





**Chinoxalin- und Isochinolin-5,8-dione  
als Synthone der Nenitzescu-Reaktion**

Inaugural-Dissertation

zur

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

vorgelegt von

**Sabine Czwalinna**

aus Duisburg

Düsseldorf 2001

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

Referent: Prof. Dr. U. Kuckländer

Korreferent: Prof. Dr. H. Weber

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2001

Diese Arbeit wurde als elektronische Dissertation veröffentlicht.

URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/diss/mathnat/2001/czwalinna.html>

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 stets wohlwollende Unterstützung und Förderung sowie die  
großzügig gewährte Freiheit bei der Erstellung dieser Arbeit danke ich  
Herrn Prof. Dr. U. Kuckländer sehr herzlich.

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



*Meiner Familie  
und Joe*



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1</b>
1.1	Einleitung	1
1.2	Problemstellung	10
<b>2</b>	<b>Umsetzung von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion</b>	<b>11</b>
2.1	Synthese, Struktur und Eigenschaften von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion <u>25</u>	11
2.1.1	Darstellung von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion <u>25</u>	11
2.1.2	Struktur von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion <u>25</u>	14
2.1.3	Eigenschaften von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion <u>25</u>	14
2.2	Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern	17
2.2.1	Umsetzung mit N-unsubstituierten 3-Aminocrotonsäureestern	17
2.2.2	Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern	20
2.2.3	Schrittweise Synthese von N <sub>9</sub> -substituierten Pyrrolo[2,3-f]chinoxalinen	30
2.2.4	Untersuchungen zur Bildung und Struktur der acetoxylierten Pyrrolo- [2,3-f]chinoxaline des Typs <u>33</u>	35
2.3	Umsetzung mit weiteren $\beta$ -Ketoenaminen	40
2.3.1	Umsetzung mit 3-Aminocrotonsäurenitril	40
2.3.2	Umsetzung mit 3-Aminopent-2-en-1-onen	41
2.3.3	Umsetzung mit 3-Aminozimtsäureestern	42
2.4	Umsetzung mit cyclischen $\beta$ -Ketoenaminen	44
2.4.1	Umsetzung mit 6-Amino-1,3-dimethyluracilen	44
2.4.2	Umsetzung mit Aminomethylencyclopentanonen	46
2.4.3	Umsetzung mit Methylaminomethylenindanon	49
<b>3</b>	<b>Oxidation der Pyrrolochinoxaline bzw. der Pyrazinocarbazolone</b>	<b>52</b>

3.1	Oxidation der Pyrrolochinoxaline <u>32</u> und <u>55</u>	52
3.2	Oxidation der Pyrazinocarbazolone <u>74</u>	55
<b>4</b>	<b>Weitere Strukturvariation der Pyrrolochinoxaline bzw. der Pyrazinocarbazolone</b>	<b>56</b>
4.1	<i>Mannich</i> -Basen der Pyrrolochinoxaline <u>32</u> und <u>55</u> bzw. der Pyrazinocarbazolone <u>74</u>	56
4.1.1	<i>Mannich</i> -Basen durch Umsetzung der Pyrrolochinoxaline <u>32</u> und <u>55</u>	56
4.1.2	<i>Mannich</i> -Basen durch Umsetzung der Pyrazinocarbazolone <u>74</u>	57
4.1.3	<i>Mannich</i> -Basen durch Umsetzung des Carbinolamins <u>31e</u>	58
4.2	Darstellung des Ethyl-5-acetoxy-8-acetoxymethyl-9-benzyl-2,3-dimethyl-9 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>f</i> ]chinoxalin-7-carboxylats <u>97</u>	63
4.3	Darstellung eines C-7-unsubstituierten Pyrrolochinoxalins <u>99</u>	66
<b>5</b>	<b>Pharmakologische Untersuchungen</b>	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>Umsetzung der Isochinolinchinone</b>	<b>72</b>
6.1	Synthese, Struktur und Eigenschaften von Isochinolin-5,8-dion <u>13</u>	72
6.1.1	Darstellung von Isochinolin-5,8-dion <u>13</u>	72
6.1.2	Struktur von Isochinolin-5,8-dion <u>13</u>	73
6.1.3	Eigenschaften von Isochinolin-5,8-dion <u>13</u>	74
6.2	Umsetzung von Isochinolin-5,8-dion <u>13</u>	75
6.2.1	Umsetzung in Eisessig	75
6.2.2	Umsetzung in Methanol	80
6.3	Synthese, Struktur und Eigenschaften von 1,7-Dimethylisochinolin-5,8-dion <u>125</u>	82
6.3.1	Synthese von 1,7-Dimethylisochinolin-5,8-dion <u>125</u>	82
6.3.2	Struktur und Eigenschaften von 1,7-Dimethylisochinolin-5,8-dion <u>125</u>	84

---

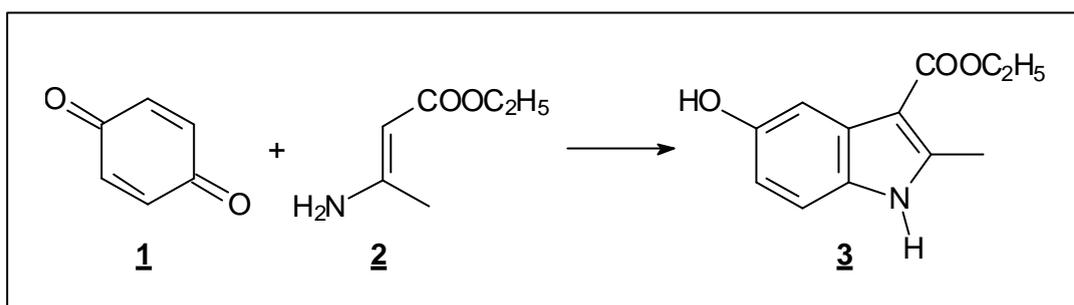
6.4	Synthese und Struktur von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonyl- isochinolin-5,8-dion <b><u>129</u></b>	85
6.4.1	Synthese von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion <b><u>129</u></b>	85
6.4.2	Struktur von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion <b><u>129</u></b>	86
6.5	Umsetzung von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion <b><u>129</u></b>	87
6.5.1	Umsetzung in Eisessig	87
6.5.2	Umsetzung in Methanol	89
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>103</b>
8.1	Allgemeine Angaben	103
8.1.1	Geräte und Hilfsmittel	103
8.1.2	Verzeichnis der Abkürzungen	104
8.1.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften	106
8.1.4	Darstellung der Ausgangsverbindungen	107
8.2	Darstellung und Charakterisierung der Substanzen	109
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>211</b>



# 1 Einleitung und Problemstellung

## 1.1 Einleitung

*Nenitzescu* berichtete 1929 erstmals über die Umsetzung von 1,4-Benzochinon **1** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2** zu einem substituierten 5-Hydroxyindol **3** (Schema 1)<sup>1</sup>.



**Schema 1:** 5-Hydroxyindolsynthese nach *Nenitzescu*

Diese Synthese fand in den 50er Jahren als *Nenitzescu*-Reaktion Eingang in die Literatur<sup>2,3,4</sup>. Durch vielfache Variation der eingesetzten Edukte und der Reaktionsbedingungen sowie Isolierung von Zwischen- und Nebenprodukten konnte der Reaktionsmechanismus weitestgehend aufgeklärt werden<sup>5</sup>. Dank ihrer Anwendungsbreite ermöglicht sie den Zugang zu pharmakologisch interessanten Indol- und auch Benzofuranderivaten<sup>6,7,8,9</sup>.

Als Enaminkomponente sind neben  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\beta$ -Aminocarbonsäureestern, -amiden und -carbonitrilen noch  $\beta$ -Nitroenamine sowie acyclische und cyclische,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Aminoketone<sup>10,11</sup> geeignet. Meist werden sie mit p-Benzo- oder

<sup>1</sup> C. D. Nenitzescu, *Bul. Soc. Chim. Romania* **1929**, 11, 37-43

<sup>2</sup> R. J. S. Beer, H. F. Davenport, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2029-2032

<sup>3</sup> E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React. NY* **1959**, 10, 225-226

<sup>4</sup> G. Domschke, H. Fürst, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 3244-3246

<sup>5</sup> G. R. Allen, Jr., *Org. React. NY* **1973**, 20, 337-455

<sup>6</sup> A. N. Grinev, T. Y. Il'yuchenok, K. A. Shadurskii, *Khim. Farm. Zh.* **1967**, 6, 60-62; Engl. Trans.: *Pharm. Chem. J.* **1967**, 4, 362-364

<sup>7</sup> F. Eiden, U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1971**, 304, 57-64

<sup>8</sup> J. F. Poletto, G. R. Allen, Jr., A. E. Cloboda, M. J. Weiss, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 757-765

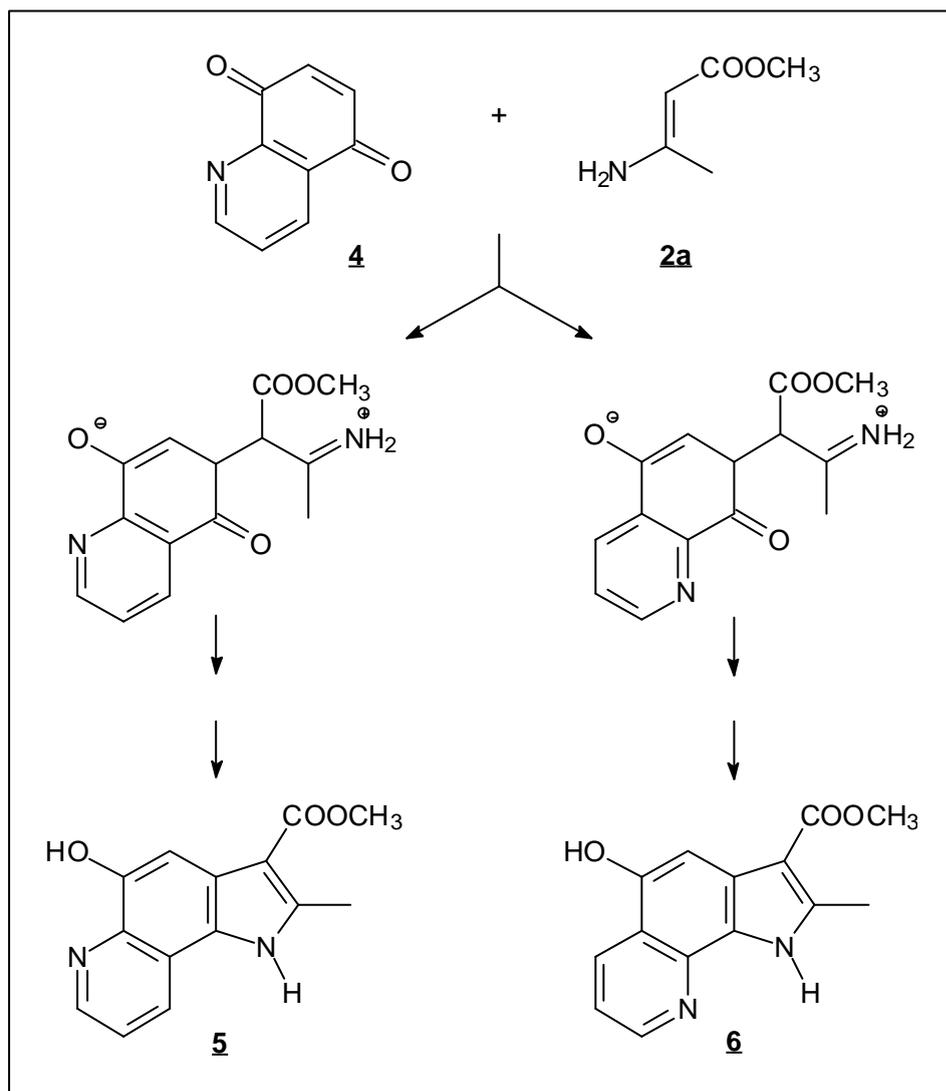
<sup>9</sup> J. Pawlak, V. V. Khan, D. R. Hutchinson, M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9055-9059

<sup>10</sup> V. G. Granik, V. M. Lyubchanskaya, T. I. Mukhanova, *Khim. Farm. Zh.*; Engl. Trans.: *Pharm. Chem. J.* **1993**, 27, 413-438

<sup>11</sup> U. Kuckländer, H. Pitzler, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1994**, 327, 137-142

p-Naphthochinonen umgesetzt, jedoch wurden auch Reaktionen mit p-Chinoniminen<sup>12,13</sup> und o-Naphthochinon<sup>14</sup> beschrieben.

Wenig bekannt hingegen ist der Einsatz heterocyclisch kondensierter Chinone in der *Nenitzescu*-Reaktion. Die von *Honl* untersuchte Reaktion von Chinolin-5,8-dion **4** liefert Hydroxypyrrolochinoline (Schema 2)<sup>15</sup>. Durch die unsymmetrische Struktur des Chinons kommt es hier zur Bildung von Isomeren.



**Schema 2:** *Nenitzescu*-Reaktion mit Chinolin-5,8-dion **4**

<sup>12</sup> G. Domschke, G. Heller, U. Natzeck, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 939-943

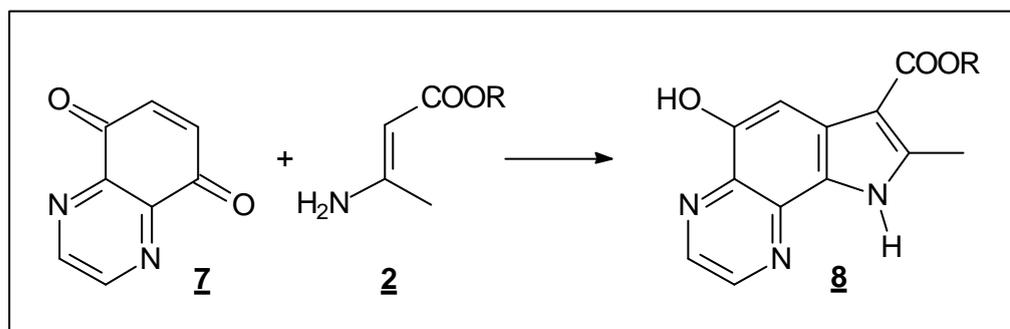
<sup>13</sup> E. A. Titov, A. S. Grishchenko, L. A. Gura, A. N. Kost, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1973**, 11, 1451-1454; Engl. Trans.: *Chem. Heterocycl. Compd.* **1973**, 9, 1311-1314

<sup>14</sup> W. Diepenbrock, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2000**

<sup>15</sup> I. Honl, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**

Bekanntlich verläuft die Indolbildung in der *Nenitzescu*-Reaktion über einen primären nukleophilen Angriff des Enamin- $\beta$ -C-Atoms auf das durch den Elektronenzug der Carbonylgruppe positiviert Kohlenstoffatom des Chinons<sup>5</sup>. Im weiteren Verlauf kommt es bei Verwendung von Chinolinchinon **4** zu substituierten *1H*-Pyrrolo[2,3-*f*]- bzw. -[3,2-*h*]chinolinen **5** bzw. **6**. Da neben den beiden Indolderivaten noch zahlreiche Nebenprodukte entstehen, ist die Ausbeute gering und die Isolierung einzelner Verbindungen schwierig.

Die Bildung von Isomeren ist bei Ersatz des Pyridin-Ringes durch einen Pyrazin-Ring ausgeschlossen. Bei Chinoxalin-5,8-dion **7** handelt es sich um ein symmetrisches Chinon, so daß die Produkte der *Nenitzescu*-Reaktion einheitlicher Natur sein sollten (Schema 3).



**Schema 3:** mögliche *Nenitzescu*-Reaktion mit Chinoxalin-5,8-dion **7**

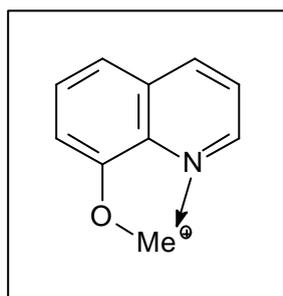
Die entstehenden substituierten *9H*-Pyrrolo[2,3-*f*]chinoxaline **8** könnten als potentielle Wirkstoffe von Interesse sein. Sie enthalten eine 8-Hydroxychinolin-Partialstruktur, die chemotherapeutisch wirksam ist<sup>16</sup>. Die Fähigkeit zur Chelatbildung verleiht dem Molekül Oxin antibiotische Aktivität<sup>17</sup>. Hierbei bilden sich toxische 8-Hydroxychinolin-Metall-Komplexe, die zum Zelltod von Mikroorganismen führen (Abb. 1)<sup>18</sup>. Die amoebizide Wirkung halogenierter 8-Hydroxychinolinderivate wird ebenfalls auf Chelatbildung zurückgeführt und nicht auf die Anwesenheit der zusätzlich eingeführten Halogenatome<sup>19</sup>.

<sup>16</sup> A. Korolkovas, *Grundlagen der molekularen Pharmakologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1974**, 323

<sup>17</sup> H. J. Roth, H. Fenner, *Arzneistoffe*, 3. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart **2000**, 86-87

<sup>18</sup> H. Knothe, I. Beckmann, K. Kiesel, H. Oelschläger, *Arzneim.-Forsch.* **1980**, 30, 667-670

<sup>19</sup> A. B. Sen, O. P. Madan, *J. Indian. Chem. Soc.* **1961**, 38, 225-228



**Abb. 1:** Oxin-Metall-Komplex

Die Bildung von Chelaten wird auch als Wirkungsmechanismus einiger Zytostatika, wie z.B. Bleomycin, Anthracyclinen oder Mitoxantron diskutiert<sup>20</sup>. Die beiden letzteren wirken zudem durch Interkalation in die DNA. Durch das Einschleiben des Moleküls in den Doppelstrang der DNA-Helix wird jene aufgeweitet und in ihrer Matritzenfunktion behindert. Die biologischen Folgen einer Interkalation betreffen sowohl die DNA- als auch die RNA-Synthese<sup>21</sup>. Außerdem wird die Desoxyribonucleinsäure zerstört<sup>22</sup>. Alle diese Mechanismen tragen zu dem zytotoxischen Effekt bei.

Die Voraussetzungen für eine DNA-Interkalation<sup>23</sup> bieten auch Pyrrolochinoline: ihr aus drei kondensierten, aromatischen Ringen bestehendes Grundgerüst ist planar und besitzt keine negativ geladenen Gruppen. Die Heteroatome wie auch die phenolische OH-Gruppe bieten die Möglichkeit zum Aufbau von Wasserstoff-Brückenbindungen mit Strukturen der DNA.

Eine Modifikation des Grundgerüsts unter Erhalt der Planarität wie z.B. Oxidation zu o-Chinonderivaten scheint denkbar. In der Literatur ist die Umsetzung von 5-Hydroxybenzo[g]indolen **9** zu den entsprechenden 4,5-Dioxoverbindungen **10** beschrieben (Schema 4)<sup>24,25</sup>. Dies sollte sich auf die angestrebten Pyrrolochinoline übertragen lassen. Die hierbei entstehenden 9H-Pyrrolo[2,3-f]chinolinchinone **11** würden außer der Fähigkeit zur Interkalation noch ein weiteres potentiell zytotoxisches Strukturmerkmal aufweisen: die o-Chinonstruktur könnte durch Metabolisierung bioaktiviert werden. Die Biotransformation chinoider Strukturen zu freien Radikalen trägt zum Wirkungsmechanismus der Anthracyclin-Zytostatika bei<sup>22</sup>.

<sup>20</sup> E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart **1991**, 674-676

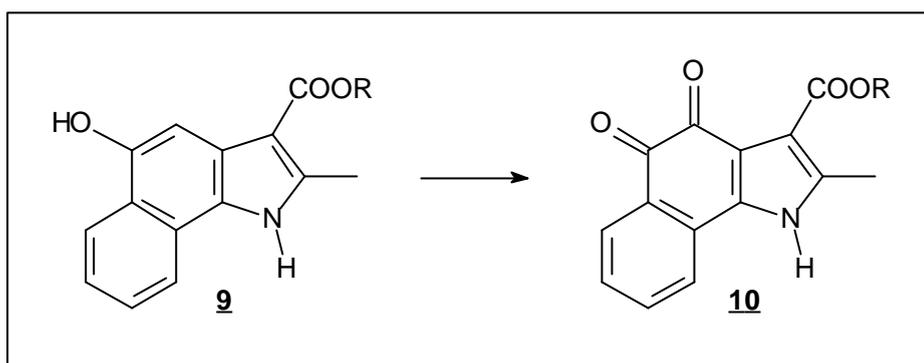
<sup>21</sup> J. Drews, *Grundlagen der Chemotherapie*, Springer-Verlag Wien New York **1979**, 121-128

<sup>22</sup> H.-J. Bauch, *Med. Monatsschr. Pharm.* **1989**, 12, 8-20

<sup>23</sup> U. Pindur, M. Haber, K. Sattler, *Pharm. Unserer Zeit* **1992**, 21, 21-36

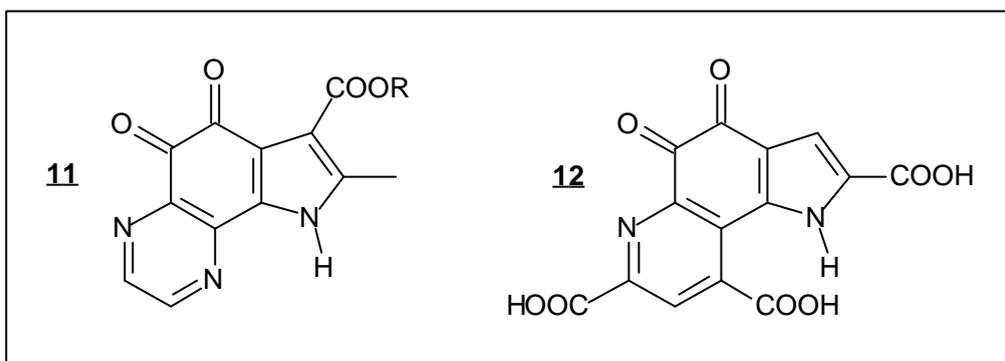
<sup>24</sup> H.-J. Teuber, G. Thaler, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 667-673

<sup>25</sup> A. N. Grinev, H. Shih-chun, a. P. Terent'ev. *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30. 501-505; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1960**, 30, 524-528



**Schema 4:** Oxidation von 5-Hydroxybenzo[g]indolen **9**

Die so entstandenen Pyrrolochinoxalinchinone **11** könnten fernerhin von pharmakologischem Interesse sein, weil sie im Grundkörper Ähnlichkeit zu dem in der Natur vorkommenden Methoxatin **12** aufweisen (Abb. 2).



**Abb. 2:** Vergleich Pyrrolochinoxalinchinon **11** und Methoxatin **12**

Methoxatin<sup>26</sup>, auch als PQQ (pyrroloquinoline quinone) bezeichnet, ist bekannt als Cofaktor verschiedener prokaryotischer Oxidoreduktasen<sup>27</sup>. Man vermutet eine wichtige Rolle als Ernährungsbestandteil oder Wachstumsfaktor in der Entwicklung eukaryotischer Zellen<sup>28</sup>. In den letzten Jahren wurden darüber hinaus therapeutische Wirkungen von PQQ und seinen Derivaten diskutiert: so schützt es das isolierte Kaninchenherz vor oxidativen Verletzungen<sup>29</sup>, wirkt leberprotektiv<sup>30</sup> und hemmt die Reverse Transkriptase<sup>31</sup>. Ausführliche Struktur-Wirkungs-Beziehungen sind nicht verfügbar. Unter anderem ist die Rolle der drei Carboxylgruppen nicht vollständig

<sup>26</sup> T. Ishida, M. Doi, K. Tomita, H. Hayashi et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6822-6828

<sup>27</sup> J. A. Duine, J. Frank, *TIBS* **1981**, 6, 278-280

<sup>28</sup> R. Smidt, F. M. Steinberg, R. B. Rucker, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1991**, 197, 19-26

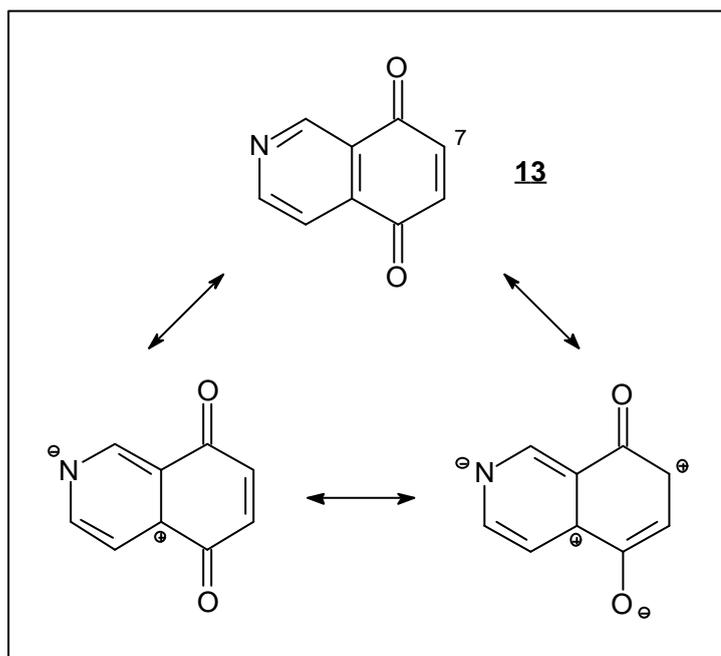
<sup>29</sup> F. Xu, C. P. Mack, K. S. Quandt et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, 193, 434-439

<sup>30</sup> A. Watanabe, N. Hobara, T. Tsuji, *Curr. Ther. Res.* **1988**, 44, 896-901

<sup>31</sup> Z. Zhang, L. M. V. Tillekeratne, R. A. Hudson, *Synthesis* **1996**, 377-382

geklärt. Die Totalsynthese ist aufwendig; bei den in der Literatur beschriebenen Verfahren handelt es sich stets um Vielstufen-Synthesen mit entsprechend geringen Gesamtausbeuten<sup>32</sup>. Die Darstellung neuer, leicht zugänglicher Derivate, die wichtige strukturelle Merkmale des Methoxatin-Grundgerüsts enthalten, ist deshalb wünschenswert.

Als weiteres heterocyclisch kondensiertes Chinonedukt für die *Nenitzescu*-Reaktion scheint Isochinolin-5,8-dion **13** interessant. Durch den Stickstoff in 2-Stellung erhält das Molekül eine unsymmetrische Struktur. Betrachtet man die beiden Carbonylgruppen als m- und p-Substituenten eines Pyridin-Ringes<sup>33</sup>, kommt es durch den Elektronenzug des Stickstoff-Atoms zu einer relativ stärker verminderten Elektronendichte am C-5-Atom des Chinons gegenüber der 8-Position. Dies wird über das vinyloge Carbonylsystem auf die 7-Stellung des Chinons übertragen, so daß man für dieses Kohlenstoff-Atom eine höhere Elektrophilie annehmen kann (Schema 5).



**Schema 5:** Grenzstrukturen von Isochinolin-5,8-dion

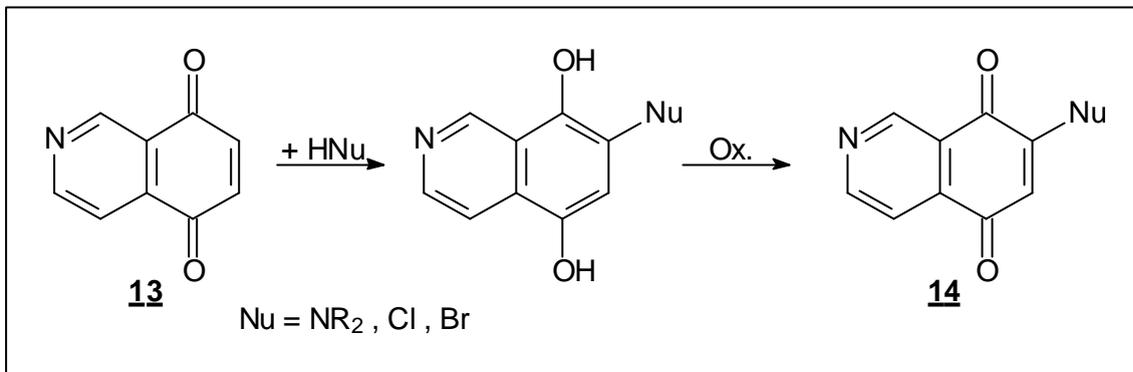
Literaturbekannte Untersuchungen zur Reaktivität von Isochinolinchinon **13** unterstützen diese Vermutung<sup>34</sup>. Nukleophile werden bevorzugt in 7-Stellung addiert.

<sup>32</sup> R. MacKenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1372-1373

<sup>33</sup> I. A. Shaikh, F. Johnson, A. P. Grollman, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1329-1340

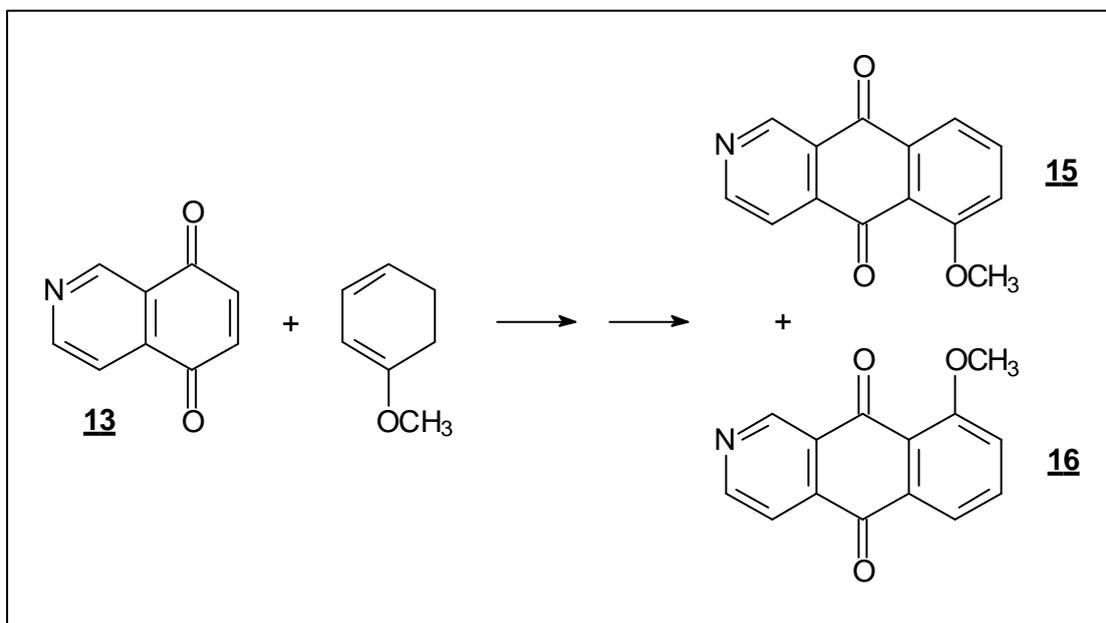
<sup>34</sup> M. M. Joullié, J. K. Puthenpurayil, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6, 697-705

Durch nachfolgende Oxidation entstehen 7-substituierte Isochinolin-5,8-dione **14**. Als Nucleophile agieren dabei Amine, Halogenwasserstoffe oder Alkalihydroxide (Schema 6).



**Schema 6:** Addition von Nucleophilen an Isochinolin-5,8-dion **13**

Auch Studien, bei denen Isochinolinchinon als Dienophil in der *Diels-Alder*-Reaktion fungiert, sind in der Literatur zu finden<sup>35,36</sup>. Potts *et al.* setzten dabei das Chinon **13** mit Methoxycyclohexa-1,3-dien um (Schema 7).



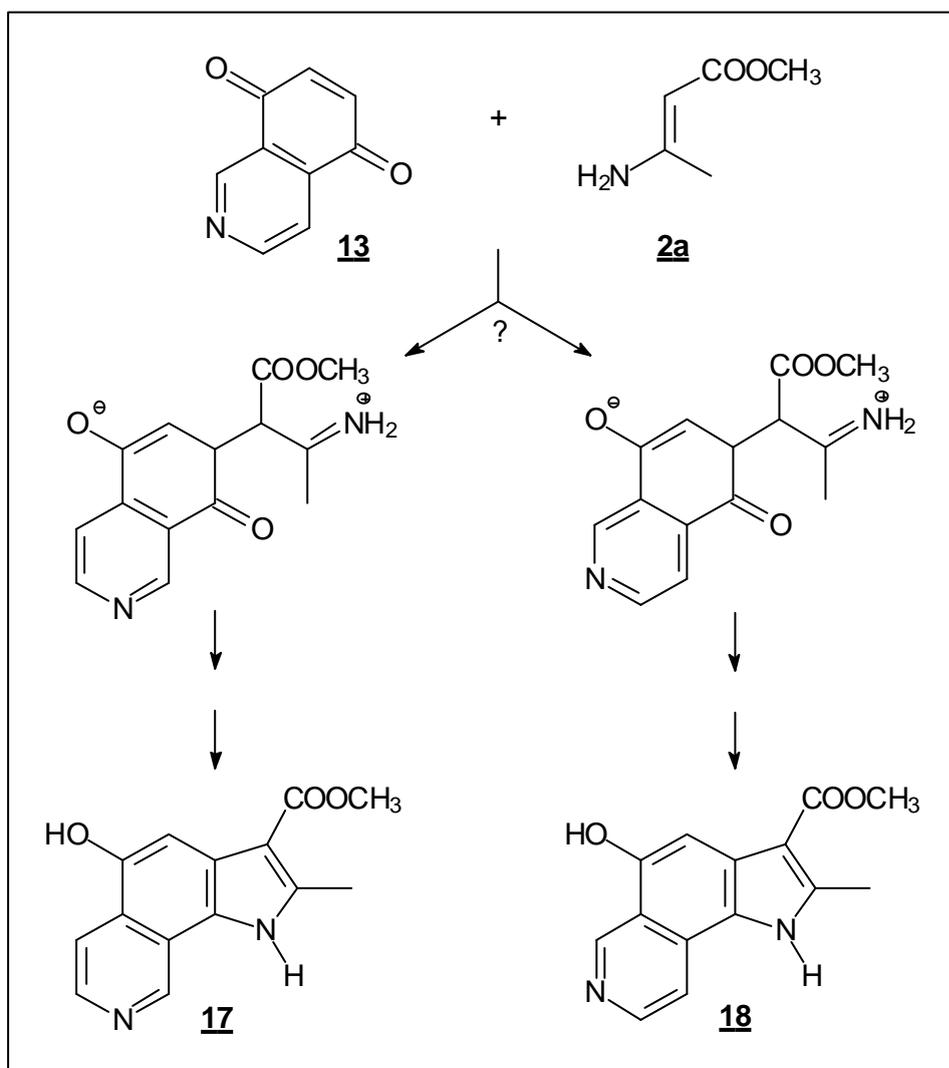
**Schema 7:** *Diels-Alder*-Reaktion von Isochinolin-5,8-dion **13**

<sup>35</sup> K. T. Potts, D. Bhattacharjee, E. B. Walsh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 114-117

<sup>36</sup> K. T. Potts, D. Bhattacharjee, E. B. Walsh, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2011-2021

Im Gegensatz zu der Reaktion mit Chinolin-5,8-dion, die regio­spezifisch ein Produkt lieferte, erhielten sie nach Oxidation und anschließendem Erhitzen zwei Substanzen. Das Verhältnis der isomeren Methoxyazaanthrachinone **15** bzw. **16** beträgt hierbei 2,8 zu 1. Dies weist auf einen regio­selektiven Reaktionsverlauf hin und ist vereinbar mit der erhöhten Elektrophilie in 7-Stellung. Grundsätzlich wird für *Diels-Alder*-Reaktionen ein konzertierter Verlauf angenommen. Die Bildung unterschiedlicher Produkte verdeutlicht die Problematik bezüglich der Isomerenbildung bei Einsatz unsymmetrischer Edukte.

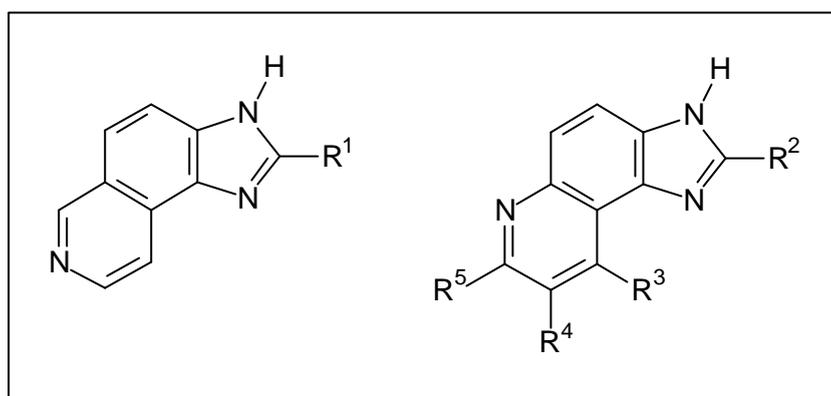
Aufgrund dieser Überlegungen stellt sich die Frage, an welcher Position der Isochinolinchinon-Doppelbindung der primäre Angriff des Enamins in der *Nenitzescu*-Reaktion stattfinden wird (Schema 8).



**Schema 8:** mögliche *Nenitzescu*-Reaktion mit Isochinolin-5,8-dion **13**

Je nach Reaktionsverlauf könnten hier durch Anlagerung an der C-7-Position 1*H*-Pyrrolo[3,2-*h*]isochinoline **17**, bei Angriff an Position 6 die [2,3-*f*]anellierten Grundkörper des Typs **18** oder aber Gemische der beiden Substanzen entstehen.

Auch diese Produkte könnten von pharmakologischem Interesse sein. Untersuchungen von *Kumar et al.* zeigten für substituierte 1*H*-Imidazo[4,5-*f*]isochinoline antiinflammatorische, diuretische und antihistaminerge Effekte (Abb. 3)<sup>37</sup>. Für substituierte 1*H*-Imidazo[4,5-*f*]chinoline sind anthelmintische und antibakterielle Aktivitäten beschrieben worden<sup>38,39</sup>.



**Abb. 3:** 1*H*-Imidazo[4,5-*f*]isochinolin; 1*H*-Imidazo[4,5-*f*]chinolin

Daneben sind bei den angestrebten Pyrroloisochinolinen auch strukturelle Merkmale zu finden, die auf eine potentiell zytotoxische Wirkung hinweisen (planare, tricyclische Molekülstruktur ohne negativ geladene Gruppen, Aufbau von Wasserstoffbrücken durch entsprechende Donor- und Akzeptorgruppen im Molekül, dadurch mögliche Fähigkeit zur DNA-Interkalation; vgl. S. 4).

<sup>37</sup> P. Kumar, S. K. Agarwal, D. S. Bhakuni, *Indian J. Chem.* **1992**, 31B, 177-182

<sup>38</sup> R. J. Alaimo, C. F. Spencer, J. B. Sheffer et al., *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 298

<sup>39</sup> H. R. Snyder, Jr., C. F. Spencer, R. Freedan, *J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1204

## 1.2 Problemstellung

Der Einsatz heterocyclisch kondensierter Chinone in der *Nenitzescu*-Reaktion ist noch wenig erforscht. Da die bei dieser Reaktion vermutlich entstehenden azaanalogen Benzindole als potentielle Wirkstoffe von großem pharmazeutischen Interesse sind, wird die Zielsetzung dieser Arbeit wie folgt formuliert:

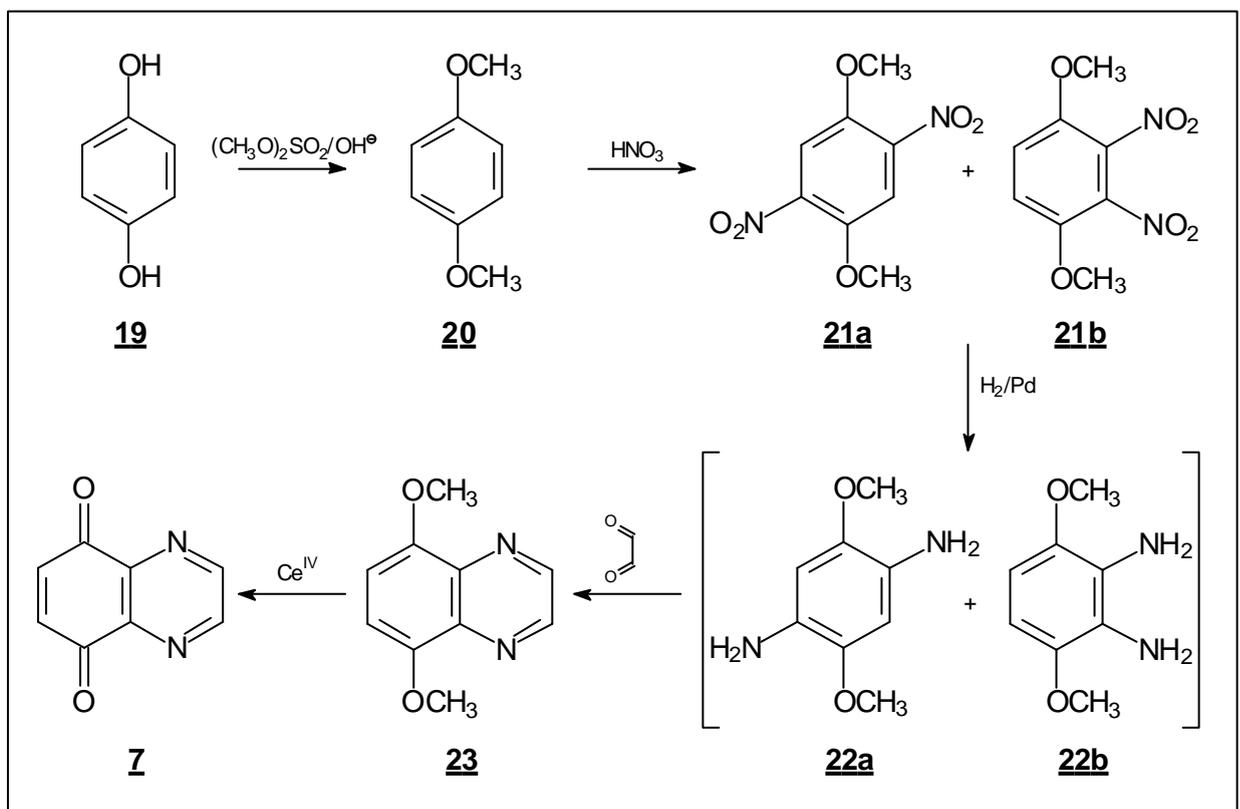
- Darstellung neuer, unterschiedlich substituierter 1*H*-Pyrrolo[2,3-*f*]chinoxaline durch Umsetzung von Chinoxalin-5,8-dion mit verschiedenen Enaminonen im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion,
- Untersuchung, welchen Einfluß die Enaminkomponente auf den Reaktionsverlauf mit Chinoxalin-5,8-dion besitzt,
- Oxidation der entstehenden Pyrrolochinoxaline zu den entsprechenden o-Chinonderivaten,
- weitere Strukturvariation der entstehenden Produkte z.B. durch Synthese von *Mannich*-Basen,
- Untersuchung, inwieweit unsymmetrische Chinone als Edukt der *Nenitzescu*-Reaktion geeignet sind, hier durch Einsatz von Isochinolin-5,8-dion,
- pharmakologische Untersuchung der entstehenden Produkte.

## 2 Umsetzung von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion

### 2.1 Synthese, Struktur und Eigenschaften von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

#### 2.1.1 Darstellung von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

Die Synthese von Chinoxalinchinon 7 ist bekannt. Ausgehend von Hydrochinon ist es in vier Stufen zugänglich (Schema 9)<sup>40</sup>.



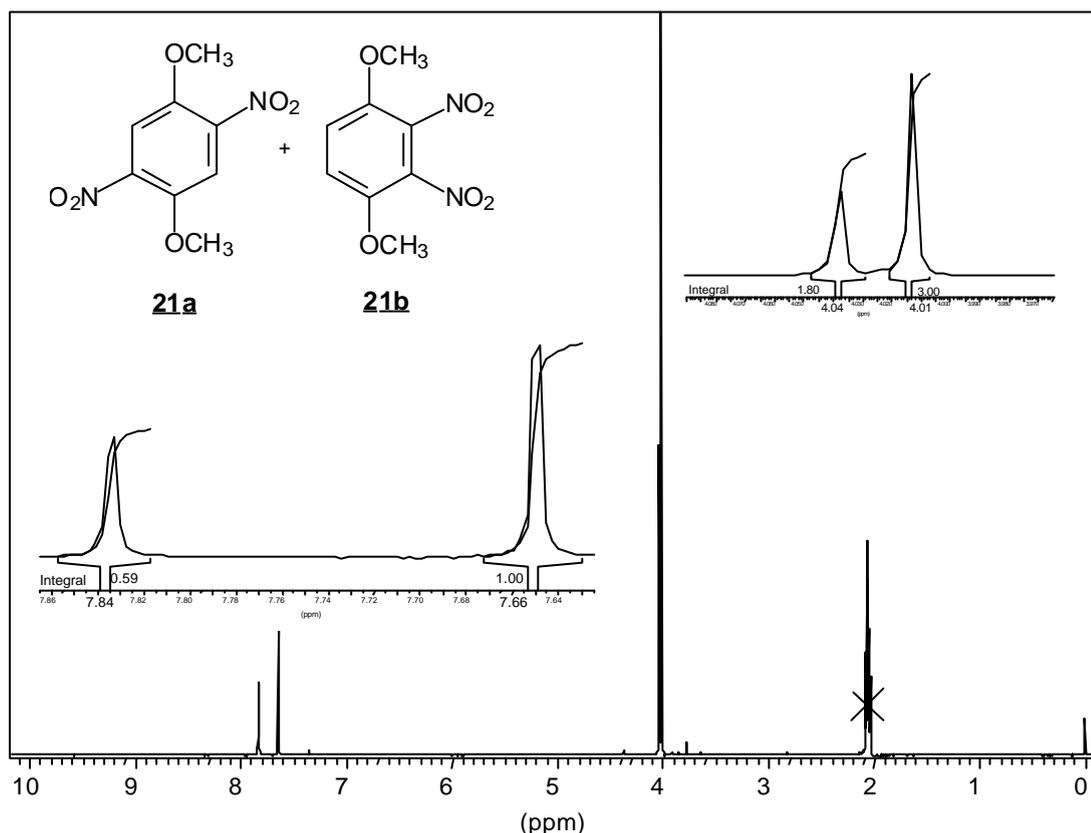
**Schema 9:** Darstellung von Chinoxalin-5,8-dion 7

Das unter Verwendung von Dimethylsulfat zum Dimethylether 20 umgesetzte Hydrochinon 19<sup>41</sup> wird mit rauchender Salpetersäure nitriert. Dabei fällt ein

<sup>40</sup> H. Bock, P. Dickmann, H.-F. Herrmann, *Z. Naturforsch.* **1991**, *46b*, 326-338

<sup>41</sup> Organikum, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin **1990**, 196-197

Isomerengemisch von 2,5- und 2,3-Dinitro-1,4-dimethoxybenzol **21a** und **21b** an, wobei die o-Dinitroverbindung laut Literatur die Hauptkomponente bilden soll<sup>42</sup>. Dies wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie überprüft. Das in Aceton-d<sub>6</sub> gegen TMS als inneren Standard aufgenommene Spektrum (Abb. 4) zeigt vier Signale, von denen zwei im Aromatenbereich bei 7,83 bzw. 7,65 ppm liegen.



**Abb. 4:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Dimethoxydinitrobenzol-Gemisch **21a** und **21b** (200 MHz; Aceton-d<sub>6</sub>)

Da es sich bei beiden Isomeren um symmetrische Moleküle handelt, sind die aromatischen Protonen jeweils einer Verbindung chemisch äquivalent und erscheinen als Singulett<sup>43</sup>. Die zu einer Nitro-Gruppe o-ständigen Protonen sollten im Vergleich zu dem p-ständigen tieffeldverschoben auftreten<sup>44</sup>. Somit kann das Signal bei 7,83 ppm dem 2,5-Dinitro-1,4-dimethoxybenzol **21a** zugeordnet werden, während das Signal bei

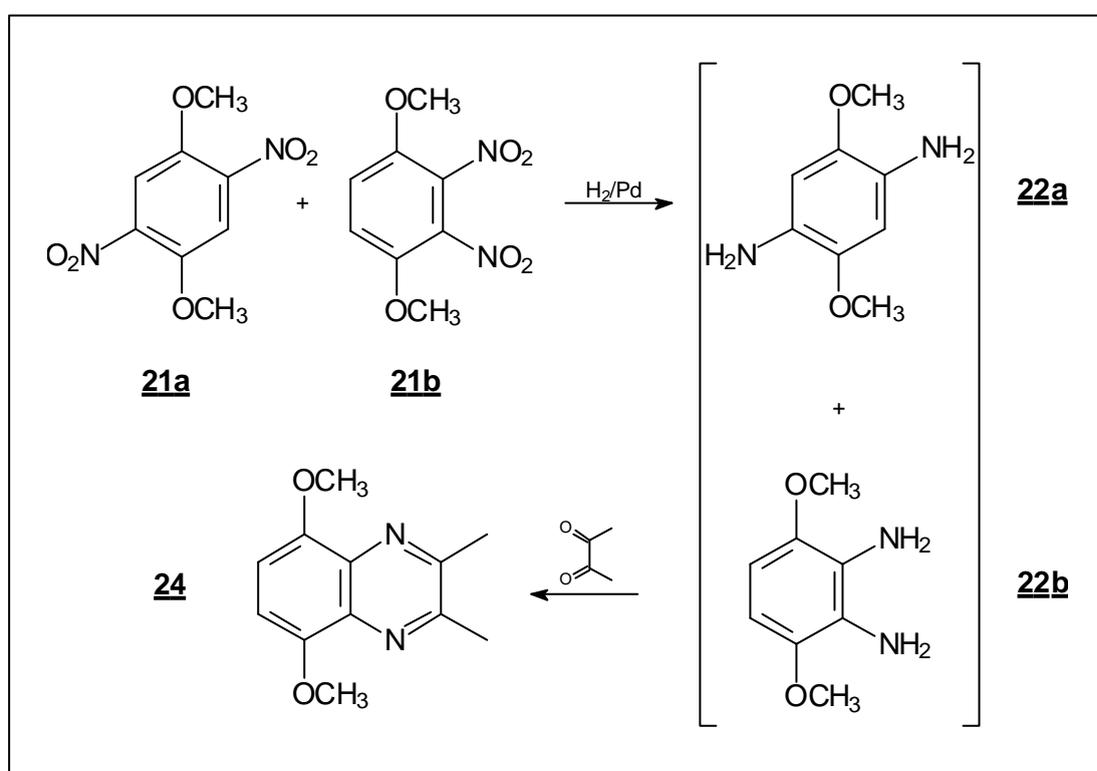
<sup>42</sup> W. F. Gum, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 53-59

<sup>43</sup> H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim **1999**, 114-115

<sup>44</sup> M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1995** 123

7,65 ppm die aromatischen Protonen der Substanz **21b** repräsentiert. Das Intensitätsverhältnis beträgt 0,6 zu 1, was einem prozentualen Verhältnis von 37,5 zu 62,5 entspricht. Die o-Dinitroverbindung **21b** ist somit die Hauptkomponente des Gemisches. Die Intensitäten der beiden Signale der Methoxy-Protonen bestätigen dies.

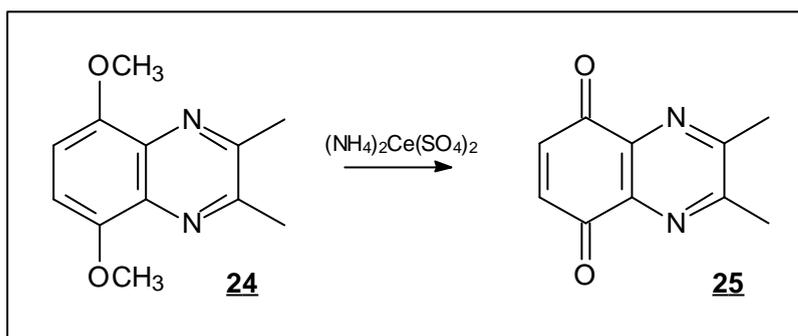
Das Isomerengemisch wird katalytisch hydriert und das entstehende o-Diamin **22b** mit Glyoxal zum Dimethoxychinoxalin kondensiert. Da *Bock et al.* bei diesem Verfahren nur eine Ausbeute von 11 % erreichten, wurde statt Glyoxal hier das stabilere Biacetyl eingesetzt (Schema 10). Dies hat eine Ausbeuteverbesserung auf 53 % zur Folge.



**Schema 10:** Synthese von 5,8-Dimethoxy-2,3-dimethylchinoxalin **24**

Der Dimethylether **24** wird schließlich mittels Ammoniumcer-(IV)-nitrat oxidativ zum 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** demethyliert (Schema 11). Diese Variante ist dem ebenfalls in der Literatur<sup>42</sup> beschriebenen Verfahren, das auf einer Demethylierung von **24** zum Hydrochinon und anschließender Oxidation mit Silber-(I)-oxid beruht, vorzuziehen. Sie liefert das Chinon in nur einem Schritt und ist zur Herstellung größerer Mengen besser geeignet.

Die Gesamtausbeute der Reaktion über alle vier Stufen beträgt 37 %.



**Schema 11:** oxidative Demethylierung von 5,8-Dimethoxy-2,3-dimethylchinoxalin 24

### 2.1.2 Struktur von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

Die Struktur des 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dions 25 wurde durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt. Das Massenspektrum weist einen Molpeak bei  $m/z = 188$  aus, die Verbrennungsanalyse entspricht der berechneten Elementarzusammensetzung. Das IR-Spektrum zeigt eine starke, nicht aufgesplante Carbonylbande bei  $1671\text{ cm}^{-1}$ , wie sie auch in der Literatur für dieses Chinon zu finden ist<sup>45</sup>. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist der symmetrischen Struktur zufolge auf zwei Signale reduziert, von denen das eine bei 7,16 ppm die beiden Vinylprotonen repräsentiert. Die sechs Methyl-Protonen erscheinen bei 2,65 ppm.

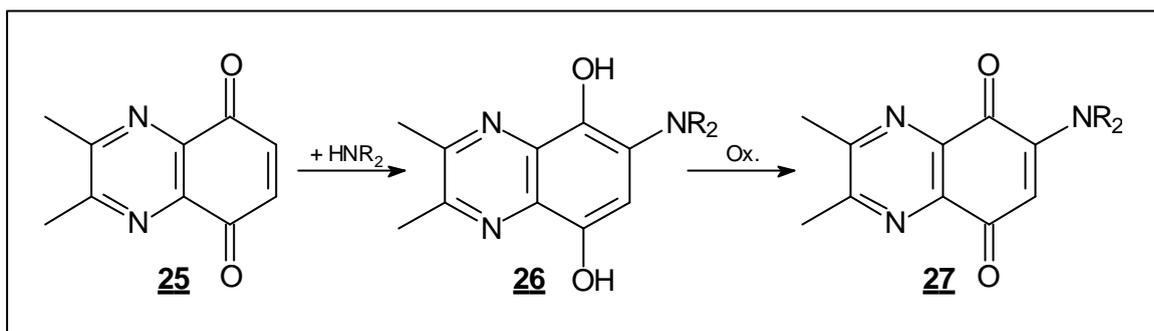
### 2.1.3 Eigenschaften von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25 kann als Pyrazin-Analogen des 1,4-Naphthochinons aufgefaßt werden. Hier ist die Elektrophilie der Chinon-Doppelbindung durch den Elektronenzug der beiden Stickstoffatome erhöht. Dies wurde durch Untersuchungen von Gum und Joullié bestätigt<sup>46</sup>. Sie führten *Diels-Alder*-Reaktionen mit 2,3-Dimethylchinoxalinchinon durch und konnten im Gegensatz zur Verwendung von Naphthochinon selbst mit Anthracen als am wenigsten reaktiver Dien-Komponente noch Addukte isolieren. Grundsätzlich lagen die Ausbeuten über der bei Einsatz von Naphthochinon erzielten.

<sup>45</sup> Y. Kitahara, S. Nakahara, Y. Tanaka, A. Kubo, *Heterocycles* **1992**, 34, 1623-1630

<sup>46</sup> W. F. Gum, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2583-2588

Auch nukleophile 1,4-Additionsreaktionen von Aminen erfolgen leicht<sup>47</sup>. Hierbei wird das entstehende substituierte Hydrochinon **26** sofort durch unsubstituiertes Chinon **25** oxidiert (Schema 12), was an dem im Vergleich zum eingesetzten Chinon verminderten Redoxpotential des aminsubstituierten Hydrochinons liegt. Diese Nebenreaktion hat allerdings entscheidenden Einfluß auf die Ausbeuten, die in den meisten Fällen nur um 50 % der Theorie betragen.



**Schema 12:** Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit Aminen

Der Einfluß der Methylgruppen in 2- und 3-Stellung sollte für die Reaktivität der Chinon-Doppelbindung bedeutungslos sein. Methylsubstituenten besitzen einen geringen  $\pm$ -Effekt<sup>48</sup>, der die Elektrophilie der Kohlenstoffatome in den Positionen 6 und 7 nur wenig schwächen sollte.

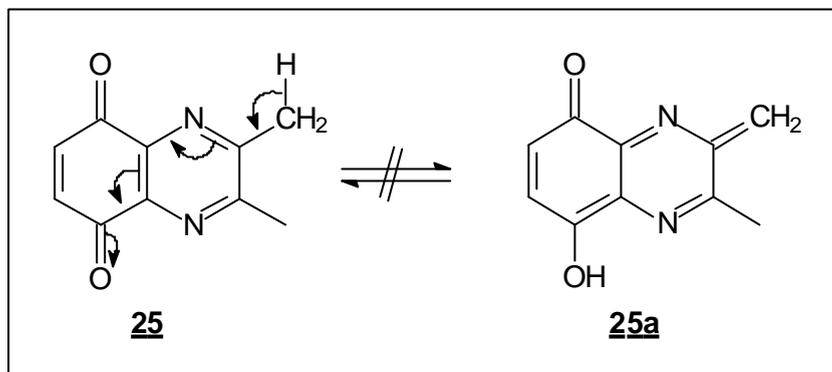
Levy *et al.* vermuteten für das Hydrochinon eine Enolisierbarkeit der Methylgruppen<sup>49</sup>. Dies ist sehr unwahrscheinlich, da für ein von der Methylgruppe abstrahiertes Proton kein Akzeptoratom vorstellbar ist, und konnte bei ihren Untersuchungen auch nicht bestätigt werden. Wohl möglich wäre aber eine Keto-Enol-Tautomerie des Chinons (Schema 13). Die Enolisierung der Methyl- mit ihrer doppelt vinylogenen Carbonylgruppe würde die Reaktionsfähigkeit der Substanz, insbesondere in Bezug auf die *Nenitzescu*-Reaktion entscheidend beeinflussen.

Dies kann jedoch durch das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weitestgehend ausgeschlossen werden: die durch intramolekulare Protonenwanderung zur *exo*-Methylengruppe tautomerisierte Methylgruppe der Struktur **25a** ließe ein Signal bei  $\delta$ -Werten von ungefähr 5 ppm erwarten. Dies tritt im Spektrum jedoch nicht auf. Bei Zusatz von  $\text{D}_2\text{O}$  wird kein Austausch von Protonen festgestellt, so daß das Vorliegen einer

<sup>47</sup> K. H. Ford, M. M. Joullié, *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, 3, 529-530

<sup>48</sup> P. Sykes, *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*, 9. Auflage, VCH Weinheim **1988**, 173-180

phenolischen OH-Gruppe ausgeschlossen werden kann. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheinen für die zehn C-Atome nur fünf Signale, was ebenfalls für die symmetrische Struktur 25 spricht.



**Schema 13:** Keto-Enol-Tautomerie von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

## 2.2 Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern

Die meisten Erfahrungen bezüglich der Enamin-Komponente in der *Nenitzescu*-Reaktion stützen sich auf den Einsatz von Aminocrotonsäureestern. Die 3-Aminocrotonate **2** sind leicht darstellbar durch Umsetzung der Acetessigsäureester mit Ammoniak bzw. primären Aminen<sup>50</sup>. Deshalb sollten hier zunächst am Stickstoff unsubstituierte Aminocrotonate, später auch die N-substituierten Analoga mit 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion umgesetzt werden.

Als Reaktionsmedium wurde Eisessig gewählt. Das saure Lösungsmittel verstärkt über eine Erhöhung der Carbonylaktivität die Elektrophilie der Chinonkomponente, so daß die Edukte meist schon bei Raumtemperatur reagieren. Zudem ist es in der Lage, eine Isomerisierung olefinischer Zwischenprodukte zu bewirken, was die 5-Hydroxyindolbildung begünstigt<sup>5</sup>.

### 2.2.1 Umsetzung mit N-unsubstituierten 3-Aminocrotonsäureestern

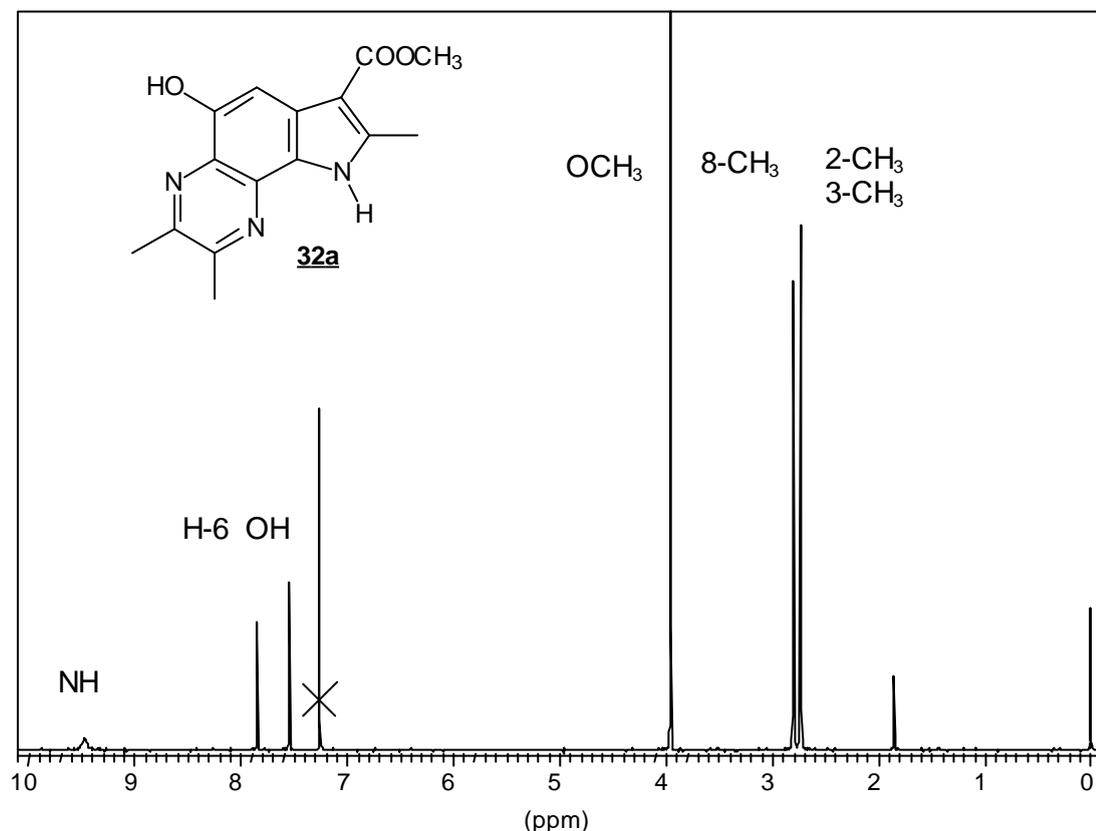
Bei Zugabe äquimolarer Mengen Methyl-3-aminocrotonat **2a** zu in wenig Eisessig suspendiertem 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** erwärmte sich der Reaktionsansatz leicht und färbte sich tiefrot. Nach kurzer Zeit fiel ein beigefarbener Niederschlag aus, der isoliert und spektroskopisch untersucht wurde.

Das Massenspektrum mit einem Molpeak bei  $m/z = 185$  sowie die Elementaranalyse sprechen für eine Verbindung, die durch Addition der beiden Edukte unter Wasserabspaltung entstanden ist. Das IR-Spektrum weist neben zwei scharfen Banden bei  $3457\text{ cm}^{-1}$  und  $3243\text{ cm}^{-1}$ , die auf eine Hydroxyl- bzw. Aminogruppe hindeuten, die Carbonylvalenzschwingung des Methylesters auf.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem Chloroform (Abb. 5) bestätigt die Anwesenheit zweier austauschbarer Protonen. Die Signale bei 9,48 bzw. 7,55 ppm sind nach Zusatz von  $\text{D}_2\text{O}$  nicht mehr sichtbar. Ein nicht aufgespaltenes Signal bei 7,85 ppm weist auf ein einzelnes aromatisch gebundenes Proton hin. Das Singulett bei 3,95 läßt sich dem Methylester zuordnen. Zusätzlich erscheinen im hohen Feld noch Signale von drei aromatisch gebundenen Methylgruppen.

---

<sup>50</sup> Organikum, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin **1990**, 390-393

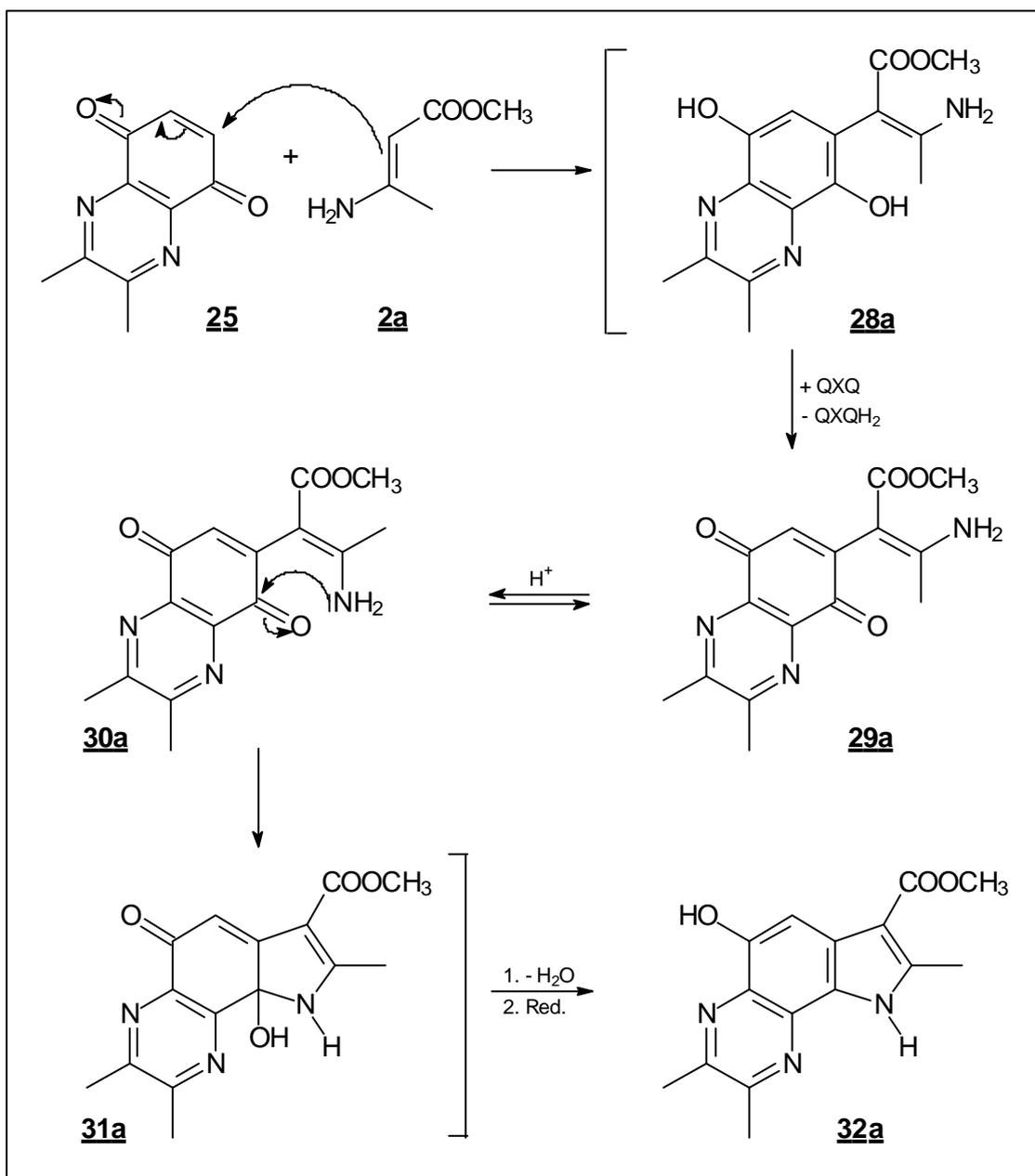


**Abb. 5:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Pyrrolochinoxalin **32a** (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

Die Daten lassen den Schluß zu, daß ein Pyrrolochinoxalin der Struktur **32a** entstanden ist. Dies ist mit dem für die Umsetzung von  $p$ -Benzochinon bekannten Reaktionsmechanismus<sup>51</sup> vereinbar (Schema 14).

Hierbei kommt es zunächst zu einer 1,4-Addition des Enamins **2a** an das Chinon **25**. Das entstehende Hydrochinonaddukt **28a** wird sofort durch überschüssiges 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion zum  $p$ -Chinon **29a** oxidiert. Nach säurekatalysierter Umlagerung der *Z*-konfigurierten Verbindung in das entsprechende *E*-Isomer **30a** cyclisiert es zum Carbinolamin **31a**. Schließlich bildet sich durch Wasserabspaltung und nachfolgender Reduktion das Methyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin-7-carboxylat **32a**. Als Reduktionsmittel können sowohl das Hydrochinonaddukt **28a** als auch das im Verlaufe der Reaktion gebildete 2,3-Dimethylhydrochinon ( $\text{QXQH}_2$ ) fungieren.

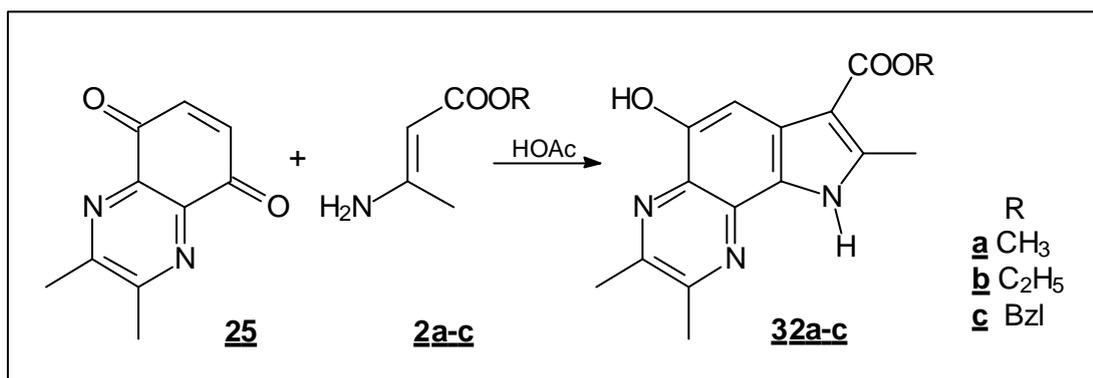
<sup>51</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1972**, 28, 5251-5259



**Schema 14:** Reaktionsmechanismus zur Bildung des Pyrrolochinoxalins **32a**

Die Umsetzung der Ethyl- bzw. Benzylester der 3-Aminocrotonsäure **2b** und **2c** liefert analoge Produkte (Schema 15). Dabei ist mit zunehmender Größe des Substituenten der Carboxylgruppe eine Abnahme der Ausbeute zu verzeichnen (Tabelle 1). Dies beobachteten schon *Patrick et al.* bei der Verwendung von Methyl-, Ethyl- und t-Butylestern der 3-Aminocrotonsäure<sup>52</sup> als Edukte der Umsetzung mit p-Benzochinon.

<sup>52</sup> J. B. Patrick, E. K. Saunders, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 42, 4009-4012



**Schema 15:** Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit 3-Aminocrotonsäureestern **2a-c**

<b>2</b>	R	<b>32</b>	Ausbeute [%]
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	<b>a</b>	50
<b>b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>b</b>	48
<b>c</b>	Bzl	<b>c</b>	29

**Tabelle 1:** Abhängigkeit der Ausbeute von der Substituentengröße des Esters

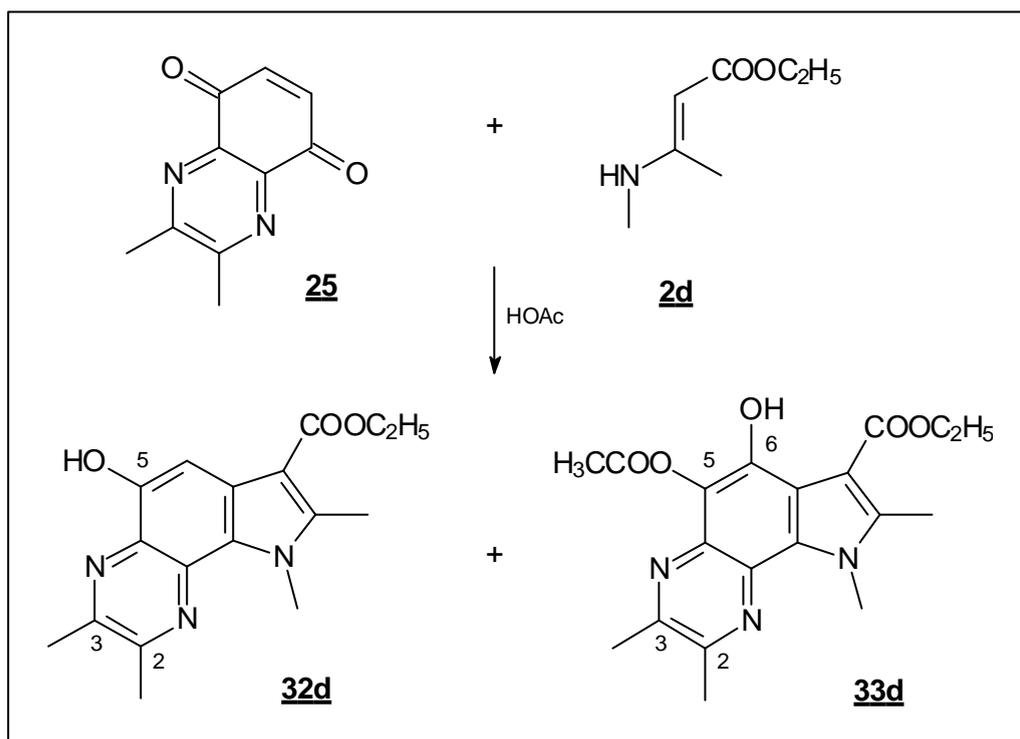
Die Verringerung der Ausbeute ist vermutlich auf sterische Effekte zurückzuführen, die die Oxidations-Reduktionsprozesse im Verlaufe der Reaktion behindern.

### 2.2.2 Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern

Bei Umsetzung von N-Methylaminocrotonsäureethylester **2d** mit 2,3-Chinoxalin-5,8-dion **25** entstand ein Gemisch aus zwei Substanzen, die säulenchromatographisch getrennt werden konnten (Schema 16). Die Untersuchungen zeigten, daß es sich bei der Hauptsubstanz des Gemisches um Ethyl-5-hydroxy-2,3,8,9-tetramethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **32d** handelt, das im Verlaufe des o.a. Reaktionsmechanismus entstanden ist. Als zweite Verbindung wurde das 5-Acetoxy-6-hydroxyderivat **33d** isoliert.

Die Struktur des Ethyl-5-acetoxy-6-hydroxy-2,3,8,9-tetramethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylats **33d** wurde spektroskopisch bewiesen: das Massenspektrum zeigt einen im Vergleich zur Substanz **32d** um 58 erhöhten Molpeak. Im IR-Spektrum erscheint die Hydroxylgruppe nicht mehr als scharfe, sondern als breite, stark zu kleineren Wellenzahlen versetzte Bande, zusätzlich ist die Carbonylbande der Esterfunktion um 30 cm<sup>-1</sup> nach niedrigeren Wellenzahlen

verschoben. Dies deutet auf eine Wasserstoffbrücke der Estercarbonylfunktion mit der Hydroxygruppe hin<sup>53,54</sup>. Dazu ist eine zweite Carbonylvalenzschwingung bei  $1760\text{ cm}^{-1}$  sichtbar, die der Acetoxygruppe zugeordnet werden kann. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist das Signal des aromatischen Protons verschwunden. Das mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbare Signal der OH-Gruppe ist durch die Wasserstoffbrückenbindung auf einen  $\delta$ -Wert von über  $12\text{ ppm}$  tieffeldverschoben<sup>55</sup>. Ferner erscheint bei  $2,53\text{ ppm}$  ein sechstes Methylgruppensignal.



**Schema 16:** Synthese von Pyrrolochinolalin **32d** und **33d**

Die Anlagerung eines Acetat-Anions aus dem Lösungsmittel Eisessig wurde schon beschrieben<sup>56</sup> und lässt sich mit dem für die Reaktion von 1,4-Benzochinon bewiesenen Mechanismus<sup>54</sup> erklären (Schema 17). Das intermediär entstandene Carbinolamin **31d** wird säurekatalysiert zur Verbindung **34a** dehydratisiert. Das Acetatanion greift das durch Mesomeriestabilisierung gebildete Chinoniminiumion **34b** nukleophil in 6-Stellung an. Unter Aromatisierung bildet sich die cyclische Halbacetalstruktur **36**, die

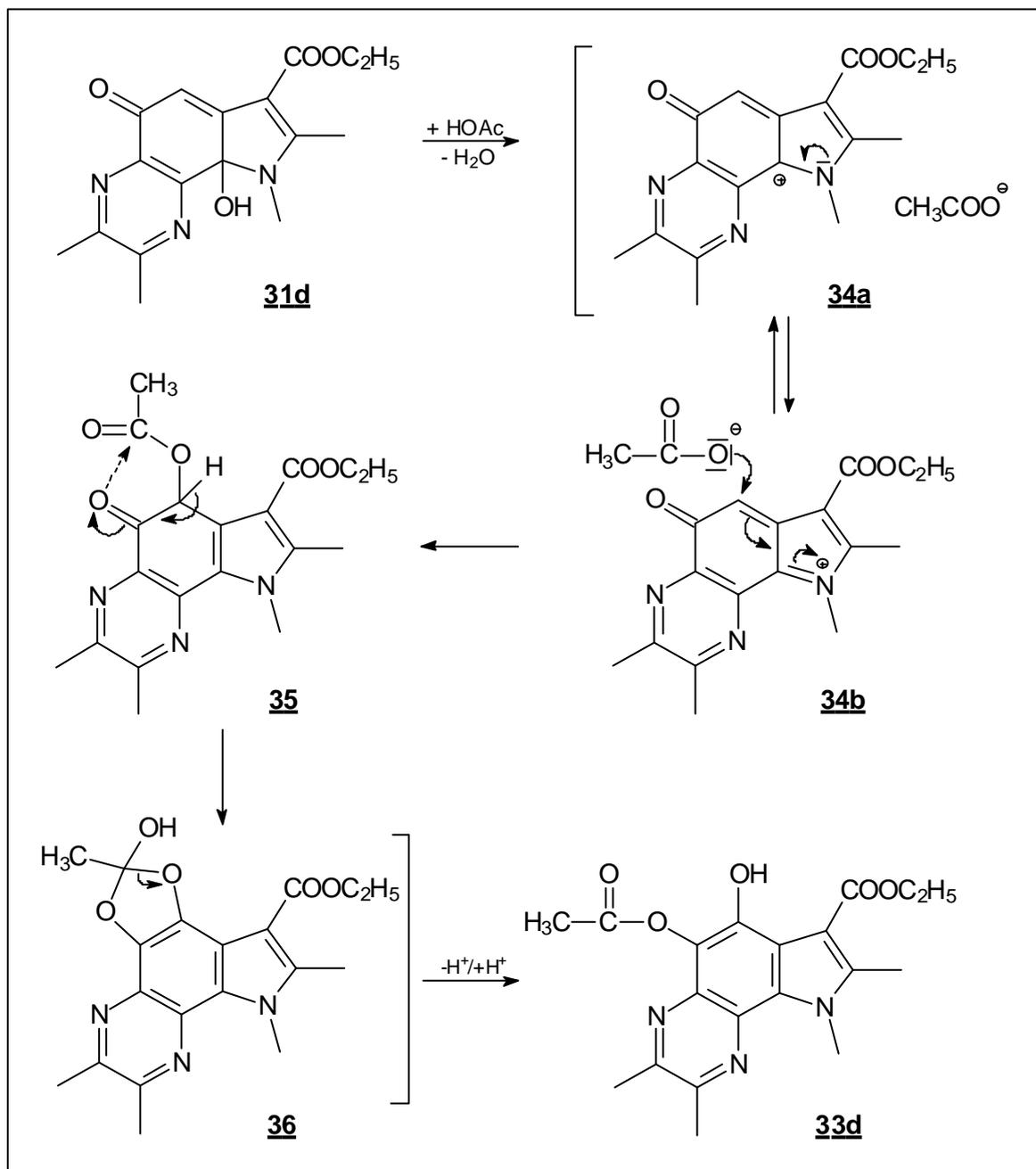
<sup>53</sup> T. Suehiro, K. Eimura, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1969**, *42*, 737-740

<sup>54</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1631-1639

<sup>55</sup> H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim **1999**, 50-51

<sup>56</sup> U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1971**, *304*, 602-614

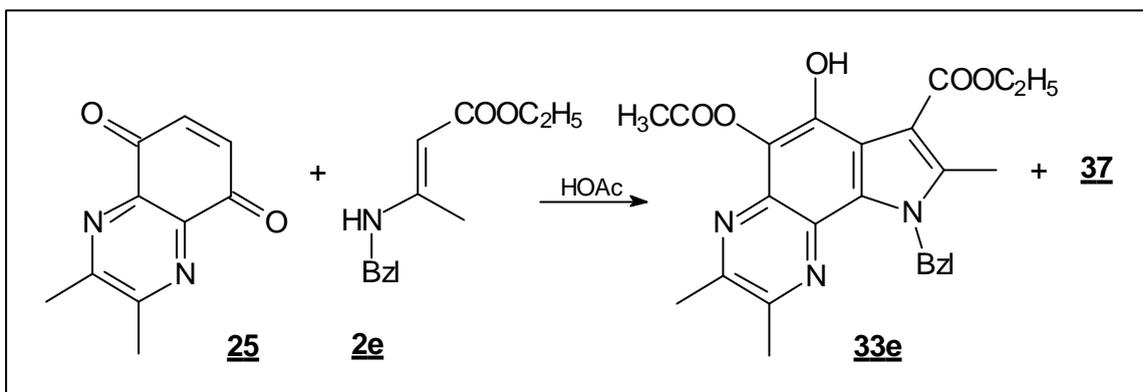
sich schließlich unter Acylwanderung in das durch die Wasserstoffbrücke zur Estercarbonylgruppe thermodynamisch stabilere 5-Acetoxy-6-hydroxypyrrolo-[2,3-*f*]chinoxalin **33d** umlagert.



**Schema 17:** Mechanismus zur Bildung der Verbindung **33d**

Bei der Umsetzung von **25** mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2e** fiel nach Verdünnen des Reaktionsansatzes mit Wasser das 5-Acetoxy-6-hydroxyderivat **33e** aus (Schema 18).

Dünnschichtchromatographisch war eine zweite Substanz **37** im Reaktionsgemisch nachweisbar, die nach Einengen der Mutterlauge isoliert und identifiziert werden konnte.



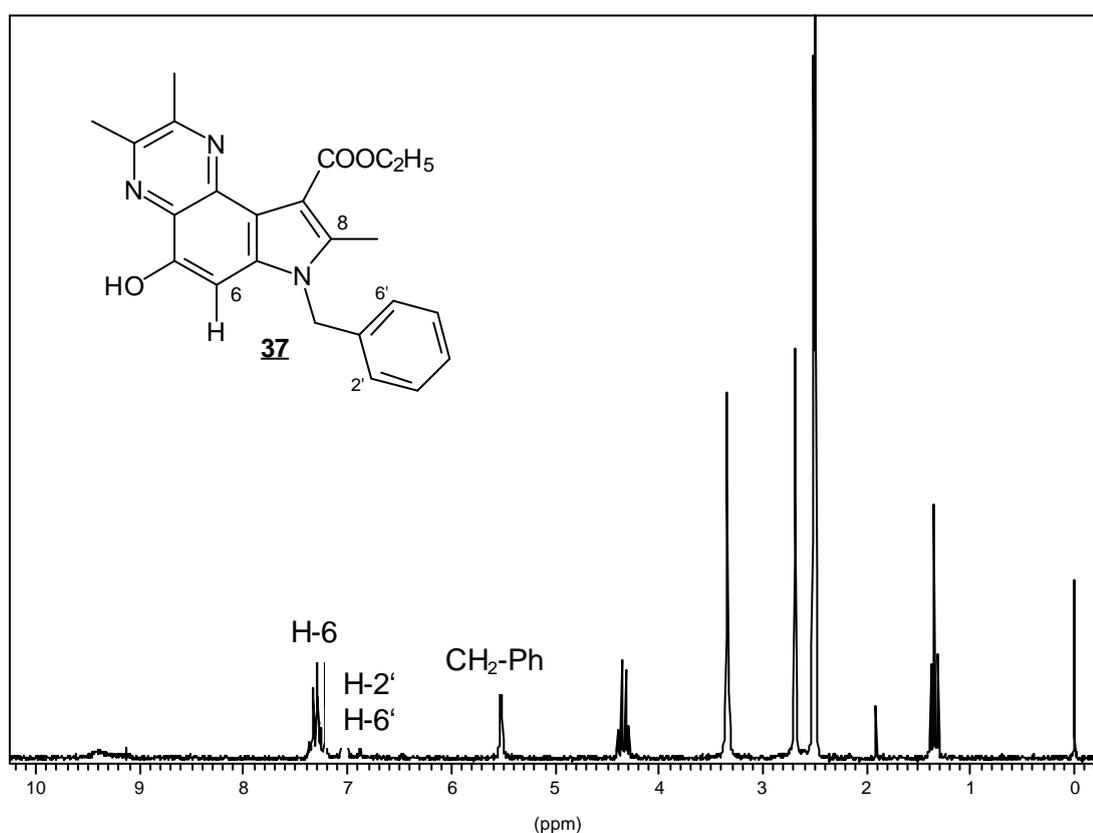
**Schema 18:** Synthese von Pyrrolochinoxalin **33e**

Die Vermutung, daß es sich bei **37** um ein Analogon der bis dahin mit den anderen Aminocrotonsäureestern gebildeten 5-Hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carbonsäureester **32a-d** handeln könnte, wurde nicht bestätigt. Zwar weisen die spektroskopischen Daten einige Ähnlichkeiten auf, doch sind entscheidende Punkte nicht mit der Struktur des Typs **32** vereinbar. Das Massenspektrum zeigt ein Molekülion von  $m/z = 389$ , und auch das Zerfallsmuster gleicht den bisher gefundenen Substanzen. Im IR-Spektrum ist die Carbonylbande des Esters nur geringfügig nach niedrigeren Wellenzahlen verschoben. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz in deuteriertem Dimethylsulfoxid fällt jedoch eine Hochfeldverschiebung des Signals des aromatischen Protons um über 0,4 ppm auf (Tabelle 2).

Lösungsmittel Substanz	$\delta$ [ppm]	
	$\text{CDCl}_3$	$\text{DMSO-d}_6$
<b>32a</b>	7,85	
<b>32b</b>	7,86	7,65
<b>32c</b>		7,62
<b>32d</b>	7,64	
<b>37</b>		7,21

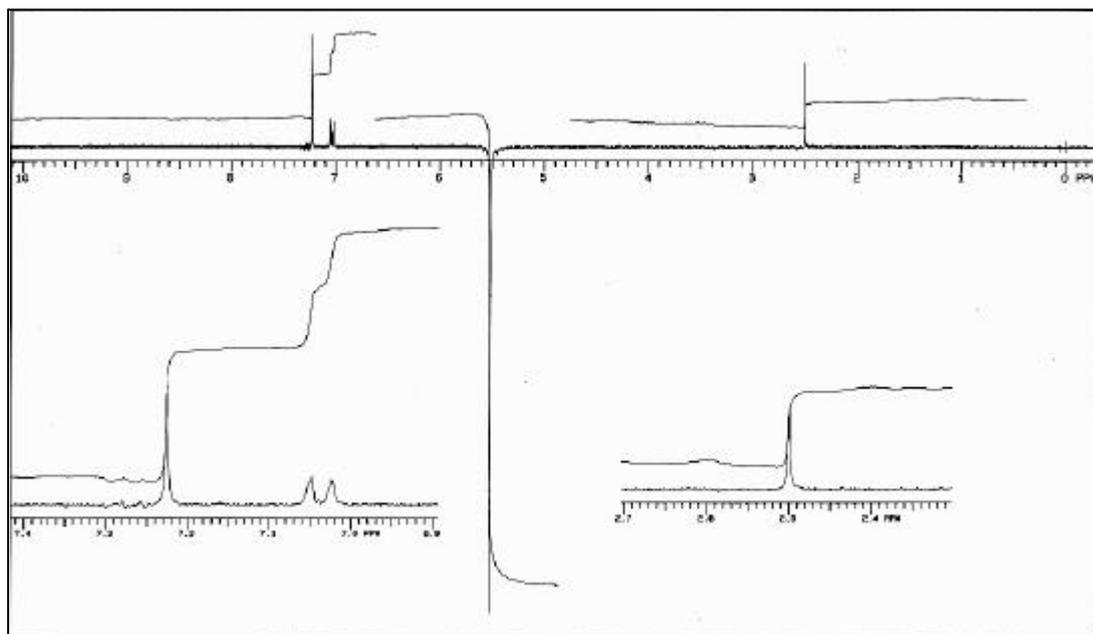
**Tabelle 2:** chem. Verschiebung des aromatischen Protons verschiedener Pyrrolochinoxaline

Lagen die Signale der bisher dargestellten Pyrrolochinoxaline **32a-d** bei  $\delta$ -Werten über 7,6 ppm, was sich durch eine Abschirmung dieser Protonen durch die Estercarbonylgruppe erklären läßt, so findet man hier eine chemische Verschiebung von 7,21 ppm (Abb.8). Die unzweifelhaft vorhandene Ethylestergruppe muß sich an einer anderen Stelle des Moleküls befinden als in unmittelbarer Nähe zu dem aromatischen Proton. Unter Berücksichtigung der übrigen spektroskopischen Anhaltspunkte schien die Struktur eines zu den Substanzen des Typs **32** isomeren 7*H*-Pyrrolo[3,2-*f*]chinoxalincarboxylats **37** wahrscheinlich (Abb. 6). Diese Annahme wurde mittels *NOE*-Differenzspektroskopie überprüft (Abb. 6 und 7).



**Abb. 6:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Pyrrolochinoxalin **37** (200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)

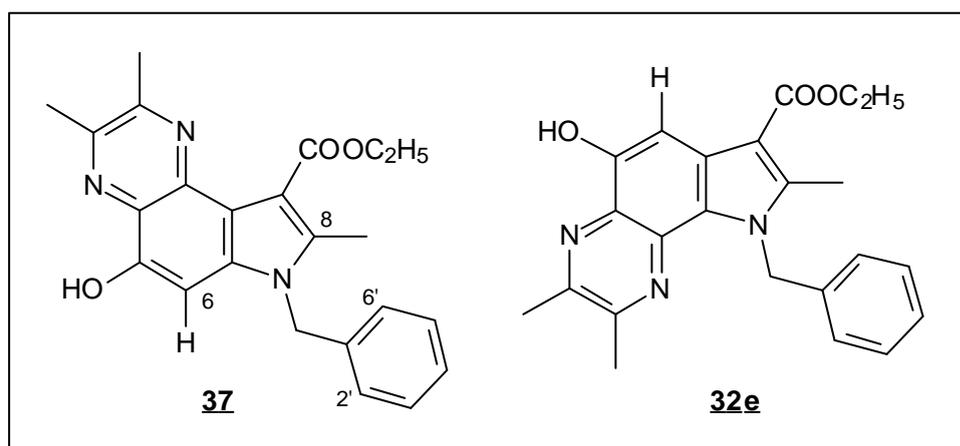
Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Substanz in DMSO-d<sub>6</sub> kann das Singulett bei 5,52 ppm den beiden Methylenprotonen des N-Benzylrestes zugeordnet werden. Die zusätzliche Einstrahlung in die Frequenz der Methylenprotonen bei 1655,6 Hz (im 300 MHz-Spektrum) bewirkt eine Intensitätszunahme der Signale bei 7,21, 7,05 - 7,01 und 2,50 ppm, so daß diese im Differenzspektrum als einzige sichtbar bleiben (Tabelle 3).



**Abb. 7:** NOE-Differenzspektrum von Pyrrolochinoxalin **37** (300 MHz; DMSO- $d_6$ ; Einstrahlung in die N-CH<sub>2</sub>Ph-Frequenz)

$\delta$ [ppm]	rel. Intensität	Anzahl Protonen	Zuordnung
7,21	1,88	1 H	H-6
7,05 - 7,01	1,64	2 H	H-2', H-6'
2,5	1	3 H	8-CH <sub>3</sub>

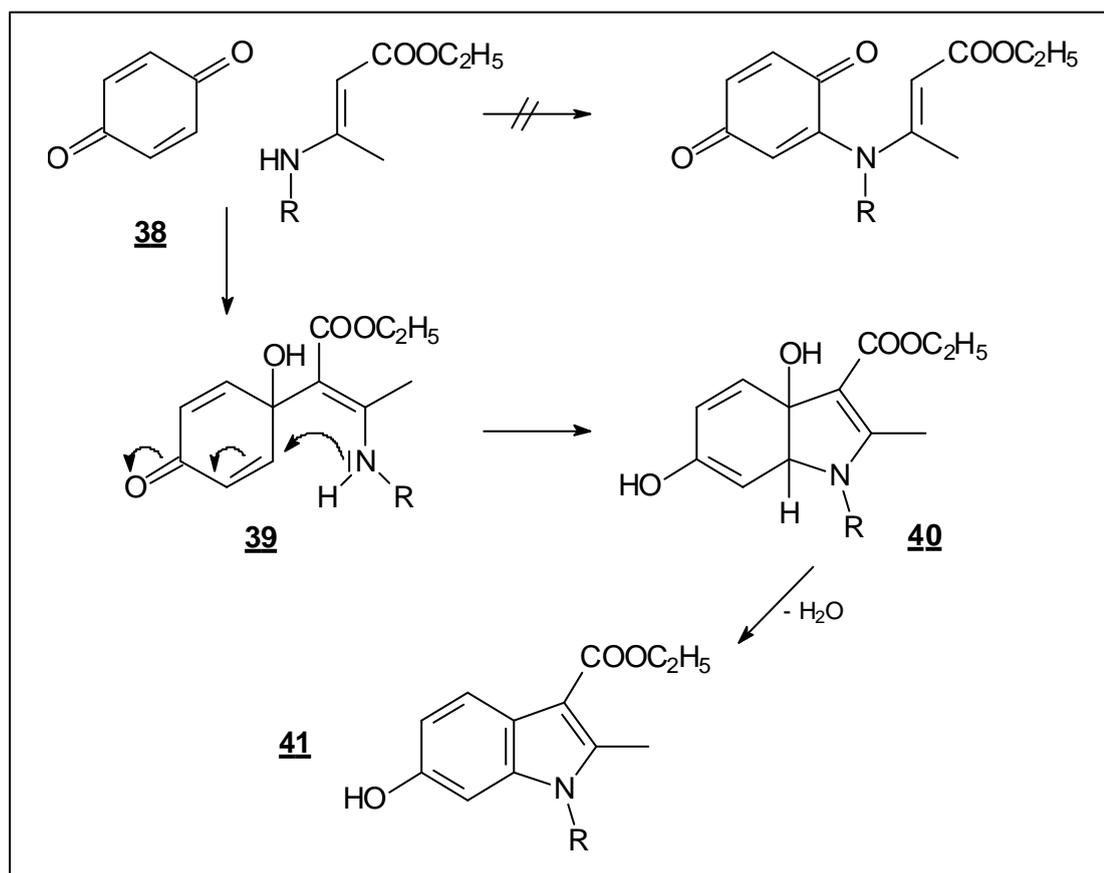
**Tabelle 3:** Daten des NOE-Differenzspektrums von Pyrrolochinoxalin **37**



**Abb. 8:** Vergleich 7H-Pyrrolo[3,2-f]chinoxalin **37** und 1H-Pyrrolo[2,3-f]chinoxalin **32e**

Voraussetzung für einen *Nuclear Overhauser Effect* ist, daß der räumliche Abstand des Kerns, in dessen Frequenz eingestrahlt wird, und der Kerne, die eine verstärkte Resonanz zeigen, klein ist<sup>57</sup>. Diese Bedingung ist aber nur bei einem Pyrrolochinoxalin der Struktur **37** und nicht bei der isomeren Verbindung **32e** erfüllt, so daß die Konstitution **37** als gesichert gelten kann (Abb. 8). Im Gegensatz dazu trat bei einem *NOE*-Experiment mit dem Pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin **32d** bei Sättigung des N-CH<sub>3</sub>-Signals keine Intensitätszunahme des Signals des aromatischen Protons auf, so daß auch diese Struktur bewiesen ist.

Die entstandene Verbindung **37** kann als pyrazinoanelliertes Derivat eines 6-Hydroxyindols aufgefaßt werden. Die Bildung von 6-Hydroxyindolen im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion wurde schon beschrieben (Schema 19)<sup>58,59</sup>.



**Schema 19:** Mechanismus der 6-Hydroxyindolbildung

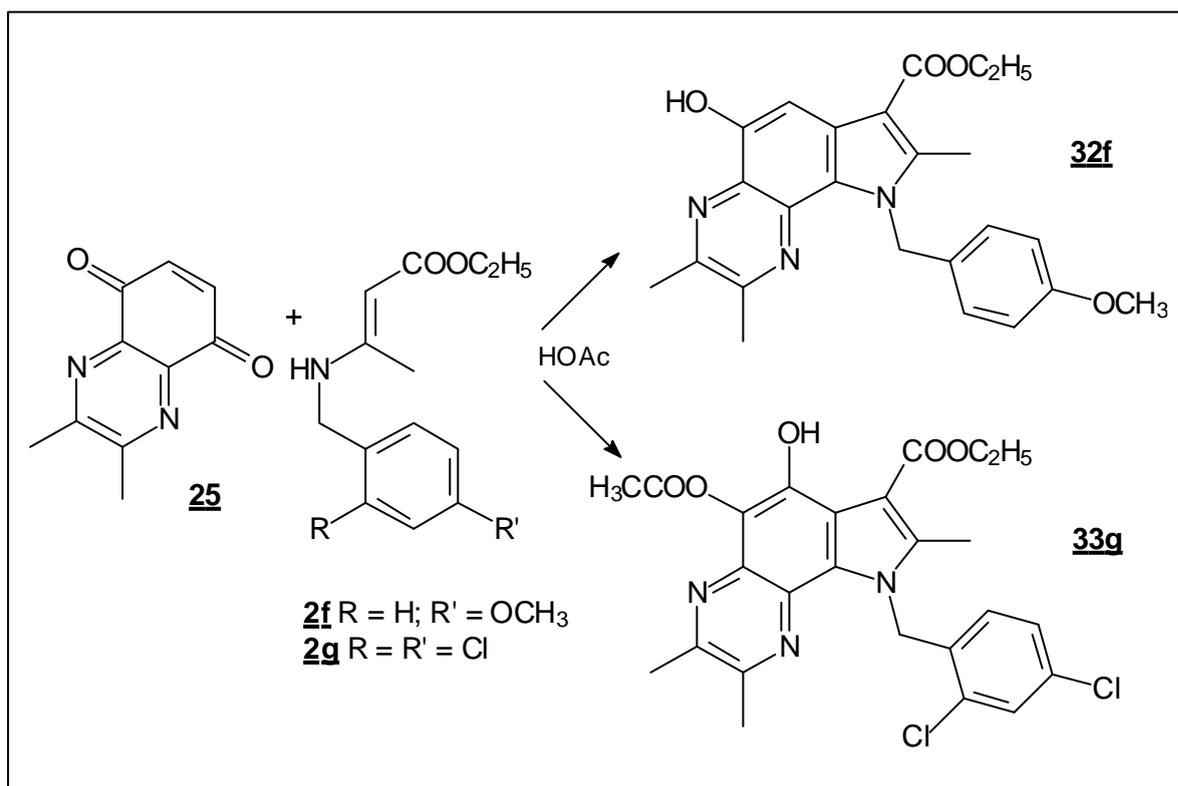
<sup>57</sup> M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1995**, 134

<sup>58</sup> V. I. Shvedov, E. K. Panisheva, T. F. Vlasova, A. N. Grinev, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1973**, *10*, 1354-1356; Engl. Trans.: *Chem. Heterocycl. Compd.* **1973**, 1225-1227

<sup>59</sup> U. Kuckländer, W. Hühnermann, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1979**, *312*, 515-526

Wie Untersuchungen<sup>60,61,62</sup> zeigten, verläuft die Reaktion nicht über eine primäre Anlagerung des Enamin-Stickstoffs an die Chinon-Doppelbindung, sondern es findet eine Addition des Enamin- $\beta$ -C-Atoms an den positivierten Carbonylkohlenstoff statt. Es folgt die Cyclisierung und Kondensation zum 6-Hydroxyindol **41**. Dabei treten innerhalb des Mechanismus keinerlei Oxidations-Reduktionsschritte auf. Generell konnten hierbei verschieden substituierte N-Arylindole erhalten werden, die entsprechenden N-Alkylderivate entstanden jedoch nicht. *Kuckländer et al.*<sup>62</sup> vermuteten als Ursache intramolekulare *charge-transfer*-Wechselwirkungen der Ringe der intermediär gebildeten Addukte **39**, die eine Cyclisierung begünstigen.

Aus diesem Grund wurden zwei unterschiedlich substituierte N-Benzylaminocrotonsäureester **2f** und **2g** mit 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** zur Reaktion gebracht. Der +M-Effekt der Methoxygruppe in **2f** sollte dabei die *ct*-Wechselwirkungen verstärken, während der stark elektronenziehende Einfluß der beiden Chlorsubstituenten bei **2g** diesen Effekt abschwächen würde.



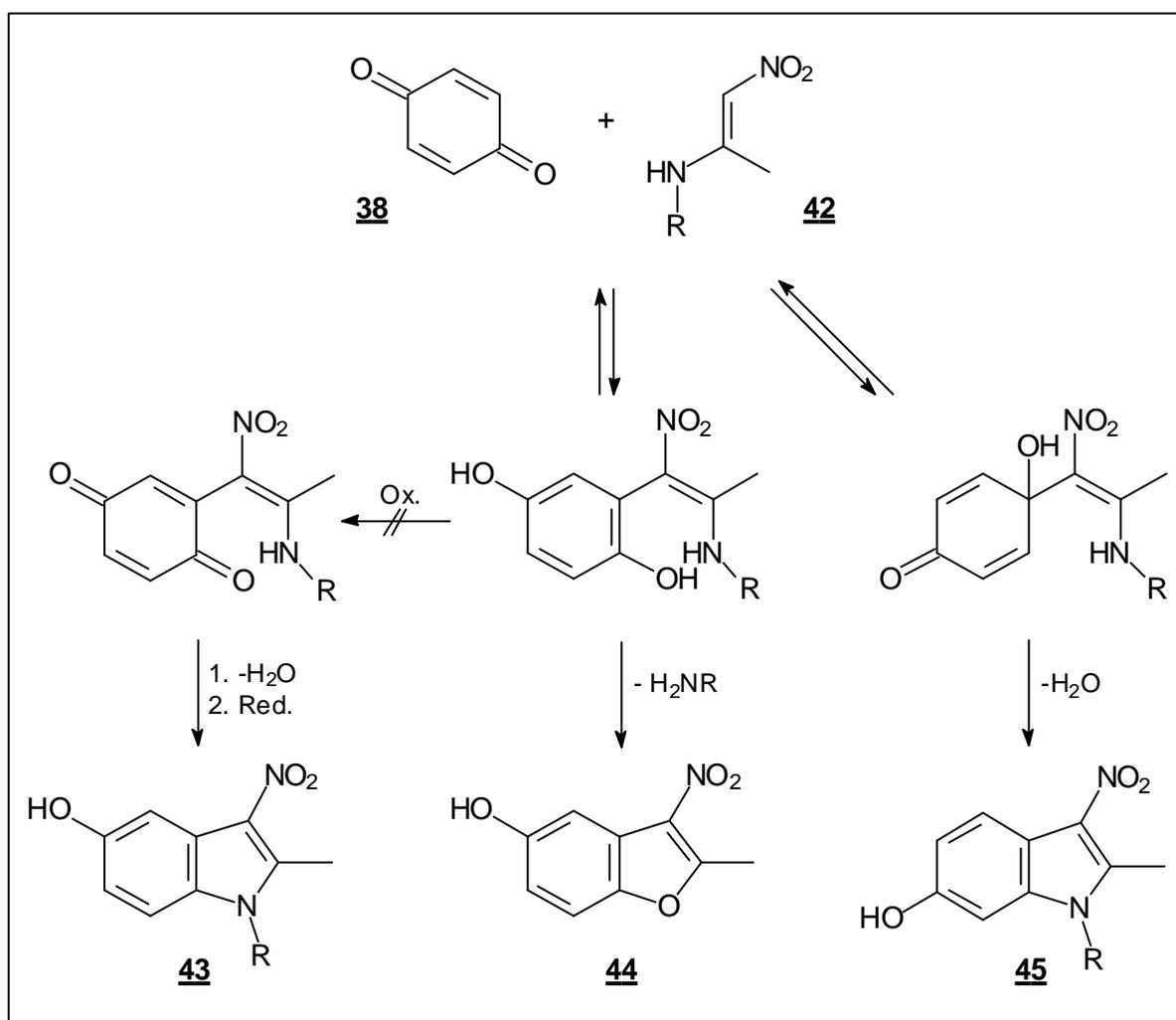
**Schema 20:** Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalinchinon **25** mit unterschiedlich substituierten N-Benzylaminocrotonsäureestern

<sup>60</sup> U. Kuckländer, P. Ulmer, K. Kuna, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 209-212

<sup>61</sup> U. Kuckländer, P. Ulmer, G. Zerta, *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 1493-1498

Bei den Umsetzungen konnten das 1*H*-Pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin **32f** bzw. das 5-Acetoxy-6-hydroxyderivat **33g** isoliert werden, die im Rahmen der „normalen“ *Nenitzescu*-Reaktion sein dürften (Schema 20). Auch dünnschichtchromatographisch waren keine weiteren Substanzen nachweisbar. Da die Ausbeuten mit 3 bzw. 8 % jedoch äußerst gering waren, kann die Bildung der 9*H*-[3,2-*f*]-anellierten Produkte nicht völlig ausgeschlossen werden.

*Lyubchanskaya et al.*<sup>63</sup> erhielten bei der Reaktion unterschiedlich substituierter  $\beta$ -Nitroenamine **42** mit 1,4-Benzochinon **38** Gemische aus 3-Nitro-5-hydroxybenzofuranen **44** und 3-Nitro-6-hydroxyindolen **45** (Schema 21).



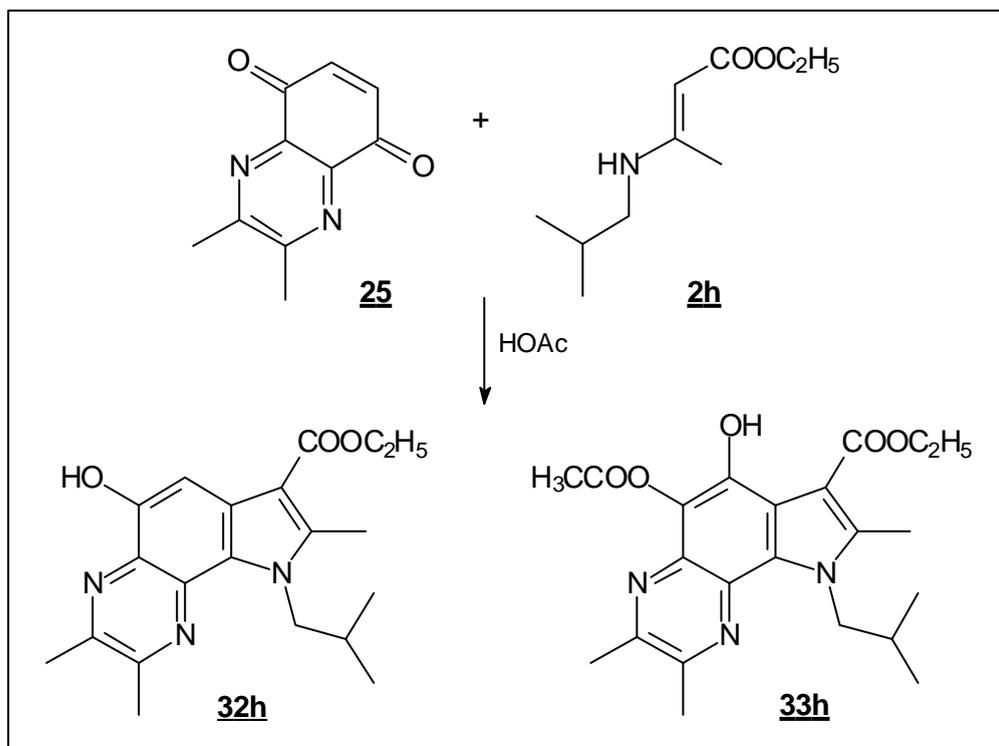
**Schema 21:** Reaktion von p-Benzochinon **38** mit  $\beta$ -Nitroenaminen **42**

<sup>62</sup> U. Kuckländer, U. Herweg-Wahl, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1991**, 3224, 7-10

<sup>63</sup> V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1992**, 1, 40-45; Engl. Trans.: *Chem. Heterocycl. Compd.* **199**, 34-39

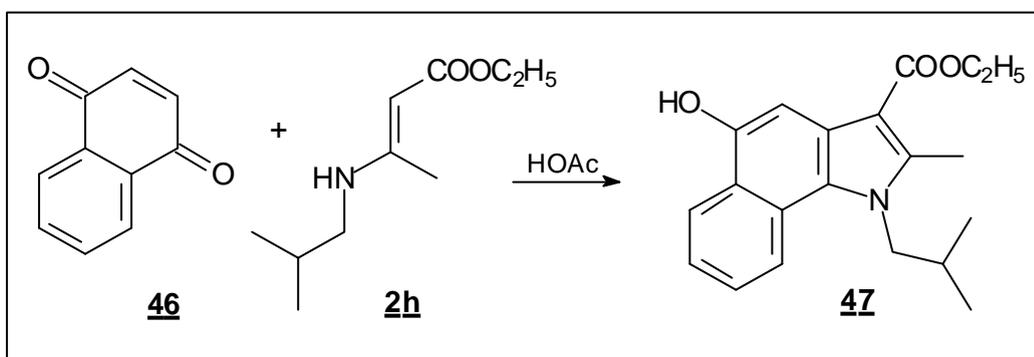
Sie führten die Bildung der 6-Hydroxyindole auf sterische Faktoren zurück, da eine Verschiebung des Verhältnisses Benzofuran zugunsten 6-Hydroxyindol mit zunehmender Größe der Amin-Substituenten auftrat. Allerdings beobachteten auch sie eine starke Zunahme der Ausbeute an 6-Hydroxyindol beim Wechsel von N-alkyl- zu N-arylsubstituierten Enaminen. Die Tatsache, daß Benzofurane **44** anstelle von 5-Hydroxyindolen **43** entstanden, wurde mit dem stark elektronenziehenden Effekt der Nitrogruppe erklärt<sup>63</sup>, der den nötigen Oxidationsschritt innerhalb des bekannten Mechanismus<sup>51</sup> verhindern soll.

Um den Einfluß sterischer Faktoren im Bezug auf die Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalinchinon **25** mit Aminocrotonsäureestern zu untersuchen, wurde der N-Isobutylaminocrotonsäureethylester **2h** eingesetzt. Die verzweigte Alkylkette dürfte sterisch ähnlich anspruchsvoll wie der Benzylrest sein. *Charge-transfer*-Wechselwirkungen sind hier ausgeschlossen, da kein  $\pi$ -Elektronensystem vorliegt. Auch hier konnten keine 6-Hydroxyindolderivate isoliert werden. Vielmehr bildete sich ein Gemisch aus der 5-Hydroxyverbindung **32h** und der acetylierten Substanz **33h** (Schema 22). Dabei konnte **32h** nur im Rohprodukt nachgewiesen werden; das 5-Acetoxy-6-hydroxy-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin **33h** wurde säulenchromatographisch in einer Ausbeute von 24 % isoliert.



**Schema 22:** Umsetzung von 2,3-Dimethylchinoxalinchinon **25** mit Ethyl-3-isopropylaminocrotonat **2h**

Da keine Literaturdaten über einen Gebrauch dieses Enamins in der *Nenitzescu*-Reaktion bekannt sind, wurde zum Vergleich auch 1,4-Naphthochinon **46** umgesetzt. Hier entstand Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1*H*-benzo[*g*]indol-3-carboxylat **47** als einziges Produkt (Schema 23). Daß es sich bei **47** um ein 6-Hydroxyindolderivat handeln könnte, wurde sicher ausgeschlossen: im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz in Pyridin- $d_5$  erscheint das Singulett des H-4 bei einem  $\delta$ -Wert von 8,48 ppm. Diese Tieffeldverschiebung ist nur durch eine zusätzliche Abschirmung des Protons durch die Carboxylgruppe erklärbar und ist vereinbar mit literaturbekannten spektroskopischen Daten für das entsprechende N-Methylderivat<sup>14,64</sup>.



**Schema 23:** Umsetzung von Naphthochinon **46** mit Ethyl-3-isopropylaminocrotonat **2h**

Somit läßt sich sagen, daß die Bildung von 6-Hydroxyindolderivaten im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion nicht auf den Einfluß sterisch anspruchsvoller Stickstoffsubstituenten des Enamins zurückzuführen sein dürfte. *Charge-transfer*-Wechselwirkungen durch Arylsubstituenten des Enaminstickstoffs, die eine Cyclisierung zu 6-Hydroxyindolen begünstigen, können dagegen nicht ausgeschlossen werden.

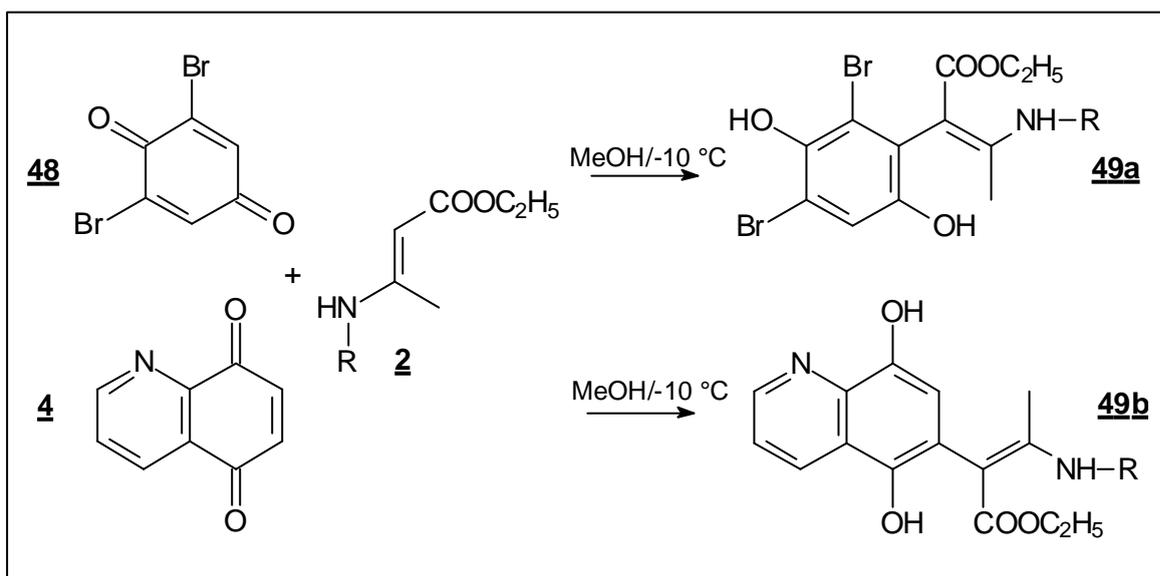
### 2.2.3 Schrittweise Synthese von $N_9$ -substituierten Pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalinen

Die Synthese eines  $N_9$ -benzylsubstituierten 5-Hydroxypyrrolo[2,3-*f*]chinoxalins war auf dem vorher beschriebenen Wege nicht möglich. Es wurden lediglich das [3,2-*f*]-anellierte Produkt **37** und das 5-Acetoxy-6-hydroxypyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin **33e** isoliert (vgl. Abb. 6, S. 24 und Schema 18, S. 23). Auch die  $N_9$ -arylsubstituierten

<sup>64</sup> A. N. Grinev, N. K. Kul'bovskaya, A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1955**, 25, 1355; Engl.

Derivate waren durch *Nenitzescu*-Reaktion in Eisessig nicht darstellbar. Bei der Aufarbeitung trat Zersetzung der Substanzen ein, so daß keinerlei Produkte erhalten werden konnten. Deshalb sollte versucht werden, diese Substanzen schrittweise über die bekannten Zwischenstufen (vgl. Schema 14, S. 19)<sup>51</sup> darzustellen.

*Lyubchanskaya et al.*<sup>65</sup> erhielten bei Umsetzung von 2,6-Dibrombenzochinon **48** mit Aminocrotonsäureestern **2** die entsprechenden Hydrochinonaddukte **49a**. Auch *Honl*<sup>15</sup> konnte durch Reaktion von Chinolin-5,8-dion **4** mit Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a** in Methanol ein Additionsprodukt **49b** isolieren (Schema 24). Eiskühlung, die die entstehende Reaktionswärme abführt, und ein Überschuß an Enaminon verhindern die Oxidation zum Chinonaddukt, so daß die Reaktion auf der Stufe der Hydrochinonaddukte abbricht.

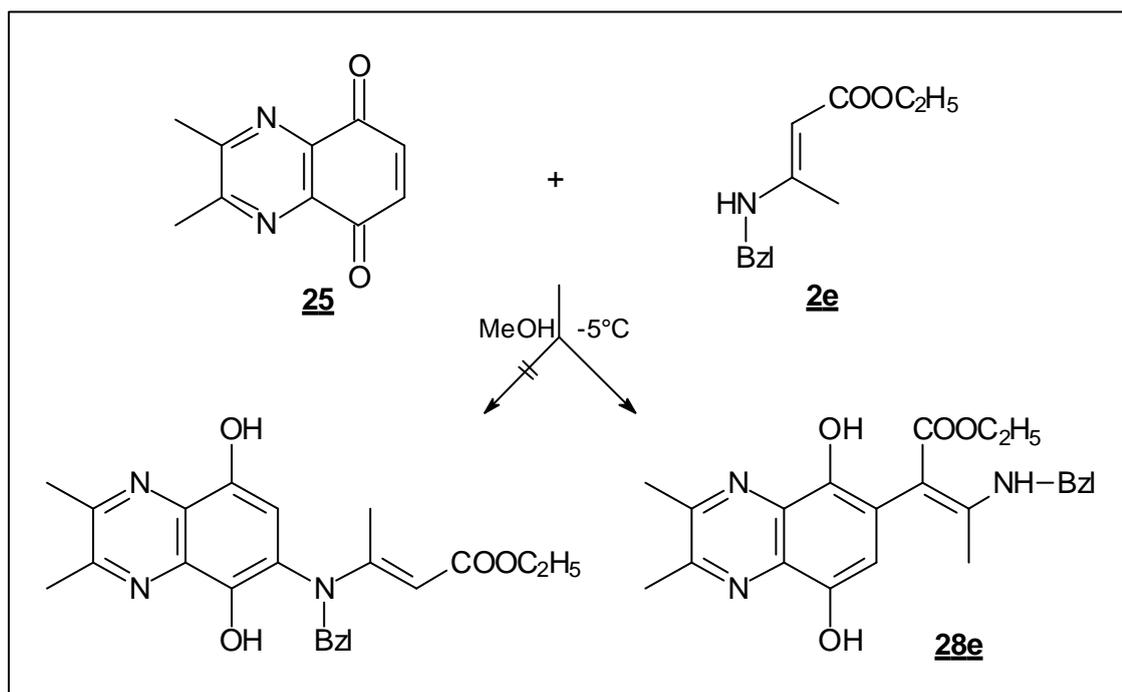


**Schema 24:** Synthese von Hydrochinonaddukten **49a** und **49b**

Diese Erfahrungen ließen vermuten, daß auf diesem Wege auch die entsprechenden Hydrochinonaddukte des 2,3-Dimethylchinoxalinchinons zugänglich wären. Deshalb wurde das Chinon **25** mit N-Benzylaminocrotonsäureethylester **2e** in Methanol zur Reaktion gebracht. Nach kurzer Zeit fiel ein gelber Niederschlag aus, der isoliert und spektroskopisch untersucht wurde.

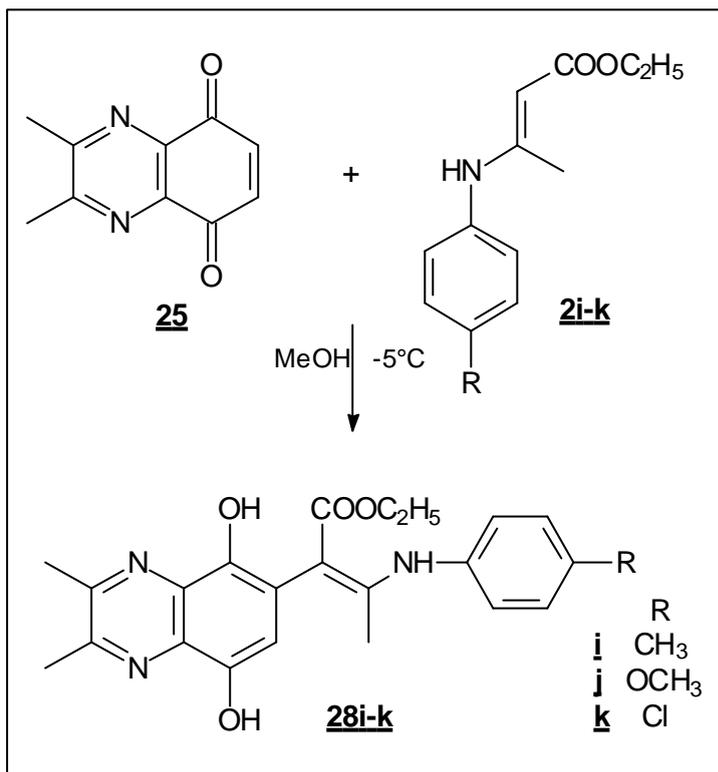
Trans.: *J. Gen. Chem.* **1955**, 25, 1301-1303  
<sup>65</sup> V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Khim. Farm. Zh.* **1992**, 26, 55-57; Engl. Trans.: *Chem. Pharm. J.* **1992**, 6, 523-525

Das Massenspektrum weist mit einem Molekülion von  $m/z = 407$  ein Additionsprodukt aus. Grundsätzlich wäre eine Addition des Enamins an das Chinon über den Angriff des Aminstickstoffs möglich. Die verringerte Nucleophilie des Stickstoffs durch das Push-Pull-System des Enamins macht allerdings einen Angriff des  $\beta$ -C-Atoms im Sinne einer Michael-Addition wahrscheinlicher (Schema 25). Die spektroskopischen Daten bestätigen das Vorliegen des Ethyl-2-(5,8-dihydroxy-2,3-dimethylchinoxalin-6-yl)-3-benzylaminocrotonats **28e**.



**Schema 25:** Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2e**

Auch mit den drei unterschiedlich substituierten N-Arylaminocrotonsäureethylestern **2i-k** entstanden die entsprechenden Hydrochinonaddukte **28i-k** (Schema 26). Dabei war eine Abhängigkeit der Ausbeute von dem Einfluß des *p*-Substituenten am Phenylring feststellbar (Tabelle 4). Während der *+M*-Effekt der Methoxygruppe bei **2j** eine leichte Ausbeuteverbesserung zur Folge hatte, nahm diese unter dem elektronenziehenden Einfluß des Chloratoms bei **2k** ab; **28k** konnte überdies nicht wie die anderen Hydrochinonaddukte bei tiefen Temperaturen, sondern nur durch Reaktion bei Raumtemperatur gewonnen werden, was auf eine verminderte Reaktivität des *p*-chlorphenylsubstituierten Enamins hinweist.

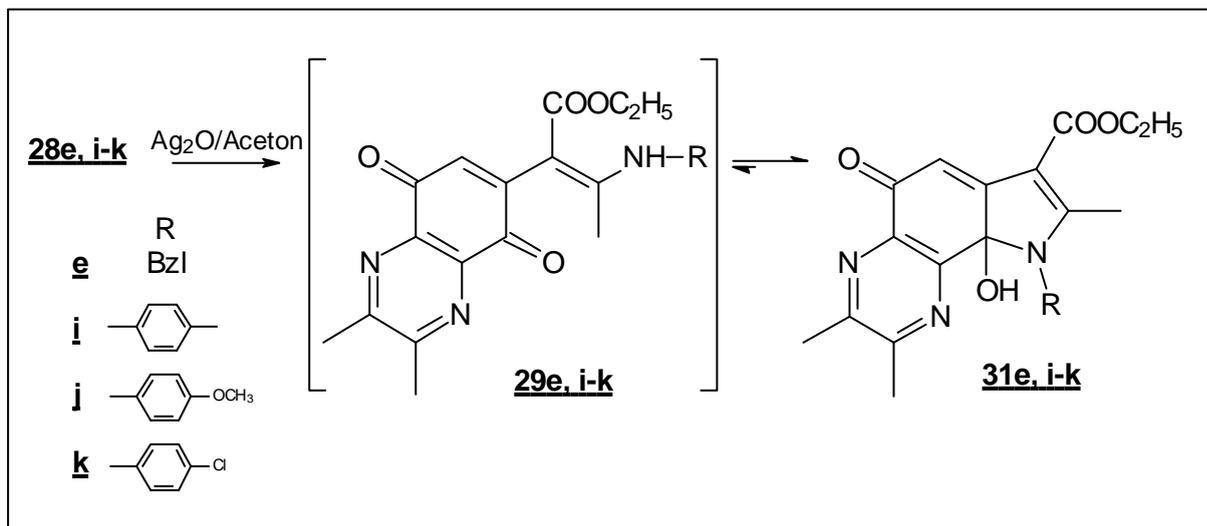


<b>2</b>	R	<b>28</b>	Ausbeute [%]
<b>i</b>	CH <sub>3</sub>	<b>i</b>	50
<b>j</b>	OCH <sub>3</sub>	<b>j</b>	53
<b>k</b>	Cl	<b>k</b>	44

**Tabelle 4:** Abhängigkeit der Ausbeute vom Substituenten-einfluß

**Schema 26:** Synthese der Hydrochinonaddukte **28i-k**

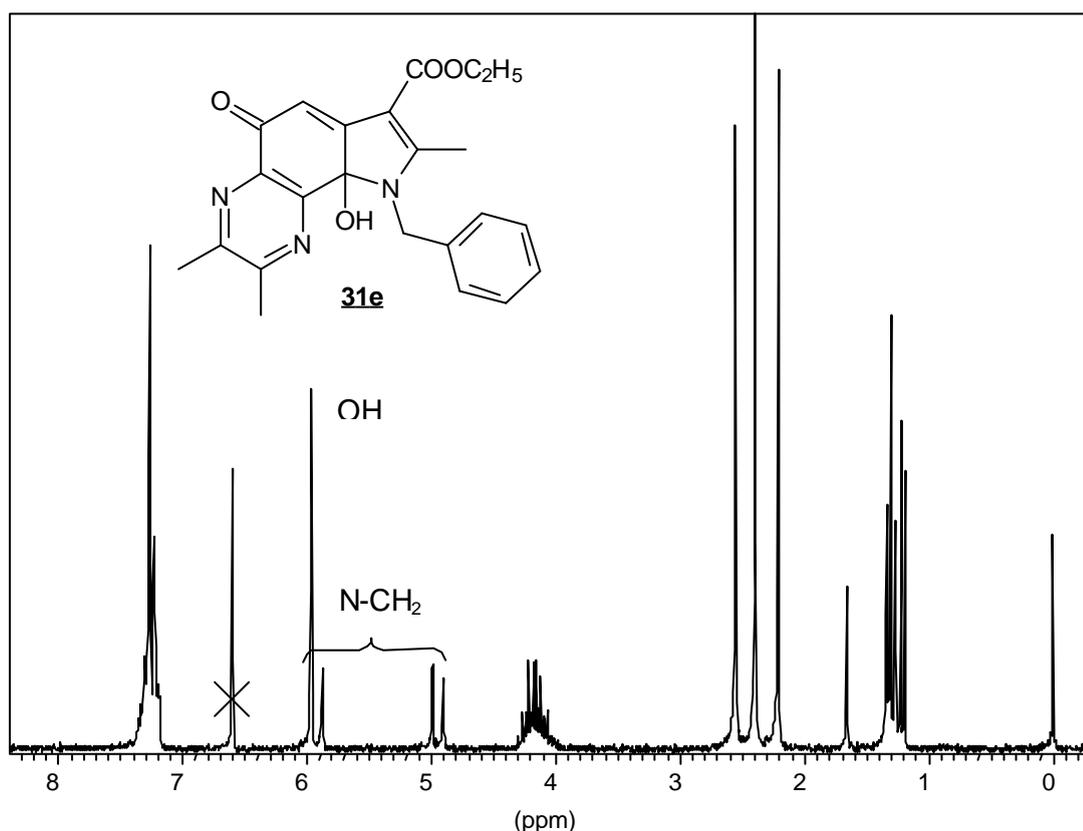
Die erhaltenen Hydrochinonaddukte sind oxidationsempfindlich (Schema 27).



**Schema 27:** Oxidation der Hydrochinonaddukte **28e, i-k**

Schon beim Erhitzen in Methanol unter Luftsauerstoff können dünnschichtchromatographisch orangegefärbte Produkte nachgewiesen werden. Beim

Rühren der Substanzen mit Silber-(I)-oxid in Aceton verläuft die Oxidation rasch und nahezu quantitativ. Allerdings konnten die Chinonaddukte **29** nicht isoliert werden, vielmehr erfolgt sofort der Ringschluß zum Carbinolamin **31e, ik**. Das Gleichgewicht der Tautomeren **29e** und **31e** liegt dabei vollständig auf der Seite der Carbinolaminform **31e**. Selbst nach langem Stehen im unpolaren Lösungsmittel Chloroform, das die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken begünstigt, konnte das ringoffene Chinonaddukt **29e**  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht nachgewiesen werden (Abb. 9).

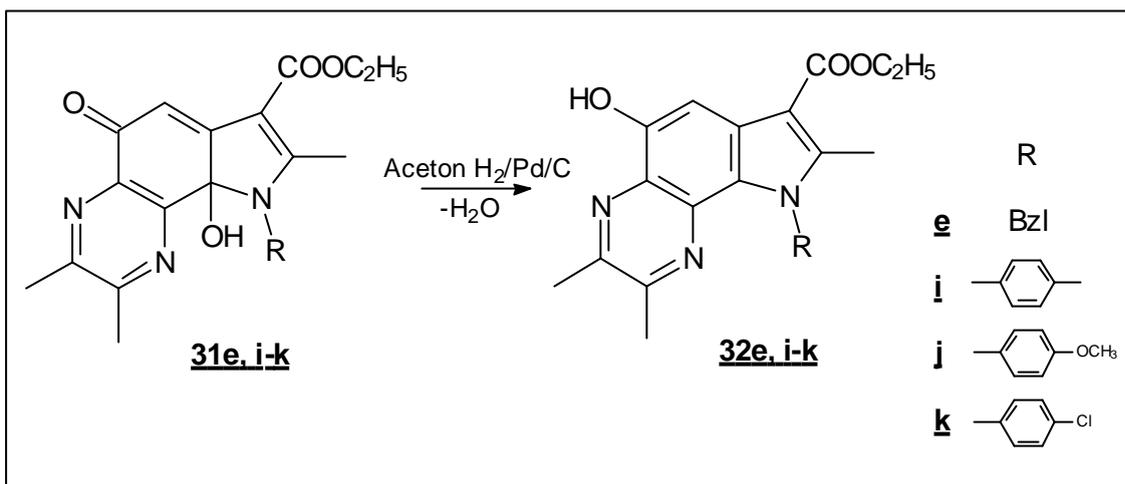


**Ab. 9:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **31e** (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ , inkl. Lösungsmittel Isopropanol)

Bei Vorliegen der Struktur **29e** sollte das Signal der Methylenprotonen des Benzylrestes durch Resonanz mit dem Aminproton zu einem Dublett mit einer relativ kleinen Kopplungskonstante für vicinale Protonen aufgespalten werden, wie es schon bei dem Hydrochinonaddukt **28e** zu beobachten war. Statt dessen finden sich zwei klar getrennte Dubletts bei 5,92 ppm und 4,94 ppm, die jeweils eine geminale Kopplungskonstante von über 17 Hz aufweisen. Dies ist mit der durch die voluminöse Hydroxygruppe eingeschränkten freien Drehbarkeit des Benzylsubstituenten bei **31e**

erklärbar. Dadurch sind die beiden Methylenprotonen nicht mehr äquivalent und treten in Resonanz miteinander.

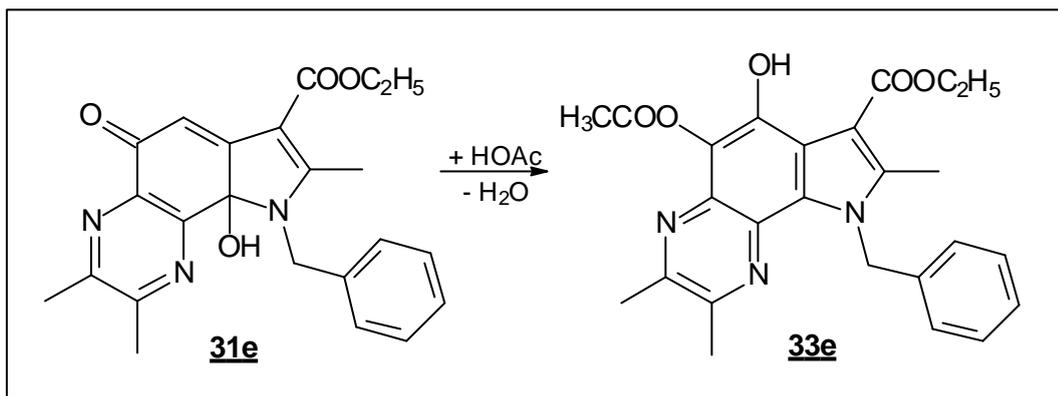
Die Carbinolamine **31e, i-k** wurden anschließend durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden Ethyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin-7-carboxylate **32e, i-k** überführt (Schema 28).



**Schema 28:** reduzierende Dehydrierung der Carbinolamine **31e, i-k**

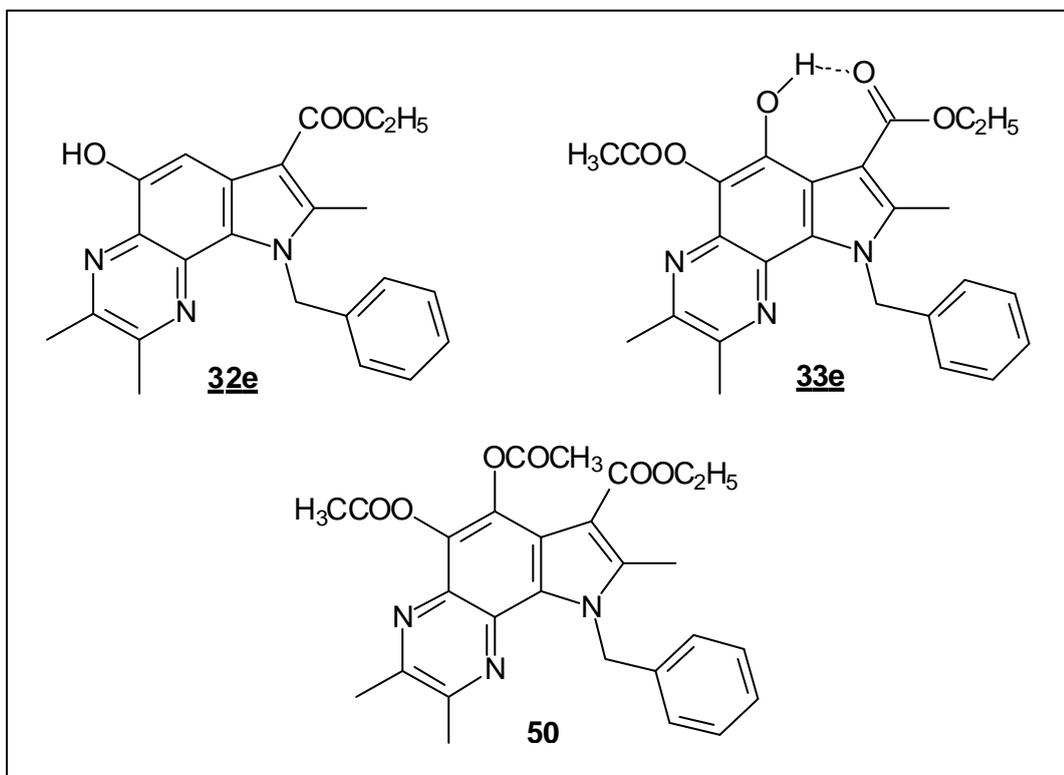
#### 2.2.4 Untersuchungen zur Bildung und Struktur der acetoxylierten Pyrrolo-[2,3-*f*]chinoxaline des Typs **33**

Um zu untersuchen, ob die bei der Reaktion von Dimethylchinoxalinchinon **25** mit Aminocrotonsäureestern **2d-g** teilweise anfallenden acetoxylierten Produkte **33** tatsächlich durch einen nukleophilen Angriff des Lösungsmittels auf die intermediär auftretenden Carbinolamine entstehen (vgl. Schema 17, S. 22), wurde beispielhaft das Verhalten von **31e** unter den Bedingungen der *Nenitzescu*-Reaktion in Eisessig untersucht. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur konnte ein weißer Niederschlag isoliert und als 5-Acetoxy-6-hydroxypyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin **33e** identifiziert werden (Schema 29). Das Fehlen eines Reduktionsmittels verhindert die 5-Hydroxyindolbildung und begünstigt die Addition der Acetoxygruppe.



**Schema 29:** Reaktion des Carbinolamins **31e** in Eisessig

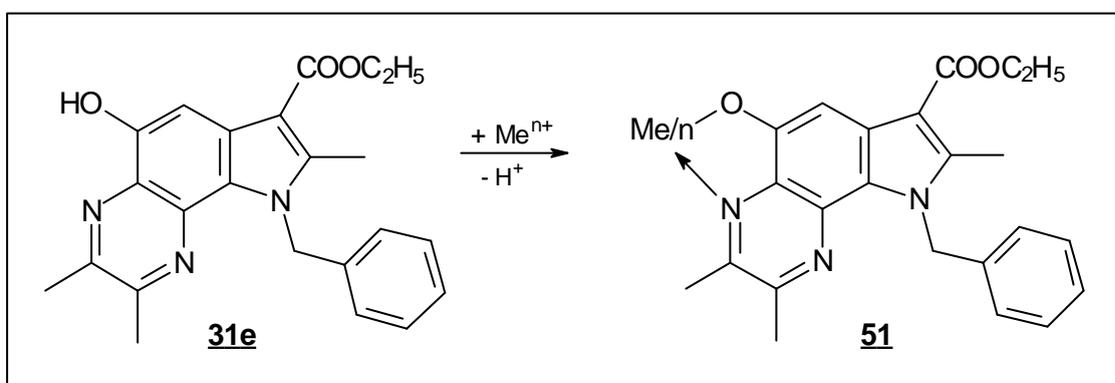
Die Stellung der Acetoxygruppe, die Aufschluß über die vermutete Acylwanderung innerhalb des Mechanismus gibt, wurde zunächst IR-spektroskopisch untersucht: die Bande der Carbonylfunktion des 6hydroxylierten Produktes **33e** ist gegenüber der 5-Hydroxyverbindung **32e** um  $33\text{ cm}^{-1}$  zu kleineren Wellenzahlen verschoben. Die zum Vergleich dargestellte, diacetoxylierte Substanz **50** (Abb. 10) zeigt diese Verschiebung aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Wasserstoffbrückenbildung nicht. Hier liegt die Valenzschwingung der Esterfunktion bei  $1708\text{ cm}^{-1}$ .



**Abb. 10:** Vergleich der Substanzen **32e**, **33e** und **50**

Die Lage der OH-Valenzschwingung von **33e** bei  $3410\text{ cm}^{-1}$  gibt allerdings keinen eindeutigen Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Wasserstoffbrücke der OH-Gruppe mit der Estercarbonylfunktion.

Einen klaren Beweis für die Stellung der Acetoxygruppe im Molekül können komplexometrische UV-Untersuchungen liefern: Verbindung **32e** sollte aufgrund des Vorliegens einer 8-Hydroxychinolin-Partialstruktur in der Lage sein, mit mehrwertigen Kationen Chelatkomplexe der allgemeinen Struktur **51** (Schema 30) zu bilden, das 5-Acetoxy-6-hydroxyderivat **33e** dagegen nicht. Chelatkomplexe dieser Struktur sind für 8-Hydroxychinolin und seine Derivate mit vielen Metallen bekannt<sup>66</sup>, unter anderem auch mit Kupfer-(II)-Ionen<sup>67</sup>.

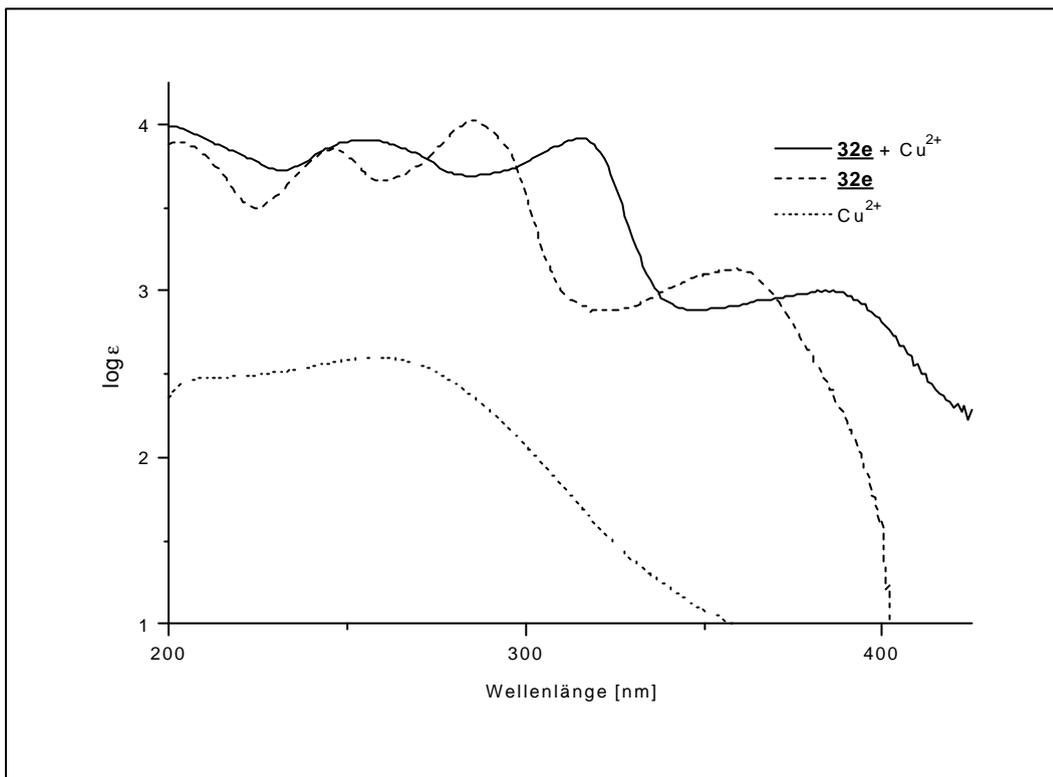


**Schema 30:** Chelatkomplexbildung des Pyrrolo[2,3-f]chinoxalins **32e**

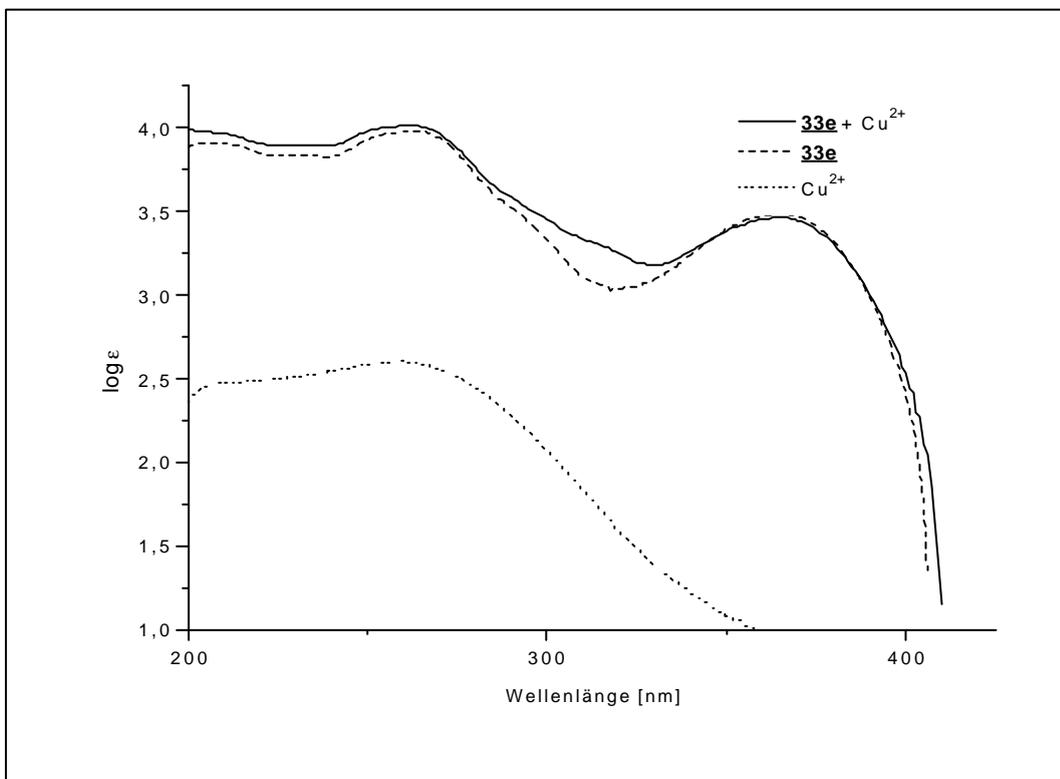
Das Pyrrolochinoxalin **31e** wurde zunächst UV/VIS-photometrisch in einer Konzentration von  $10^{-4}$  mol/l in Methanol vermessen. Dabei traten drei Absorptionsmaxima bei 247, 285 und 359 nm auf. Bei Wellenlängen über 400 nm ist keine Absorption mehr feststellbar. Eine  $2 \times 10^{-3}$ -molare Kupfer-(II)-sulfatlösung in Methanol zeigt ein Absorptionsmaximum bei 258 nm, bei centimolaren Konzentrationen ist zusätzlich eine Absorption im VIS-Bereich über 600 nm feststellbar. Der Bereich konnte für die komplexometrischen Untersuchungen jedoch nicht ausgewertet werden, da die Pyrrolochinoxaline in diesen Konzentrationen in Methanol nicht mehr löslich sind. Der Bereich von 350 nm bis 600 nm zeigt keine Absorption.

<sup>66</sup> F. Umland, *Z. Anal. Chem.* **1962**, 190, 186-208

<sup>67</sup> H. Irving, H. S. Rossotti, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2910-2918



**Abb. 11:** UV-Spektrum einer Lösung von **32e** in Methanol vor und nach Zugabe eines Überschusses an  $\text{Cu}^{2+}$ -Ionen



**Abb. 12 :** UV-Spektrum einer Lösung von **33e** in Methanol vor und nach Zugabe eines Überschusses an  $\text{Cu}^{2+}$ -Ionen

Nach Zugabe der Kupfer-(II)-sulfatlösung im vierfach molarem Überschuß zur Lösung des Pyrrolochinoxalins zeigt sich durch Ausbildung des Chelatkomplexes eine deutliche bathochrome Verschiebung der beiden langwelligen Absorptionsmaxima des Pyrrolochinoxalins **32e** auf 316 nm bzw. 386 nm (Abb. 11). Verbindung **33e** zeigt diese Verschiebungen nicht: in reinem Methanol können bei einer Konzentration von  $10^{-4}$  mol/l zwei Maxima bei 261 nm bzw. 365 nm beobachtet werden. Nach Zugabe der Kupfersulfatlösung verändern sie ihre Lage nicht (Abb. 12).

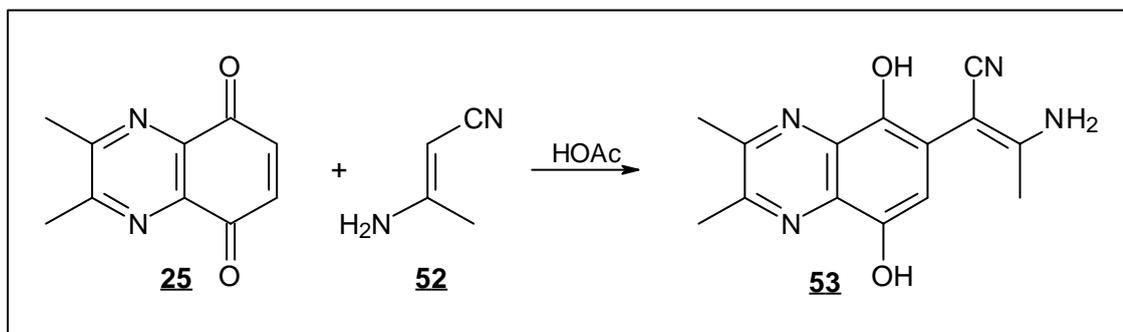
Somit kann die Struktur der Verbindung **33e** und ihre Bildung über einen nukleophilen Angriff des Lösungsmittels Eisessig an C-4 des intermediär gebildeten Iminiumions mit anschließender Acylwanderung als gesichert gelten.

## 2.3 Umsetzung mit weiteren $\beta$ -Ketoenaminen

Um die Variationsbreite der *Nenitzescu*-Reaktion mit 2,3-Dimethylchinoxalinchinon als Edukt zu untersuchen, wurden weitere  $\beta$ -Ketoenamine mit diesem Chinon zur Reaktion gebracht. Dabei wurde die Reaktivität der Enamin-Komponente variiert.

### 2.3.1 Umsetzung mit 3-Aminocrotonsäurenitril

Bei der Umsetzung mit dem durch die Cyanogruppe weniger reaktiven 3-Aminocrotonsäurenitril **52** konnten auch nach längerem Rühren in Eisessig bei Raumtemperatur nur geringe Mengen eines beigefarbenen Niederschlags isoliert werden. Wie die spektroskopischen Untersuchungen zeigten, handelte es sich hierbei um das Hydrochinonaddukt **53** der beiden Reaktanden (Schema 31).



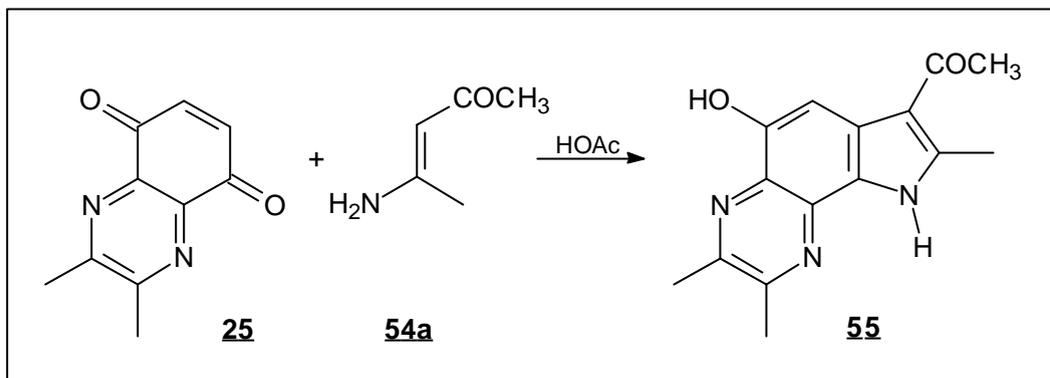
**Schema 31:** Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalinchinon **25** mit 3-Aminocrotonsäurenitril **52**

Offensichtlich erhöht die Nitrilfunktion das Redoxpotential des entstehenden Produktes, so daß überschüssiges 2,3-Dimethylchinoxalinchinon nicht mehr in der Lage ist, das Addukt zu oxidieren. Auch Erhitzen in Methanol unter Luftsauerstoff ließ keine Veränderung der Substanz erkennen (vgl. S. 33). Dünnschichtchromatographisch konnte bei der Oxidation des Hydrochinonadduktes mit Silber(I)-oxid ein orangegefärbtes Produkt nachgewiesen werden, was auf die Bildung des entsprechenden Carbinolamins hindeutet.

Da die Reaktion nur eine Ausbeute von ca. 10 % des Hydrochinonadduktes lieferte, wurde von weiteren Umsetzungen mit diesem Enamin abgesehen.

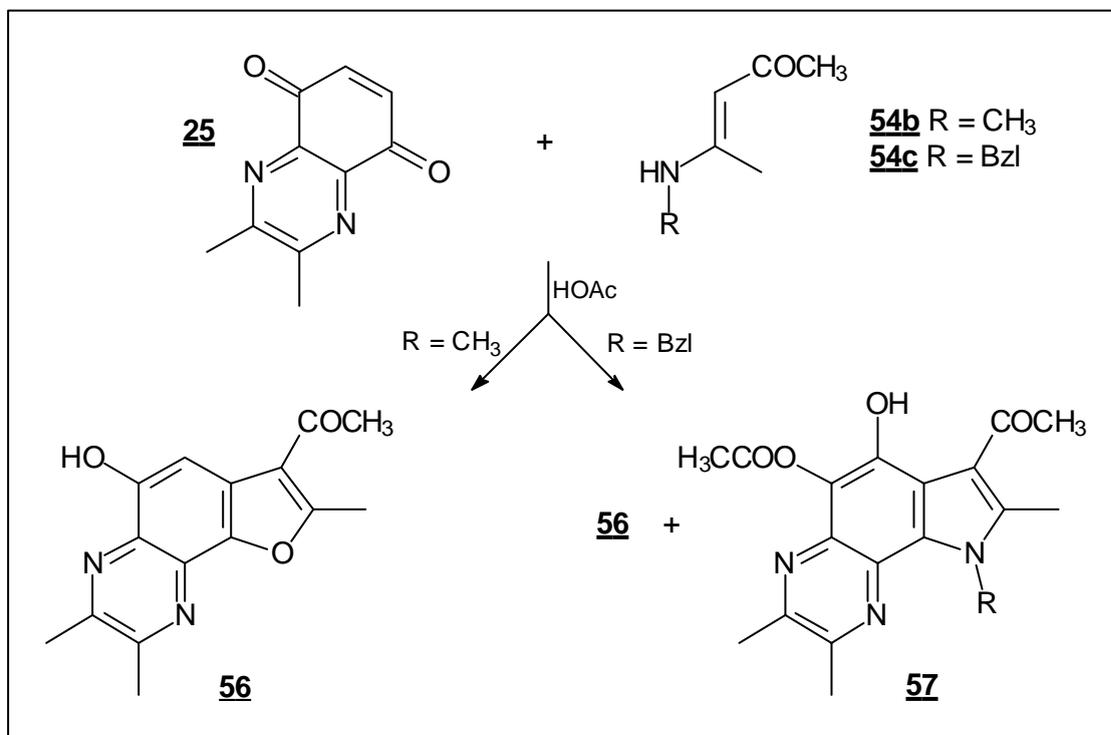
### 2.3.2 Umsetzung mit 3-Aminopent-2-en-1-onen

Bei der Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit 3-Aminopent-2-en-1-on **54a** in Eisessig entsteht analog der Umsetzung mit den N-unsubstituierten Aminocrotonaten **2a-c** ein 5-Hydroxypyrrolo[2,3-f]chinoxalin der Struktur **55** (Schema 32).



**Schema 32:** Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit 3-Aminopent-2-en-1-on **54a**

Die Alkylsubstitution des Enamin-Stickstoffs bei **54b** bzw. **54c** führt zur Bildung von Furochinoxalin-Derivaten **56** (Schema 33; zum Mechanismus vgl. Schema 21, S. 28).



**Schema 33:** Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit 3-Alkylaminopent-2-en-1-onen **54b, c**

Im Falle des N-Benzylaminpentenons **54c** war im Rohprodukt zusätzlich das 5-Acetoxy-6-hydroxypyrrolo[2,3-f]chinoxalin **57** nachweisbar.

Die Bildung von Benzofuran-Derivaten beobachteten schon *Grinev* und Mitarbeiter<sup>68,69</sup> bei der Umsetzung von Benzo- und Naphthochinonen mit unterschiedlich substituierten Aminopentenonen. Sie führen die Tatsache, daß bei den Reaktionen entweder Indol- oder Benzofuranderivate gebildet wurden, in erster Linie auf die Natur der Chinonkomponente zurück. Trug das Chinon elektronenziehende Substituenten wie z.B. Chloratome, so resultierten Benzofurane, bei elektronenschiebenden Methylsubstituenten entstanden Indolderivate<sup>68</sup>. Bei unsubstituierten Benzochinonen und Naphthochinon soll der Einfluß des Stickstoffsubstituenten am Pentenon entscheidend sein. Enaminone, die sich von stark basischen Aminen ableiten, bildeten ausschließlich Benzofuranderivate, N-arylsubstituierte Enaminone dagegen Indolderivate. Enamine, die mit Aminen mittlerer Basizität hergestellt wurden, lieferten Gemische aus beiden<sup>69</sup>.

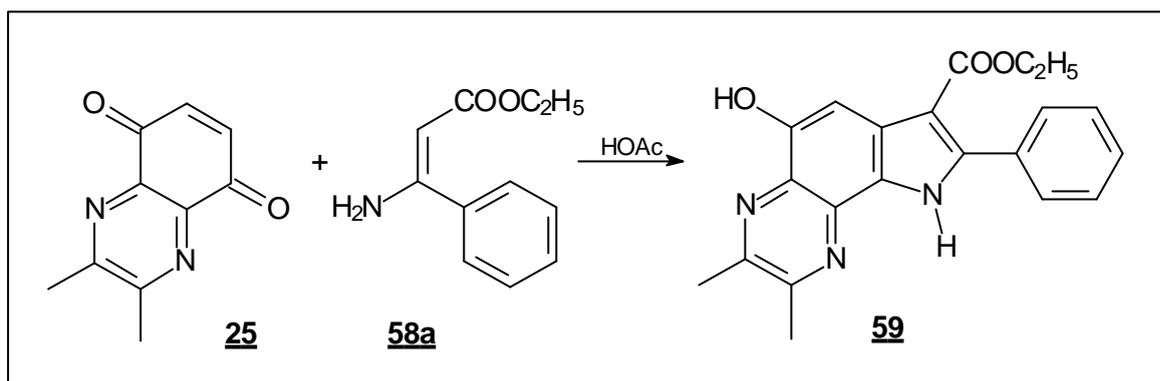
Dies läßt sich jedoch nicht verallgemeinern. Der stark elektronenziehende Effekt der beiden Stickstoffatome bei 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** sowie die starke Basizität der zur Synthese der Aminopentenone eingesetzten Amine sollten hiernach die ausschließliche Bildung von Benzofuranderivaten zur Folge haben. Der Nachweis des 5-Hydroxypyrrolo[2,3-f]chinoxalins **55** wie auch des 5-Acetoxy-6-hydroxypyrrolo[2,3-f]chinoxalins **57** widerlegt diese Theorie und macht deutlich, daß die Bildungsmechanismen komplexerer Natur sein müssen als von *Grinev* angenommen.

### 2.3.3 Umsetzung mit 3-Aminozimtsäureestern

Auch die Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit dem Ethylester der 3-Aminozimtsäure **58a** liefert das entsprechende 5-Hydroxypyrrolo[2,3-f]chinoxalin **59** (Schema 34). Dabei ist trotz des elektronenziehenden Effektes des 3-Phenylsubstituenten des Enaminons keine Abnahme der Reaktivität zu verzeichnen. Das Produkt kann nach kurzer Reaktionszeit in 50 %iger Ausbeute isoliert werden.

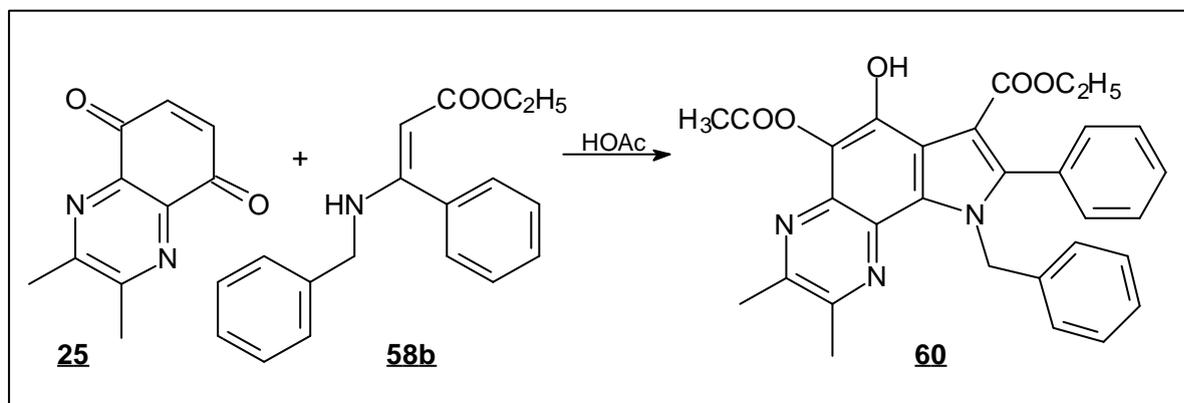
<sup>68</sup> A. N. Grinev, V. L. Florent'ev, V. I. Shvedov, A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 2133-2315; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem. USSR* **1960**, *30*, 2291-2295

<sup>69</sup> A. N. Grinev, V. I. Shvedov, I. P. Sugrobova, *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, *31*, 2298-2303; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem. USSR* **1961**, *31*, 2140-2145



**Schema 34:** Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit Ethyl-3-aminocinnamat **58a**

Bei Einsatz des N-Benzylaminocinnamats **58b** entsteht das 5-Acetoxy-6-hydroxyderivat **60** (Schema 35). Dies zeigt ebenfalls Übereinstimmung mit der Verwendung der entsprechenden Crotonsäureverbindung **2e**. Hier könnte allerdings der nukleophile Angriff des Lösungsmittels Eisessig durch den  $-I$ -Effekt des Phenylringes schon auf der Stufe des Carbinolamins begünstigt worden sein (vgl. Schema 17, S. 22).



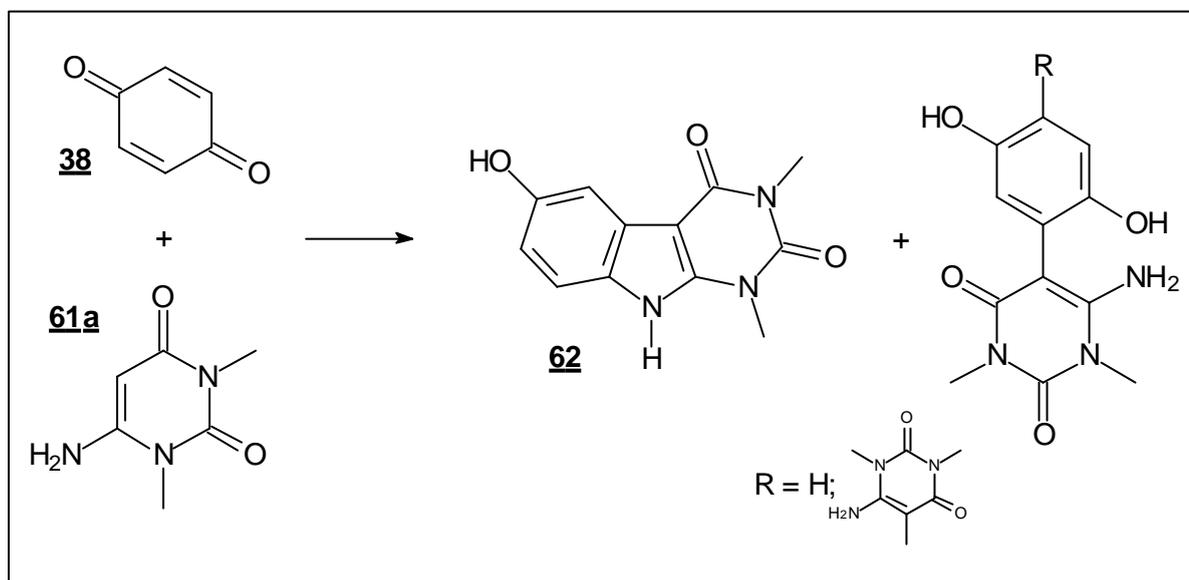
**Schema 35:** Synthese des Ethyl-5-acetoxy-6-hydroxy-2,3-dimethyl-8-phenyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylats **60**

## 2.4 Umsetzung mit cyclischen $\beta$ -Ketoenaminen

Die Umsetzung von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion mit cyclischen  $\beta$ -Ketoenaminen sollte die Bildung tetracyclischer Ringsysteme zur Folge haben, die ebenfalls zytotoxisches Potential aufweisen könnten.

### 2.4.1 Umsetzung mit 6-Amino-1,3-dimethyluracilen

Bernier und Henichart<sup>70</sup> erhielten bei der Reaktion von p-Benzochinon **38** mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **61a** neben den Mono- und Bishydrochinonaddukten auch ein Pyrimidoindolderivat **62** (Schema 36).



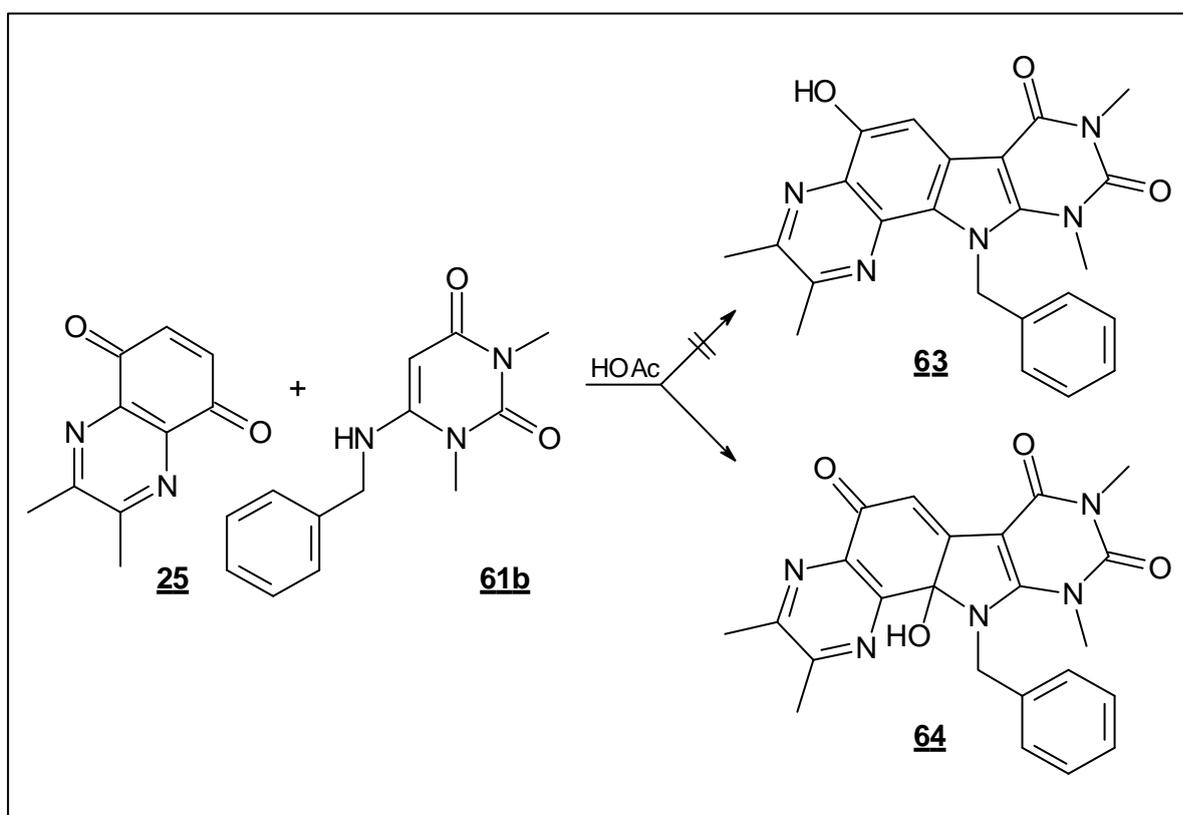
**Schema 36:** Reaktion von 1,4-Benzochinon **38** mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **61a**

Dies sollte auf die Reaktion mit 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** übertragbar sein. Die Pyrazinokondensation des Chinons macht dabei die Bildung von Bisaddukten unmöglich, so daß die Ausbeute an Indolderivat höher sein dürfte. Bei der Umsetzung war jedoch kein Produkt isolierbar. Lediglich bis zu 50 % 2,3-Dimethylchinoxalinhydrochinon wurde bei der Reaktion erhalten. Unter Umständen erfolgt nach der Oxidation des entstehenden Hydrochinonadduktes keine intramolekulare Kondensation im Rahmen der bekannten *Nenitzescu*-Reaktion,

<sup>70</sup> J.-L. Bernier, J.-F. Henichart, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4197-4198

sondern intermolekulare Additions- und Kondensationsreaktionen zu schwerlöslichen Polymeren.

Eine Substitution des Aminstickstoffs von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **61a** sollte die intermolekulare Reaktion von Zwischenprodukten erschweren. Aus diesem Grunde wurde **61a** durch Aminaustausch in das 6-Benzylaminderivat **61b**<sup>71</sup> überführt und mit 2,3-Dimethylchinoxalinchinon **25** umgesetzt. Hier konnte ein gelber Niederschlag isoliert werden, der spektroskopisch untersucht wurde. Das IR-Spektrum zeigt drei statt der erwarteten zwei Carbonylbanden, im Massenspektrum liegt der Molpeak bei  $m/z = 433$ , was auf die Bildung des Carbinolamins **64** hindeutet (Schema 37).



**Schema 37:** Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalinchinon **25** mit 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **61b**

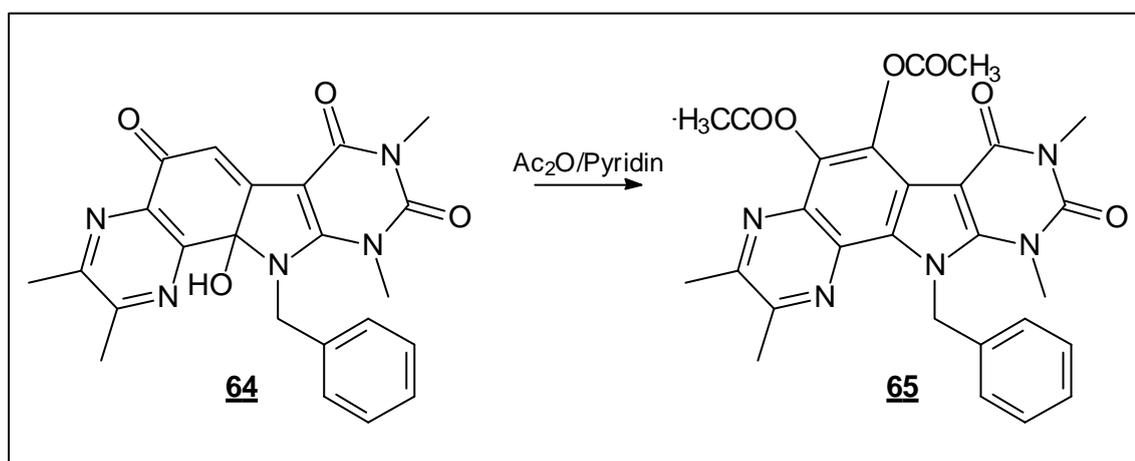
Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in deuteriertem Pyridin spalten die Methylenprotonen des Benzylrestes aufgrund der eingeschränkten freien Drehbarkeit in zwei getrennte Dubletts mit Kopplungskonstanten für geminale Wasserstoffatome von jeweils 18,6 Hz

<sup>71</sup> H. Goldner, G. Dietz, E. Carstens, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 691, 142-158

auf, wie schon bei Carbinolamin **31e** beobachtet (vgl. S. 34). Das aromatische Proton ist unter dem Einfluß der beiden Carbonylgruppen auf einen Wert von 7,26 ppm tieffeldverschoben.

Der Grund, daß trotz des protischen Lösungsmittels Eisessig keine säurekatalysierte Dehydratisierung mit nachfolgender Reduktion zum Indolderivat **63** erfolgt, könnte in der sterisch anspruchsvollen Umgebung der Hydroxylgruppe des Carbinolamins zu suchen sein, die eine Protonierung verhindert.

Zum Beweis der Carbinolaminstruktur wurde Verbindung **64** mit Acetanhydrid zum Diacetoxyderivat **65** umgesetzt (Schema 38). Nach fünfstündigem Erhitzen unter Pyridinzusatz konnte Substanz **65** in 81 %iger Ausbeute erhalten werden.



**Schema 38:** Synthese von Verbindung **65**

#### 2.4.2 Umsetzung mit Aminomethylcyclopentanonen

Töberich<sup>72</sup> setzte 1,4-Benzochinon **38** mit Aminomethylcyclopentanonen **66** unter den Bedingungen der *Nenitzescu*-Reaktion zu N-substituierten Tetrahydrocarbazolonen **73** um.

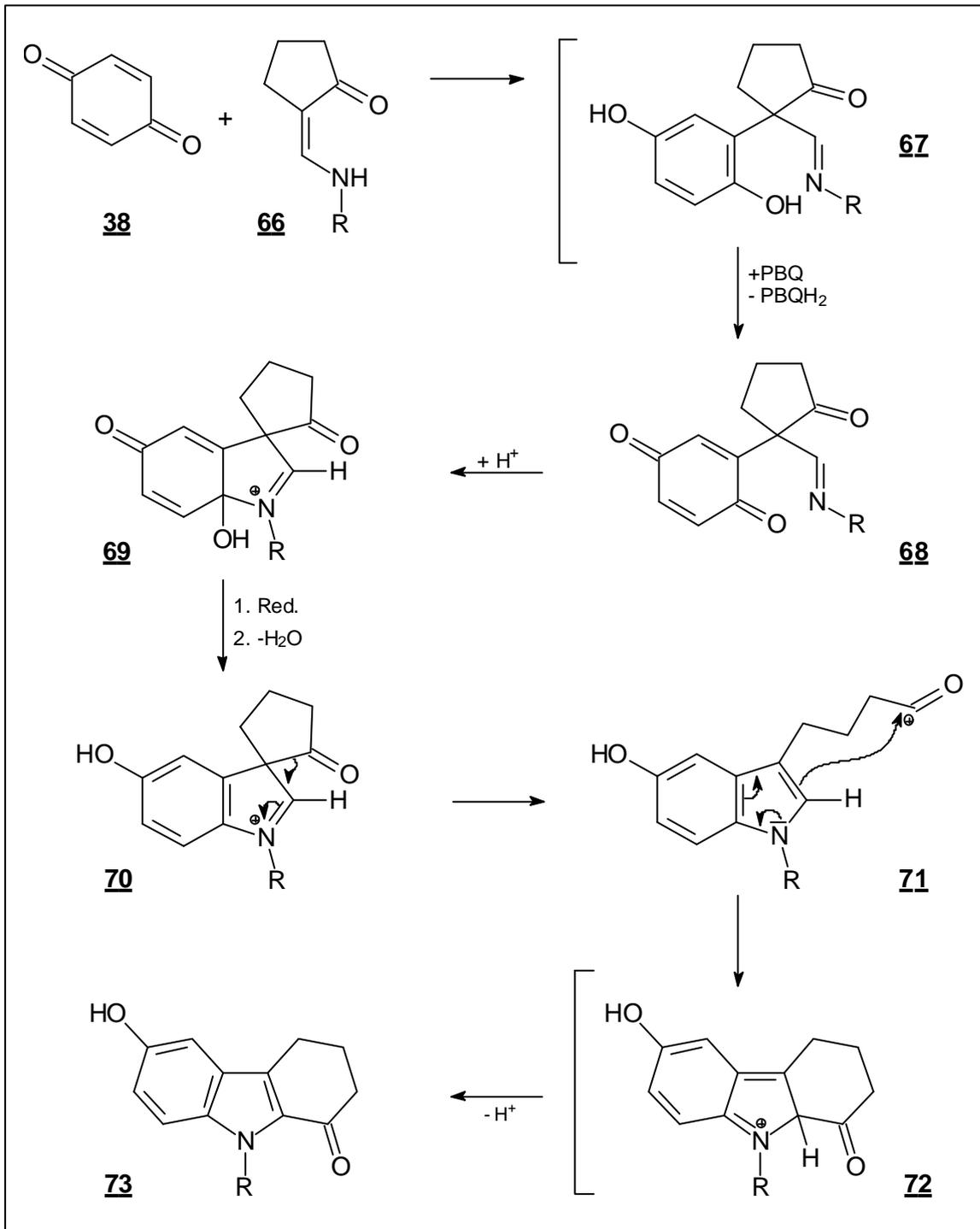
Wie weitere Untersuchungen von *Kuckländer et al.*<sup>73</sup> sowie *Rosenberg*<sup>74</sup> zeigten, entstehen sie durch folgenden Mechanismus (Schema 39): nach Addition des Enamins **66** an das Chinon **38** und Oxidation zum Chinonaddukt **68** kommt es säurekatalysiert zur Bildung des spirocyclischen Iminiumions **69**. Nach Reduktion und Dehydratisierung

<sup>72</sup> H. Töberich, Dissertation Philipps-Universität Marburg **1982**

<sup>73</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, 320, 312-317

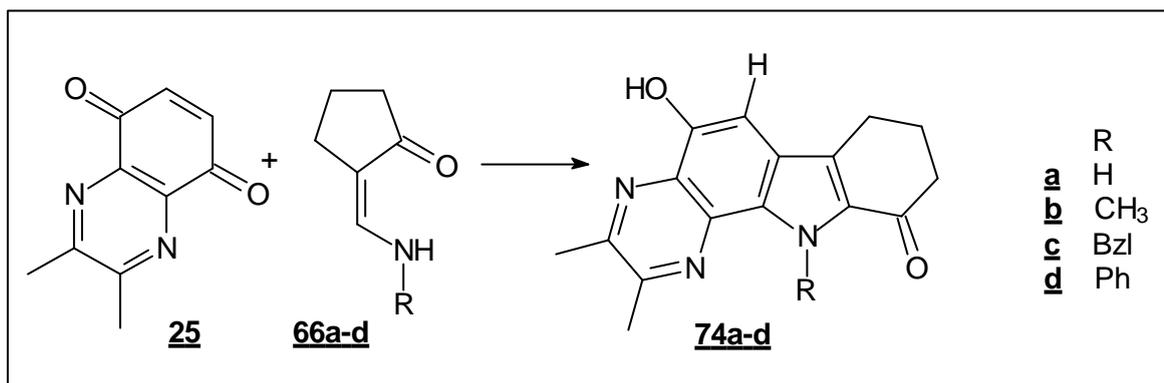
<sup>74</sup> H. Rosenberg, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1996**

zum Indolderivat **70** erfolgt unter kationotroper Umlagerung der Acylgruppe die Ringerweiterung zu Verbindung **72**, die sich durch Abstraktion eines Protons zum Tetrahydrocarbazolon **73** stabilisiert.



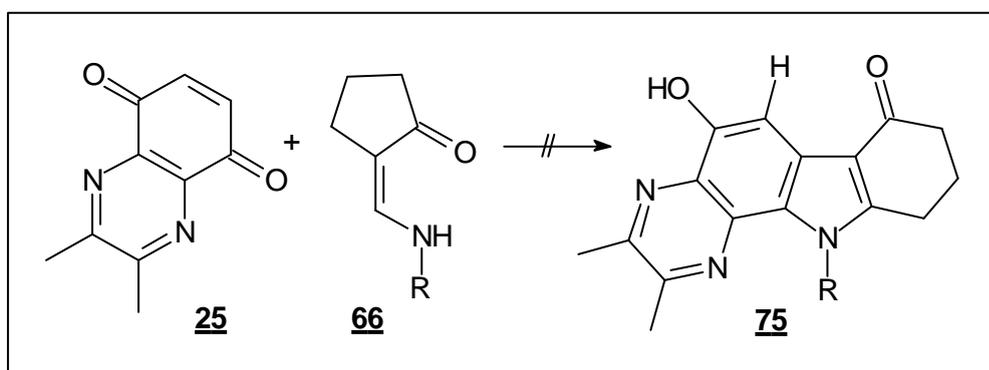
**Schema 39:** Mechanismus der modifizierten *Nenitzescu*-Reaktion mit Aminomethylcyclopentanonen **66**

Diese als modifizierte *Nenitzescu*-Reaktion bezeichnete Umsetzung verläuft ebenso mit den analogen Cyclohexanon- oder -heptanonderivaten<sup>75</sup>. Da bei der Umsetzung von p-Benzochinon und cyclischen Enaminen mit fünfgliedrigen Ringsystemen jedoch die besseren Ausbeuten anfielen<sup>75</sup>, wurden am Stickstoff unterschiedlich substituierte Aminomethylencyclopentanone **66a-d** ausgewählt, um sie mit **25** zur Reaktion zu bringen. Nach kurzer Reaktionszeit konnten die angestrebten 5-Hydroxytetrahydropyrazino[2,3-a]carbazol-10-one **74a-d** isoliert werden (Schema 40).



**Schema 40:** Nenitzescu-Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalinchinon **25** mit Aminomethylencyclopentanonen **66a-d**

Die Entscheidung, daß die Ringerweiterung hier ebenfalls durch eine Wanderung der Acylgruppe erfolgt und nicht durch eine Umlagerung der Methylengruppe des Cyclopentylrestes zur vinylogenen Amidstruktur **75** (Schema 41), kann über die Signallage des aromatischen Protons im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum getroffen werden.

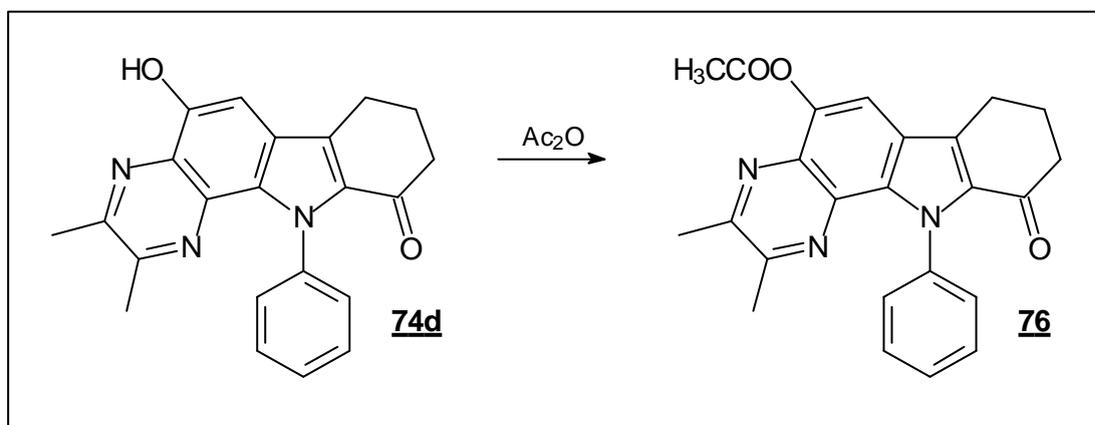


**Schema 41:** mögliche Bildung des Pyrazinocarbazol-7-ons **75**

<sup>75</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, 320, 308-312

Wie Vergleiche mit den Pyrrolochinoxalincarboxylaten **32** zeigen (vgl. Schema 15, S. 20), sollte die Konstitution des Typs **75** einen durch den Einfluß der Carbonylgruppe bedingten Tieffeldshift des Signals für das aromatische Proton zu  $\delta$ -Werten von über 7,6 ppm erwarten lassen. Die Signale der aromatischen Protonen der hier gebildeten Pyrazinocarbazolone **74a-c** liegen jedoch im Bereich von 7,16 – 7,22 ppm. Dies läßt vermuten, daß sich die Carbonylgruppe nicht in unmittelbarer Nähe der aromatischen Protonen befindet und wird zudem durch frühere Untersuchungen zur Struktur der mit Benzochinon gebildeten Carbazolonderivate<sup>76</sup> bestätigt. Die extreme Tieffeldverschiebung des NH-Signals der Verbindung **74a** auf  $\delta$ -Werte von 12,33 ppm in deuteriertem Dimethylsulfoxid bzw. 14,50 ppm in Pyridin-d<sub>5</sub> läßt sich durch eine Wasserstoffbrückenbindung dieses Protons mit der Carbonylgruppe erklären und stützt den Strukturvorschlag. Auch die Lage des Signals des Carbonylkohlenstoffs im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Substanz **74c** deckt sich mit früheren Untersuchungen von Tetrahydrocarbazolen<sup>73</sup>, so daß die Struktur **74** als gesichert gelten kann.

Zum weiteren Strukturbeweis wurde beispielhaft die N-phenylsubstituierte Verbindung **74d** durch Umsetzung mit Acetanhydrid in das Acetylderivat **76** überführt (Schema 42).



**Schema 42:** Acetylierung von Pyrazinocarbazolon **74d**

### 2.4.3 Umsetzung mit Methylaminomethylenindanon

Eine Erweiterung erfuhr die modifizierte *Nenitzescu*-Reaktion durch *Pitzler*<sup>11</sup>. Sie setzte statt Cyclopentanonderivaten Aminomethylenindanone **77** mit *p*-Benzochinon um und

<sup>76</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2238-2244

erhielt die entsprechenden benzokondensierten Carbazolone, die sich leicht in die oxidierten Derivate **78** überführen ließen (Abb. 13).

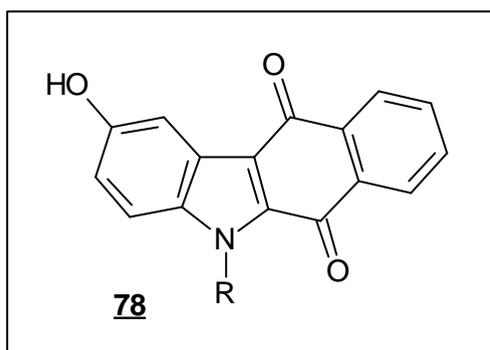
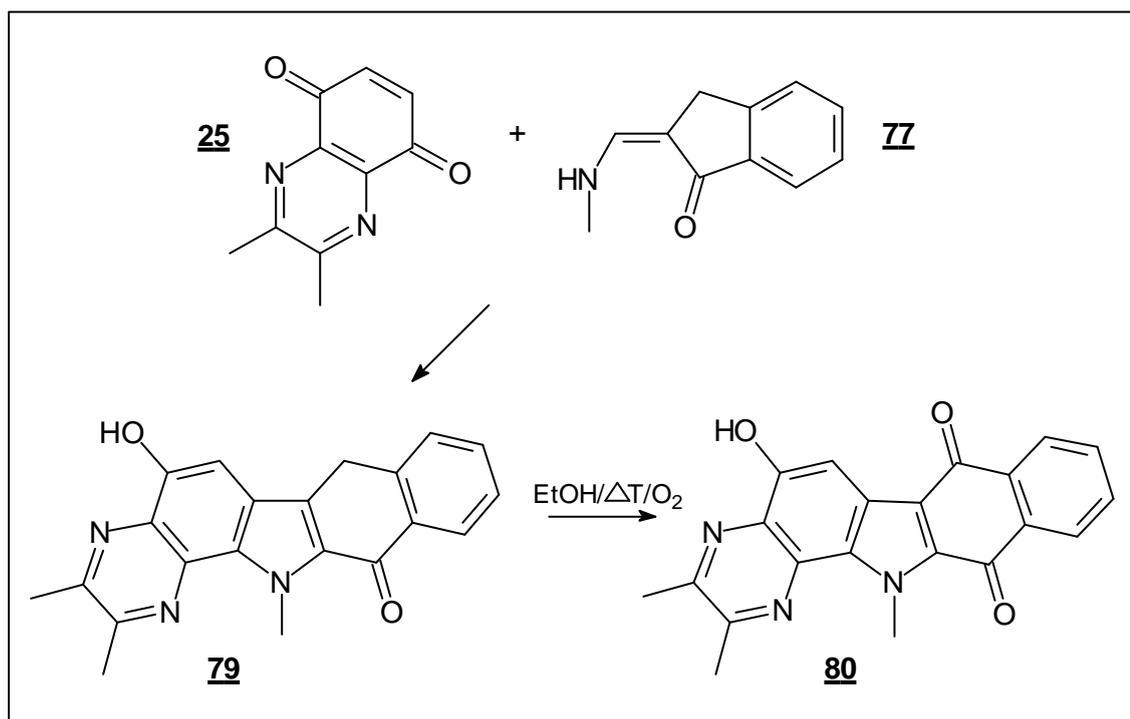


Abb. 13: Benzo[*b*]carbazoldion **78**

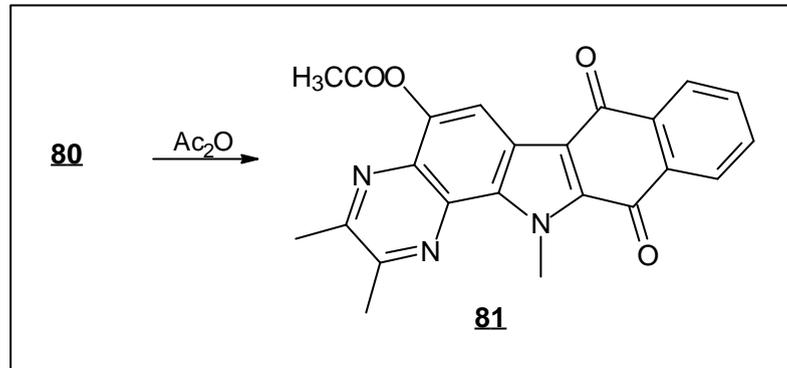
Auch diese Umsetzung läßt sich auf 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** als Chinonkomponente übertragen (Schema 43). Das zunächst bei der Reaktion anfallende Benzo[*h*]pyrazino[2,3-*a*]carbazol-12-on **79** wird durch Erhitzen in Ethanol unter Luftsauerstoff nahezu vollständig zum p-Chinon **80** oxidiert.



Schema 43: modifizierte *Nenitzescu*-Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalinchinon **25** mit Methylaminomethylenindanon **77**

Die Produkte **79** und **80** konnten allerdings nicht NMR-spektroskopisch untersucht werden, da sie sich in allen gängigen Lösungsmitteln als extrem schwerlöslich

erwiesen. Zum Strukturbeweis und zur Verbesserung der Löslichkeit in organischen Solventien wurde deshalb Verbindung **80** durch Umsetzung mit Acetanhydrid in das 5-Acetoxyderivat **81** überführt (Schema 44).



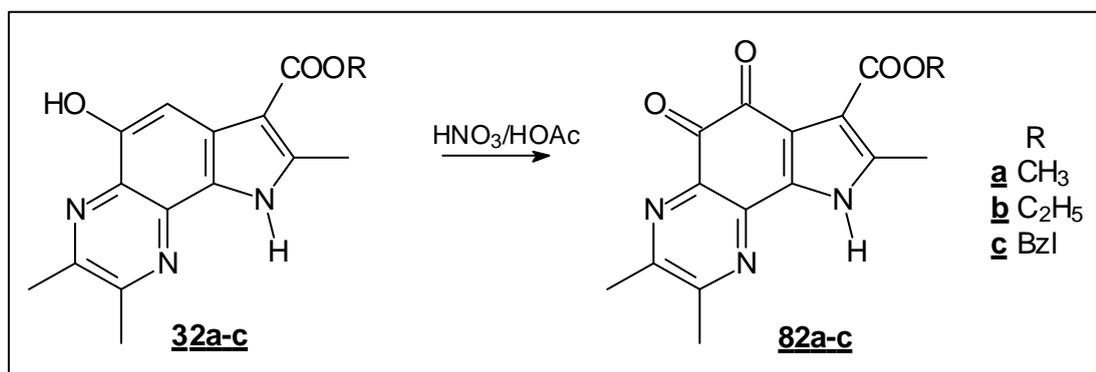
**Schema 44:** Acetylierung der Verbindung **80**

### 3 Oxidation der Pyrrolochinoxaline bzw. der Pyrazinocarbazolone

Zur Einführung einer o-Chinonpartialstruktur in die Moleküle, die möglicherweise das zytotoxische Potential der Substanzen verbessern könnte<sup>15</sup>, wurde versucht, die dargestellten Pyrrolochinoxaline bzw. Pyrazinocarbazolone zu oxidieren.

#### 3.1 Oxidation der Pyrrolochinoxaline 32 und 55

Für die Oxidation von Phenolen, 5-Hydroxyindolen und ihren Derivaten sind vielfältige Verfahren beschrieben worden, so z. B. unter Verwendung von Fremy's Salz<sup>24</sup>, Ammoniumcer-(IV)-nitrat<sup>77</sup>, Chromsäure<sup>25</sup> oder Salpetersäure<sup>78</sup>. *Honl* erzielte bei der Oxidation von am Stickstoff unsubstituierten 5-Hydroxypyrrolochinolinen zu den entsprechenden o-Chinonderivaten mit Salpetersäure gute Ergebnisse, im Gegensatz zum Einsatz von Fremy's Salz<sup>15</sup>. *Grinev* machte die Erfahrung, daß Salpetersäure im Vergleich mit Chromsäure die besseren Ausbeuten liefert<sup>78</sup>. Die leichte Isolierbarkeit der entstehenden Produkte durch einfaches Abfiltrieren aus dem Reaktionsansatz ist ein weiterer Vorteil dieser Methode. Deshalb wurden die erhaltenen 5-Hydroxypyrrolochinoxalincarbonsäureester 32a-c in Eisessig mit Salpetersäure umgesetzt.



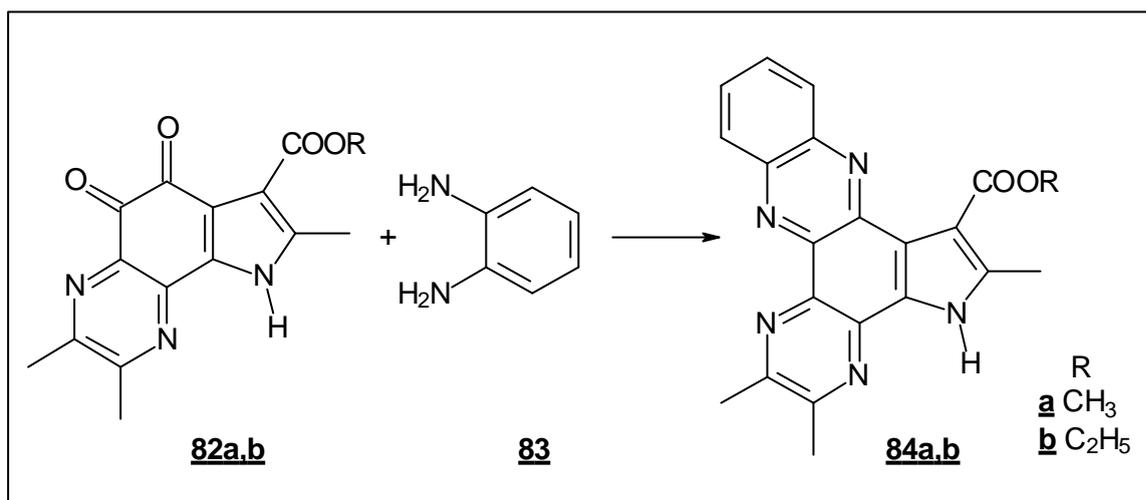
**Schema 45:** Oxidation von Pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalincarbonsäureestern 32a-c

<sup>77</sup> S. Itoh, Y. Fukui, M. Ogino et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2788-2793

<sup>78</sup> A. N. Grinev, Khun'Shchi-tszyun', A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, 32, 1951-1957; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1962**, 32, 1931-1936

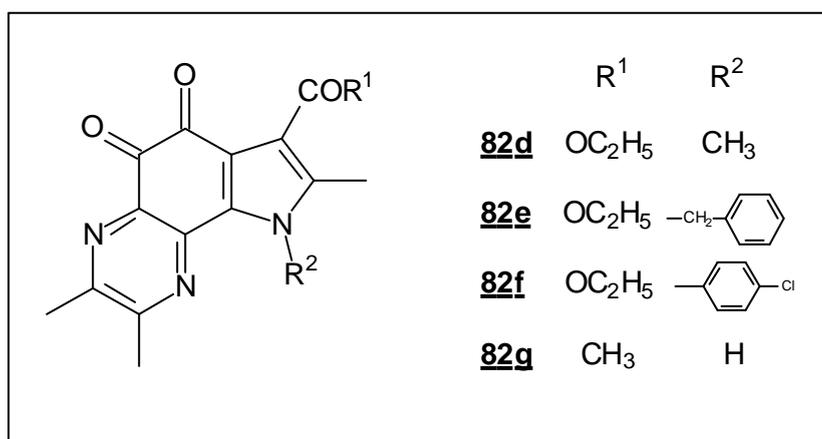
Nach kurzer Zeit fielen intensiv rot gefärbte Produkte aus der sauren Lösung aus, die als die entsprechenden o-Chinonderivate **82a-c** identifiziert werden konnten (Schema 45).

Neben den üblichen spektroskopischen Verfahren wurde zur Identifizierung die Derivatisierung von **82a,b** mit o-Phenylendiamin **83** herangezogen. Die dabei entstehenden Pyrazino[2,3-a]pyrrolo[2,3-c]phenazinderivate **84a,b** bestätigen das Vorliegen einer o-Chinonstruktur der Oxidationsprodukte von **32** (Schema 46).



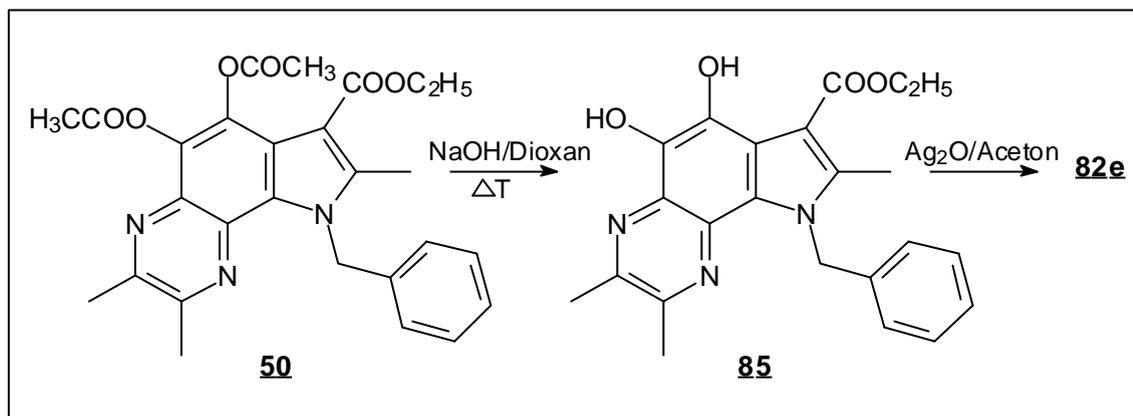
**Schema 46:** Umsetzung der Pyrrolochinoxalinchinone **82a,b** mit o-Phenylendiamin **83**

Auch die N-substituierten Pyrrolochinoxalincarbonsäureester **32d,e,k** sowie Verbindung **55** ließen sich mit Salpetersäure zu den o-Chinonverbindungen **82d-g** oxidieren (Abb. 14).



**Abb. 14:** Pyrrolochinoxalinchinone **82d-g**

Die Ausbeuten der N-benzyl- bzw. N-chlorphenylsubstituierten Substanzen **82e,f** lagen dabei mit 16 bzw. 24 % weit unter denen der anderen Substanzen. Deshalb sollte versucht werden, diese über die alkalische Hydrolyse der Diacetoxyverbindung **50** und nachfolgender Oxidation des entstehenden Brenzkatechinderivates mit Silber-(I)-oxid zu gewinnen (Schema 47).

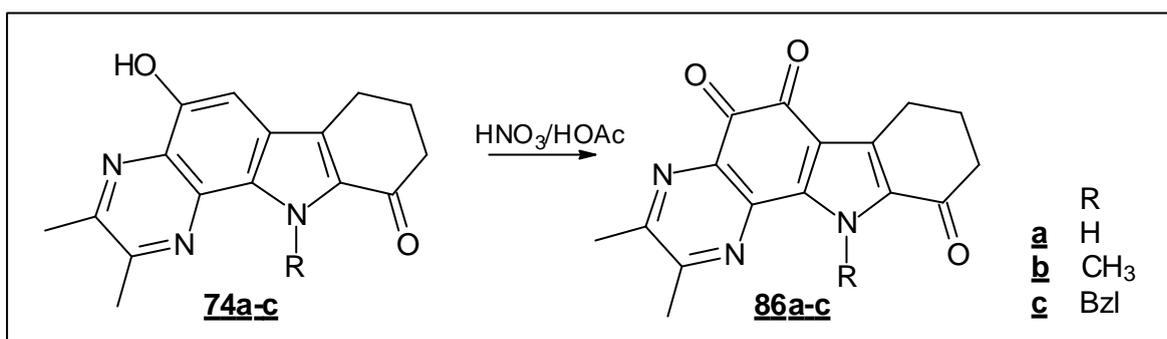


**Schema 47:** Hydrolyse und Oxidation von Pyrrolochinoxalin **50**

Der Versuch der alternativen Darstellung des Pyrrolochinoxalin-5,6-dions **82e** führte jedoch nicht zu befriedigenden Ergebnissen. Zwar konnten nach Erhitzen der Substanz **50** in alkalischer Lösung unter Schutzgas geringe Mengen einer gelben Substanz isoliert werden, deren massenspektroskopische Untersuchung das Vorliegen der Dihydroxyverbindung **85** bestätigte. Dünnschichtchromatographisch kann nach Oxidation geringster Mengen **85** eine tiefrote Substanz nachgewiesen werden, die der Verbindung **82e** entspricht. Die geringe Ausbeute und mangelnde Stabilität des vermutlich entstandenen Diols **85** verhindert jedoch die zweifelsfreie Identifizierung sowie die präparative Nutzung dieser Methode.

### 3.2 Oxidation der Pyrazinocarbazolone 74

Die o-Chinone 86a-c der Pyrazinocarbazolonderivate 74a-c sind auf die gleiche Weise wie die Pyrrolochinolindione durch Oxidation mit Salpetersäure zugänglich (Schema 48). Dabei bleibt die Cyclohexanonstruktur des Ringsystems unverändert erhalten.



Schema 48: Darstellung der Pyrazinocarbazoltrione 86a-c

## 4 Weitere Strukturvariation der Pyrrolochinoxaline bzw. der Pyrazinocarbazolone

### 4.1 *Mannich*-Basen der Pyrrolochinoxaline 32 und 55 bzw. der Pyrazinocarbazolone 74

Die Einführung von Dialkylaminoalkylseitenketten in ein Molekül führt oftmals zu einer Wirkungsverstärkung zytotoxisch wirksamer Substanzen<sup>79,80</sup>. Daneben bedingen diese Substituenten durch einen leicht protonierbaren, basischen Stickstoff eine Erhöhung der Hydrophilie und damit der Löslichkeit der entsprechenden Verbindungen in wäßrigen Systemen<sup>81</sup>.

#### 4.1.1 *Mannich*-Basen durch Umsetzung der Pyrrolochinoxaline 32 und 55

Bei elektrophilen Substitutionen reagiert Indol fast ausschließlich am C-3-Atom; ist diese Stelle besetzt, so erfolgt die Reaktion am Benzolring<sup>82</sup>. Der Benzolring ist jedoch wesentlich reaktionsträger, und die bei den hier vorliegenden 5-Hydroxypyrrolochinoxalin-7-carboxylaten 32 bzw. dem entsprechenden -ethanon 55 einzig mögliche, sterisch anspruchsvolle Angriffsstelle für ein Elektrophil an C-6 ist durch die Anellierung des Pyrazinringes zusätzlich deaktiviert.

Dennoch war es möglich, die entsprechenden *Mannich*-Basen 87a-c durch Umsetzung der Pyrrolochinoxaline 32a,b und 55 mit einem Überschuß an Bis-(dimethylamino)-methan und katalytischen Mengen Eisessig in siedendem Dioxan zu erhalten. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisieren konnten die Produkte als Acetate isoliert werden (Schema 49). Die Ausbeuten lagen bei 60-68 %. Die Darstellung von am Pyrrolstickstoff substituierten Derivaten gelang jedoch auch nach sehr langen Reaktionszeiten nicht.

---

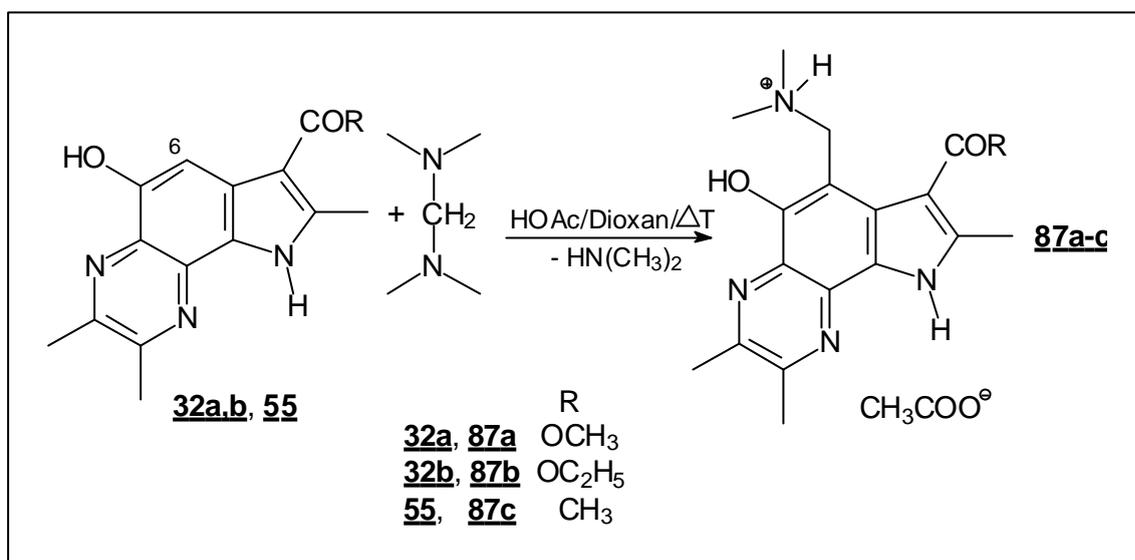
<sup>79</sup> C. Rivalle, F. Wendling, P. Tambourin, J.-M. Lhoste et al., *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 181-185

<sup>80</sup> J.-D. Kreul, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1997**

<sup>81</sup> M. J. Luzzio, J. M. Besterman, D. L. Emerson, M. G. Evans et al., *J. Med. Chem.* **1995**; 38, 395-401

<sup>82</sup> H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 22. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart **1991**, 725

Die Tatsache, daß sich die Produkte als Hydrogenacetate isolieren lassen, bestätigt die leichte Protonierbarkeit der aliphatischen Aminstruktur.



**Schema 49:** Darstellung der *Mannich*-Basen **87a-c**

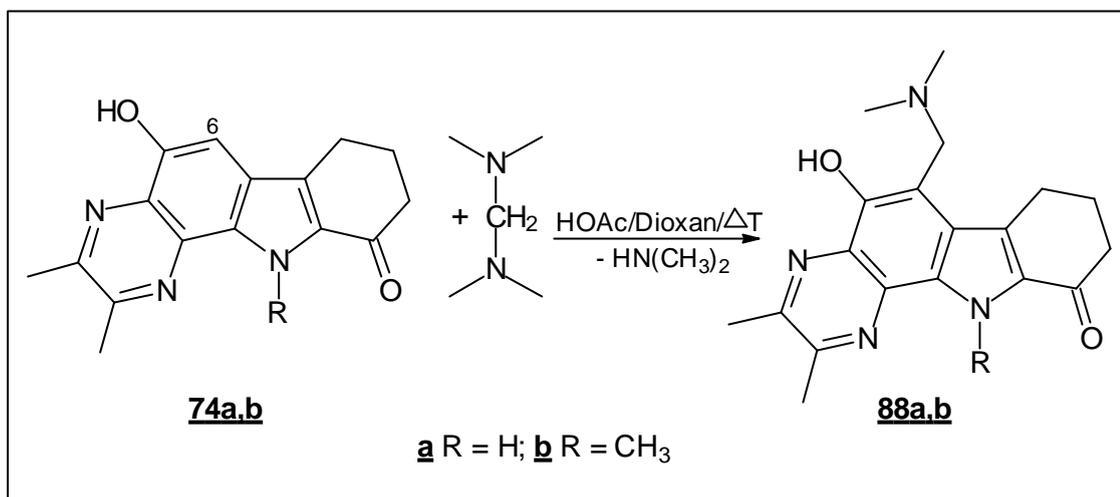
#### 4.1.2 *Mannich*-Basen durch Umsetzung der Pyrazinocarbazolone **74**

In gleicher Weise wie die *Mannich*-Basen der Pyrrolochinoline können auch die entsprechenden an C-6 dimethylaminomethylsubstituierten Pyrazinocarbazolone **88a,b** dargestellt werden (Schema 50). Die Ausbeute des N-methylsubstituierten Derivates **88b** lag dabei mit 17 % weit unter denen der am Pyrrolstickstoff unsubstituierten Produkte.

Hier werden allerdings die freien Basen aus dem Reaktionsansatz isoliert. Der Grund, daß bei Umsetzung der Pyrazinocarbazolone nicht die Hydrogenacetate der *Mannich*-Basen anfielen, könnte bei der fehlenden Carbonylfunktion in der Nähe des protonierbaren Stickstoffs zu suchen sein. Bei den *Mannich*-Basen der Pyrrolochinoline **87a-c** besteht die Möglichkeit einer Wasserstoffbrückenbildung des Aminprotons mit der Estercarbonylgruppe, was die Salzbildung begünstigt. Dies ist bei den Produkten **88a,b** nicht gegeben.

Die spektroskopischen Daten von **88a,b** sprechen vielmehr für die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke der Hydroxylfunktion mit dem basischen Stickstoff der Dimethylaminomethylseitenkette: im IR-Spektrum der Substanzen erscheinen die Banden der OH-Gruppe im Vergleich mit den an C-6 unsubstituierten

Pyrazinocarbazolonen stark zu kleineren Wellenzahlen verschoben. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **88b** in deuteriertem Chloroform ist zudem das mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbare Signal des Protons der Phenolfunktion auf einen  $\delta$ -Wert von 11,09 ppm tieffeldverschoben.



**Schema 50:** Darstellung der *Mannich*-Basen **88a,b**

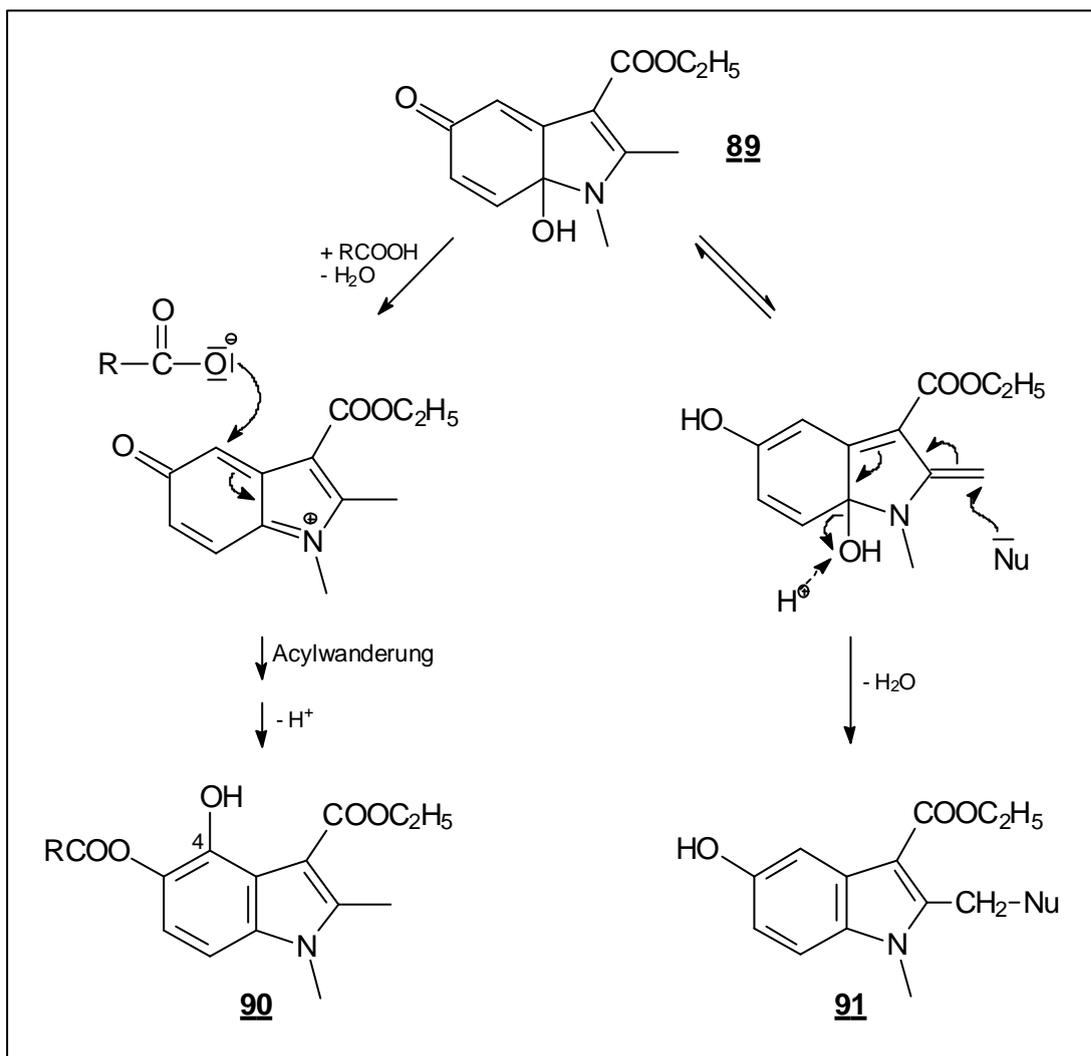
#### 4.1.3 *Mannich*-Basen durch Umsetzung des Carbinolamins **31e**

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von *Mannich*-Basen bietet sich durch Umsetzung des Carbinolamins **31e** mit Aminen.

*Kuckländer* und *Edoho*<sup>83</sup> beobachteten die Anlagerung von Nucleophilen, wie z. B. Piperidin oder Morpholin, an das cyclische Chinon-Halbaminale **89**. Im Gegensatz zu der Umsetzung mit OH-aciden Carbonsäuren, die über eine  $\text{S}_{\text{N}}1$ -ähnliche Reaktion mit nachfolgender Acylwanderung zu C-4-substituierten Indolderivaten **90** führt<sup>54</sup> (vgl. hierzu auch Schema 17, S. 22), tritt hier eine Anlagerung an der C-2-Methylgruppe zu Verbindungen des Typs **91** auf (Schema 51). Die Autoren führten dies auf eine durch das basische Reagenz begünstigte Tautomerisierung der zweifach vinylogenen Acetylgruppe zurück. An der dadurch gebildeten Exomethylengruppe findet eine Anlagerung des Nucleophils im Sinne einer doppelt vinylogenen  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion<sup>84</sup> statt.

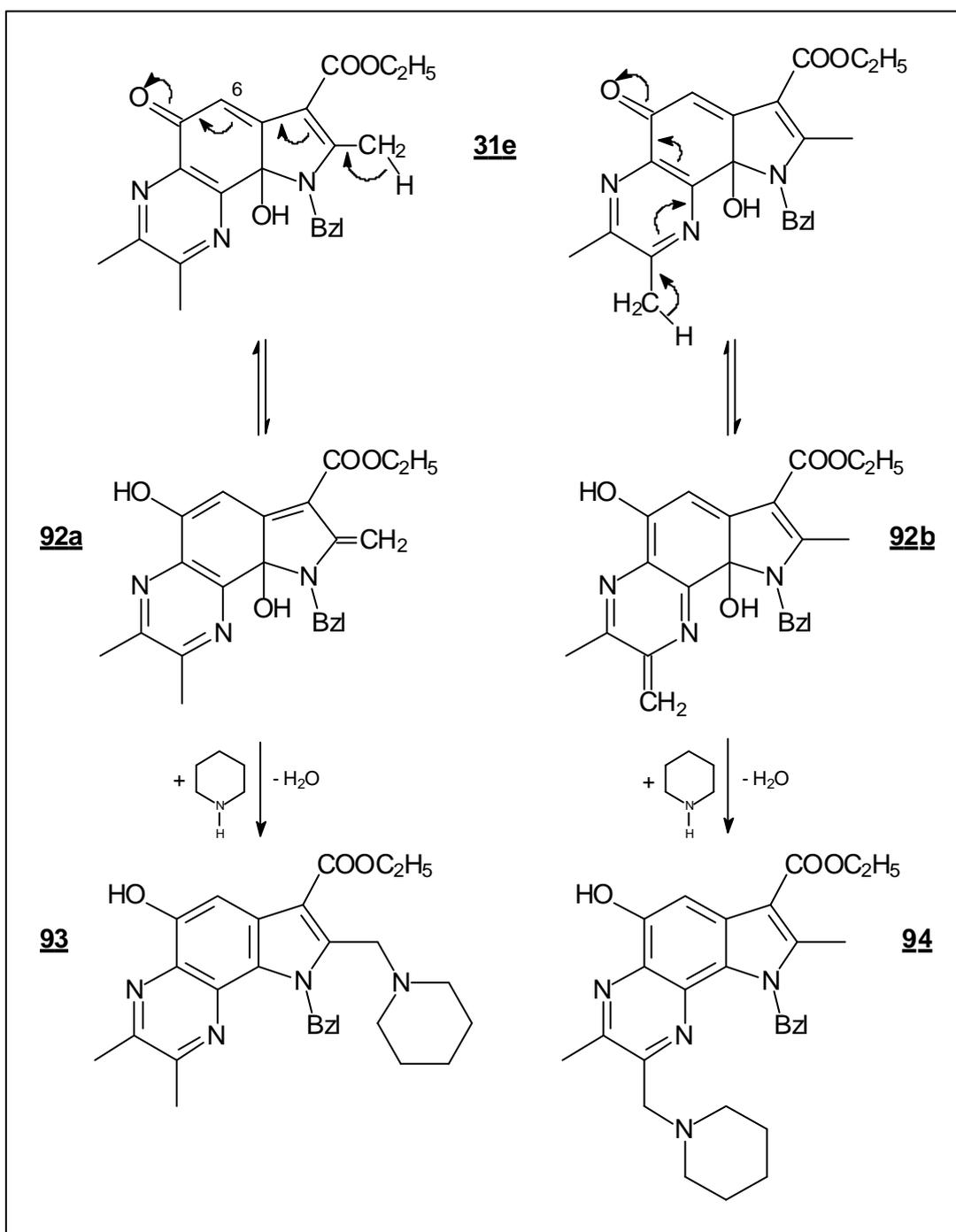
<sup>83</sup> U. Kuckländer, E. J. Edoho, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1980**, 313, 697-701

<sup>84</sup> P. Sykes, *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*, 9. Auflage, VCH Weinheim **1988**, 127-129



**Schema 51:** Reaktionen von Carbinolamin **89**

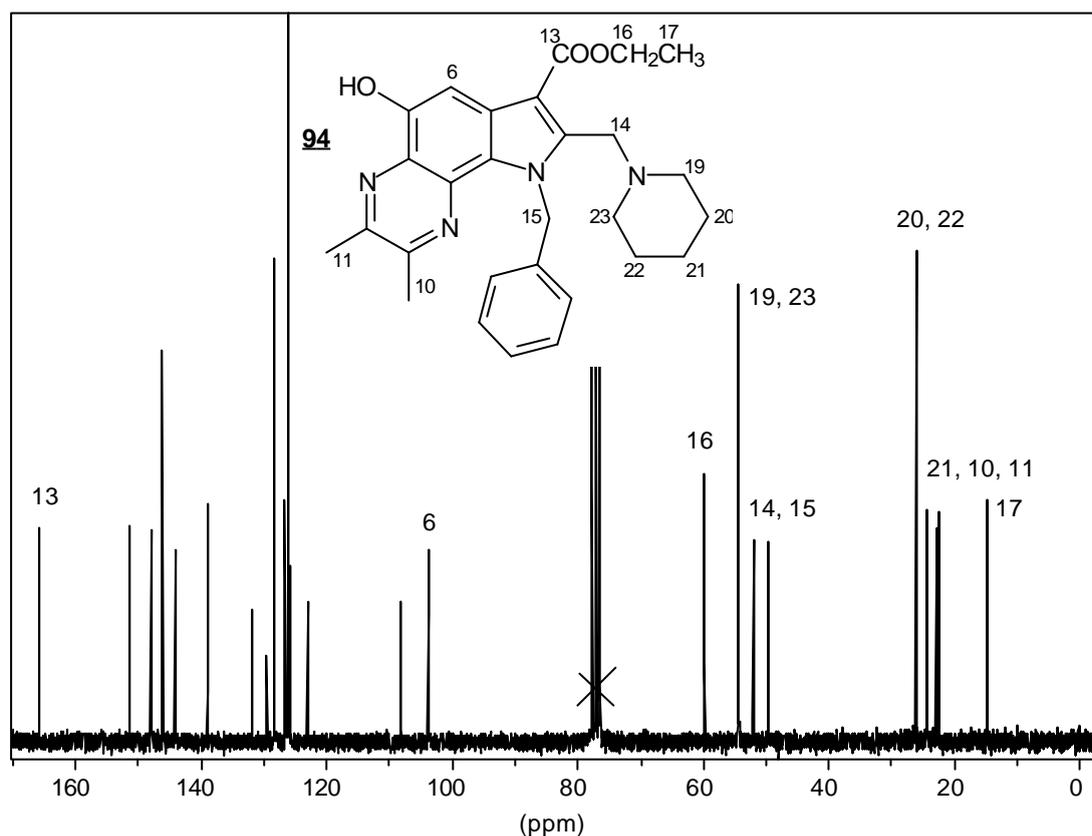
Die Bildung einer *Mannich*-Base durch Umsetzung des Carbinolamins sollte auch bei **31e** möglich sein. Zu diesem Zweck wurde **31e** mit Piperidin zur Reaktion gebracht. Hier stellt sich allerdings die Frage, an welcher der im Molekül vorhandenen Methylgruppen die Anlagerung des Nucleophils erfolgt. Eine Keto-Enol-Tautomerie ist bei dieser Verbindung nicht nur über die C-8-Methylgruppe zu **92a**, sondern auch über die Methylgruppe am C-2 zu **92b** möglich. Demnach könnten sowohl das 8-(4-Morpholinylmethyl)-derivat **93** als auch die entsprechende 2-substituierte Verbindung **94** resultieren (Schema 52).



**Schema 52:** mögliche Reaktion von Carbinolamin **31e** mit Piperidin

Zur Strukturaufklärung wurde das entstandene Produkt spektroskopisch untersucht. Der Molpeak im Massenspektrum bei  $m/z = 472$  belegt, daß eine Piperidin-Addition unter Wasserabspaltung erfolgt ist. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem Chloroform bestätigt das Signal des aromatischen Protons bei 7,99 ppm, daß die Reaktion nicht an

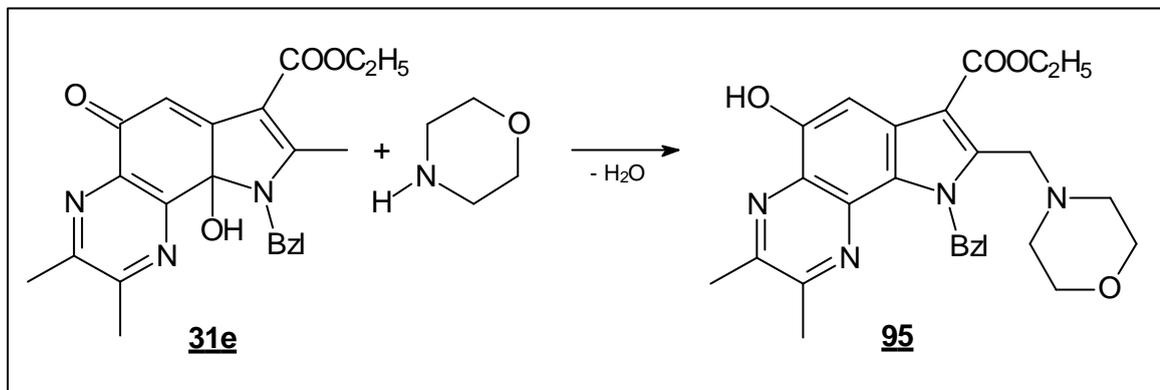
C-6 stattgefunden haben kann. Die Lage der beiden verbliebenen Methylgruppensignale läßt jedoch keine klare Differenzierung der beiden möglichen Verbindungen **93** und **94** zu. Eine Unterscheidung kann mit Hilfe der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie getroffen werden (Abb. 15).



**Abb. 15:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Pyrrolochinoxalin **93** (50 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

Die beiden zum Quartett aufspaltenden Signale bei 22,9 ppm und 22,5 ppm können den Methylgruppen an C-2 und C-3 zugeordnet werden, ein weiteres Quartett bei 14,7 ppm repräsentiert die Methylgruppe des Esters. Das Signal der C-8-Methylgruppe, das in einem Vergleichsspektrum der Substanz **32b** (vgl. Schema 15, S. 20) bei 13,0 ppm registriert werden konnte, fehlt hier jedoch. Somit kann entschieden werden, daß die Reaktion an der C-8-Methylgruppe zum Pyrrolochinoxalinderivat **93** stattgefunden hat. Dies ist vermutlich auf eine erhöhte Acidität dieser  $\text{CH}_3$ -Gruppe zurückzuführen, die durch den zusätzlichen Elektronenzug der Estercarbonylgruppe bedingt ist.

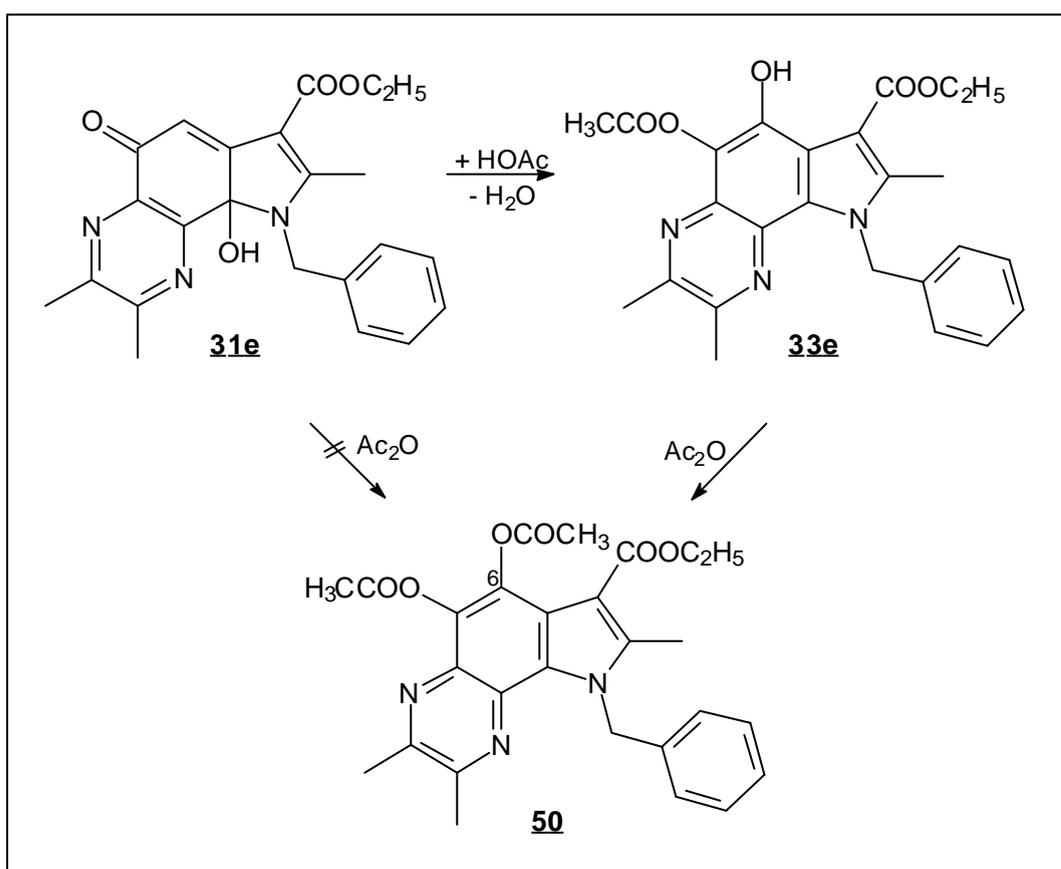
Die Reaktion des Carbinolamins **31e** mit Morpholin zu dem Pyrrolochinoxalin **95** verläuft analog (Schema 53). Die Lage der Signale der beiden Methylgruppen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist mit denen der Verbindung **93** vergleichbar.



**Schema 53:** Darstellung von Pyrrolochinoxalin **95**

#### 4.2 Darstellung des Ethyl-5-acetoxy-8-acetoxymethyl-9-benzyl-2,3-dimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylats 97

Im Rahmen der Darstellung des Pyrrolochinoxalinchinons 82e über das Diacetoxyindol 50, das aus 33e mit Acetanhydrid gewonnen wurde (vgl. S. 36, 54), war auch versucht worden, 50 aus dem Carbinolamin 31e direkt in einem Schritt herzustellen. Nach Wasserabspaltung und Angriff eines Acetat-Anions mit folgender Acylwanderung (vgl. Schema 17, S. 22 und Schema 29, S. 36) würde die intermediär entstehende 6-Hydroxygruppe durch das Acetylierungsmittel direkt weiter derivatisiert (Schema 54).

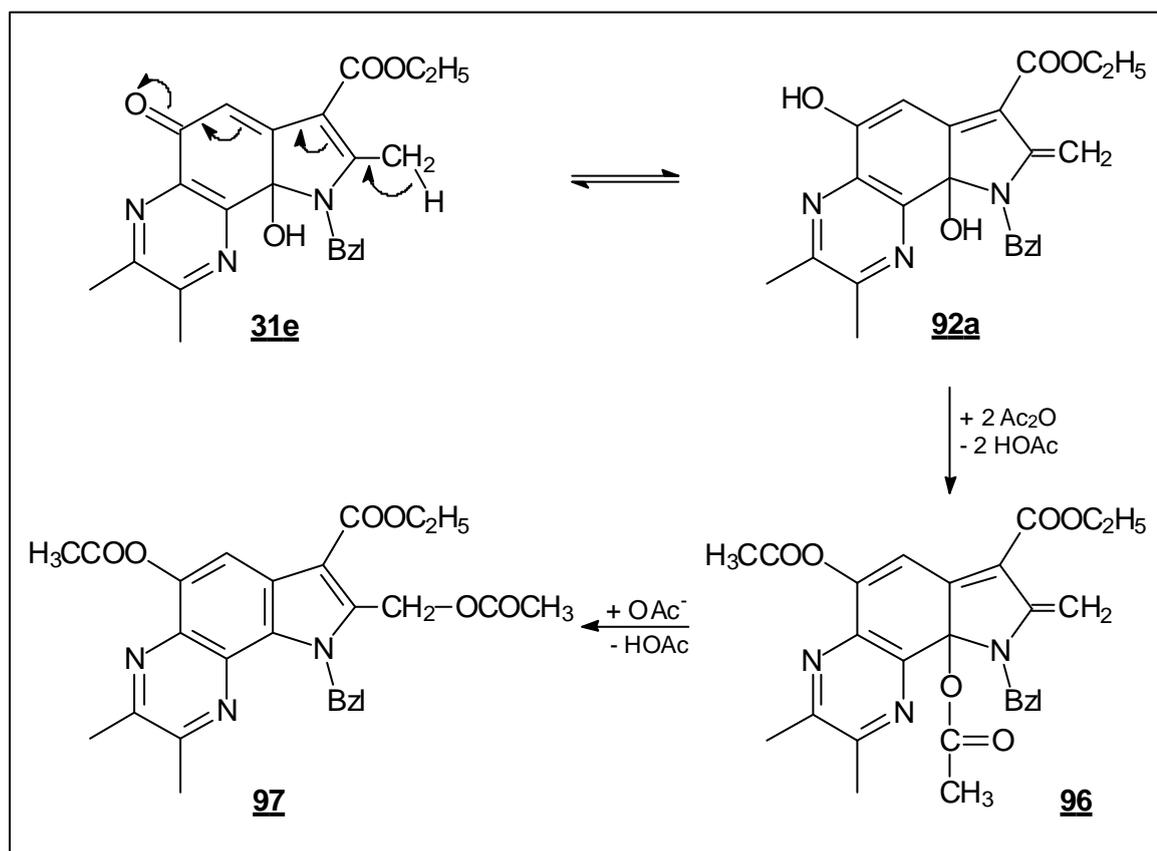


**Schema 54:** direkte Synthese von Pyrrolochinoxalin 50

Das erhaltene Produkt war mit 50 jedoch nicht identisch. Zwar konnte nach einstündigem Erwärmen des Carbinolamins in Acetanhydrid ein weißes Pulver isoliert werden, dessen Massenspektrum einen Molpeak bei  $m/z = 489$  aufweist, was Struktur 50 bestätigen würde. Auch die Verbrennungsanalyse bescheinigt die entsprechende Elementarzusammensetzung.

Im IR-Spektrum der Verbindung fällt jedoch auf, daß drei getrennte Carbonylbanden bei 1762, 1742 und 1700  $\text{cm}^{-1}$  vorliegen. Bei Verbindung **50** traten die Valenzschwingungen der beiden Acetoxygruppen zusammen als eine breite Bande bei 1764  $\text{cm}^{-1}$  in Erscheinung. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Deuteriochloroform wird bei 8,28 ppm das Signal eines aromatischen Protons registriert. Somit kann keine Reaktion an C-6 stattgefunden haben. Neben dem Signal der Methylenprotonen des Benzylrestes und dem Triplett der Estermethylengruppe ist noch ein weiteres Singulett einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei 5,73 ppm sichtbar. Statt der erwarteten sechs Methylgruppensignale sind nur fünf zu finden.

Dies läßt vermuten, daß auch hier die C-8-Methylgruppe reagiert hat und kann mit folgendem Reaktionsmechanismus erklärt werden (Schema 55).



**Schema 55:** Mechanismus zur Bildung von Pyrrolochinoxalin **97**

Nach Tautomerisierung der doppelt vinylogenen Acetylgruppe wird die gebildete Hydroxylgruppe acetyliert. Zusätzlich kann auch die OH-Funktion des Carbinolamins mit Acetanhydrid zur Diacetoxyverbindung **96** reagieren. Durch Angriff eines

Acetat-Anions an der Exomethylengruppe und gleichzeitige Abspaltung eines Essigsäuremoleküls bildet sich das Endprodukt **97**.

Eine Reaktion an der C-2-Methylgruppe kann weitestgehend ausgeschlossen werden. Zum einen macht der zusätzliche Elektronenzug der Estercarbonylgruppe eine Tautomerisierung über das konjugierte C-4/6a/8-system wahrscheinlicher. Dies wurde für den nukleophilen Angriff von Aminen bewiesen (vgl. S. 60).

Zum anderen zeigt die Bildung des Azadiacetyypyrazino- $\alpha$ -carbolindions **65** aus dem entsprechenden Carbinolamin **64** (vgl. Schema 38, S. 46), daß selbst bei Abwesenheit einer C-8-Methylgruppe die C-2-Methylgruppe nicht in das Reaktionsgeschehen einbezogen wird.

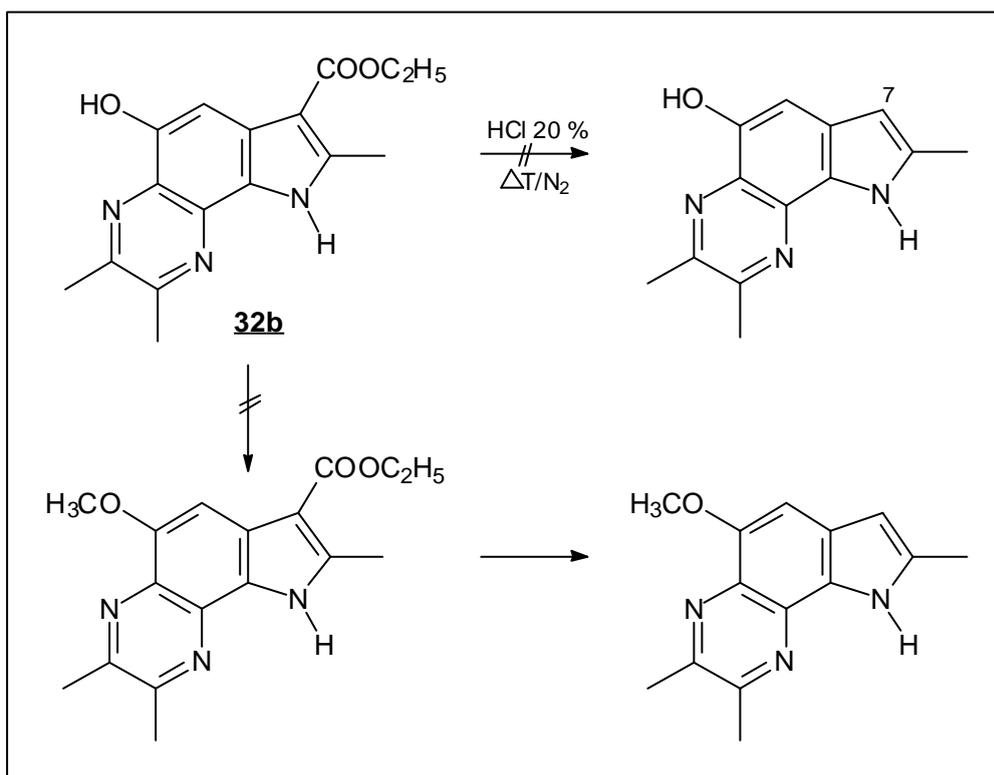
Somit kann festgehalten werden, daß nicht nur basische Nucleophile mit dem Carbinolamin **31e** zu C-8-substituierten Pyrrolochinolinen reagieren, sondern dies auch unter sauren Bedingungen erfolgt.

Eine direkte Umsetzung des cyclischen Chinon-Halbaminals zur Diacetoxyverbindung **50** ist mit Acetanhydrid nicht möglich.

### 4.3 Darstellung eines C-7-unsubstituierten Pyrrolochinoxalins 99

Die Darstellung von an C-7 unsubstituierten Pyrrolochinoxalinen eröffnet Möglichkeiten zur weiteren Strukturvariation, wie z. B. durch *Mannich*-Reaktion eingeführte Dialkylaminomethylseitenketten (vgl. S. 56), und damit veränderten pharmakologischen Eigenschaften. Aus diesem Grund sollte versucht werden, die Estercarbonylgruppe aus dem Molekül zu eliminieren.

*Allen et al.*<sup>85</sup> beschreiben die Decarboxylierung substituierter Indol-3-carbonsäureethylester durch Kochen mit 20 %iger Salzsäure. Dies konnte jedoch nicht auf die dargestellten Pyrrolochinoxaline übertragen werden. Auch nach längerer Reaktionszeit fand hier keine Umsetzung statt. Die alkalische Verseifung nach Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppe, wie von *Eiden*<sup>7</sup> und auch *Grinev*<sup>86</sup> durchgeführt, brachte ebenfalls keinen Erfolg (Schema 56).

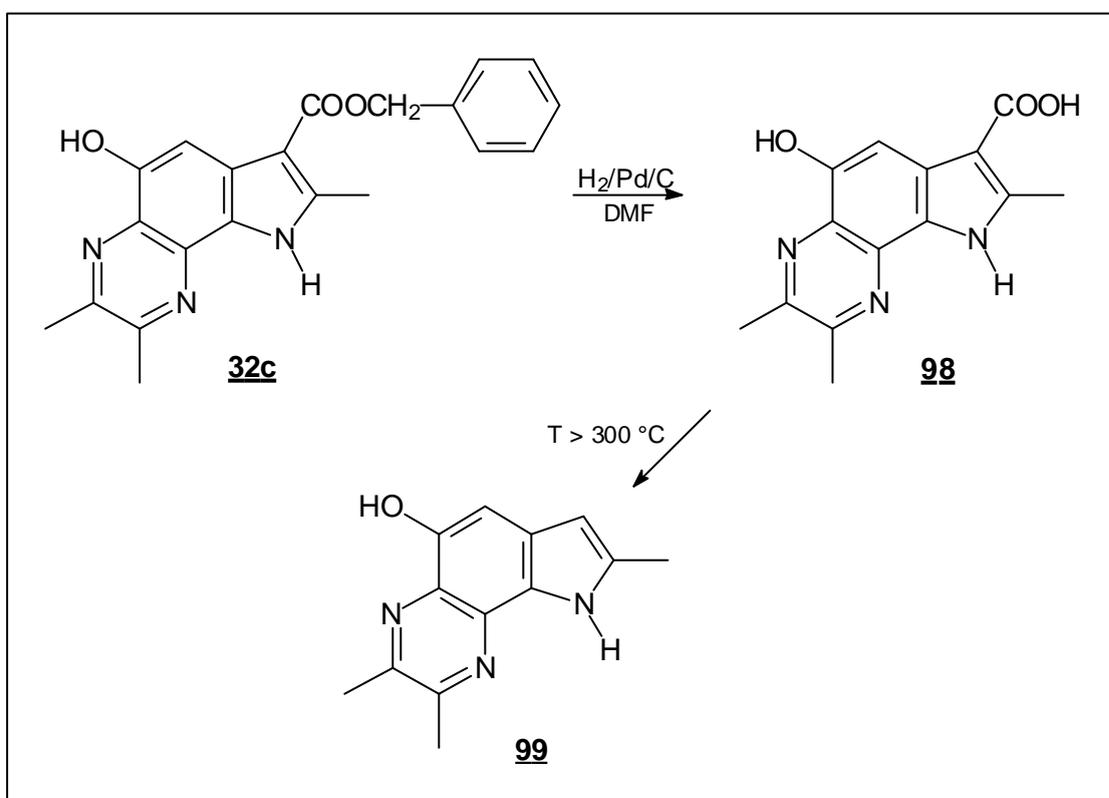


**Schema 56:** Versuch der Darstellung eines an C-7 unsubstituierten Pyrrolochinoxalins

<sup>85</sup> G. R. Allen, Jr., C. Pidacks, M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2536-2544

Deswegen sollte versucht werden, die angestrebte Verbindung schrittweise darzustellen (Schema 57). Die katalytische Hydrierung des Pyrrolochinoxalinbenzylesters **32c** in Ethanol liefert nur geringe Ausbeuten der freien Säure **98**. Die relativ schlechten Löslichkeit des entstehenden Produktes in dem Lösungsmittel erschwert die Isolierung. Bessere Ausbeuten konnten bei Verwendung von N,N-Dimethylformamid erzielt werden.

Das trockene Erhitzen der Verbindung **98** auf Temperaturen über 300 °C führt zur Decarboxylierung. Bedingt durch die hohen Temperaturen kommt es allerdings zur teilweisen Zersetzung, so daß die Ausbeute an **99** nur 24 % der Theorie beträgt und keine weiteren Umsetzungen möglich waren.



**Schema 57:** Darstellung der Pyrrolochinoxaline **98** und **99**

<sup>86</sup> A. N. Grinev, K. A. Sklobovskii, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1969**, 5, 100-102; Engl. Transl.: *Chem. Heterocycl. Compd.* **1969**, 5, 79-81

## 5 Pharmakologische Untersuchungen

Einige der synthetisierten Pyrrolochinoxaline bzw. Pyrazinocarbazolone wurden hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften untersucht (Abb. 16).

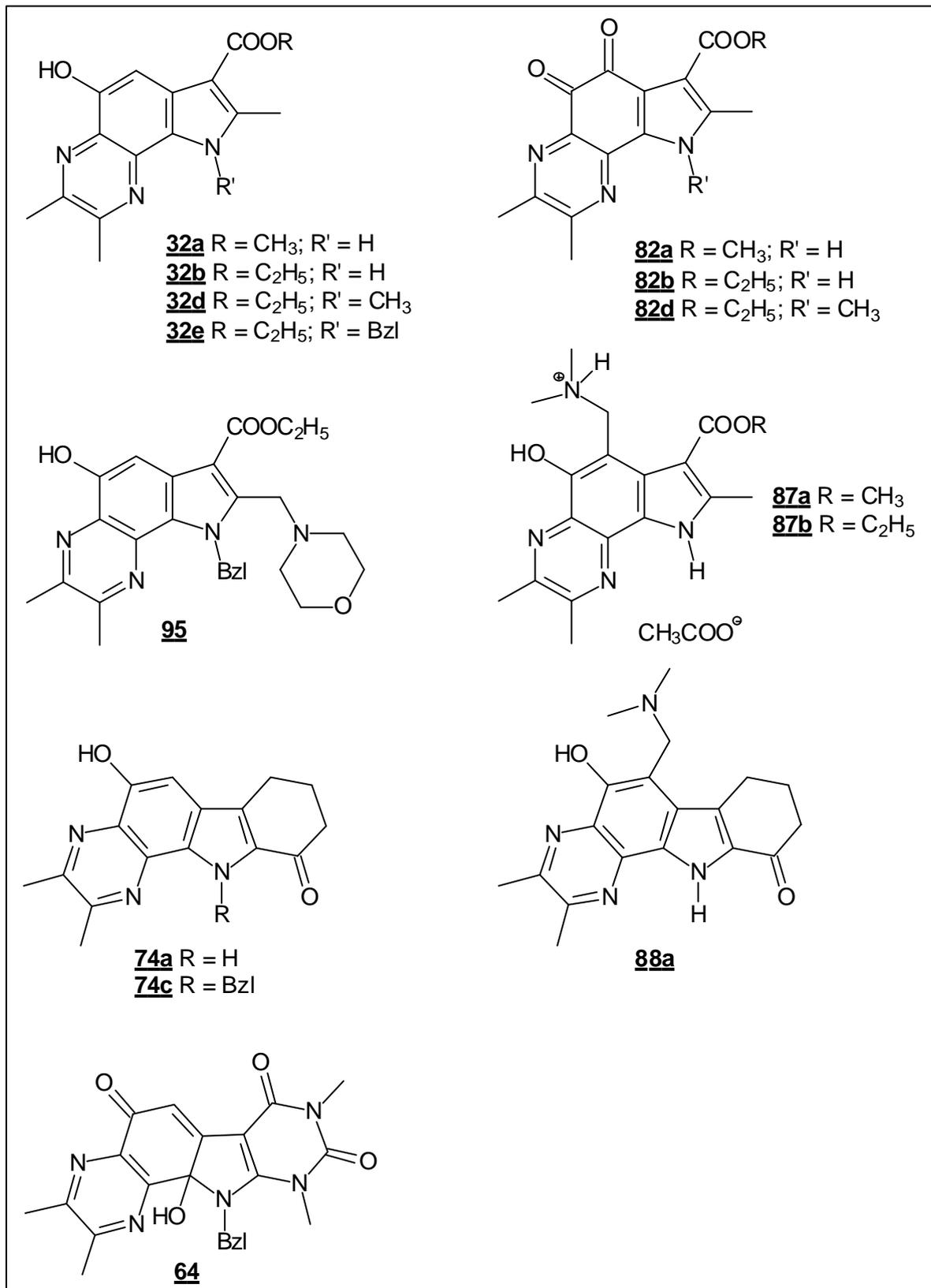
Zur Ermittlung der Zytotoxizität wurden die in Tabelle 5 aufgelisteten Substanzen vom amerikanischen *National Cancer Institut* einer *in vitro*-Testung an humanen Karzinomzellen unterzogen<sup>87</sup>.

Verbindung	Zellwachstum [%]			
	NCI-H460	MCF7	SF-268	
<b><u>32a</u></b>	63	50	29	aktiv
<b><u>32e</u></b>	89	50	32	inaktiv
<b><u>82a</u></b>	-45	-55	-96	aktiv
<b><u>95</u></b>	23	39	-4	aktiv
<b><u>87b</u></b>	-60	-77	-46	aktiv
<b><u>74a</u></b>	3	7	-8	aktiv
<b><u>74c</u></b>	52	44	-1	aktiv
<b><u>88a</u></b>	96	60	71	inaktiv
<b><u>64</u></b>	-93	-44	-96	aktiv

**Tabelle 5:** Wachstumshemmung humaner Karzinomzellen durch verschiedene Pyrrolochinoxaline bzw. Pyrazinocarbazolone (eingesetzte Konzentration der Substanzen:  $1 \times 10^{-4}$  mol/l)

Dazu wird zunächst ihr Verhalten gegenüber drei Zelllinien (NCI-H460 = Lungenkarzinomzellen; MCF7 = Brustkarzinomzellen; SF-268 = ZNS-Karzinomzellen) geprüft. In diesem Drei-Zelllinienassay können ca. 95 % der Substanzen erkannt werden, die auch bei einer erweiterten 60-Zellientestung Wirksamkeit zeigen.

<sup>87</sup> A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker et al., *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757-766



**Abb. 16:** ausgewählte Pyrrolochinolone bzw. Pyrazinocarbazolone

Die potentiellen Wirkstoffe werden mit den Zellen über 48 h inkubiert. Nach dieser Zeit wird das Zellwachstum durch Anfärben der Zellen mit einem proteinbindenden Farbstoff (Sulforhodamin B) und UV/VIS-photometrischer Auswertung bestimmt. Der Vergleich gegenüber dem Wachstum unbehandelter Zellen ergibt eine prozentuale Wachstumshemmung. Ergebnisse mit negativem Vorzeichen bedeuten Zelltod. Substanzen, die bei mindestens einer dieser Zelllinien eine Reduktion des Wachstums auf 32 % oder weniger zeigen, gelten als aktiv und werden einem 60-Zelllinien-Assay zugeführt.

Die Daten (Tabelle 5) zeigen, daß fast alle der untersuchten Substanzen in einer Konzentration von  $1 \times 10^{-4}$  mol/l eine starke Wachstumshemmung an Karzinomzellen bewirken. Lediglich das am Indolstickstoff benzylierte Pyrrolochinnoxalin **32e** und die Mannich-Base **88a** des Pyrazinocarbazolons haben keinen ausgeprägten Effekt. Die ausführliche Testung der als aktiv erkannten Verbindungen mit 60 Zelllinien liefert genauere Ergebnisse (Tabelle 6).

Verbindung	Konzentration [mol/l]	
	mittlere $G_{50}$	mittlere TGI
<b>32a</b>	$6,5 \times 10^{-5}$	$> 10^{-4}$
<b>82a</b>	$6,3 \times 10^{-6}$	$3,0 \times 10^{-5}$
<b>87b</b>	$2,1 \times 10^{-5}$	$6,6 \times 10^{-5}$
<b>95</b>	$4,5 \times 10^{-5}$	$8,5 \times 10^{-5}$
<b>74a</b>	$3,9 \times 10^{-6}$	$4,6 \times 10^{-5}$
<b>74c</b>	$3,7 \times 10^{-5}$	$8,5 \times 10^{-5}$
<b>64</b>	$1,8 \times 10^{-5}$	$4,0 \times 10^{-5}$

**Tabelle 6:** durchschnittliche Konzentrationen für eine 50 %ige ( $G_{50}$ ) bzw. totale Wachstumshemmung (TGI) von sechzig humanen Karzinomzelllinien

Der Vergleich des 5-Hydroxypyrrolochinnoxalins **32a** mit den Mannich-Basen **87b** und **95** zeigt eine Wirkungsverstärkung durch Einführung der basischen Aminomethylseitenkette. Ein stärkerer Effekt wird jedoch durch die o-Chinonstruktur erzielt. Hier ist ein zytostatischer Effekt bei einer mittleren Konzentration von  $3,0 \times 10^{-5}$  mol/l feststellbar. Das o-Chinon zeigt zudem eine gewisse selektive Zytotoxizität gegenüber bestimmten humanen Karzinomzelllinien: Verbindung **82a** bewirkt in einer Konzentration von  $1,6 \times 10^{-7}$  mol/l eine  $G_{50}$  der Brustkrebszelllinie T-47D.

Die 5-Hydroxypyrazinocarbazolone **74a,c** sind stärker wirksam als das Pyrrolochinnoxalinderivat **32a**. Dabei ist bei Substitution des Pyrrolstickstoffs mit einem

Benzylrest wie auch bei den Pyrrolochinoxalinen **32** eine Abnahme des zytotoxischen Effektes zu verzeichnen.

Interessant ist, daß die *Mannich*-Base **88a** des Pyrazinocarbazolons keine starke Wachstumshemmung bewirkt und als inaktiv auffällt. Dies könnte mit der vermuteten intramolekularen Wasserstoffbrückenbildung (vgl. S. 57) zusammenhängen, die eine Protonierung des aliphatischen Aminstickstoffs verhindert.

Neben den Prüfungen auf antikanzerogene Wirkung wurden mit einigen der in Abb. 16 dargestellten Substanzen noch verschiedenen andere pharmakologische Untersuchungen durchgeführt. So wurden die Pyrrolochinoxaline **32a,b,d** und ihre o-Chinonderivate **82a,b,d** sowie die *Mannich*-Base **87a** auf eine potentiell integrin-antagonistische Aktivität<sup>88</sup> oder inhibitorische Wirkung der Poly(ADP-ribose)polymerase<sup>89</sup> hin getestet, **32a,b** und **82a,b** zusätzlich als mögliche Thrombininhibitoren<sup>90</sup>.

Hier erwiesen sich die Substanzen jedoch durchweg als unauffällig, so daß lediglich ihre zytostatische Wirkung interessant erscheint.

---

<sup>88</sup> S. A. Mousa, D. A. Cheresh, *Drug Discovery Today* **1997**, 2, 187-196

<sup>89</sup> A. A. Pieper, A. Verma, J. Zhang, S. H. Snyder, *Trends Pharmacol. Sci.* **1999**, 20, 171-181

<sup>90</sup> P. E. J. Sanderson, A. M. Naylor-Olsen, *Current Med. Chem.* **1998**, 5, 289-304

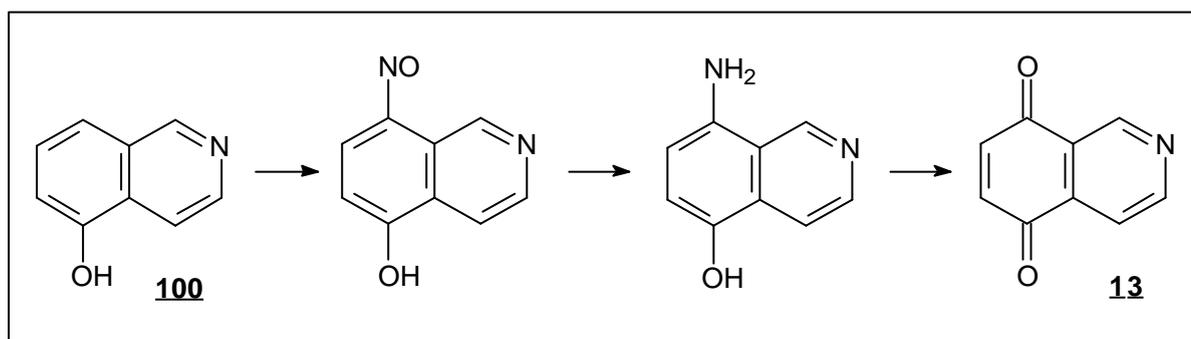
## 6 Umsetzung der Isochinolinchinone

### 6.1 Synthese, Struktur und Eigenschaften von Isochinolin-5,8-dion **13**

#### 6.1.1 Darstellung von Isochinolin-5,8-dion **13**

Verschiedene Synthesewege zur Darstellung von Isochinolin-5,8-dion **13** sind in der Literatur beschrieben worden.

Die von *Anderson et al.*<sup>91</sup> vorgeschlagene Methode, ausgehend von 5-Hydroxyisochinolin **100** über drei Stufen (Schema 58), scheint mit einer Gesamtausbeute von nur 13 % wenig attraktiv zur Herstellung größerer Mengen.



**Schema 58:** Darstellung von Isochinolinchinon **13** nach *Anderson*<sup>91</sup>

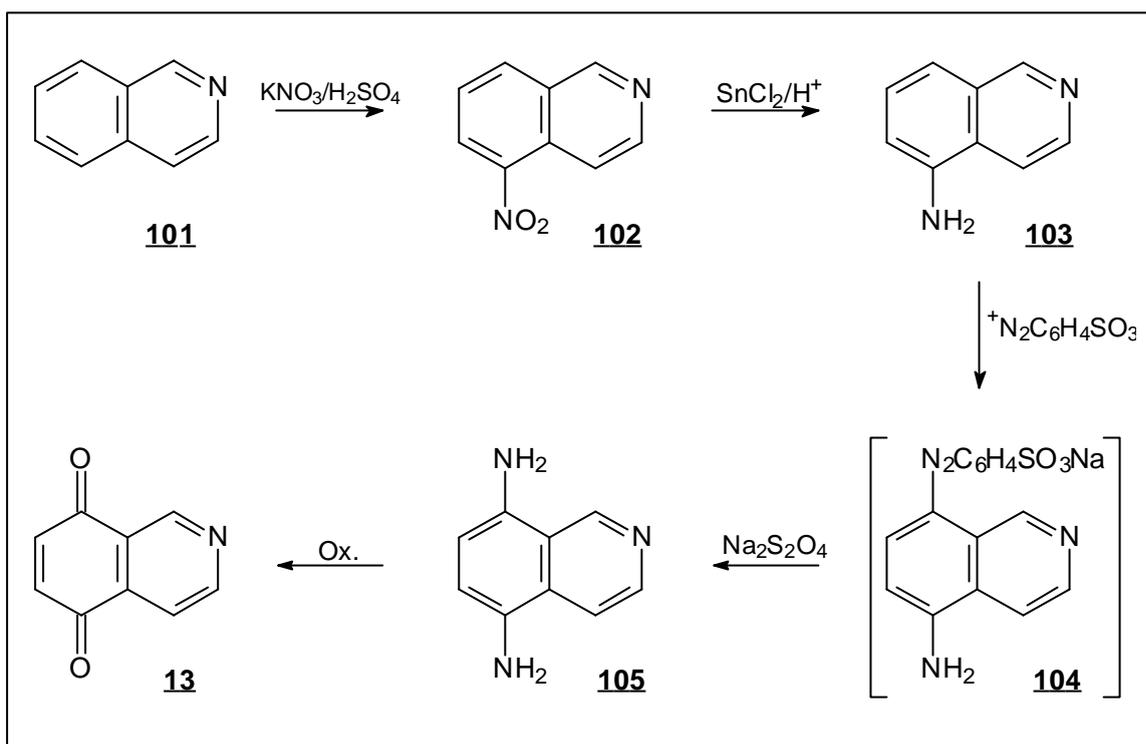
*Joseph* und *Joullié*<sup>92</sup> gingen bei der Synthese des Chinons einen anderem Wege (Schema 59). Zunächst wird Isochinolin **101** in 5-Stellung nitriert<sup>93</sup> und anschließend mit Zinn-(II)-chlorid in saurer Lösung zum 5-Aminoisochinolin **103** reduziert<sup>94</sup>. Das aromatische Amin wird mittels diazotierter Sulfanilsäure zum Diazoniumsalz **104** umgesetzt, das ohne Isolierung direkt zum 5,8-Diaminoisochinolin **105** reduziert wird. Die Oxidation von **105** liefert schließlich Isochinolin-5,8-dion **13**. Dabei benutzten die Autoren Kaliumdichromat in schwefelsaurer Lösung zur Oxidation.

<sup>91</sup> W. K. Anderson, B. P. Connarty, T. El-Hajj, *Synth. Commun.* **1986**, 16, 1557-1560

<sup>92</sup> P. K. Joseph, M. M. Joullié, *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 801-803

<sup>93</sup> C. G. LeFèvre, R. J. W. LeFèvre, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1470-1475

<sup>94</sup> F. W. Bergstrom, R. E. Paterson, *J. Org. Chem.* **1945**, 10, 479-482



**Schema 59:** Darstellung von Isochinolinchinon **13** nach *Joseph/Joullie*<sup>92</sup>

Die Umsetzung liefert über alle vier Stufen eine Gesamtausbeute von 32 %. Dabei verlaufen die Syntheseschritte zum 5,8-Diaminoisochinolin **105** fast quantitativ, so daß der Oxidationsvorgang als limitierender Schritt bezüglich der Ausbeute aufgefaßt werden kann. Deshalb wurde versucht, 5-Aminoisochinolin **103** direkt mit Fremy's Salz bzw. mit Bis-(trifluoracetoxy)-iodobenzol zum p-Chinon zu oxidieren. Hier konnte das Produkt zwar dünnschichtchromatographisch in den Ansätzen nachgewiesen werden, die Ausbeute war jedoch extrem gering.

Auch eine Umsetzung des Diamins **105** in saurer Lösung mit Eisen-(III)-chlorid brachte keine besseren Ergebnisse, so daß zur Herstellung weiterhin auf Kaliumdichromat zurückgegriffen wurde.

### 6.1.2 Struktur von Isochinolin-5,8-dion **13**

Die Struktur des Isochinolin-5,8-dions **13** wurde durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt. Das IR-Spektrum wird durch eine starke, nicht aufgespaltene Carbonylbande des Chinons geprägt.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz in Deuteriochloroform werden die Signale der beiden zum Stickstoff  $\alpha$ -ständigen Protonen, bedingt durch die Entschirmung durch das Heteroatom, tieffeldverschoben<sup>95</sup> bei 9,37 ppm und 9,10 ppm registriert. Dabei tritt das Signal des H-3 in Resonanz mit dem Nachbarproton und spaltet zum Dublett auf, das 1-H-Signal dagegen erscheint als Singulett.

Das zum Pyridin-Stickstoff  $\beta$ -ständige H-4 bleibt relativ unbeeinflusst; das zum Dublett aufgespaltene Signal wird mit 7,88 ppm bei ähnlichen Werten gefunden wie die entsprechenden Protonen des carbocyclischen 1,4-Naphthochinons<sup>96</sup>. Auch die Signallage der Vinylprotonen ähnelt der des Naphthochinons. Das H-7 wird durch den Elektronenzug des Stickstoffs geringfügig stärker entschirmt und erscheint als Dublett bei 7,10 ppm, während das des H-6 bei 7,03 ppm erscheint.

### 6.1.3 Eigenschaften von Isochinolin-5,8-dion **13**

Auf die Eigenschaften des Isochinolin-5,8-dions **13** wurde bereits in der Einleitung eingegangen (s. S. 6-8).

---

<sup>95</sup> H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim **1999**, 65

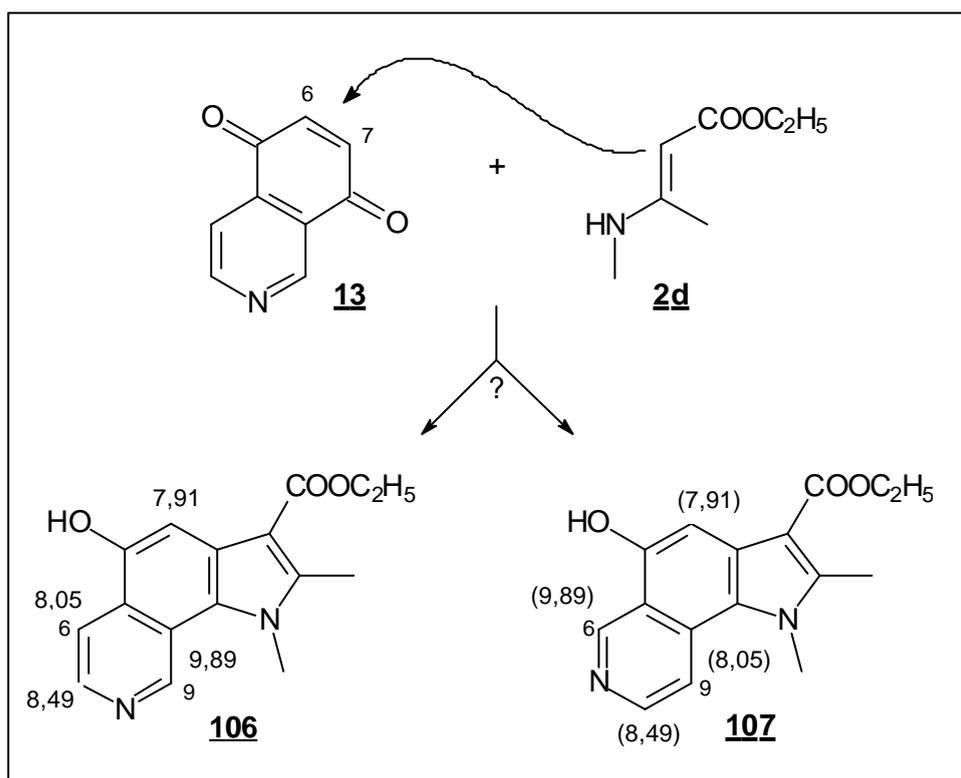
<sup>96</sup> M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1995**, 197

## 6.2 Umsetzung von Isochinolin-5,8-dion **13**

### 6.2.1 Umsetzung in Eisessig

Isochinolin-5,8-dion **13** wurde unter den gleichen Bedingungen wie 2,3-Dimethylchinoxalinchinon mit am Stickstoff unterschiedlich substituierten Aminocrotonsäureestern umgesetzt (vgl. S. 17).

Bei Einsatz von Ethyl-3-methylaminocrotonat **2d** wurden sehr geringe Mengen einer beigefarbenen Substanz erhalten, die sich bei spektroskopischer Untersuchung als Ethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1*H*-pyrroloisochinolin-3-carboxylat identifizieren ließ. Dabei stellt sich die Frage, welches der beiden möglichen Isomere gebildet wurde (Schema 60). Je nachdem, ob der primäre, nukleophile Angriff des  $\beta$ -C-Atoms des Enamins an C-6 oder C-7 stattfindet (zum Reaktionsmechanismus vgl. Schema 14, S. 19), bildet sich entweder das entsprechende Pyrrolo[2,3-*f*]isochinolin **107** bzw. das Pyrrolo[3,2-*h*]isochinolin **106**.



**Schema 60:** Reaktion von Isochinolin-5,8-dion **13** mit 3-Methylaminocrotonsäureethylester **2d**

Die Entscheidung kann über die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz getroffen werden (Tabelle 7). Vergleiche mit den spektroskopischen Daten ähnlicher, literaturbekannter Substanzen.

$\delta$ [ppm]	Intensität	Mult.	Kopplungskonstante [Hz]	Zuordnung
9,89	1 H	s		H-9
8,49	1 H	d	5,6	H-7
8,05	1 H	d	5,6	H-6
7,91	1 H	s		H-4

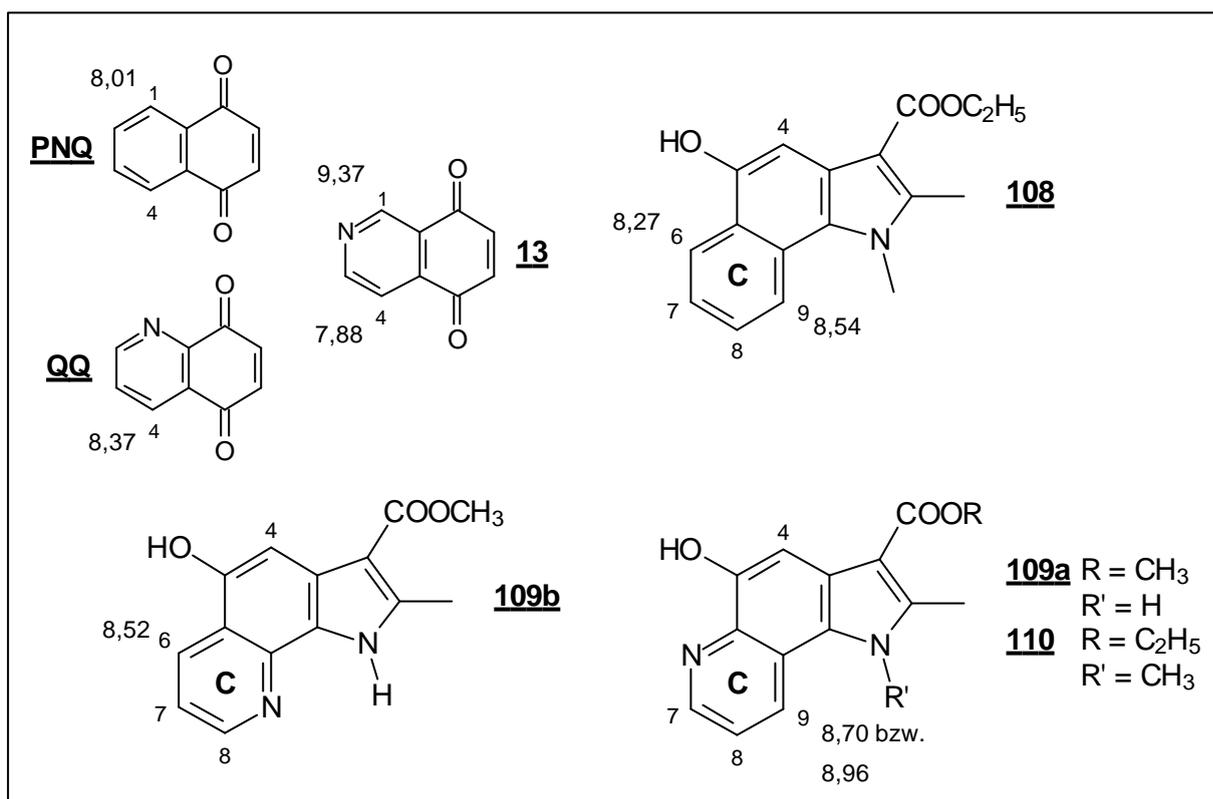
**Tabelle 7:** chem. Verschiebung der aromatischen Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reaktionsproduktes von Isochinolinchinon **13** mit Enamin **2d** (200 MHz, DMSO- $d_6$ )

Das Singulett bei 7,91 ppm kann nach Vergleichen mit dem entsprechenden Reaktionsprodukt **32d** des Dimethylchinoxalinchinons als H-4 identifiziert werden.

Wie bei Isochinolinchinon und auch seinen Vorstufen gezeigt wurde, erscheint das einzelne, zum Pyridinstickstoff  $\alpha$ -ständige Proton ebenfalls als Singulett im Spektrum, so daß das Signal bei 9,89 ppm diesem Proton (H-9) zugeordnet werden kann. Die beiden vicinalen Protonen bei 8,49 ppm bzw. 8,05 ppm treten in Resonanz miteinander und liefern jeweils ein Dublett. Dabei tritt das zum Pyridinstickstoff benachbarte Proton grundsätzlich im tieferen Feld auf (H-7).

Die NMR-spektroskopischen Daten des bekannten Ethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1*H*-benzo[*g*]indol-3-carboxylats **108**<sup>64</sup>, verglichen mit denen von 1,4-Naphthochinon **PNQ**<sup>96</sup> (Abb. 17 und Tabelle 8), lassen folgende Schlußfolgerung zu: die Aromatisierung, und damit das Wegfallen der chinoiden Carboxylgruppe mit ihrem abschirmenden Effekt auf das entsprechende  $\beta$ -ständige Proton, bedingt einen Tieffeldshift dieser Protonen (H-6 und H-9 in Abb. 17). Die Signale von H-7 und H-8 dagegen werden als nun aromatisch gebundene Protonen im Vergleich zu der Vinylstellung im Chinon hochfeldverschoben registriert.

Der Vergleich von Chinolin-5,8-dion **QQ** und den daraus hergestellten isomeren Pyrrolochinolinen<sup>15</sup> geben weitere nützliche Hinweise auf den Einfluß der Hydroxygruppe bzw. des anellierten Pyrrolringes auf die chemische Verschiebung der Protonen des Ringes C:



**Abb. 17:** Vergleichssubstanzen zur Strukturaufklärung von Verbindung **106**

Substanz / Proton	$\delta$ [ppm]								
	<b>PNQ</b> <sup>#</sup>	<b>108</b>	<b>QQ</b>	<b>109a</b>	<b>109b</b>	<b>110</b>	<b>13</b> <sup>*</sup>	<b>106</b>	<b>107</b> (theor.)
H-1	8,01						9,37		
H-4	8,01	7,68	8,37	7,66	7,57	7,89	7,88	7,91	7,91
H-6		8,27			8,52			8,05	9,89
H-7		7,57		8,79	7,44	8,72		8,49	8,49
H-8		7,43		7,64	8,83	7,45			
H-9		8,54		8,70		8,96		9,89	8,05

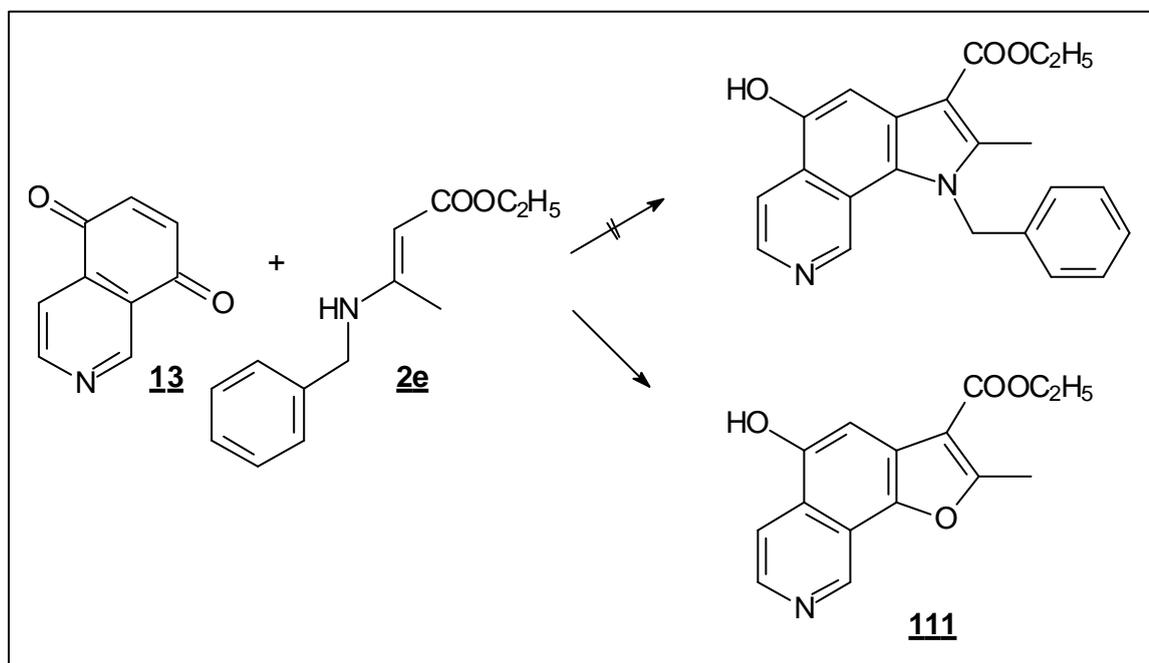
**Tabelle 8 :** chem. Verschiebung der aromatischen Protonen (200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; \*CDCl<sub>3</sub>; <sup>#</sup>lt. Quelle<sup>96</sup>, Lösungsmittel nicht angegeben)

Das Signal des H-9 der Verbindung **109a** ist gegenüber dem entsprechenden H-4 des Chinolinchinons stärker tieffeldverschoben (0,33 ppm) als das des H-6 bei **109b** (0,15 ppm).

Die Methylsubstitution des Pyrrolstickstoffs bei **110** bewirkt einen Tieffeldshift des H-9-Signals um 0,53 ppm (vergleichbar mit Verbindung **108**). Eine Verschiebung nach tiefem Feld durch starke sterische Wechselwirkungen zwischen einem Proton und einer Nachbargruppe ist literaturbekannt<sup>97,98</sup> und wird durch eine Deformation der Elektronenhülle des Protons erklärt. Dadurch kommt es zu einer verminderten sphärischen Symmetrie der Elektronenverteilung und infolgedessen zu einer verminderten Abschirmung des Kerns.

Somit kann angenommen werden, daß es sich bei dem durch Reaktion von Isochinolinchinon **13** mit Ethyl-3-methylaminocrotonat **2d** gebildeten Produkt mit größter Wahrscheinlichkeit um das Pyrrolo[3,2-*h*]isochinolinderivat **106** handelt. Das Signal des einzelnen aromatischen Protons H9 ist gegenüber dem Chinonedukt um 0,53 ppm tieffeldverschoben, das Dublett von H6 dagegen nur um 0,17 ppm. Die Bildung des Isomers **106** ist auch vereinbar mit den literaturbekannten Beobachtungen<sup>34</sup>, daß nukleophile Additionsreaktionen bevorzugt am C-7 des Isochinolinchinons stattfinden.

Bei der Umsetzung von Isochinolin-5,8-dion **13** mit dem Ethylester der N-Benzylaminocrotonsäure **2e** wurde kein Pyrroloisochinolin sondern das pyridokondensierte Benzofuranderivat **111** isoliert (Schema 61).



**Schema 61:** Reaktion von Isochinolinchinon **13** mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2e**

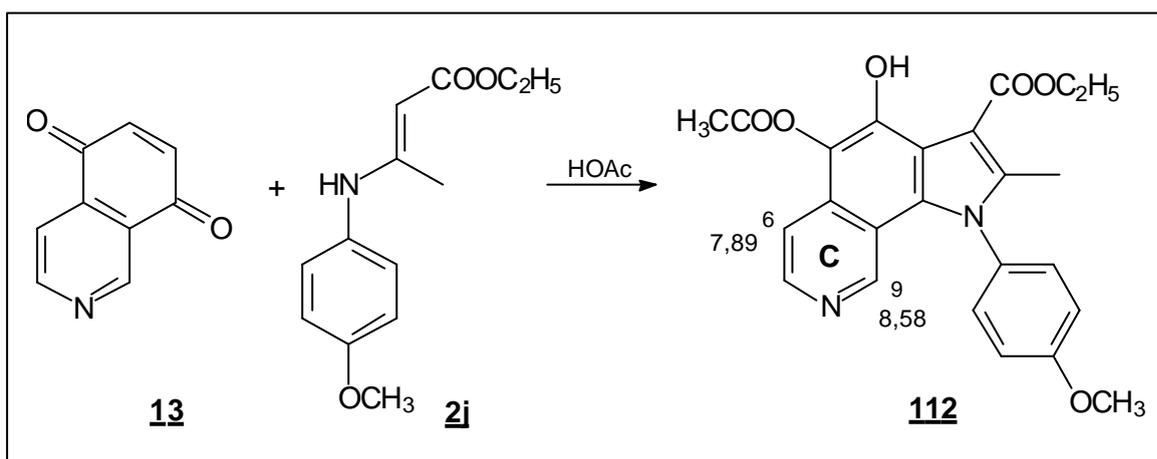
<sup>97</sup> H. Günther *NMR-Spektroskopie*, 2. Auflage, G. Thieme Verlag Stuttgart **1983**, 90-91

<sup>98</sup> B. V. Cheney, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5386-5390

Auch hier kann über die Lage der Signale im Protonenresonanzspektrum die Bildung über einen primären nukleophilen Angriff des Enamins an das C-7 des Chinons mit anschließender Kondensation zum [3,2-*h*]-anellierten Endprodukt angenommen werden.

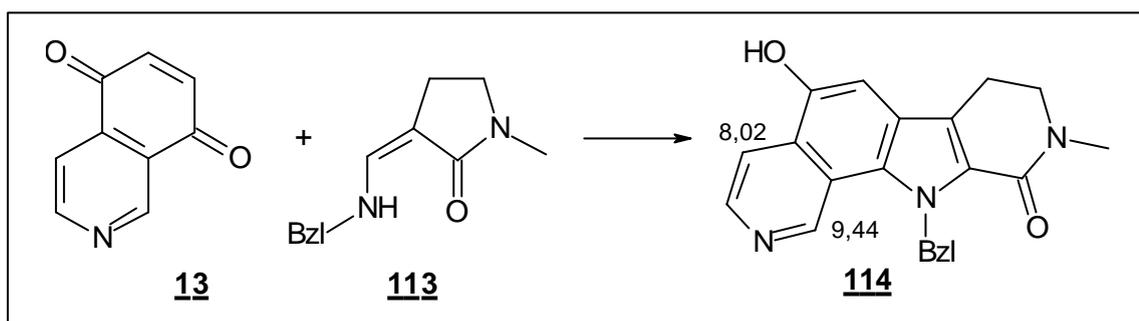
Die Reaktion des Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)-crotonats **2j** mit Isochinolin-5,8-dion **13** liefert das unter Beteiligung des Lösungsmittels Eisessig entstandene 5-Acetoxy-4-hydroxypyrroloisochinolin **112** (Schema 62).

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung ist ein starker Hochfeldshift des Signals des H-9 auf 8,58 ppm feststellbar, der auf die verstärkte Abschirmung dieses Protons durch den N-Methoxyphenylring zurückgeführt werden kann. Vergleiche mit Substanzen, die keinen Stickstoff im Ring C enthalten<sup>14</sup>, zeigen, daß die Acetoxygruppe nur geringen Einfluß auf das entsprechende H-6 besitzt, was auch hier zutrifft: die chemische Verschiebung von 7,89 ppm entspricht annähernd der des H-4 im Isochinolinchinon.



**Schema 62:** Darstellung des 5-Acetoxy-6-hydroxypyrroloisochinolins **112**

Rosenberg<sup>74</sup> setzte erfolgreich Aminomethylen-N-methylpyrrolidin-2-one wie z.B. **113** als Enamine in der modifizierten Nenitzescu-Reaktion mit 1,4-Naphthochinon ein (zum Mechanismus vgl. Schema 39, S. 47). Dies läßt sich auf das heterocyclisch kondensierte Chinon **13** übertragen: hier bildet sich ein substituiertes Pyrido[4,3- $\beta$ ]-carbolinon **114** (Schema 63). Die Konstitution wurde durch Vergleiche der  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten gesichert: die Signallage des Dubletts des H-4 bei 8,02 ppm steht in Übereinstimmung mit der des Pyrroloisochinolins **106**. Das Singulett des H-1 liegt bei 9,44 ppm.

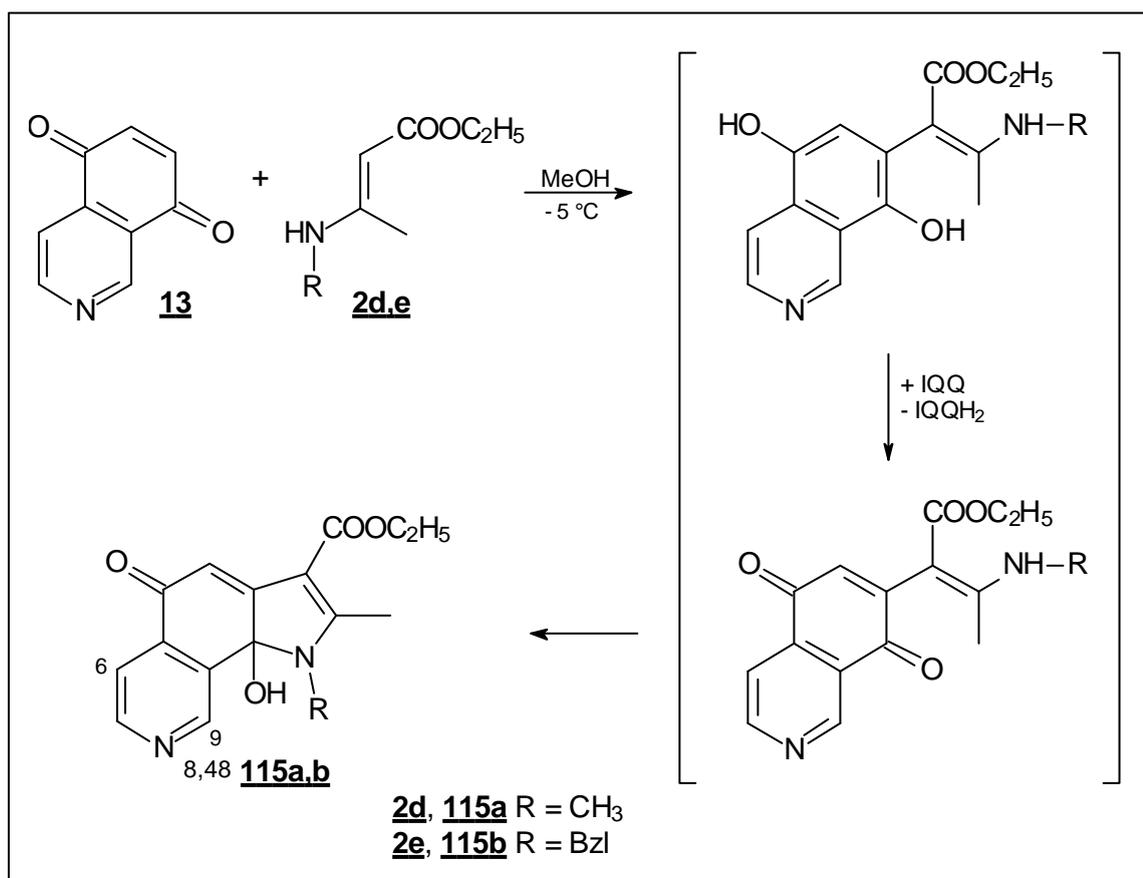


**Schema 63:** modifizierte *Nenitzescu*-Reaktion von Isochinolin-5,8-dion **13**

### 6.2.2 Umsetzung in Methanol

Die *Nenitzescu*-Reaktion mit Isochinolin-5,8-dion **13** in Eisessig lieferte nur unbefriedigende Ausbeuten. Deshalb sollte versucht werden, durch schrittweise Synthese die Bildung von Nebenprodukten zu reduzieren.

Durch Reaktion mit den Ethylaminocrotonsäureestern **2d,e** in Methanol unter Kühlung konnten die Carbinolamine **115a,b** erhalten werden (Schema 64).

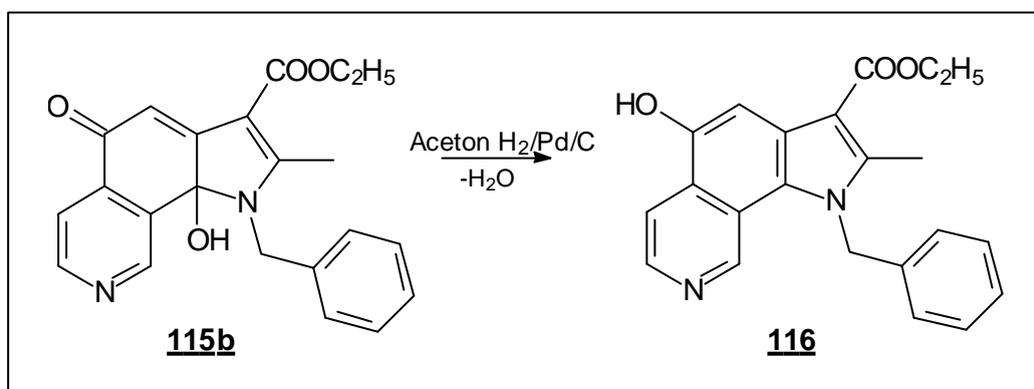


**Schema 64:** Bildung der Carbinolamine **115a,b**

Das Vorliegen des Chinons bewirkt die sofortige Oxidation der entstehenden Hydrochinonaddukte zu den Chinonaddukten, welche nach Cyclisierung zum Carbinolamin aus dem Lösungsmittel auskristallisieren.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **115b** bestätigt wiederum die Bildung eines [3,2-*h*]-kondensierten Produktes. Die Hochfeldverschiebung des Signals des H-9 auf einen  $\delta$ -Wert von 8,48 ppm ist durch die Carbinolaminstruktur erklärbar. Die Lage des Signals des H-6 ist vergleichbar mit dem entsprechenden Proton im Chinonedukt.

Die katalytische Hydrierung des Carbinolamins **115b** führt zum Pyrroloisochinolin **116** (Schema 65).



**Schema 65:** reduzierende Dehydratisierung von Carbinolamin **115b**

Somit zeigt sich, daß die 5-Hydroxypyrrolo[3,2-*h*]isochinoline, ebenso wie die Pyrrolochinoxaline (vgl. Kapitel 2.2.3), auch schrittweise darstellbar sind. Die Ausbeuten auf der Stufe der Carbinolamine sind jedoch mit 1 bzw. 5 % extrem gering.

### 6.3 Synthese, Struktur und Eigenschaften von 1,7-Dimethylisochinolin-5,8-dion 125

Die Versuche mit Isochinolin-5,8-dion 13 zeigten, daß zwar Produkte entstehen, die im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion gebildet werden. Die Ausbeuten sind allerdings extrem niedrig. Dies könnte u. a. daran liegen, daß die Addition des Enamins nicht nur am C-7 des Chinons stattfindet, sondern auch am C-6. Um zu untersuchen, ob eine Reaktion auch an C-6 möglich ist, wurde versucht, ein Isochinolinchinon zu synthetisieren, das an C-7 einen Substituenten besitzt. Somit wäre diese Stelle für einen nukleophilen Angriff blockiert. Dafür scheint eine Methylgruppe sinnvoll, da sie weder ausgeprägte elektronische Effekte zeigen sollte noch sterisch besonders anspruchsvoll ist.

#### 6.3.1 Synthese von 1,7-Dimethylisochinolin-5,8-dion 125

Ein 7-Methylisochinolinchinon wurde in der Literatur noch nicht beschrieben. Da die Einführung des Methylsubstituenten in das Chinon schwierig erscheint, wurde versucht, ein 7-methylsubstituiertes Isochinolingrundgerüst darzustellen und anschließend zum Chinon zu oxidieren.

Zur Synthese von Isochinolinen stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung<sup>99,100,101</sup>. Oft angewandt wird die dehydratisierende Cyclisierung von N-acylierten  $\beta$ -Phenylethylaminen nach *Bischler-Napieralski*<sup>102</sup>. Diese sollte auch hier . Als leicht oxidierbare Chinonvorstufen können p-Hydroxygruppen dienen, so daß vom Methylhydrochinon 117 ausgegangen wurde.

Zur Darstellung des N-acetylierten  $\beta$ -Phenylethylamins wurden zunächst die phenolischen Hydroxylgruppen des Methylhydrochinons 117 durch Benzylierung geschützt, der entstandene Ether 118 nach *Vilsmeyer* zum Aldehyd 119 umgesetzt und mit Nitromethan zum 2-(2,3-Dibenzyloxy-4-methylphenyl)-nitroethen 120 kondensiert. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid liefert das entsprechende Ethylamin 121,

---

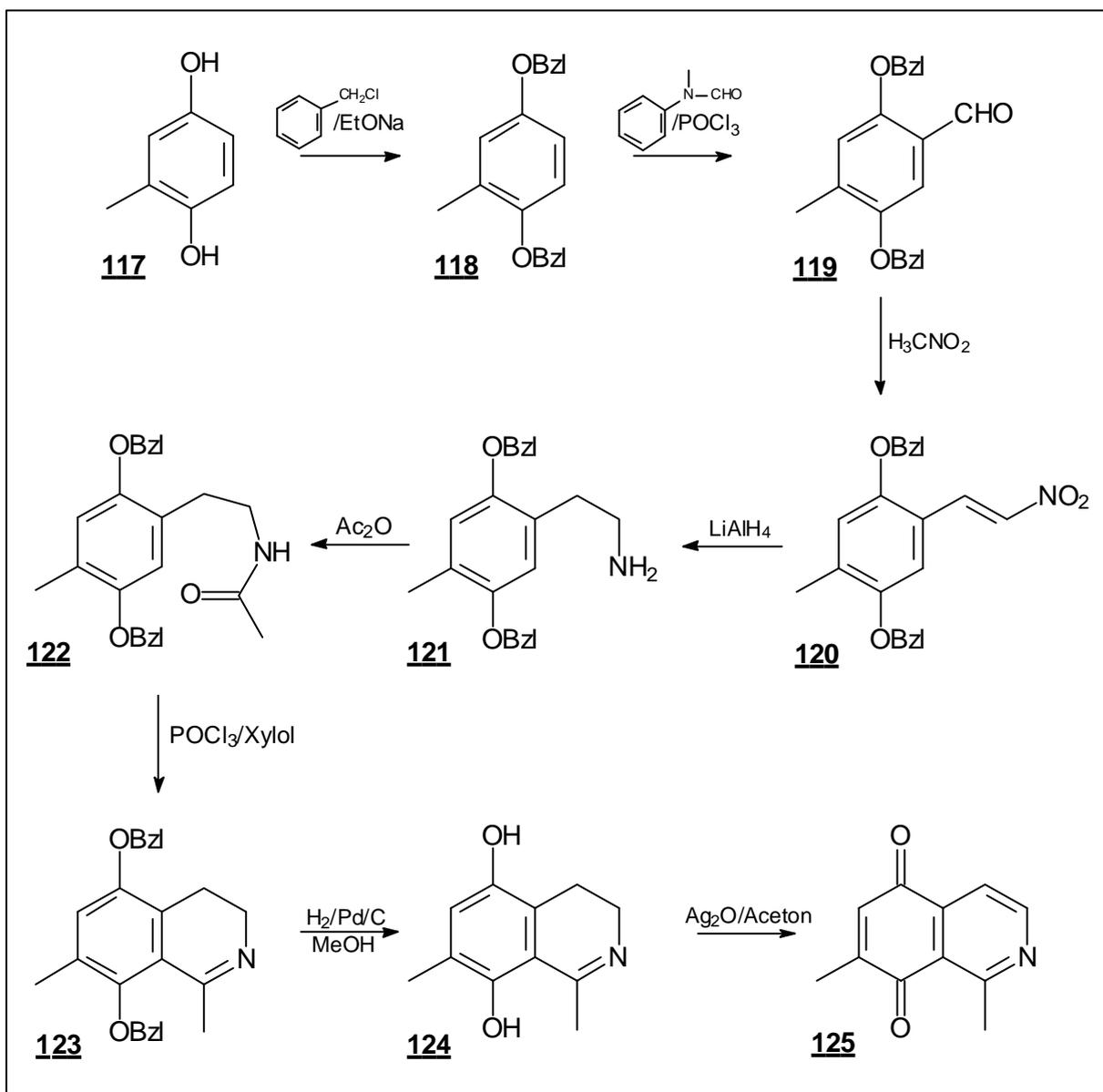
<sup>99</sup> W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. Reactions NY* **1951**, 6, 74-150

<sup>100</sup> W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. Reactions NY* **1951**, 6, 151-190

<sup>101</sup> W. J. Gensler, *Org. Reactions NY* **1951**, 6, 191-206

<sup>102</sup> H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 22. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart **1991**, 778

dessen Aminogruppe mit Acetanhydrid zum Amid **122** umgesetzt werden kann (Schema 66)<sup>103</sup>.



**Schema 66:** Darstellung von 1,7-Dimethylisochinolin-5,8-dion **125**

Die Cyclisierung konnte nur unter drastischen Reaktionsbedingungen erreicht werden. 90-minütiges Sieden des Acetamids **122** mit einem Überschuß Phosphorylchlorid in absolutem Xylol liefert nach Aufarbeitung das Hydroperchlorat des 5,8-Dibenzoyloxy-3,4-dihydro-1,7-dimethylisochinolins **123** in 34 %iger Ausbeute. Vielfache Variation der Cyclisierungsbedingungen brachten keinen Vorteil. Die

<sup>103</sup> U. Bastian, Dissertation Universität Düsseldorf 1986

Entfernung der Schutzgruppen durch katalytische Hydrierung führt zum Hydrochinon **124**, das schließlich mittels Silber-(I)-oxid zum 1,7-Dimethylisochinolin **125** oxidiert wird. Die Gesamtausbeute der Reaktion über alle acht Stufen beträgt 4,7 %.

### 6.3.2 Struktur und Eigenschaften von 1,7-Dimethylisochinolin-5,8-dion **125**

Die Struktur des 1,7-Dimethylisochinolinchinons **125** wurde spektroskopisch bewiesen: das Massenspektrum weist einen Molpeak bei  $m/z = 187$  aus, im IR-Spektrum kann die breite Bande bei  $1624\text{ cm}^{-1}$  der Carbonylvalenzschwingung des Chinons zugeordnet werden. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist die Lage der Signale der aromatischen Protonen vergleichbar mit denen des unsubstituierten Isochinolinchinons **13**. H-1 und H-2 treten in Resonanz miteinander und spalten zum Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 4,9 Hz auf. Die beiden Methylgruppen liefern Signale bei 3,01 bzw. 2,22 ppm, wobei die C-1-Methylgruppe durch den zusätzlichen Elektronenzug des Stickstoffs tieffeldverschoben erscheint.

Bei den Umsetzungen des 1,7-Dimethylisochinolinchinons **125** mit am Stickstoff unterschiedlich substituierten Aminocrotonsäureestern **2b,d,e,j** in Eisessig konnten keinerlei Produkte isoliert werden. Dünnschichtchromatographisch wurde nur die Zersetzung der Edukte nachgewiesen. Auch die Reaktion von **125** mit Benzylaminocrotonsäureethylester **2e** in Alkohol bei tiefen Temperaturen lieferte keine Hinweise auf die Entstehung eines Carbinolamins. Dies unterstützt die Vermutung, daß keine Reaktion über C-6 des Chinons stattfindet.

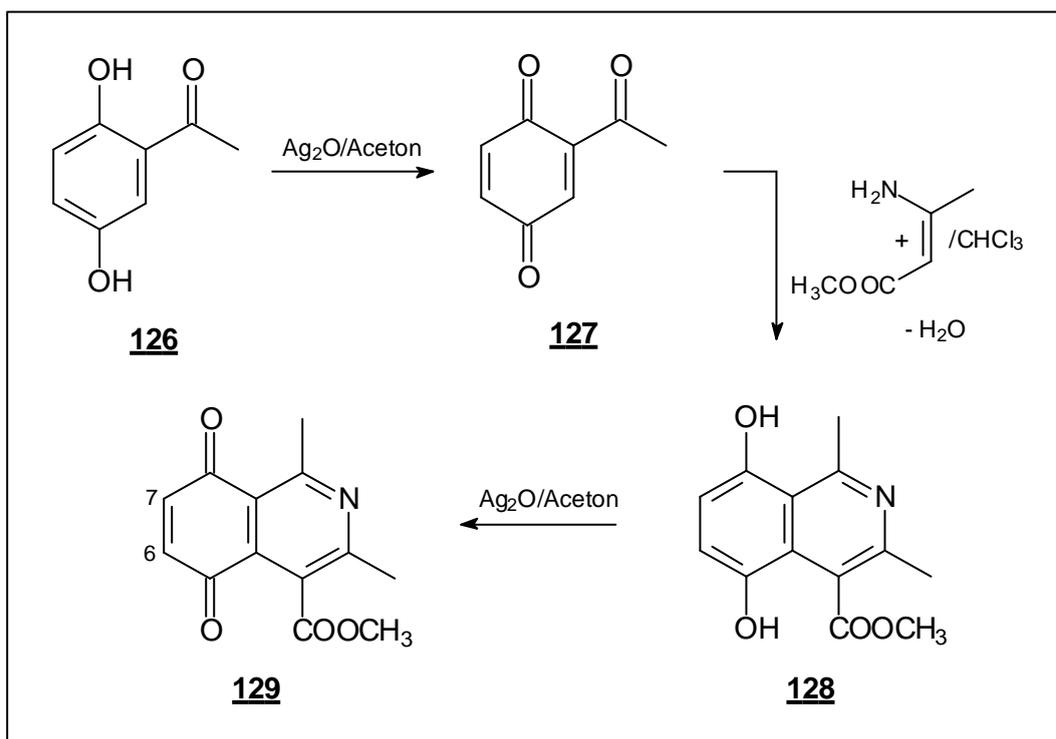
## 6.4 Synthese und Struktur von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonyl-isochinolin-5,8-dion 129

### 6.4.1 Synthese von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion 129

Eine Variation des Isochinolin-Grundgerüsts könnte durch zusätzliche Aktivierung der Chinon-Doppelbindung zu einer Verbesserung der Ausbeute in der *Nenitzescu*-Reaktion führen.

*Allen* und *Weiss*<sup>104</sup> beschreiben die Bildung eines Ethyl-5,8-dihydroxy-1,3-dimethylisochinolin-4-carboxylats durch Reaktion von Acetylbenzochinon 127 mit dem Ethylester der 3-Aminocrotonsäure.

Diese Umsetzung führt analog mit Methyl-3-aminocrotonat zum Hydrochinon 128, das sich mit Silber(I)-oxid zum 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion 129 oxidieren lässt (Schema 67). Die Gesamtausbeute, ausgehend von 2,5-Dihydroxyacetophenon 126, beträgt hierbei 36 % der Theorie.



**Schema 67:** Darstellung von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion 129

<sup>104</sup> G. R. Allen, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 198-200

**6.4.2 Struktur von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonyl-isochinolin-5,8-dion 129**

Die Struktur des Chinons wurde durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt. Im IR-Spektrum der Substanz erscheint zusätzlich zu der Bande der Chinoncarbonylgruppen die Valenzschwingung des Methylesters bei  $1727\text{ cm}^{-1}$ .

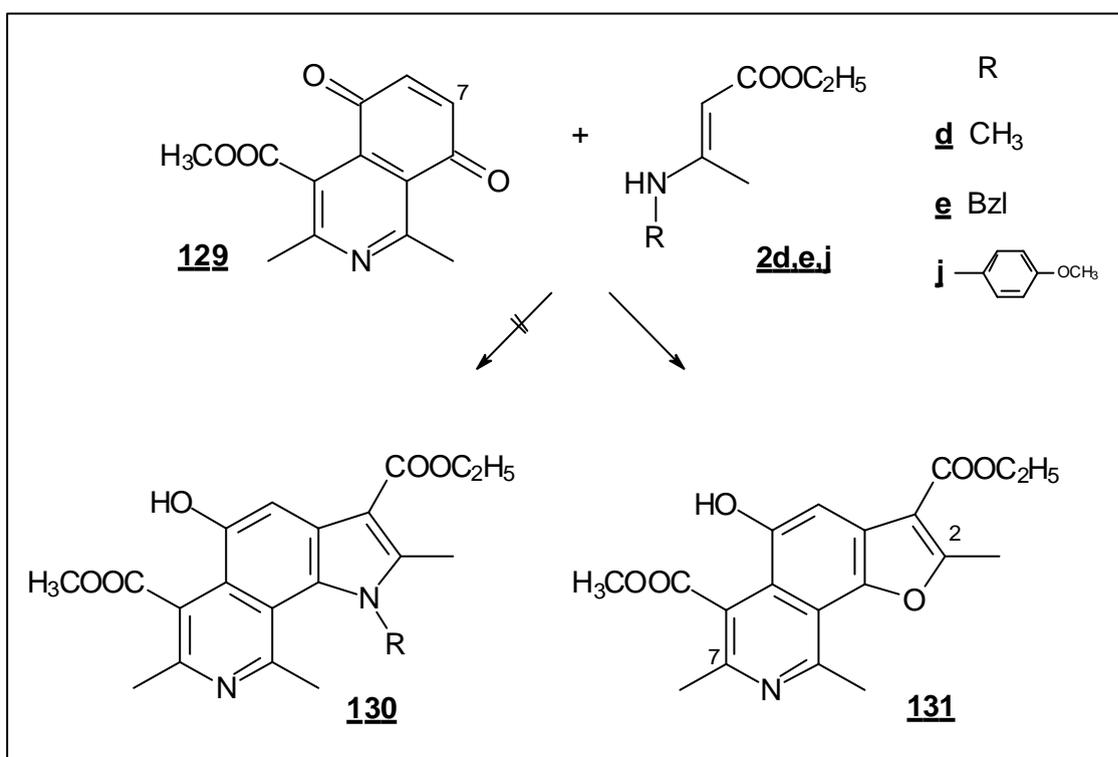
Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten die Vinylprotonen gemeinsam als Singulett bei 6,96 ppm auf. Sie sind gegenüber dem unsubstituierten Isochinolin-5,8-dion **13** nur geringfügig hochfeldverschoben.

Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum werden C-6 und C-7 getrennt registriert. Dabei kann das Signal bei 140,5 ppm dem C-6 zugeordnet werden, wohingegen C-7, bedingt durch den Elektronenzug des Stickstoffs, entschirmt wird und hochfeldverschoben bei 136,5 ppm erscheint.

## 6.5 Umsetzung von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion 129

### 6.5.1 Umsetzung in Eisessig

Die Reaktion von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion 129 mit am Stickstoff unterschiedlich substituierten Aminocrotonsäureethylestern 2d,e,j liefert in allen Fällen kein Pyrroloisochinolin 130, sondern das Furoisochinolinderivat 131 (Schema 68).

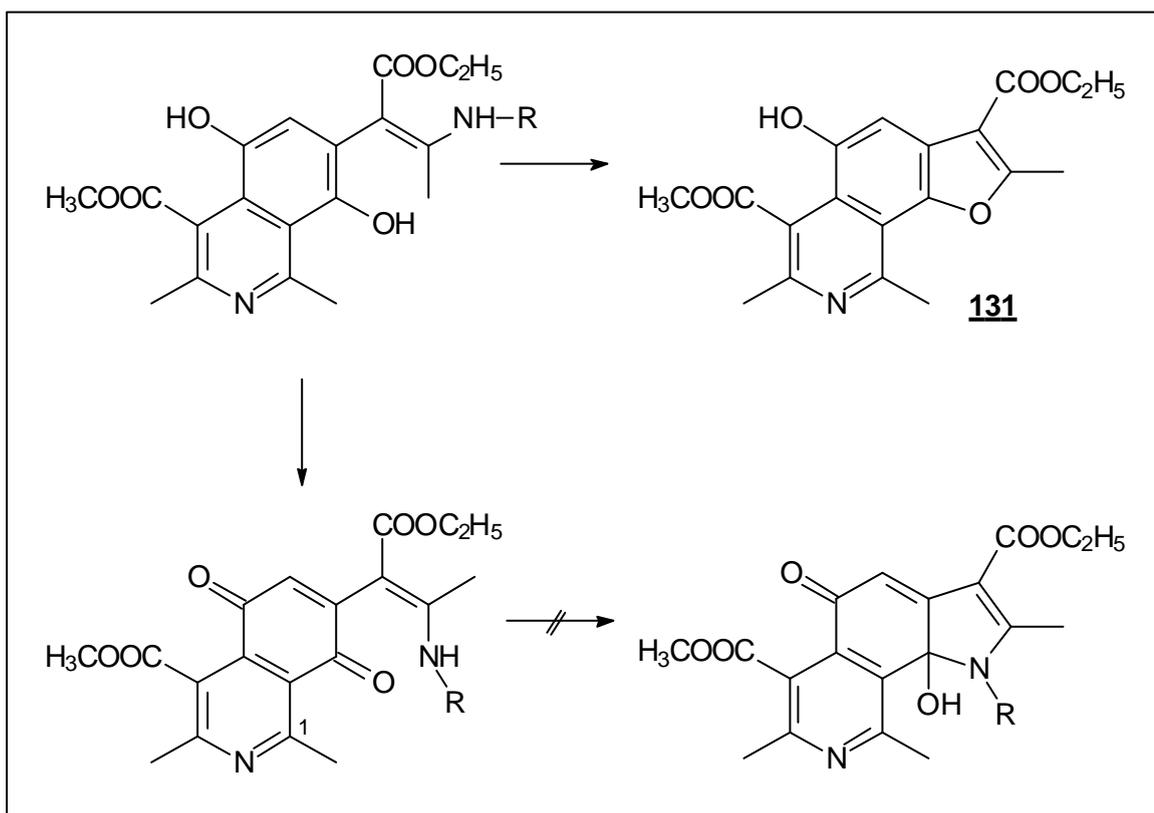


**Schema 68:** *Nenitzescu*-Reaktion von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion 129

Auch hier dürfte es sich in Analogie zu 107 bzw. 111 um das [3,2-*h*]-anellierte Produkt handeln, das über einen primären Angriff des Enamin- $\beta$ -C-Atoms an das C-7 des Chinons entstanden ist: im IR-Spektrum der Substanz erscheint die Bande der OH-Valenzschwingung bei  $3113\text{ cm}^{-1}$  und somit stark zu kleineren Wellenzahlen verschoben. Die beobachtete Carbonylbande bei  $1727\text{ cm}^{-1}$  steht in Übereinstimmung mit Werten des von *Allen*<sup>104</sup> synthetisierten Hydrochinons (vgl. Struktur 128).

Der Tieffeldshift der C-9-Methylgruppe im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auf 3,25 ppm ist mit dem Einfluß des Furan-Sauerstoffs erklärbar. Das Signal bei 2,80 ppm kann nach Vergleich mit dem Furoisochinolinderivat **111** der C-2-Methylgruppe zugeordnet werden. Die C-7-Methylgruppe wird bei 2,91 ppm registriert.

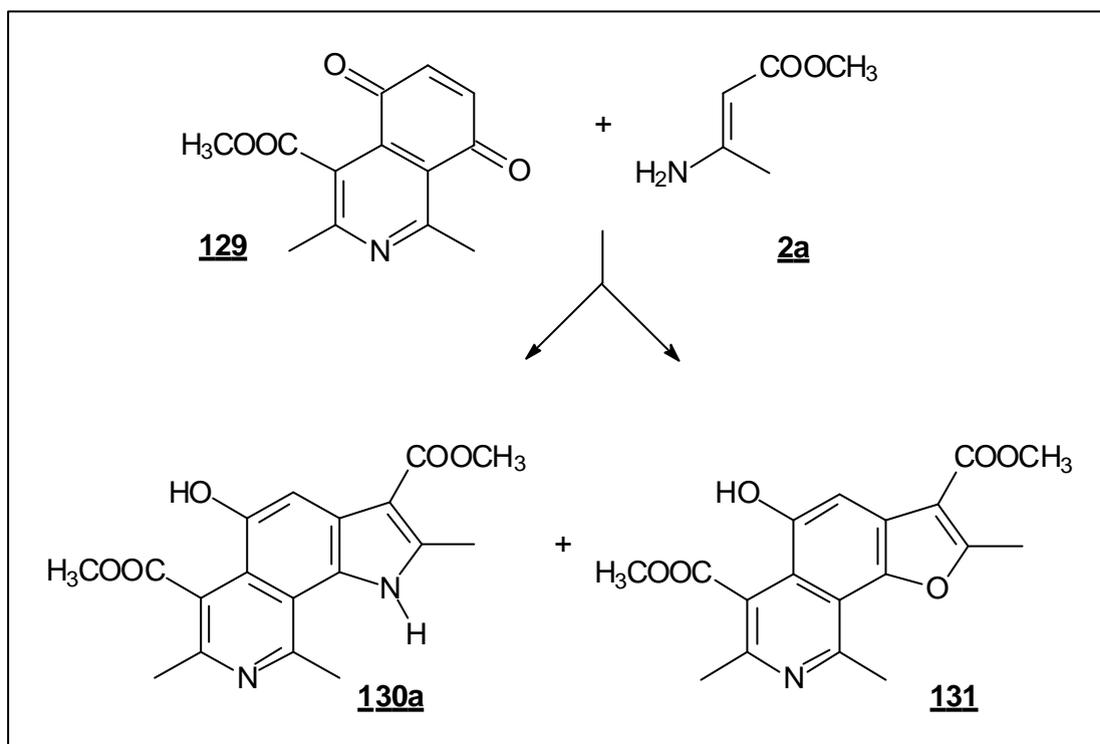
Die Tatsache, daß sich bei der Reaktion ein Benzofuranderivat und kein pyridokondensiertes Indol gebildet hat, könnte auf das Substitutionsmuster des eingesetzten Chinons zurückzuführen sein: es wäre denkbar, daß die C-1-Methylgruppe des im Verlauf der *Nenitzescu*-Reaktion gebildeten Chinonadduktes die Cyclisierung zum Carbinolamin behindert. Dadurch würde der Ringschluß über einen elektrophilen Angriff des phenolischen Sauerstoffs auf der Stufe des Hydrochinonadduktes begünstigt, so daß die Furanbildung überwiegt (Schema 69). Mit zunehmender Größe des Substituenten am Enamin-Stickstoff nimmt die Ausbeute an Benzofuran zu, was den Einfluß sterischer Faktoren bestätigt.



**Schema 69:** Bildung des Furoisochinolinderivats **131**

Einen weiteren Hinweis, daß die Cyclisierung zum Carbinolamin und damit die weitere Reaktion hin zum Indolderivat wahrscheinlich durch sterische Hinderung der Substituenten des Enamin-Stickstoffs beeinträchtigt wird, liefert die Umsetzung

von **129** mit dem N-unsubstituierten Aminocrotonsäuremethylester **2a**. Hier entsteht ein Gemisch aus Pyrroloisochinolin **130a** und dem Furoisochinolin **131** (Schema70).

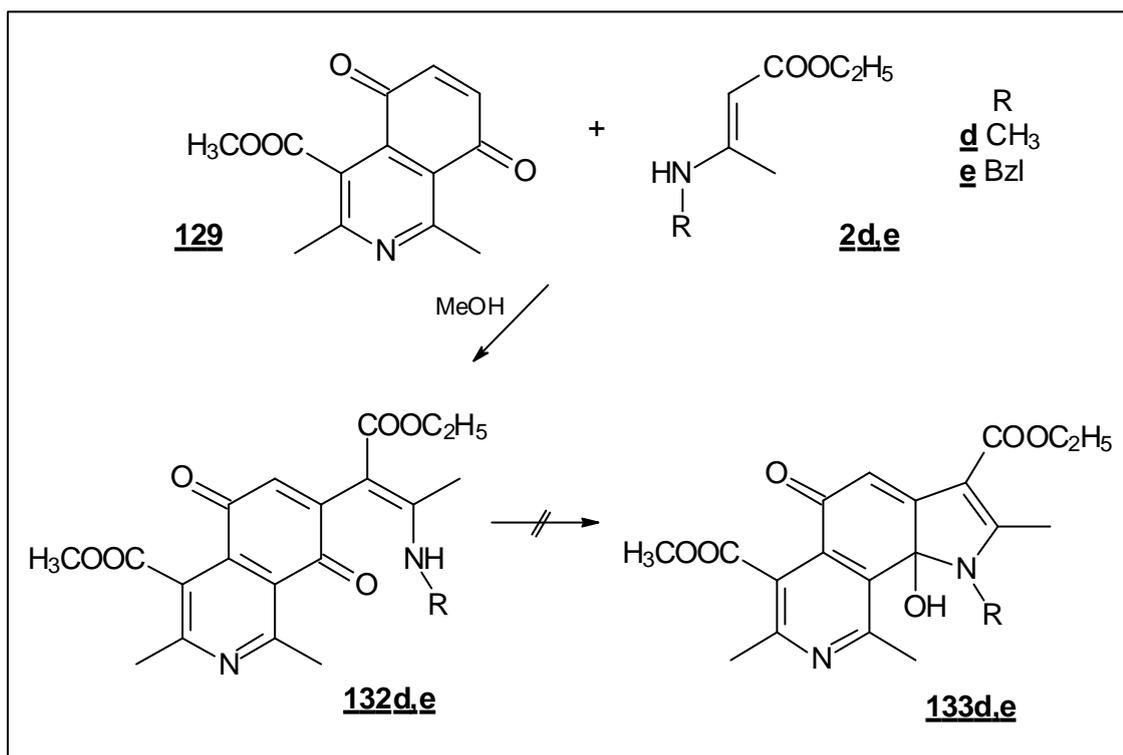


**Schema 70:** Reaktion von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion **129** mit Aminocrotonsäuremethylester **2a**

### 6.5.2 Umsetzung in Methanol

Wie beim Isochinolin-5,8-dion **13** sollte auch mit dem mehrfach substituierten Chinon **129** die Reaktion mit Aminocrotonsäureestern in Methanol untersucht und damit die schrittweise Synthese von Pyrroloisochinolinen erreicht werden.

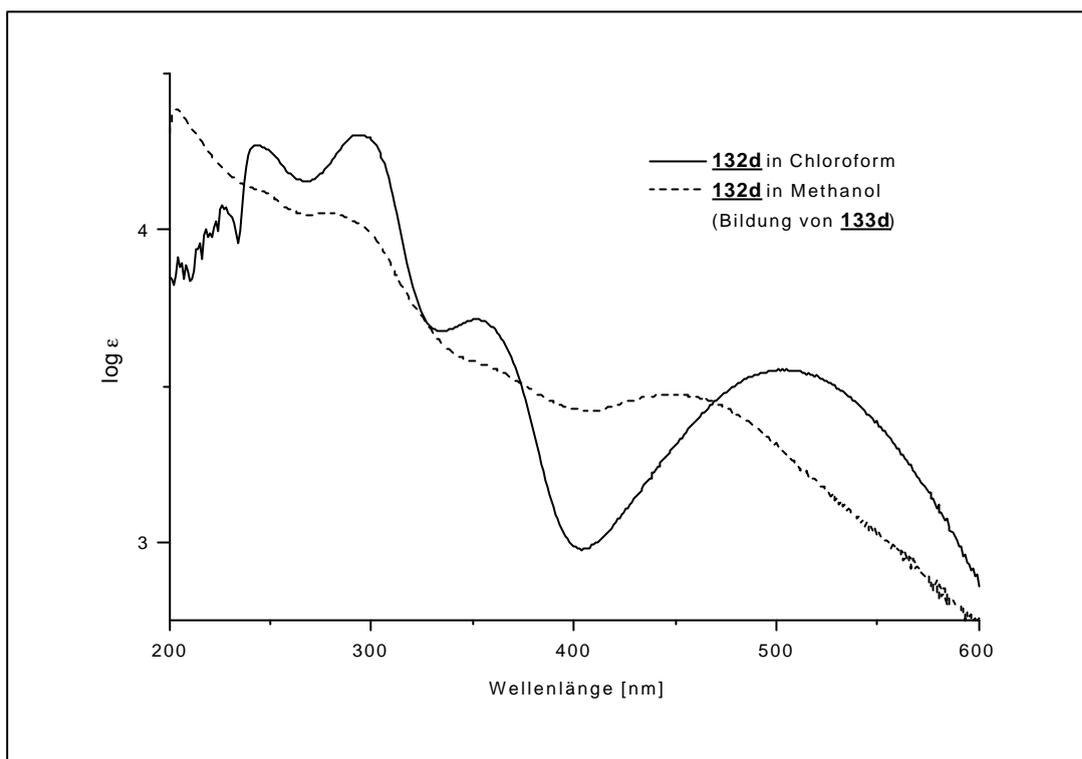
Die Umsetzung mit den Enaminen **2d,e** in Methanol liefert in beiden Fällen eine tiefrote Substanz. Im Gegensatz dazu waren die bei Verwendung von Isochinolinchinon **13** wie auch dem 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** erhaltenen Carbinolamine (vgl. S. 33 und S. 80) orange gefärbt. Das läßt vermuten, daß sich hier zwar die Chinonaddukte **132** gebildet hatten, diese allerdings nicht zu den Carbinolaminen **133** cyclisiert waren (Schema 71).



**Schema 71:** *Nenitzescu*-Reaktion von Chinon **129** in Methanol

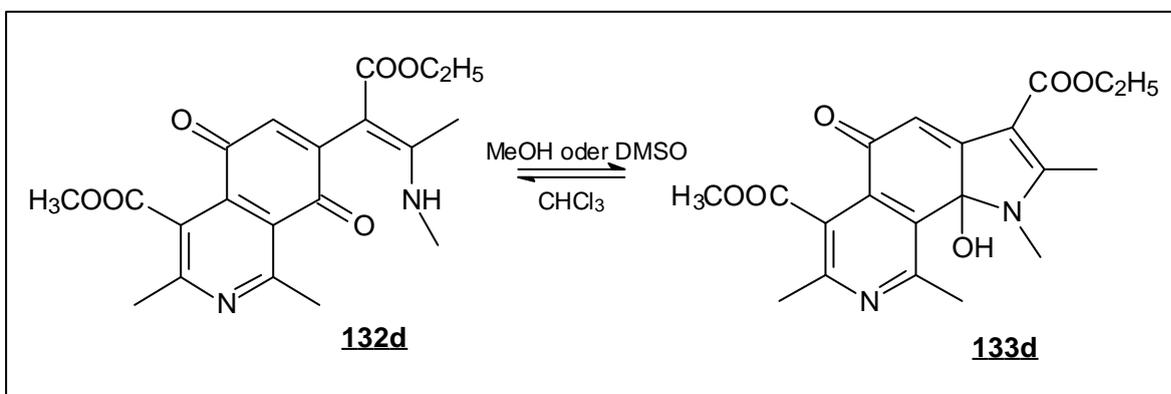
Die spektroskopischen Daten bestätigen das Vorliegen der Chinonaddukte **132d,e**: in den IR-Spektren finden sich statt der breiten Bande der OH-Valenzschwingung scharfe Absorptionsbanden der NH-Funktion. Die Carbonylbande des Chinons ist gegenüber der der Carbinolamine **31** und **115** um ca.  $30\text{ cm}^{-1}$  zu höheren Wellenzahlen verschoben. In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in Deuteriochloroform sind die mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbaren Signale des Aminprotons durch Resonanz mit den benachbarten Protonen der Substituenten bei **132d** zum Quartett und bei **132e** zum Triplet aufgespalten. Die Signale der N-Methylgruppe bei **132d** und der Methylengruppe von **132e** liefern entsprechend ein Dublett.

Die UV/VIS-Spektren unterscheiden sich ebenfalls von denen der früher dargestellten Carbinolamine: zeigten diese ein längstwelliges Absorptionsmaximum bei Wellenlängen von ca. 460 nm, so liegt es hier in Chloroform bathochrom verschoben bei 503 bzw. 499 nm. Wird das UV/VIS-Spektrum der Substanz **132d** dagegen in dem polaren Lösungsmittel Methanol aufgenommen, so lässt sich nach längerem Stehen eine hypsochrome Verschiebung des längstwelligen Absorptionsmaximums auf  $\lambda = 447\text{ nm}$  feststellen (Abb. 18).



**Abb. 18:** UV/VIS-Spektrum des Chinonadduktes **132d** in Chloroform und in Methanol (Bildung von Carbinolamin **133d**)

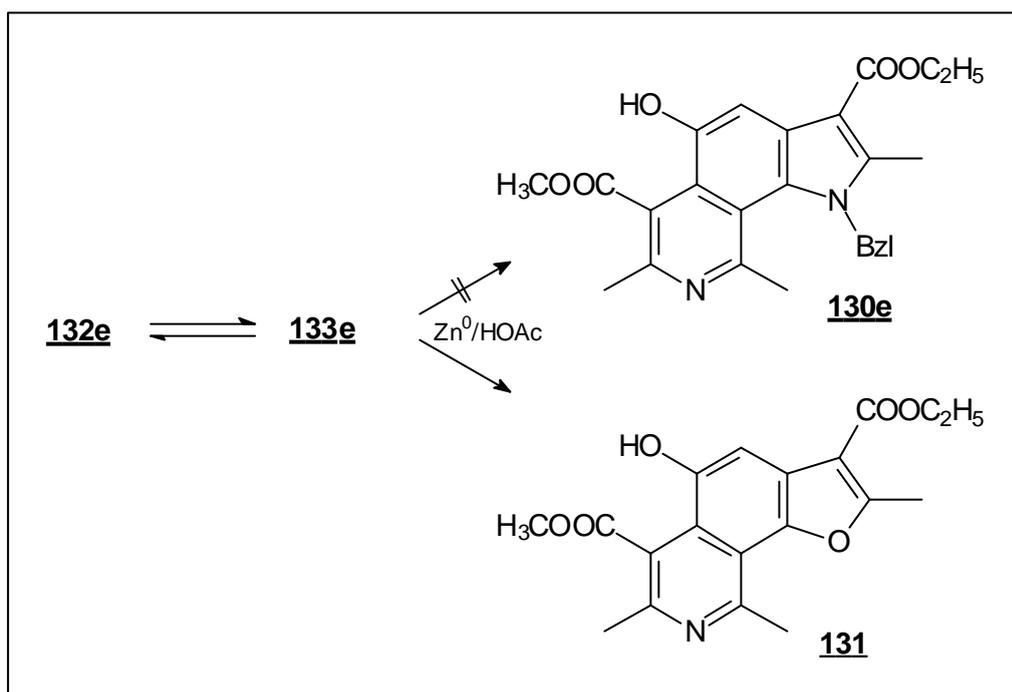
Diese Ring-Ketten-Tautomerie (Schema 72) kann auch NMR-spektroskopisch für die am Pyrrolstickstoff methylsubstituierte Verbindung beobachtet werden. Wird die Substanz im polaren Dimethylsulfoxid vermessen, stellt sich nach einiger Zeit ein Gleichgewicht der beiden Formen ein. Neben den Signalen für die Wasserstoffatome des Chinonadduktes sind die des Carbinolamins sichtbar: das austauschbare Proton der OH-Gruppe wie auch das Signal der N-Methylgruppe von **133d** erscheinen jedoch als Singulett.



**Schema 72:** Ring-Ketten-Tautomerie der Verbindungen **132d,e**

Demgegenüber ist bei dem N-benzylsubstituierten Chinonaddukt **132e** auch nach längerem Stehenlassen in deuteriertem Dimethylsulfoxid keine Veränderung des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums zu verzeichnen, das heißt, es findet keine Cyclisierung zum Carbinolamin statt.

Bei dem Versuch, das Chinonaddukt **132e** durch reduktive Umsetzung mit elementarem Zink in Eisessig zum Pyrroloisochinolinderivat **130e** zu überführen, konnte wiederum nur das Furoisochinolin **131** erhalten werden (Schema 73). Die Ausbeute mit 93 % der Theorie schließt dabei die Bildung von **130e** praktisch aus.



**Schema 73:** reduktive Umsetzung des Chinonadduktes **132e**

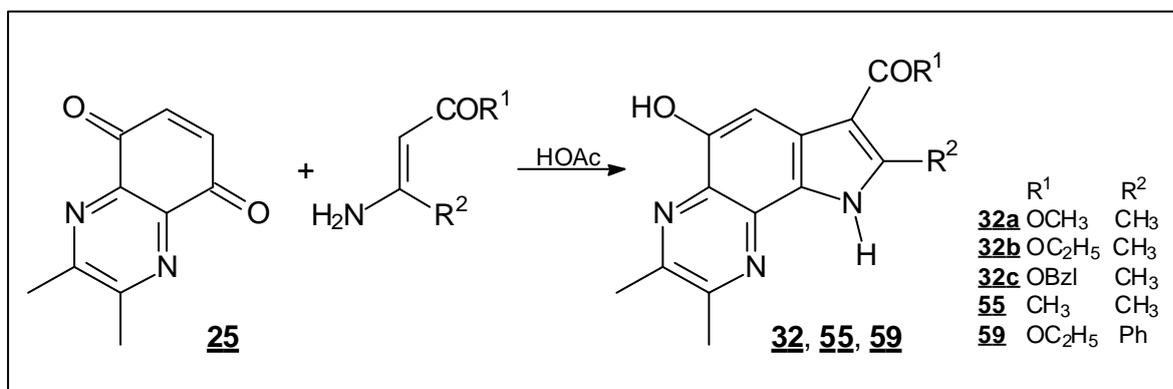
Die Umsetzungen mit 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion **129** sowie die Untersuchungen mit den Chinonaddukten **132** lassen sich insgesamt folgendermaßen interpretieren: die Furanbildung innerhalb der *Nenitzescu*-Reaktion wird durch sterische Faktoren begünstigt. Zwar können die Chinonaddukte **132** durch Oxidation der intermediär entstehenden Hydrochinonaddukte gebildet werden und im Falle der sterisch weniger anspruchsvollen N-Methylsubstitution auch zu dem entsprechenden Carbinolamin **133d** cyclisieren. Doch erfolgt der elektrophile Angriff des phenolischen Sauerstoffs auf der Stufe der Hydrochinonaddukte offenbar schneller mit der Konsequenz, daß Furoisochinoline anstelle von Pyrroloisochinolin entstehen (vgl. Schema 69, S. 88).

## 7 Zusammenfassung

Der Einsatz heterocyclisch kondensierter Chinone in der *Nenitzescu*-Reaktion ist noch wenig erforscht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit Chinoxalin-5,8-dion und das unsymmetrische Isochinolin-5,8-dion geeignet sind, als Chinonedukte für die *Nenitzescu*-Indolsynthese zu fungieren, mit dem Ziel, neuartige Pyrrolochinoxaline und -isochinoline zu synthetisieren.

Diese Heterocyklen könnten als zytotoxisch wirksame Substanzen von pharmazeutischem Interesse sein. Daneben zeigen sie strukturelle Verwandtschaft zu pharmakologisch aktiven Pyrrolochinolinchinonen und Imidazochinolinen bzw. -isochinolinen.

1. Bei der *Nenitzescu*-Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit am Stickstoff unsubstituierten, acyclischen  $\beta$ -Enaminonen in Essigsäure entstehen die angestrebten 5-Hydroxypyrrolo[2,3-*f*]chinoxaline **32**, **55**, **59**, die im Verlauf des für *p*-Benzochinon bekannten Reaktionsmechanismus gebildet werden.

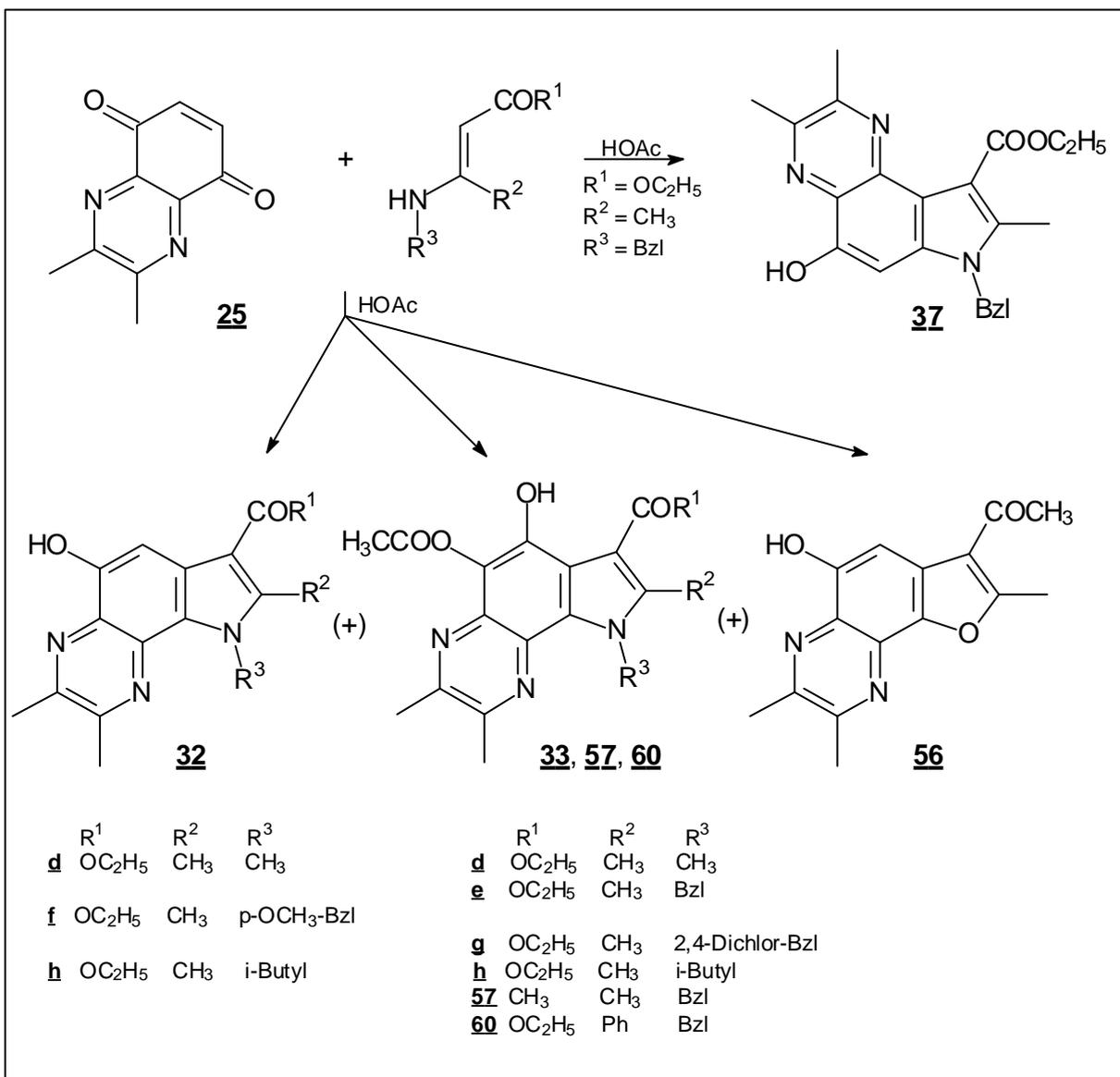


Eine Alkylsubstitution des Enamin-Stickstoffs führt zu uneinheitlichen Produkten. Neben den 5-Hydroxypyrrolochinoxalinen **32** werden teilweise oder ausschließlich die unter Beteiligung des Lösungsmittels Eisessig entstandenen 5-Acetoxy-6-hydroxyderivate **33**, **57**, **59** isoliert. Die Stellung der Acetoxygruppe wurde durch IR- und komplexometrische UV/VIS-Untersuchungen belegt.

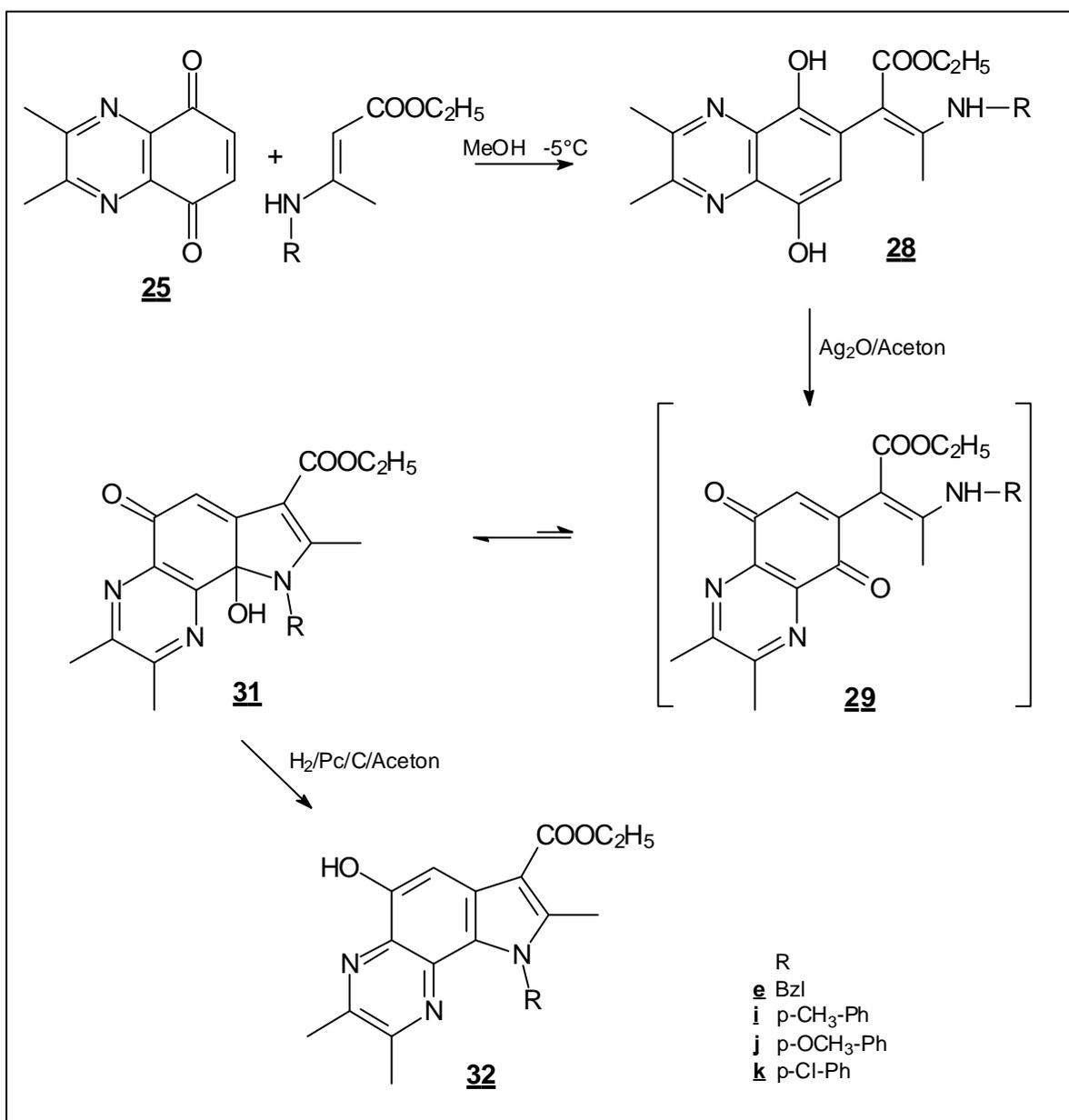
Bei Verwendung N-alkylierter Aminopentenone kommt es auf der Stufe der Hydrochinonaddukte durch einen schneller als die Oxidation verlaufenden,

konkurrierenden Angriff des phenolischen Sauerstoffs zur zusätzlichen Ausbildung von Furochinoxalinen **56**.

Im Falle des Benzylaminocrotonats konnte erstmals ein 6-Hydroxyindolderivat **37** mit einer N-Alkylseitenkette isoliert werden. 6-Hydroxyindol-3-carbonsäureester waren im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion bislang nur mit N-Arylsubstituenten erhalten worden. Weitere Versuche mit unterschiedlichen Aminocrotonsäureestern zeigten, daß die 6-Hydroxyindolbildung vermutlich nicht auf sterische Faktoren zurückzuführen ist. *Charge-transfer*-Wechselwirkungen innerhalb des Mechanismus durch Benzyl- oder Arylsubstituenten des Enaminstickstoffs können dagegen nicht völlig ausgeschlossen werden.

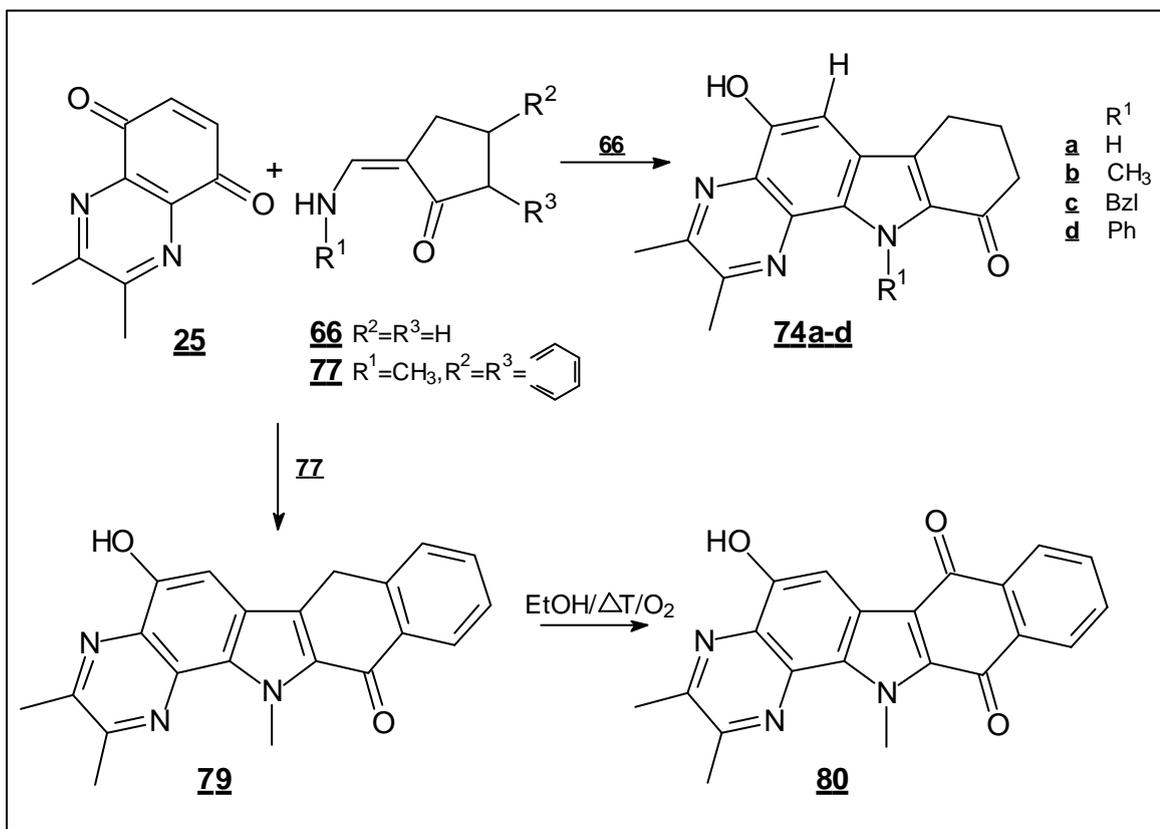


N-Benzyl- und N-arylstudierte 5-Hydroxypyrrlochinoxaline können durch schrittweise Synthese dargestellt werden. Hierzu wurde 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit den entsprechenden Enaminen in Methanol zu den Hydrochinonaddukten **28** umgesetzt und mit Silber-(I)-oxid zu den Chinonaddukten **29** oxidiert.  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen beweisen, daß diese vollständig zu den Carbinolaminen **31** cyclisieren. Deren katalytische Hydrierung liefert die Pyrrolochinoxaline **32e,i-k**.



2. Die modifizierte *Nenitzescu*-Reaktion von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25** mit Aminomethylcyclopentanonen **66** führt zu 5-Hydroxytetrahydropyrazino[2,3-*a*]carbazol-10-onen **74**. Hier hat die Substitution des Enamin-Stickstoffs keinen wesentlichen Einfluß auf das Reaktionsgeschehen.

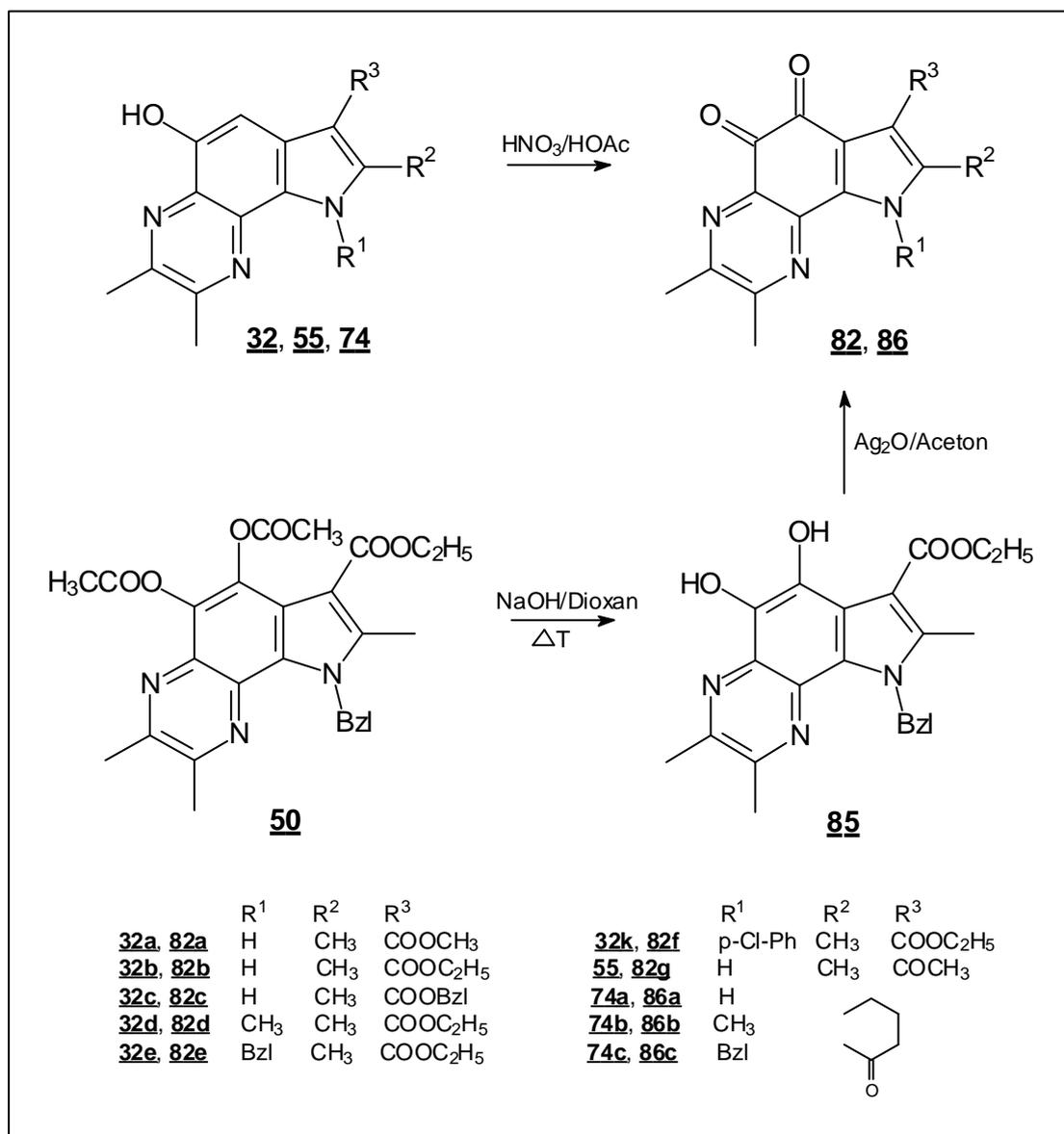
Bei Einsatz von Methylaminomethylenindanon **77** als Enaminkomponente bildet sich das benzokondensierte Dihydropyrazino[2,3-*a*]carbazolon **79**, das aufgrund seiner oxidationsempfindlichen Cyclohexadienonstruktur leicht in das *p*-Chinon **80** überführbar ist.



3. Zur Einführung einer *o*-Chinonpartialstruktur in die Moleküle, die möglicherweise das zytotoxische Potential der Substanzen verbessern könnte, wurden die dargestellten 5-Hydroxypyrrlochinoxaline **32**, **55** oxidiert. Dabei ist die direkte Oxidation mit Salpetersäure der Darstellung über die Hydrolyse der Diacetoxyverbindung **50** mit nachfolgender Oxidation des entstehenden Brenzkatechinderivates **85** vorzuziehen.

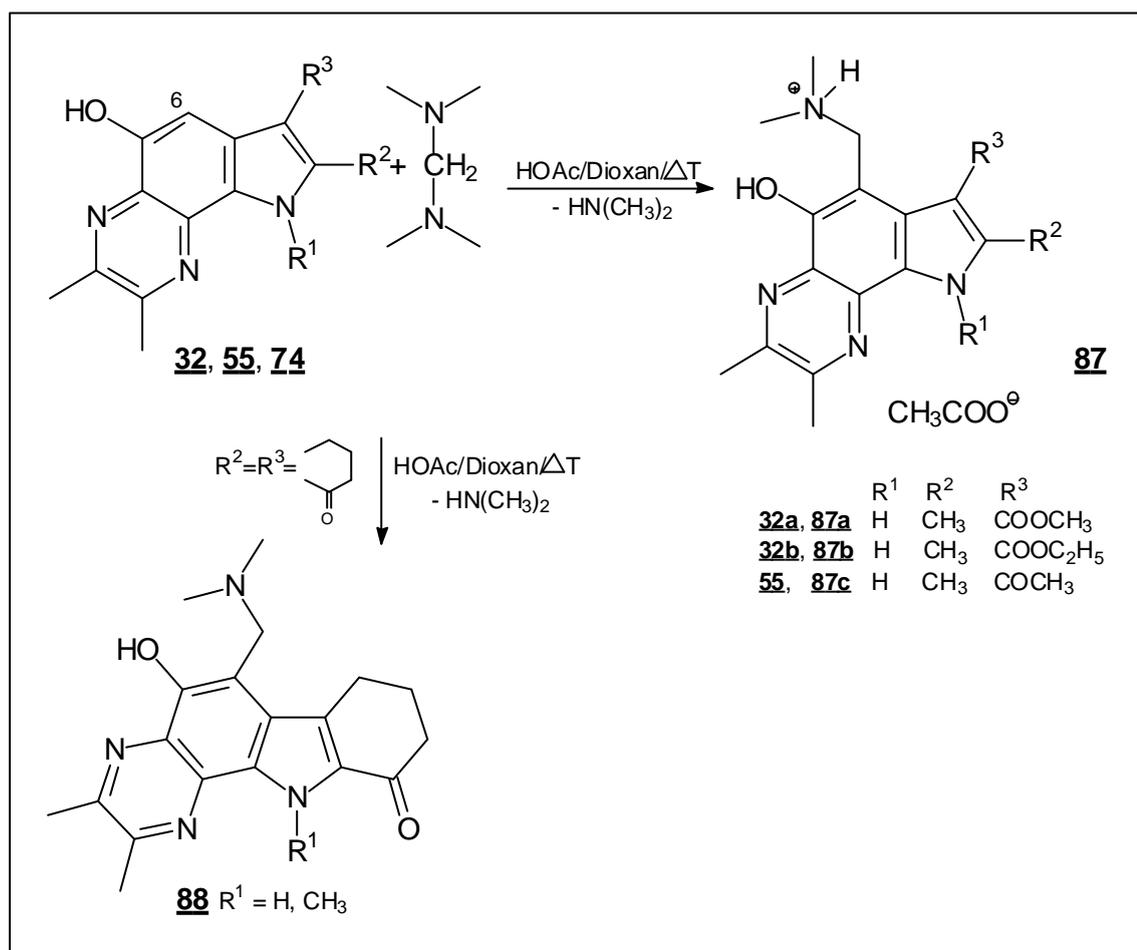
Neben den üblichen spektroskopischen Verfahren wurde zur Identifizierung die Derivatisierung von **82a,b** mit o-Phenylendiamin herangezogen. Die dabei entstehenden Phenazinderivate bestätigen das Vorliegen einer o-Chinonstruktur der Oxidationsprodukte von **32**.

Die o-Chinone **86** können analog der Darstellung von **82** durch Einwirkung von Salpetersäure auf die Pyrazinocarbazolone **74** gewonnen werden. Dabei bleibt die Cyclohexenonstruktur des Ringsystems unverändert erhalten.

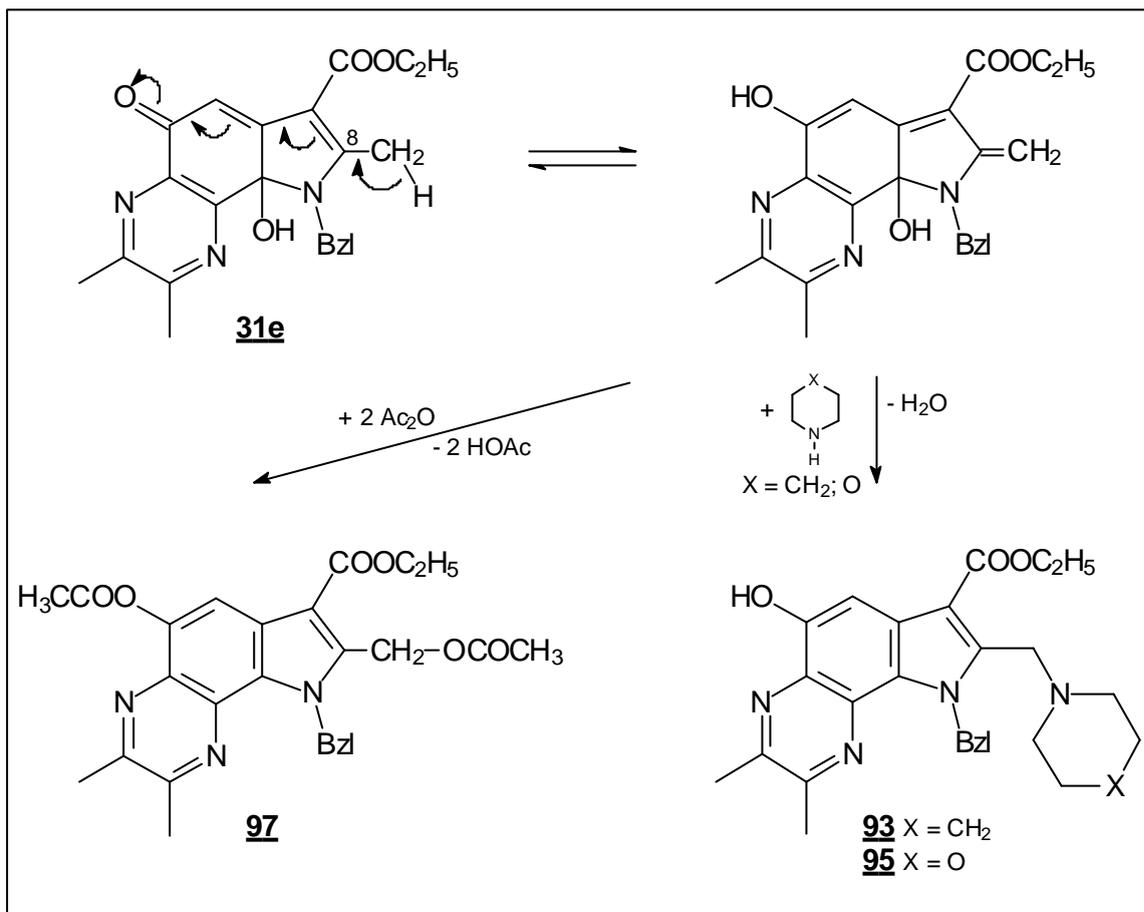


4. Zur weiteren Strukturvariation der gebildeten Pyrrolochinoxaline bzw. Pyrazinocarbazolone wurden *Mannich*-Basen synthetisiert.

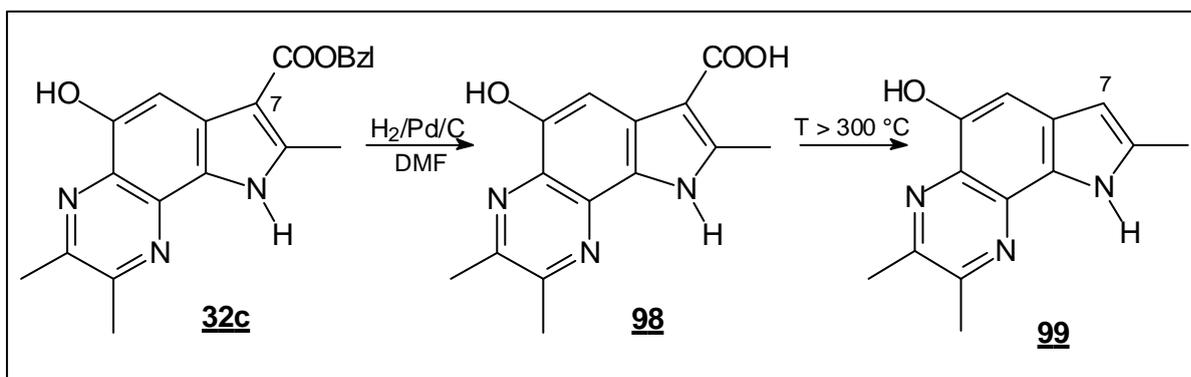
Via elektrophiler Substitution an C-6 können die *Mannich*-Basen **87** und **88** dargestellt werden.



Der Angriff von Nucleophilen im Sinne einer doppelt vinylogenen S<sub>N</sub>2-Reaktion an die durch Tautomerisierung gebildete C-8-Methylengruppe des Carbinolamins **31e** führt zur Bildung der *Mannich*-Basen **93** und **95**. Die Reaktion ist nicht auf basische Nucleophile beschränkt, sondern kann auch unter sauren Bedingungen stattfinden. Bei der Umsetzung des Carbinolamins mit Acetanhydrid resultiert das diacetylierte Pyrrolochinoxalin **97**.



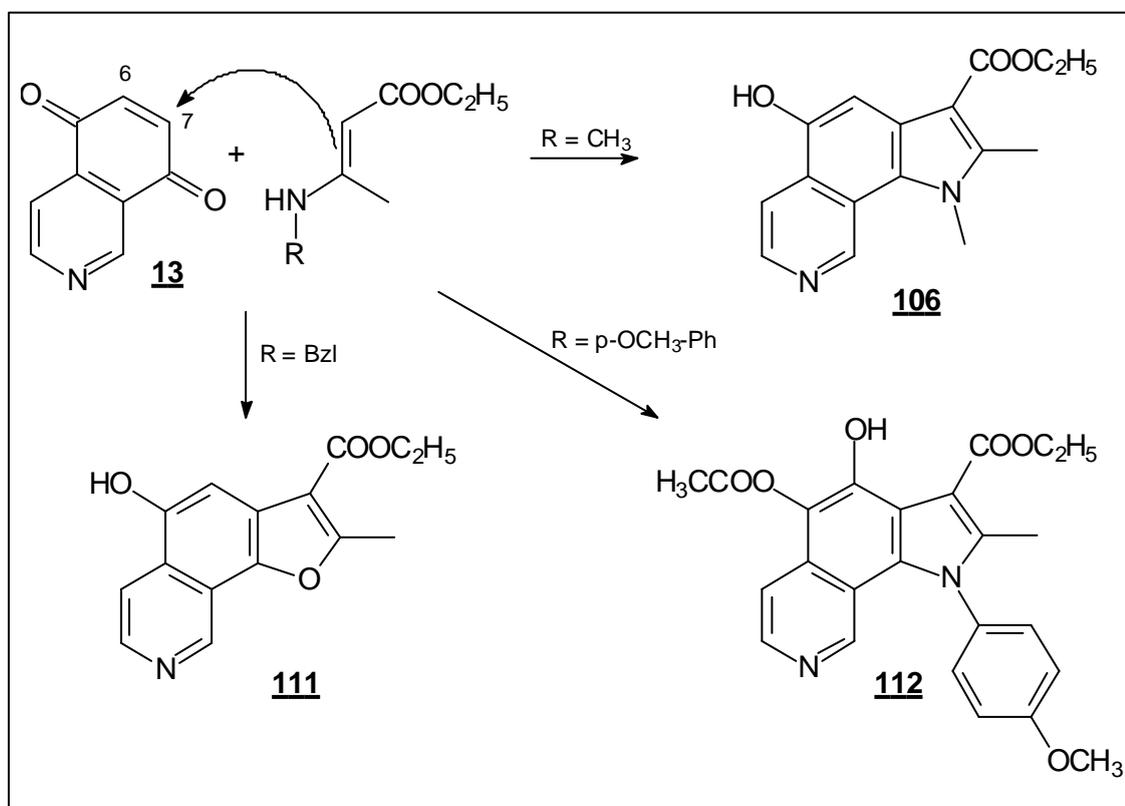
Die Darstellung von C-7-unsubstituierten Pyrrolochinolinen eröffnet Möglichkeiten zur weiteren Strukturvariation, wie z. B. durch *Mannich*-Reaktion eingeführte Dialkylaminomethylseitenketten, und damit veränderten pharmakologischen Eigenschaften. Katalytische Hydrierung des Pyrrolochinolin-7-carbonsäurebenzylesters **32c** liefert die freie Säure **98**, die durch trockenes Erhitzen in das an C-7 unsubstituierte Pyrrolochinolin **99** überführt werden kann. Aufgrund der geringen Ausbeute an **99** waren jedoch keine weiteren Umsetzungen möglich.



5. Einige der dargestellten Pyrrolochinoxaline bzw. Pyrazinocarbazolone wurden auf ihre Zytotoxizität getestet. Die Daten zeigen bei fast allen der untersuchten Substanzen in Konzentrationen von  $10^{-5}$  –  $10^{-7}$  mol/l eine 50%ige Wachstumshemmung humaner Karzinomzellen. Der Vergleich des Pyrrolochinoxalins **32a** mit der *Mannich*-Base **87b** belegt eine Wirkungsverstärkung durch Einführung der Dimethylaminomethylseitenkette. Ein stärkerer Effekt wird durch die *o*-Chinonstruktur erzielt. Bei dem *ortho*-Chinonderivat **82a** ist ein zytostatischer Effekt bei einer mittleren Konzentration von  $3,0 \times 10^{-5}$  mol/l feststellbar.

Die Pyrazinocarbazolone sind stärker zytotoxisch wirksam als die Pyrrolochinoxaline, hier fallen die *Mannich*-Basen jedoch als inaktiv auf.

6. Die *Nenitzescu*-Reaktion von Isochinolin-5,8-dion **13** mit Aminocrotonsäureestern in Eisessig führt in Abhängigkeit von der Substitution des Enamin-Stickstoffs zu unterschiedlichen Produkten. Es werden das 5-Hydroxypyrroloisochinolin **106**, das Benzofuranderivat **111** sowie das 5-Acetoxy-4-hydroxypyrroloisochinolin **112** isoliert. Aufgrund spektroskopischer Vergleiche kann ein primärer Angriff des Enamin- $\beta$ -C-Atoms auf das C-7 des Chinons mit Bildung der [3,2-*h*]-anellierten Produkte angenommen werden.

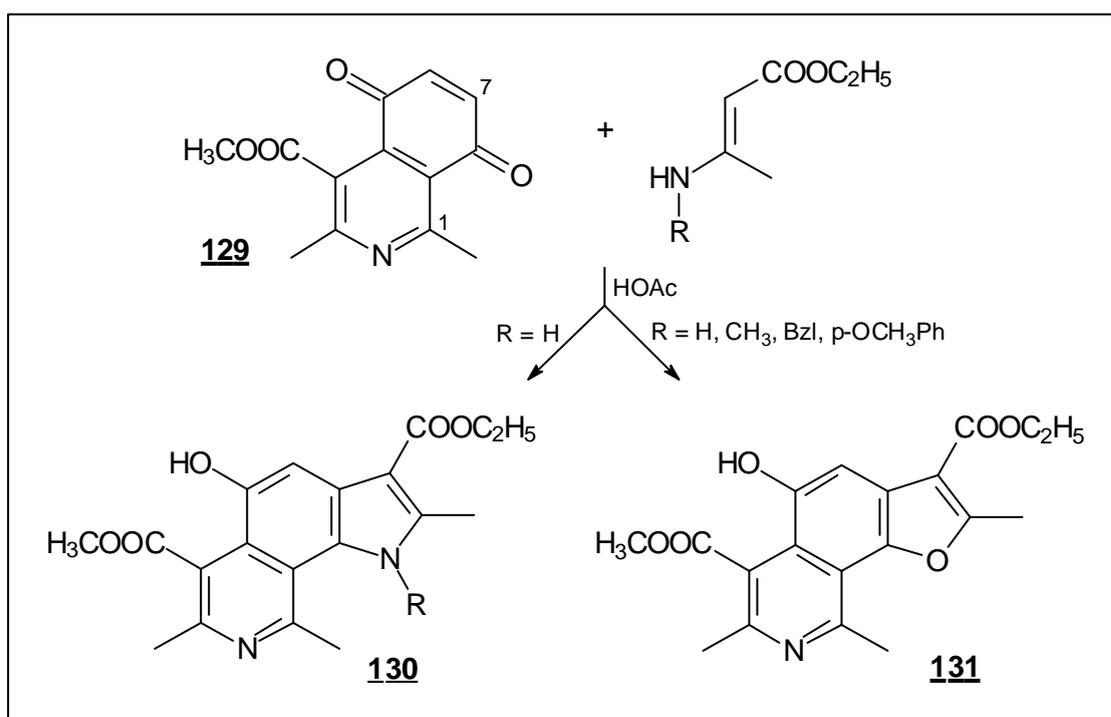


Die Umsetzung des Chinons in Methanol liefert in Analogie zu den Versuchen mit Chinoxalin-5,8-dion die entsprechenden Carbinolamine. Durch katalytische Hydrierung der N-benzylsubstituierten Verbindung kann das korrespondierende Pyrrolo[3,2-*h*]isochinolin gewonnen werden.

Grundsätzlich liegen die Ausbeuten weit unter denen, die mit dem symmetrischen 2,3-Dimethylchinoxalinchinon erhalten werden können, unter Umständen bedingt durch eine konkurrierende Reaktion an C-6 des Isochinolinchinons.

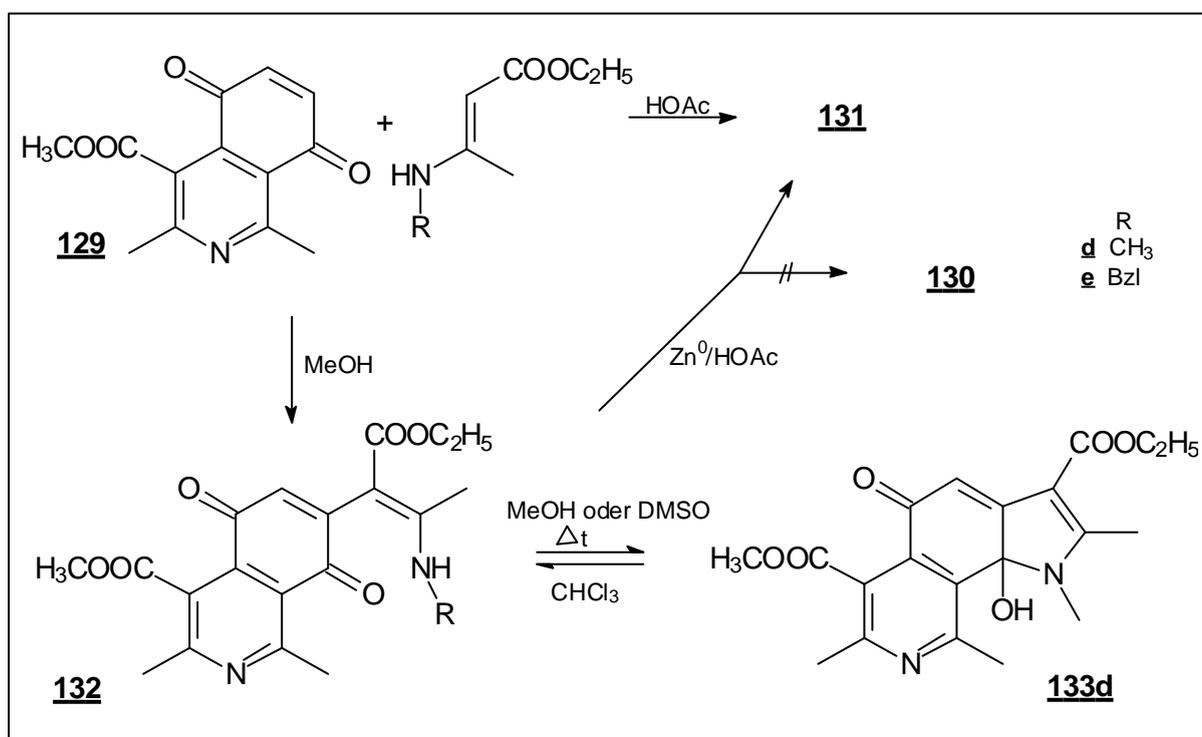
Um zu untersuchen, ob eine Reaktion auch an C-6 möglich ist, wurde ein Isochinolinchinon synthetisiert, das an C-7 durch einen Methylsubstituenten für einen nukleophilen Angriff des Enamin- $\beta$ -C-Atoms blockiert ist. Bei den Umsetzungen mit diesem Chinon konnten weder in Eisessig noch in Methanol Produkte isoliert werden.

7. Durch Variation des Isochinolin-Grundgerüsts sollte versucht werden, eine Ausbeuteverbesserung zu erzielen. Die Reaktion von 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonyl-isochinolin-5,8-dion **129** mit Aminocrotonsäureestern führt in allen Fällen zu einem Furoisochinolinderivat **131**. Allein mit dem am Enaminstickstoff unsubstituierten Aminocrotonat kann zusätzlich das Pyrroloisochinolin **130** erhalten werden. Es wäre denkbar, daß die Cyclisierung des Chinonadduktes zum Carbinolamin innerhalb des Mechanismus der *Nenitzescu*-Reaktion durch sterische Hinderung der 1-Methylgruppe des Chinons beeinträchtigt wird.



Umsetzung des Chinons **129** in Methanol liefert die Chinonaddukte **132**. Durch UV/VIS- und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß bei **132d** eine Cyclisierung zu dem Carbinolamin **133d** nur teilweise und erst nach längerer Zeit eintritt. Bei dem N-benzylsubstituierten Derivat **132e** kann dagegen keinerlei Cyclisierung nachgewiesen werden. Die reduktive Umsetzung des Produktes **132e** mit elementarem Zink in Eisessig führt wiederum zum Furoisochinolin **131**.

Die Versuche bestätigen die Annahme, daß die Pyrroloisochinolinbildung innerhalb der *Nenitzescu*-Reaktion mit 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion durch sterische Faktoren des Chinons behindert wird.



Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß die *Nenitzescu*-Reaktion auch mit heterocyclisch kondensierten Chinonen durchführbar ist. Bei Einsatz symmetrischer Chinonedukte vom Typ des 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dions können dabei leicht 5-Hydroxypyrrolochinoline und ihre Derivate erhalten werden, die teilweise zytotoxisches Potential aufweisen.

Unsymmetrische Chinone vom Typ des Isochinolin-5,8-dions können in der *Nenitzescu*-Reaktion ebenfalls Verwendung finden. Die geringe Ausbeute läßt eine präparative Nutzung jedoch wenig interessant erscheinen.

## 8 Experimenteller Teil

### 8.1 Allgemeine Angaben

#### 8.1.1 Geräte und Hilfsmittel

##### **Dünnschichtchromatographie:**

DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck 5554), Laufhöhe 7,5 cm

Fließmittel:

FM1: Dichlormethan/Aceton 50/50

FM2: Ethylacetat/Dichlormethan 85/15

FM3: Toluol/Methanol 85/15

FM4: Dichlormethan/Aceton 90/10

FM5: Dichlormethan/Aceton 10/90

Detektion: UV-Löschung bei 254 nm

##### **Elementaranalysen:**

Zentrale Einrichtungen der Chemie/Pharmazie „Mikroanalyse“ der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf;

Angaben in % (Molekulargewicht in g/mol)

##### **IR-Spektren:**

*Perkin-Elmer-FT-IR-Spektralphotometer 1600*

Angaben der Wellenzahl  $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$

##### **Massenspektren:**

*Finnigan 4000*: Elektronenstoßionisationsverfahren, Ionisierungsenergie 70 eV;

*INCOS 50 Finnigan MAT*: DCI-Verfahren, Reaktandengas  $\text{NH}_3$ ,

Verdampfungstemperatur 200 °C

Angaben als m/z (relative Intensitäten in %)

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren:**

50 MHz-Spektren: *Bruker AC 200*

Angaben der chemischen Verschiebung  $\delta$  in ppm gegen TMS als inneren Standard

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren:**

200 MHz-Spektren: *Bruker AC 200*

Angaben der chemischen Verschiebung  $\delta$  in ppm gegen TMS als inneren Standard

**<sup>1</sup>H-NOE-Differenzspektrum:**

300 MHz-Spektrum: *Varian VXR 300*

Angaben der chemischen Verschiebung  $\delta$  in ppm gegen TMS als inneren Standard

**Schmelztemperaturen:**

*Gallenkamp-Apparatur* (unkorrigiert)

Angaben der Temperaturen in °C

**UV/VIS-Spektren:**

*Perkin Elmer Lambda 16*

Angaben der Wellenlänge  $\lambda$  in nm ( $\log \epsilon$ )

**8.1.2 Verzeichnis der Abkürzungen**

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
arom.	aromatisch
atb	austauschbar
ber.	berechnet
br	breit
Bzl	Benzyl
d	Dublett
d. Th.	der Theorie
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

---

EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl
Fa.	Firma
FM	Fließmittel
Fp	Schmelzpunkt
gef.	gefunden
i. V.	im Vakuum
Int.	Intensität
IR	Infrarot
Isoprop.	Isopropanol
J	Betrag der Kopplungskonstanten [Hz]
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
m	mittel (IR), Multiplett (NMR)
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
M <sup>+</sup>	Molekülion
Me	Methyl
Mult.	Multiplizität
N	normal
NMR	Kernresonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
PBQ	p-Benzochinon
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PNQ	p-Naphthochinon
PQQ	Pyrrlochinolinchinon
q	Quartett
QQ	Chinolin-5,8-dion
QXQ	2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
rel.	relativ
RT	Raumtemperatur
s	stark (IR), Singulett (NMR)
sh	Schulter

t	Triplett
TMS	Tetramethylsilan
Tr.	Tropfen
UV	Ultraviolett
vs	sehr stark (IR)
w	schwach (IR)
Zers.	unter Zersetzung
$\delta$	chemische Verschiebung
$\epsilon$	molarer Absorptionskoeffizient
$\lambda$	Wellenlänge
$\nu$	Wellenzahl
„	Signal erscheint als

### 8.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### AAV 1: Darstellung der Pyrrolochinoline

Die angegebene Menge Chinon wird in 2 ml Eisessig suspendiert. Die angegebene Menge Enaminon wird in 3 ml Eisessig gelöst und zum Chinon getropft. Es wird  $\frac{1}{2}$  h nachgerührt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

#### AAV 2: Darstellung der Hydrochinonaddukte

Die angegebene Menge Enaminon wird in 10 ml Methanol gelöst und auf  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Bei dieser Temperatur wird die angegebene Menge Chinon zugegeben. Es wird  $\frac{1}{2}$  h bei  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  nachgerührt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

#### AAV 3: Darstellung der Carbinolamine

1 mmol Hydrochinon wird in 30 ml Aceton gelöst und mit 0,58 g (2,5 mmol) Silber-(I)-oxid versetzt. Nach  $\frac{1}{2}$  h wird der anorganische Rückstand abfiltriert, mit Aceton gewaschen, das Filtrat i. V. zur Trockene eingengt und der Rückstand umkristallisiert.

**AAV 4: Reduktive Dehydratisierung der Carbinolamine**

1 mmol Carbinolamin wird in 60 ml Aceton gelöst und unter Zusatz von 15 % 10%igem Palladium auf Aktivkohle 3 h bei 4 bar Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Der Katalysator wird abfiltriert, gewaschen und das Filtrat i. V. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird umkristallisiert.

**AAV 5: Oxidation der Pyrrolochinoxaline**

5 mmol Pyrrolochinoxalin werden in 25 ml Eisessig suspendiert und mit 1 ml 65%iger Salpetersäure behandelt. Es wird ½ h nachgerührt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

**AAV 6: Darstellung der Mannich-Basen**

1 mmol Pyrrolochinoxalin wird mit 3 ml Bis(dimethylamino)methan und 5 Tr. konz. Essigsäure in 30 ml absolutem Dioxan 2,5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

**8.1.4 Darstellung der Ausgangsverbindungen**

3-Aminocrotonsäurenitril **52** bezogen von der Fa. Fluka

6-Amino-1,3-dimethyluracil **61a** bezogen von der Fa. Fluka

2-Aminomethylencyclopentanon **66a** nach Lit.<sup>105</sup>

4-Aminopent-3-en-2-on **54a** nach Lit.<sup>50</sup>

Benzyl-3-aminocrotonat **2c** nach Lit.<sup>106</sup>

6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **61b** nach Lit.<sup>71</sup>

2-Benzylaminomethylencyclopentanon **66c** nach Lit.<sup>107</sup>

3-Benzylaminomethylen-N-methylpyrrolidin-2-on **113** nach Lit.<sup>74</sup>

4-Benzylaminopent-3-en-2-on **54c** nach Lit.<sup>108</sup>

2,3-Dihydro-2-methylaminomethylenindanon **74** nach Lit.<sup>109</sup>

2,5-Dihydroxyacetophenon **126** bezogen von der Fa. Merck

Ethyl-3-aminocinnamat **58a** nach Lit.<sup>110</sup>

---

<sup>105</sup> R. P. Thummel, D. K. Kohli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2742-2747

<sup>106</sup> J. Davoll, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3802-3811

<sup>107</sup> A. Missoum, M.-E. Sinibalidi, D. Vallée-Goyet, J.-C. Gramain, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 453-466

<sup>108</sup> G. O. Dudek, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2691-2696

<sup>109</sup> H. Pitzler, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1991**

<sup>110</sup> T. Sano et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 497-503

Ethyl-3-aminocrotonat **2b** nach Lit.<sup>50</sup>  
Ethyl-3-benzylaminocinnamat **58b** nach Lit.<sup>111</sup>  
Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2e** nach Lit.<sup>112</sup>  
Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)-crotonat **2k** nach Lit.<sup>113</sup>  
Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2h** nach Lit.<sup>111</sup>  
Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)-crotonat **2f** nach Lit.  
Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)-crotonat **2j** nach Lit.<sup>114</sup>  
Ethyl-3-methylaminocrotonat **2d** nach Lit.<sup>50</sup>  
Ethyl-3-(p-tolylamino)-crotonat **2i** nach Lit.<sup>115</sup>  
Hydrochinon **19** bezogen von der Fa. Merck  
Isochinolin **101** bezogen von der Fa. Merck  
Methyl-3-aminocrotonat **2a** bezogen von der Fa. Merck  
2-Methylaminomethylencyclopentanon **66b** nach Lit.<sup>50</sup>  
4-Methylaminopent-3-en-2-on **54b** nach Lit.<sup>108</sup>  
2-Methylhydrochinon **117** bezogen von der Fa. Merck  
1,4-Naphthochinon **45** bezogen von der Fa. Merck  
2-Phenylaminomethylencyclopentanon **66d** nach Lit.<sup>116</sup>

---

<sup>111</sup> M. A. Sukari, J. M. Vernon, *Tetrahedron* **1983**, 39, 793-796

<sup>112</sup> R. Möhlau, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 3376-3380

<sup>113</sup> G. J. Jadhav, *J. Indian Chem. Soc.* **1930**, 7, 669-676

<sup>114</sup> M. Conrad, L. Limpach, *Chem. Ber.* **1888**, 21, 1649-1657

<sup>115</sup> W. Werner, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1755-1760

<sup>116</sup> Y. L. Slominskii, I. D. Radchenko, S. V. Popov, A. I. Tolmachev, *Zh. Org. Khim.* **1983**, 19, 2134-2142; Engl. Trans.: *J. Org. Chem. USSR*

## 8.2 Darstellung und Charakterisierung der Substanzen

### Ethyl-3-(2,4-dichlorbenzylamino)-crotonat (2g)

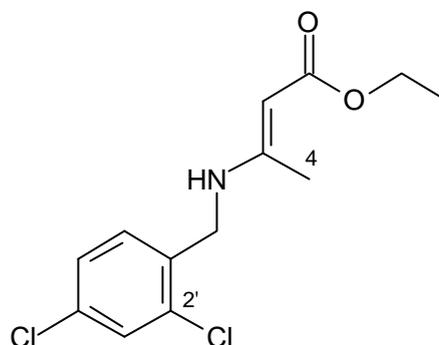
**Darstellung** (in Anlehnung an Lit.<sup>50</sup>):

8,8 g (0,05 mol) 2,4-Dichlorbenzylamin werden mit 5,5 g (0,42 mol) Acetessigsäureethylester und 0,01 g p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Chloroform am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Reaktionswasser mehr abgeschieden wird. Das Reaktionsgemisch wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** 7,1 g (49 % d. Th.) weiße Flocken

**Fp** (MeOH): 69,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,64 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3306 (m; NH), 3066 (w; =CH), 2986, 2936, 2904 (w; CH), 1648 (s; C=O), 1609, 1562, 1505 (s – m; C=C)

**Massenspektrum** (EI): 287 (12; M<sup>+</sup>), 252 (24; M<sup>+</sup>-Cl), 242 (23; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O), 214 (15; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 180 (25, C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NCl<sup>+</sup>), 159 (100; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 121 (20), 84 (10), 55 (6; C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 42 (56)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8,96 – 8,93	m	1 H	NH; atb
7,34 – 7,38	m	1 H	H-3'
7,26 – 7,24	m	2 H	H-5', H-6'
4,58	s	1 H	H-2
4,46	d	2 H	NH-CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz
4,11	q	2 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz
1,89	s	3 H	4-H <sub>3</sub>
1,26	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz

**Elementaranalyse:**  $C_{13}H_{15}NO_2Cl_2$  (288,2)

ber.: C 54,18 H 5,25 N 4,86

gef.: C 54,17 H 5,34 N 4,83

### Isochinolin-5,8-dion (13)

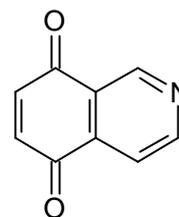
**Darstellung** (nach Lit.<sup>92</sup>):

5,0 g (31 mmol) Isochinolin-5,8-diamin wird in einer Mischung aus 4 ml 12-normaler Schwefelsäure und 200 ml Wasser gelöst und mit einer Mischung aus 30 ml 12-normaler Schwefelsäure und 110,0 g 12%iger Kaliumdichromatlösung versetzt. Der Reaktionsansatz wird kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Der erhaltene Chloroformextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingengt, und das Chinon durch Petroletherzusatz ausgefällt. Es wird abfiltriert und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 2,0 g (40 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp** ( $CHCl_3/PE$ ): 135,0 °C (Zers.; Lit.<sup>92</sup>: 135 - 138 °C)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,60 in FM5



**IR-Spektrum** (KBr): 3098, 3038, 2961 (w - m; CH), 1666 (s; C=O), 1600, 1586, 1560 (m - s; C=C, C=N)

**Massenspektrum** (EI): 159 (94; M<sup>+</sup>), 131 (17; M<sup>+</sup>-CO), 105 (60), 77 (43), 50 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** ( $CDCl_3$ ):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstante
9,37	s	1 H	H-1
9,10	d	1 H	H-3; $^3J_{(3,4)} = 4,8$ Hz
7,88	d	1 H	H-4; $^3J_{(4,3)} = 4,8$ Hz
7,10	d	1 H	H-6; $^3J_{(6,7)} = 10,5$ Hz
7,03	d	1 H	H-7; $^3J_{(7,6)} = 10,5$ Hz

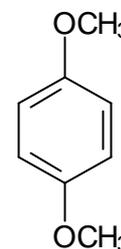
**Elementaranalyse:**  $C_9H_5NO_2$  (159,1)

ber.: C 67,93 H 3,17 N 8,80

gef.: C 67,85 H 3,30 N 8,91

**1,4-Dimethoxybenzol (20)****Darstellung** (nach Lit.<sup>41</sup>):

55,0 g (0,50 mol) Hydrochinon **19** werden unter Argonbegasung unter Rühren rasch mit 700 ml 10%iger Kalilauge versetzt. 95 ml (1 mol) Dimethylsulfat werden so zugetropft, daß unter Wasserkühlung die Temperatur unterhalb 40 °C bleibt. Es wird 30 min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Dimethylether aus der alkalischen Lösung ausgeethert, die organische Phase mit 5%iger Natronlauge und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Rückstand wird umkristallisiert.

**Ausbeute:** 52,0 g (75 % d. Th.) weiße Platten**Fp** (EtOH): 56,0 °C (Lit.<sup>41</sup>: 56 °C)**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,68 in FM1**IR-Spektrum** (KBr): 3106, 3069, 3013 (m; =CH), 2952, 2937 (m; CH), 1510 (s; C=C)

**Massenspektrum** (EI): 138 (80; M<sup>+</sup>), 123 (100; M-CH<sub>3</sub>), 108 (7; 123-CH<sub>3</sub>), 95 (63; 123-CO), 92 (12; 123-CH<sub>3</sub>O), 80 (15; 95-CH<sub>3</sub>), 63 (30), 52 (30; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>), 41 (47)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
6,86	s	4 H	arom. H
3,73	s	6 H	2 x OCH <sub>3</sub>

**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (138,1)

ber.: C 69,55 H 7,30

gef.: C 69,53 H 7,05

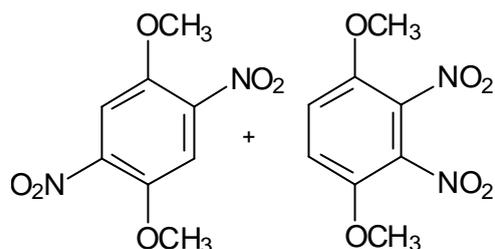
**1,4-Dimethoxy-2,5-dinitrobenzol (21a) und 1,4-Dimethoxy-2,3-dinitrobenzol (21b)****Darstellung** (nach Lit.<sup>40</sup>):

10,0 g (72 mmol) 1,4-Dimethoxybenzol **20** werden in 50 ml Eisessig gelöst und mit 25 ml rauchender Salpetersäure versetzt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion werden weitere 25 ml rauchende Salpetersäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 min. auf 70 °C erwärmt. Nach Abkühlen und Verdünnen mit 500 ml Wasser fällt ein Gemisch aus o- und p-Dinitrodimeoxybenzol aus. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Der Rückstand wird umkristallisiert.

**Ausbeute:** 14,0 g (85 % d. Th.) gelbe Kristalle

**Fp** (EtOAc): 160,0 °C (Lit.<sup>42</sup>: 155 - 178 °C)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,69 und 0,59 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3099, 3061 (w; =CH), 2987, 2947, 2847 (m; CH), 1540 (vs; br; NO<sub>2</sub>)

**Massenspektrum** (EI): 228 (55; M<sup>+</sup>), 198 (1; M<sup>+</sup>-NO), 168 (6; 198-NO), 154 (3), 137 (14; 168-CH<sub>3</sub>O), 122 (19; C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>), 106 (19), 92 (28), 76 (76; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>), 65 (44; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 53 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
7,83	s	2 H	H-3, H-5 (p-Dinitroverbdg.)
7,65	s	2 H	H-5, H-6 (o-Dinitroverbdg.)
4,04	s	6 H	2 x OCH <sub>3</sub> (p-Dinitroverbdg.)
4,01	s	6 H	2 x OCH <sub>3</sub> (o-Dinitroverbdg.)

Verhältnis o- zu p-Isomer: 6,25 : 3,75

**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (228,2)

ber.: C 42,11 H 3,53 N 12,28

gef.: C 42,36 H 3,52 N 12,44

### 5,8-Dimethoxy-2,3-dimethylchinoxalin (**24**)

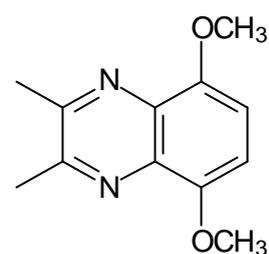
**Darstellung** (in Anlehnung an Lit.<sup>42</sup>):

10,0 g (44 mmol) Gemisch aus 1,4-Dimethoxy-2,5-dinitro- und -2,3-dinitrobenzol **21a** und **21b** werden in 150 ml Eisessig suspendiert und unter Zusatz von 1,5 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat mit 150 ml Wasser verdünnt. Es wird 6 ml Biacetyl zugefügt und 5 min. nachgerührt. Die Lösung wird auf 500 ml Eiswasser gegeben und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Der getrocknete Rückstand wird in Chloroform gelöst, über Kieselgel perkoliert und das Lösungsmittel i. V. entfernt.

**Ausbeute:** 5,9 g (99 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp:** 171,0 °C (Lit.<sup>42</sup>: 171 - 172 °C)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,53 in FM1



**IR-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>): 3024, 3020, 3001 (s - m; =CH), 2938, 2907, 2838 (s; CH), 1612, 1565 (s - m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 218 (87; M<sup>+</sup>), 203 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 189 (84; M<sup>+</sup>-CHO), 174 (38; 203-CHO), 159 (32; 174-CH<sub>3</sub>), 146 (29), 132 (19), 119 (20), 104 (17; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>), 91 (40; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 76 (45; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>), 65 (24; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 53 (28), 42 (17)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
7,05	s	2 H	H-6, H-7
3,90	s	6 H	2 x OCH <sub>3</sub>
2,65	s	6 H	2 x CH <sub>3</sub>

**Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (218,3)

ber.: C 66,04 H 6,47 N 12,84

gef.: C 66,17 H 6,63 N 12,62

### 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion (**25**)

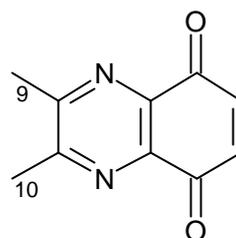
**Darstellung** (in Anlehnung an Lit.<sup>40</sup>):

1,0 g (5 mmol) 5,8-Dimethoxy-2,3-dimethylchinoxalin **24** wird in 27,5 ml Acetonitril suspendiert. Innerhalb 5 min. werden 32,0 g 20%ige Ammoniumcer-(IV)-nitratlösung zugetropft. Es wird 30 min. nachgerührt. Der Reaktionsansatz wird mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Rückstand wird umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,81 g (94 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp** (CHCl<sub>3</sub>/PE): 175,0°C (Zers.; Lit.<sup>49</sup>: 182 °C)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,51 in FM1  
0,06 in FM3



**IR-Spektrum** (KBr): 3031 (w; =CH), 2998, 2961 (w; CH), 1671 (s; C=O), 1601, 1543, 1534 (m - w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 188 (100; M<sup>+</sup>), 159 (6; M<sup>+</sup>-CHO), 147 (6), 133 (5; 159-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 119 (54), 108 (8), 91 (87; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 78 (17; C<sub>6</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>), 65 (27; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 54 (52; C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O<sup>+</sup>), 50 (18), 43 (15)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
7,16	s	2 H	H-6, H-7
2,81	s	6 H	2 x CH <sub>3</sub>

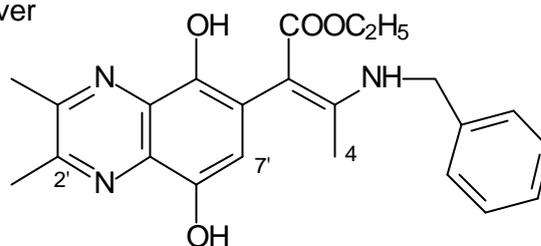
**<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Zuordnung
183,6	dd	C-5, C-8; <sup>2</sup> J = 6,1 Hz, <sup>3</sup> J = 6,1 Hz
157,9	m	C-2, C-3
141,1	s	C-4a, C-8a
138,2	dd	C-6, C-7; <sup>1</sup> J = 170,3 Hz, <sup>2</sup> J = 1,6 Hz
22,5	q	C-9, C-10; <sup>1</sup> J = 128,2 Hz

**Elementaranalyse:** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (188,2)

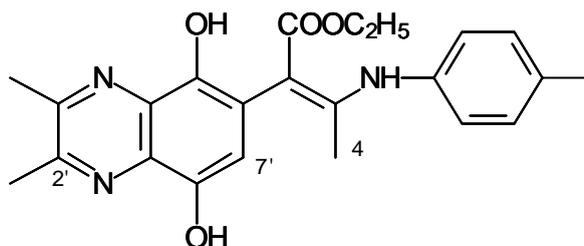
ber.: C 63,83 H 4,28 N 14,89

gef.: C 63,56 H 4,28 N 14,85

**Ethyl-3-benzylamino-2-(5,8-dihydroxy-2,3-dimethylchinoxalin-6-yl)-crotonat (28e)****Darstellung** (nach AAV 2):0,58 g (3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat 2e0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25**Ausbeute:** 0,45 g (42% d. Th.) gelbes Pulver**Fp** (MeOH): 181,0 °C**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,65 in FM1**IR-Spektrum** (KBr): 3404 (m; br; OH/NH), 3062, 3029 (w; =CH), 2979, 2929 (w; CH), 1640 (s; C=O), 1579, 1578 (s; C=N, C=C)**Massenspektrum** (EI): 407 (4; M<sup>+</sup>), 361 (6; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 300 (22; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N), 271 (3; 361-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+H), 229 (20), 160 (2), 132 (3), 106 (4; C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 44 (13)**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
9,80	„t“	1 H	NH; atb
9,07	s	1 H	OH; atb
8,50	s	1 H	OH; atb
7,45 – 7,31	m	5 H	Ph-H
6,70	s	1 H	H-7'
4,54	d	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph; <sup>3</sup> J = 5,4 Hz
3,92	m	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2,68	s	6 H	2'-CH <sub>3</sub> , 3'-CH <sub>3</sub>
1,73	s	3 H	4-H <sub>3</sub>
1,00	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 269 (4,62), 296 (4,40)**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (407,5) ber.: C 67,80 H 6,18 N 10,31  
die Substanz zersetzt sich bei Erhitzen, so daß keine EA angefertigt werden kann

**Ethyl-2-(5,8-dihydroxy-2,3-dimethylchinoxalin-6-yl)-3-(p-tolylamino)-crotonat (28i)****Darstellung** (nach AAV 2):0,59 g (3 mmol) Ethyl-(p-tolylamino)-crotonat **2i**0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25****Ausbeute:** 0,54 g (50 % d. Th.) gelbes Pulver**Fp** (MeOH): 160,0 °C**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,59 in FM1**IR-Spektrum** (KBr): 3404 (m; br; OH, NH), 2980, 2925 (m; CH), 1646 (s; C=O), 1598, 1570, 1514 (s – m; C=N, C=C)**Massenspektrum** (EI): 407 (1; M<sup>+</sup>), 389 (13; M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 360 (5; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O-H), 300 (21; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N), 271 (18; 360-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+2H), 189 (15), 172 (11), 106 (86; C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>), 91 (26; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 44 (100)**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11,21	s	1 H	NH; atb
9,12	s	1 H	OH; atb
8,63	s	1 H	OH; atb
7,22 - 7,08	m	4 H	arom. Toly-H
6,77	s	1 H	H-7'
4,00	„q“	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2,68	s	6 H	2'-CH <sub>3</sub> , 3'-CH <sub>3</sub>
2,30	s	3 H	Toly-CH <sub>3</sub>
1,74	s	3 H	4-H <sub>3</sub>
1,04	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 268 (4,46), 294 (4,33)**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (407,5)

ber.: C 67,80 H 6,18 N 10,31

die Substanz zersetzt sich bei Erhitzen, so daß keine EA angefertigt werden kann

**Ethyl-2-(5,8-dihydroxy-2,3-dimethylchinoxalin-6-yl)-3-(4-methoxyphenylamino)-crotonat (28j)**

**Darstellung** (nach AAV 2)

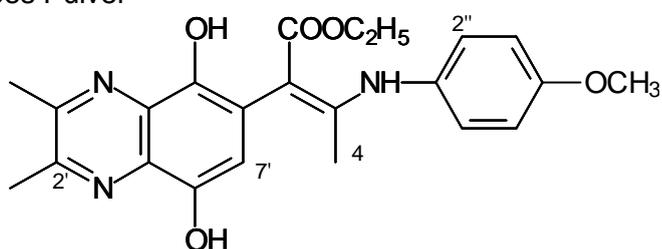
0,63 g (3 mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)-crotonat 2j

0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

**Ausbeute:** 0,60 g (53 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 186,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,66 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3461 (m; br; OH, NH), 3130, 3045 (m; =CH), 2980, 2935 (m; CH), 1644 (s; C=O). 1609, 1574, 1513 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 423 (1; M<sup>+</sup>), 405 (1; M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 377 (2; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 301 (13; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO), 271 (5; 301-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-H), 255 (4; 301-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 227 (2; 301-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 184 (2), 148 (100), 123 (66; C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sup>+</sup>), 108 (27; C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sup>+</sup>), 80 (13), 77 (11; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 53 (7)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11,10	s	1 H	NH; atb
9,10	s	1 H	OH; atb
8,61	s	1 H	OH; atb
7,16	d	2 H	H-3'', H-5''; <sup>3</sup> J = 8,8 Hz
6,95	d	2 H	H-2'', H-6''; <sup>3</sup> J = 8,8 Hz
6,76	s	1 H	H-7'
4,01 – 3,98	„q“	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
3,75	s	3 H	OCH <sub>3</sub>
2,69	s	6 H	2'-CH <sub>3</sub> ; 3'-CH <sub>3</sub>
1,68	s	3 H	4-H <sub>3</sub>
1,04	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 218 (sh), 270 (4,66), 304 (4,45)

**Elementaranalyse:**  $C_{23}H_{25}N_3O_5$  (423,5) ber.: C 65,24 H 5,95 N 9,92  
die Substanz zersetzt sich bei Erhitzen, so daß keine EA angefertigt werden kann

**Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)-2-(5,8-dihydroxy-2,3-dimethylchinoxalin-6-yl)-crotonat (28k)**

**Darstellung** (nach AAV 2):

0,64 g (3 mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)-crotonat 2k

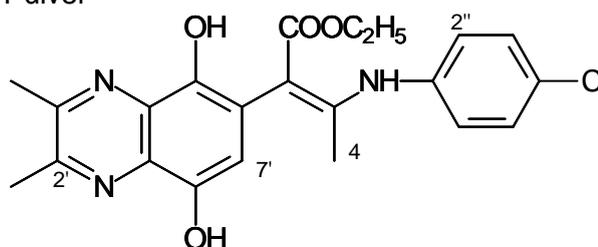
0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

abweichend von der Vorschrift wird die Reaktion ohne Kühlung durchgeführt.

**Ausbeute:** 0,50 g (44 % d.Th.) gelbes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 197,5 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,65 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3464 (m; br; OH, NH), 3124 (m; =CH), 2984 (m; CH), 1648 (s; C=O), 1587, 1568, 1520 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 427 (2; M<sup>+</sup>), 381 (2; M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 300 (22; M-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClN), 271 (4; 300-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 265 (4), 229 (73), 152 (100), 127 (8; C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClN<sup>+</sup>), 111 (14; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sup>+</sup>), 65 (2; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 42 (2)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11,25	s	1 H	NH; atb
9,13	s	1 H	OH; atb
8,68	s	1 H	OH; atb
7,42	d	2 H	H-3'', H-5''; J = 8,8 Hz
7,24	d	2 H	H-2'', H-6''; J = 8,8 Hz
6,77	s	1 H	H-7'
4,01	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

2,70	s	6 H	2'-CH <sub>3</sub> , 3'-CH <sub>3</sub>
1,79	s	3 H	4-H <sub>3</sub>
1,04	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 269 (4,76), 300 (sh)

**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl (427,9) ber.: C 61,76 H 5,18 N 9,82  
die Substanz zersetzt sich bei Erhitzen, so daß keine EA angefertigt werden kann

**Ethyl-9-benzyl-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-2,3,8-trimethyl-5-oxo-5H-pyrrolo-[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (31e)**

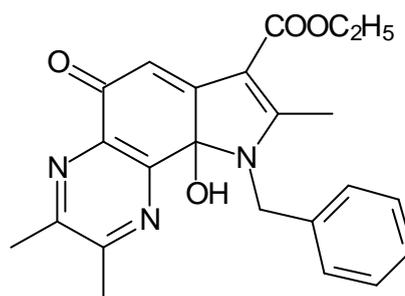
**Darstellung** (nach AAV 3):

0,41 g (1 mmol) Ethyl-3-benzylamino-2-(5,8-dihydroxy-2,3-dimethylchinoxalin-6-yl)-crotonat **28e**

**Ausbeute:** 0,40 g (100 % d. Th.) orange Kristalle

**Fp** (MeOH): 171,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,55 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3439 (s; br; OH), 3051 (m; =CH), 2985, 2821 (m; CH), 1662 (s; C=O Ester), 1607 (s; C=O Keton), 1630, 1579, 1523 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 405 (3; M<sup>+</sup>), 389 (2; M<sup>+</sup>-O), 356 (10), 332 (8; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 298 (7; 389-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 270 (7), 252 (9), 240 (2; 332-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>-H), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 44 (17)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,26 – 7,19	m	5 H	Ph-H
6,60	s	1 H	H-6
5,96	s	1 H	OH; atb
5,92	d	1 H	CH <sub>2</sub> -Ph; <sup>2</sup> J = 17,1 Hz

4,94	d	1 H	CH <sub>2</sub> -Ph; <sup>2</sup> J = 17,1 Hz
4,31 – 4,04	m	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2,55	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,39	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,21	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
1,32	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8,04	s	1 H	OH; atb
7,35 – 7,23	m	5 H	Ph-H
6,46	s	1 H	H-6
5,61	d	1 H	CH <sub>2</sub> -Ph; <sup>2</sup> J = 17,1 Hz
4,96	d	1 H	CH <sub>2</sub> -Ph; <sup>2</sup> J = 17,1 Hz
4,19	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,51	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,35	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,16	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
1,28	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum (MeOH):** 254 (4,01), 290 (4,14), 469 (3,76)

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (405,5)

ber.: C 68,13 H 5,72 N 10,36

gef.: C 67,84 H 5,59 N 9,95

**Ethyl-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-2,3,8-trimethyl-5-oxo-9-(p-tolyl)-5H-pyrrolo-[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (31i)**

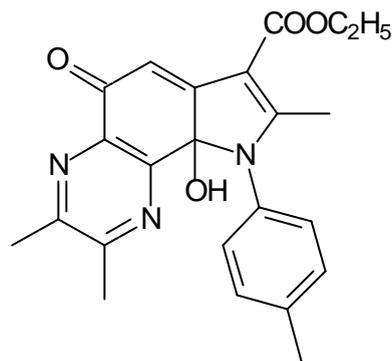
**Darstellung** (nach AAV 3):

0,41 g (1 mmol) Ethyl-2-(5,8-dihydroxy-2,3-dimethylchinoxalin-6-yl)-3-(p-tolylamino)-crotonat 28i

**Ausbeute:** 0,25 g (62 % d. Th.) oranges Pulver

**Fp** (Isoprop.): 181,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,55 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3304 (m; br; OH), 3031 (w; =CH), 2978, 2923 (w; CH), 1689 (s; C=O Ester), 1609 (s; C=O Keton), 1650, 1510 (s; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 405 (13; M<sup>+</sup>), 389 (47; M-O), 374 (9), 360 (21; M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 344 (9; 389-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 332 (81; M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 300 (47), 271 (35; 360-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+2H), 255 (8; 344-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+2H), 226 (8), 190 (6), 171 (10), 132 (43), 106 (100), 91 (23; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (21; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 53 (10)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8,16	s	1 H	OH; atb
7,36 – 7,25	m	4 H	arom. TolyI-H
6,47	s	1 H	H-6
4,22	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,46	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,39	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,22	s	3 H	TolyI-CH <sub>3</sub> *
2,19	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
1,29	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UVVIS-Spektrum** (MeOH): 248 (4,34), 287 (4,42), 356 (3,59), 463 (3,77)

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (405,5)

ber.: C 68,13 H 5,72 N 10,36

gef.: C 67,99 H 5,71 N 10,09

**Ethyl-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-9-(4-methoxyphenyl)-2,3,8-trimethyl-5-oxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (31j)**

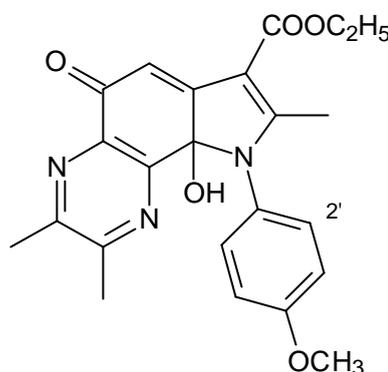
**Darstellung** (nach AAV 3):

0,42 g (1 mmol) Ethyl-2-(5,8-dihydroxy-2,3-dimethylchinoxalin-6-yl)-3-(4-methoxyphenylamino)-crotonat **28j**

**Ausbeute:** 0,37 g (87 % d. Th.) orange Kristalle

**Fp** (Isoprop.): 180,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,50 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3383 (m; br; OH), 3066 (m; =CH), 2981, 2954 (m; CH), 1682 (s; C=O Ester), 1645 (C=O Keton), 1614, 1510 (s; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 421 (M<sup>+</sup>), 405 (58; M<sup>+</sup>-O), 376 (23; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 360 (15; 405-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 348 (100; M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 332 (6; 405-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 316 (9), 300 (49), 288 (8), 271 (32), 255 (12), 227 (5), 190 (6), 148 (22), 108 (45; C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sup>+</sup>), 80 (17)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8,12	s	1 H	OH; atb
7,36	d	2 H	H-3'. H-5'; <sup>3</sup> J = 8,9 Hz
7,02	d	2 H	H-2'. H-6'; <sup>3</sup> J = 8,9 Hz
6,47	s	1 H	H-6
4,22	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz
3,82	s	3 H	OCH <sub>3</sub>
2,47	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,24	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,20	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
1,29	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 260 (4,28), 289 (4,35), 4,64 (3,81)

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (421,5)

ber.: C 65,55 H 5,50 N 9,97

gef.: C 65,76 H 5,77 N 9,68

**Ethyl-9-(4-chlorphenyl)-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-2,3,8-trimethyl-5-oxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (31k)**

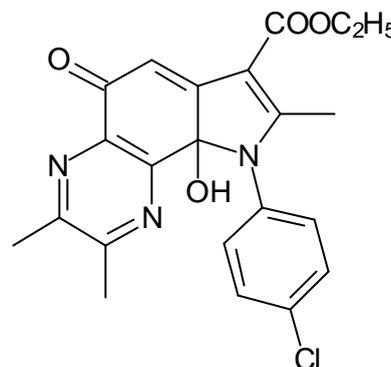
**Darstellung** (nach AAV 3):

0,43 g (1 mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)-2-(5,8-dihydroxy-2,3-dimethylchinoxalin-6-yl)-crotonat **28k**

**Ausbeute:** 0,34 g (79 % d. Th.) oranges Pulver

**Fp** (Isoprop.): 182,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,58 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3280 (m; br; OH), 2974, 2924 (m; CH), 1690 (s; C=O Ester), 1646 (s; C=O Keton), 1611, 1526 (s; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 425 (10; M<sup>+</sup>), 409 (45; M-O), 380 (12; M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 364 (11; 409-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 352 (18; M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-H), 342 (10), 300 (53), 271 (26), 255 (13), 226 (8), 190 (12), 152 (11), 127 (100), 91 (24), 65 (18; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,45	„m“	4 H	Aryl-H
6,65	s	1 H	H-6
5,42	s	1 H	OH; atb
4,33 – 4,14	m	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2,53	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,28	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,25	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
1,33	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 250 (4,09), 292 (4,27), 460 (3,80)

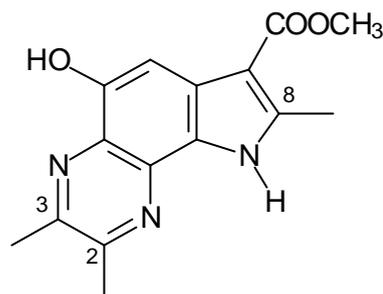
**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl (425,9)

ber.: C 62,05 H 4,73 N 9,87

gef.: C 61,95 H 4,91 N 9,59

**Methyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (32a)****Darstellung** (nach AAV 1):0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**0,31 g (3 mmol) Methyl-3-aminocrotonat **2a****Ausbeute:** 0,38 g (50 % d. Th.) hellbeiges Pulver**Fp** (MeOH): 271,0 °C**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,59 in FM1

0,45 in FM2

**IR-Spektrum** (KBr): 3457 (m; OH), 3243 (s; NH), 2985, 2950, 2923 (w; CH), 1699 (s; C=O), 1637, 1577, 1540 (m - w; C=N, C=C)**Massenspektrum** (EI): 285 (100; M<sup>+</sup>), 270 (27; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 254 (67; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O), 226 (61; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 197 (15; 226-CO+H) 184 (10), 171 (21), 156 (13), 143 (26), 132 (18), 127 (45), 114 (19), 106 (24), 101 (18), 91 (17), 88 (21), 44 (34)**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
9,48	s	1 H	NH; atb
7,85	s	1 H	H-6
7,55	s	1 H	OH; atb
3,95	s	3 H	COOCH <sub>3</sub>
2,80	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,73	s	6 H	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

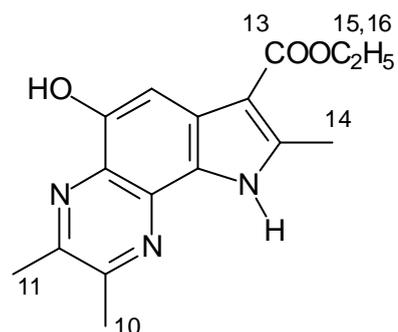
**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 246 (4,40), 285 (4,57), 359 (3,59)**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (285,3)

ber.: C 63,15 H 5,30 N 14,73

gef.: C 63,00 H 5,24 N 14,51

**Ethyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (32b)****Darstellung** (nach AAV 1):0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 250,34 g (3 mmol) Ethyl-3-aminocrotonat 2b**Ausbeute:** 0,38 g (48 % d. Th.) hellbeiges Pulver**Fp** (MeOH): 267,0 °C**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,60 in FM1

0,54 in FM2

**IR-Spektrum** (KBr): 3428 (m; OH), 3259 (s; NH), 3080 (w; =CH), 2983, 2925 (w; CH), 1694 (s; C=O), 1652, 1640, 1576, 1540 (m – w; C=N, C=C)**Massenspektrum** (EI): 299 (93; M<sup>+</sup>), 271 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 254 (62; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 241 (5), 226 (68; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 197 (16; 26-CHO), 184 (11), 171 (17), 156 (13), 143 (12), 127 (29), 115 (22), 106 (22), 101 (12), 91 (14), 89 (15), 53 (12), 44 (42)**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
9,50	s	1 H	NH; atb
7,86	s	1 H	H-6
7,56	s	1 H	OH; atb
4,44	q	2 H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz
2,80	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,73	s	6 H	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub> *
1,47	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12,58	s	1 H	NH; atb

9,27	s	1 H	OH; atb
7,65	s	1 H	H-6
4,30	q	2 H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz
2,73	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,70	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,69	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
1,38	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ	Mult.	Zuordnung	δ	Mult.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
165,3	s	C-13	125,6	d	C-6a; <sup>3</sup> J = 5,8 Hz
152,2	m	C-2*	122,4	„q“	C-4a
150,6	m	C-3*	104,4	m	C-2
147,4	„t“	C-5	104,3	dd	C-6; <sup>1</sup> J = 160,9 Hz, <sup>2</sup> J = 5,6 Hz
144,0	„q“	C-8	59,0	qt	C-15; <sup>1</sup> J = 145,5 Hz, <sup>2</sup> J = 4,3 Hz
130,1	s	C-9a	22,7	q	C-10, C-11; <sup>1</sup> J = 126,0 Hz
129,4	„q“	C-9b	14,7	tq	C-16; <sup>1</sup> J = 125,2 Hz, <sup>2</sup> J = 2,5 Hz
			13,0	dq	C-14; <sup>1</sup> J = 127,9 Hz; <sup>3</sup> J = 1,6 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum (MeOH):** 246 (4,49), 285 (4,65), 358 (3,68)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (299,3)

ber.: C 64,20 H 5,72 N 14,04

gef.: C 64,06 H 5,60 N 14,15

**Benzyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (32c)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

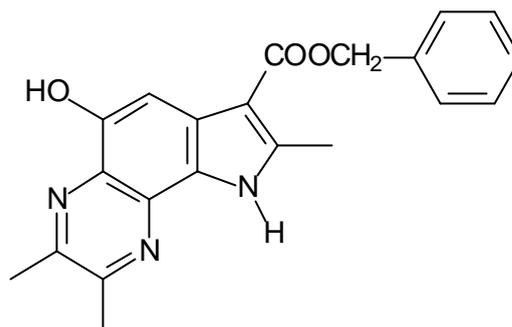
0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

0,51 g (3 mmol) Benzyl-3-aminocrotonat 2c

**Ausbeute:** 0,28 g (29 % d. Th.) hellbeiges Pulver

**Fp (MeOH):** 225,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,59 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3420 (m; OH), 3270 (m; NH), 3063, 3032 (w: =CH). 2986, 2953, 2922 (w; CH), 1690 (s; C=O), 1639, 1575, 1540 (m – w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 361 (40; M<sup>+</sup>), 331 (1; M<sup>+</sup>-CHO-H), 284 (5; M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 270 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 254 (25; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O), 240 (6; 270-CHO-H), 226 (28; M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>), 198 (7; 226-CO), 185 (5), 172 (14), 132 (7), 116 (8), 91 (45; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (5; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (8; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 44 (8)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
12,65	s	1 H	NH; atb
9,26	s	1 H	OH; atb
7,62	s	1 H	H-6
7,53 – 7,35	m	5 H	Ph-H
5,36	s	2 H	CH <sub>2</sub>
2,73	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,70	s	6 H	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 246 (4,57), 284 (4,72), 356 (3,80)

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (361,4)      ber.: C 69,79 H 5,30 N 11,63  
 gef.: C 69,58 H 5,58 N 11,46

**Ethyl-5-hydroxy-2,3,8,9-tetramethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (32d)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,38 g (3mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2d**

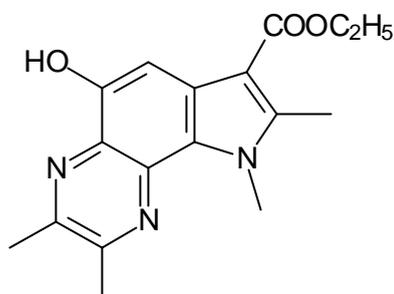
Aufarbeitung: der umkristallisierte Rückstand wird einer Säulenchromatographie unterworfen (Sorbens: Kieselgel, Korngröße 0,063 – 0,2 mm; FM 4)

**Ausbeute:** 0,16 g (19 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp** (Isoprop): 198,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,87 in FM1

0,65 in FM2



**IR-Spektrum** (KBr): 3448 (m; OH), 3085 (w; =CH), 2982, 2941 (w; CH), 1678 (s; C=O), 1629, 1530, 1506 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 313 (90; M<sup>+</sup>), 284 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 268 (57; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 254 (5; 284-CHO-H), 241 (38; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 226 (9; 241-CH<sub>3</sub>), 211 (11; 241-CO), 196 (11; 211-CH<sub>3</sub>), 156 (21), 134 (19), 105 (14), 91 (8), 77 (8), 44 (37)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,91	s	1 H	H-6
7,64	s	1 H	OH; atb
4,42	q	2 H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
4,37	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>
2,78	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,73	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,71	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
1,48	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 246 (4,59), 285 (4,74), 358 (3,92)

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (313,4)

ber.: C 65,16 H 6,11 N 13,41

gef.: C 65,09 H 6,07 N 13,15

**Ethyl-9-benzyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin-7-carboxylat (32e)**

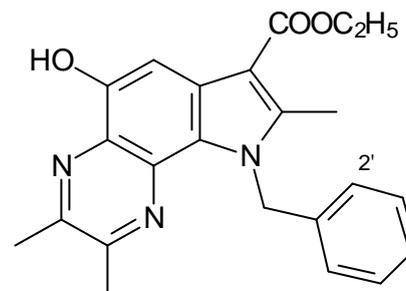
**Darstellung** (nach AAV 4):

0,41 g (1 mmol) Ethyl-9-benzyl-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-2,3,8-trimethyl-5-oxo-5*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin-7-carboxylat **31e**

**Ausbeute:** 0,30 g (78 % d. Th.) hellgrüne Kristalle

**Fp** (Isoprop.): 199,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,66 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3411 (s; OH), 3084, 3063, 3024 (m; =CH), 2988, 2943 (m; CH), 1687 (vs; C=O), 1631, 1561, 1534 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 389 (54; M<sup>+</sup>), 360 (<1; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 344 (6; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 316 (6; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 298 (14; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 270 (12; 298-CO), 252 (17; 298-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O-H), 224 (5), 196 (<1), 171 (3), 115 (<1), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (4; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,97	s	1 H	H-6
7,66	s	1 H	OH; atb
7,23 – 7,20	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
7,01 – 6,97	m	2 H	H-2', H-6'
6,29	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
4,44	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,75	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,67	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,61	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
1,49	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
9,37	s	1 H	OH; atb
7,78	s	1 H	H-6
7,22	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
6,99	m	2 H	H-2', H-6'
6,31	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
4,33	q	2 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,69	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,66	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,59	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
1,40	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 247 (4,23), 285 (4,40), 359 (3,53)

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (389,5)

ber.: C 70,93 H 5,95 N 10,79

gef.: C 70,78 H 6,11 N 10,77

**Ethyl-5-hydroxy-9-(4-methoxybenzyl)-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (32f)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

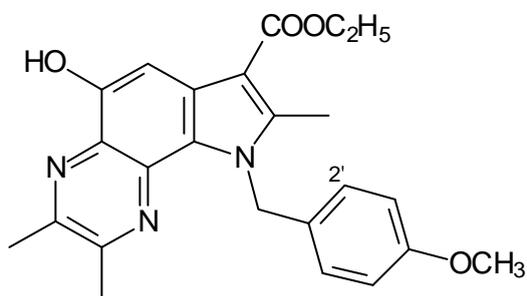
0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

0,60 g (3 mmol) Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)-crotonat 2f

**Ausbeute:** 0,03 g (3 % d. Th.) beiges Pulver

**Fp** (MeOH): 215,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,67 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3398 (s; OH), 3076 (m; =CH), 2979, 2956, 2838 (m; CH), 1694 (s; C=O), 1629, 1534, 1514 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 419 (9; M<sup>+</sup>), 374 (2; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 333 (3), 311 (1; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O-

H), 300 (12; M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O+H), 284 (6), 271 (10; 300-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 256 (6; 300-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O), 227 (5; 300-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 190 (18), 148 (9), 134 (9), 128 (13), 120 (100; C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sup>+</sup>), 77 (52; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 53 (96)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):**

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,97	s	1 H	H-6
7,67	s	1 H	OH; atb
6,95	d	2 H	H-3', H-5'; <sup>3</sup> J <sub>(3',2')</sub> = 8,6 Hz
6,75	d	2 H	H-2', H-6'; <sup>3</sup> J <sub>(2',3')</sub> = 8,6 Hz
6,22	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ar
4,43	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz
3,73	s	3 H	OCH <sub>3</sub>
2,77	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,68	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,64	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
1,49	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum (MeOH):** 247 (4,49), 285 (4,67), 360 (3,84)

**Elementaranalyse:** C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (419,5)

ber.: C 68,72 H 6,01 N 10,02

gef.: C 63,32 H 5,21 N 10,72

**Ethyl-5-hydroxy-9-isobutyl-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (32h)**

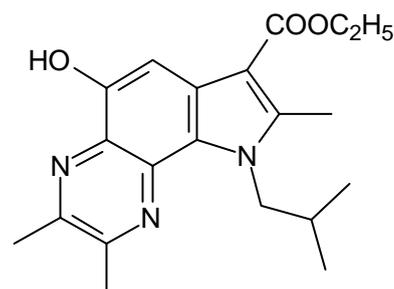
**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

0,49 g (3 mmol) Ethyl-3-isobutylaminocrotonat 2h

Die Substanz fällt im Gemisch mit der 5-Acetoxy-6-hydroxyverbindung 33h.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,64 in FM1



**Massenspektrum (EI):** 355 (9; M<sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Acetonitril-d<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12,41	s	1 H	OH; atb
7,89	s	1 H	H-6
4,74	s	2 H	N-CH <sub>2</sub>
4,54 – 4,34	m	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2,82	s	3 H	CH <sub>3</sub> *
2,70	s	3 H	CH <sub>3</sub> *
2,65	s	3 H	CH <sub>3</sub> *
2,35 – 2,26	m	1 H	<u>CH</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1,74 – 1,42	m	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub>
0,97	d	6 H	CH( <u>CH</u> <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 6,7 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**Ethyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9-(p-tolyl)-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (31i)**

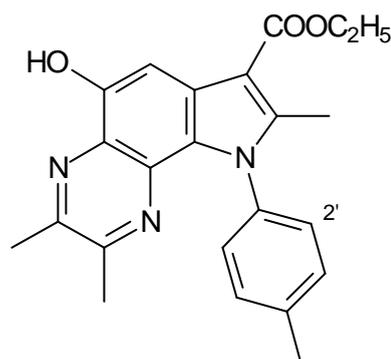
**Darstellung** (nach AAV 4):

0,41 g (1 mmol) Ethyl-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-2,3,8-trimethyl-5-oxo-9-(p-tolyl)-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **31i**

**Ausbeute:** 0,35 g (86 % d. Th.) grünes Pulver

**Fp** (MeOH): 177,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,70 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3396 (m; =H), 3072, 3043 (m; =CH), 2978, 2926 (m; CH). 1691 (s; C=O), 1634, 1567, 1518 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 389 (100; M<sup>+</sup>), 360 (23; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 344 (21; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 317 (8; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 300 (16; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+2H), 286 (3), 272 (2), 195 (3), 172 (3), 151 (2), 91 (1; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 43 (3)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):**

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,97	s	1 H	H-6
7,65	s	1 H	OH; atb
7,33	d	2 H	H-3', H-5'; <sup>3</sup> J = 8,3 Hz
7,19	d	2 H	H-2', H-6'; <sup>3</sup> J = 8,3 Hz
4,46	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz
2,61	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,57	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,51	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,29	s	3 H	Tolyl-CH <sub>3</sub> *
1,50	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
9,32	s	1 H	OH; atb
7,78	s	1 H	H-6
7,36	„d“	2 H	H-3', H-5'
7,26	„d“	2 H	H-2', H-6'
4,36	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz
2,58	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,46	s	6 H	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub> *
2,22	s	3 H	Tolyl-CH <sub>3</sub> *
1,40	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum (MeOH):** 246 (4,53), 285 (4,65), 356 (3,78)

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (389,5)

ber.: C 70,93 H 5,95 N 10,79

gef.: C 70,68 H 5,79 N 10,67

**Ethyl-5-hydroxy-9-(4-methoxyphenyl)-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (32)**

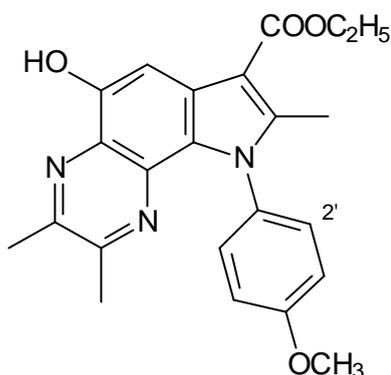
**Darstellung** (nach AAV 4):

0,42 g (1 mmol) Ethyl-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-9-(4-methoxyphenyl)-2,3,8-trimethyl-5-oxo-5*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin-7-carboxylat **31j**

**Ausbeute:** 0,33 g (80 % d. Th.) grünes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 191,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,65 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3210 (m; OH), 2978, 2940 (w; CH), 1682 (s; C=O), 1632, 1609, 1518 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 405 (70; M<sup>+</sup>), 389 (6), 376 (15; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 360 (14; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 333 (6; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 316 (7), 300 (8), 259 (<1), 203 (4), 190 (30), 149 (4), 108 (20; C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sup>+</sup>), 91 (8), 58 (53), 43 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,97	s	1 H	H-6
7,64	s	1 H	OH; atb
7,25 – 7,19	m	2 H	H-3', H-5'
7,07 – 6,99	m	2 H	H-2', H-6'
4,46	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz
3,93	s	3 H	OCH <sub>3</sub>
2,61	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,57	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,32	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
1,50	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 246 (4,48), 265 (4,40), 356 (3,73)

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (405,5)

ber.: C 68,13 H 5,72 N 10,36

gef.: C 67,96 H 5,89 N 10,14

**Ethyl-9-(4-chlorphenyl)-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (32k)**

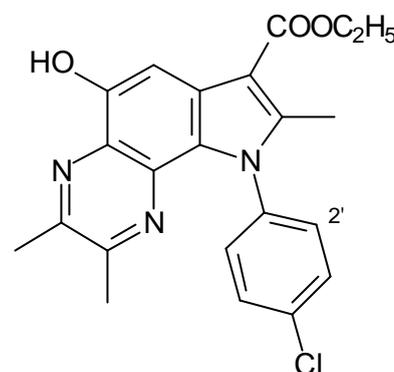
**Darstellung** (nach AAV 4):

0,43 g (1 mmol) Ethyl-9-(4-chlorphenyl)-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-2,3,8-trimethyl-5-oxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **31k**

**Ausbeute:** 0,20 g (100 % d. Th.) grünes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 195,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,71 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3241 (m; OH), 3066 (w; =CH), 2979, 2926 (w; CH), 1697 (s; C=O), 1634, 1567, 1534 (m – w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 409 (82; M<sup>+</sup>), 380 (20; M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 364 (24; M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 345 (31), 338 (10; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+2H), 300 (66; M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl+2H), 285 (16), 273 (18), 205 (24), 191 (20), 182 (24), 164 (15), 151 (14), 127 (20), 101 (12), 98 (26), 70 (14), 65 (11; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 43 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
9,37	s	1 H	OH; atb
7,78	s	1 H	H-6
7,65 – 7,61	m	2 H	H-3', H-5'
7,49 – 7,44	m	2 H	H-2', H-6'
4,36	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,59	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,49	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,25	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
1,39	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 245 (4,55), 284 (4,68), 356 (3,80)

**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl (409,9)

ber.: C 64,47 H 4,92 N 10,25

gef.: C 64,30 H 4,95 N 10,25

**Ethyl-5-acetoxy-6-hydroxy-2,3,8,9-tetramethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (33d)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

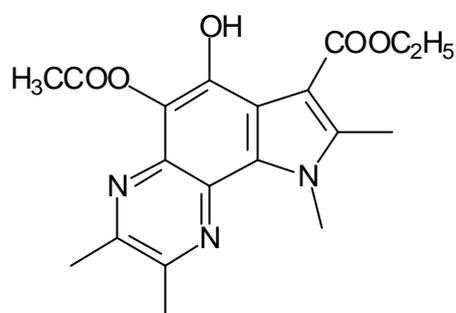
0,38 g (3 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat 2d

Aufarbeitung: der umkristallisierte Rückstand wird einer Säulenchromatographie unterworfen (Sorbens: Kieselgel, Korngröße 0,063 – 0,2 mm; FM 4)

**Ausbeute:** 0,08 g (8% d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (MeOH): 238,0 °C (Zers.)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,41 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 2921 (m; br; OH), 1759 (m; C=O Acetoxy-), 1649 (s; C=O Ester), 1646, 1629, 1506 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 371 (7; M<sup>+</sup>), 329 (25; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 283 (100; 329-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 254 (4; 283-CHO), 226 (9; 254-CO), 199 (12; 226-CO+H), 157 (5), 132 (3), 117 (4), 92 (2), 43 (14)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12,48	s	1 H	OH; atb
4,51 – 4,40	m	5 H	CH <sub>2</sub> , N-CH <sub>3</sub>
2,74	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,68	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,65	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,53	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *
1,45	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (371,4)

ber.: C 61,45 H 5,70 N 11,31

gef.: C 61,22 H 5,88 N 11,34

**Ethyl-5-acetoxy-9-benzyl-6-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (33e)****Darstellung:**1) nach AAV 1: 0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**0,58 g (3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2e**

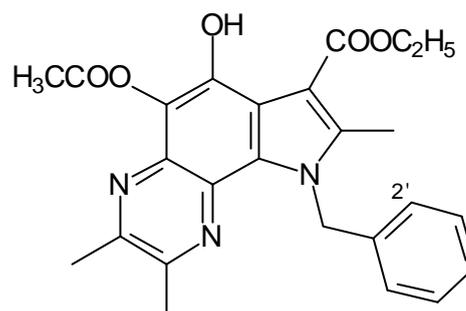
Aufarbeitung: nach ½ h wird der Reaktionsansatz mit der doppelten Menge Wasser verdünnt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

2) 0,40 g (1 mmol) Ethyl-9-benzyl-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-2,3,8-trimethyl-5-oxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **31e** werden in 6 ml Eisessig 1 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und umkristallisiert.**Ausbeute:** 1) 0,24 g (20 % d. Th.) weißes Pulver

2) 0,33 g (74 % d. Th.)

**Fp** (MeOH): 229,0 °C**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,75 in FM1

0,65 in FM2

**IR-Spektrum** (KBr): 3426 (w; OH), 3062, 3019 (w; =CH), 2984, 2853 (w; CH), 1762 (s; C=O Acetoxy-), 1654 (s; C=O Ester), 1630, 1606, 1570 (m; C=N, C=C)**Massenspektrum** (EI): 447 (3; M<sup>+</sup>), 405 (15; M-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 359 (46; 405-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 330 (1; 405-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O-2H), 268 (45; 359-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 240 (8; 268-CO), 211 (3; 240-CHO), 183 (3; 211-CO), 143 (4), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 44 (34)**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12,39	s	1 H	OH; atb
7,30 – 7,19	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
7,01 – 6,98	m	2 H	H-2', H-6'

6,41	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
4,44	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,70	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,58	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,50	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,39	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *
1,39	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>): 264 (4,55), 300 (sh), 366 (4,07)

**Elementaranalyse:** C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (447,5)      ber.: C 67,10 H 5,63 N 9,39  
 gef.: C 67,17 H 5,45 N 9,29

**Ethyl-5-acetoxy-9-(2,4-dichlorbenzyl)-6-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo-[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (33g)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

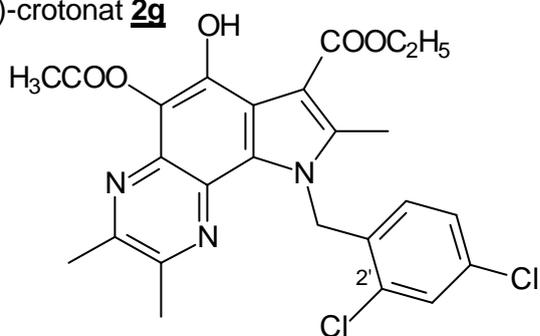
0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion 25

0,77 g (3 mmol) Ethyl-3-(2,4-dichlorbenzylamino)-crotonat 2g

**Ausbeute:** 0,11 g (8 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 242,5 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,69 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3428 (m; OH), 3087 (w; =CH), 2982, 2923 (m; CH), 1762 (s; C=O Acetoxy-), 1655 (s; C=O Ester), 1629, 1590, 1571 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 515 (7; M<sup>+</sup>), 473 (22; M-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 427 (59; 473-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 392 (2), 364 (1), 300 (1), 268 (100; 427-C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>), 240 (17; 268-CO), 212 (5; 240-CO), 159 (47; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>), 125 (6), 80 (3), 43 (42)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12,32	s	1 H	OH; atb
7,46	d	1 H	H-3'; ${}^4J_{(3',5')} = 2,1$ Hz
6,97	dd	1 H	H-5'; ${}^3J_{(5',6')} = 8,3$ Hz; ${}^4J_{(5',3')} = 2,1$ Hz
6,33	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ar
6,18	d	1 H	H-6'; ${}^3J_{(6',5')} = 8,3$ Hz
4,48	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; ${}^3J = 7,1$ Hz
2,66	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,60	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,51	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,46	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *
1,45	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; ${}^3J = 7,1$ Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 241 (4,39), 285 (4,54), 351 (3,89)

**Elementaranalyse:** C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (516,4)

ber.: C 58,18 H 4,49 N 8,14

gef.: C 57,97 H 4,52 N 8,12

**Ethyl-5-acetoxy-6-hydroxy-9-isobutyl-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (33h)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

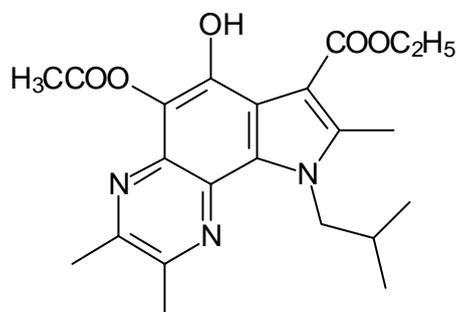
0,49 g (3 mmol) Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2h**

Aufarbeitung: der angefallene Rückstand wird mit Toluol ausgekocht

**Ausbeute:** 0,26 g (24 % d. Th.) hellgelbes Pulver

**Fp** (MeOH): 209,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,58 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 2964 (s; OH), 3086 (m; =CH), 2868 (m; CH), 1764 (s; C=O Acetoxy-), 1651 (s; C=O Ester), 1688, 1604, 1569 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 413 (6;  $M^+$ ), 371 (23;  $M-C_2H_2O$ ), 325 (90;  $371-C_2H_6O$ ), 268 (26;  $325-C_3H_7$ ), 254 (7), 240 (13;  $268-CO$ ), 226 (7), 213 (36), 198 (3), 184 (9), 171 (6), 157 (7), 143 (12), 132 (11), 116 (6), 91 (9), 78 (6), 43 (100)

**$^1H$ -NMR-Spektrum** (Pyridin- $d_5$ ):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
13,19	s	1 H	OH; atb
4,70	br	2 H	N-CH <sub>2</sub>
4,37	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , $^3J = 7,2$ Hz
2,69	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,64	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,55	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,53	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *
2,30 – 2,17	m	1 H	<u>CH</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1,29	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; $^3J = 7,2$ Hz
0,94	d	6 H	CH( <u>CH</u> <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; $^3J = 6,4$ Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 265 (4,42), 300 (sh), 365 (3,96)

**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (413,5)

ber.: C 63,91 H 6,58 N 10,16

gef.: C 63,78 H 6,59 N 10,09

**Ethyl-7-benzyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-9-carboxylat**  
**(37)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,58 g (3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2e**

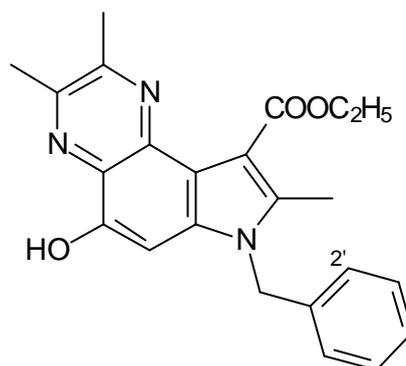
Aufarbeitung: nach ½ h wird der Reaktionsansatz mit der doppelten Menge Wasser verdünnt und der entstandene Niederschlag abgetrennt. Die Mutterlauge wird i. V. zur Trockene eingengt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,12 g (12% d. Th.) gelbes Pulver

**Fp** (MeOH): 185,5 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,58 in FM1

0,33 in FM2



**IR-Spektrum** (KBr): 3410 (m; OH), 3063, 3030 (w; =CH), 2982, 2925 (w; CH), 1700 (s; C=O), 1629, 1609, 1540 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 389 (44; M<sup>+</sup>), 343 (51; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 314 (18; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-2H), 298 (6; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 252 (42; 298-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 234 (19; 298-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-H), 190 (4), 155 (3), 108 (4), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 44 (19)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
9,13	s	1 H	OH; atb
7,37 – 7,25	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
7,21	s	1 H	H-6
7,05 – 7,01	m	2 H	H-2', H-6'
5,52	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
4,34	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,69	s	6 H	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub> *
2,50	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
1,35	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11,04	s	1 H	OH; atb
7,26 – 7,08	m	6 H	Ph-H, H-6
5,45	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
4,70	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz
2,70	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,65	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,52	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *

1,50            t            3 H            CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; <sup>3</sup>J = 7,2 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**<sup>1</sup>H-NOE-Differenzspektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>): Einstrahlung bei 1655,6 Hz

δ	rel. Int.	Anzahl Protonen	Zuordnung
7,21	1,88	1 H	H-6
7,05 – 7,01	1,64	2 H	H-2', H-6'
2,50	1	3 H	8-CH <sub>3</sub>

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (389,5)

ber.: C 70,93 H 5,95 N 10,79

gef.: C 70,78 H 6,16 N 10,64

### Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1*H*-benzo[*g*]indol-3-carboxylat (**47**)

**Darstellung** (nach AAV 1):

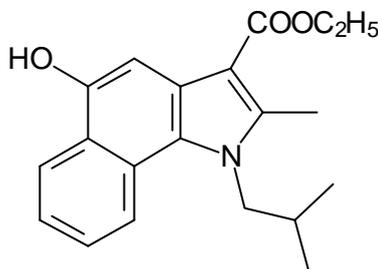
0,50 g (3 mmol) 1,4-Naphthochinon **46**

0,58 g (3 mmol) Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2h**

**Ausbeute:** 0,35 g (34 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (MeOH): 214,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,71 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3283 (s; OH), 3076 (m; =CH), 2973, 2930, 2871 (m; CH), 1653 (s; C=O), 1621, 1598, 1518 (s – m; C=C)

**Massenspektrum** (EI): 325 (58; M<sup>+</sup>), 296 (4; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 282 (20; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 254 (17; 282-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 248 (18), 223 (28), 210 (44; 284-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-H), 196 (22), 180 (19), 166 (21), 152 (18), 139 (18), 126 (14), 115 (13), 73 (32; C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>), 57 (62), 44 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12,20	s	1 H	OH; atb
9,11 - 9,07	m	1 H	H-6

8,48 - 8,44	m	2 H	H-4, H-9
7,80 - 7,64	m	2 H	H-7, H-8
4,41 - 4,29	m	4 H	N-CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2,89	s	3 H	2-CH <sub>3</sub>
2,38 - 2,25	m	1 H	CH
1,13	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz
0,81	d	6 H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 6,4 Hz

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 234 (4,19), 265 (4,84), 331 (3,77), 346 (3,79)

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (325,4)

ber.: C 73,82 H 7,12 N 4,30

gef.: C 73,73 H 7,17 N 4,10

**Ethyl-5,6-diacetoxy-9-benzyl-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (50)**

**Darstellung:**

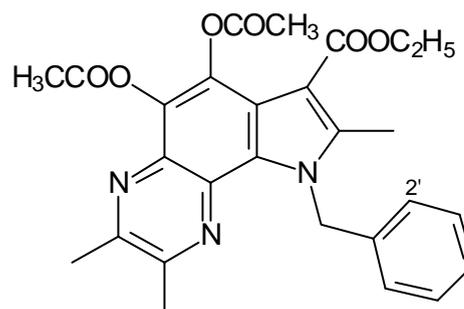
0,15 g (0,3 mmol) Ethyl-5-acetoxy-9-benzyl-6-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **28e** werden in 15 ml Acetanhydrid mit 0,3 ml Pyridin 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,13 g (79 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 206,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,75 in FM1

0,60 in FM3



**IR-Spektrum** (KBr): 3064, 3031 (w; =CH), 2985 (w; CH), 1764 (s; br; C=O 2 x Acetoxy-), 1708 (s; C=O Ester), 1616, 1606, 1560 (m - w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 489 (3; M<sup>+</sup>), 447 (11; M-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 405 (46; 447-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 359 (100; 405-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 302 (1), 268 (66; 405-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 240 (6; 268-CO), 212 (1; 240-CO), 161 (5), 132 (1), 91 (89; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 43 (10)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,26 – 7,20	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
7,05 – 7,01	m	2 H	H-2', H-6'
6,37	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
4,36	q	2 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz
2,64	s	6 H	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub> *
2,55	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,47	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *
2,45	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *
1,39	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,2 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 238 (4,44), 273 (4,56), 355 (3,91)

**Elementaranalyse:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (489,5)

ber.: C 66,25 H 5,56 N 8,58

gef.: C 66,01 H 5,39 N 8,69

**3-Amino-2-(5,8-dihydroxy-2,3-dimethylchinoxalin-6-yl)-crotonsäurenitril (53)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

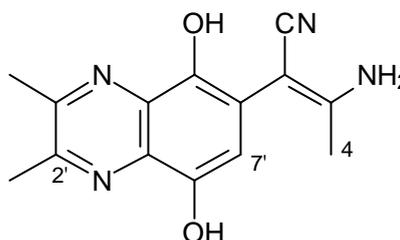
0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,22 g (3 mmol) 3-Aminocrotonsäurenitril **52**

**Ausbeute:** 0,07 g (10 % d. Th.) beiges Pulver

**Fp** (MeOH): 210,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,60 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3411, 3342 (s; br; OH/NH), 2996, 2959, 2922 (w; CH), 2182 (s; CN), 1648, 1574 (s; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 270 (60; M<sup>+</sup>), 253 (39; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>), 229 (52; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-CN), 212 (5; 229-NH<sub>3</sub>), 202 (48), 184 (5), 174 (23), 146 (11), 108 (27), 92 (12), 80 (7), 66 (11), 53

(20), 42 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
10,20	m	4 H	2 x NH, 2 x OH
7,78	s	1 H	H-7'
2,55	s	3 H	2'-CH <sub>3</sub>
2,53	s	3 H	3'-CH <sub>3</sub>
2,42	s	3 H	4-H <sub>3</sub>

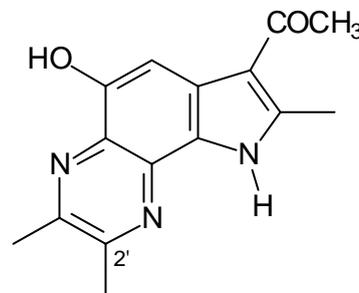
**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (270,3)

ber.: C 62,21 H 5,22 N 20,73

gef.: C 61,47 H 5,22 N 19,65

**1-(5-Hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-yl)-ethanon (55)****Darstellung** (nach AAV 1):0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**0,26 g (3 mmol) 4-Aminopent-3-en-2-on **54a****Ausbeute:** 0,15 g (21 % d. Th.) hellbeiges Pulver**Fp** (MeOH): 191,5 °C**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,51 in FM1

0,35 in FM2

**IR-Spektrum** (KBr): 3407 (m; OH), 3262 (m; NH), 2993, 2921 (w; CH), 1624 (s; C=O), 1571, 1529, 1512 (m - w ; C=N, C=C)**Massenspektrum** (EI): 269 (49; M<sup>+</sup>), 254 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 240 (1; M<sup>+</sup>-CHO), 226 (14; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 219 (3), 197 (2; 226-CHO), 171 (4), 155 (3), 143 (3), 135 (11), 127 (8), 107 (14), 89 (7), 53 (6), 43 (16)**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung
12,57	s	1 H	NH; atb
9,29	s	1 H	OH; atb
7,79	s	1 H	H-6'
2,74	s	6 H	2'-CH <sub>3</sub> , 3'-CH <sub>3</sub> *
2,71	s	3 H	8'-CH <sub>3</sub> *
2,52	s	3 H	COCH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 240 (4,00), 271 (4,48), 336 (3,26)

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (269,3)

ber.: C 66,90 H 5,61 N 15,60

gef.: C 66,73 H 5,67 N 15,43

### 1-(5-Hydroxy-2,3,8-trimethylfuro[2,3-f]chinoxalin-7-yl)-ethanon (**56**)

**Darstellung** (nach AAV 1):

1) 0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,30 g (3mmol) 4-Methylaminopent-3-en-2-on **54b**

2) 0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,49 g (3 mmol) 4-Benzylaminopent-3-en-2-on **54c**

Aufarbeitung: nach ½ h wird der Reaktionsansatz mit der doppelten Menge Wasser verdünnt und der entstandene Niederschlag abgetrennt. Die Mutterlauge wird i. V. zur Trockene eingengt und der Rückstand umkristallisiert.

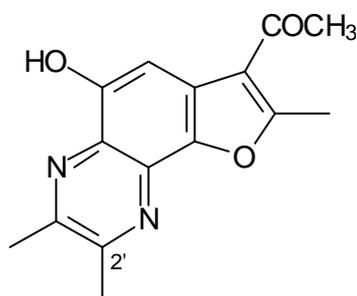
**Ausbeute:** 1) 0,37 g (52 % d. Th.) gelbes Pulver

2) 0,25 g (35 % d. Th.)

**Fp** (MeOH): 182,5 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,52 in FM1

0,44 in FM2



**IR-Spektrum** (KBr): 3424 (m; OH), 2996, 2953, 2920 (w; CH), 1662 (s; C=O), 1576, 1559 (m – w; C=N, C=C)

**Massenspektrum (EI):** 270 (93; M<sup>+</sup>), 255 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 241 (3; M<sup>+</sup>-CHO), 227 (36; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 199 (6; 227-CO), 188 (4), 173 (19), 146 (12), 117 (4), 107 (13), 89 (11), 77 (10), 65 (6), 53 (10), 43 (38)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):**

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
7,72	s	1 H	H-6'
7,70	s	1 H	OH; atb
2,90	s	3 H	2'-CH <sub>3</sub> *
2,83	s	3 H	3'-CH <sub>3</sub> *
2,77	s	3 H	8'-CH <sub>3</sub> *
2,68	s	3 H	COCH <sub>3</sub>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum (MeOH):** 241 (4,19), 272 (4,63), 343 (3,63)

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (270,3)

ber.: C 66,66 H 5,22 N 10,36

gef.: C 66,55 H 5,09 N 10,42

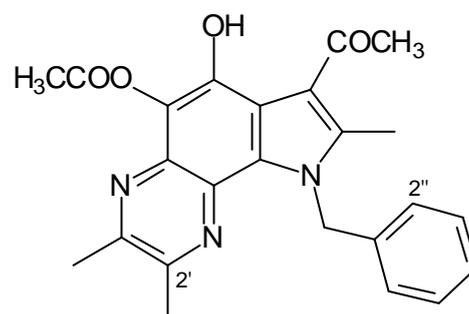
**1-(5-Acetoxy-6-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-yl)-ethanon (57)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,49 g (3 mmol) 4-Benzylaminopent-3-en-2-on **54c**

Die Substanz fällt im Gemisch mit Verbindung **56** an.



**Massenspektrum (EI):** 417 (6; M<sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):**

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
7,70	s	1 H	OH; atb
7,26 – 7,21	m	3 H	H-3'', H-4'', H-5''
7,03 – 6,98	m	2 H	H-2'', H-6''
2,69	s	3 H	2'-CH <sub>3</sub> *

2,65	s	3 H	3'-CH <sub>3</sub> *
2,63	s	3 H	8'-CH <sub>3</sub> *
2,54	s	3 H	COCH <sub>3</sub> *
2,50	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

### Ethyl-2,3-dimethyl-5-hydroxy-8-phenyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (59)

**Darstellung** (nach AAV 1):

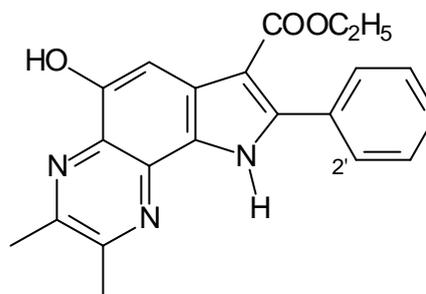
0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,51 g (3 mmol) Ethyl-3-aminocinnamat **58a**

**Ausbeute:** 0,48 g (50 % d. Th.) hellgelbes Pulver

**Fp** (EtOH): 216,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,68 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3425 (m; OH), 3309 (m; NH), 2981 (w; CH), 1698 (s; C=O), 1662, 1609, 1574 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 361 (100; M<sup>+</sup>), 333 (37; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 316 (38; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 289 (20; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H), 261 (7), 234 (7), 220 (3), 202 (5), 167 (6), 104 (6), 77 (2; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 42 (3)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
10,27	s	1 H	NH; atb
7,98	s	1 H	H-6
7,65 - 7,60	m	3 H	H-2', H-6', OH (atb)
7,41 - 7,39	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
4,36	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,70	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,64	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *

1,37 t 3 H CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; <sup>3</sup>J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 248 (4,42), 297 (4,54), 360 (sh)

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (361,4)

ber.: C 69,79 H 5,30 N 11,63

gef.: C 69,61 H 5,28 N 11,44

**Ethyl-5-acetoxy-9-benzyl-6-hydroxy-2,3-dimethyl-8-phenyl-9H-pyrrolo-[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (60)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

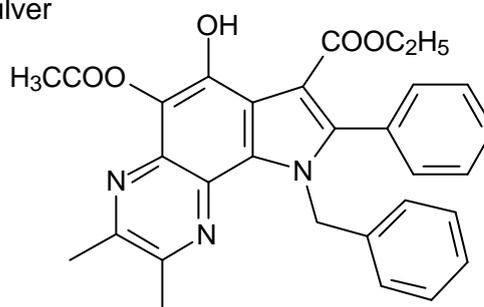
0,75 g (3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocinnamat **58b**

Aufarbeitung: nach ½ h wird der Reaktionsansatz mit der doppelten Menge Wasser verdünnt, der entstandene Niederschlag abgetrennt und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,24 g (18 % d. Th.) hellgelbes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 226,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,73 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3432 (w; OH), 3062, 3028 (m; =CH), 2982, 2855 (m; CH), 1766 (s; C=O Acetoxy-), 1654 (s; C=O Ester), 1631, 1604, 1569 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 509 (2; M<sup>+</sup>), 467 (10; M-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 421 (26; 467-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 392 (1; 467-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-2H), 330 (34; 421-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 233 (1), 219 (1), 162 (9), 132 (2), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>). 43 (8)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12,37	s	1 H	OH; atb
7,45 - 7,12	m	8 H	Ph-H; m- u. p-H des Bzl-Restes

6,82 - 6,80	m	2 H	o-H des Bzl-Restes
6,05	s	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph
4,05	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,63	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,55	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,47	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *
0,80	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 254 (4,57), 290 (sh), 361 (4,06)

**Elementaranalyse:** C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (509,6)

ber.: C 70,71 H 5,34 N 8,25

gef.: C 70,59 H 5,46 N 8,15

**8-Aza-11-benzyl-8,10,11,11a-tetrahydro-11a-hydroxy-2,3,8,10-tetramethyl-pyrazino[2,3-*j*]a-carbolin-5,7,9-trion (**64**)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

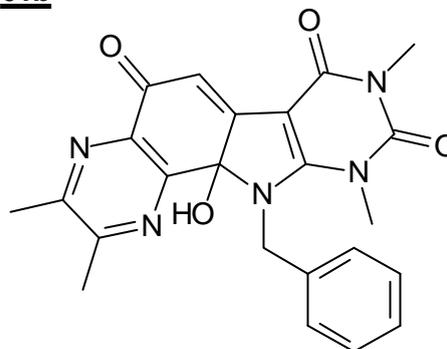
0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,65 g (3 mmol) 4-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **61b**

**Ausbeute:** 0,18 g (16 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp** (Toluol): 183,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,38 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3418 (m; OH), 2955 (m; CH), 1713, 1670, 1618 (s; C=O), 1544, 1526 (s; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 433 (26; M<sup>+</sup>), 416 (14; M<sup>+</sup>-O+H), 354 (1; M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 342 (M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+2 H), 324 (15; 342-H<sub>2</sub>O), 277 (3), 266 (15), 257 (4), 244 (5), 230 (3), 190 (8), 188 (2), 145 (2), 107 (4), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (3; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (5; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 43 (26)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
10,90	s	1 H	OH; atb
7,59	s	1 H	H-6
7,51 – 7,36	m	5 H	Ph-H
6,19	d	1 H	CH <sub>2</sub> ; <sup>2</sup> J = 18,6 Hz
5,65	d	1 H	CH <sub>2</sub> ; <sup>2</sup> J = 18,6 Hz
3,46	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>
3,32	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>
2,40	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,05	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 270 (4,30), 284 (4,32), 438 (4,08)

**Elementarzusammensetzung:** C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (431,2)

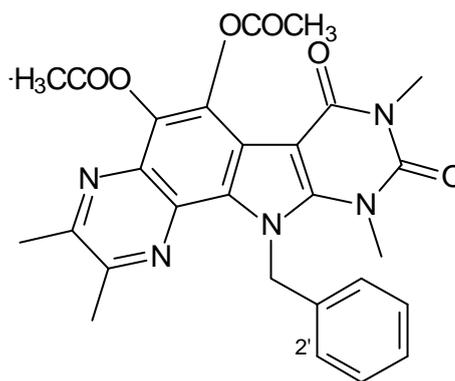
**8-Aza-5,6-diacetoxy-11-benzyl-10,11-dihydro-2,3,8,10-tetramethyl-8H-pyrazino-[2,3-*j*]-carbolin-7,9-dion (65)**

**Darstellung:** 0,22 g (0,5 mmol) 8-Aza-11-benzyl-8,10,11,11a-tetrahydro-11a-hydroxy-2,3,8,10-tetramethylpyrazino[2,3-*j*]-carbolin-5,7,9-trion **64** werden in 15 ml Acetanhydrid mit 0,3 ml Pyridin 5 h auf 60 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,21 (81 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (EtOH): 259,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,65 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3062, 3030 (w; =CH), 2952 (w; CH), 1779 (s; br; C=O 2x Acetoxy-), 1706, 1666 (s; C=O Keton), 1617, 1562, 1522 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 515 (6; M<sup>+</sup>), 473 (10; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O+H), 415 (5), 340 (100; 432-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>-H), 324 (7), 311 (13), 283 (30), 267 (8), 154 (23), 226 (19), 214 (13), 197 (12),

170 (13), 157 (9), 131 (6), 115 (7), 91 (73; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (9; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (19; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 51 (22)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
7,27 – 7,25	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
7,04 – 7,00	m	2 H	H-2', H-6'
6,59	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
3,71	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>
3,44	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>
2,69	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,58	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,50	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *
2,43	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 244 (4,48), 281 (4,64), 354 (3,84)

**Elementaranalyse:** C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (515,5)

ber.: C 62,91 H 4,89 N 13,58

gef.: C 62,72 H 4,73 N 13,41

**7,8,9,11-Tetrahydro-5-hydroxy-2,3-dimethylpyrazino[2,3-a]carbazol-10-on (74a)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

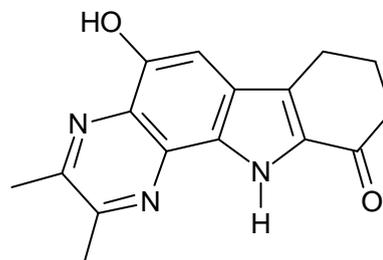
0,50 g (3mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,30 g (3 mmol) 2-Aminomethylencyclopentanon **66a**

**Ausbeute:** 0,32 g (43 % d. Th.) hellgrünes Pulver

**Fp** (MeOH): 231,5 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,46 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3674 (m; OH), 3274 (s; NH), 2990, 2941 (w; CH), 1644 (vs; C=O), 1570, 1558, 1539 (m – w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 281 (100; M<sup>+</sup>), 252 (22; M-CHO), 225 (53; M-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O), 197 (7; 252-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O+H), 170 (3), 143 (17), 113 (10), 92 (8), 77 (7), 44 (18)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12,33	s	1 H	NH; atb
9,22	s	1 H	OH; atb
7,16	s	1 H	H-6
2,94	t	2 H	H-9; <sup>3</sup> J = 5,4 Hz
2,73	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,72	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,56	t	2 H	H-7; <sup>3</sup> J = 5,8 Hz
2,18 - 2,13	m	2 H	H-8

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
14,50	s	1 H	NH; atb
10,72	s	1 H	OH; atb
7,63	s	1 H	H-6
2,90	t	2 H	H-9; <sup>3</sup> J = 5,9 Hz
2,69 - 2,63	m	5 H	H-7; 2-CH <sub>3</sub> *
2,58	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,14 - 2,05	m	2 H	H-8

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 232 (4,13), 317 (4,70)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (281,3)

ber.: C 68,31 H 5,37 N 14,94

gef.: C 68,06 H 5,54 N 14,86

**5-Hydroxy-7,8,9,11-tetrahydro-2,3,11-trimethylpyrazino[2,3-a]-carbazol-10-on (74b)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

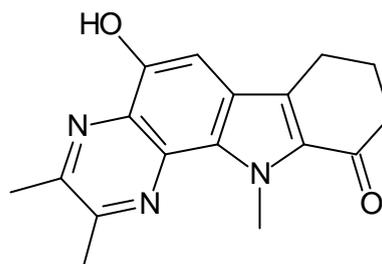
0,33 g (3 mmol) 2-Methylaminomethylencyclopentanon **66b**

**Ausbeute:** 0,26 g (32 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp** (MeOH): 240,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,66 in FM1

0,55 in FM2



**IR-Spektrum** (KBr): 3436 (m; OH), 2945 (m; CH), 1644 (s; C=O), 1558, 1540, 1521 (w; C=N; C=C)

**Massenspektrum** (EI): 295 (100; M<sup>+</sup>), 266 (21; M-CHO), 239 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O), 224 (9; 239-CH<sub>3</sub>), 211 (6; 266-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O+H), 169 (4), 148 (18), 126 (16), 85 (8)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,62	s	1 H	OH; atb
7,19	s	1 H	H-6
4,72	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>
3,00	t	2 H	H-9; <sup>3</sup> J = 6,1 Hz
2,77	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,74	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,66	t	2 H	H-7; <sup>3</sup> J = 6,4 Hz
2,29 - 2,20	m	2 H	H-8

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 233 (sh), 317 (4,64)

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (295,3)

ber.: C 69,14 H 5,80 N 14,23

gef.: C 69,09 H 5,73 N 14,15

**11-Benzyl-7,8,9,11-tetrahydro-5-hydroxy-2,3-dimethylpyrazino[2,3-a]carbazol-10-on (74c)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

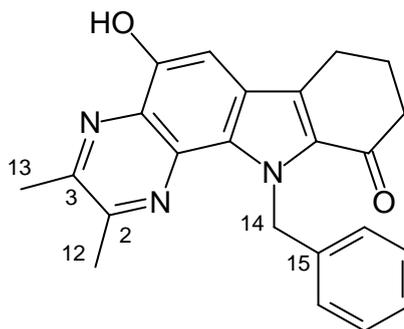
0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,53 g (3 mmol) 2-Benzylaminomethylencyclopentanon **66c**

**Ausbeute:** 0,11 g (11 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp** (MeOH): 233,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,65 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3457 (m; OH), 3062, 3030 (w; =CH), 2942 (w; CH), 1653 (s; C=O), 1585, 1560, 1522 (w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 371 (45; M<sup>+</sup>), 354 (4), 342 (3; M<sup>+</sup>-CHO), 327 (4), 314 (13; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O), 294 (24; M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 280 (18; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 252 (9), 238 (15), 224 (9), 211 (2), 155 (3), 143 (3), 115 (3), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (10; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 44 (14)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,62	s	1 H	OH; atb
7,22	s	1 H	H-6
7,18 - 7,10	m	5 H	Ph-H
6,65	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
3,04	t	2 H	H-9; <sup>3</sup> J = 6,1 Hz
2,74 - 2,63	m	8 H	H-7; 2-CH <sub>3</sub> ; 3-CH <sub>3</sub>
2,31 - 2,21	m	2 H	H-8

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Trifluoressigsäure-d<sub>1</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,85	s	1 H	H-6
7,25 – 7,19	m	3 H	m- und p-H des Bzl-Restes
7,07 - 7,03	m	2 H	o-H des Bzl-Restes
6,74	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
3,26	t	2 H	H-9; <sup>3</sup> J = 5,6 Hz
3,13	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,99 – 2,94	m	5 H	H-7; 2-CH <sub>3</sub> *
2,48 – 2,41	m	2 H	H-8

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):**

δ	Mult.	Zuordnung	δ	Mult.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
191,1	t	C-10; <sup>2</sup> J = 6,2 Hz	126,9	„s“	C-6b
151,2	m	C-2*	126,5	m	C-18
149,2	m	C-3*	123,1	s	C-6a
145,1	„t“	C-5	100,7	dd	C-6; <sup>1</sup> J = 165,8 Hz, <sup>2</sup> J = 6,9 Hz
139,8	m	C-15	50,0	„t“	C-14
132,9	s	C-10a	40,2	„t“	C-9
132,6	d	C-4a; <sup>2</sup> J = 6,0 Hz	24,6	m	C-7
130,4	s	C-11a*	22,7	q	C-12*; <sup>1</sup> J = 131,6 Hz
129,8	s	C-11b*	22,5	q	C-13*; <sup>1</sup> J = 131,6 Hz
128,0	m	C-16, C-20*	21,9	m	C-8
127,0	m	C-17, C-19*			

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum (MeOH):** 233 (sh), 272 (4,13), 317 (4,36)

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (371,4)

ber.: C 74,37 H 5,70 N 11,31

gef.: C 74,19 H 5,77 N 11,38

**7,8,9,11-Tetrahydro-5-hydroxy-2,3-dimethyl-11-phenylpyrazino[2,3-a]carbazol-10-on (74d)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

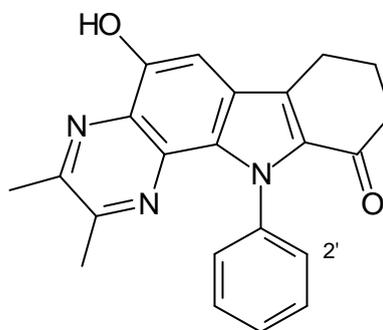
0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,50 g (3 mmol) 2-Phenylaminomethylencyclopentanon **66d**

**Ausbeute:** 0,13 g (14 % d Th.)

**Fp (MeOH):** 232,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,61 in FM1



**IR-Spektrum (KBr):** 3473 (m; OH), 3061 (m; =CH), 2924 (m; CH), 1657 (s; C=O), 1595, 1564, 1526 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 357 (39,  $M^+$ ), 328 (6;  $M^+$ -CHO), 300 (15;  $M^+$ - $C_3H_5O$ ), 272 (89;  $328-C_3H_5O$ ), 254 (54), 243 (12), 227 (29), 216 (100), 159 (17), 134 (14), 108 (27), 78 (22;  $C_6H_6^+$ ), 55 (42;  $C_3H_3O^+$ ), 43 (44)

**$^1H$ -NMR-Spektrum** (Trifluoressigsäure- $d_1$ ):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,85	s	1 H	H-6
7,50 – 7,46	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
7,39-7,32	m	2 H	H-2', H-6'
3,22	t	2 H	H-9; $^3J = 5,9$ Hz
3,06	s	3 H	3- $CH_3^*$
3,00	s	3 H	2- $CH_3^*$
2,84	t	2 H	H-7; $^3J = 6,4$ Hz
2,43 – 2,37	m	2 H	H-8

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 230 (sh), 317 (4,44)

**Elementaranalyse:**  $C_{22}H_{19}N_3O_2$  (357,4)

ber.: C 73,93 H 5,36 N 11,76

gef.: C 73,15 H 5,38 N 10,97

**5-Acetoxy-7,8,9,11-tetrahydro-2,3-dimethyl-11-phenylpyrazino[2,3-a]carbazol-10-on (76)**

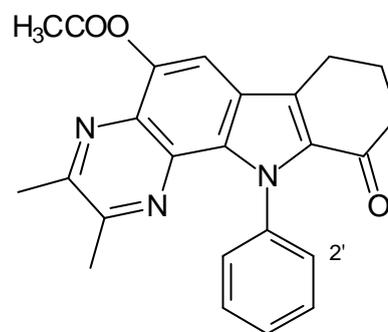
**Darstellung:** 0,10 g (0,3 mmol) 7,8,9,11-Tetrahydro-5-hydroxy-2,3-dimethyl-11-phenylpyrazino[2,3-a]carbazol-10-on **74d** werden mit 25 ml Acetanhydrid 3 h auf 60 °C erwärmt. Der Ansatz wird mit 50 ml Wasser verdünnt, der Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,10 g (89 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (EtOH): 223,0 °C

**$R_f$ -Wert:** 0,70 in FM1

**IR-Spektrum** (KBr): 3062, 3045 (m; =CH), 2988, 2936 (m; CH), 1766 (s; C=O)



Acetoxy-), 1674 (s; C=O Keton), 1619, 1595, 159 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum (EI):** 399 (11; M<sup>+</sup>), 357 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 328 (11, 357-CHO), 301 (48; 357-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O), 286 (10), 272 (9), 256 (13), 219 (7), 190 (14), 163 (17), 115 (15), 77 (44; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 43 (94)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):**

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,62	s	1 H	H-6
7,51 - 7,43	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
7,41 - 7,32	m	2 H	H-2', H-6'
3,11	t	2 H	H-9; <sup>3</sup> J = 6,0 Hz
2,66 - 2,60	m	5 H	2-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup> , H-7
2,50	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,35 - 2,22	m	5 H	OCOCH <sub>3</sub> , H-8

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum (MeOH):** 240 (sh), 300 (4,73)

**Elementaranalyse:** C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (399,4)

ber.: C 72,17 H 5,42 N 10,52

gef.: C 70,01 H 5,94 N 10,87

**7,13-Dihydro-5-hydroxy-2,3,13-trimethylbenzo[*h*]pyrazino[2,3-*a*]carbazol-12-on (79)**

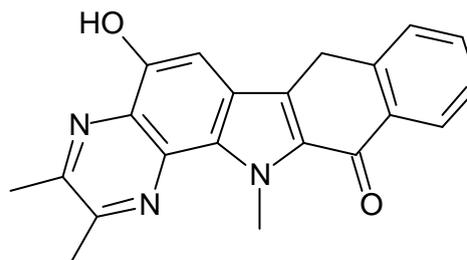
**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (3 mmol) 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **25**

0,48 g (3 mmol) 2,3-Dihydro-2-methylaminomethylenindan-1-on **77**

**Ausbeute:** 0,68 g (75 % d. Th.) gelbes Pulver

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,67 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3415 (m; OH), 3062 (m; =CH), 2991, 2949, 2918 (m; CH), 1640 (s; C=O), 1600, 1575, 1526 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 343 (100; M<sup>+</sup>), 328 (13; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 314 (19; M<sup>+</sup>-CHO), 298 (7; 328-CHO-H), 286 (2; 314-CO), 271 (3; 298-CO+H), 217 (1), 204 (2), 190 (2), 172 (12), 143 (3), 102 (1), 77 (1; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 44 (5)

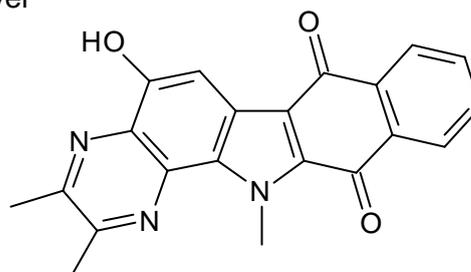
### 5-Hydroxy-2,3,13-trimethyl-13*H*-benzo[*h*]pyrazino[2,3-*a*]carbazol-7,12-dion (**80**)

**Darstellung:** 0,68 g (2 mmol) 7,13-Dihydro-5-hydroxy-2,3,13-trimethylbenzo[*h*]pyrazino[2,3-*a*]carbazol-12-on **79** werden 5 min in Ethanol zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand abfiltriert.

**Ausbeute:** 0,64 g (90 % d. Th.) rotbraunes Pulver

**Fp** (EtOH): > 300 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,54 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3405 (m; OH), 3066 (m; =CH), 2951 (m; CH), 1652 (s; C=O), 1594, 1505 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 357 (11; M<sup>+</sup>), 343 (7; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>+H), 333 (13), 314 (1; 343-CHO), 284 (9; 314-CHO-H), 256 (4; 284-CO), 241 (3; 256-CH<sub>3</sub>), 185 (6), 173 (4), 128 (16), 120 (44), 104 (100; C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sup>+</sup>), 77 (84; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 59 (66)

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (357,4)

ber.: C 70,58 H 4,20 N 11,76

gef.: C 69,44 H 4,85 N 10,7

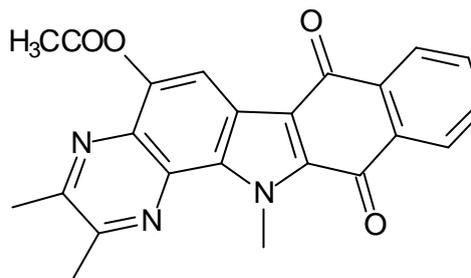
### 5-Acetoxy-2,3,13-trimethyl-13*H*-benzo[*h*]pyrazino[2,3-*a*]carbazol-7,12-dion (**81**)

**Darstellung:** 0,10 g (0,3 mmol) 5-Hydroxy-2,3,13-trimethyl-13*H*-benzo[*h*]pyrazino[2,3-*a*]carbazol-7,12-dion **80** werden mit 10 ml Acetanhydrid und 3 Tropfen Pyridin 4 h auf 60 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,09 g (81 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp** (Ethanol): 273,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,71 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3068, 3004 (m; =CH), 2952, 2920 (m; CH), 1770 (s; C=O Acetoxy-), 1662 (s; C=O Chinon), 1618, 1592, 1508 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 399 (4; M<sup>+</sup>), 373 (10), 357 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 343 (11; 357-CH<sub>3</sub>+H), 328 (29), 312 (12), 300 (21), 284 (53), 274 (10), 245 (11), 218 (11), 203 (10), 190 (23), 163 (15), 149 (10), 104 (17; C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sup>+</sup>), 778 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
8,39 – 8,29	m	3 H	H-6, H-8, H-11
7,74 – 7,62	m	2 H	H-9, H-10
4,93	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>
2,62	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,58	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,53	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (399,4)

ber.: C 69,17 H 4,29 N 10,52

gef.: C 69,06 H 4,39 N 10,45

### Methyl-6,9-dihydro-2,3,8-trimethyl-5,6-dioxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (**82a**)

**Darstellung** (nach AAV 5):

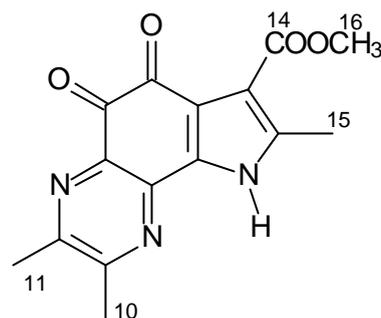
1,40 g (5 mmol) Methyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **32a**

**Ausbeute:** 1,20 g (82 % d. Th.) dunkelrotes Pulver

**Fp** (MeOH): 264,0 °C (Zers.)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,45 in FM1

0,13 in FM2



**IR-Spektrum** (KBr): 3220 (m; NH), 2995, 2950 (m; CH), 1704 (s; C=O Ester), 1678, 1664 (s; C=O Chinon), 1586, 1559, 1527 (m - w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 299 (16; M<sup>+</sup>), 271 (42; M<sup>+</sup>-CO), 256 (27; 271-CH<sub>3</sub>), 239 (65; 271-CH<sub>3</sub>O-H), 211 (100; 271-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-H), 184 (3; 211-CO+H), 158 (7), 143 (5), 135 (11), 131 (7), 116 (3), 105 (4; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>), 91 (5), 86 (10), 78 (12; C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup>), 67 (4), 53 (12), 44 (45)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
14,34	s	1 H	NH; atb
3,94	s	3 H	COOCH <sub>3</sub>
2,70	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,48	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,32	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Zuordnung	δ	Zuordnung
181,3	C-6	136,5	C-4a
172,8	C-5	121,4	C-6a
165,0	C-14	114,2	C-7
157,0	C-2	51,4	C-16
152,4	C-3	22,0	C-10
143,1	C-9a	21,9	C-11
141,9	C-8	12,8	C-15
139,2	C-9b		

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 228 (4,41), 277 (sh), 338 (4,17)

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (299,3)

ber.: C 60,16 H 4,38 N 14,03

gef.: C 60,12 H 4,21 N 13,95

**Ethyl-6,9-dihydro-2,3,8-trimethyl-5,6-dioxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (82b)**

**Darstellung** (nach AAV 5):

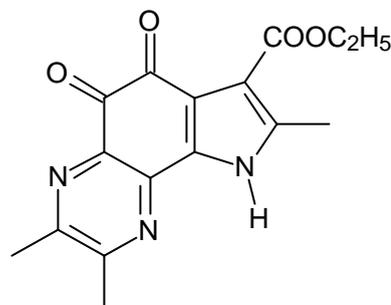
1,50 g (5 mmol) Ethyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat 32b

**Ausbeute:** 1,19 g (76 % d. Th.) dunkelrotes Pulver

**Fp** (MeOH): 250,0 °C (Zers.)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,44 in FM1

0,15 in FM2



**IR-Spektrum** (KBr): 3182 (m; NH), 3114 (m; =CH), 2982 (m; CH), 1707 (s; C=O Ester), 1689, 1678 (s; C=O Chinon), 1640, 1585, 1528 (m - w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 313 (11; M<sup>+</sup>), 285 (26; M<sup>+</sup>-CO), 269 (19; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O+H), 256 (26; 285-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 239 (83; 285-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 211 (100; 285-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O), 200 (4), 184 (9), 170 (6), 157 (12), 143 (24), 130 (24), 116 (6), 102 (10), 92 (12), 78 (21), 67 (12), 53 (43), 42 (46)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
14,30	s	1 H	NH; atb
4,47	q	2 H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,70	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,48	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,32	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
1,40	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 245 (sh), 336 (4,17)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (313,3)

ber.: C 61,34 H 4,83 N 13,41

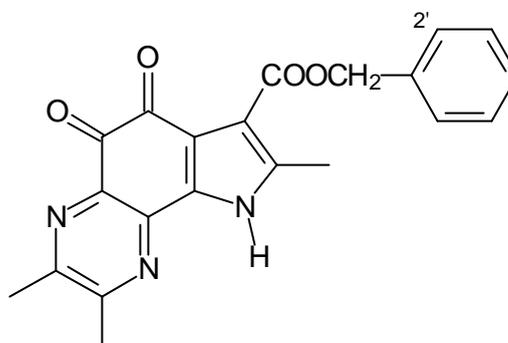
gef.: C 61,40 H 4,80 N 13,30

**Benzyl-6,9-dihydro-2,3,8-trimethyl-5,6-dioxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (82c)**

**Darstellung** (nach AAV 5):

1,81 g (5 mmol) Benzyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat 32c

**Ausbeute:** 1,15 g (61 % d. Th.) rotes Pulver



**Fp** (MeOH): 249,0 °C

**IR-Spektrum** (KBr): 3259 (m; NH), 3157, 3064, 3032 (m; =CH), 2953 (m; CH), 1698 (s; C=O Ester), 1681, 1666 (s; C=O Chinon), 1582, 1538, 1526 (m - w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 375 (5; M<sup>+</sup>), 347 (21; M<sup>+</sup>-CO), 329 (1), 302 (1), 284 (10; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 268 (21; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O), 256 (78; 347-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O), 241 (15; M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>+H), 213 (54; 241-CO), 184 (6; 213-CHO), 171 (2), 160 (8), 143 (7), 132 (10), 116 (2), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (7; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (13; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 53 (8; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>+H), 44 (11)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
14,35	s	1 H	NH; atb
7,80 - 7,76	m	2 H	H-2', H-6'
7,45 - 7,31	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
5,60	s	2 H	CH <sub>2</sub>
2,67	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,48	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>

2,32            s            3 H            8-CH<sub>3</sub>\*

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 230 (4,53), 337 (4,13)

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (375,4)            ber.: C 67,19 H 4,56 N 11,19

gef.: C 67,41 H 4,32 N 11,12

**Ethyl-6,9-dihydro-2,3,8,9-tetramethyl-5,6-dioxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (82d)**

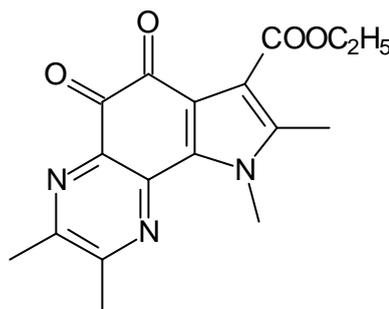
**Darstellung** (nach AAV 5):

1,50 g (5 mmol) Ethyl-5-hydroxy-2,3,8,9-tetramethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **32d**

**Ausbeute:** 0,80 g (51 % d. Th.) dunkelrotes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 222,5 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,44 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 2987 (w; CH), 1708 (s; C=O Ester), 1673, 1663 (s; C=O Chinon), 1566, 1537, 1519 (m – w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 327 (18; M<sup>+</sup>), 299 (23; M<sup>+</sup>-CO), 282 (13; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 270 (6; 299-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 253 (299-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 225 (100; 299-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>-H), 199 (44), 184 (16), 171 (7), 157 (16), 145 (12), 117 (17), 92 (23)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
4,47	q	2 H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
4,05	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>
2,50	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,44	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,39	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *



2,23	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
1,37	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 233 (4,58), 334 (4,11)

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (403,4)

ber.: C 68,47 H 5,25 N 10,42

gef.: C 68,22 H 5,18 N 10,42

**Ethyl-9-(4-chlorphenyl)-6,9-dihydro-2,3,8-trimethyl-5,6-dioxo-5H-pyrrolo-[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (82f)**

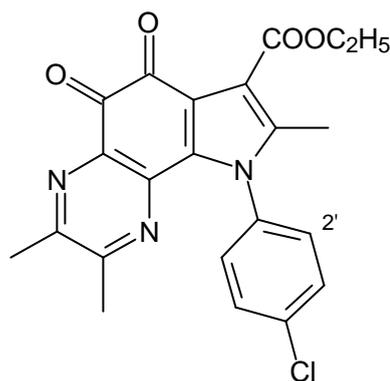
**Darstellung** (nach AAV 5):

2,05 g (5 mmol) Ethyl-9-(4-chlorphenyl)-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo-[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **32k**

**Ausbeute:** 0,51 g (24 % d. Th.) rotes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 249,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,64 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3093, 3062 (m; =CH), 2978, 2926, 2903 (m; CH), 1706 (s; C=O Ester), 1679 (s; C=O Chinon), 1665, 1553, 1523 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 425 (7; M<sup>+</sup>), 394 (22; M<sup>+</sup>-CHO), 379 (43; 425-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 350 (9; 379-CHO), 322 (17; 350-CO), 286 (7), 258 (4), 190 (14), 179 (12), 167 (17), 151 (13), 148 (28), 130 (8), 112 (12; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl<sup>+</sup>), 77 (86; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 56 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,74 – 7,70	m	2 H	H-3', H-5'
7,39 – 7,56	m	2 H	H-2', H-6'
4,51	q	2 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,40	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *

2,26	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
1,97	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
1,40	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl (423,9)

ber.: C 62,34 H 4,28 N 9,91

gef.: C 61,67 H 4,87 N 9,45

### 7-Acetyl-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-5,6-dion (82g)

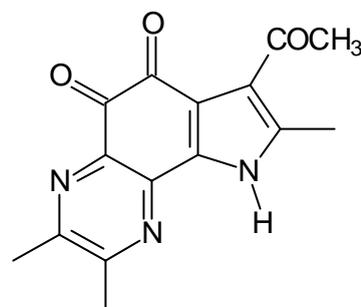
**Darstellung** (nach AAV 5):

1,35 g (5 mmol) 1-(5-Hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-yl)-ethanon **55**

**Ausbeute:** 0,71 g (50 % d. Th.) rotes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 225,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,54 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3420 (m; NH), 2938 (w; CH), 1761 (m; C=O Keton), 1653, 1622 (m; C=O Chinon)

**Massenspektrum** (EI): 283 (20; M<sup>+</sup>), 255 (69; M<sup>+</sup>-CO), 240 (100; 255-CH<sub>3</sub>), 227 (20), 212 (12; 255-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 199 (3), 184 (4; 212-CO), 171 (2), 158 (11), 143 (9), 132 (9), 117 (4), 107 (13), 86 (11), 78 (9), 53 (19), 43 (26)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
14,39	s	1 H	NH; atb
2,96	s	3 H	COCH <sub>3</sub>
2,70	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,49	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,33	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 232 (4,32), 339 (4,05)

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (283,3)

ber.: C 63,60 H 4,63 N 14,83

gef.: C 62,69 H 5,18 N 14,62

**Methyl-2,3,6-trimethyl-5H-pyrazino[2,3-a]pyrrolo[2,3-c]phenazin-7-carboxylat**  
**(84a)**

**Darstellung:**

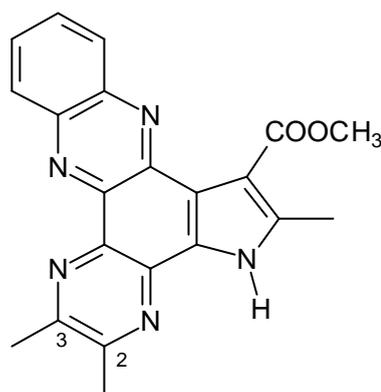
50 mg (0,2 mmol) Methyl-6,9-dihydro-2,3,8-trimethyl-5,6-dioxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **82a** werden in 5 ml absolutem Ethanol erhitzt und mit 40 mg (0,35 mmol) o-Phenylendiamin **83** in 2 ml absolutem Ethanol versetzt. Nach kurzem Sieden wird der Reaktionsansatz abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 62 mg (84 % d. Th.) oranges Pulver

**Fp** (Isoprop.): 319,0 °C (Zers.)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,44 in FM1

0,09 in FM2



**IR-Spektrum** (KBr): 3432 (m; NH), 3158, 3055 (w; =CH), 2990, 2945 (w; CH), 1708 (s; C=O), 1594, 1570, 1547 (m – w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 371 (77; M<sup>+</sup>), 339 (78; M-CH<sub>4</sub>O), 327 (4), 311 (100; M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-H), 296 (6), 285 (15), 269 (9), 257 (11), 244 (6), 231 (27), 204 (4), 202 (8), 190 (9), 186 (17), 170 (59), 156 (33), 149 (24), 142 (10), 129 (41), 102 (24), 77 (12; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 44 (26)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
9,78	s	1 H	NH; atb
8,55 – 8,50	m	1 H	H-9
8,29 – 8,24	m	1 H	H-12

7,93 – 7,80	m	2 H	H-10, H-11
4,15	s	3 H	COOCH <sub>3</sub>
2,93	s	3 H	6-CH <sub>3</sub> *
2,78	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,77	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 271 (4,76), 343 (4,49)

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (371,4)

ber.: C 67,91 H 4,61 N 18,86

gef.: C 67,38 H 4,87 N 18,20

**Ethyl-2,3,6-trimethyl-5H-pyrazino[2,3-a]pyrrolo[2,3-c]phenazin-7-carboxylat (84b)**

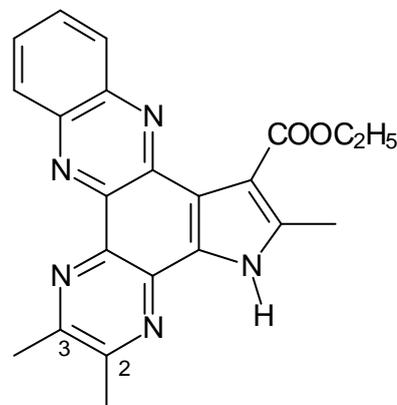
**Darstellung:**

63 mg (0,2 mmol) Ethyl-6,9-dihydro-2,3,8-trimethyl-5,6-dioxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **82b** werden in 5 ml absolutem Ethanol erhitzt und mit 40 mg (0,35 mmol) o-Phenylendiamin in 2 ml absolutem Ethanol versetzt. Nach kurzem Sieden wird der Reaktionsansatz abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 60 mg (77 % d. Th.) oranges Pulver

**Fp** (Isoprop.): 310,0 °C (Zers.)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,52 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3429 (m; NH), 3059 (m; =CH), 2985, 2926 (m; CH), 1691 (s; C=O), 1594, 1570, 1547 (m – w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 385 (69; M<sup>+</sup>), 339 (93; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 313 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H), 285 (16), 269 (6), 231 (39), 170 (27), 129 (24), 115 (15), 102 (8), 77 (6; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 44 (12)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Trifluoressigsäure):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
9,00 – 8,96	m	1 H	H-9
8,79 – 8,78	m	1 H	H-12
8,64 - 8,56	m	2 H	H-10, H-11
4,71	q	2 H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
3,24	s	3 H	6-CH <sub>3</sub> *
3,10	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,97	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
1,54	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 271 (4,71), 343 (4,47)

**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (385,4)

ber.: C 68,56 H 4,97 N 18,17

gef.: C 68,20 H 4,71 N 18,11

**Ethyl-9-benzyl-5,6-dihydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (85)**

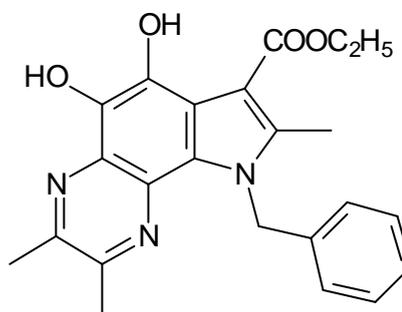
**Darstellung:**

0,30 g (0,6 mmol) Ethyl-5,6-diacetoxy-9-benzyl-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **50** wird in etwas Dioxan gelöst, unter Schutzgasatmosphäre mit 4,6 ml 1 %iger Natronlauge versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Reaktionsansatz mit der doppelten Menge Wasser verdünnt, der Niederschlag abgetrennt und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,13 g (52 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp** (EtOH): 222,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,60 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3450 (m; OH), 3063 (m; =CH), 2980 (m; CH), 1660 (s; C=O), 1633, 1567, 1511 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 405 (22;  $M^+$ ), 389 (24;  $M^+-O$ ), 375 (19;  $M^+-CHO-H$ ), 359 (58;  $M^+-C_2H_5O-H$ ), 346 (3; 375-CHO), 329 (18; 359-CHO-H), 301 (18; 329-CO), 275 (26), 268 (68; 359- $C_7H_7$ ), 240 (20), 212 (10), 165 (8), 129 (10), 91 (100;  $C_7H_7^+$ ), 77 (19;  $C_6H_5^+$ ), 64 (51), 51 (33)

### 7,8,9,11-Tetrahydro-2,3-dimethylpyrazino[2,3-a]carbazol-5,6,10-trion (**86a**)

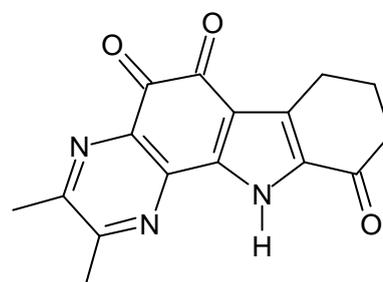
**Darstellung** (nach AAV 5):

0,14 g (0,5 mmol) 7,8,9,11-Tetrahydro-5-hydroxy-2,3-dimethylpyrazino[2,3-a]carbazol-10-on **74a**

**Ausbeute:** 0,03 g (20 % d. Th.) oranges Pulver

**Fp** (Isoprop.): 235,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,49 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3194 (m; =CH), 2948 (m; CH), 1659 (s, br; C=O Chinon), 1570, 1559, 1539 (s; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 295 (22  $M^+$ ), 267 (100;  $M^+-CO$ ), 239 (33 267-CO), 211 (42; 239-CO), 183 (48; 211- $C_2H_4$ ), 168 (2), 156 (3), 142 (6), 129 (12), 113 (17), 101 (22), 89 (2), 77 (5), 53 (9)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin- $d_5$ ):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
3,14	t	2 H	H-9; $^3J_{(9,8)} = 6,1$ Hz
2,58 – 2,54	m	5 H	3- $CH_3^*$ , H-7
2,45	s	3 H	2- $CH_3^*$
2,09 – 1,98	m	2 H	H-8

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**Elementarzusammensetzung:**  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  (295,3)

### 7,8,9,11-Tetrahydro-2,3,11-trimethylpyrazino[2,3-a]carbazol-5,6,10-trion (**86b**)

**Darstellung** (nach AAV 5):

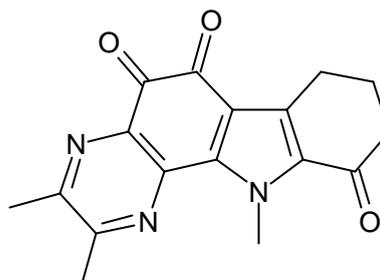
0,30 g (1 mmol) 7,8,9,11-Tetrahydro-5-hydroxy-2,3,11-trimethylpyrazino[2,3-*a*]carbazol-10-on **74b**

Aufarbeitung: nach 1 h wird der Ansatz mit der doppelten Menge Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,30 g (97 % d. Th.) rotes Pulver

**Fp** (MeOH): 222,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,62 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 2943, 2880 (m; CH), 1710, 1682 (s; C=O Chinon), 1658 (s; C=O Keton), 1540 (s; C=C)

**Massenspektrum** (EI): 309 (1; M<sup>+</sup>), 281 (2; M<sup>+</sup>-CO), 256 (3), 252 (2; 281-CHO), 225 (2; 281-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O), 207 (8), 167 (8), 148 (21), 128 (16), 110 (11), 104 (16), 95 (15), 83 (44), 69 (53), 56 (100; C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sup>+</sup>), 43 (21)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
4,67	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>
3,15	t	2 H	H-9; <sup>3</sup> J <sub>(9,8)</sub> = 6,1 Hz
2,67 – 2,53	m	5 H	3-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup> , H-7
2,47	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,00 – 1,88	m	2 H	H-8

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**Elementarzusammensetzung:** C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (309,3)

**11-Benzyl-7,8,9,11-tetrahydro-2,3-dimethylpyrazino[2,3-*a*]carbazol-5,6,10-trion**  
**(86c)**

**Darstellung** (nach AAV 5):

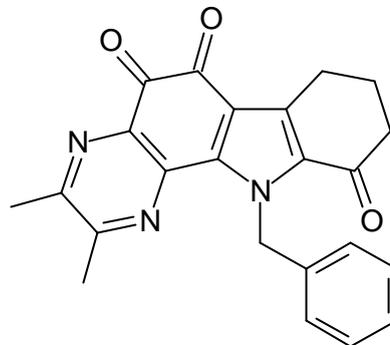
0,37 g (1 mmol) 11-Benzyl-7,8,9,11-tetrahydro-2,3-dimethylpyrazino[2,3-a]carbazol-10-on **74c**

Aufarbeitung: nach 1 h wird der Ansatz mit der doppelten Menge Wasser verdünnt, der Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,10 g (25 % d. Th.) rotes Pulver

**Fp** (EtOH): >300 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,64 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 2941 (m; CH), 1661 (br, s; C=O), 1559, 1540, 1506 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 385 (29; M<sup>+</sup>), 356 (64; M<sup>+</sup>-CHO), 328 (39; 356-CO), 301 (24; 328-CO+H), 296 (12; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+2H), 256 (8), 192 (10), 169 (18), 156 (29), 129 (32), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (21; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (40; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 44 (96)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,47-7,30	m	5 H	Ph-H
6,77	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
3,21	t	2 H	H-9; <sup>3</sup> J = 5,7 Hz
2,53	t	2 H	H-7; <sup>3</sup> J = 6,2 Hz
2,42	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
2,34	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> <sup>*</sup>
1,93	m	2 H	H-8

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 236 (4,34), 273 (4,42), 333 (4,35)

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (385,4)

ber.: C 71,68 H 4,97 N 10,90

gef.: C 71,39 H 5,10 N 10,90

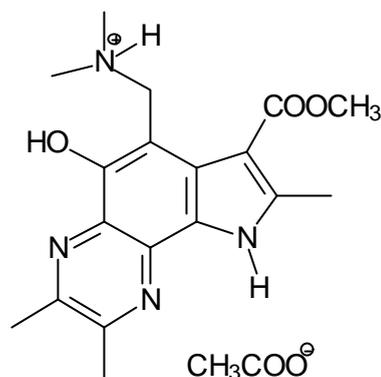
**Methyl-6-(dimethylaminomethyl)-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9*H*-pyrrolo-  
[2,3-*f*]chinoxalin-7-carboxylathydrogenacetat (87a)**

**Darstellung** (nach AAV 6):

0,29 g (1 mmol) Methyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin-7-carboxylat 32a

**Ausbeute:** 0,27 g (68 % d. Th.) beiges Pulver

**Fp** (EtOAc): 175,0 °C



**IR-Spektrum** (KBr): 3406 (m; OH), 2994, 2947 (m; CH), 1693 (s; C=O Ester), 1566 (s; C=O Acetat), 1625, 1509 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 297 (75;  $M^+ - C_2H_7N$ ), 282 (28;  $M^+ - C_2H_3O - H$ ), 2666 (26; 297- $CH_3O$ ), 254 (20; 282-CO), 239 (32; 297- $C_2H_3O_2$ ), 226 (5), 210 (10), 183 (3), 168 (4), 149 (13), 127 (11), 98 (12), 91 (8), 77 (17), 44 (100)

**Massenspektrum** (CI): 343 ( $M^+ + H$ )

**$^1H$ -NMR-Spektrum** (DMSO- $d_6$ ):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung
12,41	s	1 H	OH; atb
4,08	s	2 H	CH <sub>2</sub>
3,80	s	3 H	COOCH <sub>3</sub>
2,73	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,70	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,57	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,17	s	6 H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> *
1,90	s	3 H	CH <sub>3</sub> COO

**$^1H$ -NMR-Spektrum** (Pyridin- $d_5$ ):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung
13,65	s	1 H	OH; atb
4,64	s	2 H	CH <sub>2</sub>
3,97	s	3 H	COOCH <sub>3</sub>
2,86	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,60	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,54	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,35	s	6 H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> *
2,14	s	3 H	CH <sub>3</sub> COO

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 250 (4,45), 287 (4,63), 350 (3,71)

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (402,4)

ber.: C 59,67 H 6,51 N 13,93

gef.: C 59,53 H 6,52 N 13,69

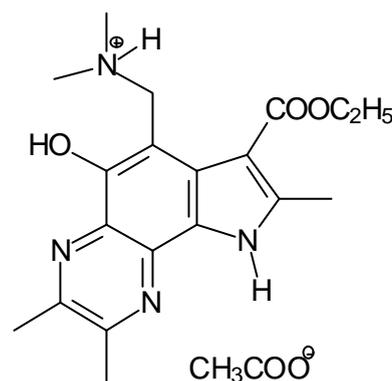
**Ethyl-6-(dimethylaminomethyl)-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo-[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylathydrogenacetat (87b)**

**Darstellung** (nach AAV 6):

0,30 g (1 mmol) Ethyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat 32b

**Ausbeute:** 0,26 g (63 % d. Th.) beiges Pulver

**Fp** (EtOAc): 160,0 °C



**IR-Spektrum** (KBr): 3408 (m; OH), 2979 (m; CH), 1691 (s; C=O Ester), 1571 (s; C=O Acetat), 1623, 1508 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 311 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N), 299 (8), 282 (51; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O-H), 266 (30; 311-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 254 (33; 282-CO), 239 (84; 311-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 227 (28), 210 (13), 183 (4), 168 (4), 157 (6), 142 (4), 128 (8), 98 (9), 91 (6), 77 (9), 44 (52)

**Massenspektrum (CI):** 357 ( $M^+ + H$ )

**$^1H$ -NMR-Spektrum** ( $CDCl_3$ ):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
10,31	s	1 H	OH; atb
9,55	s	2 H	2 x NH; atb
4,58	s	2 H	CH <sub>2</sub> -N
4,39	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; $^3J = 7$ Hz
2,74	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,67	s	6 H	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub> *
2,61	s	6 H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> *
2,03	s	3 H	CH <sub>3</sub> COO
1,43	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; $^3J = 7$ Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 251 (4,64), 286 (4,79), 353 (3,81)

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (416,5)

ber.: C 60,56 H 6,78 N 13,45

gef.: C 60,35 H 6,88 N 13,34

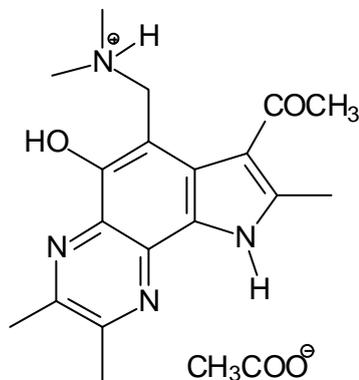
**1-(6-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-yl)-ethanonhydrogenacetat (**87c**)**

**Darstellung** (nach AAV 6):

0,27 g (1 mmol) 1-(5-Hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-yl)ethanon **55**

**Ausbeute:** 0,23 g (60 % d. Th.) hellbraunes Pulver

**Fp** (EtOAc): 165,0 °C



**IR-Spektrum** (KBr): 3412 (m; OH), 2950 (m; CH), 1644 (s; C=O Keton), 1563 (s; C=O Acetat), 1640, 1570 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum (EI):** 281 (49;  $M^+ - C_2H_7N$ ), 266 (43;  $281 - CH_3$ ), 254 (12), 238 (12;  $281 - C_2H_3O$ ), 224 (5), 210 (10), 183 (4), 169 (3), 156 (4), 142 (4), 128 (4), 115 (4), 105 (4), 77 (6), 58 (9), 44 (100)

**Massenspektrum (CI):** 327 ( $M^+ + H$ )

**$^1H$ -NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ):**

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung
10,12	s	3 H	2 x NH, OH; atb
4,40	s	2 H	$CH_2$
2,74	s	3 H	2- $CH_3^*$
2,70	s	3 H	3- $CH_3^*$
2,60	s	9 H	2 x N- $CH_3$ ; 8- $CH_3^*$
2,04	s	3 H	$CH_3COO$

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum (MeOH):** 254 (sh), 286 (4,69), 354 (3,85)

**Elementaranalyse:**  $C_{20}H_{26}N_4O_4$  (386,4)

ber.: C 62,16 H 6,78 N 14,50

gef.: C 61,40 H 6,81 N 13,51

**7,8,9,11-Tetrahydro-5-hydroxy-2,3-dimethyl-6-dimethylaminomethylpyrazino[2,3-a]carbazol-10-on (88a)**

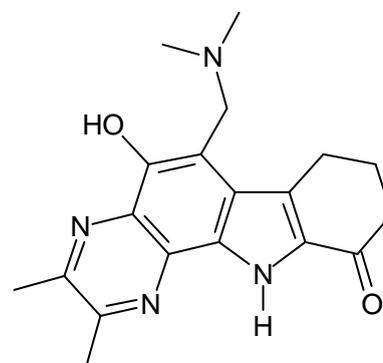
**Darstellung** (nach AAV 6):

0,28 g (1 mmol) 7,8,9,11-Tetrahydro-5-hydroxy-2,3-dimethylpyrazino[2,3-a]carbazol-10-on **74a**

**Ausbeute:** 0,19 g (56 % d. Th.) grünelbes Pulver

**Fp** (EtOAc): 296,0 °C

**$R_f$ -Wert:** 0,14 in FM1



**IR-Spektrum (KBr):** 3431 (m; OH), 3269 (s; NH), 2944, 2857, 2818 (m; CH), 1662 (s;

C=O), 1558, 1539, 1520 (w; C=N, C=C)

**Massenspektrum (CI):** 293 (18;  $M^+ - C_2H_7N + H$ ), 264 (8; 293-CHO), 237 (6; 293- $C_3H_4O$ ), 208 (8), 190 (13), 182 (5), 168 (3), 154 (3), 144 (13), 127 (8), 105 (5), 77 (4), 44 (100)

**Massenspektrum (CI):** 339 ( $M^+ + H$ )

**$^1H$ -NMR-Spektrum (Pyridin- $d_5$ ):**

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
9,86	s	1 H	NH; atb
4,14	s	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3,22	t	2 H	H-9; $^3J = 6,0$ Hz
2,78	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,73	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,65	t	2 H	H-7; $^3J = 6,4$ Hz
2,45	s	6 H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> *
2,35-2,23	m	2 H	H-8

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum (MeOH):** 236 (4,20), 319 (4,68)

**Elementarzusammensetzung:** C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (338,4)

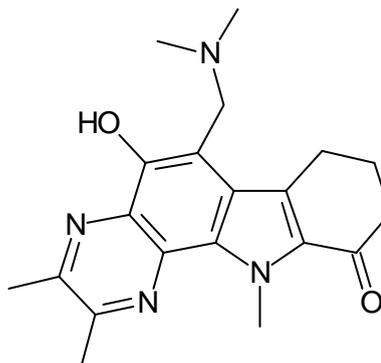
**7,8,9,11-Tetrahydro-5-hydroxy-2,3,11-trimethyl-6-dimethylaminomethylpyrazino-[2,3-a]carbazol-10-on (88b)**

**Darstellung** (nach AAV 6):

0,30 g (1 mmol) 7,8,9,11-Tetrahydro-5-hydroxy-2,3,11-trimethylpyrazino-[2,3-a]carbazol-10-on **74b**

**Ausbeute:** 0,06 g (17 % d. Th.) grünelbes Pulver

**Fp (EtOAc):** 293,0 °C



**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,12 in FM1

**IR-Spektrum** (KBr): 3302 (m, br; OH), 2969, 2938, 2852 (m; CH), 1636 (s; C=O), 1560, 1521, 1506 (w; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 352 (9; M<sup>+</sup>), 307 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N+H), 279 (14; 307-CO), 263 (7; 279-CH<sub>3</sub>-H), 237 (2), 196 (2), 167 (4), 154 (3), 141 (4), 115 (3), 91 (2), 66 (3), 44 (70)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11,69	s	1 H	OH; atb
4,78	s	3 H	11-CH <sub>3</sub>
4,14	s	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3,26	t	2 H	H-9; <sup>3</sup> J = 6,0 Hz
2,77	s	3 H	2-CH <sub>3</sub>
2,75	s	3 H	3-CH <sub>3</sub>
2,64	t	2 H	H-7; <sup>3</sup> J = 6,4 Hz
2,44	s	6 H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2,25-2,19	m	2 H	H-8

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (352,4)

ber.: C 68,16 H 6,86 N 15,90

gef.: C 68,11 H 6,89 N 15,63

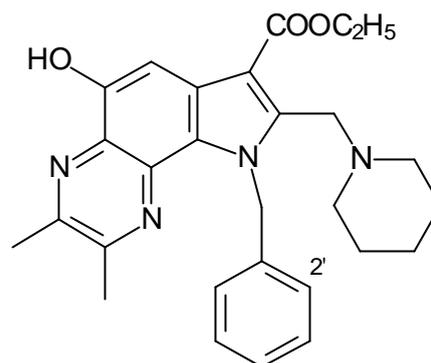
**Ethyl-9-benzyl-5-hydroxy-2,3-dimethyl-8-(1-piperidyl)methyl-9H-pyrrolo-[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (93)**

**Darstellung:** 0,39 g (1 mmol) Ethyl-9-benzyl-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-2,3,8-trimethyl-5-oxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **31e** werden mit 0,75 ml Piperidin in 40 ml Dichlorethan erhitzt. Der Niederschlag wird abgetrennt, die Mutterlauge i. V. zur Trockene eingeeengt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,25 g (53 % d. Th.) hellgelbe Flocken

**Fp** (EtOH): 171,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,65 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3434, 3343 (m; OH), 3087, 3065, 3030 (m; =CH), 2980, 2936, 2850 (m; CH), 1705 (s; C=O), 1629, 1564, 1529 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 472 (13; M<sup>+</sup>), 443 (1; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 425 (5; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O-H), 381 (11; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 358 (35), 314 (19), 279 (15), 252 (31), 223 (17), 171 (13), 156 (27), 142 (23), 126 (18), 115 (26), 105 (12), 98 (34; C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sup>+</sup>), 91 (71; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 84 (70; C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>), 77 (23; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 63 (33; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 55 (98; C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 43 (100)

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Zuordnung	δ	Mult.	Zuordnung
165,8	s	C-13	122,9	m	C-4a
151,2	q	C-3; <sup>2</sup> J = 3,3 Hz	108,1	„d“	C-6a
147,9	q	C-2; <sup>2</sup> J = 3,3 Hz	103,8	d	C-6; <sup>1</sup> J = 165,1 Hz
146,1	d	C-5; <sup>2</sup> J = 3,9 Hz	59,8	qt	C-16; <sup>1</sup> J = 145,0 Hz; <sup>2</sup> J = 4,3 Hz
144,1	„t“	C-8	54,4	m	C-19, C-23
139,0	m	C-24	52,0	m	C-14
131,7	s	C-9b	49,6	m	C-15
129,5	s	C-9a	26,2	m	C-20, C-22
128,3	m	C-26, C-28	24,4	m	C-21
126,6	m	C-27	22,9	q	C-11; <sup>1</sup> J = 127,5 Hz
126,2	m	C-25, C-29	22,5	q	C-10; <sup>1</sup> J = 127,5 Hz
125,8	s	C-7	14,7	tq	C-17; <sup>1</sup> J = 126,8 Hz; <sup>2</sup> J = 2,5 Hz

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,99	s	1 H	H-6
7,66	s	1 H	OH; atb
7,24-7,13	m	3 H	H-3', H-4', H-5'

6,97-6,94	m	2 H	H-2', H-6'
6,57	s	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph
4,44	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
4,02	s	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -Piperidyl
2,67	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,60	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,47	m	4 H	7-CH <sub>2</sub> , 6-CH <sub>2</sub> des Piperidylrestes
1,56-1,46	m	9 H	3-CH <sub>2</sub> , 4-CH <sub>2</sub> , 5-CH <sub>2</sub> des Piperidylrestes, CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein.

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 245 (4,44), 286 (4,64), 357 (3,72)

**Elementaranalyse:** C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (472,6)      ber.: C 71,16 H 6,83 N 11,86  
 gef.: C 71,02 H 6,87 N 11,59

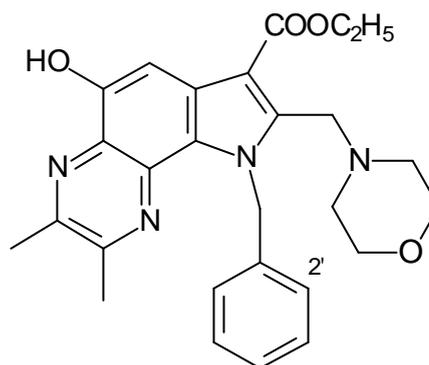
**Ethyl-9-benzyl-5-hydroxy-2,3-dimethyl-8-(4-morpholinyl)methyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (95)**

**Darstellung:** 0,39 g (1 mmol) Ethyl-9-benzyl-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-2,3,8-trimethyl-5-oxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **31e** werden in 40 ml Morpholin 3 h auf 75 °C erhitzt. Das überschüssige Reagenz wird i. V. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,32 g (67 % d. Th.) hellgelbes Pulver

**Fp** (EtOH): 215,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,62 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3429, 3343 (m; OH), 3082, 3030 (m; =CH), 2981, 2954, 2914 (m; CH), 1704 (s; C=O), 1628, 1563, 1532 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 474 (15; M<sup>+</sup>), 428 (7; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 416 (9), 401 (4; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 388 (43; M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO), 370 (17), 358 (32), 343 (10), 337 (5), 314 (18), 298 (6), 269 (11),

252 (13), 240 (4), 224 (6), 185 (11), 171 (10), 129 (22), 91 (53; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (52; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (48; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 44 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,99	s	1 H	H-6
7,68	s	1 H	OH; atb
7,23-7,17	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
6,95-6,92	m	2 H	H-2', H-6'
6,54	s	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph
4,45	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
4,10	s	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -Morpholinyl
3,62-3,58	m	4 H	-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> -
2,68	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,61	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,56-2,52	m	4 H	-CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -
1,50	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 244 (4,38), 286 (4,57), 356 (3,66)

**Elementaranalyse:** C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (474,6)

ber.: C 68,34 H 6,37 N 11,81

gef.: C 67,95 H 6,53 N 11,73

**Ethyl-5-acetoxy-8-acetoxymethyl-9-benzyl-2,3-dimethyl-9H-pyrrolo-[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat (97)**

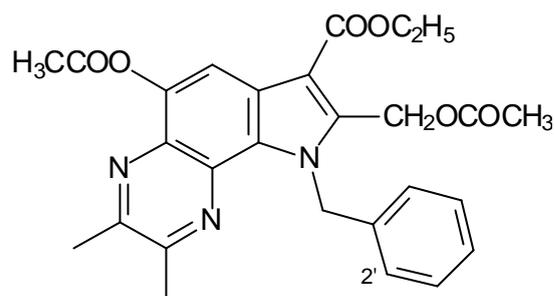
**Darstellung:**

0,41 g (1 mmol) Ethyl-9-benzyl-9,9a-dihydro-9a-hydroxy-2,3,8-trimethyl-5-oxo-5H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carboxylat **31e** werden mit 25 ml Acetanhydrid 1 h auf 60 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,43 g (88 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (EtOH): 176,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,68 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3063, 3030 (m; =CH), 2981 (m; CH), 1762 (s; C=O Acetoxy-), 1742 (s; C=O Acetoxymethyl-), 1700 (s; C=O Ester), 1653, 1618, 1543 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 489 (8; M<sup>+</sup>), 448 (69; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O+H), 405 (12; 448-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O-H), 389 (25; 448-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H), 358 (93; 405-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O-H), 342 (11; 389-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O-H), 330 (7), 314 (22; 405-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 298 (5; 389-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 268 (36; 358-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+H), 252 (11; 342-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+H), 240 (14), 225 (10), 148 (12), 128 (11 104 (9), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (14; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 64 (45)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8,28	s	1 H	H-6
7,23 – 7,18	m	3 H	H-3', H-4', H-5'
6,99 – 6,95	m	2 H	H-2', H-6'
6,41	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
5,73	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Acetoxy
4,45	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,66	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,57	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,51	s	3 H	CH <sub>3</sub> (Acetoxy-)
1,85	s	3 H	CH <sub>3</sub> (Acetoxymethyl-)
1,47	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 250 (4,38), 276 (4,68), 349 (3,93)

**Elementaranalyse:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (489,5)

ber.: C 66,25 H 5,56 N 8,58

gef.: C 66,01 H 5,66 N 8,71

**5-Hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carbonsäure (98)**

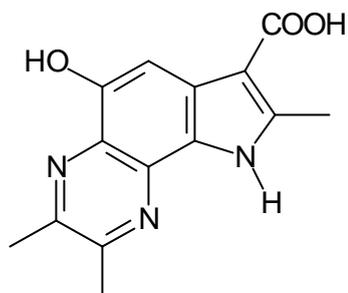
**Darstellung:**

0,30 g (9 mmol) Benzyl-5-hydroxy-2,3,8-trimethyl-9*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin-7-carboxylat **32c** werden in 60 ml *N,N*-Dimethylformamid unter Zusatz von 0,05 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,12 g (49 % d. Th.) gelbbraunes Pulver

**Fp** (EtOH): >340,0 °C (Zers.)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,38 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3435 (m; OH), 3276 (m; NH), 2985 (m; br; COOH), 2923 (m; CH), 1636 (s; C=O), 1652, 1577, 1544 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 271 (40; M<sup>+</sup>), 254 (8; M<sup>+</sup>-OH), 226 (27; M<sup>+</sup>-COOH), 199 (3; 226-CO+H), 189 (6), 171 (5), 145 (6), 127 (14), 113 (15), 97 (14), 73 (43), 44 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
9,23	s	1 H	OH; atb
7,67	s	1 H	H-6
2,73	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,70	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,68	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-*d*<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
13,89	s	1 H	OH; atb
8,92	s	1 H	H-6
5,15	s	1H	NH; atb
3,19	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *
2,58	s	6 H	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 244 (4,28), 285 (4,43), 360 (3,59)

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (271,3)      ber.: C 61,99 H 4,83 N 15,49  
 gef.: C 61,95 H 5,09 N 14,37

**5-Hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin (99)**

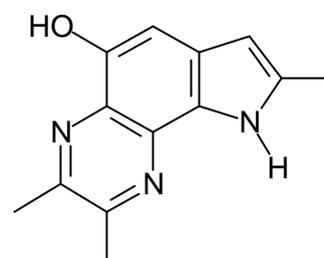
**Darstellung:**

0,30 g (1 mmol) 5-Hydroxy-2,3,8-trimethyl-9H-pyrrolo[2,3-f]chinoxalin-7-carbonsäure **98** werden auf 300 °C erhitzt, bis keine CO<sub>2</sub>-Entwicklung mehr feststellbar ist. Der Rückstand wird mit Aceton ausgekocht und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,06 g (24 % d. Th.) beiges Pulver

**Fp** (EtOH): 212,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,54 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3394 (m; OH), 3314 (m; NH), 3072, 3000 (m; =CH), 2926 (m; CH), 1661, 1581, 1542 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 227 (100; M<sup>+</sup>), 198 (12; M<sup>+</sup>-CHO), 167 (5), 144 (41), 115 (10), 112 (27), 89 (22), 71 (36), 56 (66)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
9,10	s	1 H	NH; atb
7,48	s	1 H	OH; atb
7,24	s	1 H	H-6
6,30	s	1 H	H-7
2,73	s	3 H	3-CH <sub>3</sub> *
2,71	s	3 H	2-CH <sub>3</sub> *
2,51	s	3 H	8-CH <sub>3</sub> *

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

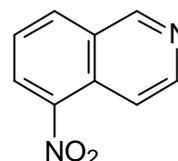
**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (227,3)

ber.: C 68,71 H 5,77 N 18,49

gef.: C 68,35 H 6,01 N 18,79

**5-Nitroisochinolin (102)****Darstellung** (nach Lit.<sup>92</sup>):

43,0 g (0,33 mol) Isochinolin **101** werden unter Eisbadkühlung langsam zu 200 ml konzentrierter Schwefelsäure gegeben und das Gemisch auf 0 - 5 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 35,0 g Kaliumnitrat, gelöst in 200 ml konzentrierter Schwefelsäure, zugetropft. Es wird über Nacht nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 1000 ml Eis geschüttet und unter Kühlung mit konzentrierter Ammoniaklösung neutralisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 58,0 g (100 % d. Th.) gelbe Kristalle**Fp** (Toluol): 110 °C (Lit.<sup>92</sup>: 110 °C)**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,50 in FM1**IR-Spektrum** (KBr): 3071 (m; =CH), 1684, 1628 (s - w; C=C, C=N), 1514 (vs; NO<sub>2</sub>)

**Massenspektrum** (EI): 174 (67; M<sup>+</sup>), 147 (13; M<sup>+</sup>-HCN), 128 (43; M<sup>+</sup>-NO<sub>2</sub>), 116 (73), 101 (82; 147-NO<sub>2</sub>), 89 (59), 75 (100), 51 (77; C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>), 39 (13; C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstante
9,41	s	1 H	H-1
8,78	d	1 H	H-3; <sup>3</sup> J <sub>(3,4)</sub> = 5,9 Hz
8,61	m	1 H	H-6
8,52	d	1 H	H-4; <sup>3</sup> J <sub>(4,3)</sub> = 5,9 Hz
8,33	m	1 H	H-8
7,75	m	1 H	H-7

**Elementaranalyse:** C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (174,2)

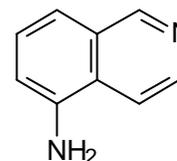
ber.: C 62,07 H 3,47 N 16,08

gef.: C 61,98 H 3,42 N 16,13

**Isochinolyl-5-amin (103)****Darstellung** (in Anlehnung an Lit.<sup>94</sup>):

17,4 g (0,1 mol) 5-Nitroisochinolin **102** werden in 90 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und bei 60 °C über 20 min. zu einer Lösung von 105,2 g Zinn-(II)-chloridhydrat in 150 ml 2-normaler Salzsäure getropft. Es wird 1 h bei 80 °C nachgerührt.

Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 1 l 10%ige Natronlauge geschüttet und die entstandene Suspension mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und i. V. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Nach Kühlung wird das Amin mit Petrolether 40/60 ausgefällt, abfiltriert und unter Aktivkohlezusatz umkristallisiert.

**Ausbeute:** 13,1 g (90 % d. Th.) beiges Pulver**Fp** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE): 128,0 °C (Lit.<sup>92</sup>: 128 °C)**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,43 in FM5

**IR-Spektrum** (KBr): 3441, 3310 (m; NH), 3177, 3053, 3022 (s – m; =CH), 2980 (m; CH), 1644, 1616, 1582 (s - m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 144 (100; M<sup>+</sup>), 117 (28; M<sup>+</sup>-HCN), 89 (28), 63 (24), 59 (13), 52 (11; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>), 39 (11; C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstante
9,19	s	1 H	H-1
8,50	d	1 H	H-3; <sup>3</sup> J <sub>(3,4)</sub> = 5,9 Hz
7,58	d	1 H	H-4; <sup>3</sup> J <sub>(4,3)</sub> = 5,9 Hz
7,43	„s“	1 H	H-8
7,41	„s“	1 H	H-6
6,96	m	1 H	H-7
4,19	s, br	2 H	NH <sub>2</sub> ; atb

**Elementaranalyse:** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> (144,2)

ber.: C 74,98 H 5,59 N 19,43

gef.: C 74,71 H 5,52 N 19,49

### 5,8-Isochinolindiamin (**105**)

**Darstellung** (in Anlehnung an Lit.<sup>92,117</sup>):

20,1 g (0,12 mol) Sulfanilsäure werden in 100 ml Wasser suspendiert, mit 5,8 g Natriumcarbonat versetzt, bis zur klaren Lösung erwärmt und auf 15 °C abgekühlt. Eine Lösung von 7,8 g Natriumnitrit in 20 ml Wasser wird zugetropft, und das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus 21,5 ml konzentrierter Salzsäure und 125 g Eis gegeben.

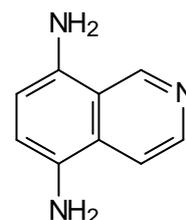
1,8 (75 mmol) Isochinolyl-5-amin **103** werden in einer Mischung aus 150 ml 3-normaler Essigsäure und 150 ml gesättigter Natriumacetatlösung dispergiert. Bei 0 - 5 °C wird die diazotierte Sulfanilsäure zugetropft, 30 min. nachgerührt, und der Azofarbstoff mit Natriumchlorid ausgesalzen. Der Niederschlag wird abfiltriert, der noch feuchte Rückstand in 450 ml Wasser, das 12,0 g Natriumhydroxid enthält, dispergiert und bei 50 °C mit 45,0 g Natriumdithionit behandelt. Es wird 1 h bei 60 °C nachgerührt.

Die abgekühlte Lösung wird mit 2-normaler Natronlauge alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im schwachen Vakuum eingeengt, das Produkt mit Petrolether ausgefällt und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 10,6 g (89 % d. Th.) dunkelgrüne Kristalle

**Fp** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE): 136,0 °C (Lit.<sup>92</sup>; 138 - 140 °C)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,19 in FM5



**IR-Spektrum** (KBr): 3417 (m; NH), 3345 (s; NH), 3200 (s; NH), 3005 (w; CH), 1614, 1572 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 159 (100; M<sup>+</sup>), 142 (3; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>), 131 (28; M<sup>+</sup>-HCN-H), 104 (10), 79 (21), 66 (11), 52 (17; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>), 41 (4)

<sup>117</sup> L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, 1. Auflage, G. Thieme Verlag Stuttgart **1981**, 139

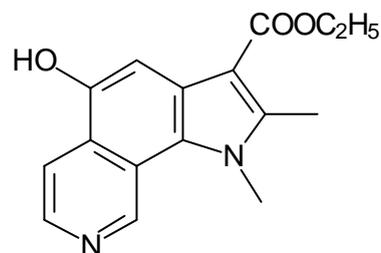
**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstante
9,32	s	1 H	H-1
8,29	d	1 H	H-3; <sup>3</sup> J <sub>(3,4)</sub> = 5,9 Hz
7,75	d	1 H	H-4; <sup>3</sup> J <sub>(4,3)</sub> = 5,9 Hz
6,74	d	1 H	H-6; <sup>3</sup> J <sub>(6,7)</sub> = 8,0 Hz
6,61	d	1 H	H-7; <sup>3</sup> J <sub>(7,6)</sub> = 8,0 Hz
5,21	s, br	2 H	NH <sub>2</sub> ; atb
4,95	s, br	2 H	NH <sub>2</sub> ; atb

**Elementaranalyse:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> (159,2)

ber.: C 67,91 H 5,70 N 26,40

gef.: C 67,89 H 5,74 N 26,12

**Ethyl-5-hydroxy-1,2,7,8-tetramethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*h*]isochinoly-3-carboxylat (106)****Darstellung** (nach AAV 1):0,50 g (3 mmol) Isochinolin-5,8-dion **13**0,45 g (3 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2d****Ausbeute:** < 10 mg (<1 % d. Th.) weißes Pulver**Fp** (Isoprop): 246,0 °C**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,56 in FM4**IR-Spektrum** (KBr): 3252 (m; OH), 2977, 2930 (w; CH), 1682 (s; C=O), 1648, 1602, 1533 (m; C=N, C=C)**Massenspektrum** (EI): 284 (80; M<sup>+</sup>), 255 (100; M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 239 (48; M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 210 (29; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H), 195 (15 210-CH<sub>3</sub>), 181 (14), 168 (11), 154 (12), 140 (15), 127 (13), 119 (44), 105 (21), 91 (39), 77 (36), 63 (39), 51 (27), 44 (63)**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
10,08	s	1 H	OH; atb
9,89	s	1 H	H-9
8,49	d	1 H	H-7; ${}^3J_{(7,6)} = 5,6$ Hz
8,05	d	1 H	H-6; ${}^3J_{(6,7)} = 5,6$ Hz
7,91	s	1 H	H-4
4,32	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; ${}^3J = 7,1$ Hz
4,18	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>
2,78	s	3 H	2-CH <sub>3</sub>
1,40	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; ${}^3J = 7,1$ Hz

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (284,3)

ber.: C 67,59 H 5,67 N 9,85

gef.: C 67,14 H 6,23 N 10,32

### Ethyl-5-hydroxy-2-methylfuro[3,2-*h*]isochinolyl-3-carboxylat (111)

**Darstellung** (nach AAV 1):

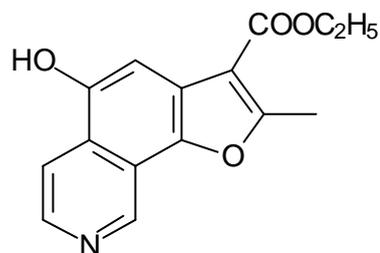
0,50 g (3 mmol) Isochinolin-5,8-dion 13

0,69 g (3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat 2e

**Ausbeute:** 57 mg (7 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (Isoprop): 215,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,38 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 2962 (m; CH), 1709 (s; C=O), 1640, 1574, 1522 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 271 (57; M<sup>+</sup>), 242 (72; M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 226 (34; M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 197 (38; M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>-H), 186 (5), 169 (11), 141 (20), 115 (42), 77 (29), 63 (46), 50 (46), 43 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
10,68	s	1 H	OH; atb

9,50	s	1 H	H-9
8,61	d	1 H	H-7; ${}^3J_{(7,6)} = 5,6$ Hz
7,95	d	1 H	H-6; ${}^3J_{(6,7)} = 5,6$ Hz
7,50	s	1 H	H-4
4,37	q	2 H	$\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$ ; ${}^3J = 7,1$ Hz
2,82	s	3 H	2- $\text{CH}_3$
1,41	t	3 H	$\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3}$ ; ${}^3J = 7,1$ Hz

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  (271,3)

ber.: C 66,41 H 4,83 N 5,16

gef.: C 67,53 H 5,61 N 6,12

**Ethyl-5-acetoxy-4-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrolo-[3,2-*h*]isochinoly-3-carboxylat (112)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

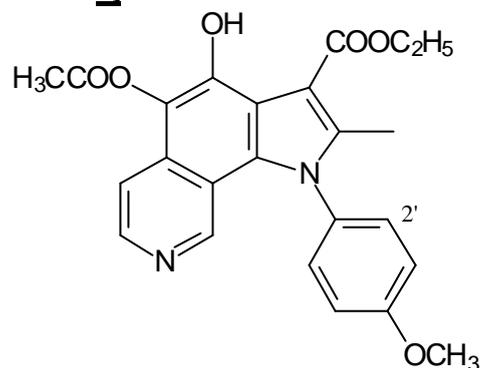
0,50 g (3 mmol) Isochinolin-5,8-dion 13

0,74 g (3 mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat 2j

**Ausbeute:** 0,25 g (18 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (MeOH): 275,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,58 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3446 (m; OH), 3070 (m; =CH), 2964, 2935, 2836 (m; CH), 1770 (s; C=O Acetoxy-), 1652 (s; C=O Ester), 1604, 1549, 1515 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (CI): 435 (100;  $\text{M}^+\text{+H}$ ), 393 (52;  $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ ), 377 (3;  $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ ), 321 (1;  $393-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ ), 290 (1), 274 (1), 257 (1), 236 (1), 213 (1;  $321-\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$ ) 190 (1), 158 (1), 141 (1), 124 (1), 107 (1;  $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$ )

**${}^1\text{H-NMR-Spektrum}$**  (Pyridin- $\text{d}_5$ ):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
13,27	s	1 H	OH; atb
8,63	d	2 H	H-6; ${}^3J_{(6,7)} = 5,8$ Hz

8,58	s	1 H	H-9
7,89	d	2 H	H-7; $^3J_{(7,6)} = 5,8$ Hz
7,53-7,49	m	2 H	H-3', H-5'
7,19-7,15	m	2 H	H-2', H-6'
4,36	q	2 H	$\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$ ; $^3J = 7,1$ Hz
3,72	s	3 H	OCH <sub>3</sub>
2,59	s	3 H	2-CH <sub>3</sub>
2,40	s	3 H	OCOCH <sub>3</sub>
1,27	t	3 H	CH <sub>2</sub> - $\underline{\text{CH}_3}$ ; $^3J = 7,1$ Hz

**Elementaranalyse:** C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (434,4)

ber.: C 66,35 H 5,10 N 6,45

gef.: C 65,66 H 5,41 N 6,19

**11-Benzyl-7,8,9,11-tetrahydro-5-hydroxy-9-methylpyrido[4,3-*l*]β-carbolin-10-on**  
**(114)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

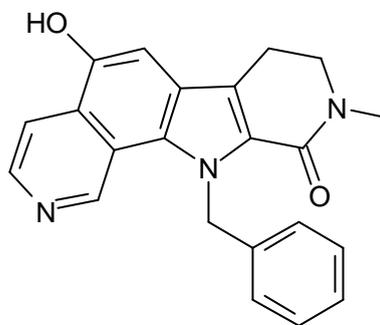
0,50 g (3 mmol) Isochinolin-5,8-dion **13**

0,68 g (3 mmol) 3-Benzylaminomethylen-N-methylpyrrolidin-2-on **113**

**Ausbeute:** 10 mg (1 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (MeOH): 297,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,58 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3456 (m; OH), 3191 (m; =CH), 2962 (m; CH), 1627 (s; C=O), 1613, 1527, 1512 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 357 (18; M<sup>+</sup>), 314 (1; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N), 299 (2), 286 (10; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NO), 280 (11), 266 (1; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 251 (1; 266-CH<sub>3</sub>), 223 (7; 314-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 209 (1), 195 (6; 286-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 179 (3), 150 (2), 143 (7), 122 (1), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (9; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 44 (7)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
10,13	s	1 H	OH; atb
9,44	s	1 H	H-1
8,44	d	1 H	H-3; ${}^3J_{(3,4)} = 5,6$ Hz
8,02	d	1 H	H-4; ${}^3J_{(4,3)} = 5,6$ Hz
7,31 – 7,18	m	6 H	Ph-H, H-6
6,98 – 6,94	m	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph
3,73	t	2 H	8-CH <sub>2</sub> ; ${}^3J_{(8,7)} = 7,0$ Hz
3,09	t	2 H	7-CH <sub>2</sub> ; ${}^3J_{(7,8)} = 7,0$ Hz
3,02	s	3 H	CH <sub>3</sub>

**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (357,1)

ber.: C 73,93 H 5,36 N 11,76

gef.: C 72,99 H 5,41 N 11,02

**Ethyl-5,9b-dihydro-9b-hydroxy-1,2-dimethyl-5-oxo-1*H*-pyrrolo[3,2-*h*]isochinoly-3-carboxylat (115a)**

**Darstellung** (nach AAV 2):

abweichend von der Arbeitsvorschrift wird das Chinon vorgelegt und das in Methanol gelöste Enamin zugetropft.

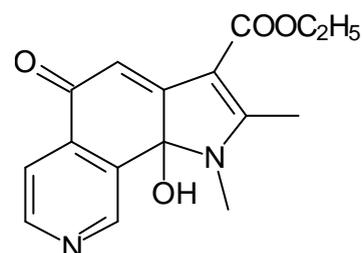
0,50 g (3 mmol) Isochinolin-5,8-dion 13

0,45 g (3 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat 2d

**Ausbeute:** 10 mg (1 % d. Th.) oranges Pulver

**Fp** (MeOH): 122,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,21 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3358 (m; br; OH), 2979 (m; CH), 1687 (s; C=O Ester), 1637 (s, C=O Keton), 1598, 1554, 1514 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (CI): 300 (6; M<sup>+</sup>), 284 (5; M<sup>+</sup>-O), 271 (1; M-CHO), 255 (8; M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 239 (2), 227 (8; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 211 (2; 227-O), 197 (5), 181 (1), 169 (2), 159 (6), 130 (2), 115 (3), 101 (27), 77 (9), 59 (100), 43 (92)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (300,1)

ber.: C 63,99 H 5,37 N 9,33

gef.: C 63,97 H 5,51 N 9,60

**Ethyl-1-benzyl-5,9b-dihydro-9b-hydroxy-2-methyl-5-oxo-1*H*-pyrrolo-  
[3,2-*h*]isochinoly-3-carboxylat (115b)**

**Darstellung** (nach AAV 2):

abweichend von der Arbeitsvorschrift wird das Chinon vorgelegt und das in Methanol gelöste Enamin zugetropft.

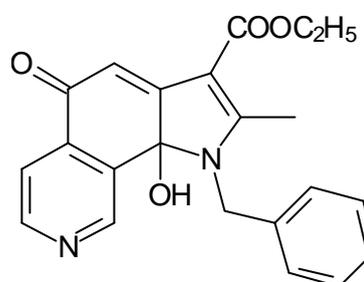
0,50 g (3 mmol) Isochinolin-5,8-dion **13**

0,69 g (3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2e**

**Ausbeute:** 57 mg (5 % d. Th.) oranges Pulver

**Fp** (Isoprop.): 155,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,55 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3364 (m; br; OH), 3063, 3028 (m; =CH), 2981 2937, 2903 (m; CH), 1695 (s; C=O Ester), 1616 (s, C=O Keton), 1646, 1548, 1526 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 376 (1; M<sup>+</sup>), 360 (1; M<sup>+</sup>-O), 341 (1), 330 (1; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 303 (1; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 271 (2), 239 (1; 330-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 198 (3), 172 (1), 146 (2), 106 (20), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (8; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (18; C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 45 (26)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8,59	d	1 H	H-7; <sup>3</sup> J <sub>(7,6)</sub> = 4,9 Hz
8,48	s	1 H	H-9
7,77	d	1 H	H-6; <sup>3</sup> J <sub>(6,7)</sub> = 4,9 Hz
7,45 – 7,30	m	5 H	CH <sub>2</sub> -Ph
6,66	s	1 H	H-4
5,93	s	1 H	OH; atb
5,43	d	1 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph; <sup>2</sup> J = 18,4 Hz
4,91	d	1 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph; <sup>2</sup> J = 18,4 Hz

4,33 – 4,13	m	2 H	$\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$
2,42	s	3 H	2- $\text{CH}_3$
1,32	t	3 H	$\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3}$ ; ${}^3\text{J} = 7,1 \text{ Hz}$

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 254 (4,19), 294 (4,18), 462 (3,84)

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  (376,1)      ber.: C 70,20 H 5,36 N 7,44  
 gef.: C 70,02 H 5,73 N 7,24

**Ethyl-1-benzyl-5-hydroxy-2-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*h*]isochinoly-3-carboxylat (116)**

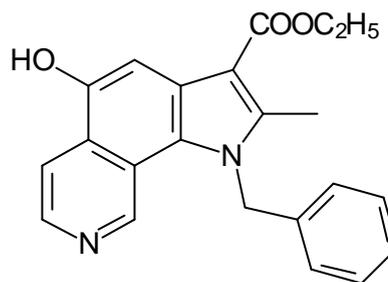
**Darstellung** (nach AAV 4):

0,15 g (0,4 mmol) Ethyl-1-benzyl-5,9b-dihydro-9bhydroxy-2-methyl-5-oxo-1*H*-pyrrolo-[3,2-*h*]isochinolin-3-carboxylat **115b**

**Ausbeute:** 0,04 g (28 % d. Th.) beiges Pulver

**Fp** (Isoprop.): 250,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,67 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3417 (m; OH), 064, 3028 (m; =CH), 2980 (m; CH), 1694 (s; CO), 1616, 1600, 1534 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 360 (78;  $\text{M}^+$ ), 331 (9;  $\text{M}^+\text{-CHO}$ ), 315 (24;  $\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 288 (52;  $\text{M}^+\text{-C}_3\text{H}_3\text{O}_2$ ), 269 (8;  $\text{M}^+\text{-C}_7\text{H}_7$ ), 241 (25; 269-CO), 223 (36; 269-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O-H), 211 (4), 195 (22), 167 (15), 139 (19), 126 (11), 91 (100;  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ), 77 (14;  $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ), 49 (16)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12,55	s	1 H	OH; atb
9,94	s	1 H	H-9
8,78 – 8,64	m	4 H	H-6, H-7
8,61	s	1 H	H-4
7,31 – 7,09	m	5 H	Ph-H

5,95	s	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph
4,40	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
2,86	s	3 H	CH <sub>3</sub>
1,17	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

**Elementarzusammensetzung:** C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (360,1)

### 1,4-Dibenzoyloxy-2-methylbenzol (**118**)

**Darstellung** (nach Lit.<sup>103</sup>):

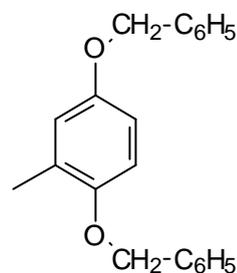
50,0 g (0,40 mol) 2-Methylhydrochinon **117** werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst und zu einer Lösung von 28,0 g Natrium in absolutem Ethanol getropft. 100 ml Benzylchlorid werden langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, anschließend 1 h zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird der Reaktionsansatz mit 800 ml Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit 1-normaler Natronlauge und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand i. V. fraktioniert.

**Ausbeute:** 80,0 g (66 % d. Th.) gelbe Kristalle

**Fp:** 52,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,72 in FM1



**IR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>): 3031, 3019, 3012 (w - m; CH), 1603, 1500 (m, s; C=C)

**Massenspektrum** (EI): 304 (12; M<sup>+</sup>), 258 (<1), 225 (<1), 214 (11), 181 (<1), 136 (<1), 123 (5), 91 (100), 65 (39)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
7,50 - 7,31	m	10 H	Ph-H
6,94 - 6,79	m	3 H	H-3, H-5, H-6
5,07	s	2 H	CH <sub>2</sub>

5,04	s	2 H	CH <sub>2</sub>
2,22	s	3 H	CH <sub>3</sub>

**Elementarzusammensetzung:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (304,4)

### 2,5-Dibenzoyloxy-4-methylbenzaldehyd (**119**)

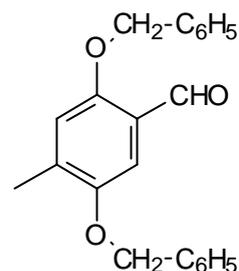
**Darstellung** (nach Lit.<sup>103</sup>):

60 ml frisch destilliertes Phosphorylchlorid werden mit 69 ml N-Methylformanilid versetzt und gerührt, bis die Mischung erstarrt. Dann erhitzt man auf dem Wasserbad auf 60 °C, bis die Masse geschmolzen ist. Nach dem Abkühlen versetzt man unter Rühren tropfenweise mit 46,0 g (0,15 mol) geschmolzenem 1,4-Dibenzoyloxy-2-methylbenzol **118** und erwärmt 3 h auf 60 – 80 °C. Die klare Lösung wird auf 2 l Eis gegeben und gerührt. Das abgeschiedene Öl wird mit Methanol zur Kristallisation gebracht und umkristallisiert.

**Ausbeute:** 29,9 g (60 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp** (MeOH): 118,0 °C (Lit.: 118 °C)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,67 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3300, 3065, 3028 (s – m; =CH), 2931, 2853 (m; CH), 1697 (s; C=O), 1649, 1627, 1545 (s – m; C=C)

**Massenspektrum** (EI): 332 (1; M<sup>+</sup>), 304 (<1), 241 (<1), 213 (1), 122 (1), 91 (100), 65 (19), 39 (4)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
10,46	s	1 H	CHO; atb
7,45 – 7,31	m	11 H	Ph-H, H-6
6,91	s	1 H	H-3
5,15	s	2 H	CH <sub>2</sub>
5,07	s	2H	CH <sub>2</sub>

2,33            s                    3 H            CH<sub>3</sub>

**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (332,4)

ber.: C 79,50 H 6,06

gef.: C 79,39 H 6,04

### 2-(2,5-Dibenzyloxy-4-methylphenyl)nitroethen (**120**)

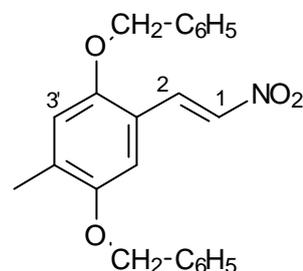
**Darstellung** (nach Lit.<sup>103</sup>):

20,0 g (0,06 mol) 2,5-Dibenzyloxy-4-methylbenzaldehyd **119** wird mit 3,0 g (0,04 mol) Ammoniumacetat in 100 ml Nitromethan 5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und das zurückbleibende Öl umkristallisiert.

**Ausbeute:** 19,8 g (88 % d. Th.) orange Kristalle

**Fp** (Nitromethan): 128,5 °C (Lit.: 128 – 129 °C)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,72 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3108, 3031 (w; =CH), 2921, 2872 (w; CH), 1625, 1610, 1555 (m; C=C), 1508 (s; NO<sub>2</sub>)

**Massenspektrum** (EI): 375 (1; M<sup>+</sup>), 329 (1), 251 (1), 238 (5), 208 (1), 181 (1), 147 (1), 91 (100), 65 (9)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8,14	d	1 H	=CH-NO <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J <sub>(1,2)</sub> = 13,5 Hz
7,78	d	1 H	=CH-Ar; <sup>3</sup> J <sub>(2,1)</sub> = 13,5 Hz
7,46 – 7,33	m	10 H	Ph-H
6,91	s	1 H	H-6'
6,87	s	1 H	H-3'
5,15	s	2 H	CH <sub>2</sub>
5,06	s	2 H	CH <sub>2</sub>
2,31	s	3 H	CH <sub>3</sub>

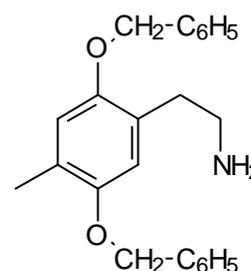
**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (375,4)

ber.: C 73,58 H 5,64 N 3,73

gef.: C 73,36 H 5,57 N 3,89

**2-(2,5-Dibenzyloxy-4-methylphenyl)-ethylamin (121)****Darstellung** (in Anlehnung an Lit.<sup>103</sup>):

Zu einer Suspension von 5,0 g (0,14 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml absolutem Diethylether werden bei RT langsam 20,0 g (53 mmol) 2-(2,5-Dibenzyloxy-4-methylphenyl)nitroethen **120**, gelöst in 50 ml absolutem Diethylether, getropft. Nach 48-stündigem Rühren bei RT wird die Suspension mit 10 ml Wasser hydrolysiert. Der anorganische Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und i. V. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird umkristallisiert.

**Ausbeute:** 13,0 g (70 % d. Th.) weißes Pulver**Fp** (EtOH): 117,0 °C**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,49 in FM1

**IR-Spektrum** (KBr): 3352, 3263 (m; NH), 3087, 3063, 3031 (m; =CH), 2925, 2895, 2872 (m; CH), 1636, 1591, 1513 (s - m; C=C)

**Massenspektrum** (EI): 347 (1; M<sup>+</sup>), 318 (2), 284 (1), 256 (3), 227 (5), 164 (1), 149 (4), 136 (1), 120 (1), 91 (100), 65 (4), 44 (2)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
7,46 - 7,26	m	10 H	Ph-H
6,87	s	1 H	H-3
6,83	s	1 H	H-6
5,02	s	4 H	2 x OCH <sub>2</sub> -Ph
3,15	m, br	2 H	NH <sub>2</sub>
2,73 - 2,61	m	4 H	2 x CH <sub>2</sub>
2,14	s	3 H	CH <sub>3</sub>

**Elementarzusammensetzung:**  $C_{23}H_{25}NO_2$  (347,5)

**N-[2-(2,5-Dibenzyloxy-4-methylphenyl)-ethyl]-acetamid (122)**

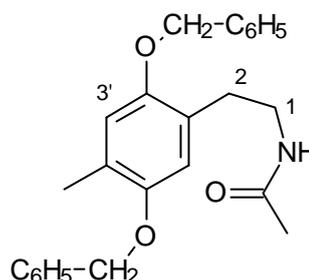
**Darstellung:**

2,1 g (6 mmol) 2-(2,5-Dibenzyloxy-4-methylphenyl)-ethylamin **121** werden in 14 ml Acetanhydrid 3 h bei 50 °C gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 14 ml Wasser versetzt und i. V. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1,5 g (63 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (Isoprop.): 106,7 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,53 in FM3



**IR-Spektrum** (KBr): 3321 (s; NH), 3088, 3066, 3035 (w; =CH), 2924, 2890 (w; CH), 1646 (s; C=O), 1608, 1551, 1517 (s - m; C=C)

**Massenspektrum** (EI): 389 (6; M<sup>+</sup>), 330 (1), 298 (10), 239 (1), 181 (1), 165 (1), 146 (1), 136 (1), 120 (1), 108 (1), 91 (100), 65 (2), 43 (2)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,87	t	1 H	NH; <sup>3</sup> J = 5,3 Hz
7,49 – 7,28	m	10 H	Ph-H
6,91	s	1 H	H-6'
6,84	s	1 H	H-3'
5,05	s	2 H	OCH <sub>2</sub> -Ph
5,04	s	2 H	OCH <sub>2</sub> -Ph
3,28 – 3,18	m	2 H	CH <sub>2</sub> -NH
2,68	t	2 H	CH <sub>2</sub> -Ar; <sup>3</sup> J <sub>(2,1)</sub> = 7,2 Hz
2,16	s	3 H	CH <sub>3</sub> -Ar
1,76	s	3 H	COCH <sub>3</sub>

**Elementaranalyse:**  $C_{25}H_{27}NO_3$  (389,5)

ber.: C 77,09 H 6,99 N 3,60

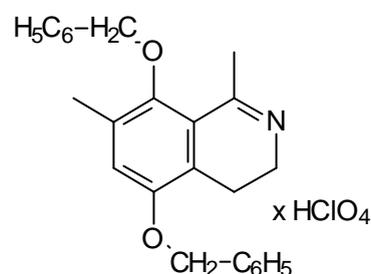
gef.: C 77,07 H 6,85 N 3,70

**5,8-Dibenzyloxy-3,4-dihydro-1,7-dimethylisochinolinhydroperchlorat (123)****Darstellung:**

1,0 g (3 mmol) N-[2-(2,5-Dibenzyloxy-4-methylphenyl)-ethyl]-acetamid **122** in 20 ml absolutem Xylol werden mit 2 ml Phosphorylchlorid 90 min. zum Rückfluß erhitzt. Es wird noch 12 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wird das Reaktionsgemisch mit 20%iger Natronlauge auf pH 11 gebracht und die Lösung mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit etherischer Perchlorsäure zur Kristallisation gebracht. Der abfiltrierte Niederschlag wird umkristallisiert.

**Ausbeute:** 0,40 g (34 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp** (Diethylether): 198,0 °C



**IR-Spektrum** (KBr): 3212 (w; NH<sup>+</sup>), 3062, 3031 (w; =CH), 2925 (w; CH), 1652, 1594, 1559 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 371 (1; M<sup>+</sup>), 280 (6), 269 (1); 188 (1), 160 (1), 149 (1), 91 (100), 65 (15), 41 (6)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,48 – 7,22	m	12 H	Ph-H, H-6, NH (atb)
5,12	s	2 H	8-OCH <sub>2</sub> -Ph
4,86	s	2 H	5-OCH <sub>2</sub> -Ph
3,75 – 3,67	„t“	2 H	3-H <sub>2</sub>
2,97	t	2 H	4-H <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J <sub>(4,3)</sub> = 7,5 Hz
2,81	s	3 H	1-CH <sub>3</sub>
2,40	s	3 H	7-CH <sub>3</sub>

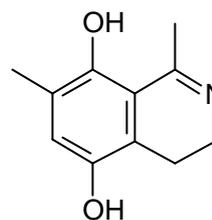
**Elementaranalyse:** C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub>Cl (471,9)

ber.: C 63,63 H 5,55 N 2,97

gef.: C 63,83 H 5,86 N 2,94

**3,4-Dihydro-5,8-dihydroxy-1,7-dimethylisochinolin (124)****Darstellung:**

0,20 g (0,4 mmol) 5,8-Dibenzyloxy-3,4-dihydro-1,7-dimethylisochinolinhydroperchlorat **123** werden in 60 ml Methanol unter Zusatz von 0,04 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle 3 h unter 4 bar Wasserstoffatmosphäre hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt.

**Ausbeute:** 0,08 g (99 % d. Th.)**Fp:** 286,0 °C**IR-Spektrum** (KBr): 3130 (s; OH), 2920 (m; CH), 1640, 1608, 1540 (s – m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 191 (100; M<sup>+</sup>), 176 (20; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 162 (47), 148 (58; 176-CO), 130 (13; 148-H<sub>2</sub>O), 119 (25), 105 (12; 130-CH<sub>3</sub>), 91 (39), 77 (47), 65 (43), 53 (41), 42 (41)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

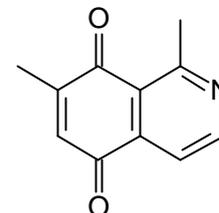
δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
9,90	s, br	2 H	OH; atb
7,43	s	1 H	H-6
3,83	t	2 H	4-CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,4 Hz
3,22	t	2 H	3-CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,4 Hz
3,05	s	3 H	1-CH <sub>3</sub>
2,42	s	3 H	7-CH <sub>3</sub>

**Elementarzusammensetzung:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (191,2)**1,7-Dimethylisochinolin-5,8-dion (125)****Darstellung:**

1,0 g (5 mmol) 3,4-Dihydro-5,8-dihydroxy-1,7-dimethylisochinolin **124** wird in Aceton gelöst und mit 1,2 g Silberoxid 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der anorganische Rückstand wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, FM 3).

**Ausbeute:** 0,90 g (92 % d. Th.)

**Fp:** 116,0 °C



**IR-Spektrum** (KBr): 3045, 3003 (w; =CH), 2962, 2925 (w; CH), 1668 (s; C=O), 1625, 1568 (s; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 187 (91; M<sup>+</sup>), 172 (5; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 159 (25), 144 (5; 172-CO), 130 (43), 119 (100), 103 (8), 91 (25), 78 (65), 63 (5), 50 (39), 40 (11)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8,89	d	1 H	H-3; <sup>3</sup> J = 4,8 Hz
7,79	d	1 H	H-4; <sup>3</sup> J = 4,8 Hz
6,90	s	1 H	H-6
3,01	s	3 H	1-CH <sub>3</sub>
2,22	s	3H	7-CH <sub>3</sub>

**Elementarzusammensetzung:** C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (187,2)

**Methyl-(5,8-dihydro-1,3-dimethyl-5,8-dioxoisochinolin-4-yl)-carboxylat (**129**)**  
(4-Methoxycarbonyl-1,3-dimethylisochinolin-5,8-dion)

**Darstellung** (in Anlehnung an Lit.<sup>104</sup>)

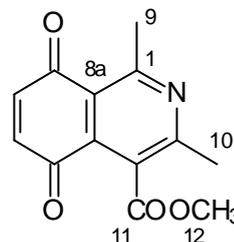
0,50 g (3,5 mmol) Acetylbenzochinon **127** (hergestellt durch Oxidation von 2,5-Dihydroxyacetophenon **126** mittels Silberoxid) werden mit 0,40 g (3,5 mmol) Methyl-3-aminocrotonat **2a** in 20 ml absolutem Chloroform 1 h unter Argonbegasung zum Rückfluß erhitzt. Der anorganische Rückstand wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das rohe Hydrochinon wird mit der gleichen Menge Silberoxid 1 h in 50 ml Aceton gerührt, der anorganische Rückstand abfiltriert und mit

Diethylether zur Kristallisation gebracht.

**Ausbeute:** 0,30 g (36 % d. Th.) grüne Nadeln

**Fp** (Diethylether/PE40/60): 142,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,68 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3063, 3027, 3006 (m; =CH), 2953 (m; CH), 1727 (s; C=O Ester), 1679, 1663 (s; C=O Chinon), 1612, 1568, 1540 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 245 (43; M<sup>+</sup>), 230 (4; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 214 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O), 202 (1), 186 (64; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 168 (1), 157 (22; 186-CHO), 142 (8), 129 (13; 157-CO), 116 (5), 102 (21), 91 (27), 77 (33), 62 (60)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
6,96	s	2 H	H-6, H-7
4,03	s	3 H	COOCH <sub>3</sub>
2,98	s	3 H	1-CH <sub>3</sub>
2,63	s	3 H	3-CH <sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Zuordnung	δ	Mult.	Zuordnung
185,1	m	C-5	135,2	s	C-4
184,2	m	C-8	123,6	s	C-8a
167,8	s	C-11	120,8	s	C-4a
159,7	q	C-3 <sup>+</sup> ; <sup>2</sup> J = 6,6 Hz	52,7	q	C-12; <sup>1</sup> J = 147,9 Hz
158,5	q	C-1 <sup>+</sup> ; <sup>2</sup> J = 6,6 Hz	25,2	q	C-10; <sup>1</sup> J = 129,1 Hz
140,5	dd	C-6; <sup>1</sup> J = 171,0 Hz, <sup>2</sup> J = 1,6 Hz	24,2	q	C-9; <sup>1</sup> J = 128,5 Hz
136,5	dd	C-7; <sup>1</sup> J = 172,1 Hz, <sup>2</sup> J = 1,2 Hz			

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> (245,1)

ber.: C 63,67 H 4,52 N 5,71

gef.: C 63,35 H 4,48 N 5,73

**Methyl-5-hydroxy-6-methoxycarbonyl-2,7,9-trimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]isochinolin-3-ylcarboxylat (**130a**) und Ethyl-5-hydroxy-6-methoxycarbonyl-2,7,9-trimethylfuro[3,2-*h*]isochinolin-3-carboxylat (**131**)**

**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (2 mmol) 4-Methoxycarbonyl-1,2-dimethylisochinolin-5,8-dion **129**

0,29 g (2 mmol) Methyl-3-aminocrotonat **2a**

Die Substanzen fallen im Gemisch an.

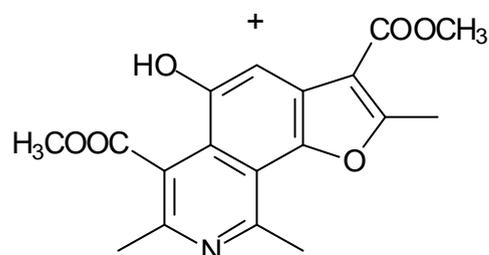
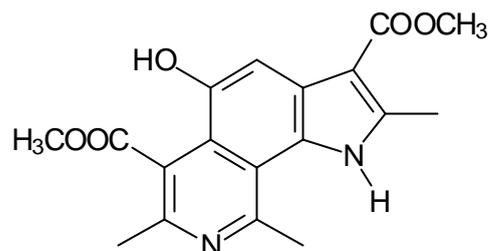
**Ausbeute:** 0,35 g weißes Pulver

**Fp** (EtOH): 275,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,61 und 0,33 in FM1

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung
11,18	s	1 H	NH; atb
10,62	s	1 H	OH; atb
10,11	s	1 H	OH; atb
7,82	s	1 H	H-4
7,59	s	1 H	H-4
3,90	s	3 H	OCH <sub>3</sub>
3,86	s	3 H	OCH <sub>3</sub>
3,84	s	6 H	2 x OCH <sub>3</sub>
3,34	s	3 H	CH <sub>3</sub>
3,13	s	3 H	CH <sub>3</sub>
3,07	s	3 H	CH <sub>3</sub>
2,81	s	3 H	CH <sub>3</sub>
2,78	s	3 H	CH <sub>3</sub>
2,51	s	3 H	CH <sub>3</sub>



### Ethyl-5-hydroxy-6-methoxycarbonyl-2,7,9-trimethylfuro[3,2-*h*]isochinolin-3-carboxylat (**131**)

**Darstellung** (nach AAV 1):

0,50 g (2 mmol) 4-Methoxycarbonyl-1,2-dimethylisochinolin-5,8-dion **129**

a) 0,29 g (2 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2d**

b) 0,44 g (2 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2e**

c) 0,48 g (2 mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)aminocrotonat **2j**

d) 0,25 g (0,5 mmol) Methyl-7-(2-benzylamino-1-ethoxycarbonyl—prop-1-en-1-yl)-5,8-dihydro-1,3-dimethyl-5,8-dioxosochinolin-4-ylcarboxylat **132e** werden in 5ml Eisessig mit 0,5 g elementarem Zinkpulver 1 h gerührt. Der anorganische Rückstand wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

**Ausbeute:** a) 0,16 g (22 % d. Th.) weißes Pulver

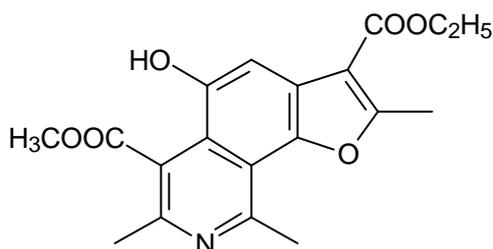
b) 0,33 g (45 % d. Th.)

c) 0,47 g (65 % d. Th.)

d) 0,18 g (93 % d. Th.)

**Fp** (MeOH): 196,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,54 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3113 (m; OH), 2994, 2950 (m; CH), 1727 (s; C=O Methyleneester), 1706 (s; C=O Ethylester), 1622, 1589, 1558 (m; C=N, C=C)

**Massenspektrum** (EI): 357 (2; M<sup>+</sup>), 325 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>4</sub>O), 296 (7; 325-CHO), 280 (11; 325-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 252 (8; 325-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 223 (2; 252-CHO), 196 (2; 223-CO+H), 167 (2), 140 (4), 115 (2), 91 (2), 77 (2), 63 (2)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
13,12	s, br	1 H	NH; atb
8,07	s	1 H	H-9
4,30	q	2 H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz
4,16	s	3 H	COOCH <sub>3</sub>

3,25	s	3 H	CH <sub>3</sub>
2,91	s	3 H	CH <sub>3</sub>
2,80	s	3 H	CH <sub>3</sub>
1,14	t	3 H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,1 Hz

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 230 (4,34), 258 (4,58), 361 (3,79)

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (357,4)      ber.: C 63,86 H 5,36 N 3,92  
 gef.: C 63,57 H 5,43 N 3,98

**Methyl-7-(1-ethoxycarbonyl-2-methylaminoprop-1-en-1-yl)-5,8-dihydro-1,3-dimethyl-5,8-dioxosochinolin-4-ylcarboxylat (132d)**

**Darstellung** (nach AAV 2):

abweichend von der Arbeitsvorschrift wird das Chinon vorgelegt und das in Methanol gelöste Enamin zutropft.

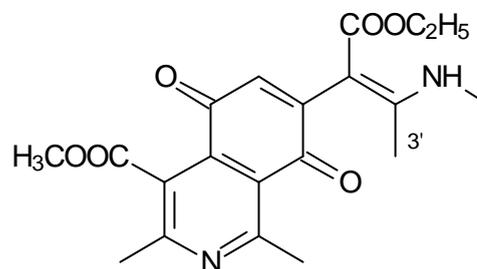
0,50 g (2 mmol) 4-Methoxycarbonyl-1,2-dimethylisochinolin-5,8-dion 129

0,29 g (2 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat 2d

**Ausbeute:** 0,25 g (32 % d. Th.) graues Pulver

**Fp** (MeOH): 162,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,59 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3392 (m; NH), 3061 (m; =CH), 2989, 2954 (m; CH), 1737 (s; C=O Methyl ester), 1673 (s; C=O Ethylester), 1643 (s; C=O Chinon), 1570 (s; C=C)

**Massenspektrum** (EI): 386 (39; M<sup>+</sup>), 371 (1; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 355 (11; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O), 338 (30; 355-OH), 309 (34; 355-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), 296 (35), 281 (72; 309-CO), 267 (14), 252 (44; 281-CHO), 239 (12), 224 (15), 179 (26), 154 (10), 1113 (35), 91 (31), 54 (100)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

δ	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
9,81	„q“	1 H	NH; atb
6,64	s	1 H	H-6

4,10 – 3,98	m	5 H	OCH <sub>3</sub> ; <u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
3,01	d	3 H	N-CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 5,1 Hz
2,92	s	3 H	3-CH <sub>3</sub>
2,62	s	3 H	1-CH <sub>3</sub>
1,98	s	3 H	H-3'
1,11	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

**UV/VIS-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>): 243 (4,27), 295 (4,31), 351 (3,71), 503 (3,55)

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (386,4)

ber.: C 62,17 H 5,74 N 7,25

gef.: C 62,17 H 5,98 N 7,00

**Methyl-7-(2-benzylamino-1-ethoxycarbonylprop-1-en-1-yl)-5,8-dihydro-1,3-dimethyl-5,8-dioxosochinolin-4-ylcarboxylat (132e)**

**Darstellung** (nach AAV 2):

abweichend von der Arbeitsvorschrift wird das Chinon vorgelegt und das in Methanol gelöste Enamin zugetropft.

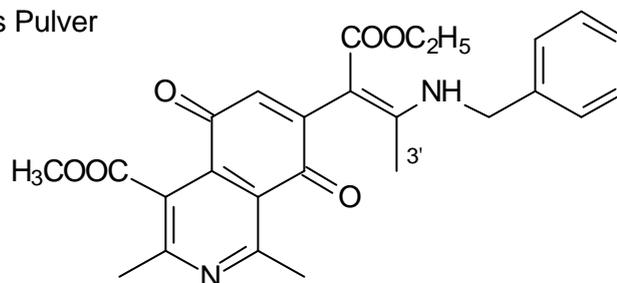
0,50 g (2 mmol) 4-Methoxycarbonyl-1,2-dimethylisochinolin-5,8-dion 129

0,44 g (2 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat 2e

**Ausbeute:** 0,41 g (43 % d. Th.) grünes Pulver

**Fp** (Isoprop): 154,0 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,58 in FM1



**IR-Spektrum** (KBr): 3242 (m; NH), 3031 (m; =CH), 2976, 2949, 2902 (m; CH), 1730 (s; C=O Methylester), 1674 (s; C=O Ethylester), 1644 (s; C=O Chinon)

**Massenspektrum** (EI): 462 (19; M<sup>+</sup>), 429 (8), 416 (14; M-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O), 357 (29; 416-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 325 (24; 416-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 296 (30; 325-CHO), 266 (22; 296-CHO-H), 253 (28), 228 (11), 191 (8), 156 (11), 131 (14), 105 (43; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sup>+</sup>), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (17; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 64 (39), 53 (11), 49 (16)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
10,20	t	1 H	NH; $^3J = 5,9$ Hz; atb
7,43 – 7,29	m	5 H	Ph-H
6,66	s	1 H	H-6
4,53	d	2 H	CH <sub>2</sub> -Ph; $^3J = 5,9$ Hz
4,10 – 4,00	m	5 H	OCH <sub>3</sub> ; <u>CH<sub>2</sub></u> -CH <sub>3</sub>
2,93	s	3 H	3-CH <sub>3</sub>
2,62	s	3 H	1-CH <sub>3</sub>
1,99	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH<sub>3</sub></u> ; $^3J = 7,1$ Hz

**UV/VIS-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>): 242 (4,20), 295 (4,29), 352 (3,60), 499 (3,55)

(MeOH): 240 (4,18), 294 (4,32), 352 (3,60), 499 (3,52)

**Elementaranalyse:** C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (462,5)

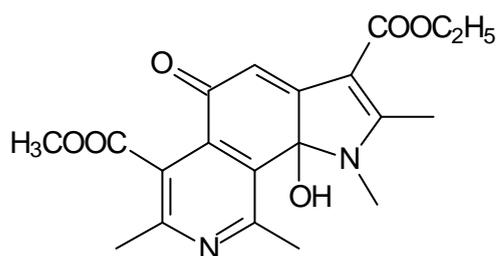
ber.: C 67,52 H 5,67 N 6,06

gef.: C 67,18 H 5,57 N 6,13

**Ethyl-5,9b-dihydro-9b-hydroxy-6-methoxycarbonyl-1,2,7,9-tetramethyl-5-oxo-1H-pyrrolo[2,3-f]isochinolin-3-carboxylat (133d)**

**Darstellung:**

Methyl-7-(1-ethoxycarbonyl-2-methylaminoprop-1-en-1-yl)-5,8-dihydro-1,3-dimethyl-5,8-dioxosochinolin-4-ylcarboxylat 132d wird in Dimethylsulfoxid bzw. Methanol gelöst.



**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum** (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,94	s	1 H	OH; atb
6,15	s	1 H	H-4
4,17	q	2 H	<u>CH<sub>2</sub></u> -CH <sub>3</sub> ; $^3J = 7,1$ Hz
3,82	d	3 H	COOCH <sub>3</sub>
3,16	s	3 H	N-CH <sub>3</sub>

---

2,60	s	3 H	9-CH <sub>3</sub>
2,56	s	3 H	7-CH <sub>3</sub>
2,35	s	3 H	2-CH <sub>3</sub>
1,75	t	3 H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J = 7,0 Hz

**UV/VIS-Spektrum** (MeOH): 248 (sh), 281 (4,15), 350 (sh), 447 (3,47)

## 9 Literaturverzeichnis

1. C. D. Nenitzescu, *Bul. Soc. Chim. Romania* **1929**, 11, 37-43
2. R. J. S. Beer, H. F. Davenport, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2029-2032
3. E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React. NY* **1959**, 10, 225-226
4. G. Domschke, H. Fürst, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 3244-3246
5. G. R. Allen., Jr., *Org. React. NY* **1973**, 20, 337-455
6. A. N. Grinev, T. Y. Il'yuchenok, K. A. Shadurskii, *Khim. Farm. Zh.* **1967**, 6, 60-62; Engl. Trans.: *Pharm. Chem. J.* **1967**, 4, 362-364
7. F. Eiden, U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1971**, 304, 57-64
8. J. F. Poletto, G. R. Allen, Jr., A. E. Cloboda, M. J. Weiss, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 757-765
9. J. Pawlak, V. V. Khan, D. R. Hutchinson, M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9055-9059
10. V. G. Granik, V. M. Lyubchanskaya, T. I. Mukhanova, *Khim. Farm. Zh.*; Engl. Trans.: *Pharm. Chem. J.* **1993**, 27, 413-438
11. U. Kuckländer, H. Pitzler, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1994**, 327, 137-142
12. G. Domschke, G. Heller, U. Natzeck, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 939-943
13. E. A. Titov, A. S. Grishchenko, L. A. Gura, A. N. Kost, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1973**, 11, 1451-1454; Engl. Trans.: *Chem. Heterocycl. Compd.* **1973**, 9, 1311-1314
14. W. Diepenbrock, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2000**
15. I. Honl, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**
16. A. Korolkovas, *Grundlagen der molekularen Pharmakologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1974**, 323
17. H. J. Roth, H. Fenner, *Arzneistoffe*, 3. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart **2000**, 86-87
18. H. Knothe, I. Beckmann, K. Kiesel, H. Oelschläger, *Arzneim.-Forsch.* **1980**, 30, 667-670
19. A. B. Sen, O. P. Madan, *J. Indian. Chem. Soc.* **1961**, 38, 225-228
20. E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart **1991**, 674-676

21. J. Drews, *Grundlagen der Chemotherapie*, Springer-Verlag Wien New York **1979**, 121-128
22. H.-J. Bauch, *Med. Monatsschr. Pharm.* **1989**, *12*, 8-20
23. U. Pindur, M. Haber, K. Sattler, *Pharm. Unserer Zeit* **1992**, *21*, 21-36
24. H.-J. Teuber, G. Thaler, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 667-673
25. A. N. Grinev, H. Shih-chun, a. P. Terent'ev. *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 501-505; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1960**, *30*, 524-528
26. T. Ishida, M. Doi, K. Tomita, H. Hayashi et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6822-6828
27. J. A. Duine, J. Frank, *TIBS* **1981**, *6*, 278-280
28. R. Smidt, F. M. Steinberg, R. B. Rucker, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1991**, *197*, 19-26
29. F. Xu, C. P. Mack, K. S. Quandt et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *193*, 434-439
30. A. Watanabe, N. Hobara, T. Tsuji, *Curr. Ther. Res.* **1988**, *44*, 896-901
31. Z. Zhang, L. M. V. Tillekeratne, R. A. Hudson, *Synthesis* **1996**, 377-382
32. R. MacKenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1372-1373
33. I. A. Shaikh, F. Johnson, A. P. Grollman, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1329-1340
34. M. M. Joullié, J. K. Puthenpurayil, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 697-705
35. K. T. Potts, D. Bhattacharjee, E. B. Walsh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 114-117
36. K. T. Potts, D. Bhattacharjee, E. B. Walsh, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2011-2021
37. P. Kumar, S. K. Agarwal, D. S. Bhakuni, *Indian J. Chem.* **1992**, *31B*, 177-182
38. R. J. Alaimo, C. F. Spencer, J. B. Sheffer et al., *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 298
39. H. R. Snyder, Jr., C. F. Spencer, R. Freedan, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1204
40. H. Bock, P. Dickmann, H.-F. Herrmann, *Z. Naturforsch.* **1991**, *46b*, 326-338
41. Organikum, 18.Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin **1990**, 196-197
42. W. F. Gum, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 53-59
43. H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim **1999**, 114-115
44. M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1995** 123

45. Kitahara, S. Nakahara, Y. Tanaka, A. Kubo, *Heterocycles* **1992**, 34, 1623-1630
46. Gum, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2583-2588
47. H. Ford, M. M. Joullié, *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, 3, 529-530
48. Sykes, *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*, 9. Auflage, VCH Weinheim **1988**, 173-180
49. W. Levy, M. M. Joullié, *J. Heterocycl. Compd.* **1964**, 1, 171-174
50. Organikum, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin **1990**, 390-393
51. U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1972**, 28, 5251-5259
52. J. B. Patrick, E. K. Saunders, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 42, 4009-4012
53. T. Suehiro, K. Eimura, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1969**, 42, 737-740
54. U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1631-1639
55. H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim **1999**, 50-51
56. U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1971**, 304, 602-614#
57. M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1995**, 134
58. V. I. Shvedov, E. K. Panisheva, T. F. Vlasova, A. N. Grinev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1973**, 10, 1354-1356; Engl. Trans.: *Chem. Heterocycl. Compd.* **197**, 1225-1227
59. U. Kuckländer, W. Hühnermann, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1979**, 312, 515-526
60. U. Kuckländer, P. Ulmer, K. Kuna, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 209-212
61. U. Kuckländer, P. Ulmer, G. Zerta, *Chem. Ber.*, **1989**, 122, 1493-1498
62. U. Kuckländer, U. Herweg-Wahl, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1991**, 3224, 7-10
63. V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1992**, 1, 40-45; Engl. Trans.: *Chem. Heterocycl. Compd.* **199**, 34-39
64. A. N. Grinev, N. K. Kul'bovskaya, A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1955**, 25, 1355; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1955**, 25, 1301-1303
65. V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Khim. Farm. Zh.* **1992**, 26, 55-57; Engl. Trans.: *Chem. Pharm. J.* **1992**, 6, 523-525
66. F. Umland, *Z. Anal. Chem.* **1962**, 190, 186-208
67. H. Irving, H. S. Rossotti, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2910-2918

68. A. N. Grinev, V. L. Florent'ev, V. I. Shvedov, A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30, 2133-2315; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem. USSR* **1960**, 30, 2291-2295
69. A. N. Grinev, V. I. Shvedov, I. P. Sugrobova, *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 2298-2303; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem. USSR* **1961**, 31, 2140-2145
70. J.-L. Bernier, J.-F. Henichart, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4197-4198
71. H. Goldner, G. Dietz, E. Carstens, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 691, 142-158
72. H. Töberich, Dissertation Philipps-Universität Marburg **1982**
73. U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, 320, 312-317
74. H. Rosenberg, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1996**
75. U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, 320, 308-312
76. U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2238-2244
77. S. Itoh, Y. Fukui, M. Ogino et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2788-2793
78. A. N. Grinev, Khun'Shchi-tszyun', A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, 32, 1951-1957; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1962**, 32, 1931-1936
79. C. Rivalle, F. Wendling, P. Tambourin, J.-M. Lhoste et al., *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 181-185
80. J.-D. Kreul, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1997**
81. M. J. Luzzio, J. M. Besterman, D. L. Emerson, M. G. Evans et al., *J. Med. Chem.* **1995**; 38, 395-401
82. H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 22. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart **1991**, 725
83. U. Kuckländer, E. J. Edoho, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1980**, 313, 697-701
84. P. Sykes, *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*, 9. Auflage, VCH Weinheim **1988**, 127-129
85. G. R. Allen, Jr., C. Pidacks, M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2536-2544
86. A. N. Grinev, K. A. Sklobovskii, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1969**, 5, 100-102; Engl. Transl.: *Chem. Heterocycl. Compd.* **1969**, 5, 79-81
87. A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker et al., *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757-766
88. S. A. Mousa, D. A. Cheresch, *Drug Discovery Today* **1997**, 2, 187-196

89. A. A. Pieper, A. Verma, J. Zhang, S. H. Snyder, *Trends Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 171-181
90. P. E. J. Sanderson, A. M. Naylor-Olsen, *Current Med. Chem.* **1998**, *5*, 289-304
91. W. K. Anderson, B. P. Connarty, T. El-Hajj, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1557-1560
92. P. K. Joseph, M. M. Joullié, *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 801-803
93. C. G. LeFévre, R. J. W. LeFévre, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1470-1475
94. F. W. Bergstrom, R. E. Paterson, *J. Org. Chem.* **1945**, *10*, 479-482
95. H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim **1999**, 65
96. M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1995**, 197
97. H. Günther *NMR-Spektroskopie*, 2. Auflage, G. Thieme Verlag Stuttgart **1983**, 90-91
98. B. V. Cheney, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5386-5390
99. W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. Reactions NY* **1951**, *6*, 74-150
100. W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. Reactions NY* **1951**, *6*, 151-190
101. W. J. Gensler, *Org. Reactions NY* **1951**, *6*, 191-206
102. H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 22. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart **1991**, 778
103. U. Bastian, Dissertation Universität Düsseldorf **1986**
104. G. R. Allen, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 198-200
105. R. P. Thummel, D. K. Kohli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2742-2747
106. J. Davoll, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3802-3811
107. A. Missoum, M.-E. Sinibalidi, D. Vallée-Goyet, J.-C. Gramain, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 453-466
108. G. O. Dudek, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2691-2696
109. H. Pitzler, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1991**
110. T. Sano et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 497-503
111. M. A. Sukari, J. M. Vernon, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 793-796
112. R. Möhlau, *Chem. Ber.* **1894**, *27*, 3376-3380
113. G. J. Jadhav, *J. Indian Chem. Soc.* **1930**, *7*, 669-676
114. M. Conrad, L. Limpach, *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 1649-1657
115. W. Werner, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1755-1760

116. Y. L. Slominskii, I. D. Radchenko, S. V. Popov, A. I. Tolmachev, *Zh. Org. Khim.* **1983**, *19*, 2134-2142; Engl. Trans.: *J. Org. Chem. USSR*
117. L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, 1. Auflage, G. Thieme Verlag Stuttgart **1981**, 139

## Danksagung

Herrn R. Bürgel, Institut für Anorganische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, danke ich herzlich für die Anfertigung der Massenspektren.

Herrn Dr. U. Matthiesen, Spurenelementlabor der medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, danke ich ebenfalls herzlich für die Aufnahme der DCI-Massenspektren.

Herrn Dr. A. Steigel, Institut für Organische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, danke ich herzlich für die Aufnahme der  $^1\text{H}$ -NOE-Differenzspektren.

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf danke ich sehr herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit sowie die Anfertigung von Analysen und Spektren, insbesondere

Frau K. Christoph für die Aufnahme der IR-Spektren,

Herrn H. Jansen für die Anfertigung der Massenspektren,

Herrn H. Mathew für die Aufnahme der NMR-Spektren,

Frau G. Zerta für die Anfertigung der Elementaranalysen,

Herren Dr. H. J. Hemmerling und Dr. G. Waldheim für die Hilfe in Nomenklaturfragen.

Mein besonderer Dank gilt Frau K. Kuna und Frau P. Stahlke, die mich bei der Darstellung von Ausgangssubstanzen unterstützten.

Lieben Dank an meine Familie, alle Freunde und Kollegen, die mir fachlich oder persönlich bei der Fertigstellung dieser Arbeit zur Seite standen.

Im besonderen danke ich meinen Freundinnen, Frau Bernhild Pieper und Frau Dr. Verena Teicher, und vor allem meinem Freund, Herrn Josef Potocnik, für die stete moralische Unterstützung und die Durchsicht des Manuskripts.