

Neue Monomere auf Quinolinonbasis für die
Entwicklung hochbrechender Polymere für die
Ophthalmologie

Dissertation

Zur Erlangung des Grades Doktor der Naturwissenschaften

Doctor rerum naturalium

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Simon Thomas Helmstetter

aus Miltenberg/Main

Marburg 2016

Abgabe der Arbeit: 29.07.2016

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

als Dissertation angenommen: 01.09.2016

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.09.2016

Erstgutachter: Prof. Dr. Norbert Hampp

Zweitgutachter: Prof. Dr. Andreas Greiner

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden in dieser Arbeit acht neue hochbrechende Monomere dargestellt. Von diesen besitzen sieben Monomere Seitengruppen, in denen Quinolinonderivate (**Q1-Q7**) zur Brechungsindexerhöhung verwendet werden. Bei diesen Monomeren wurde das Substitutionsmuster am Quinolinon, der Spacer, der das Quinolinon mit der polymerisierbaren Gruppe verbindet und die polymerisierbare Gruppe variiert. Weiterhin wurde ebenfalls ein Monomer dargestellt, das ein Chromen-2-nderivat in der Seitengruppe enthält (**S1**).

Bisher sind keinerlei Monomere dieses Aufbaus mit Chromen-2-onen und Quinolinonen für ophthalmologische Zwecke bekannt.

Aus diesen Monomeren wurden Homopolymere hergestellt, die Brechungsindices bis $n_D = 1,685$ aufweisen. Da die Glasübergangstemperaturen der Homopolymere für die Anwendung in Intraokularlinsen zu hoch und die ABBE-Zahlen zu niedrig sind, wurden Copolymere hergestellt.

Anhand der Eigenschaften binärer Copolymere wurden lineare Zusammenhänge zwischen Monomerverhältnis und Brechungsindex, sowie für die Glasübergangstemperatur gezeigt. Für die ABBE-Zahl konnte eine näherungsweise lineare Abhängigkeit gezeigt werden.

Anhand dieser mathematischen Beziehungen wurden die Eigenschaften ternärer Copolymere berechnet. Aus diesen Berechnungen gingen Copolymer-Zusammensetzungen hervor, die für die Darstellung von Intraokularlinsen geeignet sind. Aus diesen möglichen Mischungen wurden zwei Mischungen zur Herstellung ternärer Copolymere ausgewählt, hergestellt und charakterisiert. Die vorhergesagten Eigenschaften trafen für den Brechungsindex sehr gut zu, für die Glasübergangstemperatur in zufriedenstellendem Maße und für die ABBE-Zahl mäßig gut. Daher wurde die theoretische Berechnung der ABBE-Zahl weiter optimiert, so dass diese ebenfalls zuverlässig vorhergesagt werden kann.

Beide Materialien wurden weiterhin hinsichtlich ihres Absorptionsverhaltens, ihrer Lichtechtheit und hinsichtlich ihres Glistening-Verhaltens untersucht.

Das Material **M1** besitzt eine „gute“ Lichtechtheit (Blauwollskala > 4), zeigt kein Glistening und ist im sichtbaren Bereich des Lichts transparent. Der Brechungsindex beträgt $n_D = 1,592$, die Glasübergangstemperatur $T_g = 24$ °C und die ABBE-Zahl $v_{ABBE} = 28$, wodurch die Anforderungen an ein IOL-Material nicht gänzlich erfüllt wurden. **M2** erfüllt zwar alle Anforderung hinsichtlich n_D , T_g , und v_{ABBE} , zeigt jedoch starkes Glistening und dessen Lichtechtheit ist als problematisch anzusehen und ist somit nicht als IOL-Material geeignet.

Es wurden jedoch Möglichkeiten aufgezeigt, bezüglich der Optimierung der Copolymeren-Zusammensetzung, die die Defizite bei **M1** beheben können. Die Nutzbarkeit von **Q2**, dem HRI-Monomer aus **M2**, als Monomer für die Herstellung von Intraokularlinsen ist zwar in einem anderen Copolymer denkbar, kann aber nicht als sicher prognostiziert werden.

Zusammenfassend sind das Monomer **Q1** und damit auch die Stoffklasse der Quinolinone grundsätzlich geeignete Strukturen, um daraus Polymere für hochbrechende, ophthalmologische Materialien zu entwickeln und herzustellen.

ABSTRACT

In this work eight novel high refractive index monomers were synthesized. Seven of them contain Quinolinone-derivates **Q1** - **Q7**, in order to increase refractive indices in their side-chain. These monomers vary in substitution of the quinolinone, spacer and polymerizable group. Furthermore, a monomer containing a chromen-2-one (**S1**) in its side-chain was synthesized

So far, no monomers of this structure containing quinolinone or chromen-2-one are known for ophthalmic application.

Homopolymers were confected of the new monomers, having refractive indices up to $n_D = 1.685$. Glass transition-temperatures of the homopolymers were beyond the figure of merit for intraocular lens application, ABBE-numbers also understate requirements. Therefore, copolymers of the new monomers were synthesized.

By examination of the properties of binary copolymers linear, correlations between percentage of monomers and refractive index respectively glass-transition temperature were found. For ABBE-number an approximately linear correlation between ABBE-number and percentage of the monomers was found.

These relations were used in order to calculate properties of ternary copolymers. Mixtures were determined which provide suitable materials for manufacturing of intraocular lenses. Two of these mixtures were chosen, and the polymers synthesized and characterized. Predicted values for refractive index were very precise, for glass-transition temperature satisfactory and for ABBE-number sufficient. Especially prediction of ABBE-number was not optimal. Therefore a more sophisticated method for its prediction was developed. The use of this method enables reliable prediction of ABBE-number.

Moreover, both materials were examined concerning absorption, light stability and glistening. Material **M1**, containing **Q1**, possesses a good light stability, does not show glistening and is transparent at visible wavelengths. Its refractive index is $n_D = 1.592$, glass-transition-temperature $T_g = 24$ °C and ABBE-number $v_{ABBE} = 28$. This is why the specifications of an IOL-material were not achieved. **M2**, containing **Q2**, fulfills all requirements concerning n_D , T_g , and v_{ABBE} , but its light stability and glistening-behavior exclude the use of **M2** as a material for IOLs. Proposals were made in order to rectify the deficits of **M1**. Also for monomer **Q2** suggestions were made in order to enable its use as a monomer for IOL manufacture.

In conclusion **Q1** can be seen as a new monomer for ophthalmic application. Hereby a new application for the Quinolinone-structure was found.

Aus dieser Arbeit wurden folgende Ergebnisse vorab publiziert:

Simon Helmstetter, Thorben Badur, Norbert Hampp, *High-Refractive Quinolinone-Based Polymers for Ophthalmic Devices*. Journal of Polymer Research 2016, Manuskript eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde von Oktober 2012 bis Juli 2016 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hampp angefertigt.

„Beim Erforschen und Versuchen
Hört man auch die Frömmsten fluchen“

(Prof. Dr. Hans-Jürgen Quadbeck-Seeger)

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Ich versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation:

Neue Monomere auf Quinolinonbasis für die Entwicklung hochbrechender Polymere für die Ophthalmologie

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet sowie die Dissertation in der vorliegenden oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Simon Thomas Helmstetter

Lebenslauf von Simon Thomas Helmstetter

Persönliche Angaben

Name: Simon Thomas Helmstetter
Geburtsdatum: 15.10.1985
Geburtsort: Miltenberg a. M.
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet

Ausbildung

- Seit 10/2012 Promotion am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg bei Herrn Prof. Dr. Hampp mit dem Thema: *Neue Monomere auf Quinolinonbais für die Entwicklung hochbrechender Polymere für die Ophthalmologie*
- 10/2009 – 9/2012 Masterstudiengang Chemie mit Spezialisierung Makromolekulare Chemie an der Philipps-Universität Marburg, Titel der Masterarbeit: *Synthese und Eigenschaften von Polypropylensulfid-stabilisierten Gold-Nanopartikeln* (Abschlussnote: 12,5 Punkte; „sehr gut“; Abschluss: Master of Science)
- 10/2006 – 9/2009 Bachelorstudiengang Chemie an der Philipps-Universität Marburg, Titel der Bachelorarbeit: *Reaktivitätsstudien an Cyclopentadienylphosphazenen- Constrained-Geometry-Komplexen des Yttriums und Samariums* (Abschlussnote: 10,5 Punkte; „gut“; Abschluss: Bachelor of Science)
- 9/1996 - 6/2006 Johannes-Butzbach-Gymnasium Miltenberg, (Abschlussnote: 2,1; „gut“, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife)
- 9/1992 - 7/1996 Volksschule Bürgstadt

DANKSAGUNG

Folgenden Personen gilt mein Dank:

Herrn Prof. Dr. Hampp für das interessante Thema sowie für die Betreuung meiner Doktorarbeit und die Erstellung des Erstgutachtens.

Herrn Prof. Dr. Greiner für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Thorben Badur und Christian Dams für die gute Zusammenarbeit über die letzten Jahre.

Meinen Vertiefern und Bachelor-Studenten Katrin Gilbert, Steffen Reich, Christian Dams, Nikolai Bieniek, Sarina Becker und Philipp Wegner für ihre Mitarbeit.

Der Arbeitsgruppe Hampp für die freundliche Aufnahme und das gute Arbeitsklima in den letzten Jahren.

Den Mitarbeitern der Service-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg für die stets unkomplizierte Zusammenarbeit bei der Versorgung mit Verbrauchsmaterialien und Chemikalien, Analysen und Anfertigung von Labormaterial.

Meiner Frau Laura und Tochter Viktoria für die Geduld mit mir während der Erstellung dieser Arbeit.

Meinen Eltern, die mir mein Chemiestudium erst ermöglicht haben.

| | |
|---|----|
| 1. INHALTSVERZEICHNIS | |
| 1. INHALTSVERZEICHNIS | 1 |
| 2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 4 |
| 3. VERBINDUNGSVERZEICHNIS | 7 |
| I. EINLEITUNG | 11 |
| II. THEORETISCHER HINTERGRUND | 13 |
| II.1 Typen von Intraokularlinsenmaterialien | 13 |
| II.1.1 Siloxanpolymere | 13 |
| II.1.2 Hydrophile Acrylatmaterialien | 15 |
| II.1.3 Hydrophobe Acrylatmaterialien | 16 |
| II.2 Hochbrechende Polymere | 19 |
| II.3 Heteroatomabkömmlinge des Cumarins | 26 |
| III. HYPOTHESE UND AUFGABENSTELLUNG | 32 |
| IV. ERGEBNISSE UND DISKUSSION | 33 |
| IV.1 Synthese der Monomere | 33 |
| IV.1.1. Darstellung von 6-((4-Methyl-2-oxo-2 <i>H</i> -thiochromen-7-yl)oxy)- hexylacrylat (S1) | 34 |
| IV.1.2 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylmethacrylat (Q1) | 36 |
| IV.1.3 Darstellung der Monomere 6-((1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2- dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexyl-methacrylat (Q2) und 6-((1-Benzyl-4- phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexyl-acrylat (Q3) | 39 |
| IV.1.4 Darstellung von 2-(2-((1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7- yl)oxy)ethoxy)ethylacrylat (Q4) | 41 |
| IV.1.5 Darstellung von 6-((1-Benzyl-2-oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7- yl)oxy)hexylmethacrylat (Q5) | 42 |
| IV.1.6 Darstellung von 6-((1-Methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7- yl)oxy)hexylmethacrylat (Q6) | 44 |
| IV.1.7 Darstellung von 6-(7-(Benzyloxy)-2-oxo-4-phenylquinolin-1(2 <i>H</i>)- yl)hexylmethacrylat (Q7) | 46 |
| VI.2 Darstellung und Eigenschaften der Homopolymere | 47 |
| IV.3 Binäre Copolymere | 55 |
| IV.4 Vorschläge für IOL-Materialien | 61 |
| V. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK | 71 |

| | |
|---|-----------|
| VI. EXPERIMENTELLER TEIL | 74 |
| VI.1 Materialien und Methoden | 74 |
| VI.2 Durchgeführte Synthesen | 77 |
| VI.2.1 6-Brom-hexan-1-ol | 77 |
| VI.2.2 2-(2-Bromethoxy)ethan-1-ol | 78 |
| VI.2.3 7-Methoxy-4-methyl-2 <i>H</i> -thiochromen-2-on (3) | 79 |
| VI.2.4 7-Hydroxy-4-methyl-2 <i>H</i> -thiochromen-2-on (4) | 81 |
| VI.2.5 7-((6-Hydroxyhexyl)oxy)-4-methyl-2 <i>H</i> -thiochromen-2-on (5) | 82 |
| VI.2.6 6-((4-Methyl-2-oxo-2 <i>H</i> -thiochromen-7-yl)oxy)hexylacrylat (S1) | 84 |
| VI.2.7 7-Hydroxy-4-phenylquinolin-2(1 <i>H</i>)-on (8) | 86 |
| VI.2.8 4-Phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat (9) | 88 |
| VI.2.9 1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat (10) | 89 |
| VI.2.10 1-Benzyl-7-hydroxy-4-phenylquinolin-2(1 <i>H</i>)-on (11) | 91 |
| VI.2.11 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylmethacrylat (Q1) | 93 |
| VI.2.12 1-Benzyl-7-((6-hydroxyhexyl)oxy)-4-phenylquinolin-2(1 <i>H</i>)-on (12) | 95 |
| VI.2.13 6-((1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexyl-methacrylat (Q2) | 96 |
| VI.2.14 6-((1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylacrylat (Q3) | 98 |
| VI.2.15 2-(2-((1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)ethoxy)ethylacetat (13) | 100 |
| VI.2.16 1-Benzyl-7-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)-4-phenylquinolin-2(1 <i>H</i>)-on (14) | 102 |
| VI.2.18 7-Hydroxy-4-methylquinolin-2(1 <i>H</i>)-on (16) | 106 |
| VI.2.19 2-Oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat (17) | 107 |
| VI.2.20 1-Benzyl-2-oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat (18) | 108 |
| VI.2.21 1-Benzyl-7-((6-hydroxyhexyl)oxy)-4-methylquinolin-2(1 <i>H</i>)-on (19) | 109 |
| VI.2.22 6-((1-Benzyl-2-oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylmethacrylat (Q5) | 110 |
| VI.2.23 7-Methoxy-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1 <i>H</i>)-on (20) | 112 |
| VI.2.24 7-Hydroxy-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1 <i>H</i>)-on (21) | 114 |
| VI.2.26 6-((1-Methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylmethacrylat (Q6) | 116 |
| VI.2.27 7-(Benzyloxy)-4-phenylquinolin-2(1 <i>H</i>)-on (23) | 118 |
| VI.2.28 7-(Benzyloxy)-1-(6-hydroxyhexyl)-4-phenylquinolin-2(1 <i>H</i>)-on (24) | 119 |

| | |
|--|------------|
| VI.2.29 6-(7-(Benzyloxy)-2-oxo-4-phenylquinolin-1(2 <i>H</i>)-yl)hexylmethacrylat (Q7)..... | 121 |
| VI.3 Polymerisation..... | 123 |
| VI.3.1 Allgemeine Vorgehensweise..... | 123 |
| VI.3.2 Homopolymere..... | 124 |
| VI.3.3 Copolymere | 125 |
| VII. LITERATURVERZEICHNIS | 127 |

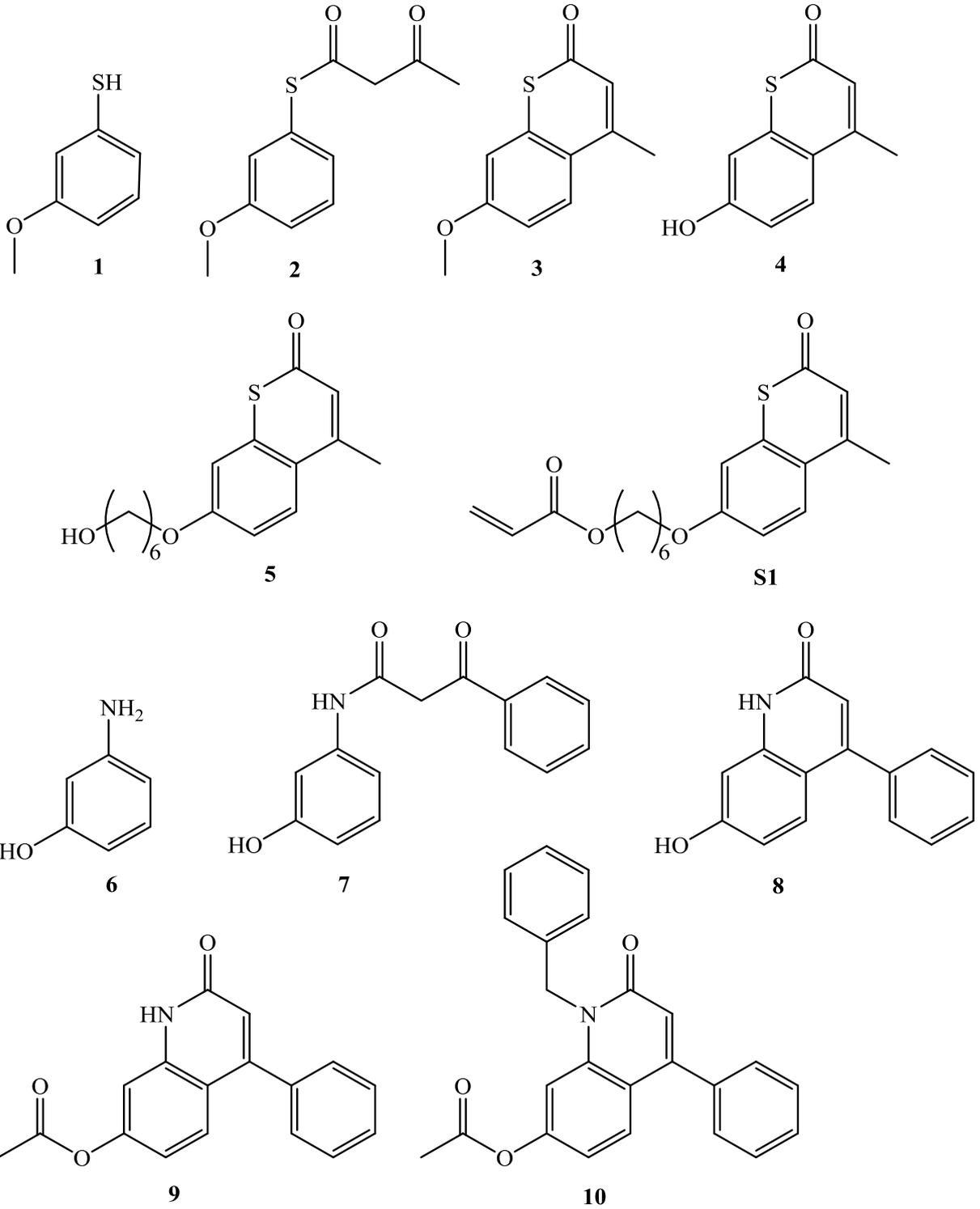
2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

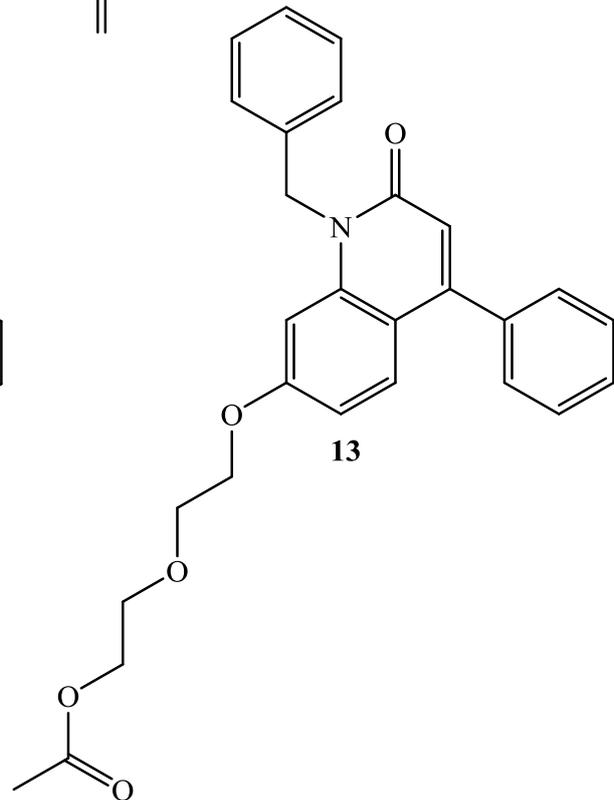
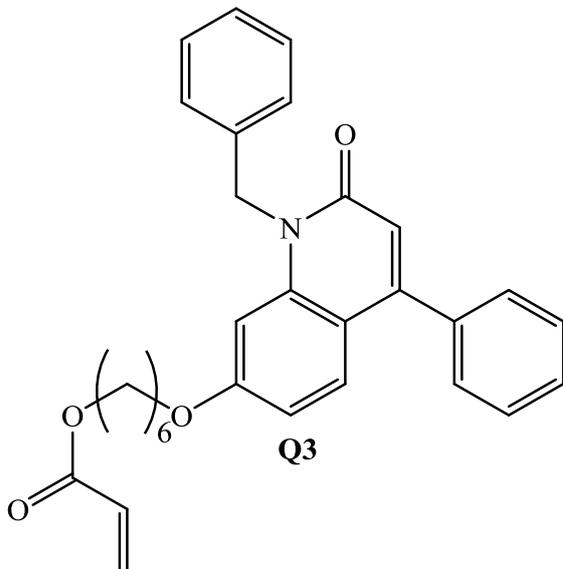
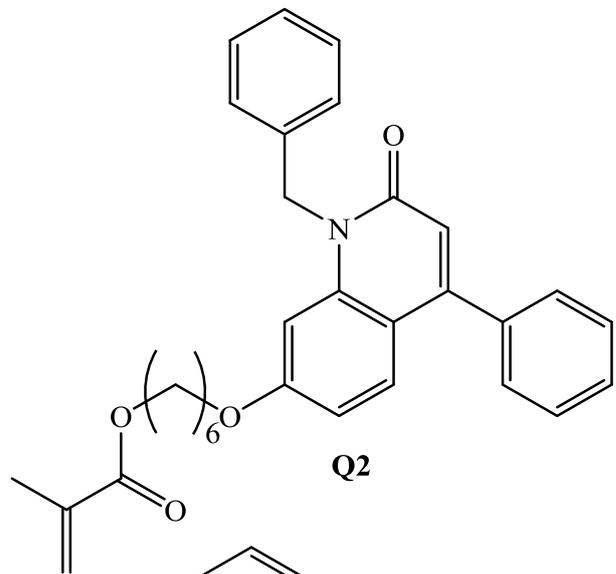
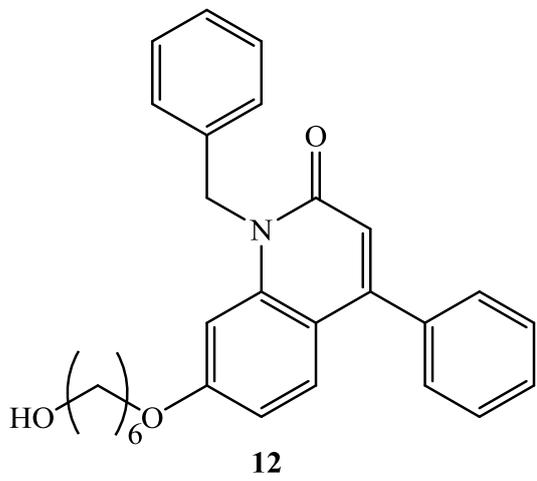
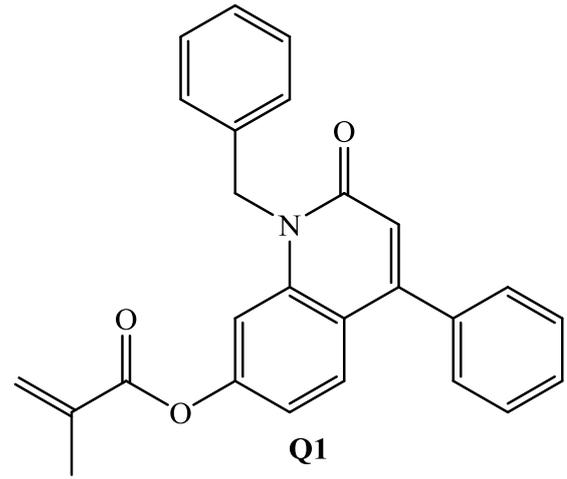
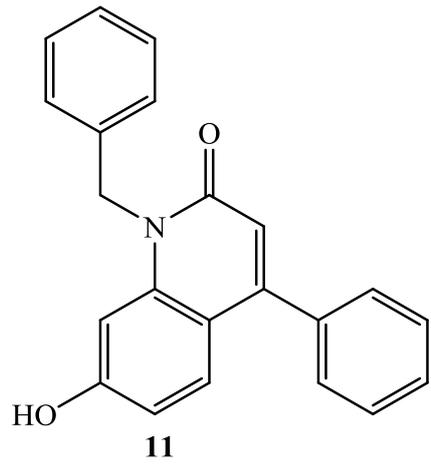
| | |
|-------------------|---|
| % | Prozent |
| λ | Wellenlänge |
| ρ | Dichte |
| τ | Transmission |
| v_{ABBE} | ABBE-Zahl |
| AACl | Acryloylchlorid |
| abs. | absolut |
| anh. | anhydrous (<i>engl.</i> : wasserfrei) |
| -Bn | Benzyl |
| BnA | Benzylacrylat |
| BnMA | Benzylmethacrylat |
| bzw. | beziehungsweise |
| °C | Grad Celsius |
| CMOS | Complementary metal-oxide-semiconductor (<i>engl.</i> ; sich ergänzender Metall-Oxid-Halbleiter) |
| CP (X ;Y) | Copolymer aus X mit dem Anteil Y in %. Das zweite Comonomer ist im Text angegeben |
| CQ | Campherchinon |
| d | Tag |
| <i>d</i> | Duplett |
| DCM | Dichlormethan |
| <i>dd</i> | Duplett vom Duplett |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DSC | Differential scanning calorimetry (<i>engl.</i> : dynamische Differentialkalorimetrie) |
| EA | Ethylacrylat |
| E4DB | Ethyl-4-dimethylaminobenzoat |
| EGDMA | Ethylenglycolmethacrylat |
| EGPEA | Ethylenglycolphenyletheracrylat |
| EI | Electron Impact (<i>engl.</i> : Elektroneneinschlag) |

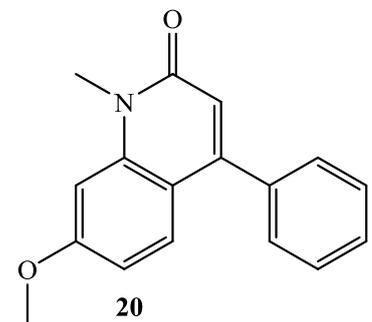
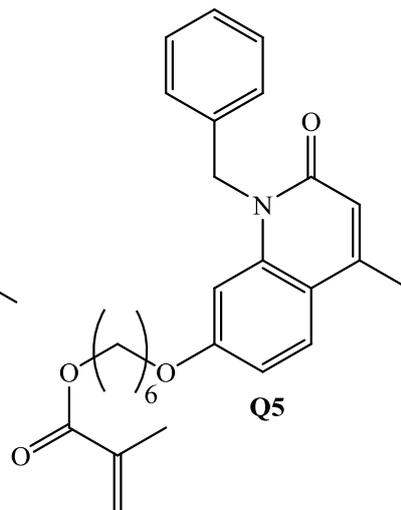
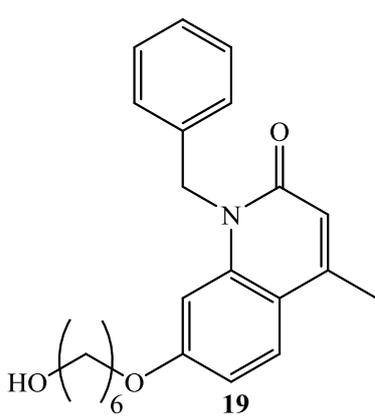
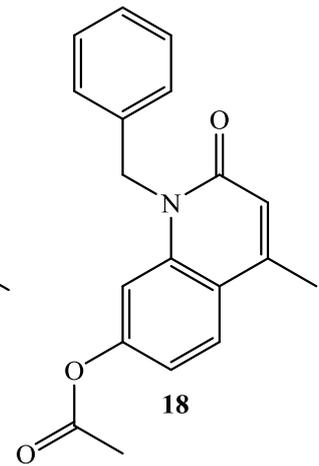
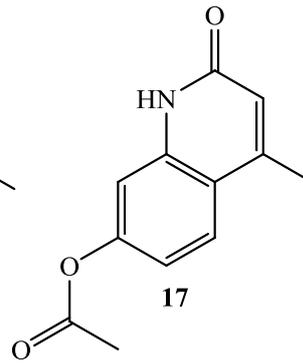
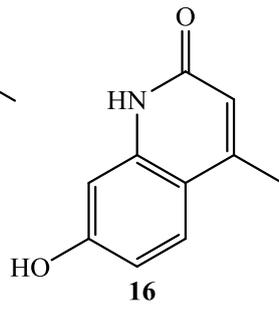
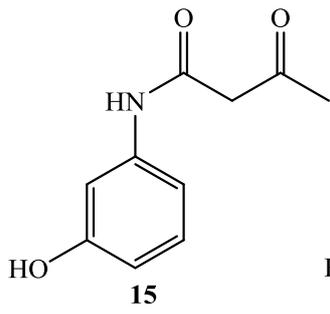
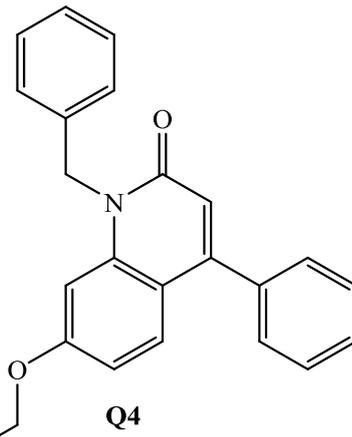
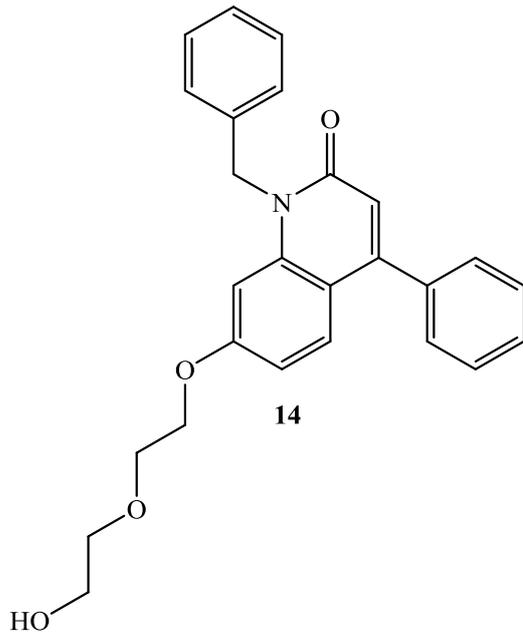
| | |
|----------|---|
| EMA | Ethylmethacrylat |
| engl. | englisch |
| eq | Äquivalent |
| ESI | Elektrospray Ionisation (<i>engl.</i> : Elektrospray Ionisierung) |
| g | Gramm |
| h | Stunde |
| HEMA | Hydroxyethylmethacrylat |
| HFIPMA | Hexafluorisopropylmethacrylat |
| HP (A) | Homopolymer von A |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography (<i>engl.</i> : Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) |
| HRI | high refractive index (<i>engl.</i> : hoher Brechungsindex) |
| Hz | Hertz (1 s^{-1}) |
| iDA | iso-Decylacrylat |
| IOL | Intraokularlinse |
| IR | Infrarot |
| K | Kelvin |
| kat. | katalytisch |
| L | Liter |
| LCST | Lower Critical Solution Temperature (<i>engl.</i> : Untere Kritische Lösungstemperatur) |
| LED | Light-Emitting Diode (<i>engl.</i> : Lichtemittierende Diode/ Leuchtdiode) |
| M | molare Masse |
| <i>m</i> | Multiplett |
| m | Meter |
| m- | Milli- |
| M | molar |
| MACI | Methacryloylchlorid |
| Me | methyl |
| MeOH | Methanol |
| MHz | Megahertz |
| min | Minute |
| mol | Mol |
| n_D | Brechungsindex bei Natrium-D-Linie (589 nm) |

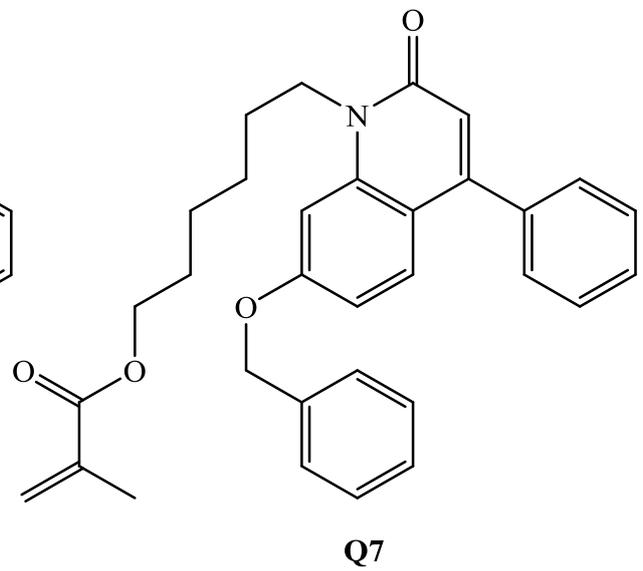
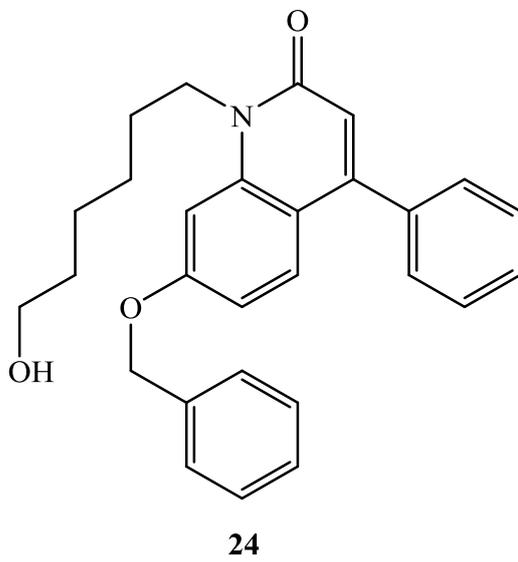
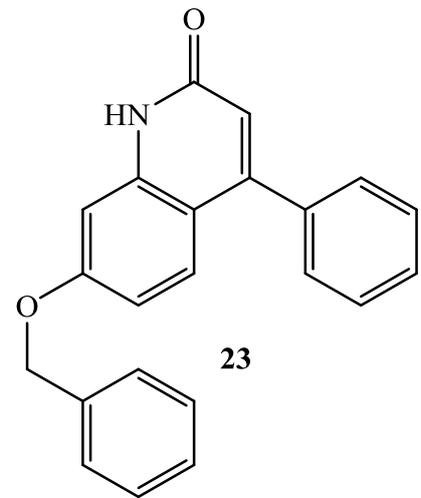
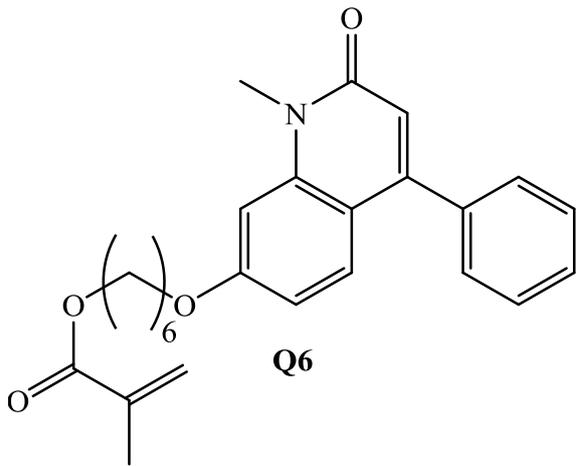
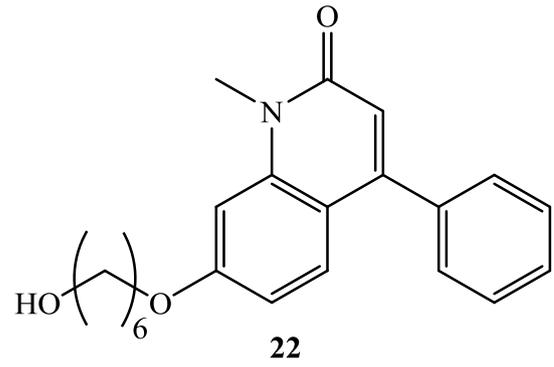
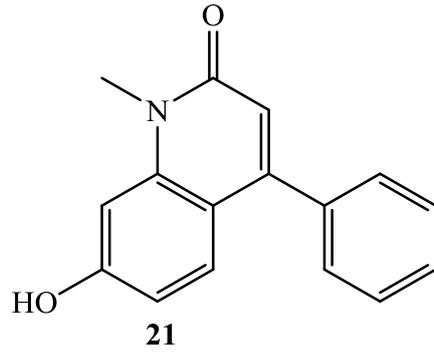
| | |
|--------------|---|
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance (<i>engl.</i> Kernmagnetische Resonanz) |
| NVP | <i>N</i> -Vinylpyrrolidon |
| PEA | 2-Phenylethylacrylat |
| PEGPEA | Polyethylenglycolphenyletheracrylat |
| PEMA | 2-Phenylethylmethacrylat |
| PG | polymerisierbare Gruppe |
| PPA | Polyphosphoric acid (<i>engl.</i> : Polyphosphorsäure) |
| ppm | parts per million (<i>engl.</i> : Teile pro eine Million) |
| RT | Raumtemperatur |
| <i>s</i> | Signulett |
| <i>s</i> (b) | Singulett (breit) |
| <i>s</i> | Sekunde |
| s.o. | siehe oben |
| s.u. | siehe unten |
| <i>t</i> | Triplett |
| TFEMA | Trifluorethylmethacrylat |
| T_g | Glasübergangstemperatur |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TRIS | Tris(trimethylsiloxy)silylpropylmethacrylat |
| UV | ultraviolett |
| V | Volumen |
| Vis | sichtbares Licht |
| v.l.n.r. | von links nach rechts |
| v.o.n.u. | von oben nach unten |
| vollst. | vollständig |
| x z.B. 3x | Mal z.B. 3 Mal |
| z.B. | zum Beispiel |

3. VERBINDUNGSVERZEICHNIS









I. EINLEITUNG

Der Katarakt, oder zu Deutsch, der graue Star ist weltweit die häufigste Ursache für Erblindung. Im Jahr 2010 betrug der Anteil, der am Grauen Star Erblindeten 33,4% der Neuerblindungen.^[1] Die Ursachen für eine Katarakterkrankung sind vielfältig wie zum Beispiel Galactosämie, einem Mangel oder Fehlen der Enzyms Galactotransferase, Diabetes, Hitzeeinwirkung, Strahlung, insbesondere UV-B-Strahlung oder schlicht das Alter.^[2]

All diese Faktoren bewirken eines: eine Trübung der natürlichen Linse im Auge. Auf molekularer Ebene findet eine Phasenseparation der Proteinstränge in der Linse statt.^[3] Die verschiedenen Domänen besitzen unterschiedliche Brechungsindices, weshalb einfallendes Licht an der Phasengrenze gestreut wird und nicht mehr auf die Netzhaut gelangt. Die Folge ist, dass die betroffene Person auf diesem Auge nur eingeschränkt oder überhaupt nichts mehr sieht (siehe *Abbildung 1*).



Abbildung 1: Auge mit Katarakt.^[4]

Der Katarakt als Alterserscheinung, ist in den westlichen Industrieländern aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung ein immer häufiger werdendes Leiden. Im Jahr 2010 wurden in den USA 1,6 Millionen, in Frankreich 250.000 und in Deutschland 350.000 Kataraktoperationen durchgeführt.^[5]

Bereits vor 3000 Jahren wurden Kataraktpatienten behandelt. Beim sogenannten Starstich wurde die eingetrübte Linse mit einer Nadel aus der optischen Achse des Auges gedrückt, so dass wieder Licht auf die Netzhaut fallen konnte. Diese Operationstechnik wurde bis ins 20. Jahrhundert praktiziert und verbessert. Um den Brechkraftverlust im Auge auszugleichen, der durch die Entfernung der Linse eintritt, erhielt der Patient nach der Behandlung sogenannte

Stargläser. Deren Gläser hatten eine Stärke von etwa +11 Dioptrien und waren dementsprechend dick und unansehnlich.^[6]

Man suchte bereits sehr früh nach Abhilfe. Im Jahr 1795 wurden erste synthetische Intraokularlinsen implantiert. Diese wurden aus Glas gefertigt und waren daher entsprechend schwer, weshalb diese nach der Operation ins Augenninnere fielen und somit nutzlos waren.^[7]

Etwa 150 Jahre später, am 29.11. 1949, implantierte Sir Harold RIDLEY die erste künstliche IOL aus Polymethylmethacrylat, was den Beginn der modernen Kataraktchirurgie markierte.^[8]

Heutzutage erfolgt die Behandlung eines Kataraktauges immer noch auf chirurgische Art und Weise (siehe *Abbildung 2*).

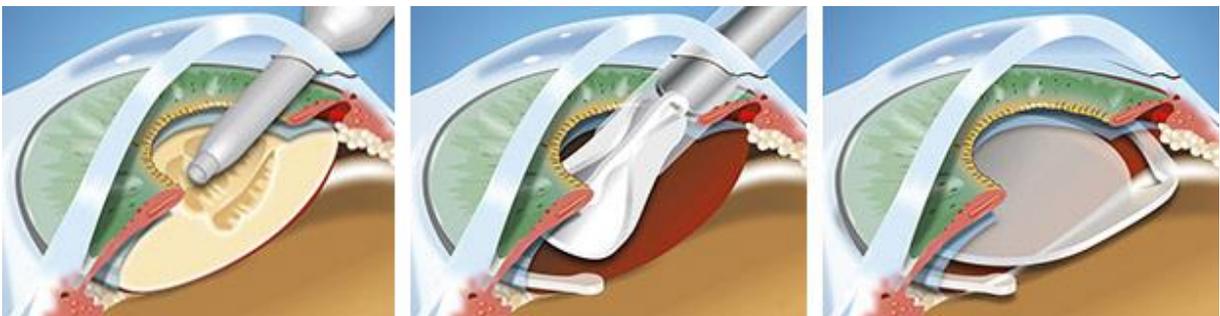


Abbildung 2: Verlauf einer Kataraktoperation: v.l.n.r.: Entfernen der getrübbten, natürlichen Linse; Einbringen der IOL mittels Shooter; operiertes Auge mit IOL.^[9]

Da die IOL mit einem sogenannten *Shooter* implantiert wird, der eine Art Injektionsspritze für IOLs ist, muss diese weich sein, damit die IOL die Applikation unbeschadet übersteht. Neben IOLs, die die natürliche Linse des Auges ersetzen sollen, werden auch phake-IOLs implantiert. Hierbei handelt es sich um eine Linse, die vor die natürliche Linse implantiert wird, um Fehlsichtigkeit zu korrigieren.^[10] Wie in *Abbildung 2* zu erkennen ist, ist der Raum für die Implantation einer zusätzlichen Linse im Auge stark begrenzt. Hierdurch sind, um hohe Fehlsichtigkeit korrigieren zu können, Materialien mit hohen Brechungsindices notwendig, damit die phake-IOL dünn genug gefertigt werden kann, um in diesen engen Raum implantiert werden zu können.

II. THEORETISCHER HINTERGRUND

II.1 Typen von Intraokularlinsenmaterialien

Materialien für Intraokularlinsen (IOL) lassen sich in drei Typen unterteilen: Siloxanpolymere, hydrophile Acrylatpolymere und hydrophobe Acrylatpolymere. Das folgende Kapitel soll diese drei Typen vorstellen und einen Einblick in deren Aufbau und Eigenschaften geben.

II.1.1 Siloxanpolymere

Im Jahr 1989 wurde die erste faltbare, also weiche Intraokularlinse implantiert. Diese war aus Polydimethylsiloxan gefertigt.^[7] Faltbare Implantate ermöglichten kleinere Operationsnarben und machen die Kataraktoperation somit weniger invasiv.

Damit sich die Linse falten lässt und sich im Auge wieder entfaltet, muss das verwendete Polymer vernetzt sein. Das bedeutet, dass die einzelnen Polymerketten durch kovalente Bindungen miteinander verknüpft sind.

Die Herstellung eines solchen Polydimethylsiloxans kann beispielsweise in einem Zweikomponentenverfahren geschehen. Komponente A ist ein Oligodimethylsiloxan, das an den Enden trivinylfunktionalisiert ist. Komponente B ist ebenfalls ein Dimethylsiloxanoligomer, allerdings enthält dies zusätzlich noch mehr als eine Methylhydrosiloxaneinheit. Die Komponenten A und B werden mit einem Platinkatalysator in Substanz thermisch polymerisiert. Die so erhaltenen Materialien besitzen Brechungsindices von etwa $n_D = 1,41$.^[11]

Die weiteren Entwicklungsfortschritte galten der Brechkraft und den mechanischen Eigenschaften der Polysiloxane.

Um die Brechkraft der IOLs zu erhöhen wurden die Methylgruppen in der Seitenkette zum Teil durch Phenylreste oder auch Styrylreste ersetzt. Diese neuen Materialien wiesen Brechungsindices bis $n_D = 1,605$ auf.^[12,13,14]

Weitere Arbeiten befassen sich mit der Optimierung der mechanischen Eigenschaften von Silikonmaterialien, um deren Faltbarkeit sowie Entfaltungverhalten weiter zu optimieren. Dies

kann entweder durch die Auswahl geeigneter Oligovinyl- und -hydrosilane oder durch Zugabe von Kieselsäure oder pyrogener Kieselsäure erreicht werden. Jedoch hat der Zusatz der beiden letztgenannten Stoffe den Nachteil, dass das Linsenmaterial neben der gewünschten Verbesserung von Zug- und Reißfestigkeit auch steifer wird.^[15,16,17]

Neben reinen Siloxanpolymeren wurden auch Siloxanhydrogele entwickelt. Zur Herstellung dieser Materialien werden Siloxanpolymere oder -oligomere verwendet, die methacrylat- oder acrylat-funktionalisiert sind. Diese Siloxane werden mit Vinyl- oder Meth-/Acrylatmonomeren copolymerisiert. Typische Comonomere sind Hydroxyethylenglycol-methacrylat (HEMA), Tris(trimethylsiloxy)silylpropylmethacrylat (TRIS) und N-Vinylpyrrolidon (NVP). Diese Polymernetzwerke sind in der Lage, bis zu 50% Wasser aufzunehmen, was allerdings deren Brechungsindex negativ beeinflusst, welcher dann im Bereich von $n_D = 1,40$ bis 1,41 liegt.^[18,19,20,21]

II.1.2 Hydrophile Acrylatmaterialien

Bei hydrophilen Acrylatmaterialien handelt es sich um Hydrogele, also um Polymernetzwerke, die in der Lage sind Wasser aufzunehmen. Als Definition wann ein Polymer hydrophil ist, kann eine Wasseraufnahme von 10 bis 20% der Polymermasse genannt werden. Allerdings ist dieser Wert willkürlich gewählt.^[5]

Hydrogele lassen sich in chemische und physikalische Hydrogele unterteilen. Im Falle von IOL-Materialien handelt es sich um chemische Hydrogele. Das heißt die einzelnen Polymerketten sind durch kovalente Bindungen miteinander verknüpft. Das erste Hydrogel, das im biomedizinischen Bereich Anwendung fand, war Poly-2-hydroxyethylmethacrylat P(HEMA), das mit Ethylenglycolmethacrylat (EGDMA) als Vernetzer verknüpft war. Neben der genannten Methode hydrophile Monomere mit einem bifunktionalen Comonomer zu polymerisieren, können auch entsprechende hydrophile Polymere vernetzt werden oder ein Macromonomer, das mehrere polymerisierbare Gruppen enthält mit hydrophilen Monomeren copolymerisiert werden.^[22]

Die meisten hydrophilen IOLs, die heutzutage am Markt erhältlich sind, enthalten HEMA als hydrophile Komponente.^[23,24] Als Beispiele für Comonomere für hydrophile, HEMA-basierende Materialien sind Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat oder Ethoxyethylmethacrylat zu nennen.^[25,26,27] Der Wassergehalt dieser Materialien liegt bei 18 bis 25%, der Brechungsindex beträgt im hydratisierten Zustand $n_D = 1,46 - 1,47$.^[27]

Weiterhin werden hydrophile Polymere, die fluorierte Komponenten enthalten, als IOL-Materialien vorgestellt. Beispielsweise fluorierte Polyether, die an den Endgruppen methacrylatfunktionalisiert sind. Als Comonomere wurden *N*-Vinylpyrrolidon (NVP), HEMA, Tris(trimethylsiloxy)silylpropylmethacrylat (TRIS) und Hexafluoroisopropylmethacrylat (HFIPMA) verwendet.^[28] Auch über die Verwendung von Fluoroalkylacrylaten als Comonomer wird berichtet.^[29] Es ist jedoch zu erwähnen, dass der Einsatz von fluorierten Kohlenwasserstoffen in Okularlinsen deren Sauerstoffpermeabilität verbessern soll, was vor allem bei Kontaktlinsen gewünscht ist.^[28]

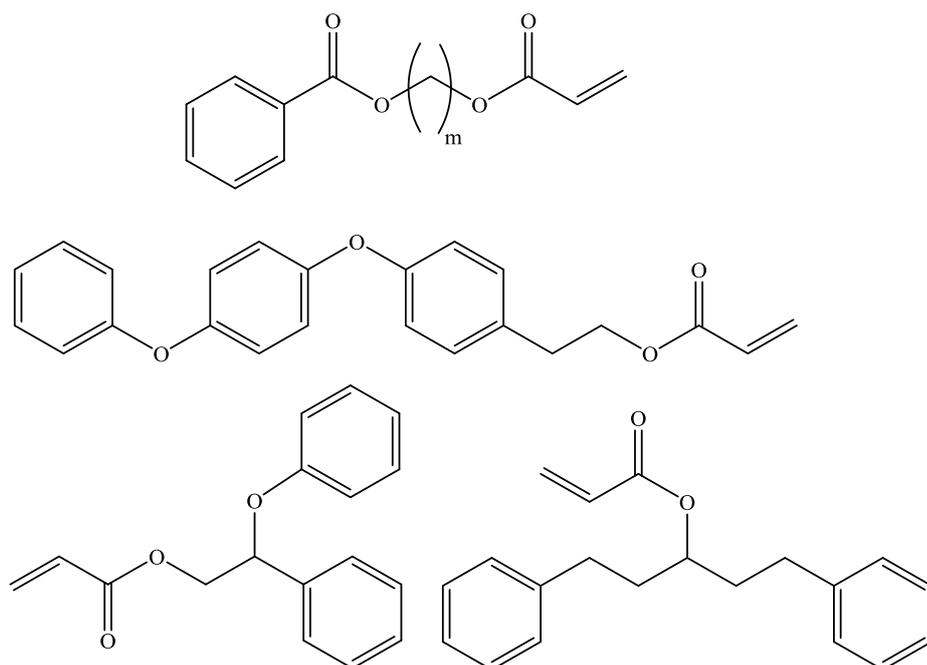
II.1.3 Hydrophobe Acrylatmaterialien

Im Gegensatz zu hydrophilen Acrylatpolymeren ist die Wasseraufnahmefähigkeit von hydrophoben Polymeren signifikant niedriger. Bei kommerziell erhältlichen Materialien liegt der Wassergehalt meist unter einem Prozent. Die Brechungsindices liegen zwischen $n_D = 1,47$ und $1,55$.^[5] Somit sind hydrophobe Acrylatpolymere die IOL-Materialien mit den höchsten Brechungsindices. Dies ermöglicht die Fertigung dünnerer IOLs, die somit auch durch kleinere Öffnungen implantiert werden können. Im kommerziellen Bereich sind die Monomere 2-Phenylethylacrylat (PEA), 2-Phenylethylmethacrylat (PEMA), Ethylacrylat (EA), Ethylmethacrylat (EMA) oder auch Trifluorethylmethacrylat (TFEMA) gebräuchliche Ausgangsstoffe für IOLs.^[24]

Sind Alkylacrylate oder -methacrylate die Hauptkomponente der Monomermischung wie z.B. *n*Butyl- oder *t*Butylacrylat, so werden niedrigbrechende Polymermaterialien erhalten ($n_D = 1,47 - 1,49$).^[30,31,32,33] Um Materialien mit mehr Brechkraft herzustellen, werden Monomere als Hauptkomponente eingesetzt, die aromatische funktionelle Gruppen enthalten, wie beispielsweise Benzyl(meth-)acrylat (Bn(M)A), PEMA oder PEA.^[34,35,36,37,38] Um die mechanischen Eigenschaften der Polymermaterialien zu verbessern, werden neben bekannten Vernetzern und Comonomeren auch Macromere wie z.B. mehrfach acrylatfunktionalisiertes Polyethylenglycol, Bis- und Monomethacryl-funktionalisiertes Polystyrol und Polysiloxane,^[34,35,37] neuartige, monomolekulare Vernetzer wie mehrfach ethoxyliertes Bisphenol A-methacrylat^[36] oder Comonomere wie Benzhydrylmethacrylat eingesetzt.^[38]

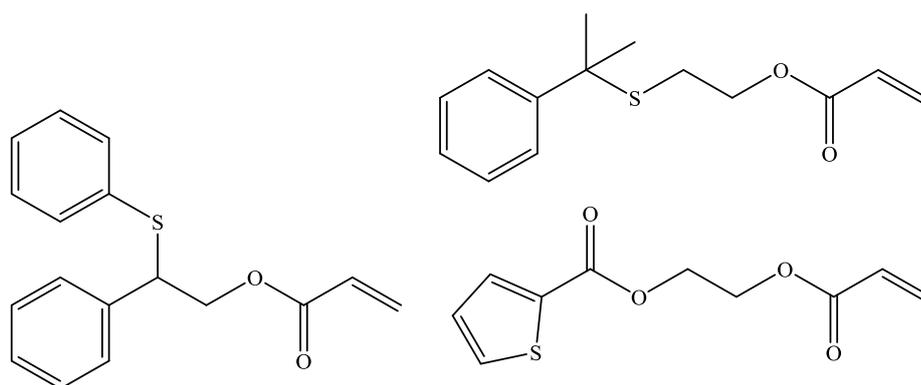
Neben bekannten Monomeren werden auch neue Monomere als Hauptkomponenten für hydrophobe Acrylat-IOLs beschrieben oder als neuartige Materialien für IOLs veröffentlicht. Deren Hauptmerkmal ist die Verknüpfung von zwei oder mehreren Phenylresten durch Etherfunktionen oder durch Alkylen- oder Alkoxygruppen (siehe *Schema 1*).^[39,40,41,42]

Die Brechungsindices der vernetzten Homopolymere betragen $n_D = 1,55$ für 2-(Benzoyloxy)ethylacrylat und für 1,5-Diphenylpentan-3-ylacrylat $n_D = 1,572$. Im Fall von 2-Phenoxy, 2-Phenethyl-acrylat wurde der Brechungsindex des Monomers mit $n_D = 1,565$ angegeben.^[39,41,42]



Schema 1: Hydrophobe Acrylatmonomere: V.o.n.u.: 2-(Benzoyloxy)ethylacrylat ($m = 2$), 2-(4-(4-Phenoxyphenoxy)phenyl)ethylacrylat, u.l.: 2-Phenoxy, 2-Phenethylacrylat, u.r.: 1,5-Diphenylpentan-3-ylacrylat.^[39,40,41,42]

Eine weitergehende Modifikation von Monomeren stellt die Einführung von Schwefel dar. Dies hat den Zweck, den Brechungsindex des IOL-Materials zu steigern. Weitere Möglichkeiten zur Brechungsindexerhöhung werden in Kapitel **II.2** vorgestellt. In *Schema 2* werden Beispiele für schwefelhaltige Monomere für die Anwendung unter anderem als IOL-Material, gezeigt.



Schema 2: links: 2-Phenyl-2-(phenylthio)ethylacrylat; r.o.: 2-(2-Phenylpropan-2-ylthio)ethylacrylat; r.u.: 2-(Thiophen-2-ylcarbonyloxy)ethylacrylat.^[39,43,44]

Stellt man aus dem in *Schema 2* rechts oben gezeigten, 2-(2-Phenylpropan-2-ylthio)ethylacrylat ein vernetztes Polymer her, besitzt dies einen Brechungsindex von $n_D = 1,57$, was dem eines

Polymers entspricht, dessen Monomer mehrere Phenylreste enthält.^[43] Vergleicht man die Brechungsindices der gezeigten schwefelhaltigen Monomere mit den Brechungsindices von deren Sauerstoffanaloga, wird deutlich, dass die Einführung von Schwefel einen beträchtlichen Brechungsindexgewinn darstellt. Im Fall von 2-Phenyl-2-(phenylthio)ethylacrylat (*Schema 2*, links) beträgt der Brechungsindex des Monomers $n_D = 1,584$, was einer Erhöhung von 0,019 verglichen mit 2-Phenoxy-2-phenethyl-acrylat entspricht.^[41,44] Im Fall von 2-(Thiophen-2-ylcarbonyloxy)ethylacrylat ($n_D = 1,531$) beträgt der Brechkraftgewinn im Vergleich zur analogen Furanverbindung $n_D = 0,033$.^[39]

Zusammenfassend lässt sich auf dem Gebiet der hydrophoben Acrylatmaterialien ein Trend zu weichen, hochbrechenden Polymeren feststellen. Die Erhöhung der Brechkraft wird hierbei entweder durch Monomere mit mehreren Phenylgruppen oder durch den Austausch von Sauerstoff durch Schwefel erreicht.

II.2 Hochbrechende Polymere

Neben der Ophthalmologie finden HRI-Materialien auch in der Technik Anwendung wie zur Verkapselung von LEDs, Mikrolinsen für CMOS-Sensoren, also in der Optoelektronik oder bei der Präparation entspiegelter Oberflächen.^[45] Es gibt jedoch keine klare Definition, ab welchem Brechungsindex von einem hochbrechendem, einem *High Refractive Index*-(HRI)-Polymer, gesprochen wird. Bei Intraokularlinsen werden Materialien ab einem Brechungsindex von $n_D = 1,53$ bis $1,55$ als HRI-Materialien bezeichnet. Bei technischen Materialien ist dies bei Brechungsindices ab $n_D = 1,6$ bis $1,65$ der Fall. Das folgende Kapitel soll die theoretischen Grundlagen der HRI-Materialien näher erläutern.

Die optische Dispersion beschreibt die Veränderung des Brechungsindex mit der Wellenlänge. Diese sollte insbesondere bei optischen Linsen möglichst gering sein, da es ansonsten nicht möglich ist, das gesamte Spektrum des sichtbaren Lichts in einem Brennpunkt zu fokussieren. Die Dispersion wird durch die ABBE-Zahl v_{ABBE} angegeben. Hierbei gilt: Je höher die ABBE-Zahl, desto geringer ist die Dispersion. Die ABBE-Zahl kann gemäß *Gleichung (1)* bestimmt werden.^[46]

$$v_{Abbe} = v_D = \frac{n_D - 1}{n_F - n_C} \quad (1)$$

Hierbei stehen die Subskripte für die Wellenlänge der entsprechenden FRAUNHOFERLINIE, bei der der jeweilige Brechungsindex n gemessen wurde: $C = 656,3$ nm, $D = 589,3$ nm, $F = 486,1$. Eine weitere Möglichkeit zur Berechnung der ABBE-Zahl ist *Gleichung (2)*.

$$v_D = \frac{6n_D}{(n_D^2 + 2)(n_D + 1)} \cdot \frac{[R_D]}{\Delta R} \quad (2)$$

Ist die Dispersion einer Linse zu hoch, kommt es zu chromatischer Aberration. Dies äußert sich im Bild, das durch diese Linse gesehen wird in Form von Farbsäumen (siehe *Abbildung 3*)



Abbildung 3: links: Bild mit Farbsäumen; rechts: Bild ohne Farbsäume.^[47]

Die molare Brechkraft ist durch R_D und die molare Dispersion durch ΔR gegeben.^[48] Betrachtet man den Quotienten der Brechungsindices in Gleichung (2), so erkennt man, dass dessen Nenner ein Polynom dritter Ordnung ist und der Zähler erster Ordnung. Dies bedeutet, dass Materialien mit höheren Brechungsindices tendenziell auch höhere Dispersion aufweisen. Durch die LORENZ-LORENTZ-Gleichung^[45,48,49,50] (3) lässt sich der Brechungsindex von Polymeren theoretisch vorherbestimmen.

$$\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} = \frac{R_D}{M} \rho = \frac{R_D}{M} \cdot \frac{M}{V_M} = \frac{R_D}{V_m} \quad (3)$$

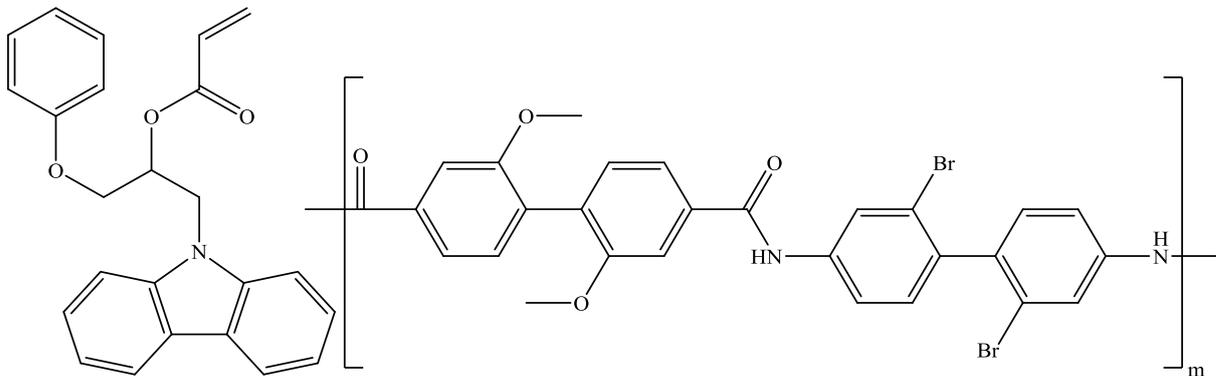
Hierbei ist n der Brechungsindex, R_D die molare Brechkraft, M die molare Masse, ρ die Dichte und V_m das molare Volumen. In Tabelle 1 sind die Molare Brechkraft R_D und molare Dispersion ΔR für ausgewählte funktionelle Gruppen angegeben.^[45,51,52]

Tabelle 1: Werte für molare Brechung R_D und molare Dispersion ΔR für ausgewählte funktionelle Gruppen und Substituenten.^[45,51,52]

| Substituent | $R_D / (\text{cm}^3/\text{mol}^{-1})$ | ΔR | Substituent | $R_D / (\text{cm}^3/\text{mol}^{-1})$ | ΔR |
|-------------|---------------------------------------|------------|-----------------|---------------------------------------|------------|
| -H | 1,100 | 0,023 | C | 2,418 | |
| -F | 0,95 | | C=C | 1,733 | 0,138 |
| -Cl | 5,967 | 0,107 | Phenyl | 25,463 | |
| -Br | 8,865 | 0,211 | Naphthyl | 43,00 | |
| -I | 13,900 | 0,482 | (C)-S(II)-(C) | 7,80 | 0,22 |
| -O(H) | 1,525 | 0,006 | (C)-S(IV)-(C) | 6,98 | 0,14 |
| -O- | 1,643 | 0,012 | (C)-S(VI)-(C) | 5,34 | -0,02 |
| =O | 2,211 | 0,057 | PH ₃ | 9,104 | |

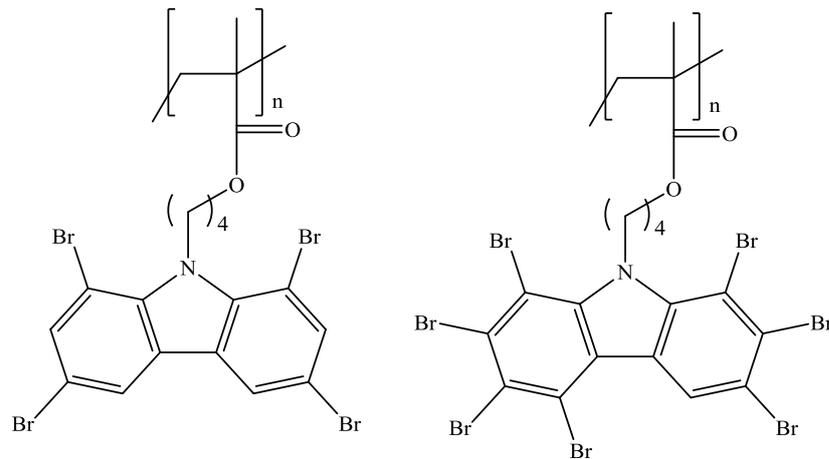
Anhand von *Tabelle 1* lassen sich geeignete funktionelle Gruppen für HRI-Materialien benennen, wie Aromaten, Halogene (außer Fluor), Schwefel und Phosphor.

Aromatische HRI-Materialien können neben Phenyl- und Naphthylresten weitere aromatische Strukturen beinhalten wie Carbazole^[53], Stilbene und/oder Biphenyl,^[54] oder auch Fullerene^[55]. Es wurden Brechungsindices von $n_D = 1,6306$ und Glasübergangstemperaturen von $T_g = 123\text{ °C}$ ^[53], $n_D = 1,69 - 2,05$ und $T_g = 180 - 225\text{ °C}$ ^[54] beziehungsweise $n = 1,748 - 1,793$ ^[55] berichtet. In *Schema 3* ist je ein Beispiel für ein Carbazol-Monomer und ein Biphenyl-basierendes Polyamid gegeben. Bei den aufgeführten Beispielen handelt es sich um farblose^[53] oder farblose bis leicht gelbe^[54] Polymere. Aufgrund der hohen Glasübergangstemperaturen handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um harte, polymere Materialien.



Schema 3: links: Carbazol-Monomer^[53]; rechts: Biphenyl-basierendes Polyamid^[54].

Durch die Einführung von Halogenen lässt sich der Brechungsindex eines Polymers signifikant erhöhen. Am Beispiel von Phenylmethacrylat- und Carbazolalkylacrylatpolymeren soll der Einfluss der Halogensubstitution verdeutlicht werden. Der Brechungsindex von Polyphenylmethacrylat beträgt $n = 1,5706$.^[56] Für das dreifach-bromierte Poly-2,4,6-tribromphenylmethacrylat wurde ein Brechungsindex von $n_D = 1,660$ ^[57], für das fünffach-bromierte Pentabromphenylmethacrylat $n_D = 1,71$ ^[57,58] berichtet. Ebenso wie bei Phenylresten wirkt sich die Bromsubstitution bei Carbazolen aus. Die in *Schema 4* auf der nächsten Seite dargestellten Carbazole besitzen Brechungsindices von $n_D = 1,67$ für das vierfach substituierte Derivat und $n_D = 1,74$ im Fall der siebenfachen Substitution, allerdings wirkt sich die Bromsubstitution ebenfalls auf die thermischen Eigenschaften aus, so erhöht sich die Glasübergangstemperatur von $T_g = 112\text{ °C}$ auf $T_g = 198\text{ °C}$.^[59]

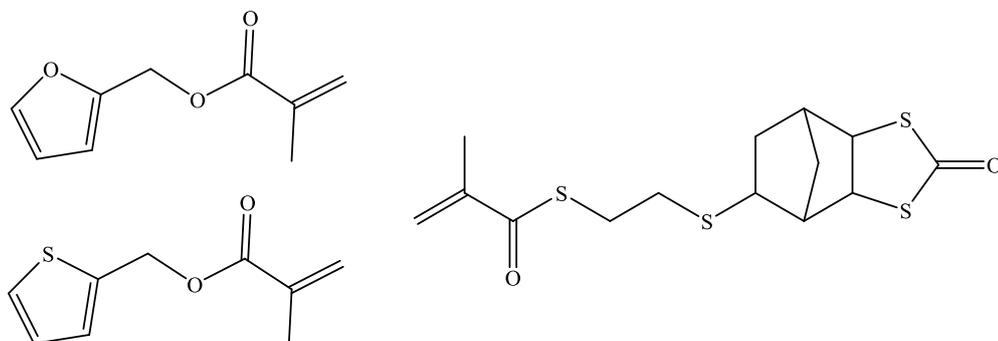


Schema 4: Bromierte Carbazolalkylacrylat-Monomere.^[59]

Es gibt mehrere Möglichkeiten Schwefel, in ein HRI-Material einzubauen: als Substituent in einem Ring, als Thioether in der Hauptkette oder der Seitenkette oder in einem Netzwerk durch Thiol-En-Reaktion.

Eine einfache Methode Schwefel in ein Polymer einzuführen ist die Funktionalisierung von Poly-4-bromstyrol oder einem Copolymer aus Polystyrol und 4-Bromstyrol mit Thiophen-2-ylborsäure durch eine SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung.^[60] Als Seitengruppe liefert Thiophen in 2-Methylthiophenmethacrylat Homopolymere, mit einem Brechungsindex von $n_D = 1,582$ und einer ABBE-Zahl von $v_{ABBE} = 37,5$.^[61] Im Vergleich mit Furfurylmethacrylat, $n_D = 1,5381$ ^[62], bei welchem Schwefel durch Sauerstoff (siehe Schema 5) substituiert ist, wird deutlich, dass die Einführung von Schwefel ein gutes Mittel zur Erhöhung der Brechkraft ist.

OKUTSU *et al.* berichteten von schwefelhaltigen Acrylat-Polymeren mit geringer Dispersion.^[63] Ein Beispiel für ein entsprechendes Monomer ist in Schema 5 gegeben. Das daraus erhaltene Homopolymer besitzt einen Brechungsindex von $n_D = 1,640$ und eine ABBE-Zahl von $v_{ABBE} = 42,1$; die Glasübergangstemperatur beträgt $T_g = 109$ °C.



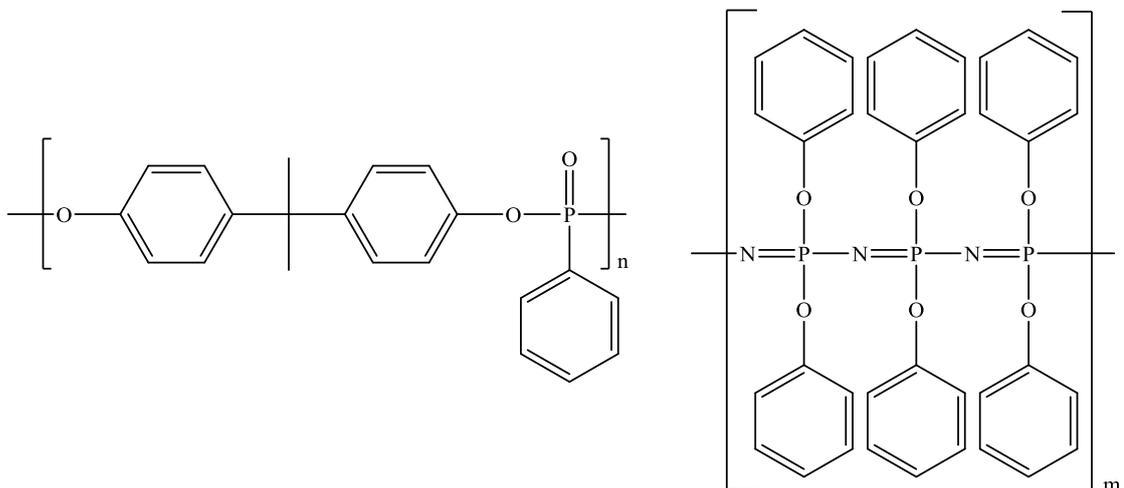
Schema 5: L.o.: Furfurylmethacrylat; r.o.: 2-Methylthiophenmethacrylat; rechts: schwefelhaltiges Acrylat-Monomer.^[61,63]

Weiterhin kann Schwefel in der Hauptkette des Polymers als Thioether oder Sulfon in ein HRI-Polymer eingebracht werden. Entsprechende Polyimide mit hohen Schwefelanteilen und Polyarensulfide sind literaturbekannt.^[64,65,66,67,68]

Vernetzte, schwefelhaltige Polymere können ebenfalls durch Thiol-En-Reaktion aus Thiolen mit Olefinen dargestellt werden. Bei dieser Art von Radikalreaktion wird ein Thiol durch Abspaltung eines Hydrogeniumradikals zum Thiylradikal umgesetzt. Dieses greift *anti-MARKOVNIKOV* an der Doppelbindung an. Diese kann z.B. vinylisch oder auch (meth-)acrylisch sein. Mit dem gebildeten Radikal der Thioetherspezies reagiert wiederum ein Thiol zum Thiylradikal.^[69] Mit dieser Methode können sowohl harte Polymernetzwerke z.B. für Brillengläser ($n_D = 1,594 - 1,609$) als auch weiche ophthalmologische Materialien mit $n_D = 1,53$ bis $1,54$ und Wasseraufnahmekapazität von bis zu 10% erhalten werden.^[70,71]

Die Einführung von Schwefel ist somit eine gute Methode zur Herstellung hochbrechender Polymere. Außerdem gibt es zahlreiche Möglichkeiten, durch die schwefelhaltige Gruppen in Monomeren oder Polymeren eingebracht werden kann.

Von Phosphonaten und Phosphazenen sind ebenfalls HRI-Materialien bekannt. Zwei Beispielverbindungen sind in *Schema 6* gezeigt.



Schema 6: links: Polyphosphonat rechts: Polydiphenylphosphazen.^[72,73,74]

Das dargestellte Phosphonat ist ein klares Polymer, das über eine SCHOTTEN-BAUMANN-analoge Synthese zugänglich ist, dessen Brechungsindex $n_D = 1,64$ und dessen Glasübergangstemperatur $T_g = 135$ °C beträgt.^[72]

Beispielhaft für aromatische Polyphosphazene wurde Polydiphenyl-phosphazene gewählt. Die Synthese erfolgt durch ringöffnende Polymerisation von Hexachlortriphosphazenen in der Hitze. Durch Umsetzung von Polydichlorphosphazenen mit dem entsprechenden Arylalkohol wird das gewünschte Polydiarylphosphazene erhalten.^[73,74]

Durch Beimischung von Nanopartikeln oder chemische Einbindung von Metallen oder Halbmetallen in die Polymermatrix, lässt sich die Brechkraft eines Polymers ebenfalls erhöhen. BAGHAT *et. al* synthetisierten aus Tetravinyl- oder Tetraallylverbindungen von Silizium, Germanium und Zinn mit Dimercaptoalkylen oder -arylen, durch Thiol-En-Reaktion, eine Reihe von Hybridmaterialien. Es wurden eher weiche Materialien ($T_g = -26 \text{ °C} - 60 \text{ °C}$) mit Brechungsindices von $n_{546nm} = 1,570 - 1,703$ bei ABBE-Zahlen von $v_{ABBE} = 45 - 24,3$ erhalten.^[75] Um formstabilere Materialien, z.B. für optische Linsen, zu erhalten wurden Zirconyl-Acrylat- und -Methacrylat-Cluster einer Polymerisationsmischung aus Tetravinylsilan oder -germanium und 1,4-Dimercaptobenzol zugesetzt. Die erhaltenen, formstabilen Materialien weisen Glasübergangstemperaturen von $T_g = 47 \text{ °C}$ bis 77 °C und Brechungsindices zwischen $n_{546nm} = 1,714 - 1,744$ auf.^[76]

Auf Grund ihrer hohen optischen Brechkraft stellen Nanopartikel eine gute und verhältnismäßig einfache Möglichkeit dar, den Brechungsindex einer Polymermatrix zu erhöhen. Jedoch stehen dem auch einige Nachteile gegenüber, Sedimentation oder Aggregation der Nanopartikel in Lösung oder die zunehmende Sprödigkeit des Hybridmaterials mit steigendem Nanopartikelanteil.^[52,76]

Allerdings lassen sich durch Nanopartikelzusatz deutlich höhere Brechungsindices über $n_D = 1,8$ ^[77] erzielen, was mit herkömmlichen Polymermaterialien kaum erreichbar ist. Ebenso lassen sich käufliche Gießharzmischungen durch Nanopartikelzugabe zu HRI-Materialien aufwerten.^[78] Hierbei sei erwähnt, dass der Brechungsindex des Komposits nicht zwangsläufig linear mit dem Nanopartikelanteil skaliert. Sobald das Matrixpolymer nicht mehr die Räume zwischen den Nanopartikeln füllen kann, nimmt der Brechungsindex von Hybridmaterialien mit steigendem Nanopartikelanteil wieder ab.^[77]

Ein weiterer Vorteil, insbesondere von Alumina-Nanopartikeln ist deren geringe optische Dispersion ($v_{Abbe} = 70$, bei $n_D = 1,768$). Hierdurch lassen sich Komposite mit Brechungsindices von $n_D = 1,58$ bzw. $1,63$ und ABBE-Zahlen von $v_{ABBE} = 55$ bzw. 53 darstellen.^[79] Zur Vollständigkeit sei noch die Existenz organometallischer HRI-Materialien erwähnt, wobei an dieser Stelle auf weiterführende Literatur verwiesen wird.^[45]

Aus den vorgestellten Arten von HRI-Materialien zeichnen sich besonders aromatische Polymere und die Einführung von Schwefel in das Polymer als vielversprechende Möglichkeiten zur Brechungsindexerhöhung von IOL-Materialien aus. Halogene führen zu einer sehr starken Erhöhung der Glasübergangstemperatur. Polyphosphazene und Polyphosphonate sind zum einen aufgrund ihrer Herstellungsweise ungeeignet, da IOL-Materialien optisch klare, vernetzte Polymere sind und daher bevorzugt in Substanz polymerisiert werden. Zum anderen sind deren Glasübergangstemperaturen signifikant zu hoch für den Einsatz als IOL-Material.

II.3 Heteroatomabkömmlinge des Cumarins

Bei Quinolin-2(1*H*)-on, das auch als Carbostyryl bezeichnet wird, und Chromen-2-on handelt es sich um das Stickstoff- beziehungsweise Schwefelanalogon des Cumarins (siehe *Abbildung 4*). Recherchiert man die Schlagworte „Coumarin“, „Quinolinone“ und „Chromenone“, so erhält man für die Suchanfrage „Coumarin“ 48613 Treffer, für „Quinolinone“ 2183 Treffer und für „Chromenone“ 950 Treffer.^[80]

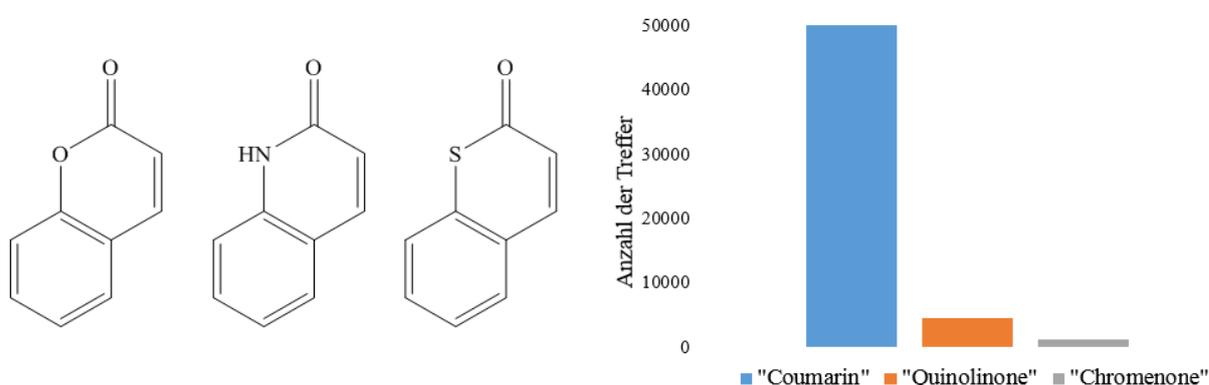
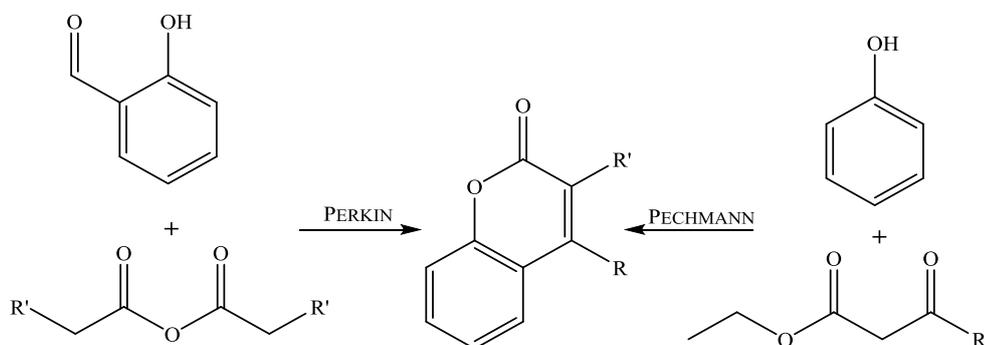


Abbildung 4: links: v.l.n.r.: Coumarin, Quinolin-2(1*H*)-on, Chromen-2-on. Rechts: Anzahl der Treffer für die jeweilige Suchanfrage.

Hieraus wird deutlich, dass Cumarine sehr gut erforscht sind. Für Quinolinone und Chromen-2-one hingegen sollte es noch zahlreiche, bisher noch nicht erforschte Anwendungen geben.

In diesem Kapitel sollen sowohl synthetische Zugänge und Anwendungen für Cumarine, Quinolinone und Chromenone vorgestellt werden.

Die gängigsten Zugänge zu Cumarinen stellen, die in *Schema 7* gezeigten Synthesen nach PERKIN und PECHMANN dar.^[81,82,84]



Schema 7: Zugang zu Cumarinen: Links nach PERKIN, rechts: nach PECHMANN.^[81,82,84]

Die Cumarinsynthese nach PECHMANN lässt sich in drei Schritte aufteilen: Umesterung, elektrophiler Angriff und Abspaltung von Wasser. Nach ROBERTSON^[81] erfolgt zunächst der elektrophile Angriff der Carbonylgruppe des β -Ketoesters, nach AHMED und DESALI^[82] wird die Reaktion durch die Umesterung eingeleitet, es folgt der elektrophile Angriff der Carbonylgruppe und zuletzt die Abspaltung von Wasser.

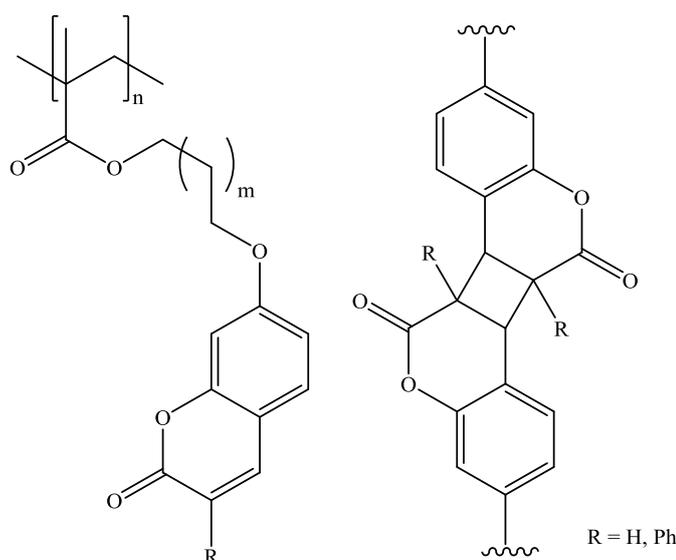
Theoretischen Berechnungen zufolge ist es auch möglich, dass mehrere Reaktionswege parallel ablaufen.^[83] Die PERKIN-Reaktion wird unter basischen Bedingungen in Anwesenheit von Natriumacetat durchgeführt. Zuerst bildet sich aus dem Carbonsäureanhydrid und dem eingesetzten Salicylaldehyd der entsprechende Arylester. Nach Ringschluss entsteht unter Abspaltung der entsprechenden Carbonsäure das Cumarin.^[84]

Die Cumarinstruktur findet sich in zahlreichen monomolekularen Verbindungen wieder, daher werden an dieser Stelle nur Anwendungen von Cumarinderivaten in Polymeren vorgestellt.

Die Anwendung von Cumarinen in Polymeren lässt sich im Wesentlichen auf drei Hauptanwendungen begrenzen: Farbstoffe und Fluoreszenzfarbstoffe^[85,86,87], photochemische (reversible) Vernetzung^[88,89,90,91] und photochemische Freisetzung eines Wirkstoffes durch Spaltung des Cumarin-Wirkstoff-Dimers. Die Anwendung als Farbstoff dient der Absorption von blauem Licht, wodurch in ophthalmologischen Materialien diese Anteile des Lichts herausgefiltert werden, um insbesondere die Netzhaut vor diesen zu schützen.^[85] In den beiden letztgenannten Anwendungsmöglichkeiten wird die Tatsache genutzt, dass sich durch 2+2-Cycloaddition Cumarin-Dimere bei verschiedenen Wellenlängen dimerisieren und spalten lassen.^[92]

Durch die Dimerisierung ändern sich die Eigenschaften des bestrahlten Materials, was in verschiedenen Anwendungen genutzt wird. Die Änderung der Löslichkeit des Polymers wird zur Einstellung der LCST in LCST-Polymeren genutzt. LCST steht für *Lower Critical Solution Temperature* und bezeichnet die Temperatur, oberhalb der ein wasserlösliches Polymer aus Wasser ausfällt; unterhalb löst es sich.^[93]

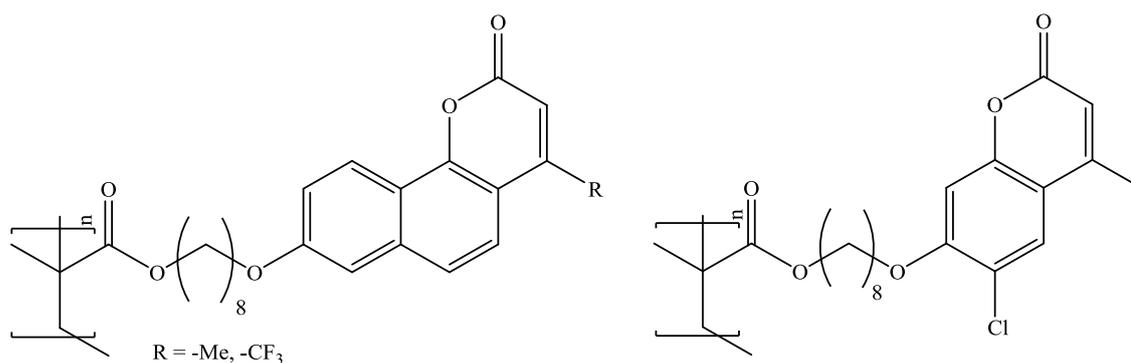
Die optischen Eigenschaften eines Cumarin-Polymers ändern sich ebenfalls durch Dimerisierung. Dies kann sowohl für optische Speichermedien^[92,94] als auch für optische Anwendungen wie Polymere mit einstellbarem Brechungsindex genutzt werden (siehe *Schema 8*, nächste Seite).^[95,96]



Schema 8: links: Polymer mit Cumarin in Seitengruppe; rechts: dimerisiertes Cumarin.^[95,96]

Diese Materialien ermöglichen es, die Brechkraft einer Linse, nachdem diese geschliffen wurde noch nachträglich um mehrere Dioptrien zu verändern.^[96]

Weiterhin wurde von SCHRAUB neben Polymeren mit einstellbaren Brechungsindices auch Vorschläge für hochbrechende, cumarinbasierende Polymere für die Ophthalmologie gemacht, von denen Beispiele in *Schema 9* dargestellt sind.^[97]

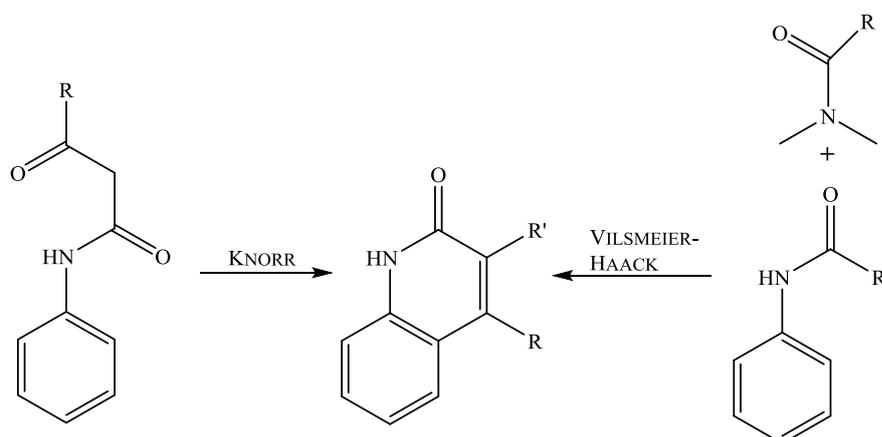


Schema 9: Vorschläge für hochbrechende Polymermaterialien.^[97]

Für die in *Schema 9* auf der linken Seite gezeigten Polymere wurden Brechungsindices von $n_{633} = 1,633$ für das 4-Methylderivat und $n_{633} = 1,605$ für das 4-Trifluormethylderivat übermittelt; die Glasübergangstemperaturen der unvernetzten Polymers betragen $T_g = 38$ °C bzw. $T_g = 39$ °C. Somit wurde gezeigt, dass Cumarinderivate potenzielle Bausteine für hochbrechende, ophthalmologische Materialien sind.

Neben Homodimeren lassen sich auch Heterodimere des Cumarins photochemisch spalten. So können Wirkstoffe photochemisch an ein cumarinhaltiges Polymer angebunden werden. Bei Bestrahlung wird das Cumarin-Wirkstoff-Dimer gespalten und der Wirkstoff freigesetzt.^[98,99]

Quinolinone oder auch Carbostyryle können durch zahlreiche Synthesewege zugänglich gemacht werden.^[100] Die Umsetzung nach KNORR (siehe *Schema 10*, links) erfolgt in zwei Schritten: Zuerst wird das Arylamin mit dem entsprechenden 3-Oxocarbonsäureester zum Aryl-3-oxocarbonsäureamid umgesetzt. In einer anschließenden Reaktion mit einer Mineralsäure, z.B. konzentrierter Schwefelsäure,^[101] wird unter Wasserabspaltung aus dem Arylamid das 2(1*H*)-Quinolinon gebildet.^[102]



Schema 10: Darstellung von 2(1*H*)-Quinolinonen. Links: nach KNORR; rechts: nach VILSMEIER und HAACK.^[102,103]

Nach VILSMEIER und HAACK (siehe *Schema 10*, rechts) wird ein Arylcarbonsäureamid mit einem *N,N*-Dimethylcarbonsäureamid und Phosphorylchlorid zum 2(1*H*)-Quinolinon umgesetzt. Hierbei stammt das Kohlenstoffatom an Position 4 aus dem *N,N*-Dimethylcarbonsäureamid.^[103]

Weitere Zugänge zu 2(1*H*)-Quinolinonen gibt es nach FRIEDLÄNDER, LAROCK, WILLIS oder durch Ringschlussmethathese.^[100,104, 105,106,107]

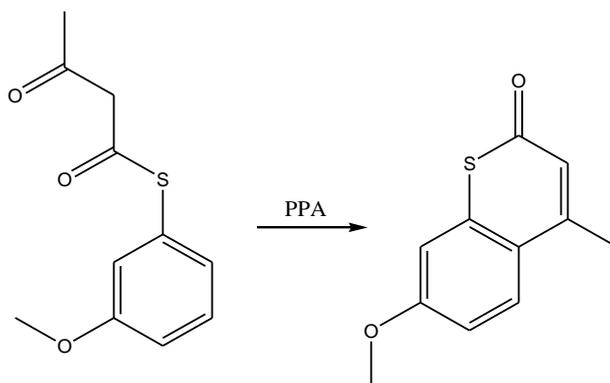
Hauptsächlich findet man Quinolinone als Strukturelement in Wirkstoffen oder Substanzen vor, deren Anwendbarkeit als Wirkstoff in Betracht gezogen wird. Dies sind beispielsweise Hemmstoffe für Enzyme^[108], Wirkstoffe gegen Kinetoplaste, die unter anderem die Schlafkrankheit auslösen^[109], Adenosin-A_{2B}-Antagonisten zur Therapie verschiedener

Krankheiten von Diabetes bis Krebs^[110] oder in den Antibiotika Deoxynymbomycin und Nymbomycin.^[111]

Quinolinone weisen eine hohe thermische Stabilität auf, weiterhin lässt sich durch *N*- und *O*-Funktionalisierung die energetische Lage von HOMO und LUMO gut einstellen. Dies macht Quinolinone zu einer interessanten Stoffklasse für Anwendungen auf dem Gebiet der Photovoltaik.^[112] Eine dieser Anwendungen ist die Nutzung von quinolinon-basierenden Ankergruppen in Farbstoff-Solarzellen.^[113]

Chromen-2-one, die auch als Thiocumarine bezeichnet werden, können auf mehreren Wegen zugänglich gemacht werden.

In einer KNORR-ähnlichen Syntheseroute, bei der zunächst mit Diketen, der 3-Oxo-butansäurethioarylester gebildet wird, welcher in Polyphosphorsäure (PPA) zum Chromen-2-on umgesetzt wird (siehe *Schema 11*). Allerdings liefert diese Syntheseroute abhängig vom Substitutionsmuster des Mercaptophenols auch Chromen-4-one.^[114,115] Neben 3-Oxocarbonsäurethioestern lassen sich ebenfalls Phenylthioester der Zimtsäure in Aluminiumchlorid zum Chromen-2-on umsetzen.^[116]



Schema 11: Darstellung von 7-Methoxy-chromen-2-on.^[114,115]

Einen PERKIN-ähnlichen Zugang stellt die mehrstufige Synthese ausgehend von Thiosalicylsäure dar. Es wird zunächst in Gegenwart von Triethylamin mit Acetanhydrid Acetylthiosalicylsäure hergestellt, welche anschließend zum Ethyl-2-(2-Acetylmercapto)-benzoylmalonat umgesetzt wird. Das 4-Hydroxy-chromen-2-on wird nach Cyclisierung und Decarboxylierung erhalten.^[117] 3-Substituierte-4-hydroxychromen-2-one sind durch

Umsetzung von Methylthiosalicylaten mit C(α)-Carbonsäureestern und Lithiumdiisopropylamid herstellbar.^[118]

Die Umsetzung von *ortho*-(*tert*Butyl)benzaldehyd mit einer aktivierten Methylenspezies liefert das entsprechende *tert*Butylthiostyrol, welches mit Polyphosphorsäure zum 3-substituierten Chromen-2-on umgesetzt wird.^[119]

Entsprechend der in *Abbildung 4* gezeigten Statistik gibt es auch ein recht begrenztes Anwendungsspektrum für Chromenone. Es konnten keinerlei Anwendungen von Chromen-2-onen in Polymeren recherchiert werden. In den 1980er-Jahren gab es Bestrebungen, Rodentizide, die Chromenon-Gruppen erhalten zu entwickeln.^[120,121] Difethialon ist ein chromenon-haltiger Wirkstoff und besitzt entzündungshemmende Wirkung, diese ist allerdings schwächer ausgeprägt als bei dessen Sauerstoffanalogon Brodifacoum.^[122] Dicomphonyl-Khellactone stellen potente HIV-1 Inhibitoren dar. PENG *et. al.* synthetisierten entsprechende Chromenon-Analoga und wiesen deren Wirksamkeit nach.^[123]

III. HYPOTHESE UND AUFGABENSTELLUNG

In Abschnitt II. wurde gezeigt, dass es möglich ist, Cumarine als Seitengruppen für hochbrechende Polymere zu nutzen. Es konnten Materialien mit hohen Brechungsindices und relativ niedrigen Glasübergangstemperaturen hergestellt werden.

Von Quinolinonen und Chromen-2-onen sind keinerlei Polymere bekannt, die als hochbrechende Materialien eingesetzt wurden oder werden.

Für hochbrechende Intraokularlinsen sind Polymere von Nöten, die sowohl über einen hohen Brechungsindex als auch über eine niedrige Glasübergangstemperatur verfügen. Dieses Anforderungsprofil bedingt, dass zahlreiche Materialien, wie halogenierte, aromatische Polymere oder auch Nanokomposite mit zu hohem Nanopartikelanteil auf Grund ihrer Steifigkeit nicht eingesetzt werden können, da diese nicht mittels eines sogenannten Shooters, einer Art Injektionsspritze für Intraokularlinsen minimalinvasiv appliziert werden können.

Es wurde auch gezeigt, dass die Einbringung von Schwefel in Polymere es ermöglicht, weiche Materialien mit hohen Brechungsindices herzustellen. Auch mit aromatischen Gruppen lassen sich Materialien darstellen, die sowohl weich sind als auch über hohe Brechungsindices verfügen.

Die Einbringung von Schwefel in ein Polymer kann sehr gut durch den Einsatz von Chromen-2-on Seitengruppen erreicht werden.

Im Gegensatz zu Cumarinen besitzen Quinolinone eine weitere Möglichkeit zur Modifikation, nämlich am Stickstoff der Lactamfunktion.

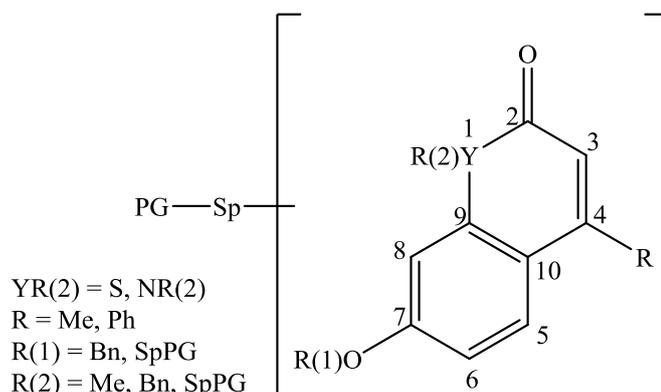
Aus diesen Gründen stellt sich die Frage, ob es möglich sei durch die Verwendung von Quinolinonen und Chromen-2-onen Monomere und aus diesen Polymere darzustellen, die als Materialien zur Fertigung von hochbrechenden Intraokularlinsen in Frage kommen. Es sollen Materialien hergestellt werden, die die folgenden Eigenschaften besitzen:

- $T_g \leq$ Körpertemperatur, besser: $\leq 20^\circ\text{C}$,
- $n_D \geq 1,58$
- $v_{\text{ABBE}} \geq 30$
- hinreichende Lichteinheit
- kein Glistening
- Transparenz im sichtbaren Bereich des Lichts, Absorption im UV-Bereich

IV. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

IV.1 Synthese der Monomere

In diesem Kapitel wird der Syntheseweg zu den einzelnen *High-Refractive-Index*- (HRI)-Monomeren beschrieben und diskutiert. Die Monomere besitzen alle einen ähnlichen Aufbau (siehe *Schema 12*) aus HRI-Gruppe, welche entweder ein Chromen-2-on- oder Quinolinonderivat ist. Die polymerisierbare Gruppe (PG) ist entweder eine Acryloyl- oder Methacryloylfunktion. Diese ist entweder über einen Spacer (Sp) oder direkt an die HRI-Gruppe angebunden. Als Spacer wurde entweder eine *n*-Hexyl- oder Ethoxyethyleinheit verwendet.



Schema 12: Allgemeine Struktur der dargestellten Monomere sowie Nummerierung der Kohlenstoffatome.

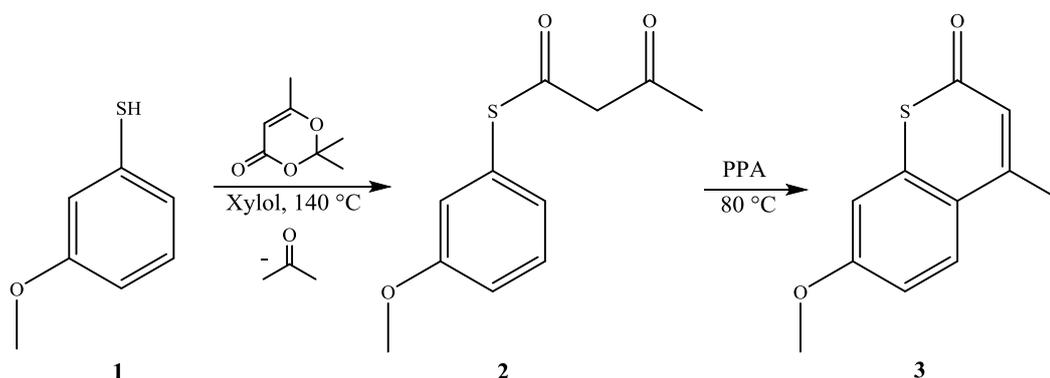
Der genaue Aufbau der dargestellten Monomere ist in *Tabelle 2* wiedergegeben.

Tabelle 2: Aufbau der dargestellten Monomere.

| Monomer | Y | R | R(1) | R(2) | Sp | PG |
|---------|---|----|------|------|-----------------|--------------|
| S1 | S | Me | SpPG | -- | <i>n</i> -hexyl | Acryloyl |
| Q1 | N | Ph | SpPG | Bn | -- | Methacryloyl |
| Q2 | N | Ph | SpPG | Bn | <i>n</i> -hexyl | Methacryloyl |
| Q3 | N | Ph | SpPG | Bn | <i>n</i> -hexyl | Acryloyl |
| Q4 | N | Ph | SpPG | Bn | ethoxyethyl | Acryloyl |
| Q5 | N | Me | SpPG | Bn | <i>n</i> -hexyl | Methacryloyl |
| Q6 | N | Ph | SpPG | Me | <i>n</i> -hexyl | Methacryloyl |
| Q7 | N | Ph | Bn | SpPG | <i>n</i> -hexyl | Methacryloyl |

IV.1.1. Darstellung von 6-((4-Methyl-2-oxo-2H-thiochromen-7-yl)oxy)-hexylacrylat (S1)

Für die Darstellung von 6-((4-Methyl-2-oxo-2H-thiochromen-7-yl)oxy)-hexylacrylat (**S1**) wurde zuerst, ausgehend von 3-Methoxymercaptophenol (**1**) das Chromen-2-on aufgebaut (siehe Schema 13).

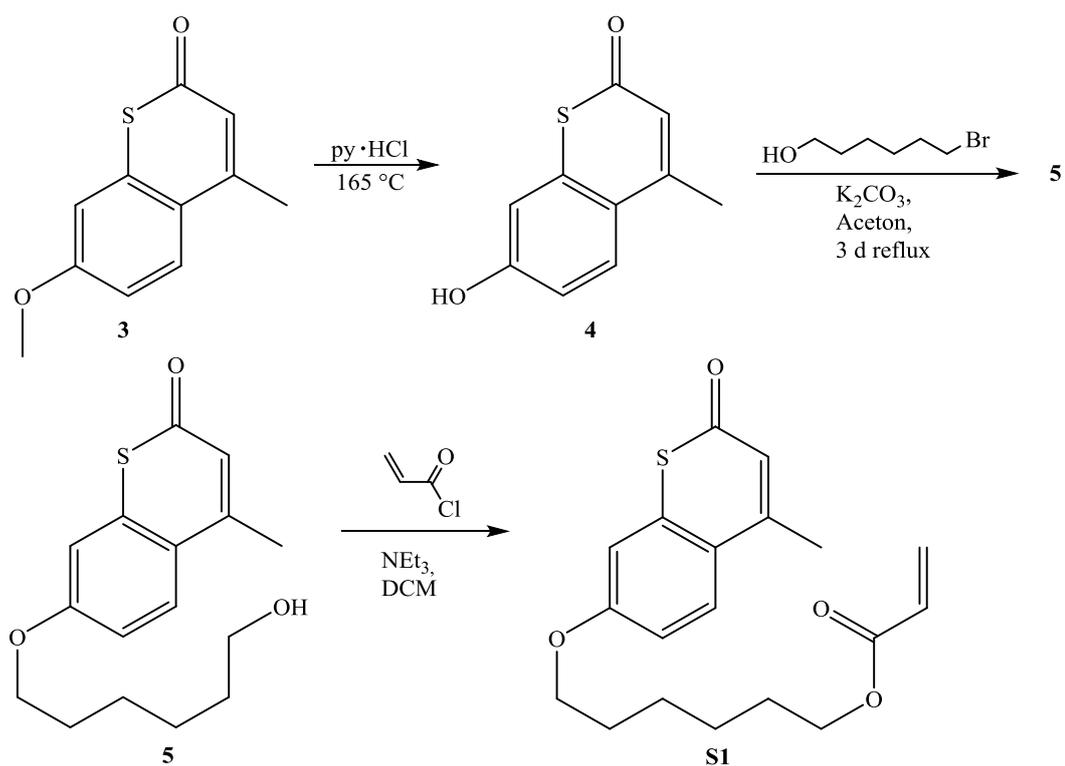


Schema 13: Synthetischer Aufbau des Chromen-2-ons.

Die Darstellung des Chromen-2-on ist eine KNORR-analoge Synthese. Zuerst wurde 3-Methoxymercaptophenol (**1**) mit 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on (Diketen-Acetonaddukt) unter Entwicklung von Aceton zum Thioester (**2**) umgesetzt. Dieser wurde in Polyphosphorsäure (PPA) unter Abspaltung von Wasser zum Chromen-2-on (**3**) cyclisiert.

Bei dieser Synthese von Chromen-2-onen nach der in *Schema 13* gezeigten Syntheseroute ist die Wahl des Kondensationsmediums für die selektive Bildung des Chromen-2-ons entscheidend. Bekannte Kondensationsmedien sind konzentrierte Schwefelsäure, Aluminiumchlorid und Polyphosphorsäure; welches das geeignete Kondensationsmedium ist, hängt vom Substitutionsmuster des Mercaptophenols ab.^[114,115]

Zur Anbringung des Spacers wurde der Methoxyether zunächst mit Pyridin-Hydrochlorid zum freien Phenylalkohol (**4**) überführt (siehe *Schema 14*, nächste Seite).^[123] An der freien arylischen Hydroxygruppe wurde durch Veretherung nach WILLIAMSON der Alkoxyspacer in die Verbindung eingeführt. Hierfür wurde **4** mit 6-Bromhexan-1-ol und Kaliumcarbonat umgesetzt. Der erhaltene Chromenoxyhexylalkohol (**5**) wurde mit Acryloylchlorid und Triethylamin in das Monomer (**S1**) überführt.



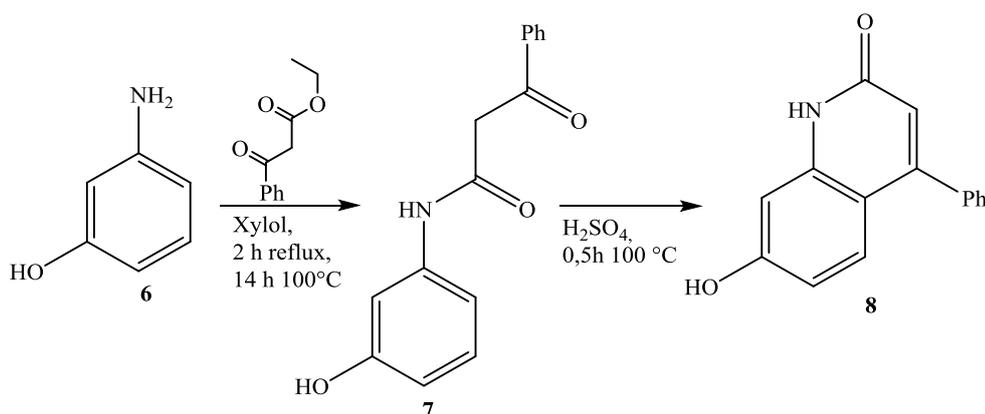
Schema 14: Darstellung des Monomers (S1) ausgehend von 3.

Das Monomer **S1** wurde in fünf Stufen mit einer Ausbeute von 4,4% bezogen auf das eingesetzte 3-Methoxy-mercaptophenol als farbloser Feststoff erhalten.

IV.1.2 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylmethacrylat (Q1)

Das Monomer 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylmethacrylat (Q1) wurde ausgehend von 3-Aminophenol (6) in sieben Stufen synthetisiert.

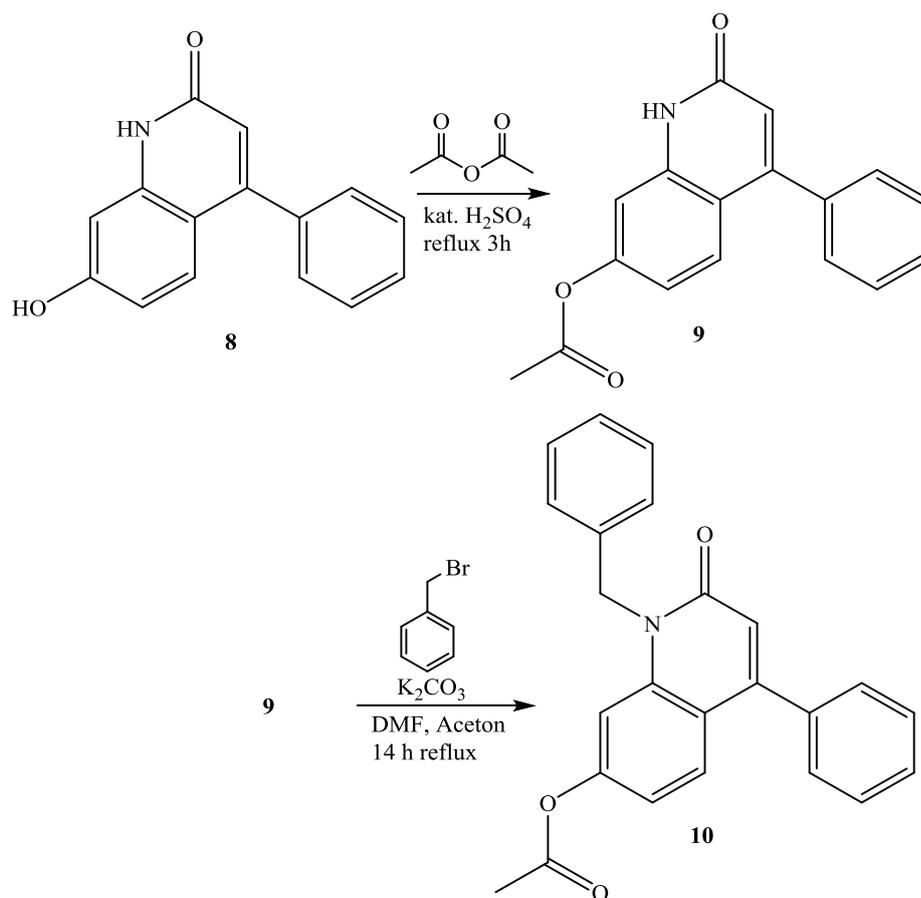
Der Aufbau der Quinolinon-Struktureinheit erfolgte in zwei Schritten in einer KNORR-Synthese analog einer bekannten Darstellungsrute.^[101]



Schema 15: Syntheseweg zu 7-Hydroxy-4-phenylquinolin-2(1H)-on (8).

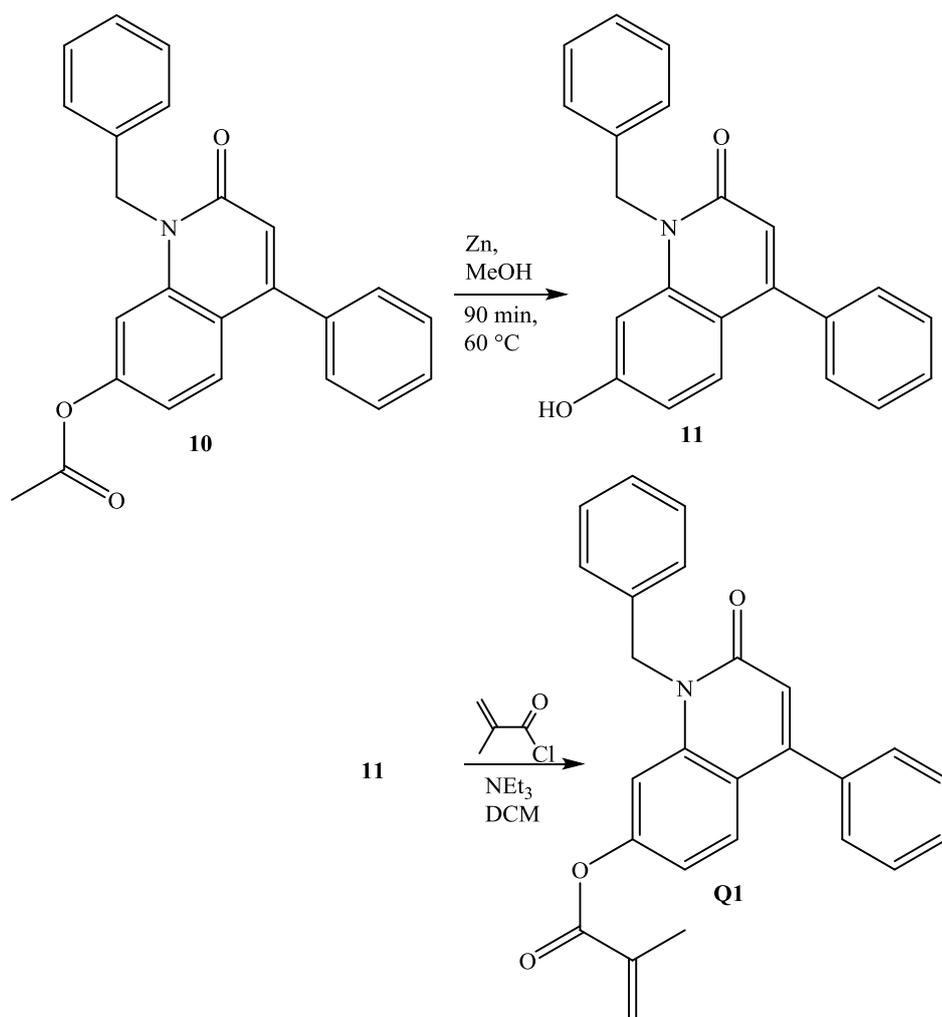
Im ersten Schritt wurde 3-Aminophenol (6) mit Ethylbenzoylacetat zum Arylamid (7) umgesetzt (siehe *Schema 15*). Der Fortgang der Reaktion konnte gut beobachtet werden, da das Produkt aus der Reaktionslösung ausfiel und mittels Filtration abgetrennt wurde. Durch Cyclisierung in konzentrierter Schwefelsäure wurde das Quinolinon (8) zugänglich gemacht. Zur N-Modifikation des Quinolinons (8) (siehe *Schema 16*, nächste Seite) wurde zuerst die OH-Funktion durch Acetylierung mit Acetanhydrid geschützt. Die Benzilylierung erfolgte mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat in einem Gemisch aus 90% Aceton und 10% *N,N*-Dimethylformamid (DMF). Die Zugabe von DMF soll die Löslichkeit des Acetylquinolinons (9) verbessern.

Ein weiterer, literaturbekannter Zugang zu geschützten, 1-benzilylierten Quinolinonen ist die Synthese ausgehend von 3-Methoxyaminophenol, welches analog der hier beschriebenen Syntheseroute zum Quinolinon umgesetzt und mit Benzylbromid und Natriumhydrid und DMF benzilyliert wird.^[124]



Schema 16: Darstellung von 10 ausgehend von 7-Hydroxy-4-phenylquinolin-2(1H)-on (8).

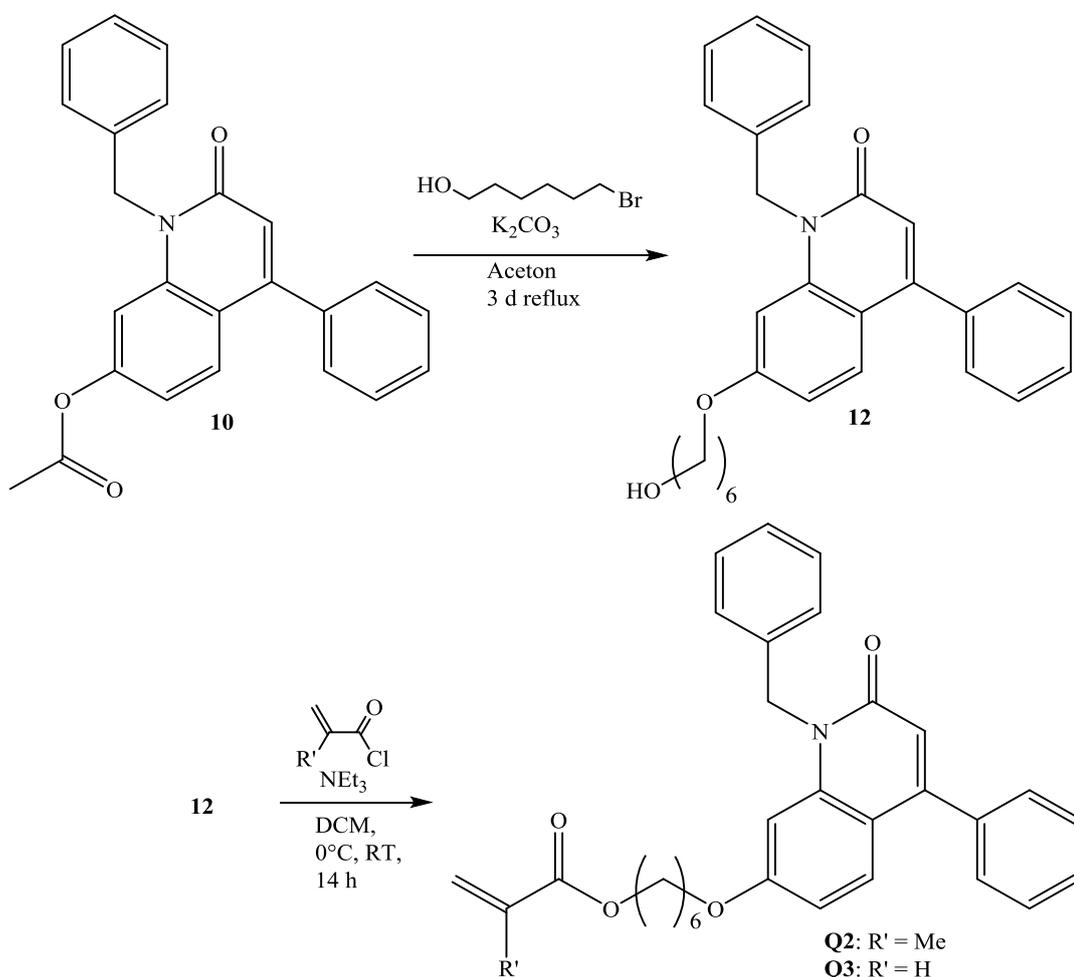
Das Monomer 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylmethacrylat (**Q1**) wurde nach zwei Schritten erhalten. Zuerst wurde die Acetylgruppe aus Verbindung **10** entfernt (siehe *Schema 17*, nächste Seite). Die geschah bei 60 °C in Methanol in Anwesenheit von aktiviertem Zink.^[125] Alternativ kann die Acetylgruppe mit Natriummethanolat in wasserfreiem Methanol abgespalten werden.^[126] Der Phenylalkohol (**11**) wird mit Triethylamin und Methacryloylchlorid zum Monomer 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylmethacrylat (**Q1**) umgesetzt. Dieses wurde als farbloser Feststoff, der bei $T_{\text{smp}} = 120$ °C schmilzt erhalten. Durch Umkristallisation in Ethylacetat konnte das Monomer in einer Reinheit von bis zu 99,2% erhalten werden. Die Ausbeute über sechs Stufen beträgt 9,0%.



Schema 17: Zugang zu Monomer Q1 ausgehend von 10.

IV.1.3 Darstellung der Monomere 6-((1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexyl-methacrylat (Q2) und 6-((1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexyl-acrylat (Q3)

Die beiden Monomere **Q2** und **Q3** unterscheiden sich nur in der polymerisierbaren Gruppe voneinander. Monomer **Q2** ist ein Methacrylat, **Q3** ist ein Acrylat. Die HRI-Gruppe ist die gleiche wie in Monomer **Q1**, daher wird die Synthese von **Q2** und **Q3** ausgehend von **10** beschrieben (siehe *Schema 18*), dessen Darstellung in **Kapitel VI.1.2** beschrieben ist.



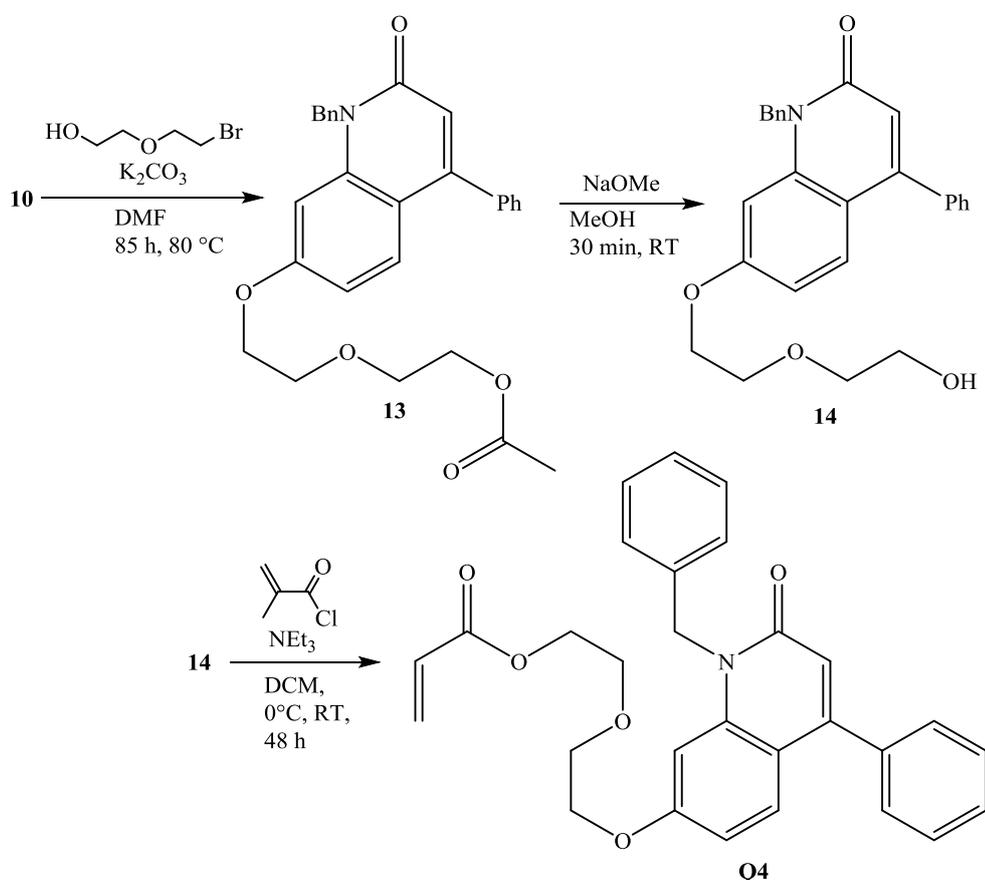
Schema 18: Darstellung der Monomere **Q2** und **Q3**, ausgehend von **10**.

Die Acetatgruppe in Verbindung **10** wird bei der Umsetzung zu **12** *in situ* unter basischen Bedingungen verseift. Das entstandene Phenolat reagiert mit dem Bromalkohol zum Quinolinonoxy-hexanol **12**. Durch Umsetzung mit Methacryloylchlorid bzw. Acryloylchlorid

in Anwesenheit von Triethylamin wird Monomer **Q2** bzw. Monomer **Q3** erhalten. Die Ausbeute betrug jeweils über sechs Stufen 1,3% für **Q2** und 3,3% für **Q3**. Beide Monomere sind gelbe, viskose Substanzen.

IV.1.4 Darstellung von 2-(2-((1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)ethoxy)ethylacrylat (Q4)

Die Darstellung von Monomer **Q4** verläuft im Wesentlichen wie die Darstellung der Monomere **Q2** und **Q3**. Allerdings wird bei der Umsetzung von **10** mit 2-(2-Bromoethoxy)ethan-1-ol nicht der freie Alkohol, sondern der Essigsäureester **13** erhalten (siehe *Schema 19*).

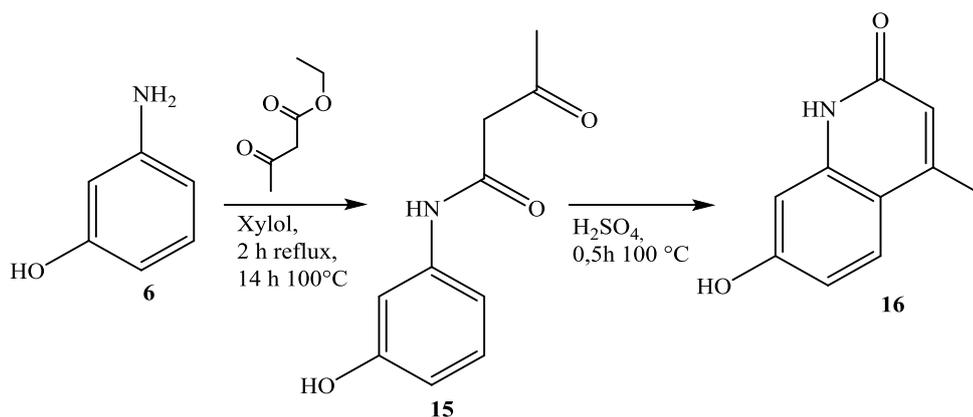


Schema 19: Darstellung von Monomer **Q4**, ausgehend von **10**.

Der Essigsäureester **13** wird mit Natriummethanolat gespalten.^[126] Der erhaltene freie Alkohol **14** wird mit Acryloylchlorid zum Monomer **Q4** umgesetzt. Die Ausbeute über sieben Stufen betrug 0,6%. Das Produkt wurde als farblose, viskose Substanz isoliert.

IV.1.5 Darstellung von 6-((1-Benzyl-2-oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylmethacrylat (Q5)

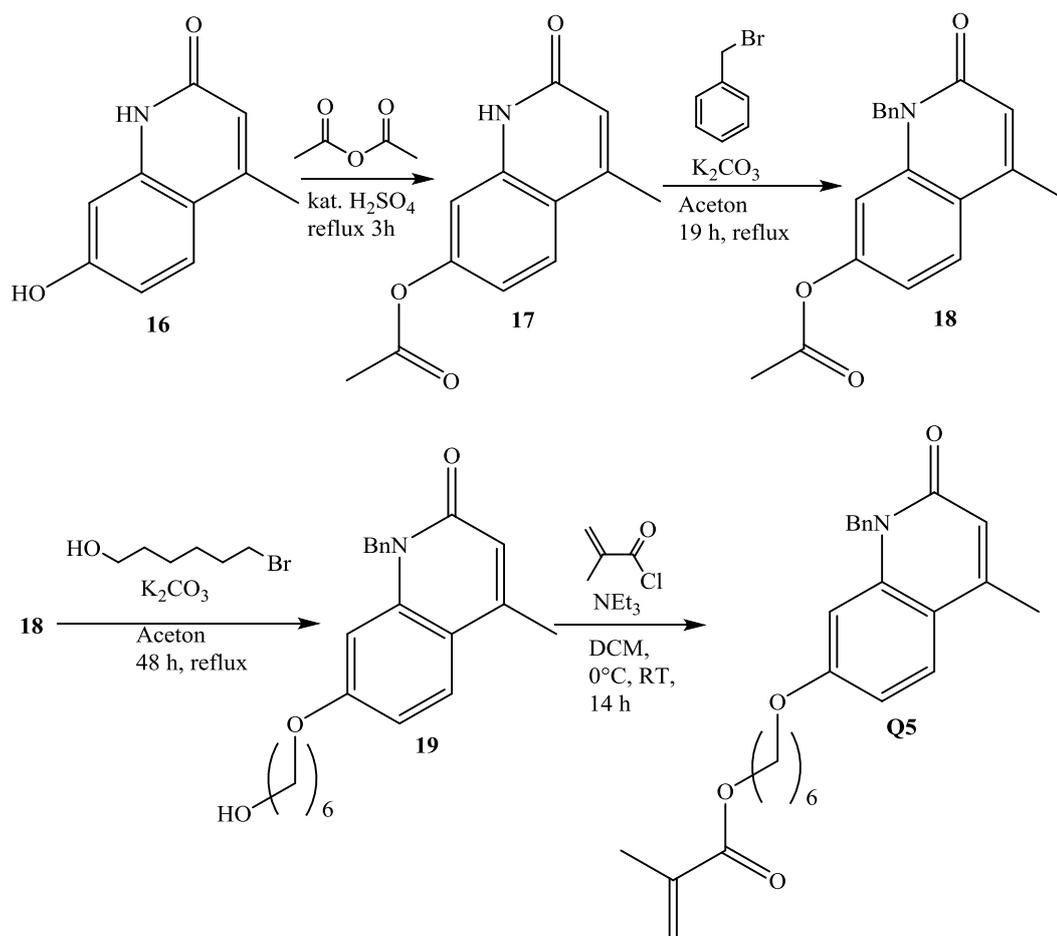
Das Monomer 6-((1-Benzyl-2-oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylmethacrylat (**Q5**) wird analog Monomer **Q2** (siehe **Kapitel IV.1.3**) dargestellt.



Schema 20: Darstellung von 16, ausgehend von 3-Aminophenol (6).

Ausgehend von 3-Aminophenol (**6**) wurde über das Arylamid (**15**) das Quinolinon (**16**) dargestellt (siehe *Schema 20*).^[101] Wird 3-Aminophenol (**6**) mit Ethyl-3-Oxobutansäureester in Anwesenheit von Zinkchlorid umgesetzt, würde man das entsprechende Aminocumarin erhalten.^[86]

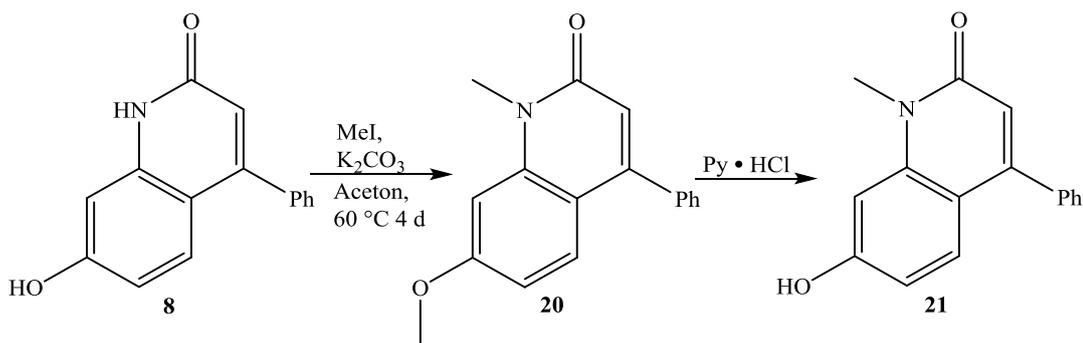
Die weitere Umsetzung erfolgt analog der Darstellung von (**Q2**) (siehe *Schema 21*, nächste Seite). Nach Acetatschützung wird dieses (**17**) an der N-Position benzyliert. Am benzylierten Quinolinon (**18**) wird mit 6-Bromhexanol und Kaliumcarbonat der *n*-Hexylspacer eingeführt. Durch Umsetzung von (**19**) mit Methacryloylchlorid ist das Monomer (**Q5**) zugänglich. Das Monomer **Q5** wurde über sechs Stufen als viskose Substanz in einer Ausbeute von 3,9%, bezogen auf 3-Aminophenol (**6**), erhalten.



Schema 21: Darstellung des Monomers Q5, ausgehend von 16.

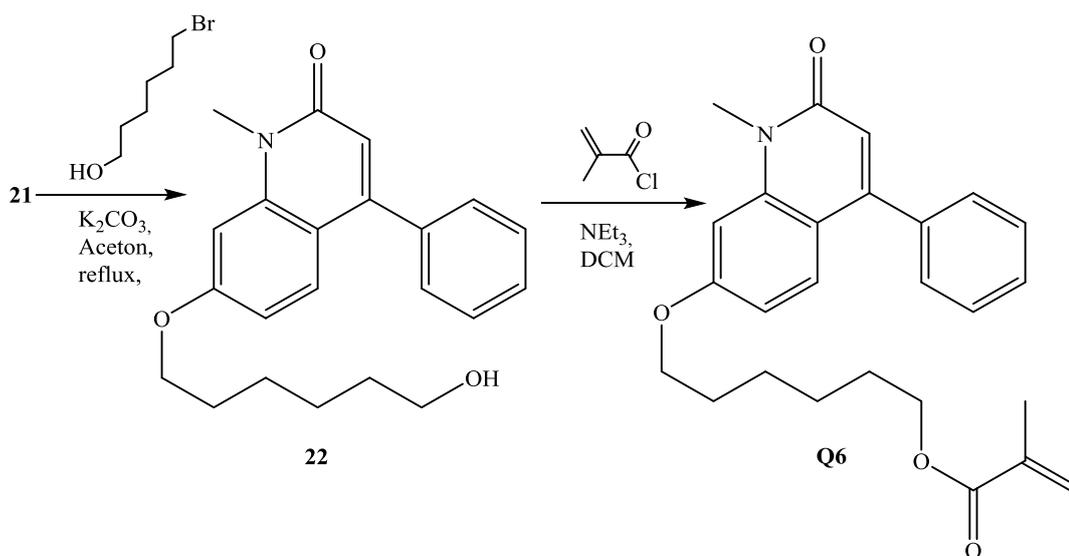
IV.1.6 Darstellung von 6-((1-Methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylmethacrylat (Q6)

Die Darstellung von **Q6** wird ausgehend von 7-Hydroxy-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on (**8**) beschrieben. Dessen Darstellung wurde unter **IV.1.2** beschrieben.



Schema 22: Darstellung von 21, ausgehend von 8.

Durch Methylierung der N- und O-Funktion von (**8**) mit Methyljodid in Anwesenheit von Kaliumcarbonat wird das bismethylierte Quinolinon (**20**) erhalten (siehe *Schema 22*). Die Spaltung des Methoxyethers wurde mit Pyridin-Hydrochlorid durchgeführt und der freie Alkohol (**21**) erhalten.

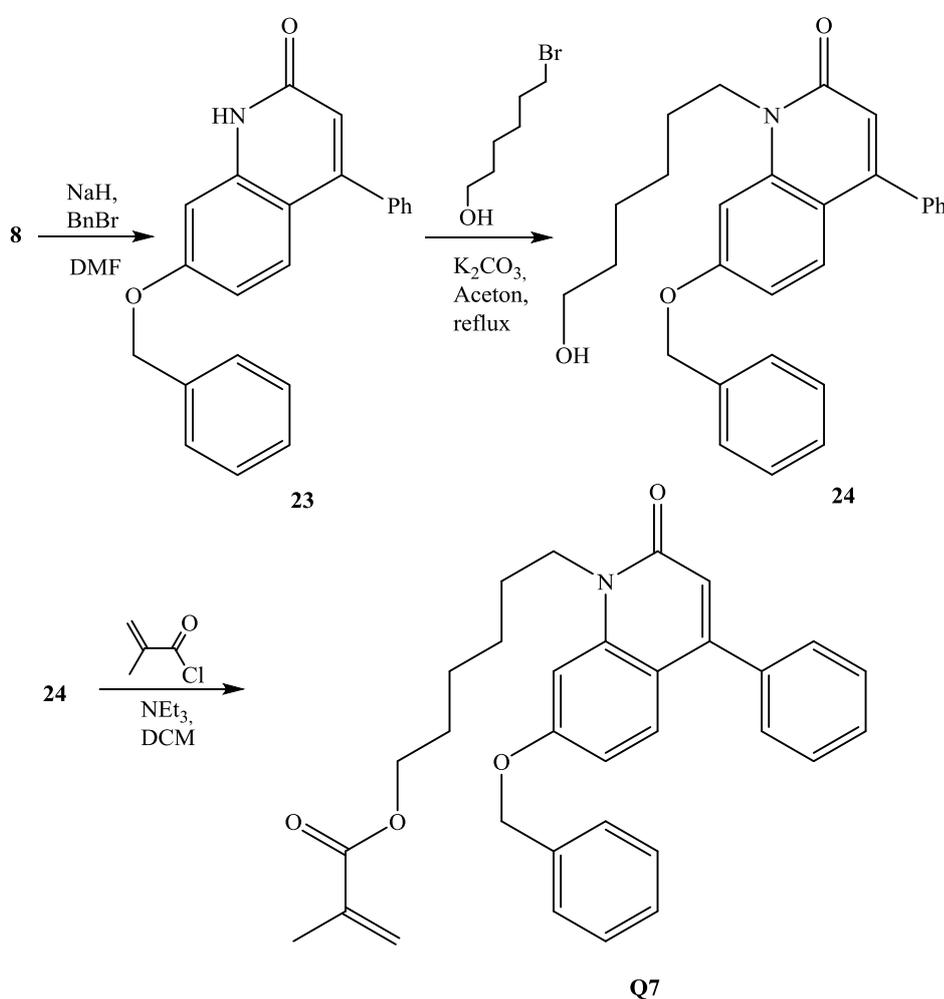


Schema 23: Darstellung des Monomers Q6 ausgehend von 21.

Die weitere Umsetzung zum Monomer erfolgte in zwei Stufen durch Einführung des *n*-Hexylspacers (**22**) und der Methacryloylgruppe (**Q6**) (siehe *Schema 23*, vorherige Seite). Das Monomer **Q6** wurde in sechs Stufen mit einer Ausbeute von 8,1%, bezogen auf 3-Aminophenol (**6**), als viskose Flüssigkeit erhalten.

IV.1.7 Darstellung von 6-(7-(Benzyloxy)-2-oxo-4-phenylquinolin-1(2H)-yl)hexylmethacrylat (Q7)

Die Darstellung des Monomers (**Q7**) erfolgte ausgehend von **8**, welches mit Benzylbromid in Anwesenheit von Natriumhydrid an der O-Position benzyliert wurde (**23**) (siehe *Schema 24*). Im nächsten Schritt wurde an der N-Position der *n*-Hexylspacer eingeführt (**24**) und dieser in einem weiteren Schritt zum Methacryloyl-Monomer (**Q7**) umgesetzt.



Schema 24: Darstellung des Monomers **Q7**, ausgehend von **3**.

Das Monomer **Q7** wurde in fünf Stufen als viskose Substanz mit einer Ausbeute von 6,7%, bezogen auf 3-Aminophenol (**6**) hergestellt.

VI.2 Darstellung und Eigenschaften der Homopolymere

Da das Absorptionsverhalten der Homopolymere im Wesentlichen von den HRI-Gruppen der Monomere beeinflusst wird, wurden diese hinsichtlich ihres Absorptionsverhaltens untersucht. Eine HRI-Einheit, die im sichtbaren Bereich des Lichts Absorption zeigt wäre als Monomerbaustein für die Herstellung von Homopolymeren ungeeignet.

Um die optischen Eigenschaften der einzelnen HRI-Gruppen in den Monomeren vergleichen zu können, wurden von diesen UV/Vis-Spektren in Lösung aufgenommen (siehe *Abbildung 5*). Da die polymerisierbare Gruppe, sofern diese am Spacer und nicht direkt an der HRI-Gruppe angebracht ist, auf deren Absorptionsverhalten keinen Einfluss mehr hat, wurde anstelle von **Q2-Q7** und **S1** die Monomervorstufe, also die HRI-Einheit mit Spacer ohne polymerisierbare Gruppe, untersucht, bei **Q1** wurde das Monomer vermessen. Monomer **Q2** und **Q3** unterscheiden sich nur in der polymerisierbaren Gruppe, daher sind deren Monomervorstufen identisch.

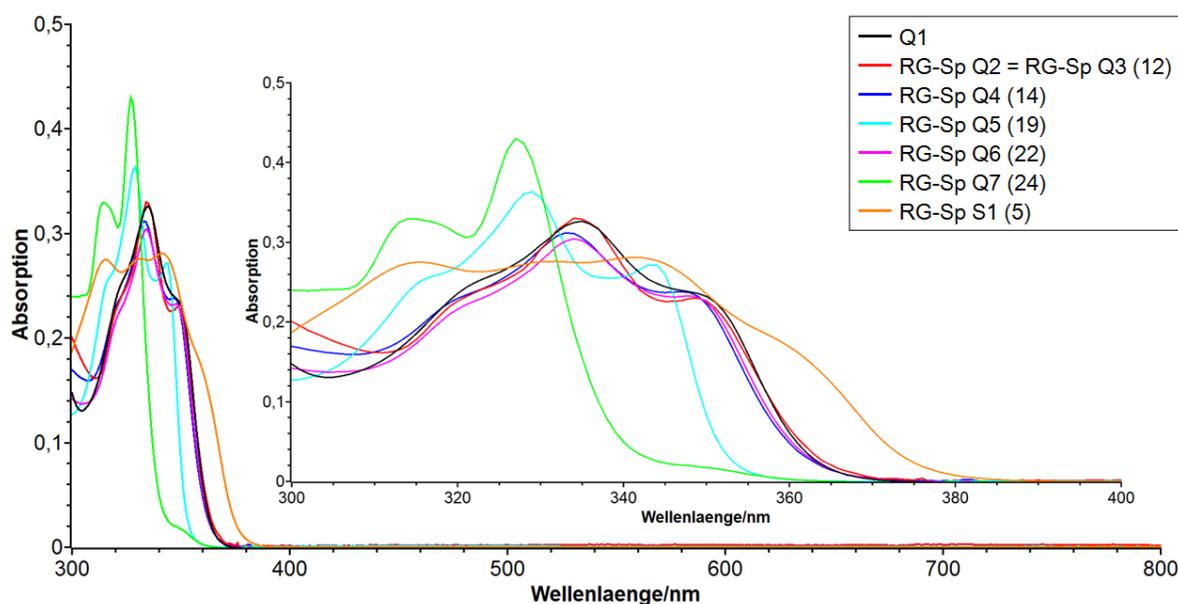


Abbildung 5: UV/Vis Spektrum (in THF) des Monomers **Q1**, sowie der Monomervorstufen von **Q2-Q7** und **S1**. Die Monomervorstufe von **Q2** entspricht derer von **Q3**. Die kleinere Darstellung zeigt eine Vergrößerung der Spektren im Wellenlängenbereich von 300 – 400 nm.

Keine der untersuchten Substanzen zeigt Absorption für Wellenlängen über $\lambda = 400$ nm. Für alle Quinolinone können im Bereich von $\lambda = 300 - 400$ nm drei Absorptionsbanden beobachtet werden. **RG-Sp S1** weist im genannten Wellenlängenbereich Absorption auf. Dieses Signal besteht aus vier überlagerten Banden und unterscheidet sich in seinem Absorptionsverhalten deutlich von den Quinolinonen.

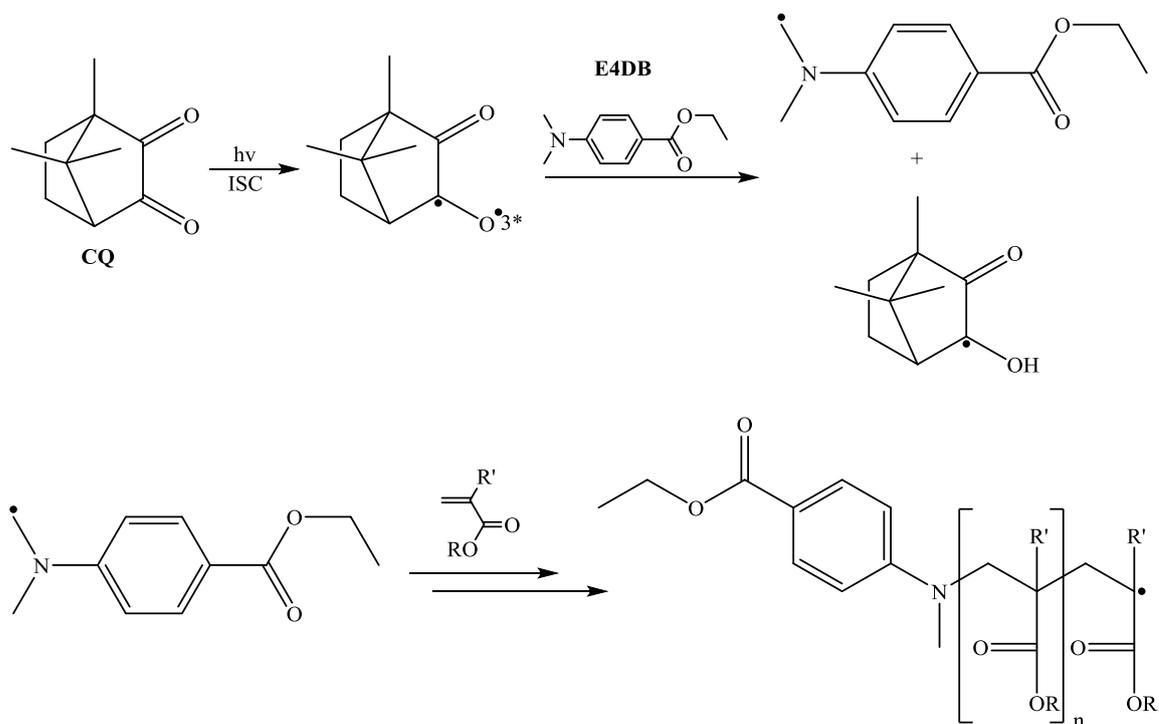
Bei **Q1**, **RG-Sp Q2 = RG-Sp Q3 (12)** und **RG-Sp Q5 (19)** sind die refraktiven Gruppen, also die HRI-Einheiten identisch. Da deren Absorptionsverhalten identisch ist, macht es keinen Unterschied für das Absorptionsverhalten, ob das Molekül keinen, einen *n*-Hexyl- oder Ethoxyethyl-Spacer besitzt.

Auch **RG-Sp Q6 (22)** weist ein ähnliches Absorptionsverhalten wie die genannten Moleküle auf. Somit wirkt sich ebenfalls der Austausch von Benzyl gegen Methyl am Stickstoff nicht auf das Absorptionsverhalten aus.

Der Austausch von Phenyl gegen Methyl an Position 4 bewirkt eine hypsochrome Verschiebung der Absorptionsbanden.

Die Verbindung **RG-Sp Q7 (24)** stellt das Konstitutionsisomer von **RG-Sp Q2** bzw. **RG-Sp Q3 (12)** dar. Dieser Austausch der Substituenten an N und O bewirkt zum einen eine hypsochrome Verschiebung der Absorptionsbanden, zum anderen ist die Intensität der längstwelligen Absorptionsbande deutlich vermindert.

Die Polymerisation der Homopolymere erfolgte in Substanz. Alle Polymere wurden mit Ethylenglycolmethacrylat (EGDMA) quervernetzt. Als Initiator wurde das Photoinitiatorsystem Campherchinon (CQ) und Ethyl-4-Dimethylaminobenzoat (E4DB) verwendet.



Schema 25: Photochemische Radikalbildung aus Campherchinon (CQ) und Ethyl-4-dimethylaminobenzoat (E4DB) und Initiierung der Polymerisation. R = Spacer-HRI-Gruppe; R' = H, Me.^[127]

Bei der Initiierung wird CQ photochemisch angeregt (siehe *Schema 25* vorherige Seite). E4DB überträgt ein Elektron und anschließend ein Proton auf das angeregte CQ. Hierbei entsteht aus CQ ein Ketylradikal, welches zur Dimerbildung neigt und das Aminoalkylradikal, welches die Polymerisation der Acrylatmonomere initiiert.^[127]

Die Polymerisationsmischungen für die Homopolymere wurden vor der Polymerisation in der Polymerisationskammer entgast. Anschließend wurde die Polymerisation durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 465$ nm gestartet. Die erhaltenen Homopolymere wurden hinsichtlich ihrer Eigenschaften in Brechkraft, Dispersion und Glasübergangstemperatur untersucht. Die entsprechenden Werte sind in den *Tabellen 3* und *4* aufgeführt.

Tabelle 3: Brechungsindices der vernetzten Homopolymere bei 20 °C.

| Homopolymer | n_D (20 °C) |
|-------------|---------------|
| HP (S1) | 1,615 |
| HP (Q1) | 1,685 |
| HP (Q2) | 1,621 |
| HP (Q3) | 1,616 |
| HP (Q4) | 1,626 |
| HP (Q5) | 1,607 |
| HP (Q6) | 1,613 |
| HP (Q7) | 1,620 |

Alle Homopolymere besitzen Brechungsindices von $n_D > 1,6$ und sind somit als hochbrechende Polymere benennbar. Insbesondere **HP (Q1)** sticht hierbei mit einem Brechungsindex von $n_D = 1,685$ heraus. Dies ist auf das Fehlen der Spacereinheit zurückzuführen, welche den Brechungsindex negativ beeinflusst. Die Brechungsindices der übrigen Homopolymere bewegen sich zwischen $n_D = 1,607$ (**HP (Q5)**) und $n_D = 1,626$ (**HP (Q4)**). Hierbei besitzen die beiden methylierten Quinolinon-Homopolymere die niedrigsten Brechungsindices mit $n_D = 1,607$ (**HP (Q5)**) und $n_D = 1,613$ (**HP (Q6)**). Die Brechungsindices der Homopolymere der Isomeren **Q2** und **Q7** unterscheiden sich kaum ($n_D = 1,621$ (**HP (Q2)**) $n_D = 1,620$ (**HP (Q7)**)).

Der etwas höhere Brechungsindex von **HP (Q4)** ist auf den Ethoxyethyl-Spacer zurückzuführen, der im Gegensatz zum *n*-Hexyl-Spacer (6x CH₂) aus fünf Gruppen besteht (4x

CH₂, 1x O), wodurch die „Verdünnung“ durch die Spacer-Einheit etwas geringer ist. Der Brechungsindex des Homopolymers des Chromen-2-on-Monomers (**S1**), **HP (S1)** beträgt $n_D = 1,61$ und ist somit mit dem der beiden methylierten Quinolinon-Homopolymere vergleichbar; allerdings besitzt **S1** im Gegensatz zu **Q5** und **Q6** keine weitere Phenylgruppe (bei **Q5** N-Benzyl, bei **Q6** 4-Phenyl). Ein Vergleich des Brechungsindex von **S1** mit Cumarin-Polymeren, die einen analogen Aufbau zu **S1** besitzen: Cumarin-Gruppe, *n*-Pentyl- oder *n*-Heptyl-Spacer, Methacryloylgruppe soll die Brechungsindexerhöhung, die der Austausch von Cumarin durch Chromen-2-on bewirkt, verdeutlichen: Für das *n*-Pentyl-Coumarin-Polymer wurde ein Brechungsindex bei $\lambda = 650$ nm von $n_{650} = 1,592$ und für das *n*-Heptyl-Coumarin-Polymer $n_{650} = 1,572$ berichtet.^[128] Für **S1**, das einen *n*-Hexyl-Spacer besitzt, beträgt $n_{655} = 1,607$. Somit übertrifft **S1** auch noch das *n*-Pentyl-Coumarin-Polymer um $\Delta n = 0,015$. Dies zeigt die guten Möglichkeiten der Brechkrafterhöhung durch Schwefel.

Somit folgt, dass die Einführung eine Spacer-Einheit starke Brechkraftverluste mit sich bringt, sich die Brechungsindices von Isomeren kaum unterscheiden, Methylgruppen sich ebenfalls negativ auf die Brechkraft auswirken und Schwefel sehr gut zur Brechkrafterhöhung geeignet ist.

Die ABBE-Zahl ist ein Maß für die optische Dispersion, also die Wellenlängenabhängigkeit des Brechungsindex eines Stoffs. Bei Linsen sollte die Dispersion folglich niedrig sein, um alle Wellenlängen möglichst in einem Brennpunkt fokussieren zu können. Eine hohe ABBE-Zahl bedeutet geringe Dispersion.

Tabelle 4: ABBE-Zahlen und Glasübergangstemperaturen der Homopolymere.

| Homopolymer | $T_g / ^\circ\text{C}$ | V_{ABBE} |
|----------------|------------------------|-------------------|
| HP (S1) | 38 | 21,2 |
| HP (Q1) | 90 | 18,8 |
| HP (Q2) | 52 | 23,8 |
| HP (Q3) | 58 | 24,1 |
| HP (Q4) | 73 | 19,4 |
| HP (Q5) | 64 | 24,7 |
| HP (Q6) | 58 | 21,6 |
| HP (Q7) | 59 | 22,7 |

Bei den ABBE-Zahlen ergibt sich ein umgekehrtes Bild zu den Brechungsindices (siehe *Tabelle 4*, vorige Seite). **HP (Q1)**, das Homopolymer mit dem höchsten Brechungsindex, besitzt die niedrigste ABBE-Zahl. Grundsätzlich lässt sich folgern, dass ein höherer Brechungsindex eine niedrigere ABBE-Zahl mit sich bringt. Die Dispersionskurven der Homopolymere sind in *Abbildung 6* aufgeführt.

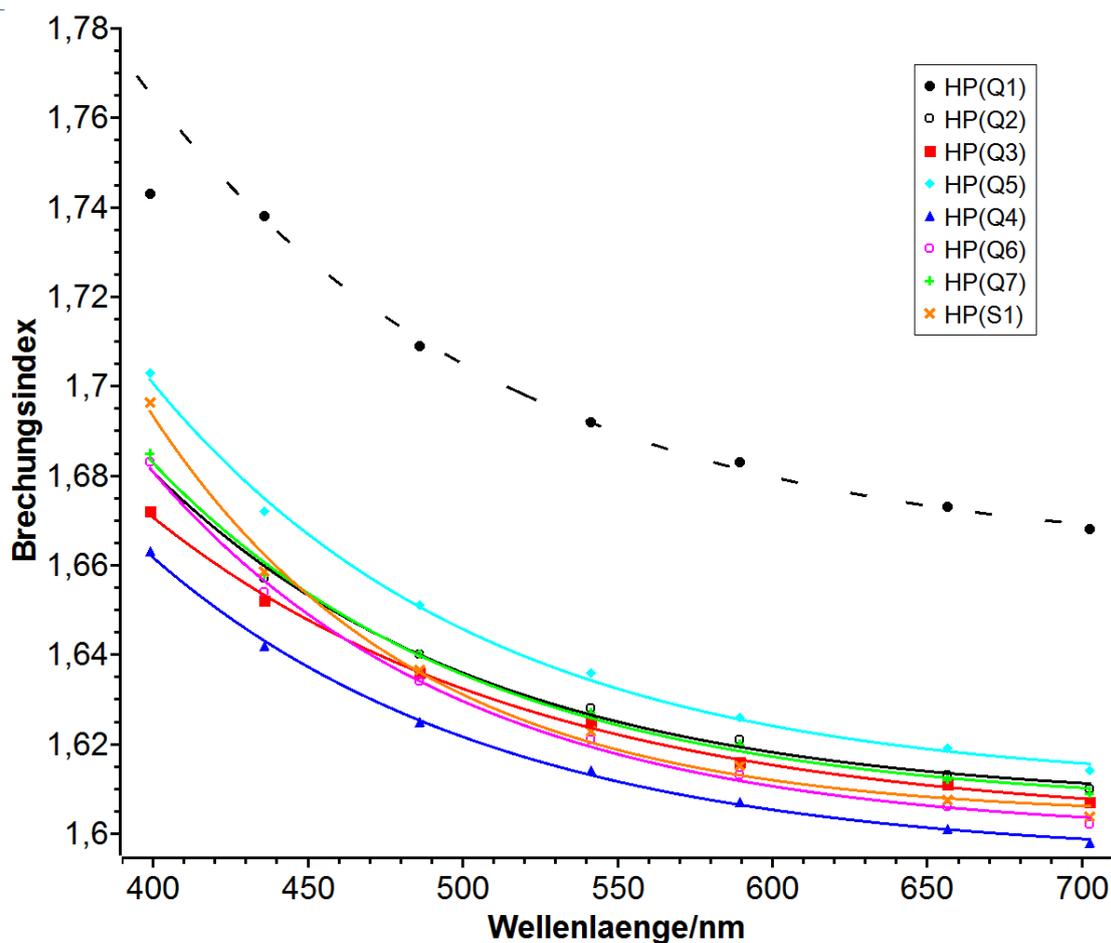


Abbildung 6: Dispersionskurven der Homopolymere. Die Punkte wurden mit Führungslinien zu besserer Übersicht verbunden. Für HP(Q1) wurde der Wert für 399 nm extrapoliert. Da für den entsprechenden Messwert die Messgrenze des Refraktometers überschritten war.

Außer für **HP(Q1)** und **HP(Q4)** liegen die Dispersionkurven aller Homopolymere in einem begrenzten Korridor. Hierbei ist jedoch die Dispersionkurve von **HP(S1)** (orange) auffällig, da diese im Gegensatz zu den Quinolinonen ab $\lambda = 486$ nm einen wesentlich steileren Verlauf nimmt.

Die Glasübergangstemperatur T_g der Homopolymere wurde mittels Dynamischer Differentialkalorimetrie *DSC* bestimmt. Die Kettenbeweglichkeit eines Polymers setzt oberhalb der T_g ein. Hierdurch wird das Polymer weich und biegsam.^[129] Da eine der Anforderungen an ein *IOL*-Material Weichheit ist, sollte die T_g somit unterhalb der Körpertemperatur, besser noch unterhalb der Zimmertemperatur liegen. Die Glasübergangstemperaturen der Homopolymere sind in *Tabelle 4* angegeben. Die mit Abstand höchste T_g besitzt **HP (Q1)** mit $T_g = 90$ °C. Der Ethoxyethyl-Spacer bringt eine leichte Absenkung der T_g mit sich, die T_g von **HP (Q4)** ist höher als die von **HP (Q3)**. Die Monomere der beiden Polymere unterscheiden sich lediglich durch den Spacer. Das Monomer **Q3** besitzt einen *n*-Hexyl-Spacer, das Monomer **Q5** einen Ethoxyethyl-Spacer. Allerdings besitzt der Ethoxyethyl-Spacer, wie bereits erwähnt, nur fünf statt sechs Segmente.

Die Glasübergangstemperaturen von **HP (Q3)**, **HP (Q5)**, **HP (Q6)** und **HP (Q7)** sind ähnlich. Für die beiden Konstitutionsisomere gilt, dass sich die Anbringung des Spacers am Sauerstoff gegenüber der Anbringung des Spacers am Stickstoff als Vorteilhaft erweist. Dies ist damit zu begründen, dass der Sauerstoff an Position 7 durch die entstandene Etherfunktion den Spacer um ein Segment verlängert. Bei einer Anknüpfung des Spacers am Stickstoff ist dies nicht der Fall.

Die mit Abstand niedrigste T_g besitzt **HP (S1)**. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich am Chromenon keine weiteren aromatischen Substituenten befinden, die durch VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen die Kettenbeweglichkeit einschränken, was zu einer niedrigeren T_g führt.

Die Vollständigkeit der Polymerisationen wurde mittels Infrarot-Spektroskopie überprüft. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Bande C=C-Streckschwingung der polymerisierbaren Gruppe bei $\tilde{\nu} = 1630 - 1640 \text{ cm}^{-1}$ noch nachweisen lässt.

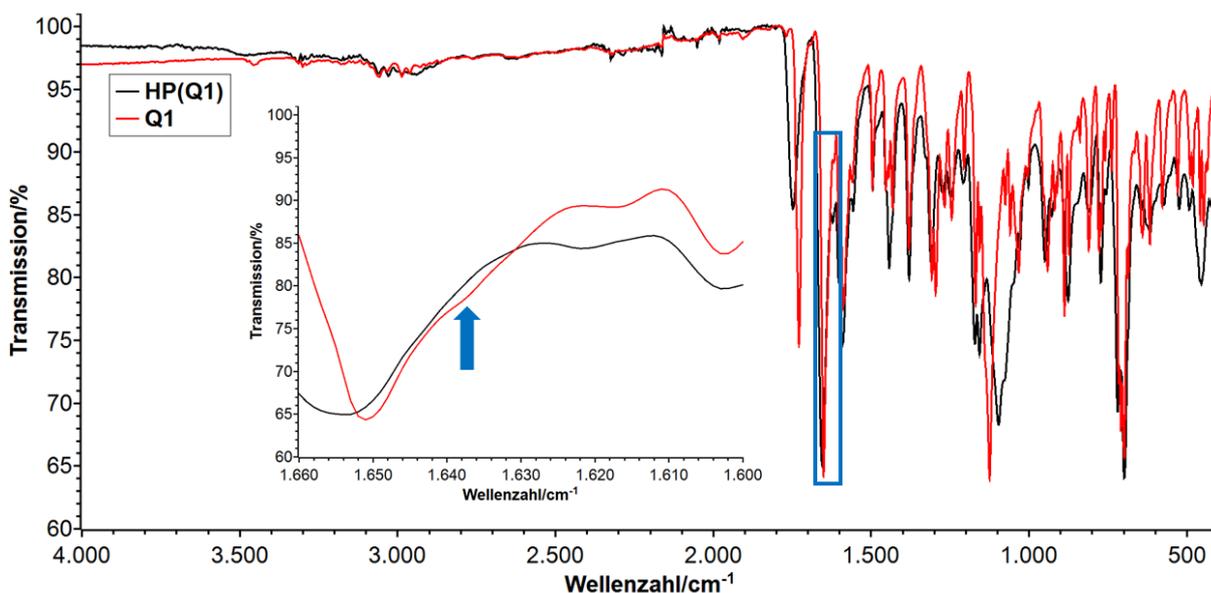


Abbildung 7: IR-Spektren vom Monomer Q1 und dessen Homopolymer HP (Q1). Der blaue Pfeil in der Vergrößerung zeigt die Schwingungsbände der C=C-Streckschwingung der polymerisierbaren Gruppe als Schulter einer überlagernden Bande in Q1. Diese Schulter ist in HP (Q1) nicht mehr vorhanden.

Diese qualitative Vorgehensweise ist in *Abbildung 7* exemplarisch für **Q1** und **HP (Q1)** gezeigt. Die übrigen Homopolymere wurden auf die gleiche Weise untersucht. Es konnten keine signifikanten Anhaltspunkte für unvollständige Polymerisationen bei den hergestellten Homopolymeren gefunden werden.

Bei **S1** wurde eine Verfärbung des Homopolymers während der Polymerisation festgestellt (siehe *Abbildung 8*).



Abbildung 8: Ronde des Homopolymers HP (S1).

Diese kann sowohl auf mangelnde Lichteinheit des Materials oder auf Nebenreaktionen bei der radikalischen Polymerisation zurückzuführen sein. Unabhängig von der Ursache der Verfärbung ist Monomer **S1** somit nicht für die Herstellung von IOL-Materialien geeignet.

Es wurden acht Homopolymere ausgehend von acht neuen Monomeren hergestellt, die keinerlei Absorption im sichtbaren Bereich des Lichts aufweisen. Der geforderte Brechungsindex von $n_D = 1,58$ wurde von allen Homopolymeren bei weitem übertroffen, allerdings sind die Glasübergangstemperaturen signifikant zu hoch und die ABBE-Zahlen zu niedrig. Daher ist es notwendig, diese Parameter durch Copolymerisation zu optimieren.

IV.3 Binäre Copolymere

Wie in Kapitel IV.1 beschrieben sind die Eigenschaften der Homopolymere nicht hinreichend, um diese als Materialien für IOLs zu verwenden. Aus diesem Grund wurde eine Versuchsreihe mit **Q2** und **Q5** durchgeführt, bei der diese mit Benzylacrylat (BnA) copolymerisiert wurden. Als Vernetzer wurde Ethylenglycoldimethacrylat und als Photoinitiatorsystem wurde Campherchinon und Ethyl-4-dimethylaminobenzoat verwendet. Es wurden Copolymere mit verschiedenen Anteilen der Monomere **Q2** und **Q5** dargestellt, um Zusammenhänge zwischen den Anteilen der Quinolinon-Monomere und Brechungsindex, ABBE-Zahl bzw. Glasübergangstemperatur zu finden. Die Zusammensetzung der hergestellten, binären Copolymere ist in *Tabelle 5* zu finden.

Tabelle 5: Zusammensetzung der untersuchten Polymere.

| Polymer | Q2/ wt.-% | BnA/ wt.-% | Polymer | Q5/ wt.-% | BnA/ wt.-% |
|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| HP (Q2) | 100 | 0 | HP (Q5) | 100 | 0 |
| CP (Q2;80) | 80 | 20 | CP (Q5;80) | 80 | 20 |
| CP (Q2;50) | 50 | 50 | CP (Q5;50) | 50 | 50 |
| CP (Q2;33) | 33 | 67 | CP (Q5;20) | 20 | 80 |
| CP (Q2;10) | 10 | 90 | HP (BnA) | 0 | 100 |

Mittels DSC wurden die Glasübergangstemperaturen der Copolymere untersucht. Diese sind in *Tabelle 6* aufgeführt. Die Werte für die in dieser Messreihe verwendeten Homopolymere wurden ebenfalls in die Tabelle eingefügt.

Tabelle 6: Glasübergangstemperaturen der gezeigten Homo- und Copolymere.

| Polymer | $T_g/^\circ\text{C}$ | Polymer | $T_g/^\circ\text{C}$ |
|-------------------|--|-------------------|--|
| HP (Q2) | 52 | HP (Q5) | 64 |
| CP (Q2;80) | 41 | CP (Q5;80) | 52 |
| CP (Q2;50) | 22 | CP (Q5;50) | 32 |
| CP (Q2;33) | 14 | CP (Q5;20) | 18 |
| CP(Q2;10) | 5 | HP (BnA) | 5 |

Zur Veranschaulichung wurden die DSC-Thermogramme der beiden Messreihen in *Abbildung 9* dargestellt.

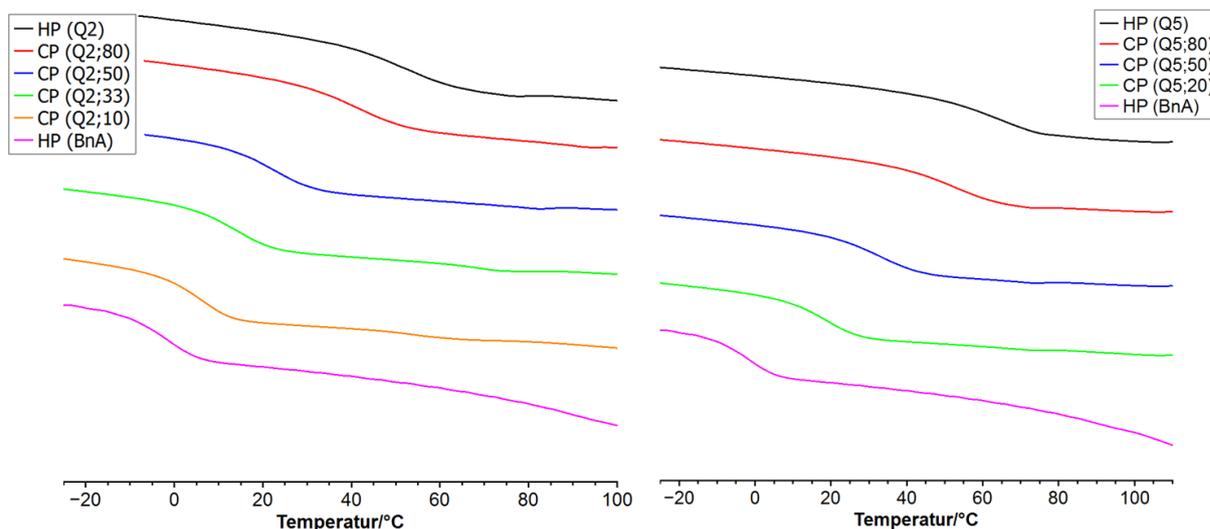


Abbildung 9: DSC-Thermogramme verschiedener Copolymere aus BnA und Q2 bzw. Q4.

Der Anstieg der Temperatur mit zunehmendem Anteil des HRI-Monomers ist gut zu erkennen. Weiterhin handelt es sich aufgrund der Tatsache, dass jedes Copolymer nur einen Glasübergang aufweist, um statistische Copolymere. Es wurden die Glasübergangstemperaturen gegen den Anteil von **Q2** bzw. **Q5** aufgetragen (siehe *Abbildung 10*).

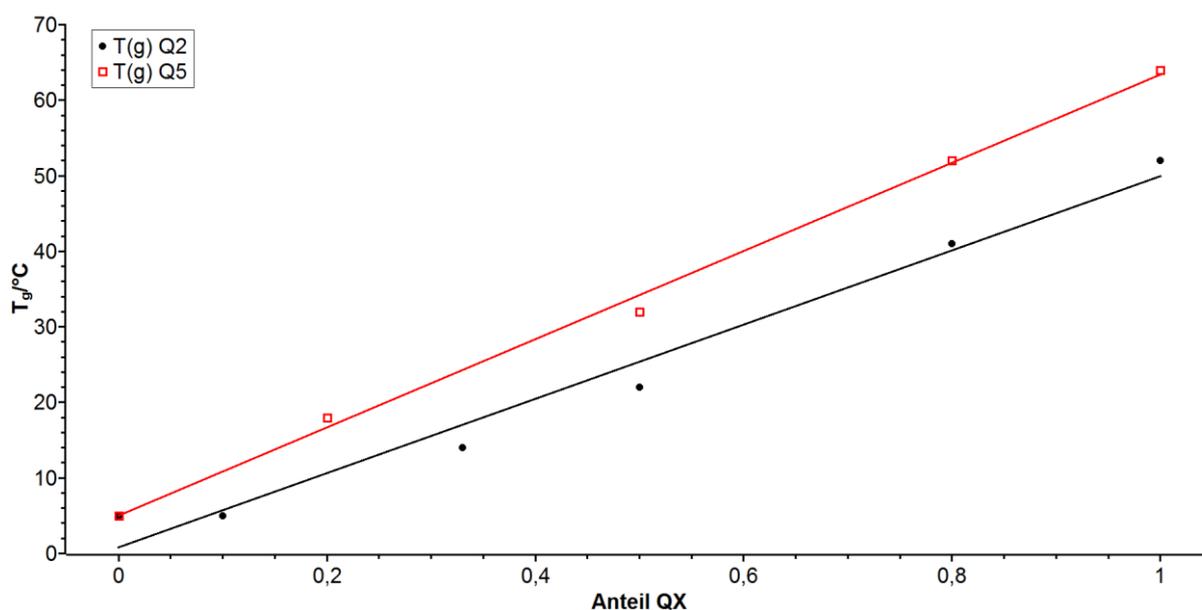


Abbildung 10: Auftragung der Glasübergangstemperaturen gegen den Anteil von Q2 bzw. Q5.

Es ist eine lineare Abhängigkeit zwischen dem Anteil von **Q2** bzw. **Q5** und der Glasübergangtemperatur erkennbar. Die Standardabweichung beträgt für **Q2** $\Delta s = 3,3 \text{ }^\circ\text{C}$ und für **Q5** $\Delta s = 1,5 \text{ }^\circ\text{C}$

Die Copolymere wurden hinsichtlich ihrer optischen Eigenschaften bezüglich Brechkraft und Dispersion untersucht. Die Dispersionskurven sind in *Abbildung 11* gezeigt.

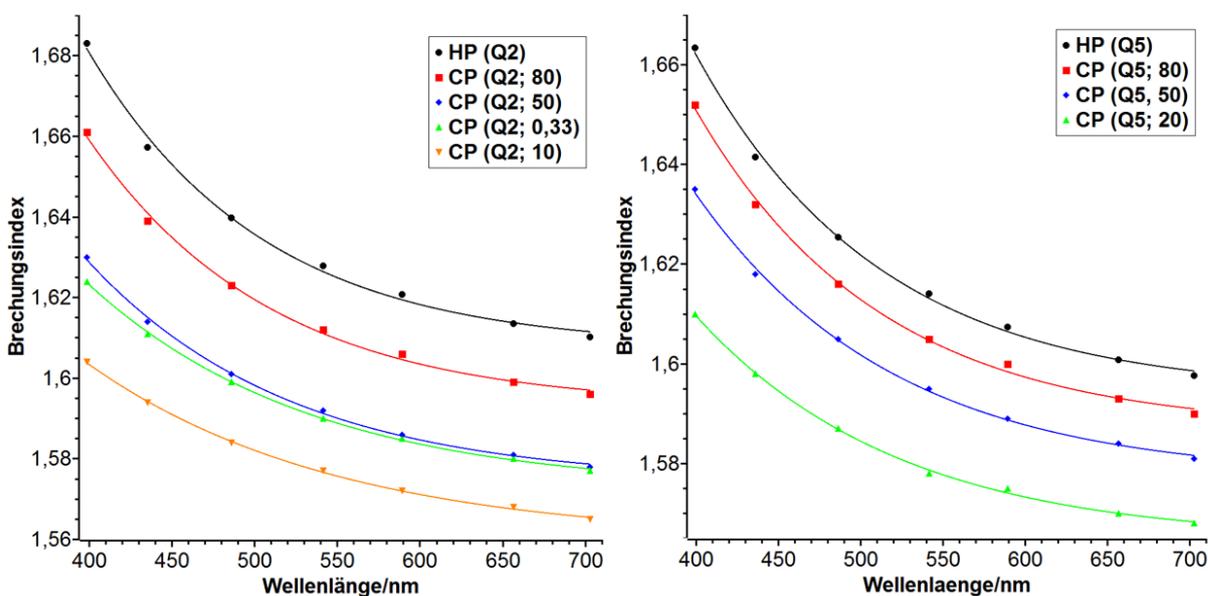


Abbildung 11: Dispersionskurven der Copolymere mit Benzylacrylat bei 20°C. links: von Q2; rechts von Q5.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Dispersionskurven der Polymere mit höheren Anteilen der Quinolinonmonomere **Q2** und **Q5** zum einen bei höheren Brechungsindices für die entsprechenden Wellenlängen verlaufen, zum anderen ist der Verlauf der Dispersionskurven für Polymere mit höherem Quinolinongehalt steiler. Dies bedeutet, dass mehr Quinolinonmonomer im Copolymer den Brechungsindex erhöht und gleichzeitig die ABBE-Zahl verringert. Die Werte für Brechungsindices und ABBE-Zahlen der gezeigten Polymere sind in *Tabelle 7* auf der nächsten Seite aufgeführt.

Tabelle 7: Brechungsindices und ABBE-Zahlen der diskutierten Polymere.

| Polymer | n_D (20 °C) | v_{ABBE} (20 °C) | Polymer | n_D (20 °C) | v_{ABBE} (20 °C) |
|------------|---------------|--------------------|------------|---------------|--------------------|
| HP (Q2) | 1,621 | 23,8 | HP (Q5) | 1,607 | 24,7 |
| CP (Q2;80) | 1,606 | 24,9 | CP (Q5;80) | 1,600 | 25,7 |
| CP (Q2;50) | 1,586 | 28,6 | CP (Q5;50) | 1,589 | 27,9 |
| CP (Q2;33) | 1,585 | 30,6 | CP (Q5;20) | 1,575 | 33,1 |
| CP (Q2;10) | 1,572 | 34,6 | HP (BnA) | 1,567 | 34,5 |

Um eventuelle Zusammenhänge zwischen der Copolymerzusammensetzung und Brechungsindex bzw. ABBE-Zahl zu untersuchen, wurden Brechungsindex und ABBE-Zahlen gegen den Anteil des jeweiligen Quinolinonmonomers aufgetragen. Diese Auftragungen sind in den *Abbildungen 12* und *13* (nächste Seite) dargestellt.

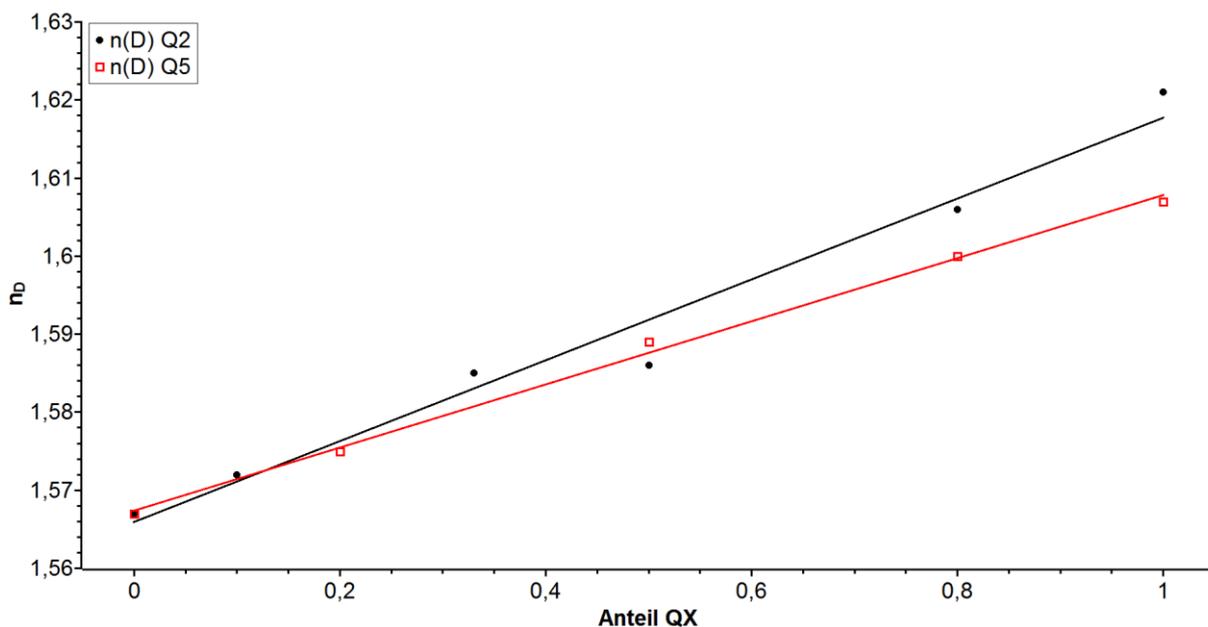


Abbildung 12: Auftragung der Brechungsindices (n_D) der diskutierten Polymere gegen den Anteil des Quinolinonmonomers.

Die Brechungsindices Verhalten sich linear zum Anteil des Quinolinonmonomers. Die Standardabweichung der Ausgleichsgeraden beträgt für **Q2** $\Delta s = 0,0036$ und für **Q5** $\Delta s = 0,0010$. Die größere Standardabweichung für **Q2** ist durch den Wert für den Brechungsindex von **CP (Q2;50)** begründet, der von der Linearität abweicht. Allerdings ist auf

Grund der Linearität der übrigen Werte der Messreihe **Q2** und der Linearität der Messreihe von **Q5**, von linearer Abhängigkeit von Brechungsindex und Monomerenverhältnis auszugehen.

Die Brechungsindices verhalten sich zwar linear zum Monomerenverhältnis und die ABBE-Zahl wird aus den Brechungsindices verschiedener Wellenlängen berechnet. Daher liegt es ebenfalls nahe, anzunehmen, dass sich die ABBE-Zahl linear mit dem Monomerenverhältnis ändert. Allerdings ist die Veränderung des Brechungsindex mit dem Monomerenverhältnis für jede Wellenlänge verschieden, wie die Dispersionskurven in *Abbildung 11* zeigen. Somit kann die Veränderung der ABBE-Zahl mit dem Monomerenverhältnis unter Hinzuziehung der Definition der ABBE-Zahl (*Gleichung (1)* in Kapitel **II.2.**) nicht linear sein. Dies wird bei Betrachtung des Verlaufs der ABBE-Zahl der Messreihe von **Q5** (siehe *Abbildung 13*) deutlich. Allerdings kann näherungsweise eine lineare Abhängigkeit zwischen ABBE-Zahl und Monomerenverhältnis angenommen werden, was jedoch einen gewissen Fehler bei der linearen Interpolation von ABBE-Zahl und Monomerenverhältnis mit sich bringt.

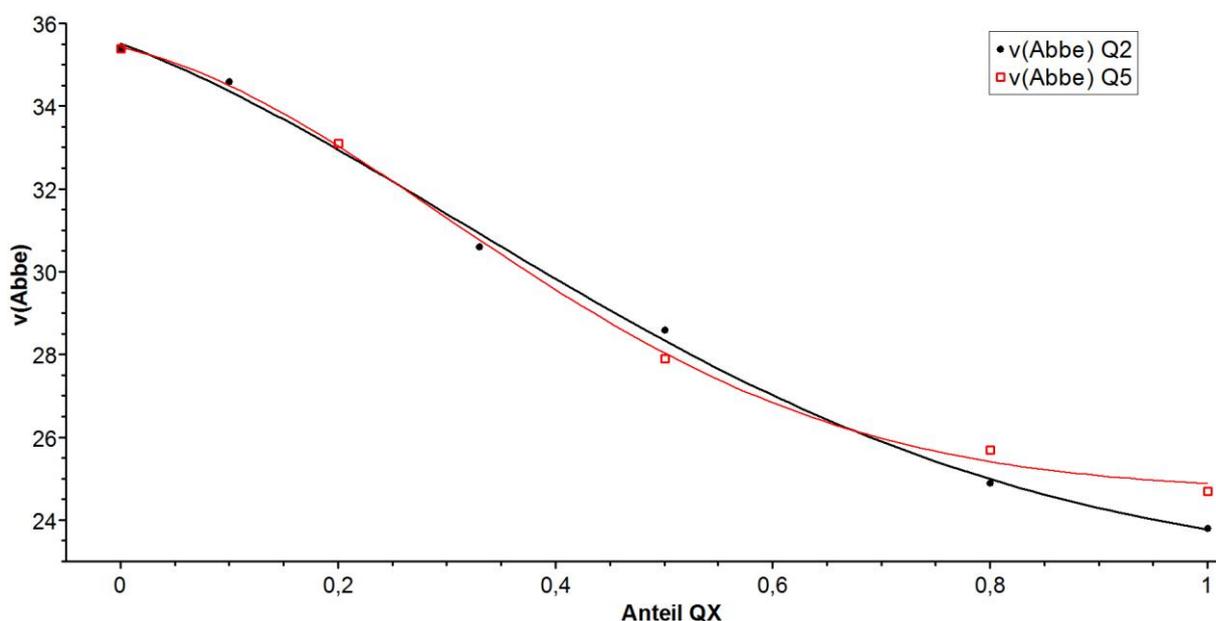


Abbildung 13: Auftragung der ABBE-Zahlen (v_{ABBE}) der diskutierten Polymere gegen den Anteil des Quinolinmonomers. Die Datenpunkte wurden mit Führungslinien verbunden.

Es wurde gezeigt, dass die Abhängigkeit von Glasübergangstemperatur und Brechungsindex von Verhältnis der eingesetzten Monomere linear abhängt. Für die ABBE-Zahl wurde zwar gezeigt, dass zwischen dieser und der dem Monomerenverhältnis kein linearer Zusammenhang

besteht, dieser allerdings in erster Näherung angenommen werden kann. Die Standardabweichung der ABBE-Zahl beträgt für die Annahmen von Linearität für **Q2** $\Delta s = 0,72$ und für **Q5** $\Delta s = 0,99$. Somit können folgende mathematischen Beziehungen (*Gleichungen (4) bis (6)*) festgestellt werden:

Es gilt: $0 \leq x, y \leq 1$ und $x + y = 1$

$$n_D(CP) = x(n_D(M_1)) + y(n_D(M_2)) \quad (4)$$

$$T_g(CP) = x(T_g(M_1)) + y(T_g(M_2)) \quad (5)$$

$$v_{Abbe}(CP) \approx x(v_{Abbe}(M_1)) + y(v_{Abbe}(M_2)) \quad (6)$$

Mit den *Gleichungen (4) bis (6)* ist es somit möglich, die Eigenschaften binärer Copolymere vorherzusagen. Dies wurde für den Brechungsindex bereits von BEECROFT *et al.* gezeigt und für die Glasübergangstemperatur vermutet.^[57] Weiterhin wäre **CP (Q2;33)** mit einer Glasübergangstemperatur von $T_g = 14$ °C, einem Brechungsindex von $n_D = 1,585$ und einer ABBE-Zahl von $v_{ABBE} = 30,6$ ein brauchbares Material für IOLs.

IV.4 Vorschläge für IOL-Materialien

Für die Auswahl geeigneter IOL-Materialien sind zunächst die geforderten drei Parameter zu erfüllen: $T_g \leq 20 \text{ °C}$, $n_D \geq 1,58$ und $v_{ABBE} \geq 30$. Das Material **CP (Q2;33)** ($T_g = 14 \text{ °C}$, $n_D = 1,585$ und $v_{ABBE} = 30,6$) zeigt den Nachteil binärer Mischungen deutlich: Es wäre möglich, den Brechungsindex zu Lasten der Glasübergangstemperatur noch zu erhöhen, allerdings würde dies die ABBE-Zahl weiter verringern, wodurch das Material nicht mehr tauglich für IOLs wäre. Somit müsste man zur Materialoptimierung bei binären Mischungen für ein Quinolinon-Monomer ein in T_g , n_D und v_{ABBE} passendes Comonomer finden, um eine maximale Brechungsindexoptimierung durchführen zu können.

Der einfachere Weg wäre von einer binären Mischung zu ternären Mischungen überzugehen. Bei diesen wird das „ideale Comonomer“, das für ein HRI-Monomer das Copolymer mit höchstmöglichem Brechungsindex ermöglicht, aus der Mischung von zwei Comonomeren simuliert.

Diese Strategie besitzt jedoch einen fundamentalen Nachteil, nämlich die Anzahl der möglichen Mischungen. Wollte man nun mit den sieben in dieser Arbeit vorgestellten Quinolinon-Monomeren und einem Pool von fünf möglichen Comonomeren Copolymere herstellen, so hätte man bereits mehrere tausend Möglichkeiten für Mischungen, deren Komponenten nur in ganzzahligen Vielfachen von 10% darin vorkommen. Dies käme der sprichwörtlichen Suche nach der Nadel oder den Nadeln im Heuhaufen gleich.

Aus diesem Grund wird ein Verfahren benötigt, das es ermöglicht die Eigenschaften der ternären Copolymere vorherzusagen, um eine zielgerichtete Vorgehensweise zu ermöglichen.

In Kapitel **IV.3** wurden für binäre Mischungen die *Gleichungen (4) bis (6)* vorgestellt. Diese ermöglichen die Berechnung binärer Mischungen. Es wurde von BADUR *et al.* ein zu diesen Gleichungen analoges Rechenmodell erstellt, das es ermöglicht durch lineare Interpolation der Eigenschaften der jeweiligen Homopolymere die Eigenschaften der ternären Copolymere zu berechnen.^[130]

Dieses Verfahren ermöglicht die gezielte Auswahl vielversprechender Mischungen, die dann hergestellt und charakterisiert werden können.

Neben den in dieser Arbeit dargestellten Quinolinon-Monomeren, wurden die Berechnungen mit den käuflichen Monomeren Benzylacrylat (BnA), Benzylmethacrylat BnMA,

Ethylenglycolphenyletheracrylat (EGPEA), Polyethylenglycolphenyletheracrylat (PEGPEA) und Isodecylacrylat (*i*DA) als mögliche Comonomere durchgeführt. Die Eigenschaften der jeweiligen mit Ethylenglycoldimethacrylat vernetzten Homopolymere wurden in *Tabelle 8* aufgeführt.

Tabelle 8: Eigenschaften der Homopolymere für die Berechnung der ternären Mischungen.

| Homopolymer | $T_g/^\circ\text{C}$ | $n_D(20^\circ\text{C})$ | $v_{ABBE}(20^\circ\text{C})$ |
|-------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|
| HP (BnA) | 5 | 1,567 | 34,5 |
| HP (BnMA) | 50 | 1,570 | 33,0 |
| HP (EGPEA) | 3 | 1,560 | 36,2 |
| HP (PEGPEA) | -34 | 1,524 | 41,7 |
| HP (<i>i</i> DA) | -66 | 1,470 | 48,0 |
| HP (Q1) | 90 | 1,685 | 18,8 |
| HP (Q2) | 52 | 1,621 | 23,8 |
| HP (Q3) | 58 | 1,616 | 24,1 |
| HP (Q4) | 73 | 1,626 | 19,4 |
| HP (Q5) | 64 | 1,607 | 24,7 |
| HP (Q6) | 58 | 1,613 | 21,6 |
| HP (Q7) | 59 | 1,620 | 22,7 |

Das Comonomer mit dem höchsten Brechungsindex ist Benzylmethacrylat (BnMA) mit $n_D = 1,570$. Somit ist alleine durch Abmischung der käuflichen Copolymere ein Brechungsindex größer gleich $n_D = 1,58$ nicht zu realisieren und die Beimischung eines HRI-Monomers erforderlich.

Um den Nutzen der einzelnen Quinolinonmonomere als IOL-Material evaluieren zu können, wurden die ternären Mischungen, die unter Einhaltung der Kriterien für Glasübergangstemperatur und ABBE-Zahl die höchsten Brechungsindices besitzen, bestimmt. Diese wurden in *Tabelle 9* (nächste Seite) aufgelistet und die theoretischen Möglichkeiten werden im Folgenden diskutiert. Mit den Monomeren **Q4**, **Q5** und **Q6** lässt sich unter Einhaltung der geforderten Glasübergangstemperatur und ABBE-Zahl der benötigte Brechungsindex von $n_D \geq 1,58$ nicht realisieren. Mit **Q3** und **Q7** ist diese Kriterium nur knapp erfüllbar. Somit sind **Q3**, **Q4**, **Q5**, **Q6** und **Q7** als HRI-Monomere für IOLs ungeeignet. Mit **Q2** lassen sich

Brechungsindices von bis zu $n_D = 1,584$ und mit **Q1** Brechungsindices von bis zu $n_D = 1,592$ realisieren.

Tabelle 9: Berechnete Eigenschaften für ternäre Mischungen. Es wurden die Mischungen ausgewählt, die unter Einhaltung der geforderten T_g und v_{ABBE} die höchsten n_D liefern.

| Anteile der untenstehenden Monomere in wt.-% | | | | | | $T_g/^\circ\text{C}$ | n_D | v_{ABBE} |
|--|-------|--------|-----|------|-----------|----------------------|-------|------------|
| BnA | EGPEA | PEGPEA | iDA | BnMA | QX | | | |
| | | | | | Q1 | | | |
| 0% | 10% | 50% | 0% | 0% | 40% | 19 | 1,592 | 32,0 |
| | | | | | Q2 | | | |
| 50% | 0% | 10% | 0% | 0% | 40% | 20 | 1,584 | 30,9 |
| 5% | 0% | 35% | 0% | 0% | 60% | 20 | 1,584 | 30,6 |
| 0% | 5% | 35% | 0% | 0% | 60% | 19 | 1,584 | 30,7 |
| | | | | | Q3 | | | |
| 55% | 0% | 10% | 0% | 0% | 35% | 20 | 1,580 | 31,6 |
| 65% | 0% | 5% | 0% | 0% | 30% | 19 | 1,580 | 31,7 |
| | | | | | Q4 | | | |
| 80% | 0% | 0% | 0% | 0% | 20% | 19 | 1,579 | 31,5 |
| | | | | | Q5 | | | |
| 75% | 0% | 0% | 0% | 0% | 25% | 20 | 1,577 | 32,1 |
| 70% | 5% | 0% | 0% | 0% | 25% | 20 | 1,577 | 32,1 |
| | | | | | Q6 | | | |
| 75% | 0% | 0% | 0% | 0% | 25% | 18 | 1,579 | 31,3 |
| 55% | 0% | 10% | 0% | 0% | 35% | 20 | 1,579 | 30,7 |
| 65% | 0% | 5% | 0% | 0% | 30% | 19 | 1,579 | 31,0 |
| | | | | | Q7 | | | |
| 55% | 0% | 10% | 0% | 0% | 35% | 20 | 1,581 | 31,1 |
| 65% | 0% | 5% | 0% | 0% | 30% | 19 | 1,581 | 31,3 |

Um die Hypothese zur Vorhersagbarkeit der Eigenschaften ternärer Mischungen zu überprüfen, wurden zwei ternäre Copolymere dargestellt. Deren Zusammensetzung und Eigenschaften sind in *Tabelle 10* auf der nächsten Seite aufgeführt.

Tabelle 10: Zusammensetzung und berechnete Eigenschaften der dargestellten ternären Mischungen M1 und M2 im Fall von M1 ist QX = Q1 für M2 QX = Q2.

| Mischung | Anteil d. Monomere in wt.-% | | | | $T_g/^\circ\text{C}$ | n_D | V_{ABBE} |
|----------|-----------------------------|-------|--------|-----|----------------------|-------|------------|
| | BnA | EGPEA | PEGPEA | QX | | | |
| M1 | 0% | 10% | 50% | 40% | 19 | 1,592 | 32 |
| M2 | 40% | 30% | 0% | 30% | 19 | 1,581 | 32 |

Den Mischungen wurden 1 wt.-% EGDMA als Vernetzer und je 0,25% CQ und E4DB als Photoinitiatorsystem zugegeben. Es wurden zwei transparente Materialien erhalten. Diese sind in *Abbildung 14* gezeigt.



Abbildung 14: Links: Ronde aus M1; rechts: Ronde aus M2.

Beide Copolymere wurden hinsichtlich ihrer ABBE-Zahlen, Brechungsindices und Glasübergangstemperaturen untersucht. In *Abbildung 15* sind die Dispersionskurven von M1 und M2 dargestellt.

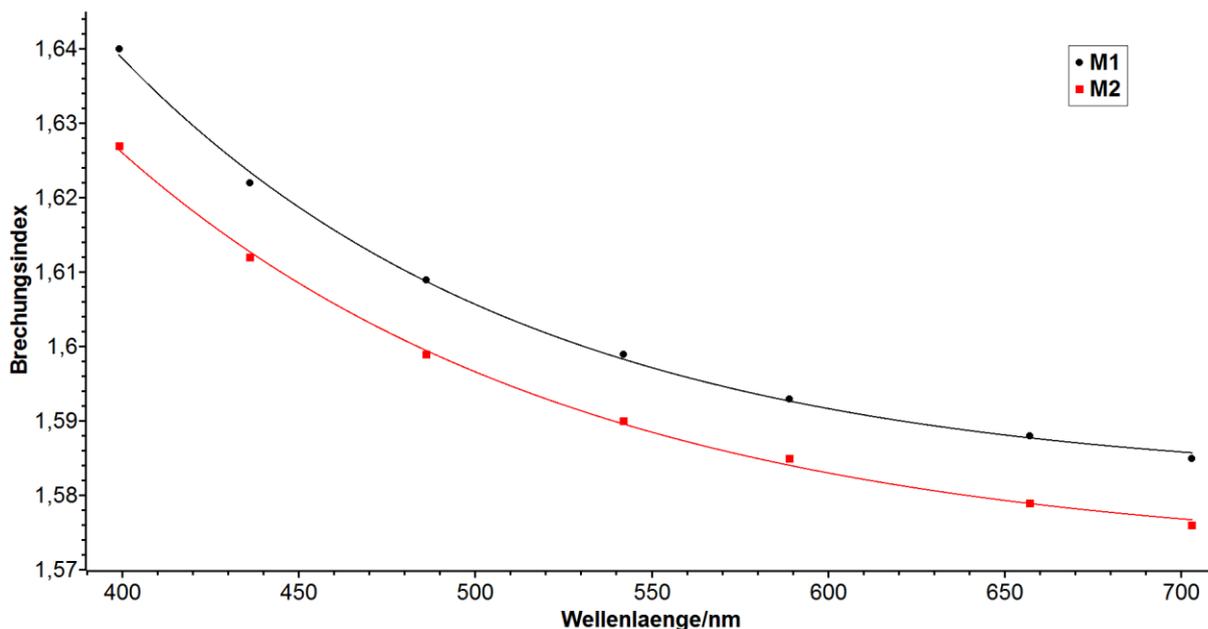


Abbildung 15: Dispersionskurven von M1 und M2.

Die experimentell bestimmten Werte für ABBE-Zahl, Brechungsindex und Glasübergangstemperatur für **M1** und **M2**, sowie die Abweichung von den theoretischen berechneten Werten sind in *Tabelle 11* angegeben.

Tabelle 11: Theoretische und Experimentell bestimmte Eigenschaften von M1 und M2.

| Polymer | $T_g/^\circ\text{C}$ | T_g/K | n_D | v_{ABBE} |
|---------------------|----------------------|----------------|-------|-------------------|
| M1 (theo.) | 19 | 292 | 1,592 | 32 |
| M1 (exp.) | 24 | 297 | 1,593 | 28 |
| Abweichung/% | | + 1,7 | +0,1 | -21 |
| M2 (theo.) | 19 | 292 | 1,581 | 32 |
| M2 (exp.) | 13 | 286 | 1,583 | 31 |
| Abweichung/% | | +2,1 | +0,2 | -3,1 |

Die Brechungsindices der von **M1** und **M2** konnten sehr gut vorhergesagt werden. Die Abweichungen der Glasübergangstemperatur sind zwar auf der Kelvin-Skala als gering zu betrachten, allerdings sind Abweichungen der T_g von 5 bis 6 K bzw. $^\circ\text{C}$ für die Vorhersage von IOL-Eigenschaften als nicht zu vernachlässigende Abweichung zu betrachten. Die größten Abweichungen wurden für die ABBE-Zahl festgestellt.

Die in Kapitel **IV.3** bestimmten Standardabweichungen für die binären Copolymere von **Q2** und **Q5** betragen für den Brechungsindex $\Delta s = 0,0010$ bis $0,0036$, für die Glasübergangstemperatur $\Delta s = 1,5$ bis $3,3$ $^\circ\text{C}$ und für die ABBE-Zahl $\Delta s = 0,72$ bis $0,99$. Die Abweichungen für den Brechungsindex liegen innerhalb zuvor bestimmten Standardabweichung. Für die Glasübergangstemperatur liegen die Abweichungen außerhalb der Standardabweichungen. Bei der ABBE-Zahl ist die Abweichung im Fall von **M2** mit der Standardabweichung vereinbar für **M1** nicht.

Allerdings handelt es sich bei den ternären Copolymeren **M1** und **M2** um Mischungen mit anderen Komponenten als bei den binären Copolymeren von **Q2** und **Q5**. Außerdem besitzen diese Mischungen auch mehr Komponenten als die binären Copolymere. Hierdurch ist die direkte Übertragbarkeit der Standardabweichungen nicht zwangsläufig gegeben.

Da die Abweichung der theoretisch bestimmten ABBE-Zahl vor allem vom experimentell bestimmten Wert für **M1** sehr hoch ist, wurde die ABBE-Zahl für **M1** und **M2** gemäß *Gleichung (7)* theoretisch bestimmt:

$$v_{Abbe} = \frac{\sum(x_i \cdot n_{D,i}) - 1}{\sum(x_i \cdot n_{F,i}) - \sum(x_i \cdot n_{C,i})} \quad (7)$$

In *Gleichung (7)* ist x_i der Anteil des entsprechenden Monomers, $n_{D,i}$ der Brechungsindex der entsprechenden Homopolymers bei $\lambda = 589$ nm, $n_{F,i}$ und $n_{C,i}$ die Brechungsindices von Komponente i (hier: $i = 1$ bis 3) bei $\lambda = 486$ nm bzw. 657 nm.

So ergeben sich für die ABBE-Zahl die folgenden Werte, die in *Tabelle 12* verglichen werden.

Tabelle 12: Vergleich verschiedener Berechnungsarten der Abbe-Zahl.

| Polymer | v_{ABBE} (exp.) | v_{ABBE} (linear) | Δv_{ABBE} | v_{ABBE} (Gl. 7) | Δv_{ABBE} |
|-----------|-------------------|---------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| M1 | 28 | 32 | 4 (-21%) | 28 | 0 (< 3%) |
| M2 | 31 | 32 | 3 (-10%) | 31 | 0 (< 3%) |

In beiden Fällen ist die Vorhersagegenauigkeit für die ABBE-Zahl durch Berechnung nach *Gleichung (7)* besser als durch lineare Interpolation. Für **M1** und **M2** wurde die ABBE Zahl korrekt vorhergesagt. Dies ist damit zu erklären, dass sich die ABBE-Zahl aufgrund ihrer Definition nicht linear zum Monomerenverhältnis verhalten kann. Die Berechnung nach *Gleichung (7)* trägt diesem Umstand Rechnung und ist damit das bessere Verfahren für die Vorhersage der ABBE-Zahl.

Die größere Abweichung der linearen Berechnung der ABBE-Zahl ist für **M1** zu finden. Eine Erklärung hierfür könnte der Vergleich der Dispersionskurven von **HP (Q1)** und **HP (Q2)** liefern. Der Brechungsindex n_D von **HP (Q1)** ist signifikant höher als der von **HP (Q2)**, gleiches gilt für die Wellenlängenabhängigkeit des Brechungsindex. Somit ist der Fehler, der bei der linearen Bestimmung der ABBE-Zahl gemacht wird umso größer, je größer die Differenz der ABBE-Zahlen der Einzelkomponenten ist.

Es wurden durch lineare Interpolation vielversprechende Mischungen für IOL-Materialien gefunden und eine Möglichkeit zu Verbesserung der Vorhersage der ABBE-Zahl aufgezeigt. Das Material **M2** erfüllt bisher alle Anforderungen, die an ein IOL-Material gestellt wurden.

Die Vorhersagbarkeit für Brechungsindex und ABBE-Zahl war für **M1** sehr präzise. Da **M1** die geforderten Parameter für die ABBE-Zahl nicht und für die Glasübergangstemperatur nur teilweise erfüllt, wurden durch lineare Interpolation von Brechungsindex und Glasübergangstemperatur und Berechnung der ABBE-Zahl nach *Gleichung (7)*, Mischungen aus **Q1**, EGPEA und PEGPEA gesucht, die allen Anforderungen an Brechungsindex, ABBE-Zahl und Glasübergangstemperatur gerecht werden. Hierbei können zwei Vorschläge gemacht werden, die in *Tabelle 13* vorgestellt werden.

Tabelle 13: Weitere Vorschläge für ternäre Mischungen.

| Vorschlag | Q1/ wt.-% | EGPEA/ wt.-% | PEGPEA/ wt.-% | $T_g/^\circ\text{C}$ | n_D | v_{ABBE} |
|-----------|-----------|--------------|---------------|----------------------|-------|------------|
| V1 | 25 | 45 | 30 | 14 | 1,580 | 30 |
| V2 | 25 | 50 | 25 | 16 | 1,582 | 30 |

Somit ist es durchaus möglich durch weitere Optimierung des Mischungsverhältnisses von **M1**, was durch **V1** und **V2** postuliert wurde, quinolinonhaltige Materialien herzustellen, die den Anforderungen als IOL-Material gerecht werden können.

Das Absorptionsverhalten von **M1** und **M2** wurde mittels UV/Vis-Spektroskopie untersucht (siehe *Abbildung 16*). Beide Materialien zeigen Transparenz im sichtbaren Bereich des Lichts. Die Absorptionskante liegt für beide Materialien bei $\lambda \approx 390$ nm.

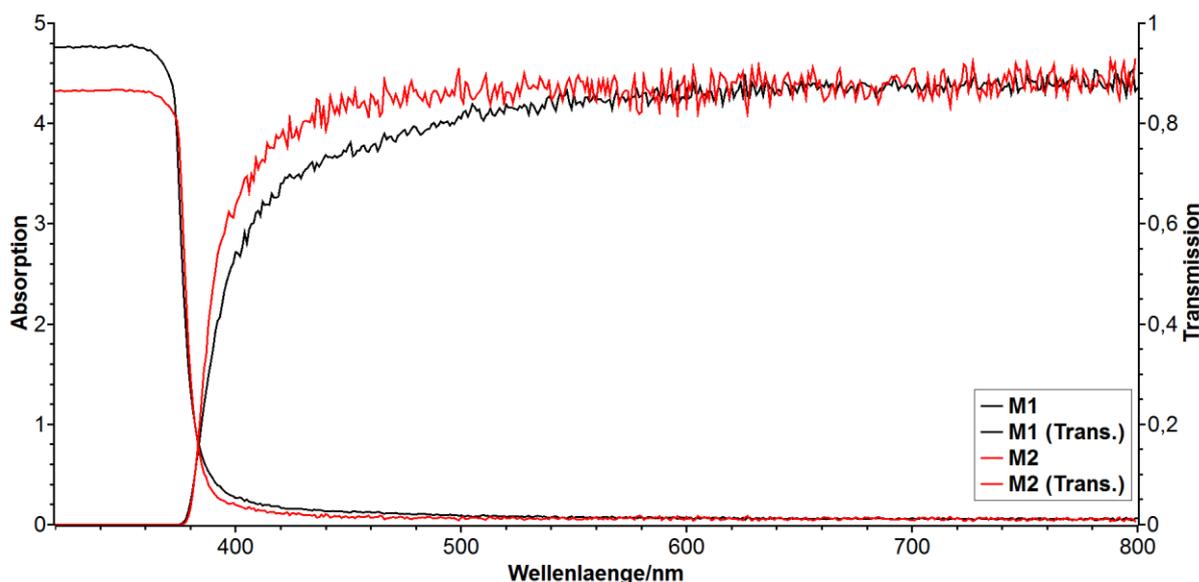


Abbildung 16: UV/vis-Spektren der Polymerplatten (Dicke = 2mm) von M1 und M2 als Absorptions- und Transmissionsspektren.

Wenn Licht aus einem optisch dichteren Medium in ein optisch weniger dichtes Medium eintritt oder umgekehrt, kommt es zur Reflektion. Im UV/Vis-Spektrometer tritt der Lichtstrahl aus der Luft in die Polymerplatte ein und beim Austritt aus der Platte wieder in Luft ein. Somit kommt es je Grenzfläche zur Reflektion eines Teils des Lichts. Dieser Reflektionsverlust r kann pro Grenzfläche mit Hilfe der FRESNELSchen-Gleichungen, die sich im Fall von senkrecht einfallendem Licht zu *Gleichung (8)* vereinfachen, bestimmt werden.^[131]

$$r = \left(\frac{n_1 - n_2}{n_1 + n_2} \right)^2 \quad (8)$$

Die Brechungsindices n_1 und n_2 sind die Brechungsindices der beiden Medien, die an der Grenzfläche in Kontakt stehen. Es wird für n_1 $n_{Luft} = 1$ definiert und n_2 wurde als n_D des jeweiligen Polymers definiert. Somit wird für **M1** ein Reflexionsverlust r pro Grenzfläche von $r = 0,0521$ also insgesamt 10,4% berechnet und für **M2** beträgt $r = 0,0512$ also beträgt der Reflexionsverlust insgesamt 10,2%. Somit beträgt die maximale Transmission τ_{max} bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ für **M1** $\tau_{max} = 89,6\%$ und für **M2** $\tau_{max} = 89,8\%$.

Ein weiteres Kriterium für die Verwendbarkeit eines Polymers als IOL-Material ist die Lichtecktheit. Durch Bestrahlung mit Licht, ähnlich dem Licht der Sonne wurde eine Energie von 607 MJ/m^2 bei $50 \text{ }^\circ\text{C}$ in das Polymer eingebracht, um die Lichtexposition über mehrere Jahre binnen weniger Tage zu simulieren. Als Referenz dient die Blauwollskala. Hierbei handelt es sich, um auf standardisierte Weise blau gefärbte, Baumwollstreifen definierter Lichtecktheit. Die Farbe der Proben wurde im $L-a-b$ -System bestimmt. Es wird das Skalarprodukt aus der Differenz der $L-a-b$ Farbwerte vor und nach der Bestrahlung der Proben mit dem entsprechenden Skalarprodukt der Referenz verglichen. Hierbei wurde für **M1** eine Lichtecktheit von 4,5, was als „ziemlich gut“ bis „gut“ zu bezeichnen ist und für **M2** wurde eine Lichtecktheit von 3,1 ermittelt, was einer „mäßigen“ Lichtecktheit entspricht. Beide Polymere enthielten keinerlei UV-Absorber, somit ist zu erwarten, dass sich deren Lichtecktheit durch die Zugabe eines UV-Absorbers noch weiter verbessern lässt.

Eine IOL ist, nachdem diese implantiert wurde, vom Kammerwasser im Auge umgeben. Folglich dürfen keinerlei Beeinträchtigungen der optischen Eigenschaften, wie eine Trübung, des Materials, die als Glistening bezeichnet wird, in Wasser auftreten. Aus diesem Grund

wurden Proben von **M1** und **M2** je eine Woche in physiologischer Kochsalzlösung bei 35 °C inkubiert. Hierbei wurde bei beiden Materialien Glistening festgestellt. Dieses war bei **M1** weniger stark ausgeprägt als bei **M2**, welches eine vollständige Trübung zeigte. In beiden Fällen verschwand die Trübung nach Trocknung der getrüben Proben an der Luft wieder vollständig. Dieses reversible Verhalten spricht möglicherweise für ein Löslichkeitsphänomen. Um das Problem des Glistenings zu beheben, wurde eine Probe von **M1** eine Woche bei 35 °C in Acetonitril extrahiert. Anschließend getrocknet und der beschriebene Glisteningtest durchgeführt. Hierbei konnte keinerlei Glistening mehr festgestellt werden. Demzufolge wurde das Glistening in **M1** offenbar durch extrahierbare Substanzen im Polymer ausgelöst, die bei Kontakt mit Wasser, zum Beispiel durch Ausfallen oder Ausölen das Glistening verursachen.



Abbildung 17: Ronde aus M1 nach Glisteningtest, der nach Extraktion in Acetonitril und anschließender Trocknung durchgeführt wurde.

In *Abbildung 17* ist eine Ronde aus dem Material **M1** gezeigt, die nach Extraktion in Acetonitril und anschließender Trocknung hinsichtlich Glistening getestet wurde. Das Material ist weiterhin optisch klar und frei von Trübungen. Die Wasseraufnahme betrug in dieser Zeit 0,84 wt.-%.

Die Extraktion der Probe vor dem Glisteningtest fand in 5 mL Acetonitril statt, welches täglich erneuert wurde. Mittels HPLC wurde das Acetonitril auf extrahierbare Substanzen untersucht. In *Abbildung 18* auf der nächsten Seite sind die Elugramme nach 24, 48 und 72 Stunden Extraktion bei 35 °C gezeigt.

Bereits nach 24 Stunden war der Großteil der extrahierbaren Bestandteile aus der Probe herausgelöst. Die Signale wurden den bekannten Retentionszeiten der Komponenten der Mischung **M1** zugeordnet. Es wurde ebenfalls eine Lösung von **Q1** der Konzentration 0,2 g/L mittels HPLC untersucht. Die Stärke des Signals von **Q1** betrug bei dieser Probe 111 mAU. Dies ergibt eine Konzentration von 0,04 g/L **Q1** in der Extraktionslösung nach 24 h, was einer

Masse von 0,2 mg **Q1** in 5 mL Acetonitril entspricht. Die Masse der Ronde betrug 120,8 mg. Somit beträgt der Anteil von extrahierbarem **Q1** 0,17 wt.-%.

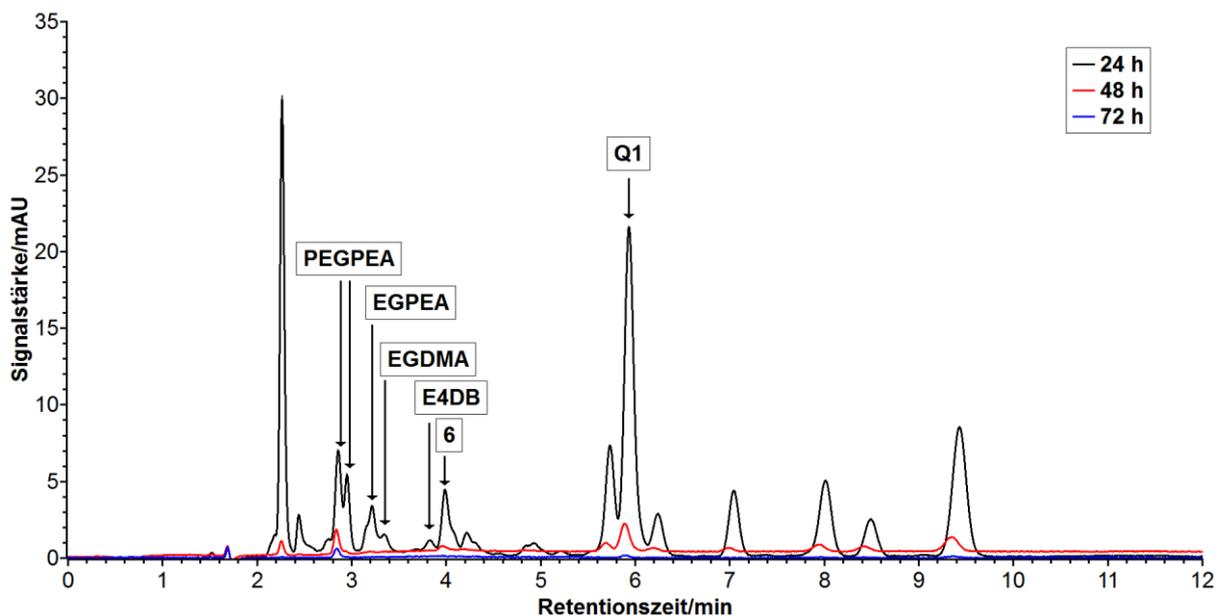


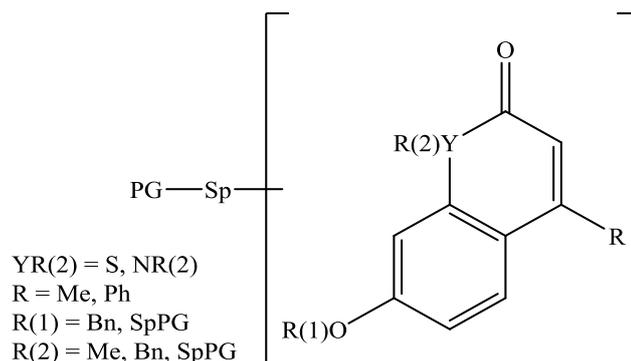
Abbildung 18: Eluogramm der Extraktionslösungen ($\lambda = 340$ nm). Die Signale wurden soweit wie möglich den Bestandteilen der Polymerisationsmischung zugeordnet: PEGPEA = Polyethylenglycolphenyl-etheracrylat, EGPEA = Ethylenglycolphenyletheracrylat, EGDMA = Ethylenglycoldimethacrylat, E4DB = Ethyl-4-dimethylaminobenzoat, 6 = Vorstufe von HRI-Monomer **Q1** ohne polymerisierbare Gruppe.

Nach Beendigung des Extraktionsversuchs wurde die Ronde getrocknet. Die Masse der trockenen Ronde betrug 119,1 mg, was einem Anteil von 1,4 wt.-% extrahierbarer Substanzen entspricht, was mit dem Ergebnis der HPLC-Studie im Einklang steht.

Anhand der dargelegten Ergebnisse ist ein, mit EGDMA vernetztes, Copolymer aus **Q1**, EGPEA und PEGPEA als ein geeignetes Material für die Herstellung von IOLs zu betrachten. Das Material **M2** erfüllt zwar alle Anforderungen an Brechungsindex, Glasübergangstemperatur und ABBE-Zahl. Jedoch ist dessen Eignung als IOL-Material wegen des starken Glistening und vor allem aufgrund der mäßigen Lichtechtheit nicht unbedingt gegeben.

V. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Es wurden in dieser Arbeit acht neue HRI-Monomere dargestellt. Von diesen enthalten sieben Monomere ein Quinolinonderivat als Brechungsindex-steigernde Einheit in der Seitengruppe, und eines enthält ein Chromen-2-nderivat als solche in der Seitengruppe. In *Schema 26* ist der allgemeine Aufbau der neuen Monomere dargestellt.



Schema 26: Allgemeine Struktur der neuen Monomere. Sp kann eine kovalente Bindung, ein n-Hexyl- oder Ethoxyethylspacer sein. Die polymerisierbare Gruppe PG ist entweder eine Acryloyl- oder Methacryloylgruppe.

Die neuen Monomere **S1** und **Q1** bis **Q7** wurden in 5 bis 7 Stufen ausgehend von 3-Methoxymercaptophenol bzw. 3-Aminophenol dargestellt. Bisher sind keinerlei Monomere dieses Aufbaus mit Chromen-2-onen und Quinolinon für ophthalmologische Zwecke bekannt.

Aus diesen Monomeren wurden Homopolymere hergestellt und bezüglich ihres Brechungsindex n_D , ihrer ABBE-Zahl v_{ABBE} und Glasübergangstemperatur T_g untersucht.

Tabelle 14: Eigenschaften der dargestellten Homopolymere.

| Homopolymer | $T_g / ^\circ C$ | $n_D (20 ^\circ C)$ | v_{ABBE} |
|-------------|------------------|---------------------|------------|
| HP (S1) | 38 | 1,615 | 21,2 |
| HP (Q1) | 90 | 1,685 | 18,8 |
| HP (Q2) | 52 | 1,621 | 23,8 |
| HP (Q3) | 58 | 1,616 | 24,1 |
| HP (Q4) | 73 | 1,626 | 19,4 |
| HP (Q5) | 64 | 1,607 | 24,7 |
| HP (Q6) | 58 | 1,613 | 21,6 |
| HP (Q7) | 59 | 1,620 | 22,7 |

Es sollten die folgenden Vorgaben erreicht werden: $T_g \leq$ Körpertemperatur, besser: ≤ 20 °C, $v_{\text{ABBE}} \geq 30$ und $n_D \geq 1,58$. Die Vorgaben für den Brechungsindex wurden bei Weitem übertroffen, die für ABBE-Zahl und Glasübergangstemperatur verfehlt.

Aus diesem Grund wurden mit den Quinolinon-Monomeren **Q2** und **Q5** binäre Copolymere mit Benzylacrylat hergestellt, um Zusammenhänge zwischen Monomerenverhältnis und den Polymereigenschaften zu untersuchen. Anhand der Ergebnisse dieser Messreihe wurden lineare Zusammenhänge zwischen Monomerenverhältnis und Brechungsindex sowie Glasübergangstemperatur gezeigt. Für die ABBE-Zahl konnte eine näherungsweise lineare Abhängigkeit gezeigt werden.

Diese mathematischen Beziehungen wurden zur Berechnung der Eigenschaften ternärer Copolymere aus den neuen Quinolinon- und Chromen-2-on-Monomeren und käuflichen Comonomeren verwendet.

Es konnte zum einen gezeigt werden, dass die ausschließliche Verwendung der untersuchten käuflichen Monomere keine ternäre Mischung ergibt, die den geforderten Brechungsindex von $n_D \geq 1,58$ erreicht. Weiterhin wurden durch diese Berechnungen zwei Quinolinon-Monomere ermittelt, die für die Herstellung von Materialien für Intraokularlinsen geeignet sind.

Aus diesen zwei Monomeren wurde je ein ternäres Copolymere hergestellt, eines davon war das Copolymer, das unter Einhaltung der Vorgaben für die Glasübergangstemperatur ($T_g \leq 20$ °C) und die ABBE-Zahl ($v_{\text{ABBE}} \geq 30$) den höchsten Brechungsindex aufwies (**M1**, siehe *Abbildung 19*). Die vorhergesagten Eigenschaften trafen für den Brechungsindex sehr gut zu, für die Glasübergangstemperatur in zufriedenstellender Art und Weise und für die ABBE-Zahl mäßig. Daher wurde eine weitere Methode zu Simulation der ABBE-Zahl vorgeschlagen. Diese lieferte in beiden Fällen genauere Vorhersagen, so dass ABBE-Zahlen von **M1** und **M2** in zufriedenstellender Weise theoretisch bestimmt werden konnten.

Beide ternären Materialien wurden weiterhin hinsichtlich ihres Absorptionsverhaltens, ihrer Lichtechtheit und hinsichtlich ihres Glistening-Verhaltens untersucht.



Abbildung 19: Ronde von Polymer M1 nach Glisteningtest.

Das Material **M1** besitzt eine „ziemlich gute“ bis „gute“ Lichtechtheit, zeigt kein Glistening und ist im sichtbaren Bereich des Lichts transparent (siehe *Abbildung 19*, vorherige Seite). Der Brechungsindex des Materials **M1** beträgt $n_D = 1,592$, die Glasübergangstemperatur $T_g = 24\text{ °C}$ und die ABBE-Zahl $v_{ABBE} = 28$. Daher kann **M1** die Vorgaben hinsichtlich Glasübergangstemperatur und ABBE-Zahl nicht erfüllen.

Das Material **M2** erfüllt zwar alle Kriterien hinsichtlich Brechungsindex, ABBE-Zahl und Glasübergangstemperatur, jedoch ist dessen Nutzung als IOL-Material aufgrund dessen mäßiger Lichtechtheit und dessen starken Glistenings als problematisch anzusehen.

Die beiden Mischungen **M1** und **M2** besitzen noch Defizite, die deren Verwendung als IOL-Materialien derzeit ausschließen. Für **M1** wurde durch Rechnung gezeigt, dass durch Optimierung der Mengen der eingesetzten Comonomere, eine Nutzung als IOL-Material realistisch ist.

Im Fall von **M2** ist dessen unzureichende Lichtechtheit und die starke Neigung zu Glistening ein Problem. Aus diesem Grund ist **M2** als Linsenmaterial auszuschließen. Inwieweit **Q2** als Monomer für Intraokularlinsen nutzbar ist, hängt davon ab, ob eine Mischung gefunden wird, die die Defizite von **M2** nicht mehr zeigt. Daher sollte **Q2** zur Entwicklung eines IOL-Materials ein UV-Absorber zugesetzt werden, um die Lichtechtheit zu verbessern. Ein Ansatz, um das Problem des Glistenings zu lösen, wäre anstelle der Comonomer-Kombination Benzylacrylat und Ethylenglycolphenyletheracrylat die Comonomer-Kombination Polyethylenglycolphenyletheracrylat und Ethylenglycolphenyl-etheracrylat einzusetzen, welche ebenfalls im glisteningfreien Material **M1** eingesetzt wird.

Der Schritt von den Monomeren **Q1** und **Q2** zur IOL bedarf zwar noch Entwicklungsarbeit hinsichtlich der Optimierung der Copolymere, jedoch sind die Mängel, die **M1** aufweist behebbar. Die Behebbarkeit der Mängel von **M2** in einer anderen Mischung von **Q2** und damit die Nutzbarkeit von **Q2** liegt im Bereich des Möglichen.

Alles in allem stellen Quinolinone eine weitere interessante Stoffgruppe für die Herstellung neuartiger Monomere für die Ophthalmologie dar.

VI. EXPERIMENTELLER TEIL

VI.1 Materialien und Methoden

Reagenzien und Lösungsmittel

Alle Reagenzien und getrockneten Lösungsmittel stammen, sofern nicht anders beschrieben, aus kommerziellen Quellen und wurden von einem der folgenden Lieferanten erworben:

- Chemikalienausgabe des Fachbereichs Chemie der PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG, Deutschland
- SIGMA-ALDRICH (Steinheim, Deutschland)
- TH.GEYER (Renningen, Deutschland)
- ACROS (Geel, Belgien)
- VWR (Fontenay-sous-Bois, Frankreich)
- APPLICHEM (Darmstadt, Deutschland)

Nicht getrocknete Lösungsmittel wurden über die Chemikalienausgabe des Fachbereichs Chemie der PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG bezogen und wurden vor Gebrauch destilliert.

Instrumentelle Methoden

NMR-Spektroskopie

Die ^1H -NMR-Messungen wurden an einem 300 MHz-NMR-Spektrometer des Typs AVANCE II der Firma BRUKER durchgeführt. Die chemische Verschiebung der Protonensignale wurde in ppm angegeben. Die Kalibration der chemischen Verschiebung erfolgte anhand des Restprotonensignals des verwendeten deuterierten Lösungsmittels. Am gleichen Gerät wurden ebenfalls die ^{13}C -NMR-Spektren gemessen. Diese wurden breitbandentkoppelt aufgenommen.

Die, für die Strukturaufklärung verwendeten COSY- und HMQC-2D-NMR-Spektren wurden ebenfalls am NMR-Spektrometer des Typs AVANCE II aufgenommen. HMBC-Spektren wurden durch das Personal der NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg in Handmessung an einem 500 MHz NMR-Spektrometer des Typs AVANCE III der Firma BRUKER aufgenommen.

IR-Spektroskopie

Alle IR-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer des Typ SPECTRUM TWO der Firma PERKIN-ELMER mit ATR-Einheit aufgenommen.

UV/Vis-Spektroskopie

Die UV/Vis-Spektren von Lösungen, welche in THF aufgenommen wurden, wurden an einem Zweikanal-UV/vis-Spektrometer des Typs LAMBDA 35 der Firma PERKIN-ELMER aufgenommen. Polymerproben wurden an einem Zweikanal UV/Vis-Spektrometer des Typs LAMBDA 1050 der Firma PERKIN-ELMER vermessen.

Massenspektrometrie

Die Molekulargewichte der dargestellten Moleküle wurden durch das Personal der Massenspektrometrie-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg bestimmt. Dies wurde entweder mittels *Elektron Impact* (EI)-Verfahren an einem Gerät des Typs ACCUTOF-GCV der Firma JEOL oder *Elektrospray-Ionisation* (ESI) an einem Gerät des Typs **LTQ-FT** der Firma THERMO FISCHER SCIENTIFIC durchgeführt.

High Performance Liquid Chromatography

HPLC-Messungen wurden mittels eines HPLC-Systems des Typs ULTIMATE 3000 der Firma DIONEX durchgeführt. Das Laufmittelgemisch bestand stets aus 75% Acetonitril und 25% Wasser, dem pro Liter 300 μL Phosphorsäure (85%) zugesetzt wurden. Die HPLC-Säule ist eine reversed-phase-Säule der Firma MZ. Die Länge der Säule beträgt 250 mm bei einem Durchmesser von 4,0 mm. Das Füllmaterial ist NUCLEOSIL 100 C18, mit einer Porengröße von 5 μm . Die Detektion erfolgte mittels Photodioden Detektor.

Brechungsindex und Dispersionsbestimmung

Die Brechungsindizes und ABBE-Zahlen der Polymerproben wurden an einem Mehrwellenlängen-Refraktometer des Typs DSR- λ der Firma SCHMIDT+HAENSCH bestimmt. Die ermittelten Werte wurden, sofern nichts anderes erwähnt wird, bei 20 °C aufgenommen.

Glasübergangstemperaturbestimmung

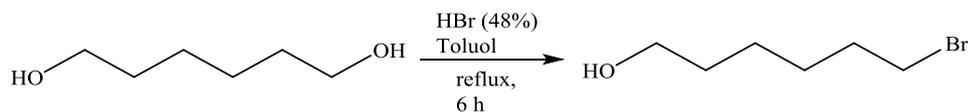
Die Glasübergangstemperatur der Polymere wurde mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie DSC ermittelt. Die Messungen wurden an einem Gerät des Typs DSC1 der Firma Mettler-Toledo durchgeführt. Die Heizrate betrug, sofern nichts anderes erwähnt ist, stets 10 K · min⁻¹. Bei den angewandten Messmethoden durchlief die Probe zwei Aufheiz-Abkühl-Zyklen; die Glasübergangstemperatur wurde anhand der Lage des Wendepunkts der zweiten Abkühlkurve bestimmt.

Lichtechtheitsbestimmung

Die Proben wurden zusammen mit Blauwollstreifen der Lichtechtheit Blauwoll 1 bis 8 als Referenz in einem Sonnenlichtsimulator des Typs SUNTEST XLS+ bestrahlt. Der Lichtechtheitstest wurde bei 50 °C durchgeführt. Die Proben und Referenz wurden mit 607 MJ/m² bestrahlt. Die Lichtechtheit wurde anhand der Farbveränderung nach der Bestrahlung quantifiziert. Hierzu wurden die L-a-b-Farbwerte von Proben und Referenz vor und nach der Bestrahlung mit einem Farbmessgerät des Typs COLOR-GUIDE 45°/0° der Firma BYK-GARDNER ermittelt. Es wurde das Skalarprodukt aus der Differenz der Farbwerte der Probe vor und nach der Bestrahlung bestimmt. Gleiches wurde für die Referenzproben durchgeführt. Die Skalarprodukte von Probe und Referenz wurden verglichen. Die Lichtechtheit der Proben wurde Anhand der Blauwollskala eingeordnet.

VI.2 Durchgeführte Synthesen

VI.2.1 6-Brom-hexan-1-ol

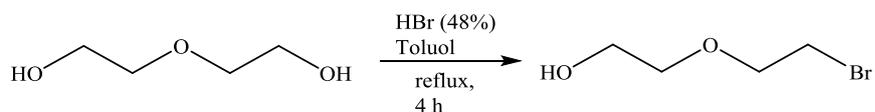


| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|---------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 1,6-Hexandiol | 118,2 | 630 | 1,0 | 74 | | |
| HBr (47%) | 80,9 | 630 | 1,0 | 107,6 | | 1,49 |
| Toluol | | | | | 800 mL | |

Es handelt sich hierbei um eine Synthese, die analog einer literaturbekannten Synthese durchgeführt wurde.^[132] Zu einer Lösung von 1,6-Hexandiol (74 g, 0,63 mol, 1,0 eq) in 800 mL Toluol wurden 107,6 g Bromwasserstoffsäure (47%, 0,63 mol, 1,00 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 6 h unter Rückfluss gerührt. Nachdem die Mischung auf RT abgekühlt ist, wurde die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase dreimal mit je 650 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, anschließend mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 53,18 g 6-Brom-hexan-1-ol (46%) als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.

Analytik

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1,26-1,62 (*m*, 6H), 1,8 (*m*, 2H), 3,38 (*t*, ³*J*_{HH} = 6,8 Hz, 2H), 3,59 (*m*, 2H).

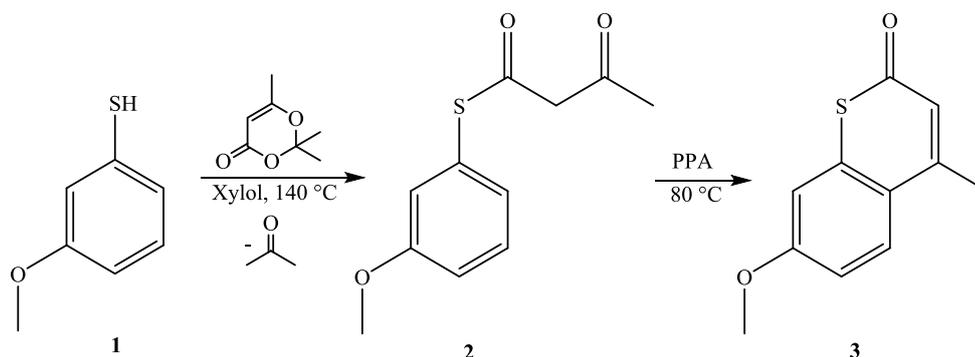
VI.2.2 2-(2-Bromethoxy)ethan-1-ol

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|-----------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| Diethylenglycol | 106,1 | 236 | 1,0 | 25,0 | | |
| HBr (47%) | 80,9 | 236 | 1,0 | 18,8 | 28,0 | 1,49 |
| Toluol | | | | | 750 | |

Es handelt sich hierbei um eine Synthese, die analog einer literaturbekannten Synthese durchgeführt wurde.^[133] Zu einer Lösung von Diethylenglycol (25,01 g, 235,5 mmol, 1,0 eq) in 750 mL Toluol wurden 28,0 mL Bromwasserstoffsäure (47%, 28 mL, 235,5 mmol, 1,0 eq) zugegeben. Die Mischung wurde 4 h am Rückfluss unter DEAN-STARCK-Bedingungen gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 16,5 g 2-(2-Bromethoxy)ethan-1-ol (41%) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 2,76$ (s (b), 1H), 3,46 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3.78 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 2H).

VI.2.3 7-Methoxy-4-methyl-2H-thiochromen-2-on (3)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 1 | 140,2 | 56,9 | 1,0 | 7,98 | | |
| 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on | 142,2 | 59,8 | 1,1 | 8,50 | 7,94 | 1,07 |
| Xylol | | | | | 50 | |
| 2 | 224,3 | | | vollst. | | |
| PPA | | | | 120 | | |

Es wurden 7,98 g 3-(Methoxy)-mercaptophenol **1** (56,9 mmol, 1,0 eq) in 50 mL Xylol vorgelegt und 8,50 g 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on (59,8 mmol, 1,1 eq) zugegeben. Die Mischung wurde 30 min bei 140 °C gerührt und entstehendes Aceton abgetrennt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt.

Der Thioester **2** wurde mit 120 g Polyphosphorsäure* bei 80 °C für 2 h gerührt. Die zähe Masse wurde anschließend auf Eiswasser gegeben und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Nach mehrmaliger Umkristallisation in Methanol/Wasser 3/1 wurden 3,13 g 7-Methoxy-4-methyl-2H-thiochromen-2-on **3** (27%) isoliert.

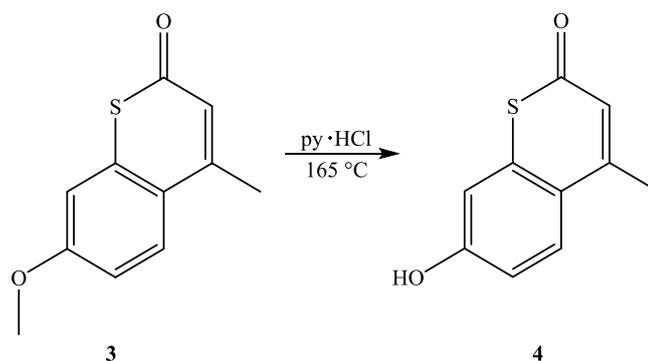
*Polyphosphorsäure: 67,8 g Phosphor-(V)-oxid werden mit 56 g *ortho*-Phosphorsäure (85%) verrührt.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2,50 (*s* (b), C4- CH_3 , 3H), 3,88 (*s*, OCH_3 , 3H), 6,41 (*s* (b), H3, 1H), 6,94 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 2,4 \text{ Hz}$, H8, 1H), 6,97 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 8,8$, $^4J_{\text{HH}} = 2,6 \text{ Hz}$, H6, 1H), 7,76 (*d*, $^3J_{\text{HH}} = 8,8 \text{ Hz}$, H5, 1H).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 2,49$ (s (b), C4-CH₃, 3H), 3,86 (s, OCH₃, 3H), 6,45 (s (b), H3, 1H), 7,08 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,8$, $^4J_{\text{HH}} = 2,6$ Hz, H6, 1H), 7,21 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,4$ Hz, H8, 1H), 7,91 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,8$ Hz, H5, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 21,7$ (C4-CH₃), 55,7 (OCH₃), 109,4 (C8), 114,7 (C6), 120,0 (C10), 121,0 (C3), 129,6 (C5), 138,5 (C9), 152,4 (C4), 160,3 (C7), 182,9 (C2).

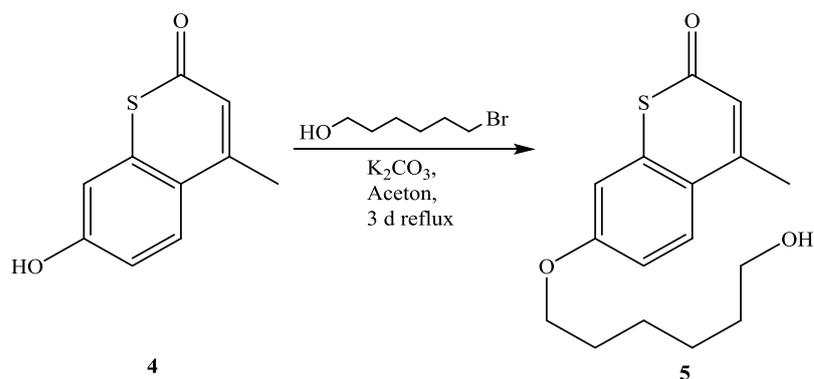
VI.2.4 7-Hydroxy-4-methyl-2*H*-thiochromen-2-on (4)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g |
|-------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|
| 3 | 206,3 | 15,1 | 1,0 | 3,13 |
| Pyridin·HCl | 115,6 | | | 7,83 |

Es wurden 3,13 g 7-Methoxy-4-methyl-2*H*-thiochromen-2-on **3** (15,1 mmol, 1,0 eq) mit 7,83 g Pyridin-Hydrochlorid (2,5 g pro g Methoxyether) unter inerten Bedingungen vermengt und bei 165 °C unter bei Normaldruck 14 h gerührt. Die warme Reaktionsmischung wurde in Wasser aufgenommen und der unlösliche Feststoff abfiltriert. Dieser wurde in Methanol umkristallisiert. Es wurde 1,05 g 7-Hydroxy-4-methyl-2*H*-thiochromen-2-on **4** (36%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 3,87$ (s, OCH_3 , 3H), 6,38 (s (b), H3, 1H), 7,01-6,92 (m, H6 & H8, 2H), 7,85 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,64$ Hz, 1H), 10,78 (s, OH, 1H).

VI.2.5 7-((6-Hydroxyhexyl)oxy)-4-methyl-2H-thiochromen-2-on (5)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|
| 4 | 192,2 | 5,2 | 1,0 | 1,00 | |
| K_2CO_3 | 138,2 | 5,7 | 1,1 | 0,79 | |
| 1-Bromhexan-6-ol | 181,1 | 5,7 | 1,0 | 1,03 | |
| Aceton | | | | | 50 |

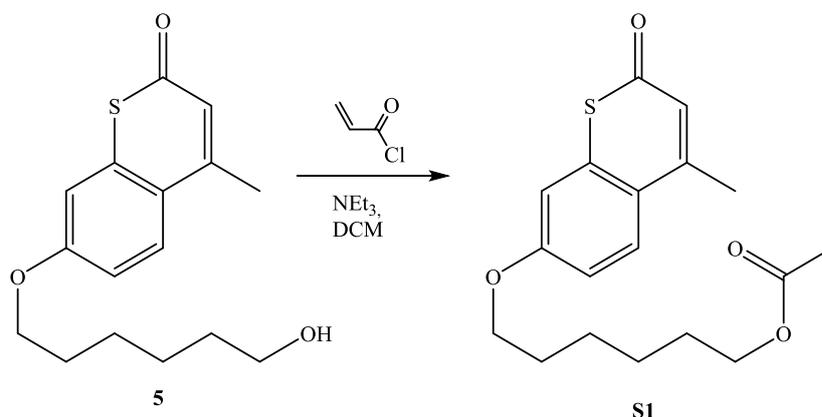
In 50 mL Aceton wurde 1,00 g 7-Hydroxy-4-methyl-2H-thiochromen-2-on **4** (5,2 mmol, 1,0 eq) mit 0,79 g Kaliumcarbonat (5,7 mmol, 1,1 eq) vorgelegt. Die Mischung wurde unter Rückfluss gerührt und 1,03 g 1-Bromhexan-6-ol (5,7 mmol, 1,1 eq) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 3 d unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Mischung filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase zweimal mit 5%-iger Salzsäure und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die weitere Aufreinigung erfolgte an Kieselgel mit Pentan/ Ethylacetat. Es wurden 830 mg 7-((6-Hydroxyhexyl)oxy)-4-methyl-2H-thiochromen-2-on **5** (55%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1,42 - 1,51$ ($m, \text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, 4H), 1,61 (td , $^3J_{\text{HH}} = 13,4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 6,7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 2H), 1,83 (td , $J = ^3J_{\text{HH}} = 13,6 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 2H), 2,48 (s , C4- CH_3 , 3H), 3,66 (t , $^3J_{\text{HH}} = 6,4 \text{ Hz}$, CH_2O , 2H), 4,02 (t , $^3J_{\text{HH}} = 6,5 \text{ Hz}$, CH_2O , 2H), 6,38 (s , H3, 1H), 6,91 (d , $^4J_{\text{HH}} = 2,4 \text{ Hz}$, H8, 1H), 6,94 (dd , $^3J_{\text{HH}} = 8,8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 2,6 \text{ Hz}$, H6, 1H), 7,74 (d , $^3J_{\text{HH}} = 8,9 \text{ Hz}$, H5, 1H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22,3 (CH_3) 25,5 & 25,8 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$), 29,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAr}$), 32,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 62,8 (CH_2OH), 68,3 (CH_2OAr), 110,0 (C8), 114,8 (C6), 120,7 (C10), 122,0 (C3), 128,8 (C5), 139,6 (C9), 151,2 (C4), 160,0 (C7), 184,7 (C2).

Masse (ESI⁺ m/z): berechnet: 292,39; gefunden (mNa^+/z): 315,10.

VI.2.6 6-((4-Methyl-2-oxo-2H-thiochromen-7-yl)oxy)hexylacrylat (S1)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 5 | 292,4 | 3,0 | 1,0 | 0,750 | | |
| AACl | 90,5 | 3,0 | 1,0 | 0,266 | 0,24 | 1,11 |
| NEt ₃ | 101,2 | 3,0 | 1,0 | 0,307 | 0,42 | 0,73 |
| DCM (anh.) | | | | | 25 | |

Unter inerten Bedingungen wurden 750 mg 7-((6-Hydroxyhexyl)oxy)-4-methyl-2H-thiochromen-2-on **5** (3 mmol, 1,0 eq) in 25 mL wasserfreiem Dichlormethan vorgelegt und die Mischung auf 0 °C abgekühlt. Es wurden 0,24 mL Acryloylchlorid (3 mmol, 1,0 eq) zugegeben. Nach 5 min wurden 0,42 mL Triethylamin (3,0 mmol, 1,0 eq) zugegeben und der Reaktionsansatz 24 h im Eisbad gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit 5%-iger Salzsäure, zweimal mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 740 mg 6-((4-Methyl-2-oxo-2H-thiochromen-7-yl)oxy)hexylacrylat **S1** (83%).

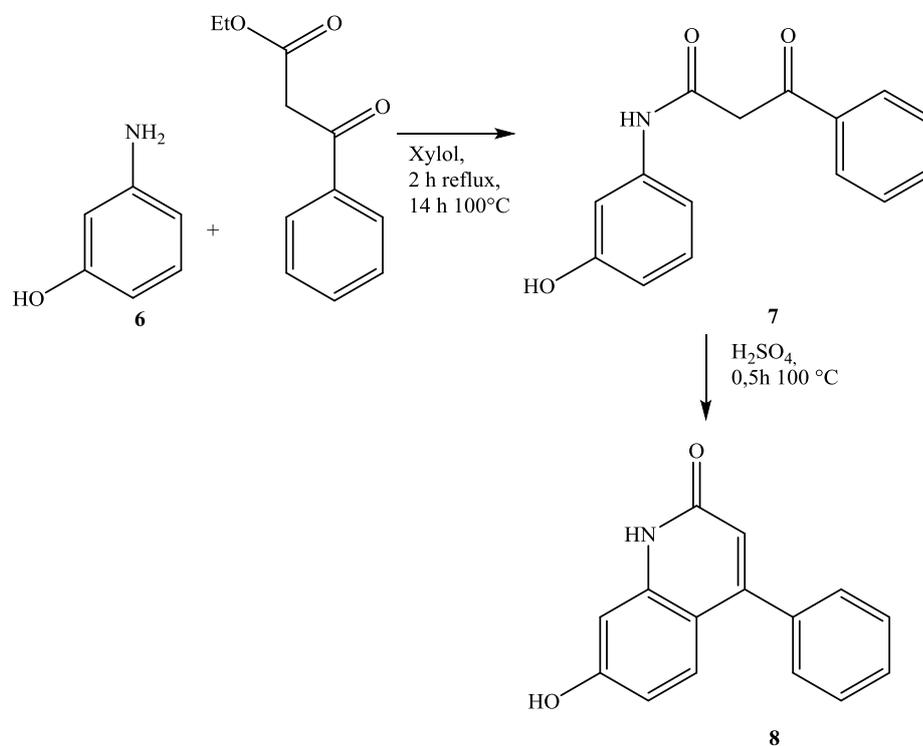
Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,41 – 1,58 (*m*, $((\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2)$, 4H), 1,72 (*td*, $^3J_{\text{HH}} = 13,7 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 6,8 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAA}$, 2H), 1,83 (*td*, $J = ^3J_{\text{HH}} = 13,2 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 6,5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAr}$ 2H), 2,48 (*s*, C4- CH_3 , 3H), 4,02 (*t*, $^3J_{\text{HH}} = 6,4 \text{ Hz}$, CH_2OAr , 2H), 4,17 (*t*, $^3J_{\text{HH}} = 6,6 \text{ Hz}$, CH_2OAA , 2H), 5,81 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 10,38$, $^4J_{\text{HH}} = 1,51 \text{ Hz}$, $\text{HHC}=\text{}$, 1H), 6,11 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 17,32$, $^4J_{\text{HH}} = 10,38 \text{ Hz}$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$, 1H), 6,38 (*s*, H_3 , 1H), 6,39 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 17,32$,

$^4J_{\text{HH}} = 1,51$ Hz, $\text{HHC}=\text{}$, 1H), 6,91 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 2,4$ Hz, *H8*, 1H), 6,94 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 8,8$, $^4J_{\text{HH}} = 2,6$ Hz, *H6*, 1H), 7,74 (*d*, $^3J_{\text{HH}} = 8,8$ Hz, *H5*, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 22,3$ (CH_3) 25,6 & 25,7 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 28,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAA}$), 28,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAr}$), 64,4 (CH_2OAA), 68,3 (CH_2OAr), 109,0 (*C8*), 114,8 (*C6*), 120,7 (*C10*), 122,0 (*C3*), 128,5 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 128,8 (*C5*), 130,5 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 139,6 (*C9*), 151,2 (*C4*), 160,0 (*C7*), 166,2(COO), 184,6 (*C2*).

Masse (ESI⁺ m/z): berechnet: 346,44; gefunden (mNa^+/z): 369,11.

VI.2.7 7-Hydroxy-4-phenylquinolin-2(1H)-on (8)

| Stoff | <i>M</i> / g · mol ⁻¹ | <i>n</i> / mmol | <i>eq</i> | <i>m</i> / g | <i>V</i> / mL | <i>ρ</i> / g · (cm ³) ⁻¹ |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------|--------------|---------------|---|
| 6 | 109,1 | 1830 | 1,0 | 200 | | |
| Ethylbenzoylacetat | 192,2 | 1870 | 1,0 | 360 | | 1,11 |
| Xylol | | | | | 700 | |
| 7 | | 1390 | 1,0 | 356 | | |
| H ₂ SO ₄ | 98,1 | | | | 500 | 1,84 |

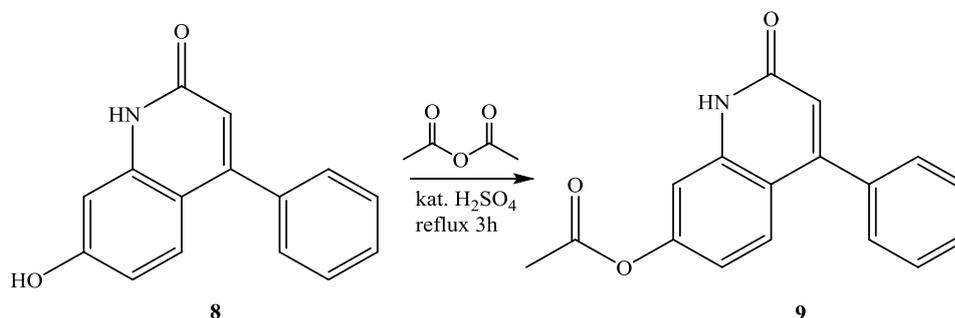
In 700 mL Xylol wurde 3-Aminophenol **6** (200,0 g, 1,83 mol, 1,00 eq) vorgelegt, anschließend wurde Ethylbenzoylacetat (360 g, 1,87 mol, 1,0 eq) zugegeben. Die Mischung wurde 2 h unter Rückfluss gerührt, bis aus der Lösung ein Feststoff ausgefallen war. Es wurde weitere 14 h bei 100 °C gerührt, entstehendes Ethanol wurde abdestilliert. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Pentan gewaschen und getrocknet. Es wurden 356 g N-(3-Hydroxyphenyl)-3-oxo-3-phenylpropanamid **7** (76%) erhalten, welches wie erhalten, weiter eingesetzt wurde.

Hierzu wurden 356 g N-(3-Hydroxyphenyl)-3-oxo-3-phenylpropanamid (1,39 mol) in 500 mL konzentrierter Schwefelsäure bei 100 °C gelöst. Nachdem der Feststoff vollständig gelöst war, wurde dieser weitere 30 min gerührt. Anschließend wurde die heiße Reaktionsmischung auf Eis gegossen und die saure Suspension mit Kaliumhydroxid auf einen pH-Wert von 5 bis 6

eingestellt. Die Suspension wurde 14 h gerührt und der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Es wurden 278,4 g 7-Hydroxy-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on **8** (84%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 6,12$ (s, *H*3, 1H), 6,61 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,4$ Hz, *H*6, 1H), 6,79 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 2,4$ Hz, *H*8, 1H), 7,19 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 8,8$ Hz, *H*5, 1H), 7,40 – 7,55 (*m*, H_{Phenyl} , 5H), 10,20 (s, *HO-*, 1H), 11,65 (s, *NH*, 1H).

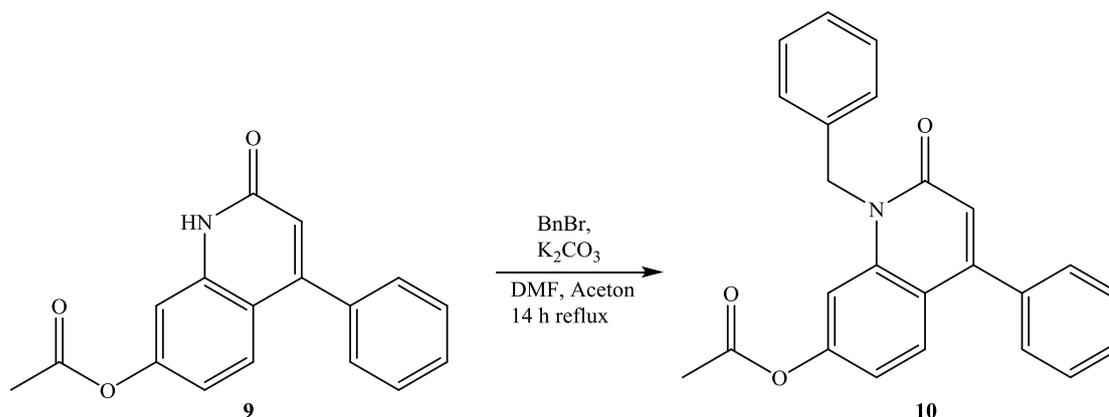
VI.2.8 4-Phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat (9)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|--------------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 8 | 237,3 | 1170 | 1,0 | 278,4 | | |
| Essigsäureanhydrid | | | | | 800 | 1,08 |
| H ₂ SO ₄ | | | kat. | | 3 | 1,84 |

In 800 mL Essigsäureanhydrid wurden 278,4 g 7-Hydroxy-4-phenylquinolin-2(1H)-on **8** (1,17 mol) mit 3 mL konzentrierter Schwefelsäure (kat.) 3 h unter Rückfluss gerührt. Die heiße Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen und der pH-Wert mit Kaliumhydroxid auf 4 - 5 eingestellt. Die Suspension wurde filtriert und der erhaltene Feststoff getrocknet. Es wurden 195,6 g 4-Phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **9** (60%) als farbloser, voluminöser Feststoff erhalten.

Analytik

¹H-NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): δ [ppm] = 2,31 (*s*, CH₃-, 3H), 6,37 (*s*, H₃, 1H), 6,92 - 6,96 (*dd*, ³*J*_{HH} = 8,8 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2,3 Hz, H₆, 1H), 7,14 (*d*, ⁴*J*_{HH} = 2,3 Hz, H₈, 1H), 7,39 (*d*, ³*J*_{HH} = 8,8 Hz, H₅, 1H), 7,46 - 7,59 (*m*, H_{ar}, 5H), 11,95 (*s*, NH, 1H).

VI.2.9 1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat (10)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 9 | 279,3 | 70 | 1,0 | 20,0 | | |
| K_2CO_3 | 138,2 | 140 | 2,0 | 20,0 | | |
| Benzylbromid | 171,0 | 79 | 1,1 | 13,5 | 9,4 | 1,44 |
| Aceton | | | | | 800 | |
| DMF | | | | | 80 | |

In 800 mL Aceton und 80 mL DMF wurde 4-Phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **9** (20,0 g, 0,07 mol, 1,00 eq) vorgelegt. Es wurden 20,0 g Kaliumcarbonat (0,14 mol, 2,00 eq) zugegeben und die Mischung 30 min unter Rückfluss gerührt bevor Benzylbromid (9,4 mL, 0,079 mol, 1,1 eq) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde weitere 14 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel aus dem Filtrat entfernt.

Aufarbeitung 1:

Der erhaltene Feststoff wurde in 300 mL Ethylacetat/ Hexan 2/1 aufgenommen filtriert, das Lösungsmittel aus dem Filtrat entfernt und der erhaltene Feststoff an Kieselgel mit Pentan/ Ethylacetat 1/1 aufgereinigt. Es wurden 10,0 g Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **10** (38%) isoliert

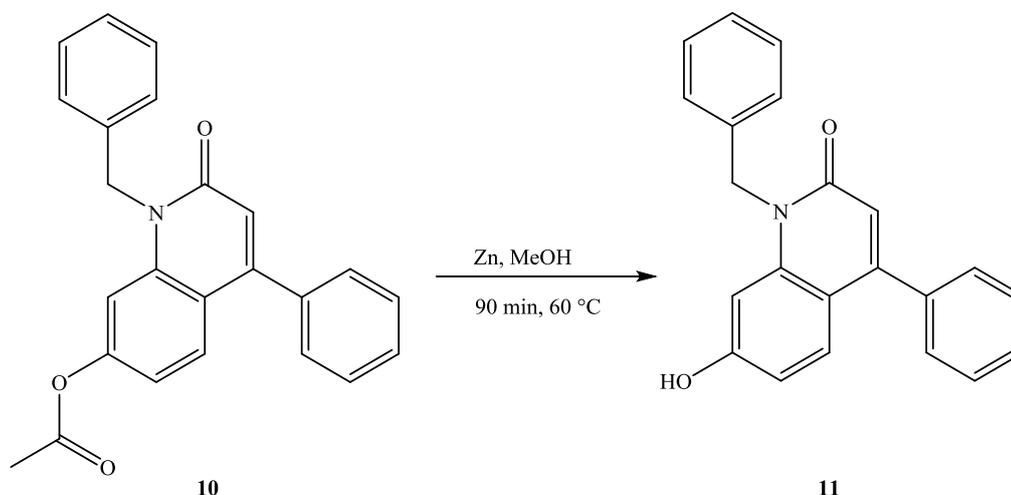
Aufarbeitung 2:

Der Feststoff wurde in 500 mL Ethylacetat aufgenommen und unter Rückfluss gelöst, dreimal mit 500 mL Salzsäure (5%) und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde zweimal

in Methanol umkristallisiert. Es wurden 10,4 g Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **10** (39%) als farblose Kristalle isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 2,26 (s, CH_3 -, 3H), 5,54 (s, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, 2H), 6,61 (s, H_3 , 1H), 7,02 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,1$ Hz, H_6 , 1H), 7,22 - 7,38 (m, H_{ar} , H_8 , 6H), 7,48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,8$ Hz, H_5 , 1H), 7,50 - 7,60 (m, H_{ar} , 5H).

VI.2.10 1-Benzyl-7-hydroxy-4-phenylquinolin-2(1H)-on (11)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL |
|--------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|
| 10 | 369,4 | 17,1 | 1,0 | 6,31 | |
| Zink (Staub) | 65,4 | | | 12,6 | |
| Methanol | | | | | 310 |

Bei 60 °C wurden 6,31 g 1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **10** (17,1 mmol, 1,0 eq) in 160 mL Methanol gelöst. Eine Dispersion aus 12,6 g aktiviertem Zink* (2 g Zinkpulver je g Acetat) in 150 mL Methanol wurde zugegeben und die Mischung 90 min bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde über CELITE abfiltriert** und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation in Methanol weiter aufgereinigt. Es konnten 4,4 g 1-Benzyl-7-hydroxy-4-phenylquinolin-2(1H)-on **11** (78%) isoliert werden.

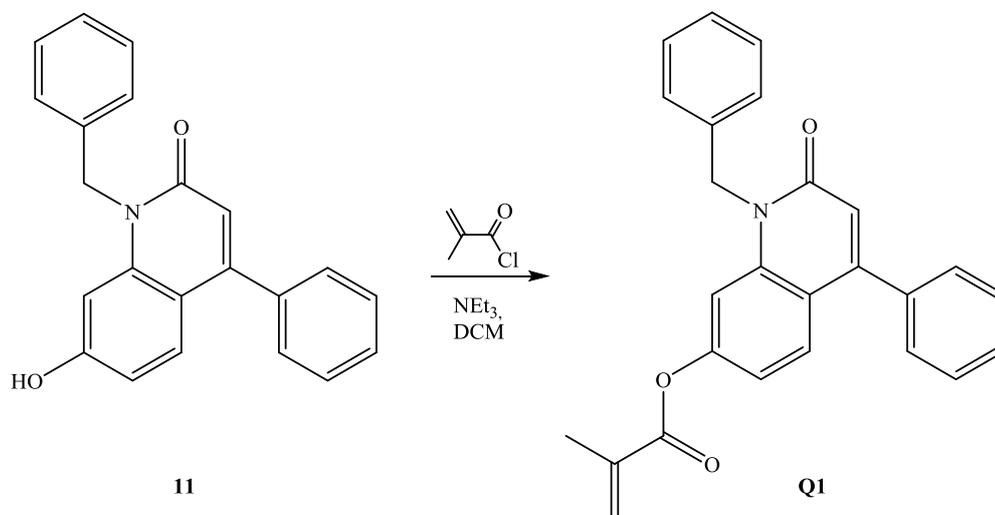
*Aktiviertes Zink: Zinkpulver wurde in einem Erlenmeyerkolben mit 10%-iger Salzsäure (10 mL je g Zink) aufgeschlämmt. Nach 4 min wurde die Salzsäure abdekantiert und der Rückstand je 3x mit 150 mL Aceton und Diethylether und einmal mit 150 mL Methanol gewaschen. Nachdem der Feststoff in 150 mL Methanol aufgenommen wurde, konnte er eingesetzt werden.

** Falls ein voluminöser Feststoff im Reaktionsansatz beobachtet wird, sollte die Mischung zunächst durch einen Faltenfilter und das Filtrat anschließend über CELITE filtriert werden. Der

Rückstand wird nochmals in Methanol bei 60 °C aufgenommen und das darin verbliebene Rohprodukt gelöst, anschließend wird über CELITE filtriert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 5,48 (s, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, 2H), 6,37 (s, H_3 , 1H), 6,66 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, H_6 , 1H), 7,76 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,01$ Hz, H_8 , 1H), 7,22 - 7,4 (m, H_{ar} , H_5 , 6H), 7,45 - 7,59 (m, H_{ar} , 5H).

VI.2.11 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylmethacrylat (Q1)

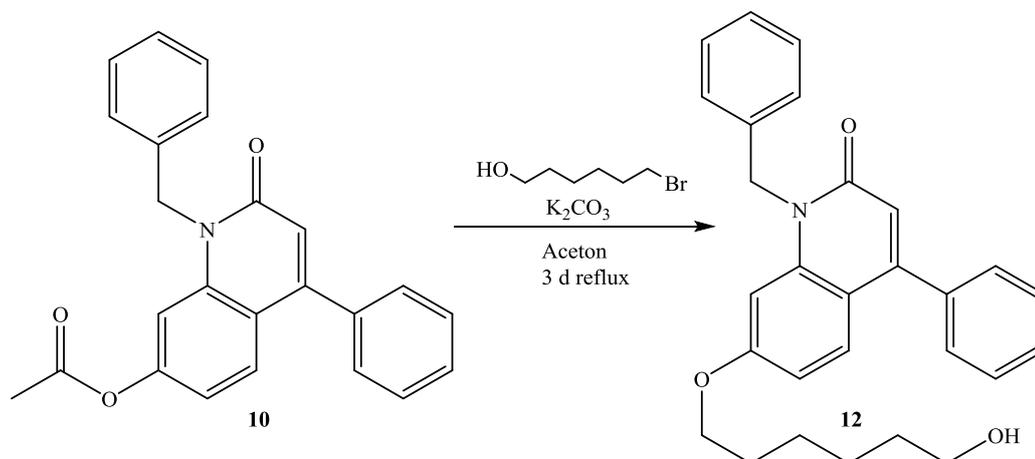
| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 11 | 279,3 | 13,6 | 1,0 | 4,45 | | |
| MACl | 104,5 | 20,4 | 1,5 | 2,13 | 1,85 | 1,09 |
| NEt ₃ | 101,2 | 20,4 | 1,5 | 2,06 | 2,66 | 0,73 |
| DCM (anh.) | | | | | | |

Unter inerten Bedingungen wurden 4,45 g 1-Benzyl-7-hydroxy-4-phenylquinolin-2(1H)-on **11** (13.6 mmol, 1,0 eq) in 45 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt und 1,85 mL Methacryloylchlorid (20.4 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Nach 5 min wurden 2,66 mL Triethylamin (20.4 mmol, 1,5 eq) hinzugegeben und die Mischung im Eisbad 14 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend entfernt und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wurde je dreimal mit 5%-iger Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, im Anschluss über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt bis ein farbloser Feststoff auszufallen begann. Die Mischung wurde kaltgestellt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und dieser in Methanol umkristallisiert. Es wurden 3,23 g 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylmethacrylat **Q1** (60%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 1,97 (s, -CH₃, 3H), 5,56 (s, -CH₂-Ph, 2H), 5,91 (s (b), HHC=C, 1H), 6,26 (s (b), HHC=C, 1H), 6,62 (s, H₃, 1H), 7,06 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, H₆, 1H), 7,20 – 7,39 (m, H_{ar}, H₈, 6H), 7,70 - 7,62 (m, H_{ar}, H₅, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 17,8 (CO-CH₃), 44,7 (CH₂-Ph), 108,5 (C₈), 116,3 (C₆), 117,5 (C₁₀), 119,9 (C₃), 126,5 (C_{Ar}), 127,0 (C₅) 128,3 (H₂C=), 128,5 (C₅), 128,6 (C_{Ar}), 128,8 (C_{Ar}), 134,9 (C_{qAr}), 136,3 (H₂C=CCH₃), 140,3 (C₉), 150,4 (C₄), 152,4 (C₇), 160,7 (C₂), 164,7(COO).

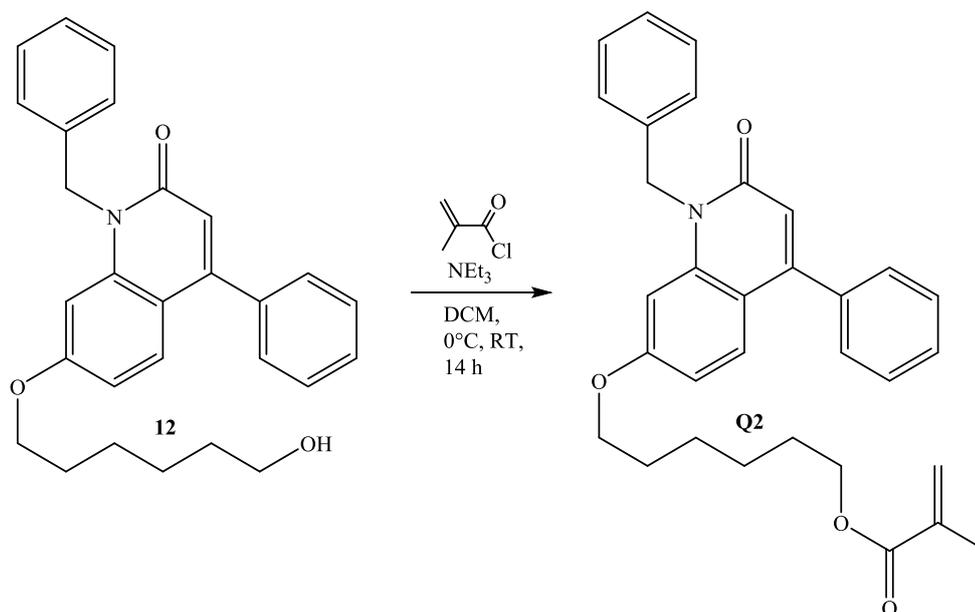
VI.2.12 1-Benzyl-7-((6-hydroxyhexyl)oxy)-4-phenylquinolin-2(1H)-on (12)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|
| 10 | 369,4 | 27,1 | 1,0 | 10,0 | |
| K_2CO_3 | 138,2 | 108 | 4,0 | 15,0 | |
| 1-Bromhexan-6-ol | 181,1 | 25,7 | 0,95 | 4,66 | |
| Aceton | | | | | 400 |

1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **10** (10,0 g, 27,1 mmol, 1,00 eq) wurde in 400 mL Aceton unter Rückfluss gelöst. Anschließend wurde Kaliumcarbonat (15,0 g, 108 mmol, 4,00eq) zugegeben. Nach 10 min wurde 1-Bromhexan-6-ol (4,66 g, 25,7 mmol, 0,95 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung 72 h unter Rückfluss gerührt, danach filtriert und das Lösungsmittel aus dem Filtrat entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, dreimal mit Salzsäure (5%), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel aus dem Filtrat entfernt. Der viskose Rückstand wurde an Kieselgel mit Pentan und Ethylacetat aufgereinigt. Es wurden 2,96 g 1-Benzyl-7-((6-hydroxyhexyl)oxy)-4-phenylquinolin-2(1H)-on **12** (26%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 1,30 (*m*, HO-(CH₂)₂-CH₂-CH₂-, 4H), 1,39 (*m*, HO-(CH₂)₄-CH₂-, 2H), 3,37 (*m*, HO-(CH₂)₅-CH₂-, 2H), 3,95 (*t*, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, HO-CH₂-, 2H), 4,33 (*t*, $^3J_{\text{HH}} = 5,1$ Hz, -OH, 1H), 5,58 (*s*, -CH₂-Ph, 2H), 6,44 (*s*, H3, 1H), 6,82 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, H6, 1H), 6,87 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 2,1$ Hz, -H8, 1H), 7,22 - 7,58 (*m*, H_{ar}, H5, 11H).

VI.2.13 6-((1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexyl-methacrylat (**Q2**)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 12 | 427,5 | 8,59 | 1,0 | 3,68 | | |
| MAcCl | 104,5 | 8,59 | 1,0 | 0,90 | 0,82 | 1,09 |
| NEt ₃ | 101,2 | 9,51 | 1,1 | 0,96 | 1,32 | 0,73 |
| DCM (anh.) | | | | | 20 | |

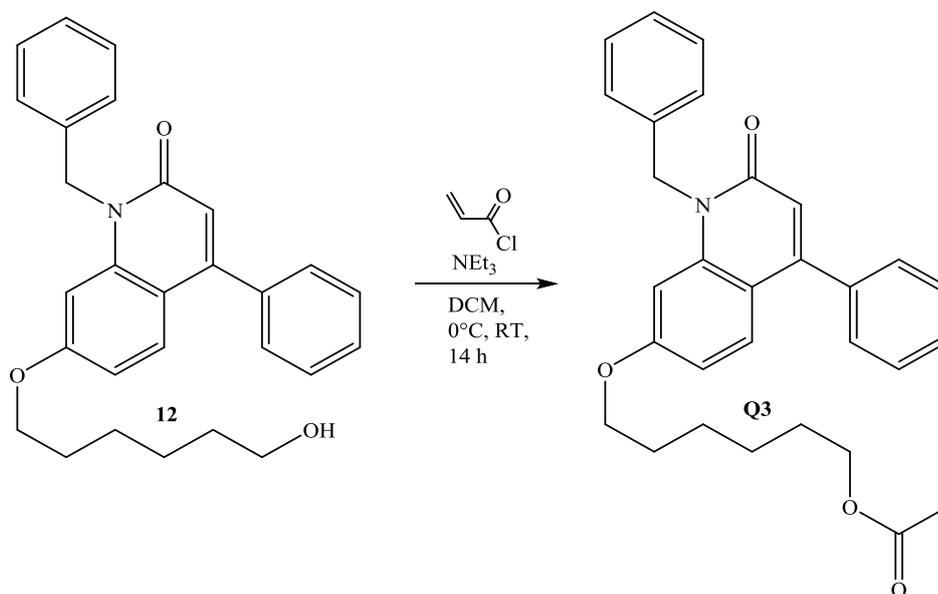
1-Benzyl-7-((6-hydroxyhexyl)oxy)-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on **12** (3,68 g, 8,59 mmol, 1,00 eq) wurde in 20 mL wasserfreiem Dichlormethan bei 0°C gelöst. Es wurde Methacryloylchlorid (0,90 g, 8,59 mmol, 1,00 eq) zugegeben, nach weiteren 5 min wurde Triethylamin (1,32 mL, 9,51 mmol, 1,10 eq) zugegeben. Die Mischung wurde 14 h gerührt, hierbei erwärmte sich der Reaktionsansatz auf RT. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das viskose Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan (1/4) aufgereinigt. Es wurden 1,44 g 6-((1-Benzyl-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylmethacrylat **Q2** (34%) isoliert.

Analytik

¹H-NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): δ [ppm] = 1,34 (*m*, -O-(CH₂)₂-CH₂-CH₂-, 4H), 1,61 (*m*, O-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, 4H), 1,86 (*s*, -CH₃, 3H), 3,96 (*t*, ³*J*_{HH} = 6,6 Hz, O-(CH₂)₅-CH₂-, 2H), 4,08 (*t*, ³*J*_{HH} = 6,5 Hz, HO-CH₂-, 2H), 5,58 (*s*, -CH₂-Ph, 2H), 5,65 (*m*, HHC=C, 1H), 6,00 (*m*, HHC=C, 1H), 6,44 (*s*, H₃, 1H), 6,81 (*dd*, ³*J*_{HH} = 8,9 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2,2 Hz, H₆, 1H), 6,87 (*d*, ⁴*J*_{HH} = 2,1 Hz, H₈, 1H), 7,24 - 7,57 (*m*, H_{ar}, H₅, 11H).

^{13}C -NMR (75 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 17,8 (CO-CH₃), 24,8 (O-(CH₂)₂-(CH₂)₂-), 24,9 & 24,8 (O-(CH₂)₂-(CH₂)₂-), 27,8 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-), 28,0 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-), 44,6 (CH₂-Ph), 64,0 (COO-CH₂), 67,6 (C7O-CH₂), 100,3 (C5), 110,2 (C6), 117,0 (C3), 125,2 (H₂C=), 126,4 (CH_{ar}), 126,9 (CH_{ar}), 128,5 (CH_{ar}), 128,6 (CH_{ar}), 136,7 (C_q, Ar), 140,8 (C9), 150,6 (C4), 160,4 (C7), 161,1 (C2), 166,4 (COO).

Massenspektrometrie (ESI⁺): m/z: berechnet: 495,6; gefunden: 496,5.

VI.2.14 6-((1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylacrylat (**Q3**)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 12 | 427,5 | 5,35 | 1,0 | 1,91 | | |
| AACl | 90,5 | 7,49 | 1,4 | 0,68 | 0,61 | 1,11 |
| NEt ₃ | 101,2 | 7,28 | 1,4 | 1,02 | 1,40 | 0,73 |
| DCM (anh.) | | | | | 20 | |

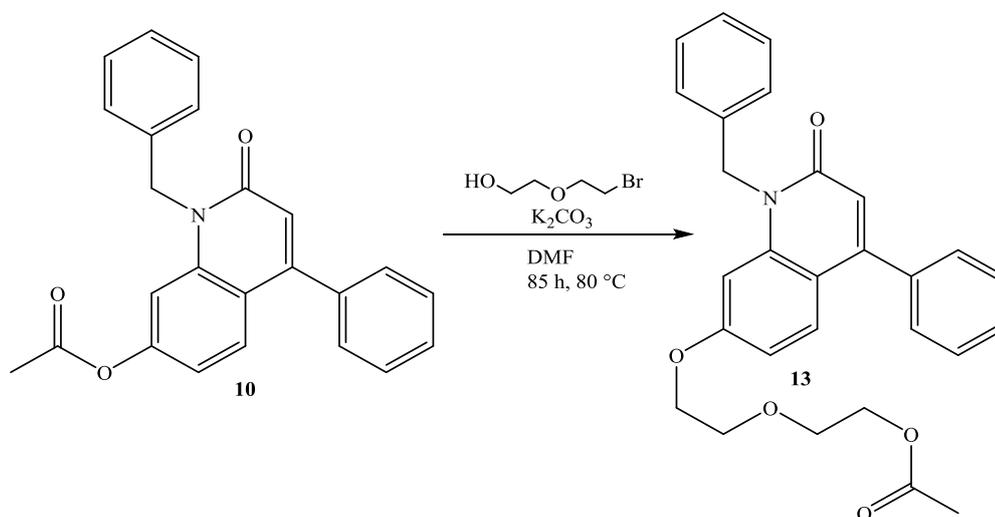
Es wurden 1,91 g 1-Benzyl-7-((6-hydroxyhexyl)oxy)-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on **12** (5,35 mmol, 1,00 eq) in 20 mL wasserfreiem Dichlormethan bei 0 °C gelöst. Anschließend wurde Acryloylchlorid (0,61 mL, 7,49 mmol, 1,40 eq) zugegeben, nach weiteren 5 min wurden 1,40 mL Triethylamin (7,28 mmol, 1,40 eq) zugegeben. Die Mischung wurde 14 h gerührt, wobei sie sich auf RT erwärmte. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt an Methanol/Dichlormethan aufgereinigt. Es wurden 1,84 g 6-((1-Benzyl-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylacrylat **10** (86%) isoliert.

Analytik

¹H-NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): δ [ppm] = 1,34 (*m*, O-(CH₂)₂-CH₂-CH₂-, 4H), 1,61 (*m*, O-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, 4H), 1,86 (*s*, -CH₃, 3H), 3,96 (*t*, ³*J*_{HH} = 6,4 Hz, HO-(CH₂)₅-CH₂-, 2H), 4,09 (*t*, ³*J*_{HH} = 6,6 Hz, O-CH₂-, 2H), 5,58 (*s*, -CH₂-Ph, 2H), 5,91 (*dd*, ³*J*_{HH} = 10,2 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1,8 Hz, HHC=C, 1H), 6,15 (*m*, H₂C=CH, 1H), 6,31 (*dd*, ³*J*_{HH} = 17,3 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1,8 Hz, HHC=C, 1H), 6,44 (*s*, H₃, 1H), 6,81 (*dd*, ³*J*_{HH} = 8,9 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2,2 Hz, H₆, 1H), 6,87 (*d*, ⁴*J*_{HH} = 2,2 Hz, H₈, 1H), 7,22 - 7,58 (*m*, H_{ar}, H₅, 11H).

^{13}C -NMR (75 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 24,8 (O-(CH₂)₂-(CH₂)₂-), 27,8 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-), 28,1 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-), 44,7 (CH₂-Ph), 63,9 (COO-CH₂), 67,9 (C7O-CH₂), 100,3 (C5), 110,2 (C6), 117,0 (C3), 125,2 (H₂C=), 126,4 (CH_{ar}), 126,9 (CH_{ar}), 128,5 (CH_{ar}), 128,6 (CH_{ar}), 136,7 (C_q, Ar), 140,8 (C9), 150,6 (C4), 160,4 (C7), 161,1 (C2), 166,4 (COO).

Massenspektrometrie (ESI⁺): m/z: berechnet: 481,6; gefunden 482,6.

VI.2.15 2-(2-((1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)ethoxy)ethylacetat**(13)**

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL |
|-----------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|
| 10 | 369,4 | 46,6 | 1,0 | 18,6 | |
| K_2CO_3 | 138,2 | 128 | 4,0 | 17,6 | |
| 2-(2-Bromoethoxy)ethan-1-ol | 168,0 | 137 | 3,0 | 23,3 | |
| DMF | | | | | 250 |

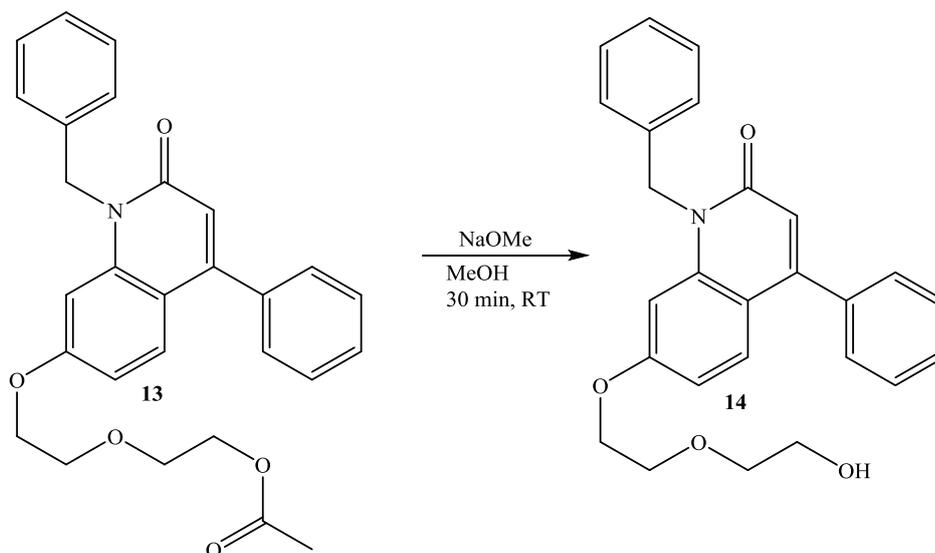
In 250 mL DMF wurden 18,6 g 1-Benzyl-4-phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **10** (18,6 g, 46,6 mmol, 1,0 eq) bei 80 °C gelöst. Es wurden 17,6 g Kaliumcarbonat (128 mmol, 2,8 eq) zugegeben, anschließend wurde 23,3 g 2-(2-Bromoethoxy)ethan-1-ol (137 mmol, 3,0 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C für 85 h gerührt, anschließend filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser, zweimal mit Salzsäure (5%) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, im Anschluss über Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das viskose Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Pentan/Ethylacetat aufgereinigt. Es wurden 7,75 g 2-(2-((1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)ethoxy)ethylacetat **13** (36%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 1,97 (s, COCH₃, 3H), 3,61 (m, CH₂, 2H), 3,71 (m, CH₂, 2H), 4,10 (m, CH₂, 4H), 5,59 (s, 2H, NCH₂), 6,45 (s, H₃, 1H), 6,84 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, H₆, 1H), 6,91 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, H₈, 1H), 7.30 (m, H₅, H_{Ar}, 6H), 7,53 (m, H_{Ar}, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 20,5 (COCH₃), 44,4 (NCH₂), 62,3 & 67,3 (CH₂CH₂OCH₂CH₂), 68,2 & 68,4 (CH₂CH₂OCH₂CH₂), 100,5 (C₈), 110,0 (C₆), 113,6 (C₁₀), 117,2 (C₃), 126,5 (C_{Ar}), 127,0 (C_{qAr}), 128,6 (C₈), 128,7 (C_{Ar}), 136,7 (C_{qAr}), 140,8 (C₉), 150,6 (C₄), 160,3 (C₇), 161,1 (C₂), 170,0 (COO).

Massenspektrometrie (EI): m/z: berechnet 457,53; gefunden 457,21.

VI.2.16 1-Benzyl-7-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)-4-phenylquinolin-2(1H)-on (14)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL |
|-------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|
| 13 | 457,2 | 14,2 | 1,0 | 6,47 | |
| NaOMe 25% in MeOH | 54,0 | 14,2 | 1,0 | | 3,24 |
| MeOH (anh.) | | | | | 100 |

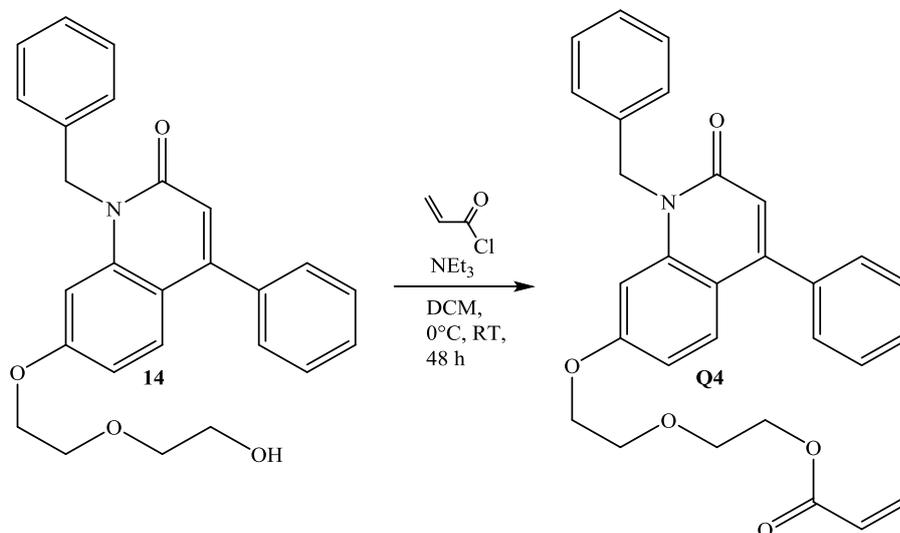
Unter inerten Bedingungen wurden 6,47 g 2-(2-((1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)ethoxy)ethylacetat **13** (14,2 mmol, 1,0 eq) in 100 mL wasserfreiem Methanol bei RT gelöst. Anschließend wurden 3,24 mL einer Lösung von Natriummethanolat in Methanol (25 wt.-%, 14,2 mmol, 1,0 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei RT gerührt. Durch Zugabe von Salzsäure (konz.) wurde die Mischung neutralisiert und die Reaktion beendet, anschließend filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 4,44 g 1-Benzyl-7-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)-4-phenylquinolin-2(1H)-on **14** (75%) erhalten.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 3,46 (m, CH_2OCH_2 , 4H), 3,68 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5,3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,8$ Hz, OCH_2CH_2 , 2H), 4,10 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5,4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,8$ Hz, OCH_2CH_2 , 2H), 4,57 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5,1$ Hz, OH, 1H), 5,59 (s, NCH_2 , 2H), 6,45 (s, H3, 1H), 6,85 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,3$ Hz, H6, 1H), 6,90 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,3$ Hz, H8, 1H), 7,30 (m, H5, H_{Ar} , 6H), 7,53 (m, H_{Ar} , 5H).

^{13}C -NMR (75 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 44,6$ (NCH₂), 60,0 (CH₂OH), 67,4 (ArOCH₂), 68,4 (ArOCH₂CH₂), 72,3 (CH₂CH₂OH), 100,5 (C8), 110,0 (C6), 113,6 (C10), 117,2 (C3), 126,5 (C_{Ar}), 127,0 (C_{qAr}), 128,5 (C5), 128,6 (C_{Ar}), 136,7 (C_{qAr}), 140,8 (C9), 150,6 (C4), 160,3 (C7), 161,1 (C2).

Massenspektrometrie (EI): m/z: berechnet: 415,18; gefunden: 415,17.

VI.2.17 2-(2-((1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)ethoxy)ethylacrylat**(Q4)**

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 14 | 415,2 | 10,4 | 1,0 | 4,34 | | |
| AACl | 90,5 | 11,5 | 1,1 | 1,03 | 0,93 | 1,11 |
| NEt ₃ | 101,2 | 11,5 | 1,1 | 1,16 | 1,59 | 0,73 |
| DCM (anh.) | | | | | 100 | |

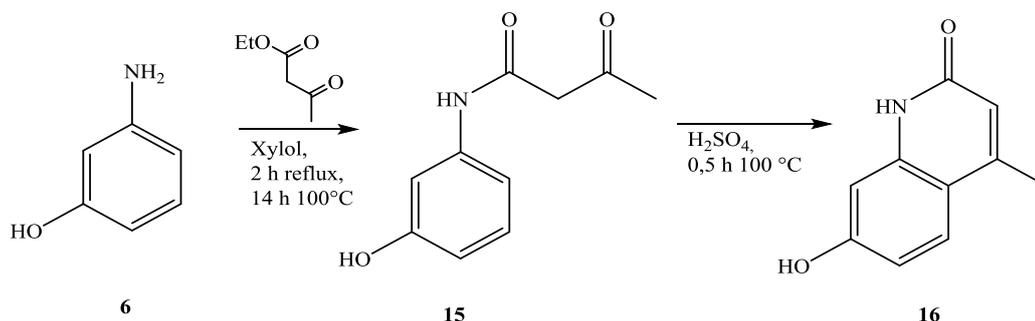
Unter inerten Bedingungen wurden 4,34 g 1-Benzyl-7-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on **14** (10,4 mmol, 1,0 eq) bei 0 °C in 100 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Acryloylchlorid (0,93 mL, 11,5 mmol, 1,1 eq) wurde zugegeben nach weiteren 5 min erfolgte die Zugabe von Triethylamin (1,59 mL, 11,5 mmol, 1,1 eq). Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 48 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde zweimal mit Salzsäure (5%), zweimal mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Im Anschluss wurde die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 4,79 g 2-(2-((1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)ethoxy)ethylacrylat **Q4** (98%) erhalten.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = \delta[\text{ppm}] = 3,66$ (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$, 2H), 3,71 (*m*, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2$, 2H), 4,10 (*m*, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2$, 2H), 4,21 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$, 2H), 5,58 (*s*, 2H, NCH_2), 5,91 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 10,2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,8$ Hz, $\text{HHC}=\text{CH}$, 1H), 6,13 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 10,2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 17,2$ Hz, $\text{HHC}=\text{CH}$, 1H), 6,30 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 17,2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,8$ Hz, $\text{HHC}=\text{CH}$, 1H), 6,45 (*s*, *H3*, 1H), 6,83 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,3$ Hz, *H6*, 1H), 6,90 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 2,3$ Hz, *H8*, 1H), 7,30 (*m*, *H5*, H_{Ar} , 6H), 7,52 (*m*, H_{Ar} , 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = \delta[\text{ppm}] = 44,6$ (NCH_2), 63,2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$), 67,3 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_2$), 68,2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$), 68,4 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_2$), 100,5 (*C5*), 110,0 (*C6*), 113,6 (*C10*), 117,2 (*C3*), 126,5 (*C8*), 127,0 (*s*, $C_{q\text{Bn}}$), 128,0 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$ -), 128,5 (C_{Ar}), 131,4 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 136,6 ($C_{q\text{Ar}}$), 140,8 (*C9*), 150,6 (*C4*), 160,3 (*C7*), 161,1 (*C2*), 165,3 (COO).

Massenspektrometrie (EI): m/z : berechnet: 469,19; gefunden: 469,19.

VI.2.18 7-Hydroxy-4-methylquinolin-2(1H)-on (16)

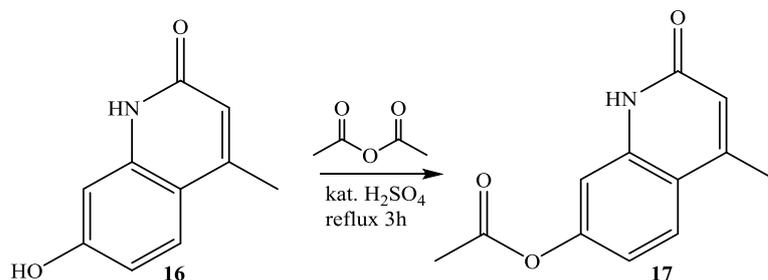
| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 6 | 109,1 | 910 | 1,0 | 100 | | |
| Ethylacetoacetat | 130,1 | 910 | 1,0 | 119,5 | 116 | 1,03 |
| <i>p</i> -Xylol | | | | | 150 | |
| 15 | 193,2 | 670 | 1,0 | 129,1 | | |
| H ₂ SO ₄ (97%) | 98,1 | | | | 150 | 1,84 |

Eine Lösung von 3-Aminophenol **6** (100 g, 0,91 mol, 1,0 eq) und Ethylacetoacetat (116 mL, 0,91 mol, 1,0 eq) in 150 mL *p*-Xylol wurde 1,5 h bei 130 °C gerührt. Entstehendes Ethanol wurde binnen 14 h abdestilliert. Nachdem die Reaktionsmischung abgekühlt war, wurde der entstandene Feststoff abfiltriert. Es wurden 129,1 g N-(3-hydroxyphenyl)-3-oxobutanamid **15** (73%) isoliert, welche ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt wurden.

N-(3-hydroxyphenyl)-3-oxobutanamid **15** (129,1 g, 0,67 mol, 1,0 eq) wurden in 150 mL Schwefelsäure (97%) bei 100 °C gerührt. Nachdem der gesamte Feststoff gelöst war, wurde weitere 20 min gerührt. Die heiße Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen und der pH-Wert der Suspension mit Kaliumhydroxid auf pH = 2 eingestellt. Nach 14 h Rühren wurde der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Es wurden 91,5 g 7-Hydroxy-4-methylquinolin-2(1H)-on **16** (57%) isoliert.

Analytik

¹H-NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 2,37$ (*d*, ⁵ $J_{\text{HH}} = 0,8$ Hz, C4-CH₃, 3H), 6,17 (*s*, H3, 1H), 6,68 (*dd*, ³ $J_{\text{HH}} = 8,7$ Hz, ⁴ $J_{\text{HH}} = 2,4$ Hz, H6, 1H), 6,73 (*d*, ⁴ $J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, H8, 1H), 7,54 (*d*, ³ $J_{\text{HH}} = 8,7$ Hz, H5, 1H), 10,09 (*s*, -OH, 1H), 11,40 (*s*, NH, 1H).

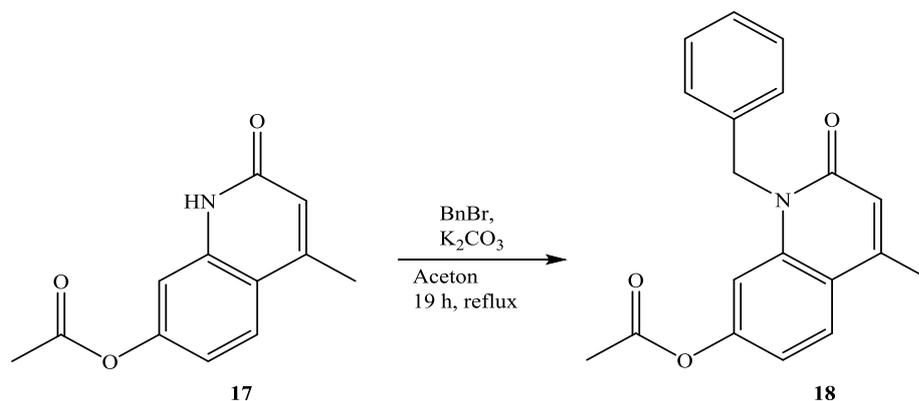
VI.2.19 2-Oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat (17)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|--------------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 16 | 175,2 | 285 | 1,0 | 50 | | |
| Essigsäureanhydrid | 102,1 | | | | 60 | 1,08 |
| H ₂ SO ₄ | | | kat. | | 1 | 1,84 |

In 60 mL Essigsäureanhydrid wurde 7-Hydroxy-4-methylquinolin-2(1H)-on **16** (50,0 g, 0,285 mol, 1,0 eq) gelöst, es wurde Schwefelsäure (97%, kat., 1 mL) zugegeben und die Mischung 4 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die heiße Reaktionsmischung auf Eis gegossen und der pH-Wert mit Kaliumhydroxid auf pH = 4 - 5 eingestellt. Der Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Es wurden 30,6 g 2-Oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **17** (49%) erhalten.

Analytik

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] = 2,34 (s, CO-CH₃, 3H), 2,45 (d, ⁴J_{HH} = 1,1 Hz, C4-CH₃, 3H), 6,42 (s, H3, 1H), 7,02 (dd, ³J_{HH} = 8,7 Hz, ⁴J_{HH} = 2,3 Hz, H6, 1H), 7,08 (d, ⁴J_{HH} = 2,2 Hz, H8, 1H), 7,78 (d, ³J_{HH} = 8,7 Hz, H5, 1H), 11,40 (s, NH, 1H).

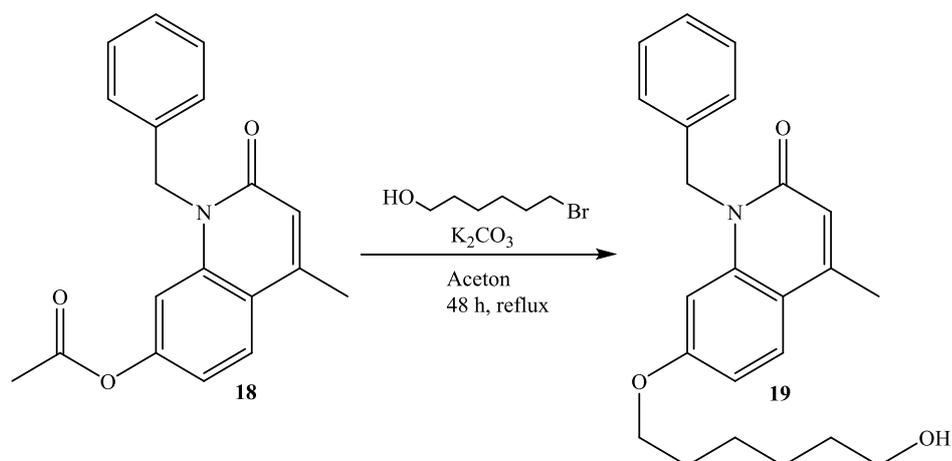
VI.2.20 1-Benzyl-2-oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat (18)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 16 | 217,2 | 92,1 | 1,0 | 20,0 | | |
| K_2CO_3 | 138,2 | 184 | 2,0 | 25,5 | | |
| Benzylbromid | 171,0 | 92,1 | 1,0 | 15,84 | 11,0 | 1,44 |
| Aceton | | | | | 400 | |

2-Oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **17** (20,0 g, 92,1 mmol, 1,0 eq) und Kaliumcarbonat (25,5 g, 184 mmol, 2,0 eq) wurden in 400 mL Aceton aufgenommen und unter Rühren zum Sieden gebracht. Anschließend wurde Benzylbromid (11,0 mL, 92,1 mmol, 1,00 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung 19 h unter Rückfluss gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in Chloroform aufgenommen, zweimal mit Salzsäure (5%) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Pentan/ Essigsäureethylester aufgereinigt. Es wurden 5,45 g 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **18** (26%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm]= 2,29 (s, CO- CH_3 , 3H) 2,52 (s, C4- CH_3 , 3H), 5,50 (s, - CH_2 -Ph, 2H), 6,66 (s, H3, 1H), 7,11 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, H6, 1H), 7,19 – 7,40 (m, H8, H_{ar} , 6H), 7,78 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,7$ Hz, H5, 1H).

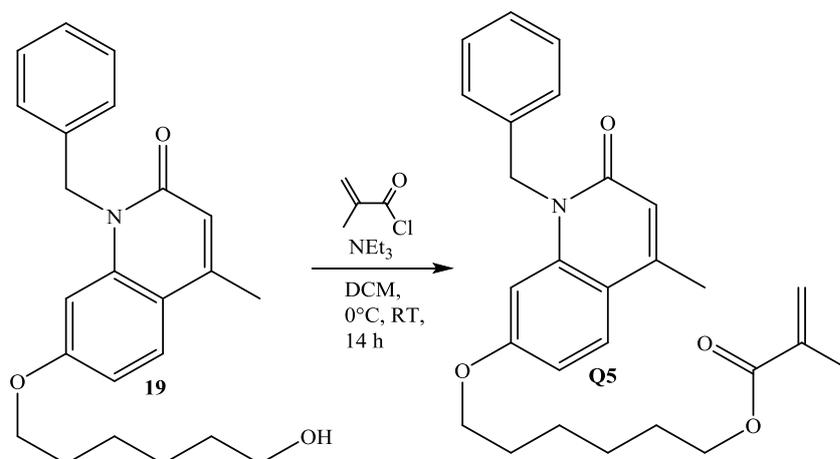
VI.2.21 1-Benzyl-7-((6-hydroxyhexyl)oxy)-4-methylquinolin-2(1H)-on (19)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|
| 18 | 307,1 | 12,8 | 1,0 | 3,93 | |
| K_2CO_3 | 138,2 | 25,6 | 2,0 | 3,53 | |
| 1-Bromhexan-6-ol | 181,1 | 12,8 | 1,0 | 2,32 | |
| Aceton | | | | | 170 |

1-Benzyl-2-oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-ylacetat **18** (3,93 g, 12,8 mmol, 1,0 eq) und Kaliumcarbonat (3,53 g, 25,6 mmol, 2,0 eq) wurden in 170 mL Aceton aufgenommen. Es wurde 1-Bromhexan-6-ol (2,32 g, 12,8 mmol, 1,0 eq) zugegeben und die Mischung 48 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Feststoff wurde in Chloroform aufgenommen zweimal, mit Salzsäure (5%) und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Dichlormethan/ Methanol weiter aufgereinigt. Es wurden 0,89 g 1-Benzyl-7-((6-hydroxyhexyl)oxy)-4-methylquinolin-2(1H)-on **19** (19%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 1,26 – 1,51 (*m*, HO-CH₂-(CH₂)₂, 6H) 1,65 (*m*, HO-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, 2H), 2,47 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 1,0$ Hz, C4-CH₃, 3H), 3,99 (*t*, $^3J_{\text{HH}} = 6,6$ Hz, HO-CH₂-, 2H) 4,36 (*t*, $^3J_{\text{HH}} = 5,2$ Hz, HO-), 5,54 (*s*, -CH₂-Ph, 2H), 6,50 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 1,1$ Hz, H3, 1H), 6,81 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, H8, 1H) 6,89 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,3$ Hz, H6, 1H), 7,22 – 7,38 (*m*, H_{ar}, 5H), 7,73 (*d*, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, H5, 1H).

VI.2.22 6-((1-Benzyl-2-oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylmethacrylat (Q5)

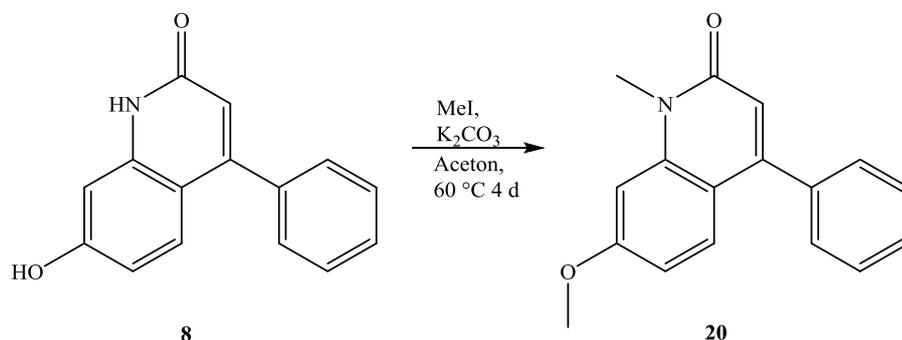
| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 19 | 419,5 | 10,4 | 1,0 | 3,74 | | |
| MACl | 104,5 | 20,8 | 2,0 | 2,18 | 2,00 | 1,09 |
| NEt ₃ | 101,2 | 20,8 | 2,0 | 2,10 | 2,88 | 0,73 |
| DCM (abs.) | | | | | 40 | |

Unter inerten Bedingungen wurde 1-Benzyl-7-((6-hydroxyhexyl)oxy)-4-methylquinolin-2(1H)-on **19** (3,74 g, 10,4 mmol, 1,0 eq) in wasserfreiem Dichlormethan bei 0 °C gelöst. Methacryloylchlorid (2,00 mL, 20,8 mmol, 2,0 eq) wurde zugegeben und nach weiteren 5 min Triethylamin (2,88 mL, 20,8 mmol, 2,0 eq). Das Gemisch wurde 48 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die weitere Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte an Kieselgel mit Pentan/ Essigsäureethylester. Es wurden 2,70 g 6-((1-Benzyl-2-oxo-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylmethacrylat **Q5** (60%) isoliert.

Analytik

¹H-NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): δ [ppm] = 1,38 – 1,40 (*m*, COO-(CH₂)₂-(CH₂)₂, 4H) 1,64 (*m*, COO-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, 4H), 2,47 (*s*, -CH₃, 3H), 2,60 (*m*, H₂C=C-CH₃, 3H), 3,99 (*t*, ³J_{HH} = 6,5 Hz, COO-CH₂-, 2H), 4,12 (*t*, ³J_{HH} = 6,6 Hz, COO-(CH₂)₅-CH₂-, 2H), 5,53 (*s*, -CH₂-Ph, 2H), 5,69 (*s*, HHC=CMe-, 1H), 6,04 (*s*, HHC=CMe-, 1H), 6,50 (*s*, H₃, 1H), 6,81 (*d*, ⁴J_{HH} = 2,0 Hz, H₈, 1H), 6,89 (*dd*, ³J_{HH} = 8,8 Hz, ⁴J_{HH} = 2,1 Hz, H₆, 1H), 7,36-7,19 (*m*, H_{ar}, 5H), 7,73 (*d*, ³J_{HH} = 8,8 Hz, H₅, 1H).

^{13}C -NMR (75 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 18,8$ (CHCCH₃), 19,4 (CH₃C4), 25,9 (CH₂-(CH₂)₂-OC=O/ CH₂-(CH₂)₂-OC7), 26,0 (CH₂-(CH₂)₂-OC=O/ CH₂-(CH₂)₂-OC7), 28,8 (CH₂-CH₂-OC=O/ CH₂-CH₂-OC7), 29,1 (CH₂-CH₂-OC=O/ CH₂-CH₂-OC7), 45,2 (PhCH₂), 65,1 (CH₂-OC7), 68,5 (CH₂-OC=O), 101,8 (C3), 110,8 (C6), 115,7 (C8), 118,0 (H₂CCCH₃), 126,3 (CH₂CH₃), 127,4 (C5), 127,8 (*p*-C_{Benzyl}), 127,9 (*o*-C_{Benzyl}), 129,4 (*m*-C_{Benzyl}), 136,9 (C_{Benzyl, q}), 138,0 (C9), 141,2 (H₂C=C-CO), 148,0 (C4), 161,3 (C7), 162,4 (C2), 167,4 (COO).

VI.2.23 7-Methoxy-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on (20)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 8 | 237,3 | 84,3 | 1,0 | 20,0 | | |
| K_2CO_3 | 138,2 | 169 | 2,0 | 23,1 | | K_2CO_3 |
| MeI | 141,9 | 169 | 2,0 | 24,1 | 10,6 | 2,27 |
| Aceton | | | | | 800 | |

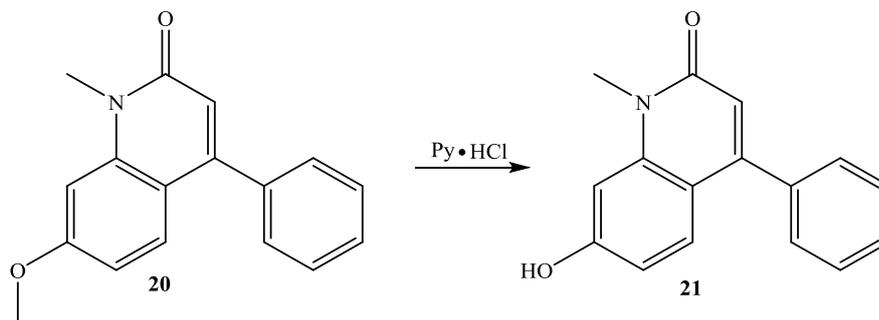
In 800 mL Aceton wurden 20,0 g 7-Hydroxy-4-phenylquinolin-2(1H)-on **8** (84,3 mmol, 1,0 eq) bei 60 °C aufgenommen. Es wurden 23,1 g Kaliumcarbonat (169 mmol, 2,0 eq) zugegeben. Nach 1 h wurden 5,3 mL Methyljodid (84,8 mmol, 1,0 eq) zugegeben und die Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach 24 h wurden weitere 5,3 mL Methyljodid und 11,65 g Kaliumcarbonat zugegeben. Nach weiteren 3 d war alles 7-Hydroxy-4-phenylquinolin-2(1H)-on **8** aus dem Reaktionsansatz umgesetzt. Die Suspension wurde filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase je zweimal mit 5%-iger Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 13,01 g 7-Methoxy-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on **20** (58%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 3,63$ (s, NCH_3 , 3H), 3,88 (s, OCH_3 , 3H), 6,31 (s, H3, 1H), 6,82 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, H6, 1H), 6,98 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, H8, 1H), 7,31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, H5, 1H), 7,40 (m, H_{Ar} , 2H), 7,51 (m, H_{Ar} , 3H).

^{13}C -NMR (75 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 29,0$ (NCH₃), 55,5 (OCH₃), 99,0 (C8), 109,6 (C6), 113,2 (C10), 117,1 (C3), 128,2 (C5) 128,5 (C_{Ar}), 136,8 (C_{qAr}), 141,7 (C9), 149,9 (C4), 160,8 (C2/C7), 161,3 (C2/C7).

Masse (EI): berechnet: 265,31; gefunden: 265,11.

VI.2.24 7-Hydroxy-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on (21)

| Stoff | <i>M</i> / g · mol ⁻¹ | <i>n</i> / mmol | <i>eq</i> | <i>m</i> / g |
|-------------|----------------------------------|-----------------|-----------|--------------|
| 20 | 265,1 | 45,3 | 1,0 | 12,0 |
| Pyridin·HCl | 115,6 | | | 30,0 |

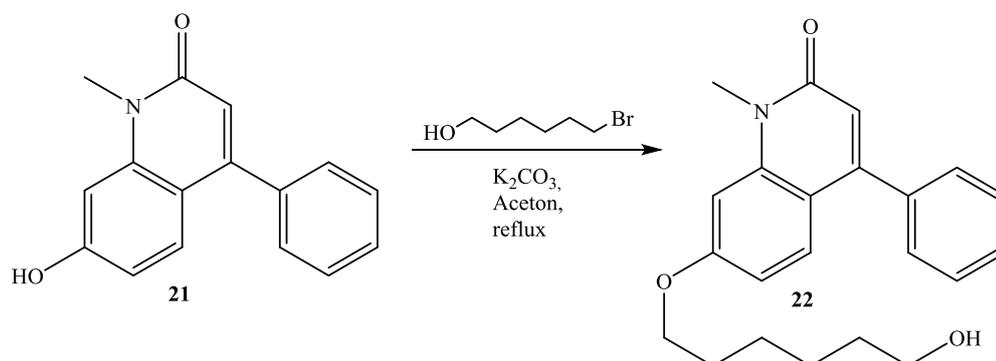
Eine Mischung aus 12,0 g 7-Methoxy-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on **20** (45,3 mmol, 1,0 eq) und 30 g Pyridin Hydrochlorid (2,5 g je 1 g Edukt) wurde unter inerten Bedingungen bei Normaldruck 14 h auf 165 °C erhitzt. Die warme Mischung wurde in Wasser aufgenommen und die Suspension filtriert. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und in Methanol umkristallisiert. Es wurden 5,3 g 7-Hydroxy-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on **21** (47%) isoliert.

Analytik

¹H-NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): δ[ppm] = 3,58 (*s*, NCH₃, 3H), 6,25 (*s*, H3, 1H), 6,70 (*dd*, ³*J*_{HH} = 8,8 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2,2 Hz, H6, 1H), 6,88 (*d*, ⁴*J*_{HH} = 2,2 Hz, H8, 1H), 7,25 (*d*, ³*J*_{HH} = 8,8 Hz, H5, 1H), 7,40 (*m*, H_{Ar}, 2H), 7,47 (*m*, H_{Ar}, 3H) 10,33 (*s*, OH, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, *d*⁶-DMSO): δ[ppm] = 29,0 (NCH₃), 55,5 (OCH₃), 99,0 (C8), 109,6 (C6), 113,2 (C10), 117,1 (C3), 128,2 (C5) 128,5 (C_{Ar}), 136,8 (C_{qAr}), 141,7 (C9), 149,9 (C4), 160,8 (C2/C7), 161,3 (C2/C7).

Masse (EI) m/z: berechnet: 251,09; gefunden: 251,09.

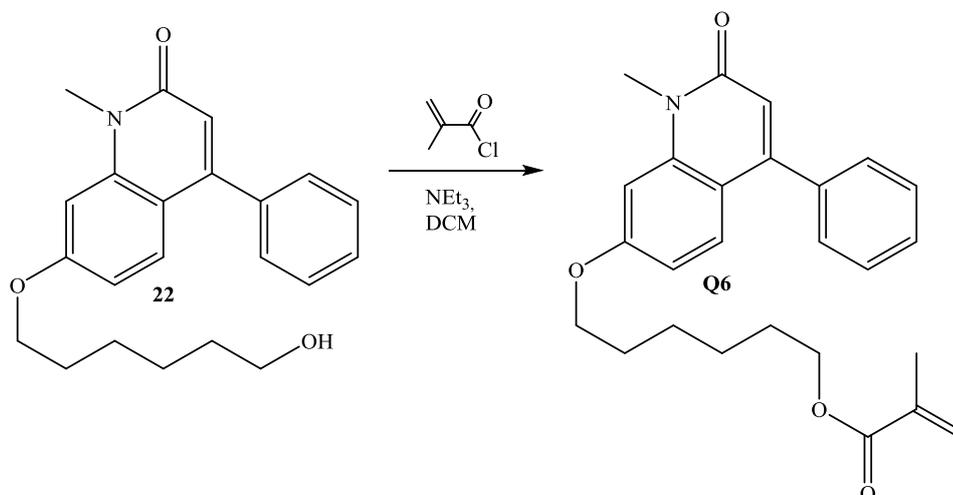
VI.2.25 7-((6-Hydroxyhexyl)oxy)-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on (22)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|
| 21 | 251,3 | 23,3 | 1,0 | 5,85 | |
| K_2CO_3 | 138,2 | 23,3 | 1,0 | 3,22 | |
| 1-Bromhexan-6-ol | 181,1 | 25,6 | 1,0 | 4,64 | |
| Aceton | | | | | 200 |

In 200 mL Aceton wurden 5,85 g 7-Hydroxy-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on **21** (23,3 mmol, 1,0 eq) unter Rückfluss erhitzt. Es wurden 3,22 g Kaliumcarbonat (23,3 mmol, 1,0 eq) zugegeben und nach weiteren 10 min wurden 4,64 g 6-Bromhexan-1-ol (25,6 mmol, 1,1 eq) zugegeben und die Mischung unter Rückfluss 42 h gerührt. Anschließend wurde das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase zweimal mit 5%-iger Salzsäure und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die weitere Aufreinigung erfolgte an Kieselgel mit Dichlormethan/ Methanol. Es wurden 6,33 g 7-((6-Hydroxyhexyl)oxy)-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on **22** (77%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 1,30 – 1,50 (m, $(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_2\text{O}$, 6H), 1,70 – 1,81 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 2H), 3,40 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11,44 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 6,21 \text{ Hz}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 2H), 3,65 (s, NCH_3 , 3H), 4,12 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,47 \text{ Hz}$, CH_2OH , 2H), 4,34 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5,14 \text{ Hz}$, CH_2OH 1H), 6,32 (s, H_3 , 1H), 6,86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,94 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 2,34 \text{ Hz}$, H_6 , 1H), 7,01 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,32 \text{ Hz}$, H_8 , 1H), 7,33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,92 \text{ Hz}$, H_5 1H), 7,40 – 7,46 (m, CH_{Ar} , 2H), 7,50 – 7,56 (m, CH_{Ar} , 3H).

VI.2.26 6-((1-Methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylmethacrylat (Q6)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 22 | 351,4 | 6,12 | 1,0 | 2,15 | | |
| MACl | 104,5 | 6,70 | 1,1 | 0,709 | 0,65 | 1,09 |
| NEt ₃ | 101,2 | 6,70 | 1,1 | 0,679 | 0,93 | 0,73 |
| DCM (anh.) | | | | | 30 | |

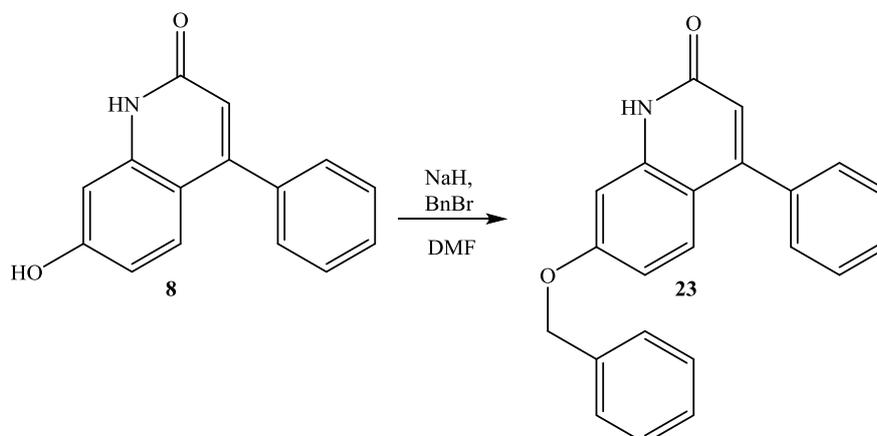
Unter inerten Bedingungen wurden 2,15 g 7-((6-Hydroxyhexyl)oxy)-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on **22** (6,12 mmol, 1,0 eq) in 30 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden 0,65 mL Methacryloylchlorid (6,70 mmol, 1,1 eq) zugegeben und nach 5 min 0,93 mL Triethylamin (6,70 mmol, 1,1eq). Der Reaktionsansatz wurde 14 h im Eisbad gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde je zweimal mit 5%-iger Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die weitere Aufreinigung erfolgte an Kieselgel mit Pentan/Ethylacetat. Es wurden 1,58 g 6-((1-Methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-7-yl)oxy)hexylmethacrylat **Q6** (62%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 1,43 (*m*, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$, 4H), 1,65 & 1,76 (*m*, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, je 2H), 1,86 (*s*, $\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_3$, 3H) 3,64 (*s*, NCH_3 , 3H), 4,13 (*m*, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{O}$, 4H), 5,64 (*m*, $\text{HHC}=\text{}$, 1H), 6,01 (*s* (b), $\text{HHC}=\text{}$, 1H), 6,32 (*s*, $\text{H}3$, 1H), 6,84 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,3$ Hz, $\text{H}6$, 1H), 7,00 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 2,3$ Hz, $\text{H}8$, 1H), 7,32 (*d*, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $\text{H}5$, 1H), 7,40 (*m*, H_{Ar} , 2H), 7,51 (*m*, H_{Ar} , 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 17,8 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_3$), 25,0 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 27,9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 28,3 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 29,0 (NCH_3), 64,1 & 67,7 ($\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{O}$), 99,0 ($\text{C}8$), 109,6 ($\text{C}6$), 113,2 ($\text{C}10$), 117,1 ($\text{C}3$), 125,3 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 128,3 ($\text{C}5$) 128,5 (C_{Ar}), 135,9 (C_{qAr}), 136,8 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_3$), 141,7 ($\text{C}9$), 150,0 ($\text{C}4$), 160,8 ($\text{C}2/\text{C}7$), 166,4 (COO).

Masse (EI): berechnet: 419,21; gefunden: 419,21.

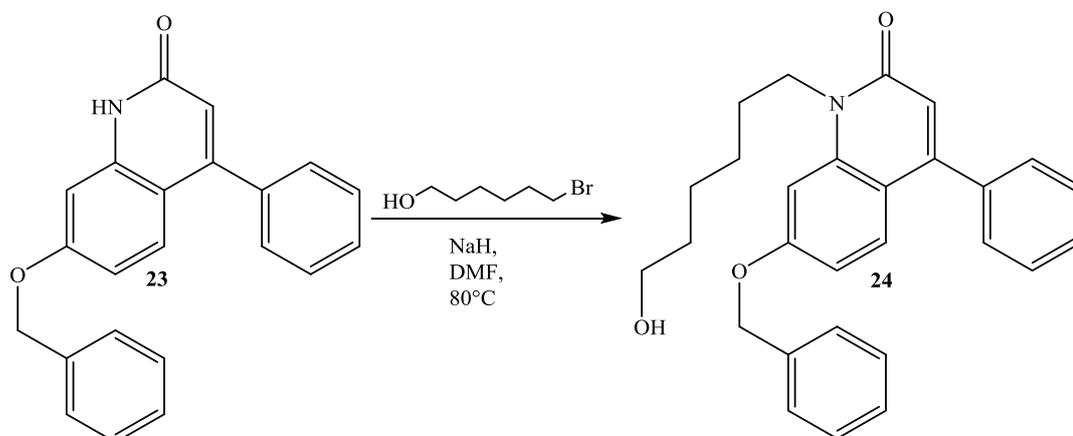
VI.2.27 7-(Benzyloxy)-4-phenylquinolin-2(1H)-on (23)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|--------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 3 | 237,3 | 90,9 | 1,0 | 21,6 | | |
| NaH (60%) | 24,0 | 90,9 | 1,0 | 2,18 | | |
| Benzylbromid | 171,0 | 90,91 | 1,0 | 15,6 | 10,8 | 1,44 |
| DMF (anh.) | | | | | 200 | |

Unter inerten Bedingungen wurden 2,18 g Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 90,9 mmol, 1,0 eq) in 200 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid vorgelegt. Anschließend wurden 21,6 g 7-Hydroxy-4-phenylquinolin-2(1H)-on **8** (90,9 mmol, 1,0 eq) zugegeben. Nachdem die exotherme Reaktion beendet war, wurde die Mischung auf 80 °C erhitzt und 10,8 mL Benzylbromid (90,9 mmol, 1,0 eq) zugegeben. Nach 14 h wurde die Mischung filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde in Methanol umkristallisiert. Es wurden 14,0 g 7-(Benzyloxy)-4-phenylquinolin-2(1H)-on **23** (47%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 5,17 (s, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, 2H), 6,22 (s, H_3 , 1H), 6,86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, H_6 , 1H), 7,00 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, H_8 , 1H), 7,29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, H_5 , 1H) 7,45 (m, H_{ar} , 5H), 7,52 (m, H_{ar} , 5H) 11,74 (s, NH, 1H).

VI.2.28 7-(Benzyloxy)-1-(6-hydroxyhexyl)-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on (**24**)

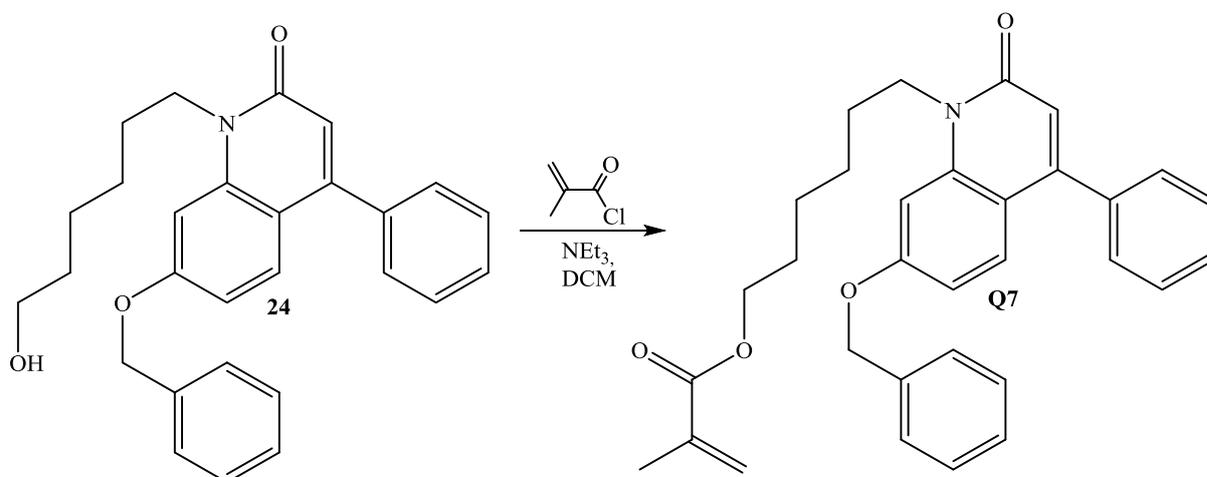
| Stoff | <i>M</i> / g · mol ⁻¹ | <i>n</i> / mmol | <i>eq</i> | <i>m</i> / g | <i>V</i> / mL |
|------------------|----------------------------------|-----------------|-----------|--------------|---------------|
| 23 | 327,4 | 15,3 | 1,0 | 5,0 | |
| NaH (60%) | 24,0 | 24,4 | 1,6 | 0,59 | |
| 1-Bromhexan-6-ol | 181,1 | 18,3 | 1,2 | 3,32 | |
| DMF (anh.) | | | | | 50 |

Unter inerten Bedingungen wurden 0,59 g Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 24,4 mmol, 1,6 eq) in 50 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid vorgelegt. Anschließend wurden 5,0 g 7-(Benzyloxy)-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on **23** (15,3 mmol, 1,0 eq) zugegeben, nachdem die exotherme Reaktion beendet war, wurde die Mischung auf 80 °C erhitzt und 3,32 g 1-Bromhexan-6-ol (18,3 mmol, 1,2 eq) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 72 h bei 80 °C gerührt, anschließend filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase zweimal mit 5%-iger Salzsäure und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, im Anschluss wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die weitere Aufreinigung erfolgte an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol. Es wurden 2,03 g 7-(Benzyloxy)-1-(6-hydroxyhexyl)-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on **24** (31%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 1,43$ (*m*, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 6H), 1,78 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 2H), 3,40 (*m*, ArOCH_2 , 2H), 4,34 (*t*, $^3J_{\text{HH}} = 5,15$ Hz, OH, 1H), 4,42 (*t*, $^3J_{\text{HH}} = 6,65$ Hz, CH_2OH , 2H), 5,28 (*s*, ArCH_2 , 2H), 6,73 (*s*, H3, 1H), 7,11 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 9,1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,6$ Hz, H6, 1H), 7,34 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 2,7$ Hz, H8, 1H), 7,40 (*m*, H_{Ar} , 3H), 7,51 (*m*, H_{Ar} , 7H), 7,59 (*d*, $^3J_{\text{HH}} = 9,13$ Hz, H5, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 25,2$ ($(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 28,4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 32,4 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_2$), 60,5 (ArOCH_2), 65,3 (CH_2OH), 69,3 (ArCH_2), 108,1 (C8), 109,8 (C3), 116,1 (C6), 117,8 (C_q), 126,4 (C5), 127,5 (CH_{Ar}), 127,7 (CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 128,4 (CH_{Ar}), 128,5 (CH_{Ar}), 129,0 (CH_{Ar}), 136,7 (C_q), 137,2 (C_q), 148,4 (C_q), 150,4 (C_q), 159,4 (C7), 161,8 (C2).

VI.2.29 6-(7-(Benzyloxy)-2-oxo-4-phenylquinolin-1(2H)-yl)hexylmethacrylat (Q7)

| Stoff | $M/ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ | n/ mmol | eq | m/ g | V/ mL | $\rho/ \text{g} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ |
|------------------|-------------------------------------|------------------|------|---------------|----------------|---|
| 25 | 427,5 | 13,2 | 1,0 | 5,62 | | |
| MACl | 104,5 | 17,1 | 1,3 | 1,75 | 1,67 | 1,09 |
| NEt ₃ | 101,2 | 15,8 | 1,2 | 1,59 | 2,18 | 0,73 |
| DCM (anh.) | | | | | 40 | |

Unter inerten Bedingungen wurden 5,62 g 7-(Benzyloxy)-1-(6-hydroxyhexyl)-4-phenylquinolin-2(1H)-on **24** (13,2 mmol, 1,0 eq) in 40 mL wasserfreiem Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden 1,67 mL Methacryloylchlorid (17,1 mmol, 1,3 eq) zugegeben und nach 5 min 2,18 mL Triethylamin (15,8 mmol, 1,2 eq) zugesetzt. Der Reaktionsansatz wurde 14 h im Eisbad gerührt, anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde je zweimal mit 5%-iger Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, anschließend wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die weitere Aufreinigung erfolgte an Kieselgel mit Pentan/Ethylacetat. Es wurden 3,60 g 6-(7-(Benzyloxy)-2-oxo-4-phenylquinolin-1(2H)-yl)hexylmethacrylat **Q7** (55%) isoliert.

Analytik

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 1,32 - 1,46$ (*m*, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 4H), 1,48 – 1,59 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 2H), 1,59 – 1,67 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 2H), 1,87 (*s*, CH_3 , 3H), 4,10 (*t*, $^3J_{\text{HH}} = 6,50$ Hz, OCH_2 , 2H), 4,20 – 4,28 (*m*, CH_2O , 2H), 5,30 (*s*, ArCH_2 , 2H), 5,64 (*s* (b), $\text{HHC}=\text{}$, 1H), 6,01 (*s* (b), $\text{HHC}=\text{}$, 1H), 6,31 (*s*, H_3 , 1H), 6,94 (*dd*, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,8$ Hz, H_6 , 1H), 7,05 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, H_8 , 1H), 7,30 – 7,57 (*m*, H_5 , H_{Ar} , 11H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d^6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 17,8$ (CH_3), 25,1 ($(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 25,9 ($(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 26,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 41,2 (CH_2O), 64,1 (OCH_2), 69,4 (ArCH_2), 99,9 (C_8), 110,5 (C_6), 113,6 (C_{10}), 117,3 (C_3), 125,3 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 127,4 ($\text{C}_5/\text{CH}_{\text{Ar}}$), 127,8 ($\text{C}_5/\text{CH}_{\text{Ar}}$), 128,4 ($\text{C}_5/\text{CH}_{\text{Ar}}$), 128,5 ($\text{C}_5/\text{CH}_{\text{Ar}}$), 135,9 (CH_3C), 136,5 ($\text{CH}_2\text{C}_{q,\text{Ar}}$), 136,8 (C_4), 140,6 (C_9), 150,0 ($\text{C}_{q,\text{Ar}}$), 160,3 (C_7), 160,6 (C_2), 166,4 (O-CO-).

VI.3 Polymerisation

VI.3.1 Allgemeine Vorgehensweise

Alle Polymere wurden durch freie radikalische Polymerisation in Substanz hergestellt. Als Radikalstarter wurde das Photoinitiatorsystem Campherchinon (CQ) und Ethyl-4-Dimethylaminobenzoat (E4DB) verwendet. Weiterhin wurde Ethylenglycoldimethacrylat (EGDMA) als Vernetzer zugesetzt.

Die Polymerisationsmischung wurde in die Polymerisationskammer gegeben. Die Polymerisationskammer, welche einen Sandwich-Aufbau hat, bestand aus einer 2 mm dicken Silikonmatte, zwei PET-Folien und zwei Glasplatten sowie Klammern zur Fixierung. Der Kern der Form war die Silikonmatte, aus der die Form der herzustellenden Polymerplatte und eine Einfüllöffnung ausgeschnitten waren. Die Silikonmatte befand sich zwischen den beiden PET-Folien, die das Anhaften des Polymers an den beiden, die Form abschließenden Glasplatten verhindern sollen. Die so zusammengestellte Form wurde an den Rändern mit Klammern fixiert.

Die Polymerisation fand in einem Vakuumtrockenschrank mit transparenter Frontscheibe statt. Vor Beginn der Polymerisation wurde die Mischung durch dreimaliges Evakuieren des Vakuumtrockenschanks und Spülen mit Argon entgast. Um die Polymerisation zu starten, wurde die Polymerisationsmischung durch die Frontscheibe des Vakuumtrockenschanks mit einem LED-Array der Größe 30 x 30 cm, mit 100 W und $\lambda = 465$ nm Wellenlänge bestrahlt. Nach 14 h wurde die Bestrahlung beendet und die Platte aus der Polymerisationsform entnommen.

VI.3.2 Homopolymere

Die Polymerisation der Homopolymere erfolgte nach der in Kapitel VI.3.1 angegebenen Vorgehensweise. Die Einwaagen der einzelnen Ansätze sind in *Tabelle 15* aufgelistet. Die Monomere **Q1** und **S1** wurden bei $T_P = 120\text{ °C}$ bzw. 75 °C aufgeschmolzen, bevor EGDMA, CQ und E4DB zugegeben wurden. Durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 465\text{ nm}$ wurde die Polymerisation gestartet.

Tabelle 15: Eingewogene Mengen für die Homopolymerherstellung. Die Polymerisationstemperatur T_P ist in °C angegeben.

| Homopolymer | [Monomer] m/ mg | m(EGDMA)/ mg | m(CQ)/ mg | m(E4DB)/ mg | $T_P/ \text{ °C}$ |
|-------------|--------------------|-----------------|--------------|----------------|-------------------|
| HP (S1) | [S1] 720 | 28,4 | 7,2 | 7,2 | 75 °C |
| HP (Q1) | [Q1] 1500 | 15 | 3,8 | 3,8 | 120 |
| HP (Q2) | [Q2] 472 | 9,0 | 2,8 | 2,9 | 50 |
| HP (Q3) | [Q3] 494 | 6,3 | 1,6 | 2,0 | 50 |
| HP (Q4) | [Q4] 3000 | 120 | 30 | 30 | 50 |
| HP (Q5) | [Q5] 1000 | 43 | 11 | 11 | 50 |
| HP (Q6) | [Q6] 1510 | 60,4 | 15,1 | 15,1 | 50 |
| HP (Q7) | [Q7] 2500 | 25 | 6,3 | 6,3 | 50 |

Weiterhin wurden Glasübergangstemperatur (T_g), Brechungsindex (n_D) und ABBE-Zahl (v_{ABBE}) der Homopolymere bestimmt und in *Tabelle 16* aufgelistet.

Tabelle 16: Eigenschaften der Homopolymere.

| Homopolymer | $T_g/ \text{ °C}$ | n_D | v_{ABBE} |
|-------------|-------------------|-------|------------|
| HP (S1) | 38 | 1,615 | 21,2 |
| HP (Q1) | 90 | 1,685 | 18,8 |
| HP (Q2) | 52 | 1,621 | 23,8 |
| HP (Q3) | 58 | 1,616 | 24,1 |
| HP (Q4) | 73 | 1,626 | 19,4 |
| HP (Q5) | 64 | 1,607 | 24,7 |
| HP (Q6) | 58 | 1,613 | 21,6 |
| HP (Q7) | 59 | 1,620 | 22,7 |

VI.3.3 Copolymere

Die binären Copolymere CP mit Benzylacrylat wurden analog der allgemeinen Vorgehensweise hergestellt. Zunächst wurde das entsprechende Quinolinon-Monomer mit Benzylacrylat bei RT gelöst, danach wurden EGDMA, CQ und E4DB zugegeben. Die entsprechenden Einwaagen sind in *Tabelle 17* aufgeführt. Die Polymerisationen wurden bei 50 °C durchgeführt.

Tabelle 17: Eingewogene Mengen zur Herstellung der binären Copolymere mit Benzylacrylat.

| Copolymer | [Monomer] m/ mg | m(BnA)/ mg | m(EGDMA)/ mg | m(CQ)/ mg | m(E4DB)/ mg |
|------------|--------------------|---------------|-----------------|--------------|----------------|
| CP (Q2;80) | [Q2] 497 | 128 | 10,2 | 2,8 | 2,2 |
| CP (Q2;50) | [Q2] 241 | 245 | 9,7 | 1,3 | 1,6 |
| CP (Q2;33) | [Q2] 165 | 331 | 4,0 | 1,5 | 1,4 |
| CP (Q2;10) | [Q2] 63,3 | 448 | 4,8 | 1,4 | 1,2 |
| CP (Q5;80) | [Q5] 800 | 200 | 43 | 11 | 11 |
| CP (Q5;50) | [Q5] 500 | 500 | 43 | 11 | 11 |
| CP (Q5;20) | [Q5] 200 | 200 | 43 | 11 | 11 |

Es wurden weiterhin Glasübergangstemperatur (T_g), Brechungsindex (n_D) und ABBE-Zahl (v_{ABBE}) der Copolymere bestimmt und in *Tabelle 18* aufgelistet.

Tabelle 18: Eigenschaften der binären Copolymere mit Benzylacrylat.

| Copolymer | $T_g/^\circ\text{C}$ | n_D | v_{ABBE} |
|------------|----------------------|-------|------------|
| CP (Q2;80) | 41 | 1.606 | 24.9 |
| CP (Q2;50) | 22 | 1.586 | 28.6 |
| CP (Q2;33) | 14 | 1.585 | 30.6 |
| CP (Q2;10) | 5 | 1.572 | 34.6 |
| CP (Q5;80) | 52 | 1.599 | 25.7 |
| CP (Q5;50) | 32 | 1.589 | 27.9 |
| CP (Q5;20) | 18 | 1.575 | 33.2 |

Die ternären Copolymere **M1** und **M2** wurden wie die binären Copolymere hergestellt. Zunächst wurden alle Monomere ineinander gelöst, anschließend wurden EGDMA, CQ und E4DB zugegeben. Die entsprechenden Einwaagen sind in *Tabelle 19* aufgeführt.

Tabelle 19: Eingewogene Mengen für die Herstellung der ternären Copolymere.

| CP | [Monom.] m/ mg | <i>m</i> (BnA)/ mg | <i>m</i> (PEGPEA)/ mg | <i>m</i> (EGPEA)/ mg | <i>m</i> (EGDMA)/ mg | <i>m</i> (CQ)/ mg | <i>m</i> (E4DB)/ mg |
|-----------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| M1 | [Q1] 2660 | 3540 | 0 | 2660 | 88,7 | 22,2 | 22,2 |
| M2 | [Q2] 2000 | 0 | 2500 | 500 | 50 | 12,5 | 12,5 |

Es wurden weiterhin Glasübergangstemperatur (T_g), Brechungsindex (n_D) und ABBE-Zahl (v_{ABBE}) der Copolymere bestimmt und in *Tabelle 20* aufgelistet.

Tabelle 20: Eigenschaften der ternären Copolymere.

| Copolymer | $T_g/ ^\circ\text{C}$ | n_D | v_{ABBE} |
|-----------|-----------------------|-------|------------|
| M1 | 24 | 1,593 | 28 |
| M2 | 13 | 1,583 | 31 |

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, Jonas JB, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Pesudovs K, Renikoff S, Taylor HR (2013) Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health* 1:339-349.
- [2] Cheng H (1989) Causes of cataract. *BMJ* 298:1470-1471.
- [3] Bloemendal H, de Jong W, Jaenicke R, Lubsen NH, Slingsby C, Tardieu A (2004) Ageing and vision: structure, stability and function of lens crystallins, *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 86:407-485.
- [4] <http://lercuae.expataktuell.de/wp-content/uploads/2015/01/cataract.jpg> (aufgerufen am 5.7.2016, 21.55Uhr).
- [5] Bozukova D, Pagnouille C, Jérôme R, Jérôme C, (2010) Polymers in modern ophthalmic implants- Historical background and recent advances, *Material Science and Engineering* R69:63-83.
- [6] Ridley H (1952) Intra-ocular acrylic lenses after cataract extraction. *Lancet* 259:118-129.
- [7] Scholz S (2006) An Ophthalmic Success Story: The History of IOL Materials. *Cataract & Refractive Surgery Today Europe* (September):61-62.
- [8] Apple DJ Smith J (1996) Harold Ridley and the invention of the intraocular lens. *Surv. Ophthalmol.* 40:279-292.
- [9] http://www.augen-curschmann.de/wp-content/uploads/2012/07/grauer_star_operation.jpg (aufgerufen am 4.7.2016 23.53 Uhr).
- [10] Dick HB, Tehrani M (2004) Phake Intraokularlinsen Aktueller Stand und Limitationen. *Der Ophthalmologe* 101:232–245.
- [11] Fedorov NS, Egorova EV, Nanushyan SR, Chernyshev EA, Spiridonov OP, Beneson IL, Polianov AN, Shapatin AS, Kravaev AA (1987) Material for Ocular Prosthetics. US4647282.
- [12] Yang SS (1993) Polysiloxanes, methods of making same and high refractive index silicones made from same. US5233007.

- [13] Yang SS (1995) Polysiloxanes, methods of making same and high refractive index silicones made from same. US5420213.
- [14] Hu C, Pham DD, Lowery MD (2009) Soft silicone Materials for ophthalmic applications. US2009/0164009 A1.
- [15] Christ R, Nash BA, Petraitis DJ (1994) Optically clear reinforced silicone elastomers of high optical refractive index and improved mechanical properties for use in intraocular lenses. US5376694.
- [16] Zhou SQ, Sy JC, Berteig MA, Richards TP (1995) High refractive index silicone compositions. US5444106.
- [17] Kunzler JF, Salamone JC, Ozark RM (2008) High refractive-index siloxy-containing monomers and polymers, and ophthalmic devices comprising such polymers. US7423108B2.
- [18] Awasthi AK, Stanbro JK, Kunzler JF, Linhardt JG (2011) Mono ethylenically unsaturated polycarbosiloxane monomers. US 2011/0009587 A1.
- [19] Nunez IM, McGee JA, Seelye DE (2011) Silicone hydrogel with composite hydrophilic and silicone polymers prepared with selective crosslink agents. US7901073 B2.
- [20] Baba M, Watanabe T (2012) Silicone containing ocular lens material with high safety and preparing method thereof. US 8124668 B2.
- [21] Lee C-T, Huang C-P, Chang Y-H, Chang K-Y (2012) silicone hydrogel with high water content. US 2012/0214898 A1.
- [22] Hoffman AS, (2012) Hydrogels for Biomedical Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64:18-23.
- [23] Kecová H, Nečas A (2004) Phacoemulsification and Intraocular Lens Implantation: Recent Trends in Cataract Surgery. *Acta vet. Brno* 73:85-92.
- [24] Tripti D, Haldar RS, Geetha S, Niyogi UK, Khandal RK (2009) Materials for intraocular lenses (IOLs): Review of developments to achieve biocompatibility. *e-Polymers*, 9:1466-1488.
- [25] Šulc J, Krčová Z (1989) Intraokularlinsen aus Hydrogelen mit Formbeständigkeit und ihre Herstellung. DE 39 40 891 A1.
- [26] Müller-Lierheim W (1999) Foldable Intra-ocular Lens. WO 99/11303.
- [27] Benz P, (1999) Intraocular Lens. WO 99/56672.
- [28] Schorzman D, Kunzler J (2008) Fluorinated poly(ether)s end-capped with polymerizable cationic hydrophilic groups. US 2008/0003261 A1.

- [29] Makabe T, Omura I (1999) Ocular lens material and process for producing the same. EP 0 940 414 A2.
- [30] Liao X (2003) High refractive index, optically clear and soft hydrophobic acrylamide copolymers. US 2003/0225181.
- [31] Your JU (2008) Polymeric materials suitable for ophthalmic devices and methods of manufacture. US 2008/0200982 A1.
- [32] Jiang X, Schlueter D (2015) Soft hydrophobic acrylic Materials. US 2015/0151021 A1.
- [33] Kahook MY, Mandava N, Shandes R, Rech B, Lowery MD, Urbaniak D (2015) Shape Memory polymer intraocular Lenses. WO 2015/038940 A1.
- [34] Laredo WR (2012) Ophthalmic and otorhinolaryngological Device Materials containing a multi-arm PEG macromers. US 8,148,445 B1.
- [35] Laredo WR (2012) Hydrophobic acrylic Intraocular lens material. WO 2012/167124 A1.
- [36] Le Boeuf A, Karakell M (1999) Ophthalmic lens polymers (WO 99/07756).
- [37] Schlueter DC (2006) Ophthalmic and otorhinolaryngogological device Materials. US 2006/0281888 A1.
- [38] Lehman C, Freeman C, Laredo WR, Akinay AE, Weinschenk JI III. (2013) High refractive index ophthalmic device materials with reduced tack. US 8,362,177 B1.
- [39] Nagy J, Ágoston P, Pusztai E, Turkevi-Nagy N (2012) Optical devices. WO 2012/010918 A2.
- [40] Jiang X, Schlueter D, Laredo W (2015) Soft acrylic materials with high refractive index and minimized glistening. US 2015/0151022 A1.
- [41] Ponratham S, Ghorpade RV, Chavan NN, Chelanat-Tukizhakkemadath R, Bhosale SM, Bhongale SS (2013) High refractive index (Meth) Acrylates. WO 2013/190575 A1.
- [42] Higgs TC, Young RA (2011) High refractive index polymer composition for ophthalmic applications. WO 2011/107728 A1.
- [43] Higgs TC, Young RA (2010) Polymer composition. WO 2010/128266 A1.
- [44] Ponrathnam S, Ghorpade RV, Chavan NN, Rajedo KS, Bhongale SS (2014) Sulphur containing high refractive index Monomer. WO 2014/072995.
- [45] Higashira T, Ueda M (2015) Recent Progress in High Refractive Index Polymers. *Macromolecules* 48:1915-1929.
- [46] Hyatt MJ, Day DE, (1987) Glass Properties in the Yttria-Alumina-Silica System. *J. Am. Ceram. Soc.* 701:283 – 287.

- [47] <http://www.martinvieten.com/2012/09/23/ca-in-acr-7-1-entfernen/> (aufgerufen am 18.07.2016, 18.18 Uhr).
- [48] Matsuda T, Funae Y, Yoshida M, Yamamoto T, Takaya T (2000) Optical Material of High Refractive Index Resin Composed of Sulfur-Containing Aliphatic and Alicyclic Methacrylates. *J. Appl. Polym. Sci.* 76:45-49.
- [49] Lorentz HA (1880) Über die Beziehung zwischen der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Lichtes und der Körperdichte. *Ann. Phys.* 8:661-665.
- [50] Lorenz LV (1880) Ueber die Refractionsconstante. *Ann. Phys.* 9:70-103.
- [51] Liu J, Ueda M, (2009) High refractive index polymers: fundamental research and practical applications. *J- Mater. Chem.* 19:8907-8919.
- [52] Macdonald EK, Shaver MP (2014) Intrinsic high refractive index polymers. *Polym. Int.* 64:6-14.
- [53] Mc Grath JE, Rasmussen L, Shiltz AR, Shobha HK, Sankrapandian M, Glass T, Long TE, Pasquale AJ (2006) Novel Carbazole phenoxy-based methacrylates to produce high-refractive index polymers. *Polymer* 47:4042-4057.
- [54] Gaudiana RA, Minns RA (1991) High Refractive Index Polymers. *J. Macromol. Sci.-Chem.* A28:831-842.
- [55] Yan H, Chen S, Lu M, Zhu X, Li Y, Wu D, Tu Y, Zhu X (2014) Side-chain fullerene polyesters: a new class of high refractive index polymers. *Mater. Horizons* 1:247-250.
- [56] <http://scientificpolymer.com/technical-library/refractive-index-of-polymers-by-index/> aufgerufen am 21.06.2016.
- [57] Beecroft LI, Ober CK (1997) High refractive index Polymers for optical applications. *J.M.S.-Pure Appl. Chem.* A43:573:586.
- [58] Bicerano J (1993) Prediction of Polymer Properties, Dekker, New York.
- [59] Minns MA ,Gaudiana RA (1992) Design and synthesis of high refractive index polymers. II. *J.M.S.-Pure Appl. Chem.* A29:19-30.
- [60] An YC, Konishi G (2012) Facile Sythesis of High Refractive Index Thiophene-Containing Polystyrenes. *J. Appl. Polym. Sci.* 124:789-795.
- [61] Matsuda T, Funae Y, Yoshida M, Takaya T (1999) Novel thiophene methacrylates for materials of high refractive index. *J.M.S.-Pure Appl. Chem.* A36:1271-1288.
- [62] Ellis B, Smith R (2009) Polymers a Property Database second Edition, CRC Press, Boca Raton.
- [63] Okutsu R, Ando S, Ueda M (2008) Sulfur-Containing Poly(meth)acrylates with High Refractive Indices and High ABBE's Numbers. *Chem. Mater.* 20:4017-4023.

- [64] Liu J, Nkamura Y, Shibasaki Y, Ando S, Ueda M (2007) High Refractive Index Polyimides Derived from 2,7-Bis(4-aminophenylenesulfanyl)thianthrene and Aromatic Dianhydrides. *Macromolecules* 40:4614-4620.
- [65] Liu J, Nakamura Y, Suzuki Y, Shibasaki Y, Ando S, Ueda M (2007) Highly Refractive and Transparent Polyimides Derived from 4,4'-[m-Sulfonylbis(phenylenesulfanyl)] dipthalic Anhydride and Various Sulfur-Containing Aromatic Diamines. *Macromolecules* 40:7902-7909.
- [66] You N-H, Suzuki Y, Higashihara T, Ando S, Ueda M (2009) Synthesis and characterization of highly refractive polyimides derived from 2,7-bis(4'-aminophenylenesulfanyl)thianthrene-5,5,10,10-tetraoxide and aromatic dianhydrides. *Polymer* 50:789-795.
- [67] Seesuphronrarak S, Kawasaki S, Kobori K, Takata T (2007) Synthesis of Fluorene-Based High Performance Polymers. I. Poly(arylene thioether)s with Excellent Solubility and High Refractive Index. *J. Polym. Sci. Part A* 45:3073-3082.
- [68] Robb MJ, Knauss DM (2009) Poly(arylene sulfide)s by Nucleophilic Aromatic Substitution Polymerization of 2,7-Difluorothianthrene. *J. Polym. Sci. Part A* 47:2453-2461.
- [69] Hoyle CE, Bowman CN (2010) Thiol-En-Klickchemie. *Angew. Chem.* 122:1584 - 1617.
- [70] Schmitt B, Knebel J, Hartmann P (2006) Thio(meth)acrylate, Mischungen zur Herstellung transparenter Kunststoffe, transparente Kunststoffe, sowie Verfahren zu deren Herstellung. DE 10 2005 003 303 A1.
- [71] Nunez IM, Kunzler F, Hunt J, McGee JA (2012) High Refractive Index Lenses. US 2012/0329905.
- [72] Shobha HK, Johnson H, Sankarapandian M, Kim YS, Rangarajan P, Baird DG, McGrath JE (2001) Synthesis of High Refractive-Index Melt stable Aromatic Polyphosphonates. *J. Polym. Sci. Part A* 39:2904-2910.
- [73] Olshavsky MA, Allcock HR (1995) Polyphosphazenes with High Refractive Indices: Synthesis, Characterization and Optical Properties. *Macromolecules* 28:6188-6197.
- [74] Olshavsky MA, Allcock HR (1997) Polyphosphazenes with High Refractive Indices: Optical Dispersion and molar Refractivity. *Macromolecules* 30:4179-4183.

- [75] Bhagat SD, Chaterjee J, Chen B, Stiegmann AE (2012) High Refractive Index Polymers Based on Thiol-Ene Cross-Linking Using Polarizable Inorganic/organic Monomers. *Macromolecules* 45:1174-1181.
- [76] Bhagat SD, Da Silva Filho EB, Stiegmann AE (2015) High Refractive Index Polymer Composites Synthesized by Cross-Linking of Oxozirconium Clusters Through Thiol-Ene Polymerization. *Macromol. Mater. Eng.* 300:580-585.
- [77] Liu B-T, Tnag S-J, Yu Y-Y, Lin S-H (2011) High-refractive-index polymer/inorganic hybrid films containing high TiO₂ contents. *Colloids and Surfaces A: Physichem. Eng. Aspects* 377:138-143.
- [78] Kalima V, Vartiainen, Saatsmoinen T, Suvanto M, Kuittinen M (2009) UV-curable ZnS/polymer nanocomposite for replication of micron and submicron features. *Optic Materials* 31:1540-1546.
- [79] Cai B, Kaino T, Sugihara O (2015) Sulfonyl-containing polymer and its alumina nanocomposite with high ABBE number and high refractive index. *Optical Materials Express*. 5:1210-1216.
- [80] <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (abgefragt am 28.06.2016, 15:00 Uhr)
- [81] Robertson A, Waters RB, Jones ET (1932) Hydroxy-carbonyl Compounds. Part VII. Coumarins and 1; 4-Benzopyrones derived from m-Cresol. *J.Chem. Soc* 1681-1688.
- [82] Sethna SM, Shah NM (1945) The Chemistry of Coumarins, *Chem. Rev.* 36:1-62.
- [83] Daru J, Stirling A (2011) Mechanism of the Pechmann Reaction: A Theoretical Study, *J.Org.Chem.* 76:8749-8755.
- [84] Crawford M, Shaw JAM (1953) The Course of the Perkin Coumarin Synthesis. Part I. *J. Chem. Soc.* 21:181-186.
- [85] Ritter H, Schmitz D (2012) Ophthalmological Composition and Use Thereof. US 8,329,842 B2.
- [86] Zhang G, Zheng H, Wang P, Xiang R (2016) Synthesis and Application of a Multifunctional Fluorescent Polymer Based on Coumarin. *BioResources* 11:373-384.
- [87] Cheng J-A, Chang C-P, Chen C-H, Lin M-S (2005) The Fluorescent Quantum Efficiency of Copolymers Containing Coumarin-6 at the Side-chain. *J. Polym.Res.* 12:53-59.

- [88] Liu C, Qiu J, Bao R, Zhao C, Cheng X, Xu Y, Zhou Y (2006) Synthesis and characterization of coumarin-containing polyphosphazene. *Reactive & Functional Polymers* 66:455-464.
- [89] Motoyanagi J, Nishimura I, Minoda M (2011) Living Cationic Polymerization of a Coumarin-Substituted Vinyl Ether and Reversible Photoinduced Crosslinking of the Resulting Homopolymers and Amphiphilic Block Copolymers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 49:4701-4707.
- [90] Matsuda T, Mizutani M, (2000) Molecular Design of Photocurable Liquid Biodegradable Copolymers. 2. Synthesis of Coumarin-Derivatized Oligo(methacrylate)s and Photocuring, *Macromolecules* 33:791-794.
- [91] Lee Y, Pyun J, Lim J, Char K (2016) Modular Synthesis of Functional Polymer Nanoparticles from a Versatile Platform Based on Poly(pentafluorophenylmethacrylate) *J. Polym. Sci. Part A* 54:1895-1901.
- [92] Iliopoulos K, Krupka O, Gindre D, Sallé M, Reversible Two-Photon Optical Data Storage in Coumarin-Based Copolymers. *J. Am. Chem. Soc.* 132:14343-14345.
- [93] Zhao Y, Tremblay L, Zhao Y (2011) Phototunable LCST of Water-Soluble Polymers: Exploring a Topological Effect. *Macromolecules* 44:4007-4011.
- [94] Gindre D, Iliopoulos K, Krupka O, Evrad M, Champigny E, Sallé M (2016) Coumarin-Containing Polymers for High Density Non-Linear Optical Data Storage. *Molecules* 21:147.
- [95] Träger J, Heinzer J, Kim H-C, Hampp N (2008) Polymers for in vivo Tuning of Refractive Properties in Intraocular Lenses. *Macromol. Biosci* 8:177–183.
- [96] Schraub M, Kim H-C, Hampp N (2014) Photoinduced refractive index changes of 3-phenyl-coumarin containing polymers for ophthalmic applications. *European Polymer Journal* 51:21–27.
- [97] Schraub M (2011) Neue polymere Werkstoffe für ophthalmologische Implantate: Photoinduzierte Brechungsindexänderung und hochbrechende konkomitierend UV absorbierende Chromophore, Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften, Marburg.
- [98] Sinkel C, Greiner A, Agarwal S (2008) Synthesis, Characterization, and Properties Evaluation of Methylcoumarin End-Functionalized Poly(methyl methacrylate) for Photoinduced Drug release. *Macromolecules* 41:3460-3467.

- [99] Atta S, Paul A, Banerjee R, Bera M, Ikbal M, Dhara D, Pradeep Singh ND (2015) Photoresponsive polymers based on a coumarin moiety for the controlled release of pesticide 2,4 D. *RSC Adv.* 5:99968-99975.
- [100] Aksenov AV, Smirnov AN, Aksenov NA, Aksenova IV, Matheny JP, Rubin M, (2015) Metal-free ring expansion of indoles with nitroalkenes: a simple, modular approach to 3-substituted 2-quinolones. *RSC Adv.* 5:8647-8656.
- [101] Heitbaum M, Fröhlich R, Glorius F (2010) Diastereoselective Hydrogenation of Substituted Quinolines to Enantiomerically Pure Decahydroquinolines. *Adv. Synth. Catal.* 352:357-362.
- [102] Li JJ, Corey EJ (2004) *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, 1. Auflage, Wiley VCH, Weinheim
- [103] Joseph B, Darro F, Béhard A, Lesur B, Collignon F, Decaestecker C, Frydman A, Guillaumet G, Kiss R (2002) 3-Aryl-2-Quinolone Derivatives: Synthesis and Characterization of In Vitro and In Vivo Antitumor Effects with Emphasis on a New Therapeutical Target Connected with Cell Migration. *J. Med. Chem.* 45:2543-2555.
- [104] Han SY, Choi JW, Yang J, Chae CH, Lee J, Jung H, Lee K, Ha DJ, Kim HR, Cho SY (2012) Design and synthesis of 3-(4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1H-quinolin-2-ones as VEGFR-2 kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22:2837-2842.
- [105] Kadnikov DV, Larock RC (2003) Palladium-catalyzed carbonylative annulation of terminal alkynes: synthesis of coumarins and 2-quinolones. *Journal of Organometallic Chemistry* 687:425-435.
- [106] Tadd AC, Matsuno A, Fielding MR, Willis MC (2009) Cascade Palladium-Catalyzed Alkenyl Aminocarbonylation/ Intramolecular Aryl Amidation: An Annulative Synthesis of 2-Quinolones. *Org. Lett.* 11:583-586.
- [107] Minville J, Poulin J, Dufresne C, Sturino CF (2008) A general synthesis of quinolinones and benzothiazine 1,1-dioxides via ring closing metathesis. *Tetrahedron Lett.* 49:3677-3681.

- [108] Khodairy A, Abass M (2011) Substituted Quinolinones 15*. Preparation and Enzymatic Activity of some Pyrazoloazines linked to the 4-hydroxy-1-methylquinolin-2(1*H*)-one moiety. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 47:611-621.
- [109] Audisio D, Messaoudi S, Cojehan S, Peyrat JF, Brion JD, Bories C, Huteau F, Loiseau PM, Alami M, Synthesis and antikinoplastid activities of 3-substituted quinolinones derivates. *European Journal of Medicinal Chemistry* 52:44-50.
- [110] McGuinness BF, Ho KK, Stuffer TM, Rokoz LL, Mannava N, Kultgen SG, Saionz K, Klon A, Chen W, Desai H, Rogers WL, Webb M, Yin J, Jiang Y, Li T, Yan H, Jing K, Zhang S, Majundar KK, Srivastava V, Saha S (2010) Discovery of novel quinoline adenosine A_{2B} antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20:7414-7420.
- [111] Forbis RM, Rinehart KL (1973) Nymbomycin. VII. Preparative routes to nymbomycin and deoxynymbomycin. *J. Am. Chem. Soc.*, 95:5003-5013.
- [112] Paramguru G, Solomon RV, Jagadeeswari S, Venuvanalingam P, Renganathan R (2014) Tuning the Photophysical Properties of 2-Quinolinone-Based Donor-Acceptor Molecules through N- versus O-Alkylation: Insights from Experimental und Theoretical Investigations. *Eur. J. Org. Chem.* 753-766.
- [113] Ganesan P, Chandian A, Gao P, Rajalingam R, Grätzel M, Nazeeruddin MK (2014) Molecular Engeneering of 2-Quinolinone Based Anchoring Groups for Dye-Sensitized Solar Cells. *J. Phys. Chem. C*, 118:16896-16903.
- [114] Nakazumi H, Kitao T (1978) Synthesis of S-Phenyl 3-Oxobutanethioates and 2*H*-1-Benzothiopyran-2-one Derivates (thiocoumarins) *Chem. Lett.* 929-930.
- [115] Nakazumi H, Asada A, Kitao T (1980) Syntheses of 2*H*-1-Benzothiopyran-2-ones (Thiocoumarins) and Related Compounds from Benzenethiols and Diketene. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53:2046-2049.
- [116] Manimaran T, Thiruvengadam TH, Ramakrishnan VT (1975) Synthesis of Coumarins (2-Oxo-2*H*-1-benzopyrans), Thiocoumarins (2-Oxo-2*H*-1-benzothiopyrans) and Carbostyrils (2-Oxo-1,2-dihydroquinolines)
- [117] Jung J-C, Kim J-C Park O-S (2000) Efficient and Practical Syntheses of Benzothiopyran Derivates. *Synth. Commun.* 30(7):1193-1203.
- [118] Davis SE, Church AC, Tummons RC, Beam C (1997) Preparation of 4-Hydroxy-3-Substituted, 2*H*-1-Bezopyran-2-ones and 2*H*-1-Benzothiopyran-2-ones from Carboxylic Esters and Methyl Salicylates or Methyl Thiosalicylate. *J. Heterocyclic Chem.* 34:1159-1162.

- [119] Meth-Cohn O, Tarnowski B (1978) A Useful Synthone for Sulfur Heterocycles: 1. The Synthesis of Thiocoumarins *Synth. Commun.* 56-58.
- [120] Berthelon JJ (1984) Dérivés de l'hydroxy-4-2H-1-benzothiopyran-2-one, leurs préparations et applications dans la domaine rodenticide. FR 2 562 893 – A1.
- [121] Entwistle ID, Scott RM (1986) Benzothiopyranone derivatives used as rodenticides. GB 2 198 127 A.
- [122] Jung J-C, Oh S (2012) Practical Synthesis of Hydroxycomenes and Evaluation of Their Biological Activity, *Molecules* 17:240-247.
- [123] Xia P, Yin Z-J, Chen Y, Zhang Q, Zhang B, Xia Y, Yang Z-Y, Kilgore N, Wild C, Morris-Natschke SL, Lee K-H (2004) Anti-AIDS agents. Part 58: Synthesis and anti-HIV activity of 1-thia-di-O-(-)-camphanoyl-(+)-cis-khellactone (1-thia-DCK) analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14:3341–3343.
- [124] Friesen R, Young RN, Blouin M, Dube D (1994) Heteroaryl quinolines as inhibitors of leukotriene biosynthesis. WO1995003300 A1.
- [125] Gonzalez AG, Jorge ZD, Lopez Dorta H (1981) Deacylation of Aromatic Acetates. A New Method of Selective Protection of the Hydroxyl Function. *Tetrahedron Lett.* 22: 335 – 336.
- [126] Matsubara Y, Nakamura T, Yoshinara M, Maeshima T (1985) Reaction of Methyl (Phenylhydrazonomethylthio)acetate with Sodium Methoxide. *Chem. Pharm. Bull.* 33:3009-3011.
- [127] Moszner N, Hirt T (2012) New Polymer-Chemical Developments in Clinical Dental Polymer Materials: Enamel–Dentin Adhesives and Restorative Composites. *J. Polym. Sci.* 50:4369–4402.
- [128] Träger J (2009) Photoinduced Change in Refractive Index of Functional Polymers for Ophthalmic Applications. Dissertation, Marburg.
- [129] Cowie JWG, Arrighi V (2007) *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials* Third Edition. CRC Press, Boca Raton.
- [130] Badur T, (2016) laufende Dissertation, Marburg.
- [131] <http://www.spektrum.de/lexikon/physik/fresnelsche-formeln/5347>. (aufgerufen am 13.07.2016; 18.44 Uhr).
- [132] Chang J, Zhang SJ, Jiang YW, Xu L, Yu JM, Zhou WJ, Sun X (2013) Design, Synthesis, and Antibacterial Activity of Demethylvancomycin Analogues against Drug-Resistant Bacteria. *Chem. Med. Chem.* 8:976-984.

- [133] Koley D, Krishna Y, Srinivas K, Khan AA, Kant R (2014) Organocatalytic Asymmetric Mannich Cyclization of Hydroxylactams with Acetals: Total Syntheses of (-)-Epilupinine, (-)-Tashiromine, and (-)-Trachelanthamidine, *Angew. Chem. Int. Ed.* 53:13196–13200.