

Hydrazone als Aza-Enamine in der Nenitzescu-Reaktion

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Heiko Buff
aus Düsseldorf

Düsseldorf 2001

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Referent: Prof. Dr. U. Kuckländer

Korreferent: Prof. Dr. H. Weber

Tag der mündlichen Prüfung: 5. November 2001

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer

am Institut für Pharmazeutische Chemie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Für die engagierte Unterstützung und Förderung sowie für die großzügig
gewährte Freiheit bei der Erstellung dieser Arbeit danke ich
Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. H. Weber danke ich ebenfalls sehr herzlich für
die freundliche Übernahme des Korreferats.

Für Catharina und meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Problemstellung und Zielsetzung	2
2	Synthese und Eigenschaften der N-Alkyl- und N-Phenylhydrazone	13
2.1	Synthese der N-Alkylhydrazone	13
2.2	Synthese der N-Phenylhydrazone	16
2.3	Spektroskopische Eigenschaften und theoretische Überlegungen zur Struktur der Hydrazone	17
3	Umsetzung unterschiedlich substituierter N-Alkylhydrazone mit Chinonen	20
3.1	Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 2-Acetyl-1,4-naphthochinon	20
3.1.1	Synthese von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon <u>1</u>	20
3.1.2	Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon mit Dimethylhydrazonen	21
3.1.2.1	Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon <u>1</u> mit Formaldehyddimethylhydrazon <u>28</u>	21
3.1.2.2	Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon <u>1</u> mit Methylglyoxal-dimethylhydrazon <u>29</u> und Benzaldehyddimethylhydrazon <u>30</u>	25
3.1.3	Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon mit N-Methylhydrazonen	26
3.1.3.1	Umsetzung mit Methylhydrazonopropan-2-on <u>23</u>	26
3.1.3.2	Cyclisierung des Chinonadduktes <u>63</u>	30
3.1.3.2.1	Strukturaufklärung des Cyclisierungsproduktes	31
3.1.3.2.2	Überlegungen zum Bildungsweg von <u>72</u>	34
3.1.4	Umsetzung mit Acetaldehydmethylhydrazon <u>31</u> und Benzaldehydmethylhydrazon <u>32</u>	35
3.2	Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 2-Acetyl-1,4-benzochinon	38
3.2.1	Darstellung von 2-Acetyl-1,4-benzochinon <u>79</u>	38
3.2.2	Umsetzung des Chinons <u>79</u> mit Methylhydrazonopropanon <u>23</u>	38
3.2.3	Umsetzung des Acetylbenzochinons <u>79</u> mit Benzaldehydmethylhydrazon <u>32</u>	40

3.2.3.1	Strukturaufklärung des Bisadduktes 85	41
3.2.4	Diskussion der Versuchsergebnisse	43
3.3.1	Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon	44
3.3.1	Darstellung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons 95	44
3.3.2	Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons 95 mit Methylhydrazonopropan-2-on 23 in Methanol	45
3.3.2.1	Strukturaufklärung des Phthalazinderivates 96	48
3.3.2.2	Umsetzung von 96 mit Acetanhydrid	51
3.3.3	Umsetzung von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 95 und Methylhydrazonopropanon 23 in Toluol zu 8-Hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-phthalazin-5-yl acetat 105	52
3.3.4	Umsetzung von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 95 mit den Benzaldehydmethylhydrazonen 32 , 33 und 34	54
3.3.5	Umsetzung von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 95 mit 4-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon 35	56
3.3.5.1	Strukturaufklärung des Phthalazinderivates 117	58
3.3.6	Derivatisierungen des 5,8-Dihydroxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2H-phthalazin-1-ons 117	60
3.3.6.1	Umsetzung mit Acetanhydrid	60
3.3.6.2	Oxidation mit Silber(I)oxid	61
3.3.6.2.1	ESR-Untersuchung von 121	65
3.3.6.2.2	Möglicher Bildungsweg des Radikalanions 122	69
3.3.7	Überlegungen zu den Additions- und Cyclisierungsreaktionen an 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon	72
3.4	Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 1,4-Naphthochinon	74
3.4.1	Umsetzung der Dimethylhydrazone 28-30 mit 1,4-Naphthochinon 74	
3.4.2	Umsetzung der Benzaldehydmethylhydrazone 32-36 und des Zimtaldehydmethylhydrazons 37 mit 1,4-Naphthochinon 49	75
3.4.2.1	Spektroskopische Untersuchung der N-Addukte 131-136	76
3.4.3	Umsetzung des Acetaldehydmethylhydrazons 31 mit 1,4-Naphthochinon	78
3.4.4	Umsetzung von Methylhydrazonopropanon 23 mit 1,4-Naphthochinon	80
3.4.5	Umsetzung der Benzylhydrazone 27 und 38 mit 1,4-Naphthochinon	81
3.4.6	Cyclisierung der N-Addukte 131-136 , 140	83
3.4.6.1	Spektroskopische Eigenschaften der Benzindazolchinone 144-150	86

3.4.6.2	Bildungsweg der Nebenprodukte <u>66</u> und <u>151</u>	87
3.4.7	Überlegungen zur Cyclisierung der N-Addukte <u>131-136</u> , <u>140</u>	89
3.4.7.1	Einfluß elektronischer Effekte	89
3.4.7.2	Einfluß sterischer Effekte: Baldwin-Regeln	90
3.5	Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon	92
3.5.1	Umsetzung der Benzaldehydmethylhydrazone <u>32</u> und <u>33</u> mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon <u>161</u>	94
3.5.2	Cyclisierung der N-Addukte <u>164</u> und <u>165</u>	95
3.6	Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit Chinolin-5,8-dion	97
3.6.1	Synthese und Eigenschaften des Chinolin-5,8-dions	97
3.6.2	Umsetzung des Chinolin-5,8-dions mit den Benzaldehydmethyl- hydrazonen <u>32</u> , <u>33</u> und <u>36</u>	99
3.6.3	Cyclisierungsversuche mit den Chinonaddukten <u>173-175</u>	100
3.7	Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 1,4-Benzochinon	101
3.7.1	Umsetzung der Benzaldehydmethylhydrazone <u>32</u> und <u>33</u> mit 1,4-Benzochinon	101
3.7.2	Cyclisierungsversuche mit den Addukten <u>180</u> und <u>181</u>	103
3.8	Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon	104
3.8.1	Darstellung des 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons <u>183</u>	104
3.8.2	Umsetzung des 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons <u>183</u> mit den Benzaldehydmethylhydrazonen <u>32-36</u>	105
3.8.3	Spektroskopische Eigenschaften der Addukte <u>189-193</u>	106
3.8.4	Cyclisierung der N-Addukte <u>189-191</u> zu den Benzoxadiazinen <u>197-199</u>	106
3.8.4.1	Spektroskopische Eigenschaften der Benzoxadiazine <u>197-199</u>	108
3.8.4.2	Überlegungen zum Reaktionsmechanismus	110
3.8.4.3	Derivatisierung der Benzoxadiazine <u>197-199</u>	112
3.8.4.3.1	Umsetzung mit Acetanhydrid	112
3.8.4.3.2	Darstellung der Mannichbasen	113
3.8.4.3.2.1	Spektroskopische Untersuchung der Mannichbasen <u>218-220</u> und <u>221-223</u>	114
3.9	Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 1,2-Naphthochinon	116
3.9.1	Umsetzung der Benzaldehydmethylhydrazone <u>32-35</u> mit 1,2-Naphthochinon <u>224</u>	116
3.9.1.1	Darstellung der Phenazinderivate <u>234-237</u>	117
3.9.1.2	Cyclisierungsversuche mit den N-Addukten <u>229-232</u>	118

3.10	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus den Umsetzungen von N-Alkylhydrazonen mit Chinonen	120
4	Umsetzung unterschiedlich substituierter N-Phenylhydrazone mit Chinonen	123
4.1	Umsetzung der Benzaldehydphenylhydrazone 40 , 41 und 43 mit 1,4-Benzochinon	124
4.1.1	Oxidation der Hydrochinonaddukte 240 und 242 und Cyclisierung zu den Indazol-4,7-dionen 251 und 252	129
4.2	Umsetzung des Acetaldehydphenylhydrazons 39 mit 1,4-Benzochinon	132
4.3	Umsetzung der Benzaldehydphenylhydrazone 40-43 mit 1,4-Naphthochinon	134
4.3.1	Spektroskopische Untersuchung der Chinonaddukte 258-261 und der Cyclisierungsprodukte 262-264	136
4.3.2	Überlegungen zum Cyclisierungsmechanismus	137
4.4	Umsetzung der Benzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazone mit 1,4-Naphthochinon	141
4.4.1	Spektroskopische Eigenschaften der 5-Hydroxybenzo[g]indazole 280-282 und deren Acetylderivate 283-285	145
4.5	Umsetzung des Acetaldehydphenylhydrazons 39 mit 1,4-Naphthochinon	146
4.6	Zusammenfassende Diskussion der durch Umsetzung verschiedener N-Phenylhydrazone mit 1,4-Benzochinon und 1,4-Naphthochinon gewonnenen Reaktionsprodukte	147
4.7	Umsetzung der 4-Methoxybenzaldehydphenylhydrazone mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon	149
5	Umsetzung des Phthalazinons und der Indazolchinone mit Aminocrotonsäureestern	151
5.1	Umsetzung des 4-Acetyl-2-methyl-2H-phthalazin-1,5,8-trions 101 mit Aminocrotonsäureestern	151
5.1.1	Umsetzung mit N-Methylamino- und p-Anisidinocrotonsäure-ethylester in Eisessig	151
5.1.1.1	Spektroskopische Eigenschaften der Hydrochinonaddukte 290a/b bzw. 291 a/b und der Cyclisierungsprodukte 292a/b bzw. 293a/b	153
5.1.2	Umsetzung mit N-Methylamino- und p-Anisidinocrotonsäure-	

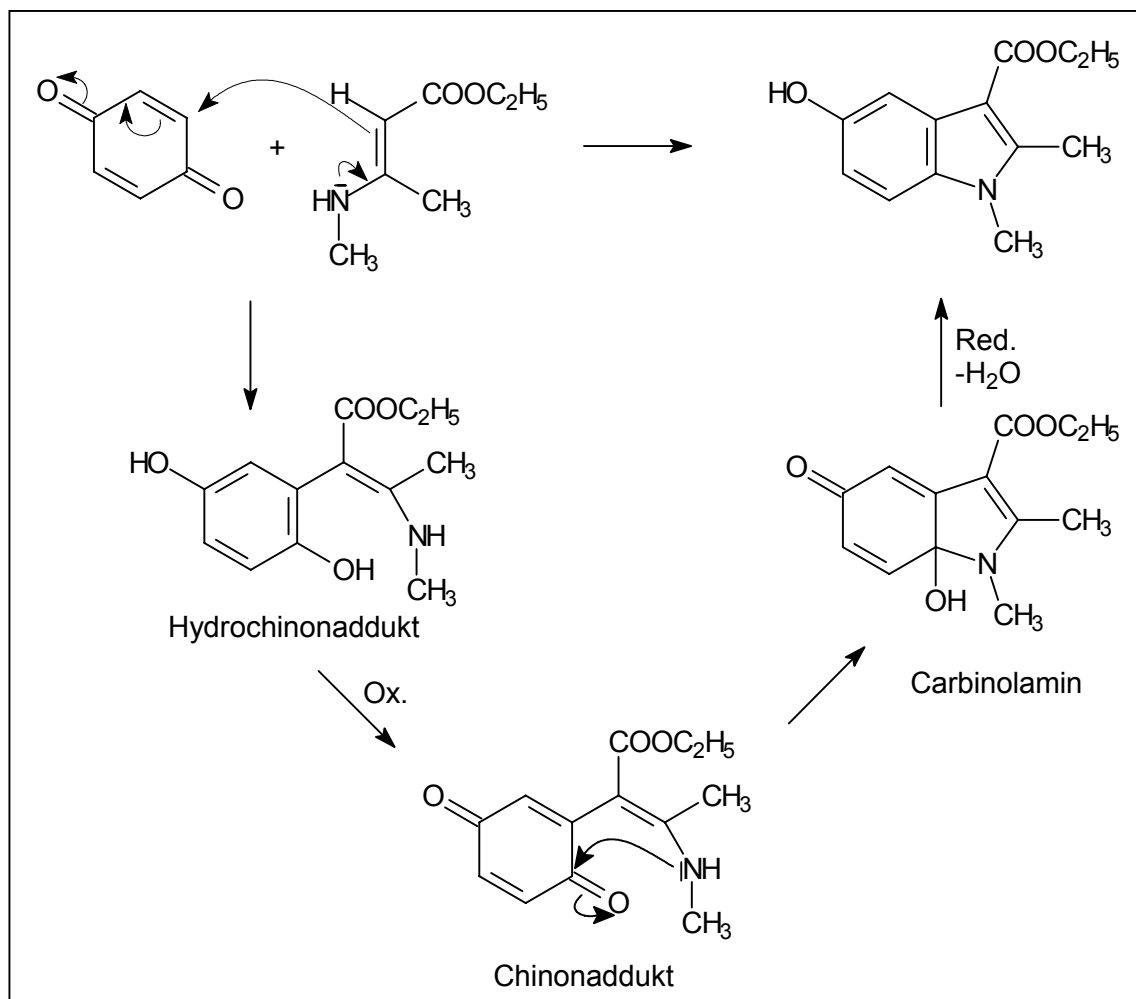
	ethylester in Methanol	156
5.1.3	Umsetzung mit Aminocrotonsäureethylester	159
5.2	Umsetzung der indazol-4,7-dione 251 und 252 mit N-Methylaminocrotonsäureethylester	161
6	Pharmakologische Untersuchungen	164
6.1	Hemmung der 5-Lipoxygenase	164
6.1.1	Der 5-Lipoxygenaseweg, Hemm-Mechanismen der 5-LOX	164
6.1.2	Hemmung der 5-Lipoxygenase	164
6.1.3	<i>Ex-vivo</i> -Testsystem zur Bestimmung der 5-LOX-Hemmwirkung	167
6.1.4	Getestete Substanzen und Ergebnisse	169
6.1.5	Cytotoxizität der im 5-LOX-Test aktiven Verbindungen	173
6.1.6	Diskussion der Ergebnisse	174
6.2	Biologische Untersuchungen des 1,3-Dimethyl-1 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]indazol- 4,9-dions 72 und weiterer Verbindungen	180
7	Zusammenfassung	183
8	Experimenteller Teil	202
8.1	Allgemeine Angaben	202
8.2	Verzeichnis der Abkürzungen	203
8.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften	205
8.4	Darstellung von Ausgangssubstanzen	208
8.5	Versuchsvorschriften und Substanzcharakterisierungen	209
9	Literaturverzeichnis	393

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Als Vorbild für die Synthese zahlreicher biologisch aktiver Substanzen, die eine Chinon- oder Indolstruktur enthalten, kann die sogenannte Nenitzescu-Indolsynthese¹ dienen. Unter dieser wird seit Mitte des 20. Jahrhunderts die Reaktion zwischen Chinonen und Enaminen zusammengefasst. In ihrer ursprünglichen Form als klassische Indolsynthese beschreibt sie die Umsetzung von Chinonen mit β -Aminocrotonsäureestern zu 5-Hydroxyindolen. Im Laufe der Jahre wurden sowohl die Chinon- als auch die Enaminkomponente vielfach variiert, so daß aufgrund der unterschiedlichen isolierbaren Zwischen- und Endprodukte eine weitgehende Aufklärung des Reaktionsmechanismus möglich war. Schema 1.1 beschreibt in vereinfachter Form den Reaktionsverlauf der 5-Hydroxyindolbildung über die Nenitzescu-Reaktion mit den charakteristischen Zwischenprodukten am Beispiel *p*-Benzochinon / Methylaminocrotonsäureethylester.

¹ C. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. Romania* **1929**, 11, 37



Schema 1.1: Mechanismus der 5-Hydroxyindolbildung über die Nenitzescu-Reaktion

Der in Enaminonen auftretende push-pull-Effekt begünstigt durch die resultierende negative Partialladung einen nucleophilen Angriff des β -C-Atoms an die C-3-Position des *p*-Chinons im Sinne einer Michael-Addition. Das entstehende Hydrochinonaddukt wird in der Regel durch überschüssiges Chinon oxidiert und cyclisiert anschließend über eine Carbinolaminzwischenstufe zum 5-Hydroxyindol.

1.2 Problemstellung und Zielsetzung

Die Nenitzescu-Reaktion läßt vielfältige Variationen der Reaktanden zu. Neben den substituierten β -Aminocrotonsäureestern konnten mit Erfolg β -Aminoacrylnitrile,

β -Aminoacrylamide², Aminochinone³ und cyclischen Enaminone⁴ als Enaminkomponenten eingesetzt werden (Abb. 1.1).

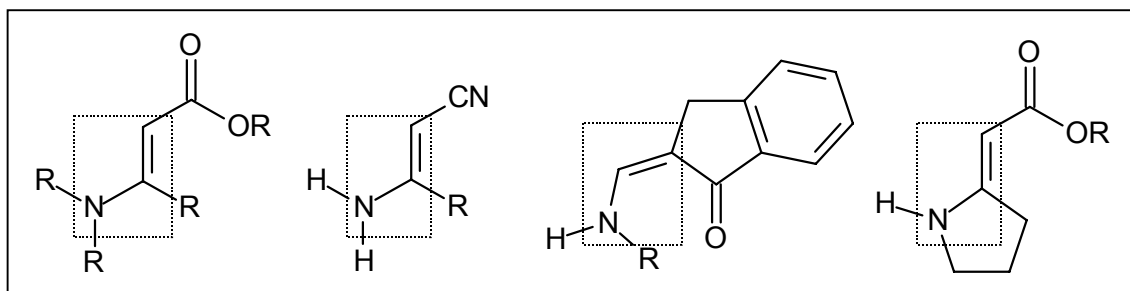


Abb. 1.1: Verschiedene Variationen der Enaminstruktur

Bisher beschränkte man sich bei der Wahl der Enamine auf solche mit einer intakten olefinischen Enaminstruktur. Ob die strukturelle Änderung dieser Grundstruktur einen Einfluß auf das Reaktionsverhalten des Nucleophils zur Folge hat, wurde dagegen nicht beschrieben. Von Interesse wäre beispielsweise der Ersatz des α -Kohlenstoffatoms durch ein Stickstoffatom. Zu solchen aza-analogen Enaminen würde auch die Gruppe der verhältnismäßig einfach zugänglichen Hydrazone zählen.

Ein theoretischer Vergleich der Strukturen macht die Ähnlichkeit und zugleich auch Unterschiede dieser Verbindungsklassen deutlich: in beiden Fällen begünstigt das freie Elektronenpaar des Aminstickstoffs durch Konjugation mit der Doppelbindung eine Zunahme der Elektronendichte am β -C-Atom, wodurch diese Position für nucleophile Additionen begünstigt wird. Dahingegen sollte die C=N-Gruppierung im Aza-Enamin die Eigenschaften einer „Heterocarbonylgruppe“ repräsentieren und folglich die Nucleophilie des Systems wieder abschwächen (Abb. 1.2).

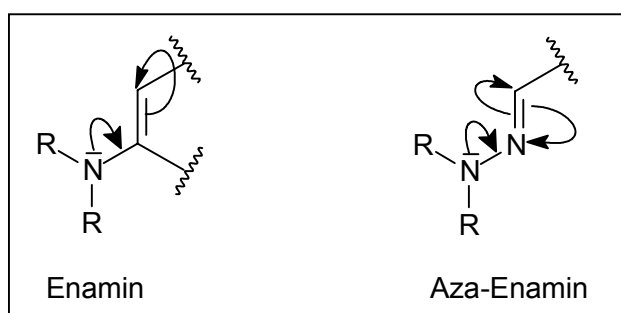


Abb. 1.2: Strukturvergleich Enamin – Aza-Enamin

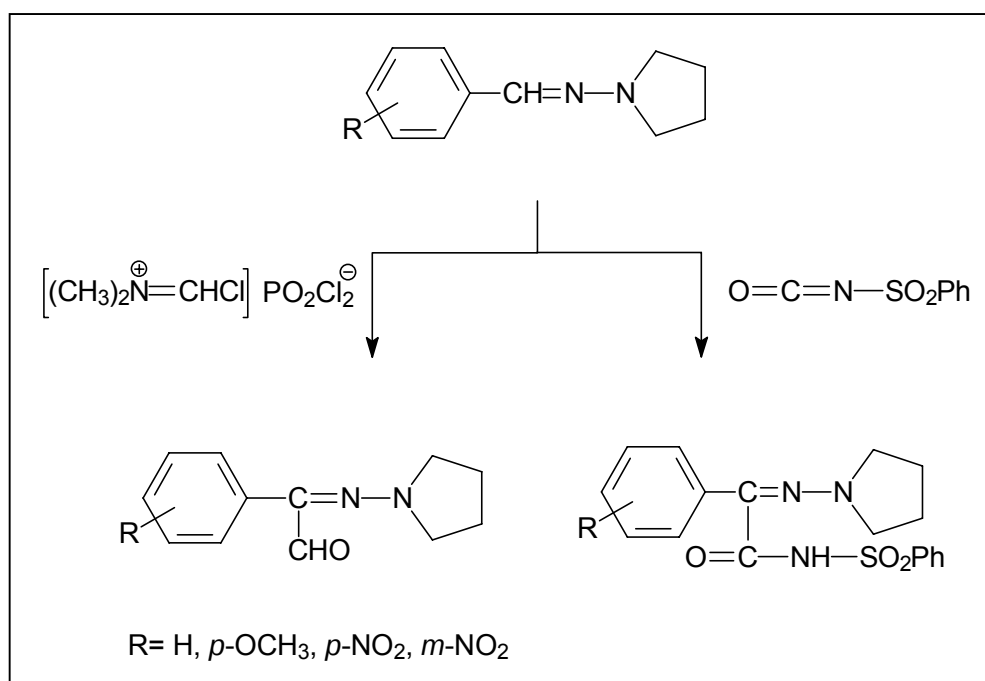
² G. R. Allen, *Org. Reactions*, **1973** 20, 337-455

³ S. Engel, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**

⁴ U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2238-2244

Eine Reaktion im Sinne der Nenitzescu-Reaktion scheint demnach grundsätzlich möglich zu sein, wenn auch die Reaktivität der aza-analogen Verbindungen im Vergleich zu den konventionellen Enaminen verringert sein dürfte.

Die Überlegungen hinsichtlich der chemischen Verwandtschaft werden durch zahlreiche Publikationen bestätigt: aufgrund der Enaminanalogie sind Hydrazone („Aza-Enamine“) offensichtlich in der Lage, mit starken Elektrophilen wie dem Vilsmeier-Reagenz oder Sulfonylisocyanaten am Azomethinkohlenstoff zu reagieren (Schema 1.2)^{5,6,7}.



Schema 1.2: Hydrazone als Aza-Enamine

Des weiteren wurde über die Reaktion N,N-disubstituierter Hydrazone mit Mannichbasen⁸, Trifluoressigsäureanhydrid^{9,10,11} und konjugierten Enonsystemen^{12,13} berichtet. Im letzteren

⁵ R. Brehme, H. E. Nikolajewski, *Z. Chem.* **1968**, 6, 226-227

⁶ R. Brehme, H. E. Nikolajewski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1131-1134

⁷ R. Brehme, H. E. Nikolajewski, *Tetrahedron* **1969**, 25, 1159-1163

⁸ R. Brehme, H. E. Nikolajewski, *Tetrahedron* **1976**, 32, 731-736

⁹ Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, S. Ohara, T. Yokoyama, *Synthesis* **1988**, 208

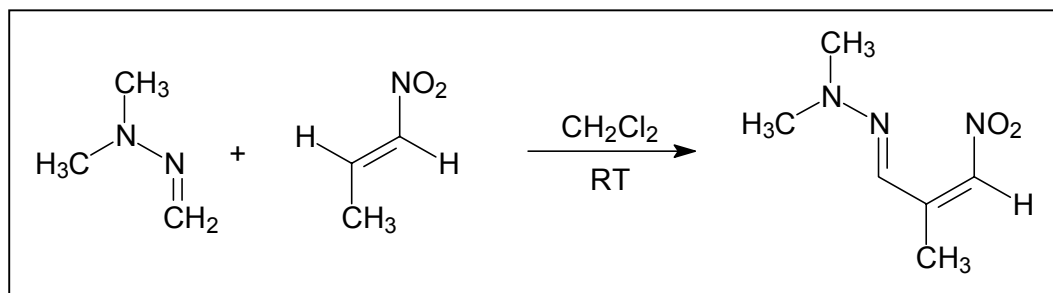
¹⁰ Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, S. Ohara, K. Kawasaki, N. Yoshikawa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5281-5284

¹¹ Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Yoshida, S. Ohara, K. Yamada, N. Yoshikawa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 519-526

¹² J.-K. Shen, H. Katayama, N. Takatsu, I. Shiro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2087-2097

¹³ E. Diez, R. Fernandez, C. Gasch, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, E. Martin-Zamora, J. Vazquez, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5144-5155

Fall gelangen inter- und intramolekulare nucleophile Additionen der Aza-Enamingruppen an Ketone, Aldehyde und konjugierte Enonsysteme erst nach aufwendiger Aktivierung der Enon- bzw. Hydrazonkomponente mit diversen Katalysatoren. Sehr vorteilhaft erwies sich dagegen die Reaktion von Formaldehyd-N,N-dimethylhydrazon mit Nitroolefinen, bei der Additionsprodukte unter einfachen Reaktionsbedingungen in guter Ausbeute erhalten werden konnten^{14,15} (Schema 1.3).



Schema 1.3: Nucleophile Addition an die aktivierte Doppelbindung eines Nitroolefins

Hier erfolgte die Reaktion des Hydrazons mit einer aktivierten Doppelbindung (Michael-Akzeptor) ähnlich der 1,4-Addition von Enaminen an *p*-Benzochinon bei der Nenitzescu-Reaktion.

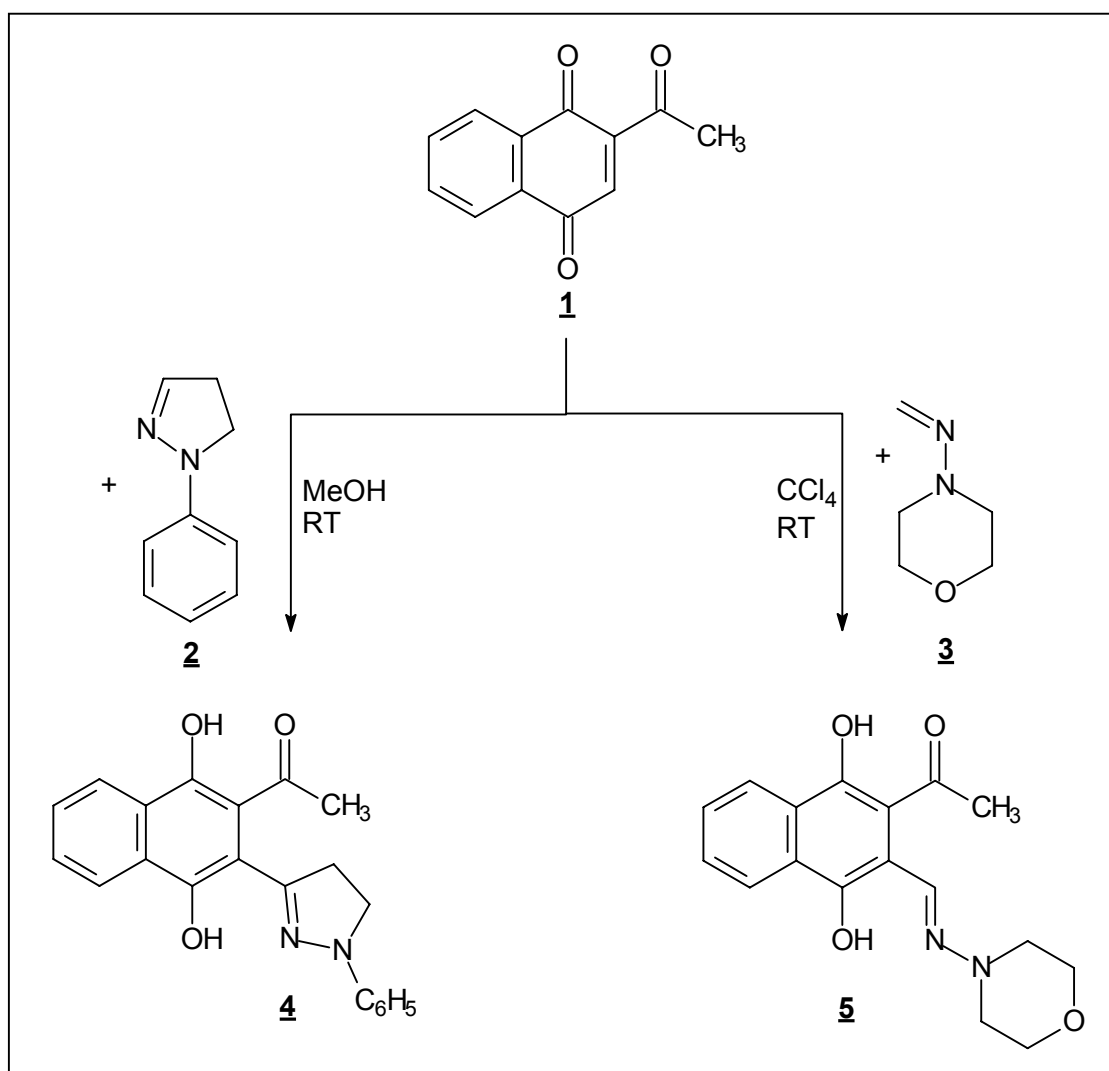
Im Rahmen von Untersuchungen über die Hetero-Diels-Alder-Reaktion führte *Zimmermann* erste vergleichbare Umsetzungen einiger Aza-Enamine mit Chinonen durch¹⁶. Dabei erfolgte anstatt der gewünschten Cycloaddition eine 1,4-Addition der Hydrazone 2 bzw. 3 an den partial positiv geladenen Kohlenstoff des 2-Acetyl-1,4-naphthochinons 1 in C-3-Stellung. Die resultierenden Hydrochinonaddukte 4 und 5 bzw. die durch Luftoxidation entstandenen Chinonaddukte konnten in guter Ausbeute erhalten werden (Schema 1.4).

Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß Hydrazone trotz geringerer Nucleophilie der Azomethingruppe als aza-analoge Enamine Michael-Additionen mit Chinonen eingehen können.

¹⁴ J.-M. Lassaletta, R. Fernandez, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3691-3694

¹⁵ D. Enders, R. Syrig, G. Raabe, R. Fernandez, C. Gasch, J.-M. Lassaletta, J.-M. Llera, *Synthesis* **1996**, 48-52

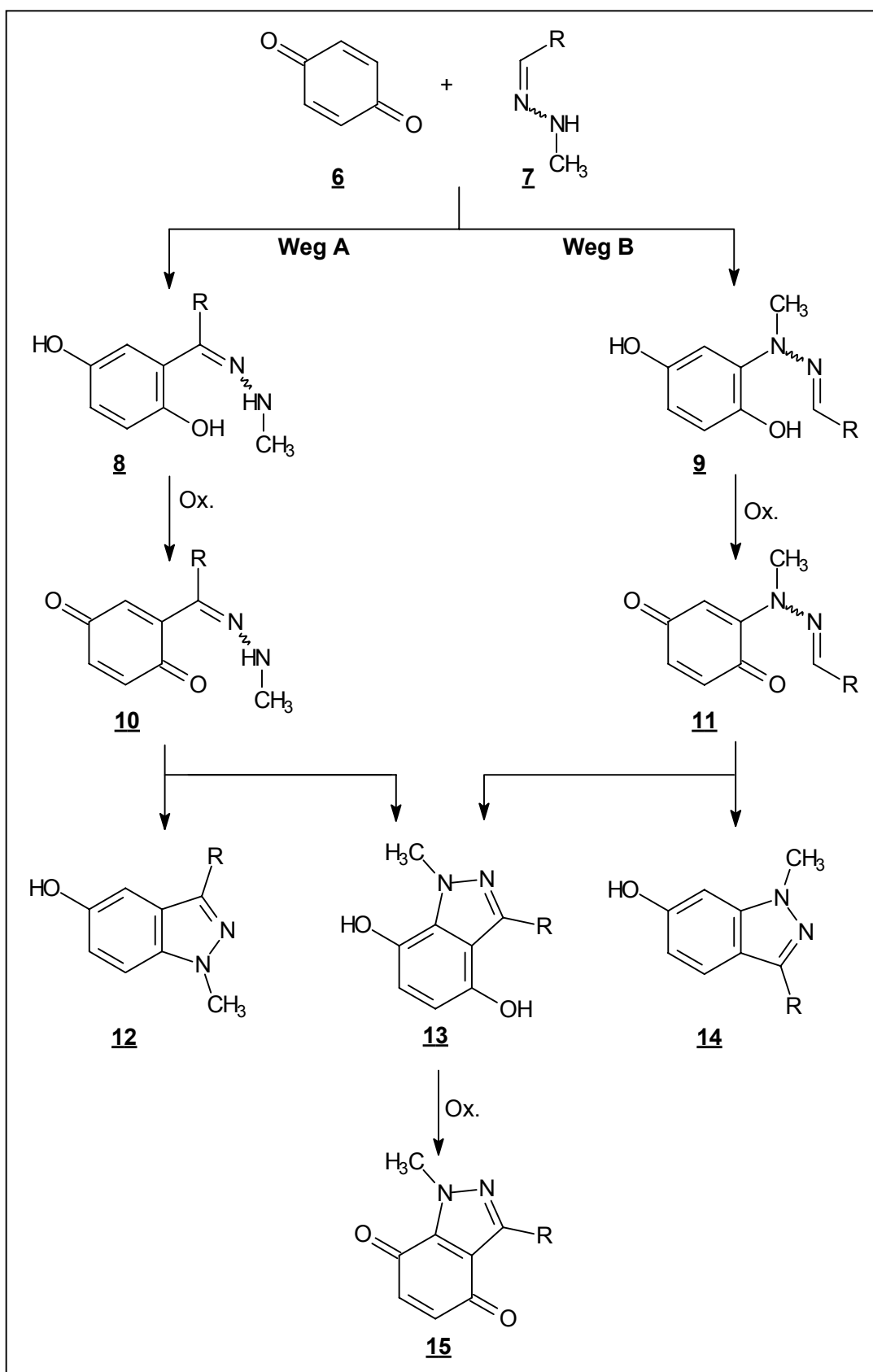
¹⁶ G. Zimmermann, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1996**



Schema 1.4: Umsetzung der Hydrazone **2** und **3** mit 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1**

Um das Verhalten der Aza-Enamine gegenüber Chinonen näher zu untersuchen, könnte ein zweiter Schritt nun die Übertragung der in Schema 1.4 beschriebenen Reaktion auf herkömmliche Hydrazone sein. Dabei erschien es sinnvoll, in Analogie zu den bereits untersuchten cyclischen Hydrazonen - 1-Phenyl-4,5-dihydro-pyrazol **2** und N-Morpholino-methylenimin **3** - N,N-disubstituierte Hydrazone diverser Aldehyde einzusetzen.

Im weiteren Verlauf könnten auch Hydrazone Eingang in die Aza-Nenitzescu-Reaktion finden, die lediglich einen Substituenten am Aminstickstoff tragen. Bei solchen monosubstituierten Aldehydhydrazonen wäre dann die Beteiligung der sekundären Aminogruppe an der Reaktion vorstellbar. Eine Cyclisierung der primär gebildeten Michael-Addukte im Sinne der Nenitzescu-Reaktion sollte somit möglich sein. Der theoretische Reaktionsverlauf dieser Umsetzungen wird in Schema 1.5 am Beispiel Aldehyd-N-methylhydrazon / *p*-Benzochinon erläutert:



Schema 1.5: Mögliche Reaktionswege und -produkte bei der Umsetzung von *p*-Benzochinon mit Methylhydrazonen

Aufgrund des ambidenten Charakters monosubstituierter Hydrazone könnte neben der Michael-Addition (Weg A) auch ein Angriff des basischen Aminstickstoffs als Primärreaktion erfolgen (Weg B). Dementsprechend sollten unterschiedliche Zwischenprodukte - C-Addukte bei Weg A bzw. N-Addukte bei Weg B - auftreten und isoliert werden können. Als Endprodukte der Cyclisierungsreaktion sollten entweder 5-Hydroxyindazole 12 oder die isomeren 6-Hydroxyindazole 14 entstehen. Grundsätzlich könnte der Ringschluß auch über den Chinonkohlenstoff an Position 3 zu den Dihydroxyindazolen 13 bzw. deren Oxidationsprodukten 15 erfolgen.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob durch Variation des Substituenten am Aminstickstoff eine Steuerung der Reaktion möglich ist. Ein Phenylsubstituent am N des Hydrazons 7 könnte im Gegensatz zu Methylgruppen durch Elektronenzug die Nucleophilie des Aza-Enamins verringern und dadurch die Eigenschaften des Aza-Enamins verändern.

Vermutlich hängt der Verlauf der beschriebenen Reaktionen nicht nur von den Eigenschaften der Hydrazonstruktur ab, sondern auch in beträchtlichem Umfang von der Elektrophilie der verwendeten Chinonkomponente. Deshalb bietet sich zusätzlich der Einsatz unterschiedlicher Chinone an.

Indazole und Indazolchinone besitzen einen hohen Stellenwert in der Arzneimittelforschung. So wurden bereits verschiedene Indazol-4,7-dione aufgrund ihrer antineoplastischen Aktivität für ihren Einsatz in der Therapie von Tumorerkrankungen erprobt^{17,18,19}. Einige Benzindazolchinone konnten erfolgreich im Pflanzenschutz eingesetzt werden²⁰. Durch ihre photosynthesehemmenden Eigenschaften stellen sie potente Herbizide dar²¹.

¹⁷ G. A. Conway, L. J. Loeffler, I. Hall, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 876-884

¹⁸ G. Kumar, A. P. Bhaduri, M. L. Dhar, *Ind. J. Chem.* **1974**, 12, 129-133

¹⁹ V. K. Tandon, M. Vaish, J. M. Khanna, N. Anand, *Arch. Pharm (Weinheim, Ger.)* **1990**, 323, 383-385

²⁰ K. Ditrach, G. Hamprecht, B. Wuerzer, N. Meyer, K. O. Westphalen, H. Laatsch (BASF A.-G.); *Preparation of naphthindazole-4,9-quinones as herbicides*; Ger. Offen. DE 3,831,332 (Cl. C07D231/54), 29. Mar. 1990 Appl. 15. Sep. 1988. *Chem. abstr.* **1990**, 113, 152403y

²¹ Persönliche Mitteilung, G. Hamprecht, BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland

Des weiteren wurde die Verwendung verschiedener Chinone und Hydrazone als Hemmstoffe der 5-Lipoxygenase (5-LOX) diskutiert. Das im Arachidonsäurestoffwechsel agierende Enzym nimmt durch Bildung von Leukotrienen eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese verschiedener chronisch entzündlicher Erkrankungen wie Asthma bronchiale, rheumatoider Arthritis oder Hauterkrankungen (Psoriasis, Neurodermitis) ein. Als Schlüsselenzym des „Lipoxygenaseweges“ katalysiert diese eisenhaltige Nicht-Häm-Dioxygenase in zwei Schritten die Oxygenierung von Arachidonsäure über 5-HPETE (5S-Hydroperoxy-6,8,11,14-eicosatetraensäure) zum instabilen Epoxid-Leukotrien A₄ (LTA₄), aus dem anschließend in Abhängigkeit vom Zelltyp das Eicosanoidleukotrien B₄ oder die Sulfidopeptidleukotriene C₄, D₄ und E₄ gebildet werden. Letztere konnten zu Beginn der 80er Jahre von *Samuelsson* und *Corey* als Hauptbestandteile der schon lange bekannten „slow reacting substance of anaphylaxis“ (SRS-A) identifiziert werden^{22,23}.

Die pathophysiologische Bedeutung der über den Lipoxygenaseweg gebildeten Mediatoren beim Asthma bronchiale ist umfassend untersucht worden: während LTB₄ als starker Stimulator der Leukocytenfunktion (Chemotaxis, Chemokinese) fungiert und dadurch eine Reihe inflammatorischer Prozesse auslöst, verursachen die Peptidleukotriene eine äußerst starke, langanhaltende Bronchokonstriktion (um den Faktor 1000 stärker als Histamin) und fördern zudem die Schleimsekretion bzw. Ödembildung im betroffenen Gewebe²⁴.

Gegenstand intensiver Forschungen sind derzeit Wirkstoffe, welche durch Blockade der 5-LOX die pathologische Leukotriensynthese und die damit verbundenen Effekte unterbinden können (Abb. 1.3). Seit 1995 ist Zileuton (Zyflo™) als erster 5-LOX-Inhibitor in den USA als „add-on“-Therapeutikum für die Behandlung des Bronchialasthmas zugelassen. Weitere potentielle Wirkstoffe befinden sich in der klinischen Prüfung.

²² B. Samuelsson, *Science*, **1983**, 220, 568-575

²³ E. J. Corey, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, C. Mioskowski, B. Samuelsson, S. Hammarstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1436-1439

²⁴ M. J. Müller, *Pharmazie in unserer Zeit*, **1995**, 24, 264-272

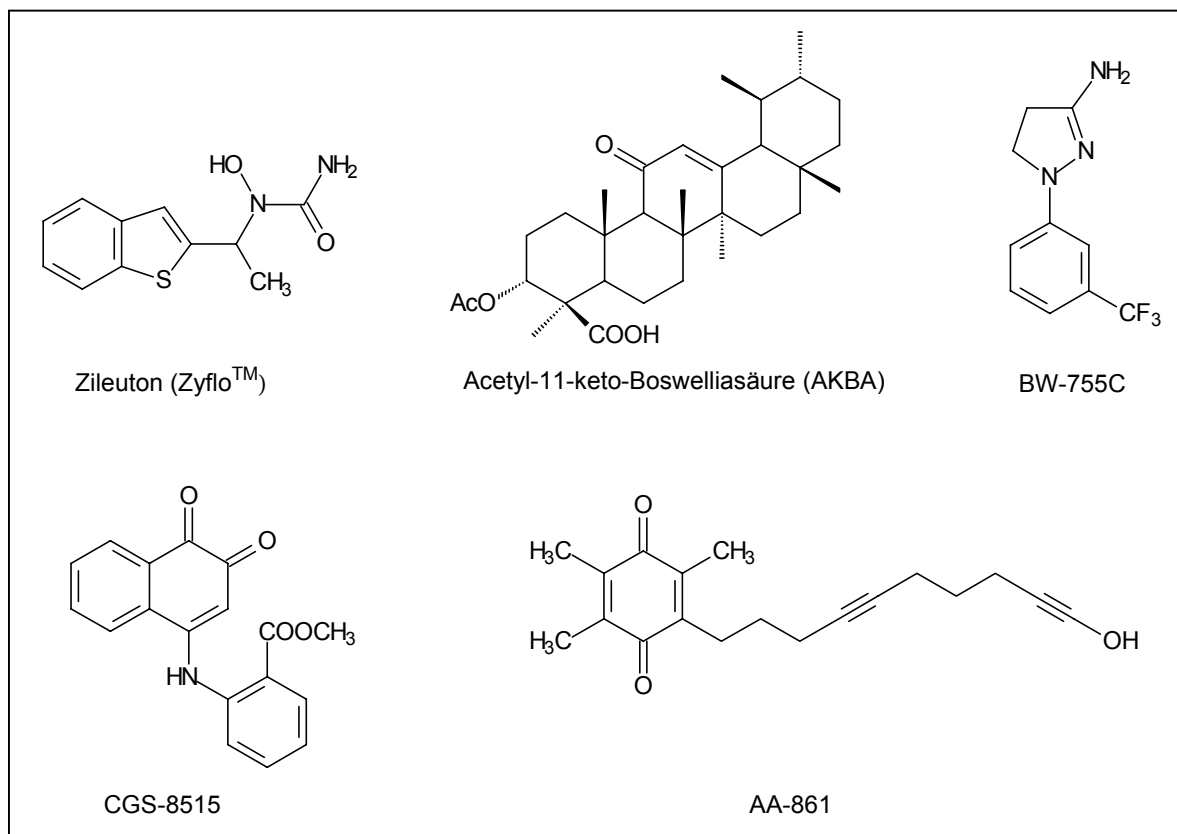


Abb. 1.3: Einige literaturbekannte 5-Lipoxygenase-Inhibitoren

Neben dem mit Erfolg eingesetzten N-Hydroxyharnstoffderivat Zileuton und dem pentacyclischen Triterpen AKBA, welches als Hauptwirkkomponente des Weihrauchextraktes (*Boswellia serrata*) zur Zeit intensiv für den Einsatz bei chronischen Entzündungen untersucht wird²⁵, existiert eine Vielzahl weiterer 5-LOX-aktiver Substanzen.

Einige dieser Verbindungen, darunter auch CGS-8515 und AA-861 (Abb. 1.3) zeichnen sich besonders durch ihre Chinonstruktur aus. Das 1,2-Naphthochinonderivat CGS-8515 zeigte sowohl in vitro als auch in vivo eine sehr hohe 5-LOX-Selektivität und eine besonders niedrige Hemmkonzentration²⁶. Für den Einsatz bei allergischer Rhinitis wurde das 1,4-Benzochinonderivat AA-861 bereits in einer klinischen Studie untersucht²⁷. Weitere Vertreter dieser Substanzklasse sind das (3-Pyridylmethyl)-1,4-benzochinonderivat 16, das aus den Rhizomen von *Atractylodes lancea* gewonnene „Atractylochinon“ 17 sowie eine Gruppe von (4-Hydroxyphenyl)-1,4-naphthochinonen 18, die sich als potente Hemmstoffe der 5-Lipoxygenase erwiesen haben^{28,29,30} (Abb. 1.4).

²⁵ H. Safayhi, H. P. T. Ammon, *Pharm. Ztg.* **1997**, 39, 3277-3286

²⁶ E. C. Ku, A. Raychaudhuri, G. Ghai, E. F. Kimble, W. H. Lee, C. Colombo, R. Dotson, T. D. Oglesby, J. W. F. Wasley, *Biochim. Biophys. Acta* **1988**, 959, 332-342

²⁷ R. J. Ancill, Y. Takahashi, Y. Kibune, R. Campbell, J. R. Smith, *J. Int. Med. Res.* **1990**, 18, 75-88

²⁸ S. Ohkawa, S. Terao, Z. Terashita, Y. Shibouta, K. Nishikawa, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 267-276

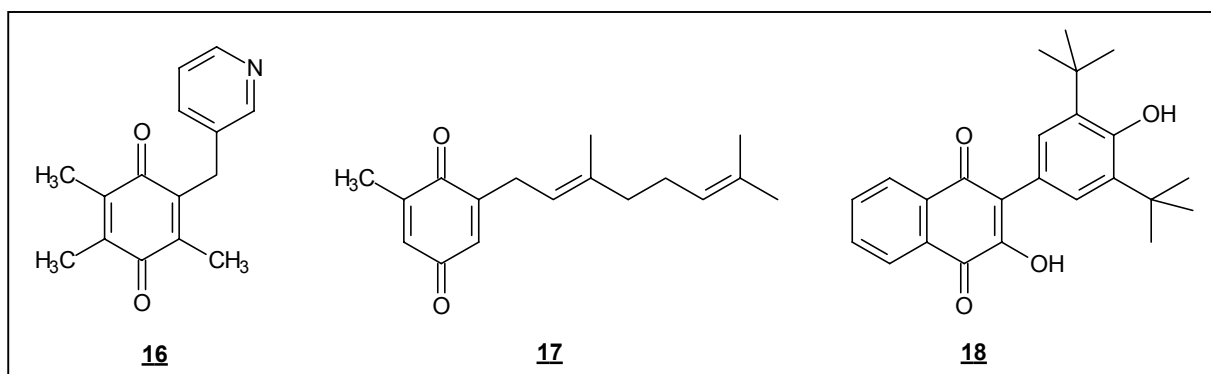
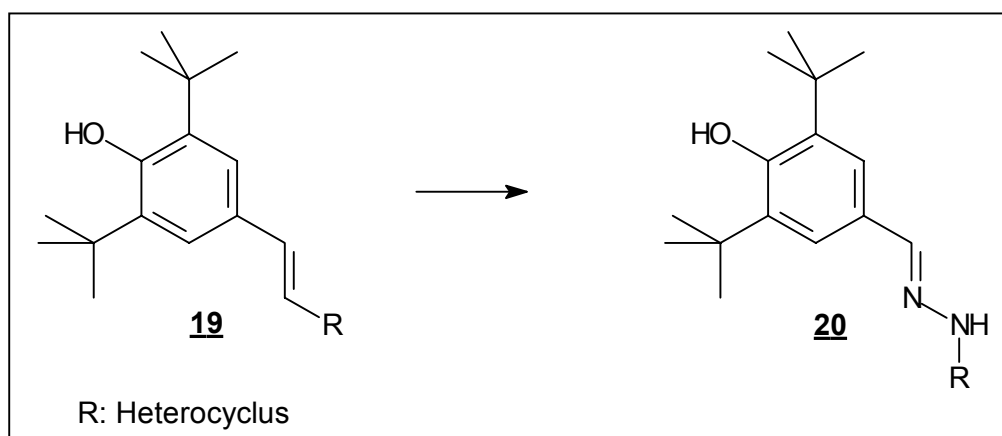


Abb. 1.4: Chinonderivate mit 5-Lipoxygenaseaktivität

Seit einigen Jahren wird auch der Einsatz von Hydrazonen als wirksames Prinzip der 5-LOX-Inhibition diskutiert. Neben dem cyclischen Arylhydrazonderivat BW-755C (Abb. 1.3), welches aufgrund toxischer Nebenwirkungen als Arzneistoff nicht in Frage kommt, wurden verschiedene offenkettige Hydrazone^{31,32} und Amidrazone³³ untersucht.

Durch Einfügen einer Hydrazongruppe in bereits bekannte inhibitorisch aktive Strukturen konnten weitere wirksame Substanzen synthetisiert werden. So gelang beispielsweise die Darstellung einer Reihe von 2,6-Di-*tert*-butylphenolhydrazonen **20** mit hoher 5-LOX-Aktivität³⁴ (Schema 1.6).



Schema 1.6: Darstellung von „Hybridmolekülen“ mit Hydrazonstruktur

²⁹ M. Resch, A. Steigel, Z.-I. Chen, R. Bauer, *J. Nat. Prod.*, **1998** 61, 347-350

³⁰ G. Wurm, S. Schwandt, *Pharmazie*, **1999** 54, 487-490

³¹ S. Bombard, C. Chopard-Casadevall, J. C. Chottard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 417-427

³² P. Froberg, M. Wiese, P. Nuhn, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1997**, 330, 47-52

³³ A. Büge, C. Locke, T. Köhler, P. Nuhn, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1994**, 327, 99-103

³⁴ A. M. Cuadro, J. Valenciano, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, C. Sunkel, M. Fau de Casa-Juana, M. Pilar Ortega, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 173-180

Weitere Versuche, durch Verknüpfung wirksamer Leitstrukturen zu neuen potentiellen Wirkstoffen zu gelangen, sind in den letzten Jahren publiziert worden³⁵.

Moleküle, die sowohl ein Chinongerüst als auch eine Hydrazonteilstruktur in sich vereinen, könnten folglich ebenfalls eine neue Klasse wirksamer 5-Lipoxygenaseinhibitoren bilden. Aus diesem Grund erschien es sinnvoll, die mit Hilfe der Aza-Nenitzescu-Reaktion synthetisierten Additions- und Cyclisierungsprodukte hinsichtlich ihrer 5-Lipoxygenaseaktivität zu untersuchen.

Für die vorliegende Arbeit ergab sich daher folgende Zielsetzung:

Im Hinblick auf die biologische Aktivität der möglichen Zwischen- und Endprodukte sollte der Einsatz von Hydrazonen als Aza-Enamine in der Nenitzescu-Reaktion untersucht werden. Um dieses Ziel zu erreichen, sollte wie folgt vorgegangen werden:

- Es sollten Methylhydrazone und Phenylhydrazone verschiedener Aldehyde synthetisiert und diese mit unterschiedlichen Chinonen zur Reaktion gebracht werden. Dabei sollte der Einfluß der Substituenten im Aldehydteil und am Phenylrest der eingesetzten Hydrazone auf den Verlauf der Reaktion untersucht werden.
- Durch gezielte Variation der Reaktionsbedingungen sollte erprobt werden, ob eine Steuerung der ablaufenden Reaktionen möglich ist.
- Auftretende Zwischenprodukte sollten durch geeignete Maßnahmen cyclisiert werden, um so Erkenntnisse über den Reaktionsverlauf der „Aza-Nenitzescu-Reaktion“ zu gewinnen.
- Durch Einsatz der isolierten Indazolchinone in der konventionellen Nenitzescu-Reaktion sollte versucht werden, weitere heterocyclisch kondensierte Indole als potentielle Wirkstoffe zu synthetisieren.
- Die entstandenen Produkte sollten auf ihre biologische Aktivität bezüglich 5-Lipoxygenasehemmung, Herbizidwirkung und Cytotoxizität untersucht werden.

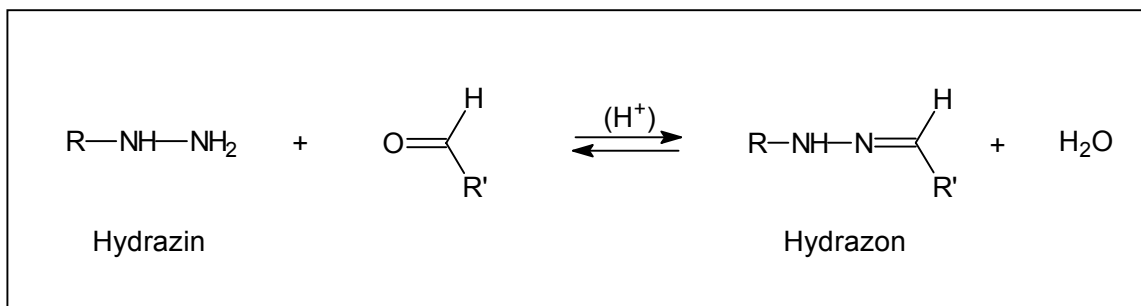
³⁵ C. Barja-Fidalgo, I. M. Fierro, A. C. Brando Lima, E. Teixeira da Silva, C. de Amorim Camara, E. J. Barreiro, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1999**, 51, 703-707

2 Synthese und Eigenschaften der N-Alkyl- und N-Phenylhydrazone

Für den Einsatz in der Aza-Nenitzescu-Reaktion wurden zwei Klassen von Hydrazonen dargestellt: N-Alkylhydrazone und N-Phenylhydrazone, die durch unterschiedliche Substituenten variiert wurden.

2.1 Synthese der N-Alkylhydrazone

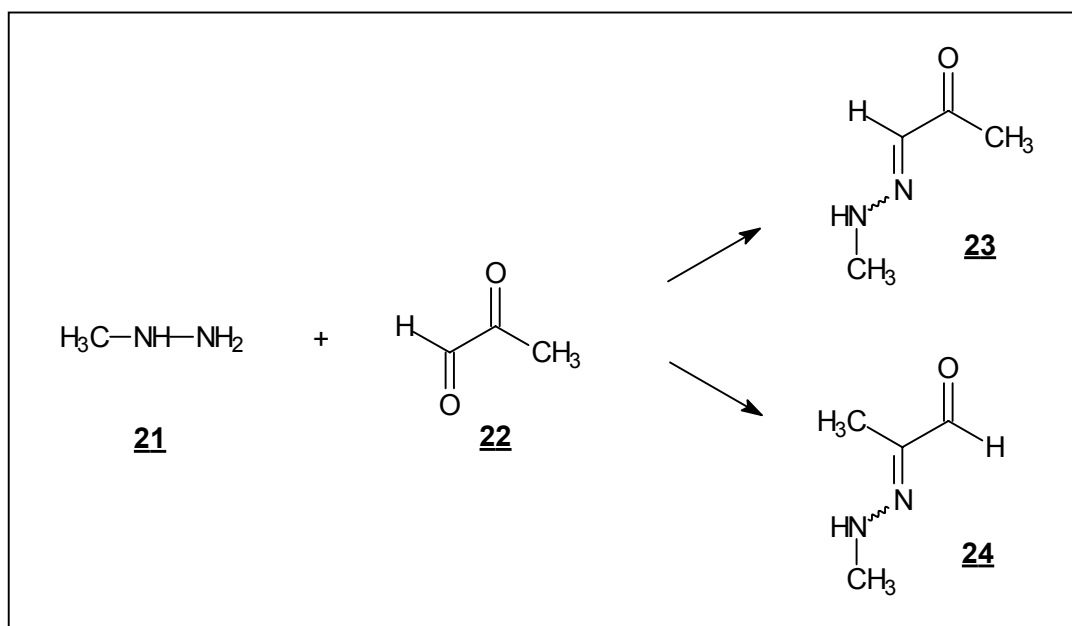
Aus der Gruppe der Alkylhydrazone wurden N-Methylhydrazone, N,N-Dimethylhydrazone und daneben auch einige N-Benzylhydrazone verschiedener Aldehyde gewählt. Die Darstellung der Benzaldehydmethylhydrazone erfolgte über literaturbekannte Standardmethoden durch Umsetzung des betreffenden Aldehyds mit Methylhydrazin bzw. N,N-Dimethylhydrazin in siedendem Ether bzw. Ethanol und anschließender Reinigung mittels Destillation.



Schema 2.1: Darstellung der Hydrazone

Mit Ausnahme des 4-Nitrobenzaldehyd- bzw. 4-Chlorbenzaldehydmethylhydrazons stellten diese Hydrazone bei Raumtemperatur instabile ölige Substanzen dar und wurden unter Argonatmosphäre im Eisfach aufbewahrt.

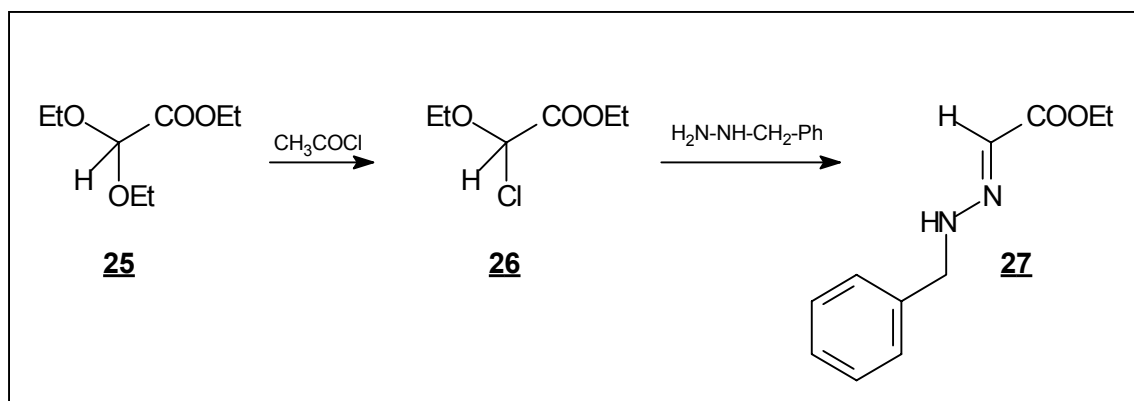
Etwas aufwendiger gestaltete sich die Herstellung des Aza-Enaminons **23**. Da die verwendete Aldehydkomponente **22** in α -Stellung zur Aldehydfunktion eine weitere Carbonylgruppe enthält, können zwei Konstitutionsisomere **23** und **24** gebildet werden (Schema 2.2).



Schema 2.2: Umsetzung von Methylhydrazin mit Methylglyoxal

Nach Begtrup und Nytoft³⁶ kann der Reaktionsverlauf durch die Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflusst werden. Während der Hydrazonealdehyd **24** bei Temperaturen unter 0 °C in wässrigem Medium entsteht, erhält man das stabilere 2-Oxohydrazone **23** durch Umsetzung der Edukte in stark verdünnter essigsaurer Lösung bei Raumtemperatur.

Ethyl 2-benzylhydrazoneacetat **27** konnte durch Umsetzung von Ethyl 2-chlor-2-ethoxyacetat **26** mit Benzylhydrazin in guter Ausbeute erhalten werden (Schema 2.3)³⁷.

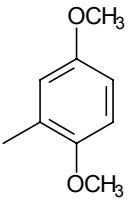
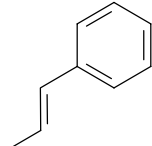


Schema 2.3: Darstellung Ethyl 2-benzylhydrazoneacetat **27**

³⁶ M. Begtrup, H. P. Nytoft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1985**, 81-86

³⁷ K. K. Bach, H. R. El-Seedi, H. M. Jensen, H. B. Nielsen, I. Thomson, K. B. G. Torssell, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7543-7556

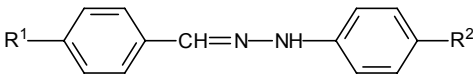
Tab. 2.1: Übersicht der dargestellten N-Alkylhydrazone

Substanz	$\text{R}^1\text{---CH=N---N}\begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$			Darstellung nach
	R ¹	R ²	R ³	
<u>28</u>	H	CH ₃	CH ₃	Lit. ¹⁵²
<u>29</u>	COCH ₃	CH ₃	CH ₃	Lit. ¹⁵¹
<u>30</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	Lit. ¹⁴⁴
<u>31</u>	CH ₃	H	CH ₃	Lit. ¹³⁹
<u>23</u>	COCH ₃	H	CH ₃	Lit. ³⁶
<u>32</u>	C ₆ H ₅	H	CH ₃	Lit. ^{145,146}
<u>33</u>	C ₆ H ₄ - <i>p</i> -OCH ₃	H	CH ₃	Lit. ¹⁴¹
<u>34</u>	C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Cl	H	CH ₃	Lit. ¹⁴⁹
<u>35</u>	C ₆ H ₄ - <i>p</i> -NO ₂	H	CH ₃	Lit. ¹⁵³
<u>36</u>		H	CH ₃	
<u>37</u>		H	CH ₃	Lit. ¹⁵⁵
<u>38</u>	C ₆ H ₅	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	Lit. ¹⁴³
<u>27</u>	COOC ₂ H ₅	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	Lit. ³⁷

2.2 Synthese der N-Phenylhydrazone

Die Synthese der N-Phenylhydrazone erfolgte ebenfalls nach Standardvorschriften durch Umsetzung der entsprechenden Aldehyde und Phenylhydrazine in Ethanol. Aufgrund der höheren Basizität der eingesetzten Hydrazine im Vergleich zum 2,4-Dinitrophenylhydrazin, das zur Derivatisierung von Aldehyden und Ketonen eingesetzt wird, konnte auf Säurekatalyse verzichtet werden. Die resultierenden Hydrazone kristallisierten nach Zugabe von Wasser aus und konnten nahezu quantitativ isoliert werden. Mit Ausnahmen der *p*-Nitro-substituierten Hydrazone unterliegen die dargestellten Verbindungen in Anwesenheit von Licht und Luftsauerstoff der Autoxidation und zersetzen sich schon unter milden Bedingungen leicht^{38,39,40}. Der zugrunde liegende radikalische Prozeß konnte durch Schutzgas und lichtgeschützte Lagerung im Eisfach weitgehend verhindert werden. Neben dem Acetaldehyd-N-phenylhydrazon¹⁴⁰ **39** (ohne Abb.) wurden weitere Benzaldehyd-phenylhydrazone dargestellt, die in para-Stellung beider Phenylreste substituiert wurden:

Tab. 2.1: Übersicht der unterschiedlich substituierten Benzaldehyd-N-phenylhydrazone

Substanz			Darstellung nach
	R ¹	R ²	
40	H	H	Lit. ³⁸
41	OCH ₃	H	Lit. ¹⁴²
42	Cl	H	
43	NO ₂	H	Lit. ¹⁵⁴
44	H	OCH ₃	Lit. ¹⁴⁷
45	OCH ₃	OCH ₃	
46	Cl	OCH ₃	
47	NO ₂	OCH ₃	
48	H	NO ₂	Lit. ¹⁴⁸

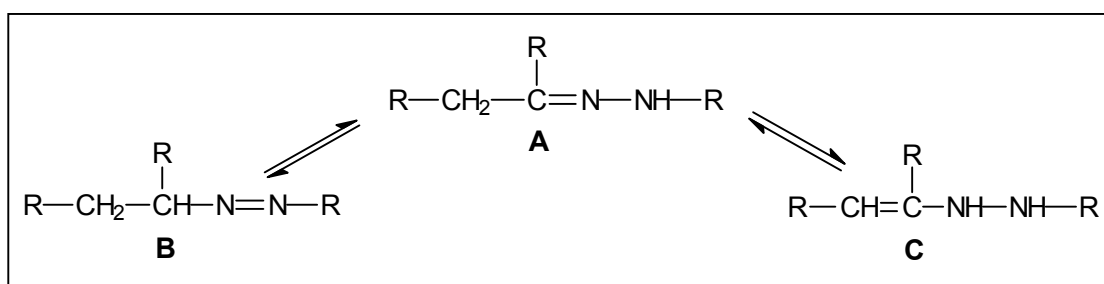
³⁸ K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3478-3481

³⁹ G. E. Lewis, G. L. Spencer, *Aust. J. Chem.* **1975**, 28, 1733-1739

⁴⁰ H. C. Yao, P. Resnick, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2832-2834

2.3 Spektroskopische Eigenschaften und theoretische Überlegungen zur Struktur der Hydrazone

Hydrazone können sowohl Stereoisomerie als auch Konstitutionsisomerie aufweisen. Letztere ist in der Umwandlung des Hydrazons **A** in die tautomere Azo- **B** und Enhydrazinform **C** begründet (Schema 2.4).



Schema 2.4: Konstitutionsisomerie der Hydrazone

Da die Enhydrazinform **C** nur bei Hydrazonen mit einer α -Methylengruppe auftreten kann, ist für die Betrachtung der in dieser Arbeit verwendeten Ausgangsprodukte lediglich die mögliche Azo-Tautomerie von Interesse. Die weniger stabile⁴¹ Azo-Form **B** konnte in Gegenwart basischer Katalysatoren nachgewiesen werden. Aryl- und Alkylhydrazone aromatischer Aldehyde liegen vollständig in der Hydrazoneform vor, in Abwesenheit von Katalysatoren konnte kein tautomeres Gleichgewicht festgestellt werden⁴². ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der eingesetzten Hydrazone bestätigen aufgrund der Signale für ein austauschbares Proton sowie für ein einzelnes Singulett (Azomethingruppe) eindeutig das Vorliegen der Hydrazoneform **A**.

Stereoisomerie tritt bei Hydrazonen analog zu den in der Nenitzescu-Indolsynthese eingesetzten Enaminen auf (Abb. 2.1). Die *E*-Konfiguration stellt dabei die stabilere Form dar⁴⁴.

⁴¹ G. J. Karabatsos, R. A. Taller, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3624-3629

⁴² M. Dumić, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Band E14b Teil 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1990**



Abb. 2.1: Stereoisomerie der Hydrazone

N,N-disubstituierte Hydrazone liegen sowohl im festen Zustand als auch in Lösung in dieser Konfiguration vor. Hydrazone mit einfach substituiertem Stickstoff bilden dagegen abhängig vom Lösungsmittel ein Gemisch beider Isomere, dessen Gleichgewicht größtenteils auf der Seite der *E*-Form liegt⁴³. Je größer der Substituent in der Carbonylkomponente bzw. am Stickstoff des Hydrazons ist, desto weiter verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten des stabileren *E*-Isomers⁴⁴. Nach Karabatsos kann eine Entscheidung über die Stereochemie mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie getroffen werden⁴⁵. In Abhängigkeit von der geometrischen Isomerie kommt das Azomethin-Proton bei unterschiedlicher chemischer Verschiebung zur Resonanz. Dabei erfährt dieses Proton unabhängig vom Lösungsmittel eine Tieffeldverschiebung, wenn es „cis“ zur NHR-Gruppe angeordnet ist^{41,45}.

Um die Verhältnisse bei den eingesetzten Hydrazonen zu klären, wurden ¹H-NMR-Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln aufgenommen. Dabei wurden auch bei wiederholter Messung nach mehreren Tagen lediglich einfache Signalsätze registriert, was für das Vorliegen jeweils eines Isomers in Lösung spricht. Eine Zuordnung konnte daher lediglich aufgrund von Vergleichsdaten getroffen werden. Exemplarisch für die in dieser Arbeit untersuchten N-Methylhydrazone wurde bei dem Benzaldehydmethylhydrazon **32** und dem 4-Chlorbenzaldehydmethylhydrazon **34** die Isomeriefrage geklärt. Gemäß Literaturangaben^{46,47} kommt das N=CH-Proton diverser *E*-konfigurierter N-Methylhydrazone in CCl₄- und CDCl₃-Lösung zwischen 7.10-6.80 ppm bzw. 6.76-6.53 ppm zur Resonanz. Dagegen liegt das Protonsinal der *Z*-Form zwischen 6.50-6.20 bzw. 6.38-6.20 ppm. Die Resonanzsignale der Hydrazone **32** und **34** fallen mit den Signalen der aromatischen

⁴³ R. L. Reeves, „Condensation leading to double bonds“, *The chemistry of the carbonyl group*, edited by S. Patai, J. Wiley & Sons **1966**, 602-603

⁴⁴ Y. P. Kitaev, B. I. Buzykin, T. V. Troepol'skaya, *Usp. Khim.* **1970**, 30, 963-; Engl. Trans.: *Russ. Chem. Rev.* **1970**, 39, 441-456.

⁴⁵ G. J. Karabatsos, R. A. Taller, F. M. Vane, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2326-2328

⁴⁶ G. J. Karabatsos, R. A. Taller, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3357-3568

Protonen zusammen. Die Tieffeldverschiebung in den Bereich 7.58-7.53 ppm beim Benzaldehydmethylhydrazon (**32**) bzw. 7.51-7.46 ppm beim *p*-Chlorbenzaldehydmethylhydrazon (**34**) erlaubt eine Zuweisung der *E*-Form.

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Untersuchungen^{48,49} konnten auch für die Benzaldehyd-N-phenylhydrazonderivate **40-48** in allen benutzten Lösungsmitteln nur einfache Signalsätze ermittelt werden. Diese wurden den *E*-Stereoisomeren zugewiesen, gestützt durch eine röntgenkristallographische Analyse des Benzaldehydphenylhydrazons **40**⁵⁰. Allein im Falle des Acetaldehydphenylhydrazons **39** konnte ein Isomerengemisch mit einem Verhältnis *E/Z* 55:45 in CDCl₃-Lösung beobachtet werden. Die Zuweisung der *E*- bzw. *Z*-Konfiguration erfolgte durch Vergleich der Literaturdaten⁴⁹.

Da im Verlauf der Nenitzescu-Indolsynthese gewöhnlich eine Isomerisierung der verwendeten Enaminkomponente stattfindet, wurde bei den durchgeführten Umsetzungen der Hydrazone nicht weiter auf die möglichen Stereoisomere eingegangen und jeweils das *E*-Isomer formuliert.

⁴⁷ B. V. Ioffe, V. S. Stopskii, Z. J. Sergeeva, *Zh. Org. Khim.* **1968**, 4, 986-992; Engl. Trans.: *J. Org. Chem. USSR* **1968**, 4, 957-962

⁴⁸ F. Kaberia, B. Vickery, G. R. Willey, M. G. B. Drew, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 1622-1626

⁴⁹ E. Barchiesi, S. Bradamante, C. Carfagna, R. Ferraccioli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1565-1572

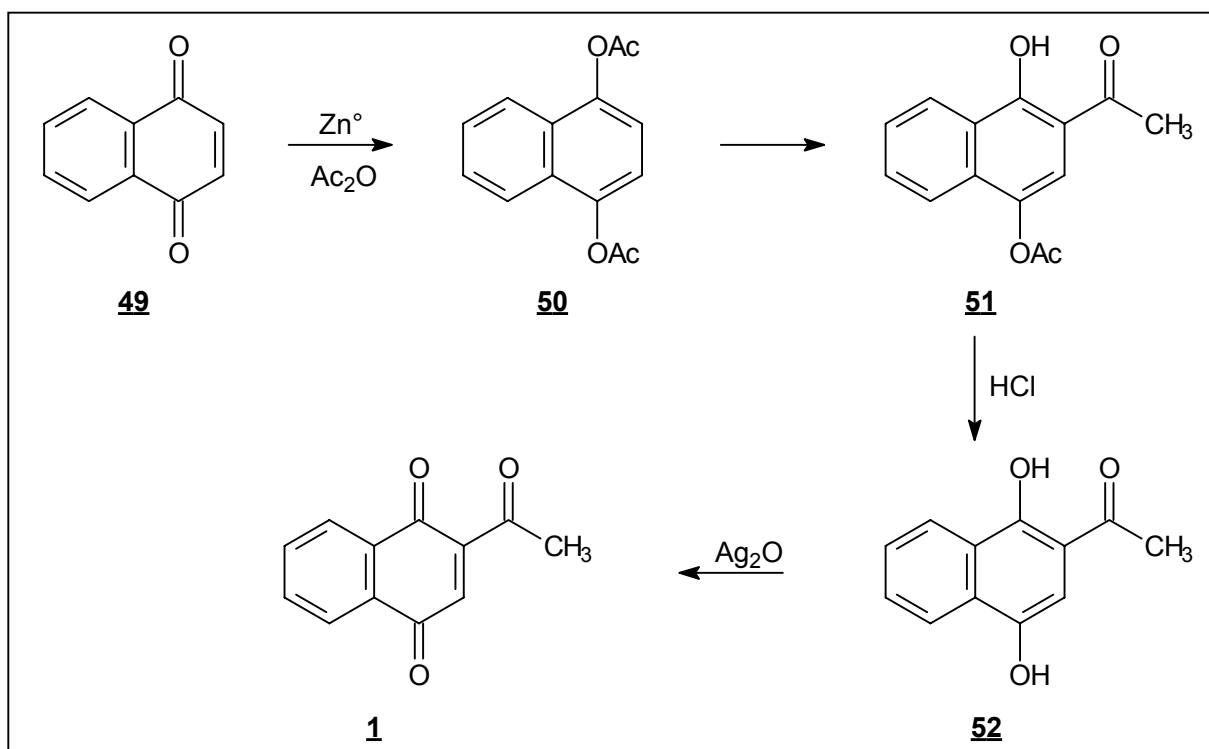
⁵⁰ B. I. Buzykin, Z. S. Titova, V. D. Stolyarov, I. A. Litvinov, Y. T. Struchkov, Y. P. Kitaev, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1983**, 3, 541-549; Engl. Trans.: *Bull. Acad. Sci. USSR* **1983**, 485-491

3 Umsetzung unterschiedlich substituierter N-Alkylhydrazone mit Chinonen

3.1 Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 2-Acetyl-1,4-naphthochinon

3.1.1 Synthese von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon 1

Zur Synthese von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** wurde 1,4-Naphthochinon **49** zunächst durch reduktive Acetylierung in das 1,4-Diacetoxynaphthalin **50** überführt⁵¹. Das über eine Fries-Umlagerung erhaltene 4-Acetoxy-2-acetyl-1-hydroxynaphthalin **51** wurde anschließend in Salzsäure zum 2-Acetyl-1,4-dihydroxynaphthalin **52** hydrolysiert und mit Silber(I)oxid zum Chinon **1** oxidiert^{52,53}.



Schema 3.1: Darstellung des 2-Acetyl-1,4-naphthochinons **1**

⁵¹ I. R. Green, *J. Med. Chem.* **1982**, 52, 698-699

⁵² G. Read, V. M. Ruiz, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1973**, 235-243

⁵³ G. Zimmermann, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1996**

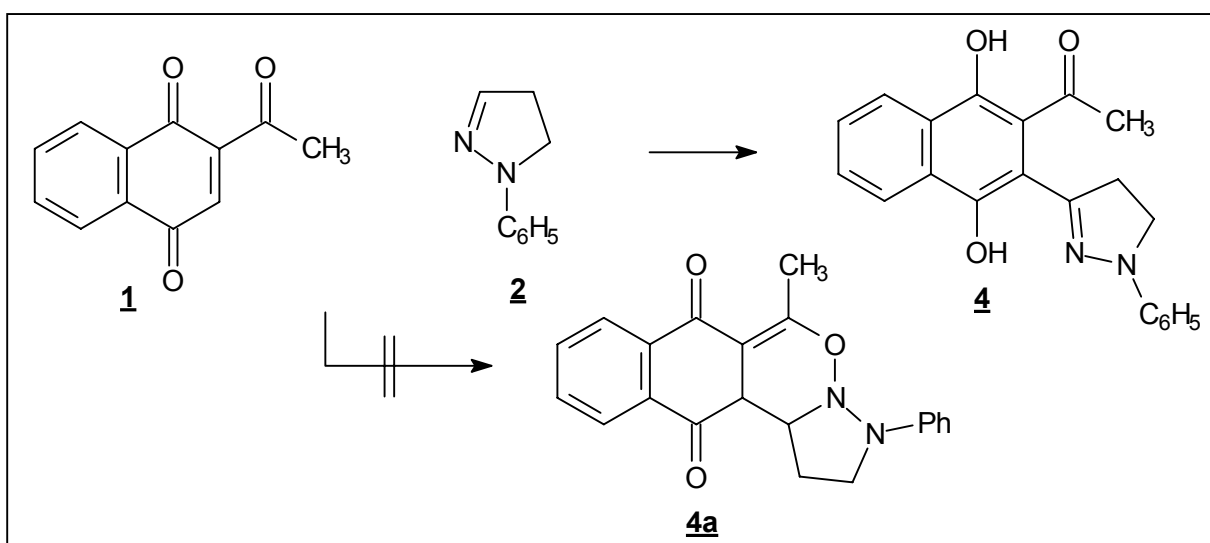
3.1.2 Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon mit Dimethylhydrazonen

3.1.2.1 Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** mit Formaldehyddimethylhydrazon

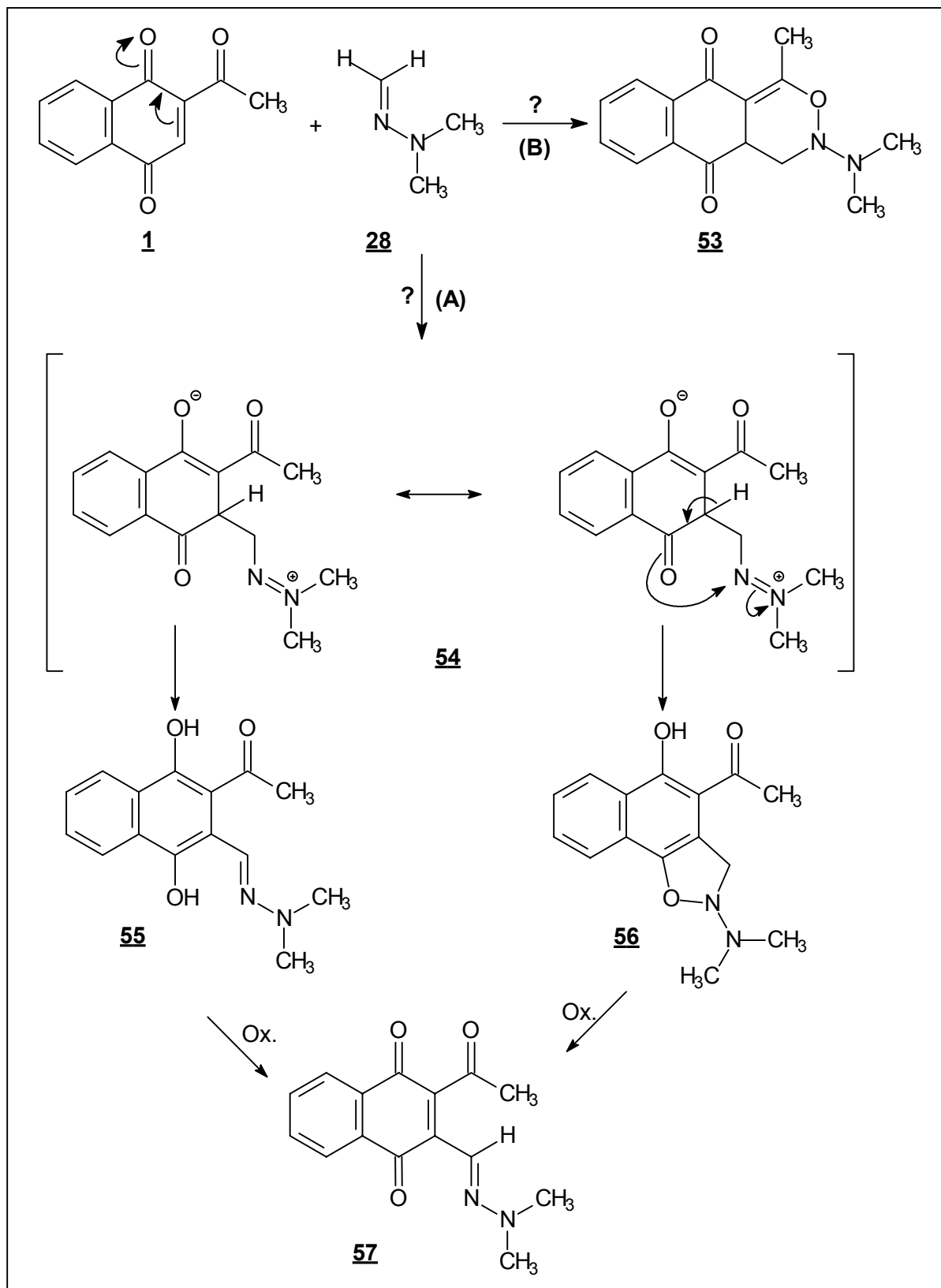
Bei der Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** mit Aza-Enaminen, die wie das Formaldehyddimethylhydrazon **28** am Stickstoff doppelt substituiert sind, sind im wesentlichen zwei Reaktionswege zu erwarten (Schema 3.3). Die nucleophile Addition des Azomethinkohlenstoffs an die Position 3 des aktivierten Chinons würde das instabile Primäraddukt **54** ergeben, das sich entweder zum Hydrochinonaddukt **55** oder zum Isoxazol **56** stabilisiert und letztendlich durch Oxidation in das Chinonaddukt **57** überführt werden kann (Möglichkeit **A**).

Ferner erscheint eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion als möglicher Reaktionsweg plausibel (Möglichkeit **B**). Das Chinon würde dabei als Heterodien und das Aza-Enamin als Dienophil agieren. Aufgrund theoretischer Vorhersagen mit Hilfe der Grenzorbitaltheorie (FMO-Theorie) sollte beim Einsatz von Enaminen bzw. Aza-Enaminen als Dienophile das Cycloaddukt **53** das bevorzugte Regioisomer verkörpern⁵³.

Nach Untersuchungen von *Zimmermann* ließen sich die eingangs erwähnten Aza-Enamine **2** und **3** lediglich zu den entsprechenden Michaeladdukten umsetzen (Schema 3.2, vgl. auch Schema 1.2). Um festzustellen, ob dieses Verhalten auch auf andere Hydrazone übertragbar ist, wurde **1** mit einem Überschuß an Formaldehyddimethylhydrazon **28** unter der gleichen Reaktionsbedingungen in Methanol umgesetzt.

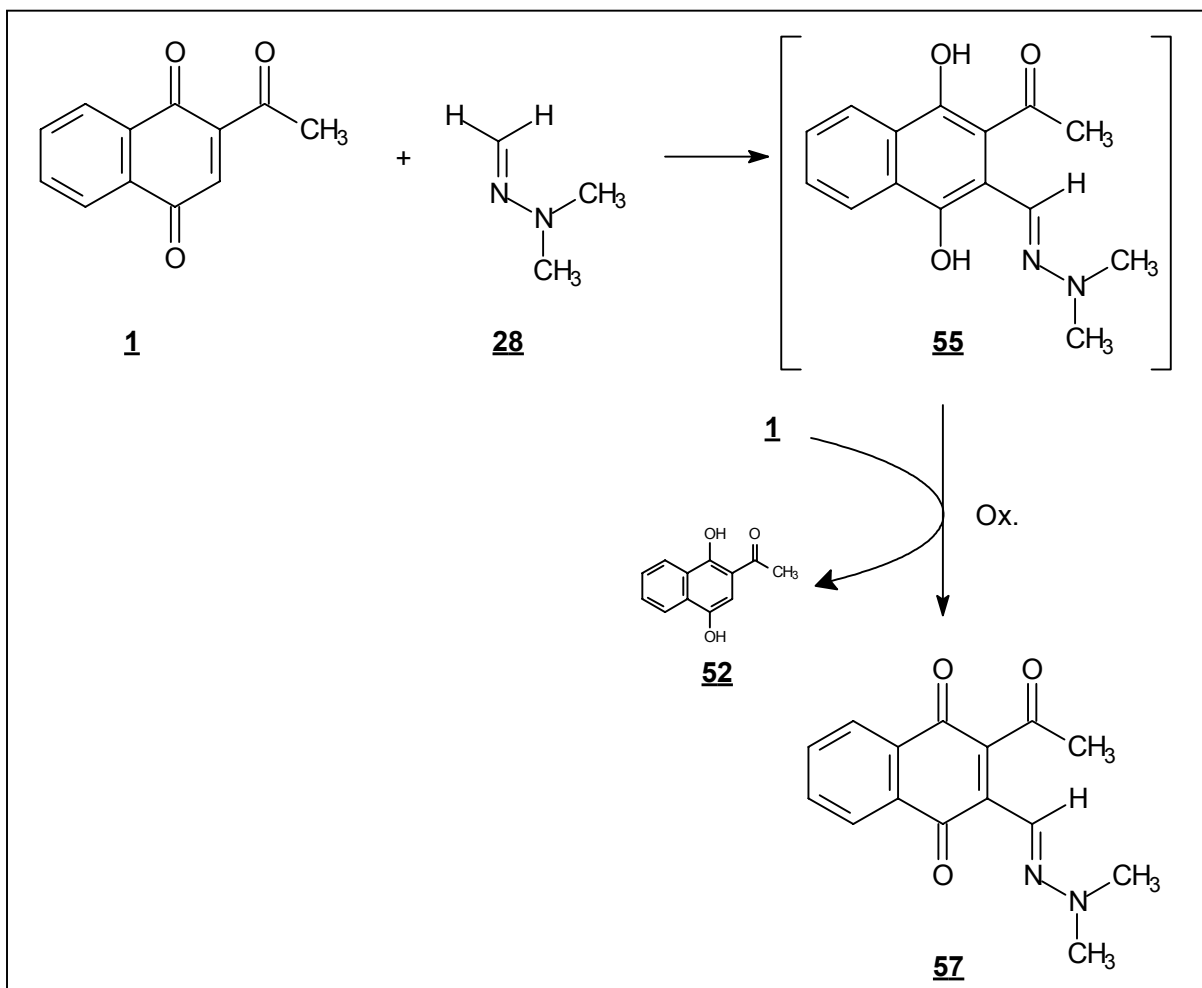


Schema 3.2: Umsetzung des Azaenamins 2 mit 2-Acetyl-1,4-naphthochinon 1



Schema 3.3: Mögliche Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von 2-Acetylnaphthochinon **1** mit Formaldehyd-N,N-dimethylhydrazon **28**

Schon beim Zutropfen des Hydrazons zu der methanolischen Chinonlösung verfärbte sich der Reaktionsansatz dunkelrot. Bereits nach kurzer Zeit deutete die dünnschichtchromatographische Kontrolle auf eine vollständige Umsetzung des Chinons **1** hin. Das violette, kristalline Reaktionsprodukt konnte aufgrund der spektroskopischen Daten als Chinonaddukt **57** identifiziert werden (Schema 3.4).



Schema 3.4: Umsetzung von 2-Acetylnaphthochinon **1** mit Formaldehyd-N,N-dimethylhydrazon **28**

Die Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums ergibt neben den Signalen der vier aromatischen Protonen lediglich ein weiteres Singulett-Signal bei 7.18 ppm im Aromatenbereich, das dem Azomethinproton zugeordnet werden kann. Im Vergleich zum Hydrazon **28** erfährt dieses Proton aufgrund der Konjugation mit der vinylogenen Carbonylfunktion des Chinons eine Tieffeldverschiebung um etwa 1 ppm. Auch die stark ausgeprägten Carbonylbanden im IR-Spektrum bei 1699 und 1666 cm^{-1} stehen im Einklang mit den schon zuvor von

Zimmermann beschriebenen Chinonaddukten⁵³ und unterstützen das Vorliegen der Struktur **57**.

Im Gegensatz zur Reaktion von 2-Acetylnaphthochinon **1** mit 1-Phenyl-4,5-dihydro-pyrazol **2** bzw. N-Morpholinomethylenimin **3** konnte bei der Umsetzung von Formaldehyddimethylhydrazon **28** mit Chinon **1** ein Auftreten des Hydrochinonadduktes **55** nicht beobachtet werden. Es muß also eine vollständige Oxidation des instabilen Primäradduktes durch Luftsauerstoff bzw. Chinon **1** im Verlauf der Reaktion stattgefunden haben. Gestützt wird diese Vermutung durch das Auftreten von 2-Acetyl-1,4-dihydroxynaphthalin **52**, das im Reaktionsansatz dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden konnte.

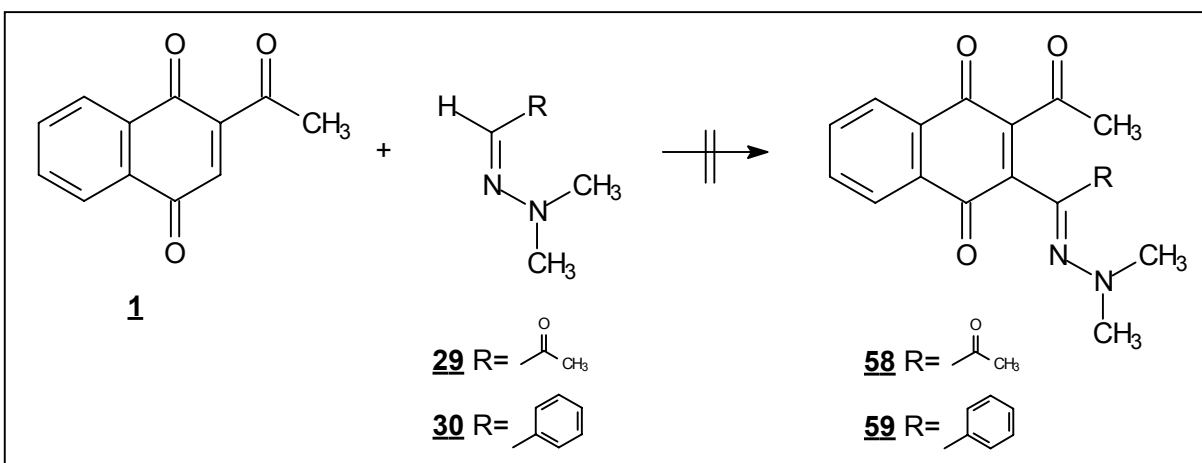
Die formal mögliche Stabilisierung des primär gebildeten Michaeladduktes **54** zum Isoxazol **56** (Schema 3.3) und anschließender Luftoxidation zu **57** erscheint dagegen unwahrscheinlich, da Isoxazole erst durch verhältnismäßig starke Oxidationsmittel (z.B. KMnO₄-Lösung / saures Milieu) und nicht durch Luftsauerstoff angegriffen werden⁵⁴.

Die Addition des N,N-dimethylsubstituierten Hydrazons **28** erfolgte demnach ähnlich den bereits beschriebenen Umsetzungen cyclischer Hydrazone nach Art einer Michael-Reaktion. Eine anschließende Cyclisierung des Michael-Adduktes war aufgrund der Substitution des Aminstickstoffs nicht zu erwarten.

⁵⁴ M. Sainsbury in *Rodd's chemistry of carbon compounds*, 2nd edition, edited by S. Coffey and M. Ansell, Vol. 4c, Elsevier Science Publishers **1986**, Kapitel 17

3.1.2.2 Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** mit Methylglyoxaldimethylhydrazon **29** und Benzaldehyddimethylhydrazon **30**

Unter den gleichen Bedingungen wurden die Dimethylhydrazone des Methylglyoxals **29** und des Benzaldehyds **30** mit 2-Acetylnaphthochinon **1** umgesetzt. Trotz Variation des Lösungsmittels bzw. Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80° C zeigten diese Hydrazone keine Reaktionsbereitschaft. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen deuteten auf eine Zersetzung des Chinons hin, während das betreffende Hydrazon unverändert im Ansatz nachgewiesen werden konnte.



Schema 3.5: Umsetzung von Acetylnaphthochinon **1** mit weiteren Dimethylhydrazonen

3.1.3 Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon mit N-Methylhydrazonen

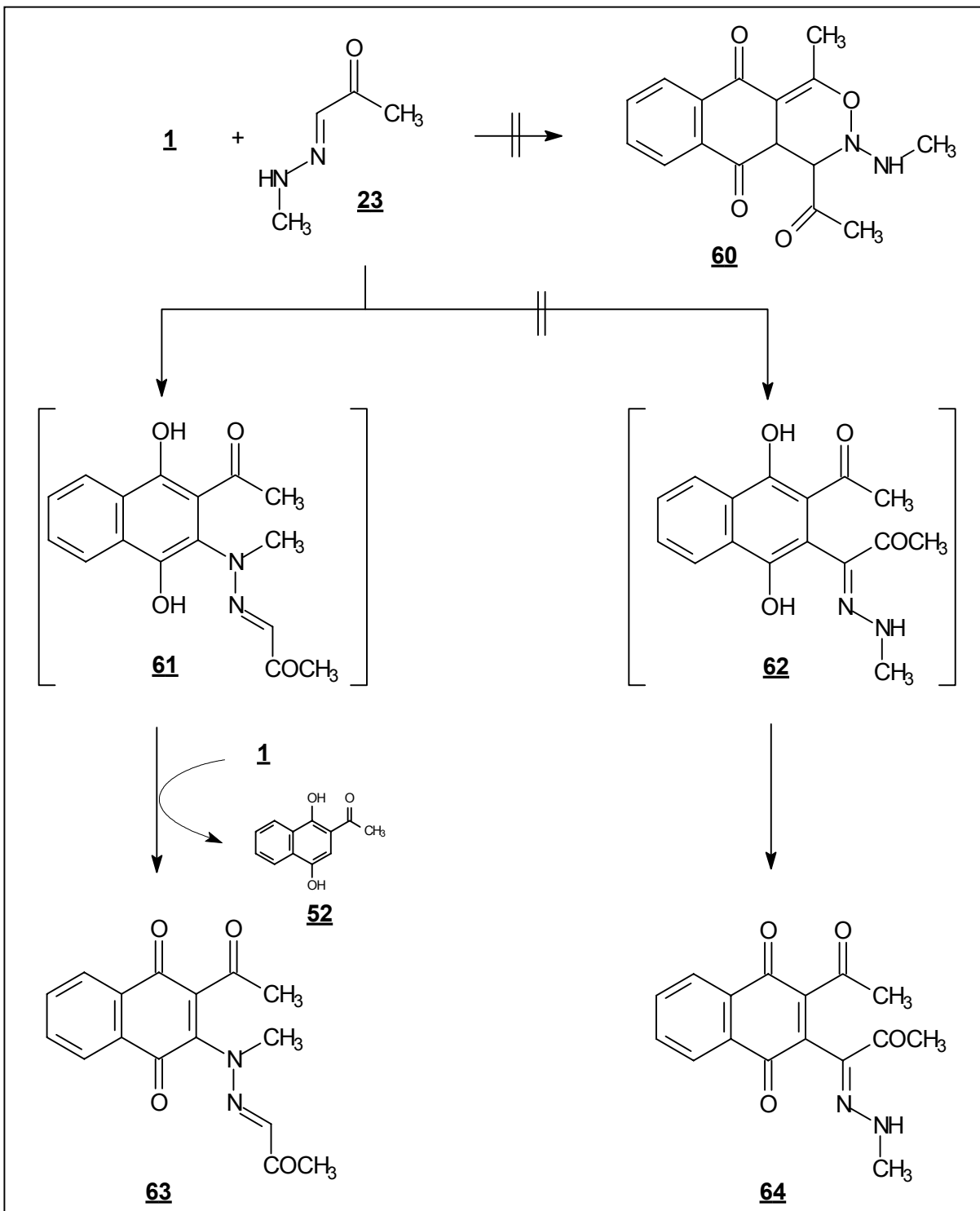
Da bei N,N-disubstituierten Hydrazonen lediglich eine Reaktion des Azomethinkohlenstoffs als Nucleophil mit dem entsprechenden Chinon möglich ist, eine anschließende Cyclisierung gemäß der Nenitzescu-Reaktion über den Aminstickstoff aufgrund der Substitution jedoch nicht mehr erfolgen kann, sollten einfach N-substituierte Aza-Enamine zum Einsatz kommen. Diese Hydrazone können als ambidente Reaktionspartner betrachtet werden, da neben dem Azomethinkohlenstoff ebenso der Aminstickstoff für die Reaktion zur Verfügung steht.

3.1.3.1 Umsetzung mit Methylhydrazonopropan-2-on **23**

Als Methylhydrazon einer Dicarbonylverbindung hat das Methylhydrazonopropan-2-on **23** sehr starke Ähnlichkeit mit den in der Nenitzescu-Indolsynthese eingesetzten Enaminonen. Durch den pull-Effekt der Carbonylfunktion im Aza-Enamin sollte die Elektronendichte am β -C-Atom besonders hoch sein und eine Michaeladdition begünstigen. Neben den in Kap. 3.1.2 dargestellten Wegen sind in diesem Fall neben den „klassischen“ C-Addukten auch N-Addukte als Endprodukte der Reaktion vorstellbar, da auch der sekundäre Aminstickstoff zum nucleophilen Angriff befähigt ist.

Aufgrund der Instabilität von 2-Acetylnaphthochinon **1** in Essigsäure wurde die Umsetzung mit **23** in Toluol durchgeführt. Das Hydrazon wurde vorgelegt und eine äquimolare Lösung des Chinons langsam zugetropft. Nach anfänglicher Rotfärbung des Reaktionsgemisches fiel ein gelblicher Niederschlag (31%) aus, der abfiltriert und als 2-Acetyl-1,4-dihydroxynaphthalin **52** identifiziert wurde. Die Mutterlauge wurde weitere 12 h gerührt und anschließend zur Trockene eingengt. Nach Behandlung des Rückstandes mit einem Cyclohexan-Ethylacetat-Gemisch konnten orange-farbene Kristalle in 20%-iger Ausbeute isoliert werden.

Schon die Farbe der isolierten Kristalle läßt vermuten, daß es sich hierbei nicht um ein Hydrochinonaddukt handelt. Die spektroskopischen Untersuchungen bestätigen diese Überlegung. Im Massenspektrum wird ein Molpeak bei m/z : 298 registriert. Dies entspricht lediglich dem Verlust von zwei Protonen, bezogen auf die Ausgangssubstanzen. Eine Indolbildung unter Abspaltung von Wasser sowie die durch Hetero-Diels-Alder-Reaktion zugängliche Verbindung **60** sind daher ausgeschlossen. Wahrscheinlicher erscheint dagegen das Vorliegen eines N- oder C-Chinonadduktes **63** bzw. **64** (Schema 3.6).



Schema 3.6: Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** mit Methylhydrazonopropanon **23**

Auch das IR-Spektrum der Substanz spricht für das Vorliegen einer Chinonstruktur: zwei scharfe intensitätsstarke Banden, die auf die Carbonylvalenzschwingungen der COCH_3 - und

CO-Gruppen zurückzuführen sind, erscheinen bei 1712 cm^{-1} und 1673 cm^{-1} . Eine OH- bzw. NH-Valenzschwingung ist nicht zu beobachten.

Im ^1H -NMR-Spektrum tritt neben den Signalen der drei CH_3 -Gruppen im Aliphatenbereich und den beiden Multipletts der aromatischen 5-/8- bzw. 6-/7-Protonen lediglich ein Singulett bei 7.08 ppm auf. Dieses ist mit D_2O nicht austauschbar und sollte folglich das Resonanzsignal des Azomethinwasserstoffs im N-Addukt **63** darstellen. Um die möglicherweise aus **63** oder **64** entstandenen Cyclisierungsprodukte **65** beziehungsweise **65a** auszuschließen, wurde zusätzlich ein ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen.

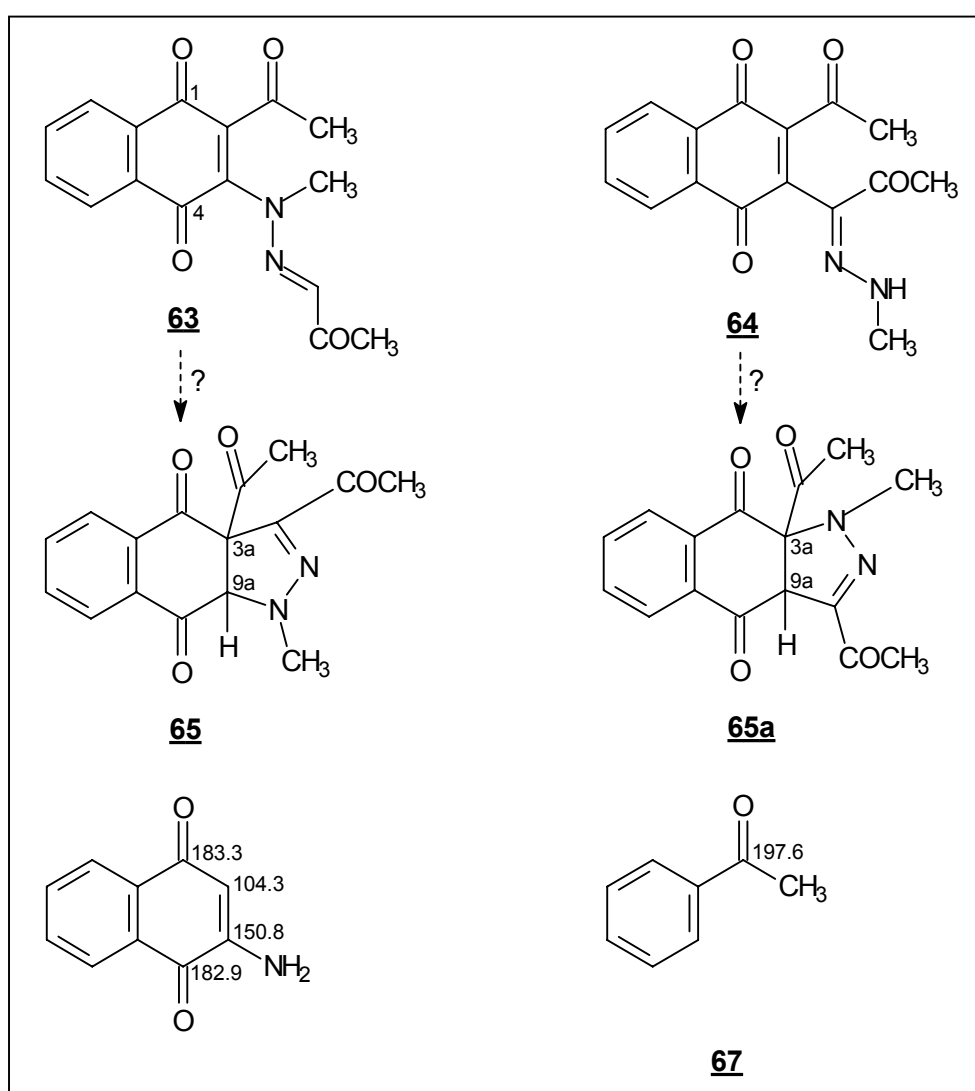


Abb. 3.1

Im Bereich von $180 - 200\text{ ppm}$ sind die Signale der vier Carbonylkohlenstoffe zu finden, wobei durch den Wegfall der Doppelbindungskonjugation in **65** bzw. **65a** die „Chinon“-

Kohlenstoffe eine Tieffeldverschiebung in den Bereich aromatischer Ketone erfahren sollten (vgl. Acetophenon **67** $\delta_{\text{C=O}} = 197.6 \text{ ppm}$)⁵⁵. Da die beiden Resonanzsignale der C=O-Gruppen jedoch zwischen 182 und 183 ppm liegen und so der chemischen Verschiebung des 2-Amino-1,4-naphthochinons entsprechen⁵⁶, erscheint die Struktur des ringoffenen N-Adduktes **63** plausibler. Die im Aliphatenbereich bis 50 ppm zu erwartenden Signale der sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffe 3a und 9a des Cycloadduktes **65** sind nicht sichtbar. Dafür bestätigen die Peaks für C-2 (131 ppm) und C-3 (146 ppm) sowie das zum Dublett aufgespaltene N=CH-Signal bei 136.6 ppm ($^1J_{\text{C,H}} = 168 \text{ Hz}$) die Struktur **63**.

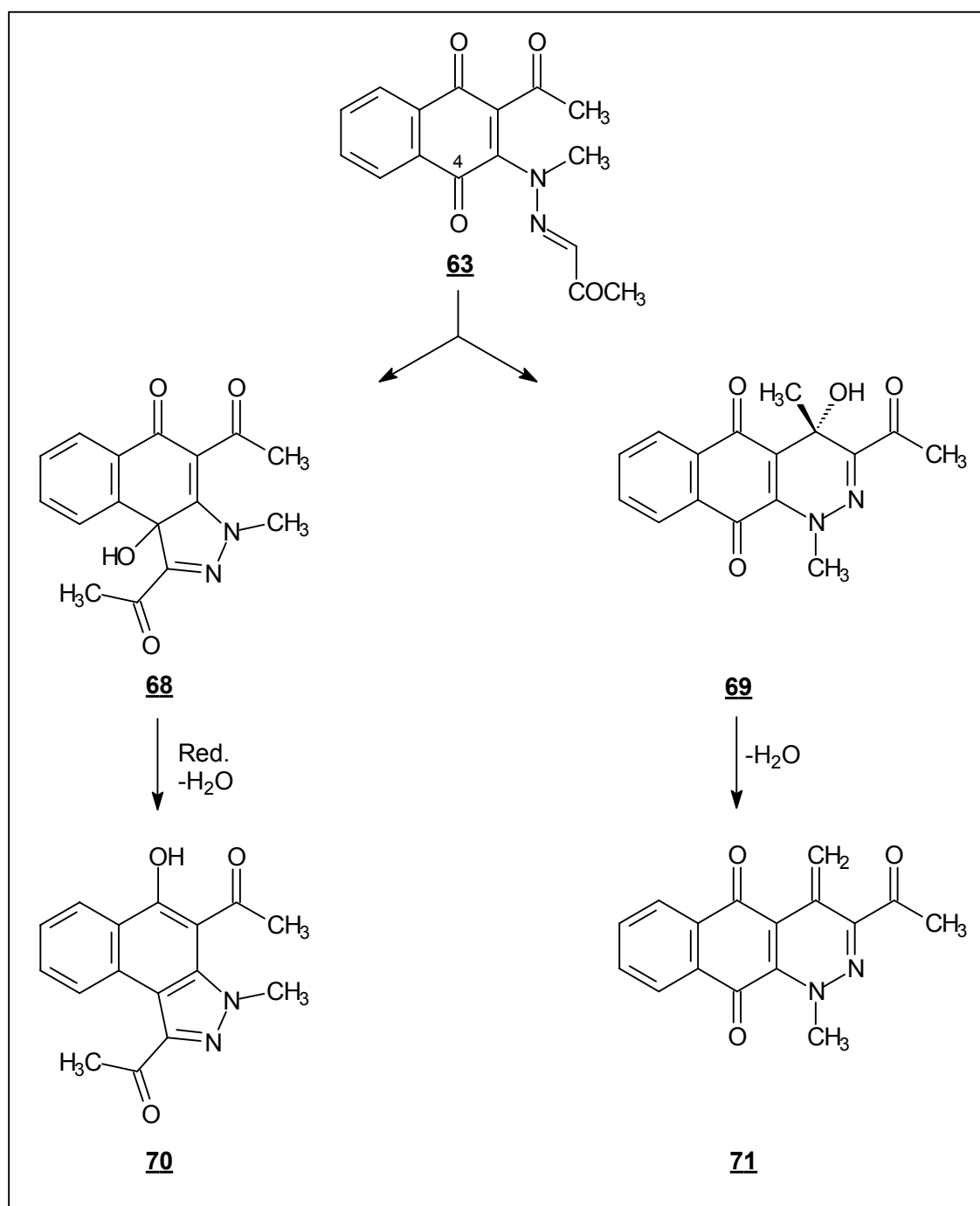
Die Oxidation des N-Hydrochinonadduktes **61** erfolgte offenbar im Verlauf der Reaktion durch das Chinon **1**, was die Bildung einer verhältnismäßig großen Menge des in Toluol schwer löslichen 2-Acetyl-1,4-dihydroxy-naphthalins **52** verständlich macht. Versuche unter Argonatmosphäre veränderten die Ausbeute nicht, so daß eine Oxidation durch Luftsauerstoff nur eine untergeordnete Rolle spielen dürfte. Um die Ausbeute von **63** zu optimieren, wurden die Mengenverhältnisse der Edukte variiert. Beste Ergebnisse wurden bei einem Chinonüberschuß von 30% mit einer Ausbeute von 27% erreicht.

⁵⁵ R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. M. Morill, *Spectrometric identification of organic compounds*, 4th edition, J. Wiley & Sons, New York **1981**

⁵⁶ R. Neidlein, W. Kramer, R. Leidholdt, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2285-2293

3.1.3.2 Cyclisierung des Chinonadduktes **63**

Die Cyclisierung von **63** wurde unter variablen Reaktionsbedingungen untersucht. Durch Beteiligung der elektrophilen Position C-4 des Chinons oder der Ketogruppe des Acetylrestes sind folgende Benzindazol- bzw. Benzocinnolinderivate zu erwarten:



Schema 3.7: Mögliche Cyclisierungsprodukte des N-Adduktes **63**

Um geeignete Cyclisierungsbedingungen zu finden, wurden zunächst im Mikromaßstab Lösungen von **63** in Methanol, Ethanol, Toluol, Aceton und Dichlormethan bei Raumtemperatur über drei Tage dünnschichtchromatographisch überwacht, allerdings konnte weder eine auffallende Farbveränderung noch ein dünnschichtchromatographischer Hinweis auf eine Cyclisierung beobachtet werden. Beim mehrstündigen Erhitzen in Toluol oder Ethanol bildete sich dagegen eine Vielzahl an nicht isolierbaren Reaktionsprodukten, die auf eine Zersetzung oder Polymerisierung des Eduktes hinwiesen.

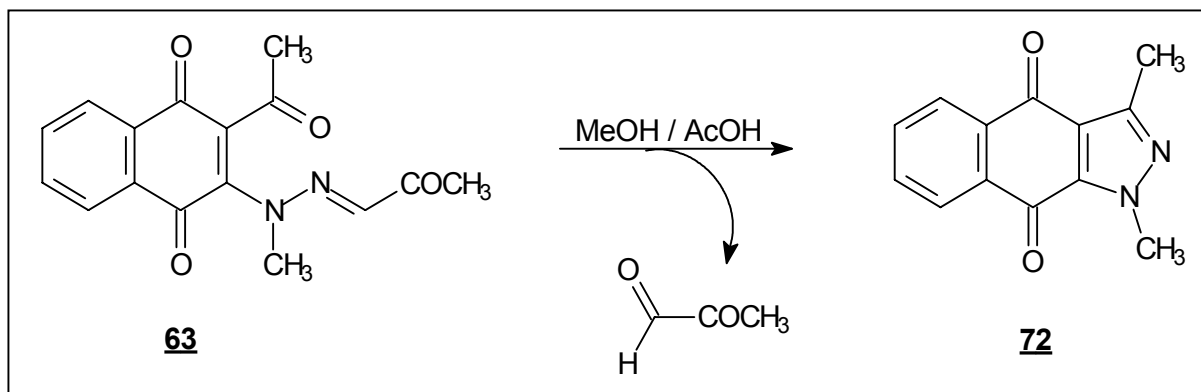
Der Kontakt mit konzentrierter Essigsäure führte ebenfalls zu einer kontinuierlichen Zersetzung des Reaktionsansatzes.

Daher erschien es sinnvoll, methanolische Lösungen mit 10%-igem Säurezusatz (Ameisensäure, Essigsäure und Trifluoressigsäure) als weniger drastische Cyclisierungsreagenzien einzusetzen. Die anfänglich orangeroten Lösungen entfärbten sich nach kurzer Zeit und es wurde in allen Fällen ein weißer, kristalliner Niederschlag in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

3.1.3.2.1 Strukturaufklärung des Cyclisierungsproduktes

Wie die Analyse des farblosen Produktes ergab, handelt es sich bei der durch Rühren in methanolischer Essigsäure erhaltenen Substanz um keines der ursprünglich vorgeschlagenen Cyclisierungsprodukte **70** oder **71** (Schema 3.7). Vielmehr spricht der im Massenspektrum registrierte Molpeak für einen Verlust der Aldehydkomponente im Hydrazonteil. Diese Vermutung wird durch die Abwesenheit einer IR-Absorptionsbande der Acetylgruppe sowie im ^1H -NMR-Spektrum durch Fehlen des entsprechenden Signals für die Methylgruppe des „Propanonrestes“ bestätigt. Besonders charakteristisch ist das stark tieffeldverschobene N-CH_3 -Signal bei 4.27 ppm.

Eine derartige Resonanzlage kann durch die Existenz einer heteroaromatischen Struktur erklärt werden, wobei die Methylgruppe aufgrund der Anisotropie eine Verschiebung um 0.84 ppm erfährt. Da neben den Signalen der aromatischen Protonen im Naphthochinonteil lediglich zwei Signale im Aliphatenbereich auftreten, die durch Auswertung der Integralhöhe jeweils einer Methylgruppe zuzuordnen sind, sollte das Produkt **72** vorliegen (Schema 3.8).



Schema 3.8: Cyclisierung des N-Adduktes **63** in Methanol / Essigsäure

Das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt Struktur **72** hinsichtlich der fehlenden Acetylgruppen. Während das ringoffene Addukt **63** vier Signale im Bereich 180-200 ppm hervorruft, treten im Spektrum von **72** lediglich zwei Signale bei 179.9 und 176.1 ppm in Erscheinung, die den beiden Chinonkohlenstoffen zugeordnet werden.

Das 1,3-Dimethyl-1H-benzo[f]indazol-4,9-dion **72** war bereits durch Umsetzung von 1,4-Naphthochinon mit Diazoethan und anschließender N-Methylierung mit Hilfe von Dimethylsulfat erhalten worden⁵⁷, dessen Schmelzpunkt mit dem gefundenen Wert übereinstimmt.

Die auffällig schwache Färbung der Kristalle, eigentlich ein Indiz für die Abwesenheit einer Chinonstruktur, tritt bei verschiedenen methylsubstituierten Benzindazolchinonen auf und scheint für diese Substanzklasse charakteristisch zu sein^{58,59,60,61,62}. Ein Vergleich der UV/VIS-Absorptionsmaxima des Cyclisierungsproduktes **72** mit 1-Methyl-1H-benzo[f]indazol-4,9-dion **73**⁶³ zeigt deutliche Verwandtschaft hinsichtlich der Lage und Stärke der Absorptionsmaxima (Tabelle 3.1).

⁵⁷ B. Eistert, H. Fink, T. Schulz, J. Riedlinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 750, 1-11

⁵⁸ H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 423-432

⁵⁹ L. F. Fieser, M. A. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 4081-4093

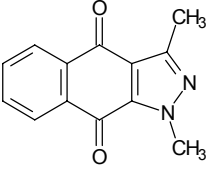
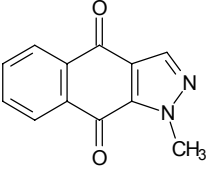
⁶⁰ T. Aoyama, T. Nakano, S. Nishigaki, T. Shioiri, *Heterocycles* **1990**, 30, 375-379

⁶¹ H. Brockmann, K. v. d. Merwe, A. Zeeck, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2555-2567

⁶² B. Eistert, H. Fink, A. Müller, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2403-2415

⁶³ R. Ott, E. Pinter, *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 713-729

Tabelle 3.1: UV/VIS-Absorptionsmaxima verschiedener Benzindazolchinone

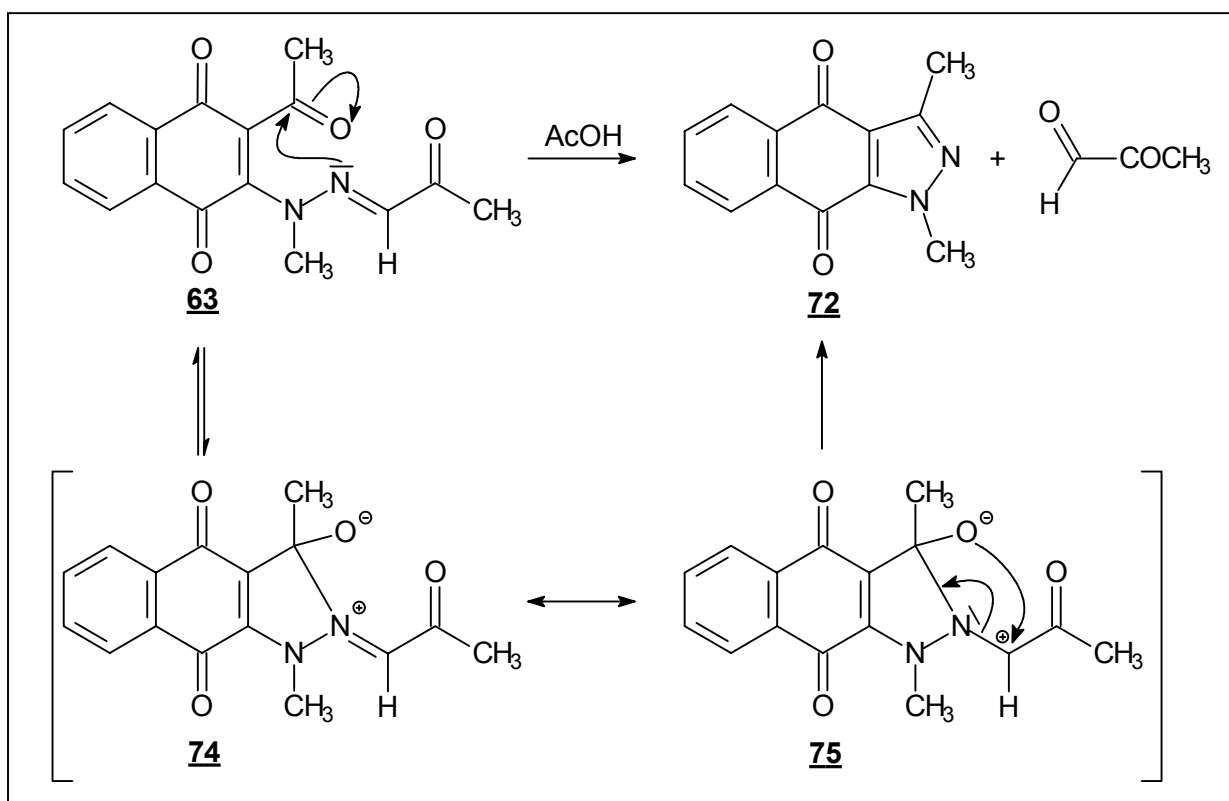
	Wellenlänge $\lambda_{\max}$ [nm] (log ϵ)			
 72	248 (5.69)	266 (4.25)	275 (4.30)	329 (3.89) ^a
 73	244 (4.31)		271 (4.14)	308 (3.76) ^b
	245	264 (sh)	271	318 ^c

Die Spektren wurden in a) Dichlormethan, b) Ethanol⁶³, c) Methanol⁶³ aufgenommen.

Demzufolge kann die schwache Färbung der vorliegenden Substanz als weitere Bestätigung für die Benzindazolchinonstruktur **72** angesehen werden.

3.1.3.2.2 Überlegungen zum Bildungsweg von **72**

Durch den Verlust von Methylglyoxal bildet sich aus dem N-Addukt **63** das Benzindazolchinon **72**. Dabei entsteht eine neue C=N-Bindung unter Beteiligung der Acetylgruppe des Chinons. Formal handelt es sich demnach bei dieser Cyclisierung um einen intramolekularen Austausch der Carbonylkomponente im Hydrazonaddukt **63**.



Schema 3.9: Bildung des Benzindazolchinons **72** via „Transhydrazonisierung“

Intermolekulare Austauschreaktionen dieser Art sind bereits in der Literatur beschrieben worden⁶⁴. Ähnlich der Alkoholyse (Umesterung) von Carbonsäureestern, die unter dem katalytischen Einfluß von Mineralsäuren schon bei Raumtemperatur stattfindet⁶⁵, kann in Gemischen von Monoalkylhydrazonen mit Aldehyden oder Ketonen eine

⁶⁴ G. R. Newkome, D. L. Fishel, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 677-681

⁶⁵ H. Beyer, W. Walter, W. Francke, *Lehrbuch der organischen Chemie*, 23. Aufl., S. Hirzel Verlag Stuttgart-Leipzig **1998**, S. 275

„Transhydrazonisierung“ erfolgen. Nach *Ioffe*⁶⁶ wird ein solcher Vorgang durch Zugabe von Ketonen bereits bei mildem Erwärmen in Anwesenheit von AlCl_3 oder Spuren von Schwefelsäure ausgelöst. Die dabei ablaufende Reaktion wurde von *Gautier* eingehend diskutiert⁶⁷. Übertragen auf die bei der Bildung von **72** erfolgte intramolekulare Transhydrazonisierung ist der in Schema 3.9 vorgeschlagene Verlauf möglich.

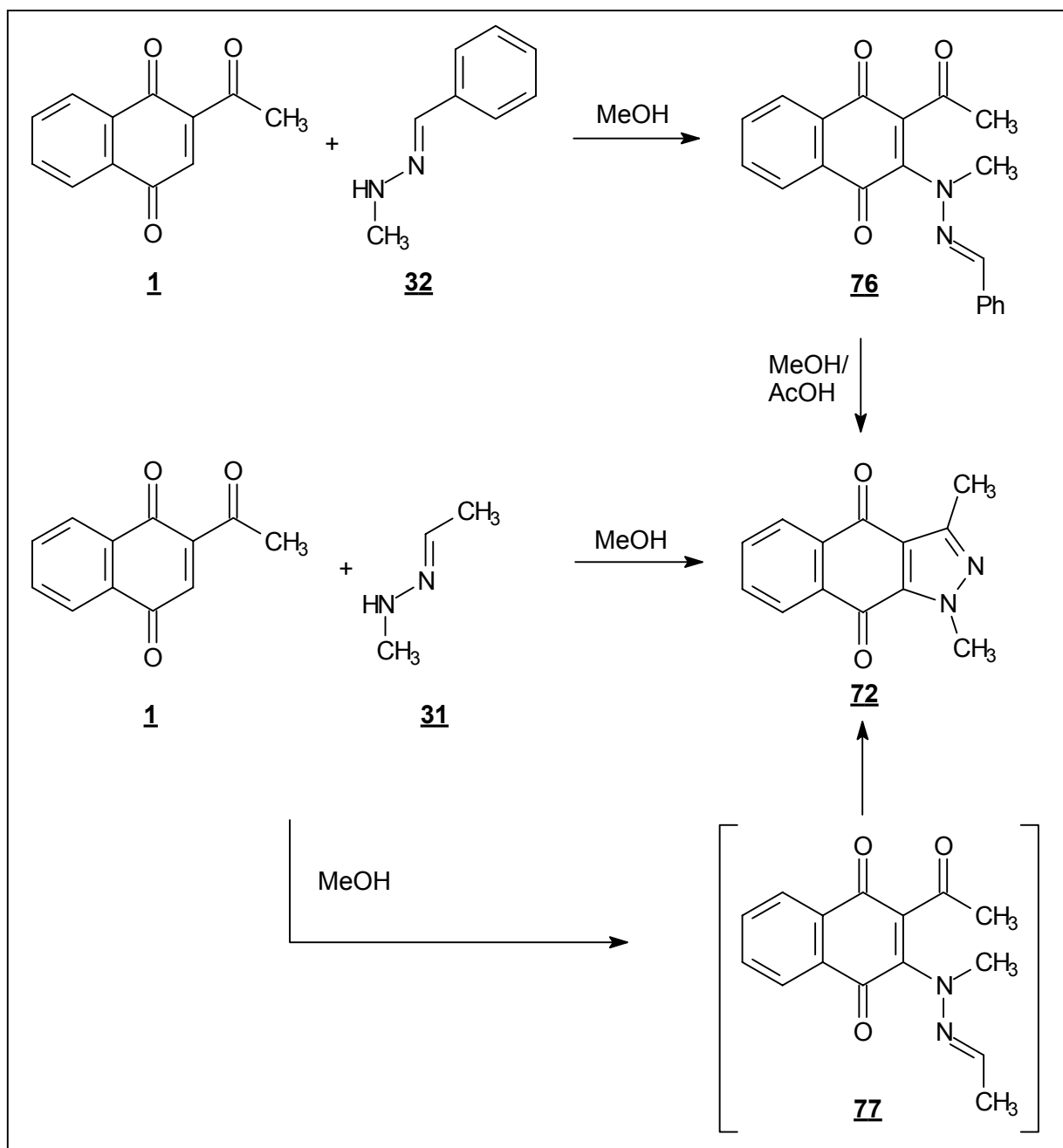
Der bei dieser Reaktion beobachtete essigsäurekatalysierte, intramolekulare Hydrazonaustausch wurde offenbar bisher noch nicht beschrieben. Das Benzindazolchinon **72** entsteht in ausgezeichneter Ausbeute, was ebenfalls häufig bei Hydrazonaustauschreaktionen beobachtet wird⁶⁴.

3.1.4 Umsetzung mit Acetaldehydmethylhydrazon 31 und Benzaldehydmethylhydrazon 32

In weiteren Versuchen wurde 2-Acetylnaphthochinon **1** mit Acetaldehydmethylhydrazon **31** und Benzaldehydmethylhydrazon **32** umgesetzt. Letzteres ergab analog **63** das N-Chinonaddukt **76**, wobei sich die Ausbeute (75%) deutlich verbesserte (Schema 3.10). Die Bildung von 2-Acetyl-1,4-dihydroxynaphthalin konnte nicht beobachtet werden. Unter Luftabschluß verringerte sich die Ausbeute erheblich, was in diesem Fall für eine Luftoxidation des Primäradduktes spricht. Erwartungsgemäß konnte **76** in essigsaurer Lösung ebenfalls zu **72** cyclisiert werden, was den im vorigen Kapitel diskutierten Bildungsweg bestätigt.

⁶⁶ B. V. Ioffe, *Z. Chem.* **1980**, 20, 167-172

⁶⁷ J. G. Gautier, J. Renault, C. Fauran, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2738-2741



Schema 3.10: Umsetzung von 2-Acetylnaphthochinon **1** mit Benzaldehydethylhydrazon **32** und Acetaldehydethylhydrazon **31**

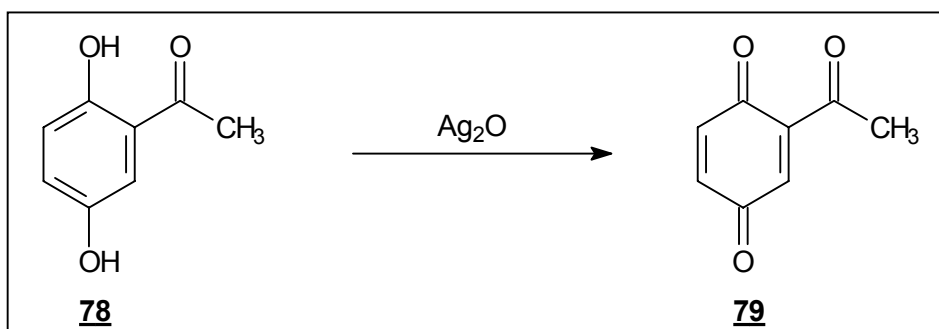
Bei der Umsetzung von Acetaldehydethylhydrazon **31** mit **1** entstanden dagegen je nach Wahl der Reaktionsbedingungen zahlreiche nicht isolierbare Produkte, die auf Konkurrenzreaktionen hindeuten. Verwendete man Methanol als Lösungsmittel, konnte jedoch nach 20 min ein Niederschlag isoliert werden, der nach Reinigung und Umkristallisation ebenfalls als Benzindazolchinon **72** identifiziert werden konnte. In diesem

Fall hat offenbar ein Austausch der Hydrazongruppe „in situ“ ohne Säurekatalyse stattgefunden, so daß das N-Addukt **77** nicht zu beobachten war.

3.2 Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 2-Acetyl-1,4-benzochinon

3.2.1 Darstellung von 2-Acetyl-1,4-benzochinon 79

Die Darstellung von 2-Acetyl-1,4-benzochinon **79** erfolgte durch Oxidation von 2,5-Dihydroxyacetophenon **78** in Aceton mit einem sechsfachen Silber(I)oxid-Überschuß⁶⁸. Aufgrund seiner mangelnden Stabilität wurde stets das frisch hergestellte Chinon **79** umgesetzt.



Schema 3.11: Darstellung des 2-Acetyl-1,4-benzochinons **79**

3.2.2 Umsetzung des Chinons 79 mit Methylhydrazonopropanon 23

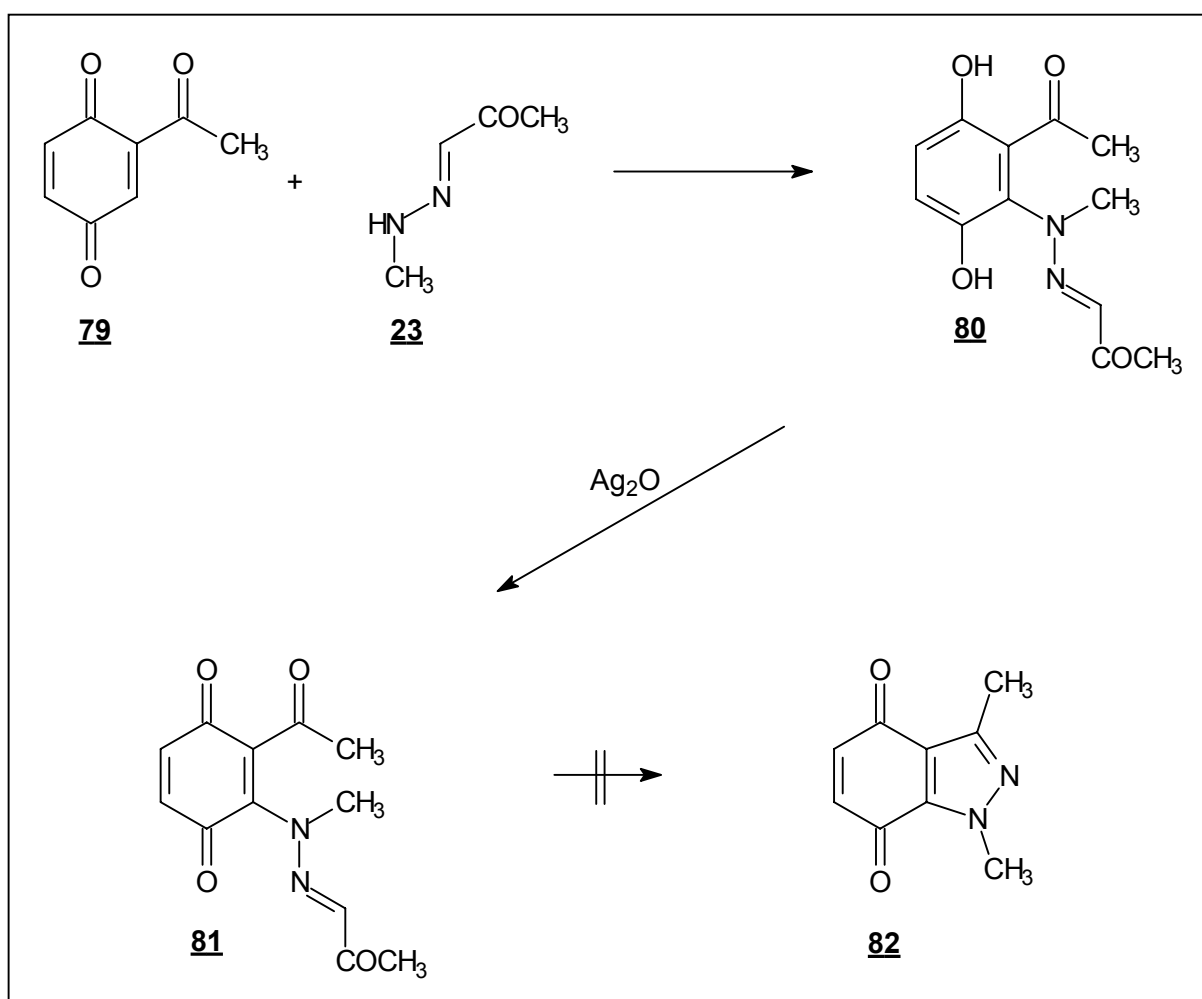
Durch Umsetzung von 2-Acetylbenzochinon **79** mit den in Kapitel 3.1 eingesetzten Hydrazonen sollte geklärt werden, ob analoge Additions- und Cyclisierungsprodukte wie bei der Reaktion mit 2-Acetylnaphthochinon **1** gebildet werden.

Die Verwendung von Formaldehyddimethylhydrazon **28** ergab keine isolierbaren Produkte. Der Reaktionsansatz färbte sich in kurzer Zeit dunkel und eine dünnschichtchromatographische Kontrolle bestätigte die vollständige Zersetzung der Edukte. Trotz Eiskühlung und Schutzgasatmosphäre konnte keine Veränderung des Reaktionsverlaufs erzielt werden.

⁶⁸ U. Herweg-Wahl, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* 1988

Bei der Umsetzung des Acetylbenzochinons **79** mit Methylhydrazonopropanon **23** bei Raumtemperatur kristallisierte dagegen nach anfänglicher Rotfärbung des Reaktionsansatzes eine hellgelbe Substanz aus, die als Additionsprodukt **80** identifiziert wurde (Schema 3.12). Ein N=CH-Signal bei 6.74 ppm (CDCl_3) sowie das Fehlen eines NH-Signals im ^1H -Kernresonanzspektrum bzw. einer dementsprechenden Valenzbande im IR-Spektrum deutet wiederum auf die Entstehung eines N-Adduktes hin. Durch Rühren mit Silber(I)oxid in Aceton konnte **80** erfolgreich in das Chinonaddukt **81** überführt werden. Dünnschichtchromatographische Vergleiche mit **81** ergaben, daß die bei der Umsetzung beobachtete Rotfärbung des Reaktionsansatzes auf dieses Chinonaddukt zurückzuführen ist. Der Anteil des oxidierten Adduktes in der Mutterlauge war jedoch verhältnismäßig gering und konnte nicht isoliert werden.

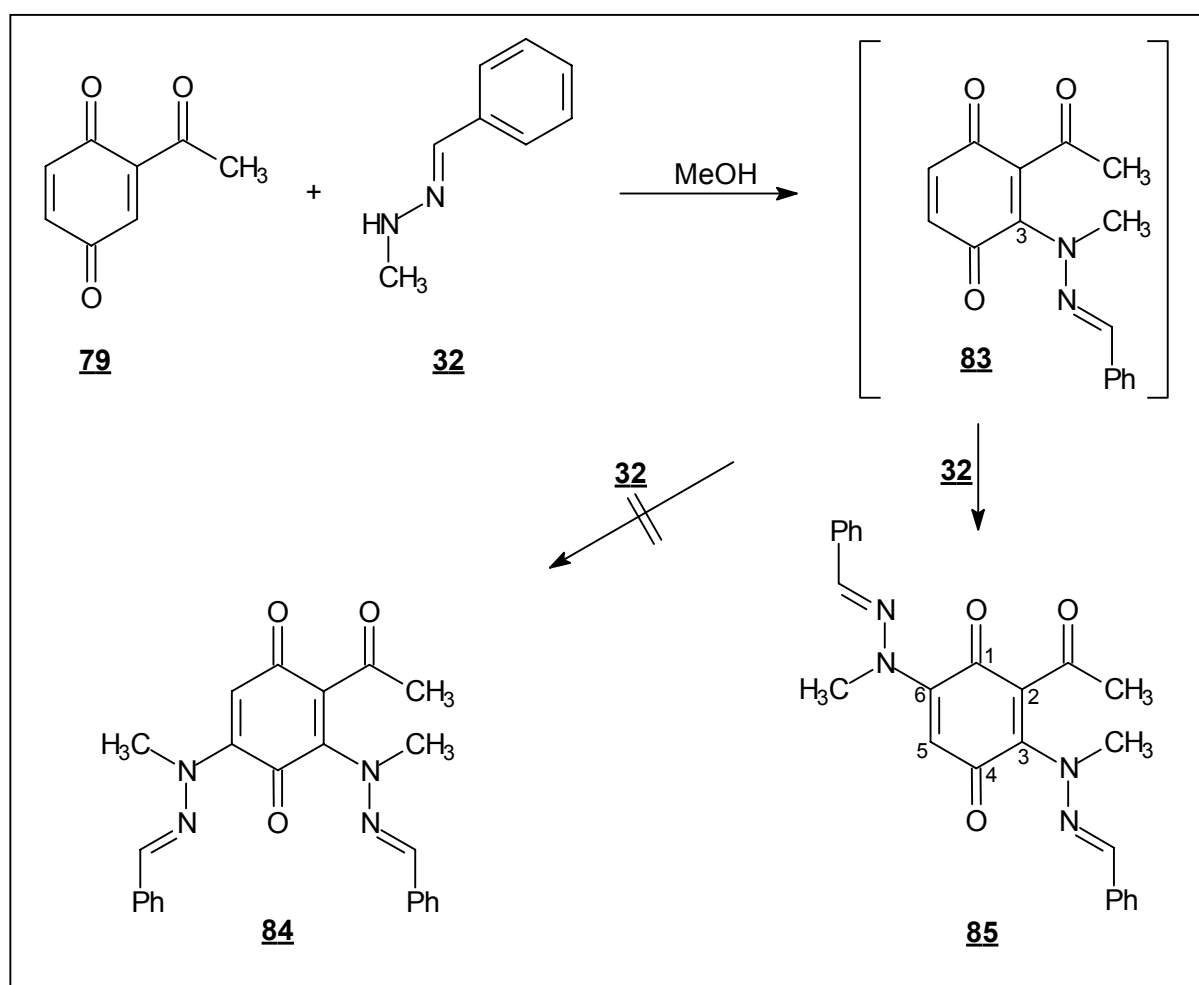
Versuche, Chinonaddukt **81** unter Essigsäurekatalyse in das Indazolchinon **82** zu überführen, schlugen wegen der Bildung zahlreicher Nebenprodukte fehl.



Schema 3.12: Darstellung des N-Adduktes **80** und Cyclisierungsversuch zum Indazolchinon **82**

3.2.3 Umsetzung des Acetylbenzochinons **79** mit Benzaldehydmethylhydrazon **32**

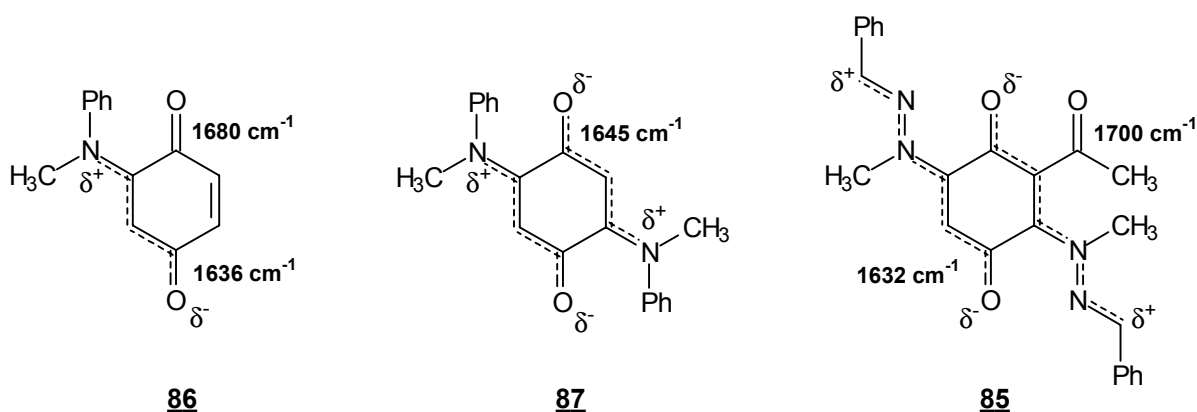
Tropfte man Benzaldehydmethylhydrazon **32** bei Raumtemperatur zu einer äquimolaren Menge 2-Acetylbenzochinon **79** in Methanol, so trat augenblicklich eine tiefviolette Färbung auf, die innerhalb kurzer Zeit in eine Braunfärbung überging. Zur Kristallisation wurde der Ansatz ins Eisfach gestellt und nach weiteren 30 min konnte ein dunkler Niederschlag abfiltriert werden, der als zweifach substituiertes Chinonaddukt **85** identifiziert wurde.



Schema 3.13: Umsetzung des Acetylbenzochinons **79** mit Benzaldehydmethylhydrazon **32**

3.2.3.1 Strukturaufklärung des Bisadduktes 85

Ein charakteristisches Merkmal von **85** ist das Fehlen der Chinoncarbonyl-Valenzbande bei ca. 1670 cm^{-1} im IR-Spektrum, die bei den bisher beschriebenen Mono-N-Addukten immer anzutreffen war. *Dähne* und *Leupold*⁶⁹ erklären diese Erscheinung bei bis-aminosubstituierten Benzochinonen über Konjugationseffekte der Aminosubstituenten mit den vinylogenen Carbonylgruppen: während die Signale der Carbonylgruppen im 2,5-diaminosubstituierten *p*-Benzochinon **87** durch die Bildung einer „Polymethinstruktur“ zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben sind, besitzt das monosubstituierte Derivat **86** neben der Polymethinpartialstruktur eine „Polyenstruktur“, die in Chinonen erfahrungsgemäß bei $1660\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$ zur Resonanz kommt.



So wird verständlich, daß lediglich in den monosubstituierten Chinonaddukten die C=O-Valenzschwingung bei 1670 cm^{-1} registriert wird. Wie anhand der IR-Daten von **85** zu erkennen ist, läßt sich dieses Prinzip auf die Hydrazinochinonaddukte dieser Arbeit übertragen. Die zweite Carbonylvalenzschwingungsbande des doppelt substituierten Chinons **85** liegt im Bereich der C=C- bzw. C=N-Streckschwingungen und kann daher nicht eindeutig zugeordnet werden.

Im Gegensatz zu Beobachtungen von *Schäfer* und *Aguado* bei aminosubstituierten Acetylbenzochinonen^{70,71} ist die Acetylgruppe von **85** nicht in das konjugierte System eingebunden, erkennbar an der Resonanzlage der CO-Schwingung bei 1700 cm^{-1} .

⁶⁹ S. Dähne, D. Leupold, *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 525-531

⁷⁰ W. Schäfer, A. Aguado, *Tetrahedron* **1973**, 29, 2881-2887

⁷¹ W. Schäfer, H. Schlude, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 44, 4307-4312

Die Absorptionsmaxima des UV/VIS-Spektrums von **85** liegen mit 313 bzw. 453 nm im Absorptionsbereich anderer bekannter bisaminosubstituierter Acetylbenzochinone^{70,72}.

Infolge der unsymmetrischen Substitution, die durch die Acetylgruppe bedingt ist, treten im ¹H-NMR-Spektrum von **85** jeweils doppelte Signalsätze für die Hydrazongruppen auf.

Ein definitiver Beweis für die 3,6-Substitution (**85**) konnte mit Hilfe der vorliegenden spektroskopischen Daten nicht gefunden und folglich eine 3,5-Substitution (**84**) nicht ausgeschlossen werden. Vieles spricht jedoch für den ersten Fall: nach dem Primärangriff an der C-3-Position des Chinons, die infolge des Elektronenzuges der Acetylgruppe und des Chinonkohlenstoffs die elektrophilste Stelle des Chinons verkörpert, steht für eine Zweitreaktion sowohl C-5 als auch C-6 zur Verfügung. Letztgenannte Position wird durch Konjugation mit der C-4-Carbonylgruppe stark aktiviert und stellt daher ebenfalls ein elektrophiles Zentrum dar. Im Gegensatz dazu wird der Chinonkohlenstoff C-1 in ein vinyloges Amid eingebunden und verursacht nur einen schwachen Elektronenzug in Richtung C-5. Eine Reaktion an dieser Stelle sollte daher unwahrscheinlich sein. Mit Hilfe quantenchemischer Berechnungen konnte bereits in früheren Untersuchungen eine 3,6-Substitution als die favorisierte Variante bestimmt werden⁶⁹.

Ein röntgenkristallographischer Strukturbeweis für die para-Stellung der beiden Aminosubstituenten in solchen, aus der Reaktion von Aminen mit Chinonen resultierenden Bisaddukten, wurde erst in den letzten Jahren erbracht^{73,74}. Neben den in Schema 3.14 dargestellten Bis(ethylenimino)-1,4-benzochinonderivaten **91** und **92** belegen weitere Untersuchungen mit Azetidin⁷⁵, Pyrrolidin⁷⁶, Piperidin⁷⁶ und Hexamethylenimin⁷⁵, daß der Zweitangriff dieser Amine ausschließlich in *p*-Stellung zum monosubstituierten Benzochinons erfolgt.

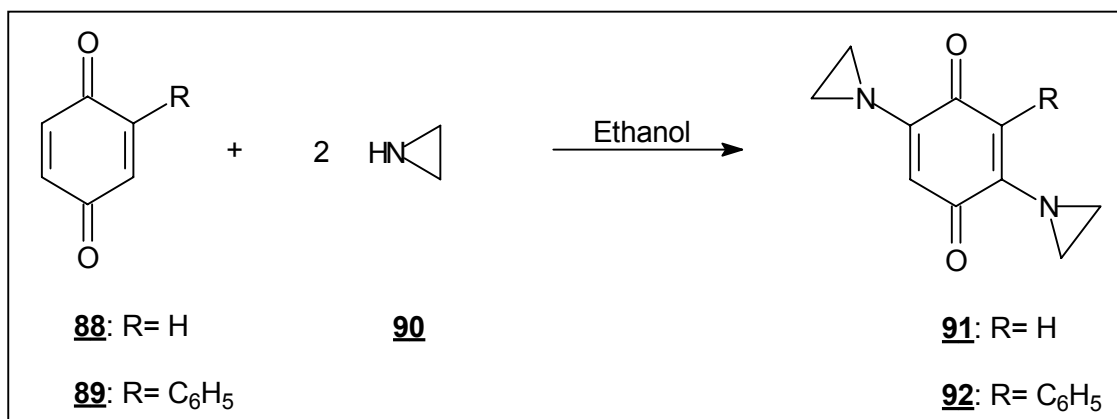
⁷² H. Yeo, J. Kim, *Phytochemistry* **1997**, 46, 1103-1105

⁷³ T. Ito, T. Sakurai, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1973**, 29, 1594-1603

⁷⁴ R. H. J. Hargreaves, S. P. Mayalarp, J. Butler, M. Lee, W. T. Pennington, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1997**, 53, 749-751

⁷⁵ M. P. du Plessis, R. G. F. Giles, L. R. Nassimbeni, *South Afr. J. Chem.* **1981**, 34, 23-27

⁷⁶ R. F. Giles, L. R. Nassimbeni, J. C. van Niekerk, *South Afr. J. Chem.* **1979**, 32, 107-110



Schema 3.14: Darstellung einiger Chinonaddukte mit *p*-ständigen Aminosubstituenten

Dies bestätigt die theoretischen Überlegungen zur Elektrophilie der verschiedenen Positionen substituierter Chinone. Folglich kann auch im vorliegenden Bisaddukt davon ausgegangen werden, daß ein Zweitangriff des Hydrazons zur Struktur **85** führte.

Obwohl es theoretisch möglich sein sollte, die Reaktion durch Variation der Mengenverhältnisse der Edukte zugunsten des Monoadduktes zu beeinflussen, konnte trotz eines starken Chinonüberschusses nicht das einfach substituierte Chinonaddukt isoliert werden.

3.2.4 Diskussion der Versuchsergebnisse

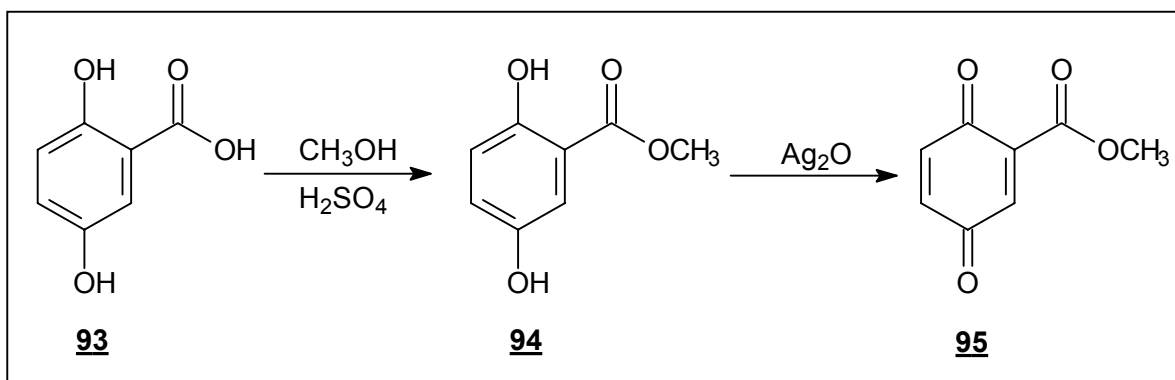
Eine mögliche Erklärung für das komplexe Reaktionsverhalten liegt in der Natur des verwendeten Chinons. Während der ankondensierte Phenylring beim 2-Acetylnaphthochinon **1** die Reaktivität des gesamten Chinons abschwächt und lediglich eine elektrophile Position (C-3) am Chinongerüst zur Verfügung steht, kann das 2-Acetylbenzochinon **79** zusätzlich an C-5 bzw. C-6 nucleophil angegriffen werden, was durch das Auftreten des Bisadduktes **85** bestätigt wird. Die Gefahr einer Mehrfachaddition, die nicht nur auf das Hydrazone beschränkt ist, scheint daher beim 2-Acetylbenzochinon besonders groß zu sein. Folglich wird ein Ringschluß zum Benzindazolchinon nur im Falle der 2-Acetylnaphthochinonaddukte **63** und **76** beobachtet, das 2-Acetylbenzochinonaddukt **81** unterliegt beim Cyclisierungsversuch in saurer Lösung unkontrollierbaren Nebenreaktionen die den Nachweis einer Indazolbildung unmöglich machen.

3.3 Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon

Ein weiteres Benzochinonderivat wurde schon 1968 von *Allen* und *Weiss* als Chinonkomponente im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion eingesetzt⁷⁷. Das 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** zeichnet sich wie die zuvor beschriebenen 2-Acetylchinone durch eine besonders starke Elektrophilie in 3-Stellung aus. Diese wird auf den -M-Effekt der Methoxycarbonylgruppe zurückgeführt⁷⁸. Dennoch wurde bei der Umsetzung dieses „aktivierten“ Chinons mit Enaminen keine Mehrfachaddition beobachtet³, was für unsere Untersuchungen von Vorteil sein sollte.

3.3.1 Darstellung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons **95**

Zur Darstellung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons **95** wurde Gentisinsäure (2,6-Dihydroxybenzoesäure) **93** in schwefelsaurer methanolischer Lösung zu **94** verestert und anschließend mit Silber(I)oxid in abs. Benzol in das Chinon **95** überführt⁷⁸.



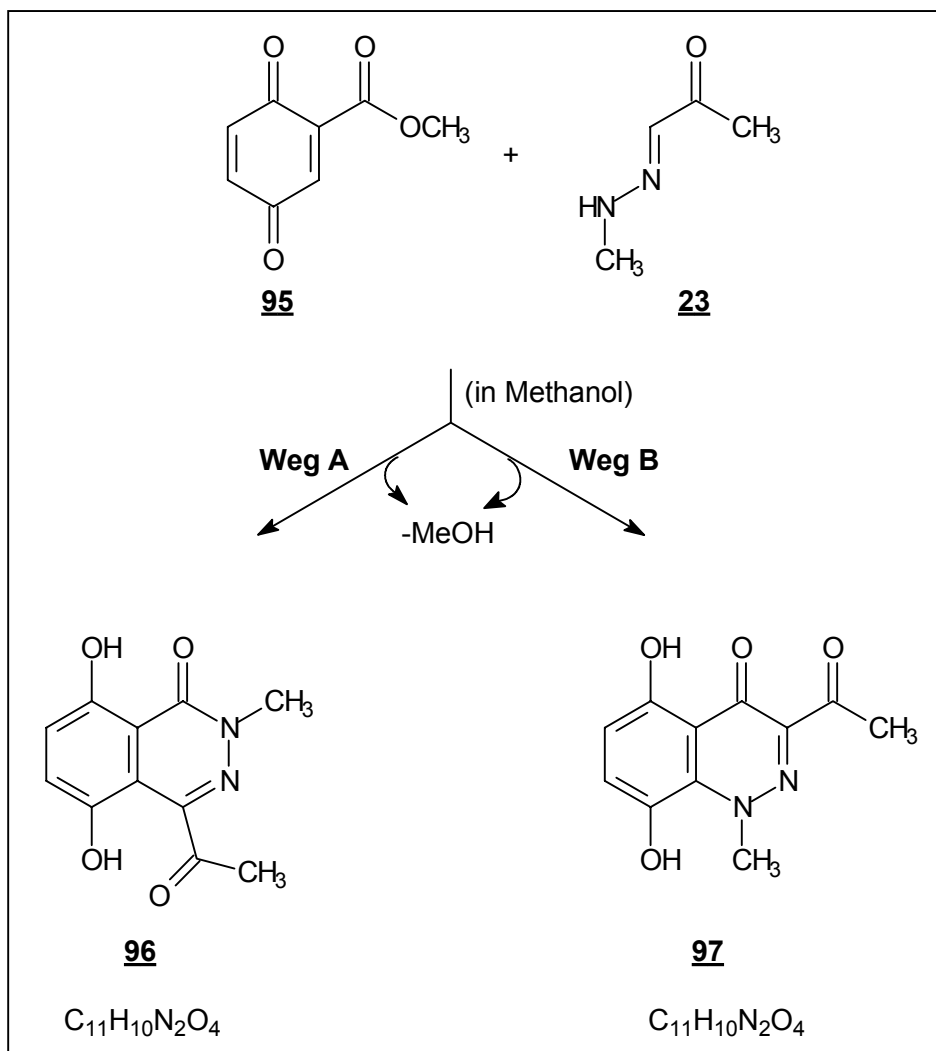
Schema 3.15: Darstellung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons **95**

⁷⁷ G. R. Allen, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 198-200

⁷⁸ S. Engel, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**

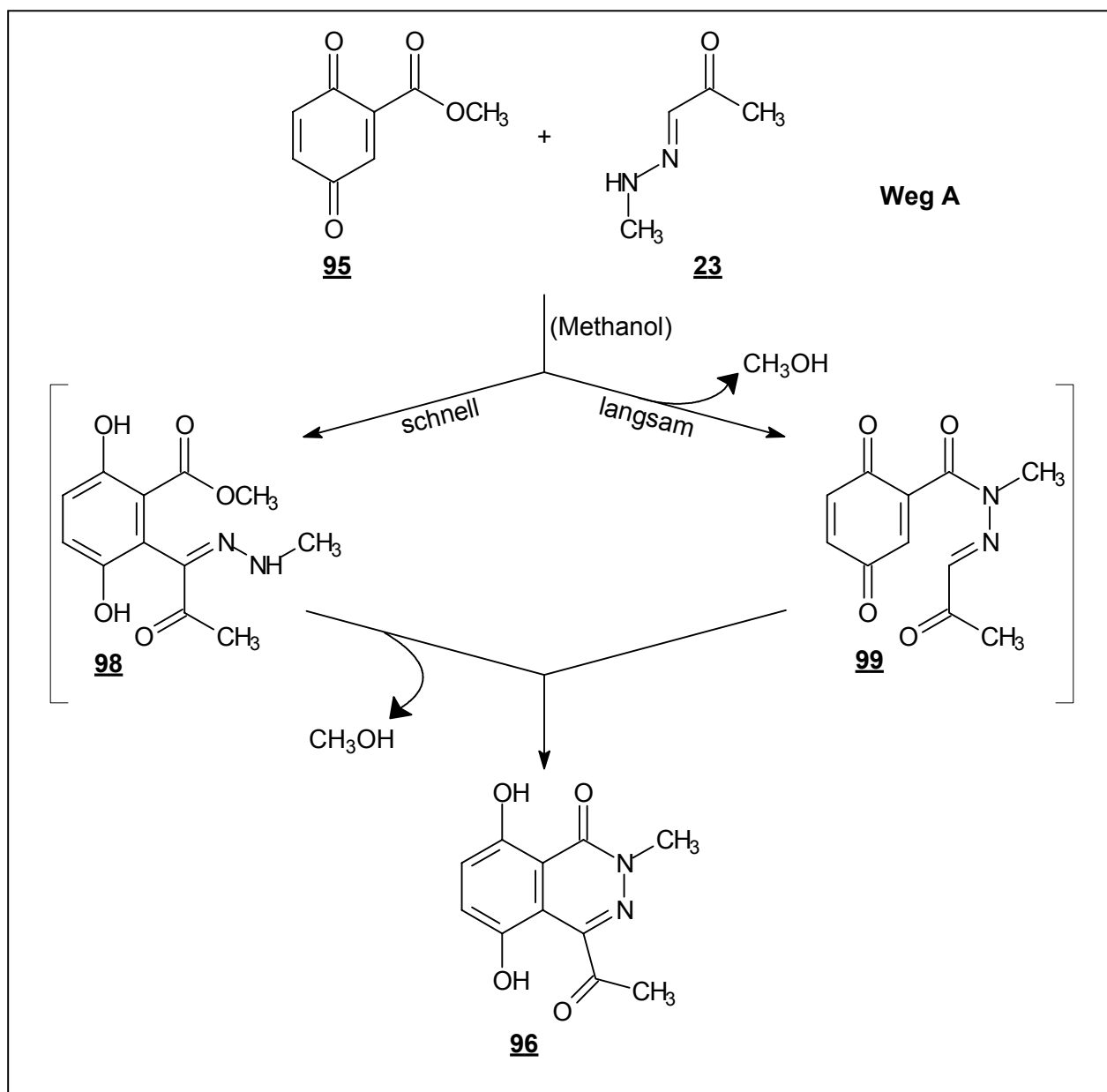
3.3.2 Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons **95** mit 1-Methylhydrazonopropan-2-on **23** in Methanol

Bei der Umsetzung von Chinon **95** mit einem 1.7-fachen Überschuß Aza-Enamin **23** in Methanol konnte nach 8 h Reaktionszeit ein orangefarbener watteartiger Niederschlag abfiltriert werden. Hierbei handelte es sich entgegen den bisherigen Beobachtungen weder um das erwartete N- bzw. C-Addukt noch um ein doppelt substituiertes Chinonaddukt. Vielmehr belegen die vorliegenden spektroskopischen Untersuchungen, daß unter Verlust von Methanol entweder das Phthalazinderivat **96** oder das Cinnolinderivat **97** entstanden sein muß:



Schema 3.16: Mögliche Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von **95** mit Methylhydrazonopropanon **23**

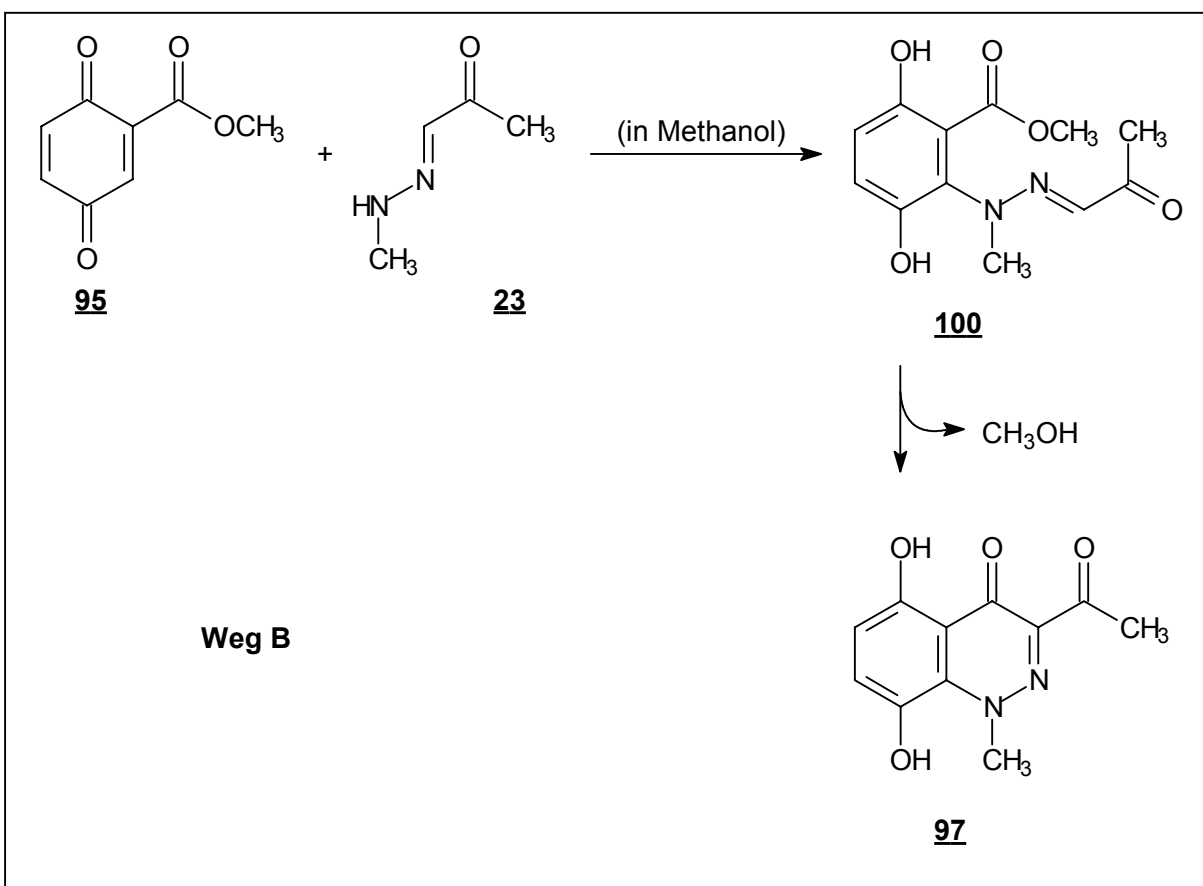
Die Bildung des Phthalazinderivates **96** (Weg A, Schema 3.17) kann über eine Michael-Addition des Aza-Enamins **23** an das Chinon mit Bildung des Hydrochinon-C-Adduktes **98** und anschließender Hydrazinolyse unter Methanolabspaltung zum cyclischen Hydrazon **96** erklärt werden.



Schema 3.17: **Weg A** – Bildung des C-Adduktes 4-Acetyl-5,8-dihydroxy-2-methyl-2H-phthalazin-1-on **96**

Die alternative Bildung von **96** durch primäre Hydrazinolyse über das Zwischenprodukt **99** sollte mehr oder weniger ausgeschlossen sein, da die Amidstruktur von **99** die Nucleophilie im Enaminteil so stark vermindert, daß eine nachfolgende Michael-Addition nicht mehr möglich sein dürfte. Darüber hinaus spricht die hohe Reaktivität des C-3-Chinonkohlenstoffs von **95** für die „schnelle“ nucleophile Addition des Hydrazons zum C-Addukt **98**, so daß der alternative Weg lediglich eine untergeordnete Rolle spielen dürfte.

Das isomere Cinnolinderivat **97** setzt andererseits die Bildung eines N-Adduktes **100** voraus. In einem weiteren Schritt kann wiederum unter Abspaltung von Methanol eine Cyclisierung erfolgen (Weg B, Schema 3.18).



Schema 3.18: Weg B – Bildung des N-Adduktes: Cinnolinderivat **97**

Durch die Auswertung der spektroskopischen Daten, auf die im folgenden näher eingegangen werden soll, war es möglich, das Vorliegen des über Weg A gebildeten Phthalazins **96** zu belegen.

3.3.2.1 Strukturaufklärung des Phthalazinderivates **96**

Die Konstitutionsisomere **96** und **97** sind grundsätzlich nicht über die Interpretation des Massen- und IR-Spektrums zu unterscheiden. Zwar deuten die beiden ausgeprägten CO-Valenzbanden des IR-Spektrums bei 1674 und 1650 cm^{-1} auf chemisch verschiedene Carbonylgruppen hin und sind daher gut mit dem Phthalazinderivat **96** in Einklang zu bringen, da jedoch eine der beiden vinylogenen Amid-Carbonylgruppen des Cinnolinderivates **97** über eine Wasserstoffbrücke chelatisiert ist, kann die Verschiebung auch auf diesen Effekt zurückzuführen sein. Ein Ausschluß der Struktur **97** ist daher auf diese Weise nicht möglich.

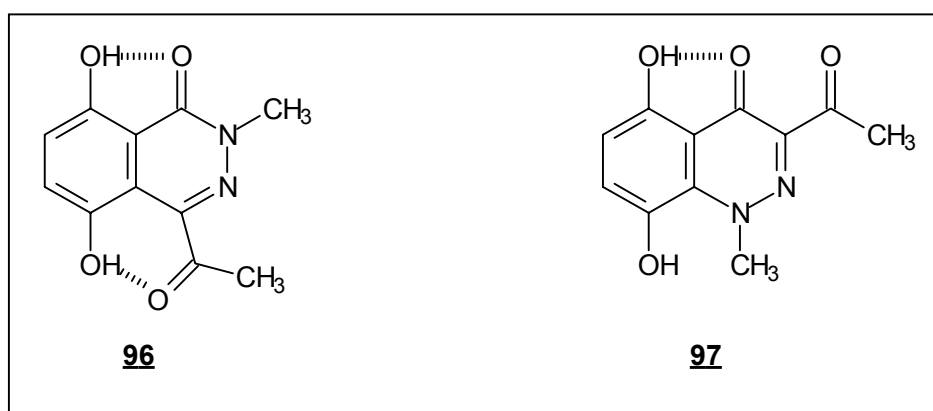
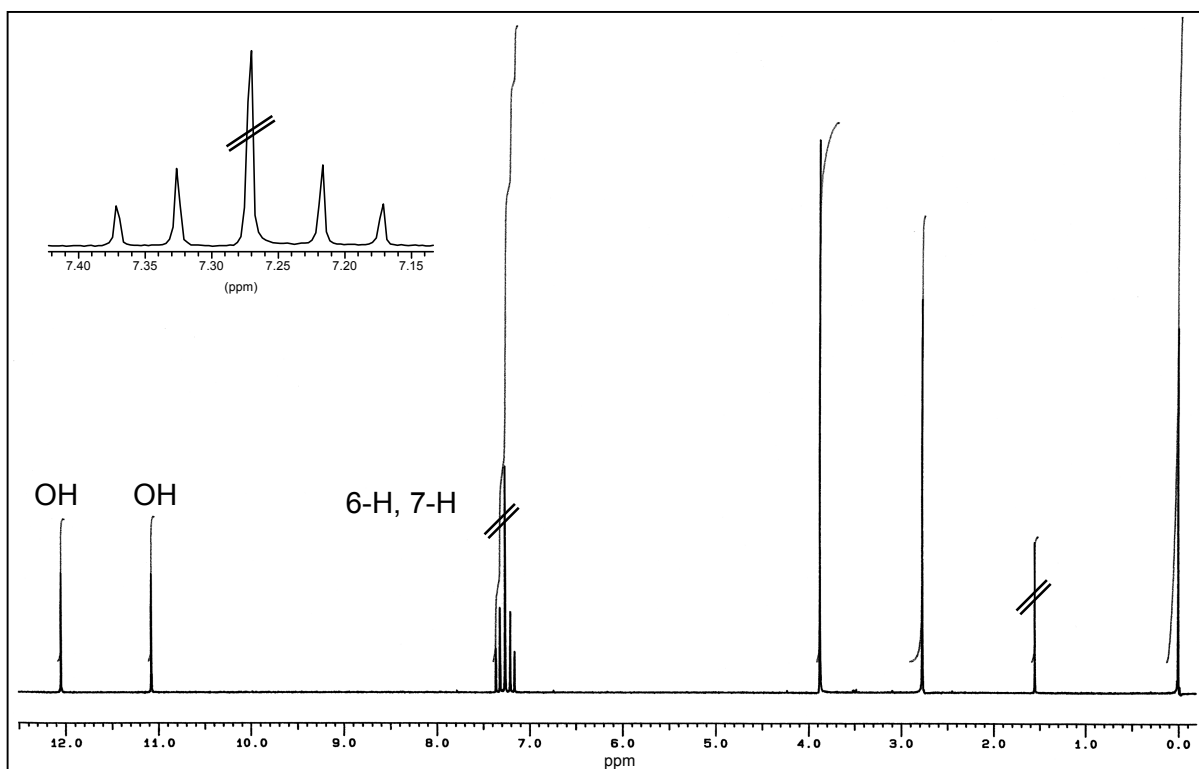
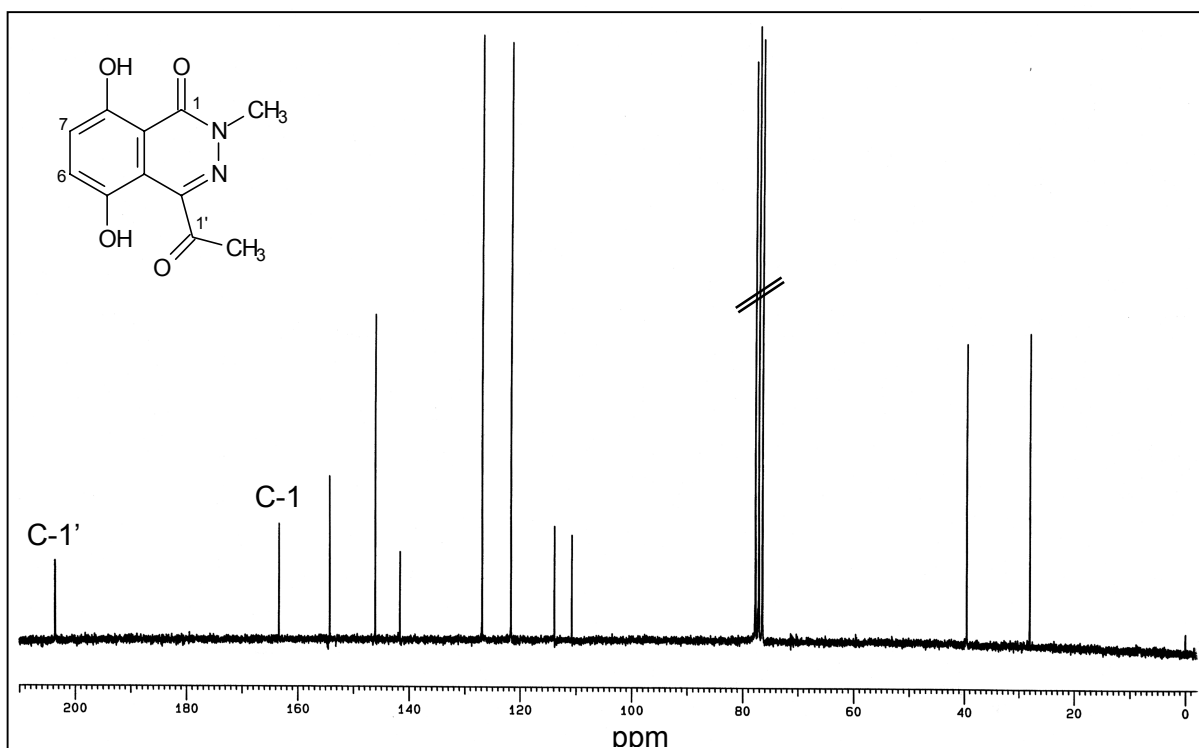


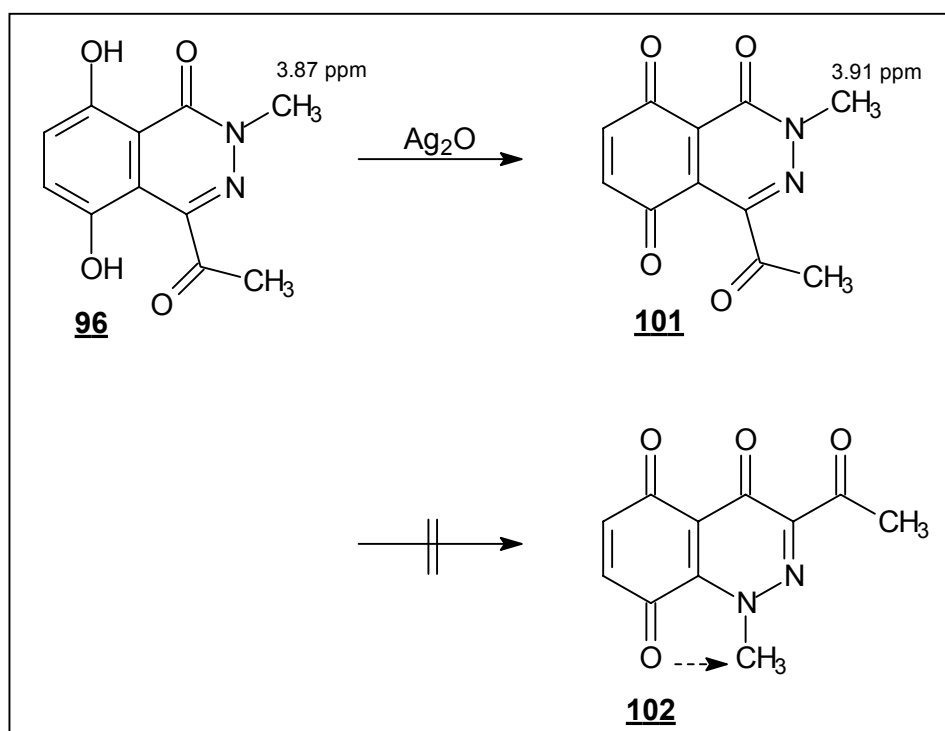
Abb. 3.2: Vergleich der Isomere **96** und **97**

Mit Hilfe des ^1H -NMR- und des ^{13}C -NMR-Spektrums konnte letztendlich das über **Weg A** gebildete Phthalazin **96** belegt werden: neben den beiden Singulettsignalen der Methylgruppen läßt das ^1H -NMR-Spektrum die zum AB-System aufgespaltenen Resonanzsignale der aromatischen Protonen erkennen (Abb. 3.3). Besonders auffällig sind die im tiefen Feld liegenden Signale der beiden Hydroxylprotonen. Die Lage dieser mit D_2O austauschbaren Singulettsignale bei 12.04 und 11.07 ppm macht deutlich, daß beide OH-Gruppen über Wasserstoffbrücken chelatisiert sind. Da nur Struktur **96** die Möglichkeit besitzt, zwei Wasserstoffbrücken auszubilden, spricht das ^1H -NMR-Spektrum für das Phthalazinderivat.

Abb. 3.3: ¹H-NMR-Spektrum von **96** (200 MHz, CDCl₃)Abb. 3.4: ¹³C-NMR-Spektrum von **96** (50 MHz, CDCl₃)

Noch deutlicher wird der Unterschied der möglichen Isomere bei der Betrachtung des ^{13}C -NMR-Spektrums (Abb. 3.4). Das Cinnolinderivat **97** besitzt zwei charakteristische Carbonylkohlenstoffe, die jeweils in ein aza-vinyloges Amid eingebunden sind. Folglich wären zwei Signale mit sehr ähnlicher chemischer Verschiebung im Bereich 168-170 ppm zu erwarten. Diese Überlegungen sind nicht in Einklang mit den tatsächlichen Signallagen im Spektrum zu bringen. Vielmehr kommen die Carbonylkohlenstoffe bei 203.5 und 163.3 ppm zur Resonanz, wobei letztgenanntes Signal im Bereich von Amidgruppen (155-184 ppm⁷⁹) liegt. Das zum tieferen Feld verschobene Signal bei 203.5 ppm wird im Protonen-gekoppelten Spektrum zum Quartett ($^2J_{\text{C,H}} = 6 \text{ Hz}$) aufgespalten und kann so der COCH_3 -Gruppe von **96** zugeordnet werden.

Eine weitere Differenzierung gelang durch die spektroskopische Untersuchung des durch Oxidation von **96** gewonnenen 4-Acetyl-2-methyl-2H-phthalazin-1,5,8-trions **101** (Schema 3.19).



Schema 3.19: Oxidation von **96**

Da das N-CH_3 -Signal beim Übergang vom Hydrochinon zum Chinon keine Tieffeldverschiebung durch den Anisotropieeffekt der durch Oxidation entstandenen Chinon-

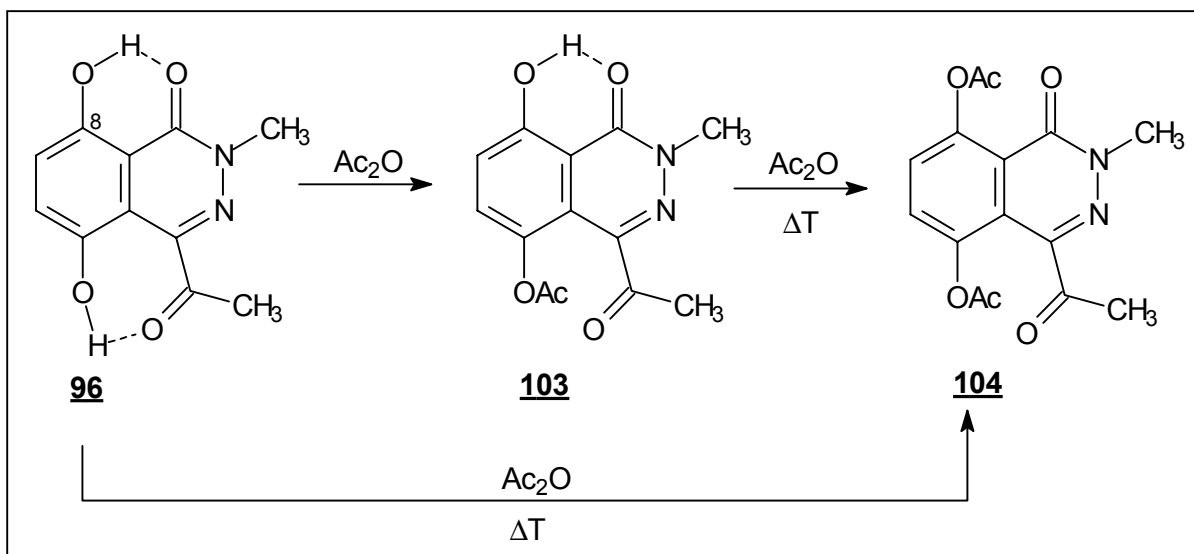
⁷⁹ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York **1995**

carbonylgruppe erfährt, kann das Cinnolinderivat **97** bzw. das Oxidationsprodukt **102**, dessen N-CH₃-Gruppe in unmittelbarer Nähe zu dieser C=O-Funktion liegt, ausgeschlossen werden. Im Gegensatz dazu ist die unveränderte Signallage der Methylgruppe gut in Einklang mit **96** bzw. **101** zubringen.

Die Sicherstellung der Struktur **96** wurde zusätzlich durch die Röntgenstrukturanalyse eines Folgeproduktes gewährleistet (siehe Kapitel 5.1.1.1, Seite 153 ff.).

3.3.2.2 Umsetzung von **96** mit Acetanhydrid

Die Behandlung des Phthalazins **96** mit Acetanhydrid führte zu gut isolierbaren Acetylderivaten. Dabei bildete sich unter milden Reaktionsbedingungen (20°C) lediglich das Monoacetylderivat **103**, während durch längeres Erhitzen ein doppelt acetyliertes Produkt **104** erhalten wurde (Schema 3.20).



Schema 3.20: Acetylierung von **96**

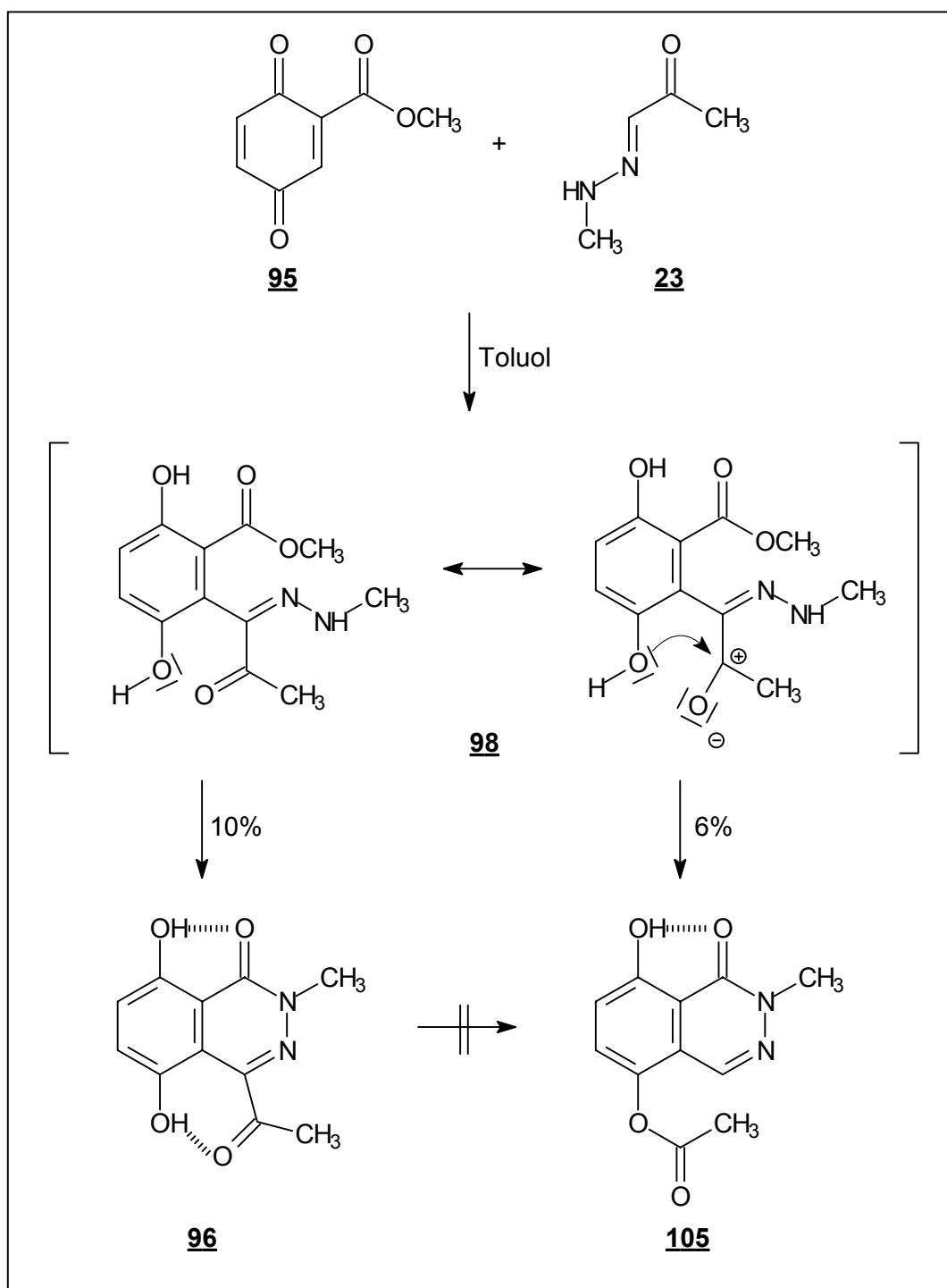
Durch Erhitzen in Acetanhydrid konnte **103** ebenfalls in **104** überführt werden. Offensichtlich ist die Wasserstoffbrückenbindung der OH-Gruppe an C-8 wesentlich stärker ausgeprägt, so daß eine Reaktion an dieser Position erst durch Wärmezufuhr ermöglicht wird.

3.3.3 Umsetzung von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** und Methylhydrazonopropanon **23** in Toluol zu 8-Hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-phthalazin-5-yl acetat **105**

Bei der Umsetzung von Methoxycarbonylbenzochinon mit Hydrazon **23** in Toluol konnte wiederum - ähnlich der Umsetzung in Methanol - eine orange Färbung des Reaktionsgemisches beobachtet werden, was die Bildung des Phthalazins **96** erwarten lässt. In diesem Versuch entstand jedoch ein Niederschlag, der sich sowohl aus orangefarbenen als auch aus farblosen nadelartigen Kristallen zusammensetzte. Mit Hilfe eines dünnschichtchromatographischen Vergleichs wurden die farbigen Kristalle dem bereits bekannten Phthalazin **96** zugeordnet, bestätigt durch einen übereinstimmenden Mischschmelzpunkt. Nach Umkristallisieren konnten die farblosen Kristalle in 6%iger Ausbeute isoliert werden.

Der Molpeak und die Ergebnisse der Elementaranalyse sind nahezu identisch mit **96**. Auffälliger Unterschied im Massenspektrum ist jedoch der Massenverlust M-42, der auf eine für aromatische O-Acetylderivate charakteristische Abspaltung von Keten ($\text{H}_2\text{C}=\text{CO}$) hindeutet. Auch das IR-Spektrum lässt eine sehr starke Carbonylvalenzbande bei 1749 cm^{-1} erkennen und belegt das Vorliegen einer Esterfunktion.

Ebenfalls im Einklang mit dieser Beobachtung steht das ^1H -NMR-Spektrum. Im tiefen Feld wird lediglich ein mit D_2O austauschbares Singulett-Signal bei 12.12 ppm registriert. Ein weiteres Singulett mit der Intensität eines Proton tritt bei 8.12 ppm auf, dieses bleibt jedoch nach D_2O -Zugabe unverändert. Diese analytischen Daten können mit Struktur **105** erklärt werden (Schema 3.21). Das austauschbare Signal ist der Hydroxylgruppe an C-8 zuzuordnen. Diese ist wie bei **96** chelatisiert und kommt tieffeldverschoben zur Resonanz. Das zweite Singulett-Signal wird durch das $\text{N}=\text{CH}$ -Proton (H-4) hervorgerufen und bleibt deshalb nach D_2O -Zugabe unverändert.



Schema 3.21: Umsetzung von Methoxycarbonylbenzoquinon **95** mit Methylhydrazonopropanon **23** in Toluol

Die Struktur **105** ist vermutlich das Produkt einer intramolekularen Acetylgruppenwanderung im Verlauf der Bildung von **96**. Eine nachträgliche Abspaltung der Acetylgruppe des Phthalazins **96** und damit verbundener Acetylierung zu **105** konnte selbst durch längeres Erwärmen des farbigen Phthalazins **96** in Toluol nicht hervorgerufen werden.

3.3.4 Umsetzung von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** mit den Benzaldehyd-methylhydrazonen **32**, **33** und **34**

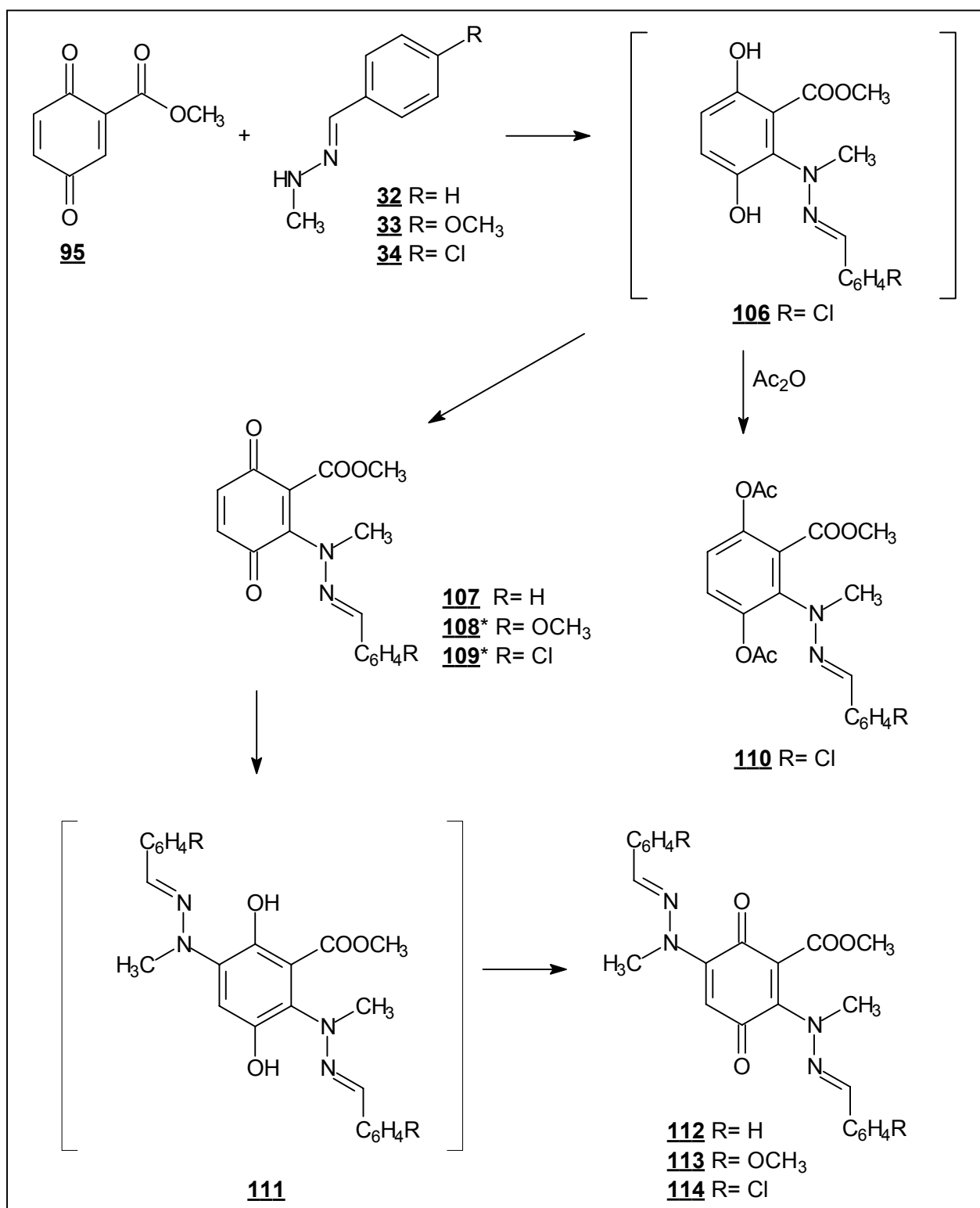
Ähnlich der in Kapitel 3.2.3 beschriebenen Umsetzung mit 2-Acetylbenzochinon wurden weitere, in 4-Stellung substituierte Benzaldehydmethylhydrazone mit 2-Methoxycarbonylbenzochinon **95** zu den N-Addukten umgesetzt (Schema 3.22). Im Gegensatz zu den früheren Beobachtungen konnte hier die Bildung der Mono- bzw. Bisaddukte durch Variation der Mengenverhältnisse gesteuert werden.

Ein doppelter Chinonüberschuß ergab bei der Umsetzung mit Benzaldehydmethylhydrazon **32** das Monoaddukt **107** in 30%-iger Ausbeute, wenn das Lösungsmittel unmittelbar nach vollständiger Durchmischung der Ausgangsverbindungen unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet wurde. Nach längerer Reaktionszeit oder Verwendung äquimolarer Eduktmengen führte die Addition eines weiteren Hydrazonmoleküls an das Chinonaddukt zu den Bisaddukten **112-114**, verbunden mit einem Farbwechsel von dunkelviolett nach braun.

Bei Verwendung des Anisaldehydmethylhydrazons **33** bzw. 4-Chlorbenzaldehydmethylhydrazons **34** wurde dünnschichtchromatographisch ein ähnliches Reaktionsverhalten registriert, allerdings konnten die betreffenden Mono-Chinonaddukte **108** und **109** nicht isoliert werden, da sie sich während der säulenchromatographischen Aufarbeitung zersetzten.

Dafür trat im Falle des 4-Chlorbenzaldehydmethylhydrazons **34** ein ca. 20%iger Anteil des Zwischenproduktes **106** auf, das zur Charakterisierung aufgrund der mangelhaften Stabilität in das Acetylderivat **110** überführt wurde. Die Oxidation von **106** mit Silber(I)oxid oder Luftsauerstoff zu **109** konnte dünnschichtchromatographisch verfolgt werden.

In keinem der Reaktionsansätze konnte die Existenz eines Phthalazinderivates nachgewiesen werden.



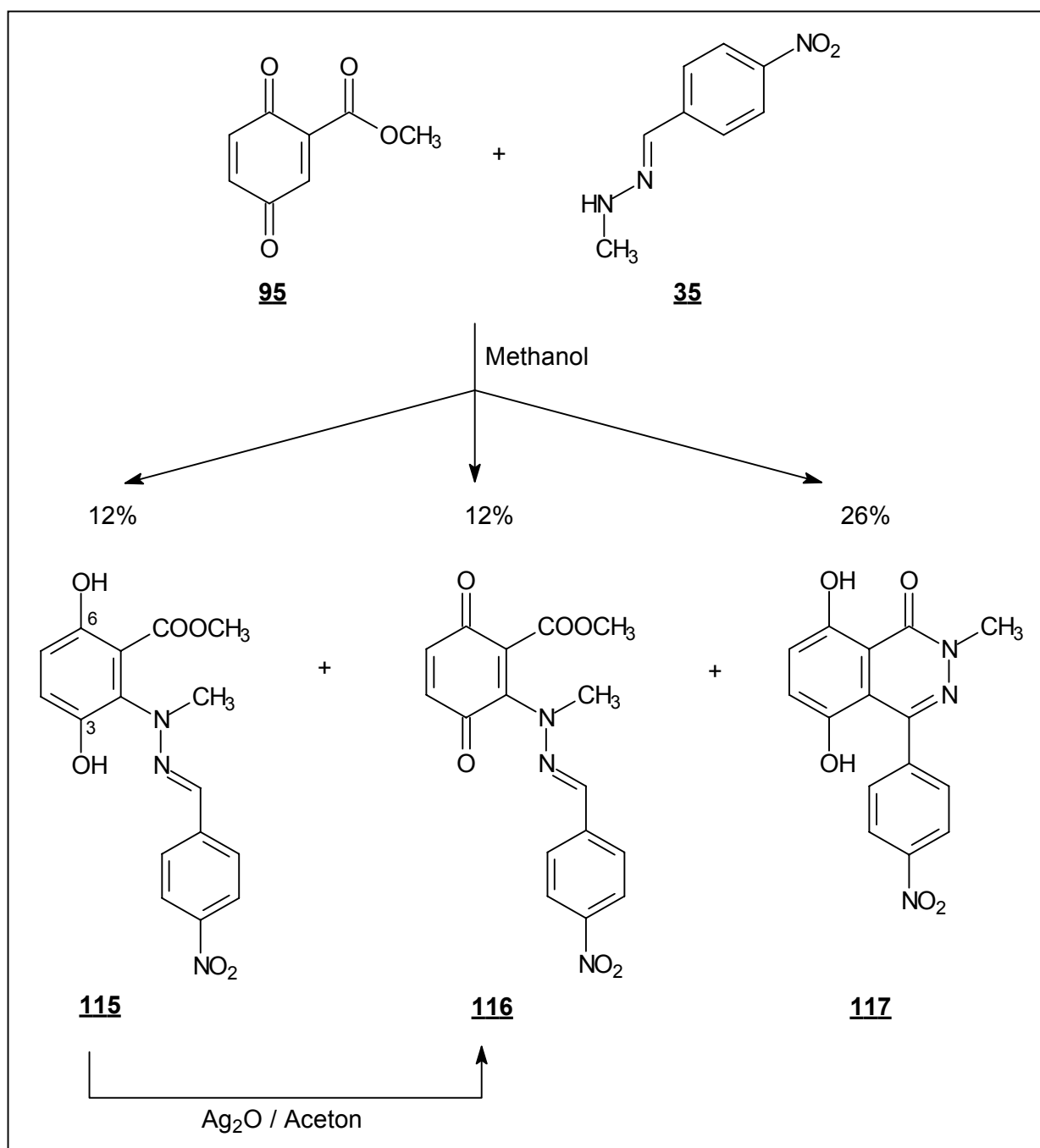
Schema 3.22: Umsetzung 2-Methoxycarbonylbenzoquinon **95** mit den Benzaldehydhydrazonen **32-34**. (Die mit „*“ gekennzeichneten Verbindungen konnten dünnschichtchromatographisch nachgewiesen, aber nicht isoliert werden.)

3.3.5 Umsetzung von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** mit 4-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon **35**

Erstaunlicherweise war bei der Umsetzung des Chinons **95** mit 4-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon **35** die Entstehung eines Bisadduktes nicht zu beobachten. Dafür lagen im Reaktionsansatz sowohl das (Mono-) Hydrochinonaddukt **115** als auch das Chinonaddukt **116** und das Phthalazinderivat **117** nebeneinander vor. Durch fraktionierte Kristallisation konnten diese getrennt und einzeln isoliert werden (Schema 3.23).

Das Hydrochinonaddukt **115** ist gegenüber Luftsauerstoff vergleichsweise stabil und konnte erst durch Oxidation mit Silber(I)oxid in das Chinonaddukt **116** überführt werden. Das IR-Spektrum von **115** läßt eine deutliche OH-Valenzschwingungsbande bei 3379 cm^{-1} erkennen. Zusätzlich werden im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei austauschbare Singulettsignale der OH-Protonen bei 10.16 und 6.31 ppm gefunden, wobei das im tiefen Feld liegende Proton der über eine Wasserstoffbrücke gebundenen C-6-Hydroxylgruppe zugeordnet werden kann. Die Existenz eines AB-Systems sowie das Singulettsignal des Azomethinprotons bei 7.28 ppm machen deutlich, daß es sich bei der vorliegenden Verbindung wie erwartet um ein in Position 3 substituiertes ringoffenes Hydrochinonaddukt handelt.

Die Struktur des tiefvioletten Chinonadduktes **116** konnte durch das Fehlen der OH-Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sowie durch die für aminsubstituierte Methoxycarbonylbenzochinone charakteristischen Carbonylvalenzschwingungen der Chinoncarbonylgruppen bei 1670 bzw. 1640 cm^{-1} belegt werden.



Schema 3.23: Umsetzung von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzoquinon **95** mit 4-Nitrobenzaldehyd-methylhydrazon **35**

3.3.5.1 Strukturaufklärung des Phthalazinderivates **117**

Auf Grundlage der vorliegenden Spektren gelang auch die Strukturaufklärung des Phthalazinderivates **117**. Genauso wie bei dem bereits ausführlich diskutierten Phthalazin **96** (Kap. 3.3.2.1) stellt sich auch in diesem Fall die Frage nach der Konstitution der isolierten Verbindung. Da **117** nur eine intramolekulare Wasserstoffbrücke ausbilden kann, ist eine Differenzierung über das ^1H -NMR-Spektrum wie bei **96** nicht möglich. Aus diesem Grund wurde auch hier ein ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen. Aus Löslichkeitsgründen mußte das Lösungsmittel CDCl_3 durch Aceton- d_6 ersetzt werden, was den direkten Vergleich der Spektraldaten von **117** mit **96** erschwert. Betrachtet man jedoch die Resonanzlagen der beiden Substanzen, so stellt man fast identische Werte fest (Tabelle 3.2). Auch in diesem Fall kann der C-1-Kohlenstoff, dessen Signal bei 163.46 ppm in den Bereich der chemischen Verschiebung von Amiden fällt, als Indikator für das Phthalazinderivat angesehen werden (Abb. 3.5).

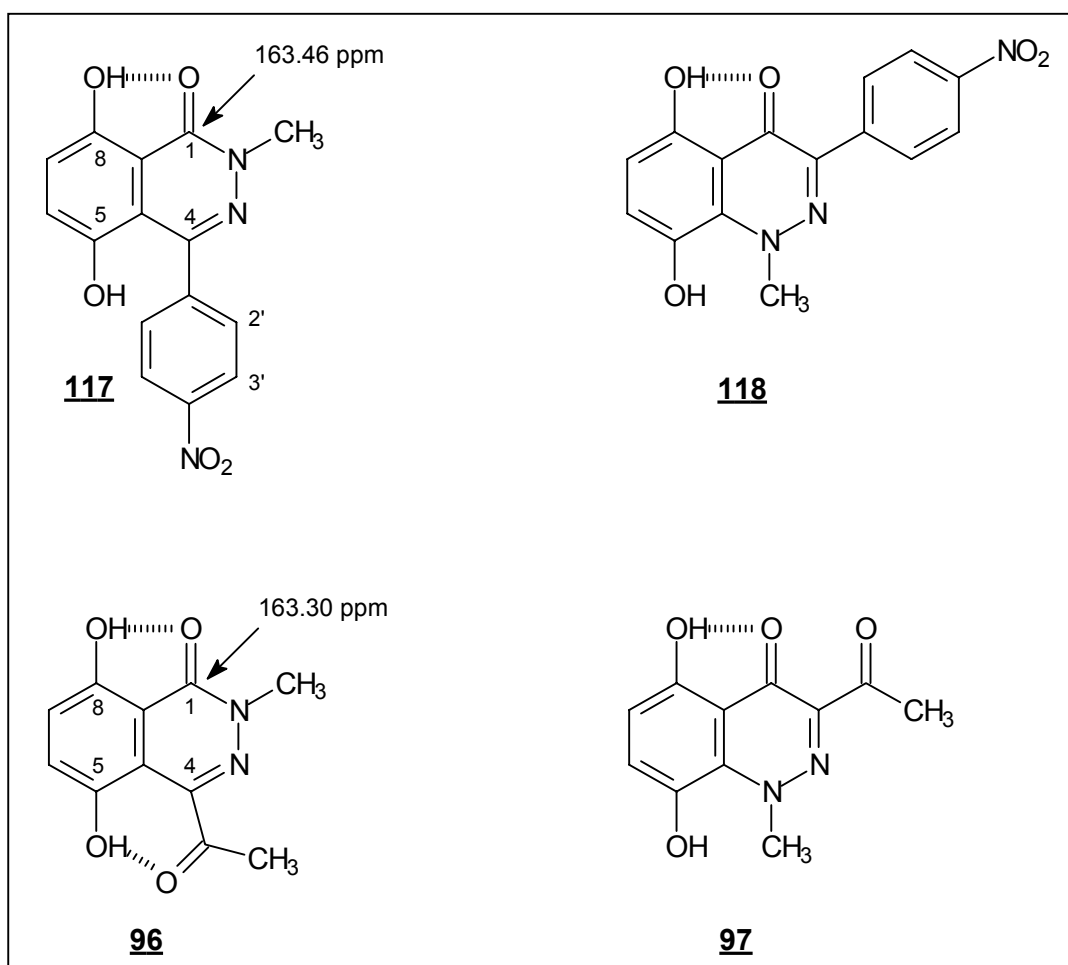


Abb. 3.5: Vergleich der Phthalazinderivate **117** und **96**

Tabelle 3.2: ^{13}C -NMR-spektroskopische Daten von **117** (50 MHz, Aceton- d_6)

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
163.46	s	C-1	
154.70	s	C-8	
148.37	s	C-5	
146.45	s	C-4', C1' (2 Signale)	
146.27	s	C-4	
131.14	dd	C-6 bzw. C-7	$^1J_{\text{C,H}} = 166$, $^2J_{\text{C,H}} = 7$
123.79	d	C-3' / C-5'	$^1J_{\text{C,H}} = 160$
123.05	md	C-2' / C-6'	$^1J_{\text{C,H}} = 169$
120.23	dd	C-7 bzw. C-6	$^1J_{\text{C,H}} = 164$, $^2J_{\text{C,H}} = 7$
116.75	m	C-8a	
113.20	m	C-4a	
38.83	q	CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 141$

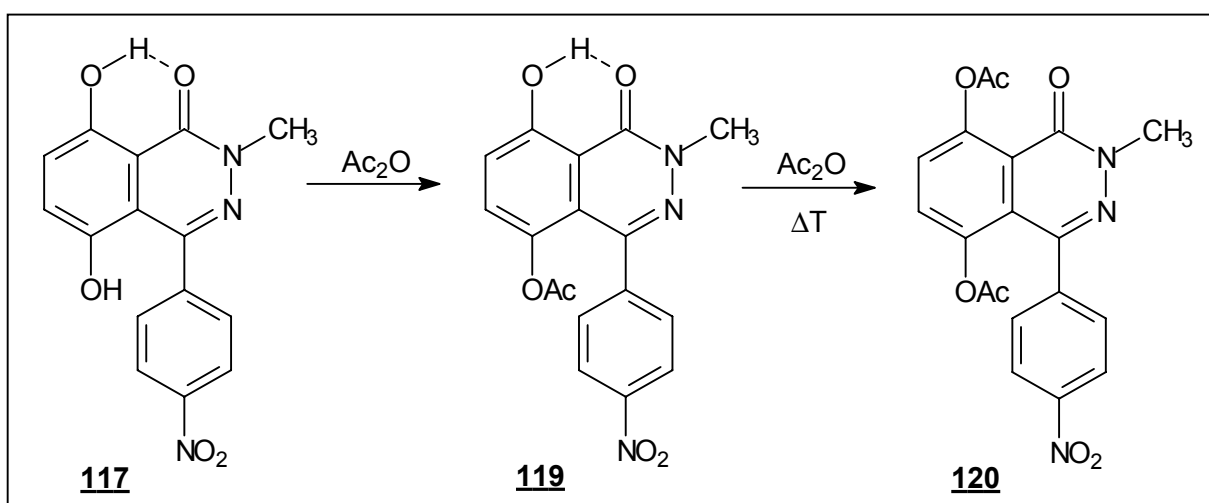
Die Lagen der gefundenen Signale für das Phthalazingrundgerüst (C-1 bis C-8) von **117** stimmen ausgezeichnet mit den Daten von **96** überein (Ausnahme: das unterschiedlich substituierte C-4), dessen Struktur röntgenkristallographisch bestätigt ist. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, daß in diesem Fall wiederum eine primäre C-Addition des Hydrazons zum Produkt **117** und nicht zum Konstitutionsisomer **118** stattgefunden hat.

Die Ausbeute des Phthalazinderivates **117** konnte durch Umsetzung der Edukte in Dichlormethan auf über 70 % gesteigert werden.

3.3.6 Derivatisierungen des 5,8-Dihydroxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2H-phthalazin-1-ons 117

3.3.6.1 Umsetzung mit Acetanhydrid

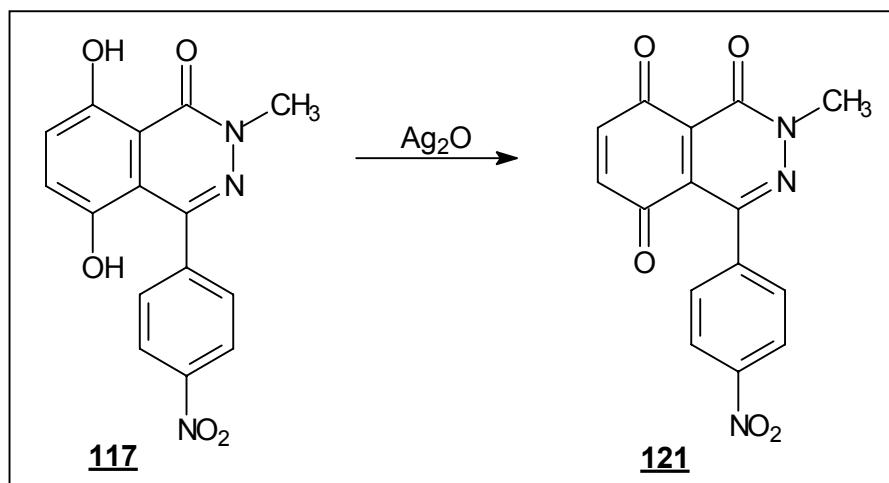
Analog zu den Derivatisierungen des Phthalazinderivates **96** gelang auch bei **117** eine stufenweise Acetylierung über das Monoacetylderivat **119** zu **120**, was eine zusätzliche Bestätigung der Struktur **117** gestattet.



Schema 3.24: Acetylierung von **117**

3.3.6.2 Oxidation mit Silber(I)oxid

Die Oxidation des farblosen Hydrochinons **117** in Aceton ergab dunkelrote Kristalle, deren spektroskopischen Daten im Einklang mit dem Chinon **121** stehen.



Schema 3.25: Oxidation von **117**

Das Massenspektrum der isolierten Substanz und die Elementaranalyse bekräftigen die Struktur **121**. Auch das IR-Spektrum läßt im Vergleich zum Hydrochinon **117** zwei weitere Carbonylvalenzschwingungsbanden bei 1694 und 1682 cm^{-1} erkennen. Die breite OH-Valenzbande des Hydrochinons fehlt. Das in CDCl_3 aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum zeigt wie erwartet die Signale für das AB-System, die Methylgruppe und die aromatischen Protonen (Abb. 3.6).

Die Analysenergebnisse werden jedoch durch die Aufnahme eines weiteren ^1H -NMR-Spektrums in DMSO-d_6 in Frage gestellt: lediglich zwei breite, schlecht aufgelöste Multiplettsignale sind zu erkennen, die aufgrund der Signallage vermutlich dem AA'BB'-System eines *p*-substituierten Phenylrestes zuzuordnen sind (Abb. 3.7). Ebenso zeigt das ebenfalls in DMSO aufgenommene ^{13}C -NMR-Spektrum nur fünf Signale im Aromatenbereich, was in Anbetracht sonstigen spektroskopischen Ergebnissen höchst ungewöhnlich ist.

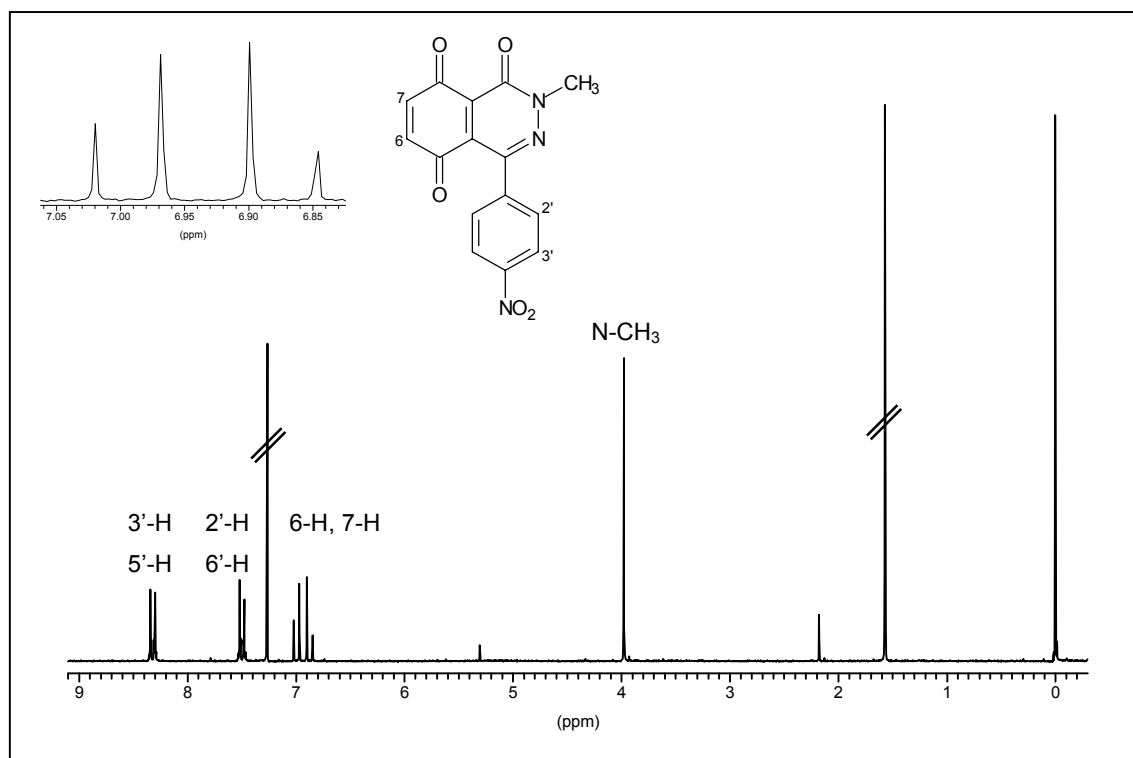


Abb. 3.6: ¹H-NMR-Spektrum von **121** (200 MHz, CDCl₃)

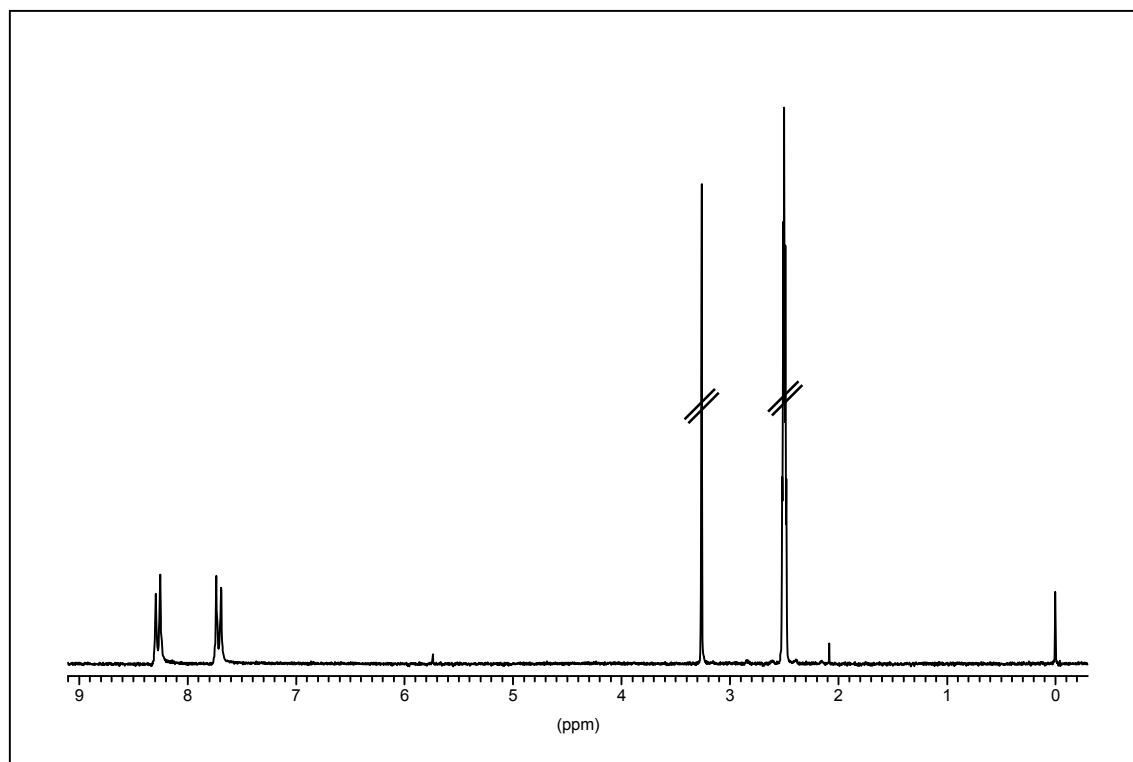
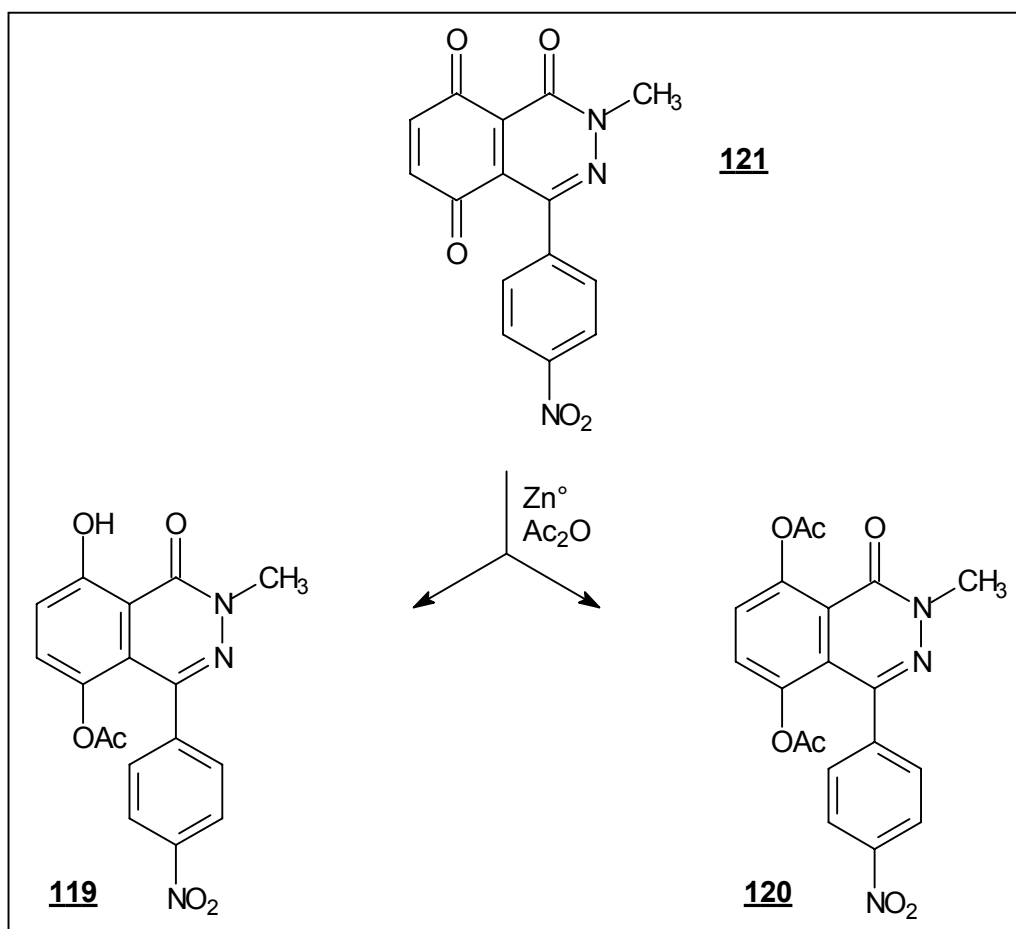


Abb. 3.7: ¹H-NMR-Spektrum von **121** (200 MHz, DMSO-d₆)

Aufgrund der unerwarteten Ergebnisse dieser Spektren erschien es sinnvoll, weitere Versuche zur Strukturaufklärung durchzuführen. Da die ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchung der Substanz in CDCl_3 aus Löslichkeitsgründen nicht möglich war, wurde eine Probe der durch Rühren mit Silber(I)oxid erhaltenen roten Kristalle zur weiteren Charakterisierung mittels Zink / Acetanhydrid bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ behandelt. Falls die vorliegenden Kristalle das Chinon **121** darstellen sollten, müßte bei dieser Reaktion eine Reduktion zum Hydrochinon und anschließend eine Acetylierung zu den bereits bekannten Acetylderivaten **119** und **120** stattfinden.



Schema 3.26: Reduktion und Acetylierung von **121** mit Zink / Acetanhydrid

Das resultierende Produktgemisch wurde säulenchromatographisch getrennt und die reinen Verbindungen spektroskopisch untersucht. Wie ein Vergleich der Daten zeigt, handelt es sich eindeutig um die Acetylderivate **119** und **120**, welche bereits zuvor durch Acetylierung des Hydrochinons dargestellt und identifiziert worden waren. Dies beweist zum einen die Struktur des durch Oxidation entstandenen Chinons **121** und verdeutlicht andererseits, daß

die ungewöhnlichen Beobachtungen in den Kernresonanzspektren möglicherweise auf eine Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel DMSO- d_6 zurückgeführt werden können.

Denkbar wäre beispielsweise die Bildung eines Semichinonradikals durch eine „Ein-Elektronen-Reduktion“ des Chinons **121**. Der damit verbundene Paramagnetismus würde zu verbreiterten Signalen bzw. zum völligem Verschwinden der Resonanzsignale im NMR-Spektrum führen. Da Semichinone bei Zusatz von Säure in ein Gemisch des Chinons mit dem korrespondierenden Hydrochinon disproportionieren, müßte das in DMSO- d_6 aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum nach Zusatz von Säure wieder scharfe Signale aufweisen. Neben den Signalen für das Chinon würden darüber hinaus weitere für das Hydrochinon zu erwarten sein.

Der dazu durchgeführte Versuch verlief positiv. Nach Zugabe eines Tropfens deuterierter Essigsäure zur Probe erschien wieder ein gut aufgelöstes Spektrum (Abb. 3.8).

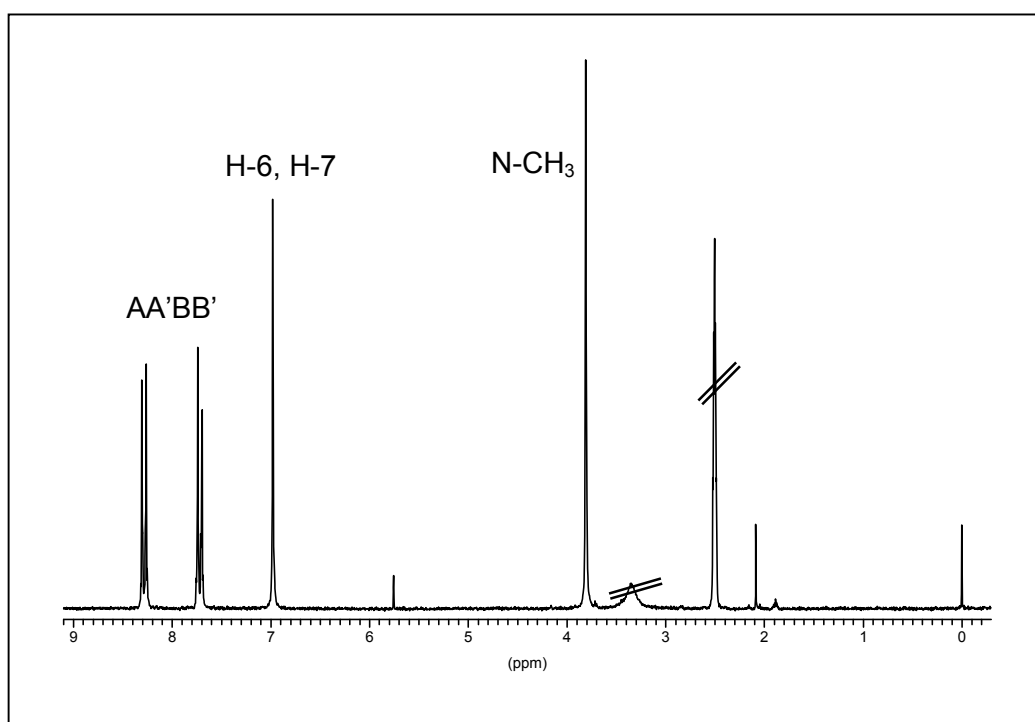


Abb. 3.8: ^1H -NMR-Spektrum von **121** in DMSO- d_6 nach Zugabe von deuterierter Essigsäure (200 MHz)

Neben dem AA'BB'-System wird sowohl das als Singulett erscheinende Signal für H-6 und H-7 bei 6.98 ppm als auch das Signal der N-CH₃-Gruppe bei 3.81 ppm gefunden. Da keine weiteren Signale auftreten, die für die Existenz eines Hydrochinons sprechen, kann davon

ausgegangen werden, daß diese Signale unter die Nachweisgrenze (ca. 5%) des Spektrometers fallen.

Folglich liegt vermutlich in der Dimethylsulfoxid-Lösung von **121** lediglich ein sehr geringer Substanzanteil als Radikal (paramagnetisch) neben der entsprechenden diamagnetischen Verbindung vor. Es kommt zu einem intermolekularen Austausch des einsamen Elektrons, wodurch sich die paramagnetische Spindichte effektiv über eine große Anzahl von Molekülen verteilt und sozusagen „diamagnetisch verdünnt“ wird (Kontaktwechselwirkung)⁸⁰. Gegenüber der rein paramagnetischen Verbindung (Radikal), die im ¹H-NMR nicht untersucht werden kann, treten demnach bei einer „radikalischen Verunreinigung“ zumindest noch einige NMR-Signale als verbreiterte Linien auf.

In Übereinstimmung mit dieser Theorie kann weder beim Lösen der Substanz noch bei Zugabe von Essigsäure eine Farbveränderung registriert werden. Das UV-Spektrum von **121** in DMSO bleibt ebenfalls unverändert.

3.3.6.2.1 ESR-Untersuchung von **121**

Um zu klären, ob die Beobachtungen bei den in Dimethylsulfoxid aufgenommenen Kernresonanzspektren über die Existenz eines Radikals in DMSO-Lösung und dem damit verbundenen Paramagnetismus erklärt werden können, wurden ESR-Messungen der in Chloroform und Dimethylsulfoxid gelösten Substanz durchgeführt. Das Auftreten eines Resonanzsignals dient als Beweis für das Vorliegen einer radikalischen Struktur. Da Elektronenspinresonanzmessungen um einige Größenordnungen empfindlicher sind als NMR-Messungen, reichen bereits Bruchteile an Radikalmengen aus, um ein rauschfreies ESR-Spektrum zu erhalten⁸¹. Falls in DMSO tatsächlich ein Radikal entsteht, müßte dieses Meßverfahren ein dementsprechendes Spektrum erkennen lassen.

Die Lösung von **121** in Chloroform zeigte erwartungsgemäß kein Resonanzsignal. Dafür ergab die Messung in DMSO-Lösung folgendes ESR-Spektrum, dessen Kopplungsmuster mit Hilfe eines Simulationsprogrammes bestätigt werden konnte (Abb. 3.9, Abb. 3.10).

⁸⁰ H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 2. Aufl. **1983**, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, 300

⁸¹ Persönliche Mitteilung Dr. H.-G. Korth, Institut f. Organische Chemie der Universität Essen

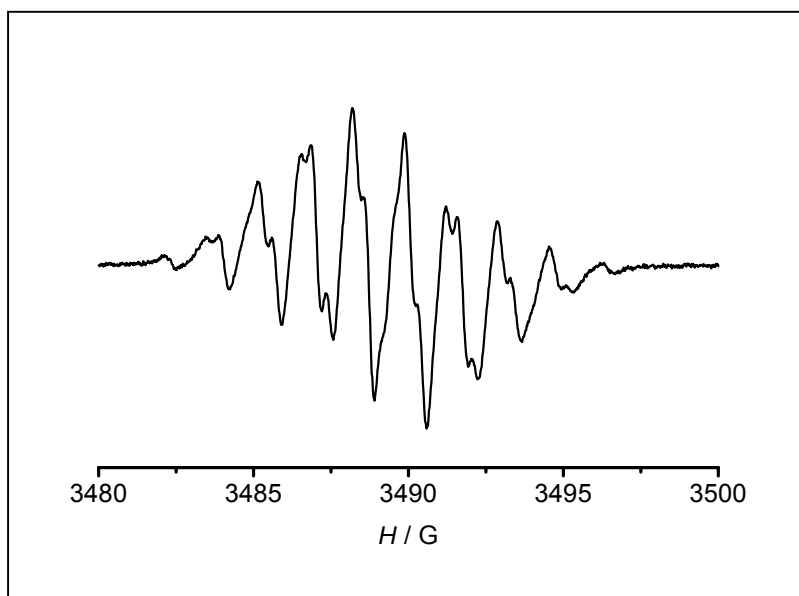


Abb. 3.9: Experimentelles ESR-Spektrum von 121 (9.793 GHz, 2 mW, 20°C, DMSO)

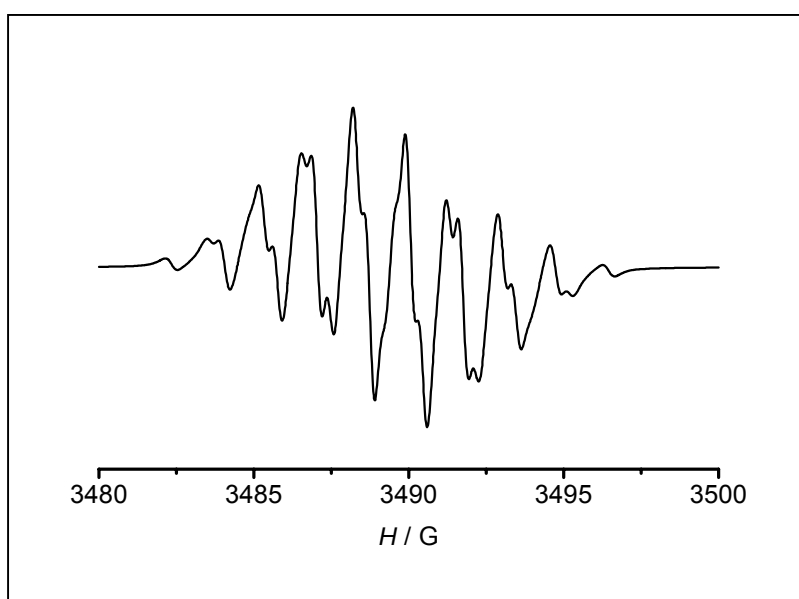


Abb. 3.10: Simuliertes ESR-Spektrum

Charakterisiert werden ESR-Spektren durch die Lage ihres Spektrenschwerpunktes (g -Faktor) und durch ihre Hyperfeinstruktur (HFS), die durch eine Wechselwirkung

(Kopplung) des ungepaarten Elektrons mit den magnetischen Momenten der Atomkerne hervorgerufen wird⁸².

Im vorliegenden Spektrum wurde ein g -Faktor von 2.0053 ermittelt. Durch Computersimulation wurde mit Hilfe der experimentell ermittelten (ungefähren) Kopplungskonstanten ein weiteres Spektrum generiert, das mit dem tatsächlich gemessenen nahezu exakt übereinstimmt. Demnach ist die komplexe Hyperfeinstruktur auf die Kopplung des ungepaarten Elektrons mit den zwei Stickstoffatomen ($a_N = 1.30$ G und 1.70 G), den Wasserstoffatomen 6 und 7 des Chinonteils ($a_H = 1.25$ G und 1.68 G) und den drei Wasserstoffatomen der Methylgruppe ($a_H = 1.72$ G) zurückzuführen. Näherungsweise wurden zwei weitere Wasserstoffatome des p -Nitrophenylringes mit einer Kopplung von $a_H = 0.04$ G in die Simulation einbezogen. Wegen der sehr kleinen Kopplung haben diese jedoch praktisch keinen Einfluß auf die Gestalt des ESR-Spektrums und dürfen nicht als definitive Werte angesehen werden (Abb. 3.11).

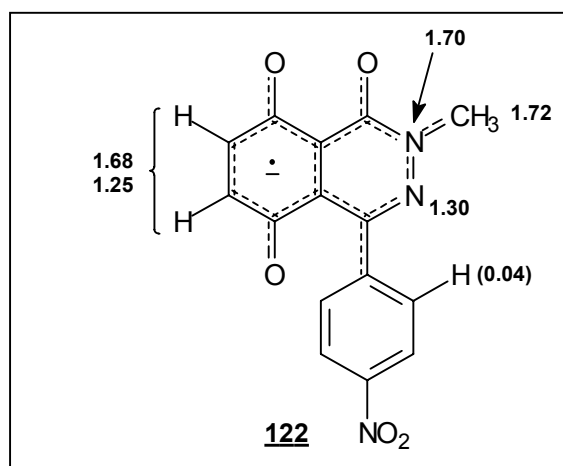


Abb. 3.11: Zuordnung der Kopplungskonstanten im Radikalion 122 (Angaben in G)

Die Größe der Kopplungskonstanten wird als Maß für die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des ungepaarten Elektrons im Molekül angesehen (*McConnell*-Beziehung)^{83,84}. Demzufolge kann man bei vorsichtiger Interpretation der vorliegenden Daten davon ausgehen, daß das ungepaarte Elektron über weite Teile des Molekül delokalisiert ist.

⁸² H. Naumer, W. Heller, *Untersuchungsmethoden in der Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 2. Aufl. **1990**, 149-162

⁸³ F. Bär, A. Berndt, K. Dimroth, *Chemie in unserer Zeit*, **1975**, 9 (1), 18-24

⁸⁴ F. Bär, A. Berndt, K. Dimroth, *Chemie in unserer Zeit*, **1975**, 9 (2), 43-49

Da die näherungsweise ermittelten Kopplungskonstanten des Phenylrestes außerordentlich klein sind (0.04 G), ist dieser Teil des Moleküls offensichtlich nicht oder nur zu einem geringen Teil in die Delokalisation involviert. Als Grund dafür könnte die räumliche Anordnung des Ringes angesehen werden. Wie eine Kraftfeldberechnung mit Hilfe des Programmes PC-MODEL Vers. 5.1 zeigt, liegt dieser aus der Molekülebene herausgedreht vor und kann sich somit der Konjugation entziehen.

Dies könnte erklären, warum im ^1H -NMR bzw. ^{13}C -NMR-Spektrum (DMSO- d_6) immerhin noch die Signale des *p*-nitrosubstituierten Substituenten sichtbar sind.

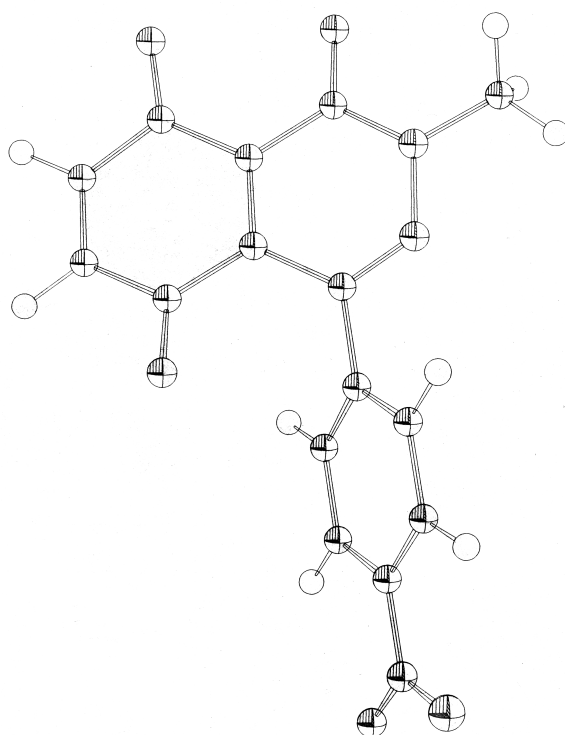


Abb. 3.12: Kraftfeldminimisierte Struktur der Verbindung 121 (PC-MODEL Vers. 5.1, Serena Software, Berechnung unter voller Berücksichtigung der π -Konjugation)

3.3.6.2.2 Möglicher Bildungsweg des Radikalanions **122**

Das skizzierte Radikalion **122** zählt zu den Semichinon-Anionen. In der Regel zeichnen sich diese mesomeriestabilisierten Radikale durch Delokalisation des ungepaarten Elektrons über sämtliche C- und O-Atome aus⁸⁵. Dies ist auch bei **122** möglich und bestätigt die relativ ähnlichen Kopplungskonstanten, die im ESR-Spektrum ermittelt wurden.

Das Chinon **121** besitzt sowohl einen Elektronendonator-Substituenten (N-CH₃) als auch Elektronenakzeptorgruppen (C=O, C=N), so daß das entstehende Radikal über eine günstige „capto-dative Stabilisierung“ verfügt (Schema 3.27)⁸⁶.

Ausgehend vom Chinon **121** kann die Bildung des Radikals **122** durch eine „Ein-Elektronen-Reduktion“ erklärt werden. Üblicherweise gelingt die Darstellung von Semichinonen z.B. durch elektrochemische Oxidation des Hydrochinons oder durch Reduktion des Chinons z.B. mit Hilfe von Alkoholen⁸⁷.

Prinzipiell könnte das Radikal **122** durch Zerfall eines aus gleichen Anteilen Chinon / Hydrochinon bestehenden Chinhydronkomplexes unter Elektronenübertragung bzw. Wasserabspaltung entstanden sein. Voraussetzung dafür wäre ein (evtl. unter der Nachweisgrenze liegender) Anteil Hydrochinon in der Probe. Das versuchsweise in CDCl₃ aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum einer äquimolaren Mischung des Chinon **121** mit dem entsprechenden Hydrochinon **117** bestätigte diese Theorie jedoch nicht, weil in diesem Fall die scharfen Resonanzsignale beider Einzelkomponenten zu erkennen waren.

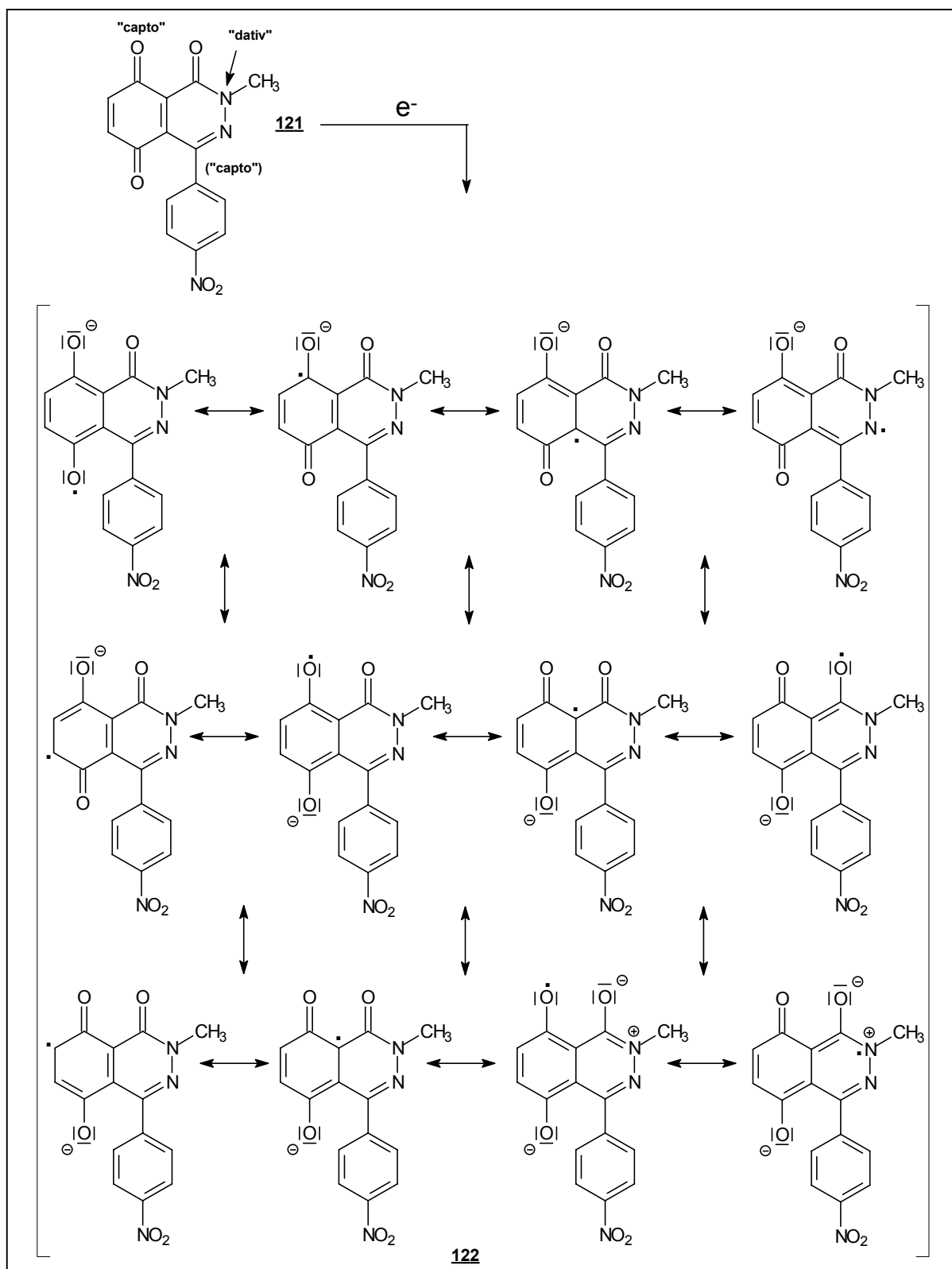
Folglich müssen andere Vorgänge zur Bildung des Semichinonradikals **122** geführt haben. Da im vorliegenden Fall das Chinon ohne Zusatz von Reduktionsmitteln reduziert worden sein muß, kommt als Reagenz lediglich das Lösungsmittel in Frage. Dimethylsulfoxid läßt sich bekannterweise leicht durch wäßrige Kaliumpermanganatlösung, Chlor- und Bromwasser zum Dimethylsulfon oxidieren⁸⁸. Demnach könnte gegebenenfalls auch das gelöste Chinon **121** als Oxidationsmittel wirken.

⁸⁵ H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl. **1998**, S. Hirzel Verlag Stuttgart – Leipzig, 551-552

⁸⁶ H. G. Viehe, R. Merenyi, L. Stelle, Z. Janowsek, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 982-997

⁸⁷ M. C. Depew, J. K. S. Wan "Quinhydrone and semiquinones" in *The Chemistry of Quinoid Compounds*, Vol. II, ed. by S. Patai and Z. Rappoport, J. Wiley & Sons Ltd. **1988**

⁸⁸ D. Martin, H. G. Hauthal, *Dimethylsulfoxid*, Akademie-Verlag Berlin **1971**, 325-327



Schema 3.27: „Capto-Dative Stabilisierung“ und einige mögliche mesomere Grenzstrukturen des Semichinonanionradikals **122**

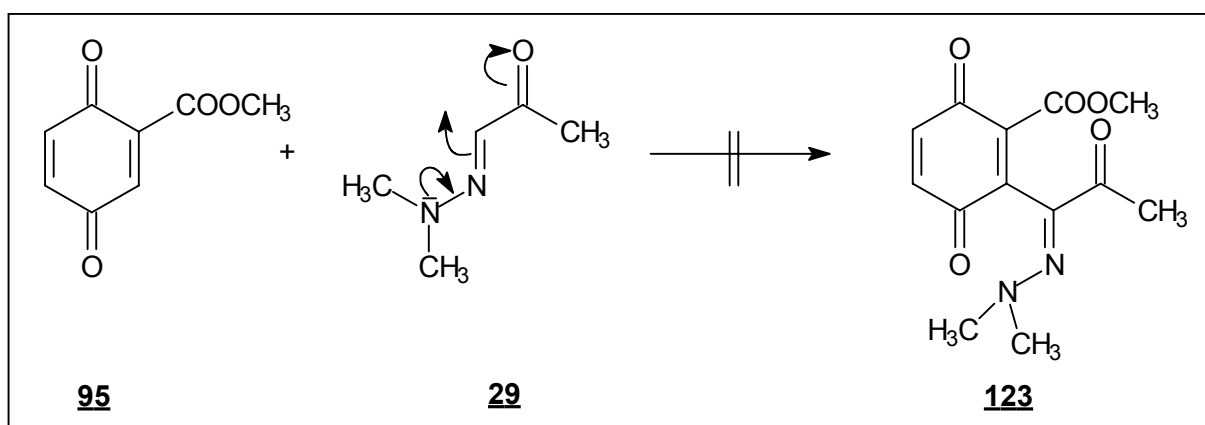
Eine andere Möglichkeit wäre die Bildung geringer Mengen Wasserstoffperoxid oder Superoxid-Ionen durch Spuren von Wasser und Sauerstoff im Lösungsmittel. Auch dies könnte die Bildung des Semichinonradikals **122** bewirken.

Die aufgeführten Mechanismen stellen recht unwahrscheinliche Wege dar und sind sicherlich nicht dazu geeignet, große Mengen des Radikals zu erzeugen. Da die untersuchte Probe vermutlich nur äußerst geringe Mengen von **122** enthält und darüber hinaus möglicherweise capto-dative Eigenschaften die Bildung eines Radikals begünstigen, können diese Überlegungen zur Entstehung des Semichinonanions durchaus in Betracht gezogen werden.

3.3.7 Überlegungen zu den Additions- und Cyclisierungsreaktionen an 2-Methoxy-carbonyl-1,4-benzochinon

Die auf den ersten Blick sehr uneinheitlichen Versuchsergebnisse können durch die verschiedenen Aldehydkomponenten der untersuchten Hydrazone erklärt werden. Lediglich in zwei Fällen wird die Bildung von Produkten beobachtet werden, denen eine intermediär erfolgte Michael-Addition der C=N-Gruppe zugrunde gelegt werden kann:

A: Bei der Umsetzung von Methylhydrazonopropan-2-on **23** mit dem Chinon **95** traten neben dem Phthalazinderivat als C-Addukt **96** keine weiteren Produkte in nennenswerter Menge auf. Vermutlich stellt in diesem Fall eine Michael-Addition des Azaenamins an das Chinon die bevorzugte Reaktion dar. Die dafür nötige Erhöhung der Elektronendichte am Azomethinkohlenstoff wird analog den Enaminonen durch das push-pull-System des Aza-Enaminons verursacht. Der Aminstickstoff verarmt durch diese Ladungsverlagerung an Elektronen und reagiert nicht mit dem Chinon. Als Modellversuch wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen das analoge Dimethylhydrazon **29** umgesetzt, welches ebenfalls ein Michael-Addukt (**123**) ergeben, aber durch die zusätzliche Methylgruppe nicht zur Cyclisierung befähigt sein sollte. Leider wurde lediglich eine Zersetzung beobachtet und kein Produkt isoliert.



Schema 3.28: Umsetzung von **95** mit Dimethylhydrazononopropan-2-on **29**

B: Bei der Umsetzung mit 4-Nitrobenzaldehydimethylhydrazon **35** gelang ebenfalls die Isolierung eines Phthalazinderivates als C-Addukt **117**, darüber hinaus wurden aber weitere Reaktionsprodukte gefunden, die eine konkurrierende Reaktion am Stickstoff belegen. In

diesem Hydrazon liegt keine „Aza-Enaminon“-Struktur vor, die eine Verlagerung der Elektronendichte verursachen kann. Dafür befindet sich am Azomethinkohlenstoff ein Phenylsubstituent, der durch den isomeren bzw. mesomeren Effekt der para-ständigen Nitrogruppe an Elektronen verarmt ist. Dieser Elektronenmangel beeinflusst in gewissem Maße auch die Ladungsverteilung im Hydrazon und erhöht ähnlich einem push-pull-System die Nucleophilie des C-Atoms, so daß auch ein C-Addukt gebildet wird, welches im weiteren Verlauf der Reaktion zum Phthalazin **117** cyclisiert. Da der Effekt nicht sehr stark ausgeprägt ist, wird zudem das Auftreten von N-Addukten als Konkurrenzreaktion beobachtet. Allerdings scheint die Reaktivität des Aminstickstoffs so weit herabgesetzt zu sein, daß ein zweifacher nucleophiler Angriff wie bei den in Kapitel 3.3.4 eingesetzten Benzaldehydhydrazonen an die weniger aktivierte C-6-Position des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons ausbleibt.

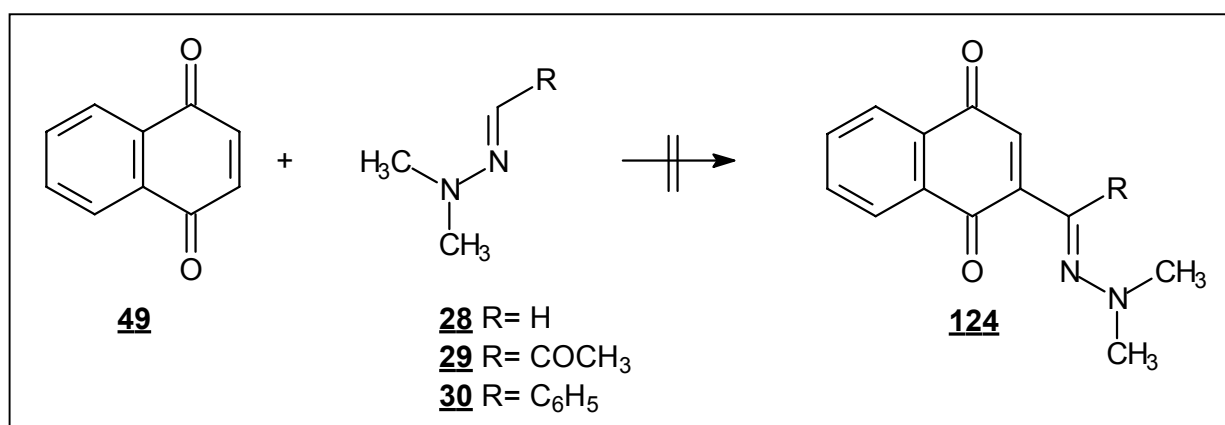
In allen anderen Hydrazonen (*p*-Substituent des Phenylringes: -H, -OCH₃, -Cl) sind die oben genannten Effekte nicht in dem Maße vorhanden. Deshalb tritt bei Umsetzungen dieser Nucleophile mit dem Chinon die Reaktion des Aminstickstoffs zu den Mono- und Bisaddukten in den Vordergrund.

3.4 Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 1,4-Naphthochinon

Neben den durch eine Acetyl- bzw. Methoxycarbonylgruppe in 2-Stellung „aktivierten“ Chinonen sollten auch einfache, weniger elektrophile Chinone mit Alkylhydrazonen umgesetzt werden. Hier boten sich das 1,4-Naphthochinon, 1,4-Benzochinon und das 2,3-Dimethylbenzochinon an. Im Gegensatz zu den bisher verwendeten Chinonen besteht wegen der freien 2-Position die Möglichkeit, daß die im ersten Schritt gebildeten N- bzw. C-Additionsprodukte entweder über den C-1-Kohlenstoff zu 5-Hydroxyindazolen cyclisieren oder mit der zweiten Enon-Gruppe des Chinons zu Dihydroxyindazolen reagieren (vgl. Schema 1.5). Zunächst sollte das 1,4-Naphthochinon untersucht werden, da dieses nicht in der Lage ist, Bisaddukte zu bilden.

3.4.1 Umsetzung der Dimethylhydrazone 28-30 mit 1,4-Naphthochinon

Analog den Umsetzungen von 2-Acetylnaphthochinon **1** wurde 1,4-Naphthochinon **49** mit den N,N-Dimethylhydrazonen **28**, **29** und **30** umgesetzt. Obwohl die Reaktionsbedingungen sehr intensiv variiert wurden (Lösungsmittel: Methanol, Toluol Eisessig, Umsetzung bei 20°, 80° C), konnten keine Reaktionsprodukte gefunden werden.

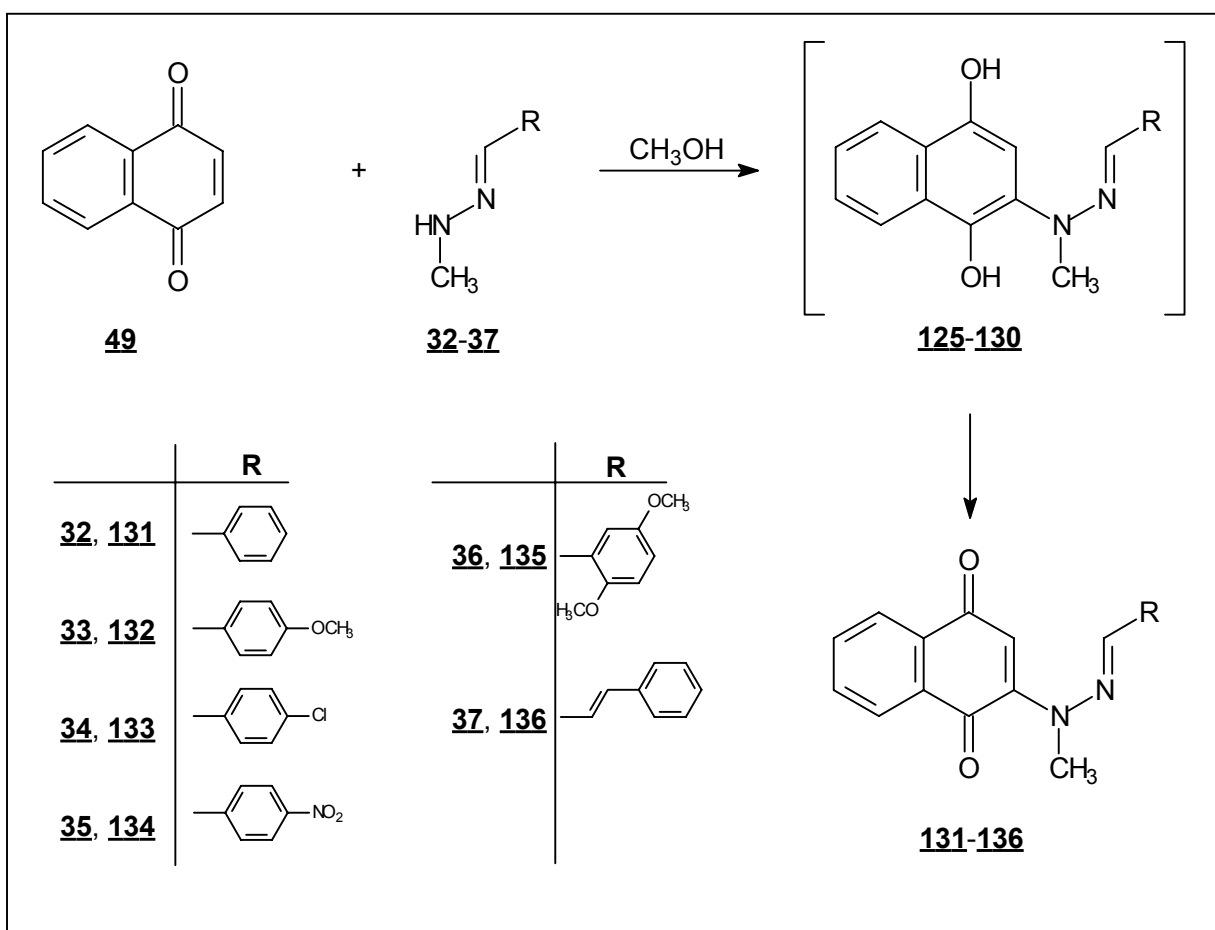


Schema 3.29: Umsetzung der Dimethylhydrazone **28-30** mit 1,4-Naphthochinon **49**

Die dünnschichtchromatographische Überwachung machte deutlich, daß selbst nach 2 Wochen Reaktionszeit bei Raumtemperatur lediglich die Edukte vorlagen. Beim Erhitzen der Ansätze fand innerhalb kurzer Zeit eine Zersetzung der Ausgangsverbindungen statt.

3.4.2 Umsetzung der Benzaldehydmethylhydrazone **32-36** und des Zimtaldehydmethylhydrazons **37** mit 1,4-Naphthochinon **49**

Im Gegensatz zu den Dimethylhydrazonen **28-30** lieferte die Reaktion der Benzaldehydmethylhydrazone **32-36** und des Zimtaldehydmethylhydrazons **37** mit **49** die entsprechenden N-Addukte **131-136** in 44-75 %-iger Ausbeute. Die besten Ergebnisse wurden bei Durchführung der Versuche in abs. Methanol bei Raumtemperatur unter Verwendung eines 1.7-fachen Hydrazonüberschusses erzielt. Das Chinon wurde in Methanol gelöst und die entsprechende Menge Hydrazon unter Rühren langsam zugetropft. Nach kurzer Zeit kristallisierten die oxidierten, orange bis violett gefärbten Chinonaddukte **131-136** in reiner Form aus und konnten abfiltriert werden.



Schema 3.30: Umsetzung der Hydrazone **32-37** mit 1,4-Naphthochinon **49**

Führt man die Umsetzung dieser Hydrazone unter Ausschluß von Luftsauerstoff durch, so wird die charakteristische Rot- bzw. Violettfröbung, die auf die Bildung der Chinonaddukte **131-136** hindeutet, erst nach längerer Reaktionszeit beobachtet. Dies gibt wiederum Anlaß

zu der Vermutung, daß die Oxidation der intermediär entstandenen Hydrochinonaddukte **125-130** hauptsächlich durch Luftsauerstoff verursacht wird. Versuche, diese Addukte zu isolieren, scheiterten an ihrer Oxidationsempfindlichkeit. Die Lösungen verfärbten sich bei Luftkontakt augenblicklich und wenig später setzte die Kristallisation der Chinonaddukte ein.

Erstmals konnte die Umsetzung der Hydrazone auch in Eisessig analog der Nenitzescu-Reaktion durchgeführt werden, ohne daß eine nennenswerte Zersetzung der Edukte zu beobachten war. Dennoch führten auch diese Reaktionen nicht zu C-Addukten, sondern ebenfalls zu den N-Addukten, die bereits bei der Umsetzung in Methanol isoliert werden konnten.

3.4.2.1 Spektroskopische Untersuchung der N-Addukte **131-136**

Die Differenzierung zwischen C- und N-Addukt gelang bei den Verbindungen **131-136** auf gleiche Weise wie bei den anderen bereits beschriebenen Strukturen. Im IR-Spektrum ist keine NH-Absorptionsbande im Wellenzahlenbereich $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ erkennbar, wodurch ein für C-Addukte charakteristisches Strukturelement ausgeschlossen ist. Weiterhin beobachtet man jeweils zwei scharfe und intensitätsstarke C=O-Valenzschwingungs-Banden in den Bereichen $1674\text{-}1666\text{ cm}^{-1}$ und $1632\text{-}1621\text{ cm}^{-1}$, wobei die bei niedrigeren Wellenzahlen anzutreffenden Banden vermutlich der mit dem Hydrazinosubstituenten konjugierten Carbonylgruppe zuzuordnen ist (vgl. Kap. 3.2.3.1, Seite 41).

Die ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung ergab für jede der sechs untersuchten Verbindungen Singulettsignale für das Azomethinproton und das 3-H-Proton des Naphthochinongerüsts, wodurch das Vorliegen eines N-Adduktes bestätigt wird (Tabelle 3.3).

Die Protonen der N-Methylgruppen weisen einen verhältnismäßig starken Tieffeld-Shift auf, der nicht allein durch die Konjugation mit dem Chinon erklärt werden kann [vgl.: 2-Methylamino-1,4-naphthochinon **66** $\delta(\text{N-CH}_3) = 2.94\text{ ppm}$]. Hier spielt vermutlich zusätzlich der schwache elektronenziehende Effekt der substituierten Azomethingruppe eine Rolle.

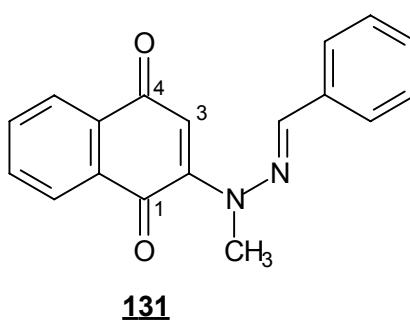
Tabelle 3.3: Ausgewählte ^1H -NMR-spektroskopische Daten der N-Addukte **131-136** (200 MHz, CDCl_3)

	Chemische Verschiebungen δ (ppm)					
	131	132	133	134*	135	136
N=CH	7.86	7.85	7.80	8.80	8.26	7.77-7.64**
3-H	7.05	7.03	7.01	8.29-8.17**	7.01	6.97
N-CH₃	3.68	3.68	3.67	4.26	3.69	3.63

* Lösungsmittel: Trifluoressigsäure

** Signal fällt mit denen der aromatischen Wasserstoffatome zusammen.

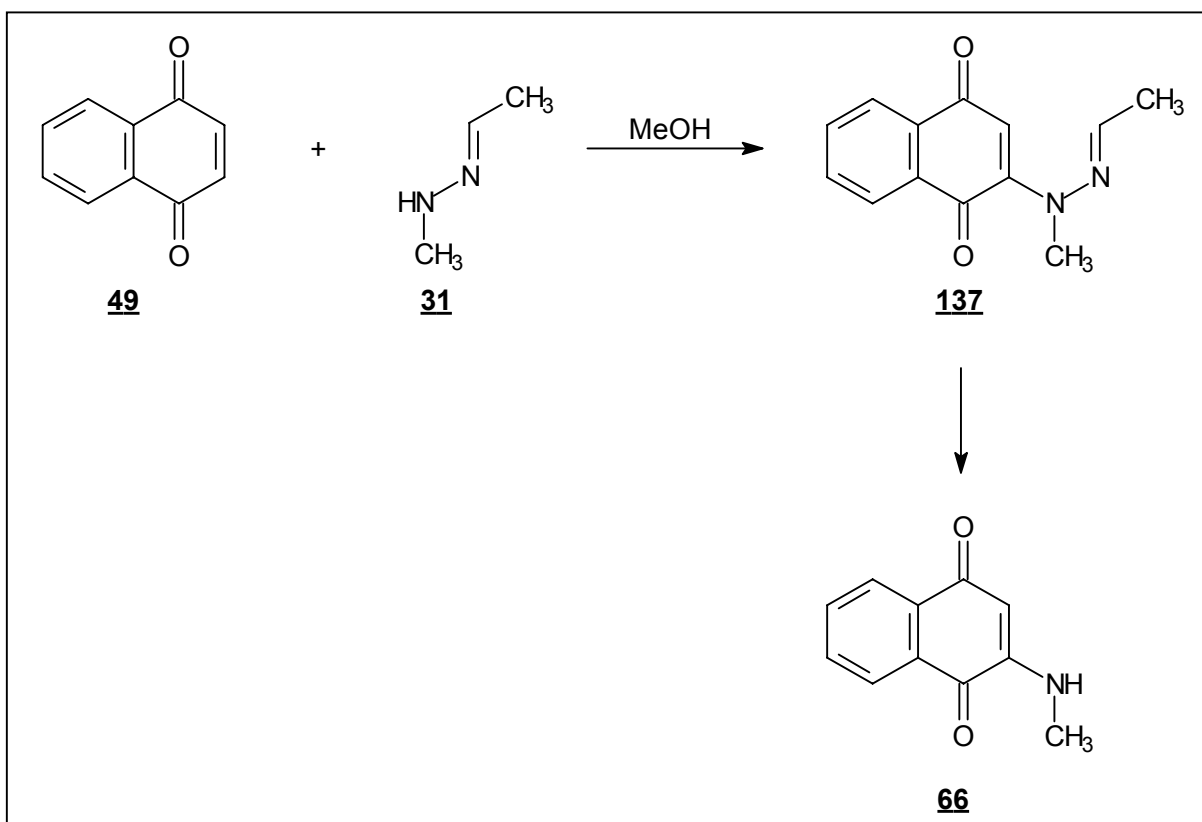
Als weitere Maßnahme zur Sicherung der angenommenen Struktur wurde exemplarisch für das N-Addukt **131** ein ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen. Im tiefen Feld sind analog zum entsprechenden 2-Acetylnaphthochinonderivat **76** die Signale der beiden Carbonylkohlenstoffe C-1 und C-4 bei 183.9 ppm und 182.8 ppm zu finden.



Weitere charakteristische Signale in diesem Bereich sind ein Singulett bei 150.3 ppm, welches dem aminsubstituierten C-2 des Naphthochinons zugeordnet werden kann und ein zum Dublett aufgespaltenes Resonanzsignal bei 140.3 ppm, für das wiederum der Azomethinkohlenstoff im Hydrazonteil verantwortlich ist. Somit ist die vermutete N-Adduktstruktur gesichert.

3.4.3 Umsetzung des Acetaldehydmethylhydrazons **31** mit 1,4-Naphthochinon **49**

Die Umsetzung des Acetaldehydmethylhydrazons **31** mit 1,4-Naphthochinon **49** verlief ähnlich der Reaktion der Benzaldehydmethylhydrazone. Allerdings mußten die Edukte unter Schutzgasatmosphäre umgesetzt werden, da sich das Produkt **137** im Reaktionsansatz sehr schnell zersetzte. Die Isolierung der instabilen Substanz **137** gelang dennoch durch flashsäulenchromatographische Auftrennung der Mutterlauge nach 30-minütiger Reaktionszeit.



Schema 3.31: Umsetzung Acetaldehydmethylhydrazon **31** mit 1,4-Naphthochinon **49**

Eine Verlängerung der Reaktionszeit führte zum fast vollständigen Verschwinden des roten Fleckes (R_F -Wert: 0.57) auf der DC-Platte. Dafür wurde ein neuer orangefarbener Fleck sichtbar (R_F -Wert: 0.24), der offenbar ein Zersetzungsprodukt von **137** darstellt. Dieses aus den Mutterlaugen mittels Säulenchromatographie isolierte Zersetzungsprodukt wurde als 2-Methylamino-1,4-naphthochinon **66** identifiziert.

Da die dünnschichtchromatographische Protokollierung des Reaktionsverlaufes eindeutig bewies, daß die Menge des primär entstandenen Chinonadduktes **137** im Laufe der Zeit zugunsten des Folgeproduktes **66** abnimmt, kann die Bildung des 2-Methylamino-1,4-naphthochinons **66** auf eine Spaltung der N-N-Bindung im Addukt **137** zurückgeführt werden.

Bindungsbrüche dieser Art sind bei Hydrazonen nicht unbekannt⁸⁹. Sie wurden in Anwesenheit von Säuren, Basen oder Reduktionsmitteln beobachtet. Ein Beispiel hierfür ist die Bildung von Anilin bzw. Ammoniak bei der Derivatisierung von Monosacchariden mit Phenylhydrazin zu Osazonen. Der Mechanismus wurde vielfältig diskutiert und ist laut Weygand et al.⁹⁰ in diesem Fall vermutlich hauptsächlich auf einen Redoxprozeß zurückzuführen.

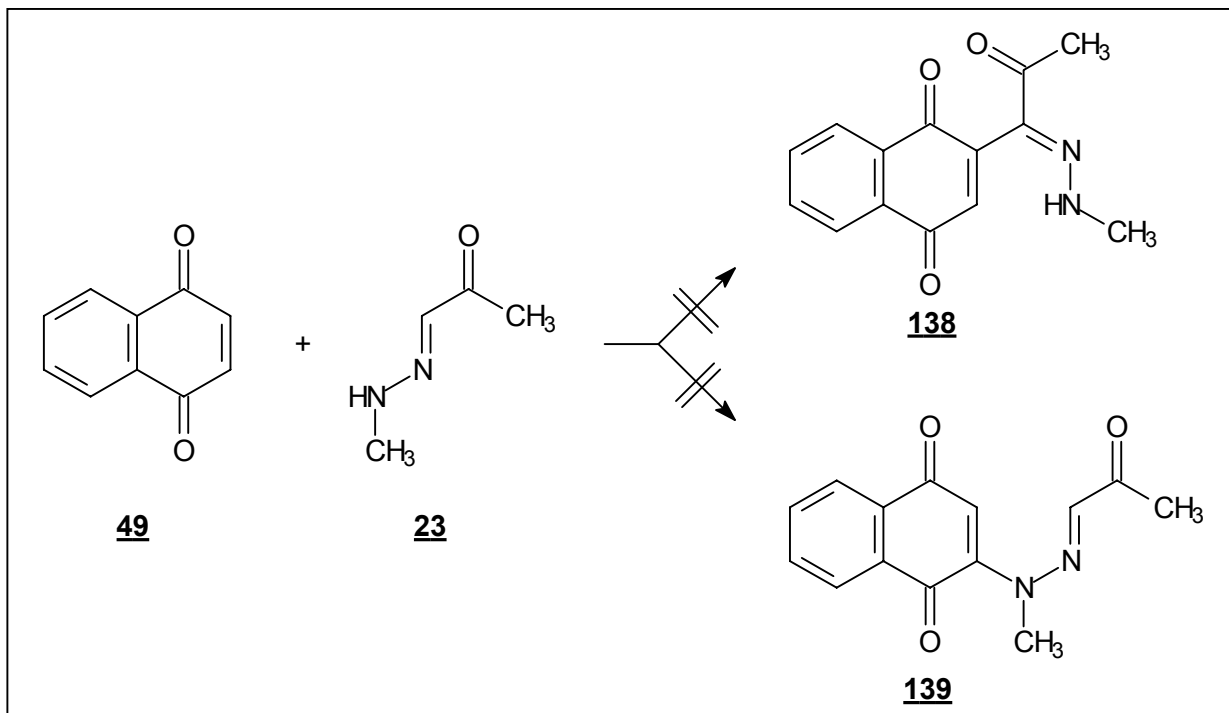
Warum eine Spaltung lediglich beim N-Addukt **137** auftritt und bei allen anderen Addukten nicht zu beobachten ist, konnte nicht geklärt werden.

⁸⁹ P. A. S. Smith, „Derivatives of Hydrazine and other Hydronitrogens having N-N-Bonds“, *The Chemistry of open-chain organic nitrogen compounds*, edited by W. A. Benjamin, The Benjamin/Cummings Publishing Company, Massachusetts, 2nd edition, **1983**, 69-71

⁹⁰ H. Simon, K. D. Keil, F. Weygand, *Chem. Ber.* **1962**, 95,17-26

3.4.4 Umsetzung von Methylhydrazonopropanon **23** mit 1,4-Naphthochinon

In gleicher Weise wurde das Aza-Enamin **23** mit 1,4-Naphthochinon **49** umgesetzt. Unter den gewählten Bedingungen zeigte jedoch Methylhydrazonopropanon, das bereits mit dem elektrophileren 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** erfolgreich zum N-Addukt **63** umgesetzt worden war, keine Reaktionsbereitschaft. Auch unter Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel, das durch Interaktion mit den Carbonylgruppen des Chinons dessen Elektrophilie in 2- und 3-Stellung verstärken sollte, konnten keine Reaktionsprodukte isoliert werden.

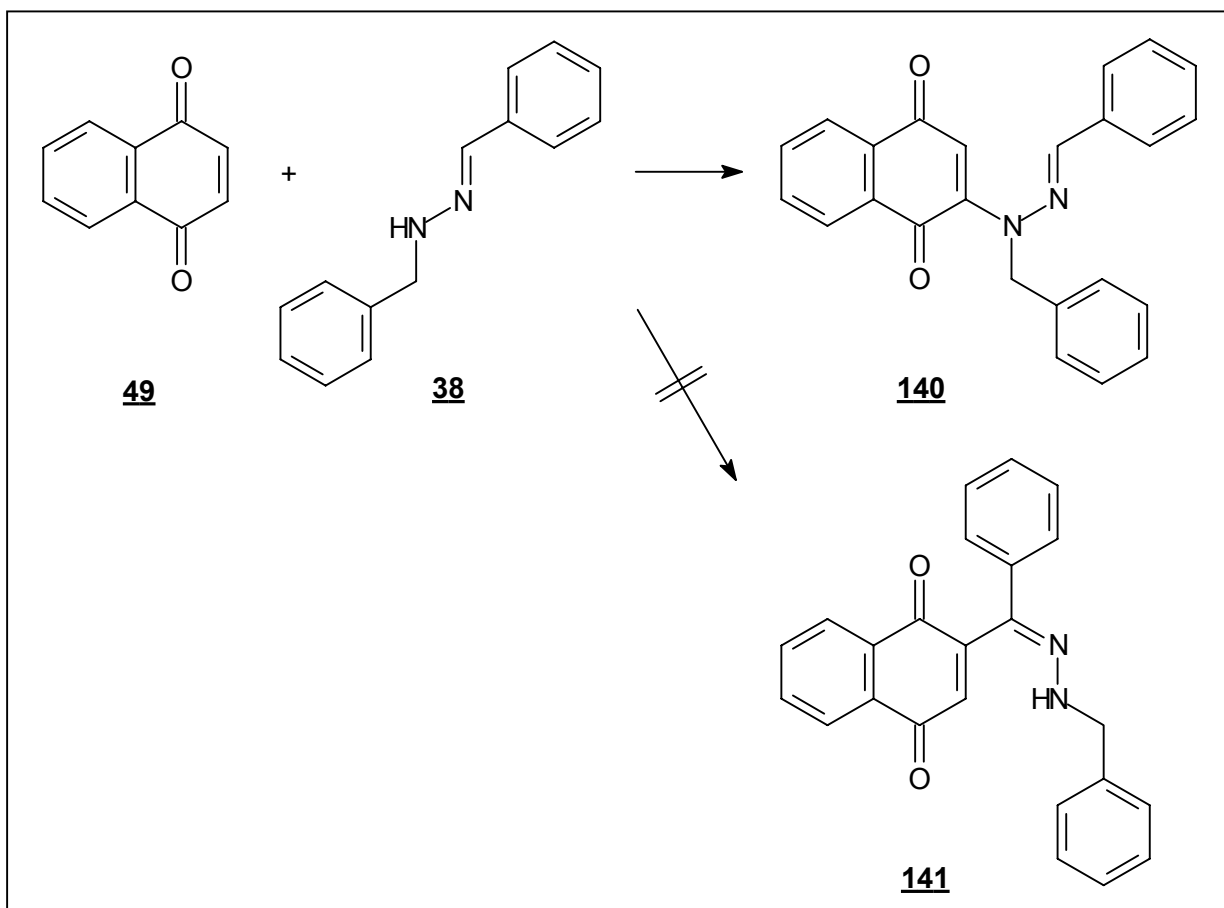


Schema 3.32: Umsetzung von Naphthochinon **49** mit Methylhydrazonopropanon **23**

3.4.5 Umsetzung der Benzylhydrazone **27** und **38** mit 1,4-Naphthochinon

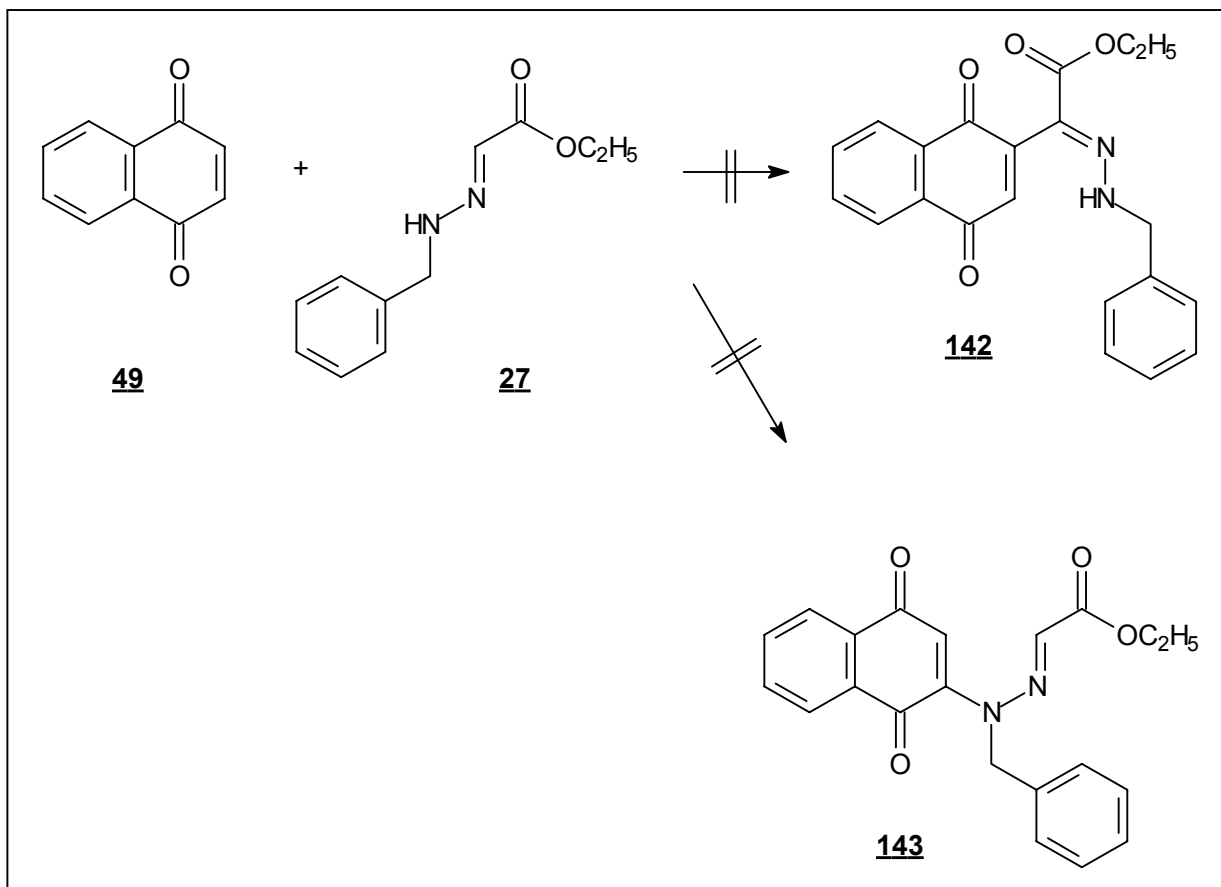
Die Benzylhydrazone **27** und **38** wurden ebenfalls mit 1,4-Naphthochinon zur Reaktion gebracht. Beide Hydrazone zeichnen sich im Vergleich zu den Methylhydrazonen durch den verhältnismäßig voluminösen Benzylsubstituenten am Stickstoff aus, was möglicherweise die Reaktionsbereitschaft des Aminstickstoffs zugunsten des Azomethinkohlenstoffs abschwächen könnte.

Benzaldehydbenzylhydrazon **38** bildete trotz dieser theoretischen Überlegungen analog zum Benzaldehydmethylhydrazon das N-Additionsprodukt **140**, allerdings in geringerer Ausbeute (38%). Die Bildung eines C-Adduktes **141** wurde nicht nachgewiesen.



Schema 3.33: Umsetzung Benzaldehydbenzylhydrazon **38** mit 1,4-Naphthochinon **49**

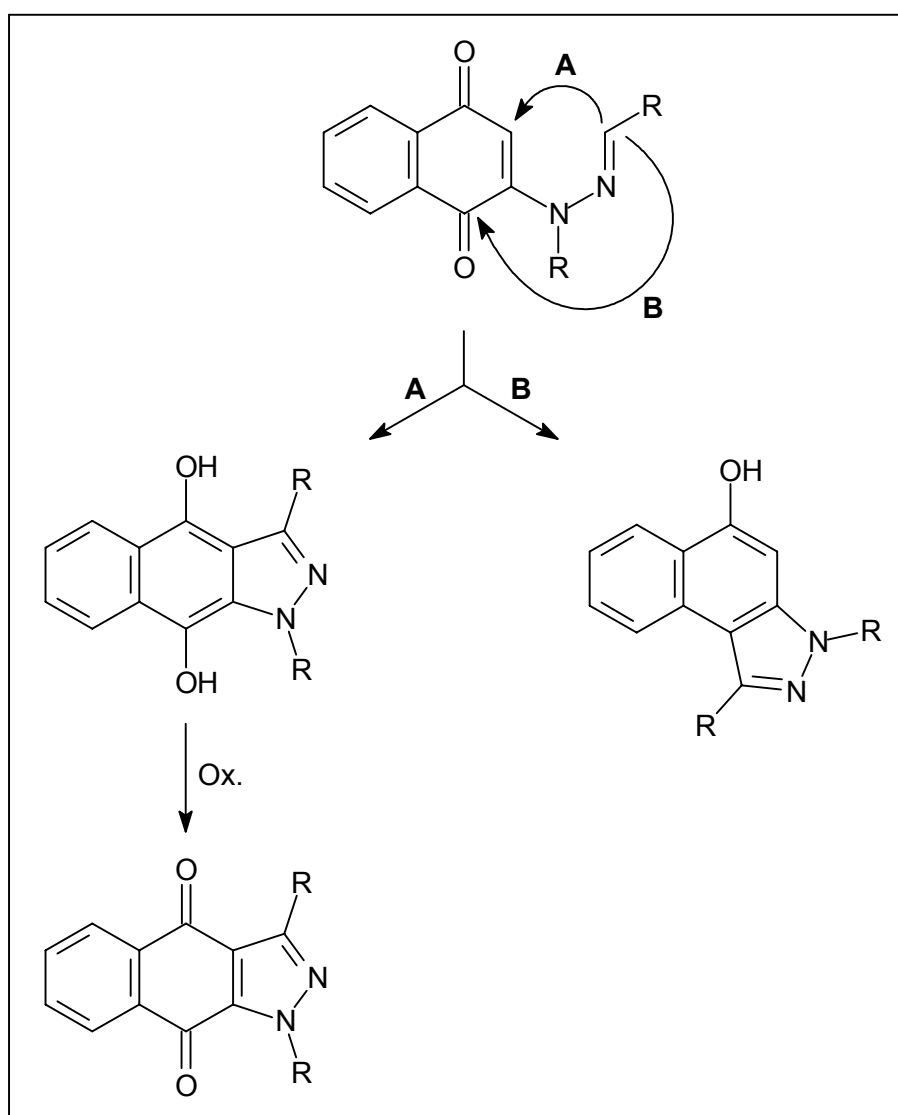
Das Aza-Enaminon Ethyl 2-benzylhydrazonoacetat **27** ging dagegen wie das Methylhydrazonopropanon **23** keine Reaktion mit 1,4-Naphthochinon ein.



Schema 3.34: Umsetzung Naphthochinon **49** mit Ethyl 2-benzylhydrazonoacetat **27**

3.4.6 Cylisierung der N-Addukte 131-136, 140

Da die Reaktion der in 3.4.2 und 3.4.5 verwendeten Hydrazone mit 1,4-Naphthochinon ausschließlich zu den entsprechenden N-Hydrasonaddukten führte, sollte nun versucht werden, die entstandenen Produkte durch geeignete Maßnahmen entweder in die 4,9-Dihydroxybenzo[*f*]indazole, die vermutlich direkt durch Oxidation in die Benzo[*f*]indazol-4,9-dione übergehen (**A**) oder in die angular kondensierten 5-Hydroxybenzo[*e*]indazol-4,9-dione (**B**) zu überführen (Schema 3.35).

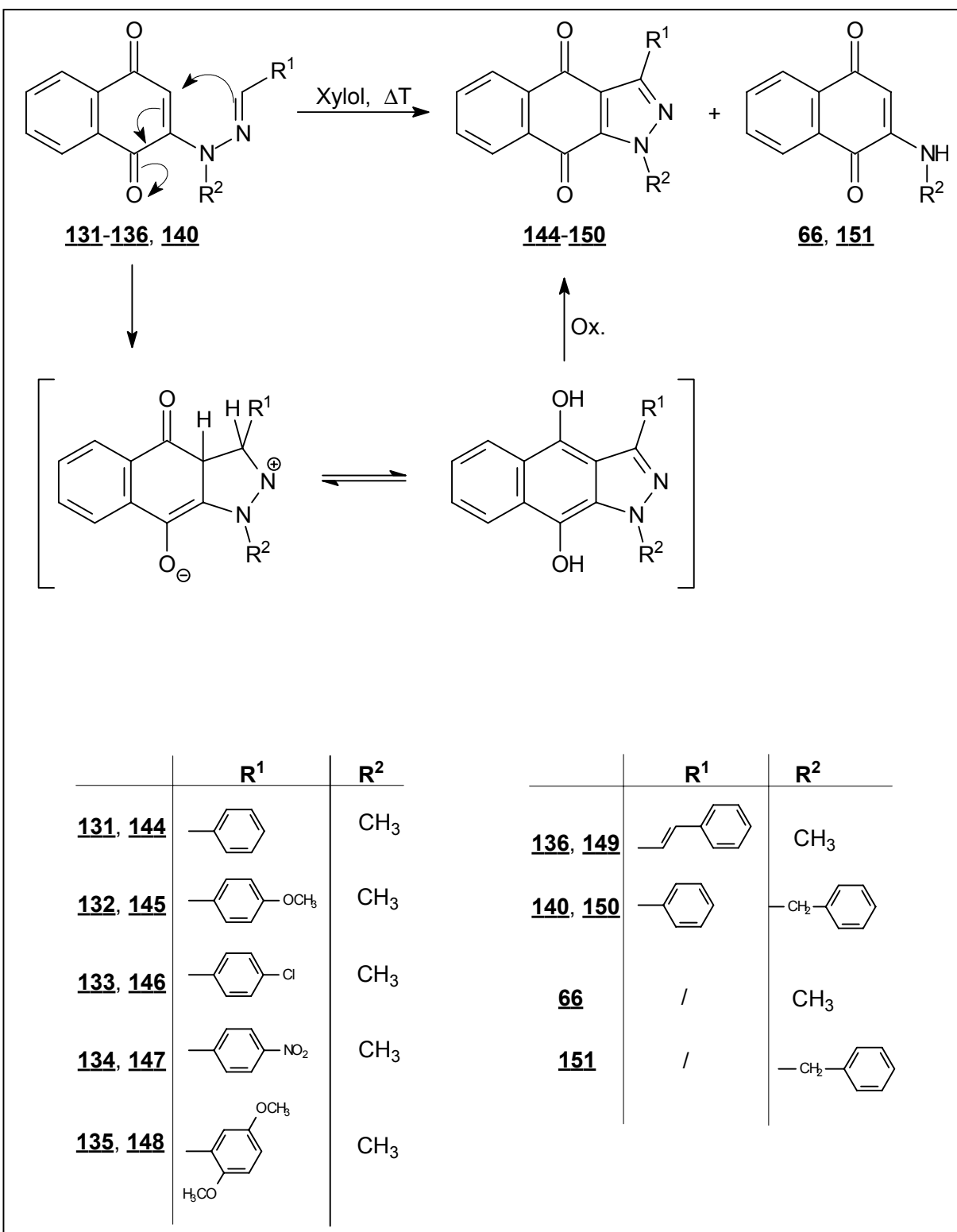


Schema 3.35: Mögliche Produkte bei der Cyclisierung der N-Addukte

Um einen Ringschluß zu provozieren, wurden die N-Chinonaddukte **131-136** und **140** den schon in Kapitel 3.1.3.2 erläuterten Bedingungen unterworfen. Wiederum deutete in keinem der Fälle eine Farbveränderung oder die mittels Dünnschichtchromatographie durchgeführte Kontrolle der im Mikromaßstab durchgeführten Versuche auf eine erfolgte Cyclisierung hin.

Erst nach Schmelzen einer Substanzprobe im Infrarotbad wurden neue Flecke auf der DC-Platte sichtbar. Aufgrund der Vielzahl der neu entstandenen Verbindungen, die sicherlich zum Großteil auf eine Zersetzung des Chinonadduktes zurückzuführen ist, wurden die Versuchsbedingungen modifiziert. Durch „schonendes“ Erhitzen einer Probenlösung in Xylol (Isomerengemisch, Siedebereich ca. 140°C) unter Rückfluß über einen längeren Zeitraum hinweg konnte die Zahl der Produkte erheblich reduziert werden. Auf diese Weise erhielt man schließlich die Hauptprodukte **144-150** und das Nebenprodukt **66** bzw. **151**. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Aufarbeitung des Rückstandes konnten diese im Verhältnis 1:1 isoliert werden (Schema 3.36).

Daß in diesem Fall nicht die Dihydroxybenzindazolderivate, sondern direkt die durch Oxidation entstandenen Benzindazolchinone **144-150** isoliert wurden, ist mit der hohen Temperatur und Anwesenheit von Luftsauerstoff zu erklären.

Schema 3.36: Cyclisierung der N-Addukte **131-136, 140** zu den Benzindazolchinonen **144-150**

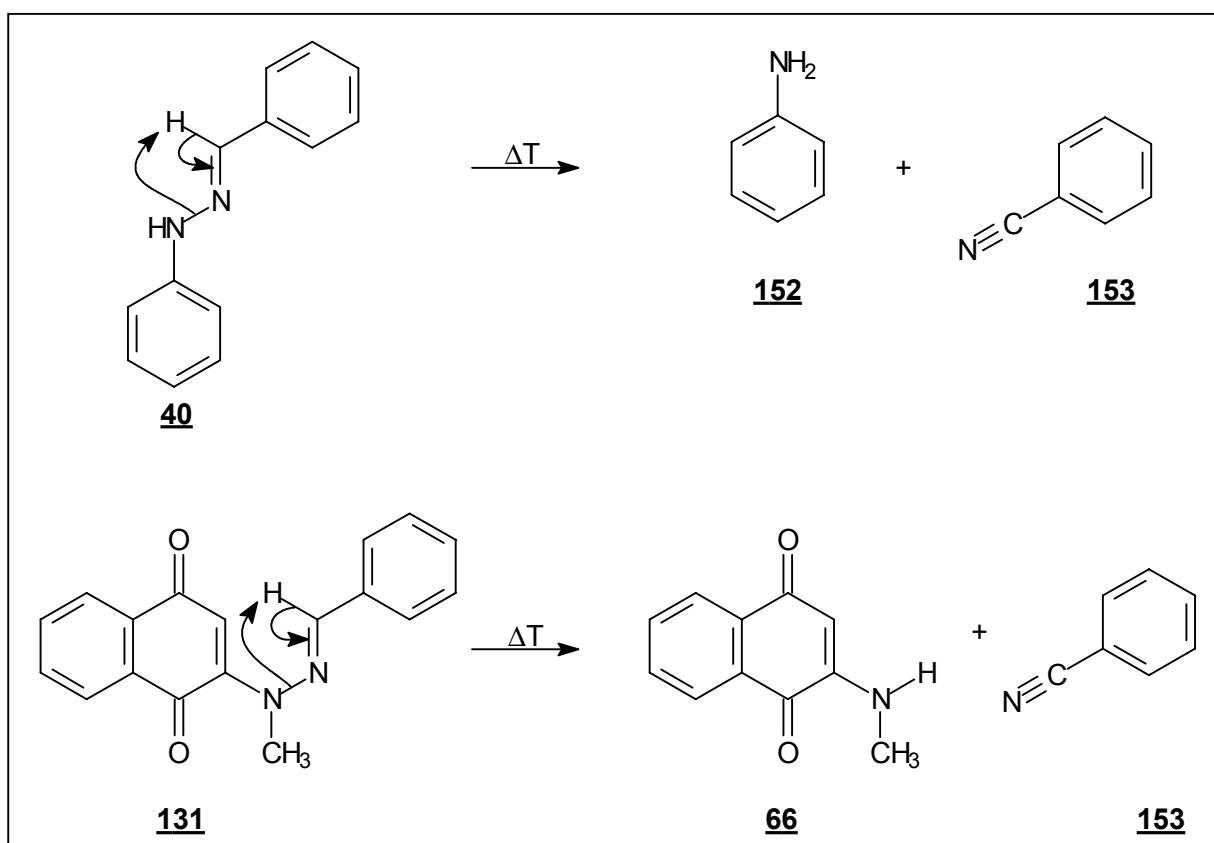
3.4.6.1 Spektroskopische Eigenschaften der Benzindazolchinone 144-150

Die Massenspektren aller untersuchten Benzindazolchinone weisen einen Verlust von zwei Masseneinheiten im Vergleich zum entsprechenden ringoffenen N-Addukt auf. Dies bestätigt die Annahme, daß es sich bei diesen Verbindungen um durch Michael-Addition entstandene Chinone handelt. Im IR-Spektrum sind eine oder zwei charakteristische Carbonylvalenzbanden zwischen 1680 cm^{-1} und 1660 cm^{-1} sichtbar. Dies verdeutlicht das Vorliegen einer Chinonstruktur. Darüber hinaus kann das Fehlen der bei den ringoffenen Addukten anzutreffenden C=O-Bande bei ca. 1630 cm^{-1} , hervorgerufen durch die Konjugation mit dem vinylogenen Aminsubstituenten, als Indiz für den ankondensierten aromatischen Fünfring der Benzindazolchinone dienen. Durch den heteroaromatischen Charakter wird der Einfluß des N-CH₃-Stickstoffs auf die vinyloge Carbonylfunktion verringert, wodurch diese bei höheren Wellenzahlen zur Resonanz kommt.

Im ¹H-NMR-Spektrum der Cyclisierungsprodukte fehlt das N=CH-Signal bzw. das Signal des H-3 der ringoffenen Addukte. Hervorzuheben ist zudem die Tieffeldverschiebung des N-Methylgruppensignals um etwa 0.7 ppm beim Übergang vom N-Addukt zum Benzindazolchinon. Wie bereits bei der Cyclisierung der Acetylnaphthochinonaddukte beobachtet, ist dieser Effekt auf die Entschirmung der Protonen durch den Ringstrom im neu gebildeten heteroaromatischen System zurückzuführen.

3.4.6.2 Bildungsweg der Nebenprodukte **66** und **151**

Auch die Bildung der Aminoquinone **66** bzw. **151** kann über die verhältnismäßig drastischen Bedingungen erklärt werden. Durch die starke thermische Belastung, der die Chinonaddukte beim Kochen in Xylol ausgesetzt sind, tritt eine pyrolytische Spaltung der Hydrazonestruktur auf. Diese wurde bereits beim Erhitzen der Phenylhydrazone des Benzaldehyds, Acetophenons und Benzophenons beobachtet^{91,92}. Im Falle des Benzaldehydphenylhydrazons **40** wurde für die Entstehung der beiden Spaltprodukte Anilin **152** und Benzonitril **153** folgender Mechanismus angenommen:



Schema 3.37: Pyrolytische Spaltung der N-N-Bindung in den Hydrazonen **40** und **131**

⁹¹ W. D. Crow, R. K. Solly, *Aust. J. Chem.* **1966**, 19, 2119-2126

⁹² A. F. M. Fahmy, M. S. Fayed, Y. A. Ibrahim, *Chem. Ind. (London)* **1978**, 36-37

Die beim Benzaldehydphenylhydrazon **40** beobachtete pyrolytische Spaltung der N-N-Bindung scheint offenbar auch beim Erhitzen der Chinonaddukte stattzufinden. Falls die Bildung des Methylamino-1,4-naphthochinons **66**, das bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches isoliert werden konnte, tatsächlich über einen analogen Mechanismus erfolgt, sollte in der Mutterlauge des Benzindazolchinons **144** Benzonitril **153** als zweites Spaltprodukt nachzuweisen sein. Hier bot sich eine HPLC-analytische Untersuchung des Reaktionsgemisches an.

Zu diesem Zweck wurde eine Probe der Mutterlauge, welche bereits destillativ vorgereinigt und konzentriert worden war, durch eine Kieselgelsäule (SI 60, Korngröße 5 µm) aufgetrennt (Elutionsmittel: Dichlormethan / n-Hexan 45:55). Als Vergleichssubstanz diente Benzonitril. Sowohl die Retentionszeit als auch das UV-Spektrum der Produktfraktion stimmen mit der Referenzprobe (Benzonitril) überein. Beim Zuspritzen der Referenz zur Probelösung konnte eine deutliche Intensitätszunahme des entsprechenden Peaks beobachtet werden, was eindeutig die Existenz von Benzonitril **153** beweist (Abb. 3.13).

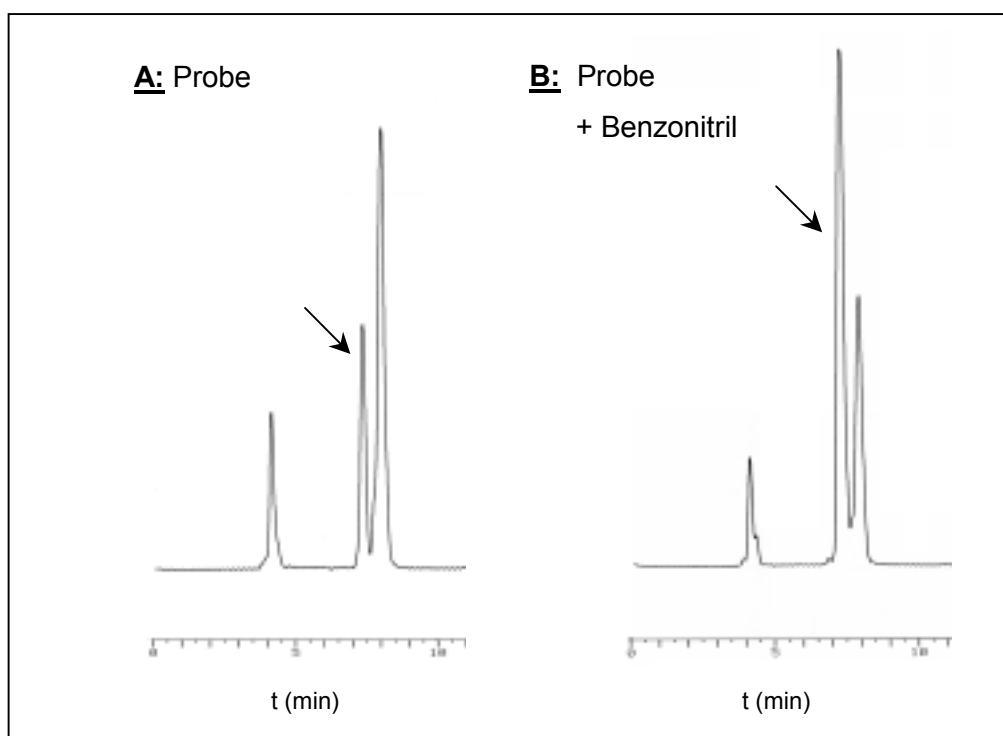


Abb. 3.13: HPLC-Analyse der Mutterlauge von **144**

Es kann also davon ausgegangen werden, daß die Bildung des Methyl- bzw. Benzylamino-1,4-naphthochinons **66** bzw. **151** über eine thermisch induzierte Fragmentierung erfolgt, die

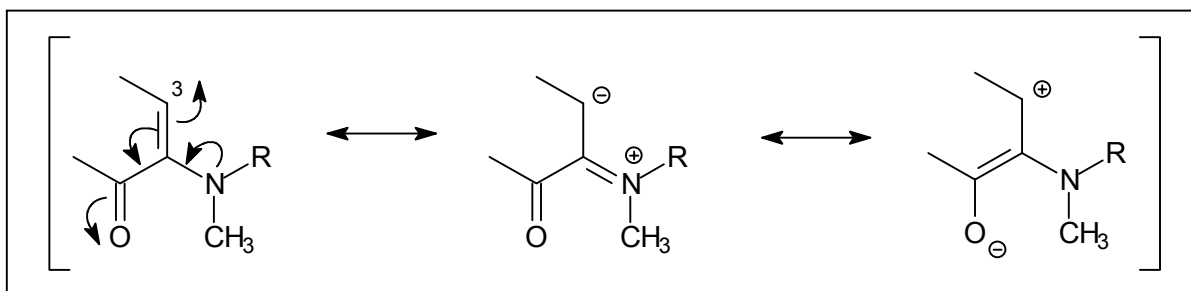
in einer Konkurrenzreaktion zur Cyclisierung des betreffenden Chinonadduktes abläuft und nicht im Zusammenhang mit der Benzindazolbildung steht.

3.4.7 Überlegungen zur Cyclisierung der N-Addukte 131-136, 140

Der Cyclisierungsversuch der N-Addukte **131-136** und **140** führte in allen Fällen zu den entsprechenden Benzindazolchinonen **144-150**. Da der Ringschluß erst unter äußerst drastischen Umständen und auch dann nur zögernd eintritt, kann davon ausgegangen werden, daß dieser Reaktion eine große Energiebarriere entgegensteht.

3.4.7.1 Einfluß elektronischer Effekte

Diese wird unter anderem durch die veränderten elektronischen Eigenschaften des Azomethinkohlenstoffs der Position C-3 im Chinonteil vom Übergang Chinon → Chinonaddukt verständlich: die N-Addukte können als α -Ketoenamine aufgefaßt werden. In diesem Fall ist sowohl eine elektronenziehende als auch eine elektronenschiebende Gruppe an dasselbe C-Atom gebunden. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „captodativen Olefinen“⁹³.



Schema 3.38: α -Keto-Enaminpartialstruktur der Chinonaddukte

Durch den elektronenschiebenden Effekt des Aminsubstituenten wird die Elektrophilie an C-3 maßgeblich herabgesetzt, verstärkt durch den isomeren Einfluß des N-Alkylsubstituenten. Diese Aussagen wurden von Engel⁹³ und Schulte-Herbrüggen⁹⁴ durch Untersuchungen an 2-Amino-1,4-chinonen bestätigt.

⁹³ H. G. Viehe, R. Merenyi, L. Stelle, Z. Janowsek, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 982-997

⁹⁴ G. Schulte-Herbrüggen, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* 1988

Mit der Einbindung des Aminstickstoffs in das Chinonsystem kommt es darüber hinaus zu einer Verringerung der Elektronendichte am Azomethin-C des Azaenaminteils. Als Konsequenz dieser Überlegungen ist sowohl das nucleophile als auch das elektrophile Reaktionszentrum geschwächt, eine Michael-Addition gelingt erst durch Zufuhr von Wärmeenergie.

Vergleicht man die Ausbeuten der Cyclisierungsprodukte **144-149**, so stellt man fest, daß diese kaum differieren (Tabelle 3.4). Dafür ist allerdings die Dauer bis zur vollständigen Umsetzung des Eduktes im Falle des 4-Nitro-substituierten Adduktes **147** mehr als verdreifacht. Diese Beobachtungen lassen sich mit der obigen Theorie gut in Einklang bringen, wenn man voraussetzt, daß der -I-Effekt des 4-Nitrophenylrestes die Elektronendichte am Azomethinkohlenstoff besonders stark beeinflußt.

Tabelle 3.4: Ausbeuten und Dauer der Cyclisierung verschiedener Chinonaddukte zu den Benzindazolderivaten **144-149**.

	Ausbeute (%)	Reaktionsdauer (h)
144	25	48
145	27	48
146	36	40
147	29	150
148	26	40
149	28	40

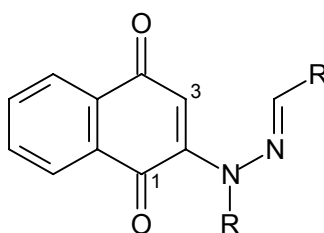
3.4.7.2 Einfluß sterischer Effekte: *Baldwin*-Regeln

Als weiterer Ansatzpunkt für die Interpretation der Ergebnisse können die von *Baldwin*⁹⁵ postulierten Regeln zur Bildung 3- bis 7-gliedriger Ringe aus offenkettigen Vorstufen dienen. Diese empirischen, aus stereochemischen Gesichtspunkten abgeleiteten Regeln erlauben

⁹⁵ J. E. Baldwin, *J. C. S. Chem. Comm.* **1976**, 734-738

eine Aussage darüber, ob die Art der Ringatome und die Lage der Bindungen eine für die Cyclisierung geeignete Anordnung der terminalen Atome ermöglicht. In „ungünstigen“ Fällen erfordert der Ringschluß eine starke Deformation von Bindungslängen und –winkeln. Die Anwendung auf die beiden Cyclisierungsmöglichkeiten der N-Addukte ergab die in (Tabelle 3.5) zusammengefasste Beurteilung:

Tabelle 3.5: Einteilung der potentiellen Cyclisierungsmöglichkeiten der Chinonaddukte unter Anwendung der Baldwin-Regeln



Terminale Atome	Typisierung	Bewertung
$\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H} / \text{C}-1$	5-exo-trig	bevorzugt
$\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H} / \text{C}-3$	5-endo-trig	ungünstig

Folglich sollte die tatsächlich beobachtete Cyclisierung zum Benzindazolchinon eher eine ungünstige Reaktion darstellen, während die Bildung eines angular kondensierten 5-Hydroxybenzindazols nach *Baldwin* begünstigt wäre.

Da es offensichtlich nur der „ungünstige“ Ringschluß erfolgt ist und eine Konkurrenzreaktion zum 5-Hydroxybenzindazol (Cyclisierung über C-1) nicht beobachtet wurde, kann auf Grundlage der *Baldwin*-Regeln nicht argumentiert werden. Allerdings macht diese Theorie den ungewöhnlich hohen Energiebedarf für den eingetretenen „ungünstigen“ Ringschluß verständlich.

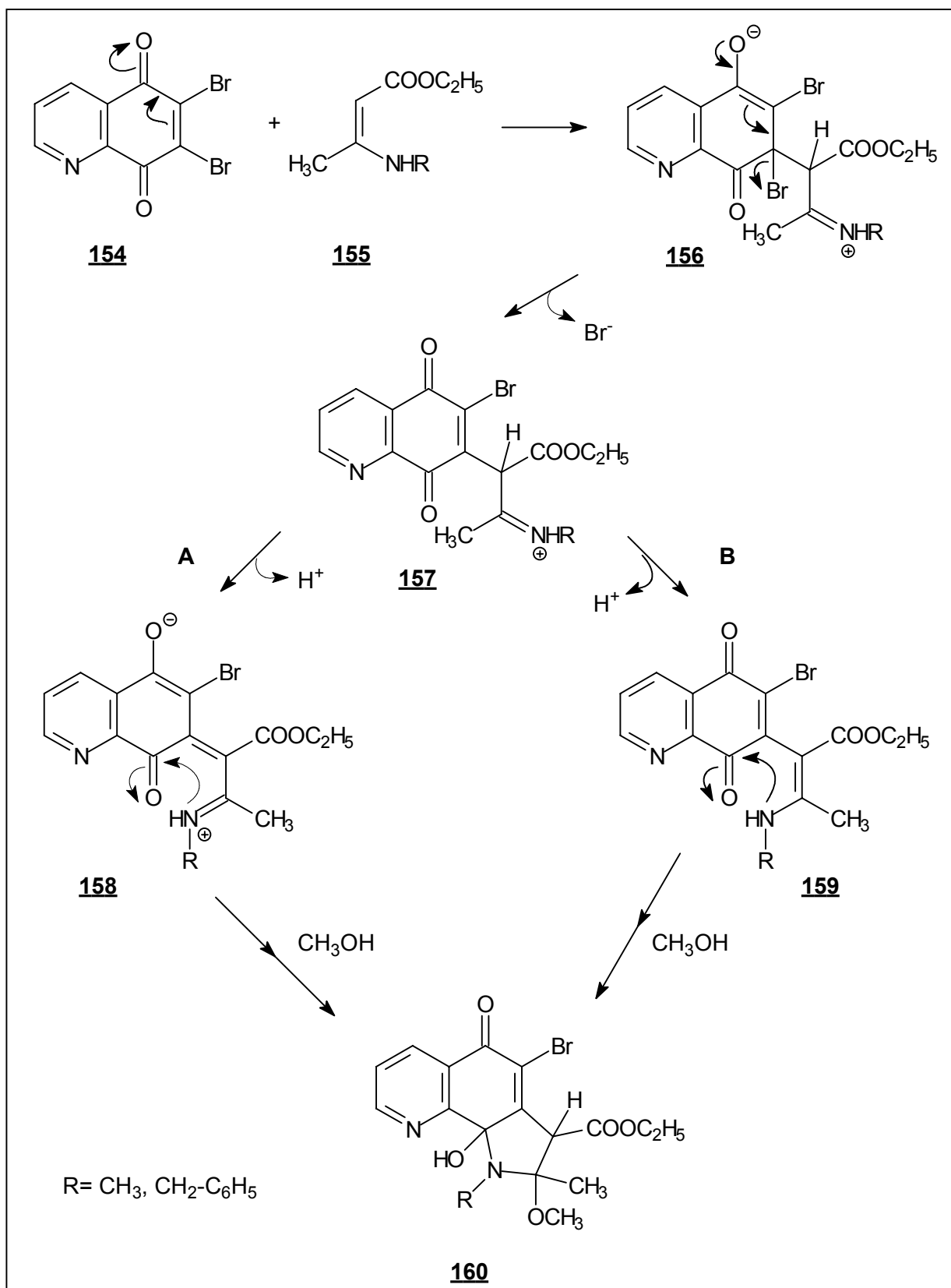
3.5 Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon

Durch Einsatz eines 2,3-dihalogensubstituierten Chinons **154** gelang es Honl⁹⁶, verschiedene Aminocrotonsäureester **155** in einer Ein-Schritt-Reaktion zu Cyclisierungsprodukten mit Carbinolaminstruktur **160** umzusetzen (Schema 3.39). Ringoffene Zwischenprodukte waren bei diesen Umsetzungen nicht zu isolieren. Die Bildung von **160** wurde auf einen Reaktionsweg zurückgeführt, der sich von der „normalen“ Nenitzescu-Reaktion im wesentlichen dadurch unterscheidet, daß intermediär kein Hydrochinonaddukt gebildet wird, da infolge der Halogensubstitution beim Primäraddukt keine Keto-Enol-Tautomerie ausgebildet werden kann. So entfällt der erforderliche Oxidationsschritt zum Chinonaddukt durch überschüssiges Chinon, und das intermediär entstandene C-Addukt kann direkt unter Anlagerung eines Lösungsmittelmoleküls (Methanol) zum Carbinolamin **160** weiter reagieren.

Da die Cyclisierung von Hydrazinochinonaddukten den bisher beschriebenen Versuchen zufolge meist nur unter drastischen Bedingungen erzwungen werden konnte, könnte der Einsatz halogensubstituierter Chinone bei der Umsetzung mit Azaenaminen möglicherweise einen vielversprechenden Ansatzpunkt darstellen.

Als Chinonkomponente bot sich das kommerziell erhältliche 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon an. Falls die Reaktion nach einem der beiden in Schema 3.39 dargestellten Reaktionswege abliefe, könnte ein analoges Cyclisierungsprodukt erhalten werden.

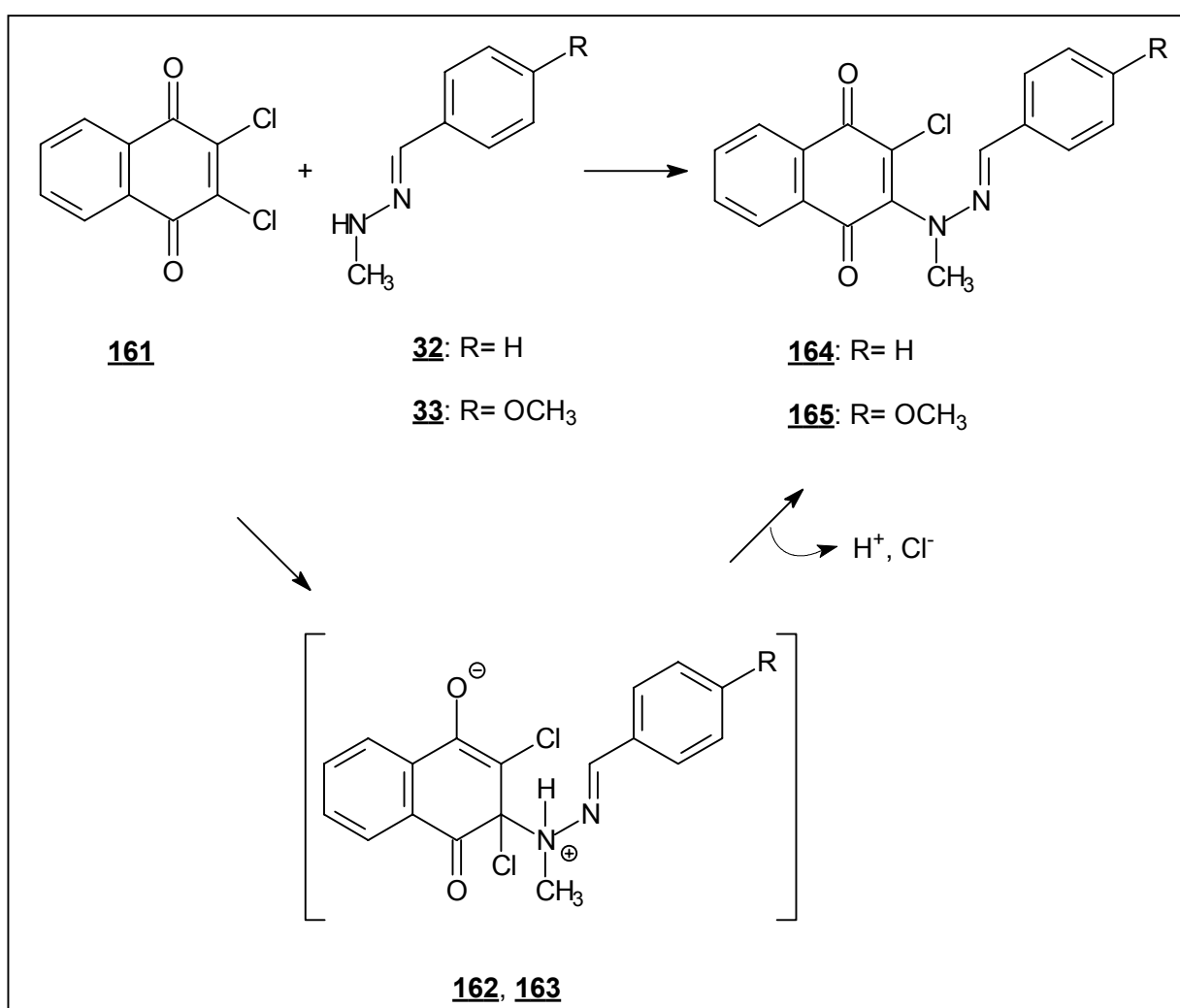
⁹⁶ I. Honl, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**

Schema 3.39: Reaktion von 6,7-Dibrom-quinolin-5,8-dion mit Aminocrotonsäureestern nach Honi⁹⁶

3.5.1 Umsetzung der Benzaldehydmethylhydrazone **32** und **33** mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon **161**

Exemplarisch für die Gruppe der Benzaldehydmethylhydrazone, die mit 1,4-Naphthochinon in verhältnismäßig guter Ausbeute die entsprechenden N-Addukte ergaben, wurden Benzaldehyd- und Anisaldehydmethylhydrazon **32**, **33** mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon **161** bei Raumtemperatur in Methanol umgesetzt.

Nach 8 h konnten violette Kristalle abfiltriert werden, für die anhand der analytischen Daten wiederum die ringoffenen N-Adduktstrukturen **164** und **165** formuliert werden können.



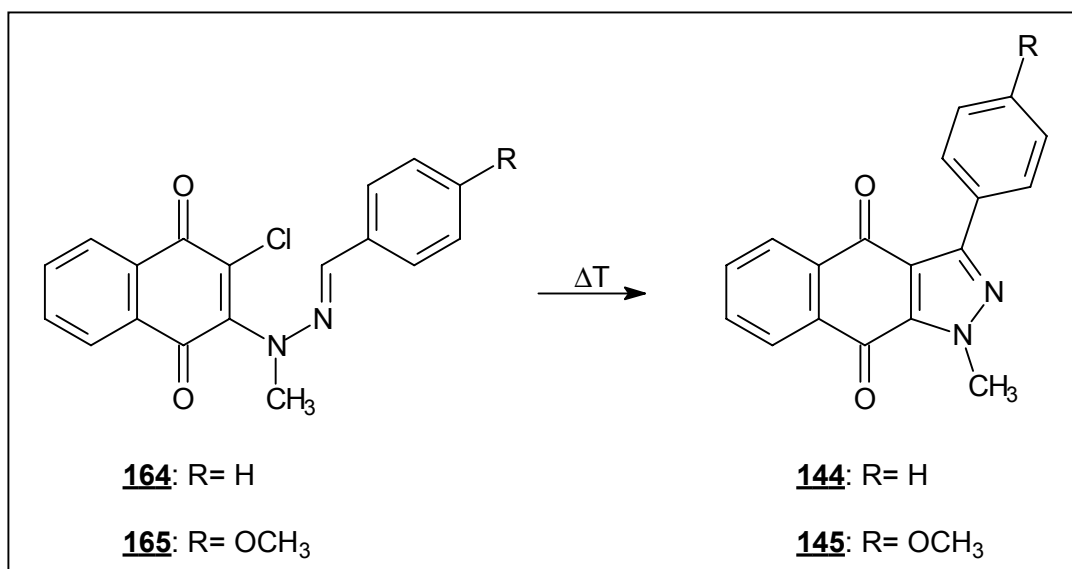
Schema 3.40: Umsetzung von 2,3-Dichlornaphthochinon **161** mit den Benzaldehydmethylhydrazonen **32** und **33**

Das Massenspektrum des erhaltenen N-Adduktes **164** läßt deutlich das für monochlorsubstituierte Verbindungen Isotopenmuster erkennen. Auch der Molpeak unterstreicht, daß ein monosubstituiertes Chinonaddukt vorliegt. Ferner erkennt man im IR-Spektrum die charakteristischen Carbonylvalenzbanden, welche eine Chinonstruktur bestätigen. Im ^1H -NMR-Spektrum kann das Singulettsignal des Azomethinprotons gefunden werden, was für das jeweilige N-Addukt spricht. Da dieses Signal jedoch von den Signalen weiterer aromatischer Protonen überlagert wird, wurde zur endgültigen Strukturaufklärung die Auswertung des ^{13}C -NMR-Spektrums herangezogen. Hier konnte neben den Chinonkohlenstoffsignalen bei 180.5 ppm und 178.5 ppm das als Dublett erscheinende Azomethin-Kohlenstoffsignal bei 135.8 ppm ($^1J_{\text{C,H}} = 161 \text{ Hz}$) gefunden werden. Die bestätigt die angenommene Struktur.

Die für **165** ermittelten Daten stimmen im wesentlichen mit den für **164** beschriebenen Werten überein, so daß auch für dieses Produkt die N-Adduktstruktur angenommen werden kann.

3.5.2 Cyclisierung der N-Addukte 164 und 165

Da auch bei der Umsetzung von 2,3-Dichlornaphthochinon mit den Hydrazonen **32** und **33** die Reaktion auf der Stufe der Chinonaddukte **164** und **165** stehen blieb, wurde wiederum das bewährte Cyclisierungsverfahren angewendet: durch Erhitzen in Xylol konnten die N-Addukte in die entsprechenden Benzindazolchinone **144** und **145** überführt werden. Dabei traten keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der Reaktionsdauer und Ausbeute auf. Die entstandenen Cyclisierungsprodukte wurden auf gleiche Art und Weise isoliert, wobei die analytischen Werte mit den bereits bekannten Daten übereinstimmten (Schema 3.41).



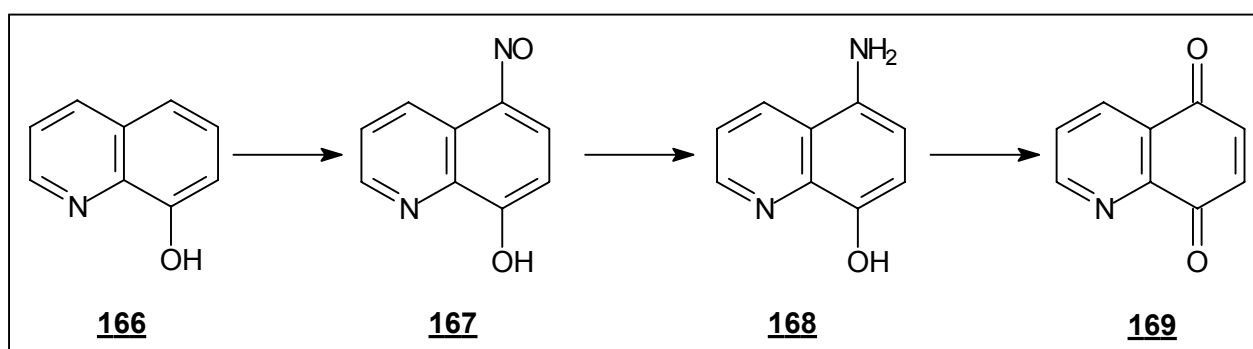
Schema 3.41: Cyclisierung der Chinonaddukte **164** und **165**

3.6 Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit Chinolin-5,8-dion

Da sich die bisher eingesetzten Chinone auf unterschiedlich substituierte Benzo- und Naphthochinone beschränken, sollte nun durch Einsatz eines heterocyclischen Naphthochinonderivates untersucht werden, ob so das Reaktionsverhalten des Chinons gegenüber der Hydrazonkomponente zu beeinflussen ist. Als heterocyclische Chinonkomponente wurde das Chinolin-5,8-dion **169** ausgewählt, welches von *Honl*⁹⁶ erfolgreich mit unterschiedlichen Enaminonen im Sinne der Nenitzescu-Reaktion eingesetzt worden war.

3.6.1 Synthese und Eigenschaften des Chinolin-5,8-dions

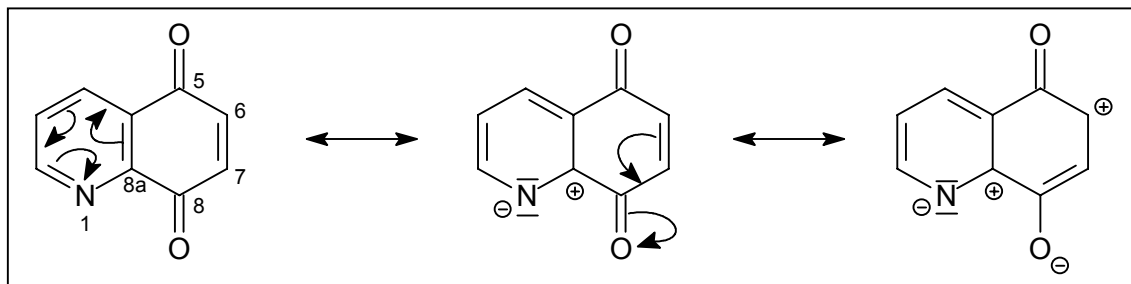
Zur Synthese des Chinolin-5,8-dions **169** wurde der von *Honl* vorgeschlagene Weg gewählt. Durch Nitrosierung konnte Chinolin-5-ol **166** in das 5-Nitrosochinolin-8-ol **167** überführt werden, das im nachfolgenden Reaktionsschritt mit Dithionit das 5-Aminochinolin-8-ol **168** ergibt. Die Oxidation mit Eisen(III)chlorid in wäßriger Lösung lieferte dann das Chinolin-5,8-dion **169** mit einer Gesamtausbeute von 30% (Schema 3.42).



Schema 3.42: Synthese von Chinolin-5,8-dion **169**

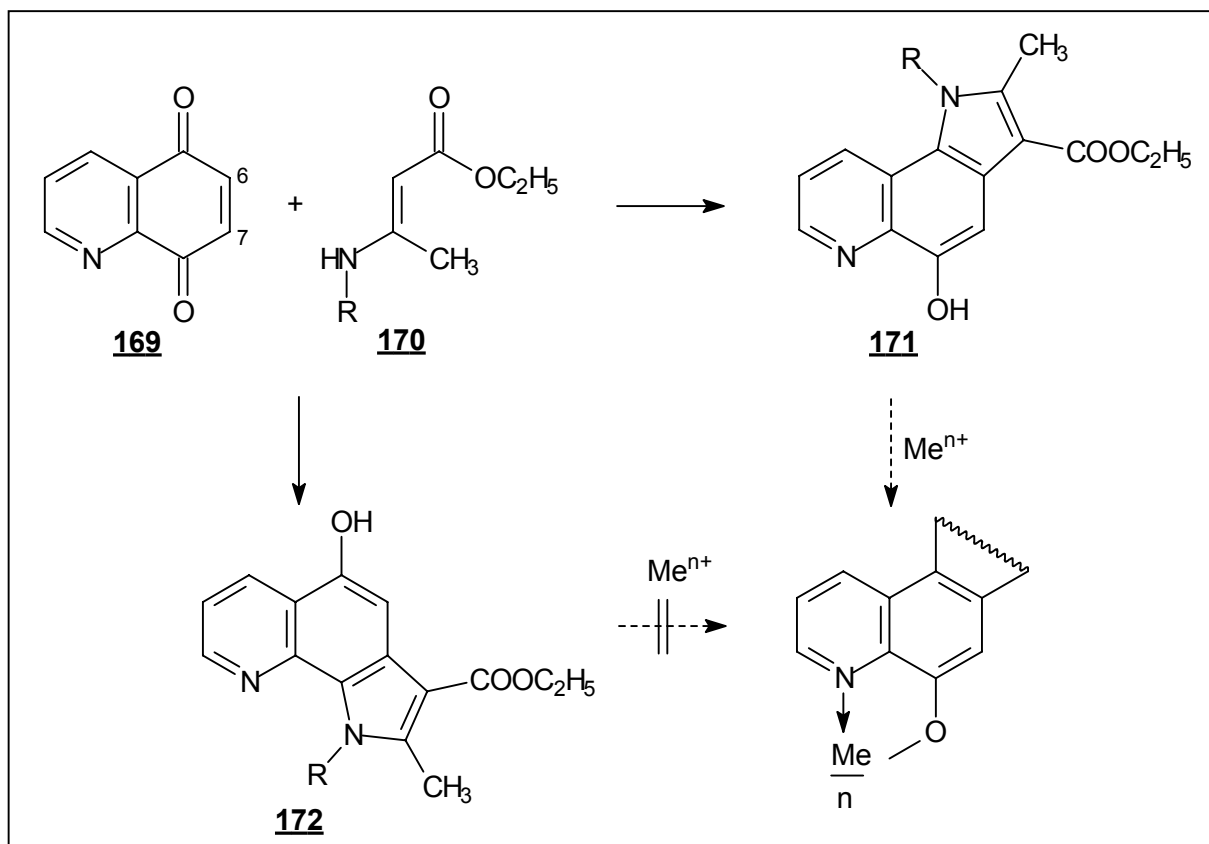
Da das Chinolin-5,8-dion eine unsymmetrische Struktur besitzt, besteht grundsätzlich die Möglichkeit der Isomerenbildung. Betrachtet man die beiden für einen nucleophilen Angriff in Frage kommenden Positionen 6 und 7 des Chinongerüsts, so kann aufgrund der Ladungsverteilung Position 6 als bevorzugtes Reaktionszentrum ausgewiesen werden (Schema 3.43). Der durch den Pyridinstickstoff verursachte Elektronenzug beeinflusst dabei

die in Nachbarschaft zum Pyridinring stehende C-8 Carbonylgruppe stärker als die Carbonylfunktion an C-5. Die geringere Elektronendichte an C-8 und C-8a hat letztendlich eine Positivierung der Position 6 des Chinolin-5,8-dions zur Folge.



Schema 3.43: Ladungsverteilung im Chinolin-5,8-dion

Diese Regioselektivität bestätigte sich bei der Umsetzung des Chinons mit verschiedenen Enaminonen **170** (Schema 3.44)⁹⁶. Zwar entstanden auch Isomere **172**, die auf eine primäre 1,4-Addition des Enaminons an Position 7 zurückzuführen waren, doch als Hauptprodukte wurden immer die 6-Addukte **171** erhalten.



Schema 3.44: Reaktion von Chinolin-5,8-dion mit Aminocrotonsäureestern zu den Pyrrolochinolinen **171** und **172** und Unterscheidung der Isomere mittels Komplexbildung.

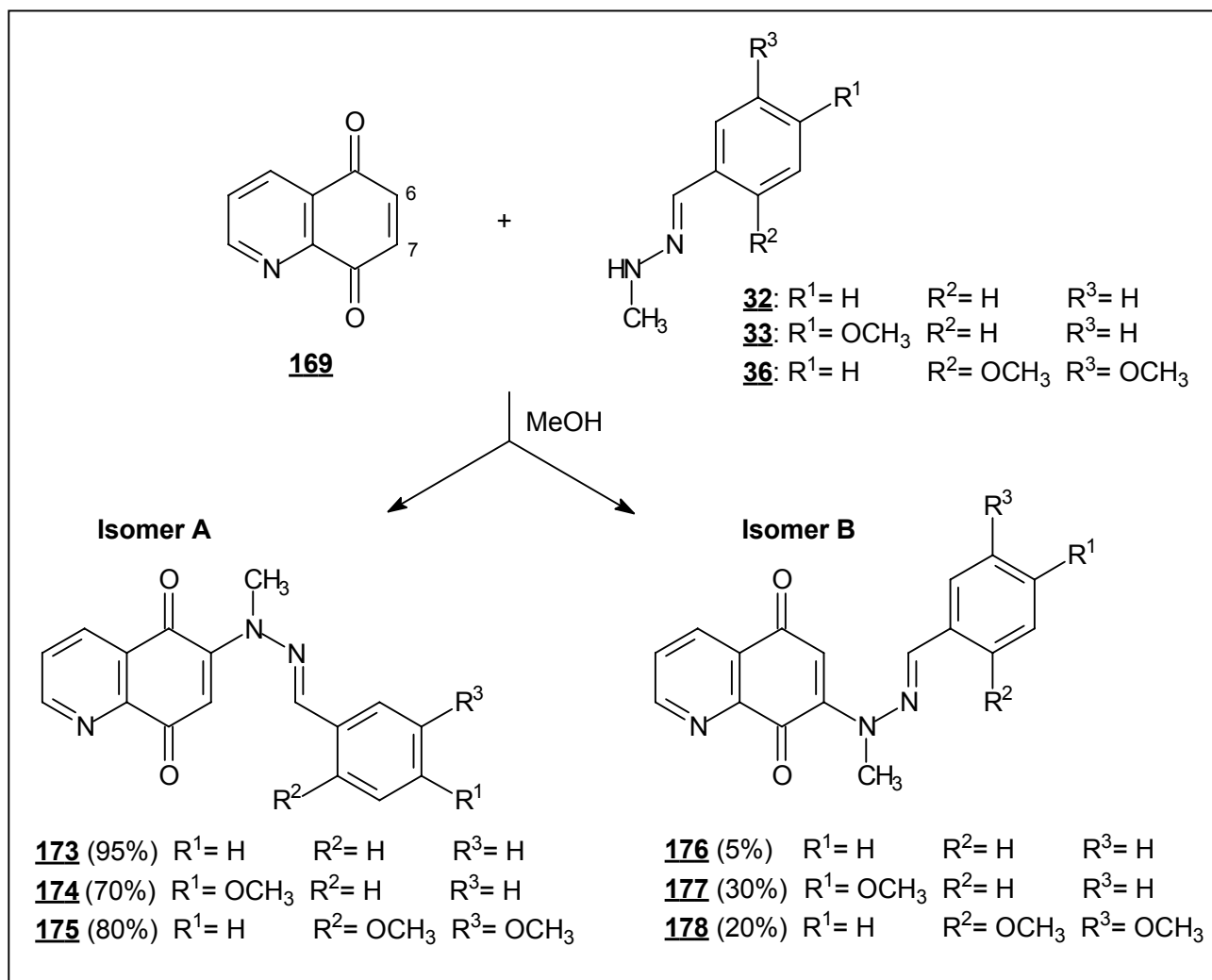
Die Unterscheidung der beiden Isomere gelang *Honl* durch den UV-spektroskopischen Nachweis einer Komplexbildung mit Cer(III)-Ionen, die ausschließlich bei den durch primäre 6-Addition entstandenen Cyclisierungsprodukten **171** auftrat.

3.6.2 Umsetzung des Chinolin-5,8-dions mit den Benzaldehydmethylhydrazonen **32**, **33** und **36**

Die Umsetzung des Benzaldehydmethylhydrazons **32**, 4-Methoxybenzaldehydmethylhydrazons **33** und des 2,5-Dimethoxybenzaldehydmethylhydrazons **36** mit Chinolin-5,8-dion **168** in Methanol erfolgte in gleicher Weise wie die Umsetzung dieser Hydrazone mit 1,4-Naphthochinon. Nach ca. 8 h konnte in allen Fällen ein violetter, kristalliner Niederschlag abgetrennt werden, bei dem es sich um Isomerengemische (**Isomer A** und **Isomer B**) der jeweiligen N-Chinonaddukte handelt (Schema 3.45).

Durch Auswertung der Integralhöhen im ^1H -NMR-Spektrum gelang eine Aussage über das prozentuale Verhältnis der Substanzgemische. Da die isolierten Kristalle mit Hilfe der spektroskopischen Daten als ringoffene N-Chinonaddukte identifiziert werden konnten, entfiel die Möglichkeit, die Isomere wie bei den von *Honl* untersuchten Substanzen mit 8-Hydroxychinolinstruktur über Komplexbildung und anschließender UV-spektroskopischer Vermessung zu unterscheiden. Aufgrund der Überlegungen hinsichtlich der elektronischen Eigenschaften der Chinonkomponente (s. voriges Kapitel) wurde jeweils das Hauptprodukt dem 6-Isomer (**Isomer A**) zugeordnet.

Die spektroskopischen Eigenschaften der Chinonaddukte **173-175** stimmen im wesentlichen mit den analytischen Daten der 1,4-Naphthochinonaddukte überein. Im ^1H -NMR-Spektrum werden abweichend die jeweils zum Dublett eines Dubletts aufgespaltenen Signale der heteroaromatischen Protonen H-2, H-3 und H-4 mit den typischen *o*- und *m*-Kopplungen beobachtet. Die chemischen Verschiebungen dieser Protonen sowie der Betrag der Kopplungskonstanten stehen mit vorangegangenen Untersuchungen⁹⁶ im Einklang. Da das H-7-Signal des Adduktes **173** vom Lösungsmittelpeak überlagert wurde, mußte für die Strukturaufklärung in diesem Fall das ^{13}C -NMR-Spektrum herangezogen werden. Dort identifizierte schließlich das zum Dublett aufgespaltene Signal des C-7 bei 115.3 ppm ($^1J_{\text{C,H}} = 168 \text{ Hz}$) die ringoffene Struktur des N-Adduktes **173**.



Schema 3.45: Umsetzung des Chinolinchinons **169** mit den Benzaldehyd-methylhydrazonen **32**, **33**, **36**

3.6.3 Cyclisierungsversuche mit den Chinonaddukten **173-175**

Ähnlich den Naphthochinonaddukten sollte es möglich sein, die ringoffenen Chinolinchinon-N-addukte **173-175** (bzw. die isomeren Verbindungen) in die entsprechenden cyclischen Verbindungen zu überführen. Trotz unterschiedlicher Reaktionsbedingungen widersetzten sich diese Additionsprodukte den Cyclisierungsmaßnahmen. Selbst unter Hitzeeinwirkung gelang es nicht, die entsprechenden Indazolderivate zu erhalten, da nach kurzer Zeit Zersetzung eintrat.

3.7 Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 1,4-Benzochinon

3.7.1 Umsetzung der Benzaldehydmethylhydrazone 32 und 33 mit 1,4-Benzochinon

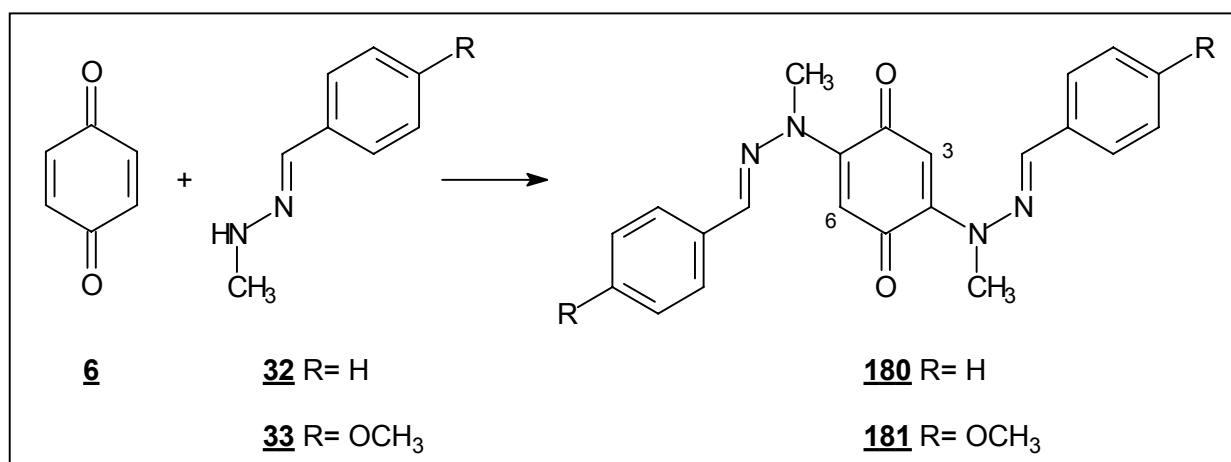
Auch das einfache 1,4-Benzochinon **6** wurde hinsichtlich der Reaktion mit Benzaldehydmethylhydrazon **32** und Anisaldehydmethylhydrazon **33** untersucht. Diese Chinonkomponente besitzt einen symmetrischen Aufbau und somit jeweils zwei äquivalente Angriffspunkte für das Nucleophil.

Nach *Martynoff* und *Tsatsas*⁹⁷ kann die Addition von monosubstituierten Aminen an Benzochinon durch die Wahl der Reaktionsbedingungen gesteuert werden. So gelang in Chloroform unter Eiskühlung die Darstellung monoaminosubstituierter Benzochinone, während Alkohol als Lösungsmittel die disubstituierten Verbindungen ergab.

Diese Beobachtungen ließen sich jedoch nicht auf die Umsetzung der Methylhydrazone mit 1,4-Benzochinon **6** übertragen, obwohl die Reaktionsbedingungen durch Verwendung verschiedener Lösungsmittel, Mengenverhältnisse und Temperaturen intensiv variiert wurden. In allen Fällen wurden jeweils nur die doppelt substituierten Additionsprodukte isoliert.

So konnten bei der Umsetzung äquimolarer Mengen des Benzaldehydmethylhydrazons **32** bzw. Anisaldehydmethylhydrazons **33** und 1,4-Benzochinon **6** in Methanol bei Raumtemperatur dementsprechend nach kurzer Zeit violettbraune Niederschläge abgetrennt werden, deren analytischen Daten für die Verbindungen **180** bzw. **181** sprechen (Schema 3.46).

⁹⁷ M. Martynoff, G. Tsatsas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1947**, 52-57



Schema 3.46: Umsetzung von 1,4-Benzochinon **6** mit den Hydrazonen **32** und **33**

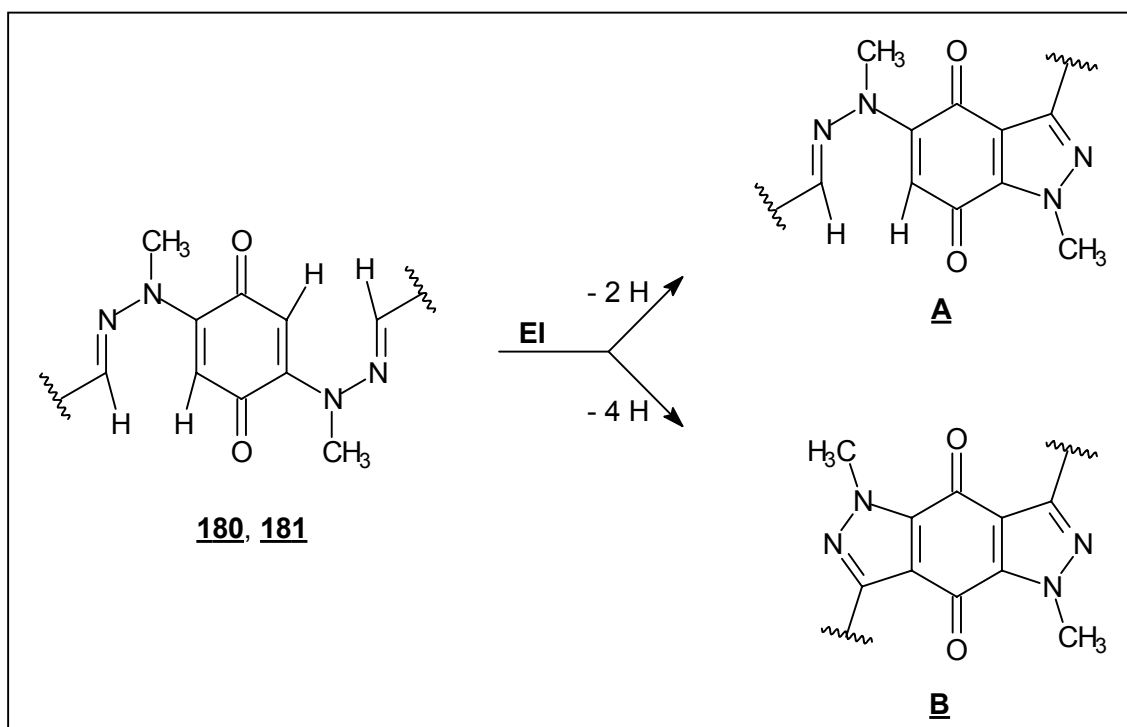
Die IR-Spektren der Substanzen lassen lediglich jeweils nur eine ausgeprägte scharfe Valenzschwingungsbande bei 1629 cm^{-1} (**180**) bzw. 1620 cm^{-1} (**181**) erkennen, was als typische Eigenschaft disubstituierter „Aminochinone“ angesehen werden kann (siehe 3.2.3.1, Seite 41).

Da **180** und **181** einen symmetrischen Aufbau zeigen, sind sowohl die Protonen H-3 und H-6 als auch die der Hydrazonkomponenten jeweils chemisch äquivalent und werden im ^1H -NMR-Spektrum als einfache Signalsätze registriert.

Die Massenspektren lassen allerdings auf den ersten Blick Zweifel an den vermuteten Strukturen aufkommen. Anstatt der zu erwartenden Molpeaks konnten nur um zwei (**180**) bzw. vier (**181**) Einheiten niedrigere Werte gefunden werden. Folglich könnte es sich auch um Cyclisierungsprodukte der ringoffenen Verbindungen handeln. Eine weitere Möglichkeit wäre die intramolekulare Cyclisierung der Addukte durch die Elektronenstoßionisation (EI) im Massenspektrometer. Die durch Verlust von 2 bzw. 4 Wasserstoffatomen entstandenen Produkte **A** bzw. **B** würden in der nachfolgenden Massenauftrennung die registrierten niedrigeren Molpeaks ergeben und das Vorliegen cyclischer Verbindungen vortäuschen (Schema 3.47).

Zur Klärung wurden die Substanzen nach chemischer Ionisation massenspektroskopisch untersucht. Durch das schonende Ionisierungsverfahren (DCI, Reaktandgas: Ammoniak) konnten die entsprechenden protonierten Molekülionen $[\text{M}+\text{H}]^+$ der erwarteten ringoffenen Bisaddukte **180** und **181** detektiert werden. Das Auftreten der cyclischen Verbindungen ist

demnach ausschließlich auf das Ionisierungsverfahren der Massenspektroskopie zurückzuführen.



Schema 3.47: Cyclisierung der Bisaddukte während Massenanalyse

3.7.2 Cyclisierungsversuche mit den Addukten 180 und 181

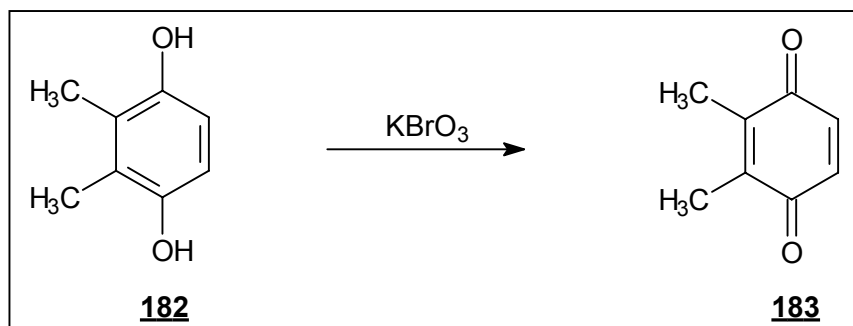
Da die Verbindungen **180** und **181** schon unter den Ionisierungsbedingungen des Massenspektrometers cyclisierten, sollten diese Bisaddukte durch das bewährte Erhitzen in Xylol unter Ringschluß zu den Pyrazolo[3,4-f]indazol-4,8-dionen **B** reagieren. Diese Überlegung konnte jedoch nicht bestätigt werden, da nach entsprechender Reaktionszeit eine Vielzahl an Produkten entstand, deren Auftrennung nicht möglich war.

3.8 Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon

Das 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon ähnelt in seinen Eigenschaften eher dem 1,4-Naphthochinon, da Mehrfachreaktionen im Gegensatz zum 1,4-Benzochinon **6** durch die Methylgruppen verhindert werden. Deshalb wurde das 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon ebenfalls mit unterschiedlichen Benzaldehydmethylhydrazonen zur Reaktion gebracht und die Additionsprodukte näher untersucht.

3.8.1 Darstellung des 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons 183

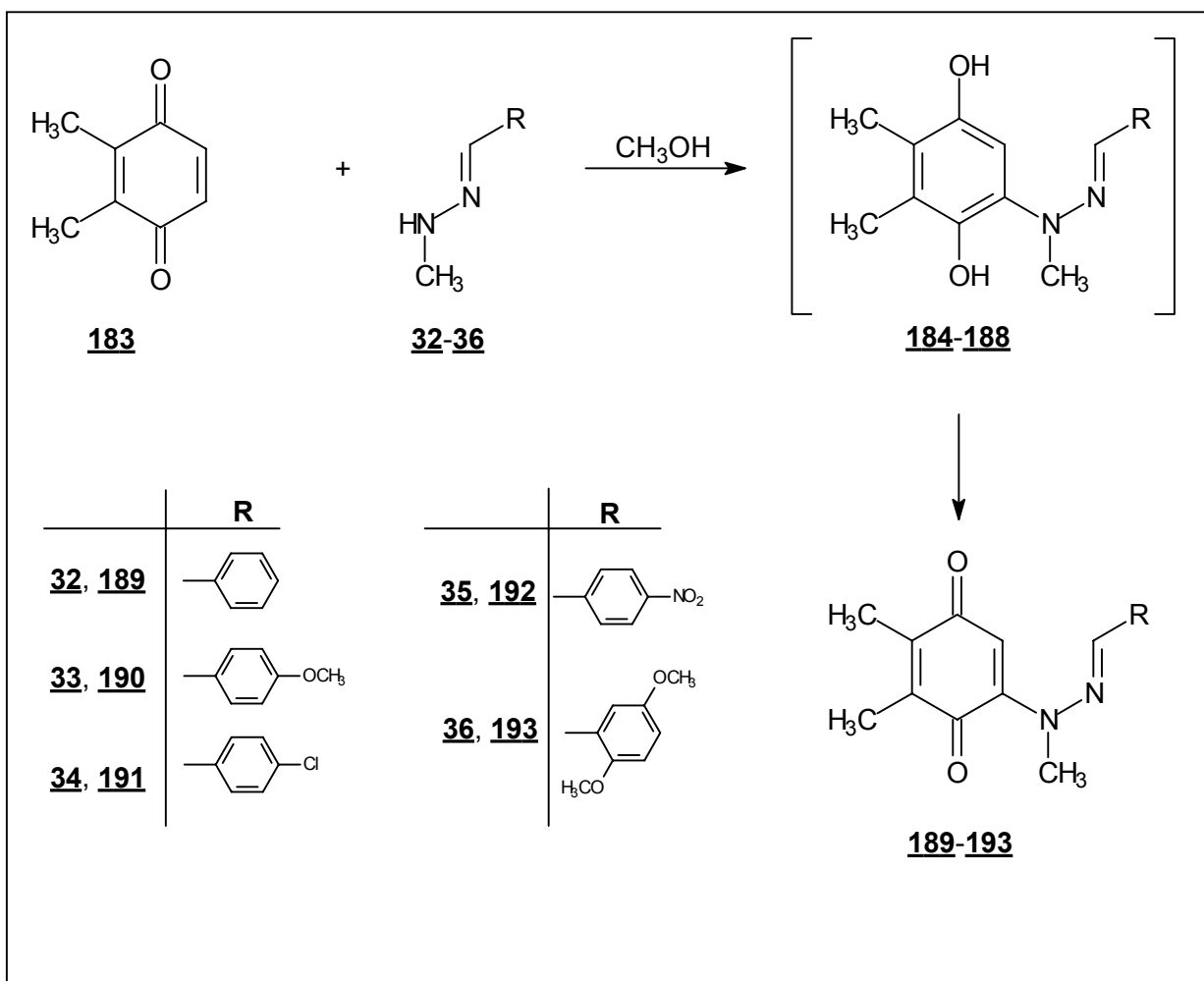
Die Darstellung von **183** erfolgte in sehr guter Ausbeute durch Oxidation von 2,3-Dimethylhydrochinon **182** in schwefelsaurer, wäßriger Lösung mit Kaliumbromat⁷⁸. Die gelben Kristalle wurden aus Petrolether umkristallisiert.



Schema 3.48: Darstellung 2,3-Dimethylbenzochinon **183**

3.8.2 Umsetzung des 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons **183** mit den Benzaldehydmethylhydrazonen **32-36**

Die Umsetzung des Chinons **183** mit den unterschiedlich substituierten Benzaldehydmethylhydrazonen **32-36** in Methanol ergab erwartungsgemäß die N-Addukte **189-193** mit ähnlichen Ausbeuten (30-60%) wie bei den Umsetzungen des 1,4-Naphthochinons **49**.



Schema 3.49: Umsetzung des Dimethylbenzochinons **183** mit den Hydrazonen **32-36**

3.8.3 Spektroskopische Eigenschaften der Addukte 189-193

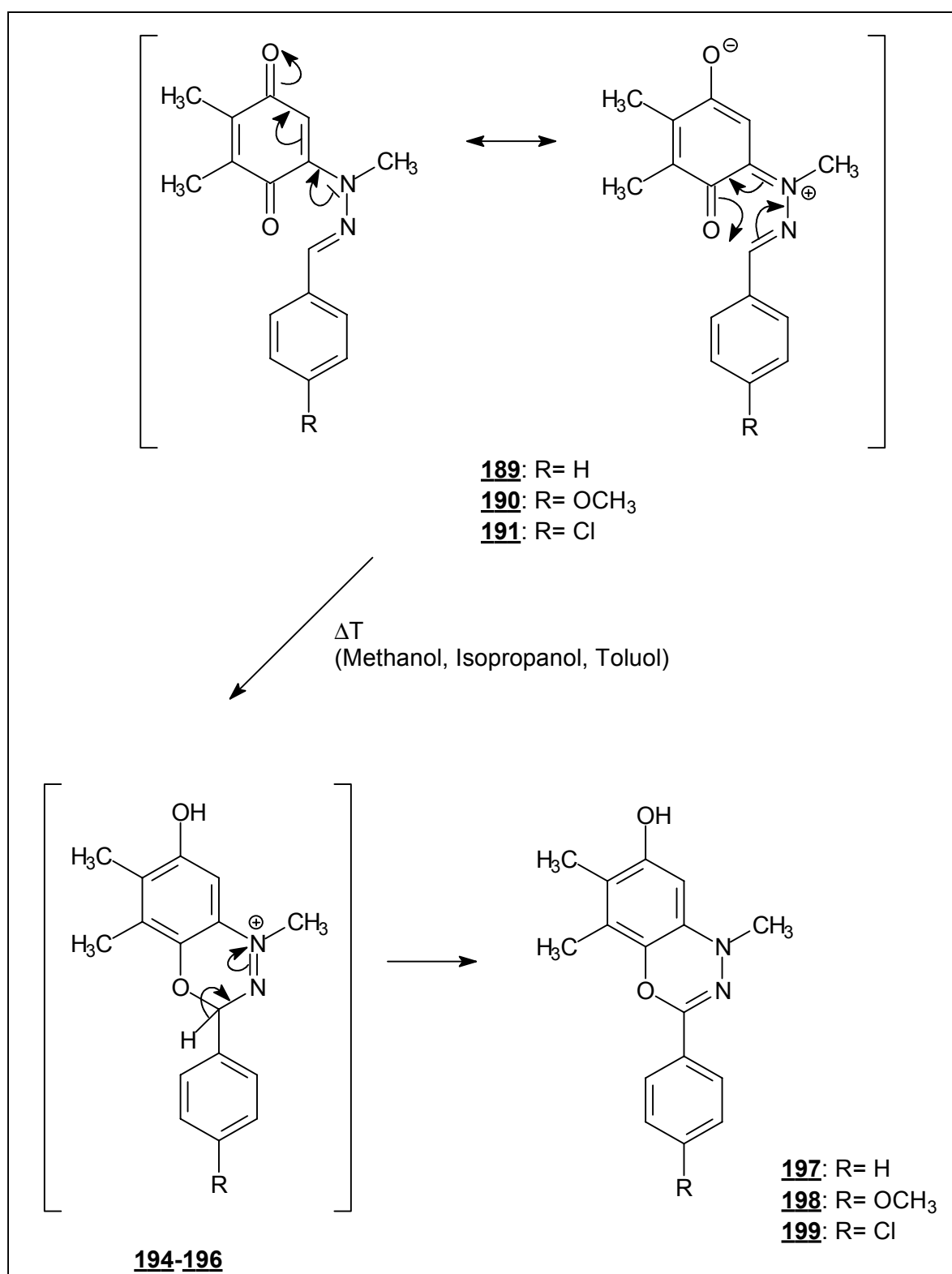
Die analytischen Daten der N-Addukte **189-193** stimmen sehr gut mit den für die analogen Naphthochinonaddukte **131-135** ermittelten Werten überein. Stellvertretend für diese Verbindungen zeigt das IR-Spektrum von **189** wie bei allen einfach substituierten Hydrazinochinonen zwei unterschiedliche Carbonylvalenzschwingungsbanden bei 1662 und 1646 cm^{-1} , wobei die Verschiebung letzterer Bande zu niedrigeren Wellenzahlen durch die Konjugation der vinylogenen Carbonylgruppe mit dem Aminosubstituenten bedingt ist.

Im ^1H -NMR-Spektrum sind deutlich die Signale des Azomethinprotons bei 7.78 ppm und des C-3-Protons bei 6.70 ppm jeweils als Singulett zu erkennen, was die N-Adduktstruktur **189** bekräftigt. Obwohl die beiden Methylgruppen im Chinonteil chemisch nicht äquivalent sind, kommen diese in Form eines Singuletts mit der Intensität 6 H bei 2.03 ppm zur Resonanz.

3.8.4 Cyclisierung der N-Addukte 189-191 zu den Benzoxadiazinen 197-199

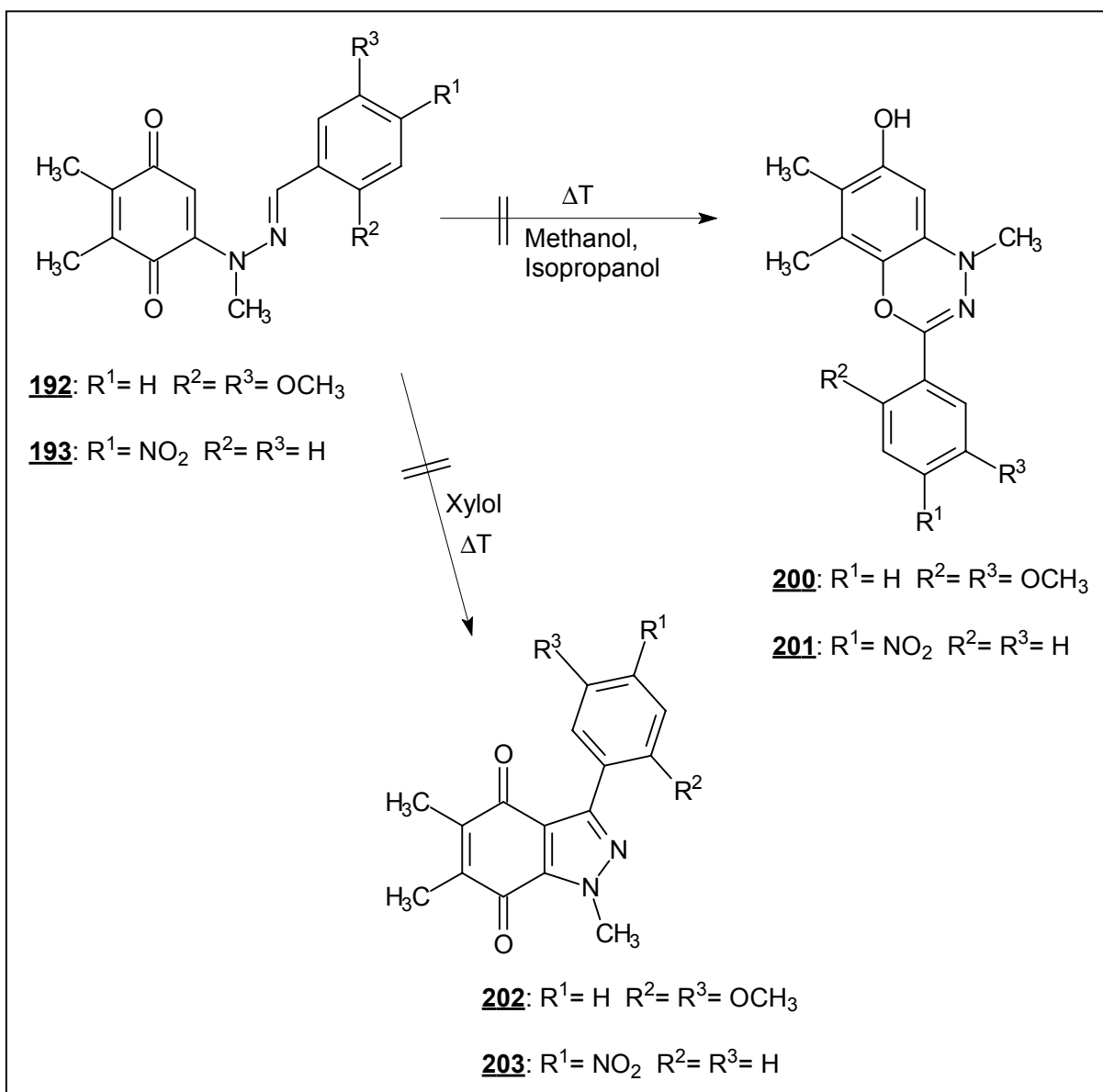
Die Cyclisierung der Chinonaddukte **189-191** erfolgte überraschenderweise bereits bei dem Versuch, die violetten Kristalle in Methanol, Isopropanol oder Toluol umzukristallisieren. Schon nach kurzem Erhitzen deutete eine Farbveränderung von violett nach gelb auf eine Reaktion des gelösten Additionsproduktes hin. Die Aufarbeitung dieser Lösung ergab weißgelbe Flocken, deren analytischen Daten mit den Verbindungen **197-199** in Einklang gebracht werden können (Schema 3.50).

Diese als Benzoxadiazinderivate **197-199** identifizierten Strukturen entstanden offensichtlich durch eine electrocyclische Reaktion ähnlich einer intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion, wie aus der formulierten mesomeren Grenzstruktur ersichtlich wird. Im Gegensatz zu den Naphthochinonaddukten **131-135**, die in siedendem Xylol nur zögernd eine Michael-Addition zu den entsprechenden Benzindazolchinonen **144-148** eingingen, erfolgte diese Reaktion schnell und führte in sehr guter Ausbeute zu den Benzoxadiazinen. Die Bildung von Indazolchinonen über eine 1,4-Addition konnte nicht beobachtet werden.



Schema 3.50: Cyclisierung der N-Addukte **189-191** zu den Benzoxadiazinderivaten **197-199** über einen electrocyclischen Reaktionsmechanismus

Abweichend davon reagierten die 4-Nitro- bzw. 2,5-Dimethoxy-substituierten N-Addukte **192** und **193** nicht zu Benzoxadiazinen und konnten auch durch Erhitzen in Xylol nicht zu einem Ringschluß nach Art einer Michael-Addition bewegt werden (Schema 3.51).



Schema 3.51: Cyclisierungsversuche mit den N-Addukten **192** und **193**

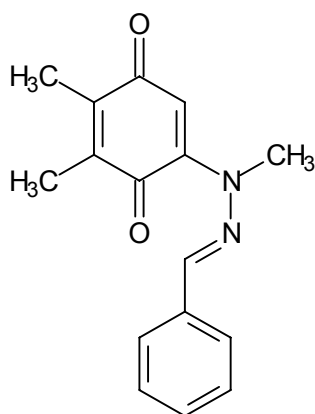
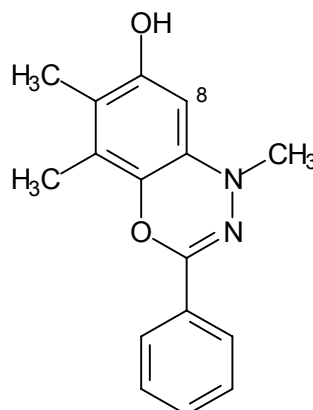
3.8.4.1 Spektroskopische Eigenschaften der Benzoxadiazine **197-199**

Da die Cyclisierungsprodukte **197-199** im Vergleich zu den ringoffenen N-Addukten identische Summenformeln besitzen, kann kein Unterschied zwischen den prozentualen

Ergebnissen der Elementaranalysen festgestellt werden. Die Massenspektren weisen übereinstimmende Molpeaks auf, dagegen werden aber sehr unterschiedliche Fragmentierungen beobachtet.

Im IR-Spektrum von **197** wird im Bereich der OH-Valenzschwingungen eine breite Absorptionsbande bei 3274 cm^{-1} gefunden. Die im ringoffenen Addukt **189** anzutreffenden Carbonylschwingungsbanden sind nicht mehr sichtbar.

Das in CDCl_3 aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum zeigt im Bereich der aromatischen Protonen zwei Multipletts, die den fünf Protonen des Phenylrestes zugeordnet werden. Bei 5.95 ppm erscheint das Resonanzsignal des 8-H als Singulett. Drei weitere Signale der Methylgruppen werden im Aliphatenbereich bei 3.09, 2.22 und 2.08 ppm als Singulett registriert. Das zu erwartende Signal des Hydroxylprotons ist nicht erkennbar. Aus diesem Grund wurde ein weiteres Spektrum in DMSO-d_6 aufgenommen. Hier wird im tiefen Feld bei 9.07 ppm zusätzlich ein Signal mit der Intensität eines Protons gefunden, welches nach Zugabe von D_2O nicht mehr sichtbar ist und somit dem OH-Proton zugeordnet wird.

**189****197**

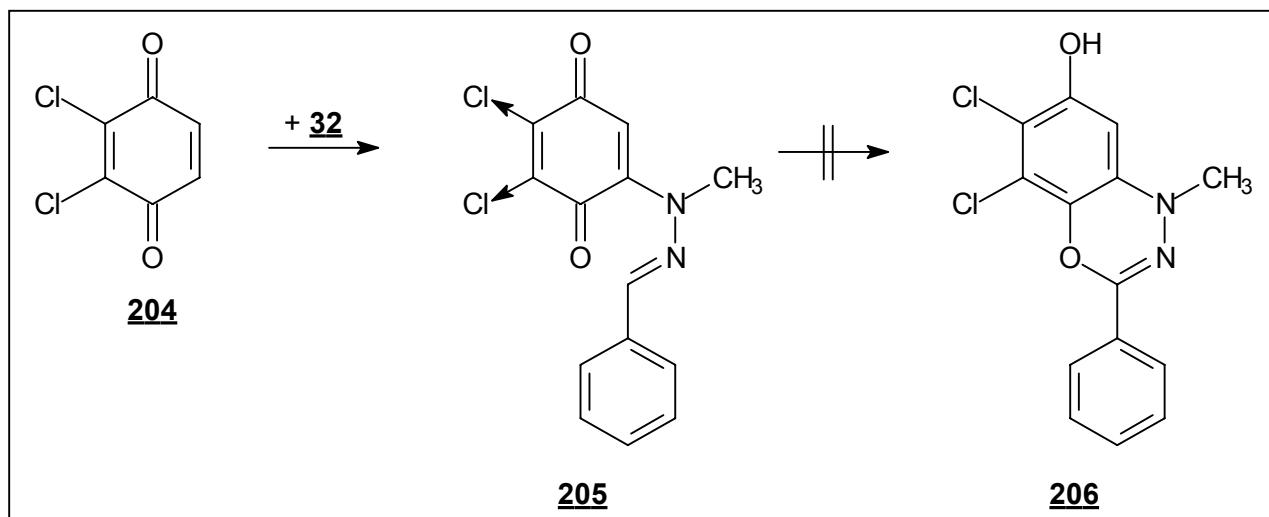
Im Vergleich zum N-Addukt **189** sind bei **197** die Signale der Methylaminogruppe und des Protons an Position 8 um 0.6 bis 0.7 ppm hochfeldverschoben. Die schwächere Entschirmung kann auf den Wegfall der Konjugation dieser Gruppen mit den Chinoncarbonylgruppen zurückgeführt werden und bestätigt das Vorliegen von **197**.

Für die beiden anderen Benzoxadiazinderivate **198** und **199** werden vergleichbare analytische Daten gefunden.

3.8.4.2 Überlegungen zum Reaktionsmechanismus

Die bei den Dimethylbenzochinon-N-addukten **189-191** beobachtete intramolekulare electrocyclische Reaktion ist überraschend, da bisher bei allen analogen N-Additionsprodukten keine derartige Cyclisierung zu beobachten war. Der einzige strukturelle Unterschied kann in der unterschiedlichen Substitution der Chinonkomponente gefunden werden. So könnten für den Ringschluß nach einem electrocyclischen Mechanismus die beiden Alkylgruppen am Chinonring der 2,3-Dimethylbenzochinonaddukte verantwortlich sein. Durch den +I-Effekt dieser Substituenten und der damit verbundenen Erhöhung der Elektronendichte im Ring könnten beispielsweise die in Schema 3.50 beschriebenen Zwischenstufen stabilisiert werden. Im Gegensatz dazu ist bei den Naphthochinonaddukten ein Phenylring an das Chinonsystem annelliert und bewirkt so eine Verringerung der Elektronendichte.

Um diese Theorie zu bekräftigen, wurde exemplarisch das 2,3-Dichlorbenzochinon **204** synthetisiert, dessen Halogensubstituenten durch ihren Elektronenzug die Elektronendichte am Chinon verringern (starker –I-, schwacher +M-Effekt⁹⁸) und ähnliche Verhältnisse wie beim 1,4-Naphthochinon schaffen sollten. Dieses wurde erfolgreich mit Benzaldehydethylhydrazon **32** zum N-Addukt **205** umgesetzt.

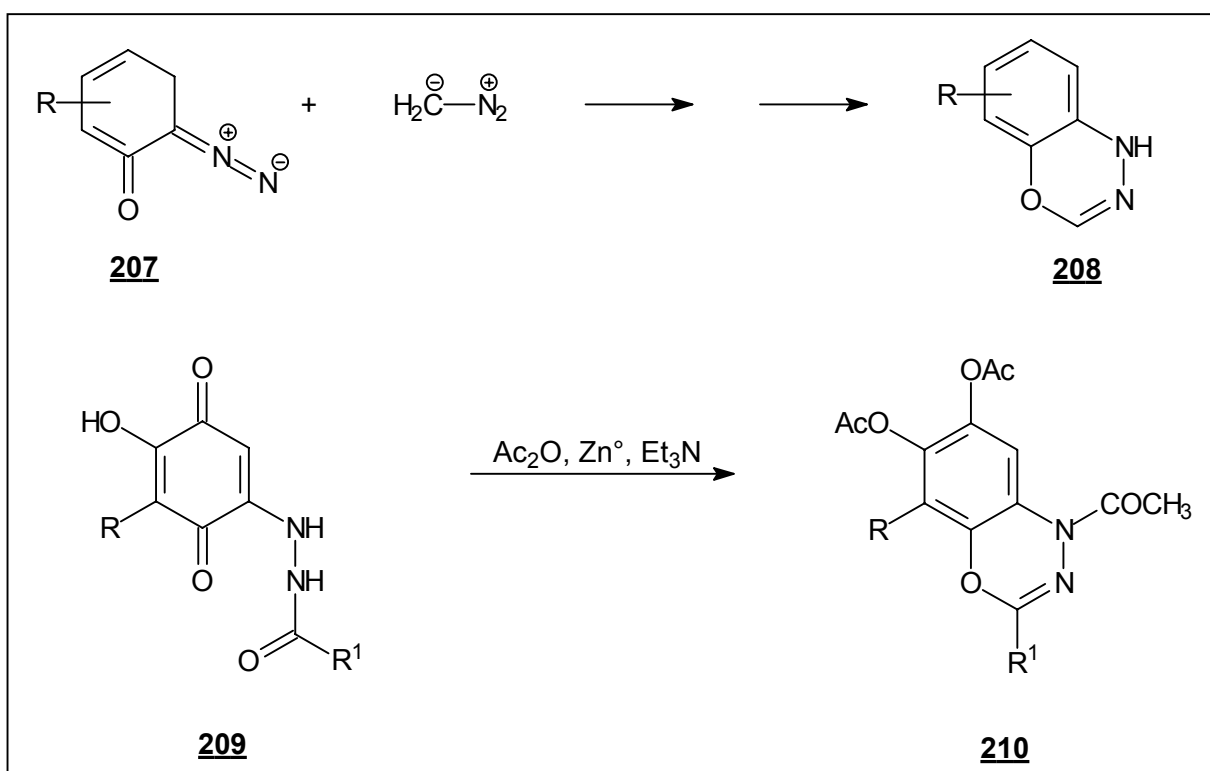


Schema 3.52: Darstellung des 2,3-Dichlorbenzochinonadduktes **205** und Cyclisierungsversuch zu **206**

⁹⁸ H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl. 1998, S. Hirzel Verlag Stuttgart-Leipzig, 516

Bei der nachfolgenden Behandlung mit Methanol, Isopropanol oder Toluol in der Siedehitze konnte kein entsprechendes Cyclisierungsprodukt **206** isoliert werden, was als Bestätigung für die o. g. Theorie angesehen werden kann.

Die Stoffklasse der 4,1,2-Benzoxadiazine ist schon seit längerem bekannt. Ihre Synthese basiert zumeist auf der Reaktion von Diazoalkanen oder Diazoketonen mit o-Chinondiaziden **207**^{99,100} über einen dipolaren Mechanismus oder auf Umsetzung von Hydraziden aliphatischer und aromatischer Säuren mit unterschiedlich substituierten Chinonen, wobei die Chinon-N-Addukt-Zwischenstufen **209** mit Hilfe katalytischer Mengen Zinkstaub und Triethylamin in Essigsäureanhydrid cyclisiert werden konnten^{101,102,103}.



Schema 3.53: Beispiele literaturbekannter 4,1,2-Benzoxadiazin-Synthesen

Die Synthese von Benzoxadiazinen durch die Cyclisierung von Hydrazino-2,3-dimethylbenzochinonaddukten über einen elektrocyclischen Mechanismus wurde offenbar bisher in der Literatur nicht beschrieben. Demnach stellt die in dieser Arbeit vorgestellte

⁹⁹ W. Ried, E. Kahr, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 331-338

¹⁰⁰ P. W. Chow, N. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2079-2080

¹⁰¹ V. R. Rao, V. A. Vardhan, *Ind. J. Chem.* **1997**, *36B*, 68-69

¹⁰² K. Suhasini, D. R. Prasad, T. V. P. Rao, *Ind. J. Chem.* **1985**, *24B*, 307-309

¹⁰³ Y. V. D. Nageswar, K. Suhasini, D. R. Prasad, T. V. P. Rao, *Ind. J. Chem.* **1984**, *23B*, 874-876

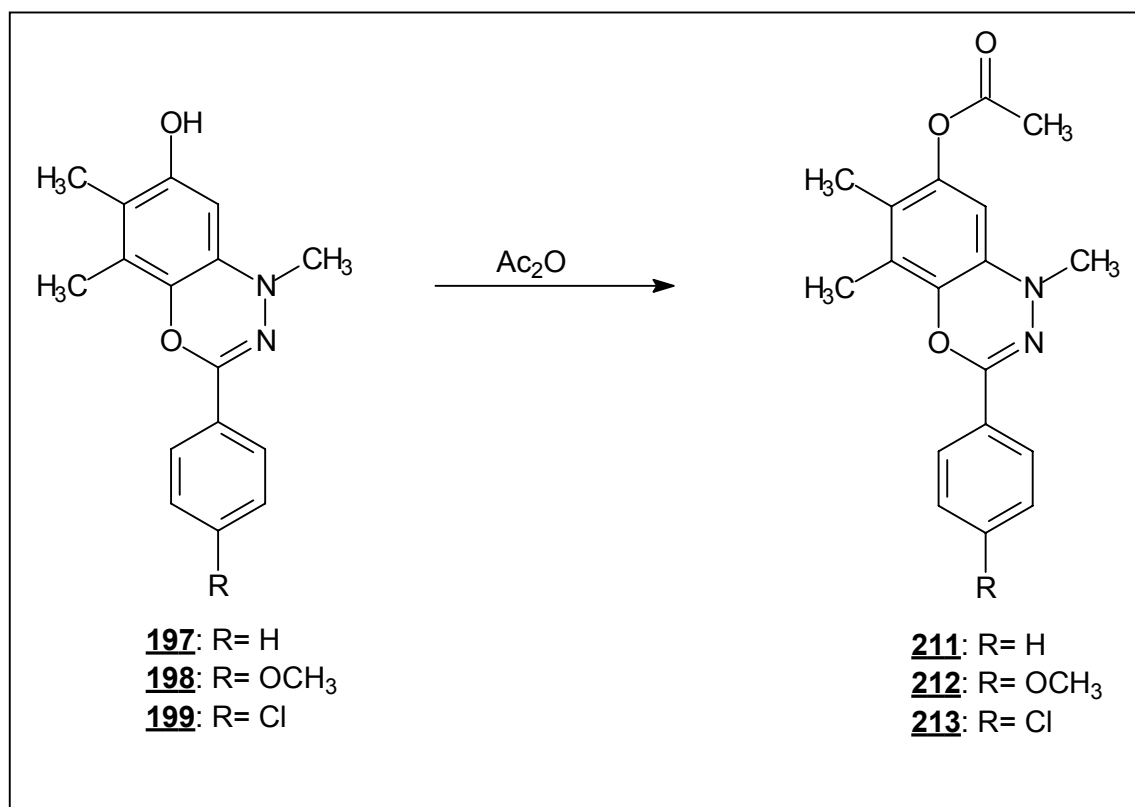
Reaktion einen neuen einfachen und effektiven Darstellungsweg für solche Heterocyclen dar.

Die Verbindungsklasse der Benzoxadiazine scheint auch im Hinblick auf eine potentielle lipoxigenasehemmende Wirkung von besonderem Interesse zu sein. Eine Anzahl ähnlicher, N-unsubstituierter Benzoxadiazinderivate mit hoher 5-LOX-Aktivität wurde bereits zum Patent angemeldet¹⁰⁴.

3.8.4.3 Derivatisierung der Benzoxadiazine 197-199

3.8.4.3.1 Umsetzung mit Acetanhydrid

Zur Substanzcharakterisierung und Darstellung weiterer potentiell wirksamer Verbindungen wurden die Benzoxadiazine **197-199** mit Acetanhydrid behandelt. Nach Umkristallisieren aus Petrolether erhielt man die Acetylderivate **211-213** in Form von gelben Nadeln.



Schema 3.54: Darstellung der Acetylderivate **211-213**

¹⁰⁴ J. L. Malleron, D. Mansuy, T. V. Nguyen, D. Varech (Rhône-Poulenc Sante), *Eur. Pat. Appl. EP 0410834A1*, **1991** - *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 183366j

Die spektroskopischen Daten dieser Acetylderivate bestätigten das Vorliegen der angenommenen Strukturen.

3.8.4.3.2 Darstellung der Mannichbasen

Da die Benzoxadiazinderivate die strukturellen Voraussetzungen für eine Aminomethylierung erfüllen, sollte durch Einführung einer basischen Seitenkette in *o*-Stellung zur Hydroxylgruppe eine weitere Strukturvariation durchgeführt werden.

Im Falle tetracyclischer DNA-Interkalatoren zeigten zahlreiche Untersuchungen, daß basische Strukturelemente dieser Art zu einer signifikanten Wirkungsverstärkung führen können^{105,106}. Die bei physiologischem pH-Wert protonierte Gruppe dieser zytostatisch wirksamen Verbindungen kann möglicherweise mit verschiedenen Strukturelementen (z.B. anionischen Phosphatgruppen der DNA) interagieren und so über eine zusätzliche Bindungsstelle zu einer Wirkungsverstärkung zu führen. Darüber hinaus wird die Hydrophilie der betreffenden Moleküle erhöht, was ebenfalls zu einer Verbesserung der Wirkung beitragen könnte¹⁰⁷.

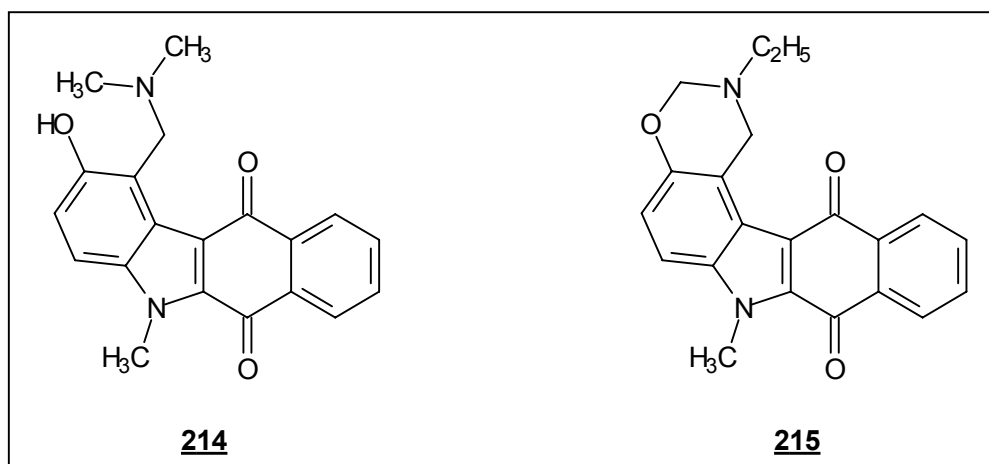


Abb. 3.14: Wirkungsverstärkung durch Einführung einer basischen Seitenkette am Beispiel der cytotoxischer Benzo[*b*]carbazole **214** und **215** (nach Lit.¹⁰⁵)

¹⁰⁵ U. Kuckländer, H. Pitzler, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **1994**, 327, 137-142

¹⁰⁶ C. Rivalle, F. Wendling, P. Tambourin et al., *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 181-185

¹⁰⁷ J.-D. Kreul, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*, **1997**

Auch hinsichtlich der Lipxygenase-Inhibition könnte demnach eine zusätzliche aliphatische Alkylamino-Seitenkette durch verstärkte Bindung an das Enzym zu einer Zunahme der Wirkung führen.

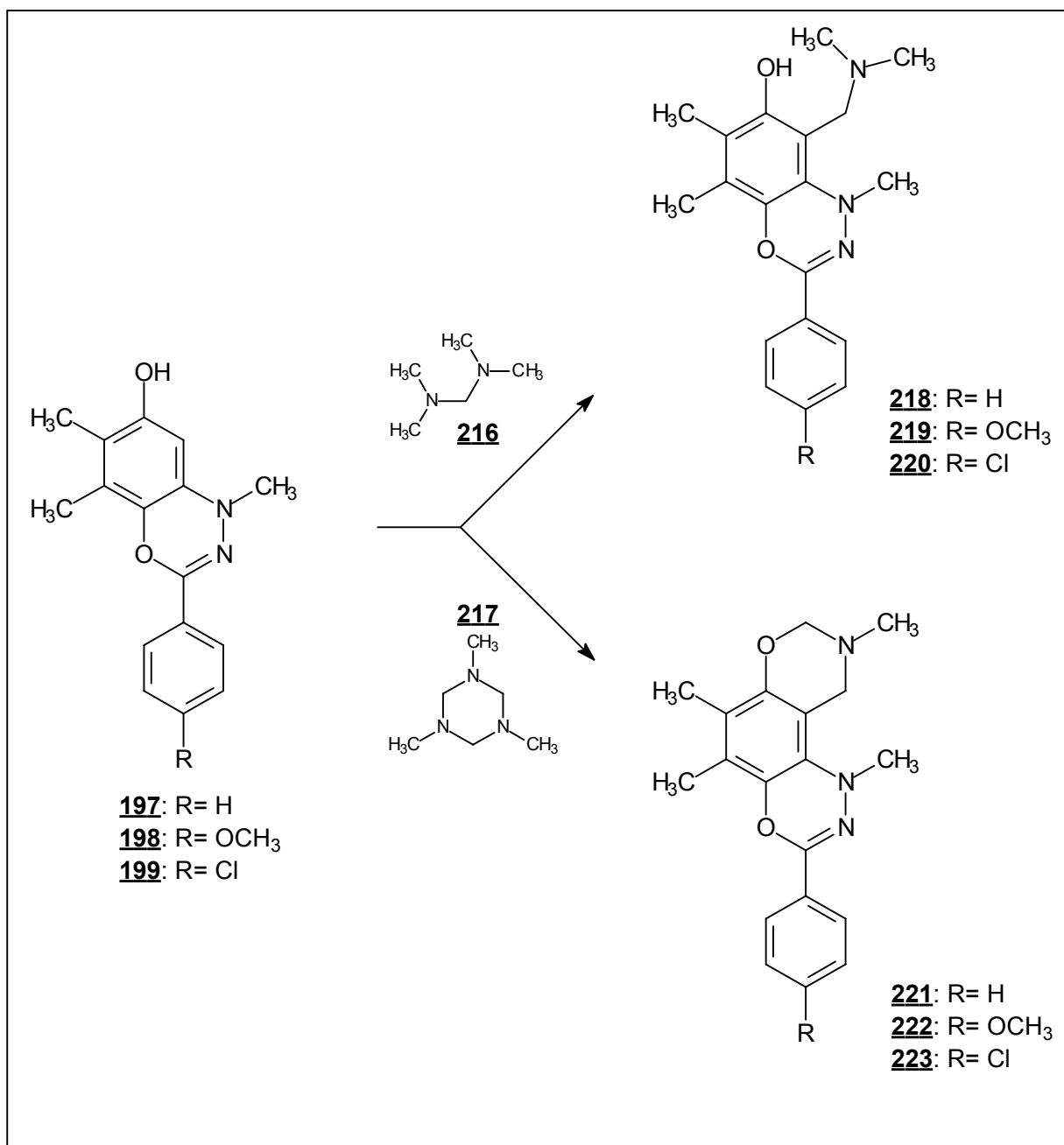
Die Darstellung der Mannich-Produkte erfolgte durch Umsetzung der Benzoxadiazine **197-199** mit einem Überschuß Bis-(dimethylamino)-methan **216** bzw. 1,3,5-Trimethyl-hexahydro-1,3,5-triazin **217** in siedendem Dioxan unter Zugabe katalytischer Mengen Essigsäure (Schema 3.55). Nach 40 h Reaktionszeit wurde die gelbe Lösung zur Trockene eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes ergab die freien Basen in Form von gelben Kristallen.

3.8.4.3.2.1 *Spektroskopische Untersuchung der Mannichbasen **218-220** und **221-223***

Im Unterschied zum Edukt **197** weist das IR-Spektrum von **218** ein breites OH-Valenzschwingungssignal im Bereich von 3418 cm^{-1} auf. Dies läßt die Vermutung zu, daß eine Wasserstoffbrücke zum Stickstoff der benachbarten Dimethylaminomethylgruppe ausgebildet wird. Die starke Tieffeldverschiebung des betreffenden, mit D_2O austauschbaren Protons im ^1H -NMR-Spektrum nach 12.08 ppm bestätigt dies. Im Vergleich zu **197** ist das Signal des Protons in 8-Stellung bei der Mannichbase **218** nicht mehr sichtbar. Dafür erscheinen Singulett der Methylengruppe (3.59 ppm) sowie der beiden Methylgruppen (2.26 ppm) als Bestätigung für die angenommene Struktur.

Die Mannichbase **221** zeigt erwartungsgemäß keine IR-Resonanz im Bereich der OH-Valenzschwingungen. Dafür erkennt man im ^1H -NMR-Spektrum zwei weitere Methylengruppensignale bei 4.79 und 3.85 ppm sowie ein Methylgruppensignal bei 2.50 ppm, die jeweils als Singulett erscheinen.

Die analytischen Daten der analogen Derivate gleichen in den wesentlichen Merkmalen den exemplarisch aufgeführten Spektraldaten, so daß die Strukturen **218-223** als gesichert angenommen werden können.

Schema 3.55: Darstellung der Mannichbasen 218-220 und 221-223

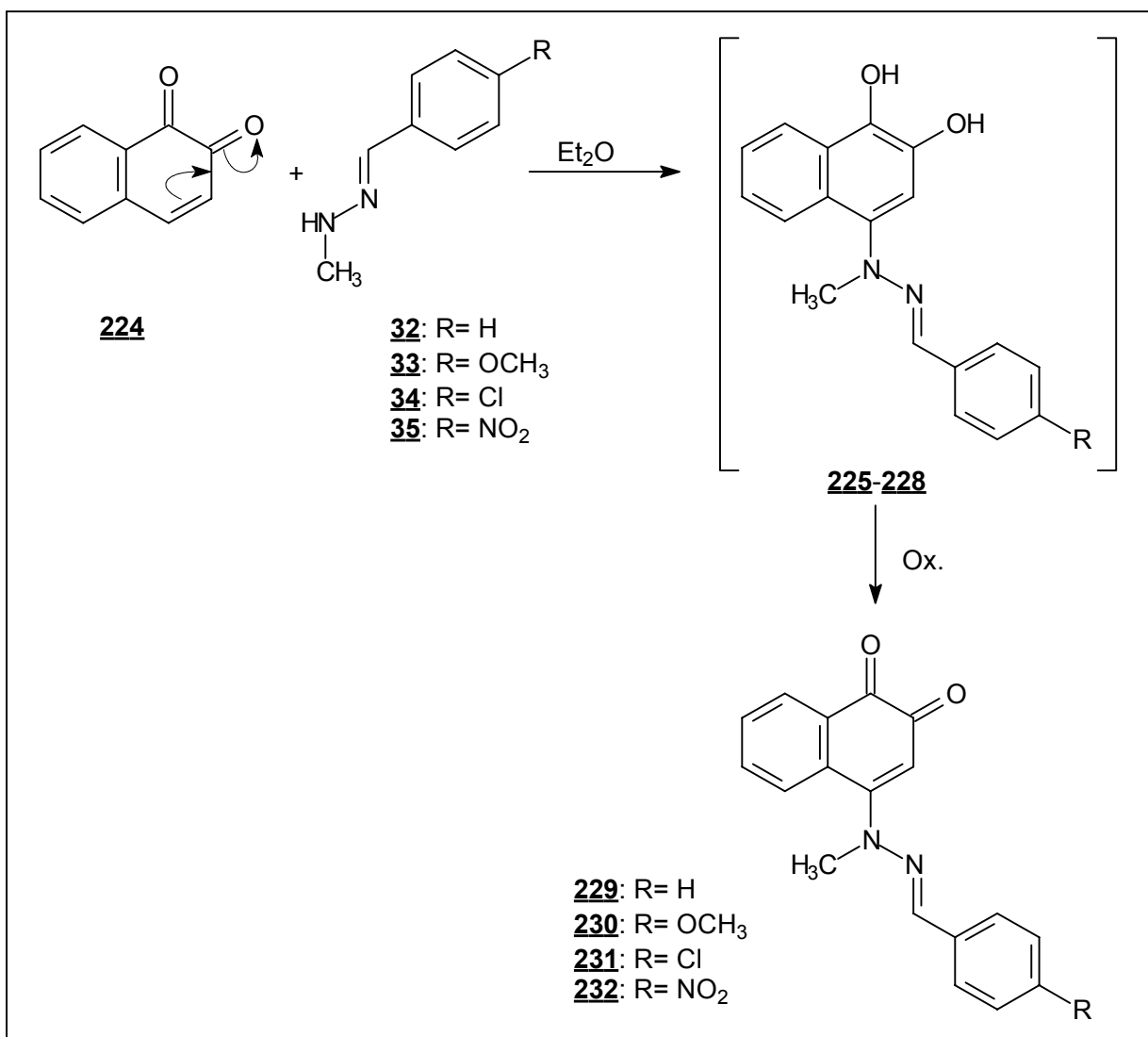
3.9 Umsetzung der N-Alkylhydrazone mit 1,2-Naphthochinon

Um Erkenntnisse über das Reaktionsverhalten von o-chinoiden Verbindungen gegenüber den Alkylhydrazonen zu erlangen, wurde das 1,2-Naphthochinon **224** als Elektrophil ausgewählt. Dieses Chinon erschien besonders zweckmäßig, weil es eine im Vergleich zum 1,2-Benzochinon ausreichende Stabilität besitzt und darüber hinaus durch Anellierung eines aromatischen Ringes an das Chinonsystem nur beschränkte Angriffspunkte für das Hydrazon besitzt.

3.9.1 Umsetzung der Benzaldehydmethylhydrazone 32-35 mit 1,2-Naphthochinon 224

Bei der Reaktion von 1,2-Naphthochinon **224** mit den Benzaldehydmethylhydrazonen **32-35** konnte in Analogie zum 1,4-Naphthochinon **49** eine Addition des Aminstickstoffs an das Chinon beobachtet werden. Angriffspunkt stellt die Position 4 dar, welche infolge der Konjugation mit der Carbonylgruppe (C-2) stark aktiviert wird. Die Umsetzungen wurden größtenteils nicht in Methanol durchgeführt, da die Produkte in diesem Lösungsmittel nicht in kristalliner Form zu erhalten waren und sich bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung teilweise zersetzten. Arbeitete man dagegen in Diethylether unter Schutzgasatmosphäre, kristallisierten die N-Addukte rasch und konnten abgetrennt werden.

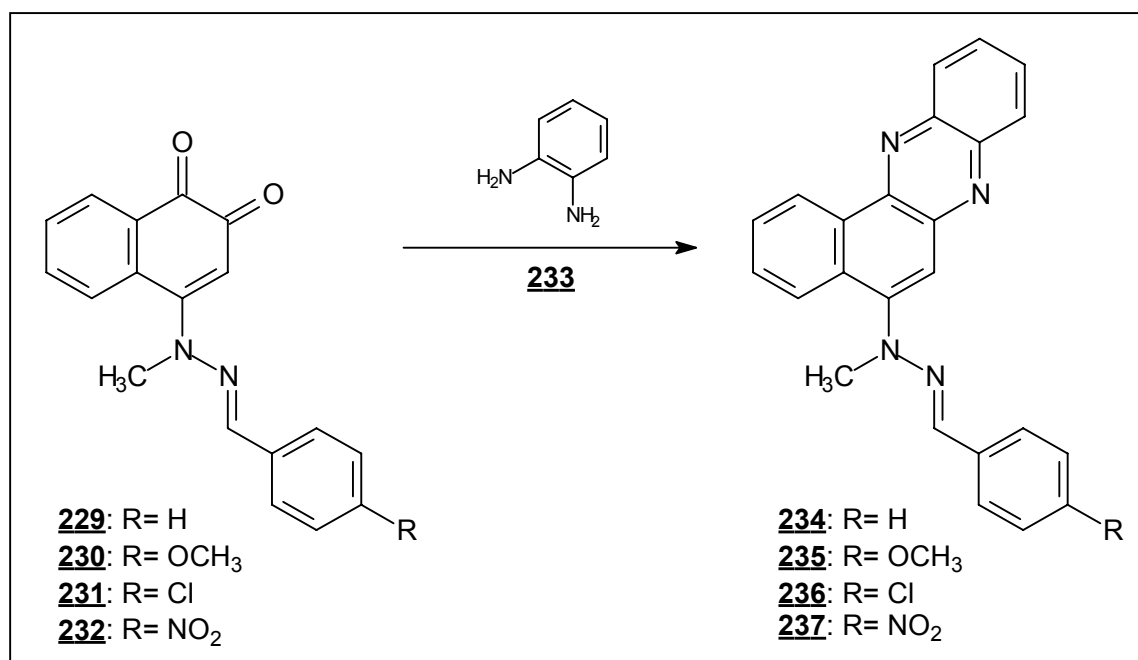
Wiederum wurden lediglich die stark gefärbten Chinonaddukte **229-232** isoliert, deren Struktur durch die analytischen Daten bestätigt wird. Das Infrarotspektrum von **229** verdeutlicht durch das Vorliegen zweier Carbonylvalenzschwingungen bei 1694 und 1633 cm^{-1} die Konjugation einer Carbonylgruppe mit dem Aminosubstituenten. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind neben den aromatischen Protonen im tiefen Feld zwei Singulett-Signale bei 7.84 und 6.29 ppm zu erkennen, die sich dem N=CH -Proton bzw. dem Wasserstoff an C-3 zuordnen lassen. Somit ist die vermutete N-Adduktstruktur belegt. Besonders auffällig sind die Resonanzsignale der Protonen an C-5 und C-8. Diese fallen nicht wie bei den 1,4-Naphthochinonaddukten zu einem Multiplett bei ca. 8 ppm zusammen, sondern werden in Form zweier Doppeldoublets bei 8.17 und 8.07 ppm registriert.



Schema 3.56 Umsetzung der Hydrazone **32-35** mit 1,2-Naphthochinon **224**

3.9.1.1 Darstellung der Phenazinderivate **234-237**

Als Beleg für die *o*-Chinon-Partialstruktur wurden die in Ethanol gelösten N-Addukte **229-232** mit *o*-Phenylendiamin **233** in die Phenazinderivate **234-237** überführt. Spektroskopische Untersuchungen bestätigten die angenommenen Strukturen (Schema 3.57).



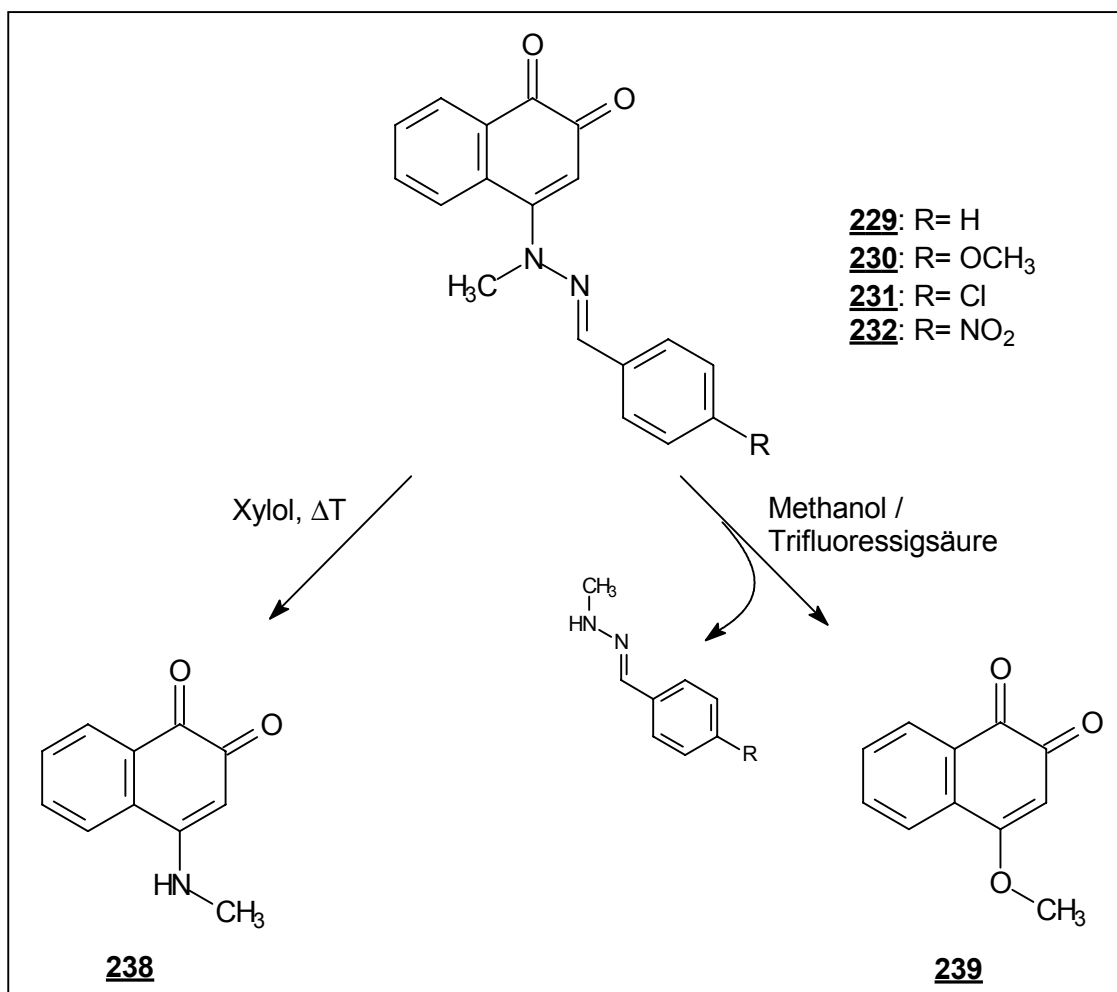
Schema 3.57: Darstellung der Phenazinderivate **234-237**

3.9.1.2 Cyclisierungsversuche mit den N-Addukten **229-232**

Wie bei den entsprechenden 1,4-Naphthochinonaddukten sollte auch bei den 1,2-Naphthochinonaddukten **229-232** durch Erhitzen in Xylol eine Cyclisierung zu den Benzo[*g*]indazolchinonen zu erzielen sein.

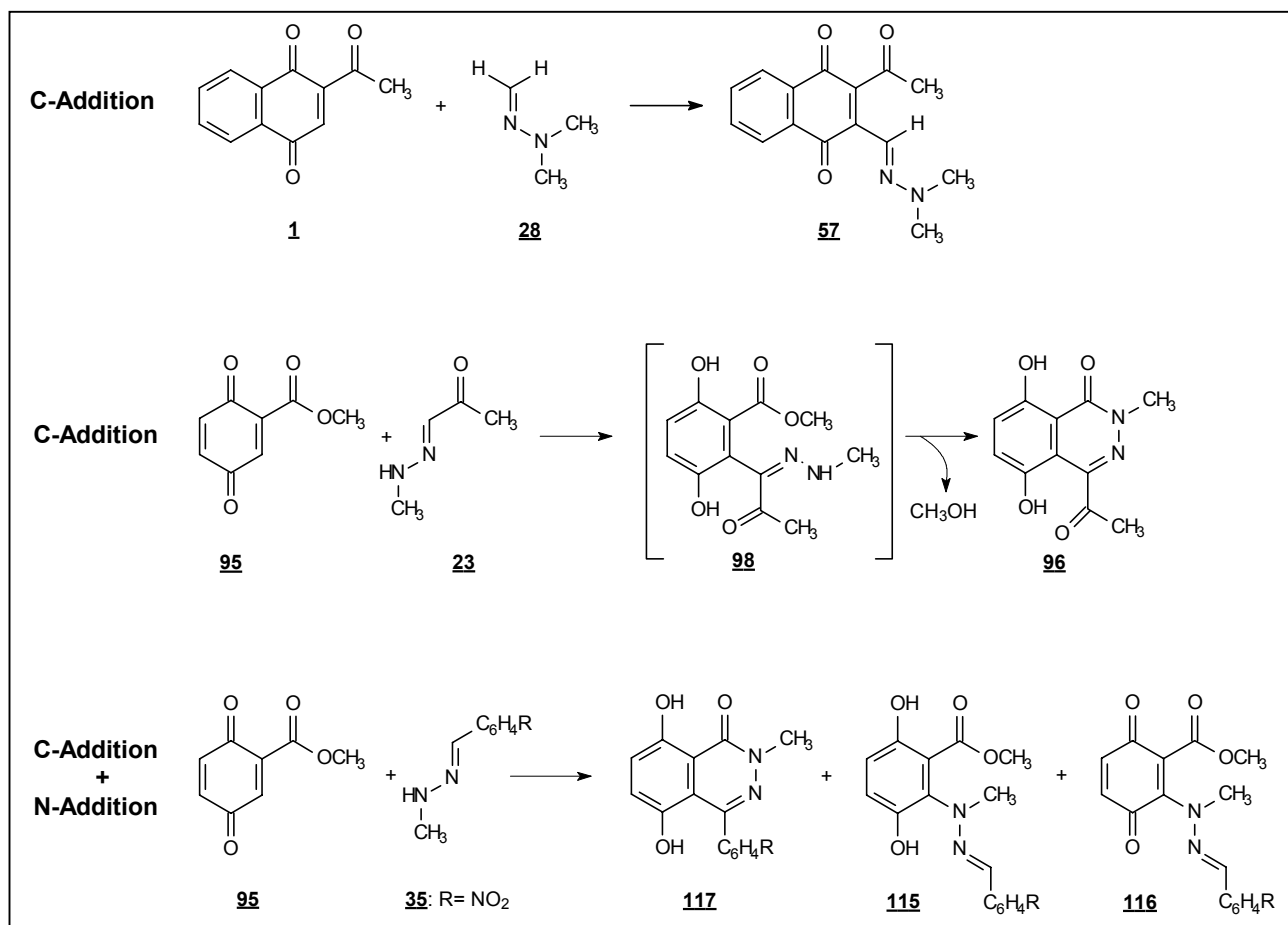
Wider Erwarten konnte mit dieser Behandlung kein Ringschluß erreicht werden. Vielmehr zersetzten sich die Chinonaddukte vollständig zum 4-Amino-1,2-naphthochinon **238**. Weitere Reaktionsbedingungen wurden untersucht. Bei Verwendung eines Methanol / Trifluoressigsäure-Gemisches konnte ein spontaner Farbumschlag von violett nach gelb beobachtet werden, die Analyse der isolierten gelb - orangefarbenen Kristalle machte jedoch deutlich, daß es sich bei dieser Substanz nicht um ein Cyclisierungsprodukt, sondern um das literaturbekannte 4-Methoxy-1,2-naphthochinon **239** handelt¹⁰⁸, das durch Anlagerung von Methanol und Abspaltung des Hydrazons (Addition-Eliminierung) entstanden sein muß (Schema 3.58).

¹⁰⁸ K. Krohn, H. Rieger, K. Khanbabaee, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 2323-2330

Schema 3.58: Cyclisierungsversuche mit den 1,2-Naphthochinonaddukten **229-232**

3.10 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus den Umsetzungen von N-Alkylhydrazonen mit Chinonen

Bei den Umsetzungen der N-Alkylhydrazone mit verschiedenen Chinonen konnte die Bildung von C-Addukten lediglich bei der Umsetzung des Formaldehyd-N,N-dimethylhydrazons **28** mit 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1**, sowie bei der Reaktion des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons **95** mit N-Methylhydrazonopropan-2-on **23** bzw. 4-Nitrobenzaldehyd-N-methylhydrazon **35** beobachtet werden. Bei den letzten beiden Methylhydrazonen wurden nicht die ringoffenen C-Addukte selbst, sondern die Phthalazin-derivate **96** bzw. **117** als Folgeprodukte einer vorangegangenen C-Addition isoliert (Schema 3.59).



Schema 3.59

Während beim Formaldehyd-N,N-dimethylhydrazon **28** eine C-Addition als einzige Reaktionsmöglichkeit in Frage kommt, wurde als Grund für die C-Addition des N-Methylhydrazonopropan-2-ons **23** eine erhöhte Elektronendichte am Azomethinkohlenstoff angenommen, die durch den push-pull-Effekt der Aza-Enaminonstruktur verursacht wird. Im 4-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon **35** ist dieser Effekt nicht so stark ausgeprägt, so daß neben der C-Addition auch noch die entsprechenden N-Addukte zu isolieren waren.

Bei allen anderen Umsetzungen reagierten die Hydrazone im Sinne einer N-Addition. Offensichtlich ist hier die Elektronendichte und somit die Nucleophilie des basischen Aminstickstoffs so groß, daß eine Michael-Addition des Azomethinkohlenstoffs nur noch eine untergeordnete Rolle spielt. Ungeklärt bleibt die Frage, warum Methylhydrazonopropan-2-on **23**, welches mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon ein C-Addukt ergibt (s. o.), bei der Umsetzung mit 2-Acetyl-1,4-naphthochinon zum N-Addukt reagiert.

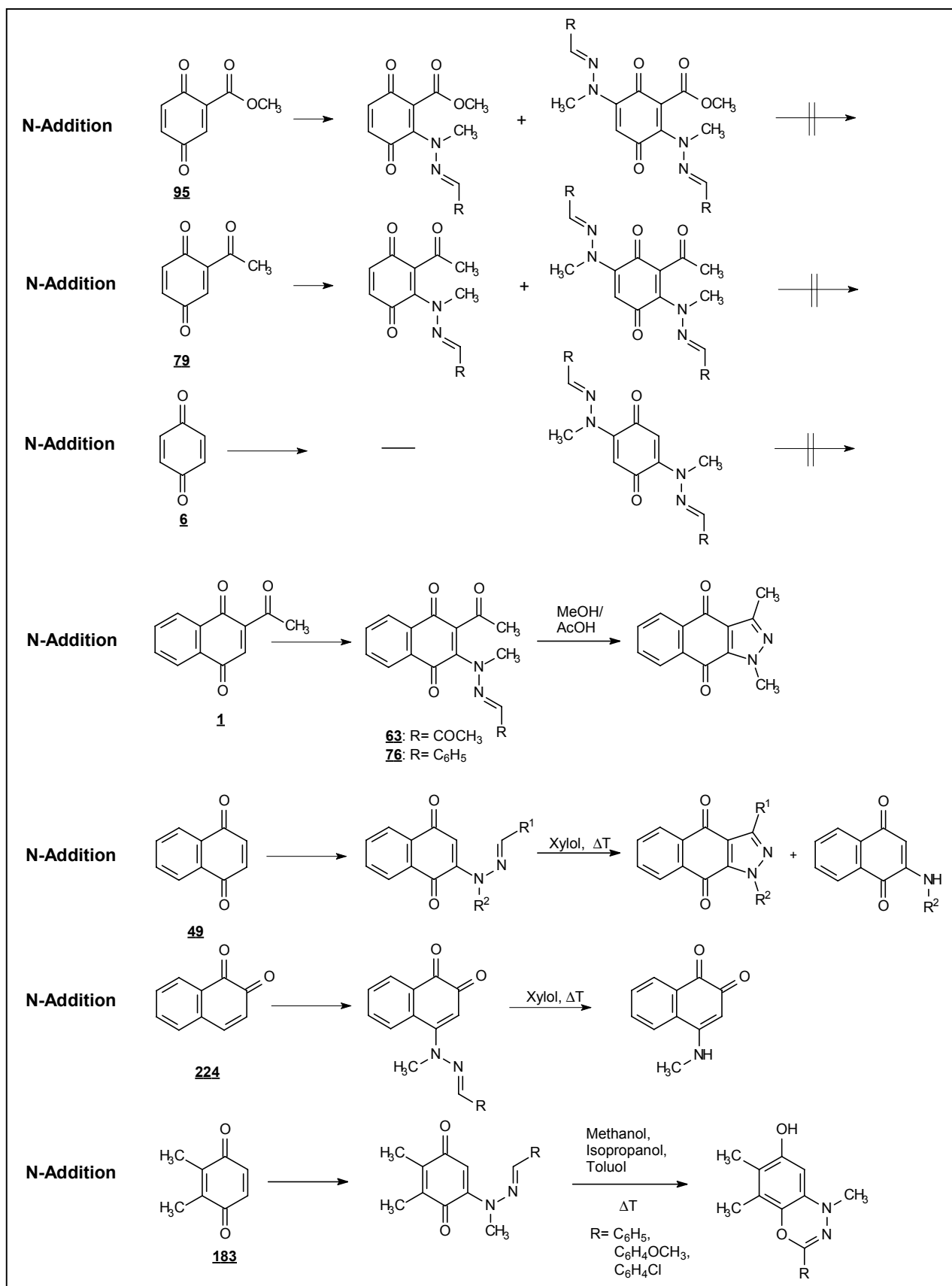
Beim 1,4-Benzochinon und den 1,4-Benzochinonderivaten, die nur eine Acetyl- oder Methoxycarbonylgruppe tragen, bildeten sich daneben auch die Bis-N-Addukte (Schema 3.60).

Auch die Cyclisierungsreaktionen, die nach einer erfolgten C- oder N-Addition stattfanden, waren unterschiedlich. Während die Entstehung der Phthalazinone **96** und **117** vermutlich spontan aus dem instabilen, ringoffenen C-Addukt über eine Hydrazinolyse unter Abspaltung von Methanol erfolgte, entstand aus den 2-Acetyl-1,4-naphthochinon-N-addukten in methanolischer Essigsäure das 1,3-Dimethyl-1*H*-benzo[*f*]indazol-4,9-dion durch intramolekulare „Transhydrazonisierung“.

Die 1,4-Naphthochinon-N-addukte ließen sich nur unter Anwendung drastischer Methoden (refluxieren in Xylol) zu den Benzindazolchinonen cyclisieren, die entsprechenden 1,2-Naphthochinonaddukte zersetzten sich bei den angewendeten Reaktionsbedingungen.

Die Bildung der Benzoxadiazine aus den 2,3-Dimethylbenzochinon-N-addukten wird durch eine electrocyclische Reaktion hervorgerufen.

5-Hydroxyindazole als „aza-analogue“, klassische Nenitzescu-Produkte wurden bei den hier beschriebenen Umsetzungen nicht beobachtet.



Schema 3.60

4 Umsetzung unterschiedlich substituierter N-Phenylhydrazone mit Chinonen

Im Vergleich zu den N-Methyl-substituierten Hydrazonen befindet sich am Aminstickstoff der N-Phenylhydrazone ein aromatischer Rest, der die Eigenschaften des Aza-Enamins stark verändern könnte. So bewirkt die Methylgruppe der bisher untersuchten Hydrazone eine Erhöhung der Elektronendichte am benachbarten Stickstoffatom (+I-Effekt) und damit eine verstärkte Nucleophilie. Dies macht sich durch die überwiegende Reaktionsbereitschaft am Aminstickstoff dieser Verbindungen bemerkbar.

Ein Phenylsubstituent müßte dagegen eine Verringerung der Elektronendichte am Stickstoff hervorrufen, da sich dessen freies Elektronenpaar an der Mesomerie des aromatischen Bindungssystems beteiligt und einen sp^2 -Charakter des Aminstickstoffs begünstigt. Eine Bestätigung für dieses elektronische Verhalten kann in der unterschiedlichen Basizität der Methyl- und Phenylhydrazone gefunden werden¹⁰⁹. Röntgenkristallographische Untersuchungen belegen durch den fast planaren Aufbau der Phenylhydrazone¹¹⁰ den sp^2 -Charakter des Aminstickstoffs und geben Anlaß zu der Vermutung, daß dieser im Vergleich zu den N-Methylhydrazonen weniger reaktiv gegenüber elektrophilen Reaktionspartnern ist.

Demzufolge sollte bei der Umsetzung N-phenylsubstituierter Hydrazone mit Chinonen ein abweichendes Reaktionsverhalten zu beobachten sein. Denkbar wäre beispielsweise eine „echte“ Aza-Nenitzescu-Reaktion am Aza-Enamin- β -C-Atom, welches in Analogie zu den Enaminen ein nucleophiles Zentrum darstellt.

¹⁰⁹ Y. P. Kitaev, B. I. Buzykin, *Russ. Chem. Rev.* **1972**, *41*, 495-515

¹¹⁰ B. Vickerey, G. W. Willey, M. G. D. Drew, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 155-160

4.1 Umsetzung der Benzaldehydphenylhydrazone 40, 41 und 43 mit 1,4-Benzochinon

Setzte man äquimolare Mengen Benzaldehydphenylhydrazon mit 1,4-Benzochinon in Methanol oder Toluol bei Raumtemperatur um, so konnte keine Reaktion beobachtet werden. Im Gegensatz dazu reagierte Benzaldehydmethylhydrazon bereits unter diesen Bedingungen glatt zum Bis-N-Addukt (vgl. Kapitel 3.7.1).

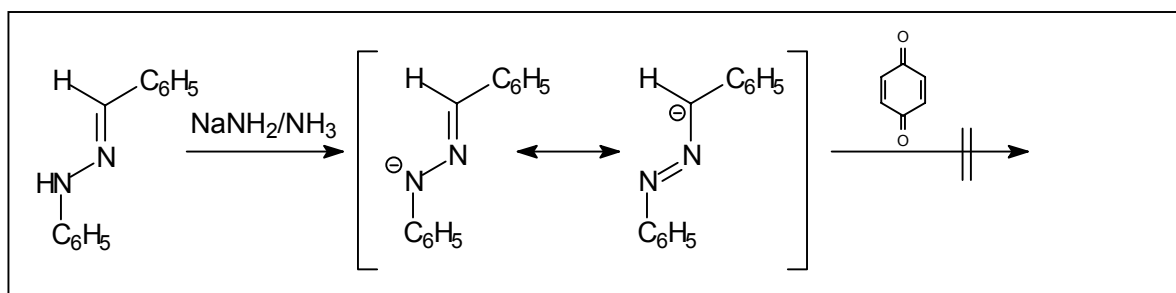
Trotz Erwärmung oder Verwendung anderer Lösungsmittel (Aceton, Nitromethan, Isopropanol), die in der Nenitzescu-Reaktion mit Erfolg eingesetzt werden, konnten jeweils nur die Ausgangskomponenten aus dem Reaktionsansatz isoliert werden. Selbst Essigsäure, die über Protonierung des Chinonsauerstoffs eine Erhöhung der Elektrophilie und somit eine verstärkte Reaktionsbereitschaft hervorruft, führte nicht zur erwünschten Umsetzung.

Um die Phenylhydrazone dennoch einer Reaktion mit 1,4-Benzochinon zugänglich zu machen, boten sich prinzipiell zwei Vorgehensweisen an:

Aktivierung der Hydrazonkomponente,
Aktivierung des Chinons.

Die Aktivierung der Hydrazonkomponente kann beispielsweise durch Deprotonierung des Aminstickstoffs erreicht werden. *Kenyon* und *Hauser*¹¹¹ schlugen hierfür die Verwendung von Natriumamid in wasserfreiem, flüssigen Ammoniak vor. Die Deprotonierung des Benzaldehyd-N-phenylhydrazons gelang, erkennbar an der rot-orange-Färbung des mesomeriestabilisierten Anions nach Zugabe von NaNH_2 zu dem in verflüssigtem Ammoniak gelösten Hydrazon.

¹¹¹ W. G. Kenyon, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 292-293

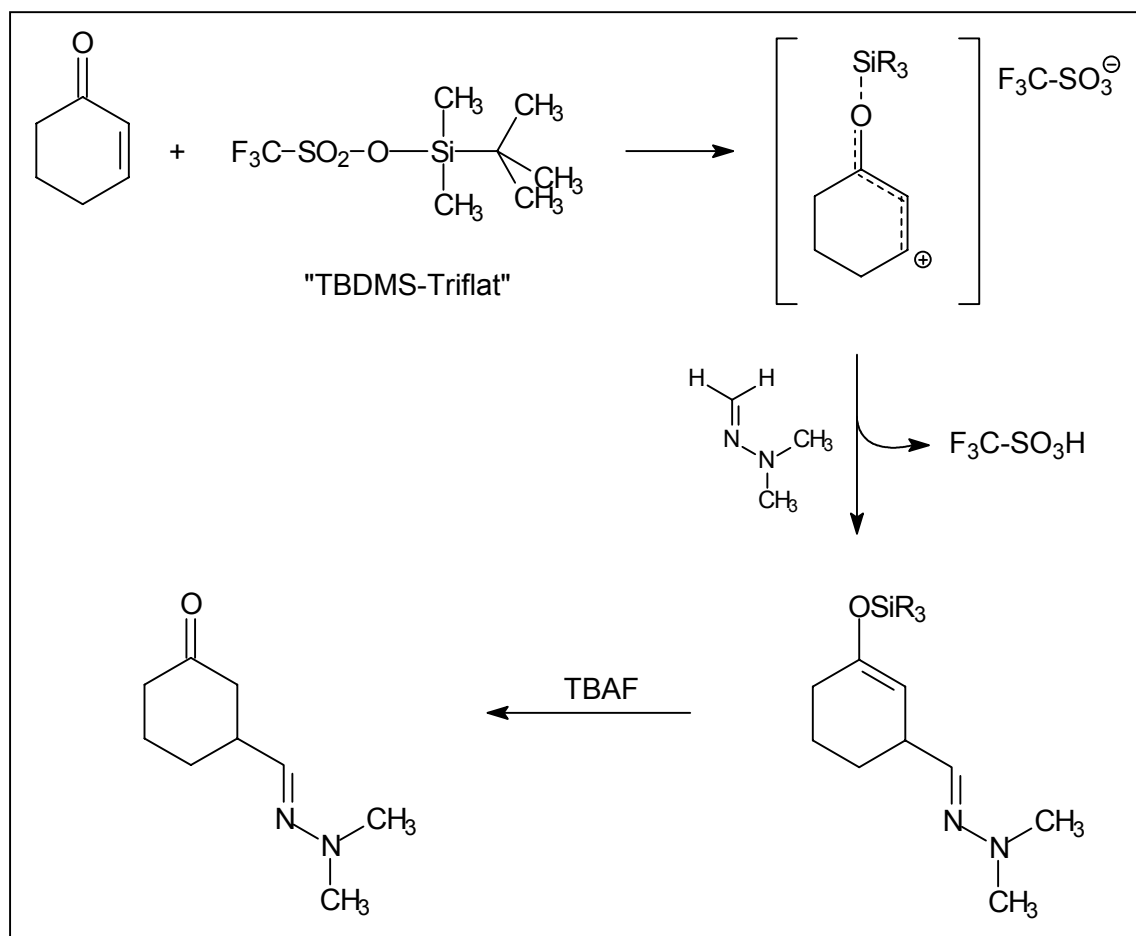


Schema 4.1: Aktivierung des Hydrazons durch Deprotonierung mit Natriumamid/NH₃

Fügte man anschließend äquimolare Mengen des Chinons hinzu, blieb nach zweistündiger Reaktionszeit und Entfernung des Ammoniaks ein orangefarbenes Substanzgemisch zurück, dessen Hauptkomponente nach Extraktion des Rückstandes mittels Dünnschichtchromatographie als Benzaldehydphenylhydrazon zu identifizieren war.

Die Übertragung dieser aufwendigen Versuchsanordnung auf die Umsetzung des Benzaldehydphenylhydrazons mit 1,4-Benzochinon führte demnach nicht zum gewünschten Erfolg.

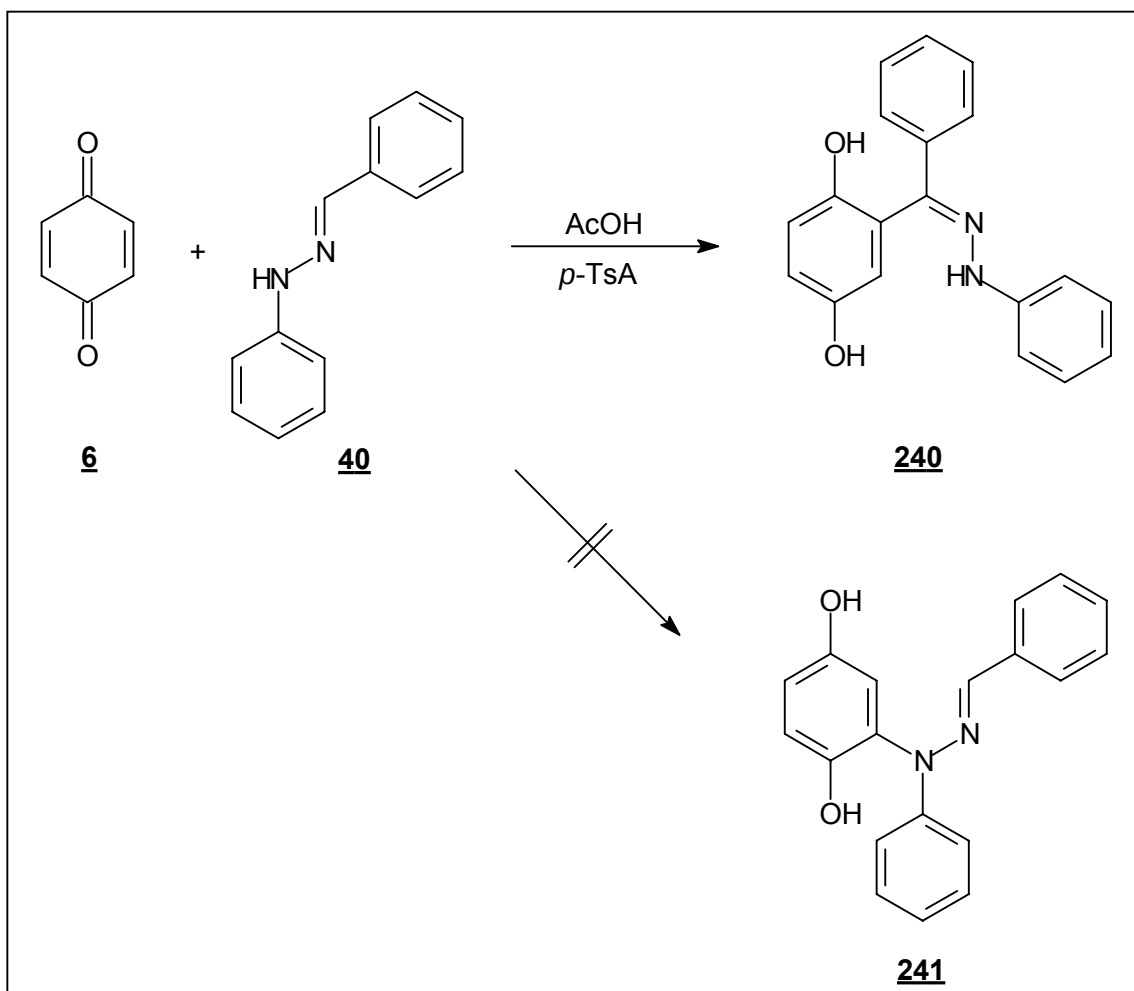
Auch Versuche zur Aktivierung des Chinons wurden durchgeführt. Mit Hilfe von sauren Katalysatoren sollte dessen Elektrophilie erhöht werden. Schon *Diez et al.*¹³ berichteten über die Schwierigkeiten der Aktivierung von konjugierten Enonen (z. B. Cyclohexenon) mit Lewis-Säuren (z.B. BF₃•Et₂O) bei der Umsetzung mit Formaldehyddimethylhydrazon. So führte der Zusatz von Lewis-Katalysatoren zur irreversiblen Bildung von Hydrazon-Lewis-Säure-Komplexen, die sich rasch zersetzten. Statt dessen wurde der Einsatz von TBDMS-Triflat (tert-Butyl-dimethylsilyl-trifluormethansulfonat) vorgeschlagen, welches mit Erfolg zur nucleophilen Addition von Dialkylhydrazonen an eine Vielzahl konjugierter Enone wie z. B. Cyclohexanon benutzt wurde.



Schema 4.2: Umsetzung von Formaldehyddimethylhydrazon mit Cyclohexenon nach Diez et. al.¹³

Die Wirkung dieses Promotors wurde auf die große sterische Hinderung des sperrigen TBDMS-Trifluormethansulfonates zurückgeführt, die zwar eine Komplexierung des Carbonylsauerstoffs zulässt, aber die Reaktion mit dem dimethylsubstituierten Hydrazon verhindert. Durch diese Aktivierung der Enonkomponente war eine Reaktion mit dem Hydrazon zu einem TBDMS-Enon-C-Addukt möglich. Dieses wurde schließlich durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in das freie Enon-C-Addukt überführt. Übertragen auf die Umsetzung von *p*-Benzochinon mit Benzaldehydphenylhydrazon führte auch diese Versuchsanordnung nicht zur Addition des Hydrazons an das Elektrophil, was durch den dünnschichtchromatographischen Nachweis des Hydrazons als Hauptkomponente des aufgearbeiteten Ansatzes gezeigt werden konnte.

Während der Durchführung der Dissertation publizierten *Lyubchanskaya, Alekseeva und Granik*¹¹² ein Verfahren, bei dem Benzaldehydphenylhydrazon **40** und 1,4-Benzochinon **6** im Sinne einer Aza-Nenitzescu-Reaktion umgesetzt wurden. Sie verwendeten *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsA) als Katalysator (Schema 4.3).



Schema 4.3: Darstellung des Hydrochinon-C-Adduktes **240** nach *Granik et al.*¹¹²

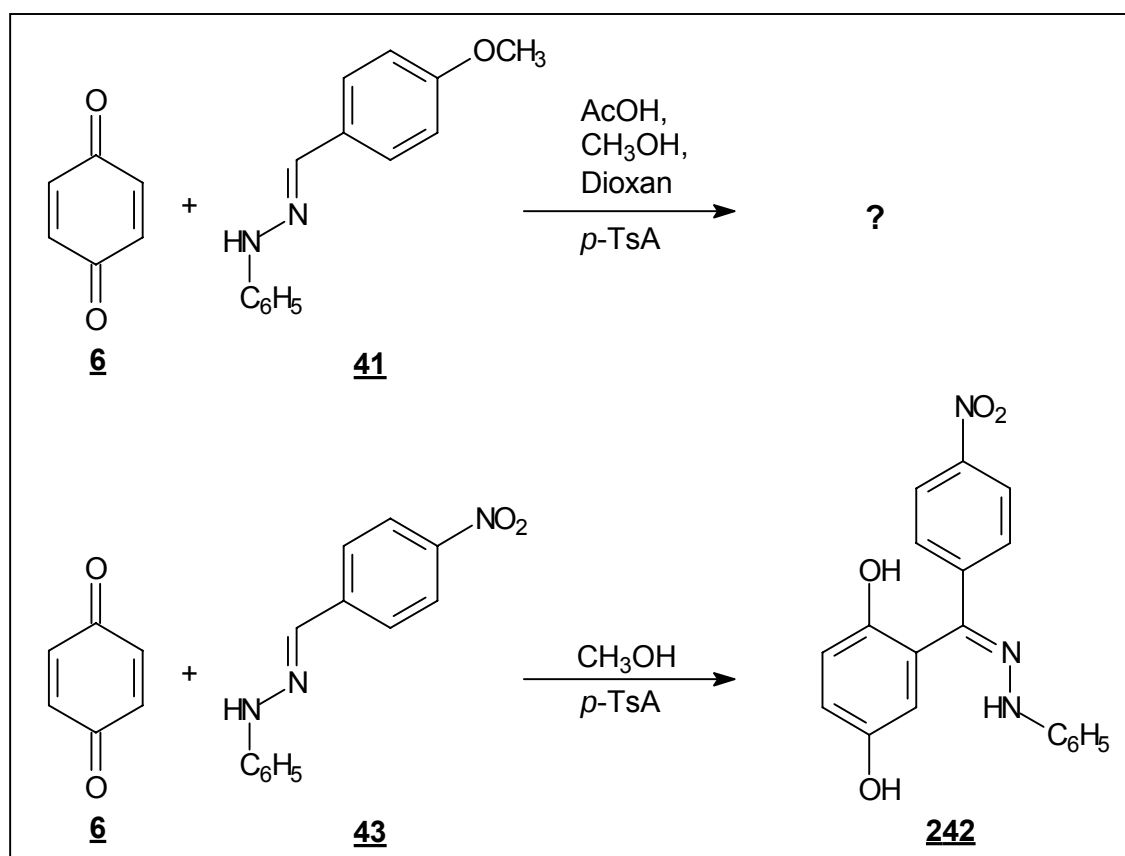
Weil unter diesen Umständen erstmals eine der Nenitzescu-Reaktion analoge Michaeladdition des Aza-Enamin- β -C-Atoms als Primärschritt zu verzeichnen war, sollte dieses Konzept fortgesetzt und der Einfluß unterschiedlicher Substituenten im Aldehydteil der Benzaldehydphenylhydrazone auf die Reaktion näher untersucht werden.

¹¹² V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Tetrahedron* **1997**, 53, 15005-15010

Zunächst wurden ebenfalls äquimolare Mengen Benzochinon **6** mit Benzaldehydphenylhydrazon **40** in Eisessig in Anwesenheit dieses Katalysators (10%) umgesetzt. Dabei konnte eine sofortige Dunkelfärbung des Gemisches und eine starke Erwärmung beobachtet werden. Einige Zeit später gelang die Abtrennung eines weißen Niederschlages, der als Hydrochinon-C-Addukt **240** identifiziert wurde und mit den Literaturdaten übereinstimmt.

Anschließend wurden weitere unterschiedlich substituierte Benzaldehydphenylhydrazone in gleicher Weise mit **6** zur Reaktion gebracht.

Bei der Umsetzung des 4-Methoxybenzaldehydphenylhydrazons **41** konnte zwar auch eine starke Erwärmung beobachtet werden, was auf eine Reaktion der Edukte hindeutet. Das erwartete C-Additionsprodukt ließ sich jedoch nicht aus der sirupartigen Mutterlauge abtrennen (Schema 4.4).



Schema 4.4: Umsetzung der 4-Methoxy- und 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazone **41** und **43** mit 1,4-Benzochinon **6**

Dagegen lieferte ein *p*-Nitrosubstituent im Benzaldehydteil des Hydrazons rote Kristalle, die bei Umsetzung der Edukte in Methanol in guter Ausbeute abgetrennt werden konnten und ebenfalls als Hydrochinon-C-Addukt **242** charakterisiert wurden.

Das IR-Spektrum von **242** zeigt im Bereich 3249 – 3396 cm⁻¹ mehrere Banden, die den OH-Gruppen bzw. der NH-Funktion zugeordnet werden können. Diese funktionellen Gruppen werden auch im ¹H-NMR-Spektrum wiedergefunden. Ihre Resonanzsignale liegen bei 9.17, 9.06 und 9.01 ppm. Das Proton an Position 3 des aromatischen Hydrochinons wird bei 6.46 ppm als Singulett signal registriert. Die zum AB-System aufgespaltenen Signale der anderen Hydrochinonwasserstoffatome H-5 und H-6 fallen mit den Signalen des Phenylaminorestes zusammen.

Die besten Ausbeuten wurden mit einem Zusatz von 10% *p*-Toluolsulfonsäure erreicht. Bei einer geringeren Konzentration verlangsamte sich der Reaktionsablauf stark und die Ausbeute sank erheblich. Ein größerer Anteil *p*-TsA bewirkte dagegen keinen sichtbaren Vorteil.

Die Funktion der *p*-Toluolsulfonsäure als „Katalysator“ kann vermutlich, wie eingangs angenommen, in der Protonierung des Chinons gesehen werden. Diese hat eine Erhöhung der Elektrophilie in Position 3 des Benzochinons zur Folge, das Edukt wird reaktiver. Fragwürdig ist dabei jedoch, warum ein verhältnismäßig hoher und damit für Katalysatoren untypischer Zusatz dieser Substanz (Chinon:Katalysator 10:1) zu den besten Ergebnissen führt.

4.1.1 Oxidation der Hydrochinonaddukte 240 und 242 und Cyclisierung zu den Indazol-4,7-dionen 251 und 252

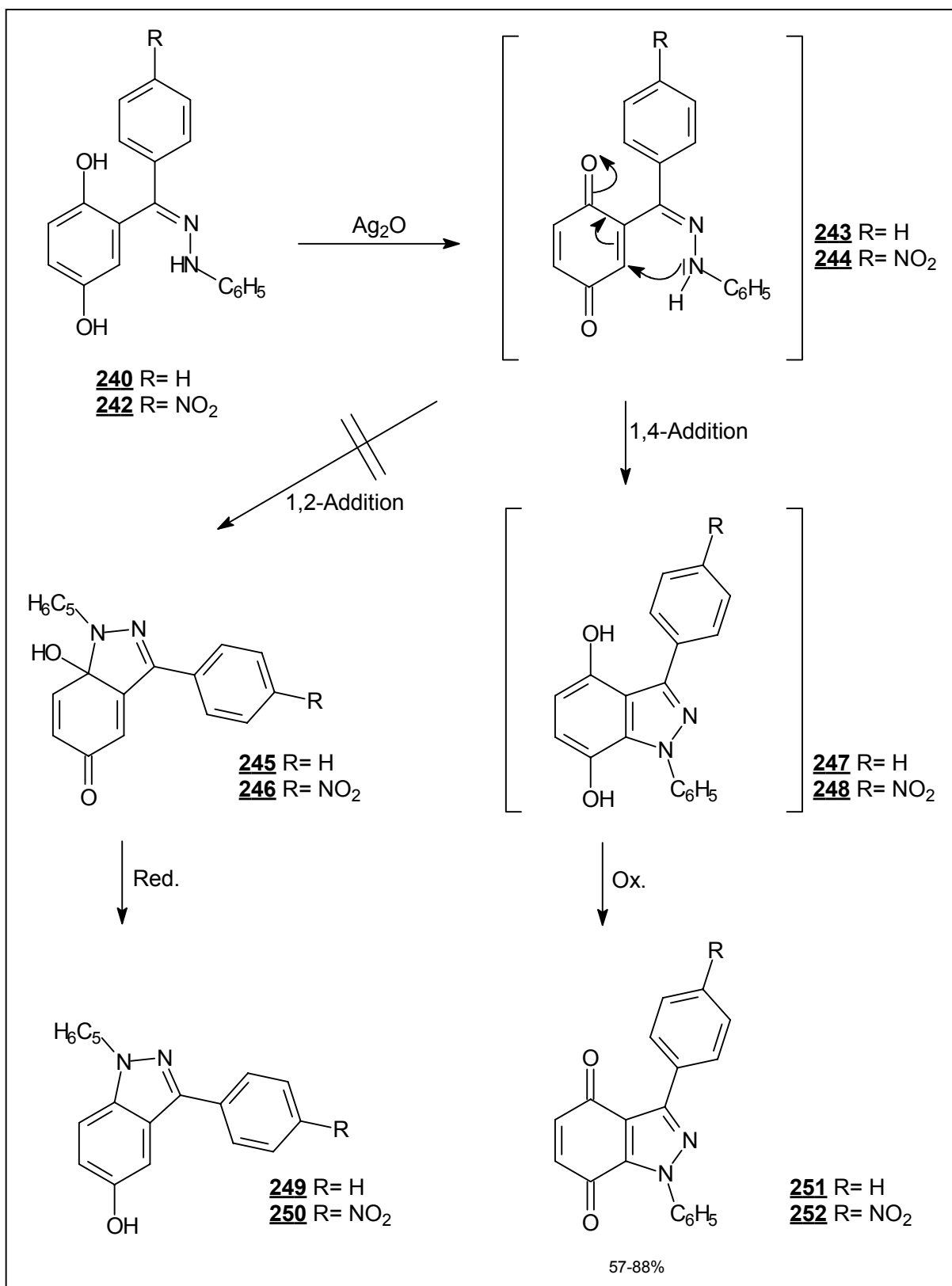
Da die Hydrochinonaddukte **240** und **242** an der Luft stabil sind und auch nicht durch überschüssiges Chinon im Reaktionsansatz oxidiert und anschließend cyclisiert werden konnten, wurde auf den häufig in der Nenitzescu-Reaktion verwendeten Überschuss an Chinon verzichtet. Statt dessen wurden die Hydrochinonaddukte in einem weiteren Schritt mit einem geeigneten Oxidationsmittel behandelt, um so die korrespondierenden Chinonaddukte zu erhalten, die anschließend zu den Indazolderivaten cyclisieren könnten. Die Wahl fiel auf Silber(I)oxid, da dies im Laufe der Arbeit bereits bei der Oxidation von anderen Hydrochinonen Verwendung gefunden hatte.

Die Oxidation in absolutem Aceton wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Dabei fiel anfangs jeweils ein roter Fleck auf, der vermutlich den intermediär entstandenen Chinonaddukten **243** bzw. **244** zuzuordnen ist und nicht zu isolieren war (Schema 4.5). Dieser verschwand nach kurzer Zeit, und es konnte eine neue orangefarbene Substanz erkannt werden, die nach Entfernen des Lösungsmittels praktisch rein vorlag.

Überraschenderweise handelt es sich bei den isolierten Substanzen nicht wie erwartet um die 5-Hydroxyindazole **249** bzw. **250** oder deren Carbinolaminvorstufen, sondern um die Indazol-4,7-dione **251** bzw. **252**.

Die IR-Spektren dieser durch Oxidation mit Silber(I)oxid erhaltenen Indazol-4,7-dione zeichnen sich durch intensitätsstarke Carbonylvalenzschwingungsbanden bei 1673 bzw. 1674 cm^{-1} aus. Im Protonenresonanzspektrum ist kein austauschbares Proton zu erkennen, das auf die Existenz einer OH-Gruppe hinweisen könnte. Neben den aromatischen Protonen der Phenylsubstituenten werden lediglich die zum AB-System aufgespaltenen Signale der Atome H-5 und H-6 gefunden, wodurch die Strukturen **251** und **252** bestätigt werden.

Im Gegensatz zur Umsetzung klassischer Enamine mit *p*-Benzochinon ist die beobachtete Cyclisierung des betreffenden Chinonadduktes nicht über eine 1,2-Addition zum Carbinolamin und anschließender Reduktion zum 5-Hydroxyind(az)ol verlaufen. Vielmehr muß eine 1,4-Addition zu den 4,7-Dihydroxyindazolen **247** bzw. **248** angenommen werden, deren erneute Oxidation (durch Ag_2O oder das Chinonaddukt) dann die Indazol-4,7-dione **251** und **252** ergab.

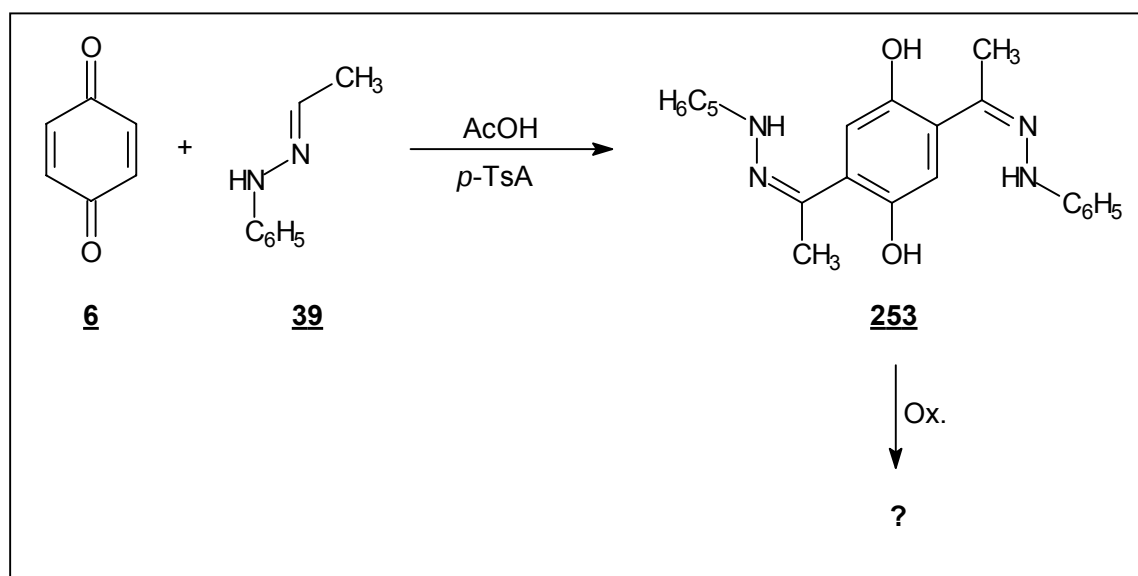


Schema 4.5: Oxidation der Hydrochinon-C-Addukte **240**, **241** mit Silber(I)oxid und nachfolgende Cyclisierung zu den Indazol-4,7-dionen **251** und **252**

Während die Oxidation mit Silber(I)oxid in Aceton ausschließlich die über eine 1,4-Addition des Aminstickstoffs mit C-3 gebildeten Indazol-4,7-dione **251** bzw. **252** mit Ausbeuten bis 88% ergab, erhielten *Granik et al.*¹¹² durch Oxidation des Hydrochinonadduktes **240** in alkalischer Kaliumhexacyanoferrat-(III)-Lösung neben dem Indazol-4,7-dion **251** (33%) zusätzlich geringe Mengen des 5-Hydroxyindazols **249** (11%). Offensichtlich ist es möglich, die Reaktion durch die Art des Oxidationsmittels zu beeinflussen. Da sich die Normalpotentiale der verwendeten Redoxpaare kaum voneinander unterscheiden ($E^0[\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}] = +0.75 \text{ V}$; $E^0[\text{Ag}^+/\text{Ag}^0] = +0.81 \text{ V}$), scheint die Stärke des Oxidationsmittels nicht der ausschlaggebende Faktor für die unterschiedlichen Versuchsergebnisse zu sein.

4.2 Umsetzung des Acetaldehydphenylhydrazons **39** mit 1,4-Benzochinon

Das Phenylhydrazon des aliphatischen Acetaldehyds **39** führte bei gleicher Behandlung (Eisessig, 10% *p*-TsA) zum Bis-C-Addukt **253** (Schema 4.6). Da diese Additionsverbindung symmetrisch aufgebaut ist, wird im ^1H -NMR-Spektrum wieder nur ein einfacher Signalsatz sichtbar. Das Massenspektrum und die Ergebnisse der Elementaranalyse zeigen jedoch, daß es sich um ein disubstituiertes Hydrochinonaddukt handeln muß. Da sowohl im IR- als auch im NMR-Spektrum die Signale der OH- bzw. NH-Gruppe auftreten, kann auch in diesem Fall wieder von einer Michael-Addition des Azomethinkohlenstoffs an das Benzochinon ausgegangen werden.



Schema 4.6: Umsetzung des Acetaldehydphenylhydrazons **39** mit 1,4-Benzochinon **6**

Die Zweitaddition von Enaminen an chinoide Enamin-Addukte ist bei der Nenitzescu-Reaktion bekannt^{113,114,115}. Demnach ist es nicht verwunderlich, daß ähnliche Bisaddukte auch bei der Aza-Nenitzescu-Reaktion auftreten,

Die Oxidation des Hydrochinonadduktes **253** mit Ag₂O ergab ein Substanzgemisch, das nicht aufzutrennen war.

¹¹³ J.-L. Bernier, J.-P. Henichard, C. Vaccher, R. Houssin, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1493-1496

¹¹⁴ S. A. Monti, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2669-2672

¹¹⁵ U. Kuckländer, E. J. Edoho, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1980**, *31*, 582-587

4.3 Umsetzung der Benzaldehydphenylhydrazone 40-43 mit 1,4-Naphthochinon

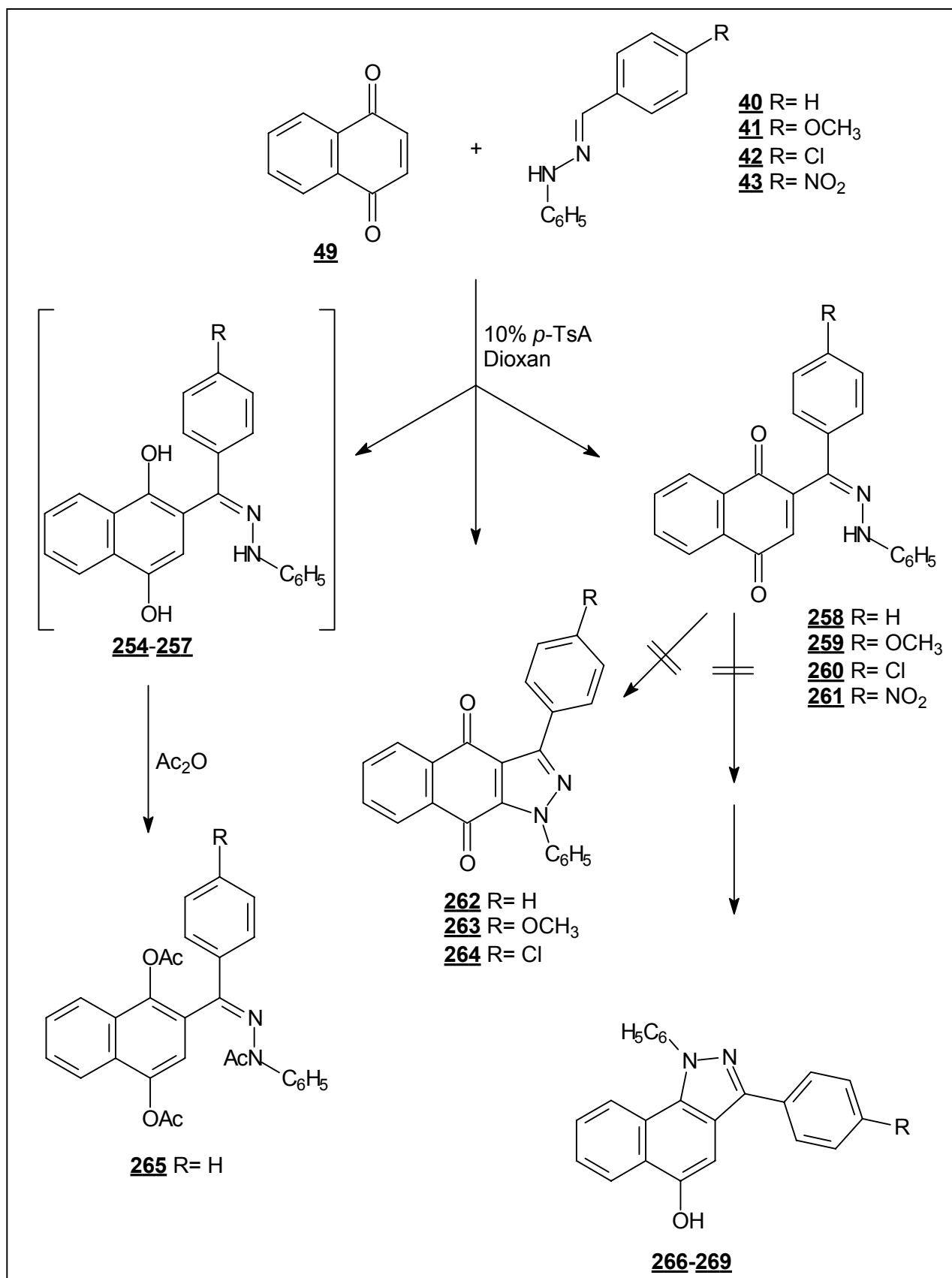
Für die Umsetzung der Benzaldehydphenylhydrazone 40-43 mit 1,4-Naphthochinon 49 ist ebenfalls der Zusatz von 10% *p*-Toluolsulfonsäure notwendig.

Entgegen den Reaktionen der Hydrazone mit 1,4-Benzochinon verfärbten sich alle Reaktionsgemische nach kurzer Zeit dunkelviolett, was für die Bildung oxidierter Additionsprodukte spricht. Nach acht Stunden wurden jeweils gelbe bis orangefarbene Niederschläge mit einer Ausbeute von 21-44% abgetrennt, die als Benzo[*f*]indazol-4,9-dione 262-264 identifiziert wurden (Schema 4.7).

Da sich diese Niederschläge an der Luft schnell violett färbten und erst nach mehrfachem Waschen mit Dioxan oder Ether bzw. Umkristallisieren stabil gelb gefärbt blieben, mußte davon ausgegangen werden, daß es sich vermutlich um ein Gemisch der Cyclisierungsprodukte 262-264 mit einer leicht oxidierbaren Hydrochinonzwischenstufe handelt. Auch die Dünnschichtchromatographie machte zwei Substanzen sichtbar, wobei sich die eine schon während der Entwicklung der Platte violett färbte. Eine säulenchromatographische Trennung des Gemisches war demnach nicht erfolgsversprechend. Also wurde exemplarisch der rohe Niederschlag des Reaktionsproduktes -vermutlich bestehend aus 262 und 254- direkt nach der Abtrennung unter Argonatmosphäre 48 h mit Acetanhydrid behandelt und erst dann säulenchromatographisch aufgearbeitet. Neben dem gelben Cyclisierungsprodukt konnte eine farblose Produktfraktion (0.4%) isoliert werden, welche aufgrund der analytischen Daten dem dreifach acetylierten Hydrochinonaddukt 265 zugeordnet wurde.

Die zur Trockene eingeeengten violett gefärbten Mutterlaugen ergaben nach säulenchromatographischer Trennung die violetten C-Addukte 258-260 in 20-30%iger Ausbeute.

Eine Ausnahme stellt das 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon 43 dar. Bei dessen Umsetzung kristallisierte direkt das dunkelrote Chinonaddukt 261 in guter Ausbeute aus. Weder das Hydrochinonaddukt noch ein entsprechendes Cyclisierungsprodukt konnten isoliert werden.

Schema 4.7: Umsetzung der Benzaldehyd-N-phenylhydrazone **40-43** mit 1,4-Naphthochinon **49**

Als Reaktionsmedien für die Umsetzungen der Phenylhydrazone mit 1,4-Naphthochinon dienten Essigsäure, Dioxan, Methanol und Toluol. Hinsichtlich der Reaktionsprodukte konnte zwischen diesen Lösungsmitteln kein Unterschied festgestellt werden, allerdings wurden die jeweils besten Ausbeuten mit Dioxan erzielt.

Durch verschiedene Variationen des Lösungsmittels, durch Temperaturerhöhung oder Säurezusatz wurde versucht, die Chinonaddukte in die cyclisierten Produkte **262-264** (1,4-Addition) oder über eine Carbinolaminzwischenstufe in die entsprechenden 5-Hydroxybenzo[g]indazole **266-269** (1,2-Addition) zu überführen. In keinem Fall gelang jedoch der Nachweis für die Vermutung, daß die Chinonaddukte als Zwischenstufen der Cyclisierungsprodukte **262-264** anzusehen sind und in diese umgewandelt werden können, da die Edukte entweder wieder zurückgewonnen werden konnten oder sich bei Temperaturerhöhung zersetzen.

4.3.1 Spektroskopische Untersuchung der Chinonaddukte 258-261 und der Cyclisierungsprodukte 262-264

Im Gegensatz zu den Chinon-N-Addukten, die bei der Reaktion des 1,4-Naphthochinons mit Methylhydrazonen erhalten wurden, zeichnen sich die Chinon-C-Addukte **258-261** durch scharfe NH-Valenzschwingungsbanden im IR-Spektrum zwischen 3270 und 3310 cm^{-1} aus. Des weiteren kommen die beiden Carbonylgruppen bei ca. 1660-1690 cm^{-1} und 1640-1652 cm^{-1} zur Resonanz.

Als Bestätigung für die angenommenen Strukturen wird im tiefen Feld des ^1H -NMR-Spektrums zwischen 10.63 und 11.25 ppm ebenfalls ein Singulett registriert, welches mit D_2O austauschbar ist und deshalb dem Aminproton zugeordnet wird. Das in den N-Addukten stets sichtbare $\text{N}=\text{CH}$ -Signal kann nicht wahrgenommen werden, wohl aber das Singulettsignal des H-3, welches eine beträchtliche Entschirmung sowohl durch die vinyloge Carbonylgruppe als auch durch die konjugierte „Heterocarbonylfunktion“ des Hydrazonrestes erfährt und daher im Bereich von 7.85-8.13 ppm detektiert wird.

Die Reaktionsprodukte **262-264** weisen im IR-Spektrum jeweils eine charakteristische $\text{C}=\text{O}$ -Valenzbande zwischen 1671 und 1673 cm^{-1} auf, was als Indiz für eine Chinonstruktur angesehen werden kann. Da diese Verbindungen ausschließlich aromatische Protonen besitzen, werden im ^1H -NMR-Spektrum auch nur dementsprechende Multiplettsignale im Aromatenbereich gefunden.

4.3.2 Überlegungen zum Cyclisierungsmechanismus

Da es in keinem Fall gelungen war, die Chinonaddukte auf verschiedene Art und Weise in die entsprechenden Cyclisierungsprodukte zu überführen (im Gegensatz zu den Indazol-4,7-dionen, vgl. voriges Kapitel), drängt sich der Verdacht auf, daß die Benzindazol-4,7-dione **262-264** möglicherweise nicht aus den ebenfalls im Reaktionsansatz anzutreffenden Chinonaddukten hervorgegangen sind. Vielmehr könnte der Ringschluß vor der Stabilisierung eines primären Michaeladduktes **270/271** zum aromatischen Hydrochinon **254** stattgefunden haben und zwar zu **272** (Schema 4.8). Eine anschließende zweifache Oxidation könnte das Benzindazolchinon ohne den Umweg über das Chinonaddukt **257** ergeben. Ein ähnlicher Reaktionsverlauf wurde bereits von *Diepenbrock* bei der Umsetzung von 1,2-Naphthochinon mit β -Ketoenaminen zu ebenfalls nicht cyclisierbaren Chinonaddukten postuliert¹¹⁶. Weil dieser Mechanismus den Eingriff in das aromatische System des ankondensierten Benzolringes und Aufhebung der Aromatizität erfordert, dürfte dieser Reaktionsverlauf eher unwahrscheinlich sein.

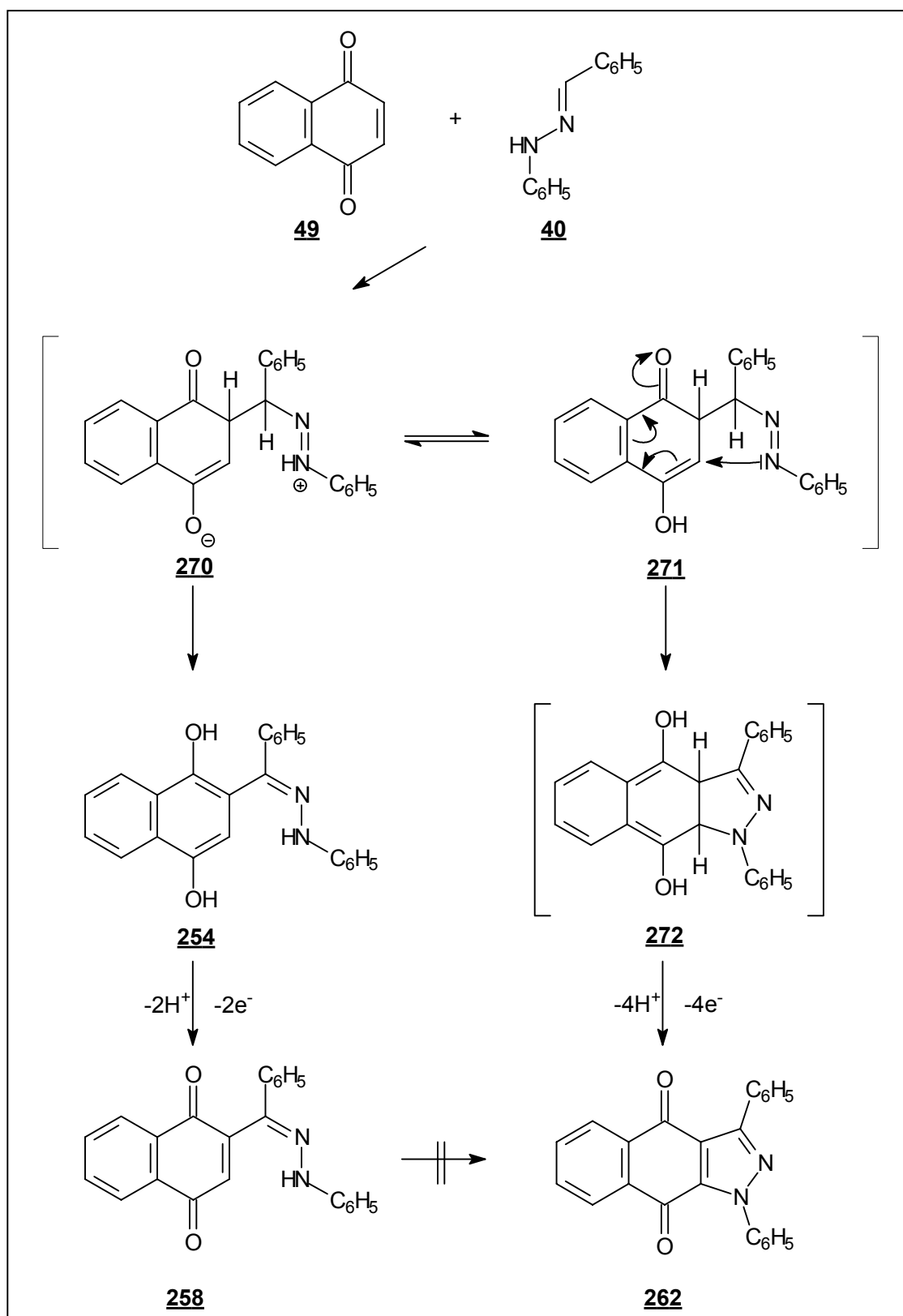
Aber auch ein völlig anderer Mechanismus könnte für die Entstehung der Benzindazol-4,7-dione **262-264** in Betracht gezogen werden. Unabhängig von der Bildung der ringoffenen C-Addukte über eine Michael-Addition könnte das Chinon zusätzlich mit dem Hydrazon im Sinne einer 1,3-dipolaren Cycloaddition¹¹⁷ reagiert haben. Dabei kann das Hydrazon als dreiatomiges mesomeres System (1,3-Dipol) verstanden werden¹¹⁸. Durch Zugabe eines sauren Katalysators kann dieses protoniert werden und schließlich in einer sogenannten $[3^+ + 2]$ -Cycloaddition¹¹⁹ mit dem Chinon als Dipolarophil zu **273** reagieren und anschließend zum Benzindazolchinon oxidiert werden (Schema 4.9).

¹¹⁶ W. Diepenbrock, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **2000**

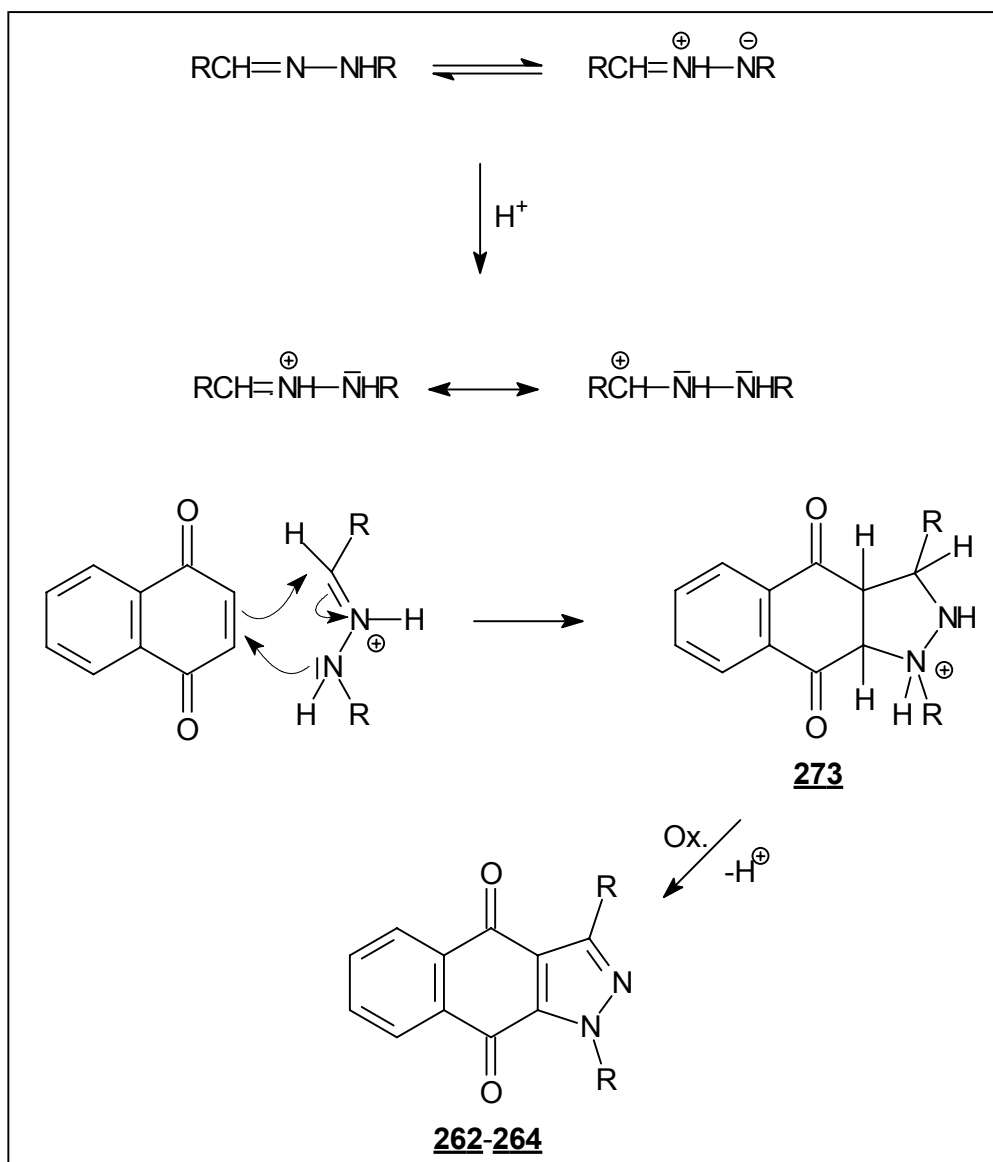
¹¹⁷ R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604-637

¹¹⁸ R. Grigg, M. Dowling, M. W. Jordan, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5873-5886

¹¹⁹ G. Le Fevre, S. Sinbandhit, J. Hamelin, *Tetrahedron* **1979**, 35, 1821-1824



Schema 4.8: Mögliche Cyclisierung zum Benzindazolchinon **262**



Schema 4.9: Mögliche 1,3-dipolare Cycloaddition der Hydrazone und Chinone zu den Benzindazol-4,7-dionen

Dieser Mechanismus wurde anhand der Umsetzung zahlreicher Phenylhydrazone mit N-Phenylmaleinimid und anderen Olefinen untersucht^{120,121,122,123}. Als saure Katalysatoren wurden dabei sowohl Schwefelsäure, Essigsäure als auch *p*-Toluolsulfonsäure eingesetzt.

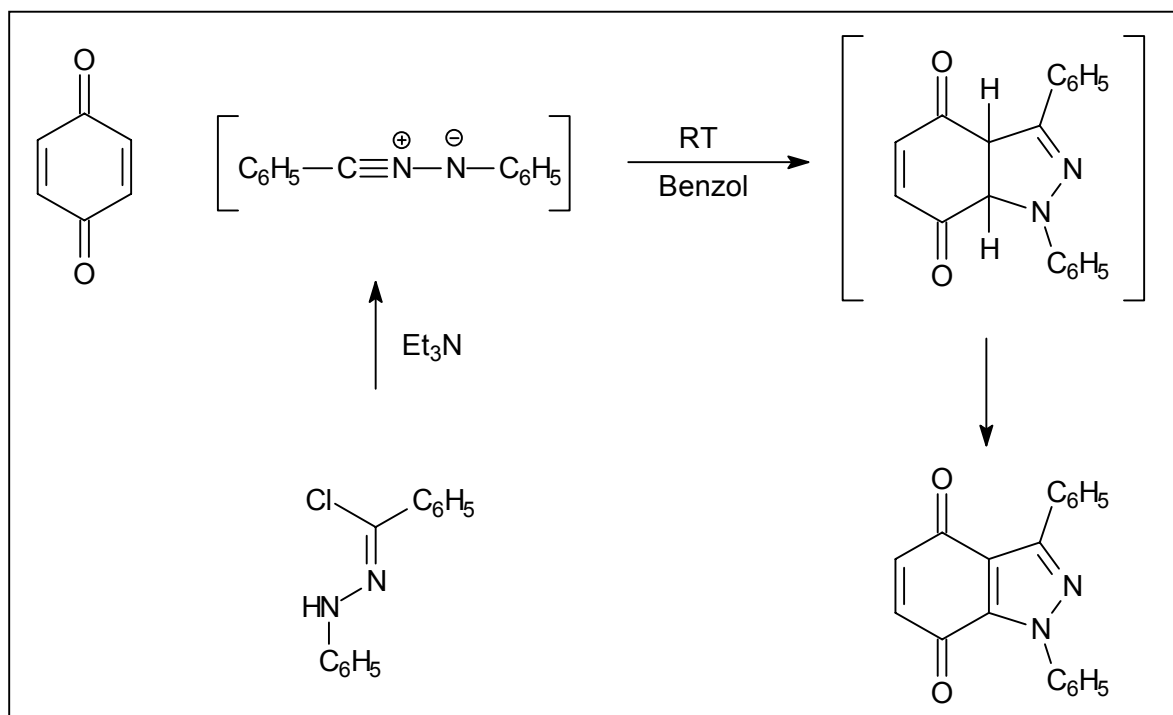
¹²⁰ R. Grigg, J. Kemp, N. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 31, 2827-2830

¹²¹ J. E. Bishop, K. A. Flaxman, B. S. Orlek, P. G. Sammes, D. J. Weller, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2551-2555

¹²² S. S. Ghabrial, H. M. Moharram, *Heterocycles* **1985**, 35, 1161-1166

¹²³ K. D. Hesse, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 743, 50-56

Die Darstellung von Indazolchinonen über 1,3-dipolare Cycloadditionen ist bekannt. Die dafür notwendigen 1,3-Dipole werden z.B. durch Einwirken von Triethylamin auf Diphenylhydrazonoylchlorid erzeugt (Schema 4.10). Das durch Eliminierung von Chlorwasserstoff entstehende Nitrilimin ergibt durch Reaktion mit 1,4-Benzochinonen das 1,3-Diphenyl-indazol-4,7-dion¹²⁴.



Schema 4.10: Darstellung von 1,3-Diphenylindazol-4,7-dion nach Lit.¹²⁴

Die Reaktion der Benzaldehydphenylhydrazone mit 1,4-Naphthochinon über einen 1,3-dipolaren Mechanismus scheint also nicht abwegig zu sein und könnte die erfolglosen Cyclisierungsversuche der ringoffenen Additionsprodukte zu den Benzindazolchinonen erklären.

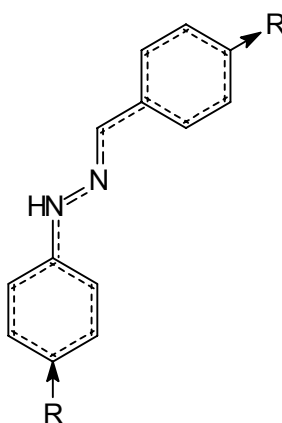
In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung sind weitere Aza-Nenitzescu-Produkte publiziert worden¹²⁵. Die Ergebnisse bzw. Versuchsanordnungen weichen jedoch stark von den in dieser Arbeit beschriebenen Umsetzungen ab.

¹²⁴ N. G. Argyropoulos, D. Mentzafos, A. Terzis, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1983-1988

¹²⁵ V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Khim. Get. Soedenii* **1999**, 5, 640-644; Engl. Trans.: *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1999**, 35, 570-574,

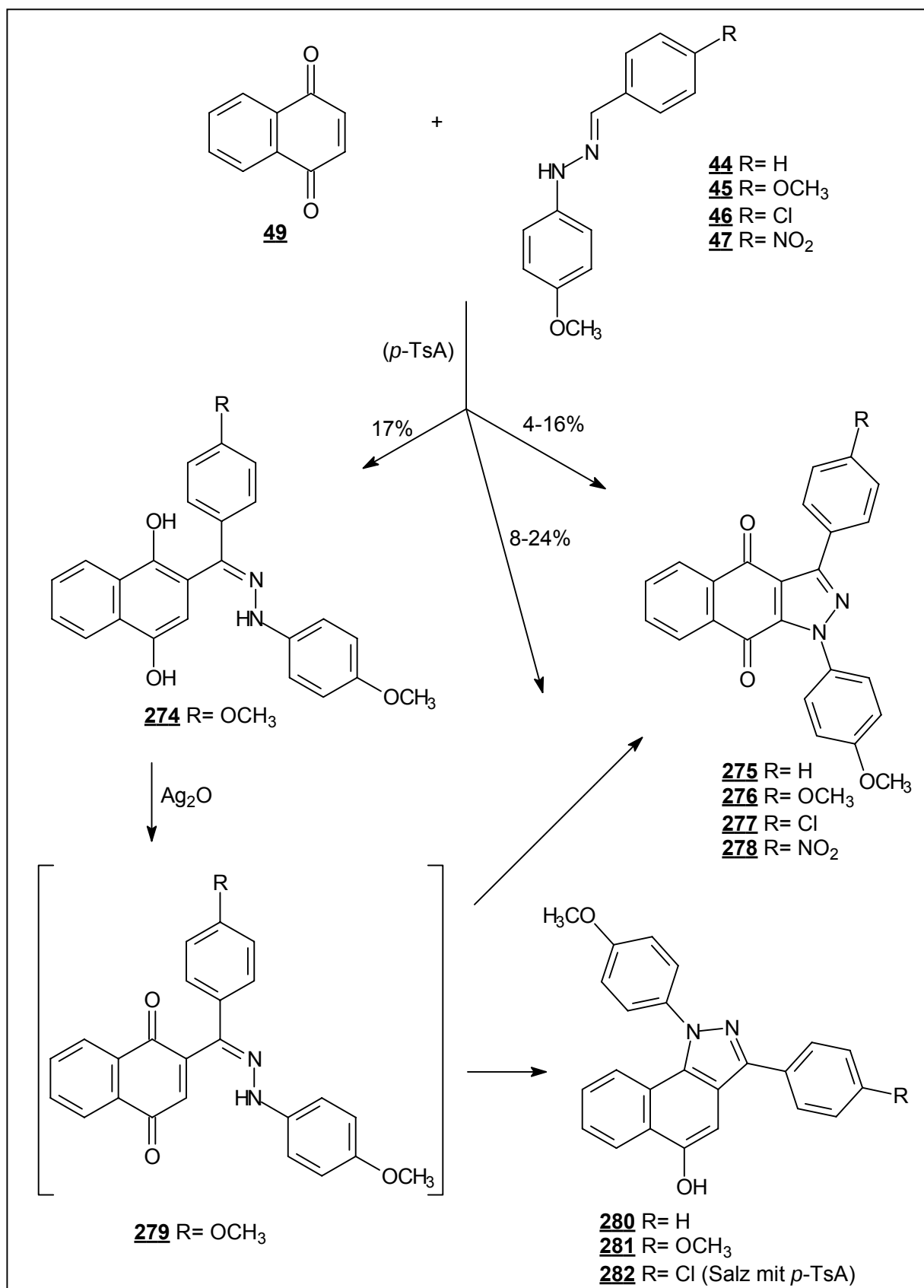
4.4 Umsetzung der Benzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazone mit 1,4-Naphthochinon

Ein Austausch des Substituenten im Benzaldehydteil wirkte sich mit Ausnahme des 4-Nitro-substituierten Hydrazons, dessen Umsetzung mit Naphthochinon ausschließlich das Chinonaddukt und kein Cyclisierungsprodukt ergab, kaum auf das Reaktionsverhalten aus (siehe Kapitel 4.3). Dagegen könnte die Kombination eines elektronenschiebenden und eines elektronenziehenden Restes jeweils an den Phenylringen eine über das gesamte Hydrazon verteilte Ladungsverschiebung verursachen, die sowohl die Michael-Reaktion mit dem 1,4-Naphthochinon als auch das anschließende Ringschlußverhalten beeinflussen könnte.



Zunächst kam das Benzaldehyd-4-nitrophenylhydrazon **48** zum Einsatz (ohne Abbildung). Da sich dieses jedoch als völlig unreaktiv erwies und lediglich die Edukte zu isolieren waren, wurde die Nitrogruppe im N-Phenylsubstituenten durch eine Methoxygruppe ersetzt (**44**).

Tatsächlich machte sich in der nun ablaufenden Reaktion ein Unterschied zu den bisher untersuchten, substituierten N-Phenyl-Analoga bemerkbar: Der Reaktionsansatz färbte sich zwar wie bisher violett, nach einiger Zeit wich diese Färbung jedoch einem Brauntönen und man erhielt schließlich ein gelbliches Substanzgemisch, das durch Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln in seine Komponenten aufgetrennt werden konnte (Schema 4.11).



Schema 4.11: Umsetzung der Benzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazone **44-47** mit 1,4-Naphthochinon **49**

Während die orangefarbenen watteartigen Nadeln als Benzindazol-4,9-dion **275** identifiziert wurden, handelt es sich bei der zweiten farblosen Substanz um das 5-Hydroxybenzo[*g*]indazol **280**, das zur Strukturbestätigung durch Behandlung mit Acetanhydrid in das Acetylderivat **283** überführt wurde (Schema 4.12).

Dieses 5-Hydroxybenzindazol **280** kann als aza-analoges Nenitzescu-Produkt verstanden werden. Demzufolge sollte als Bildungsweg eine primäre Michael-Addition mit anschließender Cyclisierung über den Aminstickstoff gemäß der Nenitzescu-Reaktion (1,2-Addition) anzunehmen sein.

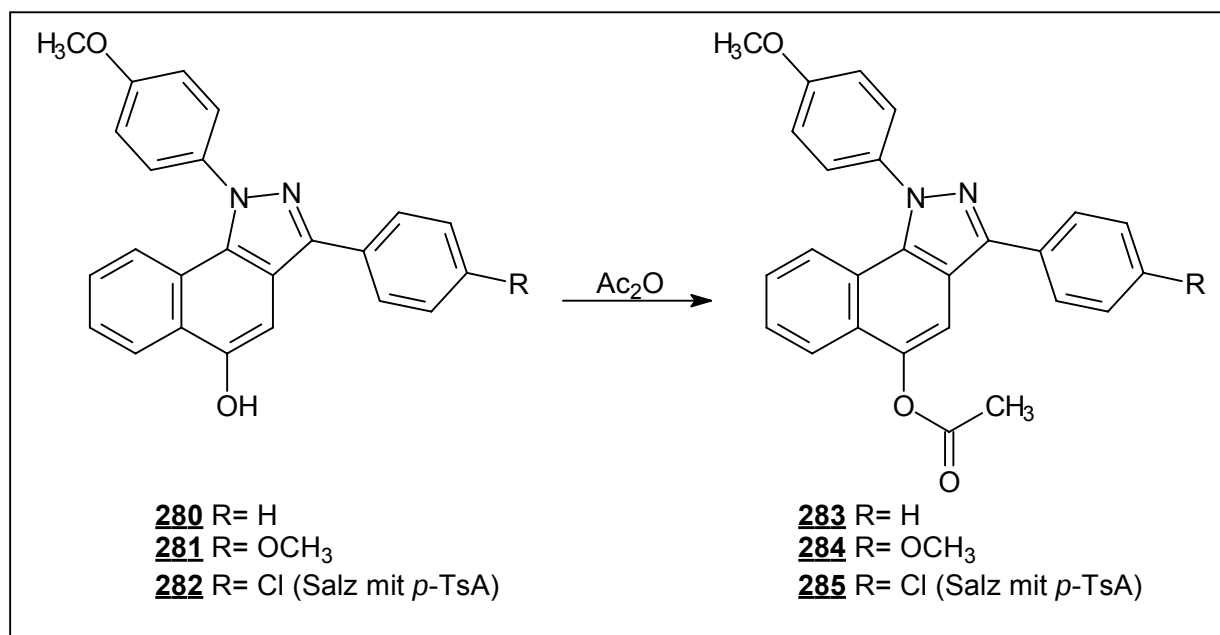
Der Einfluß des Lösungsmittels auf den Reaktionsverlauf war gering: sowohl Eisessig als auch Dioxan führten zum gleichen Produktgemisch, wobei der Anteil des 5-Hydroxybenzindazols **280** stets überwog.

Ähnliche Ergebnisse wurden durch Einfügen einer weiteren Methoxy- bzw. Chlorgruppe im Benzaldehydteil des Hydrazons erhalten. Im ersten Fall wurde aus dem Ansatz in Eisessig zusätzlich eine geringe Menge Hydrochinon-C-Addukt **274** isoliert. Die Oxidation dieses Zwischenproduktes mit Ag₂O führte zu einer Violettfärbung, die nach wenigen Minuten ebenfalls in einen bräunlichen Farbton überging. Der Vorgang wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Der anfangs einzelne violette Fleck des vermutlich entstandenen Chinonadduktes **279** wurde innerhalb kurzer Zeit schwächer und es konnten zwei neue beobachtet werden, die identisch mit den beiden zum Vergleich aufgetragenen Cyclisierungsprodukten **276** und **281** waren. Dies beweist, daß die Bildung der Cyclisierungsprodukte zunächst über eine Chinonzwischenstufe verläuft, die anschließend entweder über eine 1,2- oder eine 1,4-Addition das 5-Hydroxyindazol bzw. das Benzindazolchinon ergibt.

Der im vorigen Kapitel zunächst angenommene 1,3-dipolare Mechanismus scheint in diesem Fall nicht der Hauptbildungsweg zu sein.

Das chloresubstituierte 5-Hydroxy-benzo[*g*]indazol **282** lag erstaunlicherweise als Salz mit *p*-Toluolsulfonsäure vor. Dieses ließ sich aber problemlos in das Acetylderivat überführen, das dann als freie Base eindeutig identifiziert werden konnte.

Setzte man das 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **47** mit 1,4-Naphthochinon um, so erhielt man ausschließlich das entsprechende Benzindazolchinon **278**.



Schema 4.12: Darstellung der Acetylderivate **283-285**

Die Versuchsergebnisse erlauben die Schlußfolgerung, daß die Substitution im N-Phenylring einen starken Einfluß auf das Reaktionsverhalten des Aza-Enamins ausübt. Kam durch eine *p*-Nitrogruppe die Reaktionsbereitschaft völlig zum Erliegen, führte die Einführung eines *p*-Methoxysubstituenten in den N-Phenylring des Hydrazons zu aza-analogen Nenitzescu-Produkten (1,2-Addition), die vermutlich in einer Konkurrenzreaktion zu den Benzindazol-4,9-dionen (1,4-Addition) gebildet werden. Hier scheinen demnach ähnliche Voraussetzungen geschaffen zu werden, wie es bei den klassischen Enaminen bzw. Enaminonen der Fall ist. Der elektronenschiebende 4-Methoxy-Substituent am N-Phenylrest könnte dabei eine Schlüsselrolle einnehmen. Möglicherweise ist dieser durch eine Erhöhung der Nucleophilie am sekundären Hydrazonstickstoff die Voraussetzung für eine 1,2-Addition des Primäradduktes zum 5-Hydroxyindazol.

Die Veränderung des Substituenten im Benzaldehydteil scheint dagegen nur eine untergeordnete Funktion zu haben. Lediglich das 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **47** führte aufgrund der ausschließlichen Benzindazolchinonbildung zu abweichenden Ergebnissen.

Daß zusätzlich zum aza-analogen Nenitzescu-Produkt, dem 5-Hydroxy-benzo[*g*]indazol, noch ein Benzo[*f*]indazolchinon auftritt, kann als Besonderheit der Aza-Nenitzescu-Reaktion gewertet werden.

4.4.1 Spektroskopische Eigenschaften der 5-Hydroxybenzo[g]indazole 280-282 und deren Acetylderivate 283-285

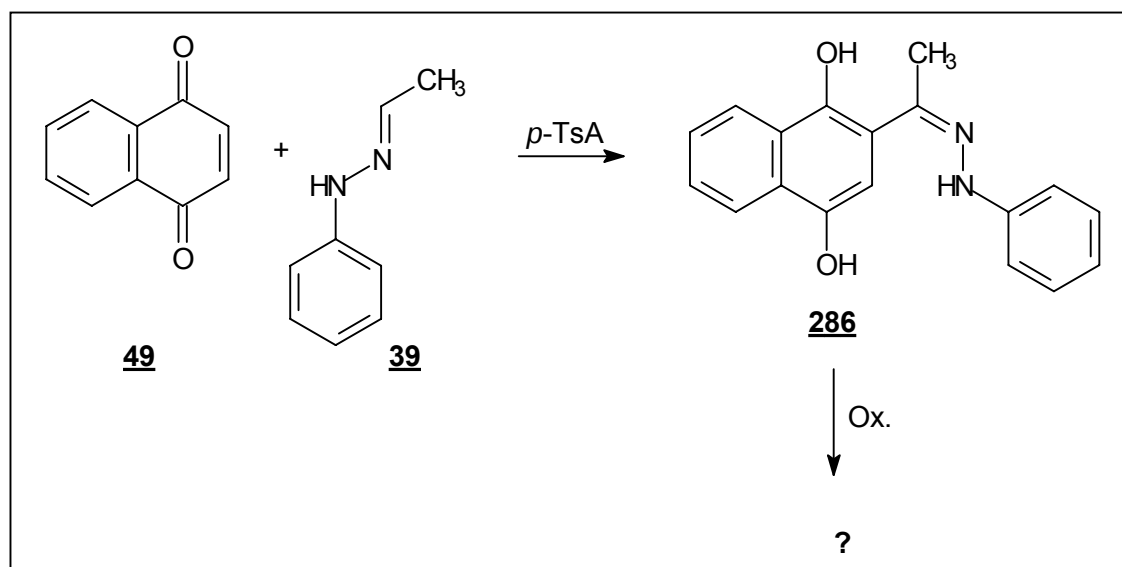
Das IR-Spektrum des 5-Hydroxy-benzo[g]indazols **280** weist im Bereich von 3407 cm^{-1} eine breite OH-Valenzschwingungsbande auf. Ein entsprechendes Resonanzsignal wird im tiefen Feld des ^1H -NMR-Spektrums bei 10.11 ppm registriert. Das in Nachbarschaft zur phenolischen Hydroxylgruppe stehende Wasserstoffatom H-6 erscheint als Dublettsignal bei 8.29 ppm . Das in *p*-Stellung zu diesem Wasserstoffatom befindliche H-9 wird dagegen durch den *p*-Methoxyphenylring abgeschirmt und erfährt daher eine Hochfeldverschiebung, so daß das entsprechende Signal mit zahlreichen anderen aromatischen Signalen zu einem Multiplett im Bereich $7.63\text{--}7.39\text{ ppm}$ verschmilzt. Als weiteres Indiz für die angenommene Struktur dient das Singulett bei 7.36 ppm , welches dem Proton H-4 zugeordnet wird.

Die Spektren des methoxysubstituierten Derivates **281** stimmen in allen wesentlichen Merkmalen mit **280** überein. Dahingegen liegt **282** als *p*-Toluolsulfonat vor und läßt dementsprechend im ^1H -NMR-Spektrum ein sehr breites und intensives, mit D_2O austauschbares Signal für das quartäre Aminproton erkennen. Zudem taucht im Bereich der aromatischen Signale ein weiteres AA'BB'-System auf, das der *p*-substituierten Sulfonsäure zugeordnet wird, und so die vorgeschlagene Struktur **282** bestätigt.

Die Spektraldaten der synthetisierten Acetylderivate **283-285** stehen in Einklang mit den zugeordneten Strukturen. Anstelle der OH-Valenzschwingungsbande erscheint bei **283** eine scharfe Bande bei 1763 cm^{-1} , die durch die C=O-Streckschwingung der eingeführten Acetylgruppe hervorgerufen wird. Wegen des Anisotropie-Effektes der Acetylgruppe erfährt das H-4 Signal eine Tieffeldverschiebung um ca. 0.5 ppm und wird von einem Multiplett aromatischer Protonen überlagert.

4.5 Umsetzung des Acetaldehydphenylhydrazons 39 mit 1,4-Naphthochinon

Auch die Umsetzung des Acetaldehydphenylhydrazons 39 mit 1,4-Naphthochinon in Dioxan unter Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure verlief glatt zu einem C-Addukt. Bei der Analyse der gelben Kristalle stellte sich jedoch heraus, daß hier das ringoffene Hydrochinon-C-Addukt 286 vorliegt. Da die Hoffnung bestand, daß nach Oxidation der Substanz ein Ringschluß zum Benzindazolderivat erfolgen könnte, wurde eine Probe mit Silber(I)oxid in Aceton unter Schutzgasatmosphäre behandelt. Eine Rot- bzw. Violettfärbung der Lösung, die auf die Entstehung einer Chinonstruktur hindeutet, konnte jedoch nicht beobachtet werden. Statt dessen ergab die dünnschichtchromatographische Kontrolle, daß eine Vielzahl neuer Verbindungen entstanden war, die nicht weiter aufgetrennt wurde.



Schema 4.13: Umsetzung des Acetaldehydphenylhydrazons 39 mit 1,4-Naphthochinon 49

4.6 Zusammenfassende Diskussion der durch Umsetzung verschiedener N-Phenylhydrazone mit 1,4-Benzochinon und 1,4-Naphthochinon gewonnenen Reaktionsprodukte

Die wichtigsten Ergebnisse der Umsetzung der Phenylhydrazone mit Benzochinon und Naphthochinon wurden schematisch und ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Substituenten R im Falle der Benzaldehydphenylhydrazone in Schema 4.14 zusammengefaßt.

Bei allen isolierten Reaktionsprodukten handelt es sich um C-Addukte. In keinem Fall wurde die Bildung von Verbindungen beobachtet, die auf eine Primärreaktion des sekundären Hydrazonstickstoffs zurückzuführen sind.

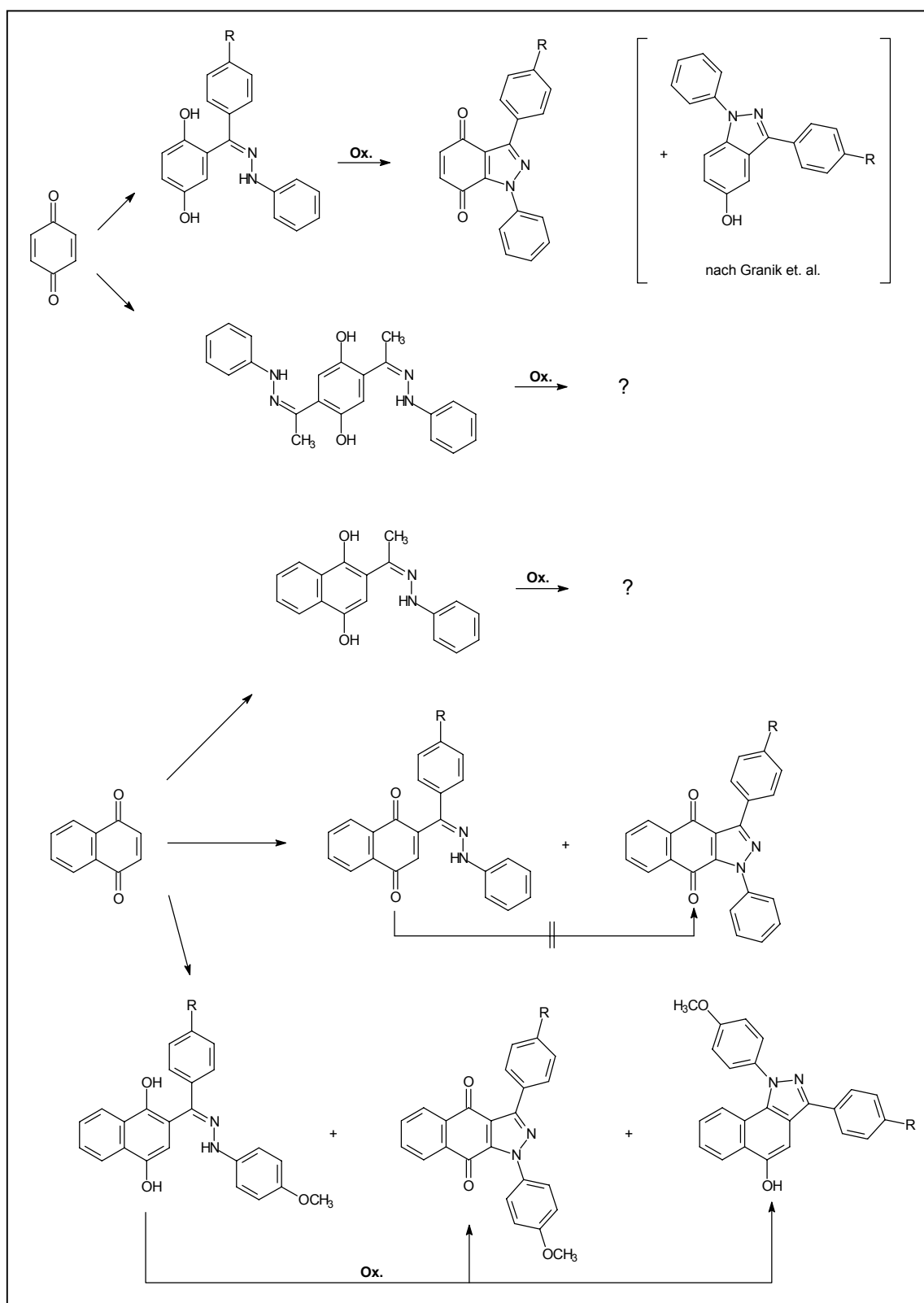
Dies steht im Gegensatz zu den Umsetzungen der Methylhydrazone mit den Chinonkomponenten, bei denen hauptsächlich N-Addukte isoliert wurden.

Die Umsetzung der Benzaldehydphenylhydrazone mit 1,4-Benzochinon ergab jeweils das Hydrochinonaddukt, welches mit guter Ausbeute durch Oxidation mit Ag_2O in das Indazolchinon zu überführen war. Das dabei auftretende Chinonaddukt ließ sich nicht isolieren, sondern cyclisierte „in situ“ über einen 1,4-Additionsmechanismus.

Eine andere in der Literatur beschriebene Oxidation mit Fe^{3+} ergab zusätzlich geringe Mengen des 5-Hydroxyindazols (1,2-Addition).

Bei der analogen Reaktion mit 1,4-Naphthochinon fiel dagegen ein Substanzgemisch an, das sich aus dem Benzindazolchinon und dem Chinonaddukt zusammensetzte. Letzteres war stabil und widersetzte sich den Cyclisierungsversuchen.

Zusätzlich kamen verschiedene Benzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazone zum Einsatz. Ihre Umsetzung mit 1,4-Naphthochinon führte zu Gemischen des Benzindazolchinons und des entsprechenden 5-Hydroxy-benzindazols. Daneben wurde im Falle des 4-Methoxybenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazons das ringoffene Hydrochinonaddukt isoliert. Dessen Oxidation ergab beide Cyclisierungsprodukte und lieferte so den Beweis für den Bildungsweg sowohl der 1,4- als auch der 1,2-Addukte über eine Chinonzwischenstufe.

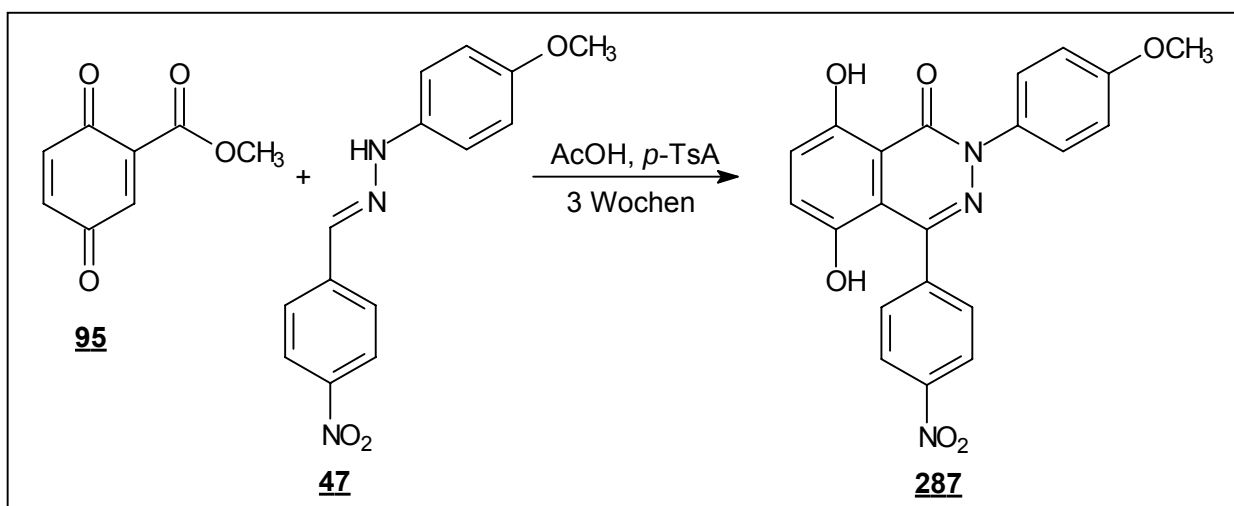


Schema 4.14: Schematische Übersicht der Umsetzungen von N-Phenylhydrazonen mit Benzochinon und Naphthochinon

Die Umsetzung der Acetaldehydphenylhydrazone ergab stets die Hydrochinonaddukte, wobei das 1,4-Benzochinon doppelt substituiert wurde. Die Oxidation dieser Produkte konnte durchgeführt werden, allerdings entstanden Produktgemische, die nicht zu trennen waren.

4.7 Umsetzung der 4-Methoxybenzaldehydphenylhydrazone mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon

In einer zusätzlichen Versuchsreihe wurden die 4-Methoxy-substituierten Benzaldehydphenylhydrazone **44-47** mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** umgesetzt. Dabei entstand jeweils eine Vielzahl an Reaktionsprodukten, deren Isolation nicht sinnvoll erschien. Im Falle des 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazons **47** führte jedoch eine dreiwöchige Reaktion in Eisessig unter Zugabe von *p*-TsA zu einem gelben Niederschlag, dessen spektralanalytischen Daten in Einklang mit der Struktur **287** gebracht werden konnten.



Schema 4.15: Darstellung des Phthalazinderivates **287**

Das IR-Spektrum von **287** läßt eine breite OH-Valenzschwingungsbande bei 3396 cm^{-1} erkennen. In Übereinstimmung mit den bisher isolierten Phthalazinderivaten wird eine weitere Bande bei 1643 cm^{-1} gefunden, die der Amidcarbonylgruppe zugeordnet wird. Auch die Interpretation des ^1H -NMR-Spektrums verdeutlicht die Verwandtschaft mit den Phthalazinen **96** und **117**. Auch in diesem Fall liegen zwei OH-Gruppen bei 12.03 und

10.04 ppm vor, wobei durch die OH-Brücke mit dem Carbonylsauerstoff eine Tieffeldshift verursacht wird. Darüber hinaus werden die Protonen 7 und 8 als AB-System ($^3J_{(6,7)} = 9.1$ Hz) registriert. Neben den restlichen Signalen der jeweils zum AA'BB'-System aufgespaltenen Wasserstoffatome der Phenylreste im Bereich 8-7 ppm ist lediglich das Signal der Methoxygruppe bei 3.81 ppm zu erkennen.

Die sehr geringe Ausbeute von **287** erlaubte keine weitere Umsetzung zum Acetylderivat oder Oxidation zum Chinon.

5 Umsetzung des Phthalazinons und der Indazolchinone mit Aminocrotonsäureestern

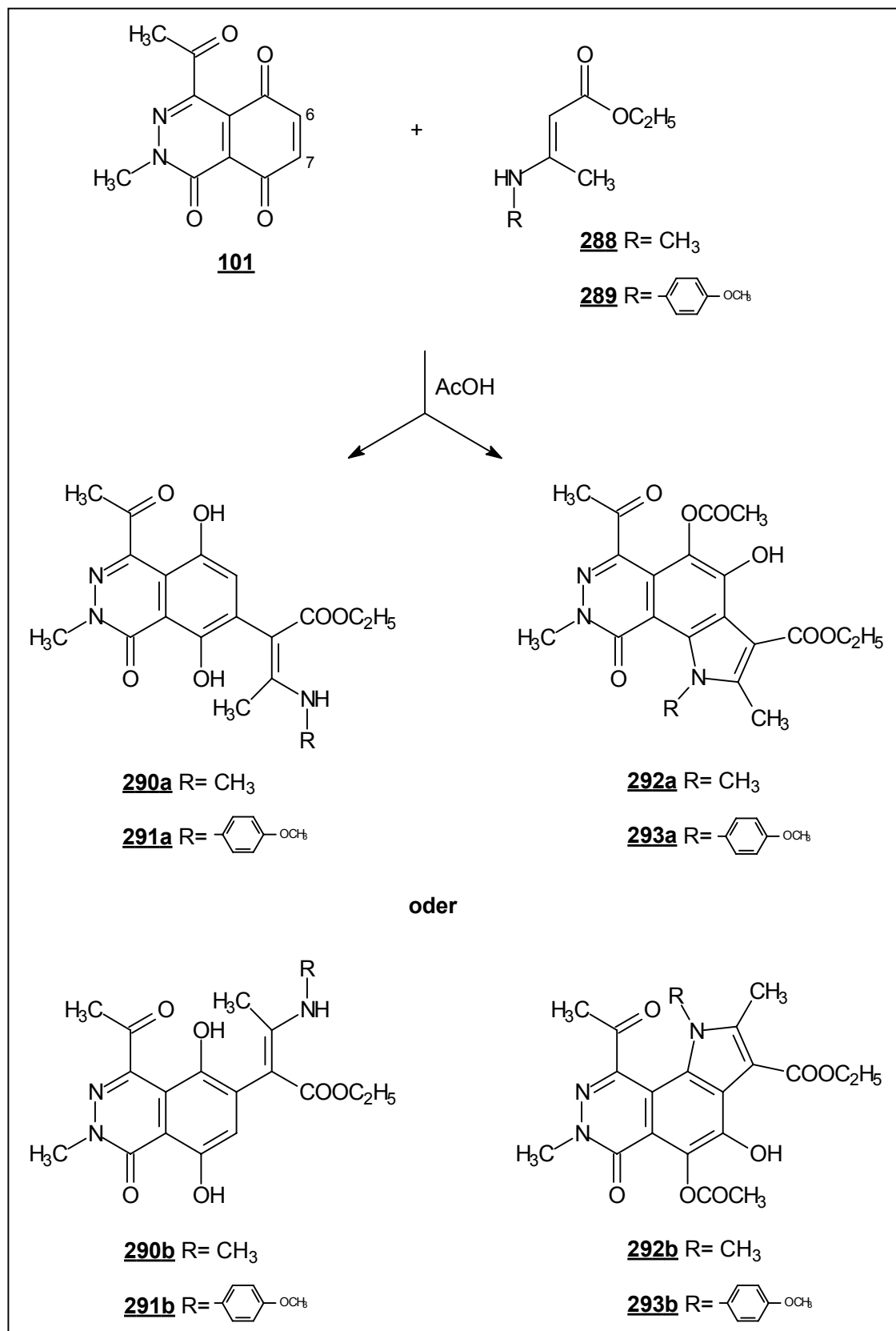
Einige der aus den Umsetzungen der Azaenamine mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon bzw. 1,4-Benzochinon hervorgegangenen heterocyclischen Chinone sollten exemplarisch mit „klassischen“ Enaminen zur Reaktion gebracht werden. Dies geschah zum einen im Hinblick auf die weitere Struktursicherung des 4-Acetyl-5,8-dihydroxy-2-methyl-2*H*-phthalazin-1-ons **101** über die Darstellung weiterer Derivate, zum anderen sollten aber auch durch die Umsetzung dieser Verbindungen mit Aminocrotonsäureestern nach Art der Nenitzescu-Reaktion neue mögliche Wirkstoffe synthetisiert werden. Hier stellte sich die Frage, ob eine Nenitzescu-Reaktion auch mit diesen chinoiden Systemen durchführbar ist. In unserem Arbeitskreis hatten bereits *Honl*⁹⁶ und *Czwalinna*¹²⁶ verschiedene heterocyclische Chinone erfolgreich mit Enaminen umgesetzt. Da sowohl die hier verwendeten heterocyclischen Chinone als auch das Phthalazinon **101** und die Indazolchinone **251** und **252** unsymmetrisch aufgebaut sind, dürfte sich generell das Problem der Isomerenbildung und die damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Strukturaufklärung ergeben.

5.1 Umsetzung des 4-Acetyl-2-methyl-2*H*-phthalazin-1,5,8-trions **101** mit Aminocrotonsäureestern

5.1.1 Umsetzung mit N-Methylamino- und p-Anisidinocrotonsäureethylester in Eisessig

Setzte man äquimolare Mengen des betreffenden Enaminons mit dem Chinon **101** in Eisessig um, so färbte sich der Reaktionsansatz unter leichtem Temperaturanstieg dunkelviolet. Nach einiger Zeit konnte ein gelber Niederschlag des Hydrochinonadduktes **290a** bzw. **291a** abgetrennt werden.

¹²⁶ S. Czwalinna, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **2001**



Schema 5.1: Umsetzung des Phthalazinons **101** mit den N-substituierten Aminocrotonsäureethylestern **288** und **289**

Die Mutterlaugen wurden aufgearbeitet und ergaben ca. 20-40% des Ethyl 5-acetoxy-6-acetyl-8,9-dihydro-4-hydroxy-1,2,8-trimethyl-9-oxo-pyrrolo[2,3-*f*]phthalazin-3-carboxylates **292a** bzw. dessen *p*-Anisidinoderivates **293a** (Schema 5.1).

Da das verwendete Edukt **101** unsymmetrisch aufgebaut ist und zwei reaktive, elektrophile Zentren (Position 6 und 7) besitzt, mußten auch jeweils die möglichen Isomere **290b**, **291b** und **292b**, **293b** oder Gemische dieser Substanzen in Betracht gezogen werden.

5.1.1.1 Spektroskopische Eigenschaften der Hydrochinonaddukte **290a/b** bzw. **291a/b** und der Cyclisierungsprodukte **292a/b** bzw. **293a/b**

Die spektroskopischen Daten des Hydrochinonadduktes **290a/b** lassen im Vergleich zum intensiv untersuchten Hydrochinon **96** (siehe Seite 48) ähnliche Werte erkennen. Das in CDCl₃ aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum verdeutlicht durch die starke Tieffeldverschiebung der entsprechenden Signale sowohl eine Chelatisierung der beiden OH-Gruppen des Hydrochinons (12.40 und 10.92 ppm) als auch der sekundären Aminogruppe des Enaminonteils (9.61 ppm). Aus der chemischen Verschiebung des Aminprotons kann geschlossen werden, daß die Aminogruppe cis-ständig zur Esterfunktion angeordnet ist und darum eine Wasserstoffbrücke zum Estercarbonylsauerstoff ausbilden kann.

Sowohl das ¹H-NMR- als auch das ¹³C-NMR-Spektrum lassen einfache Signalsätze erkennen. Es liegt folglich kein Isomerengemisch vor und es bleibt nur noch die Frage offen, welches der beiden möglichen Isomere **290a** oder **290b** tatsächlich isoliert wurde.

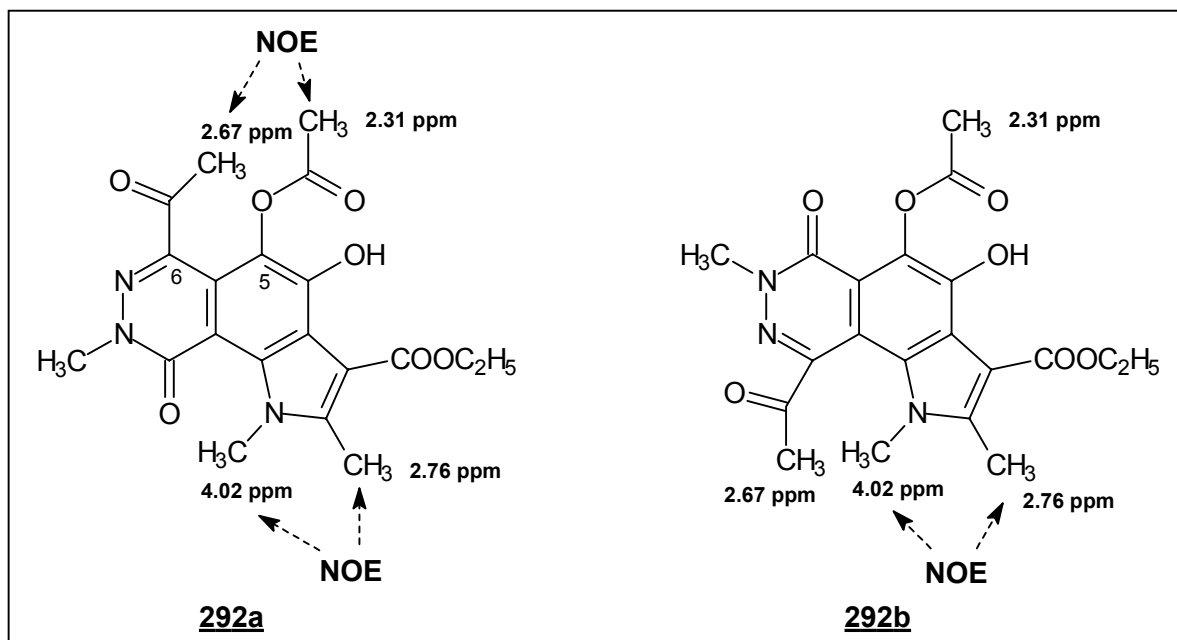
Da sich die beiden Verbindungen nur durch die Anordnung der Substituenten des vom Reaktionszentrum entfernten stickstoffhaltigen Ringes unterscheiden und keine Grundlage zur Differenzierung bieten, kann weder durch ¹H- noch durch ¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchungen allein eine eindeutige Zuordnung getroffen werden.

Um dennoch eine definitive Aussage über die Struktur der Additions- und Cyclisierungsprodukte zu erhalten, wurden NOE-Experimente durchgeführt. Da für das Auftreten des Kern-Overhauser-Effektes ein geringer räumlicher Abstand der in Wechselwirkung tretenden Atome Voraussetzung ist, sollte die Untersuchung nicht bei den ringoffenen und dadurch beweglichen Addukten **290a** bzw. **290b**, sondern beim Pyrrolo[2,3-*f*]phthalazin **292a** bzw. **292b** erfolgen, bei dem mehrere Methylgruppen in

Abhängigkeit vom vorliegenden Isomer in direkter Nachbarschaft stehen und so eine Identifikation ermöglichen dürften.

Die chemischen Verschiebungen der aliphatischen Protonen wurden zunächst über ein $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -Korrelationsspektrum sicher zugeordnet, um Verwechslungen durch die zum Teil ähnlichen Signallagen auszuschließen.

Anschließend wurde nacheinander jeweils bei der Resonanzfrequenz der vier in Frage kommenden CH_3 -Gruppen eingestrahlt und NOE-Differenzspektren aufgenommen. Den Ergebnissen der Experimente nach zu urteilen, befindet sich die Acetylgruppe (2.67 ppm) in direkter Nachbarschaft zur Acetoxygruppe (2.31 ppm) (Schema 5.2).

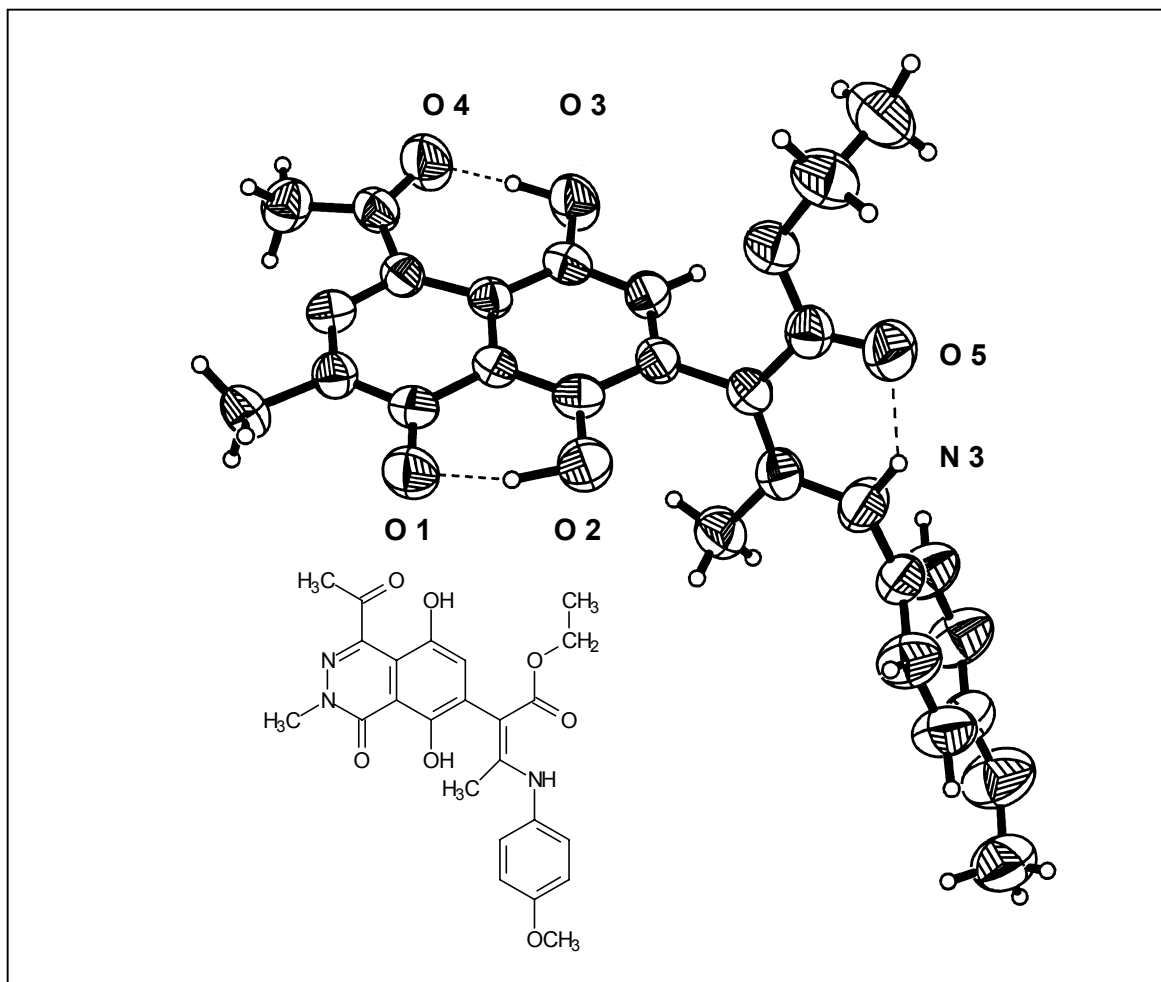


Schema 5.2: Unterscheidung der möglichen Isomere **292a** und **292b** durch NOE-Differenzspektroskopie (300 MHz, CDCl_3)

Darüber hinaus wird ein positiver Befund bei den Methylgruppen des Pyrrolringes ermittelt. Während der letztgenannte NOE nicht als Entscheidungskriterium für die Differenzierung der möglichen Isomere in Frage kommt, erlauben die NOE-Messungen bei 2.67 und 2.31 ppm die eindeutige Zuordnung des vorliegenden Produktes zum Isomer **292a**.

Auch bei den *p*-Anisidinoderivaten kann eine eindeutige Aussage über die Struktur der möglichen Isomere gemacht werden. Vergleicht man die ^{13}C -NMR-Spektren der ringoffenen Hydrochinonaddukte **291a** und **291b**, so werden (mit Einschränkung bei den

unterschiedlichen Substituenten) nahezu identische δ -Werte und Kopplungskonstanten ermittelt. Somit dürfte die Struktur analog der N-methylsubstituierten Verbindung **290a** aufgebaut sein. Letzte Sicherheit gab jedoch eine Röntgenkristallstrukturanalyse von **291a/b** (Schema 5.3).



Schema 5.3: Röntgenkristallstruktur von **291a**

Besonders deutlich treten die drei Wasserstoffbrückenbindungen hervor, die sowohl von den beiden OH-Gruppen des Hydrochinons zu den jeweils benachbarten Carbonylsauerstoffatomen als auch von der Aminogruppe zum Carboxylatsauerstoff ausgebildet werden und die bereits mit Hilfe des ^1H -NMR-Spektrums ermittelte Z-Konfiguration der Aminocrotonsäureesterpartialstruktur bestätigen (Tabelle 5.1).

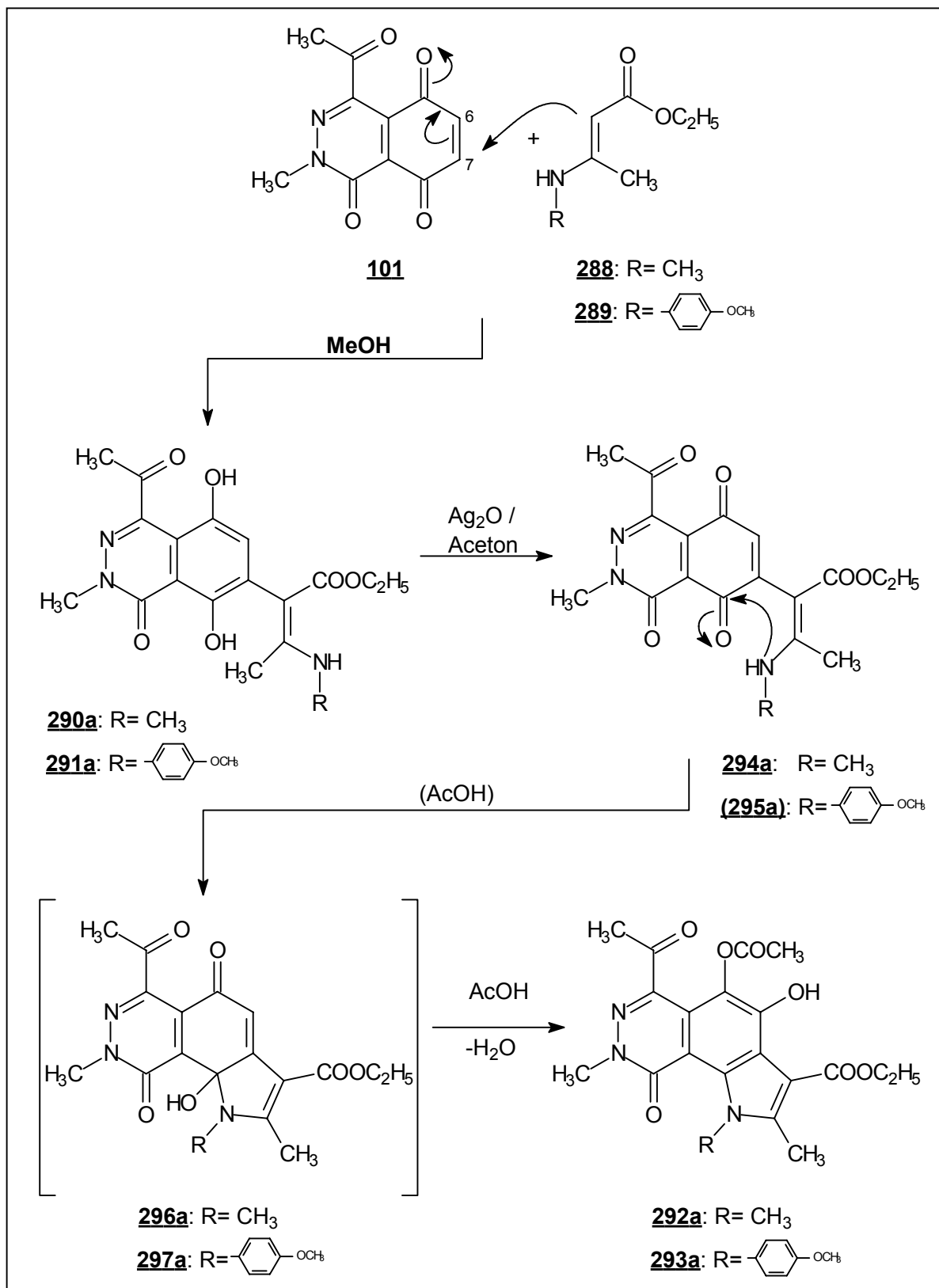
Tabelle 5.1: Intramolekulare Wasserstoffbrücken in **291a**

Atome	Abstand [Å]
O 4 ... O 3	2.50
O 1 ... O 2	2.53
O 5 ... N 3	2.63

Sowohl mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse als auch durch die Interpretation der NOE-Differenzspektren konnte die Bildung des Isomers „a“ bewiesen werden. Somit ist die Position 7 des Phthalazinons **101** als elektrophilste Position dieser Chinonkomponente anzusehen und wird bei den folgenden Umsetzungen als Reaktionszentrum angenommen.

5.1.2 Umsetzung mit N-Methylamino- und p-Anisidinocrotonsäureethylester in Methanol

Durch Verwendung von Methanol als Lösungsmittel konnte der Verlauf der Reaktion durch die Isolierung einiger Zwischenprodukte schrittweise verfolgt werden. So ergab die Umsetzung der Edukte in diesem Lösungsmittel ausschließlich das entsprechende ringoffene Hydrochinonaddukt **290a** bzw. **291a** in sehr guter Ausbeute (70-92%). Die Oxidation mit Silber(I)oxid führte anschließend zu den violetten Chinonaddukten **294a** bzw. **295a**, die jedoch sehr schwer zu isolieren waren und deshalb nur teilweise mit spektroskopischen Daten belegt werden konnten. Behandelte man diese Chinonaddukte mit Eisessig, so erfolgte binnen kurzer Zeit eine Cyclisierung zu den 5-Acetoxy-4-hydroxy-pyrrolo[2,3-f]phthalazinen **292a** bzw. **293a**. Das als Zwischenprodukt angenommene Carbinolamin **296a** bzw. **297a** konnte nicht isoliert werden (Schema 5.4).



Schema 5.4; Isolierung verschiedener Zwischenprodukte bei den Umsetzungen der Aminocroton-säureester mit **101** in Methanol

Die bei der Bildung der Cyclisierungsprodukte **292a** bzw. **293a** erfolgte Anlagerung eines Acetat-Anions aus dem Lösungsmittel Eisessig ist literaturbekannt^{127,128}. Angriffspunkt ist dabei die Position 4 eines durch Wasserabspaltung aus dem instabilen Carbinolamin **296a** bzw. **297a** entstandenen Chinoniminiumions. Über eine cyclische Halbacetalstruktur lagert sich dieses Additionsprodukt anschließend durch Acylwanderung in das 5-Acetoxy-4-hydroxy-pyrrolo[2,3-*f*]phthalazin **292a**, **293a** um, welches aufgrund der OH-Brücke zur benachbarten Estercarbonylgruppe thermodynamisch stabiler ist.

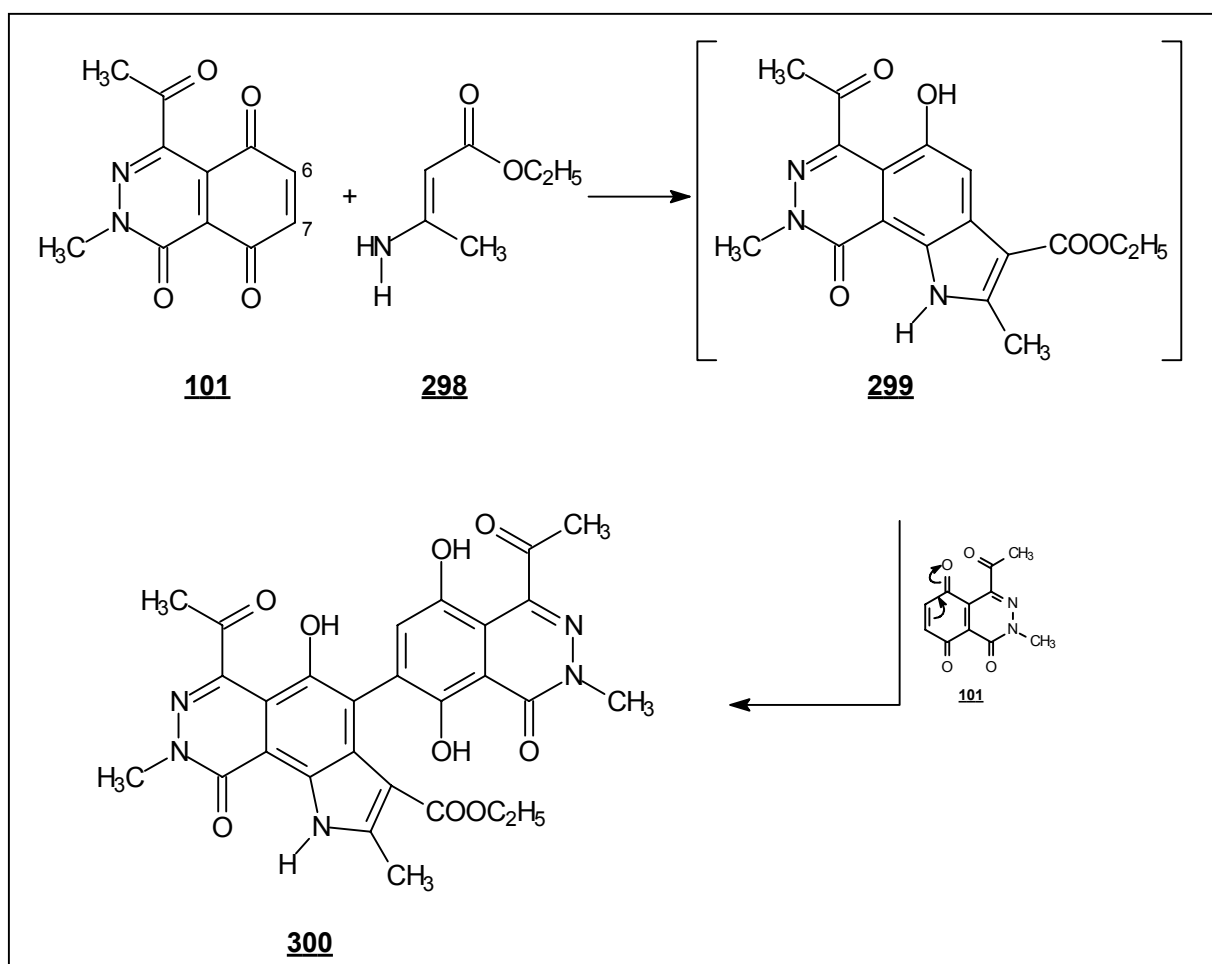
Die Spektraldaten des durch Oxidation erhaltenen Chinonadduktes **294a** weisen bezüglich der *E/Z*-Konfiguration Unterschiede zum Hydrochinonaddukt **290a** auf. Im Vergleich erscheint das Signal des NH-Protons bei der oxidierten Form **294a** um mehr als 4 ppm hochfeldverschoben und zwar bei 5.28 ppm. Gleichzeitig ändert sich die chemische Verschiebung des Methylgruppensignals (C-4) von 1.79 auf 2.54 ppm. Offensichtlich trat bei der Oxidation des Hydrochinonadduktes eine Konfigurationsumkehr von der *Z*- in die *E*-Form auf. Diese Änderung ist Voraussetzung für die anschließende Cyclisierung über C-8' im Sinne der Nenitzescu-Reaktion und tritt häufig erst bei Zugabe eines sauren Katalysators (i. d. R. Eisessig) auf².

¹²⁷ U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1631-1639

¹²⁸ U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1971**, 304, 602-614

5.1.3 Umsetzung mit Aminocrotonsäureethylester

Bei der Umsetzung des N-unsubstituierten Aminocrotonsäureethylesters **298** mit einem leichten Überschuß an Chinon **101** in Methanol gelang die Separation eines gelben Niederschlags, dessen analytische Daten mit dem 4-Phthalazin-6-yl-pyrrolo[2,3-*f*]phthalazin-3-carboxylat **300** in Einklang gebracht werden können: sowohl im ^{13}C - als auch im ^1H -NMR-Spektrum sind doppelte Signale für die charakteristischen Substituenten bzw. Atome des Phthalazins zu erkennen. Die erfolgte Anlagerung eines zweiten Chinonmoleküls dürfte dabei nach dem in Schema 5.5 dargestellten Mechanismus abgelaufen sein.



Schema 5.5: Umsetzung des Phthalazinons **101** mit Aminocrotonsäureethylester **298**

Die Ausbeute von 29% weist **300** erstaunlicherweise als Hauptprodukt aus und liegt weit über der für solch ein ungewöhnliches Produkt zu erwartenden Ausbeute. Das ursprünglich erwartete unsubstituierte 5-Hydroxypyrrolophthalazin **299** konnte nicht isoliert werden und lag vermutlich als Gemisch mit weiteren Substanzen in der Mutterlauge vor, die jedoch wegen der Vielzahl der über Dünnschichtchromatographie detektierten Verbindungen nicht aufgearbeitet wurde.

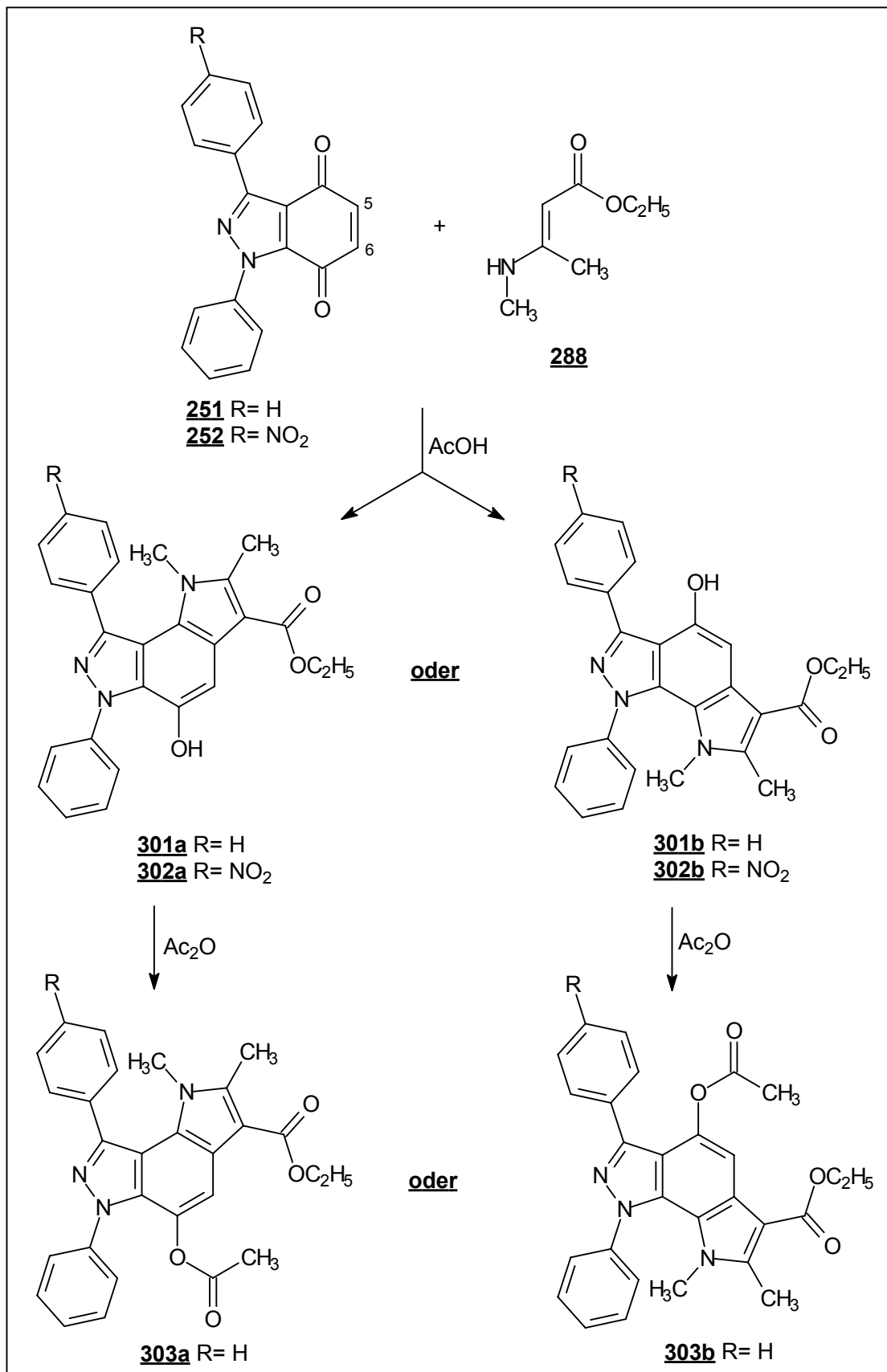
5.2 Umsetzung der Indazol-4,7-dione **251** und **252** mit N-Methylaminocrotonsäureethylester

Die Reaktion der 1,3-Diphenyl-indazol-4,7-dione **251** und **252** mit N-Methylaminocrotonsäureethylester ließ sich nur in Eisessig durchführen. Hier kristallisierten farblose Niederschläge aus, die als 5-Hydroxypyrrolo[2,3-*e*]indazolderivate **301a** und **302a** bzw. als mögliche isomere 5-Hydroxypyrrolo[3,2-*g*]indazolderivate **301b** und **302b** identifiziert werden konnten (Schema 5.6).

Zum weiteren Strukturbeweis wurde die Verbindung **301a/b** in das Acetylderivat **303a/b** überführt.

Das 5-Hydroxypyrroloindazol **301a/b** zeigt im IR-Spektrum eine OH-Valenzschwingungsbande bei 3424 cm^{-1} . Das entsprechende Signal des OH-Protons erscheint im ^1H -NMR-Spektrum bei 12.22 ppm, wobei der Tieffeldshift vermutlich auf die Nachbarschaft des Phenylringes zurückzuführen ist. Auch das Singulettsignal des an Position 4 befindlichen aromatischen Wasserstoffatoms ist mit 8.42 ppm verhältnismäßig stark zu großen ppm-Werten verschoben. Dies ist durch den Einfluß der Estergruppe erklärbar. Die chemische Verschiebung des Signals der am Stickstoff befindlichen Methylgruppe läßt sich ebenfalls gut mit der angenommen Struktur in Einklang bringen. Aufgrund der Abschirmung durch den Phenylrest liegt diese hochfeldverschoben bei 3.14 ppm und nicht, wie bei verschiedenen N-methylsubstituierten Indolen beobachtet, bei Werten über 3.5 ppm.

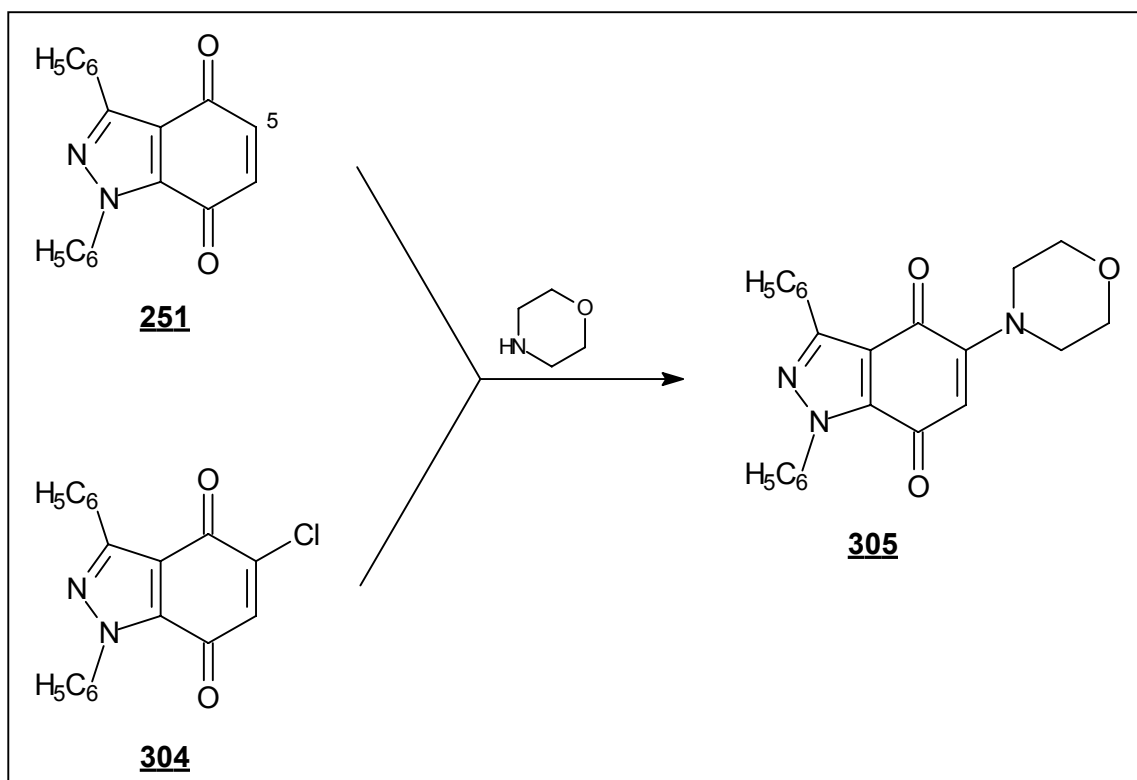
Im Gegensatz zu **301a/b** deutet das in deuteriertem DMSO aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum von **302a/b** die Existenz geringer Mengen eines Isomers an (Verhältnis ca. 10:1). Es stellt sich wiederum die Frage, welches Isomer als Hauptbestandteil des Substanzgemisches anzusehen ist. Da sowohl die Interpretation der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren zu keinem eindeutigen Ergebnis führten und auch keine geeigneten Kristalle für eine röntgenkristallographische Untersuchung der Substanzen gewonnen werden konnten, ist eine eindeutige Zuordnung nicht möglich.



Schema 5.6: Umsetzung der Indazolchinone **251**, **252** mit N-Methylaminocrotonsäureethylester

Es ist jedoch anzunehmen, daß der nucleophile Angriff des Enaminons wie in Schema 5.6 dargestellt an Position 5 des Indazolchinons erfolgt und somit zum Isomer **a** führt. Da die Chinoncarbonylgruppe in Position 4 ein vinyloges Amid darstellt, dürfte sie einen schwächeren positivierenden Effekt auf C-6 ausüben, wodurch diese Position eine wesentlich geringere Elektrophilie aufweisen dürfte.

Eine Bestätigung für diese Überlegung findet sich auch in der Literatur¹¹². Die Umsetzung von **251** mit Morpholin ergab ebenfalls ein 5-Addukt (**305**), dessen Struktur mit Hilfe einer Gegensynthese über die Substitution des 5-Chlor-1,3-diphenylbenzindazol-4,7-dions **304** mit Morpholin zu **305** und anschließendem ¹³C-NMR-spektroskopischen Vergleich der Produkte belegt werden konnte.



Schema 5.7: Beweis der Reaktion an C-5 nach Lit.¹¹²

Demnach kann auch für die Umsetzung der beiden Indazolchinone mit Enaminon **288** eine primäre Michael-Addition an Position 5 postuliert werden. Die weitere Cyclisierung der intermediär auftretenden Michaeladdukte führt dann zwangsläufig zu den Cyclisierungsprodukten **301a** und **302a**.

6 Pharmakologische Untersuchungen

6.1 Hemmung der 5-Lipoxygenase

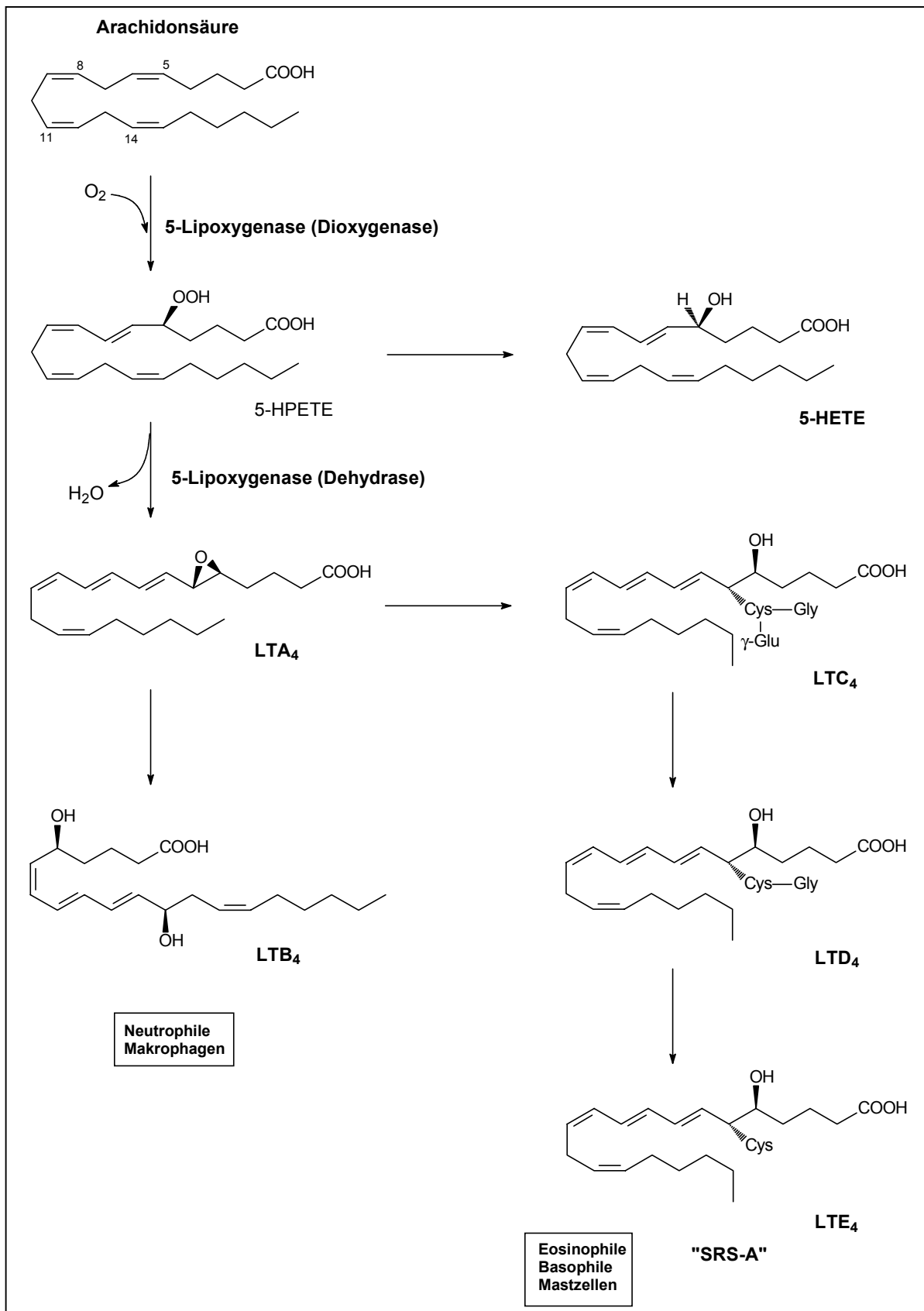
6.1.1 Der 5-Lipoxygenaseweg, Hemm-Mechanismen der 5-LOX

Der Lipoxygenaseweg ist neben dem Cyclooxygenaseweg der zweite pharmakologisch bedeutsame Stoffwechselweg der Arachidonsäure. Die hauptsächlich in sogenannten Entzündungszellen vorkommende 5-Lipoxygenase katalysiert als eisenhaltige Nicht-Häm-Dioxygenase die Einführung von molekularem Sauerstoff in die 1,4-Pentadienstruktur der Arachidonsäure. Im ersten Schritt wird dabei das isolierbare Hydroperoxid 5-HPETE (5S-Hydroperoxy-6,8,11,14-eicosatetraensäure) gebildet, welches anschließend in das instabile Epoxid-Leukotrien A_4 umgewandelt wird. In Abhängigkeit vom Typ der Entzündungszellen werden dann das Eicosanoidleukotrien B_4 (Neutrophile, Makrophagen) oder die Sulfidopeptidleukotriene C_4 , D_4 und E_4 gebildet (Mastzellen, Basophile, Eosinophile) (Schema 6.1, siehe auch Kap. 1.2).

Angriffpunkte der Cysteinyl-konjugierten Peptidleukotriene C_4 , D_4 und E_4 („SRS A“) sind hauptsächlich glatte Muskelzellen, venöse Gefäße und Bronchiolen. Schon niedrige Konzentrationen in den betroffenen Geweben bewirken eine langanhaltende Kontraktion der Bronchiolen und Arteriolen oder eine Ödembildung durch erhöhte Permeabilität der venösen Gefäße und führen zu erhöhter Schleimproduktion in den Bronchien. Während diese Mediatoren in der Pathogenese des Bronchialasthmas eine große Rolle spielen, wird für das LTB_4 , das sich als starker Modulator der Leukocytenfunktion herausstellte, eine Schlüsselfunktion bei weiteren chronisch-entzündlichen Erkrankungen (Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa) diskutiert.

6.1.2 Hemmung der 5-Lipoxygenase

Da die Leukotriene als wichtige Mediatoren in der Pathogenese des Bronchialasthmas und anderer entzündlicher Erkrankungen angesehen werden, wurde in den letzten Jahren intensiv nach potentiellen Wirkstoffen gesucht, die über eine Hemmung der



Schema 6.1: Biosynthese der Leukotriene

5-Lipoxygenase in das Krankheitsgeschehen eingreifen könnten. Diese werden hauptsächlich in folgende Gruppen eingeteilt:

Redoxinhibitoren, Antioxidantien, Radikalfänger:

Da das Zentralatom der 5-LOX im Laufe des katalytischen Prozesses zwischen der aktiven Fe^{3+} - und der inaktiven Fe^{2+} -Form oszilliert, kann die Funktion des Enzyms durch redoxaktive Verbindungen gehemmt werden. In der Gruppe der Redoxinhibitoren befinden sich die meisten der bisher beschriebenen 5-LOX-Inhibitoren, darunter eine Reihe von Chinonen (z.B. auch 2-Methyl-1,4-naphthochinon, Vit. K_3), deren Wirkung sich in den Zellen erst nach Reduktion zum korrespondierenden Hydrochinon oder Semichinon zu entfalten scheint^{129,130,131}. Neben einer Reduktion des Fe^{3+} in der Lipoxygenase kommen für die Wirksamkeit der Chinone bzw. deren reduzierten Formen auch antioxidative bzw. Radikalfängereigenschaften in Betracht. In Naturstoffscreenings entdeckte Phenole wie zum Beispiel die Kaffeesäure oder die Nordihydroguajaretsäure (NDGA) entfalten ihre Wirkung dagegen hauptsächlich über ihre Eigenschaft als Radikalfänger.

Chelatbildner:

Eisen-chelatbildende Substanzen sollen mit dem Zentralatom in Wechselwirkung treten und so das Enzym in seiner Funktion beeinträchtigen. Diese Gruppe zeichnet sich in der Regel durch eine Hydroxamsäure- oder N-Hydroxyharnstoff-Gruppe (Zileuton, ZylfloTM) aus, über die eine Komplexbildung des dreiwertigen Eisenatoms und so eine Inaktivierung des Enzyms erfolgen kann.

Neben diesen Hauptmechanismen existiert noch eine Reihe anderer Stoffe, die über andere Angriffspunkte eine Hemmung der 5-LOX verursachen. Darunter fallen u.a. kompetitive Hemmstoffe oder Substanzen, die das eng mit der 5-LOX zusammenhängende FLAP (**F**ive **L**ipoxygenase **A**ctivating **P**rotein) deaktivieren. Daneben wurde eine Gruppe von Leukotrien-Rezeptorantagonisten entwickelt, die in Deutschland bereits Eingang in die Therapie des Bronchialasthmas gefunden hat (Montelukast, Singulair[®]).

¹²⁹ R. E. Talcott, M. T. Smith, D. D. Giannini, *Arch. Biochem. Biophys.* **1985**, 241, 88-94

¹³⁰ L. M. T. Verfoort, J. E. Ronden, H. H. W. Thijssen, *Biochem. Pharmacol.* **1997**, 54, 871-876

¹³¹ M. J. Nelson, D. G. Batt, J. S. Thompson, S. W. Wright, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 8225-8229

6.1.3 Ex-vivo-Testsystem zur Bestimmung der 5-LOX-Hemmwirkung

Für den 5-Lipoxygenasetest wurde eine Suspension frisch gewonnener oder höchstens 24 Stunden kultivierter Schweineleukocyten verwendet.

Das Testprinzip beruht auf Messung der Umsetzungsrate von Arachidonsäure durch quantitative Erfassung des gebildeten Leukotriens B₄ mit Hilfe eines photometrisch auswertbaren Enzym-Immuno-Assays (EIA)*.

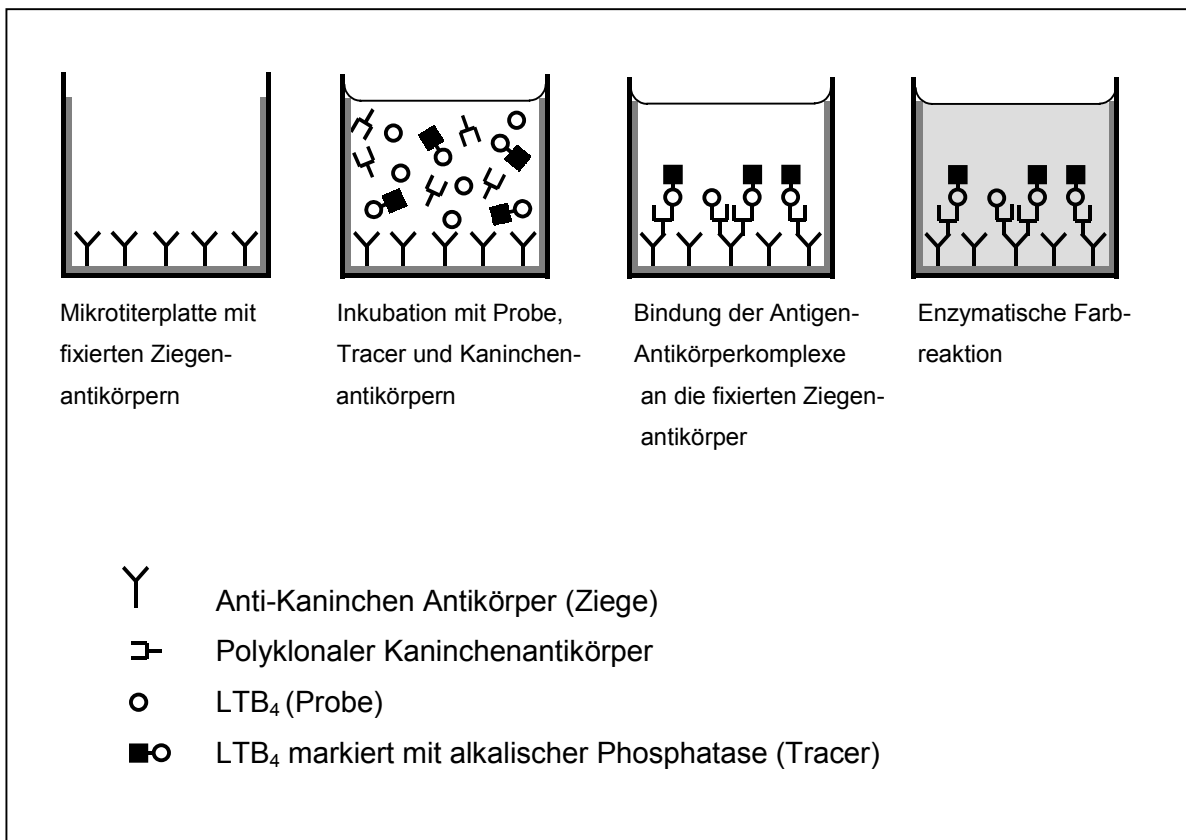
Der Mikrotiter-Testansatz enthält neben der Zellsuspension Ca²⁺-Ionen, Ca-Ionophor 23187 und ETYA (Eicosatetrainsäure). Die als Cofaktoren zugesetzten Calciumionen und der Calciumionophor aktivieren die cytosolische 5-Lipoxygenase für die Translokation an die Zellmembran und die Bindung an das Transmembranprotein FLAP (**F**ive **L**ipoxygenase **A**ctivating **P**rotein). 5, 8, 11, 14-Eicosatetrainsäure hemmt die 12-Lipoxygenase in den Schweineleukocyten und schränkt damit die Zahl der Arachidonsäuremetabolite ein¹³².

Dem Ansatz wird eine ethanolische Lösung der Testsubstanz beigelegt und die Reaktion durch Zugabe von Arachidonsäure gestartet. Nach 10 min wird die Reaktion mit Ameisensäure abgestoppt, die festen Bestandteile durch Zentrifugieren entfernt und die gebildete Menge an LTB₄ über einen EIA bestimmt.

Dieser Assay basiert auf einer kompetitiven Bindungstechnik, bei der das zu bestimmende LTB₄ mit einer bekannten Menge LTB₄, das mit alkalischer Phosphatase markiert ist, um Bindungsstellen an polyklonalen Kaninchenantikörpern konkurriert (Schema 6.2). Die resultierenden Antikörper-LTB₄-Komplexe reagieren mit am Testfeld fixierten (Anti-Kaninchen)-Ziegenantikörpern. Durch Waschen werden die ungebundenen Bestandteile entfernt und das Verhältnis LTB₄ / markiertes LTB₄ durch eine enzymatische Farbreaktion (Substrat: *p*-Nitrophenylphosphat) photometrisch bestimmt. Die Intensität der Farbe ist umgekehrt proportional zur Konzentration des LTB₄.

* Für die Durchführung der 5-LOX-Testungen danke ich der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rudolf Bauer, Institut für Pharmazeutische Biologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, insbesondere K. Paulus, A. Schwarte und S. Borstel.

¹³² P. Borgeat, B. Fruteau de Lacroix, S. Picard, J. Drapeau, P. Vallerand, E. J. Corey, *Prostaglandins* **1982**, 23, 713-724



Schema 6.2: Enzym-Immuno-Assay zur quantitativen LTB₄-Bestimmung

Neben dem Kontrollansatz ohne Inhibitor wird zusätzlich ein bekannter Hemmstoff (Nordihydroguajaretsäure NDGA, IC₅₀ = 0.5 µM) als Positivkontrolle mitgetestet.

Die Berechnung der durch die Probe verursachte Hemmung in % erfolgt nach Gleichung 1.

$$(Gl. 1) \quad \text{Inhibition (\%)} = 100 - \frac{\text{LTB}_4 - \text{Konzentration Probe} \times 100}{\text{LTB}_4 - \text{Konzentration Kontrolle}}$$

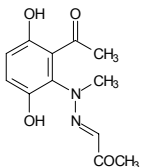
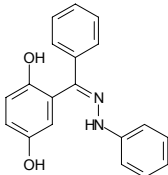
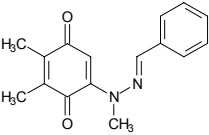
Das Arbeiten mit intakten Zellen („ex-vivo“ Testsystem) hat gegenüber einem zellfreien Testsystem den entscheidenden Vorteil, daß Substanzen, die die Zellmembran nicht passieren können, von Anfang als wirkungslos erkannt werden. Die in diesem Test ermittelte inhibitorische Wirkung bedeutet andererseits nicht zwangsläufig eine direkte Hemmung des Enzyms. Als Wirkmechanismen könnten beispielsweise auch die Bindung an das FLAP,

eine Beeinflussung des Ca^{2+} -Einstroms oder cytotoxische und Membraneffekte eine Rolle spielen¹³³.

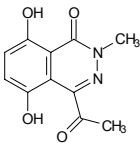
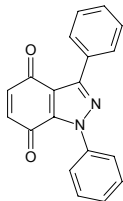
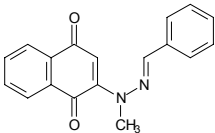
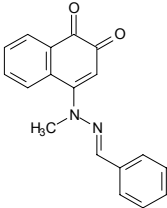
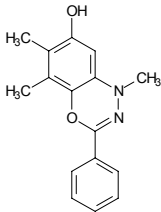
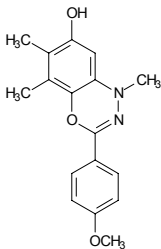
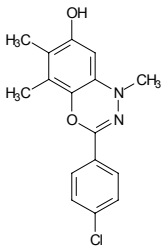
6.1.4 Getestete Substanzen und Ergebnisse

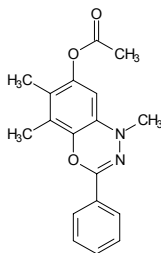
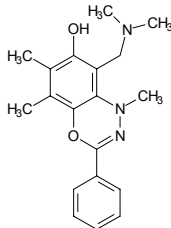
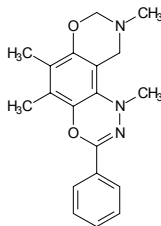
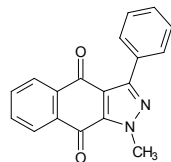
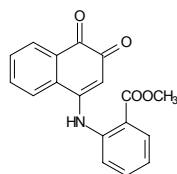
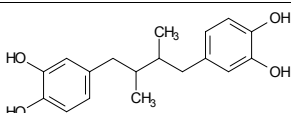
Es wurden die in Tabelle 6.1 aufgelisteten, nach Anzahl der kondensierten Ringe sortierten Verbindungen getestet. Darüber hinaus wurde der literaturbekannte 5-LOX-Inhibitor CGS 8515 **306** (IC_{50} = 0.1 μM) synthetisiert und ebenfalls in diesem Testsystem untersucht. Als Positivkontrolle diente der Naturstoff NDGA (IC_{50} = 0.5 μM). Die Substanzen wurden zunächst in einer Konzentration von 50 μM (im gesamten Testansatz) untersucht. Lag die Hemmwirkung über 80%, wurde die Konzentration halbiert und die Probe erneut vermessen.

Tabelle 6.1: „Ex-vivo“-Untersuchungen zur Hemmung der 5-Lipoxygenase

Substanz	Konz.	% Inh. 5-LOX
80		50 μM
		33
240		50 μM
		25 μM
		12.5 μM
		6.25 μM
189		1.563 μM
		0.781 μM
		0.391 μM
		0.195 μM

¹³³ S. Zschocke, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**

Substanz	Konz.	% Inh. 5-LOX	
<u>96</u>		50 μ M	0
<u>251</u>		50 μ M 25 μ M 12.5 μ M	91 45 0
<u>131</u>		50 μ M	47
<u>229</u>		6.25 μ M 3.125 μ M 1.563 μ M	99 86 63
<u>197</u>		1.563 μ M 0.781 μ M 0.391 μ M 0.195 μ M	>99 79 50 30
<u>198</u>		1.563 μ M 0.781 μ M 0.391 μ M 0.195 μ M	>99 93 70 50
<u>199</u>		0.391 μ M 0.195 μ M 0.098 μ M	47 37 10

Substanz	Konz.	% Inh. 5-LOX	
<u>211</u>		1.563 μM	>99
	0.781 μM	89	
	0.391 μM	60	
	0.195 μM	52	
<u>218</u>		25 μM	>99
	12.5 μM	59	
	6.250 μM	45	
	3.130 μM	20	
<u>221</u>		12.5 μM	25
	6.25 μM	18	
<u>144</u>		50 μM	30
CGS 8515 (<u>306</u>)		0.781 μM	80
	0.391 μM	65	
	0.195 μM	56	
	0.098 μM	50	
NDGA (Kontrolle)		0.5 μM	50

Für die Verbindungen, die im 5-LOX-Test eine gute Hemmwirkung erzielten, wurde eine Bestimmung der IC_{50} (Inhibitor-Konzentration bei halbmaximaler Hemmung) vorgenommen. Dazu wurden mindestens drei Werte bei unterschiedlichen Konzentrationen in verschiedenen Testreihen (mindestens 3 Tests) ermittelt und der IC_{50} -Wert der gemittelten Ergebnisse nach Gleichung 2 berechnet.

$$(Gl. 2) \quad IC_{50} = e^{\frac{50 - a}{b}}$$

Die Variablen a (Y-Achsenabschnitt) und b (Steigung) wurden durch logarithmische Regression erhalten. Tabelle 6.2 zeigt die IC_{50} -Werte der Testsubstanzen sowie des literaturbekannten Inhibitors CGS 8515 und der Positivkontrolle NDGA. Die Testungen ergaben gut reproduzierbare Ergebnisse mit Korrelationskoeffizienten größtenteils nahe 1, so daß offensichtlich ein direkter Zusammenhang zwischen der eingesetzten Substanzmenge und der Hemmwirkung auf die Leukotrienbiosynthese besteht.

Tabelle 6.2: IC_{50} -Werte der wirksamsten Verbindungen im 5-LOX-Test (R= Korrelationskoeffizient)

Substanz	IC_{50}	R
<u>240</u>	15 μ M	0.96
<u>189</u>	0.3 μ M	0.99
<u>251</u>	27 μ M	0.98
<u>229</u>	0.8 μ M	0.94
<u>197</u>	0.4 μ M	0.99
<u>198</u>	0.2 μ M	0.99
<u>199</u>	0.4 μ M	0,90
<u>211</u>	0.2 μ M	0.99
<u>CGS 8515 (306)</u>	0.1 μ M	0.99
<u>NDGA</u>	0.5 μ M	

Das Phthalazinderivat **96** erwies sich im untersuchten Konzentrationsbereich als unwirksam. Vergleichsweise gering ist auch die Hemmwirkung des Hydrochinon-N-adduktes **80**, des 1,4-Naphthochinon-N-adduktes **131** sowie des Benzindazol-4,9-dions **144**. Dagegen zeigt das Hydrochinon-C-Addukt **240** sowie dessen Cyclisierungsprodukt, das Indazol-1,4-dion **251** eine moderate 5-LOX-Inhibition (IC_{50} : 15 bzw 27 μM).

Das 1,2-Naphthochinonderivat **229** besitzt mit einer IC_{50} von 0.8 μM eine mittlere Hemmwirkung.

Überraschenderweise konnte für das 2,3-Dimethylbenzochinon-N-addukt **189** und das aus diesem entstandene Benzoxadiazin **197** eine äußerst starke Inhibition nachgewiesen werden (IC_{50} = 0.3 bzw. 0.4 μM). Dies bestätigten weitere Derivate dieser Verbindungen. Ungefähr gleiche Wirkstärke zeigten das *p*-Methoxy- sowie das *p*-Chlor-substituierte Benzoxadiazin **198** und **199**. Durch Acetylierung der OH-Gruppe des Benzoxadiazins **197** wurde eine weitere leichte Wirkungssteigerung erzielt (**211**, IC_{50} = 0.2 μM). Die ebenfalls aus **197** synthetisierten Mannichbasen **218** und **221** erzielten im Gegensatz dazu eine wesentlich schwächere Hemmwirkung.

6.1.5 Cytotoxizität der im 5-LOX-Test aktiven Verbindungen

Um die Verfälschung der Testergebnisse (Vortäuschung einer Leukotrienbiosynthesehemmung) durch eine mögliche cytotoxische Wirkung der Testsubstanzen auf die verwendeten Leukocyten auszuschließen, habe ich jede der Substanzen, für die eine Bestimmung des IC_{50} -Wertes erfolgte, einem Cytotoxizitätstest unterzogen¹³⁴. Dabei wurde eine Leukocytensuspension mit der Testlösung (Konzentration im Bereich der IC_{50}) inkubiert und anschließend eine Vitalitätsprüfung durchgeführt. Das Prinzip dieser Testung beruht auf der Volumenzunahme abgestorbener Leukocyten und der Durchlässigkeit ihrer Zellwände für den Farbstoff Trypanblau. Von etwa 150 Zellen wurden jeweils die vitalen, kleineren, ungefärbten sowie die toten, blauen Zellen mit größerem Durchmesser gezählt. Der prozentuale Anteil lebender Zellen (Vitalität) wurde nach folgender Formel berechnet (Gl. 3):

$$(Gl. 3) \quad \text{Vitalität (\%)} = \frac{\text{lebende Zellen} \times 100}{\text{lebende} + \text{tote Zellen}}$$

¹³⁴ M. Resch, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* 1998

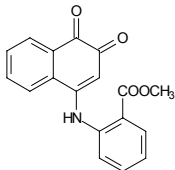
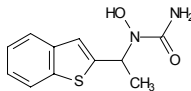
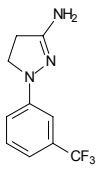
Die Vitalität der mit der ethanolischen Testlösung behandelten Zellen und der Negativkontrolle (Ethanol) lag in allen Fällen über 95%, so daß bei diesen Konzentrationen nicht von einer cytotoxischen Wirkung der Substanzen auszugehen ist.

6.1.6 Diskussion der Ergebnisse

Die durchgeführten Versuche ergaben insbesondere für die Derivate des 2,3-Dimethylbenzochinons mit IC_{50} -Werten von 0.4 – 0.2 μM außerordentlich niedrige Hemmkonzentrationen.

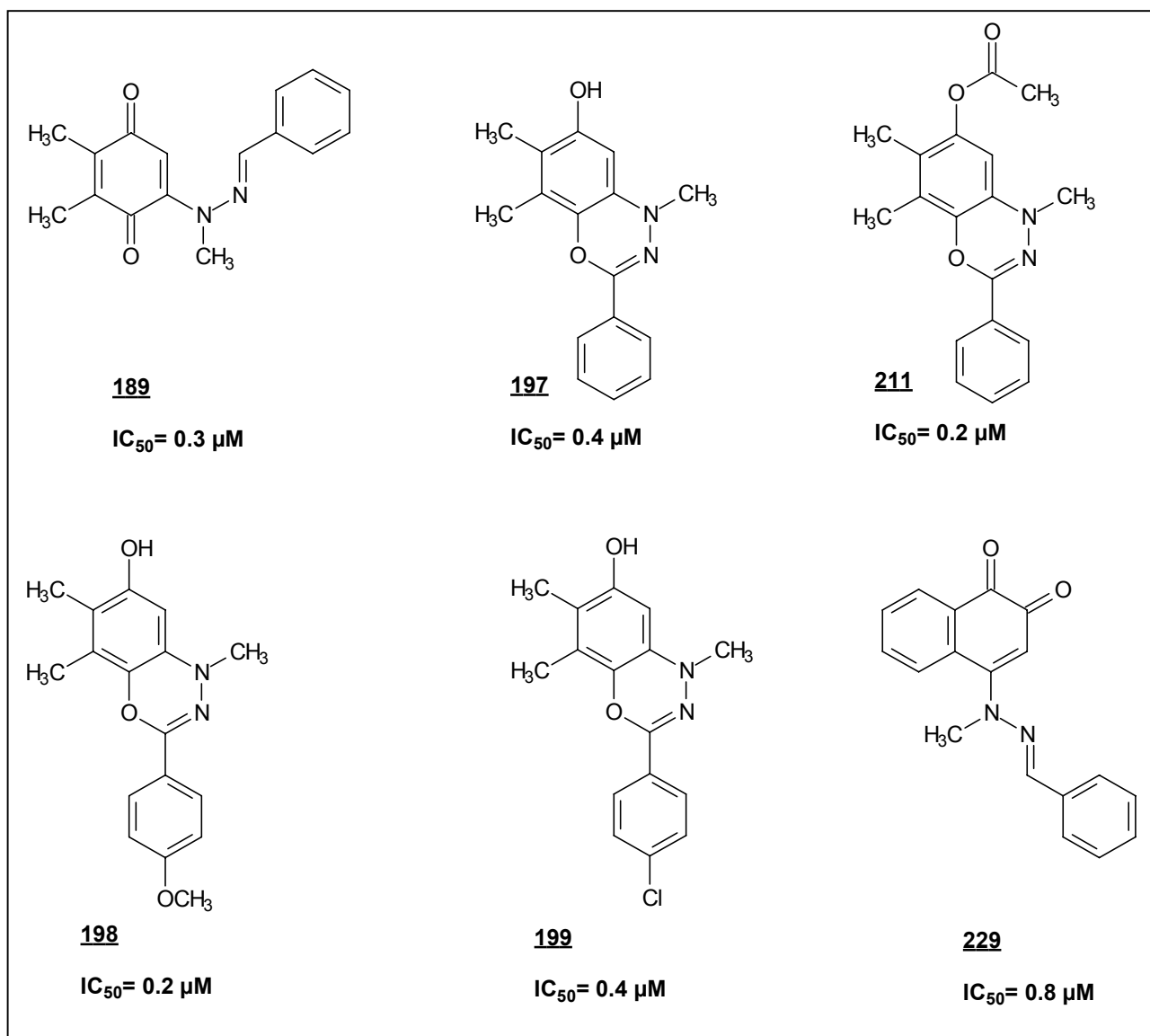
Dabei liegen die Benzoxadiazinderivate **197**, **198**, **199** und **211** im Bereich der stärksten literaturbekannten 5-Lipoxygenaseinhibitoren¹³⁶ (Tabelle 6.3).

Tabelle 6.3: IC_{50} -Werte einiger bekannter 5-LOX-Inhibitoren

Inhibitor		IC_{50} (Testsystem)
CGS 8515		0.1 μM (s.o. und Lit. ²⁶)
Zileuton (Zyflo™)		0.6-0.7 μM ¹³⁵ (humane Granulocyten)
BW 755C		3 μM ¹³⁶ (humane Granulocyten)

¹³⁵ D. Steinhilber, *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 71-85 und dort zitierte Literatur

¹³⁶ J. H. Musser, A. F. Kreft, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2501-2524

Abb. 6.1: IC_{50} -Werte der wirksamsten Substanzen im 5-Lipoxygenase-Test

Ähnliche auf anderem Weg synthetisierte Benzoxadiazine sowie einige S- und N-Analoga vom Typ **307** wurden bereits 1991 patentrechtlich geschützt (Abb. 6.2)¹⁰⁴.

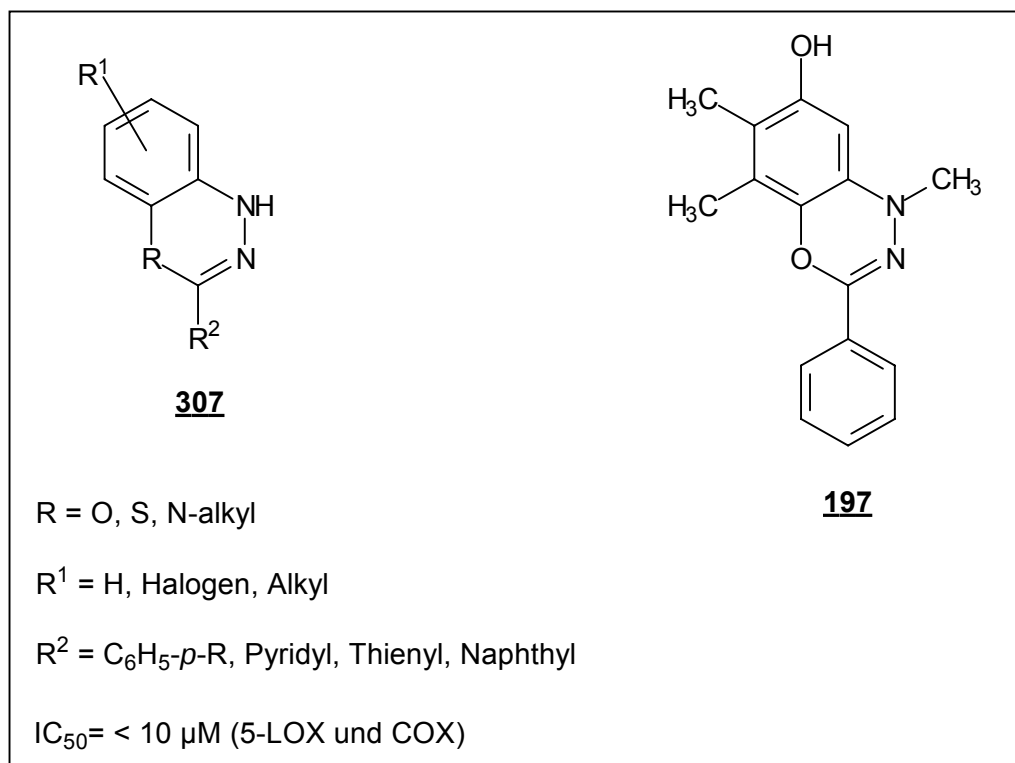


Abb. 6.2: Vergleich bekannter 5-LOX-aktiver Heterocyclen **307** mit **197**

Die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen unterscheiden sich von den Benzoxadiazinen **307** hauptsächlich durch die Methylgruppen am Stickstoff und am Aromaten und stellen somit weitere potentielle Wirkstoffe dar.

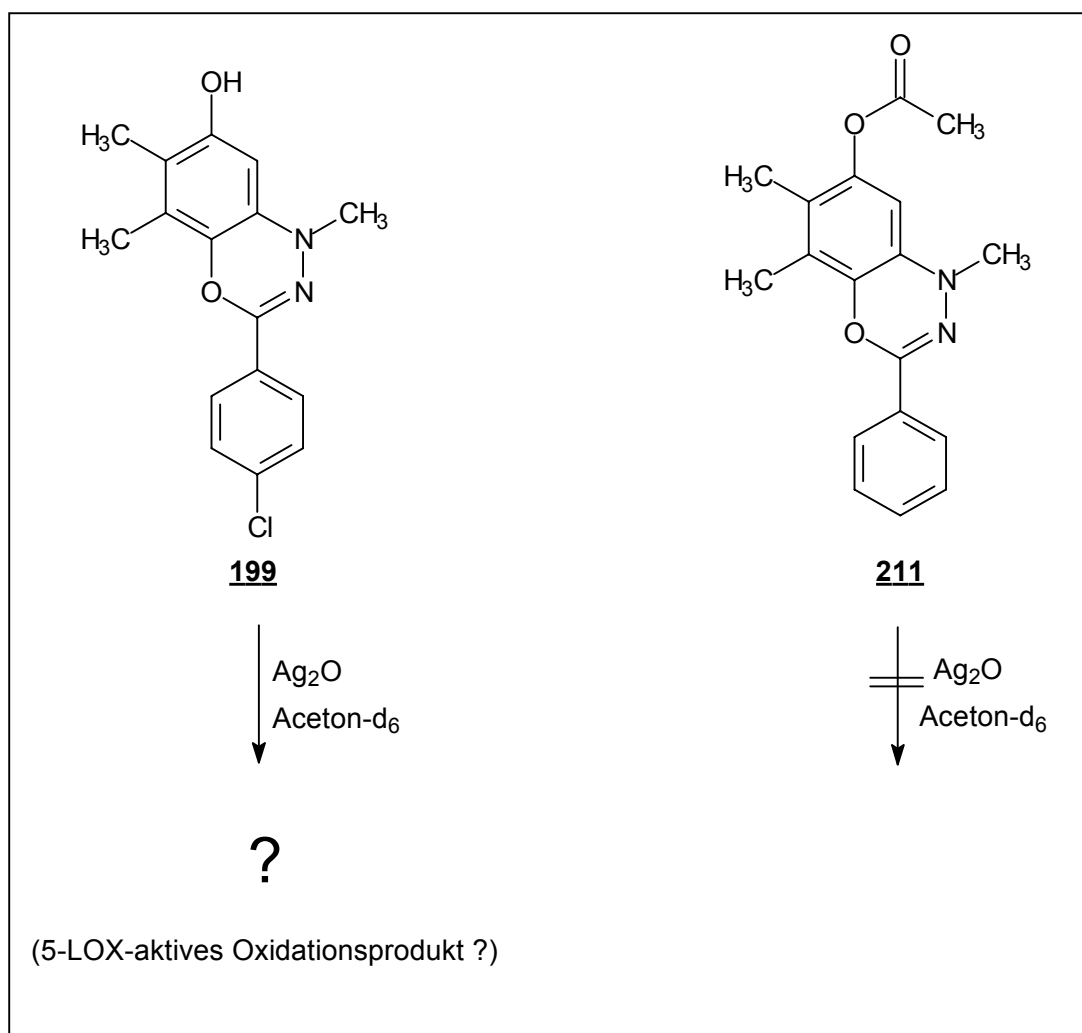
Wie der Patentschrift zu entnehmen ist, sind die Benzoxadiazine vom Typ **307** im Tierversuch verhältnismäßig wenig toxisch (LD₅₀ = >100mg/kg [Maus]). Neben der 5-LOX-Hemmwirkung wird darüber hinaus eine Wirkung auf das Enzym Cyclooxygenase (COX) in der gleichen Größenordnung angegeben. Aufgrund der Substanzanalogie ist auch für die Verbindungen **197**, **198**, **199** und **211** eine duale COX- und LOX-Inhibition wahrscheinlich.

Das Wirkprinzip dieser Substanzen ist nicht bekannt. Möglicherweise kann ein antioxidativer Effekt bzw. Radikalfängereigenschaften für die Hemmwirkung verantwortlich gemacht werden (phenolische OH-Gruppe). Dies würde auch die duale Hemmung der Lipoxxygenase

und Cyclooxygenase erklären, da beide Enzyme als Oxygenasen Sauerstoff über radikalische Zwischenstufen in das Substrat Arachidonsäure einführen.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß die Wirkung durch Oxidation der Benzoxadiazinderivate, verbunden mit einer Reduktion des Fe^{3+} im katalytischen Zentrum des Enzyms, hervorgerufen wird.

Bei einem Oxidationsversuch der Verbindung **199** mit Ag_2O in deuteriertem Aceton konnte ^1H -NMR-spektroskopisch die Bildung einer neuen, ebenfalls gelb gefärbten Verbindung nachgewiesen werden, deren Struktur jedoch unklar bleibt. Beim Isolierungsversuch entstanden schließlich weitere nicht identifizierbare Folgeprodukte (Schema 6.3).



Schema 6.3: Oxidationsversuch von **199** und **211**

Gegen die Theorie der oxidativen Metabolisierung von **199** spricht allerdings die Tatsache, daß das Acetylderivat **211** des Benzoxadiazins **197** unter diesen Bedingungen nicht oxidierbar ist, aber dennoch eine sehr gute Wirksamkeit aufweist.

Das ringoffene 2,3-Dimethylbenzochinonaddukt **189** zeigt praktisch die gleiche Hemmwirkung wie sein Cyclisierungsprodukt **197**. Da alle anderen *p*-Chinonderivate eine erheblich geringere Hemmwirkung aufweisen, könnte die Wirkung durch eine „in situ“ erfolgte Cyclisierung zum wirksamen Benzoxadiazin **197** hervorgerufen werden.

Andererseits wurde bei verschiedenen Benzochinonen wie z. B. beim 2-(3-Pyridylmethyl)-1,4-benzochinonderivat **16** ein Zusammenhang zwischen hoher 5-LOX-Aktivität und dem Vorhandensein der Methylgruppen erkannt²⁸, so daß sich die Wirksamkeit von **189** im Vergleich zu anderen untersuchten Chinonaddukten durchaus erklären läßt (Abb. 6.3).

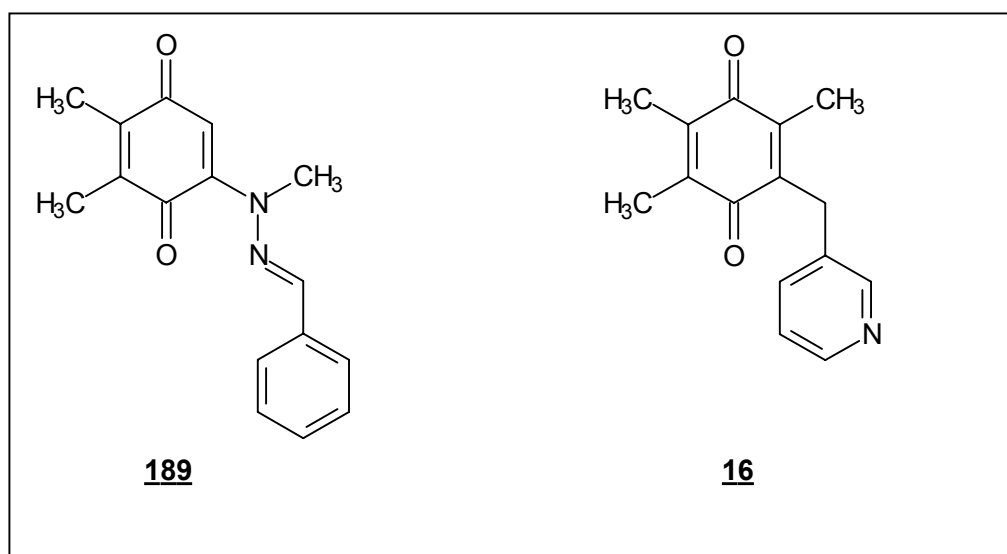


Abb. 6.3: Vergleich des Chinonadduktes **189** mit dem 5-LOX-Inhibitor **16**

Die aus den Benzoxadiazinen synthetisierten Mannich-Basen führten wider Erwarten nicht zu einer Wirkungsverbesserung, sondern zu einer starken Abnahme der Inhibition.

Strukturell verwandte 5-LOX-Hemmstoffe wurden von Resch¹³⁴ aus der chinesischen Heilpflanze *Atractylodes lancea* (Asteraceae) isoliert. Diese unter den Namen „Atractylochinon“ **17** (S. 11) und „Atractylochromen“ **308** veröffentlichten Naturstoffe stellen

ebenfalls potente Verbindungen dar. Besonders das Atractylochromen weist eine Ähnlichkeit zu den in dieser Arbeit vorgestellten Benzoxadiazinen auf. Die IC_{50} liegt mit $0.6 \mu M$ im gleichen Bereich, auch eine COX-Hemmung wurde nachgewiesen (Abb. 6.4).

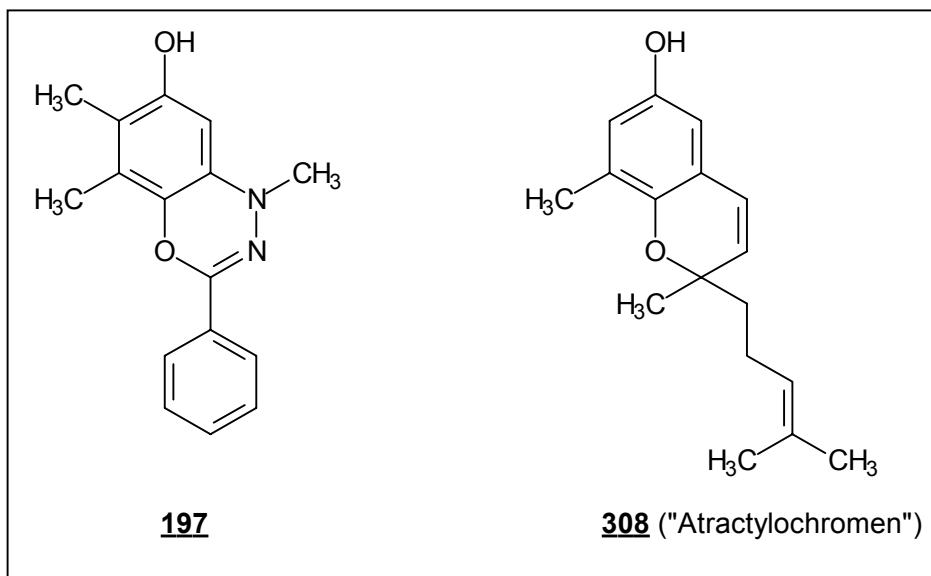


Abb. 6.4: Strukturvergleich Benzoxadiazin **197** - Atractylochromen **308**

Die Hemmwirkung des 1,2-Naphthochinonderivates **229** liegt mit einer mittleren Hemmkonzentration von $0.8 \mu M$ leicht unter der des bereits bekannten selektiven 5-LOX-Inhibitors CGS 8515 ($IC_{50} = 0.1 \mu M$). Hier könnte neben den Redoxeigenschaften des Chinons die Hydrazonpartialstruktur eine Rolle spielen. *Bombard et al.*¹³⁷ führten die Hemmwirkung verschiedener Hydrazone beispielsweise auf enzymatisch gebildete α -Azo-hydroperoxide zurück („Suizid-Inhibition“). Ein ähnlicher Vorgang erscheint prinzipiell auch bei dieser Verbindung möglich.

Bei allen anderen untersuchten Chinon-Addukten und deren Cyclisierungsprodukten konnte die eingangs erwartete Wirkungsverstärkung durch Verknüpfung zweier wirksamer Substanzklassen (Chinon und Hydrazon) nicht bestätigt werden.

Besonders die 2,3-Dimethylbenzochinonderivate, die Benzoxadiazine und die 1,2-Naphthochinonaddukte stellen demnach interessante 5-LOX-aktive Verbindungen dar, deren potentieller Einsatz als Lipoxxygenase-Hemmstoffe Ansatzpunkte für vielversprechende weitere Forschungen liefern könnte.

¹³⁷ S. Bombard, C. Chopard-Casadevall, J. C. Chottard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 417-427

6.2 Biologische Untersuchungen des 1,3-Dimethyl-1*H*-benzo[*f*]indazol-4,9-dions **72** und weiterer Verbindungen

Einige der synthetisierten Cyclisierungsprodukte, insbesondere die Benzindazolchinone, schienen interessante Substanzen für weitere pharmakologische Untersuchungen zu sein*. Verschiedene Indazol-4,7-dione wurden bereits aufgrund cytostatischer Eigenschaften für ihren Einsatz in der Tumorthherapie untersucht^{17,18}. Des weiteren ist bekannt, daß sich einige Benzindazol-4,9-dione **309** erfolgreich im Pflanzenschutz einsetzen lassen. Ihre potente herbizide Wirkung beruht dabei auf photosynthesehemmenden Eigenschaften dieser Substanzklasse²¹.

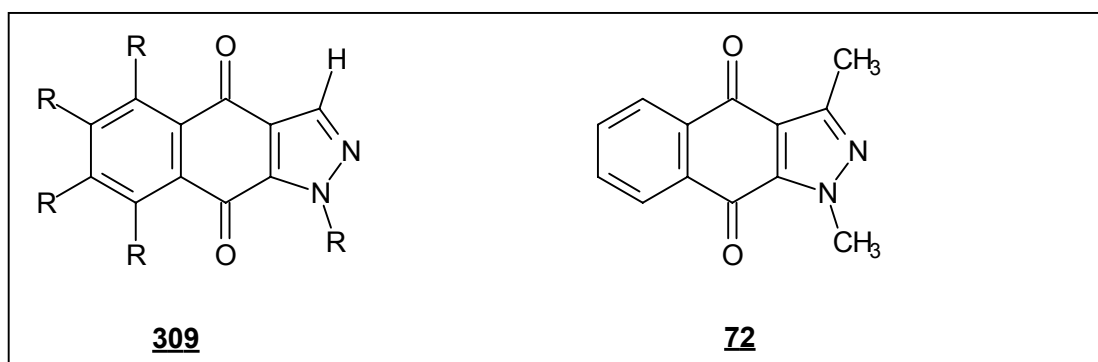


Abb. 6.5: Strukturvergleich von **72** mit bekannten herbiziden Verbindungen **309**

Während eines Screening-Verfahrens wurde das Benzindazolchinon **72** hinsichtlich seiner Wirkung auf verschiedene Protein-Tyrosin-Kinasen (PTK 341-344) untersucht, darunter auch solche, deren Hemmstoffe als potentielle Cytostatika eingestuft werden. Die Konzentrationen, die zu einer halbmaximalen Hemmung der verschiedenen Enzyme führten, lagen jeweils über $5 \cdot 10^{-5}$ M. Da erst nach Unterschreiten dieser halbmaximalen Hemmkonzentration von einer auffälligen Aktivität gesprochen werden kann, wurden keine weiteren Testreihen durchgeführt. Verbindung **72** besitzt daher vermutlich keine cytotoxischen Eigenschaften.

* Für die Durchführung der Screeningverfahren danke ich Herrn Dr. G. Hamprecht, BASF AG, 67056 Ludwigshafen sehr herzlich.

Dagegen konnte für das Benzindazolchinon **72** in Pflanzenschutztestungen eine gute herbizide Wirkung auf verschiedene Ackerunkräuter nachgewiesen werden.

Die Testpflanzen wurden im Gewächshaus ausgesät und kultiviert, bis sie eine Wuchshöhe von 4-12 cm (abhängig von der Art der Pflanze) erreichten. Dann erfolgte die Behandlung der Testgruppe mit der gelösten Testsubstanz in einer Sprühkammer (Sprühdosis: 3000 g/ha). Nach 21 Tagen wurden die Pflanzen der Testgruppe mit den unbehandelten Kontrollpflanzen verglichen. Beurteilt wurde der Zustand der Pflanzen nach einer Skala von 0% (keine Schäden der sichtbaren Pflanzenteile) bis 100% (totale Zerstörung der Pflanzenteile). Die Ergebnisse der vier am stärksten betroffenen Arten sind in Tabelle 6.4 aufgelistet.

Tabelle 6.4: Herbizide Wirkung von **72** auf verschiedene Pflanzenarten

Testpflanze	Zerstörung der sichtbaren Pflanzenteile nach 21 Tagen in %
Setaria italica (Kolbenhirse, Poaceae)	100
Sinapis alba (Weißer Senf, Brassicaceae)	100
Lolium multiflorum (Ital. Raygras, Poaceae)	85
Abutilon theophrasti (Samtpappel, Malvaceae)	60

Als Wirksymptome waren Blattnekrosen zu erkennen, die den Wirkungen der bereits patentierten photosynthesehemmenden Benzindazolchinonen **309** ähnlich sind²¹. Deshalb kann man annehmen, daß die Wirkung von **72** ebenfalls auf einer Hemmung der Photosynthese beruht. Für die photosynthesehemmende Wirkung von Chinonen wird eine Beeinflussung des reduzierenden Teils im Photosystems I verantwortlich gemacht¹³⁸.

¹³⁸ J. L. P. Van Oorschot, „Effects in relation to water and carbon dioxide exchange of plants“, in *Herbicides*, Vol. 1, 2nd edition, edited by L. J. Audus, Academic Press, London-New York-San Francisco, **1976**, 313

Eine Reihe weiterer Chinone, Benzoxadiazine und Phthalazinderivate wurden Pflanzenschutzprüfungen unterzogen, ließen jedoch in dem dafür verwendeten Screeningsystem keine Wirksamkeit erkennen.

7 Zusammenfassung

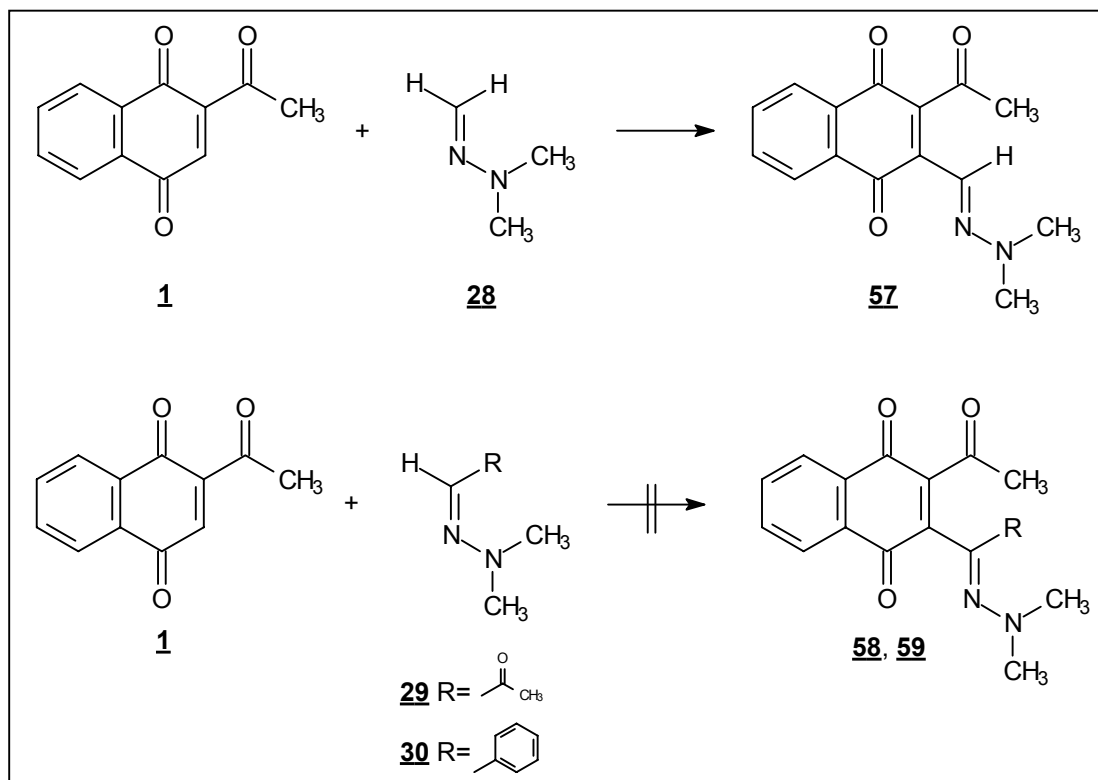
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Reaktionsverhalten von Hydrazonen als aza-analoge Enamine gegenüber verschiedenen Chinonen untersucht (Aza-Nenitzescu-Reaktion). Als Aza-Enamine kamen N-Alkyl- und N-Phenylhydrazone zum Einsatz, die jeweils durch unterschiedliche Substituenten am Aminstickstoff bzw. am Azomethinkohlenstoff variiert wurden. Als Chinonkomponenten dienten 1,4-Benzochinone, 1,4-Naphthochinone und 1,2-Naphthochinone mit Acetyl-, Methoxycarbonyl-, Chlor- und Methylresten, durch die der Reaktionsverlauf beeinflusst wurde.

Bei der Umsetzung der N-Alkylhydrazone wurden hauptsächlich ringoffene **N**-Additionsprodukte isoliert, die teilweise durch geeignete Maßnahmen cyclisiert werden konnten. Der Einsatz von N-Phenylhydrazonen führte dagegen zu den entsprechenden **C**-Addukten bzw. deren Cyclisierungsprodukten.

Darüber hinaus wurden einige der synthetisierten chinoiden Cyclisierungsprodukte im Rahmen der „klassischen“ Nenitzescu-Reaktion mit Aminocrotonsäureestern umgesetzt, um weitere heterocyclisch kondensierte Indole als potentielle Wirkstoffe zu erhalten.

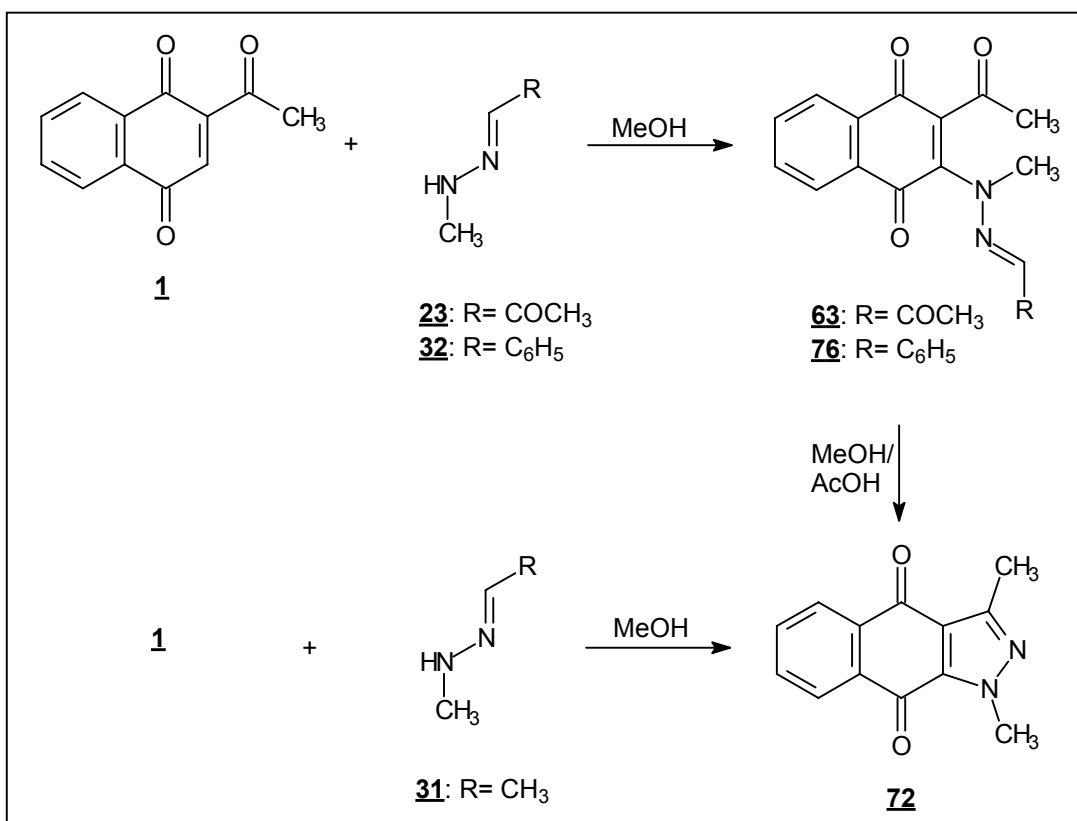
Einige der über die Aza-Nenitzescu-Reaktion zugänglichen Additions- und Cyclisierungsprodukte zeigten eine signifikante inhibitorische Wirkung auf das Enzym 5-Lipoxygenase (5-LOX) und stellen somit potentielle Arzneistoffe dar. Das 1,3-Dimethyl-1*H*-benzo[*f*]indazol-4,9-dion fiel im Pflanzenschutz-Screening als wirksames Herbizid auf.

1. Die Umsetzung von **2-Acetyl-1,4-naphthochinon 1** mit N,N-dimethylsubstituierten Hydrazonen führte nur im Falle des Formaldehyd-N,N-dimethylhydrazons **28** zum C-Addukt **57** (Schema 7.1). Bei der Reaktion der Hydrazone **29** und **30** konnten keine Reaktionsprodukte isoliert werden.



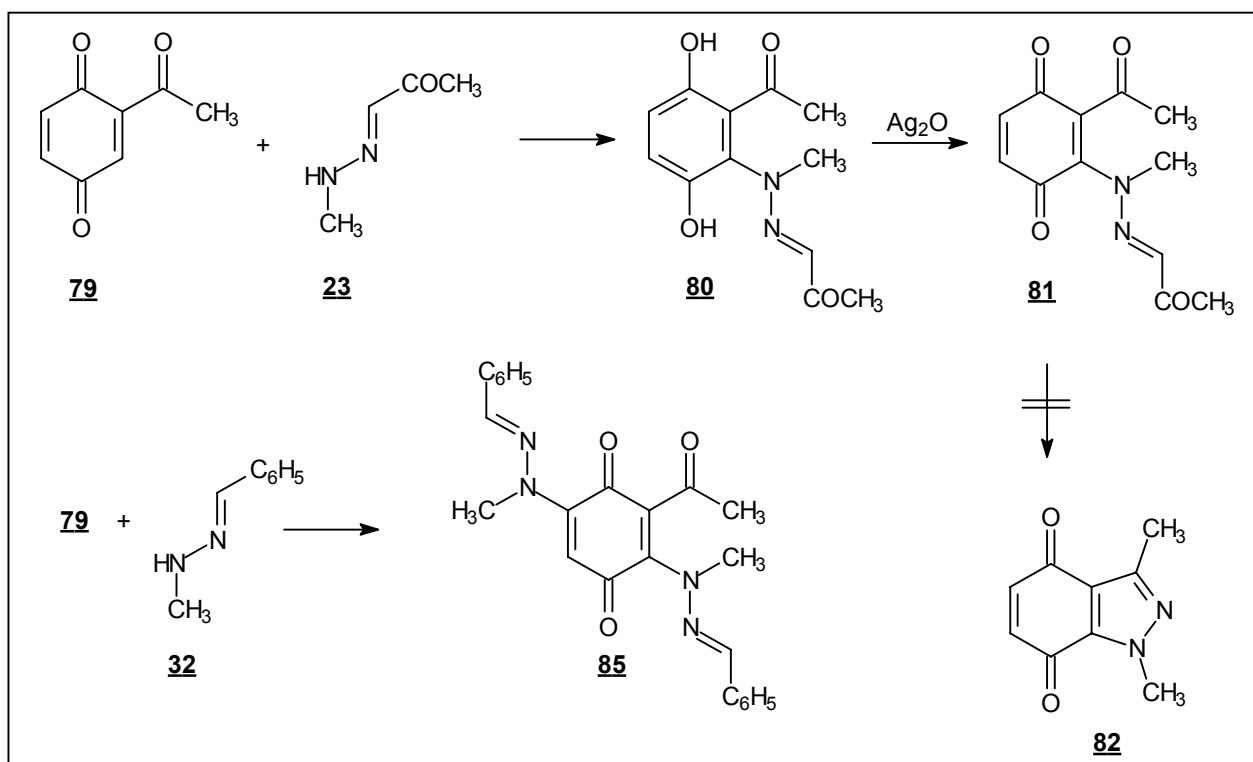
Schema 7.1: Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** mit N,N-Dimethylhydrazonen

Die am Stickstoff monosubstituierten Hydrazone N-Methylhydrazonopropanon **23** und Benzaldehyd-N-methylhydrazone **32** reagierten dagegen zu den N-Additionsprodukten **63** und **76** (Schema 7.2). Durch Behandeln mit methanolischer Essigsäure konnten beide in das 1,3-Dimethyl-1*H*-benzo[*f*]indazol-4,9-dion **72** überführt werden. Als Mechanismus für die Cyclisierung wurde ein Hydrazonaustausch verantwortlich gemacht. Dieser in der Literatur als „Transhydrazonisierung“ bekannte Prozeß wurde in dieser Arbeit offenbar erstmals als intramolekularer Cyclisierungsmechanismus beschrieben. Acetaldehyd-N-methylhydrazone **31** reagierte mit Acetylnaphthochinon **1** direkt zu **72**, ohne daß ein Additionsprodukt isoliert werden konnte.

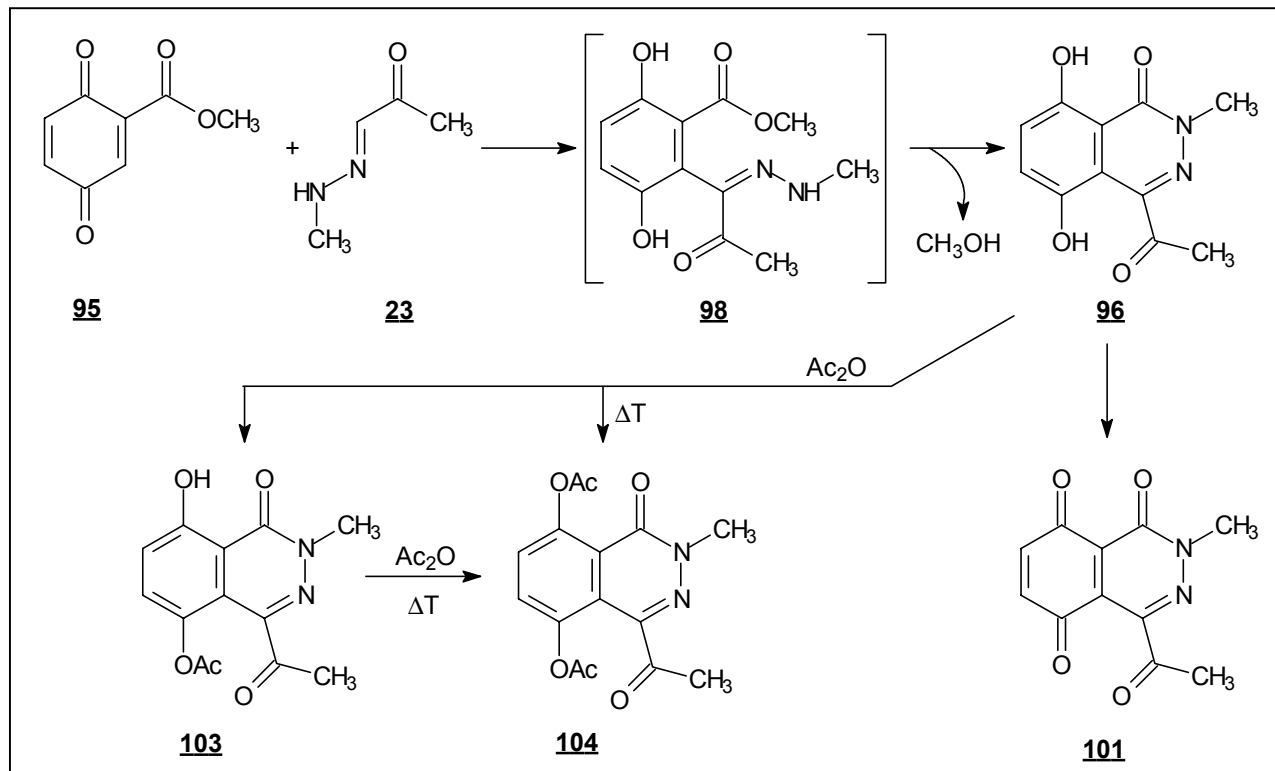


Schema 7.2: Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** mit N-Methylhydrazonen

2. Die Reaktion von 2-Acetyl-1,4-benzochinon **79** mit N-Methylhydrazonopropanon **23** führte ebenfalls zu einem N-Addukt **80**, das zwar zum Chinon **81** oxidiert werden konnte, aber nicht über eine „Transhydrazonisierung“ in das betreffende Indazolchinon **82** zu überführen war. Benzaldehyd-N-methylhydrazon **32** ergab unter diesen Reaktionsbedingungen ein N-Bisaddukt **85**, das durch spektroskopischen Vergleich mit verschiedenen anderen, auf gleiche Weise dargestellten und durch Röntgenkristallstrukturanalyse belegten Bisaddukten als 3,6-disubstituiertes Chinon zu erkennen war (Schema 7.3).



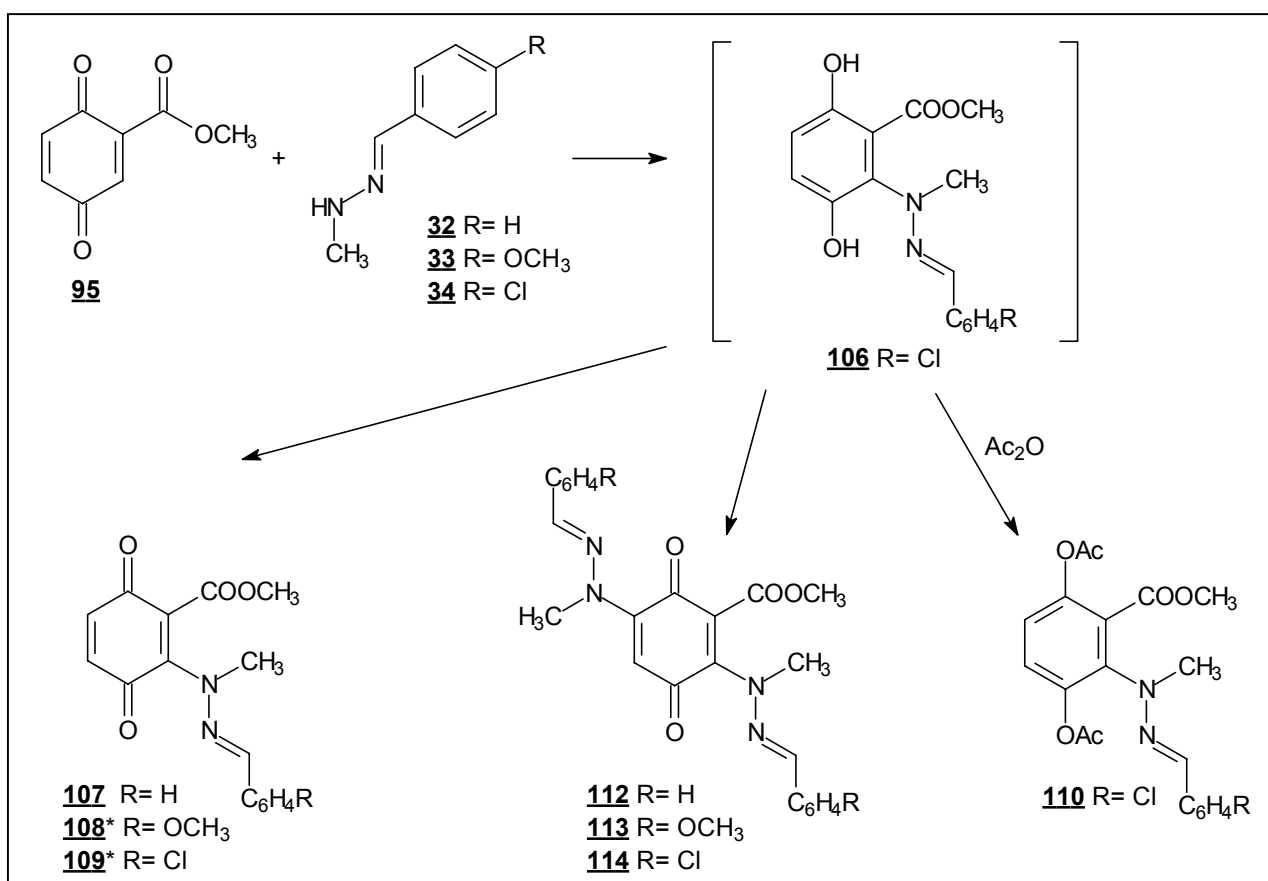
Schema 7.3: Reaktionen des 2-Acetyl-1,4-benzochinons mit N-Methylhydrazonen



Schema 7.4: Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons mit N-Methylhydrazonepropanon **23**

3. Bei den Versuchen, die mit **2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 95** durchgeführt wurden, konnten sowohl N- als auch C-Additionsprodukte isoliert werden (Schema 7.4). Das N-Methylhydrazonopropanon **23** reagierte über eine primäre Michael-Addition des Azaenamins **23** zum C-Addukt und anschließender Hydrazinolyse unter Abspaltung von Methanol zum 4-Acetyl-5,8-dihydroxy-2-methyl-2*H*-phthalazin-1-on **96**. Die Struktur dieses Produktes wurde anhand der spektroskopischen Daten und mit Hilfe von Derivatisierungs- und Folgeprodukten eindeutig bewiesen (Schema 7.4).

Verschieden substituierte Benzaldehyd-N-methylhydrazone **32**, **33** und **34** ergaben dagegen wieder die N-Addukte, wobei sowohl die Mono- als auch die Bisaddukte zu isolieren waren (Schema 7.5).

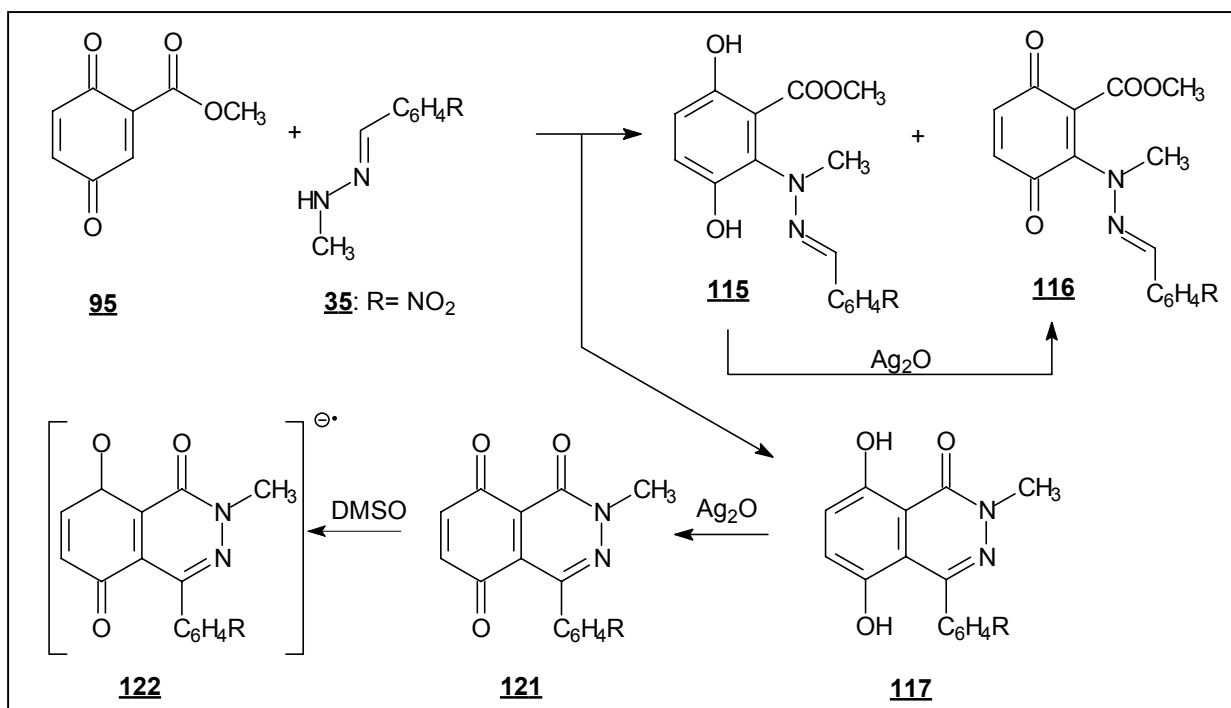


Schema 7.5: Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons mit Benzaldehyd-N-methylhydrazonen (* konnte nur dünnstschichtchromatographisch nachgewiesen werden)

Einen Sonderfall stellte das 4-Nitrobenzaldehyd-N-methylhydrazon **35** dar, denn es reagierte zu den N-Addukten **115** und **116** und daneben auch über eine C-Addition zum Phthalazinderivat **117** (Schema 7.6).

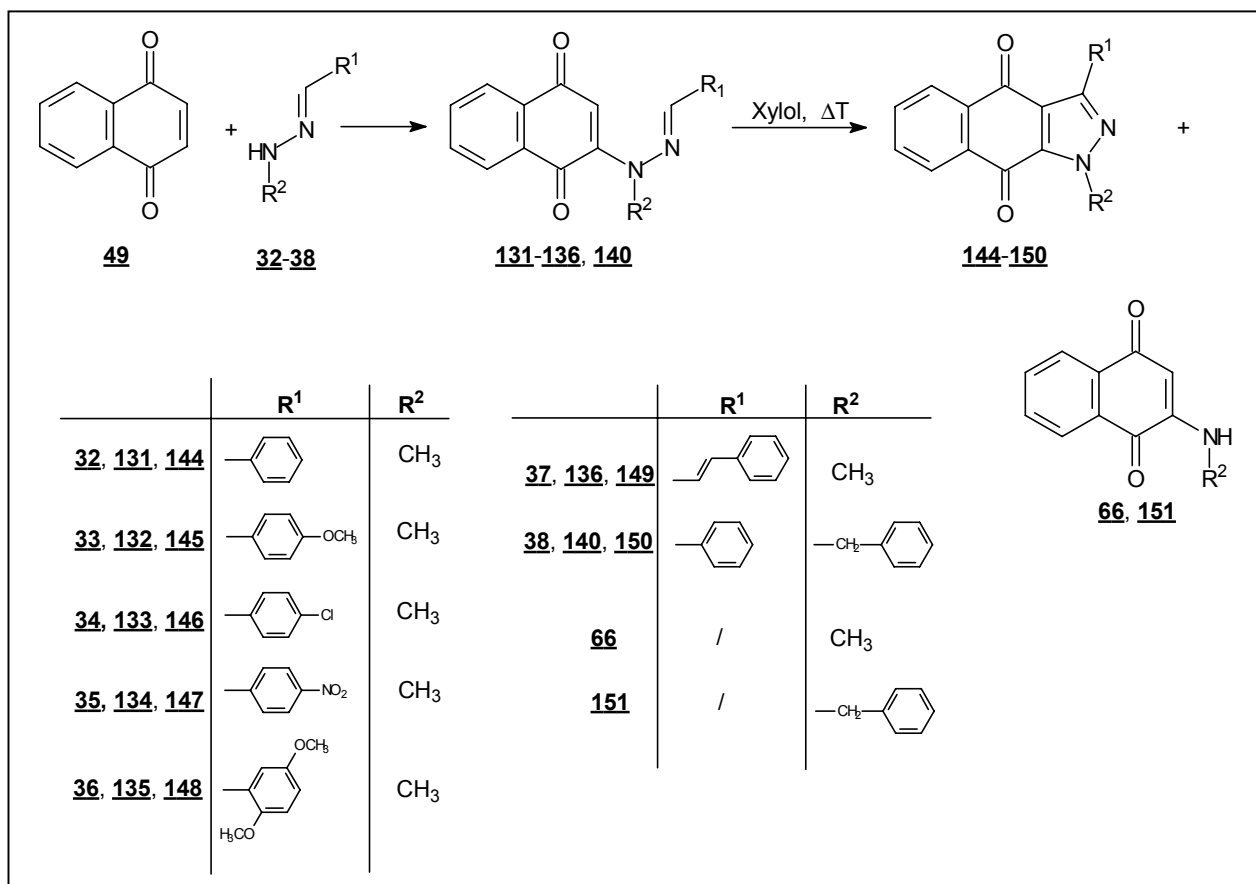
Die sehr verschiedenen Versuchsergebnisse wurden auf die unterschiedlichen Aldehydkomponenten in den Hydrazonen zurückgeführt. Das N-Methylhydrazonopropanon **23** stellt ein Aza-Enaminon dar, dessen Nucleophilie aufgrund des push-pull-Systems am Azomethin-C-Atom stark erhöht zu sein scheint. Dieser Umstand macht diese Position zum primären Reaktionszentrum. In den Benzaldehyd-N-hydrazonen **32**, **33** und **34** ist dieser Effekt zu schwach und es kommt ausschließlich zur Bildung von N-Addukten. Das 4-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon nimmt wegen des starken Elektronenzuges der Nitrogruppe eine Art „Zwitterstellung“ ein, so daß sowohl N-Addukte als auch C-Addukte (bzw. das Phthalazinon als Folgeprodukt) auftreten.

Nach der Oxidation des Phthalazinons **117** zum Chinon **121** konnten bei der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Messung in DMSO-d_6 Spuren eines vermutlich durch Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel gebildeten Semichinonanionradikals **122** nachgewiesen werden, dessen Struktur und Eigenschaften eingehend untersucht wurden.



Schema 7.6: Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons mit 4-Nitrobenzaldehyd-N-methylhydrazon **35**

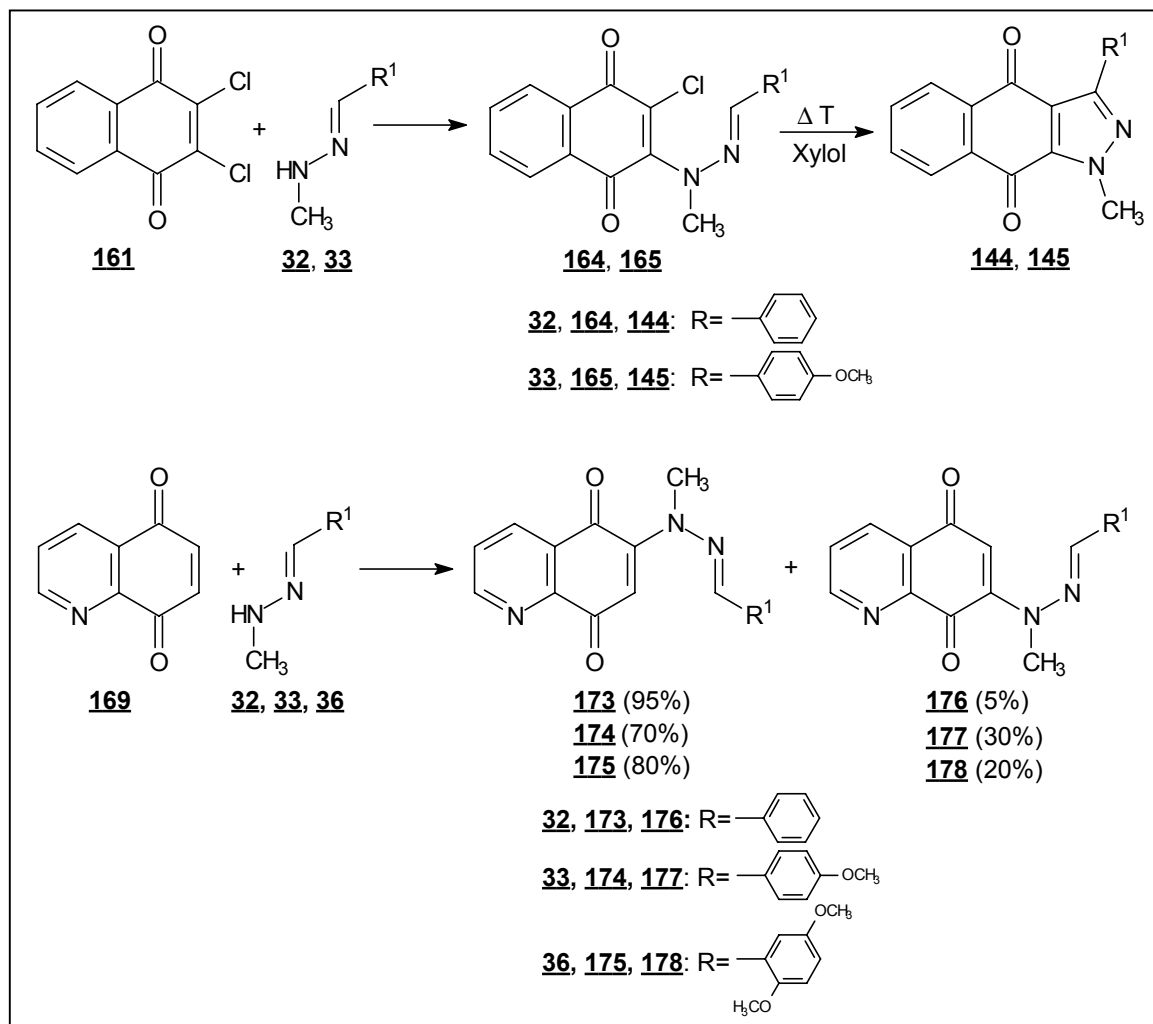
4. Das **1,4-Naphthochinon 49** reagierte ausschließlich mit den Benzaldehyd-N-methylhydrazonen **32-36**, dem Zimtaldehyd-N-methylhydrazon **37** und dem Benzaldehyd-N-benzylhydrazon **38**. Auch hier konnten jeweils die N-Addukte erhalten werden. Nach mehrtägigem Erhitzen in Xylol gelang es, diese Additionsprodukte in die Benzindazolchinone zu überführen. Als Nebenprodukte fielen 2-Methylamino-1,4-naphthochinon **66** bzw. 2-Benzylamino-1,4-naphthochinon **151** an, deren Bildung auf eine Spaltung der N-N-Bindung in der Hydrazonstruktur als Nebenreaktion zur Cyclisierung zurückzuführen ist (Schema 7.7).



Schema 7.7: Umsetzung des 1,4-Naphthochinons **49** mit den Hydrazonen **32-38**

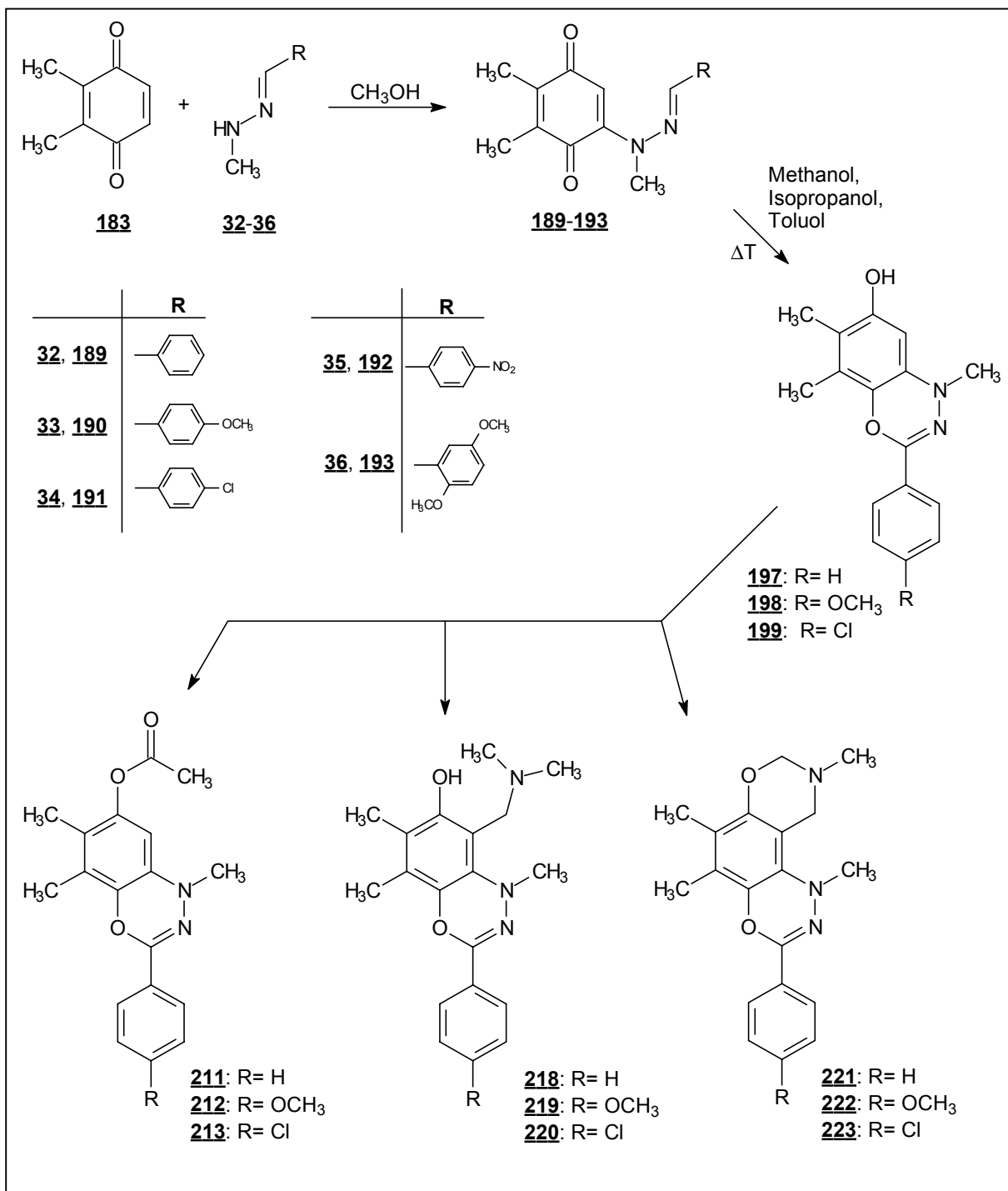
5. In gleicher Weise reagierte auch das **2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon 161**. Unter Substitution eines Chloratoms bildeten sich die N-Addukte **164** und **165**, die ebenfalls durch Behandlung mit siedendem Xylol die Benzindazol-4,9-dione **144** und **145** ergaben (Schema 7.8).

6. Auch **Chinolin-5,8-dion 169** ergab bei der Reaktion mit den Benzaldehyd-N-methylhydrazonen **32**, **33** und **36** die N-Additionsprodukte **173-175**, die jeweils als Gemisch mit dem möglichen Isomer **176-178** vorlagen. Eine nachfolgende Cyclisierung war nicht erfolgreich (Schema 7.8).



Schema 7.8: Umsetzung des 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinons **161** und des Chinolin-5,8-chinons **169** mit N-Methylhydrazonen

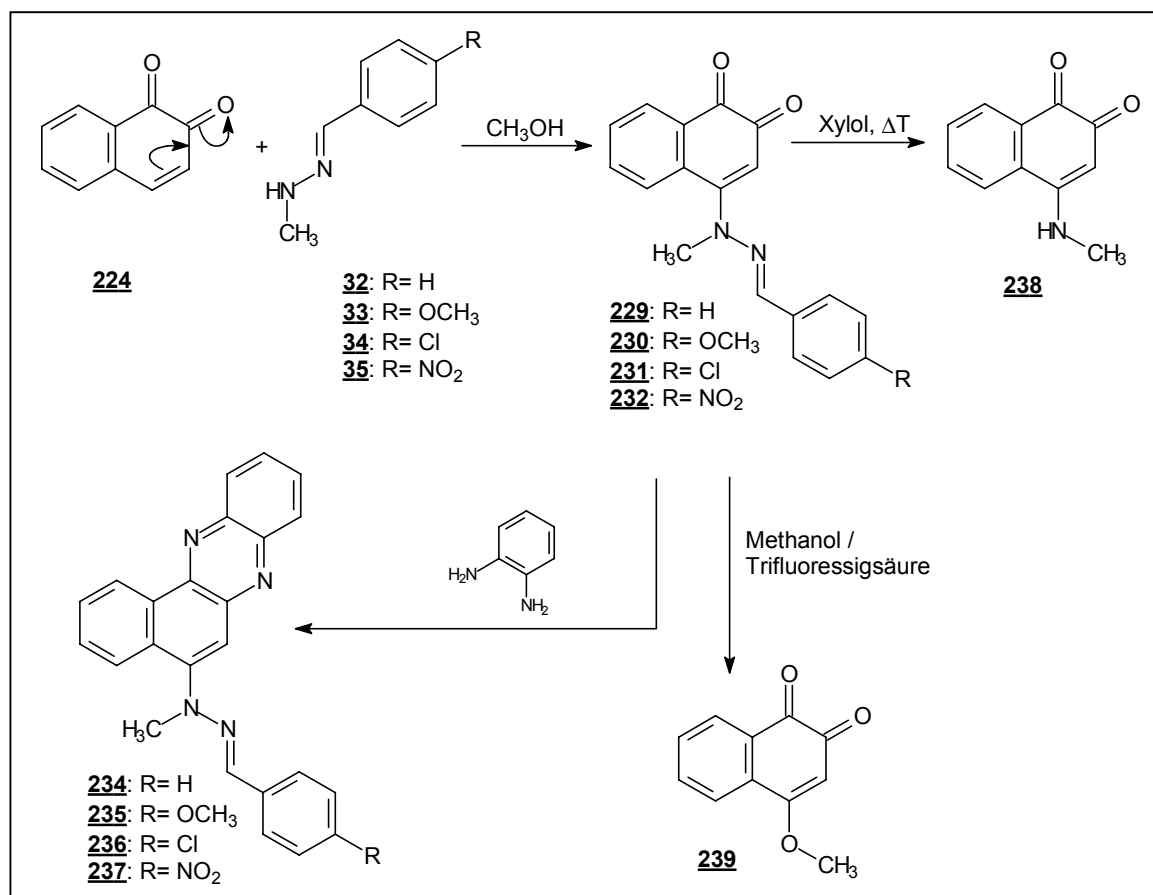
7. Bei der Umsetzung von **1,4-Benzochinon 6** bildeten sich wiederum die N-Bisaddukte. Um Mehrfachadditionen zu verhindern, wurde statt dessen das **2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon 183** eingesetzt. Ein Teil der durch Umsetzung dieses Chinons zugänglichen Chinonaddukte **189-193** cyclisierte beim Erwärmen in Isopropanol oder anderen Lösungsmitteln spontan in einer electrocyclischen Reaktion zu den Benzoxadiazinen **197-199**. Da diese Verbindungen sich als wirksame Lipoxxygenase-inhibitoren erwiesen, wurden die Strukturen durch Darstellung der Acetylderivate **211-213** und Mannichbasen **218-223** variiert (Schema 7.9).



Schema 7.9: Reaktion des 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons **183** mit Benzaldehyd-N-methylhydrazonen

8. Die aus der Reaktion der Hydrazone **32-35** mit 1,2-Naphthochinon **224** resultierenden N-Additionsprodukte **229-232** wurden zur Charakterisierung mit o-Phenylendiamin in die Phenazinderivate **234-237** überführt. Die ringoffenen Addukte

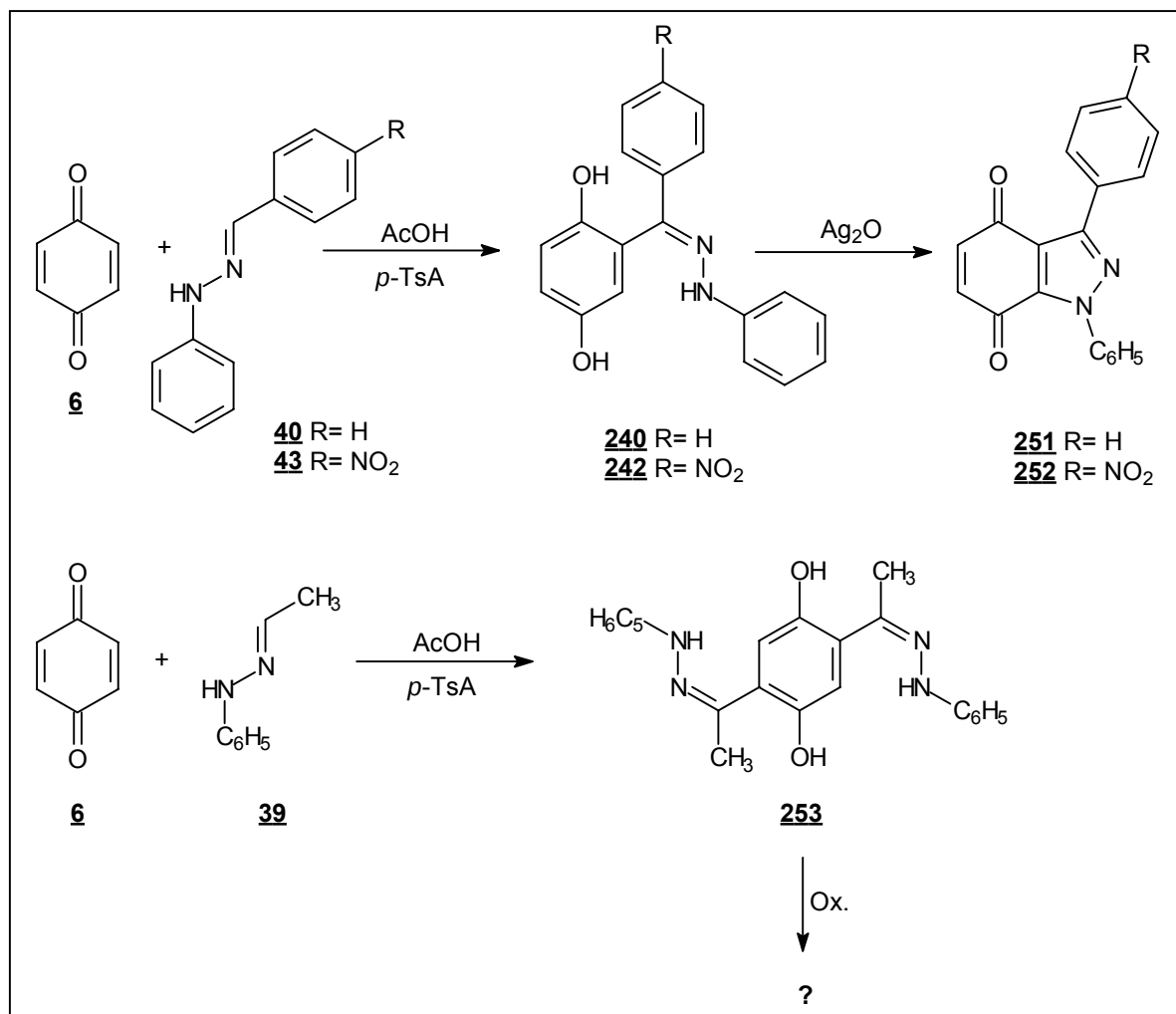
widersetzten sich einer Cyclisierung, es konnten nur die Spaltprodukte **238** und **239** isoliert werden (Schema 7.10).



Schema 7.10: Umsetzung des 1,2-Naphthochinons mit den Benzaldehyd-N-methylhydrazonen **32-35**

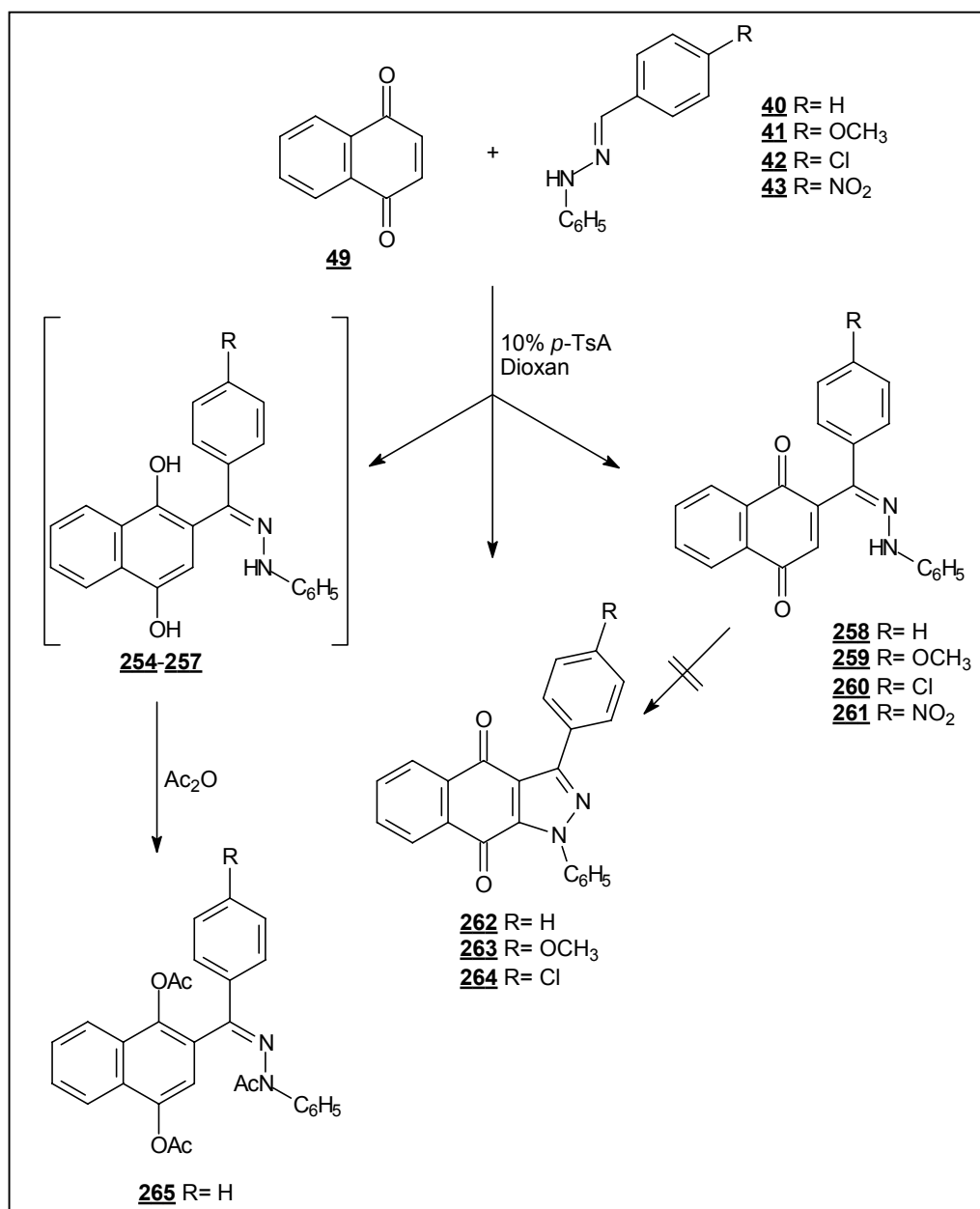
9. N-Phenylhydrazone besitzen einen elektronenziehenden aromatischen Ring am sekundären Hydrazonstickstoff, der sowohl die Reaktivität am Aminstickstoff als auch am Azomethinkohlenstoff verändert. Diese Hydrazone reagierten unter den Bedingungen, die bei der Umsetzung der N-Alkylhydrazone zum Erfolg führten, nicht. Erst die Umsetzung in Eisessig oder Dioxan unter Zusatz von 10% *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator eröffnete die Möglichkeit, auch diese Hydrazone mit verschiedenen Chinonen umzusetzen. Sowohl 1,4-Benzochinon als auch 1,4-Naphthochinon wurden als Chinonkomponente eingesetzt. Die Reaktionen von **1,4-Benzochinon 6** mit Benzaldehyd-N-phenylhydrazon **40** und 4-Nitrobenzaldehyd-N-phenylhydrazon **42** ergaben dabei die über eine Michael-Addition des Azomethinkohlenstoffs gebildeten Hydrochinon-C-Addukte **240** und **242**. Die Oxidation mit Silber(I)oxid in Aceton war verbunden mit einem spontanen Ringschluß im Sinne einer

1,4-Addition zu den Benzindazol-4,7-dionen **251** und **252**. Die Umsetzung mit Acetaldehyd-N-phenylhydrazon **39** ergab das Bis-C-Addukt **253**, dessen Oxidation bzw. Cyclisierung mißlang (Schema 7.11).



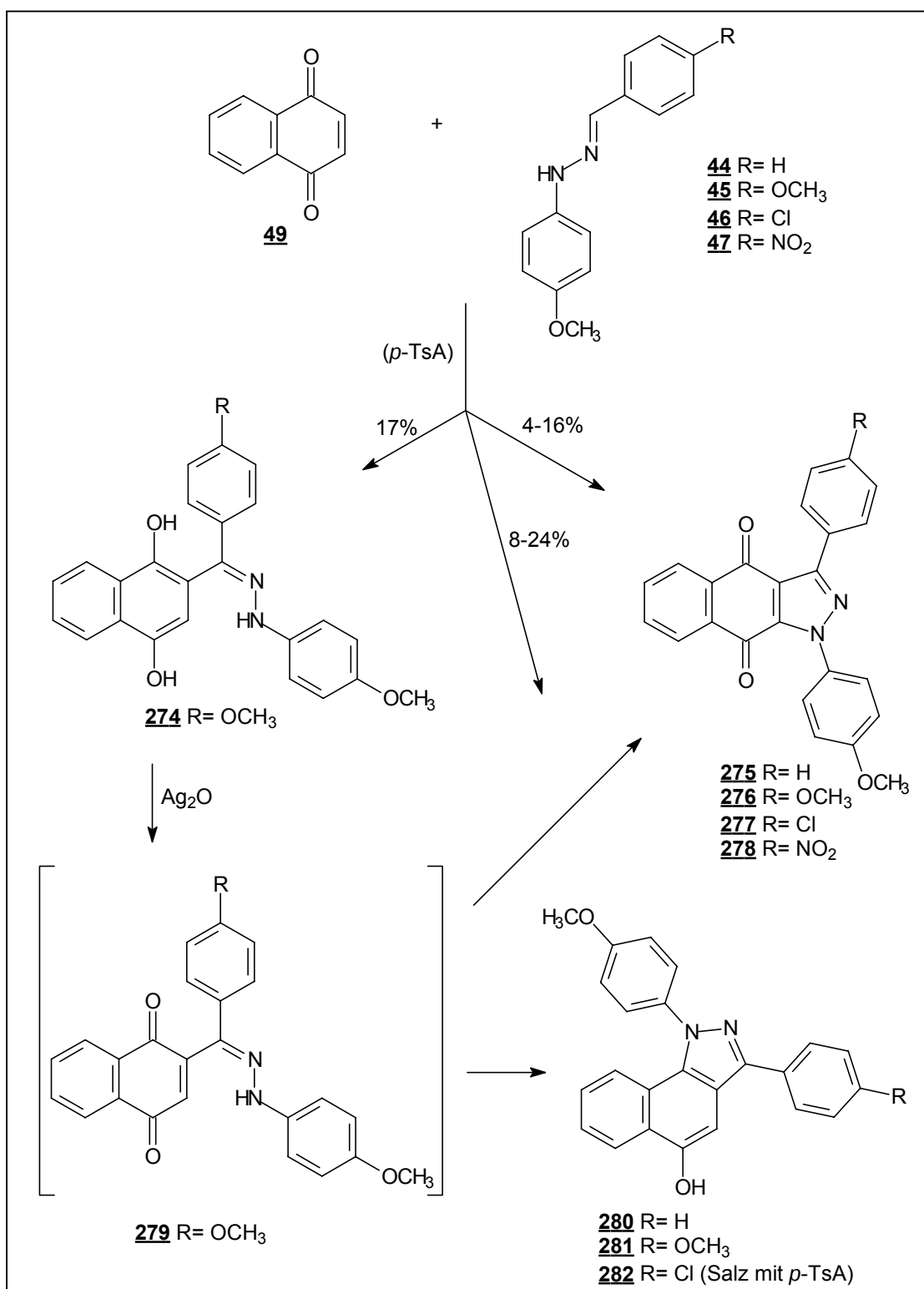
Schema 7.11: Umsetzung von 1,4-Benzochinon **6** mit den N-Phenylhydrazonen **40** und **43**

10. Die Reaktion der N-Phenylhydrazone **40-43** mit 1,4-Naphthochinon **49** in Eisessig oder Dioxan unter Katalysatorzusatz (*p*-TsA) ergab wiederum die C-Additionsprodukte (Schema 7.12). Im Gegensatz zum 1,4-Benzochinon lagen hier nicht ausschließlich die Hydrochinonaddukte vor, sondern Gemische bestehend aus Hydrochinonaddukt, Chinonaddukt und Cyclisierungsprodukt. Die Hydrochinonaddukte konnten mangels Stabilität nicht isoliert werden, aber exemplarisch in einem Fall **254** in das Acetylderivat **265** überführt werden. Da es nicht möglich war, die Chinonaddukte zu cyclisieren, wurden mögliche alternative Wege für die „in situ“-Bildung des Benzindazolchinons diskutiert.



Schema 7.12: Reaktion der Benzaldehyd-N-phenylhydrazone **40-43** mit 1,4-Naphthochinon **49**

11. Durch Variation der Substituenten an den beiden Phenylresten des Benzaldehyd-N-phenylhydrazons sollte untersucht werden, ob die Reaktion mit 1,4-Naphthochinon hinsichtlich der Art der Produkte und Produktmengen zu beeinflussen ist. Eine *p*-Nitrogruppe am N-Phenylrest inaktivierte das Edukt. Eine Methoxygruppe führte wie bei den am N-Phenylrest nicht substituierten Hydrazonen zur Bildung der Benzindazolchinone (**275-278**). Darüber hinaus konnten jedoch die über eine 1,2-Addition cyclisierten 5-Hydroxybenzo[*g*]indazole **280-282** isoliert werden. Diese stellen Aza-Analoga der „klassischen“ 5-Hydroxyindole dar, welche über die Nenitzescu-Reaktion zugänglich sind (Schema 7.13).

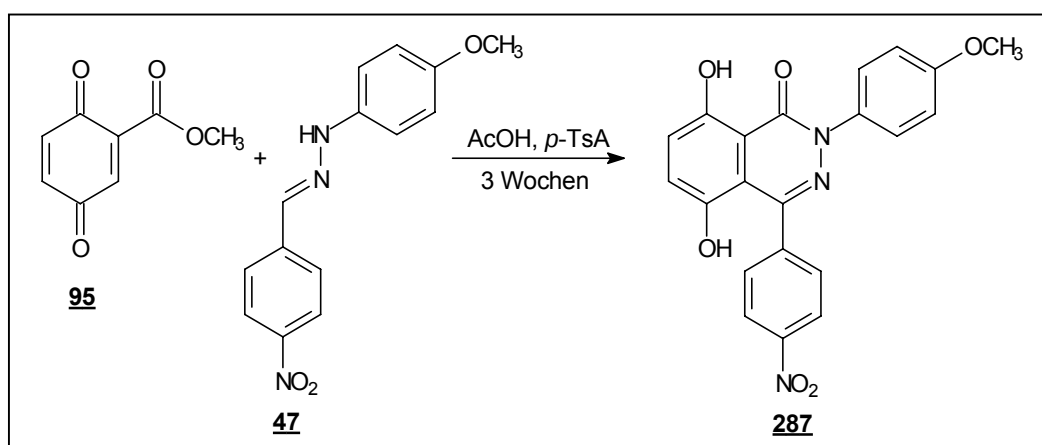


Schema 7.13: Umsetzung der 4-Methoxy-N-phenylhydrazone **44-47** mit 1,4-Naphthochinon **49**

Durch Oxidation des Hydrochinon-C-Adduktes **274** wurde ein Ringschluß zum Benzindazolchinon **276** als auch zum 5-Hydroxybenzo[g]indazols **281** nachgewiesen. Dies

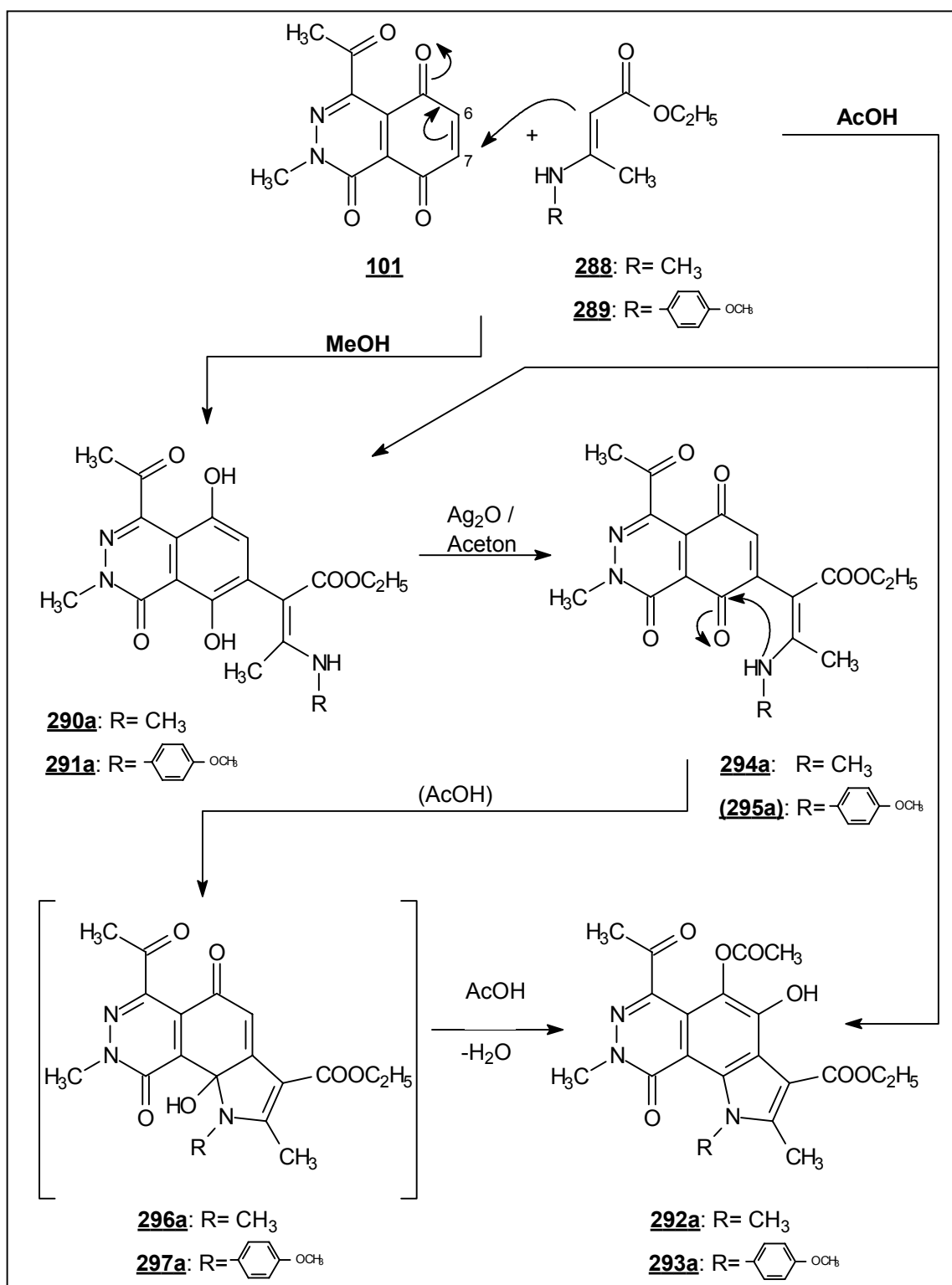
kann als Beweis für die Entstehung dieser Produkte über eine primäre Michael-Addition zum Hydrochinonaddukt mit anschließender Oxidation und nachfolgender 1,4- bzw. 1,2-Addition zu den entsprechenden Cyclisierungsprodukten angesehen werden.

12. Eine Umsetzung der Benzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazone **44-47** mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** führte zu einer Vielzahl von Produkten, die nicht getrennt wurden. Im Falle des 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazons **47** fiel nach dreiwöchiger Reaktionszeit das Phthalazinderivat **287** aus.



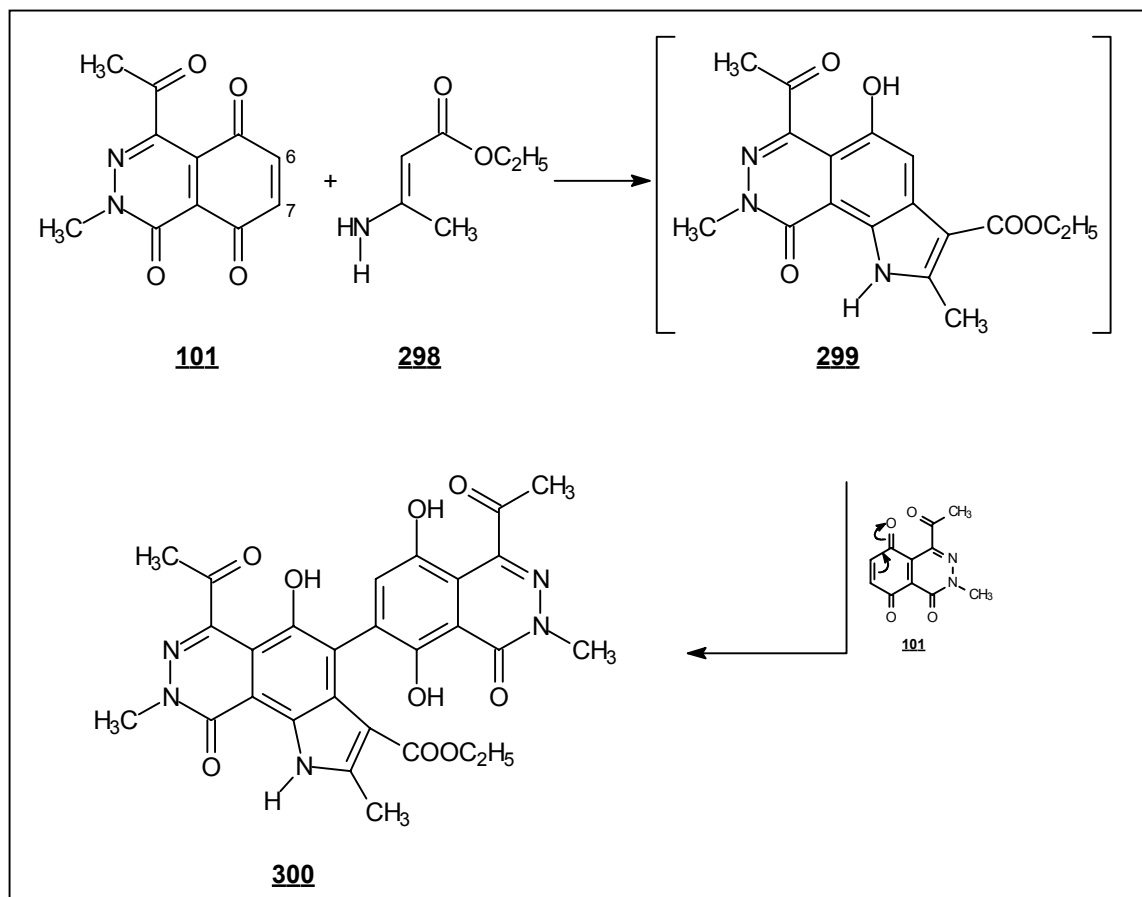
Schema 7.14: Darstellung des Phthalazins **287**

13. Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit dargestellte 4-Acetyl-2-methyl-2H-phthalazin-1,5,8-trion **101** und die Indazolchinone **251** und **252** wurden als Synthone der „klassischen“ Nenitzescu-Reaktion eingesetzt, um weitere potentielle Wirkstoffe zu synthetisieren. Da diese Chinone unsymmetrisch aufgebaut sind, war die Bildung von Isomeren möglich. Die Reaktion des Phthalazins **101** mit Methylaminocrotonsäureethylester **288** und *p*-Anisidinocrotonsäureethylester **289** in Methanol ergab die Hydrochinonaddukte **290a** bzw. **291a**. In beiden Fällen trat nur ein Isomer auf. Durch die röntgenkristallographische Untersuchung der Kristalle **291a** konnte gezeigt werden, daß der nucleophile Angriff des Enaminons an Position 7 des Chinons erfolgt war. Die Oxidation der Hydrochinonaddukte **290a** bzw. **291a** ergab die Chinonaddukte **294a** bzw. **295a**, die durch Behandlung mit Eisessig zu den 5-Acetoxy-4-hydroxypyrrolo[2,3-*f*]phthalazinen **292a** bzw. **293a** cyclisierten. Erfolgte die Umsetzung der Edukte nicht in Methanol, sondern in Eisessig, wurde ein Gemisch der Hydrochinonaddukte **290a** bzw. **291a** mit den Cyclisierungsprodukten **292a** bzw. **293a** erhalten (Schema 7.15).



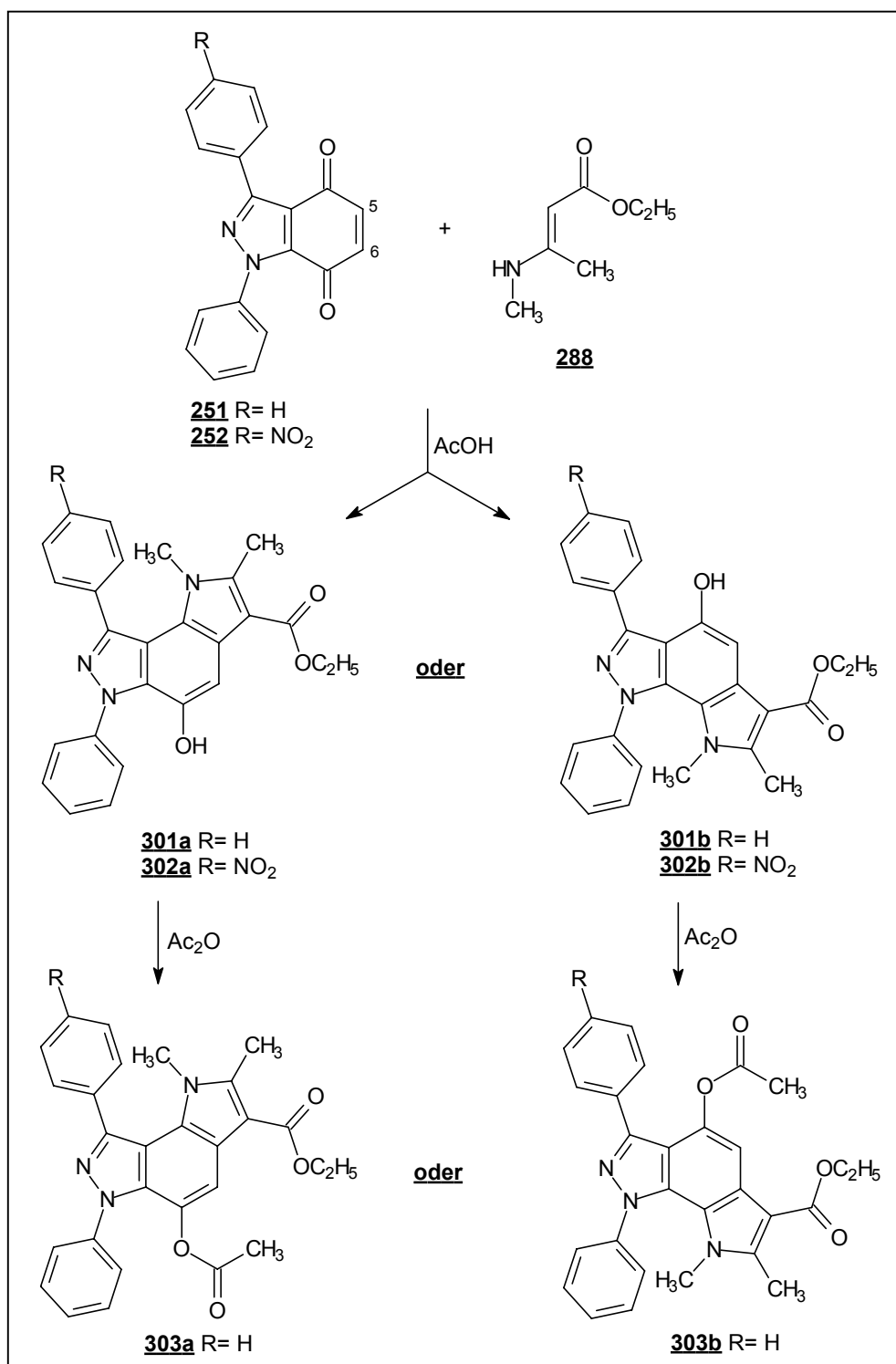
Schema 7.15: Umsetzung des Phthalazinons **101** mit den Aminocrotonsäureestern **288** und **289**

Bei der Umsetzung von **101** mit dem am Stickstoff unsubstituierten Aminocrotonsäureethylester **298** kam es durch Addition eines zweiten Chinonmoleküls an das primär entstandene Michaeladdukt zur Bildung der Verbindung **300**, die allein als Hauptprodukt isoliert werden konnte (Schema 7.16).



Schema 7.16: Umsetzung des Phthalazins **101** mit Aminocrotonsäureethylester **298**

Die Umsetzung der Indazolchinone **251** und **252** mit dem Enaminon **288** in Eisessig führte direkt zu den 5-Hydroxypyrroloindazolen **301a/b** und **302a/b**. Diese wurden durch Behandlung mit Acetanhydrid derivatisiert. Im Falle der Verbindung **302a/b** war ein geringer Anteil des anderen Isomers im ^1H -NMR-Spektrum zu beobachten. Die Isomerenfrage konnte bei diesen Substanzen nicht eindeutig geklärt werden. Durch theoretische Überlegungen und Vergleich der Additionsreaktion von Morpholin an das Indazolchinon **251**, die in der Literatur beschrieben wurde, wurde jeweils das Isomer **301a** und **302a** als Hauptprodukt angenommen.



Schema 7.17: Umsetzung der Indazolchinone **251** und **252** mit dem Enaminon **288**

14. Die Untersuchung der Substanzen auf biologische Wirksamkeit ergab in einigen Fällen eine signifikante Hemmung des Enzyms 5-Lipoxygenase (5-LOX), das als Schlüsselenzym im Lipoxygenaseweg durch die Bildung von inflammatorischen Mediatoren

eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Asthma, Psoriasis und anderen entzündlichen Erkrankungen spielt. Die mittlere Hemmkonzentrationen (IC_{50}) der Umsetzungsprodukte des 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons liegt zwischen 0.2 und 0.4 μ M. Daneben zeigte auch das 1,2-Naphthochinonderivat **229** eine gute Hemmwirkung (Abb. 7.1). Die Wirkstärke der genannten Verbindungen liegt im Bereich der besten bisher bekannten 5-Lipoxygenase-Inhibitoren. Somit stellen diese Substanzen mögliche neue Arzneistoffe dar.

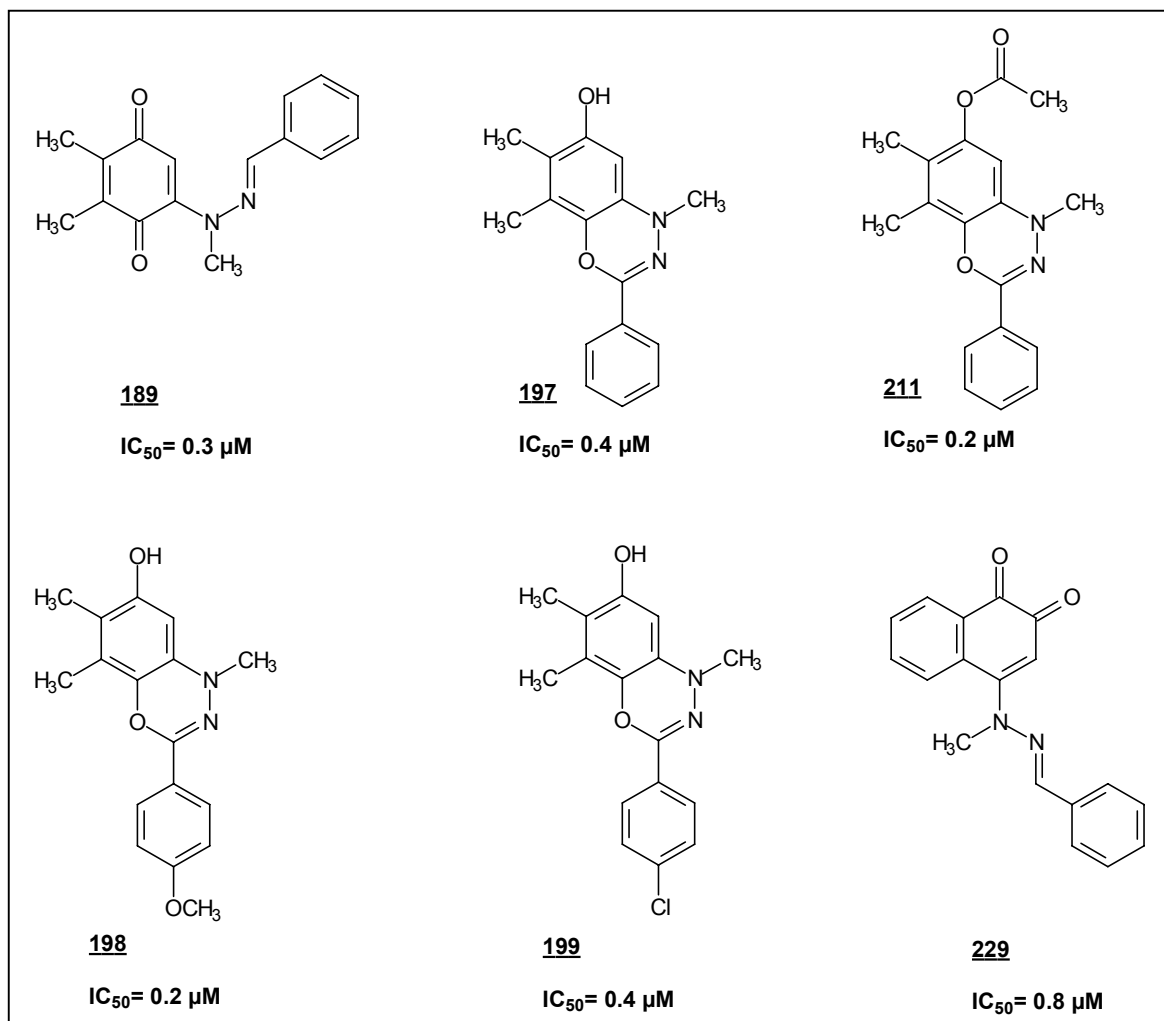


Abb. 7.1: Biologische Aktivität einiger dargestellter Verbindungen (5-LOX-Hemmung)

Für das 1,3-Dimethyl-1*H*-benzo[*f*]indazol-4,9-dion **72** konnte in Pflanzenschutz-Testungen eine gute herbizide Wirksamkeit festgestellt werden. Die Wirkung wurde aufgrund der Ähnlichkeit mit bekannten herbiziden Chinonen auf eine Hemmung der Photosynthese zurückgeführt.

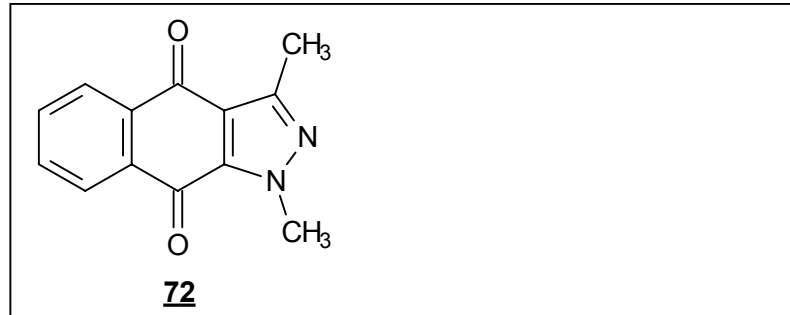


Abb. 7.2: Benzindazolchinon **72** als Herbizid

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Angaben

Folgende Geräte und Hilfsmittel wurden zur Reaktionskontrolle und Charakterisierung der Produkte verwendet:

Schmelztemperaturen:

Gallenkamp-Apparatur, unkorrigiert in °C

IR-Spektren:

Perkin-Elmer-FT 1600

Angaben in $\bar{\nu}$ (cm⁻¹), in Klammern „KBr“ (Preßling).

Massenspektren:

Finnigan 4000: Elektronenstoßionisations-Verfahren; Ionisierungsenergie: 70 eV

Varian MAT 311: Elektronenstoßionisations-Verfahren; Ionisierungsenergie: 70 eV

INCOS 50 Finnigan MAT: DCI-Verfahren; Reaktandgas: NH₃;

Verdampfungstemperatur: 200 °C.

Angaben in m/z (relative Intensität [%]).

¹H-NMR-Spektren:

200 MHz-Spektren: Bruker AC 200

300 MHz-Spektren: Varian VXR 300

Angaben der chemischen Verschiebung in ppm (δ -Skala) gegen Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard.

¹³C-NMR-Spektren:

50 MHz-Spektren: Bruker AC 200

75 MHz-Spektren: Varian VXR 300

Angaben der chemischen Verschiebung in ppm (δ -Skala) gegen Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard.

UV/Vis-Spektren:

Perkin Elmer Lambda 16

Angaben: λ [nm], ($\log \epsilon$).

Elementaranalysen:

Zentrale Einrichtung der Chemie/Pharmazie „Mikroanalyse“ der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Industriestraße 10, 96317 Kronach.

Angaben in %.

ESR-Spektren:

Bruker ESP-300E, TM1-Cavity

Versuchsbedingungen:	Temperatur:	20°C
	Lösungsmittel:	DMSO bzw. CHCl_3
	Suparil-Quarzröhrchen	4 mm $\varnothing$
Simulationssoftware :	Win-Sim	

Dünnschichtchromatographie:

DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck 5554)

Laufhöhe: 7.5 cm, Fließmittel in Klammern

Detektion: UV-Löschung bei 254 nm.

Säulenchromatographie:

Sorbens Kieselgel (Korngröße 0.063-0.2 mm)

Fließmittel angegeben.

8.2 Verzeichnis der Abkürzungen

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Acetanhydrid

AcOH	Essigsäure
aliphat.	aliphatisch(e)
arom.	aromatisch(e)
Ber.	berechnet
br	breit
d	Dublett (NMR), Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Doppeldublett, Dublett eines Dubletts
ddd	Dublett eines Doppeldubletts
DMSO	Dimethylsulfoxid
dq	Dublett eines Quadrupletts
dt	Dublett eines Triplets
d. Th.	der Theorie
ESR	Elektronen-Spin-Resonanz
Et ₂ O	Diethylether
FM	Fließmittel
Gef.	gefunden
h	Stunde(n),
H	Proton (NMR)
HOAc	Essigsäure
Hz	Hertz
Int.	Intensität bzw. Integration (NMR)
i. Vak.	im Vakuum
i. Vgl.	im Vergleich
<i>J</i>	Betrag der Kopplungskonstanten
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
m	Multiplett (NMR), mittel (IR)
md	Multiplett eines Dubletts
MeOH	Methanol
min	Minuten
mt	Multiplett eines Triplets
M ⁺	Molekülion
NOE	Kern-Overhauser-Effekt

Ox.	Oxidation
ppm	parts per million
<i>p</i> -TsA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quadruplett
qd	Quadruplett eines Dubletts
Red.	Reduktion
RT	Raumtemperatur
R _f	Retentionsfaktor, relative Wanderungsgeschwindigkeit
s	Singulett (NMR), stark (IR)
s.	siehe
sc	säulenchromatographisch
Schmp.	Schmelzpunkt
sh	Schulter
t	Triplett
td	Triplett eines Dubletts
verd.	verdünnt
vs	sehr stark
w	schwach

8.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Darstellung der 4-Methoxyphenylhydrazone (In Anlehnung an Lit.¹⁴⁷)

8.75 g (0.05 mol) 4-Methoxyphenylhydrazin-HCl werden in 100 ml Wasser suspendiert, 2.20 g (0.055 mol) NaOH in 30 ml Wasser langsam unter Rühren hinzugefügt und die Mischung erwärmt, bis eine klare Lösung entsteht. Nach dem Abkühlen wird der kristalline Rückstand abfiltriert, in 150 ml Ether suspendiert und langsam 0.054 mol des Aldehyds hinzugetropft. Die Mischung wird unter Argonbegasung gerührt, anschließend auf ein Drittel des Volumens eingeeengt und im Eisschrank zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

AAV 2: *Acetylierung der Hydrochinone*

Die angegebene Menge Hydrochinon wird in 10 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 1 Tropfen Pyridin gerührt. Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung in 50 ml Eiswasser gegossen und 30 min gerührt. Die Kristalle werden abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

AAV 3: *Darstellung der Benzoxadiazinderivate*

Die angegebene Menge Chinonaddukt wird 50 ml Methanol oder Isopropanol gelöst und unter Rückfluß erhitzt, bis die anfangs violette Lösung sich gelblich färbt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrfach mit Petrolether (60-80) ausgekocht. Man erhält weiße bis gelbe watteartige Kristalle.

AAV 4: *Darstellung der Mannichbasen*

Methode A: 1 mmol Benzoxadiazin wird in 30 ml Dioxan abs. gelöst und mit 15 Tropfen Eisessig p.a. und 3 ml (21.8 mmol) Bis-(dimethylamino)-methan **209** 40 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel Toluol / Methanol 90:10) aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man gelbe Kristalle.

Methode B: 3 mmol Benzoxadiazin wird in 40 ml Dioxan abs. gelöst und mit 15 Tropfen Eisessig p.a. und 0.78 g (6 mmol) 1,3,5-Trimethyl-hexahydro-1,3,5-triazin **210** 40 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel Toluol / Methanol 90:10) aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man gelbe Kristalle.

AAV 5: *Darstellung der 1,2-Naphthochinonaddukte*

Die angegebene Menge 1,2-Naphthochinon wird in 10 ml Diethylether (dest., trocken) suspendiert. Unter Argonbegasung wird das in 3 ml Diethylether gelöste Hydrazon langsam hinzuge tropft. Der Ansatz wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 1 h im Eisfach aufbewahrt. Nach Abfiltrieren der Kristalle wird getrocknet und aus Toluol umkristallisiert.

AAV 6: Darstellung der Phenazinderivate

Die angegebene Menge *o*-Chinon wird in 20 ml absolutem Ethanol erhitzt und dabei mit *o*-Phenylendiamin, das zuvor in wenig Ethanol gelöst wurde, versetzt. Der Ansatz wird unter Reflux erhitzt, bis die Ausgangssubstanzen vollständig umgesetzt sind (DC-Kontrolle). Man lässt abkühlen und filtriert den gelben Niederschlag ab. Umkristallisieren aus Ethanol.

AAV 7: *Oxidation der Hydrochinonaddukte*

Die angegebene Menge Hydrochinonaddukt wird in 100 ml Aceton (dest., trocken) gelöst und mit der betreffenden Menge neutralem Silber(I)oxid (AAV 8) und 2 g Natriumsulfat (wasserfrei) unter Argonatmosphäre gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird abgesaugt und der Rückstand mit 100 ml Dichlormethan ausgelaugt. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum bei Raumtemperatur zur Trockene eingeeengt und der Rückstand aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 8: *Darstellung neutrales Silber(I)oxid*

34 g Silbernitrat werden in 2 l demineralisiertem Wasser gelöst. Unter starkem Rühren werden 11.2 g KOH (gelöst in 100 ml Wasser) langsam zugetropft und ½ h gerührt. Anschließend wird abfiltriert, der Rückstand mit 1 l Wasser gewaschen und bei 80 °C getrocknet.

AAV 9: *Umsetzung der Phenylhydrazone mit Chinonen*

Methode A: 10 mmol Phenylhydrazon werden in 10 ml Dioxan abs. suspendiert, 10 mmol Chinon und 0.18 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure hinzugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach der angegebenen Zeit wird filtriert und der Niederschlag gemäß der Vorschrift aufgearbeitet.

Methode B: siehe A, Reaktionsmedium: Eisesig p.a..

8.4 Darstellung von Ausgangssubstanzen

Acetaldehydmethylhydrazon (**31**), nach Lit.¹³⁹

Acetaldehydphenylhydrazon (**39**), nach Lit.¹⁴⁰

2-Acetyl-1,4-naphthochinon (**1**), nach Lit.^{16,52}

Anisaldehydmethylhydrazon (**33**) nach Lit.¹⁴¹

Anisaldehydphenylhydrazon (**41**), nach Lit.¹⁴²

Benzaldehydbenzylhydrazon (**38**) (Hydrochlorid), nach Lit.¹⁴³

Benzaldehyddimethylhydrazon (**30**), nach Lit.¹⁴⁴

Benzaldehydmethylhydrazon (**32**), nach Lit.^{145,146}

Benzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon (**44**), nach Lit.¹⁴⁷

Benzaldehyd-4-nitrophenylhydrazon (**48**), nach Lit.¹⁴⁸

Benzaldehydphenylhydrazon (**40**), nach Lit.³⁸

4-Chlorbenzaldehydmethylhydrazon (**34**), nach Lit.¹⁴⁹

2,3-Dichlor-1,4-benzochinon (**204**), nach Lit.¹⁵⁰

Dimethylhydrazonopropan-2-on (**29**), nach Lit.¹⁵¹

Ethyl 2-benzylhydrazonoacetat (**27**), nach Lit.³⁷

Formaldehyd-N,N-dimethylhydrazon (**28**), nach Lit.¹⁵²

1-Methylhydrazonopropan-2-on (**23**), nach Lit.³⁶

4-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon (**35**), nach Lit.¹⁵³

4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon (**43**), nach Lit.¹⁵⁴

Zimtaldehydmethylhydrazon (**37**), nach Lit.¹⁵⁵

¹³⁹ E. Müller, W. Rundel, *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1065-1071

¹⁴⁰ E. G. Laws, N. V. Sidgwick, *J. Chem. Soc.* **1911**, 99, 2085-2093

¹⁴¹ W. Sucrow, M. Slopianka, A. Neophytou, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 2143-2155

¹⁴² Rudolph, *Liebigs Ann. Chem.* **1888**, 248, 103

¹⁴³ T. J. Schwan, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 547-549

¹⁴⁴ H. Mc Nab, I. Stobie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1982**, 1845-1853

¹⁴⁵ D. Todd, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1353-1355

¹⁴⁶ R. H. Wiley, G. Irick, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1925-1928

¹⁴⁷ H. Yamamoto, M. Nakao, A. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 647-653

¹⁴⁸ E. Hyde, *Chem. Ber.* **1813**, 32, 1810-1818

¹⁴⁹ W. Sucrow, C. Mentzel, M. Slopianka, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 450-459

¹⁵⁰ B. Eistert et al., *Chem. Ber.* **1975**, 108, 693-699 und dort zitierte Literatur

¹⁵¹ H. Lerche, T. Severin, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 1195-1209

¹⁵² Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, S. Ohara, T. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 129-135

¹⁵³ O. L. Brady, G. P. Mc Hugh, *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 1648-1652

¹⁵⁴ Pickel, *Liebigs Ann. Chem.* **1886**, 232

¹⁵⁵ B. T. Gillis, M. P. La Montagne, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 762-766

8.5 Versuchsvorschriften und Substanzcharakterisierungen

2,5-Dimethoxybenzaldehydmethylhydrazon (36)

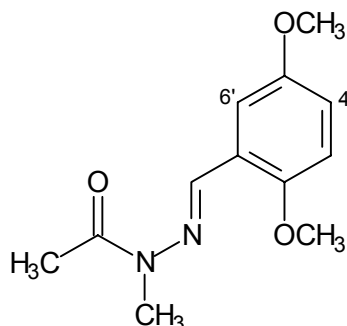
(Charakterisierung als Acetylderivat)

Darstellung:

4.61 g (0.10 mol) Methylhydrazin werden langsam zu 16.60 g (0.10 mol) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd in 100 ml Diethylether getropft. Nach Zugabe von 5 g Magnesiumsulfat (wasserfrei) wird die Lösung 3 h unter Rückfluß gekocht. Der Rückstand wird abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Durch Kugelrohrdestillation (235°C, 23 mbar) wird das schwach gelbe Öl gereinigt. Man erhält weiße Kristalle (16.50 g, 70% d. Th.). Aufgrund der Instabilität wurde für die Analysen eine Probe 30 min in Acetanhydrid gerührt. Die Lösung wurde auf Eiswasser gegossen und das kristalline Acetylderivat aus Ethanol umkristallisiert. Farblose bis leicht gelbliche Nadeln.

Schmp.: 89 °C

R_f-Wert: 0.44 (Dichlormethan / Ethylacetat 9:1)



Massenspektrum (70 eV):

m/z : 236 (10) [M]⁺⁺; 193 (3); 178 (4); 163 (100); 148 (34); 135 (11); 121 (9); 107 (7); 91 (11); 77 (20); 43 (91).

IR-Spektrum (KBr):

3065 m, 3038 m	=CH-Val.
2997 m, 2922 m, 2836 s	CH-Val.
1666 vs	C=O-Val.
1617 s, 1594 vs, 1571 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.03	s	1 H	N=CH
7.46	d	1 H	6'-H, ⁴ J _(6'/4') = 2.7 Hz
6.95-6.84	„m“	2 H	3'-H, 4'-H
3.85	s	3 H	OCH ₃
3.82	s	3 H	OCH ₃
3.36	s	3 H	NCH ₃
2.46	s	3 H	COCH ₃

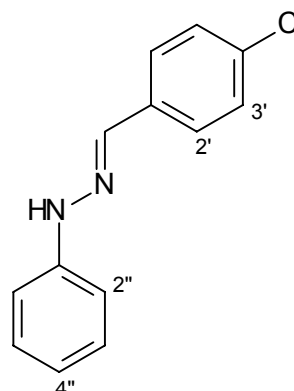
C₁₂H₁₆N₂O₃ (M_r = 236.27 g/mol)

Ber.: C: 61.00% H: 6.83% N: 11.86%

Gef.: C: 61.19% H: 6.84% N: 11.81%

4-Chlorbenzaldehydphenylhydrazon (42)Darstellung:

10.80 g (0.10 mol) Phenylhydrazin werden langsam unter Rühren zu einer Lösung von 14.10 g (0.10 mol) *p*-Chlorbenzaldehyd in 200 ml Ethanol getropft und 1 h gerührt. Der Reaktionsansatz wird im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht, die abgeschiedenen Kristalle abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 17.60 g (76 % d. Th.)Schmp.: 106 °CR_f-Wert: 0.89 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)Massenspektrum (70 eV):

m/z : 230 (40), [M]⁺⁺; 194(2); 167 (3); 137 (16); 111 (15); 92 (100); 75 (28); 65 (77); 51 (24); 40 (21).

IR-Spektrum (KBr):

3311 m	NH-Val.
3053 w	=CH-Val.
2967 w	CH-Val.
1598 vs, 1560 m, 1518 s	C=N-Val., C=C-Val.

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
10.45	s	1 H	NH (austauschbar)
7.84	s	1 H	N=CH
7.70-7.63	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.47-7.40	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.27-7.05	m	4 H	2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H
6.80-6.72	m	1 H	4''-H

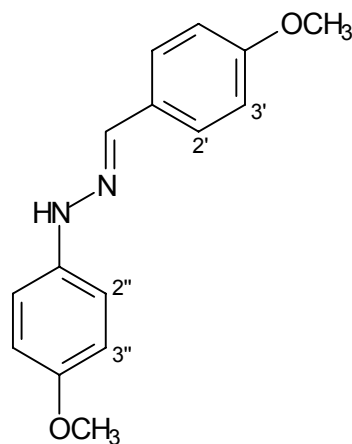
C₁₃H₁₁N₂Cl (M_r = 230.69 g/mol)

Ber.: C: 67.68% H: 4.81% N: 12.14%

Gef.: C: 67.68% H: 4.84% N: 12.14%

4-Methoxybenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon (45)Darstellung:

Nach AAV 1 unter Verwendung von 7.38 g (0.054 mol) Anisaldehyd. Die Mischung wird unter Argonbegasung 3 h gerührt, anschließend auf ein Drittel eingeeengt und im Eisschrank zur Kristallisation gebracht. Umkristallisieren aus Ethanol. Farblose bis leicht gelbliche Nadeln.

Ausbeute: 10.60 g (83% d. Th.)Schmp.: 102 °C

R_f-Wert: 0.67 (Toluol / Methanol 9:1)

Massenspektrum (70 eV):

m/z : 256 (50) [M]⁺; 241 (3); 212 (2); 149 (3); 133 (20); 123 (100); 108 (33); 95 (28); 77 (23); 64 (11); 52 (10); 41 (12).

IR-Spektrum (KBr):

3309 s	NH-Val.
3057 m, 3032 m, 3007 m	=CH-Val.
2955 m, 2925 m, 2901 m	CH-Val.
1607 s, 1519 s, 1504 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9.91	s	1 H	NH (austauschbar)
7.76	s	1 H	N=CH
7.57-7.53	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA'BB')
7.00-6.92	m	4 H	3'-H, 5'-H und 3''-H, 5''-H* 2 (AA'BB')
6.86-6.80	m	2 H	2''-H, 6''-H* (AA'BB')
3.77	s	3 H	OCH ₃
3.68	s	3 H	OCH ₃

* Signale können vertauscht sein.

C₁₅H₁₆N₂O₂ (M_r = 256.30 g/mol)

Ber.:	C: 70.29%	H: 6.29%	N: 10.93%
Gef.:	C: 70.27%	H: 6.32%	N: 11.08%

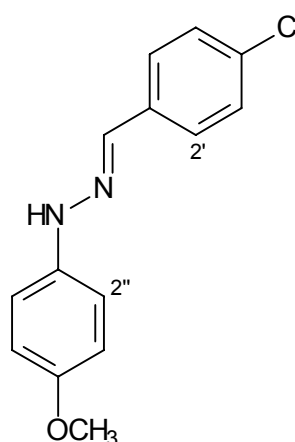
4-Chlorbenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon (46)**Darstellung:**

Nach AAV 1 unter Verwendung von 7.59 g (0.054 mol) 4-Chlorbenzaldehyd. Die Mischung wird unter Argonbegasung 3 h gerührt, anschließend zur Trockene eingeeengt und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose bis leicht gelbliche Blättchen.

Ausbeute: 5.20 g (37% d. Th.)

Schmp.: 126 °C

R_f-Wert: 0.66 (Toluol / Methanol 95:5)

**Massenspektrum (70 eV):**

m/z : 260 (35, M⁺); 245 (6); 130 (2); 139 (8); 138 (22); 136 (28); 121 (100); 107 (40); 95 (28); 80 (27); 75 (37); 62 (20); 50 (32).

IR-Spektrum (KBr):

3295 s	NH-Val.
3050 w, 3002 w	=CH-Val.
2951 w	CH-Val.
1616 w, 1596 m, 1584 m, 1559 m, 1523 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
10.25	s	1 H	NH (austauschbar)
7.78	s	1 H	N=CH
7.65-7.61	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.43-7.39	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.04-6.99	m	2 H	3''-H, 5''-H* (<u>AA'</u> BB')
6.86-6.82	m	2 H	2''-H, 6''-H* (AA' <u>BB'</u>)
3.69	s	3 H	CH ₃

* Signale können vertauscht sein.

C₁₄H₁₃ClN₂O (M_r = 260.72 g/mol)

Ber.: C: 64.50% H: 5.03% N: 10.74%

Gef.: C: 64.41% H: 4.96% N: 10.67%

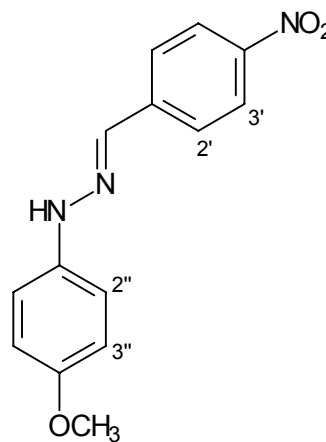
4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon (47)Darstellung:

Nach AAV 1. Die freie Base (4-Methoxyphenylhydrazin) wird in 30 ml Ethanol suspendiert und langsam zu einer Lösung von 8.25 g (0.054 mol) 4-Nitrobenzaldehyd in 100 ml Ethanol 70% gegeben. Die Mischung wird unter Argonbegasung 1 h gerührt, anschließend im Eisfach zur Kristallisation gebracht und aus Ethanol umkristallisiert. Rote Kristalle.

Ausbeute: 12.2 (83% d. Th.)

Schmp.: 162 °C

R_f-Wert: 0.75 (Toluol / Methanol 95:5)



Massenspektrum (70 eV):

m/z : 271 (20) $[M]^{++}$; 256 (2); 225 (1); 210 (1); 181 (1); 135 (9); 123 (100); 108 (20); 103 (9); 95 (45); 92 (15); 80 (28); 77 (23); 65 (21); 52 (23); 41 (28).

IR-Spektrum (KBr):

3284 m	NH-Val.
3008 w	=CH-Val.
2964 w, 2838 w	CH-Val.
1594 s, 1562 vs, 1531 vs, 1502 vs	C=C-Val., C=N-Val.

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
10.77	s	1 H	NH (austauschbar)
8.23-8.19	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.86-7.81	m	3 H	N=CH, 2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.12-7.08	m	2 H	3''-H, 5''-H* (<u>AA'</u> BB')
6.91-6.86	m	2 H	2''-H, 6''-H* (AA' <u>BB'</u>)
3.71	s	3 H	OCH ₃

* Signale können vertauscht sein.

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.23-8.19	m	2 H	3'-H, 5'-H
7.85	s	1 H	NH (br., austauschbar)
7.78-7.71	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.66	s	1 H	N=CH
7.14-7.06	m	2 H	3''-H, 5''-H*
6.93-6.85	m	2 H	2''-H, 6''-H*
3.80	s	3 H	N-CH ₃

C₁₄H₁₃N₃O₃ (M_r = 271.27 g/mol)

Ber.:	C: 61.99%	H: 4.83%	N: 15.49%
Gef.:	C: 62.02%	H: 4.83%	N: 15.47%

2-Acetyl-3-(dimethylhydrazonomethyl)-1,4-naphthochinon (57)

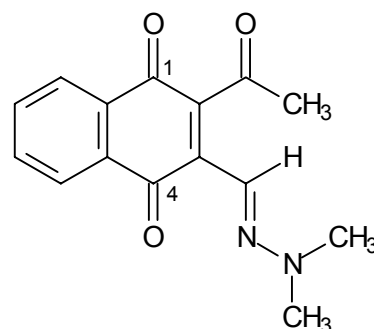
Darstellung:

0.20 g (1.0 mmol) 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** wird in 5 ml Methanol (dest., trocken) gelöst und 0.12 g (1.7 mmol) Formaldehyd-N,N-dimethylhydrazon **28** langsam zugetropft. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Eisfach zur Kristallisation gebracht. Die violetten Kristalle wurden abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.02 g (7.5% d. Th.)

Schmp.: 148 °C

R_f-Wert: 0.27 (Cyclohexan / Ethylacetat 50:50)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 270 (1) $[M]^{++}$; 227 (3) $[M - CH_3CO]^+$; 212 (2); 182 (1); 157 (1); 127 (2); 101 (1); 58 (44), 43 (100) $[CH_3CO]^+$.

IR-Spektrum (KBr):

3068 w	=CH-Val.
2924 w	CH-Val.
1699 s	C=O-Val. (COCH ₃)
1666 vs	C=O-Val.
1620 s, 1590 s, 1498 vs	C=C-Val., C=N-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.12-8.05	m	2 H	5-H, 8-H
7.78-7.68	m	2 H	6-H, 7-H
7.18	s	1 H	N=CH
3.20	s	6 H	CH ₃
2.48	s	3 H	COCH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

$$\lambda (\log \epsilon) = 307 (4.51), 506 (4.18) \text{ nm}$$

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M_r = 270.28 \text{ g/mol}$)	Ber.:	C: 66.66%	H: 5.22%	N: 10.36%
	Gef.:	C: 66.74%	H: 5.33%	N: 9.97%

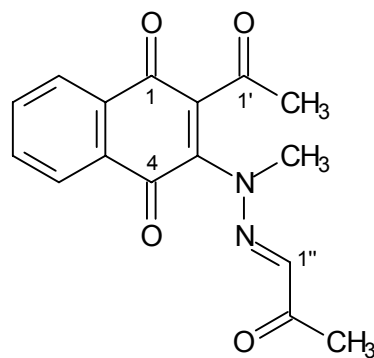
2-Acetyl-3-[N-methyl-N'-(2-oxopropyliden)-hydrazino]-1,4-naphthochinon (63)Darstellung:

2.34 g (12 mmol) 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** werden in 10 ml Toluol gelöst, zu einer Lösung von 0.91 g (9 mmol) Methylhydrazonopropanon **23** in 10 ml Toluol getropft und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 min wird der gelbe Niederschlag (2-Acetyl-naphthalin-1,4-diol **52**) abgesaugt und die Mutterlauge nach 12 h Reaktionszeit i. Vak. bei Raumtemperatur zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit einer Mischung aus Cyclohexan / Ethylacetat (2ml / 2ml) angerieben und die ungelösten Kristalle abfiltriert. Orange Kristalle nach Umkristallisieren aus Toluol.

Ausbeute: 0.73 g (27% d. Th.)

Schmp.: 124 °C

R_f-Wert: 0.33 (Cyclohexan / Ethylacetat 50:50)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 298 (1) $[\text{M}]^{+}$; 256 (18) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^{+}$; 228 (16) $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_4\text{NO}]^{+}$; 213 (7); 186 (18); 158 (2); 129 (3); 105 (3); 76 (10); 43 (100) $[\text{CH}_3\text{CO}]^{+}$.

IR-Spektrum (KBr):

3067 w, 3008 w	=CH-Val.
2974 w, 2919 w	CH-Val.
1712 vs	C=O-Val. (COCH_3)
1673 vs	C=O-Val.
1629 vs, 1595 vs, 1572 vs	C=C-Val., C=N-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.15-8.07	m	2 H	5-H, 8-H
7.87-7.74	m	2 H	6-H, 7-H
7.08	s	1 H	N=CH
3.43	s	3 H	N-CH ₃
2.57	s	3 H	CH ₃
2.33	s	3 H	CH ₃ (Hydrazonteil)

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
198.85	q	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C-1'} \\ \text{C-2''} \\ \text{C-4} \\ \text{C-1} \end{array} \right.$	² J _{C,H} = 6
196.59	q		² J _{C,H} = 6
182.66	d		³ J _{C,H} = 5
181.95	d		³ J _{C,H} = 4
146.03	s	C-3	
136.56	d	N=CH	¹ J _{C,H} = 168
134.77	dd	C-7 bzw. C-6	¹ J _{C,H} = 164, ³ J _{C,H} = 8
133.96	d	C-6 bzw. C-7	¹ J _{C,H} = 165, ³ J _{C,H} = 8
133.10	s	C-4a bzw. C-8a	
131.16	q	C-2	³ J _{C,H} = 6 Hz
131.02	s	C-4a bzw. C-8a	
126.73	md	C-5 bzw. C-8	¹ J _{C,H} = 167
126.18	md	C-8 bzw. C-5	¹ J _{C,H} = 164
38.66	q	N-CH ₃	¹ J _{C,H} = 142
32.62	q	C-2'	¹ J _{C,H} = 128
25.35	q	C-3''	¹ J _{C,H} = 128

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 298 (4.57), 439 (4.03) nm

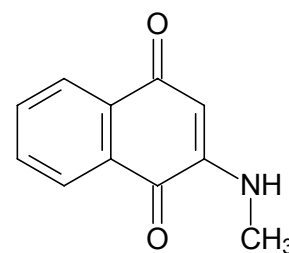
C₁₆H₁₄N₂O₄ (M_r = 298.29 g/mol)

Ber.: C: 64.42% H: 4.73% N: 9.39%

Gef.: C: 64.47% H: 4.60% N: 9.36%

2-Methylamino-1,4-naphthochinon (66)Darstellung:

- A) Siehe Darstellung **137**. Der Reaktionsansatz wird abweichend 2 h gerührt und erst dann säulenchromatographisch aufgearbeitet. Die rote Produktfraktion wird aus Ethanol umkristallisiert.
- B) Die Mutterlauge von **144** wird zur Trockene einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel Dichlormethan / Ethylacetat 90:10) aufgearbeitet. Orange Kristalle aus Ethanol.
- C) Darstellung der Vergleichssubstanz nach Lit.¹⁵⁶.

Ausbeute : 0.21 g (33% d.Th.)Schmp. : 231 °C (234 °C nach Lit.¹⁵⁶)R_f-Wert: 0.24 (Dichlormethan / Ethylacetat 95:5)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 187 (100) [M]⁺; 172 (18) [M - CH₃]⁺; 159 (12); 146 (16); 130 (37); 116 (9); 105 (45); 89 (40); 82 (91); 76 (64); 68 (10); 63 (14); 54 (21); 50 (41); 42 (20); 30 (31).

IR-Spektrum (KBr):

3320 s (br)	NH-Val.
3065 m	=CH-Val.
2926 m	CH-Val.
1680 s	C=O-Val.
1605 vs, 1567 vs, 1500 vs	C=C-Val.

¹⁵⁶ S. Engel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**, 121

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.13-8.02	m	2 H	5-H, 8-H
7.79-7.58	m	2 H	6-H, 7-H
5.94 (br)	s	1 H	NH (austauschbar)
5.73	s	1 H	3-H
2.94	d	3 H	CH ₃ , ³ J= 5.6 Hz (nach D ₂ O-Zugabe: s)

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 269 (4.56), 325 (3.46), 441 (3.51) nm.

C₁₁H₉NO₂ (M_r = 187.19 g/mol)

Ber.: C: 70.58% H: 4.85% N: 7.48%

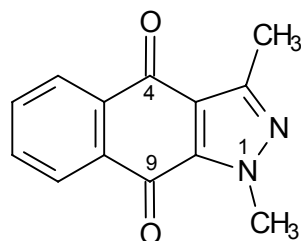
Gef.: C: 70.64% H: 5.11% N: 7.36%

1,3-Dimethyl-1*H*-benzo[*f*]indazol-4,9-dion (72)Darstellung:

- A: 0.09 g (0.30 mmol) **63** wird in Methanol / Eisessig (9 ml +1 ml) gerührt. Nach 5 h wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält weiße watteartige Nadeln.
- B: Wie A: mit 0.10 g (0.30 mmol) **76**.
- C: 0.20 g (2.20 mmol) Acetaldehydimethylhydrazon **31** wird unter Rühren zu einer Lösung von 0.48 g (2.40 mmol) 2-Acetylnaphthochinon **1** in 5 ml Methanol p. a. getropft. Nach 20 min wird der Niederschlag abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.067 g (A und B) (98% d. Th.)

Schmp.: 156 °C (158-159°C nach Lit.⁵⁷)



R_f-Wert: 0.78 (Cyclohexan / Ethylacetat 80:20)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 226 (100) [M]⁺⁺; 197 (11) [M- CH₂NH]⁺⁺; 169 (8); 158 (14); 129 (44); 102 (46); 76 (73); 50 (54); 43 (22).

IR-Spektrum (KBr):

3074 w, 3032 w	=CH-Val.
2953 w	CH-Val.
1678 vs	C=O-Val.
1591 m	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.25-8.16	m	2 H	5-H, 8-H
7.82-7.69	m	2 H	6-H, 7-H
4.27	s	3 H	N-CH ₃
2.62	s	3 H	CH ₃

^{13}C -NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
179.90	d	C-4 bzw. C-9	$^3J_{\text{C,H}} = 4$
176.09	d	C-9 bzw. C-4	$^3J_{\text{C,H}} = 4$
155.45	s	C-9a	
148.99	s	C-3	$^2J_{\text{C,H}} = 7$
137.74	q	C-4a	$^3J_{\text{C,H}} = 2$
134.18	md	C-6 bzw. C-7	$^1J_{\text{C,H}} = 159$
133.23	md	C-7 bzw. C-6	$^1J_{\text{C,H}} = 161$
133.10	m	C-8a	
126.67	md	C-5 und C-8	$^1J_{\text{C,H}} = 159$
119.66	q	C-3a	$^3J_{\text{C,H}} = 3$
38.69	q	N-CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 142$
12.87	q	CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 129$

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 248 (5.69), 266 (4.25), 275 (4.30), 329 (3.89) nm

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M_r = 226.23$ g/mol)

Ber.: C: 69.02% H: 4.46% N: 12.38%

Gef.: C: 68.88% H: 4.47% N: 12.43%

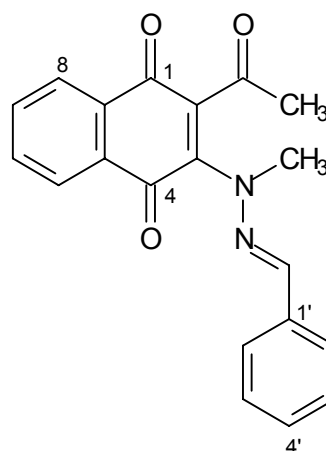
2-Acetyl-3-(N'-benzyliden-N-methylhydrazino)-1,4-naphthochinon (76)**Darstellung:**

0.20 g (1.0 mmol) 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **1** wird in 5 ml Methanol suspendiert. Eine Lösung von 0.23 g (1.7 mmol) Benzaldehydmethylhydrazon **32** in 3 ml Methanol wird hinzuge tropft und die Mischung bei Raumtemperatur 20 min gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man rote Kristalle.

Ausbeute: 0.25 g (75% d. Th.)

Schmp.: 172 °C

R_f-Wert: 0.47 (Cyclohexan / Ethylacetat 50:50)

**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 332 (3) [M]⁺; 317 (1) [M- CH₃]⁺; 289 (25) [M- CH₃CO]⁺; 261 (1); 228 (11) [M- C₇H₆N]⁺; 213 (7); 186 (30); 158 (6); 129 (11); 105 (34); 77 (65) [C₆H₅]⁺; 43 (100) [CH₃CO]⁺.

IR-Spektrum (KBr):

3060	w	=CH-Val.
2923	w	CH-Val.
1700	s	C=O-Val. (COCH ₃)
1689 m, 1674 m		C=O-Val.
1617 m, 1595 s, 1561 vs		C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.11-8.04	m	2 H	5-H, 8-H
7.81-7.67	m	3 H	6-H, 7-H, N=CH
7.63-7.57	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.47-7.37	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
3.63	s	3 H	N-CH ₃
2.53	s	3 H	COCH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
200.56	q	COCH ₃	² J _{C,H} = 6
183.03	d	C-1 bzw. C-4	³ J _{C,H} = 5
182.32	d	C-4 bzw. C-1	¹ J _{C,H} = 4
146.19	s	C-3	
140.94	d	N=CH	¹ J _{C,H} = 160
134.37	dd	C-6 bzw. C-7	¹ J _{C,H} = 164, ³ J _{C,H} = 8
133.99	m	C-2	
133.10	dd	C-7 bzw. C-6	¹ J _{C,H} = 164, ³ J _{C,H} = 8
131.60	s	C-4a bzw. C-8a	
131.51	s	C-8a bzw. C-4a	
129.90	md	C-2'/C3'/C4' *	¹ J _{C,H} = 160
128.77	md	C-2'/C3'/C4' *	¹ J _{C,H} = 161
128.13	s	C-1'	
127.44	md	C-2'/C3'/C4' *	¹ J _{C,H} = 162
126.45	md	C-5 bzw. C-8	
125.74	md	C-8 bzw. C-5	
37.68	q	N-CH ₃	¹ J _{C,H} = 141
32.64	q	COCH ₃	¹ J _{C,H} = 128

*Signale können nicht eindeutig zugeordnet werden.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):
 λ (log ϵ) = 312 (4.31), 491 (3.79) nm
C₂₀H₁₆N₂O₃ (M_r = 332.35 g/mol)

Ber.: C: 72.28% H: 4.85% N: 8.43%

Gef.: C: 71.82% H: 4.79% N: 8.53%

1-[(2-Acetyl-3,6-dihydroxyphenyl)-methylhydrazono]-propan-2-on (80)Darstellung:

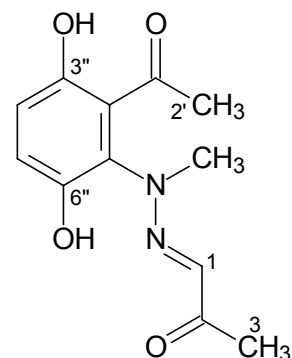
0.50 g (3.3 mmol) 2-Acetyl-1,4-benzochinon **79** wird unter Argonatmosphäre in 5 ml Toluol gelöst, langsam zu einer Lösung von 0.33 g (3.3 mmol) Methylhydrazonopropanon **23** in 10 ml Toluol getropft und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert. Gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.53 g (64% d. Th.)Schmp.: 137-140 °CR_f-Wert: 0.35 (Dichlormethan / Ethylacetat 80:20)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 250 (3) [M]⁺⁺; 208 (1) [M- C₂H₂O]⁺⁺; 207 (1) [M- CH₃CO]⁺; 180 (26) [M- C₃H₄NO]⁺; 162 (16); 152 (5) [M- 98]⁺; 136 (13); 106 (5); 82 (9); 55 (16); 43 (100) [CH₃CO]⁺.

IR-Spektrum (KBr):

3356 s	OH-Val.
3055 w	=CH-Val.
1687 s	C=O-Val.
1640 vs	C=O-Val.
1583 m, 1558 m, 1529 vs	C=C-Val., C=N-Val.



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9.48-9.47	s	2 H	OH (austauschbar)
6.88-6.70	m	3 H	4''-H, 5''-H, N=CH
3.19	s	3 H	N-CH ₃
2.38	s	3 H	CH ₃ (2')*
2.11	s	3H	CH ₃ (3)*

* Zuordnung kann vertauscht sein.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7.12	d	1 H	4''-H bzw. 5''-H (<u>AB</u>), ³ J _(4'',5'') = 9.1 Hz
6.90	d	1 H	5''-H bzw. 4''-H (<u>AB</u>), ³ J _(5'',4'') = 9.1 Hz
6.74	s	1 H	N=CH
3.50	s	3 H	N-CH ₃
2.36	s	3 H	CH ₃
2.33	s	3 H	CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl₃):

δ (ppm): 203.40, 198.47, 155.63, 143.96, 131.57, 125.12, 118.89, 117.82, 42.37, 30.04, 24.47.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 258 (4.05), 289 (4.18), 367 (3.91) nm

C₁₂H₁₄N₂O₄ (M_r = 250.25 g/mol)

Ber.:	C: 57.59%	H: 5.64%	N: 11.19%
Gef.:	C: 57.48%	H: 5.61%	N: 11.05%

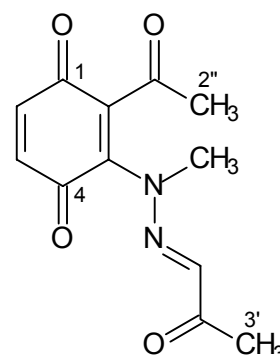
2-Acetyl-3-[N-methyl-N'-(2-oxopropyliden)-hydrazino]-1,4-benzochinon (81)**Darstellung:**

0.50 g (2 mmol) **80** wird in 100 ml Aceton (abs.) gelöst, mit 4.60 g (21 mmol) Silber(I)oxid und 0.5 g Natriumsulfat (wasserfrei) versetzt und unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Oxidation wird dünnschicht-chromatographisch verfolgt (Fließmittel: Dichlormethan / Ethylacetat 80:20). Nach vollständiger Oxidation wird abgesaugt, die Lösung bei Raumtemperatur zur Trockene eingengt und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man erhält rote Kristalle.

Ausbeute: 0.46 g (90% d. Th.)

Schmp.: 125-128 °C

R_f-Wert: 0.57 (Dichlormethan / Ethylacetat 80:20)

**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 250 (2) $[M+2]^{++}$; 248 (1) $[M]^{++}$; 206 (6) $[M-C_2H_2O]^{++}$; 180 (17) $[M-C_3H_4N]^+$; 162 (9); 152 (2); 136 (15); 108 (5); 82 (8); 55 (6); 43 (100) $[CH_3CO]^+$.

IR-Spektrum (KBr):

3084 w	=CH-Val.
2963 w	CH-Val.
1703 s, 1683 s, 1670 s, 1641 s	C=O-Val.
1609 m, 1576 s, 1552 s	C=C-Val., C=N-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Aceton-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7.13	s	1 H	N=CH
6.90	d	1 H	5-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), ³ J _(5,6) = 10.17 Hz
6.80	d	1 H	6-H bzw. 5-H (<u>AB</u>), ³ J _(6,5) = 10.17 Hz
3.43	s	3 H	N-CH ₃
2.38	s	3 H	CH ₃ (2'')*
2.21	s	3 H	CH ₃ (3')*

* Zuordnung kann vertauscht sein.

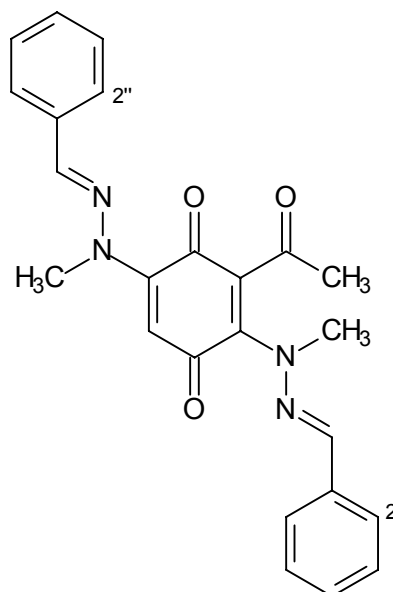
C₁₂H₁₂N₂O₄ (M_r = 248.23 g/mol)

Ber.: C: 58.06% H: 4.87% N: 11.28%

Gef.: C: 58.07% H: 4.71% N: 11.11%

2-Acetyl-3,6-bis-(N'-benzylidenhydrazino)-1,4-benzochinon (85)Darstellung:

0.67 g (5 mmol) Benzaldehydmethylhydrazon **32** wird unter Argonbegasung langsam zu einer Lösung von 0.76 g (5 mmol) 2-Acetyl-1,4-benzochinon **79** in 6 ml Methanol getropft und anschließend 5 min gerührt. Der Ansatz wird 30 min im Eisfach zur Kristallisation gebracht. Dunkle Kristalle aus Methanol.

Ausbeute: 0.095 g (46% d. Th.)Schmp.: 169 °CR_f-Wert: 0.73 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3059 w	=CH-Val.
2910 w	CH-Val.
1700 m, 1632 m	C=O-Val.
1598 m, 1553 s	C=N-Val., C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 414 (10) $[M]^{+}$; 385 (15) $[M - 29]^{+}$; 371 (23); 311 (19); 281 (23); 268 (25); 207 (97); 185 (12); 165 (21); 134 (22); 104 (57); 83 (100); 78 (44); 43 (58) $[CH_3CO]^{+}$.

 1H -NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.88	s	1 H	N=CH
7.79-7.73	m	3 H	N=CH, 2'-H, 6'-H bzw. 2''-H, 6''-H
7.64-7.59	m	2 H	2''-H, 6''-H bzw. 2'-H, 6'-H
7.45-7.38	m	6 H	3'-H, 4'-H, 5'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H
6.70	s	1 H	5-H
3.69	s	3 H	N-CH ₃
3.68	s	3 H	N-CH ₃
2.41	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 313 (4.29), 453 (4.34) nm

$C_{24}H_{22}N_4O_3$ (M_r = 414.46 g/mol)

Ber.: C: 69.55% H: 5.35% N: 13.52%

Gef.: C: 69.34% H: 5.51% N: 13.45%

4-Acetyl-5,8-dihydroxy-2-methyl-2H-phthalazin-1-on (96)Darstellung:

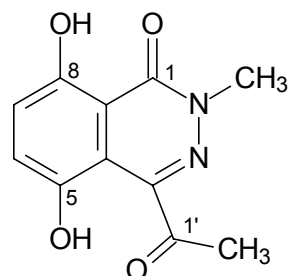
1.00 g (6 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** wird in 10 ml Methanol gelöst, unter Rühren 1.00 g (10 mmol) Methylhydrazonopropanon **23** hinzugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der watteartige

orangefarbene Niederschlag wird anschließend abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Umkristallisieren aus Methanol.

Ausbeute: 0.70 g (50% d. Th.)

Schmp.: 190 °C

R_f-Wert: 0.68 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 234 (42) [M]⁺; 219 (5) [M- CH₃]⁺; 191 (11) [M- C₂H₃O]⁺; 162 (8); 161 (5); 135 (3); 107 (5); 78 (10); 51 (10); 43 (100) [C₂H₃O]⁺.

IR-Spektrum (KBr):

3446 m	OH-Val.
2953 m	CH-Val.
2802 m	N-CH-Val.
1674 s, 1650 vs	C=O-Val.
1613 s, 1578 s, 1531 s	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12.04	s	1 H	OH (austauschbar)
11.07	s	1 H	OH (austauschbar)
7.33	d	1 H	6-H bzw. 7-H (<u>AB</u>), ³ J _(6/7) = 9 Hz
7.19	d	1 H	7-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), ³ J _(7/6) = 9 Hz
3.87	s	3 H	N-CH ₃
2.77	s	3 H	COCH ₃

^{13}C -NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
203.54	q	C-1'	$^2J_{\text{C,H}} = 6$
163.30	m	C-1	
154.15	dq	C-8	$^3J_{\text{C,H}} = 10$, $^2J_{\text{C,H}} = 3$
146.02	dt	C-5	$^3J_{\text{C,H}} = 9$, $^2J_{\text{C,H}} = 3$
141.61	s	C-4	
126.81	dd	C-6 bzw. C-7	$^1J_{\text{C,H}} = 161$, $^2J_{\text{C,H}} = 6$
121.60	dd	C-7 bzw. C-6	$^1J_{\text{C,H}} = 164$, $^2J_{\text{C,H}} = 7$
113.79	d	C-8a bzw. C-4a	$^3J_{\text{C,H}} = 5$
110.65	t	C-4a bzw. C-8a	$^3J_{\text{C,H}} = 5$
39.56	q	N-CH ₃	$^1J_{\text{C,H}} = 142$
27.98	q	C-2'	$^1J_{\text{C,H}} = 130$

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 238 (4.28), 366 (3.95) nm

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M_r = 234.21$ g/mol)

Ber.:	C: 56.41%	H: 4.30%	N: 11.96%
Gef.:	C: 56.20%	H: 4.34%	N: 11.93%

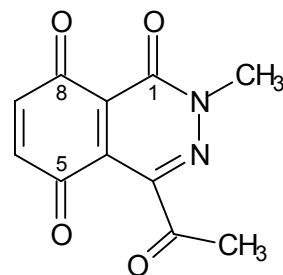
4-Acetyl-2-methyl-2H-phthalazin-1,5,8-trion (101)Darstellung:

1.0 g (4.3 mmol) **96** wird in 50 ml Aceton (dest., trocken) gelöst und mit 2 g Natriumsulfat (wasserfrei) und 3.0 g (13 mmol) Silber(I)oxid 30-40 Minuten (dc-Kontrolle) unter Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wird filtriert und die gelbe Lösung bei Raumtemperatur zur Trockene eingengt. Man erhält orange-rote Kristalle.

Ausbeute: 0.79 g (80% d. Th.)

Schmp.: 146 °C

R_f-Wert: 0.41 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 232 (3) $[M]^{+}$; 217 (3) $[M - CH_3]^+$; 189 (1) $[M - CH_3CO]^+$; 162 (1); 133 (1); 104 (4); 78 (10); 43 (100) $[C_2H_3O]^+$.

IR-Spektrum (KBr):

3052 m	=CH-Val.
2931 w	CH-Val.
1694 vs, 1670 vs	C=O-Val.
1640 s	C=O-Val. (Amid)
1611 s, 1568 m	C=N-Val., C=C-Val.

1H -NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
6.97	d	1 H	6-H bzw. 7-H (<u>AB</u>), $^3J_{(6/7)} = 10$ Hz
6.96	d	1 H	7-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), $^3J_{(7/6)} = 10$ Hz
3.91	s	3 H	N-CH ₃
2.63	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 241 (4.25), 428 (3.54) nm

$C_{11}H_8N_2O_4$ ($M_r = 232.19$ g/mol)	Ber.:	C: 56.90%	H: 3.47%	N: 12.06%
	Gef.:	C: 56.68%	H: 3.45%	N: 11.88%

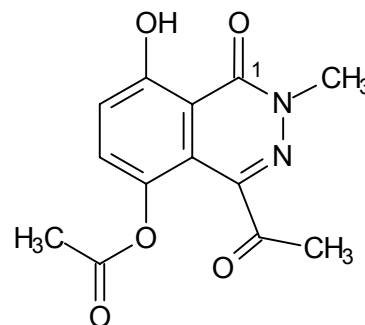
4-Acetyl-8-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-phthalazin-5-yl acetat (103)Darstellung:

0.10 g (0.43 mmol) **96** wird nach AAV 2 umgesetzt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 0.09 g (76% d. Th.)

Schmp. : 111 °C

R_f-Wert: 0.8 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 276 (8), [M]⁺⁺; 234 (100) [M- CH₂CO]⁺⁺; 191 (15) [M- 2 CH₂CO]⁺⁺; 162 (9); 147 (2); 133 (2); 107 (3); 78 (5); 43 (89) [CH₃CO]⁺.

IR-Spektrum (KBr):

3394 w	OH-Val.
2926 w	CH-Val.
1779 s	C=O-Val. (Ester)
1707 s	C=O-Val. (Acetyl)
1652 vs	C=O-Val.
1600 m, 1586 m, 1544 m	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12.31	s	1 H	OH (austauschbar)
7.45	d	1 H	6-H bzw. 7-H (<u>AB</u>), ³ J _(6/7) = 9 Hz
7.21	d	1 H	7-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), ³ J _(7/6) = 9 Hz
3.81	s	3 H	N-CH ₃
2.64	s	3 H	COCH ₃
2.26	s	3 H	COCH ₃ (Ester)

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 332 (br) (3.90) nm

$C_{13}H_{12}N_2O_5$ ($M_r = 276.24$ g/mol)

Ber.: C: 56.52% H: 4.38% N: 10.14%

Gef.: C: 56.70% H: 4.20% N: 10.10%

8-Acetoxy-4-acetyl-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-phthalazin-5-yl acetat (104)

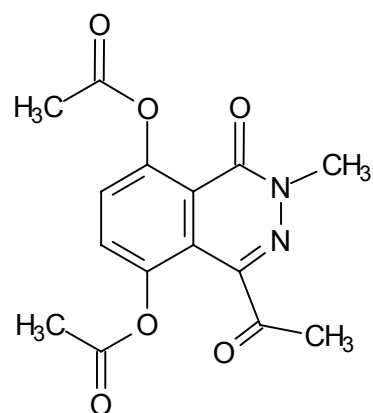
Darstellung:

0.10 g (0.43 mmol) **96** wird nach AAV 2 8 h bei 100 °C umgesetzt. Man erhält weiße watteartige Kristalle.

Ausbeute: 0.12 g (88% d. Th.)

Schmp.: 109 °C

R_f-Wert: 0.53 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 318 (1) $[M]^{+}$; 276 (39) $[M - CH_2CO]^{+}$; 234 (100) $[M - 2 CH_2CO]^{+}$; 219 (26); 191 (29); 173 (10); 160 (34); 147 (10); 131 (10); 103 (14); 77 (18); 49 (17).

IR-Spektrum (KBr):

1770 vs	C=O-Val. (Ester)
1706 s	C=O-Val. (Acetyl)
1659 vs	C=O-Val.
1578 w, 1458 w	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7.59	d	1 H	6-H bzw. 7-H (<u>AB</u>), ³ J _(6/7) = 9 Hz
7.40	d	1 H	7-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), ³ J _(7/6) = 9 Hz
3.77	s	3 H	N-CH ₃
2.65	s	3 H	COCH ₃
2.46	s	3 H	COCH ₃ (C-8)
2.29	s	3 H	COCH ₃ (C-5)

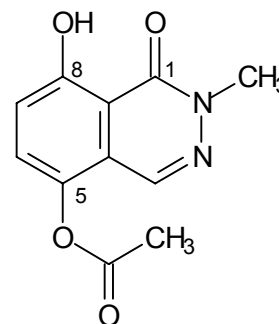
C₁₅H₁₄N₂O₆ (M_r = 318.28 g/mol)

Ber.: C: 56.60% H: 4.43% N: 8.80%

Gef.: C: 56.45% H: 4.59% N: 8.52%

8-Hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-phthalazin-5-yl acetat (105)Darstellung:

Wie Darstellung **96**, als Lösungsmittel wird 5 ml Toluol verwendet. Man erhält orangefarbene und farblose Kristalle, durch fraktionierte Kristallisation aus Toluol werden die farblosen Kristalle erhalten, während die orangefarbenen (**96**) in Lösung bleiben.

Ausbeute: 0.09 g (6% d. Th.)Schmp.: 172 °CR_f-Wert: 0.66 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 234 (12) [M]⁺⁺; 192 (100) [M-CH₂CO]⁺⁺; 163 (27); 147 (2); 135 (14); 121 (8); 107 (15); 78 (4); 64 (4); 43 (34) [CH₃CO]⁺.

IR-Spektrum (KBr):

3482 m	OH-Val.
3057 m	=CH-Val.
2947 m	CH-Val.
1749 vs	C=O-Val. (Ester)
1649 vs	C=O-Val.
1614 s, 1588 vs, 1561 m	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12.12	s	1 H	OH (austauschbar)
8.12	s	1 H	4-H
7.44	d	1 H	6-H bzw. 7-H (<u>AB</u>), ³ J _(6/7) = 9 Hz
7.14	d	1 H	7-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), ³ J _(7/6) = 9 Hz
3.81	s	3 H	N-CH ₃
2.41	s	3 H	COCH ₃

C₁₁H₁₀N₂O₄ (M_r = 234.21 g/mol)

Ber.:	C: 56.41%	H: 4.30%	N: 11.96%
Gef.:	C: 56.58%	H: 4.05%	N: 11.79%

Methyl 2-(N'-benzyliden-N-methylhydrazino)-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-carboxylat (107)

Darstellung:

0.32 g (2 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** wird in 5 ml Methanol gelöst und 0.13 g (1 mmol) Benzaldehydmethylhydrazon **32** langsam unter Rühren hinzugegossen. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan / Ethylacetat 95:5) getrennt. Man erhält violette Kristalle.

Ausbeute: 0.09 g (30% d. Th.)

Schmp.: 148° C

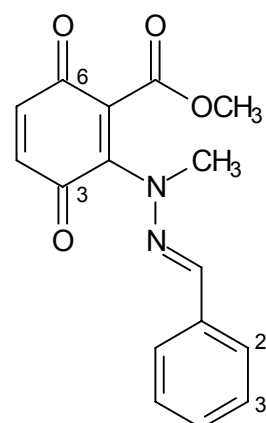
R_f-Wert: 0.56 (Dichlormethan / Ethylacetat 95:5)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 298 (41) [M]⁺⁺; 267 (8) [M- CH₃O]⁺; 239 (83) [M- C₂H₃O₂]⁺; 197 (11); 162 (56); 136 (44); 113 (41); 106 (58); 82 (100); 77 (74); 59 (38) [C₂H₃O₂]⁺; 54 (42); 51 (27); 42 (19) [C₂H₂O]⁺.

IR-Spektrum (KBr):

3063 w, 3001 w	=CH-Val.
2948 w	CH-Val.
1730 vs	C=O-Val. (Ester)
1676 s, 1644 s	C=O-Val.
1549 vs	C=N-Val., C=C-Val.



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7.76	s	1 H	N=CH
7.67-7.60	m	2 H	3'-H, 7'-H
7.47-7.34	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
6.75	d	1 H	4'-H bzw. 5'-H (<u>AB</u>), ³ J _(4/5) = 10.2 Hz
6.70	d	1 H	5'-H bzw. 4'-H (<u>AB</u>), ³ J _(5/4) = 10.2 Hz
3.64	s	3 H	N-CH ₃
3.58	s	3 H	CH ₃

C₁₆H₁₄N₂O₄ (M_r = 298.29 g/mol)

Ber.: C: 64.42% H: 4.73% N: 9.39%

Gef.: C: 64.69% H: 4.81% N: 9.40%

Methyl 3,6-diacetoxy-2-[N'-(4-chlorbenzyliden)-N-methylhydrazino] benzoat (110)

Darstellung:

0.40 g (2.4 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** wird in 2 ml Methanol gelöst und unter Argonatmosphäre zu einer Lösung von 0.40 g (2.4 mmol) *p*-Chlorbenzaldehydmethylhydrazon **34** in 2 ml Methanol getropft. Anschließend wird der Ansatz ins Eisfach gestellt. Nach 10 h wird der dunkle Niederschlag abfiltriert (**114**) und die Mutterlauge bei Raumtemperatur zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit Ethanol aufgenommen und im Eisfach zur Kristallisation gebracht.

Die bräunlichen Kristalle (**106**) werden in 5 ml Acetanhydrid p.a. gelöst, 1 Tropfen Pyridin hinzugefügt und 3 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Weißes Pulver.

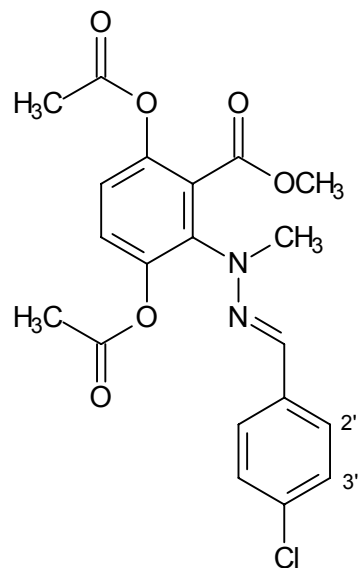
Ausbeute: 0.23 g (23% d. Th.)

Schmp.: 101 °C

R_f-Wert: 0.88 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3091 w	=CH-Val.
2988 w, 2947 w	CH-Val.
1763 s	C=O-Val. (Ester)
1723 s	C=O-Val. (Ester)
1610 m, 1586 m, 1558 m	C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 418 (11) [M]⁺; 376 [M- CH₂CO]⁺⁺; 301 (5); 238 (1); 196 (48); 163 (**100**); 134 (20); 77 (22) [C₆H₅]⁺; 56 (22).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7.50-7.44	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.32	s	1 H	N=CH
7.30-7.26	m	~2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB') (wird vom Lösungsmittelpeak überdeckt)
7.20	d	1 H	3-H bzw. 4-H, (<u>AB</u>), ³ J _(3/4) = 8.9 Hz
6.96	d	1 H	4-H bzw. 3-H, (<u>AB</u>), ³ J _(4/3) = 8.7 Hz
3.56	s	3 H	CH ₃ (Ester)
3.31	s	3 H	N-CH ₃
2.28	s	6 H	COCH ₃

C₂₀H₁₉ClN₂O₆ (M_r = 418.83 g/mol)

Ber.: C: 57.35% H: 4.57% N: 6.69%

Gef.: C: 57.35% H: 4.62% N: 6.54%

Methyl 2,5-bis-(N'-benzyliden-N-methylhydrazino)-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-diencarboxylat (112)Darstellung:

0.33 g (2 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** wird in 5 ml Methanol suspendiert und 0.27 g (2 mmol) Benzaldehydmethylhydrazon **32** langsam unter Rühren zugetropft. Nach 1 h wird der Niederschlag abfiltriert, mit Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Braunes Pulver.

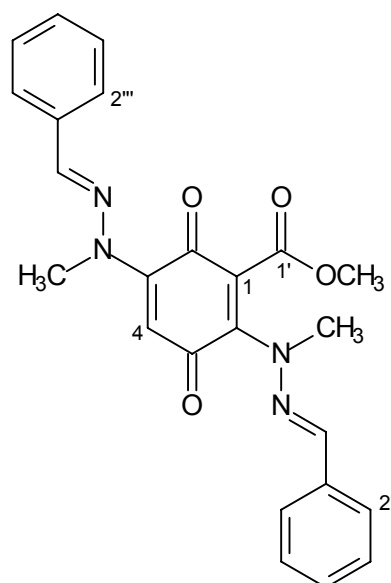
Ausbeute: 0.17 g (29% d. Th.)

Schmp.: 166 °C

R_f-Wert: 0.76 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3062 w	=CH-Val.
2947 w, 2911 w	CH-Val.
1732 s	C=O-Val. (Ester)
1633 s	C=O-Val.
1596 m, 1560 s, 1556 vs	C=N-Val., C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 430 (2) [M]⁺; 369 (20); 323 (7); 292 (27); 266 (8); 223 (12); 191 (74); 118 (13); 104 (62); 82 (100); 77 (52) [C₆H₅]⁺; 51 (30); 42 (17).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.20	s	1 H	N=CH
8.11	s	1 H	N=CH
7.83-7.78	m	2 H	2''-H, 6''-H*
7.72-7.68	m	2 H	2'''-H, 6'''-H*
7.51-7.45	m	6 H	3''-H, 4''-H, 5''-H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H
6.50	s	1 H	4-H
3.63	s	3 H	N-CH ₃
3.60	s	3 H	N-CH ₃
3.52	s	3 H	CH ₃

* Signale können vertauscht sein.

^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.88	s	1 H	$\text{N}=\text{CH}$
7.79-7.65	m	5 H	$\text{N}=\text{CH}$; 2''-H, 6''-H; 2'''-H, 6'''-H
7.45-7.38	m	6 H	3''-H, 4''-H, 5''-H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H
6.73	s	1 H	4-H
3.71	s	3 H	$\text{N}-\text{CH}_3$
3.69	s	3 H	$\text{N}-\text{CH}_3$
3.65	s	3 H	CH_3

 ^{13}C -NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
182.04	s	C-6	
180.47	d	C-3	$^2J_{\text{C,H}} = 8$
166.46	q	C-1'	$^3J_{\text{C,H}} = 4$
148.62	m	C-2	
146.32	d	C-5	$^2J_{\text{C,H}} = 5$
141.61	md	$\text{N}=\text{CH}$	$^1J_{\text{C,H}} = 161$
141.05	md	$\text{N}=\text{CH}$	$^1J_{\text{C,H}} = 162$
134.47	s	C-1''	
134.27	s	C-1'''	
130.07	td	C-4'', C-4'''	$^1J_{\text{C,H}} = 161$, $^3J_{\text{C,H}} = 7.4$
128.76	md	aromat. CH	$^1J_{\text{C,H}} = 160$
127.68	md	aromat. CH	$^1J_{\text{C,H}} = 167$
127.41	md	aromat. CH	$^1J_{\text{C,H}} = 167$
117.80	s	C-1	
109.81	d	C-4	$^1J_{\text{C,H}} = 170$
52.16	q	OCH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 147$
37.06	q	CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 141$
36.32	q	CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 141$

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 310 (4.39), 458 (4.42) nm.

$C_{24}H_{22}N_4O_4$ (M_r = 430.46 g/mol)

Ber.: C: 66.97% H: 5.15% N: 13.02%

Gef.: C: 66.95% H: 4.97% N: 12.94%

Methyl 2,5-bis-[N'-(4-methoxybenzyliden)-N-methylhydrazino]-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienecarboxylat (113)

Darstellung:

0.33 g (2 mmol) Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** wird in 3 ml Methanol gelöst und 0.33 g (2 mmol) Anisaldehydethylhydrazon **33** langsam unter Rühren zugetropft. Nach 1 h wird der Ansatz im Eisfach zur Kristallisation gebracht und der Niederschlag abfiltriert. Violette Kristalle aus Ethanol.

Ausbeute: 0.03 g (3% d. Th.)

Schmp.: 186° C

R_f-Wert: 0.71 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3000 w, 2948 w

CH-Val.

1724 s

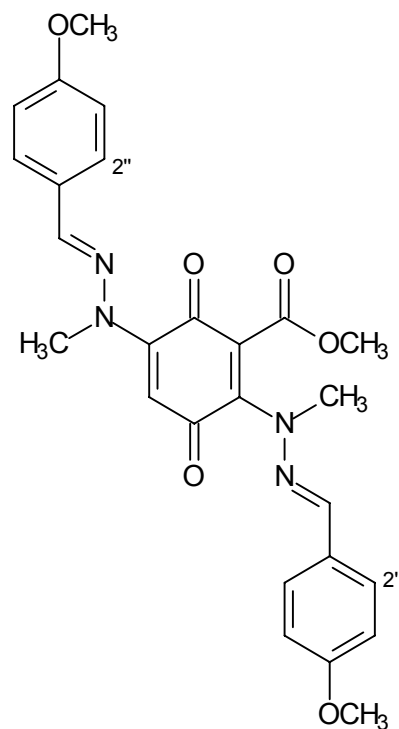
C=O-Val. (Ester)

1633 s

C=O-Val.

1606 s, 1548 vs, 1512 s

C=N-Val., C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 490 (1) $[M]^{++}$; 429 (5); 414 (1); 355 (4); 323 (9); 296 (11); 268 (5); 223 (18); 191 (100); 164 (24); 148 (18); 134 (97), 119 (14); 103 (20); 92 (18); 82 (89); 77 (34) $[C_6H_5]^+$; 65 (25); 55 (23); 44 (38).

 1H -NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.86	s	1 H	N=CH
7.77	s	1 H	N=CH
7.72-7.61	m	4 H	2'-H, 6'-H; 2''-H, 6''-H 2 (AA'BB')
6.98-6.92	m	4 H	3'-H, 5'-H; 3''-H, 5''-H 2 (AA'BB')
6.69	s	1 H	4-H
3.86	s	3 H	OCH ₃
3.85	s	3 H	OCH ₃
3.72	s	3 H	N-CH ₃
3.69	s	3 H	N-CH ₃
3.64	s	3 H	CH ₃ (Ester)

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 320 (4.59), 478 (4.53) nm

$C_{26}H_{26}N_4O_6$ (M_r = 490.51 g/mol)

Ber.: C: 63.66% H: 5.34% N: 11.42%

Gef.: C: 63.48% H: 5.53% N: 11.31%

Methyl 2,5-bis-[N'-(4-chlorbenzyliden)-N-methylhydrazino]-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1-carboxylat (114)

Darstellung:

0.40 g (2.4 mmol) Methoxycarbonylbenzochinon **95** wird in 2 ml Methanol gelöst und zu einer Lösung von 0.41 g (2.4 mmol) *p*-Chlorbenzaldehydmethylhydrazon **34** in

2 ml Methanol getropft. Nach 1 h wird der Niederschlag abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Braune Kristalle.

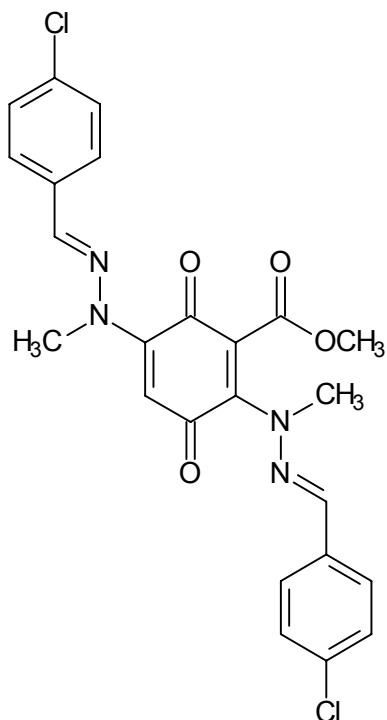
Ausbeute: 0.10 g (8.3% d. Th.)

Schmp.: 196 °C

R_f-Wert: 0.98 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3006 w	=CH-Val.
2950 w	CH-Val.
1738 s	C=O-Val. (Ester)
1636 s	C=O-Val.
1625 s, 1551 vs	C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z : 498 (2) $[M]^{+}$; 469 (3); 437 (3); 357 (12); 328 (9), 300 (6); 262 (3); 223 (16); 191 (100); 138 (42); 82 (76); 77 (12) $[C_6H_5]^+$; 75 (21).

1H -NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.82	s	1 H	N=CH
7.72-7.57	m	5 H	N=CH, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H
7.41-7.37	m	4 H	3'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H
6.69	s	1 H	4-H
3.69	s	3 H	N-CH ₃
3.66	s	3 H	N-CH ₃
3.63	s	3 H	CH ₃ (Ester)

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 312 (4.46), 459 (4.48) nm

$C_{24}H_{20}Cl_2N_4O_4$ ($M_r = 499.35$ g/mol)

Ber.: C: 57.73% H: 4.04% N: 11.22%

Gef.: C: 57.48% H: 4.09% N: 11.21%

Methyl 3,6-dihydroxy-2-[N-methyl-N'-(4-nitrobenzyliden)-hydrazino]-benzoat (115)

Darstellung:

- A: Die Mutterlauge von **116** wird bei Raumtemperatur zur Trockene eingengt und mit Cyclohexan ausgekocht. Man erhält gelbe Kristalle.
- B: Siehe Darstellung **117**. Der gelbe Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle (**117**) werden abgesaugt und die Mutterlauge bei Raumtemperatur 48 h stehen gelassen. Man erhält gelbe Kristalle.

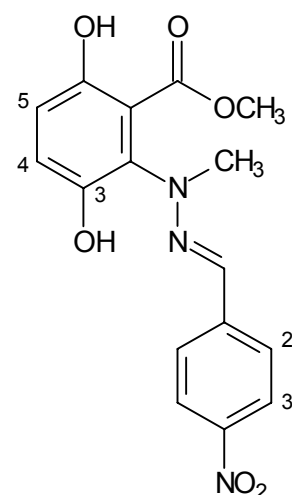
Ausbeute: 0.26 g (16% d. Th.)

Schmp.: 221 °C

R_f-Wert: 0.69 (Dichlormethan / Ethylacetat 95:5)

IR-Spektrum (KBr):

3379	m	OH-Val.
2949	w	CH-Val.
1662	m	C=O-Val.
1610 m, 1596 m, 1562 s		C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 345 (5) $[M]^{+}$; 312 (1); 284 (1); 268 (11); 196 (18) $[M - C_7H_5N_2O_2]^{+}$; 164 (100); 150 (8); 135 (21); 108 (8); 82 (12); 51 (3).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10.16	s	1 H	OH (C-6), austauschbar
8.22-8.17	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.70-7.64	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.28	s	1 H	N=CH
7.18	d	1 H	5-H bzw. 4-H (<u>AB</u>), $^3J_{(5/4)} = 9.1$ Hz
6.92	d	1 H	4-H bzw. 5-H (<u>AB</u>), $^3J_{(4/5)} = 9.1$ Hz
6.31	s	1 H	OH (C-3), austauschbar
3.85	s	3 H	N-CH ₃
3.40	s	3 H	CH ₃

C₁₆H₁₅N₃O₆ (M_r = 345.31 g/mol)

Ber.: C: 55.65% H: 4.38% N: 12.17%

Gef.: C: 55.43% H: 4.31% N: 11.93%

Methyl 2-[N-methyl-N'-(4-nitrobenzyliden)-hydrazino]-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienecarboxylat (116)Darstellung:

0.40 g (2.4 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** und 0.43 g (2.4 mmol) 4-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon **35** werden in 5 ml Methanol 30 min gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Violette Kristalle.

Ausbeute: 0.10 g (12% d. Th.)Schmp.: 193 °CR_f-Wert: 0.69 (Dichlormethan / Ethylacetat 95:5)

IR-Spektrum (KBr):

3079 w

=CH-Val.

2954 w

CH-Val.

1732 s, 1716 s

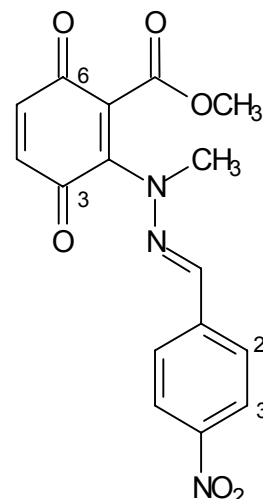
C=O-Val. (Ester)

1670 s, 1640 s

C=O-Val.

1577 s, 1562 s, 1509 s

C=N-Val., C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 343 (30) $[M]^+$; 312 (10) $[M - OCH_3]^+$; 284 (60); 268 (11); 238 (15); 196 (10); 162 (74); 135 (39); 113 (34); 106 (11); 82 (100); 59 (50); 54 (40); 44 (27); 42 (18).

 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.29–8.25	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.81–7.76	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.74	s	1 H	N=CH
6.79	d	1 H	5-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), $^3J_{(5/6)} = 9.6$ Hz
6.75	d	1 H	6-H bzw. 5-H (<u>AB</u>), $^3J_{(6/5)} = 9.6$ Hz
3.63	s	3 H	N-CH ₃
3.58	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 240 (4.22), 354 (4.10), 503 (3.81) nm

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ ($M_r = 343.29$ g/mol)

Ber.: C: 55.98% H: 3.82% N: 12.24%

Gef.: C: 56.21% H: 4.08% N: 12.26%

5,8-Dihydroxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2H-phthalazin-1-on (117)

Darstellung:

0.80 g (4.8 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **95** und 0.86 g (4.8 mmol) 4-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon **35** werden in 5 ml Dichlormethan 48 h gerührt. Der Ansatz wird anschließend weitere 48 h im Eisfach gekühlt, der gelbe Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

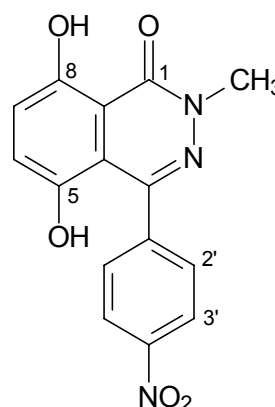
Ausbeute: 0.56 g (74.5% d. Th.)

Schmp.: 250 °C

R_f-Wert: 0.79 (Dichlormethan / Ethylacetat 95:5)

IR-Spektrum (KBr):

3386 m (br)	OH-Val.
2948 w	CH-Val.
1636 s	C=O-Val.
1601 m, 1570 s, 1517 s	C=N-Val., C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 313 (100) [M]⁺; 296 (84); 266 (50); 237 (48); 196 (24); 168 (14); 139 (53); 114 (17); 77 (17); 44 (39).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Aceton-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12.29	s	1 H	OH (austauschbar)
8.79	s	1 H	OH (austauschbar)
8.29	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
8.25	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.27	d	1 H	7-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), ³ J _(7/6) = 8.7 Hz
7.09	d	1 H	6-H bzw. 7-H (<u>AB</u>), ³ J _(6/7) = 8.7 Hz
3.77	s	3 H	N-CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, Aceton-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
163.46	s	C=O	
154.70	s	C-8	
148.37	s	C-5	
146.45	s	C-4', C1' (2 Signale)	
146.27	s	C-4	
131.14	dd	C-6 bzw. C-7	¹ J _{C,H} = 166, ² J _{C,H} = 7
123.79	d	C-3' / C-5'	¹ J _{C,H} = 160
123.05	md	C-2' / C-6'	¹ J _{C,H} = 169
120.23	dd	C-7 bzw. C-6	¹ J _{C,H} = 164, ² J _{C,H} = 7
116.75	m	C-8a	
113.20	m	C-4a	
38.83	q	CH ₃	¹ J _{C,H} = 141

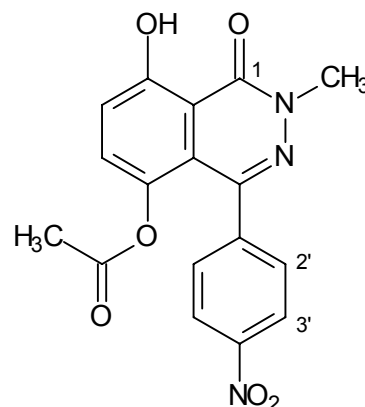
C₁₅H₁₁N₃O₅ (M_r = 313.26 g/mol)

Ber.: C: 57.51% H: 3.54% N: 13.41%

Gef.: C: 57.57% H: 3.63% N: 13.26%

8-Hydroxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-phthalazin-5-yl acetat (119)Darstellung:

0.10 g (0.32 mmol) **117** wird 12 h in 3 ml Acetanhydrid unter Zugabe von 1 Tropfen Pyridin gerührt. Die farblosen Nadeln werden abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.11 g (97% d. Th.)Schmp.: 243 °C

R_f-Wert: 0.91 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 355 (5) [M]⁺⁺; 313 (100) [M- CH₂CO]⁺⁺; 296 (60); 266 (31); 237 (32); 209 (14); 195 (10); 168 (6); 112 (12; 77 (21); 53 (21).

IR-Spektrum (KBr):

3421 w (br)	OH-Val.
3061 w	=CH-Val.
2988 w	CH-Val.
1766 vs	C=O-Val. (Ester)
1644 vs	C=O-Val.
1601 m, 1574 s, 1522 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12.70	s	1 H	OH (austauschbar)
8.37-8.32	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.64-7.60	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.32	d	1 H	6-H bzw. 7-H (<u>AB</u>), ³ J _(6/7) = 9.1 Hz
7.24	d	1 H	7-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), ³ J _(7/6) = 9.1 Hz
3.85	s	3 H	N-CH ₃
1.42	s	3 H	CH ₃

C₁₇H₁₃N₃O₆ (M_r = 355.30 g/mol)

Ber.:	C: 57.47%	H: 3.69%	N: 11.83%
Gef.:	C: 57.23%	H: 3.75%	N: 11.62%

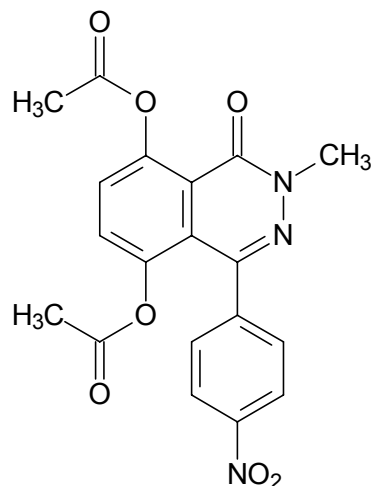
8-Acetoxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-phthalazin-5-yl acetat (120)**Darstellung:**

0.10 g (0.32 mmol) **117** wird 1 h in 3 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 1 Tropfen Pyridin bei 100 °C gerührt. Die Lösung wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Weiße Kristalle.

Ausbeute: 0.12 g (97% d. Th.)

Schmp. : 199 °C

R_f-Wert: 0.67 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 397 (3) [M]⁺; 355 (53) [M- CH₂CO]⁺; 313 (100) [M- 2 CH₂CO]⁺; 296 (90); 266 (40); 252 (17); 237 (74); 223 (20); 209 (26); 196 (17); 168 (20); 138 (34); 111 (18); 76 (22); 62 (23).

IR-Spektrum (KBr):

3046 w	=CH-Val.
2950 w	CH-Val.
1764 vs	C=O-Val. (Ester)
1655 vs	C=O-Val.
1599 m, 1581 m, 1518 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.38-8.31	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.65-7.59	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.44	„s“	2 H	6-H, 7-H
3.85	s	3 H	N-CH ₃
2.50	s	3 H	CH ₃ (COCH ₃ , C-8)
1.43	s	3 H	CH ₃ (COCH ₃ , C-5)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Aceton-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.45-8.39	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.82-7.77	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.66	d	1 H	H-7 bzw. H-6 (<u>AB</u>), ³ J _(7/6) = 8.6 Hz
7.58	d	1 H	H-6 bzw. H-7 (<u>AB</u>), ³ J _(6/7) = 8.6 Hz
3.73	s	3 H	N-CH ₃
2.38	s	3 H	COCH ₃
1.45	s	3 H	COCH ₃

C₁₉H₁₅N₃O₇ (M_r = 397.34 g/mol)

Ber.: C: 57.43% H: 3.81% N: 10.58%

Gef.: C: 57.29% H: 3.90% N: 10.61%

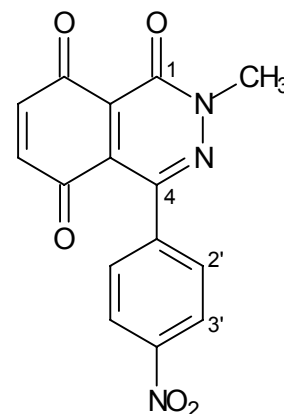
2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-2H-phthalazin-1,5,8-trion (121)Darstellung:

0.17 g (0.5 mmol) **117**, 1.00 g (4.3 mmol) Silber(I)oxid und 1 g Natriumsulfat (wasserfrei) werden 30 min in 50 ml Aceton (dest., trocken) gerührt. Anschließend wird abfiltriert, der Rückstand mit 200 ml Dichlormethan nachgewaschen und die vereinigten organische Phasen i. Vak. auf ¼ des Volumens eingengt. Die Lösung wird im Eisfach zur Kristallisation gebracht. Rote Kristalle.

Ausbeute: 0.16 g (100% d. Th.)

Schmp.: 251 °C

R_f-Wert: 0.51 (Dichlormethan / Ethylacetat 95:5)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 311 (56) [M]⁺; 294 (70); 264 (100); 237 (66); 194 (25); 184 (58); 137 (89); 137 (899); 111 (35); 86 (64); 70 (59); 51 (73).

IR-Spektrum (KBr):

3063 w	=CH-Val.
1694 vs	C=O-Val.
1682 vs	C=O-Val.
1617 m, 1597 s, 1510 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.34-8.29	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.51-7.46	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
6.98	d	1 H	7-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), ³ J _(7/6) = 10.2 Hz
6.87	d	1 H	6-H bzw. 7-H (<u>AB</u>), ³ J _(6/7) = 10.2 Hz
3.97	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 259 (4.25), 298 (sh) (4.09), 439 (3.48) nm

UV/Vis-Spektrum (DMSO):

λ (log ε) = 260 (4.28), 298 (sh) (4.14), 439 (3.48) nm

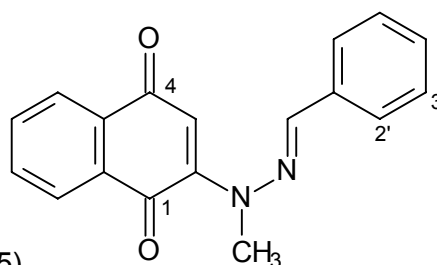
C₁₅H₉N₃O₅ (M_r = 311.25 g/mol)

Ber.: C: 57.88% H: 2.91% N: 13.50%

Gef.: C: 57.62% H: 2.88% N: 13.43%

2-(N'-Benzyliden-N-methylhydrazino)-1,4-naphthochinon (131)**Darstellung:**

2.72 g (20.3 mmol) Benzaldehydmethylhydrazon **32** werden in 5 ml Methanol gelöst, langsam zu 1.92 g (12 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** in 15 ml Methanol getropft und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 min wird der orangefarbene Niederschlag abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Umkristallisieren aus Toluol. Orange-rote Kristalle.

Ausbeute: 2.50 g (72% d. Th.)**Schmp.:** 175 °C**R_f-Wert:** 0.73 (Dichlormethan / Ethylacetat 95:5)**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 290 (19) [M]⁺⁺; 261 (7); 233 (6); 186 (38) [C₁₁H₈NO₂]⁺; 158 (49) [C₁₀H₆O₂]⁺⁺; 130 (23); 106 (100); 77 (71) [C₆H₅]⁺; 51 (35).

IR-Spektrum (KBr):

3075 w, 3057 w	=CH-Val.
2941 w	CH-Val.
1672 s, 1632 vs	C=O-Val.
1590 s, 1557 vs	C=N-Val., C=C-Val.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 313 (4.40), 486 (3.90) nm

C₁₈H₁₄N₂O₂ (M_r = 290.32 g/mol)

Ber.: C: 74.47% H: 4.86% N: 9.65%

Gef.: C: 74.19% H: 4.82% N: 9.55%

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.10-8.04	m	2 H	5-H, 8-H
7.86	s	1 H	N=CH
7.78-7.62	m	4 H	6-H, 7-H, 2'-H, 6'-H
7.47-7.37	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
7.05	s	1 H	3-H
3.68	s	3 H	CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
183.92	s	C-4 bzw. C-1	
182.77	s	C-1 bzw. C-4	
150.27	s	C-2	
140.29	td	N=CH	¹ J _{C,H} = 160 Hz
134.75	s	C-4a bzw. C-8a	
133.88	d	C-6 bzw. C-7	¹ J _{C,H} = 164 Hz
132.56	d	C-7 bzw. C-6	¹ J _{C,H} = 165 Hz
132.47	s	C-1'	
132.28	s	C-8a bzw. C-4a	
129.84	d	Phenyl-CH	¹ J _{C,H} = 161 Hz
128.77	d	Phenyl-CH	¹ J _{C,H} = 162 Hz
127.29	d	Phenyl-CH	¹ J _{C,H} = 158 Hz
126.61	d	C-5 bzw. C-8	¹ J _{C,H} = 161 Hz
125.53	d	C-8 bzw. C-5	¹ J _{C,H} = 160 Hz
115.61	d	C-3	¹ J _{C,H} = 167 Hz
36.31	q	CH ₃	¹ J _{C,H} = 140 Hz

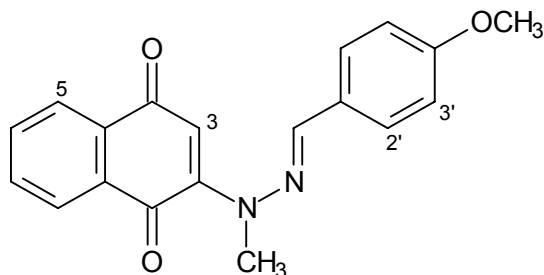
2-[N'-(4-Methoxybenzyliden)-N-methylhydrazino]-1,4-naphthochinon (132)

Darstellung:

0.32 g (2 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** wird in 5 ml Methanol suspendiert, 0.56 g (3.4 mmol) Anisaldehyd-methylhydrazon **33** hinzugegeben und bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Rotviolette Kristalle.

Ausbeute: 0.64 g (44% d. Th.)

Schmp.: 148-151°C



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 320 (49) [M]⁺⁺; 291 (10) [M-CHO]⁺; 263 (7); 233 (2); 187 (24) [M-C₈H₇NO]⁺; 158 (19) [C₁₀H₆O₂]⁺⁺; 135 (100) [C₈H₉NO]⁺⁺; 134 (74) [C₈H₈NO]⁺; 104 (27); 77 (47) [C₆H₅]⁺; 44 (20) [CO₂]⁺.

IR-Spektrum (KBr):

3065 w, 2998 w	=CH-Val.
2975 w, 2938 w, 2838 w	CH-Val.
1674 s, 1625 s	C=O-Val.
1607 s, 1593 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.10-8.04	m	2 H	5-H, 8-H
7.85	s	1 H	N=CH
7.77-7.63	m	4 H	6-H, 7-H; 2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> <u>BB'</u>)
7.03	s	1 H	3-H
6.98-6.91	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> <u>BB'</u>)
3.87	s	3 H	CH ₃
3.68	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = (4.39); 304 (4.49); 321 (4.51); 503 (4.03) nm

$C_{19}H_{16}N_2O_3$ (M_r = 320.34 g/mol)

Ber.: C: 71.24% H: 5.03% N: 8.74%

Gef.: C: 71.13% H: 5.11% N: 8.57%

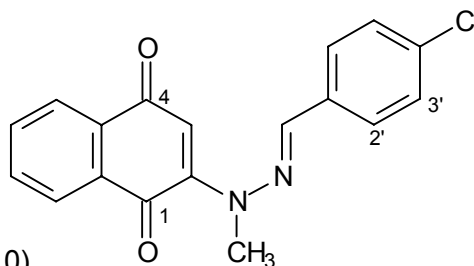
2-[N'-(4-Chlorbenzyliden)-N-methyl-hydrazino]-1,4-naphthochinon (133)Darstellung:

1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** werden in 5 ml Methanol suspendiert, 2.87 g (17 mmol) *p*-Chlorbenzaldehydmethylhydrazon **34** hinzuge tropft und bei RT 2 h gerührt. Der Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält violette Kristalle.

Ausbeute: 1.90 g (59% d. Th.)

Schmp.: 202 °C

R_f-Wert: 0.96 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 324 (6) $[M]^{++}$; 295 (3) $[M - CO + H]^+$; 267 (2); 213 (1); 186 (39) $[C_{11}H_8NO_2]^+$; 158 (31) $[C_{10}H_6O_2]^+$; 139 (58) $[C_7H_5ClN]^+$; 129 (28); 111 (17); 103 (79); 90 (48); 82 (30); 75 (87); 53 (100); 43 (61).

IR-Spektrum (KBr):

3054 w	=CH-Val.
2922 w	CH-Val.
1669 vs, 1621 vs	C=O-Val.
1594 vs, 1552 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.10-8.04	m	2 H	5-H, 8-H
7.80	s	1 H	N=CH
7.78-7.64	m	4 H	6-H, 7-H, 2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.41-7.35	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.01	s	1 H	3-H
3.67	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 317 (4.44), 484 (3.95) nm

C₁₈H₁₃ClN₂O₂ (M_r = 324.76 g/mol)

Ber.: C: 66.57% H: 4.03% N: 8.63%

Gef.: C: 66.51% H: 4.12% N: 8.54%

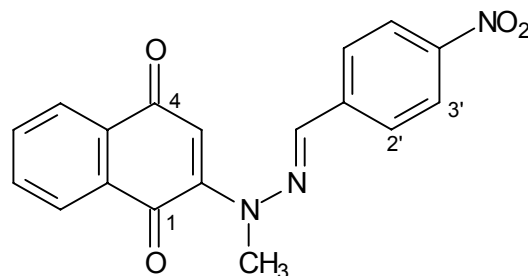
2-[N-Methyl-N'-(4-nitrobenzyliden)-hydrazino]-1,4-naphthochinon (134)Darstellung:

0.16 g (1 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** wird in 5 ml Methanol suspendiert und unter Rühren 0.30 g (1.7 mmol) *p*-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon **35** hinzugegeben. Nach 24 h wird der rote Niederschlag abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Toluol umkristallisiert. Rotes Pulver.

Ausbeute: 0.23 g (69% d. Th.)

Schmp.: 229 °C

R_f-Wert: 0.88 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 335 (20) $[M]^{++}$; 333 (11); 306 (6) $[M - CO + H]^+$; 260 (4); 232 (3); 185 (77); 158 (100) $[C_{10}H_6O_2]^{++}$; 130 (28); 104 (64); 89 (55); 82 (58); 77 (42); 76 (54) $[C_6H_4]^{++}$; 44 (25).

IR-Spektrum (KBr):

3077 w	=CH-Val.
2926 w	CH-Val.
1666 vs, 1625 vs	C=O-Val.
1591 vs, 1561 vs, 1511 vs	C=N-Val., C=C-Val.

 1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CF_3COOD):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.80	s	1 H	N=CH
8.50-8.45	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
8.29-8.17	m	4 H	5-H, 8-H, 2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.95-7.90	m	2 H	6-H, 7-H
4.26	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 278 (4.40), 357 (4.33), 470 (4,16) nm

$C_{18}H_{13}N_3O_4$ ($M_r = 335.31$ g/mol)

Ber.: C: 64.48% H: 3.91% N: 12.53%

Gef.: C: 64.60% H: 3.96% N: 12.52%

2-[N'-(2,5-Dimethoxybenzyliden)-N-methylhydrazino]-1,4-naphthochinon (135)

Darstellung:

0.63 g (4 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** wird in 15 ml Methanol suspendiert und 1.32 g (6.8 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehydmethylhydrazon **36** in 3 ml Methanol langsam unter Rühren hinzugegeben. Nach 30 min wird der violette Niederschlag abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Toluol umkristallisiert. Violette Kristalle.

Ausbeute: 0.64 g (46% d. Th.)

Schmp.: 186 °C

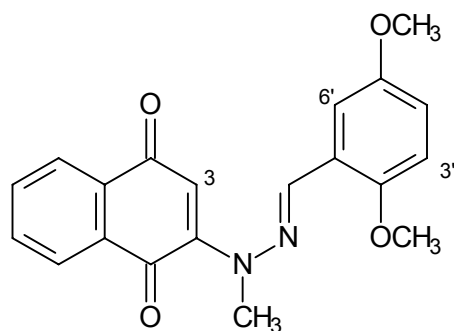
R_f-Wert: 0.94 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 350 (24) [M]⁺; 319 (24) [M- OCH₃]⁺; 293 (7); 263 (5); 236 (2); 187 (36) [M- C₉H₉NO₂]⁺; 163 (32); 148 (100) [C₈H₆NO₂]⁺; 105 (47); 77 (97) [C₆H₅]⁺; 50 (64).

IR-Spektrum (KBr):

3068 w, 3030 w, 3006 w =CH-Val.
 2948 w, 2909 w, 2836 w CH-Val.
 1667 s, 1631 s, C=O-Val.
 1591 s, 1555 vs C=N-Val., C=C-Val.



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.26	s	1 H	N=CH
8.12-8.04	m	2 H	5-H, 8-H
7.79-7.62	m	2 H	6-H, 7-H
7.56-7.54	d	1 H	6'-H, $^4J_{(6'/4')} = 2.7$ Hz
7.01	s	1 H	3-H
6.99-6.79	m	2 H	3'-H, 4'-H
3.86-3.85	„d“	6 H	2 CH ₃
3.69	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):
 λ (log ϵ) = 240 (4.32), 329 (4.33), 500 (4.02) nm
C₂₀H₁₈N₂O₄ (M_r = 350.37 g/mol)

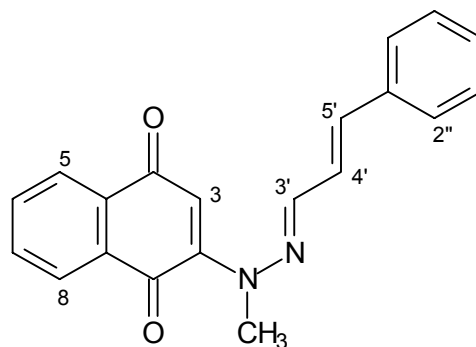
Ber.: C: 68.56% H: 5.18% N: 8.00%

Gef.: C: 68.63% H: 5.16% N: 7.85%

2-[N-Methyl-N'-(3-phenylallyliden)-hydrazino]-1,4-naphthochinon (136)

Darstellung:

0.16 g (1 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** wird in 3 ml Methanol suspendiert, 0.27 g (1.7 mmol) Zimtaldehydmethylhydrazon **37** hinzuge tropft und bei Raumtemperatur 8 h gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Violette Kristalle.

Ausbeute: 0.15 g (47% d. Th.)Schmp.: 159 °CR_f-Wert: 0.83 (Dichlormethan)Massenspektrum (70 eV):

m/z : 316 (11) [M]⁺⁺; 289 (4); 259 (4); 225 (11); 197 (3); 187 (22); 158 (18); 130 (100); 115 (24); 103 (30); 89 (33); 82 (35); 77 (66); 51 (47).

IR-Spektrum (KBr):

3026 w	=CH-Val.
1672 s, 1646 m	C=O-Val.
1630 m, 1592 m	C=N-Val., C=C-Val.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):
 λ (log ϵ) = 334 (3.65), 503 (3.08) nm.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.10-8.04	m	2 H	5-H, 8-H
7.77-7.64	m	3 H	6-H, 7-H, N=CH
7.52-7.48	m	2 H	2''-H, 6''-H
7.43-7.31	m	3 H	3''-H, 4''-H, 5''-H
7.15-6.87	m	3 H	3-H, 4'-H, 5'-H
3.54	s	3 H	CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
183.72	d	C-1	³ J _{C,H} = 4
182.63	q	C-4	² J _{C,H} = 8, ³ J _{C,H} = 4
149.76	s	C-2	
142.41	dd	C-3'	¹ J _{C,H} = 159, ² J _{C,H} = 8
138.28	d	C-5'	¹ J _{C,H} = 155
135.95	s	C-4a bzw. C-8a	
133.79	d	C-6 bzw. C-7	¹ J _{C,H} = 164
132.45	d	C-6 bzw. C-7	¹ J _{C,H} = 164
132.31	s	C-1'' bzw. C-4a bzw. C-8a	
132.14	s	C-1'' bzw. C-4a bzw. C-8a	
128.72	md	Phenyl-C	¹ J _{C,H} = 161
128.59	md	Phenyl-C	¹ J _{C,H} = 161
127.12	d	C-4'	
126.82	md	Phenyl-C	¹ J _{C,H} = 160
126.50	md	Phenyl-C	¹ J _{C,H} = 158
125.83	md	C-5 bzw. C-8	¹ J _{C,H} = 161
125.37	md	C-8 bzw. C-5	¹ J _{C,H} = 161
115.31	d	C-3	¹ J _{C,H} = 167
36.26	q	CH ₃	¹ J _{C,H} = 140

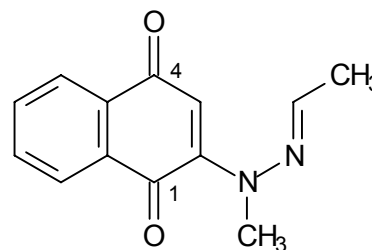
$C_{20}H_{16}N_2O_2$ ($M_r = 316.35$ g/mol)

Ber.: C: 75.93% H: 5.10% N: 8.85%

Gef.: C: 75.74% H: 5.13% N: 8.82%

2-(N'-ethyliden-N-methylhydrazino)-1,4-naphthochinon (137)**Darstellung:**

0.35 g (2.2 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** wird in 10 ml Methanol p.a. suspendiert und mit 0.20 g (2.2 mmol) Acetaldehydmethylhydrazon **31** 30 min unter Argonatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei RT entfernt und der ölige Rückstand mittels Flashsäulenchromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan / Ethylacetat 95:5) getrennt. Die rote Produktfraktion wird aus Petrolether (60-80) umkristallisiert. Rote Nadeln.

Ausbeute: 0.12 g (23% d. Th.)**Schmp.:** 85 °C**R_f-Wert:** 0.57 (Dichlormethan / Ethylacetat 95:5)**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 228 (21) $[M]^{++}$; 213 (10) $[M - CH_3]^+$; 199 (9); 186 (51); 171 (15); 158 (54); 130 (31); 115 (20); 104 (53); 89 (70); 82 (74); 76 (81); 44 (100).

IR-Spektrum (KBr):

2908 w

CH-Val.

1670 s, 1623 s

C=O-Val.

1593 s, 1558 s

C=C-Val., C=N-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.08-8.01	m	2 H	5-H, 8-H
7.75-7.65	m	2 H	6-H, 7-H
7.31-7.26	q	~1 H	N=CH, ³ J= 5.3 Hz (fällt mit CDCl ₃ -Peak zusammen)
6.87	s	1 H	3-H
3.50	s	3 H	N-CH ₃
2.11	d	3 H	CH ₃ , ³ J= 5.3 Hz

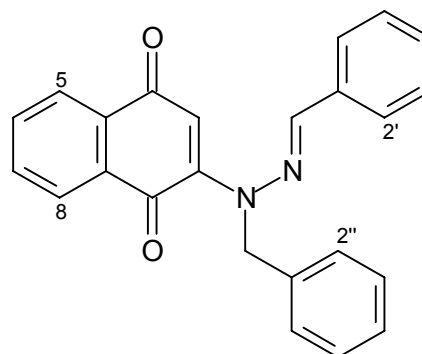
C₁₃H₁₂N₂O₂ (M_r = 228.25 g/mol)

Ber.: C: 68.41% H: 5.30% N: 12.27%

Gef.: C: 68.59% H: 5.12% N: 10.86%

2-(N-Benzyl-N'-benzylidenhydrazino)-1,4-naphthochinon (140)Darstellung:

1.70 g (6.9 mmol) Benzaldehydbenzylhydrazon-HCl (**38**, Hydrochlorid) werden in 20 ml Wasser suspendiert und 0.70 g (8.3 mmol) NaHCO₃ unter Rühren hinzugegeben. Die Lösung wird mit 3 x 20 ml Dichlormethan extrahiert, die organischen Phase über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 15 ml Methanol gelöst und 0.80 g (5 mmol) 1,4-Naphthochinon hinzugegeben. Der Ansatz wird nach 1 h Rühren im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht, der Niederschlag abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Orangerote watteartige Kristalle.

Ausbeute: 0.70 g (38% d. Th.)Schmp.: 116-144 °CR_f-Wert: 0.58 (Cyclohexan / Ethylacetat 50:50)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 366 (3) $[M]^{++}$; 287 (1); 275 (9) $[M - C_7H_7]^+$; 261 (56) $[M - C_7H_7N]^+$; 246 (5); 210 (3); 158 (16) $[C_{10}H_6O_2]^+$; 129 (7); 104 (23) $[C_7H_6N]^+$; 91 (100) $[C_6H_5-CH_2]^+$; 77 (30); 65 (10); 57 (5); 44 (16); 43 (6).

IR-Spektrum (KBr):

3060 w, 3035 w	=CH-Val.
1673 s, 1660 s, 1632 s	C=O-Val.
1590 s, 1563 vs	C=C-Val.

 1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.02-7.93	m	3 H	5-H, 8-H, N=CH
7.90-7.80	m	2 H	6-H, 7-H
7.79-7.63	m	2 H	arom. H
7.47-7.22	m	8 H	arom. H
6.88	s	1 H	3-H
5.47	s	2 H	-CH ₂ -

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 310 (4.42), 479 (3.92) nm.

$C_{24}H_{18}N_2O_2$ (M_r = 366.41 g/mol)

Ber.:	C: 78.67%	H: 4.95%	N: 7.65%
Gef.:	C: 78.63%	H: 4.88%	N: 7.62%

1-Methyl-3-phenyl-1H-benzof[*f*]indazol-4,9-dion (144)

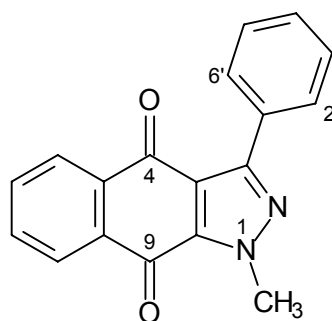
Darstellung:

1.00 g (3.4 mmol) **131** wird in 50 ml Xylol gelöst und 48 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Methanol 5 min ausgekocht und die Lösung über Nacht im Eisfach zur Kristallisation gebracht. Gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.25 g (25% d. Th.)

Schmp.: 130 °C

R_f - Wert: 0.48 (Cyclohexan / Ethylacetat 50:50)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 288 (100) [M]⁺⁺; 259 (7) [M- CH₂NH]⁺⁺; 232 (6) [M- 2 CO]⁺⁺; 204 (9); 176 (4); 144 (13); 129 (42); 102 (40); 77 (75) [C₆H₅]⁺; 51 (25).

IR-Spektrum (KBr):

3058 w, 3007 w	=CH-Val.
2949 w	CH-Val.
1676 vs, 1662 vs	C=O-Val.
1594 s, 1494 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.30-8.13	m	4 H	5-H, 8-H, 2'-H, 6'-H
7.84-7.71	m	2 H	6-H, 7-H
7.55-7.44	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
4.40	s	3 H	CH ₃

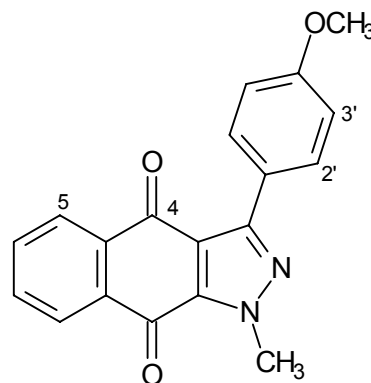
UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):
 λ (log ϵ) = 246 (4.57), 268 (sh) (4.42), 339 (3.75) nm
C₁₈H₁₂N₂O₂ (M_r = 288.30 g/mol)

Ber.: C: 74.99% H: 4.20% N: 9.72%

Gef.: C: 74.87% H: 4.07% N: 9.68%

3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-1H-benzo[*f*]indazol-4,9-dion (145)Darstellung:

1.00 g (3.13 mmol) **132** wird in 50 ml Xylol gelöst und 48 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit Methanol ausgekocht und die methanolische Lösung anschließend über Nacht im Eisfach aufbewahrt. Man erhält gelbe Nadeln.

Ausbeute: 0.27 g (27% d. Th.)Schmp.: 173°CMassenspektrum (70 eV):

m/z (%) = 318 (100) [M]⁺; 303 (21), [M-CH₃]⁺; 275 (20); 247 (2); 219 (3); 190 (3); 165 (4); 159 (8); 114 (5); 105 (6); 76 (15) [C₆H₄]⁺; 50 (14).

IR-Spektrum (KBr):

3089 w	=CH-Val.
2940 w, 2842 w	CH-Val.
1669 s	C=O-Val.
1609 m, 1593 m, 1576 m	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.30-8.22	m	2 H	5-H, 8-H
8.22-8.14	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.84-7.70	m	2 H	6-H, 7-H
7.07-6.96	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> <u>BB'</u>)
4.38	s	3 H	N-CH ₃
3.88	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 248 (4.74); 273 (4.43); 412 (3.68) nm

C₁₉H₁₄N₂O₃ (M_r = 318.33 g/mol)

Ber.: C: 71.69% H: 4.43% N: 8.80%

Gef.: C: 71.81% H: 4.54% N: 8.64%

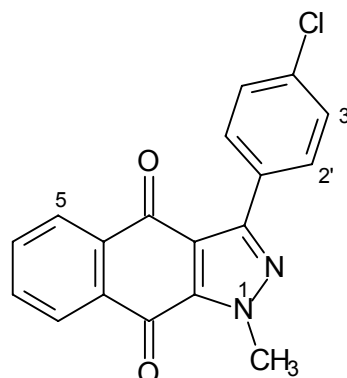
3-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-1H-benzo[f]indazol-4,9-dion (146)Darstellung:

1.00 g (3.08 mmol) **133** wird 40 h in Xylol unter Reflux gekocht. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.36 g (36% d. Th.)

Schmp.: 186 °C

R_f-Wert: 0.69 (Dichlormethan / Ethylacetat 9:1)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 322 (100) $[M]^{++}$; 287 (9) $[M - Cl]^+$; 251 (5); 238 (3); 210 (8) $[M - C_6H_4Cl]^+$; 190 (24); 162 (28); 149 (46), 143 (33); 129 (42); 105 (51); 102 (41); 85 (35); 77 (50) $[C_6H_5]^+$; 57 (78); 51 (45).

IR-Spektrum (KBr):

3095 w, 3065 w	=CH-Val.
2953 w	CH-Val.
1674 vs, 1660 s	C=O-Val.
1592 m, 1493 s	C=N-Val., C=C-Val.

 1H -NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.29-8.14	m	4 H	5-H, 8-H, 2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.85-7.72	m	2 H	6-H, 7-H (AA' <u>BB'</u>)
7.49-7.42	m	2 H	3'-H, 5'-H
4.38	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 268 (4.43), 339 (3.72) nm

$C_{18}H_{11}ClN_2O_2$ ($M_r = 324.75$ g/mol)

Ber.:	C: 66.99%	H: 3.44%	N: 8.68%
Gef.:	C: 67.19%	H: 3.47%	N: 8.63%

1-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-1H-benzo[f]indazol-4,9-dion (147)

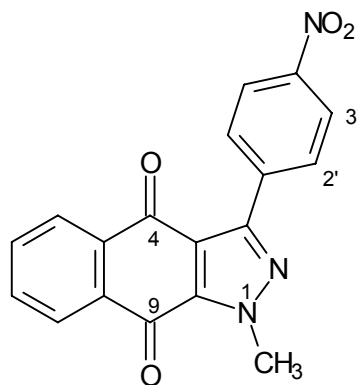
Darstellung:

1.00 g (3 mmol) **134** wird in 50 ml Xylol suspendiert und 150 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man erhält ein weißes Pulver.

Ausbeute: 0.29 g (29% d. Th.)

Schmp.: 256 °C

R_f-Wert: 0.77 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 333 (100) [M]⁺; 303 (13) [M- NO]⁺; 287 (15) [M- NO₂]⁺; 286 (12); 203 (3); 129 (5); 105 (6); 102 (5); 77 (7); 76 (6) [C₆H₄]⁺; 44 (1) [CO₂]⁺.

IR-Spektrum (KBr):

3094 w	=CH-Val.
2949 w	CH-Val.
1674 vs	C=O-Val.
1601 m, 1592 s, 1521 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.49-8.44	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
8.36-8.23	m	4 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB'), 5-H, 8-H
7.87-7.76	m	2 H	6-H, 7-H
4.30	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

$$\lambda (\log \epsilon) = 277 (4.49), 299 (4.23) \text{ nm}$$

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ ($M_r = 333.30 \text{ g/mol}$)	Ber.:	C: 64.87%	H: 3.33%	N: 12.61%
	Gef.:	C: 64.87%	H: 3.46%	N: 12.46%

3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-1H-benzof[*f*]indazol-4,9-dion (148)Darstellung:

0.35 g (1 mmol) **135** wird in 50 ml Xylol gelöst und 5 Tage unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Fließmittel Dichlormethan / Ethylacetat 90:10). Gelbe Nadeln.

Ausbeute: 0.09 g (26% d. Th.)

Schmp.: 252 °C

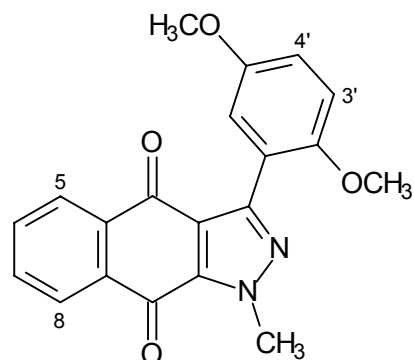
R_f-Wert: 0.73 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 348 (51) $[\text{M}]^{++}$; 333 (15) $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$; 317 (18) $[\text{M} - \text{CH}_3\text{O}]^+$; 305 (16); 262 (16); 233 (8); 205 (10); 159 (15); 129 (17); 105 (35); 76 (93) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$; 50 (100).

IR-Spektrum (KBr):

3073 w, 3000 w	=CH-Val.
2950 w, 2837 w	CH-Val.
1676 vs	C=O-Val.
1590 m, 1526 m	C=C-Val.



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.25-8.17	m	2 H	5-H, 8-H
7.77-7.72	m	2 H	6-H, 7-H
7.05-6.98	m	3 H	3'-H, 4'-H, 6'-H
4.39	s	3 H	N-CH ₃
3.81	s	3 H	O-CH ₃
3.77	s	3 H	O-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 248 (4.61), 267 (4.25), 276 (4.25), 312 (3.93) nm

C₂₀H₁₆N₂O₄ (M_r = 348.35 g/mol)

Ber.: C: 68.96% H: 4.63% N: 8.04%

Gef.: C: 69.06% H: 4.64% N: 7.79%

1-Methyl-3-styryl-1*H* benzof[*f*]indazol-4,9-dion (149)

Darstellung:

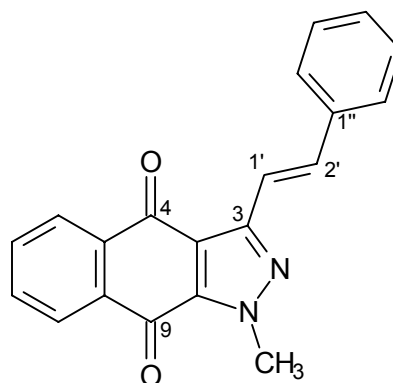
0.32 g (1 mmol) **136** wird in 50 ml Xylol gelöst und 5 Tage unter Rückfluß gekocht.

Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (Kieselgel, Fließmittel Dichlormethan). Gelbe Nadeln.

Ausbeute: 0.88 g (28% d. Th.)

Schmp.: 144 °C

R_f-Wert: 0.77 (Dichlormethan)



Massenspektrum (70 eV):

m/z : 314 (7) $[M]^{++}$; 285 (1); 245 (1); 231 (2); 215 (1); 172 (9); 149 (9); 129 (100); 102 (43); 76 (32); 51 (53).

IR-Spektrum (KBr):

3059 w, 3022 w	=CH-Val.
2946 w	CH-Val.
1673 vs, 1635 m	C=O-Val.
1589 m, 1576 w	C=N-Val., C=C-Val.

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.30-8.21	m	2 H	5-H, 8-H
7.92-7.61	m	6 H	6-H, 7-H, 2''-H, 6''-H, 1', 2' *
7.45-7.28	m	3 H	3''-H, 4''-H, 5''-H
4.36	s	3 H	N-CH ₃

* AB-System der trans-ständigen Protonen 1' und 2': 7.87 ppm und 7.70 ppm (jeweils d) mit $^3J_{(AB)} = 16.7$ Hz

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.15-8.10	m	2 H	5-H, 8-H
7.95-7.83	m	2 H	6-H, 7-H
7.76	s	7 H	2''-H, 6'', 3''-H, 4''-H, 5''-H, 1', 2' *
7.67-7.50	m		
7.48-7.32	m		
4.24	s	3 H	N-CH ₃

* AB-System der trans-ständigen Protonen 1' und 2': 7.76 ppm und 7.58 ppm (jeweils d) mit $^3J_{(AB)} = 16.6$ Hz

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl₃):

δ (ppm): 179.58, 176.00, 148.75, 137.97, 136.51, 134.44, 134.24, 133.13, 128.62, 128.49, 127.18, 126.90, 126.70, 118.77, 117.17, 39.33

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 310 (4.34), 412 (3.78) nm

C₂₀H₁₄N₂O₂ (M_r = 314.34 g/mol)

Ber.: C: 76.42% H: 4.49% N: 8.91%

Gef.: C: 76.46% H: 4.67% N: 8.99%

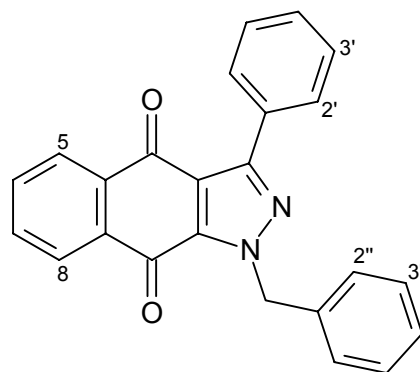
1-Benzyl-3-phenyl-1H-benzof[*f*]indazol-4,9-dion (150)Darstellung:

1.00 g (2.7 mmol) **140** wird in 50 ml Xylol gelöst und 96 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel, Elutionsmittel Dichlormethan). Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.45 g (47% d. Th.)

Schmp.: 119 °C

R_f-Wert: 0.57 (Dichlormethan)

Massenspektrum (70 eV):

m/z(%): 364 (2) [M]⁺⁺; 315 (1); 287 (3); 260 (1); 217 (1); 204 (1); 182 (1); 149 (1); 105 (6); 91 (23); 77 (14) [C₆H₅]⁺; 65 (12); 51 (11); 44 (100).

IR-Spektrum (KBr):

3065 w, 3031 w	=CH-Val.
1670 s, 1654 m	C=O-Val.
1592 m, 1506 m, 1482 m	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.28-8.18	m	4 H	5-H, 8-H, 2'-H, 6'-H
7.82-7.69	m	2 H	6-H, 7-H
7.56-7.46	m	5 H	2''-H, 6''-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H
7.39-7.28	m	3 H	3''-H, 4''-H, 5''-H
5.94	s	2 H	-CH ₂ -

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 246 (4.63), 268 (4.47), 340 (3.81) nm

C₂₄H₁₆N₂O₂ (M_r = 364.40 g/mol)

Ber.: C: 79.11% H: 4.43% N: 7.69%

Gef.: C: 79.04% H: 4.32% N: 7.64%

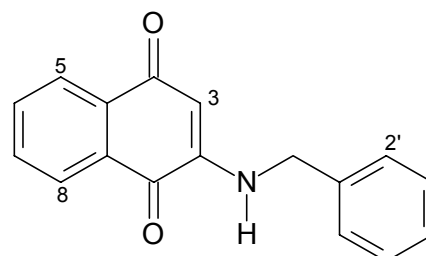
2-Benzylamino-1,4-naphthochinon (151)Darstellung:

- A: Siehe **150**. Die Produktfraktion wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält orange Nadeln.
- B: Zur Darstellung der Vergleichssubstanz werden 0.16 g (1 mmol) 1,4-Naphthochinon und 0.21 g (2 mmol) Benzylamin 4 h in 50 ml Methanol unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.24 g (34% d. Th.) [Variante A]

Schmp.: 138 °C

R_f-Wert: 0.23 (Dichlormethan)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 263 (33) $[M]^{++}$; 246 (44); 234 (2); 218 (2); 172 (3); 148 (10); 128 (7); 105 (20); 101 (13); 91 (100) $[C_6H_5CH_2]^+$; 83 (9); 76 (27); 69 (19); 65 (46); 56 (37); 49 (30).

IR-Spektrum (KBr):

3333 s	NH-Val.
3061 w, 3031 w	=CH-Val.
2922 w	CH-Val.
1681 s	C=O-Val.
1605 vs, 159 vs, 1562 vs, 1503 vs	C=C-Val.

 1H -NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.12-8.04	m	2 H	5-H, 8-H
7.78-7.58	m	2 H	6-H, 7-H
7.42-7.28	m	5 H	aromat. H (Phenyl)
6.22-6.19 (br)	s	1 H	NH (kein Austausch mit D_2O)
5.79	s	1 H	3-H
4.38	d	2 H	$-CH_2-$, $^3J = 5.7$ Hz

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 268 (4.45), 332 (3.44), 439 (3.57) nm

$C_{17}H_{13}NO_2$ ($M_r = 263.29$ g/mol)

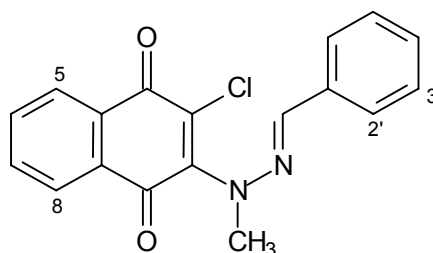
Ber.:	C: 77.55%	H: 4.98%	N: 5.32%
Gef.:	C: 77.34%	H: 4.83%	N: 5.33%

2-Chlor-3-(N'-benzyliden-N-methylhydrazino)-1,4-naphthochinon (164)Darstellung:

2.27 g (10 mmol) 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon **161** werden in 30 ml Methanol suspendiert und 2.28 g (10.7 mmol) Benzaldehydmethylhydrazon **32** zugetropft. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, der violette Niederschlag abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert. Violette Kristalle.

Ausbeute: 2.60 g (80% d. Th.)

Schmp.: 136 °C



R_f-Wert: 0.85 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 324 (13) [M]⁺; 289 (19); 248 (1); 219 (18); 192 (16); 157 (45); 129 (12); 123 (26); 106 (100); 77 (56) [C₆H₅]⁺; 51 (17).

IR-Spektrum (KBr):

3056 w, 3018 w	=CH-Val.
2956 w, 2905 w	CH-Val.
1681 vs, 1671 vs, 1646 s	C=O-Val.
1588 vs, 1556 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.22-8.07	m	2 H	5-H, 8-H
7.83-7.62	m	5 H	6-H, 7-H, 2'-H, 6'-H, N=CH
7.42-7.28	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
3.54	s	3 H	CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
180.53	m	C-4 bzw. C-1	³ J _{C,H} = 5
178.51	m	C-1 bzw. C-4	³ J _{C,H} = 5
175.97	m	C-2	⁴ J _{C,H} = 5
148.09	s	C-3	
143.47	s	C-4a bzw. C-8a	
135.82	d	N=C $\underline{\text{H}}$	¹ J _{C,H} = 160
134.63	md	C-7 bzw. C-6	¹ J _{C,H} = 165
134.11	md	C-6 bzw. C-7	¹ J _{C,H} = 165
133.79	md	Phenyl-CH	¹ J _{C,H} = 164
131.31	md	Phenyl-CH	
128.93	md	Phenyl-CH	¹ J _{C,H} = 162
128.66	s	C-1'	
127.77	md	Phenyl-CH	¹ J _{C,H} = 162
127.05	s	C-8a bzw. C-4a	
126.88	md	C-5 bzw. C-8	
126.56	md	C-8 bzw. C-5	
37.93	q	CH ₃	¹ J _{C,H} = 140

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 306 (4.47), 516 (3.85) nm

C₁₈H₁₃ClN₂O₃ (M_r = 324.76 g/mol)

Ber.: C: 66.57% H: 4.03% N: 8.63%

Gef.: C: 66.34% H: 4.00% N: 8.38%

2-Chlor-3-[N'-(4-methoxybenzyliden)-N-methylhydrazino]-1,4-naphthochinon
(165)

Darstellung:

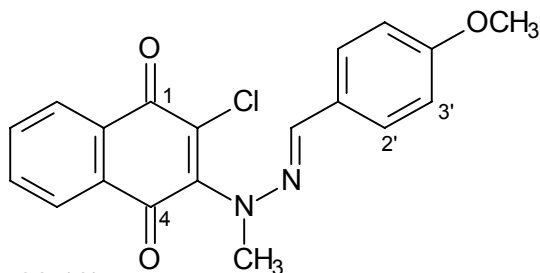
0.45 g (2 mmol) 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon **161** wird in 10 ml Methanol suspendiert und 0.56 g (3.4 mmol) Anisaldehydmethylhydrazon **33** zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der

Niederschlag abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert. Man erhält violette watteartige Nadeln.

Ausbeute: 0.40 g (56% d. Th.)

Schmp.: 196 °C

R_f-Wert: 0.8 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 354 (24) [M]⁺; 319 (24) [M - Cl]⁺; 278 (3); 275 (2); 220 (17) [M - C₈H₈NO]⁺; 186 (22) [C₁₁H₈NO₂]⁺; 157 (31) [C₁₀H₅O₂]⁺; 135 (98) [C₈H₉NO]⁺; 123 (30); 92 (58); 77 (100) [C₆H₅]⁺, 64 (50); 50 (56).

IR-Spektrum (KBr):

3033 w	=CH-Val.
2994 w, 2953 w	CH-Val.
1670 s, 1652 m	C=O-Val.
1607 m, 1591 m, 1551 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.21-8.09	m	2 H	5-H, 8-H
7.77-7.72	m	2 H	6-H, 7-H
7.66-7.61	m	3 H	N=CH, 2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
6.94-6.89	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
3.84	s	3 H	CH ₃
3.54	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 313 (4.48), 548 (3.88) nm

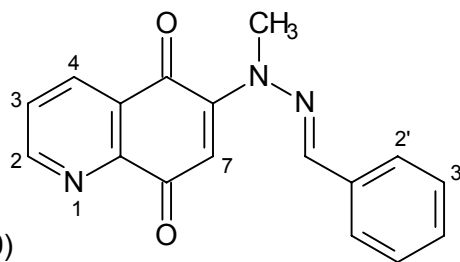
C₁₉H₁₅ClN₂O₃ (M_r = 354.79 g/mol)

Ber.: C: 64.32% H: 4.26% N: 7.90%

Gef.: C: 64.08% H: 4.28% N: 8.04%

6-(N'-Benzyliden-N-methylhydrazino)-chinolin-5,8-dion (173)**Darstellung:**

1.14 g (8.5 mmol) Benzaldhydromethylhydrazon **32** werden langsam zu einer Lösung von 0.80 g (5 mmol) Chinolin-5,8-dion **169** in 5 ml Methanol getropft und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert. Violette Kristalle. (Es liegt ein Isomerengemisch im Verhältnis 95:5 vor. Die folgenden Substanzcharakterisierungen beziehen sich mit Ausnahme der NMR-Daten auf das Gemisch).

Ausbeute: 0.50 g (34% d. Th.)**Schmp.:** 197-200 °C**R_f-Wert:** 0.17 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)**Massenspektrum** (70 eV):

m/z (%): 291 (25) [M]⁺; 262 (16) [M- CO]⁺; 234 (14) [M- 2CO]⁺; 187 (37) [M- C₆H₆N]⁺; 159 (29); 147 (15); 131 (47); 116 (13); 104 (68); 90 (61); 82 (98); 77 (100) [C₆H₅]⁺; 63 (30); 51 (89).

IR-Spektrum (KBr):

3056 w	=CH-Val.
2912 w	CH-Val.
1673 s, 1632 s	C=O-Val.
1575 s, 1552 vs	C=N-Val., C=C-Val.

UV-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 234 (4.51), 320 (4.45), 494 (3.98) nm

C₁₇H₁₃N₃O₂ (M_r = 291.30 g/mol)

Ber.: C: 70.09% H: 4.50% N: 14.42%

Gef.: C: 69.97% H: 4.54% N: 14.35%

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9.01	dd	1 H	2-H ³ J _(2/3) = 4.8 Hz, ⁴ J _(2/4) = 1.8 Hz
8.40	dd	1 H	4-H ³ J _(3/4) = 8.0 Hz, ⁴ J _(2/4) = 1.7 Hz
7.90	s	1 H	N=CH
7.78-7.73	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.62	dd	1 H	3-H ³ J _(3/4) = 8.0 Hz, ³ J _(2/3) = 4.8 Hz
7.45-7.38	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
7.27	s	1 H	7-H (fällt mit CDCl ₃ -Peak zusammen)
3.73	s	3 H	N-CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
182.16	s	C-5 bzw. C-8	
182.04	m	C-8 bzw. C-5	
154.44	qd	C-2	¹ J _{C,H} = 182, ³ J _{C,H} = 4
149.40	m	C-6	
147.69	q	C-8a	³ J _{C,H} = 5
141.25	td	N=CH	¹ J _{C,H} = 161, ³ J _{C,H} = 6
134.67	ddd	C-4	¹ J _{C,H} = 167, ³ J _{C,H} = 6, ² J _{C,H} = 1
134.29	m	C-1'	
130.12	td	C-4'	¹ J _{C,H} = 153, ³ J _{C,H} = 7
128.98	m	C-4a	
128.77	md	C-2' / C-6'	¹ J _{C,H} = 162
127.36	md	C-3' / C-5'	¹ J _{C,H} = 164
126.57	d	C-3	¹ J _{C,H} = 167, ³ J _{C,H} = 9
115.33	d	C-7	¹ J _{C,H} = 168
36.18	q	CH ₃	¹ J _{C,H} = 141

6-[N'-(4-Methoxybenzyliden)-N-methylhydrazino]-chinolin-5,8-dion (174)

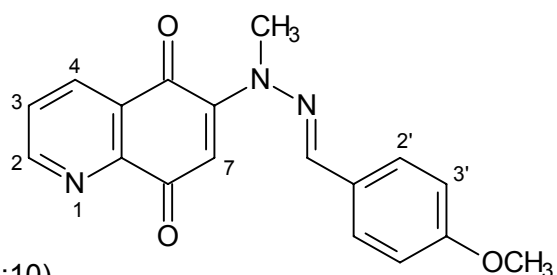
Darstellung:

1.40 g (8.5 mmol) Anisaldehydmethylhydrazon **33** wird langsam zu einer Lösung von 0.80 g (5 mmol) Chinolin-5,8-dion **169** in 5 ml Methanol getropft und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert. Violette Kristalle. (Es liegt ein Isomerengemisch im Verhältnis 70:30 vor. Die folgenden Substanzcharakterisierungen beziehen sich mit Ausnahme der NMR-Daten auf das Gemisch).

Ausbeute: 0.53 g (33% d. Th.)

Schmp.: 153 °C

R_f-Wert: 0.88 (Aceton / Dichlormethan 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%) : 321 (53) $[M]^{++}$; 304 (17); 276 (11); 221 (3); 188 (63); 160 (23); 134 (100) $[C_8H_8NO]^+$; 119 (14); 103 (41); 90 (46); 82 (96); 77 (62) $[C_6H_5]^+$; 63 (48); 50 (56).

IR-Spektrum (KBr):

3066 m, 3005 m	=CH-Val.
2937 m, 2909 m, 2836 m	CH-Val.
1672 vs, 1632 vs	C=O-Val.
1608 vs, 1595 s, 1575 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9.01	dd	1 H	2-H $^3J_{(2/3)} = 4.8$ Hz; $^4J_{(2/4)} = 1.6$ Hz
8.39	dd	1 H	4-H $^3J_{(3/4)} = 8.0$ Hz; $^4J_{(2/4)} = 1.6$ Hz
7.89	s	1 H	N=CH
7.75-7.67	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA'BB')
7.61	dd	1 H	3-H $^3J_{(3/4)} = 8.0$ Hz; $^3J_{(2/3)} = 4.8$ Hz
7.26	s	1 H	7-H
6.98-6.91	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA'BB')
3.87	s	3 H	OCH ₃
3.73	s	3 H	N-CH ₃

UV-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 329 (4.45), 516 (4.01) nm

C₁₈H₁₅N₃O₃ (M_r = 321.33 g/mol)

Ber.: C: 67.28% H: 4.71% N: 13.08%

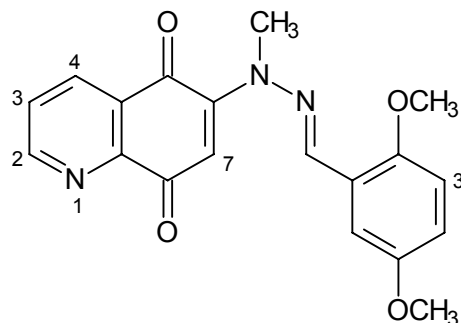
Gef.: C: 67.22% H: 4.68% N: 12.97%

6-[N'-(2,5-Dimethoxybenzyliden)-N-methylhydrazino]-chinolin-5,8-dion (175)Darstellung:

1.40 g (3 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehydmethylhydrazon **36** werden langsam zu einer Lösung von 0.46 g (2.9 mmol) Chinolin-5,8-dion **169** in 5 ml Methanol getropft und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert. Violette Kristalle. (Es liegt ein Isomerengemisch im Verhältnis 80:20 vor. Die folgenden Substanzcharakterisierungen beziehen sich mit Ausnahme der NMR-Daten auf das Gemisch).

Ausbeute: 0.76 g (75% d. Th.)

Schmp.: 182 °C



R_f-Wert: 0.47 (Aceton / Dichlormethan 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 351 (6) [M]⁺⁺; 334 (10); 306 (6); 263 (4); 188 (71); 163 (72) [C₉H₉NO₂]⁺; 147 (100); 130 (43); 119 (54); 102 (88); 81 (89); 77 (66) [C₆H₅]⁺; 62 (60); 49 (70).

IR-Spektrum (KBr):

3070 m, 3003 m	=CH-Val.
2945 m, 2836 m	CH-Val.
1684 m, 1668 s, 1629 s	C=O-Val.
1572 s, 1554 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9.02	dd	1 H	2-H ³ J _(2/3) = 4.8 Hz; ⁴ J _(2/4) = 1.7 Hz
8.40	dd	1 H	4-H ³ J _(3/4) = 7.9 Hz; ⁴ J _(2/4) = 1.7 Hz
8.32	s	1 H	N=CH
7.61	dd	1 H	3-H, ³ J _(3/4) = 7.9 Hz; ³ J _(2/3) = 4.8 Hz
7.53	d	1 H	6'-H, ⁴ J _(6'/4') = 2.7 Hz (ABX)
7.23	s	1 H	7-H
6.95	dd	1 H	4'-H, ³ J _(4'/3') = 9.1 Hz; ⁴ J _(4'/6') = 2.7 Hz (ABX)
6.87	d	1 H	3'-H, ³ J _(3'/4') = 9.1 Hz (ABX)
3.86	s	6 H	2 O-CH ₃
3.72	s	3 H	N-CH ₃

UV-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 330 (4.23), 516 (3.96) nm

C₁₉H₁₇N₃O₄ (M_r = 351.36 g/mol)

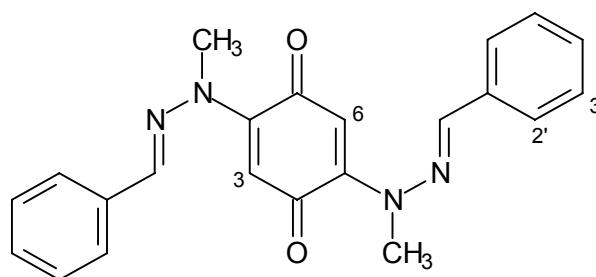
Ber.:	C: 64.95%	H: 4.88%	N: 11.96%
Gef.:	C: 64.90%	H: 4.88%	N: 12.28%

2,5-Bis-(N'-Benzyliden-N-methylhydrazino)-1,4-benzochinon (180)**Darstellung:**

0.32 g (3 mmol) *p*-Benzochinon **6** wird in 5 ml Methanol suspendiert und unter Rühren 0.40 g (3 mmol) Benzaldehydmethylhydrazon **32** zugetropft. Nach 3 min Reaktionszeit wird der Ansatz ins Eisfach gestellt und 1 h gekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals aus Isopropanol umkristallisiert. Violett-braune Kristalle.

Ausbeute: 0.24 g (42% d. Th.)

Schmp.: 173° C



R_f-Wert: 0.91 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 370 (3); 342 (2); 265 (33); 240 (2); 165 (46); 161 (23); 105 (100); 104 (99); 103 (51); 82 (37); 78 (25); 77 (41); 76 (18); 51 (17).

Massenspektrum (DCI, NH₃):

m/z (%): 373 (100) [M+H]⁺; 359 (1); 333 (1); 317 (2); 300 (2); 285 (2); 270 (27); 256 (2); 243 (3); 226 (1); 211 (4); 196 (2); 184 (7); 167 (9); 152 (23); 135 (39); 123 (58); 106 (65).

IR-Spektrum (KBr):

3057 w	=CH-Val.
2942 w	CH-Val.
1629 s	C=O-Val.
1548 vs, 1490 m	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.86	s	1 H	N=CH
7.77-7.73	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.42-7.38	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
6.66	s	1 H	3-H bzw. 6-H
3.72	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 257 (4.56), 382 (4.29) nm

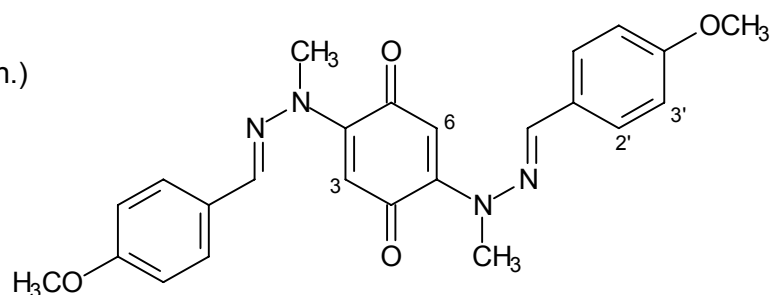
C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ (M _r = 372.42 g/mol)	Ber.:	C: 70.95%	H: 5.41%	N: 15.04%
	Gef.:	C: 70.79%	H: 5.43%	N: 14.86%

2,5-Bis-[N'-(4-methoxybenzyliden)-N-methylhydrazino]-1,4-benzochinon (181)Darstellung:

0.32 g (3 mmol) *p*-Benzochinon **6** wird in 5 ml Methanol suspendiert und unter Rühren 0.49 g (3 mmol) Anisaldehydmethylhydrazon **33** zugetropft. Nach 15 min Reaktionszeit wird der Niederschlag abgesaugt und mehrmals aus Isopropanol umkristallisiert. Violett-braune Kristalle.

Ausbeute: 0.36 g (55% d. Th.)

Schmp.: 204 °C



R_f-Wert: 0.88 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 428 (75); 297 (17); 268 (11); 214 (16); 165 (35); 148 (17); 135 (92); 134 (100); 133 (40); 121 (10); 119 (11); 107 (12); 91 (26); 82 (49); 77 (21); 44 (41).

Massenspektrum (DCI, NH_3):

m/z (%): 433 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 415 (1); 389 (1); 358 (1); 331 (1); 315 (2); 300 (53); 296 (13); 284 (3); 271 (7); 256 (1) 207 (1); 184 (4); 168 (18); 151 (15); 136 (75).

IR-Spektrum (KBr):

3066 w	=CH-Val.
2968 w, 2934 w, 2908 w, 2839 w	CH-Val.
1620 vs	C=O-Val.
1605 vs, 1537 vs, 1510 vs	C=N-Val., C=C-Val.

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.84	s	1 H	N=CH
7.74-7.72	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
6.98-6.92	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
6.63	s	1 H	3-H bzw. 6-H
3.84	s	3 H	O-CH ₃
3.73	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 267 (4.38), 378 (4.01) nm

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ ($M_r = 432.47$ g/mol)	Ber.:	C: 66.65%	H: 5.59%	N: 12.95%
	Gef.:	C: 66.49%	H: 5.51%	N: 12.84%

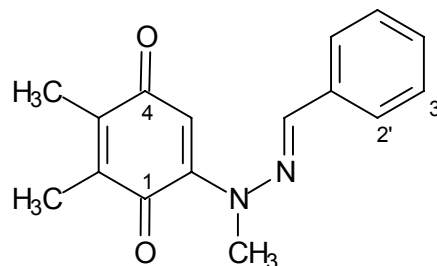
2-(N'-Benzyliden-N-methylhydrazino)-5,6-dimethyl-1,4-benzochinon (189)

Darstellung:

0.67 g (5 mmol) Benzaldehydmethylhydrazon **32** wird langsam unter Rühren zu einer Lösung von 0.68 g (5 mmol) 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **183** in Methanol getropft. Nach 5 min wird der Niederschlag abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Violette Kristalle.

Ausbeute: 0.40 g (30% d. Th.)

Schmp.: 129 °C



R_f-Wert: 0.79 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 268 (18) [M]⁺⁺; 225 (2); 211 (11); 197 (10); 164 (30) [M- C₇H₆N]⁺; 136 (44); 124 (25); 110 (19); 108 (18); 106 (69); 82 (100); 77 (51) [C₆H₅]⁺; 67 (67); 54 (53); 42 (20).

IR-Spektrum (KBr):

3183 w, 3068 w, 3003 w	=CH-Val.
2946 w, 2908 w	CH-Val.
1662 vs, 1646 vs	C=O-Val.
1599 vs, 1574 vs, 1507 vs	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.78	s	1 H	N=CH
7.76-7.69	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.45-7.21	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
6.70	s	1 H	3-H
3.55	s	3 H	N-CH ₃
2.05	s	6 H	zwei CH ₃

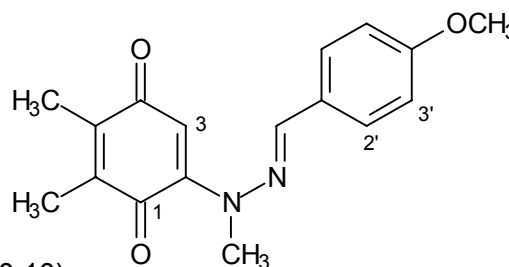
UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):
 λ (log ϵ) = 289 (4.33), 314 (4.33), 509 (3.83) nm
C₁₆H₁₆N₂O₂ (M_r = 268.31 g/mol)

Ber.: C: 71.62% H: 6.01% N: 10.44%

Gef.: C: 71.61% H: 5.97% N: 10.17%

2-[N'-(4-Methoxybenzyliden)-N-methylhydrazino]-5,6-dimethyl-1,4-benzochinon
(190)
Darstellung:

0.82 g (5 mmol) 4-Methoxybenzaldehydmethylhydrazon **33** wird langsam unter Rühren zu einer Lösung von 0.68 g (5 mmol) 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **183** in 3 ml Methanol getropft und nach 5 min im Eisfach zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag abgetrennt und mit Methanol gewaschen. Violette Kristalle aus Petrolether (60-80).

Ausbeute: 0.38 g (39% d. Th.)Schmp.: 170 °CR_f-Wert: 0.92 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 298 (40) [M]⁺⁺; 283 (3) [M-CH₃]⁺; 255 (4); 227 (12); 212 (3); 188 (16); 164 (21) [M-C₈H₈NO]⁺; 135 (85); 124 (44); 108 (22); 92 (19); 82 (100); 77 (38) [C₆H₅]⁺; 55 (40); 42 (21).

IR-Spektrum (KBr):

2997 w, 2960 w, 2935 w

CH-Val.

1646 vs

C=O-Val.

1598 vs, 1562 vs, 1513 vs

C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.75	s	1 H	N=CH
7.70-7.62	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA'BB')
6.96-6.89	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA'BB')
6.67	s	1 H	3-H
3.88	s	3 H	O-CH ₃
3.53	s	3 H	N-CH ₃
2.04	s	6 H	zwei CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 296 (4.47), 312 (4.38), 526 (3.93) nm.

C₁₇H₁₈N₂O₃ (M_r = 298.34 g/mol)

Ber.: C: 68.44% H: 6.08% N: 9.39%

Gef.: C: 68.20% H: 6.26% N: 9.64%

5-[N'-(4-Chlorbenzyliden)-N-methylhydrazino]-2,3-dimethyl-1,4-benzochinon
(191)

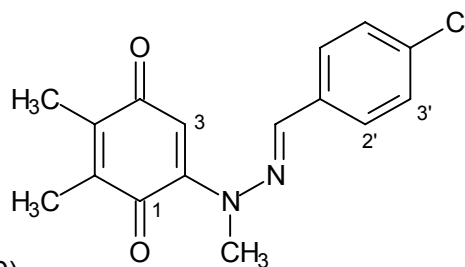
Darstellung:

1.36 g (10 mmol) 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **183** werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 1.69 g (10 mmol) *p*-Chlorbenzaldehydmethylhydrazon **34** gerührt. Nach 8 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Violette Pulver.

Ausbeute: 1.72 g (57% d. Th.)

Schmp.: 201 °C

R_f-Wert: 0.93 (Dichlormethan / Ethylacetat 50:50)



IR-Spektrum (KBr):

3099 w, 3031 w	=CH-Val.
2910 w	CH-Val.
1661 vs, 1646 s	C=O-Val.
1598 vs, 1558 vs, 1493 s	C=N-Val., C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 302 (6) $[M]^{+}$; 255 (1); 231 (2); 189 (5); 165 (14); 149 (12); 139 (16) $[C_7H_5ClN]^+$; 137 (58); 124 (14); 102 (13); 102 (13); 91 (26); 82 (49); 68 (58); 55 (99); 51 (54); 43 (100).

 1H -NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.71	s	1 H	N=CH
7.67-7.62	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.39-7.34	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
6.66	s	1 H	3-H
3.53	s	3 H	N-CH ₃
2.05	s	6 H	2 CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 289 (4.28), 320 (4.31), 503 (br) (3.78) nm

$C_{16}H_{15}ClN_2O_2$ ($M_r = 302.76$ g/mol)

Ber.: C: 63.47% H: 4.99% N: 9.25%

Gef.: C: 63.32% H: 4.90% N: 9.20%

2-[N-Methyl-N'-(4-nitrobenzyliden)-hydrazino]-5,6-dimethyl-1,4-benzochinon **(192)**

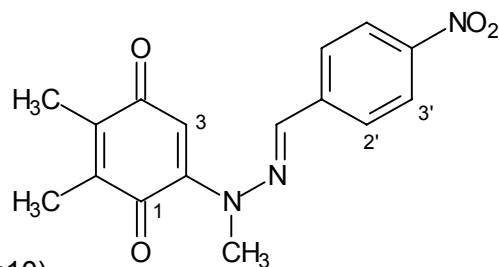
Darstellung:

0.68 g (5 mmol) 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **183** wird in 4 ml Methanol gelöst und unter Rühren 0.89 g (5 mmol) 4-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon **35** zugegeben. Nach 15 min Reaktionszeit wird der Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Dunkelviolettes Pulver.

Ausbeute: 0.62 g (40% d. Th.)

Schmp.: 207 °C

R_f-Wert: 0.87 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 313 (33) [M]⁺⁺; 296 (3); 256 (3); 242 (6); 196 (82); 163 (33); 151 (12); 136 (59); 124 (32); 108 (17); 82 (100); 67 (37); 55 (30); 43 (24).

IR-Spektrum (KBr):

3086 w	=CH-Val.
2955 w	CH-Val.
1658 s, 1643 s	C=O-Val.
1591 vs, 1517 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.28-8.23	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.86-7.82	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.75	s	1 H	N=CH
6.68	s	1 H	3-H
3.56	s	3 H	N-CH ₃
2.06	s	6 H	zwei CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 280 (4.17), 365 (4.21), 489 (3.90) nm

$C_{16}H_{15}N_3O_4$ ($M_r = 313.31$ g/mol)	Ber.:	C: 61.34%	H: 4.83%	N: 13.41%
	Gef.:	C: 61.10%	H: 4.90%	N: 13.26%

2-[N'-(2,5-Dimethoxybenzyliden)-N-methylhydrazino]-5,6-dimethyl-1,4-benzochinon (193)

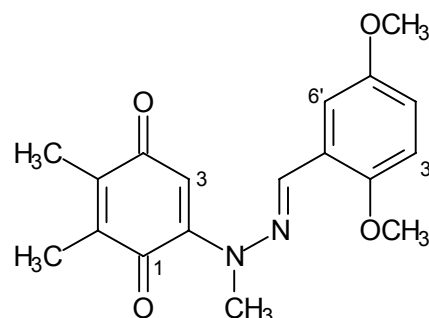
Darstellung:

0.97 g (5 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehydmethylhydrazon **36** wird langsam unter Rühren zu einer Lösung von 0.68 g (5 mmol) 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **183** in 5 ml Methanol getropft. Nach 15 min wird der Niederschlag abfiltriert, mit Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Violette Kristalle.

Ausbeute: 0.45 g (28% d. Th.)

Schmp.: 162 °C

R_f-Wert: 0.94 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 328 (47) $[M]^{+}$; 297 (24); 257 (17); 242 (6); 191 (3); 164 (28) $[M - C_9H_{10}NO_2]^{+}$; 148 (58); 136 (32); 124 (28); 107 (26); 92 (21); 82 (100); 77 (40); 67 (41); 55 (33).

IR-Spektrum (KBr):

3010 w	=CH-Val.
2963 w, 2941 w, 2835 w	CH-Val.
1657 s, 1644 s	C=O-Val.
1607 s, 1575 vs, 1494 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.17	s	1 H	N=CH
7.51-7.50	d	1 H	6'-H
6.90-6.82	m	2 H	3'-H, 4'-H
6.66	s	1 H	3-H
3.85	s	3 H	O-CH ₃
3.83	s	3 H	O-CH ₃
3.55	s	3 H	N-CH ₃
2.04	s	6 H	zwei CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 288 (4.32), 329 (4.34), 520 (3.96) nm

C₁₈H₂₀N₂O₄ (M_r = 328.36 g/mol)

Ber.: C: 65.84% H: 6.14% N: 8.53%

Gef.: C: 65.90% H: 6.28% N: 8.40%

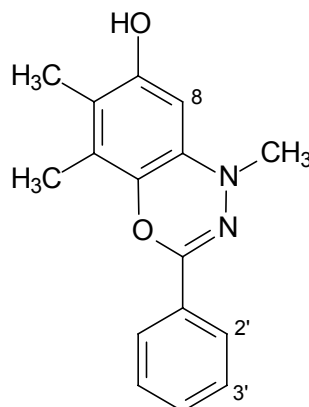
1,5,6-Trimethyl-3-phenyl-1H-4,1,2-benzoxadiazin-7-ol (197)Darstellung:

Nach AAV 3 wird 1.00 g (3.7 mmol) **189** in 50 ml Methanol 5 min unter Rückfluß gekocht. Man erhält weißlich-gelbe watteartige Kristalle.

Ausbeute: 0.82 g (83% d. Th.)

Schmp.: 129 °C

R_f-Wert: 0.70 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 268 (88) $[M]^{++}$; 234 (1); 192 (21); 164 (29); 150 (5); 136 (25); 124 (100); 108 (11); 82 (39); 67 (15); 55 (12); 42 (25).

IR-Spektrum (KBr):

3274 m	OH-Val.
2999 w, 2960 w, 2922 w	CH-Val.
1623 s, 1590 m, 1500 s	C=N-Val., C=C-Val.

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9.07	s	1 H	OH (austauschbar)
7.85-7.76	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.50-7.44	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
6.10	s	1 H	8-H
3.03	s	3 H	N-CH ₃
2.15	s	3 H	CH ₃
1.97	s	3 H	CH ₃

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.93-7.82	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.43-7.30	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
5.95	s	1 H	8-H
3.09	s	3 H	N-CH ₃
2.22	s	3 H	CH ₃
2.08	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 254 (5.03), 318 (4.27), 366 (4.32) nm.

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ ($M_r = 268.31$ g/mol)

Ber.: C: 71.62% H: 6.01% N: 10.44%

Gef.: C: 71.69% H: 5.87% N: 10.31%

3-(4-Methoxyphenyl)-1,5,6-trimethyl-1*H*-4,1,2-benzoxadiazin-7-ol (198)

Darstellung:

Nach AAV 3 wird 1.00 g (3.4 mmol) **190** in 50 ml Methanol 10 min unter Reflux gekocht. Man erhält weißlich-gelbe watteartige Kristalle.

Ausbeute: 0.90 g (90% d. Th.)

Schmp.: 143 °C

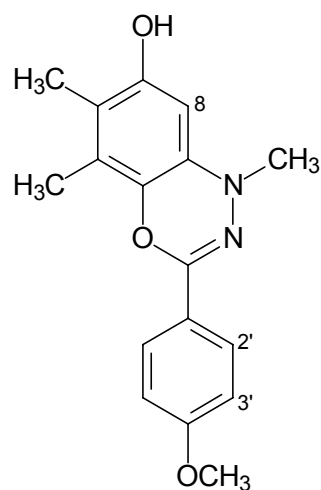
R_f-Wert: 0.74 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 298 (40) $[M]^{+}$; 283 (1) $[M - CH_3]^{+}$; 269 (1); 216 (1); 164 (23); 136 (20); 124 (100); 108 (10); 96 (10); 82 (37); 67 (16); 42 (56).

IR-Spektrum (KBr):

3418 m	OH-Val.
2961 w, 2924 w	CH-Val.
1623 m, 1610 m, 1577 w, 1514 m	C=N-Val., C=C-Val.



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9.03	s	1 H	OH (austauschbar)
7.78-7.71	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.05-6.97	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
6.07	s	1 H	8-H
3.80	s	3 H	O-CH ₃
3.00	s	3 H	N-CH ₃
2.14	s	3 H	CH ₃
1.97	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 261 (4.55), 349 (3.83) nm

C₁₇H₁₈N₂O₃ (M_r = 298.34 g/mol)

Ber.: C: 68.44% H: 6.08% N: 9.39%

Gef.: C: 68.48% H: 6.21% N: 9.04%

3-(4-Chlorphenyl)-1,5,6-trimethyl-1*H*-4,1,2-benzoxadiazin-7-ol (199)Darstellung:

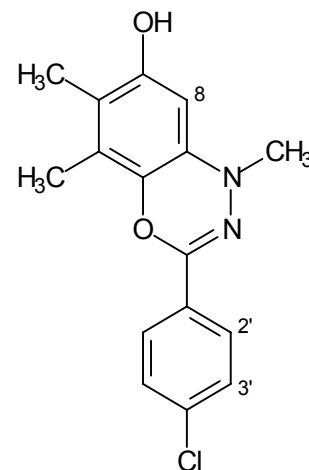
Nach AAV 3 wird 1.00 g (3.3 mmol) **191** 8 h in Isopropanol unter Rückfluß erhitzt.

Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.84 g (84% d. Th.)

Schmp.: 167 °C

R_f-Wert: 0.90 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 302 (100) $[M]^{+}$; 279 (3); 243 (2); 219 (2); 197 (1); 164 (33); 151 (9); 136 (20); 124 (81); 108 (8); 95 (6); 82 (20); 67 (8); 55 (9).

IR-Spektrum (KBr):

3212 s OH-Val.
 2960 m, 2921 m CH-Val.
 1622 s, 1597 m, 1588 m C=N-Val., C=C-Val.

 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9.09	s	1 H	OH (austauschbar)
7.81-7.76	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.55-7.50	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
6.08	s	1 H	8-H
3.03	s	3 H	N-CH ₃
2.13	s	3 H	CH ₃
1.97	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 259 (4.42), 314 (3.59), 373 (br) (3.70) nm

C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ (M_r = 302.76 g/mol)	Ber.:	C: 63.47%	H: 4.99%	N: 9.25%
	Gef.:	C: 63.45%	H: 4.91%	N: 9.21%

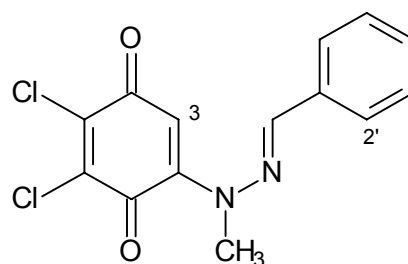
5-(N'-Benzyliden-N-methylhydrazino)-2,3-dichlor-1,4-benzochinon (205)**Darstellung:**

0.89 g (5 mmol) 2,3-Dichlor-1,4-benzochinon **204** wird in 15 ml Methanol gelöst und 1.14 g (8.5 mmol) Benzaldehydmethylhydrazon **32** zugetropft. Der Reaktionsansatz wird 2 min gerührt, 1 h im Eisfach gekühlt und filtriert. Der Niederschlag wird mit Methanol gewaschen. Violette watteartige Kristalle

Ausbeute: 0.34 g (22% d. Th.)

Schmp.: 88 °C

R_f-Wert: 0.92 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 309 (9) [M]⁺⁺; 297 (3); 274 (5); 238 (2); 204 (33); 177 (25); 149 (56); 142 (100); 104 (47); 97 (28); 91 (27); 87 (51); 85 (37); 82 (60); 78 (25); 57 (75); 51 (48).

IR-Spektrum (KBr):

3036 w	=CH-Val.
2938 w	CH-Val.
1682 vs	C=O-Val.
1617 vs, 1595 s, 1552 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.89	s	1 H	N=CH
7.76-7.71	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.46-7.41	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
6.92	s	1 H	3-H
3.64	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):
 λ (log ϵ) = 301 (4.57), 554 (3.99) nm
C₁₄H₁₀Cl₂N₂O₂ (M_r = 309.15 g/mol)

Ber.: C: 54.39% H: 3.26% N: 9.06%

Gef.: C: 54.55% H: 3.31% N: 8.95%

1,5,6-Trimethyl-3-phenyl-1H-4,1,2-benzoxadiazin-7-yl acetat (211)Darstellung:

0.10 g (0.37 mmol) **197** werden in 20 ml Acetanhydrid p.a. gelöst und nach Zusatz von zwei Tropfen Pyridin 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Petrolether (60-80) umkristallisiert. Gelbe Nadeln.

Ausbeute: 0.10 g (87% d. Th.)Schmp.: 105 °CR_f-Wert: 0.83 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 310 (60) [M]⁺; 268 (88) [M - CH₂CO]⁺; 239 (1); 206 (1); 164 (36); 136 (21); 124 (100); 108 (9); 82 (73); 67 (22); 55 (13); 42 (45).

IR-Spektrum (KBr):

2923 w

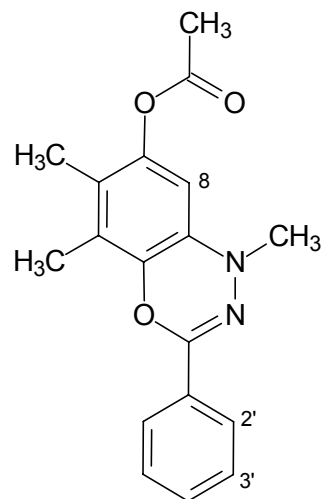
CH-Val.

1760 s

C=O-Val. (Ester)

1623 s, 1598 w, 1576 w, 1498 s

C=N-Val., C=C-Val.



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.88-7.83	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.42-7.36	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
6.08	s	1 H	8-H
3.10	s	3 H	N-CH ₃
2.31	s	3 H	CH ₃ (Ester)
2.23	s	3 H	CH ₃
1.98	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 248 (4.49), 309 (3.71), 361 (3.73) nm.

C₁₈H₁₈N₂O₃ (M_r = 310.35 g/mol)

Ber.: C: 69.66% H: 5.85% N: 9.03%

Gef.: C: 69.41% H: 5.82% N: 9.24%

3-(4-Methoxyphenyl)-1,5,6-trimethyl-1H-4,1,2-benzoxadiazin-7-yl acetat (212)Darstellung:

0.10 g (0.34 mmol) **198** wird in 20 ml Acetanhydrid p.a. gelöst und nach Zusatz von zwei Tropfen Pyridin 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Petrolether (60-80) umkristallisiert. Gelbe Nadeln.

Ausbeute: 0.10 g (80% d. Th.)

Schmp.: 167 °C

R_f-Wert: 0.93 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 340 (42) $[M]^{+}$; 324 (1); 298 (48) $[M - CH_2CO]^{+}$; 256 (1); 226 (1); 215 (1); 164 (41); 136 (19); 124 (100); 108 (8); 96 (7); 82 (62); 67 (20); 55 (11); 42 (55).

IR-Spektrum (KBr):

2996 w, 2968 w, 2934 w

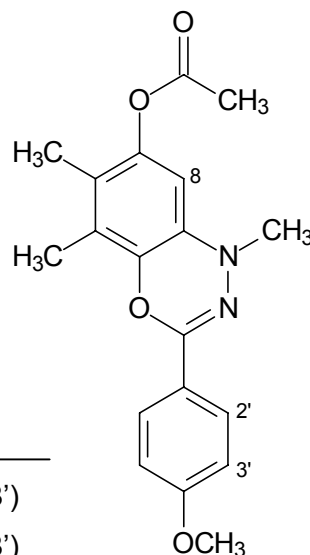
1759 s

1622 m, 1607 m, 1513 s

CH-Val.

C=O-Val. (Ester)

C=C-Val.

 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.84-7.76	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> <u>BB'</u>)
6.94-6.86	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> <u>BB'</u>)
6.10	s	1 H	8-H
3.84	s	3 H	O-CH ₃
3.08	s	3 H	N-CH ₃
2.31	s	3 H	CH ₃ (Acetyl)
2.22	s	3 H	CH ₃
1.98	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 258 (4.18), 347 (3.50) nm

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (M_r = 340.37 g/mol)

Ber.: C: 67.05% H: 5.92% N: 8.23%

Gef.: C: 67.19% H: 5.83% N: 8.19%

3-(4-Chlorphenyl)-1,5,6-trimethyl-1H-4,1,2-benzoxadiazin-7-yl acetat (213)Darstellung:

0.10 g (0.33 mmol) **199** wird 1h in 20 ml Acetanhydrid p.a. unter Zusatz von 2 Tropfen Pyridin refluxiert. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen und 30 min gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Gelbe Kristalle nach Umkristallisieren aus Ethanol.

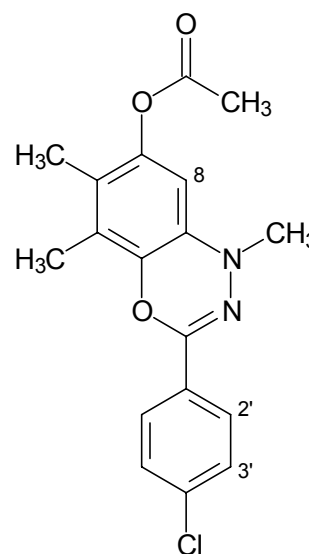
Ausbeute: 0.11 g (95% d. Th.)

Schmp.: 140 °C

R_f-Wert: 0.76 (Toluol / Methanol 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3005 w	CH-Val.
2957 w, 2922 w	=CH-Val.
1762 s	C=O-Val.
1618 s, 1582 w, 1493 vs	C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 344 (68) [M]⁺; 302 (100) [M-CH₂CO]⁺; 259 (1); 219 (2); 206 (1); 164 (21); 150 (4); 136 (11); 124 (51); 108 (4); 96 (4); 82 (30); 67 (10); 54 (5).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.81-7.75	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.38-7.33	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
6.07	s	1 H	8-H
3.09	s	3 H	N-CH ₃
2.31	s	3 H	CH ₃ (Acetyl)
2.21	s	3 H	CH ₃
1.98	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):
 λ (log ϵ) = 252 (4.52), 367 (3.79) nm
C₁₈H₁₇ClN₂O₃ (M_r = 344.79 g/mol)

Ber.: C: 62.70% H: 4.97% N: 8.12%

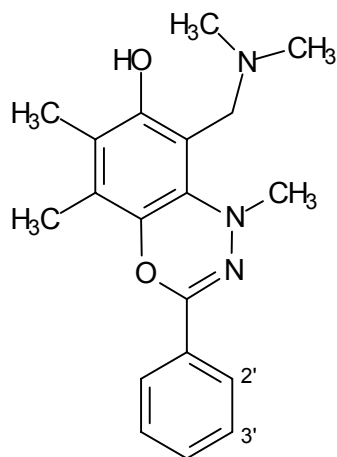
Gef.: C: 62.53% H: 5.00% N: 8.03%

8-Dimethylaminomethyl-3-phenyl-1,5,6-trimethyl-1H-4,1,2-benzoxadiazin-7-ol
(218)
Darstellung:

0.30 g (1.1 mmol) **197** werden nach AAV 4 Methode A umgesetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel: Toluol / Methanol 90:10) aufgearbeitet. Gelbe Kristalle aus Ethanol.

Ausbeute: 0.26 g (73% d. Th.)

Schmp.: 94 °C

R_f-Wert: 0.71 (Toluol / Methanol 90:10)IR-Spektrum (KBr):

3426 m (br.)	OH-Val.
3064 m	=CH-Val.
2980 w, 2950 w	CH-Val.
1623 s, 1587 m, 1576 m	C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 325 (9) [M]⁺; 280 (100) [M- 45]⁺; 268 (4); 237 (3); 190 (5); 177 (46); 162 (36); 149 (55); 136 (39); 121 (52); 103 (36); 80 (56); 67 (58); 55 (42).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
12.08	s	1 H	OH (austauschbar)
7.92-7.82	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.58-7.44	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
3.59	s	2 H	-CH ₂ -
3.00	s	3 H	N-CH ₃
2.26	s	6 H	(CH ₃) ₂ N-
2.17	s	3 H	CH ₃
1.99	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 307 (3.55), 320 (sh) (3.53), 360 (3.16) nm

C₁₉H₂₃N₃O₂ (M_r = 325.41 g/mol)

Ber.: C: 70.13% H: 7.12% N: 12.91%

Gef.: C: 70.05% H: 7.24% N: 12.83%

8-Dimethylaminomethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,5,6-trimethyl-1H-4,1,2-benzoxadiazin-7-ol (219)

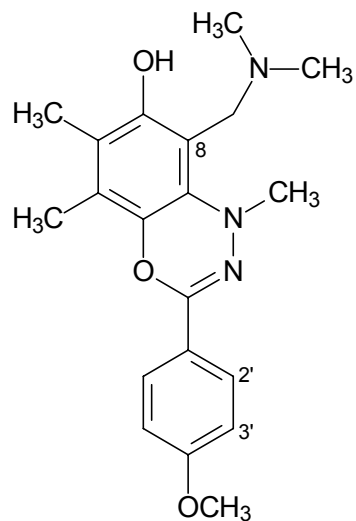
Darstellung:

0.30 g (1 mmol) **198** wird nach AAV 4, Methode A umgesetzt. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.10 g (28% d. Th.)

Schmp.: 123 °C

R_f-Wert: 0.65 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

$$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \text{ (} M_r = 355.43 \text{ g/mol)}$$

Ber.:	C: 67.58%	H: 7.09%	N: 11.82%
Gef.:	C: 67.73%	H: 6.80%	N: 11.76%

3-(4-Chlorphenyl)-8-dimethylaminomethyl-1,5,6-trimethyl-1H-4,1,2-benzoxadiazin-7-ol (220)

Darstellung:

0.30 g (1 mmol) **199** wird nach AAV 4, Methode A umgesetzt. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.23 g (64% d. Th.)

Schmp.: 129 °C

R_f-Wert: 0.68 (Toluol / Methanol 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3452 w

OH-Val.

3076 w

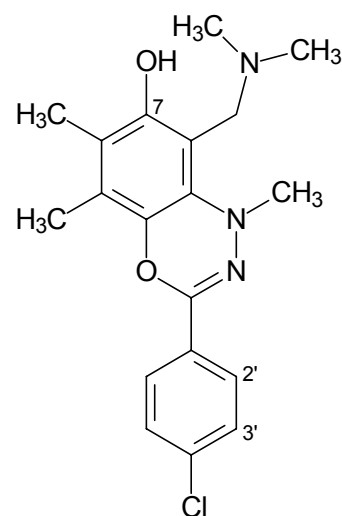
=CH-Val.

2986 m, 2951 m, 2861 m, 2829m

CH-Val.

1621 m, 1596 m, 1488 m

C=N-Val., C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 359 (9) [M]⁺; 314 (100); 302 (7); 251 (3); 221 (2); 177 (45); 162 (43); 149 (92); 137 (70); 121 (52); 102 (37); 91 (35); 80 (58); 67 (69); 57 (72).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.94-7.83	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.42-7.35	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
3.61	s	2 H	-CH ₂ -
3.06	s	3 H	N-CH ₃
2.33	s	6 H	(CH ₃) ₂ N
2.20	s	3 H	CH ₃
2.11	s	3 H	CH ₃

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.89-7.84	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.58-7.54	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
3.59	s	2 H	-CH ₂ -
3.01	s	3 H	N-CH ₃
2.25	s	6 H	(CH ₃) ₂ N-
2.12	s	3 H	CH ₃
2.00	s	3 H	CH ₃

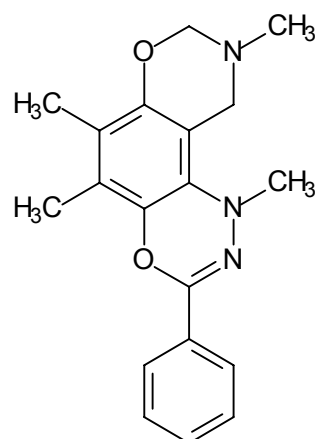
C₁₉H₂₂ClN₃O₂ (M_r = 359.85 g/mol)

Ber.: C: 63.42% H: 6.16% N: 11.68%

Gef.: C: 63.49% H: 6.01% N: 11.41%

4,6,9,10-Tetramethyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,8-dioxa-3,4,6-triaza-phenanthren (221)Darstellung:

0.90 g (3.4 mmol) **197** und 0.87 g (6.7 mmol) 1,3,5-Trimethyl-hexahydro-1,3,5-triazin werden nach AAV 4 Methode B umgesetzt.

Ausbeute: 0.30 g (27% d. Th.)Schmp.: 100 °CR_f-Wert: 0.58 (Toluol / Methanol 90:10)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 323 (22) $[M]^{++}$; 280 (100) $[M-43]^+$; 265 (1); 252 (1); 177 (20); 162 (7); 149 (14); 136 (6); 110 (3); 10 (3); 89 (5); 80 (5); 67 (6); 42 (4).

IR-Spektrum (KBr):

3072 m	=CH-Val.
2988 m, 2947 m, 2895 m	CH-Val.
1640 m, 1613 m, 1577 m, 1522 m	C=N-Val., C=C-Val.

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.96-7.91	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.46-7.38	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
4.79	s	2 H	CH_2
3.85	s	2 H	CH_2
3.15	s	3 H	N- CH_3 (Oxadiazinteil)
2.50	s	3 H	N- CH_3
2.19	s	3 H	CH_3
2.06	s	3 H	CH_3

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 256 (4.26), 371 (br) (3.28), 309 (br) (3.39) nm

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ ($M_r = 323.39$ g/mol)

Ber.: C: 70.57% H: 6.55% N: 12.99%

Gef.: C: 70.55% H: 6.72% N: 12.97%

4,6,9,10-Tetramethyl-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1,8-dioxa-3,4,6-triaza-phenanthren (222)

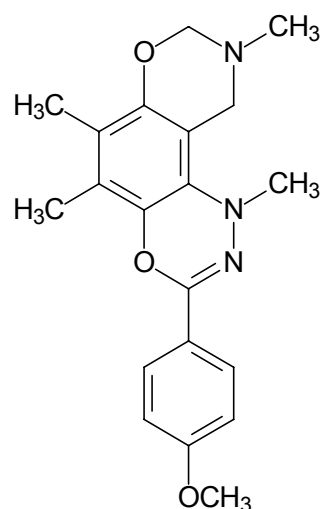
Darstellung:

0.90 g (3 mmol) **198** und 0.87 g (6.7 mmol) werden nach AAV 4, Methode B umgesetzt. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.38 g (36% d. Th.)

Schmp.: 106 °C

R_f-Wert: 0.62 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 353 (25) [M]⁺; 310 (100); 295 (1); 267 (1); 220 (2); 191 (1); 177 (35); 162 (10); 149 (20); 136 (15); 121 (19); 106 (9); 80 (21); 67 (19); 54 (8); 42 (12); 32 (25).

IR-Spektrum (KBr):

2999 m, 2942 m, 2902 m, 2838 m

CH-Val.

1647 m, 1611 s, 1577 m, 1512 s

C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.91-7.86	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
6.94-6.90	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
4.78	s	2 H	-CH ₂ -
3.85	s	5 H	-CH ₂ -, O-CH ₃
3.12	s	3 H	N-CH ₃ (Oxadiazinteil)
2.50	s	3 H	N-CH ₃
2.19	s	3 H	CH ₃
2.06	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 262 (4.57), 350 (br) (3.51) nm

C₂₀H₂₃N₃O₃ (M_r = 353.42 g/mol)

Ber.: C: 67.97% H: 6.56% N: 11.89%

Gef.: C: 68.01% H: 6.36% N: 11.74%

4,6,9,10-Tetramethyl-2-(4-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1,8-dioxa-3,4,6-triaza-phenanthren (223)

Darstellung:

0.91 g (3 mmol) **199** wird nach AAV 4 Methode B umgesetzt. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.43 g (40% d.Th.)

Schmp.: 129 °C

R_f-Wert: 0.69 (Toluol / Methanol 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3074 w

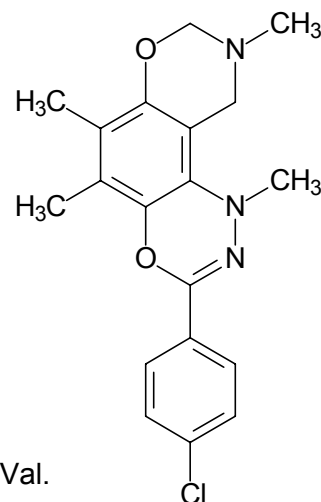
2965 m, 2940 m, 2883 m

1646 m, 1617 m, 1596 m, 1490 s, 1456 vs

=CH-Val.

CH-Val.

C=N-Val., C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 357 (19) [M]⁺; 314 (100); 302 (3); 257 (1); 220 (2); 205 (1); 177 (17); 162 (9); 149 (16); 136 (12); 121 (15); 106 (7); 80 (18); 67 (18); 54 (8); 42 (7); 32 (28).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.89-7.82	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.41-7.34	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
4.78	s	2 H	CH ₂
3.83	s	2 H	CH ₂ '
3.14	s	3 H	N-CH ₃ (Oxadiazinteil)
2.50	s	3 H	N-CH ₃
2.17	s	3 H	CH ₃
2.06	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 261 (4.33), 308 (sh) (3.48), 382 (3.88) nm

$C_{19}H_{20}ClN_3O_2$ (M_r = 357.83 g/mol)

Ber.: C: 63.77% H: 5.63% N: 11.74%

Gef.: C: 63.90% H: 5.34% N: 11.54%

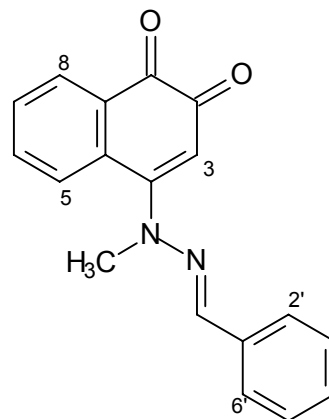
4-(N'-Benzyliden-N-methylhydrazino)-1,2-naphthochinon (229)Darstellung:

0.48 g (3 mmol) 1,2-Naphthochinon **224** und 0.68 g (5.1 mmol) Benzaldehydmethylhydrazon **32** werden nach AAV 5 umgesetzt. Violette Kristalle nach Umkristallisieren aus Toluol.

Ausbeute: 0.40 g (46% d. Th.)

Schmp.: 145-155 °C

R_f-Wert: 0.60 (Cyclohexan / Ethylacetat 50:50)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 290 (1) $[M]^{+}$; 262 (2) $[M - CO]^{+}$; 232 (7); 186 (100) $[M - C_7H_6N]^{+}$; 158 (24) $[C_{10}H_6O_2]^{+}$; 130 (22) $[m/z: 158 - CO]^{+}$; 103 (47) $[C_7H_5N]^{+}$; 77 (30) $[C_6H_5]^{+}$; 51 (14).

IR-Spektrum (KBr):

3060 w	=CH-Val.
1694 m, 1633 s	C=O-Val.
1597 s, 1582 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.17	dd	1 H	8-H, $^3J_{(8/7)} = 7.5$ Hz, $^4J_{(8/6)} = 1.6$ Hz
8.07	dd	1 H	5-H, $^3J_{(5/6)} = 8.0$ Hz, $^4J_{(5/7)} = 1.1$ Hz
7.84	s	1 H	N=CH
7.71-7.53	m	4 H	6-H, 7-H, 2'-H, 6'-H
7.44-7.39	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
6.29	s	1 H	3-H
3.57	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 248 (3.38), 300 (3.27), 482 (2.99) nm

C₁₈H₁₄N₂O₂ (M_r = 290.32 g/mol)

Ber.: C: 74.47% H: 4.86% N: 9.65%

Gef.: C: 74.32% H: 4.70% N: 9.62%

4-[N'-(4-Methoxybenzyliden)-N-methylhydrazino]-1,2-naphthochinon (230)Darstellung:

0.47 g (3 mmol) 1,2-Naphthochinon **224** und 0.84 g (5.1 mmol) Anisaldehydmethylhydrazon **33** werden nach AAV 5 umgesetzt. Violette Kristalle aus Toluol.

Ausbeute: 0.71 g (73% d. Th.)

Schmp.: 163 °C

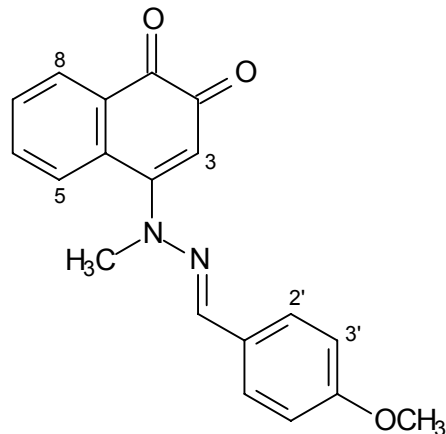
R_f-Wert: 0.75 (Aceton / Dichlormethan 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 321 (1) $[M+1]^+$; 304 (1); 292 (1); 262 (3); 232 (1); 187 (84) $[C_{11}H_9NO_2]^+$; 186 (74) $[C_{11}H_8NO_2]^+$; 164 (100); 135 (83); 134 (57) $[C_8H_8NO]^+$; 82 (47); 77 (58) $[C_6H_5]^+$; 51 (52).

IR-Spektrum (KBr):

3066 w =CH-Val.
 2935 w, 2836 w CH-Val.
 1695 m, 1632 s C=O-Val.
 1608 vs, 1540 s C=N-Val., C=C-Val.

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.16	dd	1 H	8-H, $^3J_{(8/7)} = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J_{(8/6)} = 1.6 \text{ Hz}$
8.08	dd	1 H	5-H
7.82	s	1 H	N=CH
7.71-7.52	m	4 H	6-H, 7-H, 2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
6.96-6.91	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
6.29	s	1 H	3-H
3.85	s	3 H	CH_3
3.56	s	3 H	N- CH_3

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M_r = 320.34 \text{ g/mol}$) Ber.: C: 71.24% H: 5.03% N: 8.74%
 Gef.: C: 71.14% H: 4.86% N: 8.55%

4-[N'-(4-Chlorbenzyliden)-N-methylhydrazino]-1,2-naphthochinon (231)**Darstellung:**

1.86 g (11 mmol) *p*-Chlorbenzaldehydmethylhydrazon **34** werden unter Eiskühlung zu einer Lösung von 1.02 g (6.5 mmol) 1,2-Naphthochinon **224** in 50 ml Methanol gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Dunkelrotes Pulver.

Ausbeute: 0.98 g (46% d. Th.)

Schmp.: 196 °C

R_f-Wert: 0.47 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

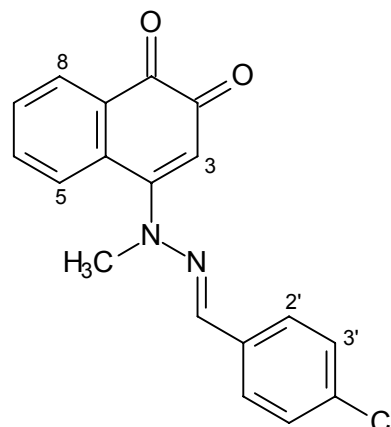
m/z (%): 324 (1) [M]⁺⁺; 308 (4); 295 (3); 279 (5); 266 (21); 232 (18); 186 (81); 168 (27); 159 (47); 137 (76); 130 (50) [*m/z*: 158 –CO]⁺⁺; 102 (96) [*m/z*: 158 –2CO]⁺⁺; 75 (47); 65 (66); 51 (100).

IR-Spektrum (KBr):

3070 w, 3040 w	=CH-Val.
1697 m, 1640 vs	C=O-Val.
1601 s, 1584 s, 1543 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-d₅):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.22	dd	1 H	8-H, ³ J _(8/7) = 7.5 Hz, ⁴ J _(8/6) = 1.6 Hz
8.03-7.97	m	2 H	5-H, N=CH, ³ J _(5/6) = 8.0 Hz
7.77-7.68	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.67-7.53	m	2 H	6-H, 7-H
7.52-7.42	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
6.50	s	1 H	3-H
3.42	s	3 H	N-CH ₃



UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):
 λ (log ϵ) = 311 (4.22), 370 (sh) (3.78), 478 (3.93) nm
C₁₈H₁₃ClN₂O₂ (M_r = 324.76 g/mol)

Ber.: C: 66.57% H: 4.03% N: 8.63%

Gef.: C: 66.35% H: 4.22% N: 8.38%

4-[N-Methyl-N'-(4-nitrobenzyliden)-hydrazino]-1,2-naphthochinon (232)Darstellung:

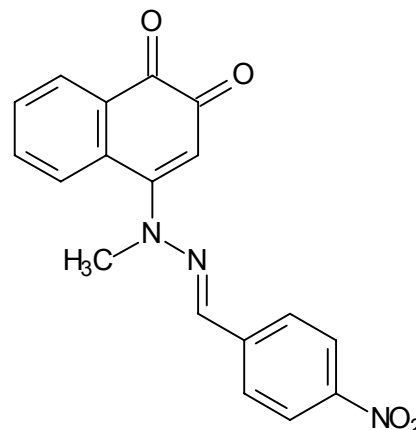
0.16 g (1 mmol) 1,2-Naphthochinon **224** und 0.18 g (1 mmol) 4-Nitrobenzaldehydmethylhydrazon **35** werden nach AAV 5 umgesetzt. Rotes Pulver aus Toluol.

Ausbeute: 0.19 g (57% d. Th.)Schmp.: 214 °CR_f-Wert: 0.73 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 355 (1) [M]⁺⁺; 319 (1); 278 (1); 257 (1); 187 (34); 158 (20); 150 (30); 130 (23); 102 (63); 77 (44); 51 (95); 44 (100).

IR-Spektrum (KBr):

3078 w	=CH-Val.
2931 w	CH-Val.
1694 m, 1643 vs	C=O-Val.
1595 vs, 1543 vs	C=N-Val., C=C-Val.



^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CF_3COOD):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.71	s	1 H	$\text{N}=\text{CH}$
8.15-7.60	m	9 H	aromat. H, 3-H
4.07	s	3 H	CH_3

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 361 (4.70), 467 (4.48) nm

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ ($M_r = 335.31$ g/mol)

Ber.: C: 64.48% H: 3.91% N: 12.53%

Gef.: C: 64.54% H: 3.91% N: 12.32%

N-Benzo[a]phenazin-5-yl-N'-benzyliden-N-methylhydrazin (234)Darstellung:

Nach AAV 6 werden 0.29 g (1 mmol) **229** und 0.16 g (1.5 mmol) o-Phenylendiamin **233** 3 h unter Reflux gekocht. Man erhält orangefarbene Kristalle.

Ausbeute: 0.33 g (91% d. Th.)

Schmp.: 138 °C

R_f -Wert: 0.73 (Toluol / Methanol 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3057 m, 3028 w

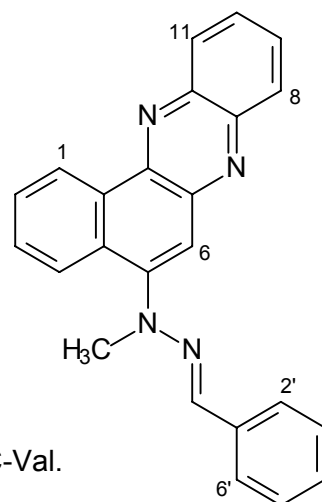
2870 w

1623 m, 1591 m, 1563 m, 1531 m

CH-Val.

=CH-Val.

C=N-Val., C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 362 (100) [M]⁺⁺; 346 (4); 318 (12); 285 (19); 258 (83); 230 (62); 217 (70); 201 (10); 190 (14); 173 (15); 128 (32); 115 (21); 102 (48); 77 (34) [C_6H_5]⁺; 44 (44).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9.53-9.48	m	1 H	1-H
8.41-8.31	m	2 H	8-H, 11-H
8.25-8.18	m	1 H	4-H
7.89-7.69	m	8 H	2-, 3-, 6-, 9-, 10-H; N=CH; 2'-H, 6'-H
7.43-7.28	m	3 H	3'-H, 4'-H, 5'-H
3.65	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 276 (4.65), 328 (4.47), 434 (4.19) nm

$C_{24}H_{18}N_4$ (M_r = 362.43 g/mol)

Ber.: C: 79.54% H: 5.01% N: 15.46%

Gef.: C: 79.38% H: 5.21% N: 15.29%

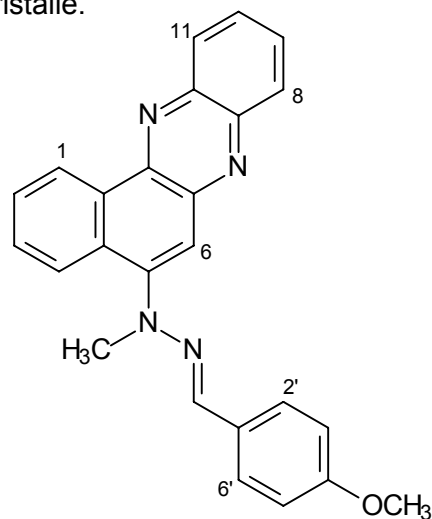
N-Benzo[a]phenazin-5-yl-N'-(4-methoxybenzyliden)-N-methylhydrazin (235)Darstellung:

Nach AAV 6 werden 0.32 g (1 mmol) **230** und 0.16 g (1.5 mmol) *o*-Phenylendiamin **233** 1 h unter Reflux gekocht. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.38 g (97% d. Th.)

Schmp.: 144 °C

R_f-Wert: 0.70 (Toluol / Methanol 90:10)



IR-Spektrum (KBr):

3059 w	CH-Val.
2999 w, 2953 w	=CH-Val.
1622 m, 1606 m, 1589 m, 1563 m, 1511 m	C=N-Val., C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 392 (38) [M]⁺; 349 (1); 334 (1); 285 (6); 258 (100) [M- C₈H₈NO]⁺; 230 (33); 217 (38); 190 (15); 153 (11); 133 (39); 129 (42); 115 (22); 102 (30); 90 (72); 77 (45) [C₆H₅]⁺; 44 (58).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9.54-9.44	m	1 H	1-H
8.43-8.29	m	2 H	8-H, 11-H
8.26-8.16	m	1 H	4-H
7.87-7.63	m	8 H	2-, 3-, 6-, 9-, 10-H; N=CH; 2'-H, 6'-H
6.95-6.88	m	2 H	3'-H, 5'-H
3.84	s	3 H	O-CH ₃
3.61	s	3 H	N-CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
160.08	m	C-4'	
150.22	s	C-6a	
144.29	s	C-7a	
143.16	m	C-11a	
141.58	m	C-5a	
141.33	m	C-12a	
136.46	td	N=C <u>H</u>	¹ J _{C,H} = 158, ³ J _{C,H} = 4
132.20	m	C-12b	
130.30	m	C-4a	
129.89	md	aromat. CH	
129.74	md	aromat. CH	
129.35	md	aromat. CH	
128.92	md	aromat. CH	
128.84	md	aromat. CH	
128.73	q	C-1'	³ J _{C,H} = 7
127.84	md	aromat. CH	
125.82	md	aromat. CH	
125.67	m	aromat. CH	
116.21	d	C-6	¹ J _{C,H} = 164
114.12	dd	C-3'/C-5'	¹ J _{C,H} = 160, ³ J _{C,H} = 5
55.33	q	O-C <u>H</u> ₃	¹ J _{C,H} = 144
39.08	q	N-C <u>H</u> ₃	¹ J _{C,H} = 138

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 276 (4.62), 328 (4.41), 441 (4.15) nm

C₂₅H₂₀N₄O (M_r = 392.46 g/mol)

Ber.:	C: 76.51%	H: 5.14%	N: 14.28%
Gef.:	C: 76.37%	H: 4.90%	N: 14.20%

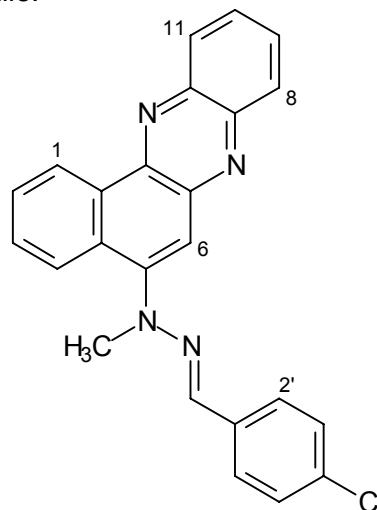
N-Benzo[a]phenazin-5-yl-N'-(4-chlorbenzyliden)-N-methylhydrazin (236)**Darstellung:**

Nach AAV 6 werden 0.325 g (1 mmol) **231** und 0.16 g (1.5 mmol) o-Phenylendiamin **233** 1 h unter Reflux gekocht. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.37 g (93% d. Th.)

Schmp.: 190 °C

R_f-Wert: 0.73 (Toluol / Methanol 95:5)

**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 396 (23) [M]⁺; 353 (1); 318 (1); 285 (6); 258 (100) [M- C₇H₄ClN]⁺; 230 (30); 217 (36); 190 (8); 167 (6); 148 (22); 136 (59); 114 (22); 101 (49); 89 (22); 75 (35); 69 (29); 55 (49).

IR-Spektrum (KBr):

3052 w =CH-Val.
 2954 w CH-Val.
 1622 w, 1586 m, 1560 w C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9.53-9.48	m	1 H	1-H
8.47-8.38	m	2 H	8-H, 11-H
8.36-8.28	m	1 H	4-H
7.99-7.86	m	4 H	2-H, 3-H, 9-H, 10-H
7.83	s	1 H	N=CH
7.79	s	1 H	6-H
7.76-7.67	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.38-7.31	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> <u>BB'</u>)
3.65	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):
 λ (log ϵ) = 276 (4.48), 332 (4.31), 431 (4.01) nm
C₂₄H₁₇ClN₄ (M_r = 396.87 g/mol)

Ber.: C: 72.63% H: 4.32% N: 14.12%

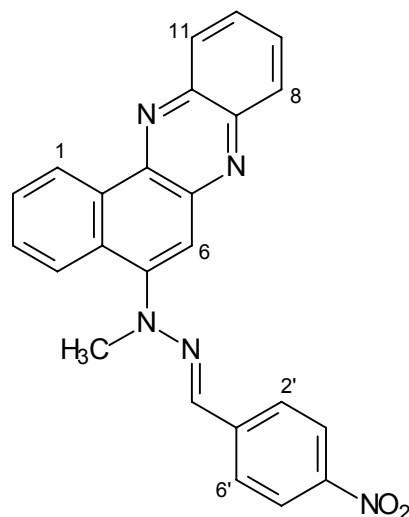
Gef.: C: 72.46% H: 4.50% N: 14.08%

N-Benzo[a]phenazin-5-yl-N-methyl-N'-(4-nitrobenzyliden)-hydrazin (237)Darstellung:

Nach AAV 6 werden 0.34 g (1 mmol) **232** und 0.16 g (1.5 mmol) *o*-Phenylendiamin **233** 8 h unter Reflux gekocht. Umkristallisieren aus Dichlormethan. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.40 g (98% d. Th.)Schmp.: 250 °CR_f-Wert: 0.88 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)IR-Spektrum (KBr):

3054 w	CH-Val.
2928 w	=CH-Val.
1622 m, 1593 m, 1558 s, 1508 s	C=N-Val., C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 407 (36) [M]⁺⁺; 360 (3); 318 (1); 285 (15); 258 (52); 230 (23); 217 (60); 180 (20); 148 (10); 129 (32); 102 (48); 89 (35); 76 (34); 44 (100).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ +1 Tropfen CF₃COOD):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9.51-9.46	m	1 H	1-H
8.65-8.38	m	3 H	8-H, 11-H, 4-H
8.30-8.25	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
8.16-7.94	m	6 H	2-, 3-, 6-, 9-, 10-H; N=CH
7.89-7.84	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> <u>BB'</u>)
3.89	s	3 H	N-CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 274 (4.61), 390 (sh) (4.38); 430 (4.43) nm

C₂₄H₁₇N₅O₂ (M_r = 407.43 g/mol)

Ber.: C: 70.75% H: 4.21% N: 17.19%

Gef.: C: 70.55% H: 4.14% N: 17.05%

4-Methylamino-1,2-naphthochinon (238)

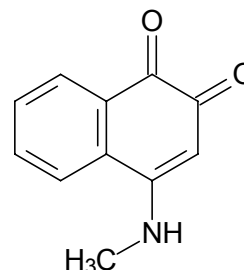
Darstellung:

1.00 g (3.4 mmol) **229** wird in 50 ml Xylol 48 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält orange Nadeln.

Ausbeute: 0.36 g (57% d. Th.)

Schmp.: 236-240 °C

R_f-Wert: 0.29 (Aceton / Dichlormethan 50:50)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 187 (100) [M]⁺; 158 (59) [M - N-CH₃]⁺; 146 (2); 130 (31); 116 (9); 102 (44); 89 (24); 82 (53); 77 (33) [C₆H₅]⁺; 51 (38); 44 (14).

IR-Spektrum (KBr):

3243 s	NH-Val.
3068 m	=CH-Val.
2952 w	CH-Val.
1689 s, 1652 s	C=O-Val.
1588 vs, 1548 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.55 (br)	s	1 H	NH (austauschbar)
8.08-7.93	m	2 H	5-H, 8-H
7.88-7.78	m	1 H	6-H bzw. 7-H
7.73-7.61	m	1 H	7-H bzw. 6-H
5.63	s	1 H	3-H
2.99	d	3 H	CH ₃ (nach D ₂ O-Zugabe Singulett)

UV/Vis-Spektrum (DMSO):

λ (log ε) = 276 (4.68), 333 (sh) (3.83), 454 (3.84) nm

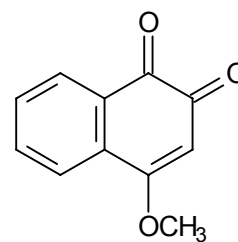
$C_{11}H_9NO_2$ ($M_r = 187.19$ g/mol)

Ber.: C: 70.58% H: 4.85% N: 7.48%

Gef.: C: 70.40% H: 4.69% N: 7.45%

4-Methoxy-1,2-naphthochinon (239)**Darstellung:**

1.00 g (3.4 mmol) **229** wird in 20 ml 10%iger methanolischer Trifluoressigsäure 10 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel Dichlormethan / Ethylacetat 90:10) gereinigt. Man erhält gelb - orangefarbene Nadeln.

Ausbeute: 0.44 g (69% d. Th.)**Schmp.:** 192 °C (190 °C nach Lit.¹⁵⁷)**R_f-Wert:** 0.53 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 188 (3) $[M]^{+}$; 173 (24); 160 (95) $[M - CO]^{+}$; 130 (36); 102 (100); 89 (72); 74 (52), 61 (54); 47 (59).

IR-Spektrum (KBr):

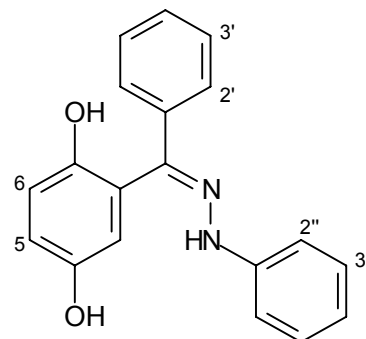
3059 w	=CH-Val.
2950 w	CH-Val.
1701 m, 1651 s	C=O-Val.
1608 s, 1564 s	C=C-Val.

¹⁵⁷ L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, *J. Prakt. Chem.* **1985**, 327, 808-822

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.13	dd	1 H	8-H $^3J_{(8/7)} = 7.5$ Hz, $^4J_{(8/6)} = 1.6$ Hz
7.87	dd	1 H	5-H $^3J_{(5/6)} = 7.5$ Hz, $^4J_{(5/7)} = 1.1$ Hz
7.78-7.55	m	2 H	7-H bzw. 6-H
5.99	s	1 H	3-H
4.03	s	3 H	OCH ₃

C ₁₁ H ₈ O ₃ (M _r = 188.18 g/mol)	Ber.: C: 70.21% H: 4.28%
	Gef.: C: 70.01% H: 4.36%

2-[(Phenylhydrazono)-benzyl]-1,4-hydrochinon (240)Darstellung: nach Lit. ¹¹²Ausbeute: 4.00 g (26% d. Th.)Schmp.: 120 °C (120-122 °C nach Lit. ¹¹²)R_f-Wert: 0.77 (Toluol / Methanol 90:10)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 304 (43) [M]⁺; 287 (19); 212 (29); 183 (3); 152 (5); 93 (100) [C₆H₅NH₂]⁺; 77 (47) [C₆H₅]⁺; 65 (22).

IR-Spektrum (KBr):

3504 s, 3318 s	OH-Val., NH-Val.
3053 w	=CH-Val.
1600 s, 1580 s, 1553 s	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9.00	s, br.	2 H	2 OH (austauschbar)
8.58	s	1 H	NH (austauschbar)
7.52-7.49	m	2 H	aromat. H
7.38-7.16	m	7 H	aromat. H
6.91-6.72	m	3 H	5-H bzw. 6-H, aromat. H
6.43	d	1 H	3-H $^4J_{(3/5)} = 2.7$ Hz

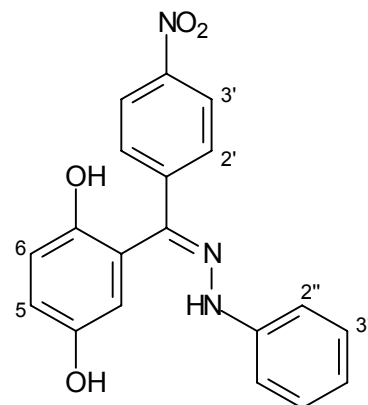
C₁₉H₁₆N₂O₂ (M_r = 304.34 g/mol)

Ber.: C: 74.98% H: 5.30% N: 9.20%

Gef.: C: 74.77% H: 5.46% N: 9.12%

2-[(4-Nitrophenyl)-(phenylhydrazono)-methyl]-1,4-hydrochinon (242)Darstellung:

1.08 g (10 mmol) 1,4-Benzochinon **6** und 0.18 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure werden zu einer Suspension von 2.41 g (10 mmol) 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon **43** in 10 ml Methanol gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals aus Toluol umkristallisiert. Rote Kristalle.

Ausbeute: 1.39 g (39% d. Th.)Schmp.: 189 °C (132-135 °C nach Lit. ¹²⁵)R_f-Wert: 0.77 (Toluol / Methanol 90:10)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 349 (20) [M]⁺⁺; 332 (11); 302 (2); 257 (4); 227 (3); 211 (8); 167 (3); 149 (10); 93 (100) [C₆H₅NH₂]⁺⁺; 92 (22); 77 (10) [C₆H₅]⁺; 65 (12); 43 (22).

IR-Spektrum (KBr):

3396 s, 3317 s	OH-Val.
3249 m	NH-Val.
3054 w	=CH-Val.
2928 w	CH-Val.
1602 s, 1542 s, 1508 vs	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9.17	s	1 H	OH (austauschbar)
9.06	s	1 H	OH (austauschbar)
9.01	s	1 H	NH (austauschbar)
8.23-8.17	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
7.72-7.66	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.36-7.20	m	4 H	3''-H, 4''-H, 5''-H, 5-H bzw. 6-H
6.91-6.77	m	3 H	2''-H, 6''-H, 6-H bzw. 5-H
6.46	s	1 H	3-H

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 262 (4.13), 408 (4.22) nm

C₁₉H₁₅N₃O₄ (M_r = 349.34 g/mol)

Ber.: C: 65.32% H: 4.33% N: 12.03%

Gef.: C: 65.66% H: 4.70% N: 11.92%

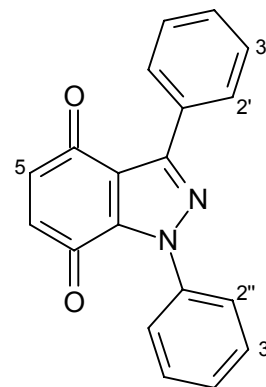
1,3-Diphenyl-1H-indazol-4,7-dion (251)Darstellung:

Nach AAV 7 werden 1.52 g (mmol) **240** mit 2.32 g (10 mmol) Silber(I)oxid 1 h umgesetzt. Umkristallisieren aus Aceton ergibt ein gelbes Pulver.

Ausbeute: 0.86 g (57% d. Th.)

Schmp.: 188 °C (195-196°C nach Lit.¹¹²)

R_f-Wert: 0.72 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 300 (70) [M]⁺; 271 (21); 243 (4); 218 (4); 195 (2); 169 (8); 143 (27); 115 (9); 103 (8); 77 (100) [C₆H₅]⁺; 51 (18).

IR-Spektrum (KBr):

3055 w	=CH-Val.
1673 s	C=O-Val.
1598 m, 1495 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.27-8.20	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.72-7.52	m	8 H	aromat. H
6.88	d	1 H	5-H bzw. 6-H, ³ J _(5/6) = 10.2 Hz
6.79	d	1 H	6-H bzw. 5-H, ³ J _(6/5) = 10.2 Hz

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 255 (4.42), 388 (3.57) nm

C₁₉H₁₂N₂O₂ (M_r = 300.31 g/mol)

Ber.:	C: 75.99%	H: 4.03%	N: 9.33%
Gef.:	C: 75.95%	H: 3.98%	N: 9.15%

3-(4-Nitrophenyl)-1-phenyl-1H-indazol-4,7-dion (252)

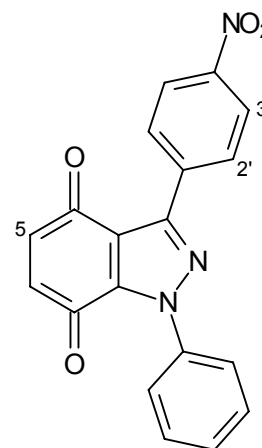
Darstellung:

Nach AAV 7 werden 1.75 g (5 mmol) **242** und 2.32 g (10 mmol) Silber(I)oxid 1 h gerührt. Nach Umkristallisieren aus Aceton erhält man ein gelbes Pulver.

Ausbeute: 1.52 g (88% d. Th.)

Schmp.: 228 °C (228-230 °C nach Lit.¹²⁵)

R_f-Wert: 0.91 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 345 (100) [M]⁺⁺; 316 (5); 298 (12); 270 (7); 242 (5); 215 (2); 169 (4); 143 (10); 128 (4); 114 (4); 77 (34) [C₆H₅]⁺; 43 (6).

IR-Spektrum (KBr):

3073 w	=CH-Val.
2943 w	CH-Val.
1674 s, sh.	C=O-Val.
1600 m, 1522 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.48-8.42	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')
8.34-8.30	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.63-7.53	m	5 H	aromat. H
6.86	d	1 H	5-H bzw. 6-H, ³ J _(5/6) = 10 Hz
6.77	d	1 H	6-H bzw. 5-H, ³ J _(6/5) = 10 Hz

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 252 (4.35), 301 (sh) (4.31) nm

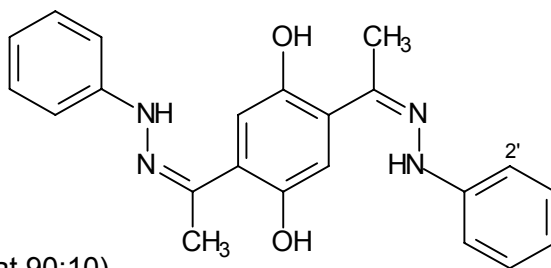
C₁₉H₁₁N₃O₄ (M_r = 345.31 g/mol)

Ber.: C: 66.09% H: 3.21% N: 12.17%

Gef.: C: 65.87% H: 3.50% N: 12.13%

2,5-Bis-[1-(phenylhydrazono)-ethyl]-1,4-hydrochinon (253)**Darstellung:**

Nach AAV 9, Methode B werden 13.4 g (0.1 mol) Acetaldehydphenylhydrazon **39**, 10.8 g (0.1 mol) 1,4-Benzochinon **6** und 1.72 g (0.01 mol) *p*-Toluolsulfonsäure in 35 ml Eisessig umgesetzt. Der Niederschlag wird mit Methanol ausgekocht. Gelbe Kristalle.

Ausbeute: 15.30 g (41% d.Th.)**Schmp.:** 264°C**R_f-Wert:** 0.77 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 374 (16) [M]⁺⁺; 357 (2); 282 (5); 264 (8); 235 (2); 189 (11); 175 (9); 149 (10); 132 (7); 120 (7); 107 (10); 93 (100) [C₆H₅NH₂]⁺⁺; 77 (12) [C₆H₅]⁺; 65 (21); 42 (14).

IR-Spektrum (KBr):

3444 m	OH-Val.
3308 s	NH-Val.
3049 m	=CH-Val.
1601 s, 1567 m, 1497 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-d₅):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
12.63	s	1 H	OH (austauschbar)
10.00	s	1 H	NH (austauschbar)
7.42-7.33	m	5 H	arom. H, 3-H bzw. 6-H
6.98-6.91	m	1 H	arom. H
2.30	s	3 H	CH ₃

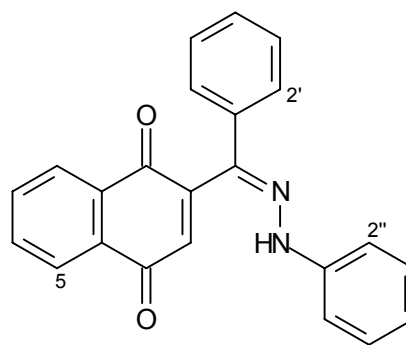
C₂₂H₂₂N₄O₂ (M_r = 374.44 g/mol)

Ber.: C: 70.57% H: 5.92% N: 14.96%

Gef.: C: 70.27% H: 5.97% N: 14.67%

2-[(Phenylhydrazono)-benzyl]-1,4-naphthochinon (258)Darstellung:

Siehe **262**. Nach dem Abfiltrieren wird die Mutterlauge bei Raumtemperatur zur Trockene eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel Toluol / Methanol 90:10). Violette Kristalle nach Umkristallisieren aus Methanol.

Ausbeute: 0.9 g (26% d. Th.)Schmp.: 158 °CR_f-Wert: 0.69 (Toluol / Methanol 90:10)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 352 (100) [M]⁺⁺; 323 (1) [M - CO + H]⁺; 294 (2); 248 (43); 220 (52); 193 (12); 176 (23); 165 (32); 139 (4); 115 (4) 104 (46); 89 (17); 76 (35); 44 (29).

IR-Spektrum (KBr):

3270 m	NH-Val.
3063 w	=CH-Val.
1660 m, 1646 m	C=O-Val.
1606 s, 1591 s	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
10.75	s	1 H	NH (austauschbar)
8.13-7.85	m	5 H	5-H, 8-H, aromat. H, 3-H
7.74-7.59	m	4 H	6-H, 7-H, aromat. H
7.47-7.32	m	3 H	aromat. H
7.21-7.14	m	2 H	2''-H, 6''-H
7.09	s	1 H	4''-H

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 345 (4.54), 501 (4.05) nm

C₂₃H₁₆N₂O₂ (M_r = 352.39 g/mol)

Ber.:	C: 78.39%	H: 4.58%	N: 7.95%
Gef.:	C: 78.30%	H: 4.47%	N: 7.72%

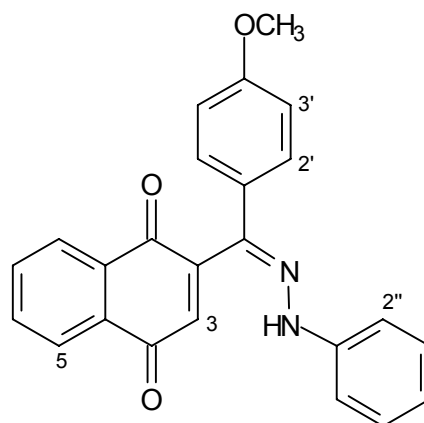
2-[(4-Methoxyphenyl)-(phenylhydrazono)-methyl]-1,4-naphthochinon (259)Darstellung:

Siehe **263**. Nach dem Abfiltrieren wird die Mutterlauge bei Raumtemperatur zur Trockene eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel Toluol / Methanol 90:10). Violette Kristalle nach Umkristallisieren aus Methanol.

Ausbeute: 0.80 g (21% d. Th.)

Schmp.: 208 °C

R_f-Wert: 0.80 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 382 (100) [M]⁺; 249 (28); 247 (28); 220 (41); 191 (16); 165 (29); 134 (29); 104 (35); 77 (33) [C₆H₅]⁺; 44 (26).

IR-Spektrum (KBr):

3310 m	NH-Val.
3070 w	=CH-Val.
2932 w, 2835 w	CH-Val.
1663 m, 1652 m	C=O-Val.
1647 m, 1605 s, 1590 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
10.63	s	1 H	NH (austauschbar)
8.11-7.99	m	2 H	5-H, 8-H
7.91-7.86	m	3 H	6-H, 7-H, 3-H
7.66-7.60	m	4 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB'), 3''-H, 5''-H
7.18-7.10	m	2 H	2''-H, 6''-H
7.08	„s“	1 H	4''-H
7.09-6.96	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
3.80	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 347 (4.58), 518 (4.10) nm

C₂₄H₁₈N₂O₃ (M_r = 382.41 g/mol)

Ber.:	C: 75.38%	H: 4.74%	N: 7.33%
Gef.:	C: 75.39%	H: 4.84%	N: 7.23%

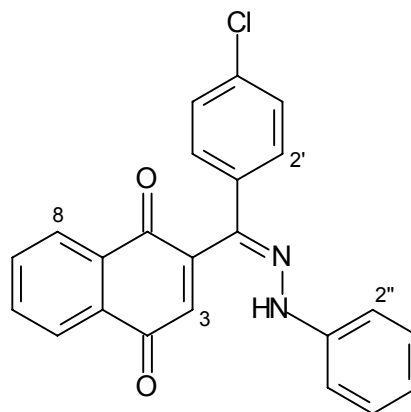
2-[(4-Chlorphenyl)-(phenylhydrazono)-methyl]-1,4-naphthochinon (260)Darstellung:

Siehe **264**. Die violette Produktfraktion wird zur Trockene eingengt und aus Ethanol umkristallisiert. Violette Kristalle.

Ausbeute: 0.46 g (12% d. Th.)

Schmp.: 223 °C

R_f-Wert: 0.4 (Toluol / Methanol 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 386 (17) [M]⁺; 371 (1); 325 (1); 304 (1); 248 (27); 220 (28); 193 (14); 165 (43); 137 (32); 111 (28); 89 (37); 76 (100); 51 (58); 44 (89), 41 (62).

IR-Spektrum (KBr):

3289 m	NH-Val.
3038 w	=CH-Val.
2925 w	CH-Val.
1666 s, 1640 vs	C=O-Val.
1606 s, 1588 vs, 1558 s, 1526 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
10.88	s	1 H	NH (austauschbar)
8.12-7.98	m	2 H	5-H, 8-H
7.95-7.87	m	3 H	6-H, 7-H, 3-H
7.77-7.68	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> <u>BB'</u>)
7.67-7.58	m	2 H	3''-H, 5''-H
7.52-7.43	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> <u>BB'</u>)
7.22-7.13	m	2 H	2''-H, 6''-H
7.10	„s“	1 H	4''-H

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

$$\lambda (\log \varepsilon) = 347 (4.49), 495 (4.01) \text{ nm}$$

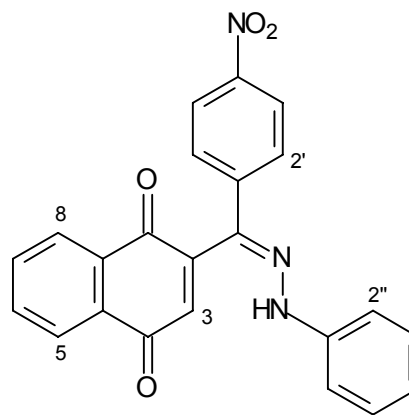
C₂₃H₁₅ClN₂O₂ (M_r = 386.83 g/mol)

Ber.: C: 71.41% H: 3.91% N: 7.24%

Gef.: C: 71.22% H: 3.78% N: 7.08%

2-[(4-Nitrophenyl)-(phenylhydrazono)-methyl]-1,4-naphthochinon (261)Darstellung:

1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 2.41 g (10 mmol) *p*-Nitrobenzaldehyd-phenylhydrazon **43** werden in 20 ml Dioxan gerührt. Nach 24 h wird der rote Niederschlag abfiltriert, getrocknet und aus viel Aceton umkristallisiert. Orange-rotes Pulver.

Ausbeute: 1.53 g (39% d. Th.)Schmp.: 267 °CR_f-Wert: 0.57 (Toluol / Methanol 90:10)Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 397 (85) [M]⁺; 367 (3) [M- NO]⁺; 248 (43); 233 (9); 220 (88); 205 (3); 199 (12); 193 (21); 176 (11); 165 (11); 150 (9); 116 (22); 104 (100); 89 (26); 76 (84); 44 (39).

IR-Spektrum (KBr):

3294 vs	NH-Val.
3071 m	CH-Val.
2931 m	=CH-Val.
1690 m, 1651 vs	C=O-Val.
1605 vs, 1594 vs, 1567 vs, 1528 vs	C=N-Val., C=C-Val.

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
11.25	s	1 H	NH (austauschbar)
8.27-8.20	m	2 H	3'-H, 5'-H
8.12-7.85	m	7 H	5-H, 8-H, 6-H, 7-H, 2'-H, 6'-H, 3-H
7.68-7.63	m	2 H	3''-H, 5''-H
7.27-7.14	m	2 H	2''-H, 6''-H
7.12	„s“	1 H	4''-H

 ^{13}C -NMR-Spektrum (50 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm): 184.45, 184.28, 146.55, 146.27, 145.92, 141.93, 135.54, 133.82, 133.74, 132.27, 131.70, 131.55, 131.02, 126.36, 126.29, 125.07, 124.23, 123.87, 112.09.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 268 (4.42), 406 (4.36), 490 (sh) nm

$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ ($M_r = 397.38$ g/mol)

Ber.:	C: 69.52%	H: 3.80%	N: 10.57%
Gef.:	C: 69.48%	H: 3.80%	N: 10.63%

1,3-Diphenyl-1H-benzo[f]indazol-4,9-dion (262)

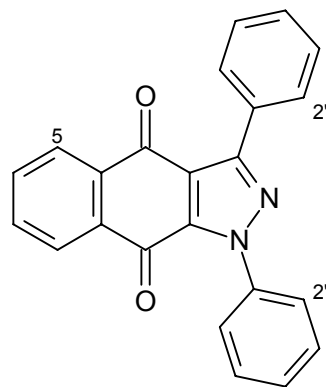
Darstellung:

1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.17 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure werden unter Rühren zu einer Lösung von 1.96 g (10 mmol) Benzaldehydphenylhydrazon **40** in Dioxan gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit ca. 30 ml Dioxan gewaschen, bis der Rückstand hellgelb wird. Gelbe Kristalle nach Umkristallisieren aus Toluol.

Ausbeute: 1.30 g (37% d. Th.)

Schmp.: 246 °C (254-255 °C nach Lit.¹²⁵)

R_f-Wert: 0.91 (toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 350 (100) M⁺; 321 (12) [M- CO+H]⁺; 292 (5); 247 (5); 219 (9); 190 (20); 175 (8); 161 (5); 152 (4); 104 (7); 91 (23); 77 (58) [C₆H₅]⁺; 51 (15); 44 (11).

IR-Spektrum (KBr):

3028 w	=CH-Val.
2923 w	C=C-Val.
1673 vs	C=O-Val.
1496 s	C=C-Val.

^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.33-8.14	m	4 H	5-H, 8-H, aromat. H
7.84-7.72	m	2 H	6-H, 7-H
7.71-7.46	m	8 H	aromat. H

 ^{13}C -NMR-Spektrum (50 MHz, CF_3COOD):

δ (ppm): 184.28, 179.09, 156.00, 141.80, 138.90, 138.33, 137.33, 136.17, 135.17, 133.65, 133.43, 131.84, 131.19, 130.97, 130.27, 130.13, 129.73, 128.02.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 268 (4.12), 339 (br) (3.51) nm

$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M_r = 350.37$ g/mol)

Ber.:	C: 78.84%	H: 4.03%	N: 8.00%
Gef.:	C: 79.01%	H: 4.02%	N: 7.79%

3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-benzo[f]indazol-4,9-dion (263)

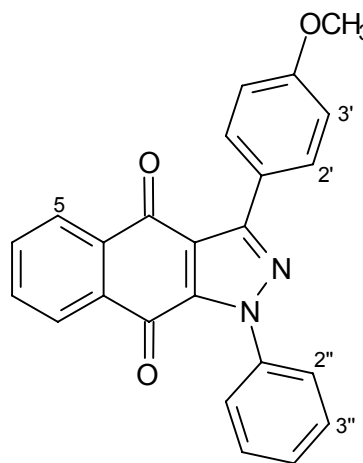
Darstellung:

1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.17 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure werden unter Rühren zu einer Lösung von 2.26 g (10 mmol) Anisaldehydphenylhydrazon **41** in Dioxan gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit ca. 30 ml Dioxan gewaschen, bis der Rückstand hellgelb wird. Gelbe Kristalle nach Umkristallisieren aus Toluol.

Ausbeute: 0.80 g (21% d. Th.)

Schmp.: 221 °C (274-275 °C nach Lit.¹²⁵)

R_f-Wert: 0.86 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 380 (100) [M]⁺; 365 (10) [M- CH₃]⁺; 351 (13) [M- CHO]⁺; 337 (9); 279 (6); 273 (4); 219 (6), 190 (30); 154 (6); 77 (49) [C₆H₅]⁺; 44 (17).

IR-Spektrum (KBr):

3063 w, 3001 w	=CH-Val.
2938 w	CH-Val.
2836 w	CH-Val. (OCH ₃)
1671 s	C=O-Val.
1611 m, 1593 m, 1500 m	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.32-8.13	m	4 H	5-H, 8-H; 2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.84-7.70	m	2 H	6-H, 7-H
6.69-7.54	m	5 H	aromat. H
7.07-7.01	m	2 H	3'-H, 5'-H (AA' <u>BB'</u>)
3.89	s	3 H	CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CF₃COOD):

δ (ppm): 184.17, 178.96, 155.20, 141.79, 138.69, 138.40, 137.35, 136.17, 135.13, 133.78, 133.28, 131.88, 130.29, 130.15, 128.06, 123.39, 116.94, 114.88, 112.82.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 276 (4.51), 406 (3.68) nm

C₂₄H₁₆N₂O₃ (M_r = 380.40 g/mol)

Ber.:	C: 75.78%	H: 4.24%	N: 7.36%
Gef.:	C: 75.91%	H: 4.51%	N: 7.40%

3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1H-benzo[f]indazol-4,9-dion (264)Darstellung:

1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.17 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure werden unter Rühren zu einer Lösung von 2.31 g (10 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd-phenylhydrazon **42** in Dioxan gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird nach 24 h abfiltriert und säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel: Toluol / Methanol 90:10) aufgearbeitet. Gelbe Kristalle.

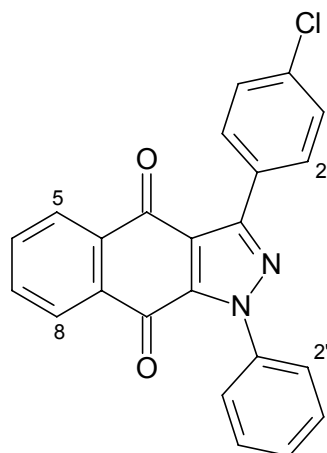
Ausbeute: 1.68 g (44% d. Th.)

Schmp.: 237 °C

R_f-Wert: 0.72 (Toluol / Methanol 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3063 w	=CH-Val.
1672 s	C=O-Val.
1593 m, 1540 w, 1497 s	C=N-Val., C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 384 (11) [M]⁺⁺; 320 (1); 292 (1); 256 (1); 219 (2); 190 (8); 174 (12); 149 (8), 129 (6); 110 (4); 91 (25); 77 (31); 73 (36); 69 (25); 57 (40); 44 (100).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.34-8.14	m	4 H	5-H, 8-H, 2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')
7.88-7.72	m	2 H	6-H, 7-H
7.68-7.55	m	5H	aromat. H
7.53-7.44	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')

C₂₃H₁₃ClN₂O₂ (M_r = 384.82 g/mol)

Ber.:	C: 71.79%	H: 3.41%	N: 7.28%
Gef.:	C: 71.47%	H: 3.47%	N: 6.90%

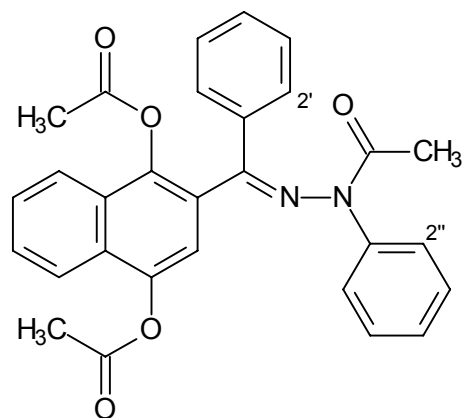
4-Acetoxy-2-[(acetyl-methylhydrazono)-phenyl-methyl]1,4-dihydro-naphthalin-1-yl acetat (265)**Darstellung:**

Siehe **262**. Der Niederschlag wird jedoch nicht gewaschen, sondern in einen Glaskolben überführt und unter Argonatmosphäre in Acetanhydrid unter Zusatz von 1 Topfen Pyridin 48 h gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Fließmittel Toluol / Methanol 90:10) getrennt. Man erhält farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.02 g (0.4% d. Th.)

Schmp.: 153 °C

R_f-Wert: 0.53 (Toluol / Methanol 90:10)

**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 480 (1) [M]⁺⁺; 438 (4) [M- CH₂CO]⁺⁺; 396 (5) [M- 2 CH₂CO]⁺⁺; 354 (1) [M- 3 CH₂CO]⁺⁺; 291 (7); 235 (4); 197 (3); 149 (4); 97 (18); 71 (36); 57 (60); 43 (84) [CH₃CO]⁺, 31 (100).

IR-Spektrum (KBr):

3008 s	C=H-Val.
2954 s, 2923 s	C=H-Val.
1766 s, 1687 s	C=O-Val.
1603 m, 1506 m	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.98-7.84	m	2 H	5-H, 8-H
7.77-7.68	m	2 H	2'-H, 6'-H
7.66-7.54	m	4 H	6-H, 7-H, aromat. H
7.43-7.35	m	4 H	3-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H
7.31-7.28	m	2 H	aromat. H
7.25-7.23	s	1 H	aromat. H
2.64	s	3 H	CH ₃
2.50	s	3 H	CH ₃
2.81	s	3 H	CH ₃

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 284 (4.55) nm

C₂₉H₂₄N₂O₅ (M_r = 480.51 g/mol)

Ber.:	C: 72.49%	H: 5.03%	N: 5.83%
Gef.:	C: 72.75%	H: 5.44%	N: 6.29%

2-[(4-Methoxyphenyl)-[(4-methoxyphenyl)-hydrazono]-methyl]-naphthalin-1,4-diol (274)

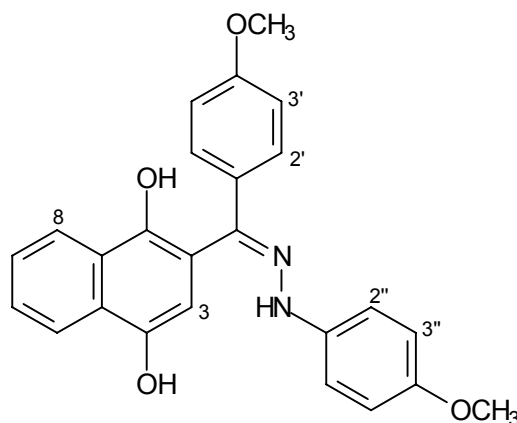
Darstellung:

2.56 g (10 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **45** wird in 10 ml Eisessig suspendiert, 1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.18 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure hinzugefügt und bei Raumtemperatur 3 d gerührt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Eisessig gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Dichlormethan erhält man grün-gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.7 g (17% d. Th.)

Schmp.: 196 °C

R_f-Wert: 0.29 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 414 (5) [M]⁺; 396 (100) [M- 18]⁺; 381 (12); 353 (5); 309 (7); 293 (18); 262 (4); 220 (8); 191 (9); 168 (11); 165 (3); 146 (8); 133 (6); 123 (44); 122 (23) [C₇H₈NO]⁺; 108 (31); 77 (12) [C₆H₅]⁺; 53 (3).

IR-Spektrum (KBr):

3398 s	OH-Val.
3321 s	NH-Val.
3066 w	=CH-Val.
2953 w, 2932 w, 2831 m	CH-Val.
1636 m, 1605 s, 1537 s, 1510 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
13.13	s	1 H	OH (austauschbar)
9.25	s	1 H	OH (austauschbar)
8.75	s	1 H	NH (austauschbar)
8.27-8.22	m	1 H	5-H*
8.01-7.97	m	1 H	8-H*
7.54-7.43	m	2 H	6-H, 7-H
7.40-7.30	m	2 H	2'-H, H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')*
7.28-7.18	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')*
7.13-7.03	m	2 H	3''-H, 5''-H (<u>AA'</u> BB')*
6.97-6.83	m	2 H	2''-H, 6''-H (<u>AA'</u> BB')*
6.23	s	1 H	3-H
3.89	s	3 H	OCH ₃
3.71	s	3 H	OCH ₃

* Signale können vertauscht sein.

UV-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 288 (3.47), 388 (3.58) nm

C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₄ (M _r = 414.46 g/mol)	Ber.:	C: 72.45%	H: 5.35%	N: 6.76%
	Gef.:	C: 72.31%	H: 5.34%	N: 6.90%

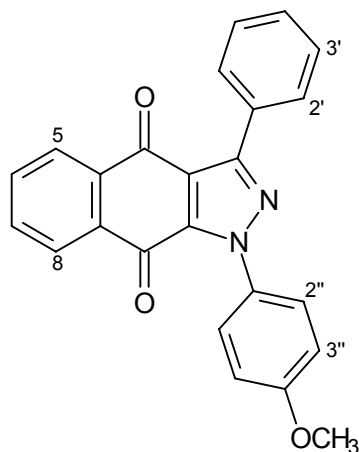
1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1H-benzo[f]indazol-4,9-dion (275)Darstellung:

3.39 g (15 mmol) Benzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **44** werden in 10 ml Dioxan suspendiert, 2.37 g (15 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.27 g (1.4 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure hinzugefügt und bei Raumtemperatur 3 d gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Dioxan gewaschen und getrocknet. Umkristallisieren aus Ethanol. Der gelbe Rückstand wird nochmals aus Toluol umkristallisiert. Man erhält orange watteartige Kristalle.

Ausbeute: 0.40 g (8% d. Th.)

Schmp.: 239 °C

R_f-Wert: 0.57 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 380 (100) [M]⁺; 365 (19) [M- CH₃]⁺; 351 (15); 337 (17); 308 (9); 262 (7); 234 (7); 220 (10); 206 (14); 190 (15); 178 (11); 130 (9), 92 (15); 91 (14); 77 (20) [C₆H₅]⁺; 44 (20).

IR-Spektrum (KBr):

3064 w, 3007 w	=CH-Val.
2943 w, 2840 w	CH-Val.
1671 vs	C=O-Val.
1609 m, 1592 s, 1517 s, 1499 s	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.32-8.13	m	4 H	5-H, 8-H, 2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')*
7.84-7.67	m	2 H	6-H, 7-H
7.61-7.45	m	5 H	3'-H, 4'-H, 5'-H, 2''-H, 6''-H (<u>AA'</u> BB')*
7.10-7.01	m	2 H	3''-H, 5''-H*
3.47	s	3 H	OCH ₃

* Signale können vertauscht sein.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 245 (4.72), 268 (4.45), 329 (3.86) nm

C₂₄H₁₆N₂O₃ (M_r = 380.40 g/mol)

Ber.:	C: 75.78%	H: 4.24%	N: 7.36%
Gef.:	C: 75.71%	H: 4.35%	N: 7.26%

1,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzo[*f*]indazol-4,9-dion (276)

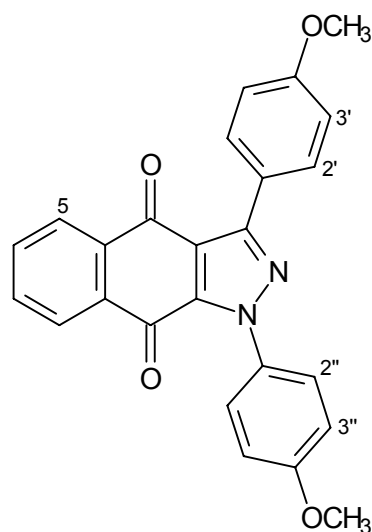
Darstellung:

2.56 g (10 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **45** werden in 5 ml Eisessig suspendiert, 1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.18 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure hinzugefügt und bei Raumtemperatur 3 d gerührt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Eisessig gewaschen und getrocknet. Die weitere Trennung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel: Toluol / Methanol 90:10). Man erhält orange Kristalle.

Ausbeute: 0.65 g (16% d. Th.)

Schmp.: 178° C

R_f-Wert: 0.69 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 410 (100) [M]⁺; 395 (13) [M-CH₃]⁺; 367 (6); 324 (10); 296 (8); 277 (9); 262 (10); 233 (11); 205 (18); 154 (13); 151 (7); 92 (20); 77 (27) [C₆H₅]⁺; 64 (9); 44 (31).

IR-Spektrum (KBr):

3064w, 3000 w	=CH-Val.
2960 w, 2935 w, 2836 w	CH-Val.
1677 s, 1667 s	C=O-Val.
1609 m, 1591 m, 1514 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.33-8.12	m	4 H	5-H, 8-H, 2'-H, 6'-H* (<u>AA'</u> BB')
7.84-7.68	m	2 H	6-H, 7-H
7.61-7.53	m	2 H	2''-H, 6''-H* (<u>AA'</u> BB')
7.10-7.00	m	4 H	3'-H, 5'-H, H, 3''-H, 5''-H* 3 (AA'BB')
3.91	s	3 H	OCH ₃
3.89	s	3 H	OCH ₃

* Signale können vertauscht sein.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 246 (4.70), 267 (4.34), 277 (4.33), 420 (3.61) nm

C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ (M _r = 410.42 g/mol)	Ber.:	C: 73.15%	H: 4.42%	N: 6.83%
	Gef.:	C: 72.96%	H: 4.56%	N: 7.31%

3-(4-Chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[f]indazol-4,9-dion (277)

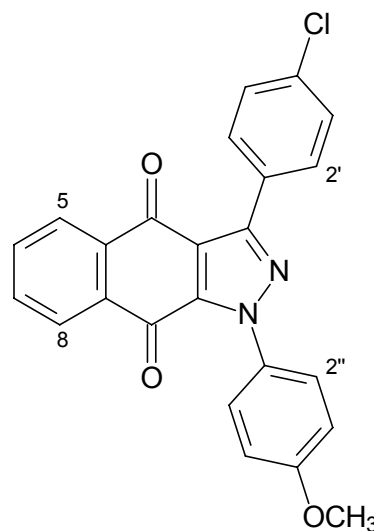
Darstellung:

2.61 g (10 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **46** werden in 10 ml Dioxan suspendiert, 1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.18 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure hinzugefügt und bei Raumtemperatur 3 d gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Dioxan gewaschen und getrocknet. Anschließend kocht man mit 50 ml Toluol aus und filtriert. Das Filtrat wird zur Trockene eingeeengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel: Toluol / Methanol 90:10) gereinigt. Orange watteartige Kristalle aus Toluol.

Ausbeute: 0.18 g (4% d. Th.)

Schmp.: 212 °C

R_f-Wert: 0.70 (Toluol / Methanol 90:10)



IR-Spektrum (KBr):

3064 w	=CH-Val.
2965 w, 2941 w, 2839 w	CH-Val.
1678 vs	C=O-Val.
1663 s	C=O-Val.
1608 m, 1592 s, 1510 s, 1495 vs	C=N-Val., C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 414 (100) [M]⁺⁺; 399 (6); 371 (2); 336 (1); 277 (2); 262 (5); 234 (2); 190 (13); 178 (2); 154 (4); 122 (12); 92 (22); 77 (8); 44 (9).

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.31-8.14	m	4 H	5-H, 8-H, 2'-H, 6'-H* (AA'BB')
7.85-7.70	m	2 H	6-H, 7-H
7.60-7.44	m	4 H	2''-H, 6''-H, 3'-H, 5'-H* 2 (AA'BB')
7.09-7.02	m	2 H	3''-H, 5''-H* (AA'BB')
3.91	s	3 H	O-CH ₃

* Signale können vertauscht sein.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 244 (4.95), 267 (4.67), 326 (4.07) nm

C₂₄H₁₅ClN₂O₃ (M_r = 414.84 g/mol)

Ber.: C: 69.49% H: 3.64% N: 6.75%

Gef.: C: 69.48% H: 3.61% N: 6.52%

1-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)-1H-benzof[f]indazol-4,9-dion (278)Darstellung:

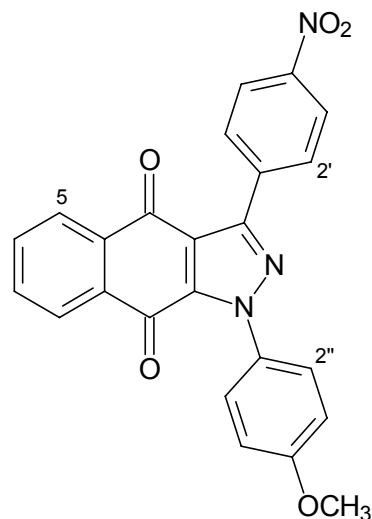
1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.17 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure werden unter Rühren zu einer Lösung von 1.96 g (10 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **47** in Dioxan gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Der Niederschlag wird abgesaugt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel: Toluol / Methanol 95:5) gereinigt. Oranges Pulver.

Ausbeute: 0.23 g (5% d. Th.)

Schmp.: 189°C

R_f-Wert: 0.67 (Toluol / Methanol 90:10)



IR-Spektrum (KBr):

3082 w	=CH-Val.
2937 w, 2836 w	CH-Val.
1678 s	C=O-Val.
1591 m, 1519 vs	C=N-Val, C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 425 (65) $[M]^{++}$; 410 (5) $[M - CH_3]^+$; 379 (8); 336 (7); 279 (5); 234 (5); 206 (10); 154 (11); 130 (10); 77 (14); 45 (100).

 1H -NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin- d_5):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.70-8.63	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')*
8.47-8.37	m	3 H	5-H bzw. 8-H, 2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)*
8.31-8.23	m	1 H	8-H bzw. 5-H
8.02-7.92	m	2 H	2''-H, 6''-H (<u>AA'</u> BB')*
7.85-7.68	m	2 H	6-H, 7-H
7.27-7.13	m	~2 H	3''-H, 5''-H (fällt mit Lösungsmittelpeak zusammen) (AA' <u>BB'</u>)*
3.94	s	3 H	O-CH ₃

* Signale können vertauscht sein.

C₂₄H₁₅N₃O₅ (M_r = 425.40 g/mol)

Ber.: C: 67.76% H: 3.55% N: 9.88%

Gef.: C: 67.63% H: 3.43% N: 9.71%

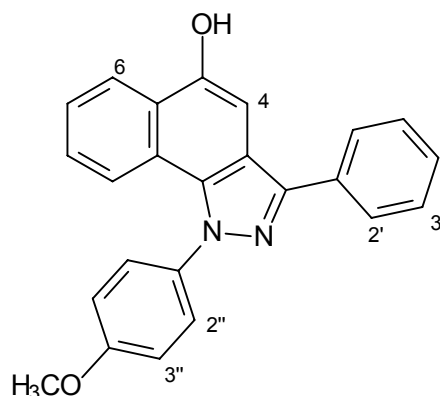
1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1H-benzo[g]indazol-5-ol (280)Darstellung:

Wie **275**. Die ethanolische Mutterlauge wird zur Trockene eingengt und mit Dichlormethan gerührt. Man erhält farblose bis schwach rosa Kristalle.

Ausbeute: 0.90 g (15% d.Th.)

Schmp.: 153° C

R_f-Wert: 0.37 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 366 (27) [M]⁺; 351 (3) [M-CH₃]⁺; 323 (2); 293 (1); 248 (2); 220 (3); 173 (2); 159 (3); 145 (2); 105 (3); 102 (4); 92 (70); 91 (100); 65 (20); 43 (17).

IR-Spektrum (KBr):

3407 m (br)	OH-Val.
3063 m	=CH-Val.
2963 m, 2934 m, 2836 w	CH-Val.
1603 m, 1585 w, 1564 w, 1519 vs, 1510 vs, 1467 s	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10.11	s	1 H	OH (austauschbar)
8.29	„d“	1 H	6-H ³ J _(6/7) = 8.1 Hz
7.96-7.88	m	2 H	aromat. H
7.63-7.39	m	8 H	aromat. H
7.36	s	1 H	4-H
7.25-7.15	m	2 H	3''-H, 5''-H*
3.91	s	3 H	O-CH ₃

C₂₄H₁₈N₂O₂ (M_r = 366.41 g/mol)

Ber.:	C: 78.67%	H: 4.95%	N: 7.65%
Gef.:	C: 78.50%	H: 5.30%	N: 7.53%

1,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[g]indazol-5-ol (281)

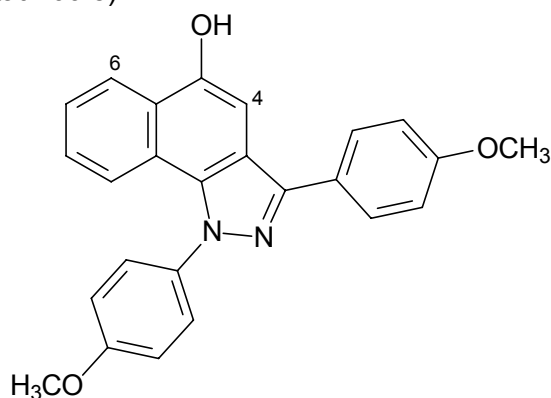
Darstellung:

1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.18 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure werden zu einer Suspension von 2.56 g (10 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **45** in 10 ml Eisessig gegeben und der Ansatz 8 d bei Raumtemperatur gerührt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert und säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel Dichlormethan / Ethylacetat 100:5) aufgearbeitet. Man erhält ein ockerfarbenes Pulver.

R_f-Wert: 0.73 (Dichlormethan / Ethylacetat 100:5)

Ausbeute: 0.94 g (24% d. Th.)

Schmp.: 226 °C



Massenspektrum (70 eV):

m/z : 396 (29) [M]⁺; 381 (3) [M-CH₃]⁺; 353 (1); 321 (1); 309 (3); 245(1); 220 (5); 190 (21); 168 (19); 155 (10); 146 (16); 139 (13); 128 (8); 113 (10); 96 (14); 92 (19); 77 (33) [C₆H₅]⁺; 55 (42); 44 (100); 41 (75).

IR-Spektrum (KBr):

~3100 m (br)	OH-Val.
3060 m, 3003 m	=CH-Val.
2967 m	CH-Val.
1623 m, 1605 m, 1512 vs	C=N-Val., C=C-Val.

^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10.06	s	1 H	OH (austauschbar)
8.29	„d“	1 H	6 H $^3J_{(6/7)} = 8.1$ Hz
7.89-7.79	m	2 H	2'-H, 6'-H (<u>AA'</u> BB')*
7.62-7.37	m	5 H	7-H, 8-H, 9-H, 2''-H, 6''-H (<u>AA'</u> BB'*)
7.33	s	1 H	4-H
7.24-7.08	m	4 H	3'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H (2 AA' <u>BB'</u>)*
3.91	s	3 H	OCH ₃
3.85	s	3 H	OCH ₃

* Signale können vertauscht sein.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M_r = 396.44$ g/mol)

Ber.: C: 75.74% H: 5.08% N: 7.07%

Gef.: C: 75.44% H: 5.22% N: 6.94%

3-(4-Chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[*g*]indazol-5-ol,
***p*-Toluolsulfonsäuresalz (282)**

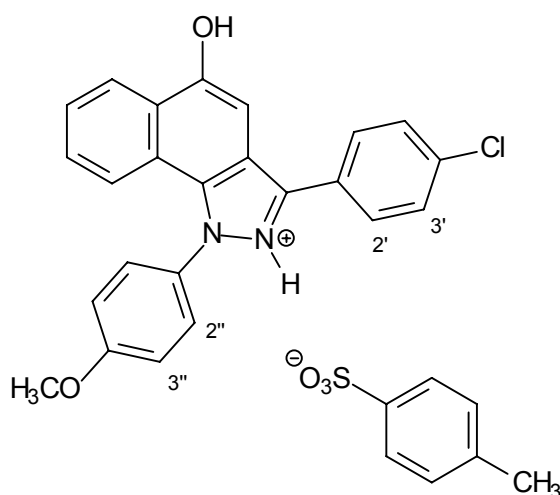
Darstellung:

Siehe **277**. Nach 3 d wird der Niederschlag abfiltriert, mit Toluol ausgekocht und der ockerfarbene Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.45g (8% d. Th.)

Schmp.: 246 °C

R_f -Wert: 0.49 (Toluol / Methanol 90:10)



IR-Spektrum (KBr):

3628 m (br)	OH-Val.
3058 s, 3022 s	=CH-Val.
2978 s, 2940 s	CH-Val.
1628 m, 1602 vs, 1513 vs	C=N-Val., C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 400 (100); 357 (5); 318 (2); 293 (1); 258 (8); 220 (8); 191 (8); 172 (18); 107 (16); 91 (54); 65 (24).

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.33-8.28	m	1 H	6-H
7.97-7.93	m	2 H	aromat. H
7.65-7.10	m	15 H	aromat. H
5.66-5.91	s, br.	4 H (?)	NH
3.91	s	3 H	OCH ₃
2.29	s	3 H	CH ₃

$\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ ($M_r = 573.06$ g/mol)

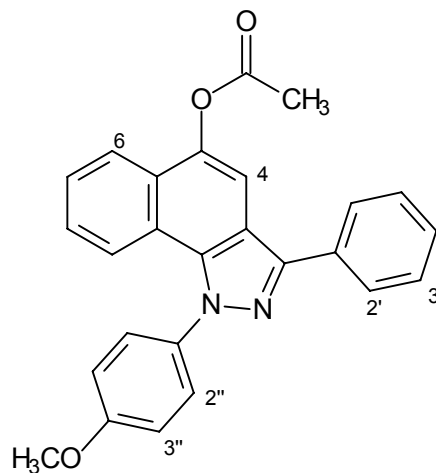
Ber.:	C: 64.97%	H: 4.40%	N: 4.89%
Gef.:	C: 64.74%	H: 4.59%	N: 4.73%

1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1H-benzo[g]indazol-5-yl acetat (283)**Darstellung:**

0.10 g (0.3 mmol) **280** wird 24 h in 5 ml Acetanhydrid und 1 Tropfen Pyridin gerührt und anschließend in 50 ml Eiswasser gegossen. Die Kristalle werden abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält weiße watteartige Kristalle.

Ausbeute: 0.11 g (90% d. Th.)

Schmp.: 164 °C



R_f-Wert: 0.92 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 408 (19) [M]⁺⁺; 366 (100) [M- CH₂CO]⁺⁺; 351 (6); 323 (6); 248 (2); 220 (8); 191 (4); 181 (3); 165 (3); 145 (3); 105 (3); 77 (3); 43 (16).

IR-Spektrum (KBr):

3075 w, 3012 w	=CH-Val.
2964 m, 2937 m, 2837 w	CH-Val.
1763 s	C=O-Val.
1605 m, 1584 w, 1560 w, 1519 s, 1510 s, 1459 s	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.99-7.91	m	3 H	6-H, 2'-H, 6'-H*
7.77	s	1 H	4-H
7.64-7.33	m	8 H	aromat. H
7.16-7.10	m	2 H	3''-H, 5''-H*
3.95	s	3 H	O-CH ₃
2.51	s	3 H	COCH ₃

* Signale können vertauscht sein.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.08-7.94	m	4 H	4-H, 6-H, 2'-H, 6'-H*
7.70-7.43	m	8 H	aromat. H
7.30-7.20	m	2 H	3''-H, 5''-H*
3.93	s	3 H	O-CH ₃
3.45	s	3 H	COCH ₃ (fällt mit Lösungsmittelpeak zusammen)

* Signale können vertauscht sein.

^{13}C -NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
169.88	q	$\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	$^2J_{\text{C,H}} = 7$
160.22	m	C-3	
146.33	m	C-4''	
142.25	m	C-9b	
136.18	m	C-5	
134.50	m	C-1''	
132.99	t	C-1'	$^2J_{\text{C,H}} = 7$
128.79	md	aromat. C	
128.77			
128.18			
127.94			
126.85			
126.60			
126.51			
122.51			
122.42			$^2J_{\text{C,H}} = 169$
121.43			$^2J_{\text{C,H}} = 168$
117.55	s	C-3a	
114.80	md	C-2''/C-6''	$^1J_{\text{C,H}} = 162$
111.08	d	C-4	$^1J_{\text{C,H}} = 164$
55.63	q	OCH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 144$
20.97	q	$\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	$^1J_{\text{C,H}} = 130$

 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M_r = 408.45$ g/mol)

Ber.:	C: 76.46%	H: 4.94%	N: 6.86%
Gef.:	C: 76.28%	H: 4.98%	N: 6.79%

1,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[g]indazol-5-yl acetat (284)

Darstellung:

0.10 g (0.25 mmol) **281** wird in 5 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 1 Topfen Pyridin 1 h bei 80 °C gerührt. Die Lösung wird auf 10 ml Eiswasser gegossen, der entstehende Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Weiße Kristalle.

Ausbeute: 0.10 g (90% d. Th.)

Schmp.: 141 °C

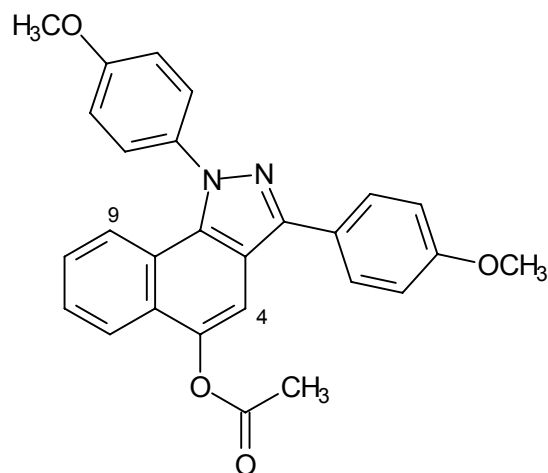
R_f-Wert: 0.96 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z : 439 (21) [M]⁺; 396 (100) [M-43]⁺; 381 (16); 351 (11); 321 (8); 219 (17); 190 (26); 139 (11); 92 (23); 77 (21); 44 (48).

IR-Spektrum (KBr):

3073 w	=CH-Val.
2936 w, 2835 w	CH-Val.
1765 s	C=O-Val.
1514 vs, 1460 m	C=C-Val.



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.04-7.90	m	4 H	4-H, 6-H, 2'-H, 6'-H*
7.68-7.50	m	5 H	7-H, 8-H, 9-H 2''-H, 6''-H*
7.27-7.10	m	4 H	3'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H*
3.93	s	3 H	O-CH ₃
3.84	s	3 H	O-CH ₃
3.34	s	3 H	COCH ₃

* Signale können vertauscht sein.

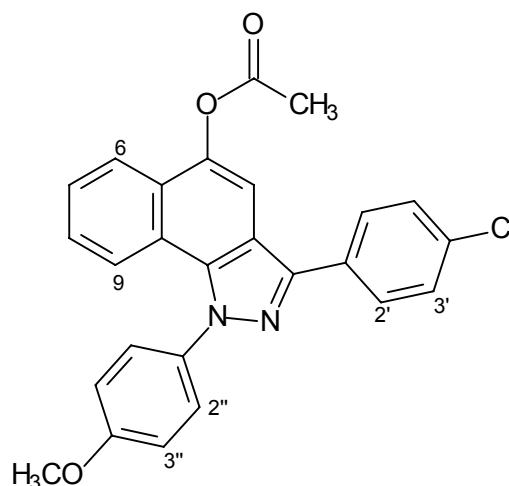
C₂₇H₂₂N₂O₄ (M_r = 438.48 g/mol)

Ber.: C: 73.96% H: 5.06% N: 6.39%

Gef.: C: 73.94% H: 4.97% N: 6.40%

3-(4-Chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[g]indazol-5-yl acetat (285)**Darstellung:**

2.61 g (10 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **46**, 1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.18 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure werden 10 ml Dioxan umgesetzt. Nach 3 d wird der Niederschlag abfiltriert, mit Toluol ausgekocht und der ockerfarbene Rückstand **282** (0.45 g) 1 h in Acetanhydrid unter Zugabe von 1 Tropfen Pyridin im Wasserbad bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Weiße watteartige Nadeln.

Ausbeute: 0.47 g (95% d. Th.)**Schmp.:** 186 °C**R_f-Wert:** 0.73 (Toluol / Methanol 90:10)**Massenspektrum (70 eV):**

m/z (%): 442 (14) [M]⁺; 400 (100) [M-CH₂CO]⁺; 357 (8); 321 (4); 219 (20); 190 (22); 148 (16); 104 (25); 85 (12); 63 (50); 53 (48).

IR-Spektrum (KBr):

3074 w	=CH-Val.
2999 w, 2963 w, 2937 w	CH-Val.
1762 s	C=O-Val. (Ester)
1520 vs, 1507 s	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8.08-7.93	m	4 H	2'-H, 6'-H, 6-H, 4-H*
7.67-7.51	m	7 H	3'-H, 5'-H, 7-H, 8-H, 9-H, 2''-H, 6''-H*
7.26-7.22	m	2 H	3''-H, 5''-H*
3.92	s	3 H	O-CH ₃
2.50	s	3 H	COCH ₃ (verdeckt durch Lösungsmittel)

* Signale können vertauscht sein.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7.95-7.87	m	3 H	2'-H, 6'-H, 6-H*
7.72	s	1 H	4-H
7.62-7.34	m	7 H	3'-H, 5'-H, 7-H, 8-H, 9-H, 2''-H, 6''-H*
7.17-7.08	m	2 H	3''-H, 5''-H*
3.95	s	3 H	O-CH ₃
2.51	s	3 H	CO-CH ₃

* Signale können vertauscht sein.

C₂₆H₁₉ClN₂O₃ (M_r = 442.90 g/mol)

Ber.: C: 70.51% H: 4.32% N: 6.32%

Gef.: C: 70.29% H: 4.05% N: 6.24%

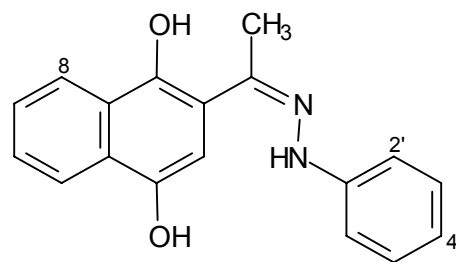
2-[1-(Phenylhydrazono)-ethyl]-1,4-naphthochinon (286)Darstellung:

1.34 g (10 mmol) Acetaldehydphenylhydrazon **39** werden in 5 ml Dioxan suspendiert und mit 1.58 g (10 mmol) 1,4-Naphthochinon **49** und 0.172 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure 12 h gerührt. Die Lösung wird durch Kratzen zur Kristallisation gebracht. Der Rückstand wird mit Petrolether (40-60) ausgekocht und anschließend aus Benzol umkristallisiert. Man erhält ein gelbes Pulver.

Ausbeute: 1.32 g (45% d. Th.)

Schmp.: 162 °C

R_f-Wert: 0.69 (Dichlormethan / Aceton 60:40)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 292 (34) [M]⁺⁺; 274 (13) [M- H₂O]⁺⁺; 261 (4), 245 (3), 199 (18); 184 (6); 172 (6); 130 (23); 105 (20); 102 (24); 93 (100) [C₆H₅NH₂]⁺⁺; 92 (20), 77 (26) [C₆H₅]⁺; 65 (19); 42 (4).

IR-Spektrum (KBr):

3361 m (br)	OH-Val.
3316 m	NH-Val.
3062 w	=CH-Val.
1637 w, 1602 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
13.48	s	1 H	OH (austauschbar)
9.56	s	1 H	OH* (austauschbar)
9.50	s	1 H	NH* (austauschbar)
8.26-8.21	m	1 H	5-H bzw. 8-H
8.08-8.03	m	1 H	8-H bzw. 5-H
7.53-7.45	m	2 H	6-H, 7-H
7.37-7.29	m	2 H	3'-H; 5'-H
7.14-7.10	m	2 H	2'-H; 6'-H
7.02	s	1 H	3-H
6.90-6.83	m	1 H	4'-H
2.42	s	3 H	CH ₃

* Signale können vertauscht sein.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 305 (4.40), 377 (4.16) nm

$C_{18}H_{16}N_2O_2$ ($M_r = 292.33$ g/mol)

Ber.: C: 73.95% H: 5.52% N: 9.58%

Gef.: C: 73.72% H: 5.49% N: 9.39%

5,8-Dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-(2H)-phthalazin-1-on (287)

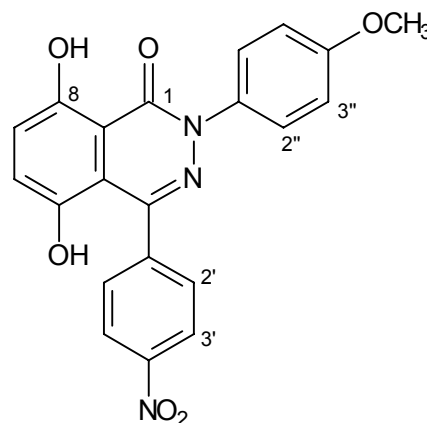
Darstellung:

0.54 g (2 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **47** wird in 3 ml Eisessig suspendiert, 0.33 g (2 mmol) 2-Methoxycabonyl-1,4-benzochinon **95** und 0.18 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure hinzugefügt und der Ansatz 3 Wochen bei Raumtemperatur gerührt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert und säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel Toluol / Methanol 90:10) aufgearbeitet. Gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.11 g (14% d. Th.)

Schmp.: 218° C

R_f-Wert: 0.20 (Toluol / Methanol 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 405 (57) [M]⁺; 388 (5); 358 (2); 342 (1); 283 (1); 203 (3); 179 (5); 121 (100); 106 (27); 92 (10); 80 (18); 78 (13), 44 (14).

IR-Spektrum (KBr):

3396 m, br.	OH-Val.
3080 w	=CH-Val.
2955 w, 2837 w	CH-Val.
1643 m	C=O-Val. (Amid)
1582 m, 1510 s, 1471 m	C=C-Val.

^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12.13	s	1 H	8-OH (austauschbar)
10.04	s	1 H	5-OH (austauschbar)
8.27-8.22	m	2 H	3'-H, 5'-H*
7.77-7.72	m	2 H	2'-H, 6'-H*
7.57-7.51	m	2 H	2''-H, 6''-H*
7.25	d	1 H	6-H bzw. 7-H (<u>AB</u>), $^3J_{(6/7)} = 9.1$ Hz
7.20	d	1 H	7-H bzw. 6-H (<u>AB</u>), $^3J_{(7/6)} = 9.1$ Hz
7.08-7.01	m	2 H	3''-H, 5''-H*
3.81	s	3 H	CH_3

* Signale können vertauscht sein.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

$$\lambda (\log \epsilon) = 365 (4.20) \text{ nm}$$

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ ($M_r = 405.36$ g/mol)

Ber.:	C: 62.22%	H: 3.73%	N: 10.37%
Gef.:	C: 62.07%	H: 3.88%	N: 10.42%

Ethyl 2-(1-acetyl-5,8-dihydroxy-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-6-yl)-3-methylamino-crotonat (290a)

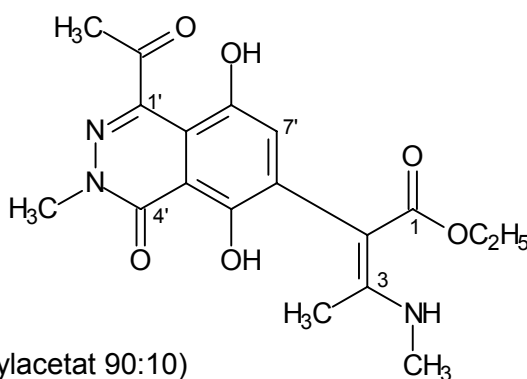
Darstellung:

0.40 g (1.72 mmol) **101** wird langsam zu einer Lösung von 0.246 g (1.72 mmol) Methylaminocrotonsäureethylester **288** in 10 ml Methanol gegeben und bei RT gerührt. Der Niederschlag wird nach 12 h abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.45 g (70% d. Th.)

Schmp.: 182 °C

R_f-Wert: 0.69 (Cyclohexan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 375 (3) [M]⁺⁺; 329 (3); 300 (2); 272 (2); 244 (2); 229 (2); 200 (3); 187 (3); 173 (4); 159 (3); 144 (4); 131 (3); 121 (3); 116 (3); 56 (100); 43 (43) [COCH₃]⁺.

IR-Spektrum (KBr):

~3560 w (br)	OH-Val.
3252 w	NH-Val.
2975 m, 2931 m	CH-Val.
1670 s	C=O-Val. (Ester)
1636 vs	C=O-Val.
1590 vs, 1525 m	C=N-Val., C=C-Val.

^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12.40	s	1 H	8-OH (austauschbar)
10.92	s	1 H	5-OH (austauschbar)
9.61	m (br)	1 H	NH (schlecht austauschbar)
7.23	s	1 H	aromat. H
4.04	q	2 H	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3J = 7.0$ Hz
3.87	s	3 H	N- CH_3
2.98	d	3 H	NH- CH_3 , $^3J = 5.2$ Hz (D_2O -Zugabe: s)
2.77	s	3 H	COCH_3
1.79	s	3 H	CH_3
1.11	t	3 H	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3J = 7.1$ Hz

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
203.59	q	<u>C</u> OCH ₃	² J _{C,H} = 6
169.33	t	C-1	⁴ J _{C,H} = 4
163.91	q	C-4'	³ J _{C,H} = 2
162.24	m	C-3	
153.44	q	C-8'	³ J _{C,H} = 4
144.91	t	C-5'	³ J _{C,H} = 3
142.01	s	C-1'	
132.94	s	C-6'	
131.21	dd	C-7'	¹ J _{C,H} = 161, ³ J _{C,H} = 7
112.67	dd	C-8'a	³ J _{C,H} = 6, J _{C,H} = 2
110.38	d	C-4'a	³ J _{C,H} = 5
89.36	m	C-2	
58.87	qt	- <u>C</u> H ₂ -CH ₃	¹ J _{C,H} = 146, ² J _{C,H} = 5
39.59	q	N-CH ₃	¹ J _{C,H} = 142
29.98	dq	NH-CH ₃	¹ J _{C,H} = 137, ² J _{C,H} = 4
27.95	q	CO <u>C</u> H ₃	¹ J _{C,H} = 130
16.25	dq	C-4	¹ J _{C,H} = 128, ³ J _{C,H} = 6
14.51	tq	-CH ₂ - <u>C</u> H ₃	¹ J _{C,H} = 126, ² J _{C,H} = 3

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 242 (4.31), 292 (4.31), 371 (4.02) nm

C₁₈H₂₁N₃O₆ (M_r = 375.38 g/mol)

Ber.: C: 57.59% H: 5.64% N: 11.19%

Gef.: C: 57.42% H: 5.69% N: 10.94%

Ethyl 2-(1-acetyl-5,8-dihydroxy-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-6-yl)-3-(4-methoxyphenylamino)-crotonat (291a)

Darstellung:

0.15 g (0.65 mmol) **101** wird langsam zu 0.153 g (0.65 mmol) *p*-Anisidino-crotonsäureethylester **289** 3 ml Methanol gegeben und bei RT gerührt. Der Niederschlag wird nach 12 h abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle.

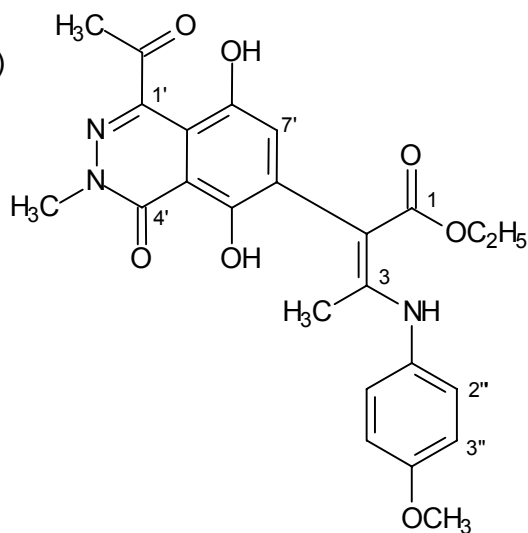
Ausbeute: 0.28 g (92% d. Th.)

Schmp.: 195 °C

R_f-Wert: 0.69 (Cyclohexan / Ethylacetat 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3432 m (br)	OH-Val., NH-Val.
3122 w	=CH-Val.
2979 m, 2836 w	CH-Val.
1670 m	C=O-Val. (Ester)
1644 vs	C=O-Val.
1576 s, 1512 vs	C=N-Val., C=C-Val.



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 467 (35) [M]⁺⁺; 421 (5); 345 (3), 299 (7); 234 (2); 211 (2); 189.(1); 148 (100), 123 (12); 108 (3); 43 (7) [COCH₃]⁺.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12.45	s	1 H	8-OH (austauschbar)
11.16	s	1 H	NH (austauschbar)
10.96	s	1 H	5-OH (austauschbar)
7.29	s	1 H	aromat. H
7.11-7.07	m	2 H	2''-H, 6''-H* (<u>AA'</u> BB')
6.89-6.85	m	2 H	3''-H, 5''-H* (AA' <u>BB'</u>)
4.10	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , ³ J= 7.2 Hz
3.88	s	3 H	N-CH ₃
3.81	s	3 H	OCH ₃
2.77	s	3 H	COCH ₃
1.75	s	3 H	CH ₃
1.14	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J= 7.2 Hz

* Zuordnung kann vertauscht sein.

^{13}C -NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
203.51	q	COCH_3	$^2J_{\text{C,H}} = 6$
169.24	t	C-1	$^4J_{\text{C,H}} = 4$
163.83	q	C-4'	$^3J_{\text{C,H}} = 2$
159.17	q	C-4''	$^3J_{\text{C,H}} = 6$
157.47	m	C-3	
153.32	q	C-8'	$^3J_{\text{C,H}} = 5$
144.97	t	C-5'	$^3J_{\text{C,H}} = 4$
141.90	s	C-1'	
132.31	s	C-6'	
132.08	m	C-1''	
130.85	dd	C-7'	$^1J_{\text{C,H}} = 160, ^3J_{\text{C,H}} = 7$
127.03	dd	C-2'' / C-6''	$^1J_{\text{C,H}} = 162, ^2J_{\text{C,H}} = 5$
114.16	dd	C-3'' / C-5''	$^1J_{\text{C,H}} = 160, ^2J_{\text{C,H}} = 5$
112.85	dd	C-8'a	$^3J_{\text{C,H}} = 6, J_{\text{C,H}} = 2$
110.45	d	C-4'a	$^3J_{\text{C,H}} = 4$
92.04	m	C-2	
59.21	qt	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$^1J_{\text{C,H}} = 147, ^2J_{\text{C,H}} = 4$
55.36	q	O-CH ₃	$^1J_{\text{C,H}} = 146$
39.55	q	N-CH ₃	$^1J_{\text{C,H}} = 142$
27.89	q	COCH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 130$
17.69	dq	C-4	$^1J_{\text{C,H}} = 129, ^3J_{\text{C,H}} = 5$
14.42	tq	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$^1J_{\text{C,H}} = 127, ^2J_{\text{C,H}} = 2$

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 299 (4.45), 366 (4.27) nm

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$ ($M_r = 467.47$ g/mol)

Ber.:	C: 61.66%	H: 5.39%	N: 8.99%
Gef.:	C: 61.41%	H: 5.42%	N: 8.80%

Röntgenkristallstrukturanalyse

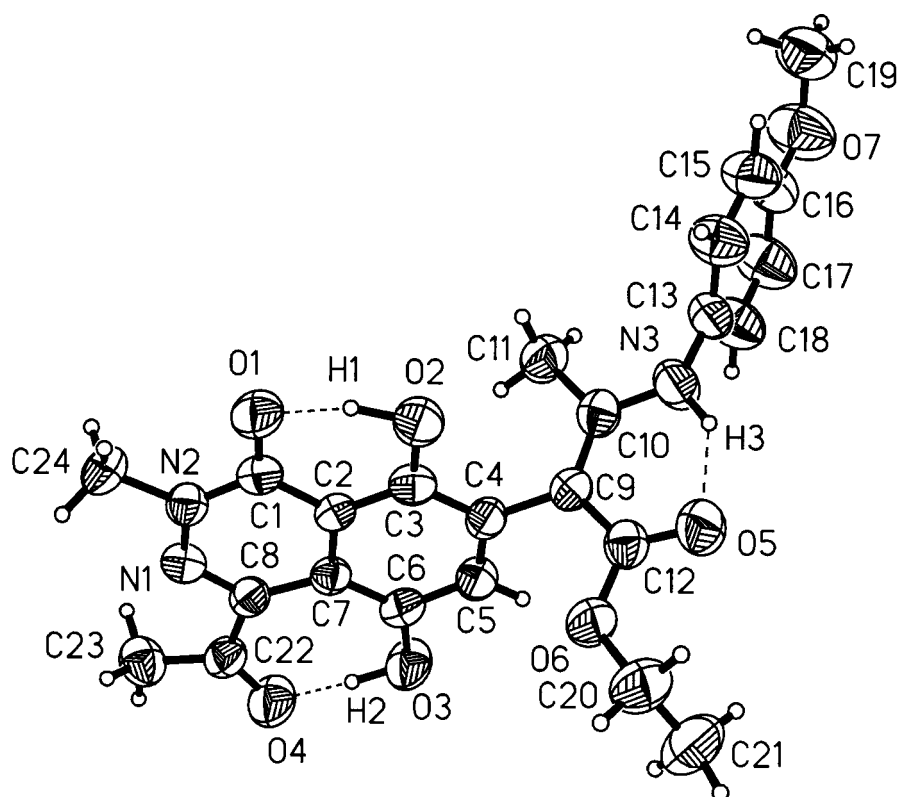


Tabelle 1: Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Empirical formula	$C_{24}H_{25}N_3O_7$
Formula weight	467.47
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 18.300(4)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.200(2)$ Å $\beta = 94.50(3)^\circ$ $c = 9.900(2)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	$2203.5(7)$ Å ³
Z, Calculated density	4, 1.409 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.105 mm ⁻¹

F(000)	984
Crystal size, colour	0.6 x 0.2 x 0.1 mm, orange
Theta range for data collection	5.11 to 25.00 deg.
Limiting indices	-21<=h<=21, -14<=k<=14, -11<=l<=10
Reflections collected / unique	14018 / 3844 [R(int) = 0.0596]
Completeness to theta = 25.00	99.1 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3844 / 0 / 327
Goodness-of-fit on F ²	0.938
Final R indices [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0449, wR ₂ = 0.0530
R indices (all data)	R ₁ = 0.1075, wR ₂ = 0.0565
Largest diff. peak and hole	0.173 and -0.127 e.Å ⁻³

Tabelle 2: Kartesische Koordinaten

O1	4	0.00000	0.00000	0.00000
O2	4	2.07158	-0.53057	1.35155
H1	2	1.29977	-0.25263	0.64691
O3	4	-0.84102	-4.13946	4.27610
H2	2	-1.86184	-4.12965	4.03220
O4	4	-3.25473	-4.05791	3.61509
O5	4	4.95467	-1.30585	4.95479
O6	4	2.75345	-1.10646	5.36179
O7	4	9.47014	-5.29848	-0.21611
N1	3	-2.76490	-1.81786	1.12784
N2	3	-1.97471	-0.94330	0.47618
N3	3	5.66522	-2.48870	2.71855
H3	2	5.82509	-2.09983	3.55469
C1	1	-0.64805	-0.80549	0.70961
C2	1	-0.05788	-1.57335	1.75049
C3	1	1.31219	-1.41890	2.03946
C4	1	1.93257	-2.16563	3.02647
C5	1	1.12923	-3.05545	3.71304
H51	2	1.52431	-3.61449	4.34255
C6	1	-0.24015	-3.22699	3.48350
C7	1	-0.87304	-2.49576	2.48476
C8	1	-2.27636	-2.56007	2.07690
C9	1	3.38831	-2.05100	3.34354
C10	1	4.34360	-2.51219	2.46938
C11	1	3.94680	-3.09543	1.15185
H111	2	4.48981	-3.86499	0.96601
H112	2	4.07257	-2.44067	0.46114
H113	2	3.02313	-3.35529	1.18209
C12	1	3.79128	-1.47227	4.58183
C13	1	6.66260	-3.16855	1.95807
C14	1	7.43397	-2.50699	1.06103
H141	2	7.30834	-1.59337	0.94093
C15	1	8.40713	-3.16073	0.31723
H151	2	8.94121	-2.68934	-0.28064
C16	1	8.56810	-4.51591	0.47909
C17	1	7.81545	-5.17250	1.39048
H171	2	7.94401	-6.08461	1.51866

C18	1	6.87545	-4.52132	2.12098
H181	2	6.36754	-4.99399	2.74028
C19	1	10.21060	-4.72333	-1.20971
H191	2	10.71490	-5.40085	-1.66603
H192	2	10.81172	-4.07904	-0.82875
H193	2	9.62547	-4.28594	-1.83254
C20	1	3.04529	-0.40999	6.58463
H201	2	2.34786	0.24246	6.75428
H202	2	3.88351	0.06828	6.48698
C21	1	3.14164	-1.32754	7.73599
H211	2	3.22264	-0.81785	8.54547
H212	2	3.91293	-1.88987	7.63339
H213	2	2.35206	-1.87194	7.77828
C22	1	-3.40159	-3.39930	2.62873
C23	1	-4.72450	-3.38670	1.95990
H231	2	-5.31253	-4.00339	2.40210
H232	2	-4.62115	-3.64579	1.04132
H233	2	-5.09654	-2.50279	2.00316
C24	1	-2.66504	-0.18214	-0.55140
H241	2	-3.57394	-0.03131	-0.28163
H242	2	-2.65334	-0.67372	-1.37591
H243	2	-2.22387	0.66140	-0.67548

Tabelle 3: Bindungslängen [Å] und Winkel [°]

O(1)-C(1)	1.254(3)	C(1)-N(2)-C(24)	122.3(2)
O(2)-C(3)	1.356(3)	C(10)-N(3)-C(13)	125.4(3)
O(3)-C(6)	1.350(3)	C(10)-N(3)-H(3)	109.9(16)
O(4)-C(22)	1.195(3)	C(13)-N(3)-H(3)	123.7(16)
O(5)-C(12)	1.233(3)	O(1)-C(1)-N(2)	118.3(2)
O(6)-C(12)	1.349(3)	O(1)-C(1)-C(2)	123.1(2)
O(6)-C(20)	1.437(3)	N(2)-C(1)-C(2)	118.6(2)
O(7)-C(19)	1.366(3)	C(3)-C(2)-C(7)	121.2(2)
O(7)-C(16)	1.382(4)	C(3)-C(2)-C(1)	119.6(2)
O(2)-H(1)	1.08(3)	C(7)-C(2)-C(1)	119.1(2)
O(1)..H(1)	1.47(3)	O(2)-C(3)-C(4)	117.6(2)
O(3)-H(2)	1.05(3)	O(2)-C(3)-C(2)	120.8(2)
O(4)..H(2)	1.46(3)	C(4)-C(3)-C(2)	121.5(2)
N(1)-N(2)	1.347(2)	C(5)-C(4)-C(3)	116.2(2)
N(1)-C(8)	1.300(3)	C(5)-C(4)-C(9)	120.7(2)
N(2)-C(1)	1.354(3)	C(3)-C(4)-C(9)	123.1(2)
N(2)-C(24)	1.453(3)	C(4)-C(5)-C(6)	124.5(2)
N(3)-C(10)	1.345(3)	O(3)-C(6)-C(7)	125.1(2)
N(3)-C(13)	1.427(3)	O(3)-C(6)-C(5)	115.0(2)
N(3)-H(3)	0.94(3)	C(7)-C(6)-C(5)	119.9(2)
C(1)-C(2)	1.422(3)	C(6)-C(7)-C(2)	116.6(2)
C(2)-C(3)	1.409(3)	C(6)-C(7)-C(8)	127.9(2)
C(2)-C(7)	1.384(3)	C(2)-C(7)-C(8)	115.5(2)
C(4)-C(5)	1.381(3)	N(1)-C(8)-C(7)	122.6(2)
C(4)-C(9)	1.494(3)	N(1)-C(8)-C(22)	107.7(2)
C(5)-C(6)	1.399(3)	C(7)-C(8)-C(22)	129.7(2)
C(6)-C(7)	1.390(3)	C(10)-C(9)-C(12)	119.5(2)
C(7)-C(8)	1.463(3)	C(10)-C(9)-C(4)	121.1(2)
C(8)-C(22)	1.508(3)	C(12)-C(9)-C(4)	119.4(2)
C(9)-C(10)	1.375(3)	N(3)-C(10)-C(9)	124.0(3)
C(9)-C(12)	1.425(3)	N(3)-C(10)-C(11)	115.5(3)
C(10)-C(11)	1.494(3)	C(9)-C(10)-C(11)	120.5(2)
C(13)-C(14)	1.355(4)	O(5)-C(12)-O(6)	121.0(3)
C(13)-C(18)	1.379(3)	O(5)-C(12)-C(9)	125.8(3)
C(14)-C(15)	1.388(4)	O(6)-C(12)-C(9)	113.3(2)
C(15)-C(16)	1.374(4)	C(14)-C(13)-C(18)	118.0(3)
C(16)-C(17)	1.352(4)	C(14)-C(13)-N(3)	121.2(3)
C(17)-C(18)	1.357(4)	C(18)-C(13)-N(3)	120.8(3)
C(20)-C(21)	1.475(4)	C(13)-C(14)-C(15)	121.6(3)
C(22)-C(23)	1.482(3)	C(16)-C(15)-C(14)	118.9(3)
C(1)-O(1)-H(1)	95.6(10)	C(17)-C(16)-C(15)	119.5(3)
C(3)-O(2)-H(1)	95.7(14)	C(17)-C(16)-O(7)	115.3(3)
C(6)-O(3)-H(2)	106.9(13)	C(15)-C(16)-O(7)	125.1(3)
C(22)-O(4)-H(2)	112.4(10)	C(16)-C(17)-C(18)	121.0(3)
C(12)-O(6)-C(20)	117.9(2)	C(17)-C(18)-C(13)	120.9(3)
C(19)-O(7)-C(16)	118.8(3)	O(6)-C(20)-C(21)	112.1(2)
C(8)-N(1)-N(2)	120.2(2)	O(4)-C(22)-C(23)	119.1(3)
N(1)-N(2)-C(1)	123.9(2)	O(4)-C(22)-C(8)	121.1(2)
N(1)-N(2)-C(24)	113.8(2)	C(23)-C(22)-C(8)	119.7(2)

Tabelle 4: Torsionswinkel [°]

C(8)-N(1)-N(2)-C(1)	2.5(3)	C(5)-C(4)-C(9)-C(10)	109.1(3)
C(8)-N(1)-N(2)-C(24)	-179.7(2)	C(3)-C(4)-C(9)-C(10)	-70.2(3)
N(1)-N(2)-C(1)-O(1)	176.9(2)	C(5)-C(4)-C(9)-C(12)	-70.0(3)
C(24)-N(2)-C(1)-O(1)	-0.7(4)	C(3)-C(4)-C(9)-C(12)	110.8(3)
N(1)-N(2)-C(1)-C(2)	-3.5(3)	C(13)-N(3)-C(10)-C(9)	167.9(3)
C(24)-N(2)-C(1)-C(2)	178.9(2)	C(13)-N(3)-C(10)-C(11)	-11.6(4)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	1.5(4)	C(12)-C(9)-C(10)-N(3)	1.9(4)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-178.1(2)	C(4)-C(9)-C(10)-N(3)	-177.2(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(7)	-178.3(2)	C(12)-C(9)-C(10)-C(11)	-178.6(2)
N(2)-C(1)-C(2)-C(7)	2.1(3)	C(4)-C(9)-C(10)-C(11)	2.3(4)
C(7)-C(2)-C(3)-O(2)	-179.1(2)	C(20)-O(6)-C(12)-O(5)	5.4(3)
C(1)-C(2)-C(3)-O(2)	1.1(3)	C(20)-O(6)-C(12)-C(9)	-174.9(2)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	1.1(4)	C(10)-C(9)-C(12)-O(5)	1.9(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.7(2)	C(4)-C(9)-C(12)-O(5)	-179.1(3)
O(2)-C(3)-C(4)-C(5)	179.6(2)	C(10)-C(9)-C(12)-O(6)	-177.8(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.6(4)	C(4)-C(9)-C(12)-O(6)	1.3(3)
O(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-1.1(4)	C(10)-N(3)-C(13)-C(14)	102.0(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	178.7(2)	C(10)-N(3)-C(13)-C(18)	-78.4(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.8(4)	C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	0.3(5)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	179.9(2)	N(3)-C(13)-C(14)-C(15)	180.0(3)
C(4)-C(5)-C(6)-O(3)	-179.3(2)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	1.4(5)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.6(4)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-2.5(5)
3)-C(6)-C(7)-C(2)	-180.0(2)	C(14)-C(15)-C(16)-O(7)	178.3(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	-1.0(3)	C(19)-O(7)-C(16)-C(17)	176.2(3)
O(3)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.6(4)	C(19)-O(7)-C(16)-C(15)	-4.6(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	178.4(2)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	1.9(5)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-0.3(3)	O(7)-C(16)-C(17)-C(18)	-178.8(3)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	179.5(2)	C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	-0.2(5)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	-179.7(2)	C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	-1.0(5)
C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	0.1(3)	N(3)-C(13)-C(18)-C(17)	179.4(3)
N(2)-N(1)-C(8)-C(7)	-0.1(3)	C(12)-O(6)-C(20)-C(21)	-94.0(3)
N(2)-N(1)-C(8)-C(22)	178.6(2)	N(1)-C(8)-C(22)-O(4)	-171.3(2)
C(6)-C(7)-C(8)-N(1)	179.6(3)	C(7)-C(8)-C(22)-O(4)	7.4(4)
C(2)-C(7)-C(8)-N(1)	-1.1(3)	N(1)-C(8)-C(22)-C(23)	7.3(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(22)	1.1(4)	C(7)-C(8)-C(22)-C(23)	-174.1(2)
C(2)-C(7)-C(8)-C(22)	-179.5(2)		

Tabelle 5: Wasserstoffbrücken [Å and °]Abstand H..O

1.4737 (0.0312) H1 - O1
 1.4558 (0.0285) H2 - O4
 1.8298 (0.0283) H3 - O5

Winkel X H Y

163.65 (2.38) O1 - H1 - O2
 176.04 (2.26) O3 - H2 - O4
 141.50 (2.25) N3 - H3 - O5

Abstand O..O

2.5298 (0.0026) O1 - O2
 2.5039 (0.0026) O3 - O4

Abstand N..O

2.6277 (0.0033) N3 - O5

Ethyl 5-acetoxy-6-acetyl-8,9-dihydro-4-hydroxy-1,2,8-trimethyl-9-oxopyrrolo-[2,3-f]phthalazin-3-carboxylat (292a)

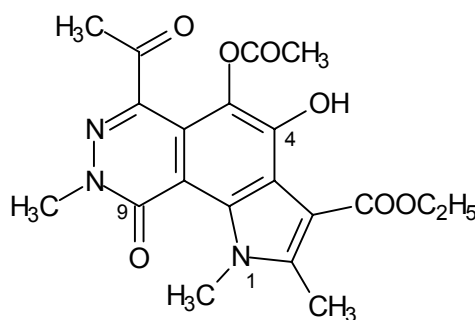
Darstellung:

0.15 g (0.65 mmol) **101** wird in 5 ml Eisessig p.a. gelöst und 0.093 g (0.65 mmol) Methylaminocrotonsäureethylester **288** langsam zugetropft. Die zu Beginn der Reaktion auftretende violette Färbung verblasst nach kurzer Zeit. Der Ansatz wird weiterhin gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein violetter Fleck mehr zu erkennen ist. Anschließend wird der gelbe Niederschlag (Hydrochinonaddukt **290a**) abfiltriert, die Mutterlauge bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und der Rückstand mit Ethanol angerieben. Die Kristalle werden abfiltriert und säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan / Ethylacetat 90:10) gereinigt. Weiße Kristalle aus Ethanol.

Ausbeute: 0.05 g (19% d. Th.)

Schmp.: 222 °C

R_f-Wert: 0.56 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 415 (2) [M]⁺; 373 (24) [M-CH₂CO]⁺; 327 (83); 312 (18); 298 (9); 285 (5); 271 (5); 256 (9); 242 (6); 228 (11); 214 (8); 200 (13); 185 (8); 171 (13); 157 (9); 144 (14); 129 (7); 56 (46); 43 (100) [CH₃CO]⁺.

IR-Spektrum (KBr):

3688 w (br.)	OH-Val.
2982 m, 2674 m	CH-Val.
1781 vs	C=O-Val. (Ester)
1712 s	C=O-Val. (Ester)
1637 vs, 1590 m, 1538 m, 1525 m	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
13.11	s	1 H	OH (austauschbar)
4.47	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , ³ J= 7.1 Hz
4.02	s	3 H	N-CH ₃ (N-1)
3.83	s	3 H	N-CH ₃ (N-8)
2.76	s	3 H	CH ₃
2.67	s	3 H	COCH ₃ (C-6)
2.31	s	3 H	CH ₃ (Acetoxygruppe)
1.42	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J= 7.1 Hz

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ (ppm): 198.39, 168.85, 167.67, 157.19, 149.39, 148.48, 142.23, 134.33, 125.72, 120.77, 120.58, 106.66, 105.76, 62.25, 39.83, 37.85, 29.25, 20.28, 14.26, 13.90.

UV/VIS-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ε) = 290 (4.72) nm

C₂₀H₂₁N₃O₇ (M_r = 415.40 g/mol)

Ber.: C: 57.83% H: 5.10% N: 10.12%

Gef.: C: 58.06% H: 5.01% N: 10.11%

Ethyl 5-acetoxy-6-acetyl-8,9-dihydro-4-hydroxy-2,8-dimethyl-1-(4-methoxyphenyl)9-oxopyrrolo[2,3-f]phthalazin-3-carboxylat (293a)

Darstellung:

0.15 g (0.65 mmol) **101** wird in 5 ml Eisessig p.a. gelöst und 0.153 g (0.65 mmol) *p*-Anisidino-crotonsäureethylester **289** langsam zugetropft. Die zu Beginn der Reaktion auftretende violette Färbung verblasst nach kurzer Zeit. Der Ansatz wird weiterhin gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein violetter Fleck mehr zu erkennen ist. Anschließend wird der gelbe Niederschlag (Hydrochinonaddukt **291a**) abfiltriert, die Mutterlauge bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und der Rückstand mit Ethanol angerieben. Die Kristalle werden abfiltriert und säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan / Ethylacetat 90:10) gereinigt. Weiße Kristalle aus Ethanol.

Ausbeute: 0.13 g (39% d. Th.)

Schmp.: 241 °C

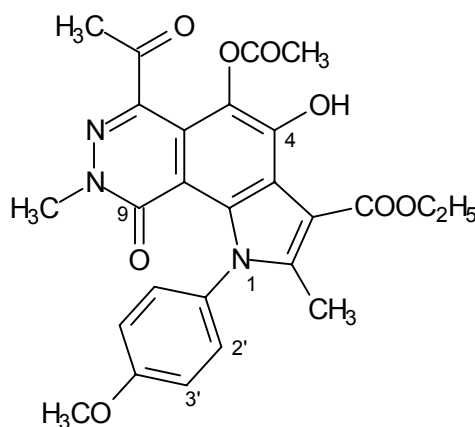
R_f-Wert: 0.67 (Cyclohexan / Ethylacetat 90:10)

IR-Spektrum (KBr):

3433 m	OH-Val.
2936 m, 2838 w	CH-Val.
1783 s, 1716 m	C=O-Val. (Acetyl)
1661 s	C=O-Val.
1644 s, 1609 m, 1513 s	C=N-Val., C=C-Val.

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 507 (3) [M]⁺; 465 (28) [M- COCH₂]⁺; 419 (73), 404 (11); 390 (7); 348 (4); 319 (7); 290 (4.37); 277 (5); 249 (4); 235 (4); 220 (5), 148 (14); 135 (5); 43 (100) [COCH₃]⁺.



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
13.08	s	1 H	OH (austauschbar)
7.11-7.07	m	2 H	2'-H, 6'-H* (<u>AA'</u> BB')
6.99-6.94	m	2 H	3'-H, 5'-H* (AA' <u>BB'</u>)
4.46	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , ³ J= 7.1 Hz
3.88	s	3 H	N-CH ₃ (N-8)
3.53	s	3 H	OCH ₃
2.65	s	3 H	COCH ₃ (C-6)
2.51	s	3 H	CH ₃
2.32	s	3 H	OCOCH ₃ (Ester)
1.44	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J= 7.1 Hz

* Zuordnung kann vertauscht sein.

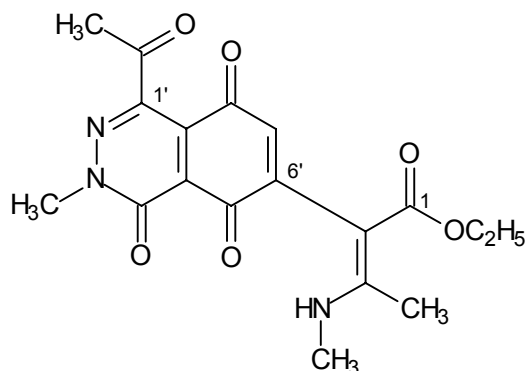
C₂₆H₂₅N₃O₈ (M_r = 507.49 g/mol)

Ber.: C: 61.53% H: 4.97% N: 8.28%

Gef.: C: 61.51% H: 4.98% N: 8.21%

Ethyl 2-(1-acetyl-3-methyl-4,5,8-trioxo-3,4,5,8-tetrahydro-phthalazin-6-yl)-3-methylamino-crotonat (294a)Darstellung:

0.12 g (0.32 mmol) **290a** und 1.00 g (4.3 mmol) Silber(I)oxid werden unter Zusatz von 1 g Natriumsulfat (wasserfrei) 15 min in 50 ml Aceton (dest., trocken) gerührt. Nach Filtrieren wird das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt, der ölige Rückstand mit Methanol angerieben und über Nacht im Eisfach zur Kristallisation gebracht. Man erhält violette Kristalle.

Ausbeute: 0.03 g (25% d. Th.)Schmp.: 187 °C

R_f-Wert: 0.33 (Cyclohexan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 373 (5) [M]⁺⁺; 328 (3) [M- C₂H₅O]⁺; 300 (25); 285 (3); 272 (4); 258 (4); 243 (3); 22 (4); 200 (6); 173 (9); 158 (5); 149 (5); 91 (12); 56 (100); 43 (66).

IR-Spektrum (KBr):

3408 m (br)	NH-Val.
2981 m	CH-Val.
1717 s	C=O-Val. (Ester)
1688 vs	C=O-Val.
1658 vs	C=O-Val.
1612 vs, 1561 s, 1506 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
6.56	s	1 H	=CH
5.28	s (br)	1 H	NH (austauschbar)
4.29-4.17	m	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃
3.82	s	3 H	N-CH ₃
3.42	s	3 H	NH- <u>CH</u> ₃
2.55	s	3 H	COCH ₃ bzw. CH ₃
2.53	s	3H	CH ₃ bzw. COCH ₃
1.33	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J= 7.0 Hz

C₁₈H₁₉N₃O₆ (M_r = 373.36 g/mol)

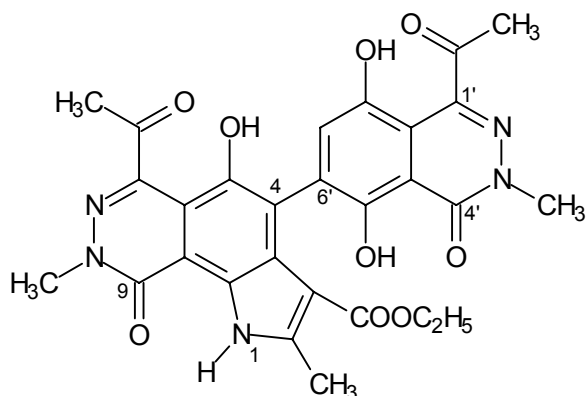
Ethyl 6-acetyl-4-(1-acetyl-5,8-dihydroxy-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-6-yl)-8,9-dihydro-2,8-dimethyl-9-oxopyrrolo[2,3-f]phthalazin-3-carboxylat (300)

Darstellung:

0.15 g (0.65 mmol) **101** werden zu einer Lösung von 0.084 g (0.59 mmol) Aminocrotonsäureethylester **298** in 4 ml Methanol p.a. gegeben und 12 h gerührt. Anschließend wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert. Man erhält ein gelbes Pulver.

Ausbeute: 0.10 g (29% d. Th.)

Schmp.: 236 °C



R_f-Wert: 0.40 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 575 (37) [M]⁺⁺; 529 (43); 458 (11); 430 (15); 356 (4); 322 (4); 265 (8); 43 (100) [CH₃CO]⁺.

^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12.66	s	1 H	OH (austauschbar)
11.04	s	1 H	OH (austauschbar)
11.00	s	1 H	NH (schlecht austauschbar)
10.69	s	1 H	OH (austauschbar)
7.38	s	1 H	aromat. H
4.01	s	3 H	N-CH ₃
3.89	s	3 H	N-CH ₃
3.86	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , $^3J = 7.1$ Hz (fällt mit vorherigem Peak zusammen)
2.80	s	3 H	COCH ₃
2.78	s	3 H	COCH ₃
2.73	s	3 H	CH ₃
1.09	s	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , $^3J = 7.1$ Hz

 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_9$ ($M_r = 575.53$ g/mol)

Ber.:	C: 58.43%	H: 4.38%	N: 12.17%
Gef.:	C: 58.31%	H: 4.30%	N: 12.10%

^{13}C -NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
203.43	q	$\text{C}=\text{OCH}_3$	$^2J_{\text{C,H}} = 6$
202.95	q	$\text{C}=\text{OCH}_3$	$^2J_{\text{C,H}} = 6$
164.51	m	$\text{C}=\text{OOC}_2\text{H}_5$	
163.74	m	C-4' bzw. C-9	
159.54	m	C-4' bzw. C-9	
152.03	d	$\text{C}-\text{OH}$	$^2J_{\text{C,H}} = 10$
145.79	m	$\text{C}-\text{OH}$	
145.37	d	$\text{C}-\text{OH}$	$J_{\text{C,H}} = 4$
145.22	s	C-2	
141.99	s	C-6 bzw. C-1'	
141.89	s	C-1' bzw. C-6	
131.11	s	C-9b	
128.70	d	C-6'	$J_{\text{C,H}} = 6$
128.28	d	C-7'	$^1J_{\text{C,H}} = 162$
126.87	d	C-4	$J_{\text{C,H}} = 3$
121.82	d	C-3a	$J_{\text{C,H}} = 4$
113.40	s	C-8a' bzw. C-4a'	
113.34	s	C-9a bzw. C-5a	
111.29	s	C-4a' bzw. C-8a'	
110.49	s	C-5a bzw. C-9a	
106.90	m	C-3	
59.88	qt	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$^1J_{\text{C,H}} = 147, ^2J_{\text{C,H}} = 5$
39.82	q	N- CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 142$
39.65	q	N- CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 142$
28.61	q	COCH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 130$
28.05	q	COCH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 130$
14.64	dq	CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 130, J_{\text{C,H}} = 2$
14.12	tq	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$^1J_{\text{C,H}} = 127, ^2J_{\text{C,H}} = 2$

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 248 (4.53), 328 (4.22), 376 (4.16) nm

Ethyl 1,6-dihydro-5-hydroxy-1,2-dimethyl-6,8-diphenylpyrrolo[2,3-e]indazol-3-carboxylat (301a)

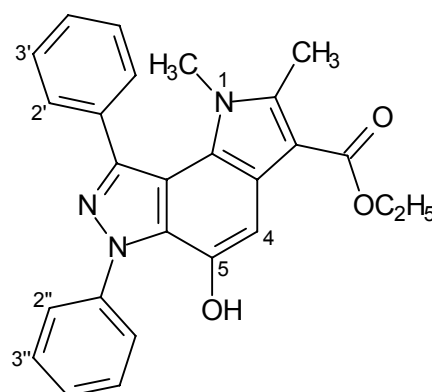
Darstellung:

0.143 g (1 mmol) Methylaminocrotonsäureethylester **288** wird in 3 ml Essigsäure p.a. gelöst und unter Rühren 0.30 g (1 mmol) **251** fest hinzugegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, der weiße Niederschlag abgesaugt, mit wenig Essigsäure gewaschen und getrocknet. Weißes Pulver nach Umkristallisieren aus Toluol.

Ausbeute: 0.19 g (45% d. Th.)

Schmp.: 261 °C

R_f-Wert: 0.76 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 425 (100) [M]⁺⁺; 396 (32) [M- C₂H₅]⁺, 380 (7); 352 (3); 319 (2); 307 (1); 247 (1); 199 (2); 190 (2); 116 (1); 91 (8); 44 (1).

IR-Spektrum (KBr):

3424 s	OH-Val.
3064 w	=CH-Val.
2981 w	CH-Val.
1684 m, 1654 s	C=O-Val.
1616 m, 1595 w	C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-d₅):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12.22	s	1 H	OH (austauschbar)
8.42	s	1 H	=CH
8.09-8.04	m	2 H	aromat. H
7.91-7.86	m	2 H	aromat. H
7.55-7.49	m	4 H	aromat. H
7.37-7.32	m	2 H	aromat. H
4.36	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , ³ J= 7.0 Hz
3.14	s	3 H	N-CH ₃
2.70	s	3 H	CH ₃
1.13	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J= 7.2 Hz

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm): 165.01, 143.63, 141.44, 140.86, 138.92, 135.90, 130.14, 129.99, 128.19, 128.10, 127.88, 127.72, 127.43, 126.84, 126.29, 125.22, 122.06, 121.49, 111.86, 103.84, 58.76, 34.78, 14.42, 11.80.

UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 334 (4.09) nm

C₂₆H₂₃N₃O₃ (M_r = 425.48 g/mol)

Ber.: C: 73.39% H: 5.45% N: 9.88%

Gef.: C: 73.15% H: 5.61% N: 9.72%

Ethyl 1,6-dihydro-5-hydroxy-1,2-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-6-phenylpyrrolo[2,3-e]indazol-3-carboxylat (302a)

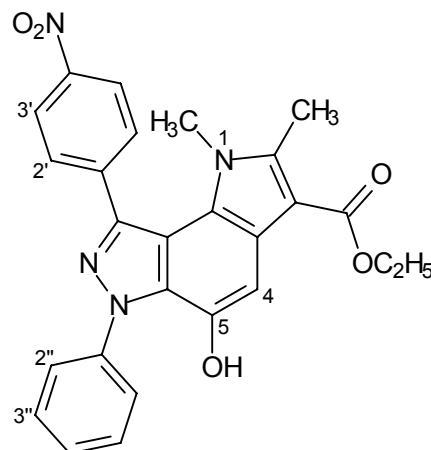
Darstellung:

0.143 g (1 mmol) Methylaminocrotonsäureethylester **288** wird in 3 ml Essigsäure p.a. gelöst und unter Rühren 0.35 g (1 mmol) **252** fest hinzugegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, der weiße Niederschlag abgesaugt, mit wenig Essigsäure gewaschen und getrocknet. Weißes Pulver nach Umkristallisieren aus Toluol.

Ausbeute: 0.36 g (77% d.Th.)

Schmp.: 271 °C

R_f-Wert: 0.78 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)



Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 470 (100) [M]⁺; 441 (28) [M - C₂H₅]⁺, 425 (22); 395 (29); 350 (15); 280 (7); 234 (5); 221 (5); 175 (3); 104 (1); 77 (5); 44 (13).

IR-Spektrum (KBr):

3261 s (br)	OH-Val.
3080 w	=CH-Val.
2980 w, 2950 w	CH-Val.
1689 m, 1653 s	C=O-Val.
1597 s, 1519 s	C=N-Val., C=C-Val.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9.85	s	1 H	OH (austauschbar)
8.42-8.34	m	2 H	3'-H, 5'-H (<u>AA'</u> BB')]
8.00-7.94	m	2 H	2'-H, 6'-H (AA' <u>BB'</u>)
7.68	s	1 H	aromat. H
7.64-7.39	m	5 H	Phenyl-H
4.30	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , ³ J= 7.0 Hz
3.21	s	3 H	N-CH ₃
2.62	s	3 H	CH ₃
1.37	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J= 7.0 Hz

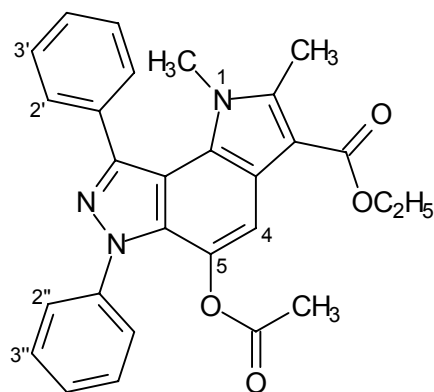
C₂₆H₂₂N₄O₅ (M_r = 470.48 g/mol)

Ber.: C: 66.38% H: 4.71% N: 11.91%

Gef.: C: 66.21% H: 4.82% N: 11.66%

Ethyl 5-acetoxy-1,6-dihydro-1,2-dimethyl-6,8-diphenylpyrrolo[2,3-e]indazol-3-carboxylat (303a)Darstellung:

0.10 g (0.24 mmol) **301a** wird 24 h in 5 ml Acetanhydrid und 1 Tropfen Pyridin gerührt und anschließend in 50 ml Eiswasser gegossen. Die Kristalle werden abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält ein weißes Pulver.

Ausbeute: 0.11 g (95% d.Th.)Schmp.: 195 °CR_f-Wert: 0.75 (Toluol / Methanol 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 467 (22) $[M]^{++}$; 425 (100) $[M - COCH_2]^{++}$; 411 (13); 396 (32); 380 (7); 352 (7); 247 (3); 186 (7); 149 (10); 105 (11); 44 (80).

IR-Spektrum (KBr):

3061 w	=CH-Val.
2979 w	CH-Val.
1764 s	C=O-Val. (Ester)
1694 s	C=O-Val.
1594 w	C=C-Val.

 ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8.00	s	1 H	CH
7.71-7.60	m	2 H	aromat. H
7.59-7.44	m	8 H	aromat. H
4.40	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , $^3J = 7.0$ Hz
3.23	s	3 H	N-CH ₃
2.73	s	3 H	CH ₃
1.66	s	3 H	CH ₃ (Ester)
1.44	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , $^3J = 7.2$ Hz

^{13}C -NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
169.50	s	$\text{C}=\text{O}$ (Acetoxygr.)	
165.71	s	$\text{C}=\text{O}$	
144.30	s	C-8	
143.15	s	C-1''	
140.18	s	C-2	
135.90	s	C-8b	
132.15	s	C-5	
130.72	s	C-1'	
130.30	d	C-4'	
128.74	s	C-8a	
128.56	dm	aromat. H	
128.32	dm	aromat. H	
128.10	dm	aromat. H	
127.30	dm	aromat. H	
126.95	dm	aromat. H	
120.90	s	C-5a	
114.89	d	C-4	$^1J_{\text{C,H}} = 166$
112.30	s	C-3a	
105.92	s	C-3	
59.53	t	CH_2	$^1J_{\text{C,H}} = 143$
35.08	q	$\text{N}-\text{CH}_3$	$^1J_{\text{C,H}} = 140$
19.74	q	CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 130$
14.57	q	CH_2-CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 130$
12.13	q	CH_3	$^1J_{\text{C,H}} = 129$

 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ ($M_r = 467.52$ g/mol)

Ber.:	C: 71.93%	H: 5.39%	N: 8.99%
Gef.:	C: 71.67%	H: 5.52%	N: 8.89%

Methyl 2-(3,4-dioxo-3,4-dihydro-naphthalin-1-ylamino)-benzoat (306)

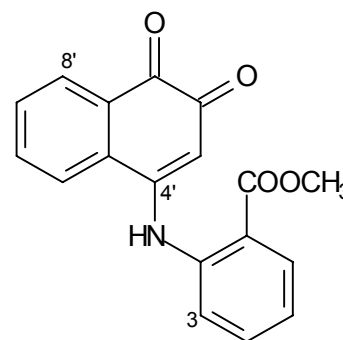
Darstellung:

1.58 g (10 mmol) 1,2-Naphthochinon **224** und 1.51 g (10 mmol) Anthranilsäuremethylester werden 24 h in 60 ml Methanol gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert. Man erhält orange Kristalle.

Ausbeute: 1.68 g (61% d. Th.)

Schmp.: 185 °C (188 °C nach Lit.¹⁵⁸)

R_f-Wert: 0.6 (Dichlormethan / Ethylacetat 90:10)

Massenspektrum (70 eV):

m/z (%): 307 (100) [M]⁺⁺; 275 (2); 248 (7) [M- COOCH₃]⁺; 220 (85); 190 (61); 165 (70); 149 (43); 96 (70), 77 (58) [C₆H₅]⁺; 57 (70).

IR-Spektrum (KBr):

3246 s	NH-Val.
3078 w	=CH-Val.
2946 w	CH-Val
1698 vs, 1682 vs	C=O-Val.
1636 vs, 1609 vs, 1585 vs	C=N-Val., C=C-Val.

¹⁵⁸ K. Lagodzinski, D. Hardine, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 3068-3075

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10.86	s	1 H	NH (austauschbar)
8.26	dd	1 H	8-H, $^3J_{(8'/7')} = 7.5$ Hz, $^4J_{(8/6)} = 1.6$ Hz
8.12	dd	1 H	5-H, $^3J_{(5'/6')} = 8.0$ Hz, $^4J_{(5/7)} = 1.1$ Hz
7.94-7.76	m	2 H	6'-H, 7'-H
7.74-7.56	m	3 H	3-H, 4-H, 6-H
7.25-7.17	m	1 H	5-H
6.69	s	1 H	C-3'
3.99	s	3 H	CH ₃

UV-Spektrum (Dichlormethan):

λ (log ϵ) = 248 (4.52), 285 (4.21), 332 (4.09), 462 (3.99) nm

C₁₈H₁₃NO₄ (M_r = 307.30 g/mol)

Ber.: C: 70.35% H: 4.26% N: 4.56%

Gef.: C: 70.40% H: 4.49% N: 4.65%

9 Literaturverzeichnis

- 1 C. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. Romania* **1929**, 11, 37
- 2 G. R. Allen, *Org. Reactions*, **1973** 20, 337-455
- 3 S. Engel, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**
- 4 U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2238-2244
- 5 R. Brehme, H. E. Nikolajewski, *Z. Chem.* **1968**, 6, 226-227
- 6 R. Brehme, H. E. Nikolajewski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1131-1134
- 7 R. Brehme, H. E. Nikolajewski, *Tetrahedron* **1969**, 25, 1159-1163
- 8 R. Brehme, H. E. Nikolajewski, *Tetrahedron* **1976**, 32, 731-736
- 9 Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, I. Fujitani, S. Ohara, T. Yokoyama, *Synthesis* **1988**, 208
- 10 Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, S. Ohara, K. Kawasaki, N. Yoshikawa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5281-5284
- 11 Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Yoshida, S. Ohara, K. Yamada, N. Yoshikawa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 519-526
- 12 J.-K. Shen, H. Katayama, N. Takatsu, I. Shiro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2087-2097
- 13 E. Diez, R. Fernandez, C. Gasch, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, E. Martin-Zamora, J. Vazquez, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5144-5155
- 14 J.-M. Lassaletta, R. Fernandez, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3691-3694
- 15 D. Enders, R. Syrig, G. Raabe, R. Fernandez, C. Gasch, J.-M. Lassaletta, J.-M. Llera, *Synthesis* **1996**, 48-52
- 16 G. Zimmermann, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1996**
- 17 G. A. Conway, L. J. Loeffler, I. Hall, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 876-884
- 18 G. Kumar, A. P. Bhaduri, M. L. Dhar, *Ind. J. Chem.* **1974**, 12, 129-133
- 19 V. K. Tandon, M. Vaish, J. M. Khanna, N. Anand, *Arch. Pharm (Weinheim, Ger.)* **1990**, 323, 383-385
- 20 K. Ditrich, G. Hamprecht, B. Wuerzer, N. Meyer, K. O. Westphalen, H. Laatsch (BASF A.-G.); *Preparation of naphthindazole-4,9-quinones as herbicides*; Ger. Offen. DE 3,831,332 (Cl. C07D231/54), 29. Mar. 1990 Appl. 15. Sep. 1988. *Chem. abstr.* **1990**, 113, 152403y

- 21 Persönliche Mitteilung, G. Hamprecht, BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
- 22 B. Samuelsson, *Science*, **1983**, 220, 568-575
- 23 E. J. Corey, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, C. Mioskowski, B. Samuelsson, S. Hammarstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1436-1439
- 24 M. J. Müller, *Pharmazie in unserer Zeit*, **1995**, 24, 264-272
- 25 H. Safayhi, H. P. T. Ammon, *Pharm. Ztg.* **1997**, 39, 3277-3286
- 26 E. C. Ku, A. Raychaudhuri, G. Ghai, E. F. Kimble, W. H. Lee, C. Colombo, R. Dotson, T. D. Oglesby, J. W. F. Wasley, *Biochim. Biophys. Acta* **1988**, 959, 332-342
- 27 R. J. Ancill, Y. Takahashi, Y. Kibune, R. Campbell, J. R. Smith, *J. Int. Med. Res.* **1990**, 18, 75-88
- 28 S. Ohkawa, S. Terao, Z. Terashita, Y. Shibouta, K. Nishikawa, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 267-276
- 29 M. Resch, A. Steigel, Z.-I. Chen, R. Bauer, *J. Nat. Prod.*, **1998** 61, 347-350
- 30 G. Wurm, S. Schwandt, *Pharmazie*, **1999** 54, 487-490
- 31 S. Bombard, C. Chopard-Casadevall, J. C. Chottard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 417-427
- 32 P. Froberg, M. Wiese, P. Nuhn, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1997**, 330, 47-52
- 33 A. Büge, C. Locke, T. Köhler, P. Nuhn, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1994**, 327, 99-103
- 34 A. M. Cuadro, J. Valenciano, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, C. Sunkel, M. Fau de Casa-Juana, M. Pilar Ortega, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 173-180
- 35 C. Barja-Fidalgo, I. M. Fierro, A. C. Brando Lima, E. Teixeira da Silva, C. de Amorim Camara, E. J. Barreiro, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1999**, 51, 703-707
- 36 M. Begtrup, H. P. Nytoft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1985**, 81-86
- 37 K. K. Bach, H. R. El-Seedi, H. M. Jensen, H. B. Nielsen, T. Thomson, K. B. G. Torssell, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7543-7556
- 38 K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3478-3481
- 39 G. E. Lewis, G. L. Spencer, *Aust. J. Chem.* **1975**, 28, 1733-1739
- 40 H. C. Yao, P. Resnick, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2832-2834
- 41 G. J. Karabatsos, R. A. Taller, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3624-3629
- 42 M. Domic, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Band E14b Teil 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1990**

- 43 R. L. Reeves, „Condensation leading to double bonds“, *The chemistry of the carbonyl group*, edited by S. Patai, J. Wiley & Sons **1966**, 602-603
- 44 Y. P. Kitaev, B. I. Buzykin, I. V. Troepol'skaya, *Usp. Khim.* **1970**, 30, 963-; Engl. Trans.: *Russ. Chem. Rev.* **1970**, 39, 441-456.
- 45 G. J. Karabatsos, R. A. Taller, F. M. Vane, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2326-2328
- 46 G. J. Karabatsos, R. A. Taller, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3357-3568
- 47 B. V. Ioffe, V. S. Stopskii, Z. J. Sergeeva, *Zh. Org. Khim.* **1968**, 4, 986-992; Engl. Trans.: *J. Org. Chem. USSR* **1968**, 4, 957-962
- 48 F. Kaberia, B. Vickery, G. R. Willey, M. G. B. Drew, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 1622-1626
- 49 E. Barchiesi, S. Bradamante, C. Carfagna, R. Ferraccioli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1565-1572
- 50 B. I. Buzykin, Z. S. Titova, V. D. Stolyarov, I. A. Litvinov, Y. I. Struchkov, Y. P. Kitaev, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1983**, 3, 541-549; Engl. Trans.: *Bull. Acad. Sci. USSR* **1983**, 485-491
- 51 I. R. Green, *J. Med. Chem.* **1982**, 52, 698-699
- 52 G. Read, V. M. Ruiz, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1973**, 235-243
- 53 G. Zimmermann, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1996**
- 54 M. Sainsbury in *Rodd's chemistry of carbon compounds*, 2nd edition, edited by S. Coffey and M. Ansell, Vol. 4c, Elsevier Science Publishers **1986**, Kapitel 17
- 55 R. M. Silverstein, G. C. Bassler, I. M. Morill, *Spectrometric identification of organic compounds*, 4th edition, J. Wiley & Sons, New York **1981**
- 56 R. Neidlein, W. Kramer, R. Leidholdt, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2285-2293
- 57 B. Eistert, H. Fink, I. Schulz, J. Riedlinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 750, 1-11
- 58 H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 423-432
- 59 L. F. Fieser, M. A. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* 1931, 53, 4081-4093
- 60 I. Aoyama, T. Nakano, S. Nishigaki, I. Shioiri, *Heterocycles* **1990**, 30, 375-379
- 61 H. Brockmann, K. v. d. Merwe, A. Zeeck, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2555-2567
- 62 B. Eistert, H. Fink, A. Müller, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2403-2415
- 63 R. Ott, E. Pinter, *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 713-729
- 64 G. R. Newkome, D. L. Fishel, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 677-681
- 65 H. Beyer, W. Walter, W. Francke, *Lehrbuch der organischen Chemie*, 23. Aufl., S. Hirzel Verlag Stuttgart-Leipzig **1998**, S. 275

-
- 66 B. V. Ioffe, *Z. Chem.* **1980**, 20, 167-172
- 67 J. G. Gautier, J. Renault, C. Fauran, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2738-2741
- 68 U. Herweg-Wahl, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1988**
- 69 S. Dähne, D. Leupold, *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 525-531
- 70 W. Schäfer, A. Aguado, *Tetrahedron* **1973**, 29, 2881-2887
- 71 W. Schäfer, H. Schlude, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 44, 4307-4312
- 72 H. Yeo, J. Kim, *Phytochemistry* **1997**, 46, 1103-1105
- 73 T. Ito, T. Sakurai, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1973**, 29, 1594-1603
- 74 R. H. J. Hargreaves, S. P. Mayalarp, J. Butler, M. Lee, W. T. Pennington, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1997**, 53, 749-751
- 75 M. P. du Plessis, R. G. F. Giles, L. R. Nassimbeni, *South Afr. J. Chem.* **1981**, 34, 23-27
- 76 R. F. Giles, L. R. Nassimbeni, J. C. van Niekerk, *South Afr. J. Chem.* **1979**, 32, 107-110
- 77 G. R. Allen, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 198-200
- 78 S. Engel, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**
- 79 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York **1995**
- 80 H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 2. Aufl. **1983**, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 300
- 81 Persönliche Mitteilung Dr. H.-G. Korth, Institut f. Organische Chemie der Universität Essen
- 82 H. Naumer, W. Heller, *Untersuchungsmethoden in der Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 2. Aufl. **1990**, 149-162
- 83 F. Bär, A. Berndt, K. Dimroth, *Chemie in unserer Zeit*, **1975**, 9 (1), 18-24
- 84 F. Bär, A. Berndt, K. Dimroth, *Chemie in unserer Zeit*, **1975**, 9 (2), 43-49
- 85 H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl. **1998**, S. Hirzel Verlag Stuttgart-Leipzig, 551-552
- 86 H. G. Viehe, R. Merenyi, L. Stelle, Z. Janowsek, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 982-997
- 87 M. C. Depew, J. K. S. Wan "Quinhydrone and semiquinones" in *The Chemistry of Quinoid Compounds*, Vol. II, ed. by S. Patai and Z. Rappoport, J. Wiley & Sons Ltd. **1988**
- 88 D. Martin, H. G. Hauthal, *Dimethylsulfoxid*, Akademie-Verlag Berlin **1971**, 325-327

- 89 P. A. 5. Smith, "Derivatives of Hydrazine and other Hydronitrogens having N-N-Bonds", *The Chemistry of open-chain organic nitrogen compounds*, edited by W. A. Benjamin, The Benjamin/Cummings Publishing Company, Massachusetts, 2nd edition, **1983**, 69-71
- 90 H. Simon, K. D. Keil, F. Weygand, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 17-26
- 91 W. D. Crow, R. K. Solly, *Aust. J. Chem.* **1966**, 19, 2119-2126
- 92 A. F. M. Fahmy, M. S. Fayed, Y. A. Ibrahim, *Chem. Ind. (London)* **1978**, 36-37
- 93 H. G. Viehe, R. Merenyi, L. Stelle, Z. Janowsek, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 982-997
- 94 G. Schulte-Herbrüggen, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1988**
- 95 J. E. Baldwin, *J. C. S. Chem. Comm.* **1976**, 734-738
- 96 I. Honl, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**
- 97 M. Martynoff, G. Tsatsas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1947**, 52-57
- 98 H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl. **1998**, S. Hirzel Verlag Stuttgart-Leipzig, 516
- 99 W. Ried, E. Kahr, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 331-338
- 100 P. W. Chow, N. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 2079-2080
- 101 V. R. Rao, V. A. Vardhan, *Ind. J. Chem.* **1997**, 36B, 68-69
- 102 K. Suhasini, D. R. Prasad, T. V. P. Rao, *Ind. J. Chem.* **1985**, 248, 307-309
- 103 Y. V. O. Nageswar, K. Suhasini, D. R. Prasad, T. V. P. Rao, *Ind. J. Chem.* **1984**, 238, 874-876
- 104 J. L. Malleron, D. Mansuy, T. V. Nguyen, D. Varech (Rhone-Poulenc Sante), *Eur. Pat. Appl. EP0410834A1*, **1991** - *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 183366j
- 105 U. Kuckländer, H. Pitzler, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **1994**, 327, 137-142
- 106 C. Rivalle, F. Wendling, P. Tambourin et al., *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 181-185
- 107 J.-D. Kreul, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1997**
- 108 K. Krohn, H. Rieger, K. Khanbabaei, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 2323-2330
- 109 Y. P. Kitaev, B. I. Buzykin, *Russ. Chem. Rev.* **1972**, 41, 495-515
- 110 B. Vickerey, G. W. Willey, M. G. D. Drew, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 155-160
- 111 W. G. Kenyon, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 292-293

-
- 112 V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Tetrahedron* **1997**, 53, 15005-15010
- 113 J.-L. Bernier, J.-P. Henichard, C. Vaccher, R. Houssin, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1493-1496
- 114 S. A. Monti, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2669-2672
- 115 U. Kuckländer, E. J. Edoho, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1980**, 31, 582-587
- 116 W. Diepenbrock, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **2000**
- 117 R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604-637
- 118 R. Grigg, M. Dowling, M. W. Jordan, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5873-5886
- 119 G. Le Fevre, S. Sinbandhit, J. Hamelin, *Tetrahedron* **1979**, 35, 1821-1824
- 120 R. Grigg, J. Kemp, N. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 31, 2827-2830
- 121 J. E. Bishop, K. A. Flaxman, B. S. Orlek, P. G. Sammes, D. J. Weiler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2551-2555
- 122 S. S. Ghabrial, H. M. Moharram, *Heterocycles* **1985**, 35, 1161-1166
- 123 K. D. Hesse, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 743, 50-56
- 124 N. G. Argyropoulos, D. Mentzafos, A. Terzis, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1983-1988
- 125 V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Khim. Get. Soedenii* **1999**, 5, 640-644; Engl. Trans.: *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1999**, 35, 570-574,
- 126 S. Czwalinna, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **2001**
- 127 U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1631-1639
- 128 U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1971**, 304, 602-614
- 129 R. E. Talcott, M. I. Smith, D. D. Giannini, *Arch. Biochem. Biophys.* **1985**, 241, 88-94
- 130 L. M. T. Verfoort, J. E. Ronden, H. H. W. Thijssen, *Biochem. Pharmacol.* **1997**, 54, 871-876
- 131 M. J. Nelson, D. G. Batt, J. S. Thompson, S. W. Wright, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 8225-8229
- 132 P. Borgeat, B. Fruteau de Lacios, S. Picard, J. Drapeau, P. Vallerand, E. J. Corey, *Prostaglandins* **1982**, 23, 713-724
- 133 S. Zschocke, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**
- 134 M. Resch, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**
- 135 D. Steinhilber, *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 71-85 und dort zitierte Literatur

- 136 J. H. Musser, A. F. Kreft, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2501-2524
- 137 S. Bombard, C. Chopard-Casadevall, J. C. Chottard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 417-427
- 138 J. L. P. Van Oorschot, „Effects in relation to water and carbon dioxide exchange of plants“, in *Herbicides*, Vol. 1, 2nd edition, edited by L. J. Audus, Academic Press, London-New York-San Francisco, **1976**, 313
- 139 E. Müller, W. Rundel, *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1065-1 071
- 140 E. G. Laws, N. V. Sidgwick, *J. Chem. Soc.* **1911**, 99, 2085-2093
- 141 W. Sucrow, M. Slopianka, A. Neophytou, *Chem. Ber.* **1972**, **105**, 2143-2155
- 142 Rudolph, *Liebigs Ann. Chem.* **1888**, 248,103
- 143 T. J. Schwan, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 547-549
- 144 H. Mc Nab, I. Stobie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1982**,1845-1853
- 145 D. Todd, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1353-1355
- 146 R. H. Wiley, G. Irick, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1925-1928
- 147 H. Yamamoto, M. Nakao, A. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 647-653
- 148 E. Hyde, *Chem. Ber.* **1813**, 32, 1810-1818
- 149 W. Sucrow, C. Mentzel, M. Slopianka, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 450-459
- 150 B. Eistert et al., *Chem. Ber.* **1975**, 108, 693-699 und dort zitierte Literatur
- 151 H. Lerche, T. Severin, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 1195-1209
- 152 Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, S. Ohara, T. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 129-135
- 153 O. L. Brady, G. P. Mc Hugh, *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 1648-1652
- 154 Pickel, *Liebigs Ann. Chem.* **1886**, 232
- 155 B. T. Gillis, M. P. La Montagne, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 762-766
- 156 S. Engel, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**,121
- 157 L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, *J. Prakt. Chem.* **1985**, 327, 808-822
- 158 K. Lagodzinski, D. Hardine, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 3068-3075

Danksagungen:

Ich danke allen Kollegen und Freunden, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen oder mich mit Überraschungen aus dem Internet erfreut haben.

Allen technischen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Chemie danke ich herzlich für die Anfertigung von Spektren und Analysen, insbesondere

Frau Kathrin Christoph für die Aufnahme der IR-Spektren,

Frau Gabriele Zerta für die Anfertigung der Elementaranalysen,

Frau Nora Stellisch für die HPLC-Analyse,

Herrn Heinz Mathew für die Aufnahme der Kernresonanzspektren,

Herrn Herbert Jansen für die massenspektroskopischen Untersuchungen.

Besonders danke ich Frau Krystina Kuna für die unermüdlichen Versuche, aus rübensirupartigen Mutterlaugen prächtige Kristalle zu zaubern.

Frau Petra Stahlke danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Darstellung von Ausgangsverbindungen.

Dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Bauer danke ich für die selbstlose und zeitaufwendige Durchführung der Lipoxygenase-Testungen.

Herrn Professor W. Frank danke ich für die Aufnahme der Röntgenkristallstruktur.

Lebenslauf

Name: Heiko Wolfgang Buff

Geburtsdatum: 9. Mai 1972

Geburtsort: Düsseldorf

Eltern: Waldemar Buff
Sieglinde Buff, geb. Kalow

Familienstand: seit Mai 1999 verheiratet mit Catharina Buff, geb. Appelhoff
Januar 2001 Geburt von Sohn Alexander Buff

Schulbildung: 1978-1982 Städt. Hildegundis-Schule, Gemeinschafts-
grundschule, Witzfeldstr. (Meerbusch-Büderich)
1982-1991 Matare-Gymnasium Meerbusch-Büderich

Schulabschluß: Abitur

Pharmaziestudium: WS 1991/92 bis SS 1995
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Pharmaziepraktikum: 01.04.1996 bis 31.03.1997
Elefanten-Apotheke, Düsseldorf

Pharmazeutische Prüfung: 7.05.1997

Approbation: 13.05.1997

Beginn der Dissertation: 15.05.1997

Assistententätigkeit: 15.05.1997 – 28.02.1998 als wissenschaftliche Hilfskraft
01.03.1998 – 31.09.2001 als wissenschaftlicher Angestellter
am Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf