

Strukturoptimierung von Benzo[b]carbazol- Derivaten als Zytostatika

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

vorgelegt von
Christian Asche
aus Düsseldorf

Düsseldorf 2002

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

- | | |
|---------------|----------------------------|
| 1. Gutachter: | Prof. Dr. U. Kuckländer |
| 2. Gutachter: | Priv. Doz. Dr. Th. Schmidt |
| 3. Gutachter: | Prof. Dr. U. Pindur |

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2002

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer

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

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

Herrn Priv. Doz. Dr. Thomas Schmidt
danke ich sehr herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1-19
1 Einleitung und Problemstellung	1
1.1 Die DNS als Zielmolekül in der antineoplastischen Therapie	1
1.2 Das Interkalationsmodell	1
1.3 DNS-Interkalatoren	3
1.3.1 Ausgewählte Beispiele für DNS-Interkalatoren	4
1.3.1.1 Acridin-Derivate	4
1.3.1.2 Anthracycline	4
1.3.1.3 Ellipticin-Derivate	6
1.4 Wirkungsmechanismen der DNS-Interkalatoren	6
1.5 Chinone als Zytostatika	7
1.6 Mannich-Basen als Zytostatika	10
1.7 Benzo[b]carbazole als Zytostatika	12
1.8 Problemstellung	13
1.8.1 Fragen zum Reaktionsmechanismus	13
1.8.2 Zielsubstanzen	14
1.8.3 Biologische Testung der Substanzen	17
1.8.4 Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus	18
1.8.5 UV/VIS-spektroskopische Untersuchungen zur DNS-Interkalation	18
Chemischer Teil	20-118
2 Edukte: Chinone und Enaminone	20
2.1 Synthese der Chinone	20
2.2 Synthese der Enaminone	20
2.3 Spektroskopische Charakterisierung der sekundären Enaminone	23
2.3.1 Infrarotspektroskopie	24
2.3.2 ¹ H-NMR-Spektroskopie	25
2.3.2.1 Lösungsmittel: CDCl ₃	25
2.3.2.2 Lösungsmittel: DMSO-D ₆	28
2.3.2.3 Lösungsmittel: Pyridin-D ₅	29
2.3.2.4 Lösungsmittel: CD ₃ COOD	30

3	Umsetzung der sekundären Enaminone mit p-Benzochinon (30)	31
3.1	Synthese der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone <u>71-80</u>	31
3.2	Spektroskopische Charakterisierung der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone <u>71-80</u>	32
3.2.1	Massen- und Infrarotspektroskopie	32
3.2.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	33
3.3	Synthese der 2,6-Dihydroxy-benzo[b]carbazole <u>82</u> und <u>83</u>	38
3.4	Spektroskopische Charakterisierung der 2,6-Dihydroxy-benzo[b]carbazole <u>82</u> und <u>83</u>	38
3.4.1	Massen- und Infrarotspektroskopie	38
3.4.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	39
3.5	Konformationsanalyse für die Verbindung <u>82</u> bezüglich der Stellung des N-Phenylrings zum Benzo[b]carbazol-Chromophor	41
3.6	Diskussion des Reaktionsmechanismus	43
4	Derivatisierung der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone	48
4.1	Acetylierung des Benzo[b]carbazols <u>74</u>	48
4.2	Reduktive Acetylierung der Benzo[b]carbazole <u>74</u> und <u>79</u>	48
4.3	Spektroskopische Charakterisierung der acetylierten Benzo[b]carbazole <u>84-86</u>	49
4.3.1	Massen- und Infrarotspektroskopie	49
4.3.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	49
5	Umsetzung der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone mit Bisdimethylaminomethan	52
5.1	Synthese der Mannich-Basen <u>87-90</u>	52
5.2	Spektroskopische Charakterisierung der Mannich-Basen <u>87-90</u>	52
5.2.1	Massen- und Infrarotspektroskopie	52
5.2.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	53
5.3	Versuch der thermischen Desaminierung der Mannich-Basen <u>87-90</u>	55
6	Umsetzung des tertiären Enaminons <u>44</u> mit p-Benzochinon (30)	57
6.1	Spektroskopische Charakterisierung des Benzofuran-Derivats <u>91</u>	58
6.1.1	Elementaranalyse und Infrarotspektroskopie	58
6.1.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	59
6.2	Diskussion des Reaktionsmechanismus	61

7	Umsetzung der Enaminone mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (<u>30a</u>) und 2-Acetyl-1,4-benzochinon (<u>30b</u>)	63
7.1	Fragestellungen zum Reaktionsverlauf	63
7.2	Synthese der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate <u>99-111</u>	66
7.3	Spektroskopische Charakterisierung der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate <u>99-111</u>	67
7.3.1	Massen- und Infrarotspektroskopie	67
7.3.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	68
7.3.2.1	Lösungsmittel: DMSO-D ₆	68
7.3.2.2	Lösungsmittel: CDCl ₃	72
7.3.2.3	Lösungsmittel: Pyridin-D ₅	73
7.3.3	UV/VIS-Spektroskopie	73
7.4	Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons (<u>30a</u>) mit den sekundären Enaminonen <u>58-69</u>	75
7.5	Spektroskopische Charakterisierung der Spirozyklen <u>113-119</u>	76
7.5.1	Massen- und Infrarotspektroskopie	76
7.5.2	¹ H-NMR- und ¹³ C-NMR-Spektroskopie	76
7.6	Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons (<u>30a</u>) mit dem primären Enaminon <u>70</u>	80
7.6.1	¹ H-NMR-spektroskopische Charakterisierung der Verbindung <u>121</u>	80
7.7	Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons (<u>30a</u>) mit dem tertiären Enaminon <u>44</u> und dem 2-Hydroxymethylen-1-indanon (<u>43</u>)	81
7.8	Spektroskopische Charakterisierung der Spirozyklen <u>123</u> und <u>124</u>	82
7.8.1	Elementaranalyse, Massen- und Infrarotspektroskopie	82
7.8.2	¹ H-NMR- und ¹³ C-NMR-Spektroskopie	83
7.9	Synthese des Benzo[b]carbazol-Derivats <u>125</u>	84
7.10	Synthese der Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylate <u>126-140</u> sowie des 1-Acetyl-Derivats <u>141</u>	85
7.11	Spektroskopische Charakterisierung der Benzo[b]carbazolchinone <u>126-141</u>	86
7.11.1	Massen- und Infrarotspektroskopie	86
7.11.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	86
7.12	Diskussion des Reaktionsmechanismus	87
7.12.1	Addition der Enaminone <u>31</u> über das β-C-Atom an die elektrophile Position 3 der Chinone <u>30a</u> und <u>30b</u>	87
7.12.2	Weiterreaktion des Imins <u>A</u>	88

7.12.3	Ionotrope Umlagerung des Carbenium-Iminium-Ions B	90
7.12.4	Reaktionsverlauf bei Verwendung des tertiären Enaminons 44	90
8	Derivatisierung der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate	92
8.1	Acetylierung der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 99, 101, 104, 126, 128 und 131	92
8.2	Massen- und infrarotspektroskopische Charakterisierung der acetylierten Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 142-147	93
8.3	Reduktion der Benzo[b]carbazole 99, 101, 104, 105, 109 sowie 126, 128, 131, 132 und 136	94
8.4	¹ H-NMR-spektroskopische Charakterisierung der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 148-152	96
8.5	Methylierung der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 126 und 128	96
8.6	Verseifung des Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylats 128	97
8.7	Aminolyse der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 126, 129, 131 und 135	98
8.8	Spektroskopische Charakterisierung der Carboxamide 161-164	99
8.8.1	Massen- und Infrarotspektroskopie	99
8.8.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	99
8.9	Versuche zur Darstellung des o-Chinons 167 aus dem einwertigen Phenol 128	100
9	Umsetzung der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate mit Bisdimethylaminomethan	105
9.1	Synthese der p-Chinonmethide 177-180	106
9.2	Spektroskopische Charakterisierung der p-Chinonmethide 177-180	107
9.2.1	Massen- und Infrarotspektroskopie	107
9.2.2	¹ H-NMR- und ¹³ C-NMR-Spektroskopie	108
9.3	Reaktivität der p-Chinonmethide 177-180	110
9.4	Umsetzung des Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylats 101 mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid	113
9.5	¹ H-NMR-spektroskopische Charakterisierung des Hydrochlorids 174aHCl	114
9.6	Chinonmethide als potentiell zytotoxisch wirksame Verbindungen	114
9.7	Versuch der Umsetzung der p-Chinonmethide 177-180 mit verschiedenen Nucleophilen	115

9.8	Umsetzung des tertiären Enaminons <u>44</u> mit N-Methyl-N-phenylhydrazin <u>35a</u> und N-Benzyl-N-phenylhydrazinhydrochlorid <u>35b</u>	116
Pharmakologischer Teil		119-150
11	Pharmakologische Untersuchungen	119
11.1	In vitro-Testung des NCI	119
11.2	Ergebnisse und Diskussion	121
11.3	Compare-Analyse	144
12	UV/VIS-spektroskopische Untersuchungen zur DNS-Interkalation	151
12.1	Ethidiumbromid-Vergleich	151
12.1.1	Herstellung der Ausgangslösungen und Versuchsdurchführung	151
12.1.2	Ergebnisse	152
12.2	Benzo[b]carbazole	153
12.2.1	Herstellung der Ausgangslösungen und Versuchsdurchführung	153
12.2.2	Ergebnisse	155
13	Zusammenfassung	159
14	Experimenteller Teil	171-341
14.1	Allgemeine Angaben	171
14.1.1	Geräte und Hilfsmittel	171
14.1.2	Abkürzungsverzeichnis	172
14.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	174
14.3	Versuchsvorschriften und Substanzcharakterisierungen	178
15	Literaturverzeichnis	342

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Die DNS als Zielmolekül in der antineoplastischen Therapie

Die DNS ist aufgrund ihrer Funktion als Träger der genetischen Information ein wichtiges Zielmolekül in der antineoplastischen Therapie, und die Interaktionen vieler Zytostatika mit der DNS spielen für deren biologische Wirkung eine bedeutende Rolle. Die DNS kann als ein makromolekularer Rezeptor für diese Arzneistoffe angesehen werden. Es gibt verschiedene Klassen von kleinen organischen Molekülen, die als Krebstherapeutika genutzt werden und ihre biologische Aktivität über eine Wechselwirkung mit der DNS entfalten. Unphysiologische Basenanaloga (Antimetabolite) wie z.B. Fluorouracil oder Mercaptopurin erzielen ihre Wirkung sowohl über eine Hemmung der DNS- und RNS-Synthese als auch als Träger falscher Informationen nach Einbau in die Nukleinsäuren. Einige, darunter die klassischen Alkylantien Cyclophosphamid und Cisplatin, aber auch Naturstoffe wie Mitomycin C (**15**), binden kovalent an die DNS und können unter bestimmten Bedingungen Vernetzungen („cross-links“) ausbilden. Andere Substanzen, zum Beispiel die Bleomycine und Duocarmycine, führen zu DNS-Strangbrüchen. Schließlich gibt es Verbindungen, die nichtkovalente, reversible Komplexe mit der DNS bilden, entweder durch sogenannte Rinnenbindung („groove-binding“), wie z.B. das Distamycin A, oder aber durch Interkalation wie Amsacrin (**4**) und die Anthracycline. Die DNS-Interkalatoren bilden dabei die wichtigste Gruppe innerhalb der Verbindungen, die reversibel mit der DNS-Doppelhelix interagieren (Wang, 1992; Yang et al., 1999).

1.2 Das Interkalationsmodell

Anfang der 60er Jahre entwickelte Lerman aus hydrodynamischen und kristallographischen Studien mit Aminoacridinen ein erstes Modell, das die Wechselwirkung mit der DNS veranschaulichte (Lerman, 1961; 1963). Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch Sobell und Mitarbeiter, denen es gelang, Kokristallisate verschiedener Aminoacridine und des gegen Trypanosomen wirksamen Phenanthridin-Derivats Ethidiumbromid (**1**) mit RNS- und DNS-Dinukleotiden herzustellen (Sobell et al., 1971; 1972; Tsai et al., 1977; Jain & Sobell, 1984). Durch diese Arbeiten war es zum ersten Mal möglich, die Interkalation auf molekularer Ebene zu verfolgen (s. Abb. 1).

DNS-komplexierende Interkalatoren interagieren mit der DNS-Doppelhelix in einer Konformation, die der B-Form ähnlich ist, was durch das Vorhandensein von großen und kleinen Rinnen bestätigt wird (Baguley, 1991). Sie lagern sich mit ihrem planaren aromatischen Molekülteil (Chromophor) zwischen zwei gestapelte Basenpaare.

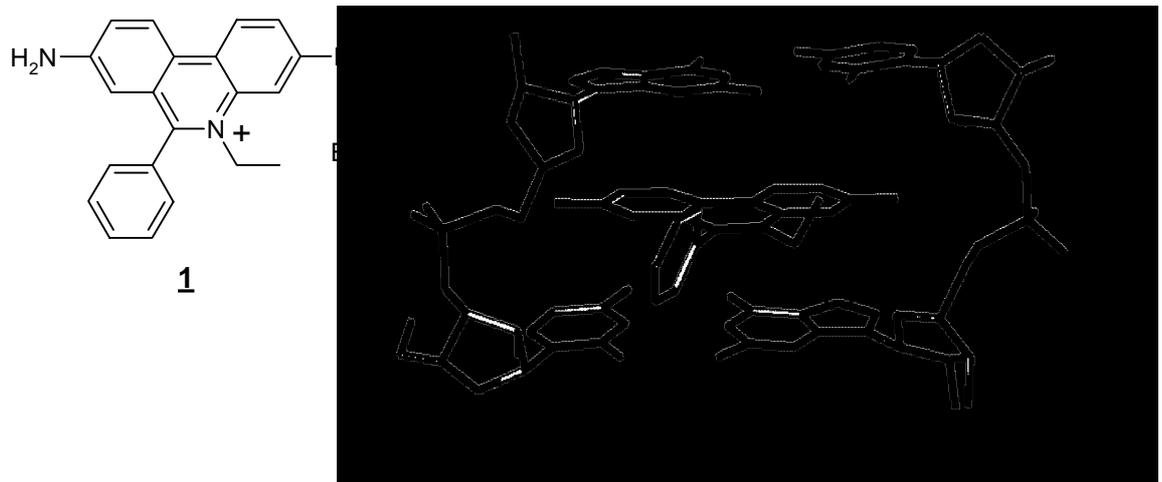


Abb. 1: Ethidiumbromid/ rCG-Interkalationskomplex
Cambridge-Datenbank-Eintrag: CIGYEW (Jain & Sobell, 1984)

Die Primär- und Sekundärstruktur der DNS bleiben dabei unverändert. Als Resultat der Interkalation kommt es zu einer Verlängerung der Tertiärstruktur (Helix). Der Abstand zweier Basenpaare vergrößert sich von ca. 3,4 Å auf ca. 6,8 Å (Kavität der Basenstapelung). Ermöglicht wird dies durch Modifikationen der Torsionswinkel des Zucker-Phosphat-Rückgrats und der Konformationen der Zucker (Saenger, 1983; Neidle, 1992; Rehn & Pindur, 1996). Die Helix wird dabei im Vergleich zur ursprünglichen Form teilweise aufgewunden (Neidle & Abraham, 1984). Allerdings variieren die Beträge der Helixverlängerung und der Aufwindung je nach Interkalator und DNS-Sequenz stark (Waring, 1981). Der aromatische Chromophor ist parallel zu den benachbarten Basenpaaren angeordnet, d.h. senkrecht zur Helixachse. Die typischen Watson-Crick-Wasserstoffbrückenbindungen innerhalb der einzelnen Basenpaare bleiben jedoch erhalten. Durch diese konformativen Veränderungen wird die Interkalation eines weiteren Liganden in die direkt folgende Kavität unterdrückt (nearest neighbour exclusion model) (Schellmann & Reese, 1995). Dieser Bindungsmodus wurde im Laufe der Zeit für eine Vielzahl polyzyklischer aromatischer Systeme bewiesen (Graves & Velea, 2000).

Die Interkalation eines Moleküls ist ein energetisch begünstigter Prozess. Die van der Waals-Kräfte (Dispersions-/London-Kräfte), die das interkalierte Molekül an die Basenpaare binden, sind stärker als jene, die zwischen gestapelten Basenpaaren gefunden werden. Ein Großteil der Bindungsenergie ist auch ein Resultat der Verdrängung des Interkalators aus dem wässrigen Medium und somit ein hydrophober Effekt. Zusätzlich den DNS-Ligand-Komplex stabilisierende Kräfte sind vor allem elektrostatischer Natur. Ferner sind Charge-Transfer-Wechselwirkungen und - bei geeigneten Substituenten des Interkalators - Wasserstoffbrückenbindungen zu nennen (Silverman, 1992; Pindur et al., 1992).

1.3 DNS-Interkalatoren

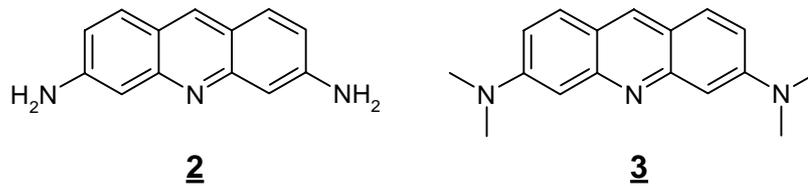
Die strukturellen Voraussetzungen, die ein Molekül erfüllen muss, um interkalationsfähig zu sein, wurden aus physikalischen Studien, insbesondere aus Röntgenstrukturanalysen und 2D- bzw. 3D-NMR-Techniken gewonnen. Somit sollte ein optimaler Interkalator folgende Eigenschaften besitzen (Miller et al., 1980; Pindur et al., 1992):

Das Molekül sollte planar sein und eine Mindestfläche von 28 \AA^2 aufweisen. Dies entspricht ungefähr einem Drei- bis Vierringsystem. Das sterische Einpassen zwischen zwei gestapelte Basenpaare muss ohne Sprengung der Wasserstoffbrücken der Basenpaare erfolgen. Bei entsprechender Basizität liegt der Chromophor im physiologischen Milieu protoniert vor, was für die Ausbildung von Charge-Transfer-Wechselwirkungen mit den donierenden Purinbasen günstig sein kann. Außerdem sollten Substituenten am Chromophor neutral oder positiv, keinesfalls jedoch negativ geladen sein. Sie sollten zudem eine gewisse Flexibilität aufweisen und sich somit konformativ der DNS-Oberfläche anpassen können. Günstig sind auch funktionelle Gruppen, die als Donatoren Wasserstoffbrücken mit freien Elektronenpaaren des Zucker-Phosphat-Rückgrates ausbilden können oder durch kovalente Bindungen den Interkalationskomplex weiter stabilisieren.

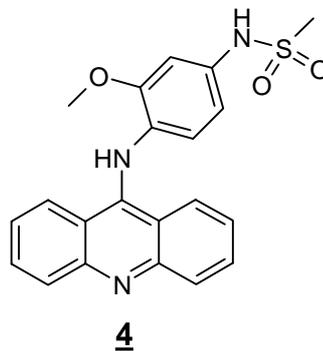
1.3.1 Ausgewählte Beispiele für DNS-Interkalatoren

1.3.1.1 Acridin-Derivate

Als klassische Interkalatoren gelten neben dem Ethidiumbromid (**1**) die Acridin-Derivate Proflavin (**2**) und Acridinorange (**3**). Zahlreiche Kokristallisate von Proflavin- und Acridinorange-Interkalationskomplexen mit verschiedenen DNS- und RNS-Dinukleotiden sind veröffentlicht worden (u.a. Reddy et al., 1979; Aggarwal et al., 1984).



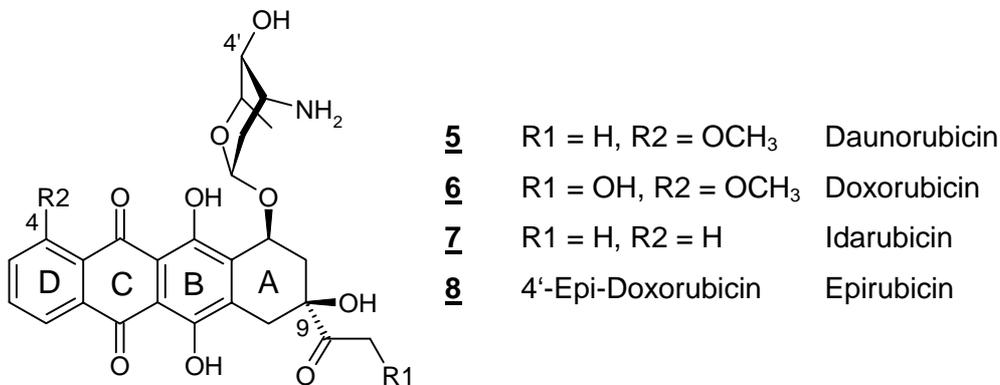
Die 9-Anilino-Verbindung Amsacrin (**4**) (Amsidyl[®]) findet als einziges Derivat aus der Reihe der Acridine in der Klinik Anwendung bei akuten Leukämien (Arlin, 1989).



1.3.1.2 Anthracycline

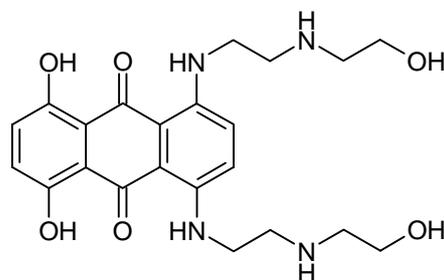
Charakteristisch für die Struktur der Anthracycline ist das vom Naphthacen abgeleitete Ringsystem sowie der am gesättigten Ring A α -glykosidisch verknüpfte Aminozucker. Außerdem liegt eine Anthrachinongrundstruktur vor (Ringe B, C und D). In der klinischen Anwendung gehören die Anthracycline zu den wichtigsten Zytostatika. Während Daunorubicin (**5**) (u.a. Daunoblastin[®]) ein eher geringes Wirkungsspektrum aufweist und vorwiegend bei akuten Leukämien Anwendung findet, wird Doxorubicin (**6**) (u.a. Adriblastin[®]) - trotz der strukturellen Ähnlichkeit mit Daunorubicin - bei einer Vielzahl solider Tumoren als Mittel der ersten Wahl eingesetzt (Hortobagyi, 1997).

Idarubicin (**7**) (Zavedos[®]), das 4-Desmethoxy-Daunorubicin, und Epirubicin (**8**) (Farmorubicin[®]), das 4'-Epi-Doxorubicin, sind ebenfalls in Deutschland als Arzneimittel zugelassen und besitzen den Muttersubstanzen ähnliche Wirkungsspektren.



Zahlreiche Röntgenkristallstrukturen von Anthracyclinen mit Oligonukleotiden sind bisher veröffentlicht worden (u.a. Quigley et al., 1980; Wang et al., 1987; Moore et al., 1989; Nunn et al., 1991; Gao & Wang, 1991). Auch hier liegt die Ebene des Chromophors parallel zu den benachbarten Basenpaaren, seine Längsachse ist jedoch im Vergleich zu den meisten anderen Interkalatoren (z.B. Ethidiumbromid (**1**), s. Abb. 1) um nahezu 90° verdreht. Der Aminozucker ist in der kleinen Rinne positioniert. Wasserstoffbrücken der Hydroxylgruppe und der Ketofunktion am Ring A zu benachbarten Basen tragen zur Stabilität des Komplexes bei. Diese Wasserstoffbrücken scheinen für die biologische Aktivität wichtig zu sein, denn Derivate ohne die 9-Hydroxyl-Gruppe sind unwirksam (Wang, 1992).

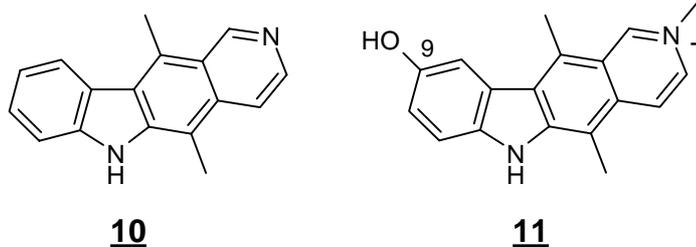
Mitoxantron (**9**) (u.a. Novantron[®]), das mit den Anthracyclinen die Anthrachinonstruktur gemeinsam hat, wird hauptsächlich bei verschiedenen Formen der Leukämie und beim Mammakarzinom verwendet.

**9**

Hochfeld-NMR-Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass der Chromophor des Mitoxantrons (**9**) im Komplex mit der DNS ähnlich wie bei den Anthracyclinen positioniert ist und die beiden geladenen Seitenketten die große Rinne besetzen (Lown et al., 1985).

1.3.1.3 Ellipticin-Derivate

Pharmakologisch interessante Strukturen stellen die Ellipticin-Alkaloide dar. Während das Pyridocarbazol Ellipticin (**10**) selbst ein nur schwacher DNS-Komplexierer ist, verstärken eine 9-Hydroxyl-Gruppe sowie eine Quarternisierung des Pyridinstickstoffs sowohl die DNS-Bindung als auch die in-vitro-Aktivität (Auclair, 1987; Schwaller et al., 1989). Dies führte zur Entwicklung des Elliptiniums (**11**) (als Acetat: Celiptium[®]), das in verschiedenen klinischen Prüfungen zur Anwendung u.a. bei Mammakarzinomen getestet wurde (u.a. Rouesse et al., 1985).



Die DNS-Interkalation ist durch den völlig koplanaren, viergliedrigen Heterocyclus determiniert. Ein röntgenkristallographischer Beweis gelang Jain, Bhandary und Sobell (Jain et al., 1979).

1.4 Wirkungsmechanismen der DNS-Interkalatoren

Nur eine kleine Anzahl der bisher bekannten DNS-Interkalatoren zeigt eine Antitumoraktivität und ein noch geringerer Teil dieser Verbindungen befindet sich derzeit in der klinischen Anwendung (Baguley, 1991). Somit stellt sich die Frage, welche Eigenschaften und Folgeaktionen für einen zytostatischen Effekt notwendig sind. Die Interkalation in die DNS wird als eine notwendige Voraussetzung für eine Antitumorwirkung dieser Substanzen angesehen. So sind zum Beispiel Ellipticin-Derivate, die keine DNS-Interkalatoren darstellen, unwirksam in Zytotoxizitätstests (Le Pecq et al., 1974). Ähnliche Ergebnisse lieferten Studien mit einer Vielzahl von Anthracyclin-Analoga (Bodley et al., 1989; D'Arpa & Liu, 1989; Zunino & Capranico, 1990). Dennoch scheint es so zu sein, dass die Komplexbildung mit der DNS keine hinreichende Bedingung für eine zytostatische Aktivität repräsentiert, sondern lediglich

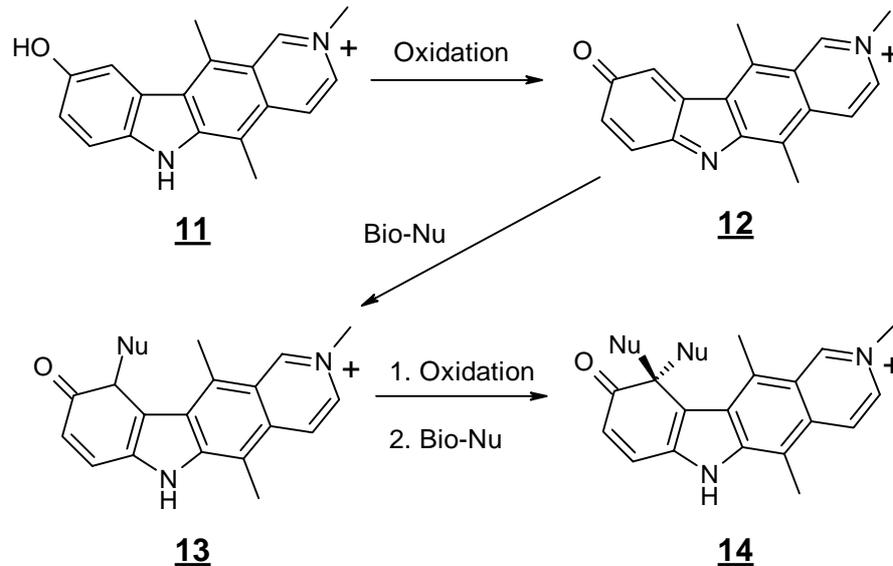
den ersten Schritt einer Kaskade biochemischer Reaktionen darstellt, die letztendlich für den Zelltod verantwortlich sind. So sind zahlreiche DNS-interkalationsfähige Ellipticin-Analoga und auch das Anthracyclin-Aglykon selbst - obwohl interkalierend - vollkommen unwirksam.

Für viele der zytostatisch wirksamen DNS-Interkalatoren (z.B. Amsacrin (**4**), die Anthracycline, Mitoxantron (**9**) und die Ellipticine) wird heutzutage eine Hemmung der Topoisomerase II nach Interkalation in die DNS als der Hauptwirkmechanismus angesehen (Pommier et al., 1985; Auclair, 1987; Hortobagyi, 1997; Gatto et al., 1999). Sie stabilisieren ein kovalentes Enzym-DNS-Intermediat, indem sie einen ternären DNS-Arzneistoff-Enzym-Komplex bilden und so den Wiederverschluss der DNS verhindern. Es resultieren vermehrte DNS-Einzel- und Doppelstrangbrüche. Die Konsequenz hieraus ist Apoptose, d.h. der programmierte Zelltod.

1.5 Chinone als Zytostatika

Ein charakteristisches Merkmal der Chinone ist die Leichtigkeit ihrer Reduktion. Die Toxizität der Chinone wird auf einen Redoxzyklus zurückgeführt, in dem die Chinone durch zelluläre Ein-Elektron-Reduktasen (z.B. NADPH-Cytochrom-P-450-Reduktase und NADH-Cytochrom-b₅-Reduktase) zu Semichinonradikalen reduziert werden. Diese können wiederum molekularen Sauerstoff - unter Rückbildung der chinoiden Struktur - zu reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) wie den Superoxidradikalanionen (O₂^{•-}) reduzieren. Letztere bilden unter dem Einfluss von Wasserstoffperoxid äußerst toxische Hydroxylradikale (HO[•]) (O'Brien, 1991; Mueller et al., 2000). Es kann zu Folgereaktionen wie der Alkylierung essentieller Thiol- oder Aminogruppen von Proteinen oder zur Lipidperoxidation kommen. Die Anthracycline und auch Mitoxantron (**9**) enthalten eine Chinonpartialstruktur, die zur Wirkung dieser Substanzen über den oben dargestellten Weg beitragen kann. Obwohl jedoch der Redoxzyklus der Chinone zur ROS-Bildung führt, sollten zelluläre „Abwehr“-Enzyme wie die Superoxiddismutase, die Katalase oder die Glutathionperoxidase für eine limitierte Bildung der ROS bzw. deren Entgiftung sorgen. Anders sieht es jedoch in den Myozyten des Herzens aus: Wegen ihres Mangels an Superoxiddismutase und Katalase sind diese besonders anfällig gegenüber „oxidativem Stress“ (O'Brien, 1991). Daher wird die dosislimitierende Kardiotoxizität der Anthracycline auch der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zugeschrieben, während die Antitumorwirkung hauptsächlich auf die Topoisomerase II-Hemmung nach DNS-Interkalation zurückgeführt wird (Doroshov, 1995; Hortobagyi, 1997).

Bei den Ellipticinen trägt ein durch metabolische Oxidation gebildetes Chinonimin zur zytotoxischen Wirkung bei. So lassen sich aus in-vitro- und in-vivo-Experimenten alkylierende Eigenschaften der Ellipticin-Derivate ableiten (Kansal et al., 1985; Pratiel et al., 1986; Meunier et al., 1988): Ellipticine werden metabolisch zu Chinonimin-Derivaten **12** bioaktiviert, welche als Elektrophile (Michael-Akzeptoren) regioselektiv mit mehreren Bionukleophilen (Bio-Nu), wie z.B. Nukleosiden, zu **13** und **14** reagieren (s. Schema 1).

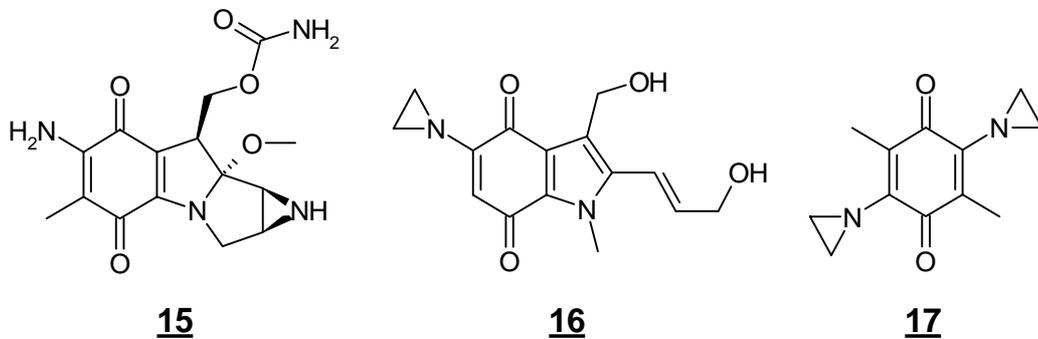


Schema 1: Metabolische Aktivierung und anschließende Alkylierung am Beispiel des Elliptiniums (**11**) (nach Pindur, 1987)

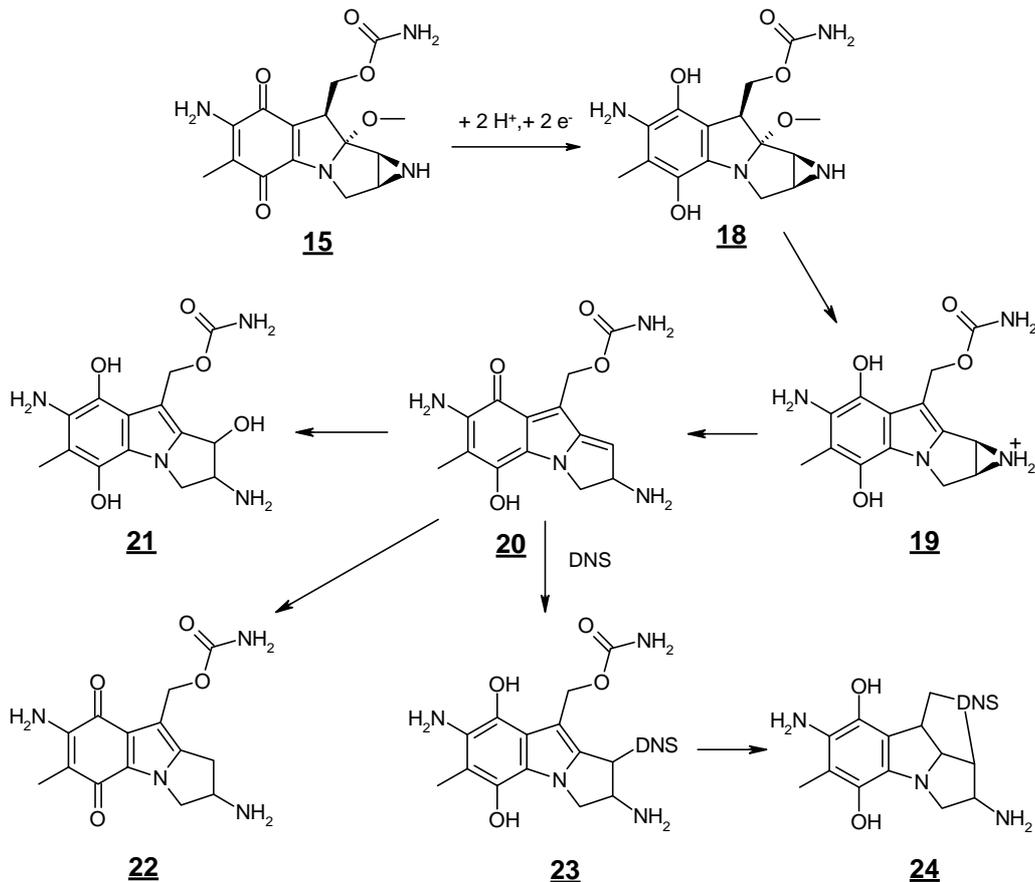
Ellipticine, die in 9-Position keine Hydroxyl-Gruppe tragen, zeigen nach enzymatischer Hydroxylierung ein analoges Reaktionsverhalten.

Eine andere Gruppe von Zytostatika mit Chinonpartialstruktur stellen die „bioreduktiven Alkylantien“ dar (Hargreaves et al., 2000; Beall & Winski, 2000). Diese Verbindungen werden über eine Reduktion der Chinonstruktur zur aktiven Wirkform biotransformiert. Ein Enzym, das diese Reduktion katalysiert, ist die vorwiegend im Zytosol lokalisierte NAD(P)H:Chinon-Oxidoreduktase (DT-Diaphorase). Sie hat ein breites Spektrum von Substraten, darunter u.a. p-Chinone, o-Chinone und Chinonimine (Ernster, 1967) und stellt eine Zwei-Elektronen-Reduktase dar. Da ihre Konzentration vor allem in Tumoren der Lunge, des Kolons und der Brust erhöht ist (Ross et al., 1996; Ross, 1997), sollten Substanzen, die durch dieses Enzym bioaktiviert werden, eine gewisse Selektivität in der Wirkung auf Tumorzellen zeigen. Trotz aufwändiger Forschungen auf diesem Gebiet ist Mitomycin C (**15**) (u.a. Mito-medac®) - der Prototyp der „bioreduktiven Alky-

lantien“ - die einzige dieser Verbindungen, die bisher in der Klinik bei verschiedenen soliden Tumoren in der Kombinationstherapie Anwendung findet. Die Zytotoxizität des Mitomycin C korreliert in verschiedenen Zelllinien mit der intrazellulären Konzentration der DT-Diaphorase (Ross et al., 1993; Fitzsimmons et al., 1996). Das synthetische Indolchinon E09 (**16**), ein gutes Substrat für die DT-Diaphorase (Beall et al., 1995), durchläuft derzeit Phase II-Studien und ist wegen seiner kurzen Halbwertszeit und der geringen Gewebepenetration für eine intravasale Applikation bei Tumoren der Blase vorgesehen (Phillips et al., 1999). Auch das Bis-Aziridinylchinon MeDZQ (**17**) stellt ein hervorragendes Substrat für die DT-Diaphorase dar und erwies sich besonders wirksam an DT-Diaphorase-reichen HT-29-Kolonkarzinomzellen (Gibson et al., 1992; Beall et al., 1995).



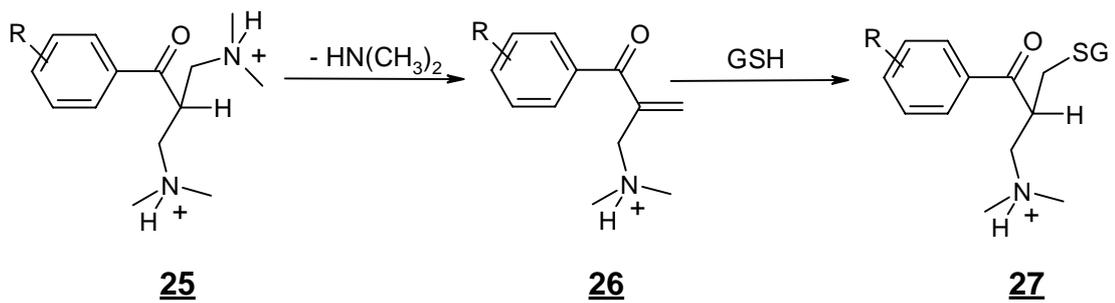
Die Bioaktivierung des Mitomycin C (**15**) ist Gegenstand zahlreicher Publikationen (u.a. Peterson & Fisher, 1986; Mayalarp et al., 1996; Beall et al., 1998; Xing et al., 2000). Einigkeit herrscht darüber, dass sowohl die Chinonstruktur als auch der Aziridinring und die Carbamatseitenkette essentielle Voraussetzungen für eine Umwandlung in die Wirkform darstellen. Ein heute anerkannter Mechanismus ist in Schema 2 dargestellt: Mitomycin C (**15**) wird mittels der DT-Diaphorase zum Hydrochinon **18** reduziert. Dieses bildet nach Abspaltung von Methanol die reaktiven Intermediate **19** und **20**. Das elektrophile Chinonmethid **20** reagiert mit der DNS zum DNS-Addukt **23**. Man findet hauptsächlich DNS-Addukte an der N-2-Position eines Guanins in der kleinen Rinne. In Abwesenheit von DNS werden vorwiegend die Produkte **21** und **22** gebildet. Das monoalkylierte DNS-Addukt **23** kann unter Abspaltung der Carbamatseitenkette einen „cross-link“ mit der DNS ausbilden **24**. Auch die zweite Alkylierungsstelle an der DNS ist dabei vornehmlich das N-2 einer Guaninbase.



Schema 2: Postulierter Aktivierungs- und Wirkmechanismus von Mitomycin C (**15**)
(nach Cummings et al., 1995)

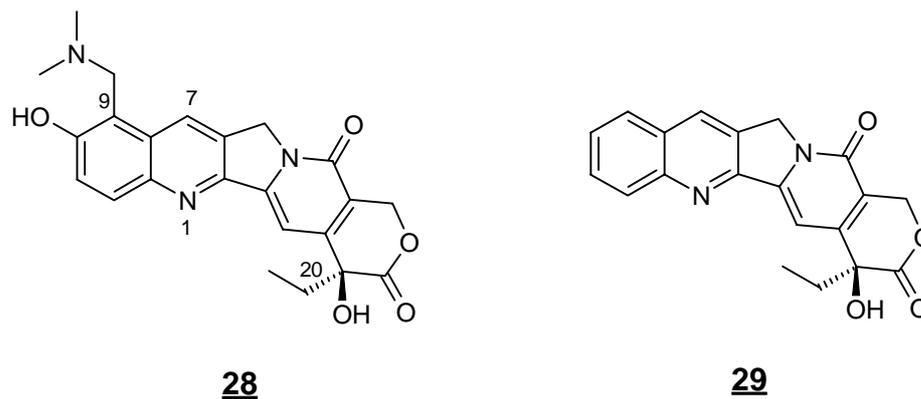
1.6 Mannich-Basen als Zytostatika

Zytotoxische Effekte sind in der Literatur für viele Mannich-Basen beschrieben (Dimmock & Kumar, 1997; Gul et al., 2000). Die der Zytotoxizität zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher noch nicht geklärt. Ein Modell hierfür geht von einer Alkylierung physiologischer Thiole aus. Gul und Mitarbeiter beobachteten bei aus Acetophenonen abgeleiteten, zytotoxischen Mannich-Basen eine dosisabhängige Verringerung des Glutathionspiegels in Jurkat-Zellen (Gul et al., 2001). Die eigentlich alkylierende Wirkform soll dabei jedoch nicht die Mannich-Base selbst sondern ein nach Desaminierung gebildetes Elektrophil sein (Dimmock et al., 1998) (s. Schema 3): Die von Dimmock und Mitarbeitern synthetisierten Bis-Mannich-Basen **25** desaminieren unter physiologischen Bedingungen unter Bildung der elektrophilen α,β -ungesättigten Ketone **26**. Diese sollen mit Glutathion (GSH) das Addukt **27** bilden.



Schema 3: Möglicher Wirkmechanismus bestimmter Mannich-Basen
(nach Dimmock et al., 1997; 1998)

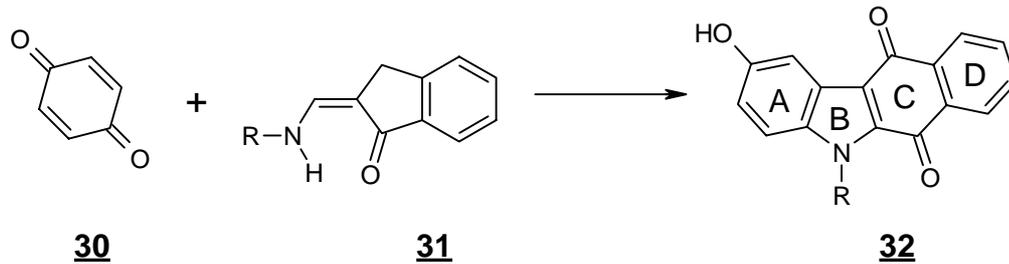
Eine interessante phenolische Mannich-Base ist das Topotecan (**28**) (Hycamtin[®]), eine zur Behandlung des metastasierenden Kolonkarzinoms zugelassene, synthetische Weiterentwicklung des Alkaloids Camptothecin (**29**). Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der Topoisomerase I (Hsiang et al., 1985).



Nachdem die Kristallstrukturen der Topoisomerase I in kovalenten und nichtkovalenten Komplexen mit der DNS veröffentlicht wurden (Redinbo et al., 1998), sind verschiedene Bindungsmodi der Camptothecine mit dem Enzym-DNS-Komplex postuliert worden (Gatto et al., 1999). Essentiell für die Aktivität sind demnach der Lactonring und die (S)-Konfiguration am C-20. Zusätzlich muss der linke Teil des Moleküls planar sein. Die Positionen 7 und 9 am Chromophor können verschieden substituiert sein. Die Dimethylaminomethyl-Gruppe an C-9 des Topotecans ist nicht notwendig, verstärkt aber die Aktivität im Vergleich zum Camptothecin und führt zusätzlich zu einer verbesserten Löslichkeit. Eine Alkylierung physiologischer Nucleophile nach Desaminierung wird beim Topotecan (**28**) nicht beobachtet.

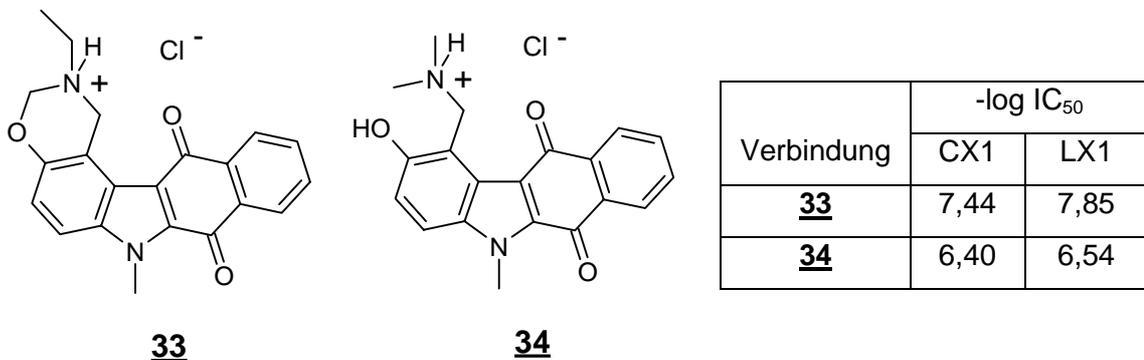
1.7 Benzo[b]carbazole als Zytostatika

Einen interessanten Ansatzpunkt zur Darstellung neuer DNS-Interkalatoren lieferte die Arbeit von Pitzler (Pitzler, 1991). Sie setzte in einer modifizierten Nenitzescu-Reaktion (Nenitzescu, 1929; Kuckländer & Töberich, 1981¹; 1981²) p-Benzochinon (**30**) mit Aminomethylenindanonon **31** um und erhielt linear kondensierte Benzo[b]carbazolchinone **32** (s. Schema 4).



Schema 4: Benzo[b]carbazol-Synthese nach Pitzler

Die pharmakologische Untersuchung an humanen Kolon- und Lungenkarzinom-Zelllinien (CX1 und LX1) in einem Zytotoxizitätstest (Flick & Gifford, 1984) zeigte besonders für die zwei Mannich-Basen **33** und **34** eine signifikante Hemmung des Zellwachstums (Kuckländer et al., 1994).



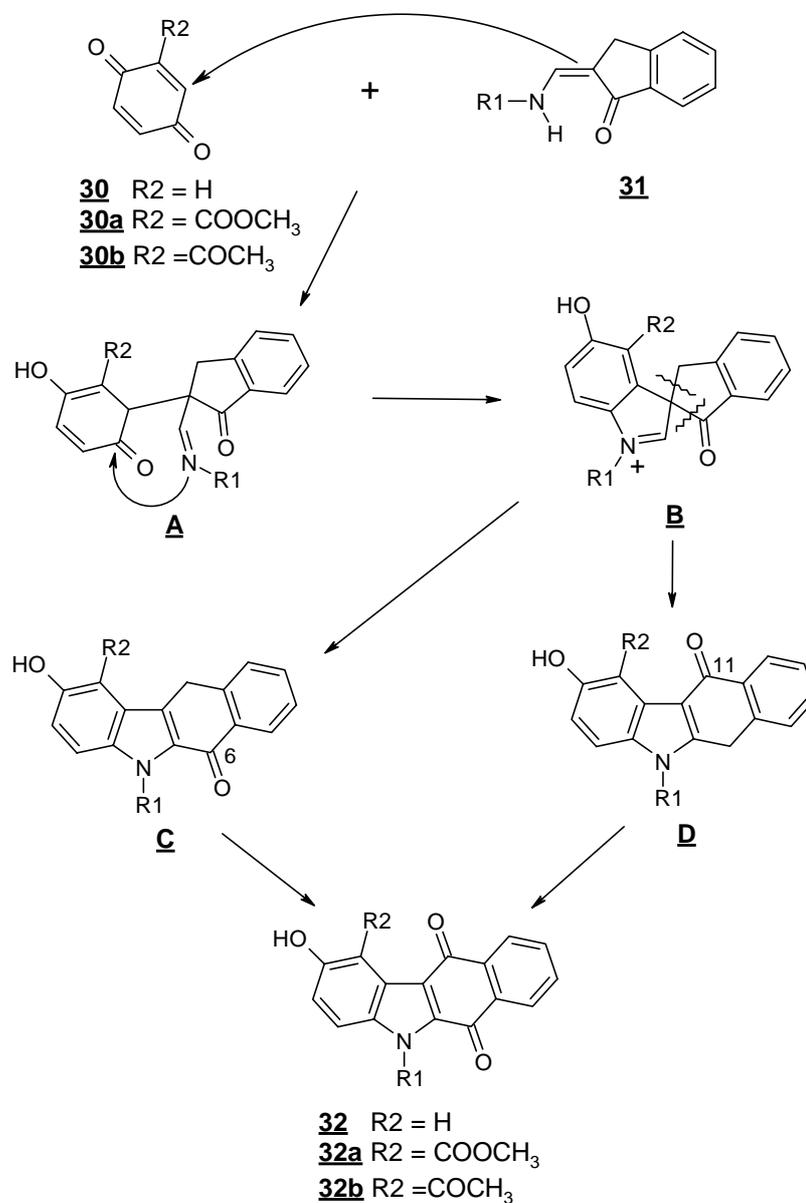
Kreul stellte Benzo[b]carbazolchinone des Typs **32** dar, die an Ring D ein- oder zweifach methoxyliert waren (Kreul, 1997). Diese modifizierten Substanzen erreichten aber im entsprechenden in-vitro-Test nicht die Aktivitäten der von Pitzler synthetisierten Verbindungen.

1.8 Problemstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen nun neue potentielle DNS-Interkalatoren über die modifizierte Nenitzescu-Reaktion dargestellt werden, die als Chromophor das Benzo[b]carbazol-Ringsystem **32** enthalten.

1.8.1 Fragen zum Reaktionsmechanismus

Zum Reaktionsverlauf bei der Darstellung der Benzo[b]carbazolchinone **32** gibt es verschiedene Möglichkeiten (s. Schema 5).



Schema 5: Möglichkeiten des Reaktionsverlaufs bei der Bildung der Benzo[b]carbazolchinone **32**

Bislang wird bei der Verwendung des p-Benzochinons (**30**) als Chinonkomponente eine nukleophile Addition des β -Kohlenstoffatoms der Enaminone **31** an die aktivierte Doppelbindung des Chinons als erster Reaktionsschritt angenommen. Es bildet sich das Imin **A**, das in einem zweiten intramolekularen Additionsschritt zum spirozyklischen Carbenium-Iminium-Ion **B** reagiert. Anschließend wird über eine ionotrope Umlagerung (Wanderung der Carbonyl-Gruppe am Spirokohlenstoff) das nicht oxidierte Benzo[b]carbazol-Ringsystem **C** mit der Ketofunktion in 6-Position gebildet. Genauso ist es aber denkbar, dass nach Wanderung der Methylengruppe am Spirokohlenstoff die positionsisomere Verbindung **D** mit der Ketofunktion in 11-Position gebildet wird. Da im Rahmen dieser Arbeit zum ersten Mal auch andere, monosubstituierte Chinonkomponenten bei dieser Reaktion eingesetzt werden sollen (2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**) und 2-Acetyl-1,4-Benzochinon (**30b**)), die zusätzlich über exozyklische Carbonylgruppen verfügen, stellt sich zum einen die Frage, ob hierbei ebenfalls der Stickstoff des Imins **A** regioselektiv am endozyklischen Carbonylkohlenstoff angreift oder ob ein Angriff des Iminstickstoffs auch am exozyklischen Carbonylkohlenstoff möglich ist. Dies würde letztendlich nicht zu den gewünschten Benzo[b]carbazolen führen. Sollte es nach wie vor zu einem regioselektiven Angriff an den endozyklischen Carbonylkohlenstoff kommen, so ist weiterhin zu klären, ob die Umlagerung zum Benzo[b]carbazol-Heterozyklus wie beim p-Benzochinon (**30**) zu den 6-Keto-Verbindungen **C** führt oder aber ob die 11-Keto-Verbindungen **D** entstehen. Ebenso sollte der Einfluss der Stickstoffsubstitution (R1) der Enaminone **31** auf den Reaktionsverlauf näher untersucht werden.

1.8.2 Zielsubstanzen

Der Benzo[b]carbazol-Chromophor liefert aufgrund seiner Größe und Planarität die Voraussetzungen für eine Interkalation in die DNS (s. 1.3). Interessant erscheint hierbei die Frage nach den Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Variation des Substitutionsmusters. Da die von Kreul synthetisierten Verbindungen mit Modifikationen an Ring D im Zytotoxizitätstest generell eine geringere Wirkung als die von Pitzler dargestellten Substanzen zeigten (s. 1.7), sollen Veränderungen vornehmlich an den Ringen A, B und C vorgenommen werden (s. Abb. 2).

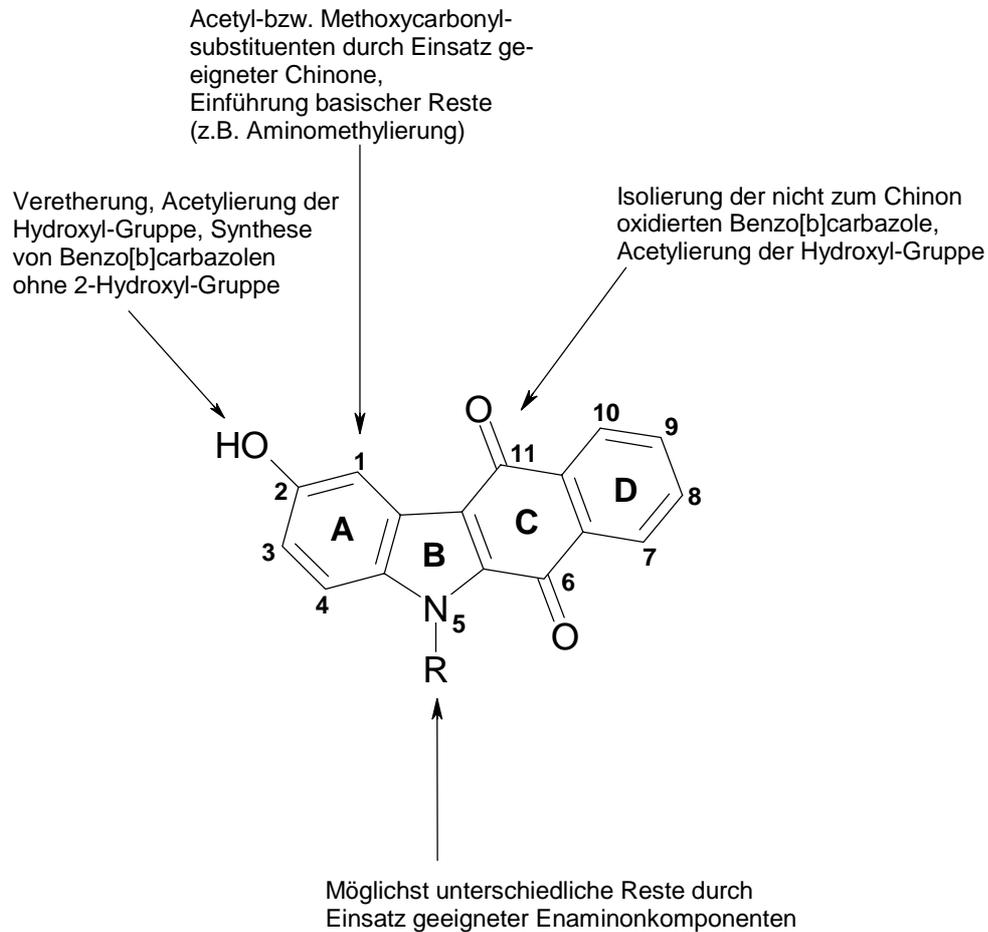


Abb. 2: Übersicht der beabsichtigten Variationen am Benzo[b]carbazol-Chromophor

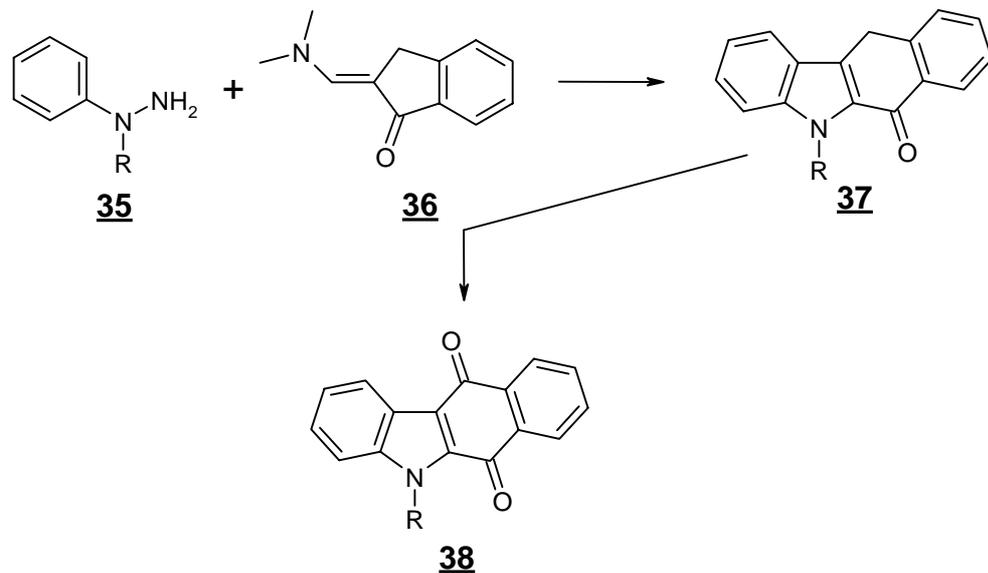
Da für viele DNS-Interkalatoren eine flexible Seitenkette am Chromophor (s. z.B. Amsacrin (4), Mitoxantron (9)) eine essentielle Voraussetzung für deren Wirksamkeit darstellt, soll vor allem der Einfluss des Substituenten am Stickstoff in Position 5 des Benzo[b]carbazols auf die Interkalationsfähigkeit und das zytotoxische Potential dieser Substanzklasse durch möglichst unterschiedliche Reste in dieser Stellung näher untersucht werden. Der entsprechende Substituent R soll schon auf der Stufe der Aminomethylenindanone am Enaminon-Stickstoff eingefügt werden.

Für die Wirksamkeit der Anthracycline (5-8) und des Mitoxantrons (9) stellt die p-Chinonstruktur eine notwendige Voraussetzung dar. Um den Einfluss dieses Strukturelements auf die Zytotoxizität der Benzo[b]carbazole zu untersuchen, sollen zusätzlich die bei der modifizierten Nenitzescu-Reaktion entstehenden Primärprodukte C bzw. D isoliert und deren Wirksamkeiten mit den p-chinoiden Verbindungen verglichen werden. Eine Acetylierung der Hydroxyl-Gruppe bietet eine weitere Möglichkeit zur Variation an Ring C.

Durch die Verwendung unterschiedlicher Chinone als Edukte in der Nenitzescu-Reaktion ist die 1-Position an Ring A für zahlreiche Variationen offen. Neben an dieser Stelle unsubstituierten Verbindungen (p-Benzochinon (**30**) als Chinonkomponente) sollen Substanzen dargestellt werden, die einen 1-Methoxycarbonyl- bzw. 1-Acetyl-Substituenten tragen (2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**) bzw. 2-Acetyl-1,4-benzochinon (**30b**) als Chinonkomponente). Da vor allem basische Seitenketten am Chromophor sowohl zur Stabilisierung eines möglichen Interkalationskomplexes als auch zur Erhöhung der Wirksamkeit beitragen können, sollen aus den an der 1-Position unsubstituierten Benzo[b]carbazolchinonen **32** ($R_2 = H$) die der Pitzlerschen Substanz **34** entsprechenden Mannich-Basen synthetisiert werden. Außerdem bietet besonders der Methoxycarbonyl-Substituent die Möglichkeit z.B. über eine Aminolysereaktion mit Diaminoalkanen nachträglich auch längerkettige basische Reste an dieser Stelle einzufügen.

Die 2-Hydroxyl-Gruppe an Ring A stellt möglicherweise wegen ihrer Fähigkeit als Donator für eine Wasserstoffbrücke zum Zucker-Phosphat-Rückgrat der DNS zu dienen ein wichtiges Strukturelement dar. Durch die Darstellung von veretherten bzw. acetylierten Substanzen und den Vergleich der Wirksamkeiten mit diesen Verbindungen soll dies näher untersucht werden.

Außerdem erscheint in diesem Zusammenhang die Synthese von Benzo[b]carbazolen ohne Substituenten in 2-Position sinnvoll. Da die Produkte bei einem „normalen“ Verlauf der Nenitzescu-Reaktion aber immer eine 2-Hydroxyl-Gruppe besitzen, sollen die unsubstituierten Verbindungen **38** über einen alternativen Syntheseweg dargestellt werden. Hier bietet sich die schon von Kreul (Kreul, 1997) für die Darstellung von an Ring D methoxylierten Benzo[b]carbazolchinonen etablierte Fischer-Indol-Synthese (Fischer & Jordan, 1883) über eine Kondensation von Phenylhydrazinen **35** mit tertiären Aminomethylenindanonen **36** an (s. Schema 6).



Schema 6: Darstellung von Benzo[b]carbazolchinonen **38** über eine modifizierte Fischer-Indol-Synthese

1.8.3 Biologische Testung der Substanzen

Die Antitumorwirkung der synthetisierten Benzo[b]carbazole soll mittels eines in vitro-Testsystems des NCI (National Cancer Institute, USA) an 60 humanen Krebszelllinien untersucht werden (Monks et al., 1991). Durch den Vergleich der Ergebnisse sollen wertvolle qualitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen für diese Substanzklasse und ihre Eignung als Krebstherapeutika gewonnen werden. Hierdurch könnte ein Beitrag zur Klärung der Frage nach den strukturellen Erfordernissen der Substituenten am Chromophor geleistet werden. Insbesondere soll geklärt werden, welche Substituenten am Ringsystem zu einer Verstärkung und welche zu einer Abschwächung des zytotoxischen Potentials führen.

Ein großes Problem bei den derzeit in der Klinik eingesetzten Zytostatika ergibt sich aus deren geringer Selektivität in der Wirkung auf Tumorzellen und nicht entartete Zellen. Aus den Resultaten des Zytotoxizitätstests könnten möglicherweise Substituenten identifiziert werden, die zu einer selektiveren Wirksamkeit führen.

Im Falle eines besonders stark ausgeprägten zytotoxischen Effektes oder einer beobachteten Selektivität in der Wirkung auf bestimmte Krebszelllinien im in vitro-Test, sollen die entsprechenden Verbindungen in einem ersten in vivo-Test des NCI (Hollow Fiber Assay) untersucht werden (Hollingshead et al., 1995).

1.8.4 Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus

Mehr als zehn Jahre testet das NCI nun schon Substanzen mittels des 60-Zellinientests auf ihr zytostatisches und zytotoxisches Potential. Die Arbeiten von Ken Paull haben gezeigt, dass Verbindungen mit ähnlichen Mechanismen der Wachstumshemmung auch ähnliche Aktivitätsmuster im in vitro-Test des NCI zeigen (Paull et al., 1989). Diese Entdeckung führte zur Entwicklung des über das Internet frei verfügbaren Computerprogramms Compare (<http://dtp.nci.nih.gov/>), das Ähnlichkeiten im Testprofil erkennen kann. Diese Software wird erfolgreich dazu verwendet, Wirkungsmechanismen neuer Substanzen vorherzusagen (u.a. Boyd & Paull, 1995; Weinstein et al., 1997). Mit Hilfe dieses Computerprogramms könnten nun möglicherweise über Ähnlichkeiten im Testprofil der dargestellten Verbindungen mit denen etablierter Zytostatika, bei denen die Mechanismen der zytostatischen Aktivität größtenteils aufgeklärt sind, erste Hinweise auf einen Wirkungsmechanismus gewonnen werden.

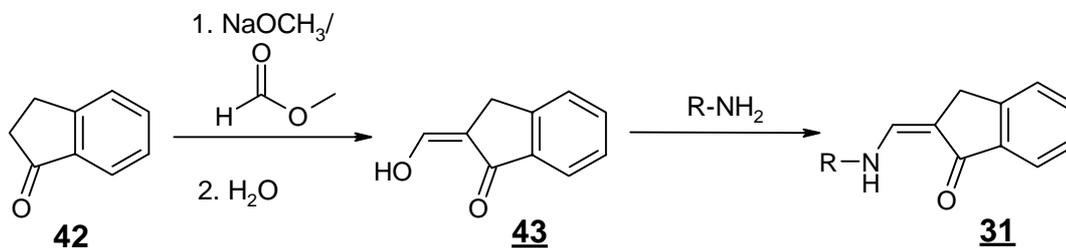
1.8.5 UV/VIS-spektroskopische Untersuchungen zur DNS-Interkalation

Klassische Interkalatoren, wie z.B. das Ethidiumbromid (**1**), zeigen mit DNS typische absorptionsspektroskopische Veränderungen. In der Literatur werden neben dem Auftreten von isosbestischen Punkten, die das Vorliegen eines Gleichgewichts zwischen in die DNS interkaliertem und freiem, nicht interkaliertem Molekül anzeigen, vor allem bathochrome Verschiebungen sowie Intensitätsabnahmen der Absorptionsmaxima bei Vermessung mit DNS als charakteristische Merkmale für eine Interkalation aufgeführt (u.a. Waring, 1965; Gormley et al., 1978; Chaires et al., 1982). Deshalb soll mit Ethidiumbromid (**1**) als Vergleichssubstanz ein Verfahren etabliert werden, welches es erlaubt, UV/VIS-spektroskopisch die Wechselwirkungen der dargestellten Benzo[b]carbazole mit DNS zu verfolgen. Auch aus diesen Messungen könnten eventuell Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Wirkungsmechanismus gezogen werden.

Die Ziele dieser Arbeit lassen sich somit wie folgt zusammenfassen:

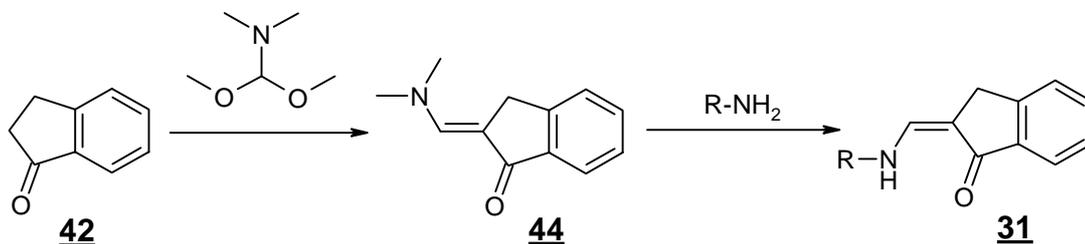
- Synthese und analytische Charakterisierung neuer Benzo[b]carbazole über eine modifizierte Nenitzescu-Reaktion mit Strukturvariationen an den Ringen A, B und C
- Insbesondere Abklärung des Reaktionsverlaufs bei Verwendung unterschiedlicher Chinonkomponenten und Aminomethylenindanone als Edukte
- Ermittlung des zytostatischen Potentials der dargestellten Benzo[b]carbazole durch Testung im 60-Zellinientest des NCI; Aufdeckung möglicher Selektivitäten
- Ableitung qualitativer Struktur-Wirkungs-Beziehungen für diese Substanzklasse in Abhängigkeit von Substitutionsmuster und Testergebnis
- Vergleich der Testergebnisse mit denen etablierter Zytostatika mittels des Computerprogramms Compare zur Identifizierung eines Wirkungsmechanismus
- UV/VIS-spektroskopische Untersuchungen hinsichtlich einer möglichen Interkalation der Benzo[b]carbazole

in Chloroform unter Zusatz katalytischer Mengen an p-Toluolsulfonsäure liefert das gewünschte Enaminon **31** in einer Gesamtausbeute von ca. 55 % (modifiziert nach Pitzler, 1991) (s. Schema 19).



Schema 9: Zwei-Stufen-Synthese der Enaminone **31** über 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**)

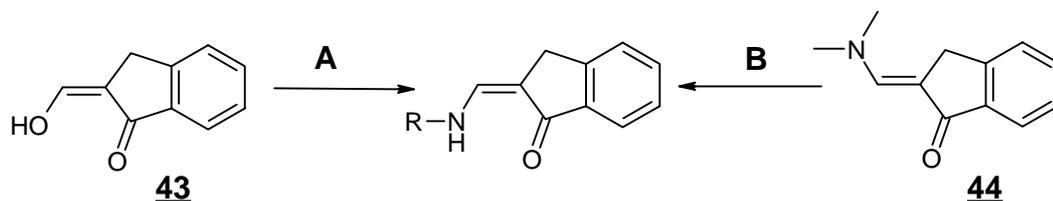
Alternativ wird zuerst 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**) durch Erhitzen des 1-Indanons (**42**) mit Dimethylformamid dimethylacetal dargestellt (Wagner & Lutz, 1971). Entsprechend zu den von Martin und Mitarbeitern durchgeführten Aminaustauschen erhält man anschließend nach Erhitzen dieses tertiären Enaminons mit dem jeweiligen Amin und katalytischen Mengen an p-Toluolsulfonsäure in Ethanol die sekundären Enaminone **31** (Martin et al., 1966) (s. Schema 10). Die Gesamtausbeute für diese zwei Stufen beträgt ungefähr 50 %.



Schema 10: Zwei-Stufen-Synthese der Enaminone **31** über 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**)

Hinsichtlich des erforderlichen Zeitaufwands und der erzielten Ausbeuten sind die beiden Synthesewege ähnlich zu beurteilen. Bezüglich der Stabilität erweist sich das hydroxymethylierte Indanon **43** gegenüber dem tertiären Enaminon **44** als weniger geeignet, da es zu Dimerisierungen neigt und somit für die Synthese immer frisch hergestellt werden muss. Ein entscheidender Vorteil der Darstellung über Verbindung **43** liegt darin, dass sie unabhängig von den elektronischen Eigenschaften des Amins (R-NH₂) durchgeführt werden kann. Die Synthese gelingt hier sowohl bei elektropositiven, aliphatischen als auch bei elektronegativen, aromatischen Substituenten R am Aminstickstoff in gleich guten Ausbeuten, während die Methode über das tertiäre Enaminon **44** bei Anwesenheit elektronegativer, aromatischer Substituenten R

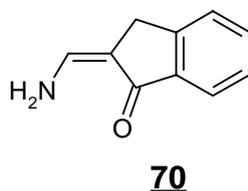
versagt. Tab. 1 gibt eine Übersicht über die dargestellten sekundären Enaminone, die verwendeten Amine und die dazugehörigen Synthesewege.



<u>Nr.</u>	<u>Substituent R</u>	<u>Aminkomponente</u>	<u>Syntheseweg</u>
<u>45</u>	CH ₃	Methylamin	A + B
<u>46</u>	C ₂ H ₅	Ethylamin	A + B
<u>47</u>	Bzl	Benzylamin	A + B
<u>48</u>	2-OCH ₃ -Bzl	2-Methoxybenzylamin	A + B
<u>49</u>	4-OCH ₃ -Bzl	4-Methoxybenzylamin	A + B
<u>50</u>	3,5-diOCH ₃ -Bzl	3,5-Dimethoxybenzylamin	A + B
<u>51</u>	3-CH ₃ -Bzl	3-Methylbenzylamin	A + B
<u>52</u>	2-Cl-Bzl	2-Chlorbenzylamin	A + B
<u>53</u>	2,4-diCl-Bzl	2,4-Dichlorbenzylamin	A + B
<u>54</u>	(CH ₂) ₂ -Ph	2-Phenylethylamin	A + B
<u>55</u>	(CH ₂) ₂ -3,4-diOCH ₃ -Ph	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin	A + B
<u>56</u>	(CH ₂) ₃ -Ph	3-Phenylpropylamin	A + B
<u>57</u>	CH ₂ -2-Py	2-(2-Aminoethyl)pyridin	A + B
<u>58</u>	Ph	Anilin	A
<u>59</u>	4-OCH ₃ -Ph	p-Anisidin	A
<u>60</u>	4-(OBzl)-Ph	4-Benzyloxyanilinhydrochlorid	A
<u>61</u>	3-(OBzl)-Ph	3-Benzyloxyanilin	A
<u>62</u>	4-CH ₃ -Ph	p-Toluidin	A
<u>63</u>	4-Cl-Ph	4-Chloranilin	A
<u>64</u>	4-OH-Ph	4-Aminophenol	A
<u>65</u>	3-OH-Ph	3-Aminophenol	A
<u>66</u>	4-COCH ₃ -Ph	4-Aminoacetophenon	A
<u>67</u>	3-OH-4-COOH-Ph	p-Aminosalicylsäure	A
<u>68</u>	4-CN-Ph	4-Aminobenzonitril	A
<u>69</u>	4-NO ₂ -Ph	4-Nitroanilin	A

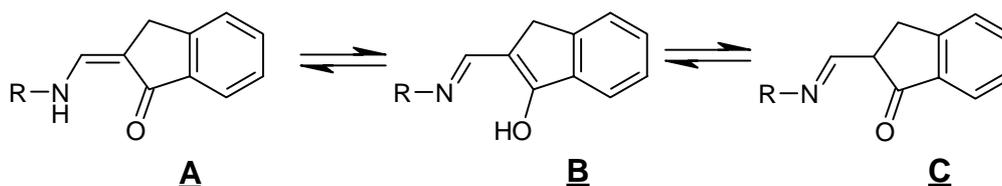
Tab. 1: Übersicht über die dargestellten Enaminone

Abweichend von den für die sekundären Enaminone **45-69** beschriebenen Synthesen ist für die Darstellung des primären Enaminons **70** kein Erhitzen des Reaktionsansatzes nötig. Hier gelingt die Umsetzung des 2-Hydroxymethylen-1-indanons (**43**) mit Ammoniumacetat in Ethanol bei RT.



2.3 Spektroskopische Charakterisierung der sekundären Enaminone **45-69**

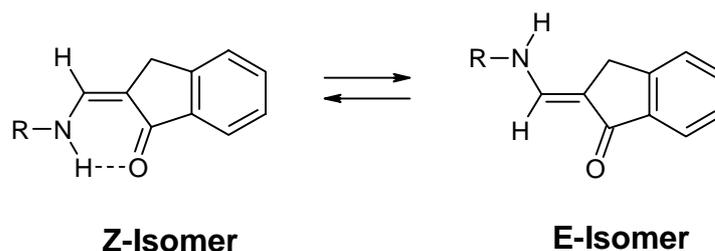
Für die sekundären Enaminone **45-69** sind drei potentielle tautomere Formen denkbar, nämlich einmal die bisher formulierte Enaminon-Form **A** (ein vinyloges Amid), dann die Enolimin-Form **B** und die nichtkonjugierte Ketimin-Form **C** (s. Schema 11).



Schema 11: Tautomere Formen der Aminomethylenindanone **45-69**

Spektroskopische Studien bezüglich der Tautomerieverhältnisse bei vinylogenen Amidinen bestätigen die heute vorherrschende Auffassung, dass in Lösung unabhängig vom Solvens sowie im Kristall praktisch vollständig die Enaminon-Form **A** vorliegt (u.a. Dabrowski & Kamienska-Trela, 1966; Rybalkin et al., 1990). Auch Pitzler und Kreul konnten bei den von ihnen synthetisierten Aminomethylenindanonen lediglich das Tautomer **A** nachweisen (Pitzler, 1991; Kreul, 1997).

Ein weiterer interessanter Aspekt ergibt sich bei den Enaminonen **A** durch die exozyklische Doppelbindung und der damit verbundenen Möglichkeit des Vorliegens von E-/Z-Isomeren (s. Schema 12).

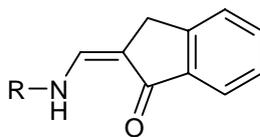


Schema 12: E/Z-Isomerie der Aminomethylenindanone **45-69**

Sterk folgte aus IR- und NMR-spektroskopischen Untersuchungen, dass Enaminone in polaren Lösungsmitteln bevorzugt in der E- und in unpolaren Lösungsmitteln in der Z-Konfiguration vorliegen (Sterk, 1968). Eine spektroskopische Studie von Rybalkin und Mitarbeitern sowie die Ergebnisse der Arbeiten von Pitzler und Kreul für Aminomethylenindanone ähnlich den Verbindungen **45-69** lieferten dieselben Ergebnisse (Rybalkin et al., 1990; Pitzler, 1991; Kreul, 1997).

2.3.1 Infrarotspektroskopie

In Tab. 2 sind zwei charakteristische Valenzen für einige ausgewählte Verbindungen aufgeführt. Die IR-Spektren der Verbindungen zeigen bei $\sim 1665\text{ cm}^{-1}$ eine intensive Absorptionsbande einer C=O-Valenzschwingung, die in den Erwartungsbereich eines vinylogenen Amids fällt. Weiterhin ist ein meist schwaches, dafür aber scharfes Signal im Bereich von $3280\text{-}3240\text{ cm}^{-1}$ zu erkennen, das der NH-Gruppe der monosubstituierten Enaminone zugeordnet werden kann. Somit kann im festen Zustand vom Vorliegen der Enaminon-Struktur ausgegangen werden (Tautomer **A** in Schema 11). Das Enolimin **B** kann wegen des Fehlens einer Carbonyl- und NH-Gruppe genauso ausgeschlossen werden wie das Ketimin **C**, dem ebenfalls die NH-Gruppe fehlt und dessen Carbonylabsorption bei deutlich höheren Wellenzahlen um 1700 cm^{-1} (Takeuchi & Yasue, 1993) zu erwarten ist.



<u>Nr.</u>	<u>Substituent R</u>	<u>ν (N-H)/cm⁻¹</u>	<u>ν (C=O)/cm⁻¹</u>
<u>46</u>	C ₂ H ₅	3242	1661
<u>48</u>	2-OCH ₃ -Bzl	3228	1667
<u>50</u>	3,5-diOCH ₃ -Bzl	3272	1660
<u>58</u>	Ph	3263	1662
<u>60</u>	4-(OBzl)-Ph	3275	1674
<u>68</u>	4-CN-Ph	3246	1667

Tab. 2: Valenzschwingungen ausgewählter Aminomethylenindanone

2.3.2 ¹H-NMR-Spektroskopie

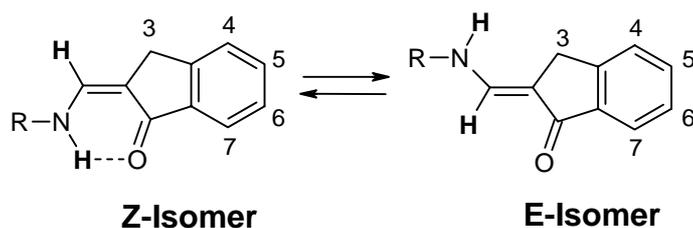
Auch in Lösung liegt in den verschiedenen Lösungsmitteln (CDCl₃, DMSO-D₆, Pyridin-D₅, CD₃COOD) die Enaminon-Form **A** vor, da die Signale für das NH- und das einzelne olefinische Proton eindeutig identifiziert werden können.

Mittels der ¹H-NMR-Spektroskopie kann zudem die E/Z-Konfiguration der Enaminone näher untersucht werden, wobei der Enaminon- α -Wasserstoff sowie das am Stickstoff gebundene Wasserstoffproton als Indikatoren dienen.

2.3.2.1 Lösungsmittel: CDCl₃

In CDCl₃ liegt ein Gemisch von Z- und E-Form vor, wobei das Gleichgewicht jedoch deutlich auf der Seite der Z-Form liegt. Bei den N-Alkyl- bzw. N-Benzyl-Derivaten (s.Tab. 3) stellt sich dieses Gleichgewicht bei den meisten Verbindungen direkt nach dem Auflösen ein. Lediglich bei der Ethyl-Verbindung **46** und der 3,4-Dimethoxyphenethyl-Verbindung **55** liegen primär vorwiegend die E-Isomere vor, nach einer Woche in Lösung bildet sich aber auch hier ein Gleichgewicht deutlich zugunsten der Z-Isomere aus.

Das austauschbare NH-Proton zeigt hinsichtlich der chemischen Verschiebung die größte Abhängigkeit von der Konfiguration. In der Z-Form erkennt man ein breites Multiplett im Bereich von 9,8-9,4 ppm, wohingegen in der E-Form dieser Wasserstoff bei ca. 5,3-4,8 ppm in Resonanz tritt. Eine Erklärung für die große Differenz der chemischen Verschiebung dieses Wasserstoffatoms von ungefähr 4,5 ppm zwischen den beiden diastereomeren Formen ist mit der Formulierung einer Wasserstoffbrücke in der Z-Form zwischen dem NH-Wasserstoff und dem Carbonyl-Sauerstoff und der damit verbundenen Ausbildung eines stabilen planaren Pseudo-Sechsrings zu erklären. Da das unpolare Lösungsmittel Deuteriochloroform die Ausbildung intramolekularer H-Brücken begünstigt, ist es auch verständlich, dass das Gleichgewicht zwischen E- und Z-Form deutlich zugunsten des Z-Isomers verschoben ist. Ein gegenläufiger Effekt bezüglich der chemischen Verschiebung wird für das Enaminon- α -Proton beobachtet. Im Fall des Z-Isomers beträgt die chemische Verschiebung ca. 7,0 ppm. Demgegenüber bewirkt eine Umwandlung in die E-Form eine Tieffeldverschiebung um ca. 0,6 ppm, was mit dem Anisotropieeffekt der bei diesem Isomer räumlich zum olefinischen Proton benachbarten Carbonylgruppe erklärt werden kann. Während die Kopplung mit dem Enaminon- α -H beim NH-Signal durch zusätzliche Kopplungen mit den am Stickstoff gebundenen Methylenprotonen bei diesen Derivaten nicht zu entnehmen ist, erscheint das olefinische Proton in den Spektren als reines Dublett (${}^3J_{\text{E-Isomer}} \sim 12,9\text{-}13,8$ Hz; ${}^3J_{\text{Z-Isomer}} \sim 12,3$ Hz). Nach Austausch mit D₂O entfällt diese vicinale Kopplung, und es verbleibt ein Singulett für den Wasserstoff.



Nr.	Substituent R	NH (Z)	NH (E)	=C-H (Z)	=C-H (E)	Verhältnis E:Z
46	C ₂ H ₅	~9,50	~4,85	7,01	7,57	6:4 (1:15)
48	2-OCH ₃ -Bzl	~9,77	~5,30	7,01	7,65	2:8 (2:8)
49	4-OCH ₃ -Bzl	~9,70	~4,70	7,00	7,64	1,5:8,5 (1,5:8,5)
50	3,5-diOCH ₃ -Bzl	~9,75	~4,95	6,99	7,62	2:8
51	3-CH ₃ -Bzl	~9,75	~5,20	7,01	7,65	2:8 (2:8)
52	2-Cl-Bzl	~9,78	~5,00	7,03	7,65	1,5:8,5 (1,5:8,5)
53	2,4-diCl-Bzl	~9,72	~5,15	6,99	überlagert	1:9 (1:9)
55	(CH ₂) ₂ -3,4-diOCH ₃ -Ph	~9,60	~4,65	überlagert	7,60	6:4 (1:9)

Tab. 3: Chemische Verschiebung (in ppm) der NH- und Enaminon- α -Protonen der E- und Z-Form einiger N-Alkyl- und N-Benzyl-Derivate in CDCl₃. Außerdem ist das Verhältnis von E- zu Z-Isomer angegeben (ohne Klammern: Verhältnis direkt nach Auflösen; in Klammern: Verhältnis nach einer Woche in Lösung).

Bei den N-Phenyl-Derivaten ist die Aufnahme eines Spektrums in deuteriertem Chloroform nur beim 4-Methoxy-Derivat **59** bzw. beim 4-Cyano-Derivat **68** möglich. Es fällt auf, dass das Gleichgewicht weiter auf die Seite des Z-Isomers verschoben ist als bei den N-Alkyl- und N-Benzyl-Derivaten (bei **59**) oder aber die E-Form schon direkt nach dem Auflösen nicht mehr nachweisbar ist (bei **68**) (s. Tab. 4). Dies kann durch den elektronenziehenden Phenylsubstituenten dieser Substanzen am Amid-Stickstoff bedingt sein, der wegen der zusätzlichen Polarisierung der NH-Bindung zur Ausbildung einer stärkeren H-Brücke und damit zu einer höheren thermodynamischen Stabilität des Z-Isomers führt. Dazu passt auch, dass das Signal für das NH-Proton bei ungefähr 11,4 ppm und damit um fast 2 ppm weiter im tiefen Feld erscheint als bei den N-Alkyl- und N-Benzyl-Derivaten. Außerdem wird bei den beiden Verbindungen **59** und **68** das Signal für dieses Proton durch die Kopplung mit dem Enaminon- α -H zu einem scharfen Dublett aufgespalten, da bei N-Alkyl/Benzyl-Substitution die zusätzlichen Kopplungen mit den am Stickstoff benachbarten Methylengruppen entfallen.

<u>Nr.</u>	<u>Substituent R</u>	<u>NH (Z)</u>	<u>NH (E)</u>	<u>=C-H (Z)</u>	<u>=C-H (E)</u>	<u>Verhältnis E:Z</u>
59	4-OCH ₃ -Ph	11,39	-	überlagert	8,01	0,5:9,5 (0,5:9,5)
68	4-CN-Ph	11,43	-	überlagert	-	0:10

Tab. 4: Chemische Verschiebung (in ppm) der NH- und Enaminon- α -Protonen der E- und Z-Form zweier N-Phenyl-Derivate in CDCl₃. Außerdem ist das Verhältnis von E- zu Z-Isomer angegeben (ohne Klammern: Verhältnis direkt nach Auflösen; in Klammern: Verhältnis nach einer Woche in Lösung).

2.3.2.2 Lösungsmittel: DMSO-D₆

Für die Verbindungen **54** und **56** mit einer Phenylethyl- bzw. Phenylpropylseitenkette am Amid-Stickstoff und die meisten N-Alkyl- und N-Benzyl-Derivate kann in deuteriertem Dimethylsulfoxid bezüglich der Konfiguration keine Aussage getroffen werden, da das olefinische Proton vom Multiplett der aromatischen Protonen überlagert wird.

Bei einigen N-Benzyl-Derivaten kommt es jedoch für dieses Indikatorproton zu keinen Überlagerungen, so dass eine Zuordnung möglich wird. Hier liegt nach dem Auflösen wiederum ein Gemisch von E- und Z-Form vor, wobei allerdings anders als in deuteriertem Chloroform das E-Isomer überwiegt (s. Tab. 5). Dies steht in Einklang mit den oben erwähnten Untersuchungen von Rybalkin und Mitarbeitern, wonach in einem polaren, H-Brücken-akzeptierenden Lösungsmittel bei den Aminomethylenindanonen intermolekulare Wasserstoffbrücken mit dem Solvens ausgebildet und die intramolekularen Brücken, wie beim Z-Isomer, gebrochen werden.

Auffällig ist bei den in Tab. 5 aufgeführten Verbindungen, dass das olefinische Proton nicht zu einem reinen Dublett wie in CDCl₃, sondern zu einem Multiplett aufgespalten wird. Das NH-Proton des Z-Isomers besitzt bei diesen Verbindungen eine ähnliche chemische Verschiebung wie in Deuteriochloroform (~9,6 ppm), wohingegen das NH des E-Isomers um ungefähr 2,6 ppm weiter im tiefen Feld in Resonanz tritt als in CDCl₃ (~7,9-7,7 ppm), was als weiterer Beleg für die Bildung intermolekularer H-Brücken zwischen Enaminon-NH und Solvens angesehen werden kann.

<u>Nr.</u>	<u>Substituent R</u>	<u>NH (Z)</u>	<u>NH (E)</u>	<u>=C-H (Z)</u>	<u>=C-H (E)</u>	<u>Verhältnis E:Z</u>
49	4-OCH ₃ -Bzl	~9,60	7,80-7,68	überlagert	7,39-7,32	6:4
50	3,5-diOCH ₃ -Bzl	~9,60	7,92-7,82	7,22-7,10	7,41-7,32	8:2
51	3-CH ₃ -Bzl	~9,60	7,94-7,84	überlagert	7,43-7,30	8:2

Tab. 5: Chemische Verschiebung (in ppm) der NH- und Enaminon- α -Protonen der E- und Z-Form einiger N-Alkyl- und N-Benzyl-Derivate in DMSO-D₆. Außerdem ist das Verhältnis von E- zu Z-Isomer angegeben.

Bei den N-Phenyl-Derivaten erhält man für das E:Z-Verhältnis ähnliche Ergebnisse (s. Tab. 6). Da es hierbei zu keinen Überlagerungen der Indikatorprotonen wie bei den N-Alkyl- und N-Benzyl-Derivaten kommt, kann das Isomerenverhältnis bei allen Verbindungen bestimmt werden. Das Signal für das NH-Proton des Z-Isomers erscheint bei diesen Verbindungen im selben Bereich wie in CDCl₃ (~11,3 ppm), während der NH-Wasserstoff der E-Form wie bei den alkyl- und benzyl-substituierten Verbindungen wiederum tieffeldverschoben im Vergleich zu den Spektren in CDCl₃ in Resonanz tritt (~9,45 ppm). Auch in DMSO-D₆ liefern die NH- und Enaminon- α -Protonen reine Dubletts.

<u>Nr.</u>	<u>Substituent R</u>	<u>NH (Z)</u>	<u>NH (E)</u>	<u>=C-H (Z)</u>	<u>=C-H (E)</u>	<u>Verhältnis E:Z</u>
58	Ph	11,28	9,49	8,03	7,94	8,5:1,5
59	4-OCH ₃ -Ph	11,30	9,41	~7,94	7,86	8,5:1,5
60	4-(OBzl)-Ph	11,29	9,41	~7,93	7,86	8,5:1,5
61	3-(OBzl)-Ph	11,22	9,44	8,05	7,94	8:2
63	4-Cl-Ph	-	9,55	-	7,90	10:0
64	4-OH-Ph	11,31	~9,35	~7,89	7,83	6:4
65	3-OH-Ph	11,20	9,43	~7,95	7,85	8,5:1,5
66	4-COCH ₃ -Ph	11,31	9,76	8,08	~7,99	8,5:1,5
67	3-OH-4-COOH-Ph	11,19	9,66	8,02	7,91	8,5:1,5
68	4-CN-Ph	-	9,78	-	7,96	10:0

Tab. 6: Chemische Verschiebung (in ppm) der NH- und Enaminon- α -Protonen der E- und Z-Form einiger N-Phenyl-Derivate in DMSO-D₆. Außerdem ist das Verhältnis von E- zu Z-Isomer angegeben.

2.3.2.3 Lösungsmittel: Pyridin-D₅

Spektren der Alkyl- bzw. Benzyl-Verbindungen in Pyridin-D₅ können wegen zu geringer Löslichkeiten nicht aufgenommen werden. Die Phenyl-Derivate zeigen in diesem

Lösungsmittel ähnlich wie in DMSO-D₆ eine leichte Bevorzugung des E-Isomers (s. Tab. 7). Ebenso werden die Signale der Indikatorprotonen zu Dubletts aufgespalten, nach Austausch mit D₂O verbleibt für das olefinische Proton jeweils ein Singulett. Die chemischen Verschiebungen der Signale für das NH des Z-Isomers sowie für das NH und das olefinische Proton des E-Isomers treten in Pyridin-D₅ im Vergleich zu DMSO-D₆ um ungefähr 0,6-0,7 ppm tieffeldverschoben auf, was in diesem anisotropen Lösungsmittel mit der Ausbildung von Kollisionskomplexen erklärt werden kann.

<u>Nr.</u>	<u>Substituent R</u>	<u>NH (Z)</u>	<u>NH (E)</u>	<u>=C-H (Z)</u>	<u>=C-H (E)</u>	<u>Verhältnis E:Z</u>
58	Ph	11,77	10,25	7,81	8,50	6:4
59	4-OCH ₃ -Ph	11,86	10,19	7,75	8,47	6:4
62	4-CH ₃ -Ph	11,80	10,19	7,79	8,51	6:4

Tab. 7: Chemische Verschiebung (in ppm) der NH- und Enaminon- α -Protonen der E- und Z-Form einiger N-Phenyl-Derivate in Pyridin-D₅. Außerdem ist das Verhältnis von E- zu Z-Isomer angegeben.

2.3.2.4 Lösungsmittel: CD₃COOD

Eine Isomerisierung der dargestellten Aminomethylenindanone erfolgt in CD₃COOD besonders leicht wegen der Protonierung der Enaminon in β -Stellung zum Enamin-Stickstoff und anschließender Rotation um die so entstandene C-C-Einfachbindung. Dementsprechend beobachtet man in CD₃COOD ein E/Z-Isomerengemisch im Verhältnis 1:1 (s.Tab. 8). Die Signale für das NH-Proton fehlen wie erwartet in den Spektren. Somit erscheinen die olefinischen Protonen als reine Singulett.

<u>Nr.</u>	<u>Substituent R</u>	<u>=C-H (Z)</u>	<u>=C-H (E)</u>	<u>Verhältnis E:Z</u>
33	CH ₃	7,20	7,99	1:1
35	Bzl	überlagert	8,11	1:1
38	3,5-diOCH ₃ -Bzl	7,29	8,09	1:1

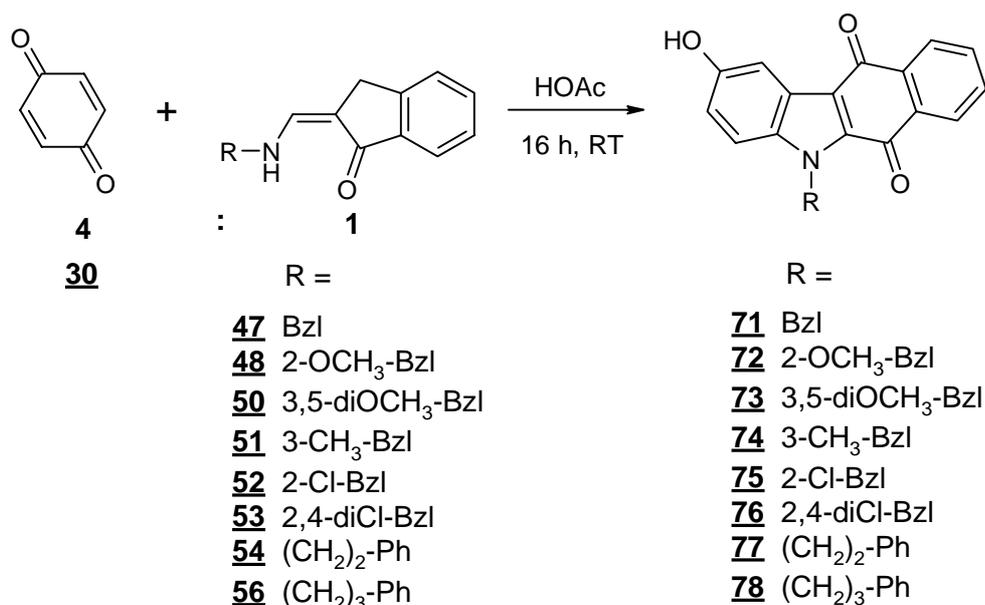
Tab. 8: Chemische Verschiebung (in ppm) des Enaminon- α -Protons der E- und Z-Form einiger Enaminone in CD₃COOD. Außerdem ist das Verhältnis von E- zu Z-Isomer angegeben.

3 Umsetzung der sekundären Enaminone mit p-Benzochinon (30)

Als Lösungsmittel für die modifizierte Nenitzescu-Reaktion wird Eisessig verwendet, da die Bildung des angestrebten Benzo[b]carbazol-Chromophors 32 im sauren Milieu begünstigt ist. Dies ist u.a. auf eine Erhöhung der Carbonylaktivität durch Protonierung des Carbonyl-Sauerstoffs im Chinon zurückzuführen, was zu einer Ladungsverschiebung im Molekül führt und letztendlich eine verminderte Elektronendichte in β -Stellung zur aktivierten Carbonylfunktion hervorruft. An dieser Position erfolgt dann auch vorzugsweise ein nukleophiler Angriff des Enaminons. Einen Nachteil bei der Verwendung des unsubstituierten p-Benzochinons (30) stellt die Tatsache dar, dass generell zwei elektrophile β -Kohlenstoffe für einen Angriff in Frage kommen, was zur Bildung von Bis-Addukten im ersten Reaktionsschritt und somit zu einer Verringerung der Ausbeute an Benzo[b]carbazolen führen kann.

3.1 Synthese der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone 71-80

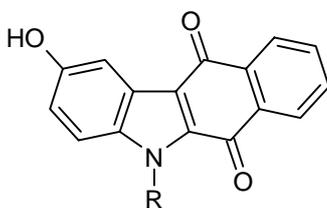
Die von Kreul angewendete Methode der Umsetzung der Enaminone mit der vierfach molaren Menge an p-Benzochinon (30) in Eisessig (Kreul, 1997) führt bei den N-Phenethyl-, N-Phenylpropyl- und N-Benzyl-Derivaten 47, 48, 50-54 und 56 nach 16-stündigem Rühren bei RT zur Bildung eines roten Niederschlags, bei dem es sich erwartungsgemäß um die bereits oxidierten 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone 71-78 (s. Schema 13) handelt .



Schema 13: Synthese der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone 71-78

Die Oxidation der primären Benzo[b]carbazole der Nenitzescu-Reaktion (s. 1.8.1: Verbindungen **C** bzw. **D**) erfolgt hier also schon im Reaktionsansatz durch überschüssiges Chinon. Die Ausbeuten liegen im Bereich zwischen 20 und 35 %.

Eine entsprechende Umsetzung der N-Phenyl-Enaminone **58-69** führt lediglich bei Verbindungen mit elektronenschiebenden Substituenten in p-Position des Phenylrings zu isolierbaren Produkten. Dementsprechend können nur bei den Substanzen **59** und **60** mit einem 4-Methoxy- bzw. 4-Benzyloxyrest am Phenylring die Zielverbindungen **79** und **80** dargestellt werden.



R =

79 4-OCH₃-Ph

80 4-(OBzl)-Ph

81 4-CH₃-Ph

Ebenso gelingt nach dieser Methode die Darstellung des Benzo[b]carbazolchinons **81** mit einem p-Tolylsubstituenten am Carbazol-Stickstoff. Diese Substanz ist schon von Pitzler nach Isolierung des entsprechenden nicht oxidierten Primärprodukts **C** und anschließender Oxidation entweder mit p-Benzochinon (**30**) selbst oder mit Bleitetraacetat synthetisiert worden (Pitzler, 1991).

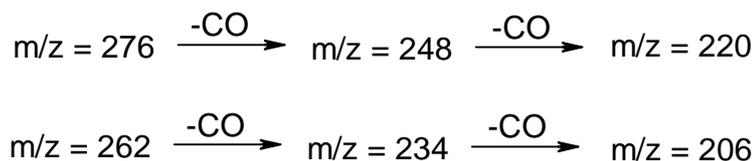
Alle anderen N-Phenyl-Derivate ergeben auch bei Variation des Enaminon-Chinon-Molverhältnisses, der Reaktionszeit oder der Temperatur uneinheitliche Produktmischungen, die nicht aufgetrennt werden können.

3.2 Spektroskopische Charakterisierung der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone **71-80**

3.2.1 Massen- und Infrarotspektroskopie

Alle dargestellten Verbindungen zeigen unter den Bedingungen der Elektronenstoß-Ionisation einen deutlichen Molpeak. Außer beim Benzo[b]carbazol **80** erkennt man auch die für chinoide Verbindungen charakteristischen M+2-Peaks (u.a. Das et al., 1965). Das Fragmentierungsmuster ist von der Art der Stickstoffsubstitution

weitgehend unabhängig und weist deutlich auf das Vorliegen chinoider Strukturen hin. So werden typische Fragmentierungsreihen mit Massendifferenzen von 28 bei $m/z = 276$, $m/z = 248$ und $m/z = 220$ bzw. $m/z = 262$, $m/z = 234$ und $m/z = 206$ registriert, die jeweils durch die Elimination von einem Molekül Kohlenmonoxid (CO) bedingt sind (Beynon et al., 1959) (s. Schema 14).



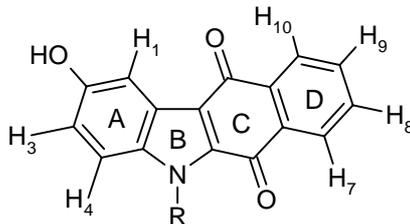
Schema 14: Typische Fragmentierungsreihen der Benzo[b]carbazole **71-80**

In den IR-Spektren der Verbindungen erscheint im Bereich von $3400\text{-}3250\text{ cm}^{-1}$ die OH-Valenz als breite Bande. Im Bereich der C=O-Valenzen findet man zwei intensive Absorptionen bei ungefähr 1655 cm^{-1} und 1635 cm^{-1} , die der Chinonstruktur zugeordnet werden können. Bei den Substanzen **73** und **77** wird diese Doppelbande nicht mehr aufgelöst, stattdessen sind breite Absorptionen bei 1652 cm^{-1} und 1647 cm^{-1} mit einer Schulter zu kleineren Wellenzahlen zu erkennen.

3.2.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Aufgrund der Löslichkeiten der Verbindungen werden die Spektren in deuteriertem Dimethylsulfoxid aufgenommen. Die Protonen des Chromophors können eindeutig durch Resonanzlage und Kopplungsmuster zugeordnet werden. Dabei sind die chemischen Verschiebungen der Ringwasserstoffatome für die N-Benzyl-Derivate weitgehend unabhängig von der Substitution am Stickstoff (s. Tab. 9). Die mit D_2O austauschbare phenolische Hydroxyl-Gruppe erscheint in den Spektren als Singulett bei ca. 9,7 ppm. Eine Zuordnung der aromatischen Protonen an Ring A kann aufgrund der Kopplungen getroffen werden. Das 1-H tritt wegen des Anisotropieeffekts der 11-Carbonyl-Gruppe am weitesten im tiefen Feld bei ungefähr 7,7 ppm in Resonanz. Das Signal ist durch die meta-Kopplung mit dem Proton in Position 3 in ein Dublett aufgespalten ($^4\text{J} \sim 2,2\text{ Hz}$). Das Wasserstoffatom in Position 3 erscheint als Dublett eines Dubletts durch die ortho-Kopplung mit dem 4-H und die meta-Kopplung mit dem 1-H ($^3\text{J} \sim 9,1\text{ Hz}$, $^4\text{J} \sim 2,2\text{ Hz}$) bei ca. 7,0 ppm. Dementsprechend wird das Proton in Position 4 ($\sim 7,55\text{ ppm}$) zu einem Dublett aufgespalten mit einer ortho-Kopplung von $\sim 9,1\text{ Hz}$. Die Protonen 8-H und 9-H an Ring D sind in den Spektren als Multipllett bei ca. 7,90-7,75 ppm in höherem Feld als die Protonen 7-H und 10-H (Multipllett bei ca. 8,15-

8,00 ppm) erkennbar, da sich bei letzteren der entschirmende Effekt der Carbonyl-Gruppen nicht mehr so stark bemerkbar macht.



<u>Nr.</u>	<u>Substituent R</u>	<u>1-H</u>	<u>4-H</u>	<u>3-H</u>	<u>7-H/10-H</u>	<u>8-H/9-H</u>	<u>2-OH</u>
<u>71</u>	Bzl	7,66	7,61	7,00	8,13-8,06	7,89-7,77	9,73
<u>72</u>	2-OCH ₃ -Bzl	7,67	7,43	6,97	8,13-8,02	7,89-7,75	9,72
<u>73</u>	3,5-diOCH ₃ -Bzl	7,66	7,57	7,00	8,12-8,05	7,89-7,79	9,74
<u>74</u>	3-CH ₃ -Bzl	7,67	7,58	7,16	8,13-8,07	7,89-7,80	9,73
<u>75</u>	2-Cl-Bzl	7,71	7,51	7,01	8,14-8,00	7,89-7,73	9,77
<u>76</u>	2,4-diCl-Bzl	7,69	7,52	7,01	8,13-8,08 8,03-7,99	7,88-7,78	9,78
<u>77</u>	(CH ₂) ₂ -Ph	7,62	7,54	6,96	8,10-8,06	7,86-7,79	9,64
<u>78</u>	(CH ₂) ₃ -Ph	7,63	7,56	7,01	8,10-8,03	7,88-7,72	9,62
<u>79</u>	4-OCH ₃ -Ph	7,70	7,04-6,94		8,14-8,09 7,98-7,93	7,88-7,74	9,70
<u>80</u>	4-(OBzl)-Ph	7,66	7,05-6,96		8,20-8,10 7,98-7,94	7,89-7,79	9,74

Tab. 9: Chemische Verschiebung (in ppm) der Protonen des Benzo[b]carbazol-Chromophors der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone 71-80 (200 MHz, DMSO-D₆)

Als Beispiel ist in Abb. 3 ein Ausschnitt aus dem Spektrum der Verbindung 73 dargestellt.

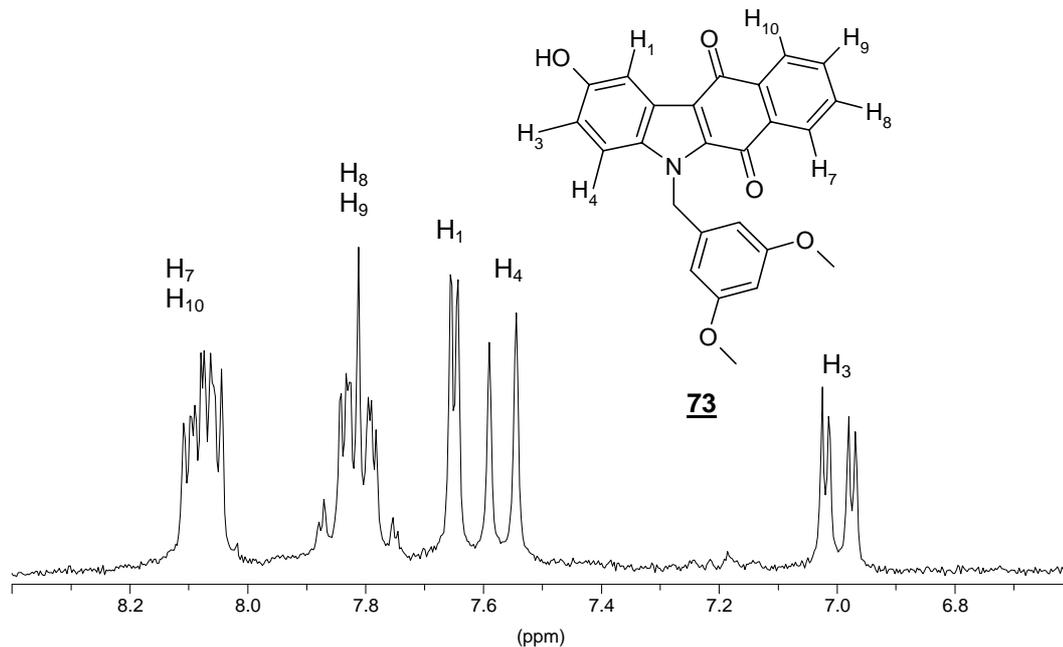


Abb. 3: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **73** (200 MHz, DMSO-D_6)

Ein hinsichtlich einiger Ringprotonen anderes $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisches Verhalten zeigen die am Stickstoff in Position 5 aromatisch substituierten Benzo[b]carbazole **79** und **80** (s.Tab. 9). Während die Signalmuster und -lagen der Protonen 8 und 9 an Ring D sowie des hydroxylichen Protons an Ring A mit denen der Verbindungen **71-78** übereinstimmen, zeigen die restlichen Protonen stark abweichende Aufspaltungen und Resonanzfrequenzen. Das Spektrum des 4-methoxyphenyl-substituierten Derivats **79** ist in Abb. 4 dargestellt. Für die Protonen an den Positionen 7 und 10 erhält man zwei getrennte Multipletts, wobei das 7-H stärker abgeschirmt ist. Der Wasserstoff an 1-Position tritt ungefähr bei derselben Frequenz in Resonanz wie bei den Verbindungen **71-78**, jedoch wird die meta-Kopplung mit dem 3-H nicht mehr aufgelöst, so dass im Spektrum nur ein verbreitertes Singulett bei einer chemischen Verschiebung von 7,70 ppm zu erkennen ist. Das Proton an Position 3 bleibt bezüglich der Resonanzfrequenz unverändert, aber sein Signal fällt mit dem des 4-H zusammen, das seinerseits nun um ca. 0,55 ppm hochfeldverschoben erscheint.

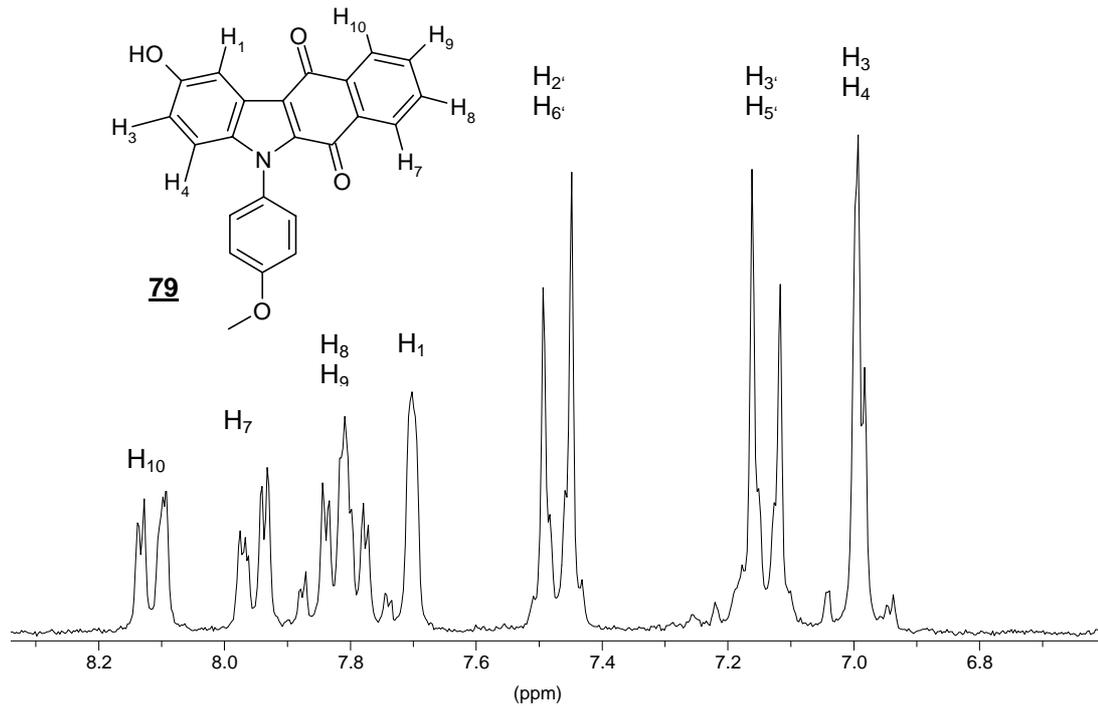
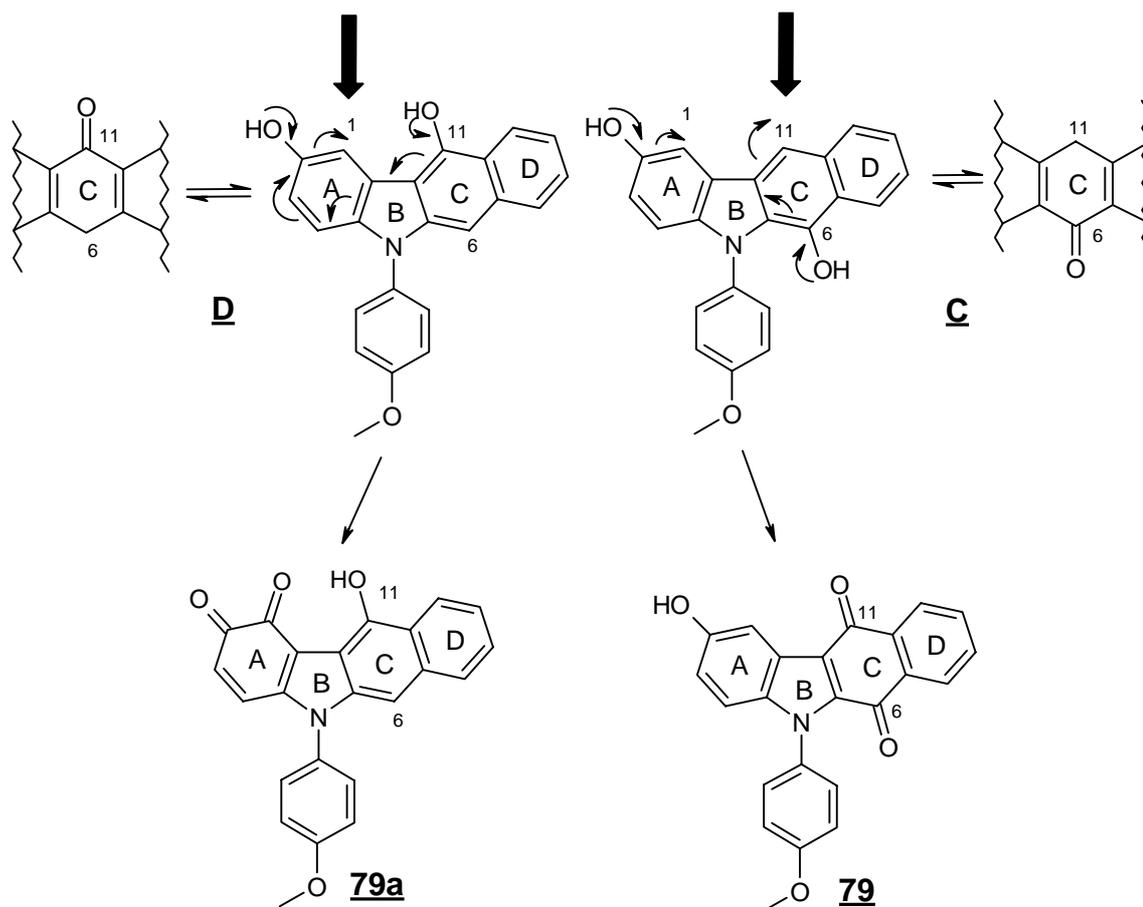


Abb. 4: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **79** (200 MHz, DMSO-D₆)

Dieses Spektrum kann durchaus auch auf das in Ring A o-chinoide Benzo[b]carbazol **79a** zutreffen (s. Schema 15), eine Verbindung die durch Oxidation des Primärprodukts nicht in Ring C, sondern in Ring A entstehen könnte. Denkbar ist dies besonders dann, wenn sich als Primärprodukt statt der bisher stets formulierten 6-Hydroxyl-Verbindung **C** (nach Enolisierung der 6-Keto-Verbindung) das Positionsisomere **D** mit der Hydroxyl-Funktion in 11-Position gebildet hat. In diesem Fall lassen sich durch Ladungsverschiebungen ausgehend von den beiden Hydroxyl-Gruppen an den Positionen 2 und 11 mesomere Grenzstrukturen formulieren, die zu einer Erhöhung der Elektronendichte am Kohlenstoffatom 1 und damit zu einer leichteren Oxidierbarkeit in dieser Stellung führen. Bei der 6-Hydroxyl-Verbindung **C** wird eine Erhöhung der Elektronendichte in Position 1 nur durch die 2-Hydroxyl-Funktion erzielt, wohingegen die 6-Hydroxyl-Gruppe die Elektronendichte in Position 11 erhöht.

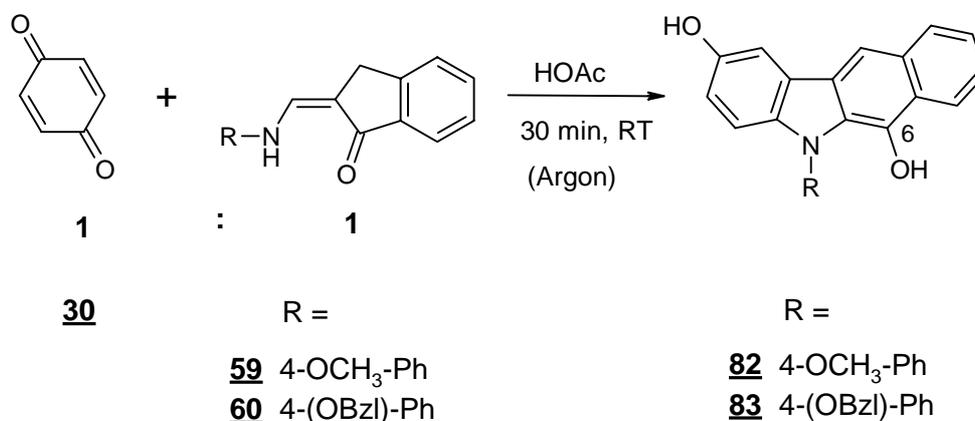


Schema 15: Möglicher unterschiedlicher Verlauf der Oxidation der Primärprodukte **C** und **D** der modifizierten Nenitzescu-Reaktion

Da allerdings die Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin kein Phenazin-Derivat liefert, kann die Ortho-Chinon-Verbindung **79a** ausgeschlossen werden. Dennoch bleibt die Frage bestehen, weshalb die Protonen 4-H und 7-H in in höherem Feld in Resonanz treten als bei den Verbindungen **71-78**. Eine plausible Erklärung für dieses Phänomen bietet die räumliche Stellung des N-Phenylrings zum Benzo[b]carbazol-Chromophor. Wenn die freie Drehbarkeit der N₅-C₁-Bindung aus sterischen Gründen eingeschränkt ist und sich der Phenylring senkrecht zum Benzo[b]carbazol-Ring anordnet, werden die Protonen 4 und 7 vom Abschirmungskegel des aromatischen Substituenten erfasst, und es resultiert ein Hochfeldshift für diese Protonen. Auf das Wasserstoffatom in 7-Stellung macht sich dieser Anisotropieeffekt nicht so stark bemerkbar wie auf das in 4-Stellung, da an Position 7 immer noch die entschirmende Wirkung der 6-Carbonyl-Gruppe dominiert ($\Delta\delta \sim 0,55$ ppm für das 4-H und $\Delta\delta \sim 0,1$ ppm für das 7-H) (s. auch 3.4.3). Zur weiteren Absicherung des zugrundeliegenden Reaktionsmechanismus erscheint es sinnvoll, die den Verbindungen **79** und **80** vorausgehenden nicht oxidierten Benzo[b]carbazol-2,6-diolen zu isolieren.

3.3 Synthese der Benz[b]carbazol-2,6-diole **82** und **83**

Um eine Oxidation der im Verlauf der modifizierten Nenitzescu-Reaktion entstehenden Benzo[b]carbazole **C** bzw. **D** durch überschüssiges p-Benzochinon (**30**) zu den entsprechenden Chinon-Derivaten zu vermeiden, werden die Edukte im Molverhältnis 1:1 eingesetzt. Dabei wird das Enaminon in Eisessig vorgelegt und das Chinon langsam in kleinen Portionen zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren unter Argon bildet sich ein gelber Niederschlag, der nach Umkristallisation - ebenfalls unter Argon - spektroskopisch identifiziert werden kann. Es handelt sich dabei um die entsprechenden 2,6-Dihydroxy-Verbindungen **82** und **83** (s. Schema 16).



Schema 16: Synthese der Benzo[b]carbazol-2,6-diole **82** und **83**

3.4 Spektroskopische Charakterisierung der Benzo[b]carbazol-2,6-diole **82** und **83**

3.4.1 Massen- und Infrarotspektroskopie

Die Bildung der primären, nicht oxidierten Benzo[b]carbazole **82** und **83** wird durch deutliche Molpeaks belegt, wobei die um vierzehn Masseneinheiten höheren Molpeaks der aufoxidierten Chinone **79** und **80** nicht registriert werden. Die IR-Spektren (KBr) zeigen breite OH-Absorptionen bei ungefähr 3400 cm⁻¹. Im Kristall liegt das Keto-Tautomer vor, was durch C=O-Valenzen bei ca. 1625 cm⁻¹ belegt wird. Auch für die von Kreul isolierten und an Ring D methoxylierten, nichtchinoiden Benzo[b]carbazole findet man C=O-Valenzschwingungen in diesem Bereich (Kreul, 1997). Aufgrund der auffällig niedrigen Wellenzahlen für diese C=O-Absorptionen kann die alternative Konstitution **D** (s. Schema 15) zunächst jedoch nicht ausgeschlossen werden. Diese

würde die IR-spektroskopischen Eigenschaften wegen der vinylogon Amid-Partialstruktur eigentlich besser als **C** erklären.

3.4.2 $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$

In Abb. 5 werden die $^1\text{H-NMR-Spektren}$ der Verbindung **82** in DMSO-D_6 direkt nach dem Auflösen und nach 24 Stunden in Lösung wiedergegeben. Anfangs liegt wie im Kristall die 6-Keto-Form vor, da im hohen Feld bei 4,49 ppm das Singulett für die 11-Methylen-Gruppe erscheint. Zudem erkennt man im tiefen Feld bei 9,30 ppm nur ein mit D_2O austauschbares Singulett für die 2-Hydroxyl-Gruppe. Das nochmalige Vermessen derselben Probe nach einem Tag zeigt, dass eine Tautomerisierung stattgefunden hat und nun lediglich noch die Enol-Form nachweisbar ist. Hierbei werden zwei austauschbare Hydroxyl-Protonen für das 2-OH und das 6-OH bei 9,18 und 9,05 ppm registriert. Außerdem fehlt das Singulett der Methylen-Gruppe des Keto-Tautomers, und stattdessen tritt bei 8,23 ppm ein Singulett für das einzelne Wasserstoffatom in 11-Position an Ring C der Enol-Form auf. Das Tautomerengleichgewicht liegt in deuteriertem Dimethylsulfoxid vollständig auf der Seite der Enol-Form, da es zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem Wasserstoff der 6-Hydroxyl-Gruppe und Sauerstoffen des Lösungsmittels kommt. Dieses Verhalten findet man auch für andere Keto-Enol-Gleichgewichte (z.B. 9-Anthron/9-Anthranol (Baba et al., 1968; Takemura et al., 1968)) in H-Brücken-akzeptierenden Solventien.

Die Protonen 3 und 4 erscheinen bei ungefähr derselben chemischen Verschiebung wie in der aufoxidierten Verbindung **79** und unabhängig vom vorliegenden Tautomer (s. auch 3.4.3). Für diese Signale lassen sich bei entsprechender Spreizung des Spektrums auch Kopplungen entnehmen. Dem 3-H kann dabei das Dublett eines Dubletts bei 6,95 ppm zugeordnet werden ($^3\text{J} = 9,2 \text{ Hz}$; $^4\text{J} = 1,0 \text{ Hz}$) und dem 4-H das Dublett bei 6,97 ppm ($^3\text{J} = 9,2 \text{ Hz}$). Auch die Aufspaltung des Wasserstoffs an Position 1 zu einem Dublett mit der Kopplungskonstante $^4\text{J} = 1,0 \text{ Hz}$ wird bei Verbindung **82** registriert.

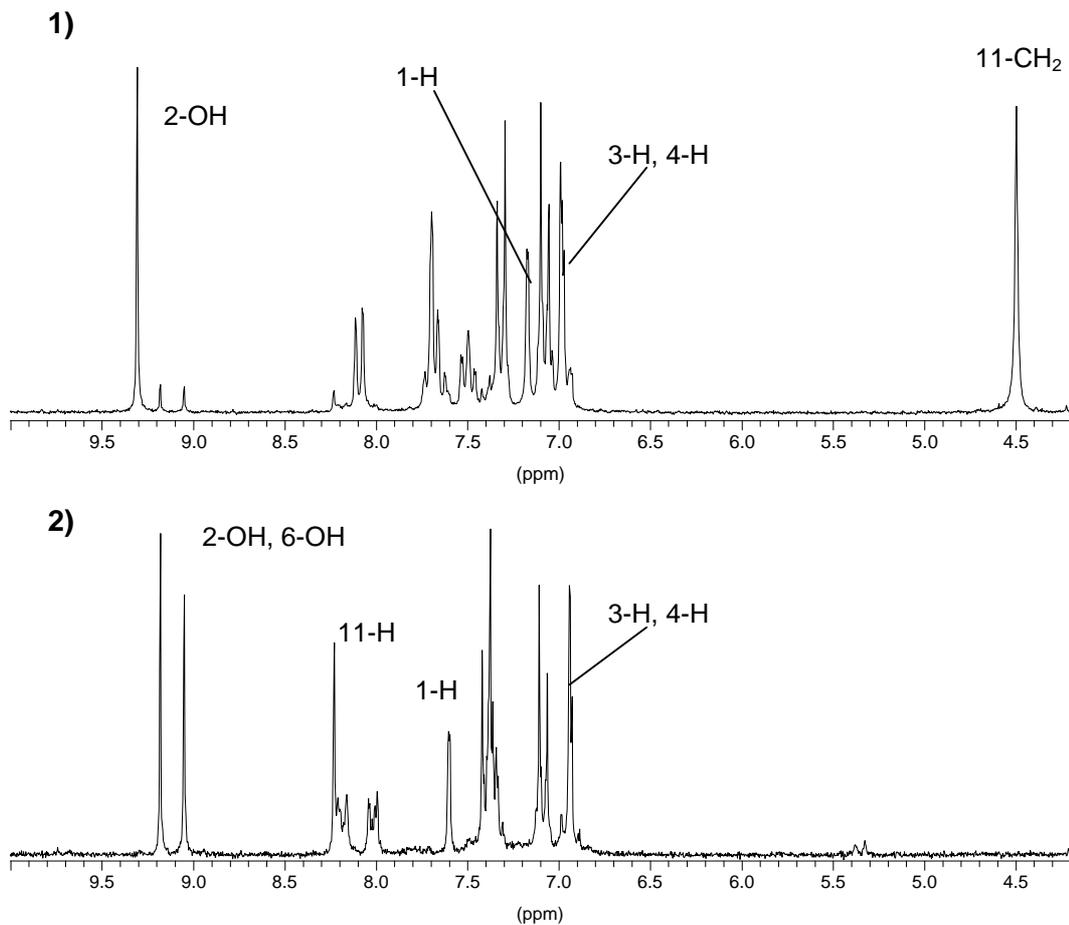
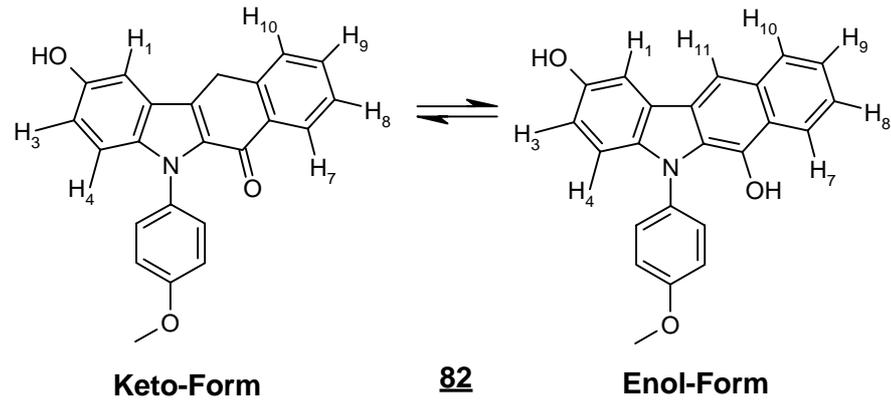


Abb. 5: Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren von Verbindung **82** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

- 1) Aufnahme des Spektrums direkt nach Auflösen
- 2) Aufnahme des Spektrums nach 24 Stunden in Lösung

Damit ist aber noch nicht geklärt, welches der beiden Positionsisomere (6-Keto-Verbindung **C** oder 11-Keto-Verbindung **D**) entstanden ist. Zur Beantwortung dieser Frage kann die chemische Verschiebung des Protons an Position 1 für die beiden Verbindungen **79** und **82** herangezogen werden (s. Abb. 6).

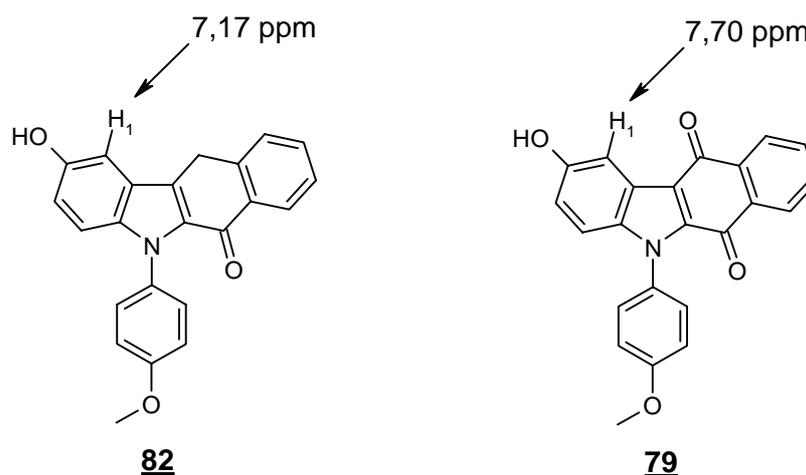


Abb. 6: Chemische Verschiebung des 1-H der Verbindungen **79** und **82** (200 MHz, DMSO-D₆)

Für das nicht oxidierte Benzo[b]carbazol **82** findet man in der Keto-Form für das 1-H einen Wert von 7,17 ppm. Nach Oxidation zum p-Chinon **79** wird dieses Signal signifikant um 0,53 ppm tieffeldverschoben. Dies kann nur über die entschirmende Wirkung einer nun zusätzlich vorhandenen Carbonyl-Gruppe an Position 11 erklärt werden. Daher kann für **82** das 11-Positionsisomer **D** ausgeschlossen werden. Die Verbindung **83** liefert ähnliche Ergebnisse.

3.5 Konformationsanalyse für die Verbindung **82** bezüglich der Stellung des N-Phenylrings zum Benzo[b]carbazol-Chromophor

Der besonders für das Proton 4 stark ausgeprägte diamagnetische Effekt bei den N-phenyl-substituierten Benzo[b]carbazolen **79**, **80**, **82** und **83** wird über eine nahezu senkrechte Anordnung des Phenylrings bezüglich des chromophoren Ringsystems erklärt, so dass dieses Wasserstoffatom vom Abschirmungskegel des aromatischen Rests erfasst wird (s. 3.2.2 und 3.4.2). Zur Unterstützung dieser Theorie wird eine Konformationsanalyse für den Torsionswinkel α (C_{4a}-N₅-C_{1'}-C_{2'}) am Beispiel der 6-Keto-Form der Verbindung **82** durchgeführt (s. Abb. 7). Die planare Kristallstruktur des Ellipticins (**10**) (Jain et al., 1979; Cambridge-Datenbank-Eintrag: EICGUA) wird als Startgeometrie benutzt, um das Molekül mit Hilfe des Molecular Modeling Software Pakets SYBYL 6.7 aufzubauen. Nach einer Kraftfeldminimierung (Tripos-Kraftfeld, Powell minimizer) werden die molaren Bildungsenthalpien (ΔH_f) des Moleküls in Abhängigkeit vom Torsionswinkel α mit dem semiempirischen Parametersatz AM1 von MOPAC 6.0 berechnet.

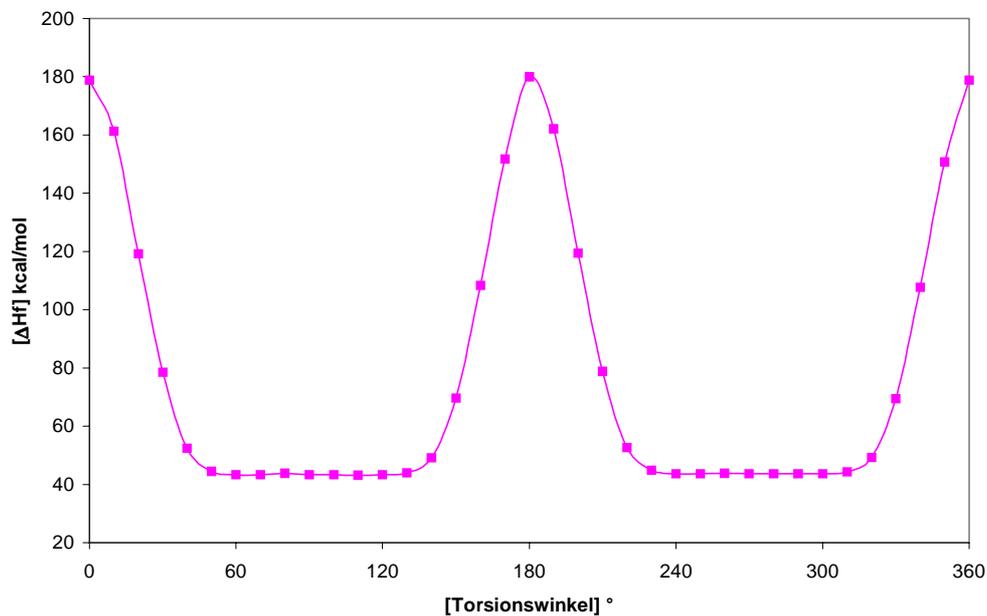
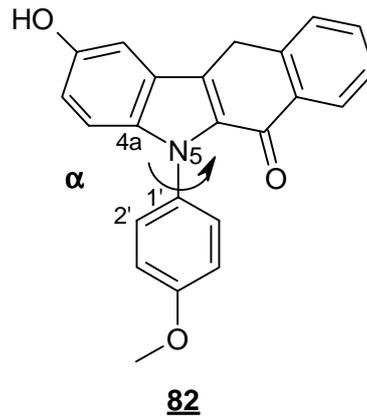
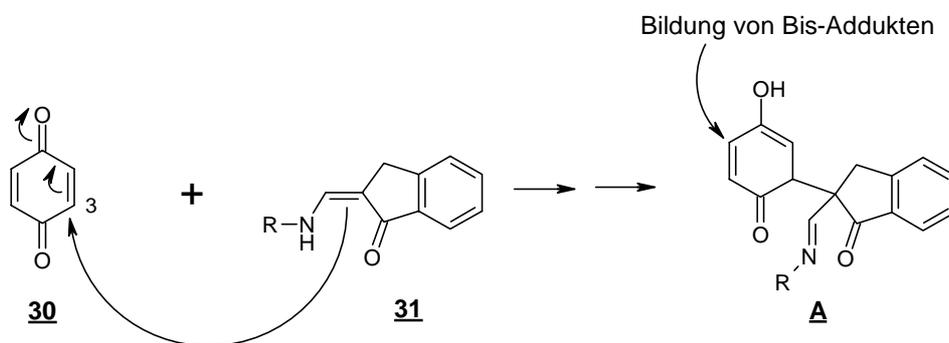


Abb. 7 MOPAC/ AM1-Konformationsanalyse der Verbindung **82** hinsichtlich der Stellung des N-Phenylrings

Das Ergebnis dieser Konformationsanalyse unterstützt die bisherige Annahme für die räumliche Positionierung des Phenylrings. Maxima für die molare Bildungsenthalpie finden sich bei Winkeln von 0° resp. 360° und 180°, während die berechneten Bildungsenthalpien des Moleküls im Bereich von 50°-130° bzw. 230°-310° für den Torsionswinkel α etwa gleich kleine Werte ergeben und der Aromat in diesem Bereich in seiner räumlichen Position flexibel erscheint. Die Enthalpiedifferenz zwischen Maxima und Minima von ungefähr 135 kcal/mol erlaubt in Lösung bei RT auch keine Überwindung dieser Barriere.

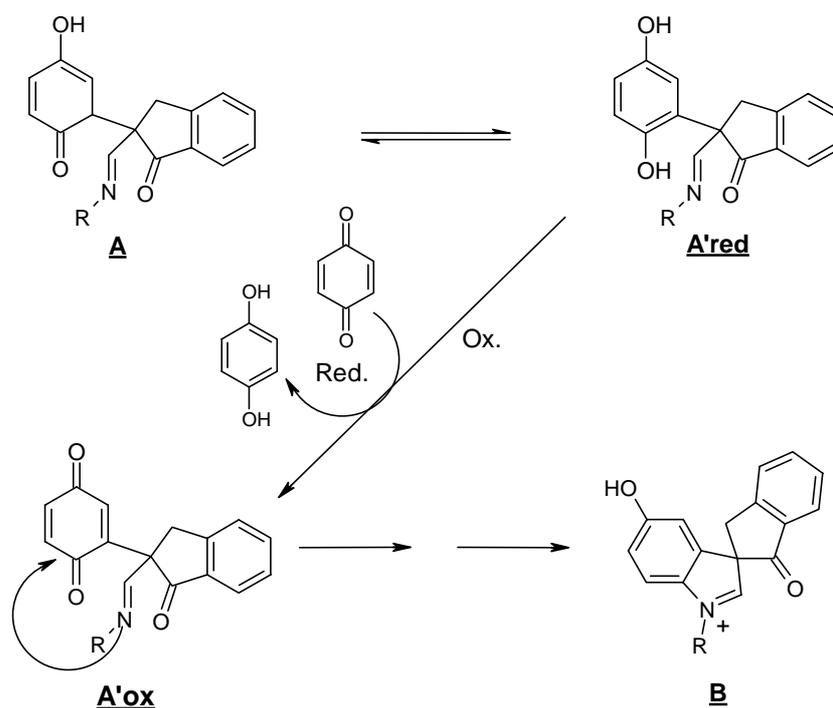
3.6 Diskussion des Reaktionsmechanismus

Trotz der generell trivalenten Nucleophilie der Enaminone **31** (N, β -C, O) sollte im ersten Reaktionsschritt eine regioselektive Addition über den β -Kohlenstoff an die aktivierte Position 3 des p-Benzochinons (**30**) zum Addukt **A** erfolgen (s. Schema 17), da durch die planare Struktur der Enaminone eine maximale Konjugation innerhalb des vinylogenen Amids möglich ist. Das bedingt eine Erhöhung der Nucleophilie am β -C und am Sauerstoff, wobei unter den gewählten Bedingungen die Nucleophilie des solvatisierten Sauerstoffs abgeschwächt ist. Dabei spielt die zugrundeliegende Konfiguration der Enaminone **31** (E- oder Z-Form) für diesen Schritt bei Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel keine Rolle, da es in diesem sauren Milieu schnell zu einer Isomerisierung kommt (s. 2.3.2.4). Aufgrund der zweiten potentiellen Angriffsmöglichkeit der Aminomethylenindanone **31** am unsubstituierten p-Benzochinon (**30**) sind prinzipiell auch Bis-Enaminon-Chinon-Addukte möglich, was die geringe Ausbeute an Benzo[b]carbazolen erklären könnte. Die Isolierung solcher Verbindungen gelingt jedoch nicht.



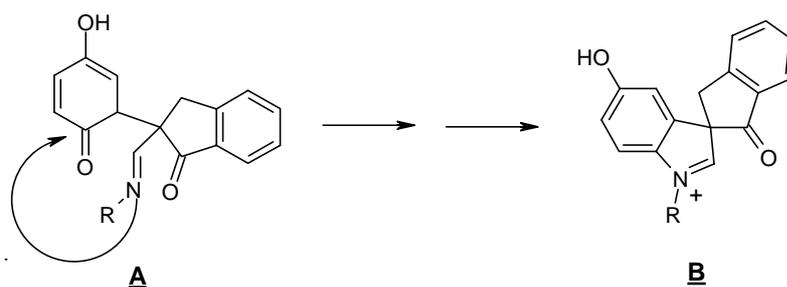
Schema 17: Erster Reaktionsschritt: Addition der Enaminone **31** über das β -Kohlenstoffatom an die aktivierte Position 3 des p-Benzochinons (**30**) und Bildung des Addukts **A**

Der für β -Aminocrotonsäureester postulierte weitere Reaktionsverlauf über einen Oxidations-Reduktions-Mechanismus (u.a. Grinev et al., 1962) setzt einen Überschuss an Chinon voraus, da ein nach Tautomerisierung des Primäradduktes vorliegendes Hydrochinon-Derivat nur durch überschüssiges Chinon **30** zum entsprechenden p-Chinon-Derivat oxidiert werden kann. Das p-Benzochinon (**30**) wird dabei zum Hydrochinon reduziert. Analog könnte **A** über das Hydrochinon-Addukt **A'red** zum Chinon-Addukt **A'ox** oxidiert werden. Anschließend kann der Imin-Stickstoff nukleophil am Carbonyl-Kohlenstoff der Chinon-Partialstruktur angreifen, und es kommt zur Bildung des spirozyklischen Carbenium-Iminium-Ions **B** als Zwischenprodukt (s. Schema 18).



Schema 18: Oxidations-Reduktions-Mechanismus zur Bildung des spirozyklischen Zwischenprodukts **B**

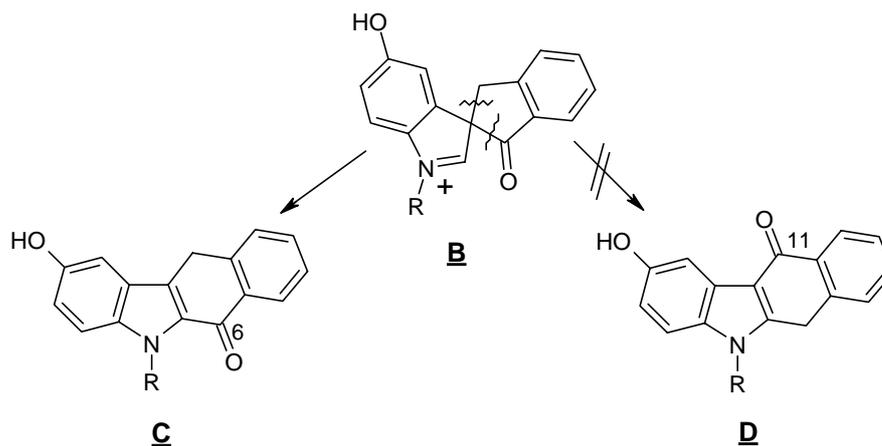
Da aber im Fall der Synthese der nicht zum Chinon oxidierten Benzo[b]carbazole **82** und **83** die Enaminon- und Chinonkomponenten im Verhältnis 1:1 eingesetzt werden, das Enaminon vorgelegt und das Chinon nur in kleinen Portionen zugegeben wird, so dass es direkt abreagieren kann und zusätzlich unter Ausschluss von Luftsauerstoff gearbeitet wird (Argon), ist ein Oxidations-Reduktions-Mechanismus nicht möglich. Vielmehr ist in diesem Fall für das Addukt **A** ein direkter intramolekularer Angriff des Imin-Stickstoffs an den Carbonyl-Kohlenstoff ohne das Durchlaufen der Hydrochinon- und Chinonstufen plausibel (s. Schema 19).



Schema 19: Bildung des spirozyklischen Carbenium-Iminium-Ions **B** durch einen intramolekularen nukleophilen Angriff des Imin-Stickstoffs an den Carbonyl-Kohlenstoff ohne Durchlaufen der Hydrochinon- und Chinonstruktur

Die Tatsache, dass nur im Fall von N-benzyl- und N-alkyl-substituierten (**47**, **48**, **50-54** und **56**), nicht aber bei N-phenyl-substituierten Enaminonen, Benzo[b]carbazole isoliert werden können, deutet darauf hin, dass entweder die Nukleophilie der N-phenyl-substituierten Enaminone **58-69** am β -C durch den elektronenziehenden Rest am Stickstoff für eine Addition an den aktivierten Kohlenstoff des p-Benzochinons (**30**) nicht mehr ausreicht oder aber, dass nach Bildung des Addukts **A** die Nukleophilie des Imin-Stickstoffs für einen Angriff am Kohlenstoff der Carbonyl-Gruppe zu gering ist.

Durch die Isolierung der Benzo[b]carbazole **82** und **83** (s. 3.3) mit der Keto-Gruppe an Ring C in 6-Position (Struktur **C**) wird zudem der Verlauf der ionotropen Umlagerung über eine Wanderung der Carbonyl-Gruppe am Spiro-Kohlenstoffatom bestätigt (s. Schema 20). Die Bildung der Positionsisomere **D**, die über eine Wanderung der Methylengruppe am Spiro-C entstünden, wird nicht beobachtet.



Schema 20: Bildung des Benzo[b]carbazol-Grundkörpers **C** durch Wanderung der Carbonyl-Gruppe am Spiro-Kohlenstoffatom

Für die Umlagerung des Spirozyklus zum Benzo[b]carbazol-Chromophor sind grundsätzlich zwei verschiedene Mechanismen denkbar.

1) Anionotrope Umlagerung (s. Schema 21)

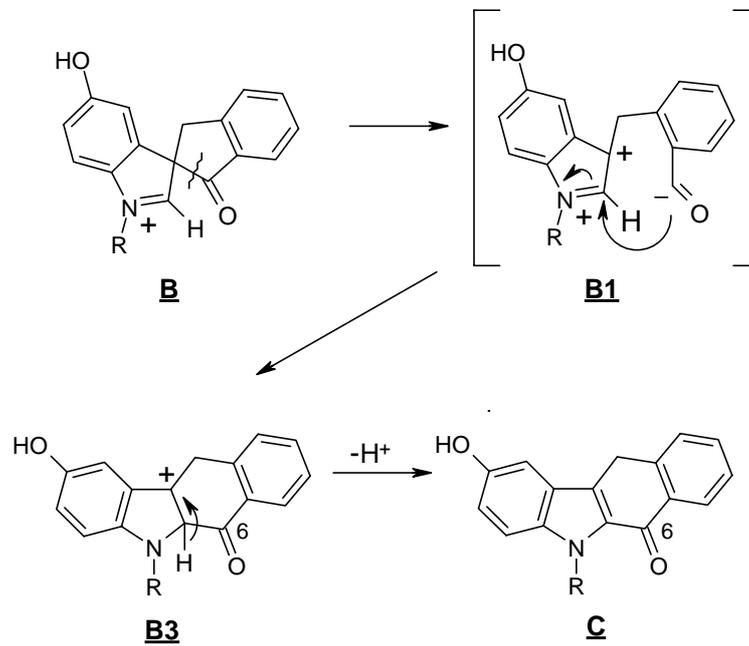
Analog einer Veröffentlichung von Kuckländer und Töberich (Kuckländer & Töberich, 1981) kann der Ringschluss durch eine anionotrope Wanderung der Acyl-Gruppe unter Mitnahme des Bindungselektronenpaares (Intermediat **B1**) an den Kohlenstoff der Carbenium-Iminium-Partialstruktur erfolgen. Es resultiert ein Kation **B3**, aus dem durch Abspaltung eines Protons das aromatische Indol-Ringsystem der Verbindung **C** gebildet wird.

2) Kationotrope Umlagerung (s. Schema 22)

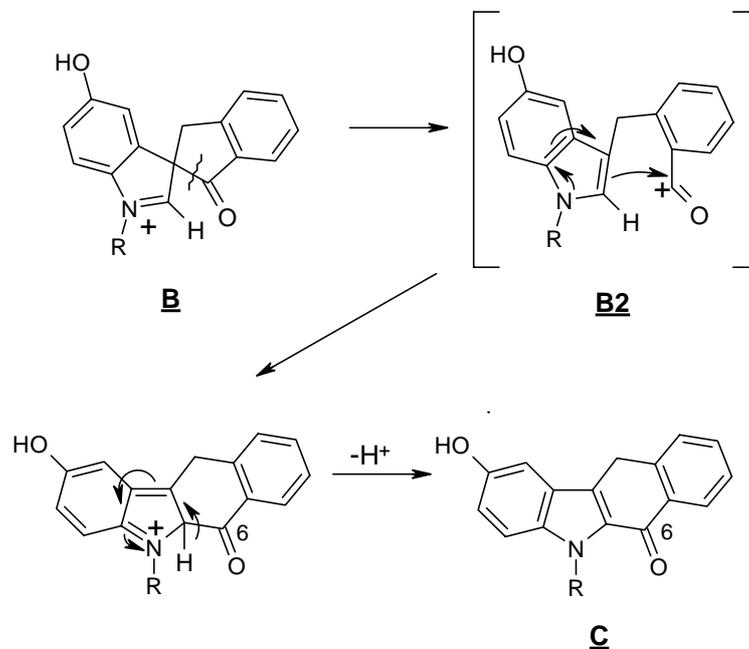
Auch hierbei wird die Bindung zwischen dem Spiro- und dem Acyl-Kohlenstoff gespalten, jedoch unter Zurücklassen der Bindungselektronen am Spiro-C, und es wird schon im Übergangszustand **B2** der fertige Indolring gebildet. Das am Carbonyl-C vorliegende Carbenium-Ion greift den Aromaten elektrophil an Position 2 unter Bildung des Carbenium-Iminium-Ions **B3** an. Dieses stabilisiert sich nun wiederum über die Abspaltung eines Protons zum Benzo[b]carbazol **C**.

Die Aromatisierung zur intakten Indolstruktur scheint für diese ionotrope Umlagerung die treibende Kraft zu sein. Demnach kann der kationotrope Mechanismus mit der Bildung des Indolrings schon im Übergangszustand **B2** gegenüber dem anionotropen favorisiert werden. Zudem erscheint eine Stabilisierung des acylischen Kations im

Intermediat **B2** über den benachbarten Phenylring besser möglich zu sein als im Fall des Acylanions beim Übergangszustand **B1**.



Schema 21: Anionotrope Umlagerung



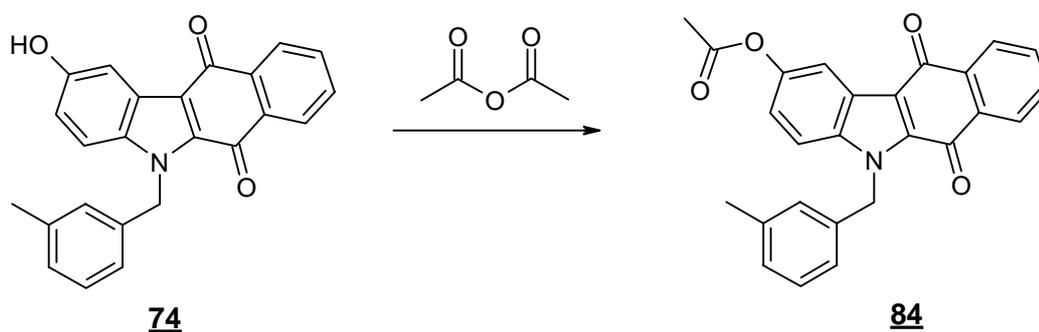
Schema 22: Kationotrope Umlagerung

4 Derivatisierung der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone

Zur Strukturbestätigung und zur Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Benzo[b]carbazole werden verschiedene Derivatisierungen vorgenommen.

4.1 Acetylierung des Benzo[b]carbazols **74**

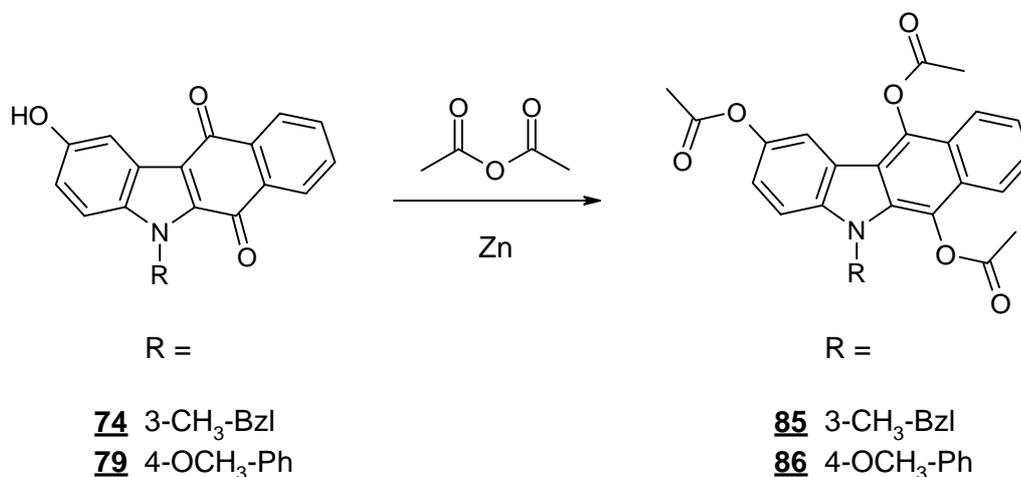
Durch Erhitzen des 2-Hydroxy-benz[b]carbazolchinons **74** in Acetanhydrid und katalytischen Mengen an Pyridin erhält man das 2-Acetoxy-benzo[b]carbazolchinon **84** (s. Schema 23).



Schema 23: Synthese des 2-Acetoxy-benzo[b]carbazolchinons **84**

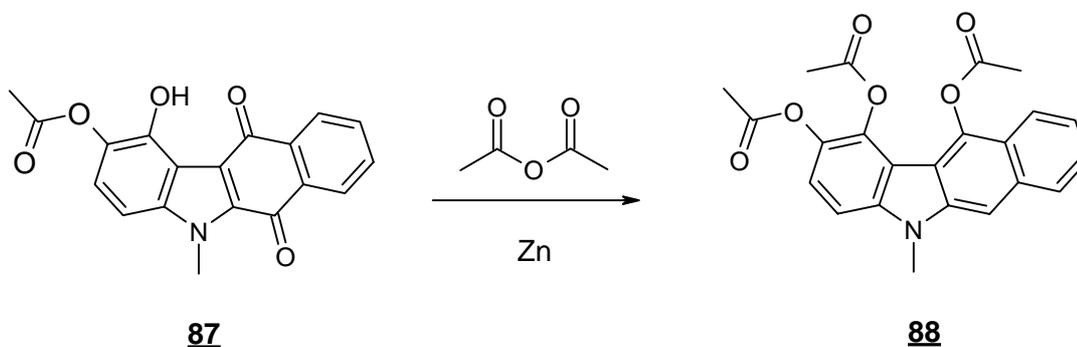
4.2 Reduktive Acetylierung der Benzo[b]carbazole **74** und **79**

Entsprechend können die Verbindungen **74** und **79** durch Erhitzen in Acetanhydrid mit Zinkpulver zu den 2,6,11-Triacetoxy-Derivaten **85** und **86** reductiv acetyliert werden (s. Schema 24).



Schema 24: Synthese der 2,6,11-Triacetoxy-benzo[b]carbazole **85** und **86**

Das Reaktionsverhalten der Substanzen **74** und **79** unterscheidet sich somit von dem anderer Benzo[b]carbazole. So beobachtete Engel bei der reduktiven Acetylierung des Benzo[b]carbazols **87** die Bildung der Verbindung **88** unter Verlust einer phenolischen Hydroxyl-Gruppe des intermediär gebildeten Hydrochinons (Engel, 1998) (s. Schema 25).



Schema 25: Reduktive Acetylierung des von Engel synthetisierten Benzo[b]carbazolchinons **77** unter Verlust einer phenolischen Hydroxyl-Gruppe des intermediär gebildeten Hydrochinons

4.3 Spektroskopische Charakterisierung der acetylierten Benzo[b]carbazole **84-86**

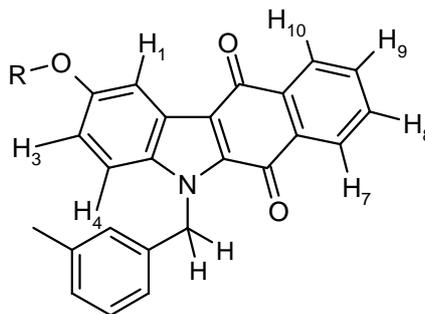
4.3.1 Massen- und Infrarotspektroskopie

Die Verbindungen **84-86** zeigen deutliche Molpeaks. Zusätzlich erkennt man bei dem monoacetylierten p-Chinon **84** einen bzw. bei den triacetylierten Hydrochinon-Derivaten **85** und **86** drei Peaks, die durch die Abspaltung eines, zweier bzw. dreier Ketenfragmente ($M^+ - 42$, $M^+ - 84$ und $M^+ - 126$) zustande kommen. In den IR-Spektren fehlen die OH-Valenzschwingungen. Für das Chinon **84** wird nach wie vor eine breite Carbonyl-Absorption bei 1659 cm^{-1} registriert. Die Estercarbonyl-Gruppe erscheint bei 1753 cm^{-1} . Diese Valenz findet sich auch bei den Triacetoxy-Derivaten **85** und **86**, allerdings stark verbreitert und mit einer Schulter (1762 cm^{-1} , 1773 cm^{-1}).

4.3.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Die beiden Triacetoxy-Derivate **85** und **86** lassen aus Löslichkeitsgründen nur Spektren in CDCl_3 zu. Für alle drei Verbindungen werden keine austauschbaren Protonen registriert. Dafür erscheinen die Singulets für die Methylwasserstoffatome der Acetoxy-Gruppen in hohem Feld.

Die monoacetylierte Verbindung **84** zeigt in DMSO-D₆ für die Protonen 7, 8, 9 und 10 an Ring D des Chromophors dieselben chemischen Verschiebungen und Aufspaltungen wie das nichtacetylierte Chinon **74** (s. Tab. 8). Die Wasserstoffatome 1, 3 und 4 an Ring A treten wegen der entschirmenden Wirkung der Acetoxy-Gruppe bei unverändertem Aufspaltungsmuster in tieferem Feld in Resonanz. Die Methylenprotonen am Stickstoff ergeben bei den beiden Chinonen **74** und **84** ein scharfes Singulett.

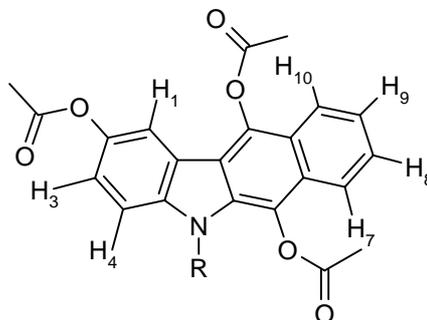


Nr.	Substituent R	1-H	4-H	3-H	7-H/10-H	8-H/9-H	N-CH ₂
74	H	7,67	7,58	7,16	8,13-8,07	7,89-7,80	5,95
84	OCOCH ₃	8,00	7,79	7,27	8,13-8,09	7,87-7,84	6,02

Tab. 8: Chemische Verschiebung (in ppm) der Protonen des Benzo[b]carbazol-Chromophors und der Methylenprotonen am Stickstoff der Verbindungen **74** und **84** (200 MHz; DMSO-D₆)

Ein anderes Verhalten im Vergleich zu den beiden Chinonen **74** und **84** bezüglich der Aufspaltungen der einzelnen Protonen zeigt das triacetylierte Hydrochinon-Derivat **85**. Die Protonen 7, 8, 9 und 10 treten - sofern Aussagen wegen des unterschiedlichen Lösungsmittels überhaupt möglich sind - in höherem Feld in Resonanz, da der paramagnetische Effekt der beiden chinoiden Carbonyl-Gruppen nicht mehr vorhanden ist (z.B. 8-H, 9-H: 7,60-7,42 ppm). Weiterhin fällt auf, dass die Wasserstoffe an den Positionen 7 und 10 unterschiedliche Resonanzfrequenzen besitzen. Dies deutet darauf hin, dass die 6-Acetoxy-Gruppe wegen des räumlich benachbarten, voluminösen Methylbenzylsubstituenten im Gegensatz zur Acetoxy-Gruppe an 11-Position nicht mehr frei drehbar ist. Dementsprechend ist auch der Benzylrest in seiner Rotation eingeschränkt und das Signal für die Methylenprotonen erscheint als stark verbreitertes Singulett im Bereich von 5,72-5,58 ppm. Dem 1-H ist die meta-Kopplung mit dem 3-H nicht mehr zu entnehmen, es erscheint lediglich als verbreitertes Singulett bei 7,83 ppm. Die Signale der Protonen 3 und 4 werden durch die Signale der aromatischen Benzylprotonen überlagert.

Ähnliche Resonanzen liefert auch die 4-methoxyphenyl-substituierte Triacetoxy-Verbindung **86** (s. Tab. 9). Allerdings sind für die Protonen 1, 3 und 4 an Ring A die Kopplungskonstanten bestimmbar ($^3J = 8,8 \text{ Hz}$; $^4J = 2,2 \text{ Hz}$).



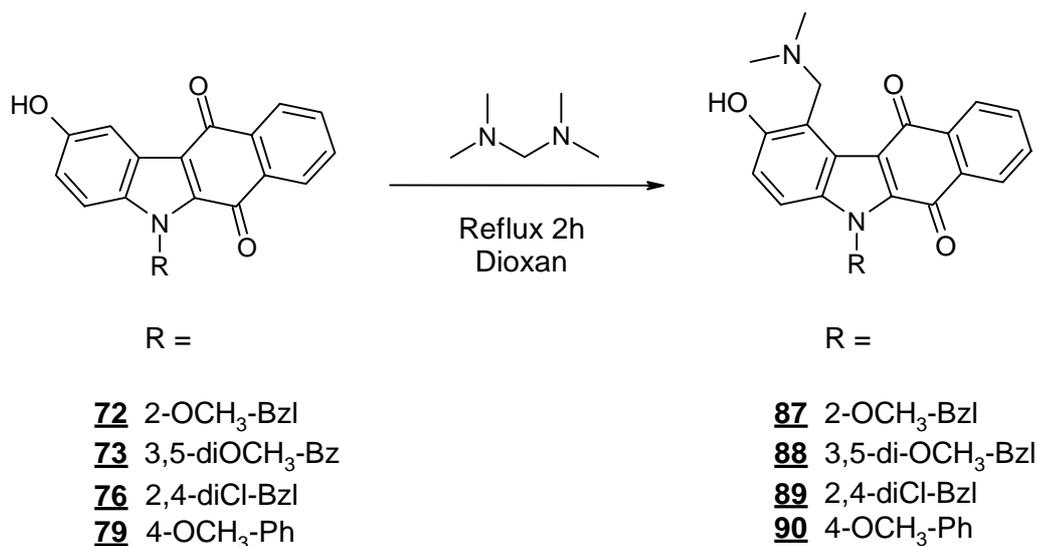
Nr.	Substituent R	1-H	4-H	3-H	7-H/10-H	8-H/9-H
85	3-CH ₃ -Bzl	7,83	überlagert		7,97-7,93 7,73-7,68	7,60-7,42
86	4-OCH ₃ -Ph	8,00	7,09	7,17	7,98-7,93 7,80-7,76	7,56-7,39

Tab. 9: Chemische Verschiebung (in ppm) der Protonen des Benzo[b]carbazol-Chromophors der Verbindungen **85** und **86** (200 MHz; CDCl₃)

5 Umsetzung der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone mit Bisdimethylaminomethan

5.1 Synthese der Mannich-Basen 87-90

Entsprechend der Umsetzungen von Kreul (Kreul, 1997) können die 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone 72, 73, 76 und 79 durch 2-stündiges Erhitzen mit Bisdimethylaminomethan und katalytischen Mengen an Essigsäure in siedendem Dioxan in die phenolischen Mannich-Basen 87-90 überführt werden (s. Schema 26).

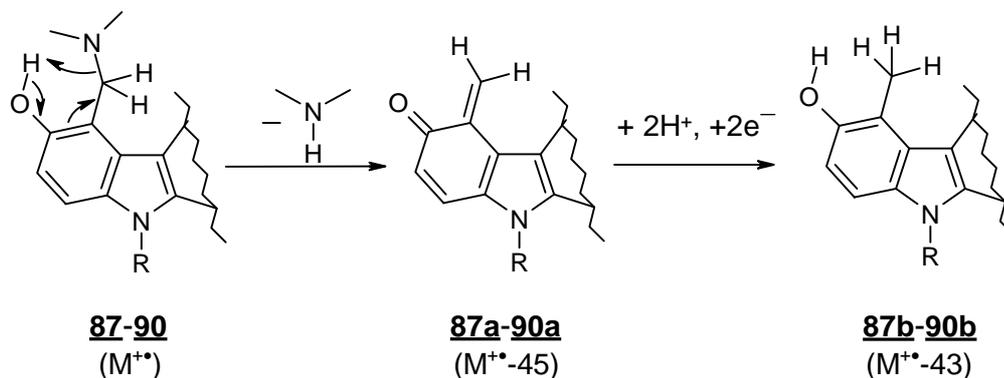


Schema 26: Synthese der Mannich-Basen 87-90

5.2 Spektroskopische Charakterisierung der Mannich-Basen 87-90

5.2.1 Massen- und Infrarotspektroskopie

Die EI-Massenspektren der Verbindungen 87-90 zeigen nicht die erwarteten Molpeaks. Stattdessen werden Fragmentationen registriert, die um $m/z = 43$ kleinere Massenzahlen als die Molekülonen aufweisen. Offenbar kann bei diesen Mannich-Basen sehr leicht unter Einbeziehung der ortho-ständigen phenolischen Hydroxyl-Gruppe eine Desaminierung erfolgen, die zur Bildung von o-Chinonmethid-Partialstrukturen 87a-90a führt. Diese können nun ihrerseits - entsprechend wie bei den Chinonen (s. 3.2.1) - thermisch hydriert werden (87b-90b) (s. Schema 27).



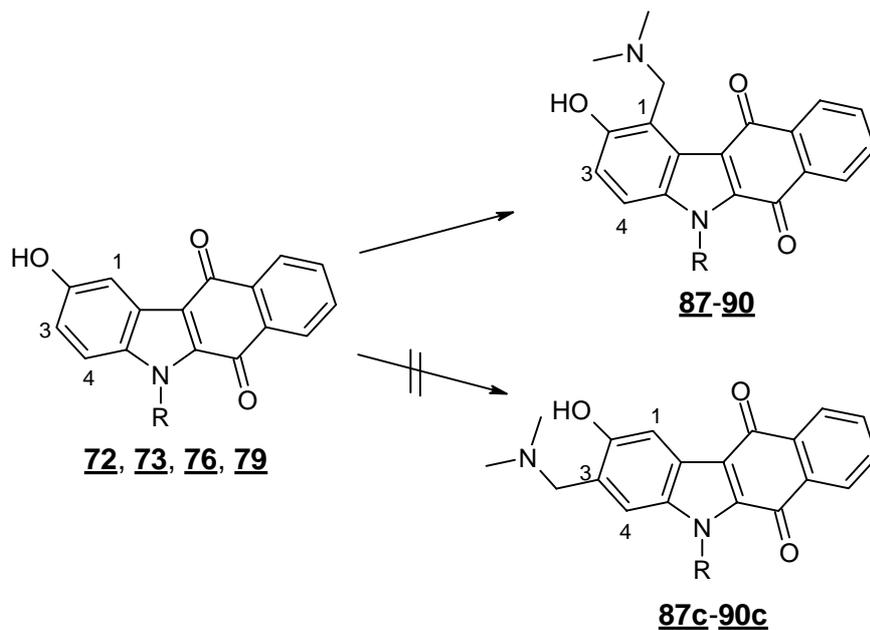
Schema 27: Desaminierungsreaktion der Mannich-Basen **87-90** unter den Bedingungen der Elektronenstoß-Ionisation (70 mV)

Erst unter milderen Ionisationsbedingungen wie der Direkten Chemischen Ionisation (Reaktandgas: Ammoniak) werden die $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ - und $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Peaks der nicht fragmentierten Mannich-Basen **87-89** registriert.

Die phenolische Hydroxyl-Gruppe zeigt im IR-Spektrum für die Vermessung als KBr-Pressling eine schwache, dafür aber sehr breite Absorptionsbande im Bereich von ungefähr $3400\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$. Diese Beobachtung stimmt mit den Untersuchungen von Koll und Wolschann überein, die für N,N-dialkylierte ortho-Aminomethylphenole und -naphthole im Kristall sowohl das Vorliegen inter- als auch intramolekularer H-Brücken nachweisen konnten (Koll & Wolschann, 1996). Die Valenzschwingungen der Carbonyl-Gruppen der p-Chinon-Partialstruktur werden bei ca. 1655 cm^{-1} registriert.

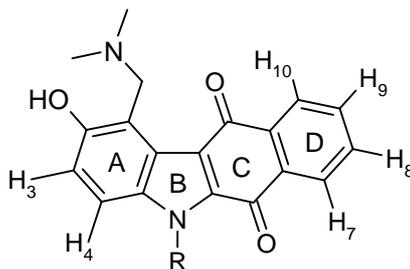
5.2.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Neben einer Aminomethylierung an Position 1 der chinoiden Benzo[b]carbazole **72**, **73**, **76** und **79** ist prinzipiell auch eine Substitution an Position 3, ebenfalls in o-Stellung zur phenolischen Hydroxyl-Gruppe, denkbar (s. Schema 28). Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten zeigen aber, dass die Benzo[b]carbazole genauso wie 5-Hydroxy-indole reagieren (Troxler et al.) und demnach nur an Position 1 des Chromophors einem elektrophilen Angriff des intermediär gebildeten N,N-Dimethylmethyleniminiumions zugänglich sind. Die Protonen 3 und 4 bilden bei den Mannich-Basen **87-90** ein AB-Spinsystem mit einer vicinalen Kopplungskonstante von $\sim 9\text{ Hz}$. Hätte eine elektrophile Substitution an Position 3 des Ringsystems stattgefunden, so wäre für die Protonen 1 und 4 der hypothetischen Produkte **87c-90c** nur eine kleine para-Kopplung zu erwarten.



Schema 28: Mögliche Reaktionsprodukte bei der Umsetzung der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazol-4(1H)-chinone **72, 73, 76** und **79**

In Tab. 10 sind die chemischen Verschiebungen der aromatischen Protonen am Ringsystem sowie der 1-Dimethylaminomethylseitenkette aufgeführt. Anders als bei den 2-Hydroxy-benzo[b]carbazol-4(1H)-chinonen **72, 73** und **76** (s. 3.2.2, Tab. 10) erhält man für die Protonen 7 und 10 an Ring D der Mannich-Basen **87-89** zwei getrennte Signale im tiefen Feld bei ungefähr 8,25 (10-H) und 8,10 ppm (7-H). Dieses Phänomen ist offenbar auf den Einfluss der Dimethylaminomethylseitenkette zurückzuführen. Für das N₅-Phenyl-Derivat **90** beobachtet man ebenfalls zwei Signale, jedoch erscheint das 7-H um ca. 0,1 ppm hochfeldverschoben bei 8,01 ppm. Dies kann wiederum auf den Anisotropieeffekt des Phenylrings zurückgeführt werden, der senkrecht zur Ebene des Chromophors angeordnet ist (s. 3.2.2, Abb. 4). Genauso erscheinen die beiden Dubletts für die Protonen 3 und 4 der Verbindung **90** im Vergleich zu den N₅-Benzyl-Derivaten **87-89** in höherem Feld. Auf die chemische Verschiebung der Protonen 8 und 9 hat die sterische Fixierung des Phenylrings bei Verbindung **90** wegen des größeren räumlichen Abstands keinen Einfluss. Diese Protonen treten bei allen Derivaten bei ungefähr 7,7 ppm in Resonanz. Für die Wasserstoffatome der basischen Seitenkette erhält man jeweils Singulets.

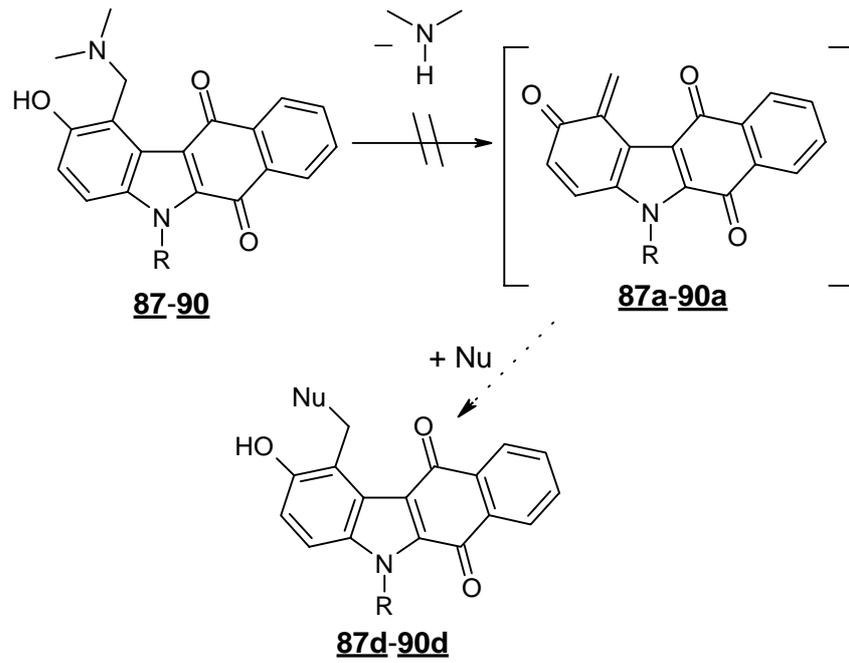


<u>Nr.</u>	<u>Substituent R</u>	<u>4-H</u>	<u>3-H</u>	<u>10-H</u>	<u>7-H</u>	<u>8-H/9-H</u>	<u>1-CH₂-N</u>	<u>N(CH₃)₂</u>
87	2-OCH ₃ -Bzl	7,30	7,09	8,23	8,11	7,69	5,11	2,67
88	3,5-diOCH ₃ -Bzl	7,26	7,02	8,23	8,11	7,69	4,80	2,48
89	2,4-diCl-Bzl	7,12	7,02	8,24	8,08	7,70	4,81	2,49
90	4-OCH ₃ -Ph	7,01	6,92	8,25	8,01	7,68	4,88	2,53

Tab. 10: Chemische Verschiebung (in ppm) der Protonen des Benzo[b]carbazol-Chromophors sowie der 1-Dimethylaminomethylseitenkette der Mannich-Basen **87-90** (200 MHz, CDCl₃)

5.3 Versuch der thermischen Desaminierung der Mannich-Basen **87-90**

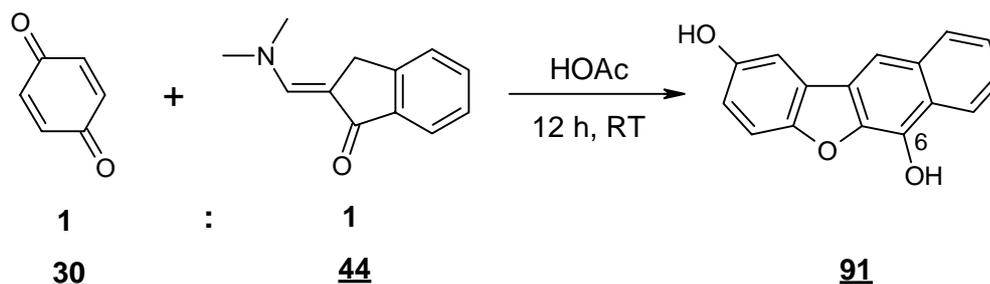
Ortho-Mannich-Basen von Phenolen und Naphtholen können unter einer Reihe von experimentellen Bedingungen - vorzugsweise thermisch - eine Desaminierung eingehen, wobei als kurzlebige Zwischenprodukte die entsprechenden ortho-Chinonmethide entstehen, die eventuell mit einem geeigneten Nukleophil abgefangen werden können. Eine Isolierung der monomeren Chinonmethide aus der Benzol- bzw. Naphthalin-Reihe gelingt allerdings nicht (Brewster & Eliel, 1953; Reichert, 1959). Diese Chinonmethide, die elektrophile α,β -ungesättigte Ketone darstellen, werden für die zytotoxischen Effekte einiger Mannich-Basen verantwortlich gemacht (s. auch 1.6, Schema 3). Da in den EI-Spektren der Verbindungen **87-90** eine Desaminierung zu erkennen ist (s. 5.2.1, Schema 27), wird der Versuch unternommen, auch in Lösung durch Erhitzen eine Abspaltung des Dimethylamins zu erreichen. Dabei sollen die potentiellen hochreaktiven o-Chinonmethidstrukturen **87a-90a** mit einem Nukleophil abgefangen werden und die Verbindungen **87d-90d** ergeben (s. Schema 29). Alle Versuche mit verschiedenen Lösungsmitteln und Nukleophilen (Alkohole, Acetanhydrid, Amine) führen aber auch bei mehrtägigem Erhitzen zu keinen Umsetzungen. Die phenolischen Mannich-Basen erweisen sich entgegen den Erwartungen in Lösung als äußerst stabil.



Schema 29: Versuch der Thermischen Desaminierung der phenolischen Mannich-Basen **87-90** und Abfangen der potentiellen o-Chinonmethide **87a-90a** mit Nucleophilen (Nu) zu den Verbindungen **87d-90d**

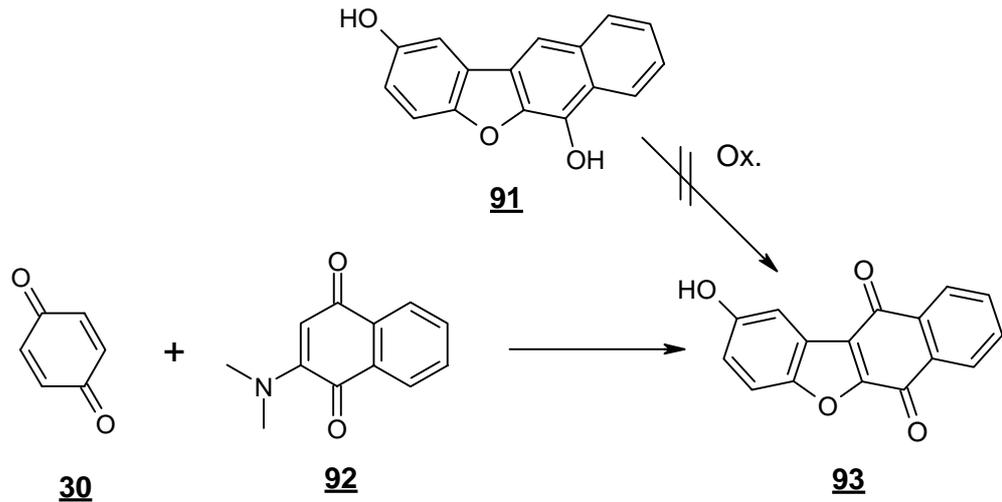
6 Umsetzung des tertiären Enaminons **44** mit p-Benzochinon (**30**)

Die Umsetzung des Dimethylaminomethylenindanon **44** mit der äquimolaren Menge an p-Benzochinon (**30**) in Eisessig führt nach 12-stündigem Rühren in Eisessig bei RT zur Bildung eines gelben Niederschlags, der abgetrennt und umkristallisiert werden kann. Dabei handelt es sich um das Benzofuran-Derivat **91** (s. Schema 30). Die Ausbeute ist mit 15 % sehr gering im Vergleich zu den Umsetzungen mit den sekundären Enaminonen (~ 30 %).



Schema 30: Synthese des Benzofuran-Derivats **91**

Die 2,6-Dihydroxyl-Verbindung **91** erweist sich als weniger oxidationsempfindlich als die entsprechenden 2,6-Dihydroxy-benzo[b]carbazole **82** und **83**, da eine Isolierung auch ohne Arbeiten unter Argon gelingt. Die p-chinoide Verbindung **93**, die von Engel über eine Umsetzung des p-Benzochinons (**30**) mit 2-Dimethyl-1,4-naphthochinon (**92**) dargestellt werden konnte (Engel, 1998), lässt sich über Verbindung **91** weder durch eine Oxidation direkt im Reaktionsansatz mittels eines Überschusses an Chinon noch nach Isolierung der nicht oxidierten Verbindung **91** und anschließender Umsetzung mit verschiedenen Oxidationsmitteln darstellen (s. Schema 31). Bei diesen Ansätzen erhält man lediglich ein heterogenes Produktgemisch.

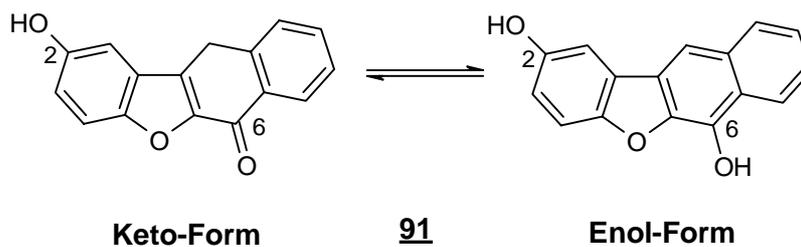


Schema 31: Synthese des p-quinoiden Benzofuran-Derivats 93 nach Engel

6.1 Spektroskopische Charakterisierung des Benzofuran-Derivats 91

6.1.1 Elementaranalyse und Infrarotspektroskopie

Durch die Elementaranalyse wird die Abwesenheit von Stickstoffatomen im Molekül bewiesen. Im IR-Spektrum (KBr) tritt bei 1678 cm^{-1} eine sehr intensive C=O-Valenz auf, die darauf hinweist, dass auch diese Verbindung im Kristall in der 6-Keto-Form vorliegt (s. Schema 32).



Schema 32: Keto- und Enol-Form der Verbindung 91

Außerdem findet man für die 2-Hydroxyl-Gruppe eine breite OH-Absorption bei $3400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$.

6.1.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Im polaren Lösungsmittel DMSO- D_6 liegt das Tautomerie-Gleichgewicht vollständig auf der Seite der Enol-Form, während die Keto-Form nicht nachweisbar ist. Dies wird durch das Vorhandensein zweier austauschbarer Hydroxyl-Protonen bei 9,88 und 9,04 ppm belegt. Außerdem fehlt im hohen Feld das Signal für die 11-Methylen-Gruppe der 6-Keto-Form, stattdessen erkennt man bei 7,64 ppm ein Singulett mit dem Integral für ein Proton, das dem 11-H des Enol-Tautomers zugeordnet werden kann. Die Protonen 1, 3 und 4 des AMX-Spinsystems können aufgrund ihrer Aufspaltungen eindeutig zugeordnet werden (s. Abb. 8). Das Wasserstoffatom an Position 1 tritt bei 7,21 ppm als Dublett mit einer allylischen Kopplungskonstante von 2,7 Hz in Resonanz. Diese ^4J -Kopplung findet sich auch im Doppeldublett des 3-H bei 6,71 ppm, dem zusätzlich noch die vicinale Kopplungskonstante durch Kopplung mit dem 4-H zu entnehmen ist ($^3\text{J} = 8,6$ Hz). Dementsprechend wird das Proton an Position 4 bei 6,86 ppm zu einem Dublett aufgespalten.

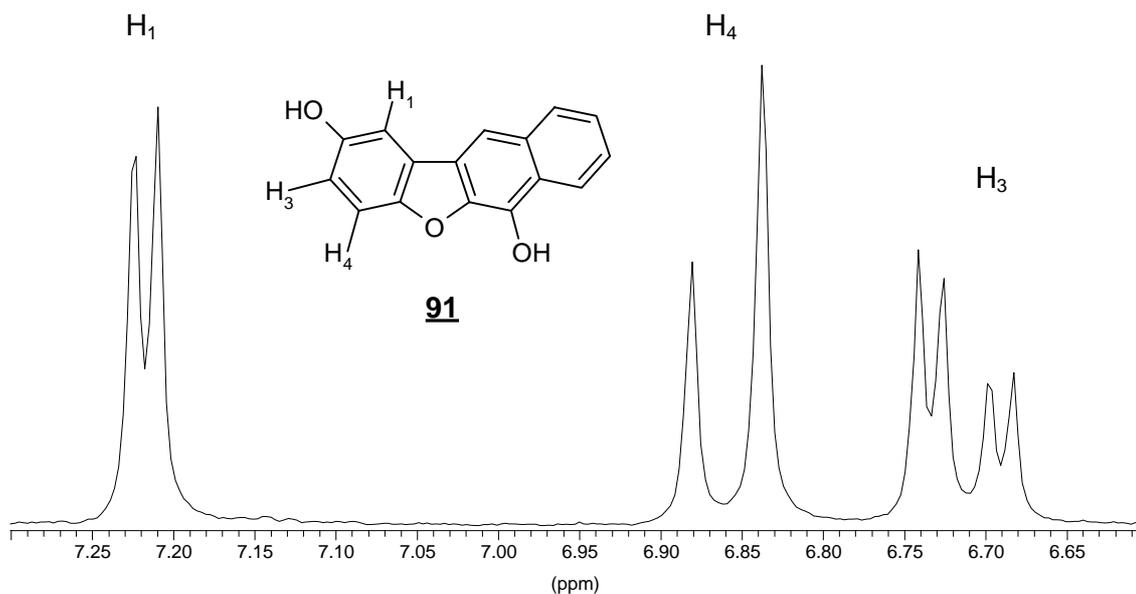
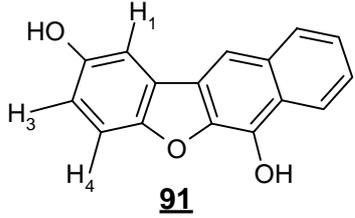
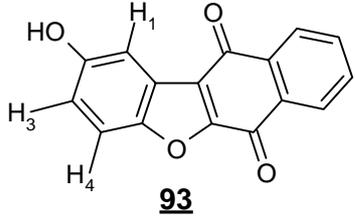


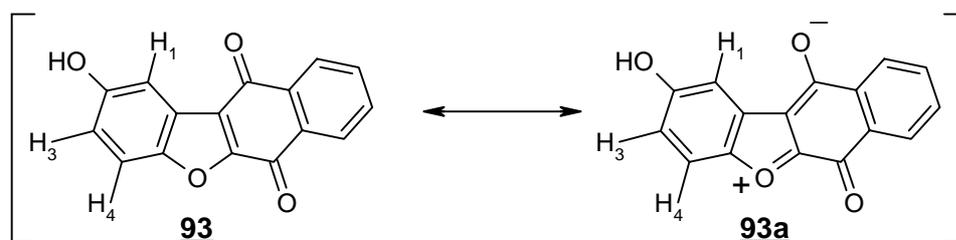
Abb. 8: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **91** (200 MHz, DMSO- D_6), AMX-Spinsystem der Protonen 1, 3 und 4

Interessant ist in diesem Zusammenhang ein Vergleich der chemischen Verschiebungen dieser drei Ringprotonen bei der Verbindung **91** und der von Engel synthetisierten p-chinoiden Verbindung **93** (s. Tab. 11).

<u>Verbindung</u>	<u>1-H</u>	<u>3-H</u>	<u>4-H</u>
 <p style="text-align: center;">91</p>	7,21	6,72	6,87
 <p style="text-align: center;">93</p>	7,50	7,11	7,73
Differenz der chemischen Verschiebung $\Delta\delta$	0,29	0,39	0,86

Tab. 11: Vergleich der chemischen Verschiebungen (in ppm) der Protonen 1,3 und 4 der Verbindungen **91** und **93** (200 MHz, DMSO- D_6) und Angabe der Differenz der chemischen Verschiebung (in ppm)

Die zusätzliche p-Chinon-Partialstruktur der Verbindung **93** führt für alle drei Protonen zu einer Tieffeldverschiebung im Vergleich zur Dihydroxyl-Verbindung **91**. Auffällig ist, dass dieser entschirmende Effekt für das Wasserstoffatom an Position 4 besonders groß ist (+0,86 ppm), während das 1-H mit einer Differenz von +0,29 ppm in der chemischen Verschiebung am wenigsten beeinflusst wird. Gerade aber bezüglich des 1-H müsste sich der Anisotropieeffekt wegen der räumlichen Nähe der 11-Carbonyl-Gruppe eigentlich am stärksten bemerkbar machen und zur größten Entschirmung führen (s. Argumentation 3.4.2, Abb. 6). Eine mögliche Erklärung für die extreme Verschiebung des 4-H könnte auf einen Solvatationseffekt im polaren Lösungsmittel DMSO- D_6 , d.h. eine starke Polarisierung des Ringsystems der Verbindung **93** und einer erhöhten Beteiligung der möglichen dipolaren Grenzstruktur **93a** am Grundzustand zurückgeführt werden (s. Schema 33).



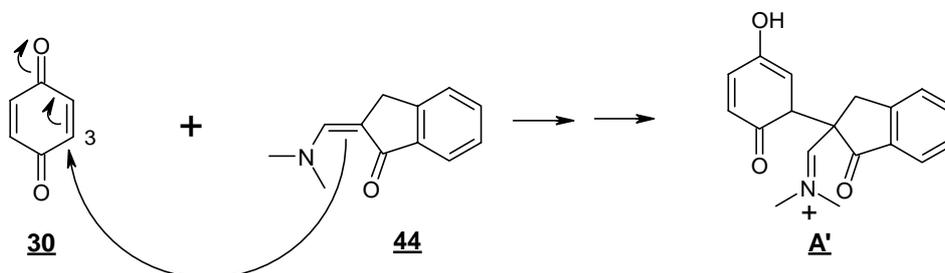
Schema 33: Mögliche dipolare Grenzstruktur **93a** in DMSO- D_6

Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen der chemischen Verschiebung und der Ausbildung dipolarer Grenzstrukturen in polaren Lösungsmitteln ist schon von Kuckländer und Mitarbeitern für einige fluorierte Benzofuran-Derivate diskutiert worden (Kuckländer et al., 1988). Leider sind aus Löslichkeitsgründen keine Messungen in deuteriertem Chloroform möglich, so dass dieses Erklärungsmodell nicht näher untersucht werden kann.

6.2 Diskussion des Reaktionsmechanismus

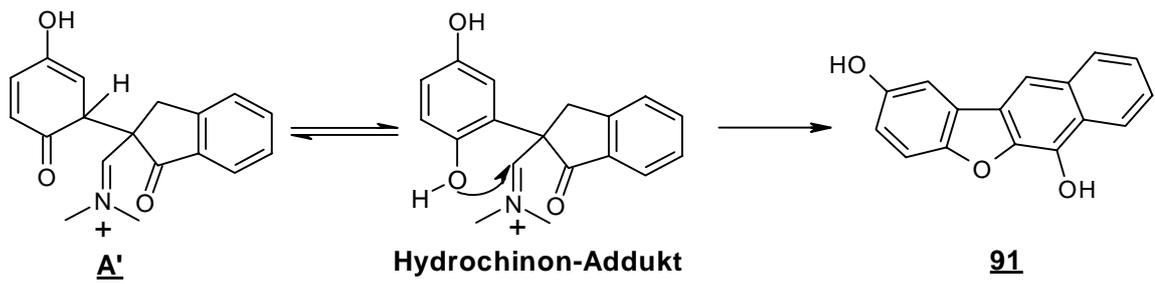
Während für die N-monosubstituierten Enaminone bei der modifizierten Nenitzescu-Reaktion die Bildung von 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolen beobachtet wird, ist diese Möglichkeit für N,N-dialkylierte Enaminone von vornherein ausgeschlossen. Für diese tertiären Enaminone ist vielmehr mit dem Auftreten substituierter Hydrochinone oder von Benzofuran-Derivaten zu rechnen (u.a. Domschke, 1966).

Als erster Reaktionsschritt bei der Umsetzung des Dimethylaminomethylenindanons **44** mit p-Benzochinon (**30**) ist eine Addition über das β -C-Atom an die Position 3 des Chinons anzunehmen, was zur Bildung eines wie bei den sekundären Enaminonen (s. 3.6, Schema 17) entsprechenden Additionsprodukts **A'** führt (s. Schema 34).



Schema 34: Addition des tertiären Enaminons **44** über das β -Kohlenstoffatom an die aktivierte Position 3 des p-Benzochinons (**30**) und Bildung des Additionsprodukts **A'** analog zur entsprechenden Umsetzung der sekundären Enaminone (s. 3.6, Schema 17)

Da der Stickstoff im Fall des Addukts **A'** aber keine nukleophilen Eigenschaften mehr besitzt, sondern Teil eines elektrophilen Carbenium-Iminium-Ions ist, kann demzufolge auch kein nukleophiler Angriff des N-Atoms an den Carbonyl-Kohlenstoff erfolgen. Vielmehr kehren sich die Verhältnisse um, und es erfolgt nach Aromatisierung und Bildung der Hydrochinonstruktur ein nukleophiler Angriff des Sauerstoffs an den Kohlenstoff des Carbenium-Iminium-Ions. Unter Säureeinwirkung wird bei diesem der Dimethylaminrest abgespalten und der vierfach linear kondensierte Heterozyklus über eine ionotrope Umlagerung analog zur Umsetzung der sekundären Enaminone durch Wanderung der Carbonyl-Gruppe gebildet (s. Schema 35).

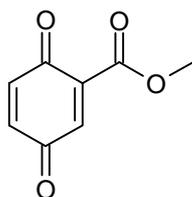


Schema 35: Tautomerisierung des Addukts **A'** zum Hydrochinon-Addukt und Bildung von Verbindung **91** durch Abspaltung des Dimethylaminrests und ionotrope Umlagerung

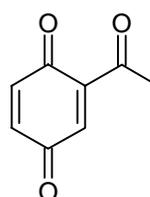
7 Umsetzung der Enaminone mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**) und 2-Acetyl-1,4-benzochinon (**30b**)

7.1 Fragestellungen zum Reaktionsverlauf

Als Chinonkomponenten bei der modifizierten Nenitzescu-Reaktion dienen erstmals neben dem bisher verwendeten p-Benzochinon (**30**) auch 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**) und 2-Acetyl-1,4-benzochinon (**30b**).



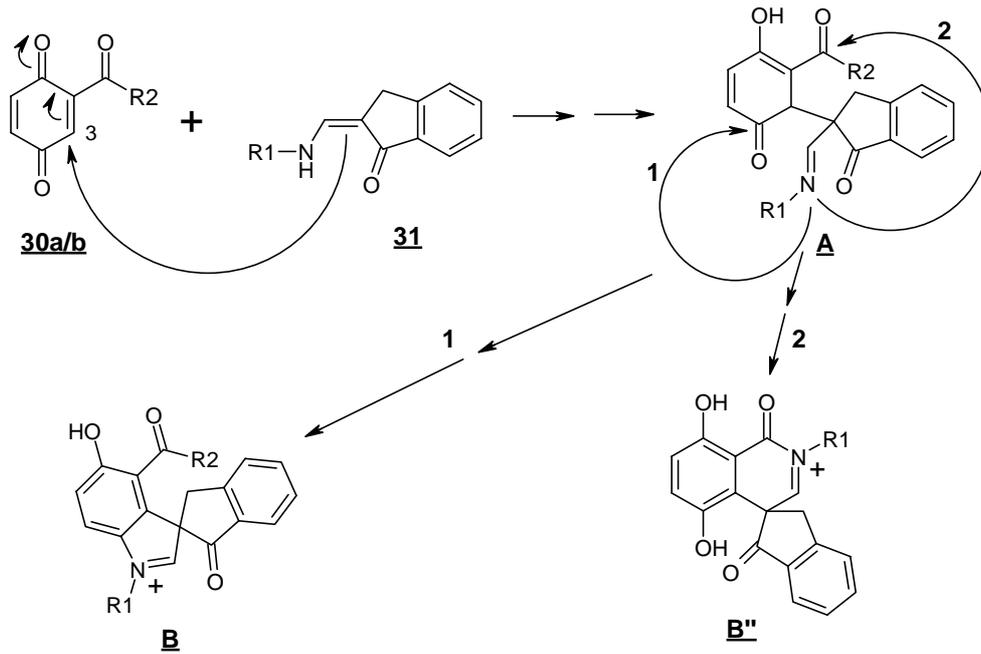
30a



30b

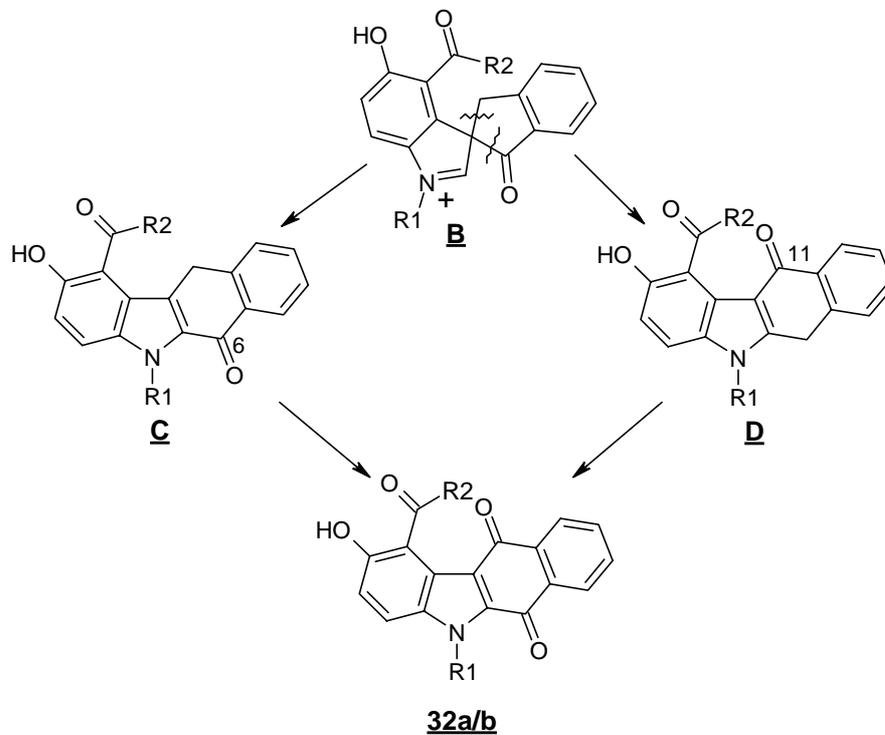
Es stellt sich die Frage, ob diese beiden monosubstituierten Chinone ein dem p-Benzochinon (**30**) analoges Reaktionsverhalten gegenüber den Enaminonen **31** zeigen und letztlich die gewünschten Benzo[b]carbazole liefern. Allen und Weiss z. B. berichteten beim Einsatz dieser Chinone in der Nenitzescu-Reaktion über Abweichungen vom normalen Reaktionsverlauf (Allen & Weiss, 1968).

Wegen der elektronenziehenden Substituenten in 2-Position sollte im ersten Schritt der Reaktion eine regioselektive Addition der Enaminone **31** an der elektrophilen Position 3 der Chinonkomponente erfolgen (Kossakowski, 1977; Kuckländer & Kuna, 1989). Dies würde von vornherein die Bildung einiger Nebenprodukte ausschließen und zu einer erhöhten Ausbeute führen (s. 3) (s. Schema 36). Jedoch stehen dem Imin **A** im zweiten Additionsschritt grundsätzlich zwei elektrophile Carbonyl-Kohlenstoffe zum Angriff zur Verfügung (Pfeile **1** bzw. **2**). Deshalb könnte es intermediär zur Bildung zwei verschiedener, spirozyklischer Carbenium-Iminium-Ionen **B** (Reaktionsweg **1**) und **B'** (Reaktionsweg **2**) kommen. Die Verbindung **B** entspricht dabei dem normalen Nenitzescu-Zwischenprodukt, das schon bei der Umsetzung der sekundären Enaminone **31** mit dem unsubstituierten p-Benzochinon (**30**) formuliert wird (s. 3.6).



Schema 36: Mögliche Angriffspunkte und Zwischenprodukte bei der Reaktion der monosubstituierten p-Chinone **30a** und **30b** mit den Enaminonen **31**

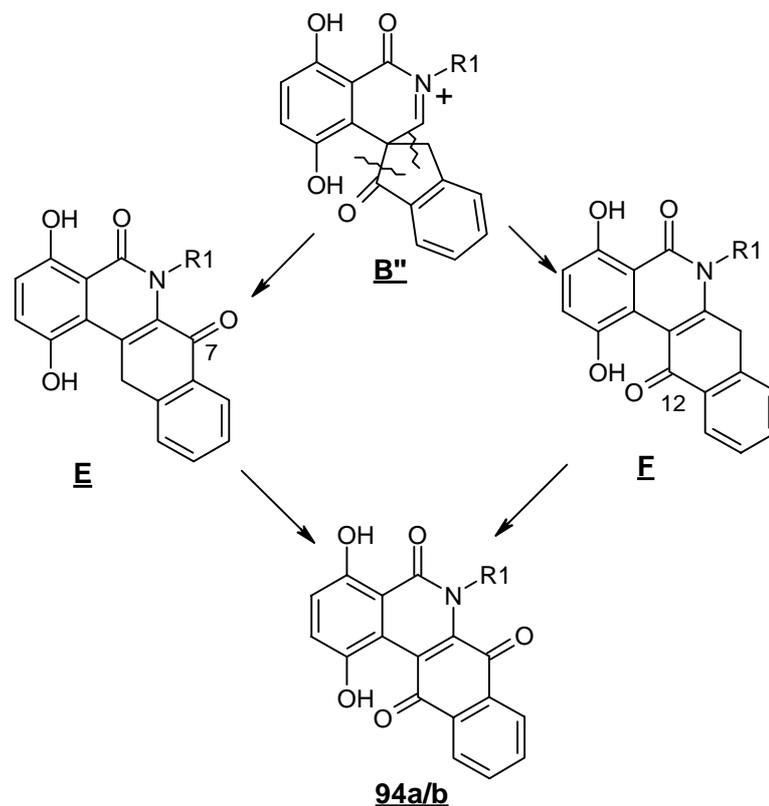
Das Benzo[b]carbazol-Grundgerüst kann ausgehend vom Spirozyklus **B** wiederum über eine ionotrope Umlagerung gebildet werden (s. auch 3.6, Schemata 20, 21 und 22) (s. Schema 37).



Schema 37: Bildung der zwei positionisomeren Benzo[b]carbazole **C** bzw. **D** und anschließende Oxidation zu den p-chinoiden Benzo[b]carbazolen **32a** und **32b**

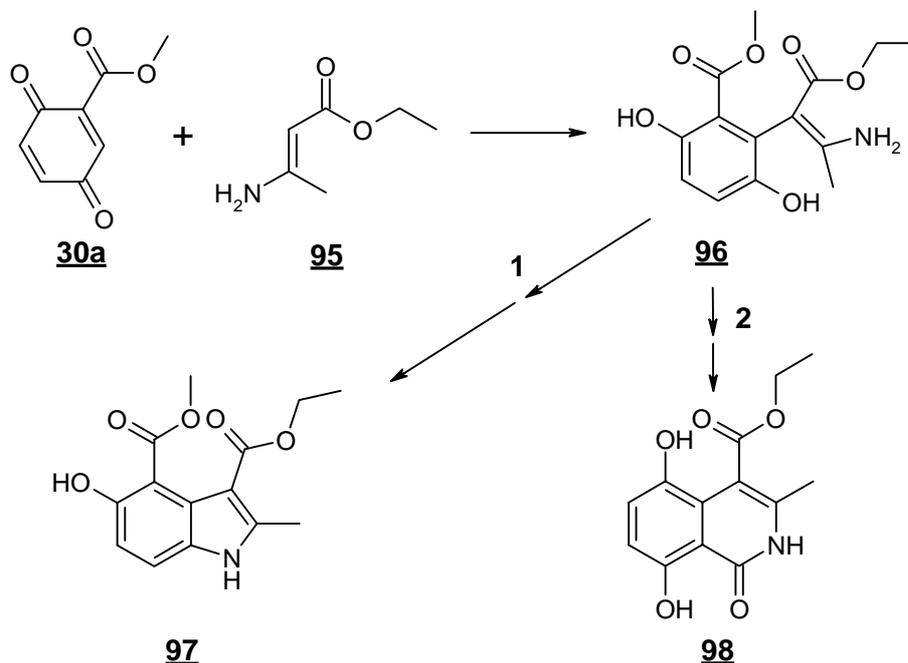
Dabei wird Verbindung **C** (Ketofunktion in 6-Position) über eine Wanderung der Carbonyl-Gruppe am Spiro-Kohlenstoffatom gebildet. Dies entspricht dem bisher vermuteten Reaktionsverlauf bei Verwendung des unsubstituierten Chinons **30**. Andererseits besteht aber auch nach wie vor die Möglichkeit einer Wanderung der Methylengruppe unter Bildung des Positionsisomeren **D** (Ketofunktion in 11-Position). Die Oxidation zu den Benzo[b]carbazolchinonen **32a** bzw. **32b** sollte entweder durch überschüssiges Chinon direkt im Reaktionsansatz oder aber nach Isolierung der primären Umlagerungsprodukte **C** oder **D** gelingen.

Entsteht intermediär jedoch das durch einen nukleophilen Angriff des Iminstickstoffs von **A** an der exozyklischen Carbonyl-Gruppe des Methylesters gebildete Carbenium-Iminium-Ion **B''** (Reaktionsweg 2 in Schema 36), so resultieren nach ionotroper Umlagerung die positionsisomeren Aza-benzo[a]anthracene **E** (Keto-Funktion in 7-Position) bzw. **F** (Keto-Funktion in 12 Position) (s. Schema 38). Die anschließende Oxidation zu den p-Chinon-Derivaten **94a** bzw. **94b** sollte ähnlich wie bei **32a/b** verlaufen.



Schema 38: Bildung der zwei positionsisomeren Aza-benzo[a]anthracene **E** bzw. **F** und anschließende Oxidation zu den Aza-benzo[a]anthracenonen **94a** und **94b**

Allen und Weiss konnten bei der Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons (**30a**) mit β -Aminocrotonsäureethylester (**95**) zwei Reaktionsverläufe beobachten und zwei verschiedene Produkte isolieren (s. Schema 39) (Allen & Weiss, 1968).



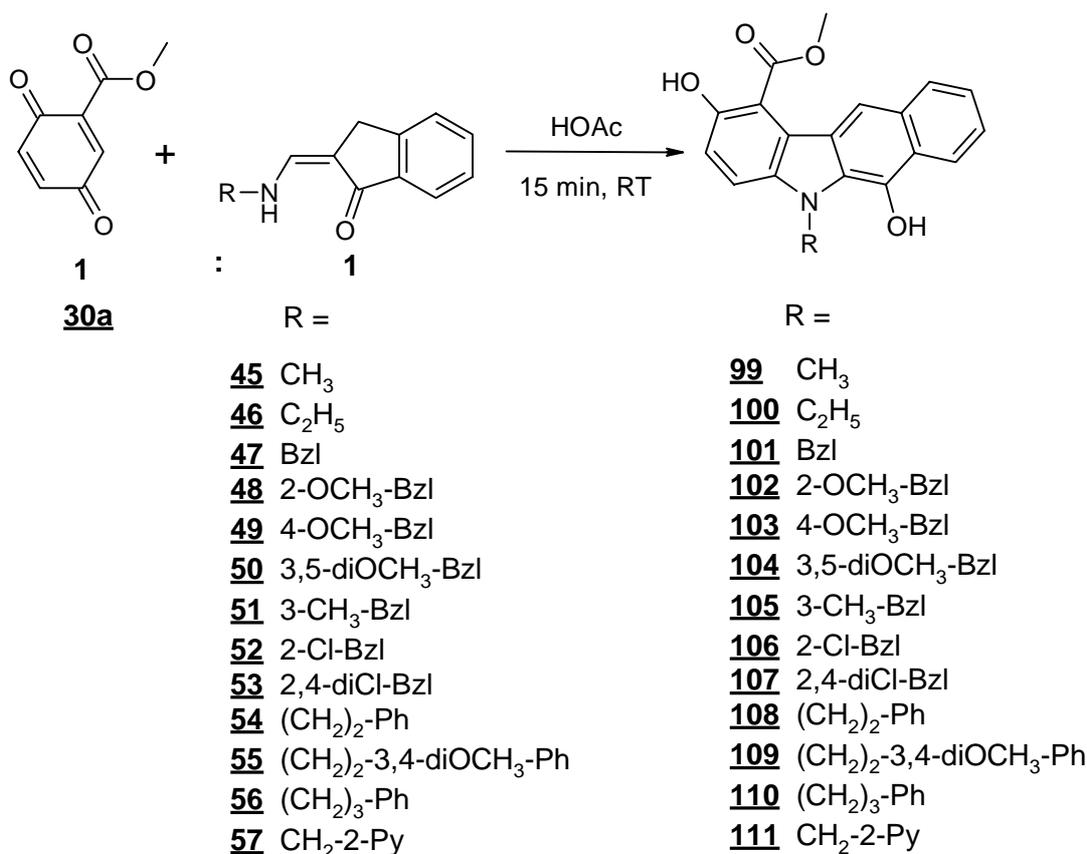
Schema 39: Von Allen und Weiss durchgeführte Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons (**30a**) mit β -Aminocrotonsäureethylester (**95**) und Isolierung der Produkte **97** und **98** (nach Allen & Weiss, 1968)

Das Indol **97** stellt dabei das normale Nenitzescu-Produkt dar, das nach Oxidation der Hydrochinon-Partialstruktur des Michael-Addukts **96** durch einen intramolekularen Angriff des Stickstoffs an den Carbonyl-Kohlenstoff gebildet wird (Reaktionsweg 1). Die Verbindung **98** muss jedoch über einen Angriff des Stickstoffs an das exozyklische Carbonyl-C des Methylesters entstanden sein (Reaktionsweg 2) und entspricht dabei den hypothetischen Strukturen **E** bzw. **F** (Schema 38), die bei Verwendung der Aminomethylenindanone **31** als Enaminonkomponenten entsprechend dieser Reaktionsfolge formuliert werden.

7.2 Synthese der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **99-111**

Bei den Umsetzungen des Chinons **30a** mit den N-alkyl-, N-benzyl- sowie N-phenethyl- und N-phenylpropyl-substituierten Enaminonen **45-57** im Molverhältnis 1:1 bilden sich nach ca. 15-minütigem Rühren in Eisessig bei RT gelbe Niederschläge, die nach Umkristallisation und spektroskopischer Charakterisierung auf die nicht oxidierten

Benzo[b]carbazole der Struktur **C** (s. Schema 37) schließen lassen (s. Schema 40). Ein nukleophiler Angriff des Imin-Stickstoffs der Verbindung **A** an die exozyklische Carbonyl-Gruppe (s. Schema 36, Reaktionsweg **2**) wird in keinem Fall beobachtet. Die Ausbeuten sind mit 60-70 % sehr hoch. Außerdem ist die Neigung zur Oxidation zu den p-chinoiden Verbindungen **32a** wesentlich geringer ausgeprägt als bei der entsprechenden Umsetzung mit dem unsubstituierten p-Benzochinon (**20**) (s. 3.3). Der Methylester an Position 1 des Ringsystems wirkt sich offensichtlich aus sterischen Gründen hemmend auf eine Oxidation an Ring C aus.



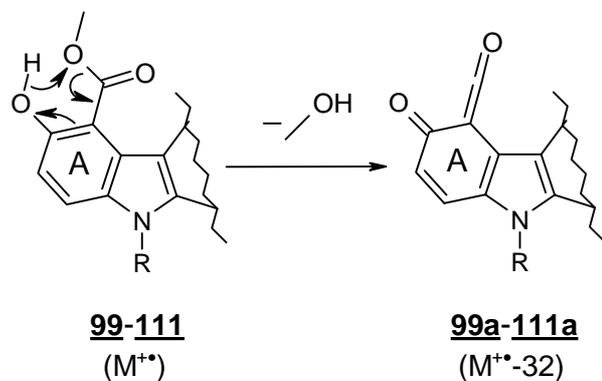
Schema 40: Synthese der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **99-111**

7.3 Spektroskopische Charakterisierung der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **99-111**

7.3.1 Massen- und Infrarotspektroskopie

Alle Verbindungen zeigen in den Massenspektren intensive Molpeaks. Außerdem bedingt die Salicylsäuremethylesterstruktur in Ring A die Abspaltung von Methanol

(„ortho-Effekt“), weshalb in allen Spektren um $m/z = 32$ kleinere Peaks als die Moleküllionenpeaks zu finden sind (s. Schema 41).



Schema 41: Abspaltung eines Moleküls Methanol aus den Verbindungen **99-111** unter den Bedingungen der Elektronenstoß-Ionisation

Die Massenspektren deuten an, dass als primäre Umlagerungsprodukte die Verbindungen **C** bzw. **D** (Schema 37) gebildet werden, da die entsprechenden Substanzen **E** bzw. **F** (Schema 38) um $m/z = 14$ kleinere Moleküllionen liefern würden. Ebenso fehlt letzteren die Salicylsäuremethylesterstruktur, die in den Spektren die charakteristischen M^+-32 -Peaks durch die Abspaltung von Methanol ergibt.

Die IR-Spektren (KBr) der Verbindungen **99-111** zeigen starke und breite C=O-Absorptionen bei einer Wellenzahl von ungefähr 1640 cm^{-1} . Anscheinend bewirkt die Wasserstoffbrücke innerhalb der Salicylsäuremethylesterstruktur in Ring A eine deutliche Verschiebung zu kleineren Wellenzahlen. Eine Valenzschwingung der 2-Hydroxyl-Gruppe ist im Gegensatz zu den an Position 1 unsubstituierten Verbindungen **82** und **83** nicht mehr zu erkennen. Die geringe Durchlässigkeit bei hohen Wellenzahlen deutet vielmehr auf eine chelatisierte Hydroxyl-Gruppe hin. Aus den MS- und IR-Spektren lassen sich keine Rückschlüsse auf die im Kristall vorliegende tautomere Form ziehen (Keto- oder Enol-Form).

7.3.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

7.3.2.1 Lösungsmittel: DMSO- D_6

Das Lösungsmittel der Wahl ist deuteriertes Dimethylsulfoxid, da bis auf Verbindung **107** alle Substanzen in diesem Solvens eine gute Löslichkeit zeigen. In Abb. 9 sind

exemplarisch die Spektren der Substanz **104** direkt nach dem Auflösen und nach 24 Stunden in Lösung dargestellt.

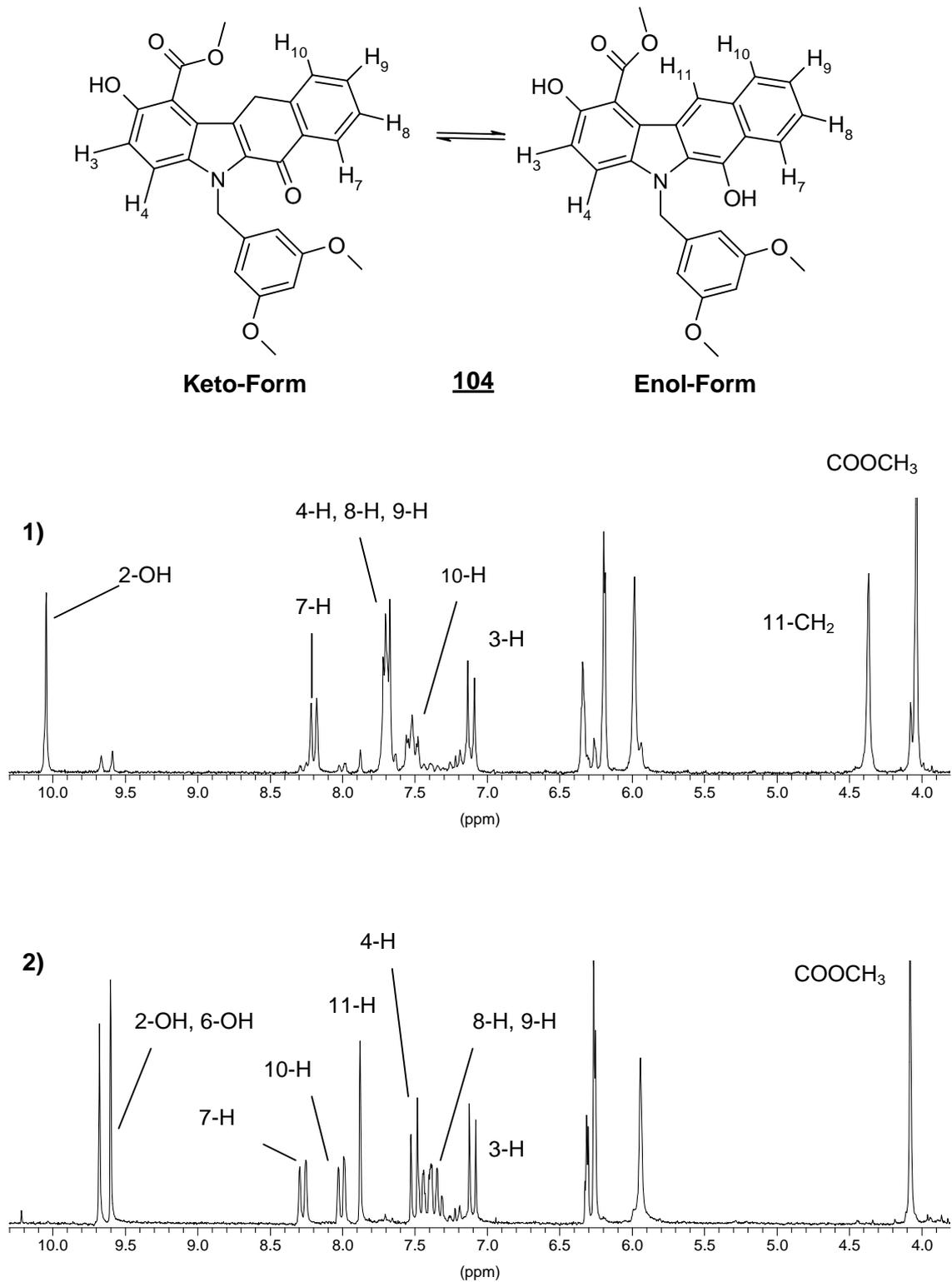
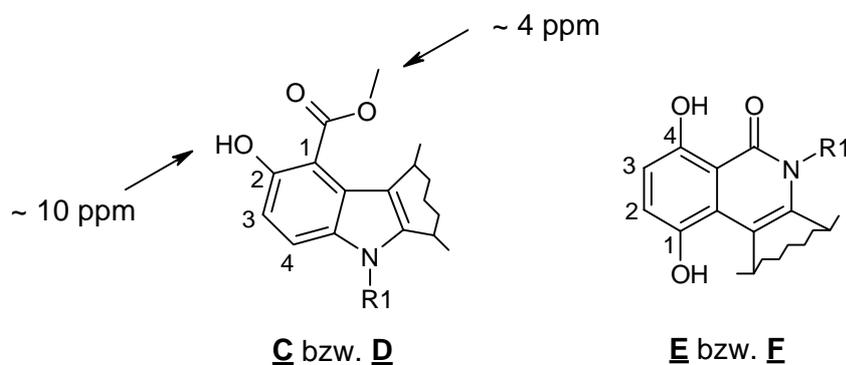


Abb. 9: Ausschnitte aus den ¹H-NMR-Spektren der Verbindung **104** (200 MHz, DMSO-D₆)

- 1) Aufnahme des Spektrums direkt nach Auflösen
- 2) Aufnahme des Spektrums nach 24 Stunden in Lösung

Es zeigt sich, dass für die Verbindungen **99-106** und **109** genauso wie für die an Position 1 unsubstituierten Benzo[b]carbazole **82** und **83** (s. 3.4.2, Abb. 5) ein Keto-Enol-Gleichgewicht existiert. Dabei liegt in fester Form zunächst ausschließlich die 6-Keto-Form vor, nach dem Auflösen der Substanzen findet aber eine rasche Enolisierung statt, so dass nach 24 Stunden in DMSO-D₆ bei fast allen Verbindungen nur noch die 6-Hydroxyl-Form nachweisbar ist. Lediglich für die N-Phenethyl- und N-Phenylpropyl-substituierten Verbindungen **108** und **110** sowie das heterozyklisch substituierte Derivat **111** wird keine Keto-Form, sondern schon direkt nach dem Auflösen nur die Enol-Form registriert.

Anhand der Spektren können die Strukturen **E** bzw. **F** eindeutig ausgeschlossen werden, da für alle Verbindungen bei ungefähr 4 ppm das Singulett der Wasserstoffatome der Methylesterstruktur mit einem Integral für drei Protonen registriert wird. Den hypothetischen Strukturen **E** / **F** fehlt dieses Strukturelement (s. Schema 42). Außerdem müssten für diese Verbindungen in der Keto-Form zwei magnetisch nicht äquivalente, austauschbare Hydroxyl-Protonen (an den Positionen 1 und 4) zu finden sein. Stattdessen erhält man für die in der Keto-Form vorliegenden Verbindungen nur ein austauschbares Proton bei ca. 10 ppm, das auf die 2-Hydroxyl-Gruppe der Strukturen **C** bzw. **D** zurückzuführen ist.

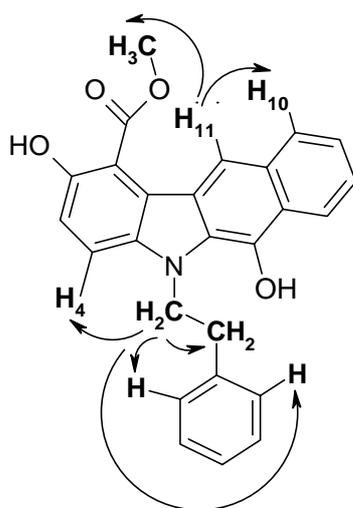


Schema 42: Gegenüberstellung der Strukturen **C** / **D** und **E** / **F**

Wie bei den Benzo[b]carbazolen **82** und **83** erkennt man in Abb.9 nach dem Auflösen das Singulett der 11-Methylen-Gruppe der Verbindung **104** bei 4,37 ppm, welches nur in der 6-Keto-Form vorhanden ist. Nach einem Tag ist dieses Signal verschwunden, dafür taucht ein Singulett für das 11-H der 6-Hydroxyl-Form bei 7,88 ppm auf. Ebenso erscheinen nun zwei austauschbare Protonen im tiefen Feld bei 9,68 und 9,60 ppm für die 2- und die 6-Hydroxyl-Gruppe, während für die 6-Keto-Form nur ein hydroxylishes Proton bei 10,05 ppm registriert wird. Die Wasserstoffatome an den Positionen 3 und 4 bilden sowohl in der 6-Keto- als auch in der 6-Hydroxyl-Form ein AB-Spinsystem und werden jeweils zu Dubletts aufgespalten, wobei sich die chemischen Verschiebungen

dieser Protonen bezüglich der zwei tautomeren Formen etwas unterscheiden. Das 3-H tritt in der Keto-Form bei 7,11 und in der Hydroxyl-Form bei 7,10 ppm in Resonanz. Anders sieht es für das stärker entschirmte Proton 4 aus: Hier bedingt die Tautomerisierung zur Hydroxyl-Form eine Hochfeldverschiebung um 0,20 ppm auf 7,50 ppm, was wie bei den Verbindungen **82** und **83** als erster leichter Hinweis für das Vorliegen der Struktur **C** gewertet werden kann. Hätte sich bei der ionotropen Umlagerung die Struktur **D** mit der Keto-Gruppe in 11-Position gebildet (s. Schema 37), dürfte der anisotrope Effekt dieser Carbonyl-Gruppe keinen Einfluss auf das Wasserstoffatom 4 haben. Ein eindeutiger Beweis für die Bildung von **C** lässt sich aus diesen routinemäßigen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren jedoch nicht entnehmen, da die Position 1 bei den Verbindungen **99-111** substituiert ist und im Gegensatz zu den Benzo[b]carbazolen **82** und **83** die chemische Verschiebung des 1-H nicht mehr zur Strukturaufklärung herangezogen werden kann (s. 3.4.2, Abb. 6).

Deshalb werden für die N-Phenethyl-substituierte Verbindung **108**, die im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur in der Hydroxyl-Form erscheint, NOE-Differenzspektren aufgenommen. Bei zusätzlicher Einstrahlung in die Frequenz des Singulett-Wasserstoffatoms an Position 11 bei 7,85 ppm werden NOEs für die Protonen des Methylesters ($\sim 5\%$) und für das Proton an Position 10 ($\sim 5\%$) registriert (s. Schema 43). Würde die Struktur **D** mit der Hydroxyl-Funktion an Position 11 vorliegen, dürfte für die Methylprotonen keine Intensitätszunahme beobachtet werden. Wird die Frequenz für die N-Methylenprotonen abgesättigt, so beobachtet man NOEs für die ortho-Protonen des Phenylrings ($\sim 4\%$), das Proton an Position 4 ($\sim 6\%$) und die benachbarten Methylenprotonen ($\sim 7\%$), jedoch keinen für das einzelne Proton an Ring C bei 7,85 ppm.

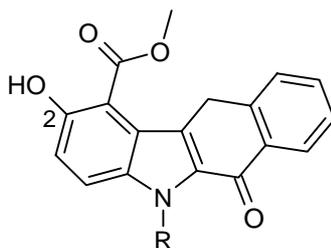
**108**

Schema 43: Registrierte NOEs bei zusätzlicher Einstrahlung in die Frequenzen des Protons an Position 11 und der N-Methylenprotonen der Verbindung **108** (300 MHz, DMSO- D_6)

Da die an Position 1 des Benzo[b]carbazol-Heterozyklus Methoxycarbonyl-substituierten Verbindungen **99-111** allesamt ungefähr die gleichen chemischen Verschiebungen für die Ringprotonen aufweisen, ist damit die Umlagerung zu den Strukturen **C** bewiesen.

7.3.2.2 Lösungsmittel: CDCl_3

Für die Verbindungen **100** und **103** werden zusätzlich Spektren in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Auch nach 24 Stunden lässt sich hier nur die 6-Keto-Form nachweisen. CDCl_3 kann im Gegensatz zu DMSO-D_6 nicht als Wasserstoffbrückenakzeptor für das hydroxylische Proton an Position 6 der Enol-Form fungieren, was offensichtlich zu einer thermodynamischen Stabilisierung der 6-Keto-Form in diesem Solvens führt. Interessant ist in diesem Fall auch ein Vergleich der chemischen Verschiebungen des austauschbaren Protons an Position 2 (s. Tab. 12).



<u>Nr.</u>	<u>Substituent R</u>	<u>δ (CDCl_3)</u>	<u>δ (DMSO-D_6)</u>	<u>$\Delta\delta$</u>
100	C_2H_5	11,33	10,05	1,28
103	4- OCH_3 -Bzl	11,32	9,99	1,33

Tab. 12: Chemische Verschiebung (in ppm) des Protons der Hydroxyl-Gruppe an Position 2 der Verbindungen **100** und **103** in der 6-Keto-Form in den Lösungsmitteln CDCl_3 und DMSO-D_6 und Angabe der Differenz der chemischen Verschiebung (in ppm)

In deuteriertem Chloroform scheint genauso wie im Kristall (s. 7.3.1) eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Proton der 2-Hydroxyl-Gruppe und dem Sauerstoff der Carbonyl-Gruppe des Esters vorzuliegen. Dies kommt in der starken Entschirmung dieses Wasserstoffatoms zum Ausdruck, dessen Resonanzfrequenz in CDCl_3 um ungefähr 1,3 ppm tieffeldverschoben im Vergleich zur Messung in DMSO-D_6 liegt. Letzteres hebt die Chelatisierung offenbar auf und kann selber H-Brücken zu dem entsprechenden Proton ausbilden.

7.3.2.3 Lösungsmittel: Pyridin-D₅

Ähnliche Ergebnisse wie die Messungen in DMSO-D₆ liefern Messungen in Pyridin-D₅ für die Verbindungen **101** und **111**. Hier liegt schon direkt nach dem Auflösen nur noch die 6-Hydroxyl-Form vor, während die 6-Keto-Form nicht mehr nachweisbar ist. Zum Ausdruck kommt dies durch die beiden Signale der austauschbaren Hydroxyl-Protonen bei ca. 12,0 und 11,7 ppm und das Singulett für das 11-H bei ca. 8,8 ppm sowie das Fehlen des Signals für die 11-Methylen-Protonen der 6-Keto-Form.

7.3.3 UV/VIS-Spektroskopie

Ebenso wie mittels der ¹H-NMR-Spektroskopie lässt sich die Tautomerisierung von der Keto- zur Enol-Form UV/VIS-spektrometrisch verfolgen. In Abb. 10 sind UV/VIS-Spektren einer 10⁻³ molaren Lösung der N-benzyl-substituierten Verbindung **101** in Dimethylsulfoxid über einen Zeitraum von 24 Stunden nach Auflösen der Substanz dargestellt. Es sind drei isosbestische Punkte bei Wellenlängen von 336, 426 und 448 nm zu erkennen, die das Vorliegen eines einheitlichen Gleichgewichts zeigen. Nach 24 Stunden bleiben die Absorptionen konstant, d.h. das Tautomeren-Gleichgewicht liegt nun, wie schon bei den ¹H-NMR-Messungen beobachtet, vollständig auf der Seite der Enol-Form. Im Gegensatz dazu sind in den UV/VIS-Spektren mit Chloroform als Lösungsmittel keine zeitabhängigen Veränderungen zu beobachten. Auch nach 24 Stunden liegt die Verbindung **101** noch vollständig in der Keto-Form vor.

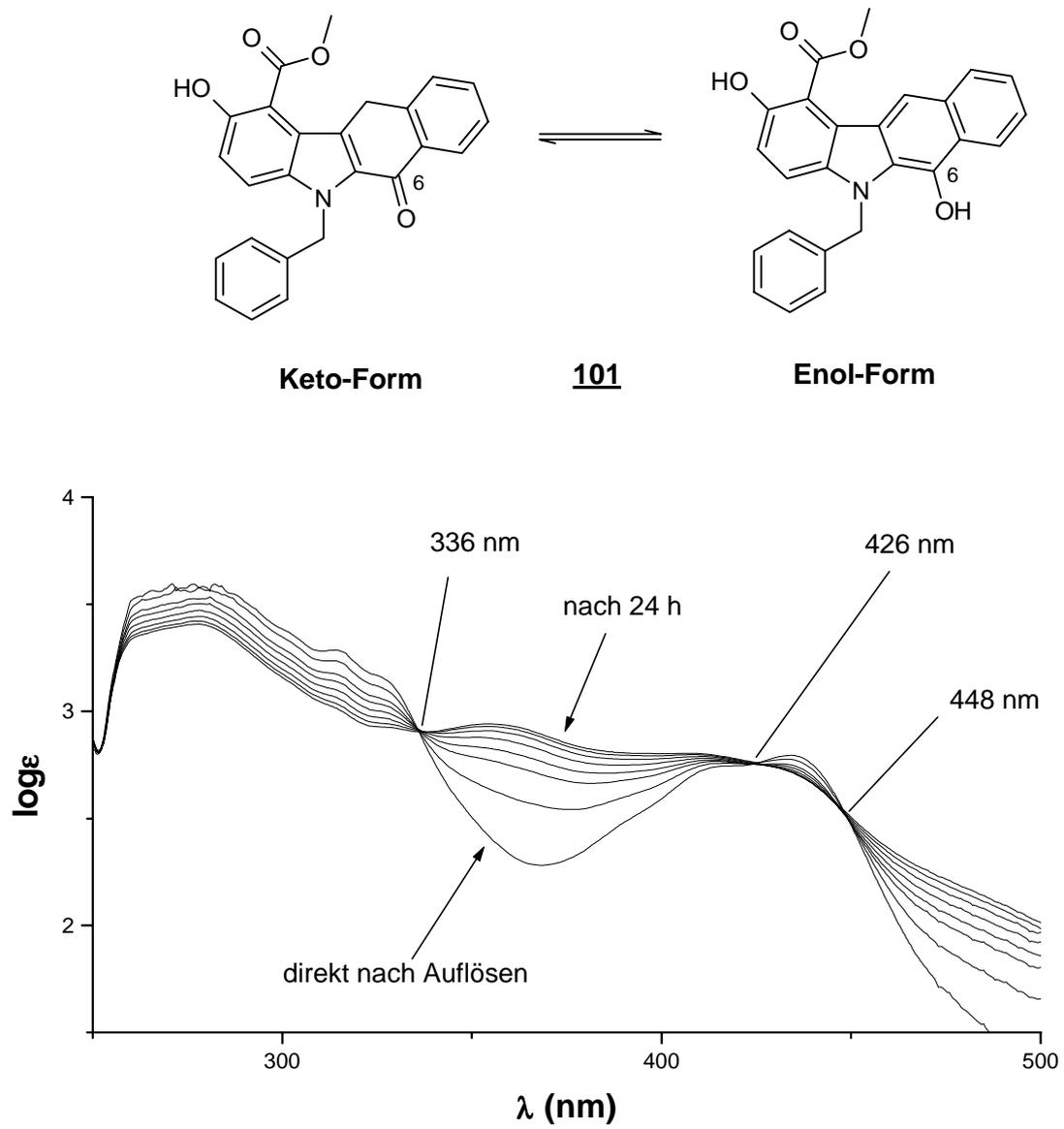
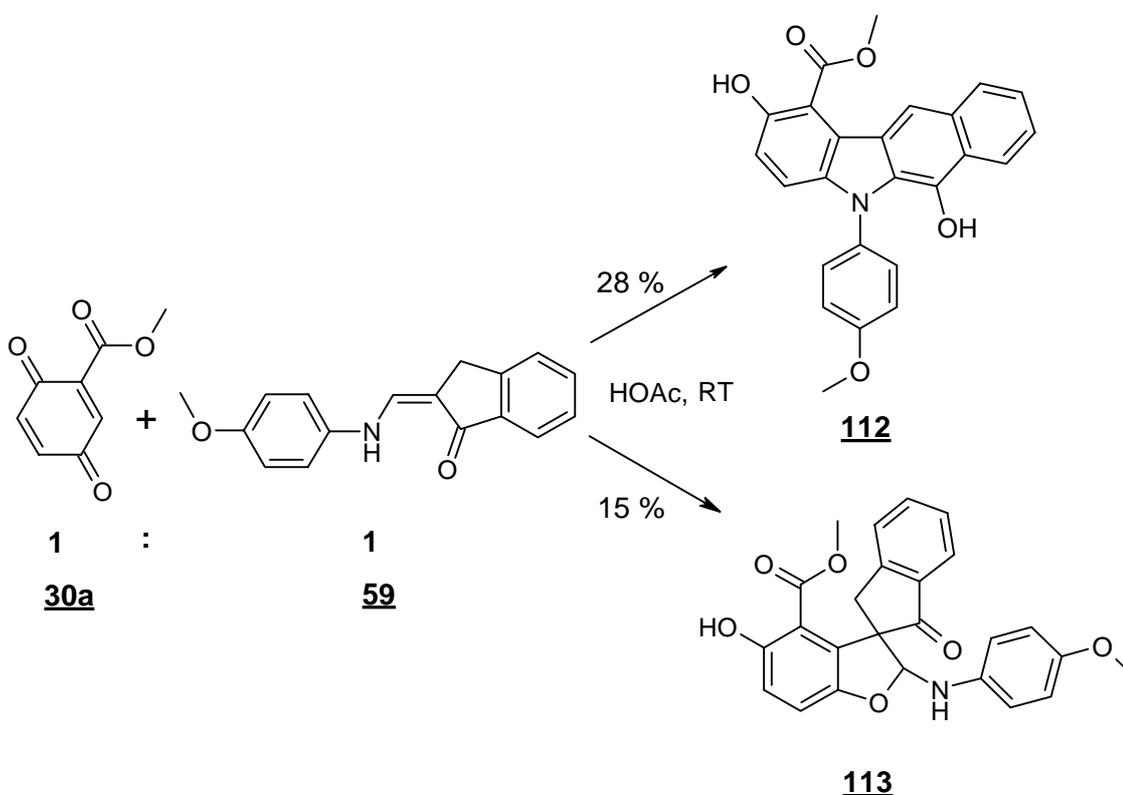


Abb. 10: UV/Vis-Spektren einer 10^{-3} molaren Lösung der Verbindung **101** in Dimethylsulfoxid zu verschiedenen Zeitpunkten.

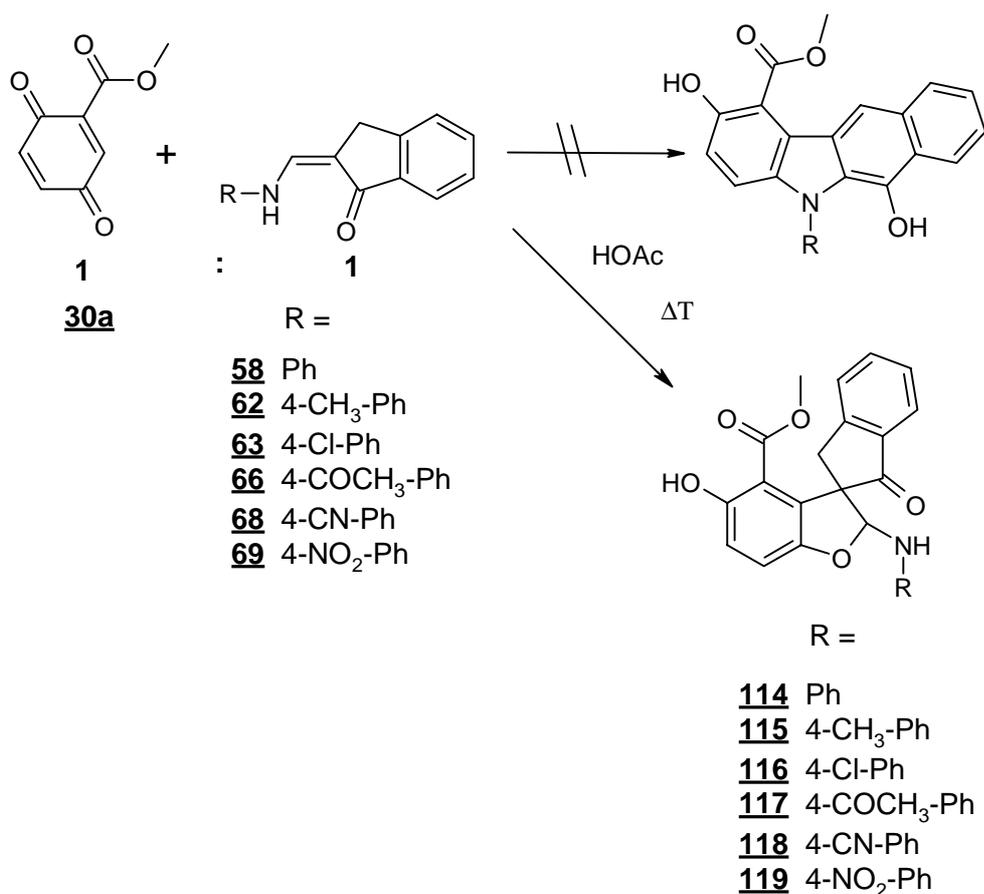
7.4 Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons (**30a**) mit den sekundären Enaminonen **58-69**

Im Fall der N-Phenyl-substituierten Enaminone **58** und **60-69** können keine Benzo[b]carbazol-Derivate isoliert werden. Lediglich das 4-Methoxyphenyl-Derivat **59** liefert in Eisessig mit einer Ausbeute von 28 % die den Verbindungen **99-111** entsprechende Substanz **112** (s. Schema 44). Zusätzlich erhält man bei der Umsetzung dieses Enaminons mit dem Chinon **30a** den farblosen Spirozyklus **113**, wobei die Ausbeute 15 % beträgt.



Schema 44: Synthese des Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylats **112** sowie des Spirozyklus **113**

Die der Verbindung **113** entsprechenden Spirozyklen **114-119** sind bei Verwendung der sekundären Enaminone **58**, **62**, **63**, **66**, **68** und **69** die einzigen isolierbaren Produkte. Hierbei liegen die Ausbeuten im Bereich von 25-45 % (s. Schema 45). Eine Reaktion dieser Aminomethylenindanone mit dem Chinon **30a** erreicht man allerdings im Gegensatz zu den anderen Umsetzungen erst durch Erhitzen des Reaktionsansatzes. Im Fall der Enaminone **60**, **61**, **64**, **65** und **67** können keine Umsetzungen erzielt werden.



Schema 45: Synthese der Spirozyklen **114-119**

7.5 Spektroskopische Charakterisierung der Spirozyklen **113-119**

7.5.1 Massen- und Infrarotspektroskopie

Schon die Massen- und IR-spektroskopische Untersuchung der Verbindungen deutet darauf hin, dass es nicht zur Bildung des Benzo[b]carbazol-Ringsystems gekommen ist. Die in den EI-Spektren registrierten Molpeaks sind um die Massenzahl $m/z = 18$ zu hoch, und in den IR-Spektren (KBr) erkennt man deutlich scharfe NH-Absorptionen bei ungefähr 3380 cm^{-1} . Außerdem finden sich im Bereich der C=O-Valenzen bei ca. 1710 cm^{-1} und 1675 cm^{-1} zwei einzeln aufgelöste Banden. Die Benzo[b]carbazole **99-112** zeigen hier lediglich breite Absorptionen bei ca. 1640 cm^{-1} (s. 7.3.1).

7.5.2 ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren werden in deuteriertem Dimethylsulfoxid aufgenommen. Es zeigt sich, dass die Spirozyklen **113-115** diastereomerenrein vorliegen. Als Beispiel ist in

Abb. 11 das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **114** dargestellt. Für jedes Proton findet man lediglich ein Signal. Das austauschbare Proton der 5-Hydroxyl-Gruppe erscheint als scharfes Singulett bei 9,90 ppm. Bei einer chemischen Verschiebung von 3,04 ppm treten im hohen Feld die Wasserstoffatome der Methylester-Gruppe an Position 4 in Resonanz, wohingegen diese Protonen bei den methoxycarbonyl-substituierten Benzo[b]carbazolen **99-112** eine chemische Verschiebung von etwa 4 ppm aufweisen (s. 7.3.2.1). Die Hochfeldverschiebung von nahezu 1 ppm kann dadurch erklärt werden, dass aufgrund des sp^3 -hybridisierten Spiro-C-Atoms und dem dadurch bedingten Herausragen des Indanonteils aus der Ebene des Benzofuranrings diese Protonen vom Abschirmungskegel des Aromaten innerhalb der Indanon-Partialstruktur erfasst werden. Die beiden Dubletts des AB-Systems der Protonen 6 und 7 werden von den Multipletts der Protonen des Phenylrings (7,22-6,65 ppm) überlagert. Für die 3'-Methylen-Wasserstoffatome erhält man aufgrund der Nachbarschaft zum asymmetrischen Spiro-Kohlenstoffatom 3 und der damit verbundenen Nichtäquivalenz dieser beiden diastereotopen Protonen ein geminales AB-System mit einer Aufspaltung in zwei Dubletts bei 3,74 und 3,54 ppm und einer Kopplungskonstante von $^2J = 17,1$ Hz. Die vicinale Kopplung des Protons am Stickstoff mit dem 2-H ist ebenfalls zu erkennen. Die beiden Dubletts hierfür werden bei 6,28 bzw. 5,80 ppm registriert ($^3J = 11,5$ Hz). Auffällig ist die Nichtaustauschbarkeit des Protons am Stickstoff mit D_2O . Erst mit CD_3COOD findet ein Austausch dieses Wasserstoffatoms statt, wobei das Dublett bei 5,80 ppm wegfällt und das Proton an Position 2 bei 6,28 ppm nun als Singulett erscheint. Als Ursache für die schwere Austauschbarkeit könnte die Bildung einer intramolekularen H-Brücke zwischen dem NH und dem Carbonyl-Sauerstoff an Position 1' der Indanon-Partialstruktur angenommen werden.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum dieser Verbindung liefert den Beweis für das Vorliegen einer spirozyklischen Struktur. Bei 61,90 ppm erkennt man ein sp^3 -Singulett für das spirozyklische Kohlenstoffatom an Position 3. Ferner zeigt der halbaminalische Kohlenstoff an Position 2 ein sp^3 -Dublett bei 95,71 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^1J = 169,4$ Hz. Das Triplett für das 3'-C wird vom Lösungsmittelsignal überlagert. Des weiteren erscheinen die Singuletts der Carbonyl-Kohlenstoffatome bei 167,00 ppm für den Methylester und bei 202,50 ppm für den der Indanon-Partialstruktur an Position 1'.

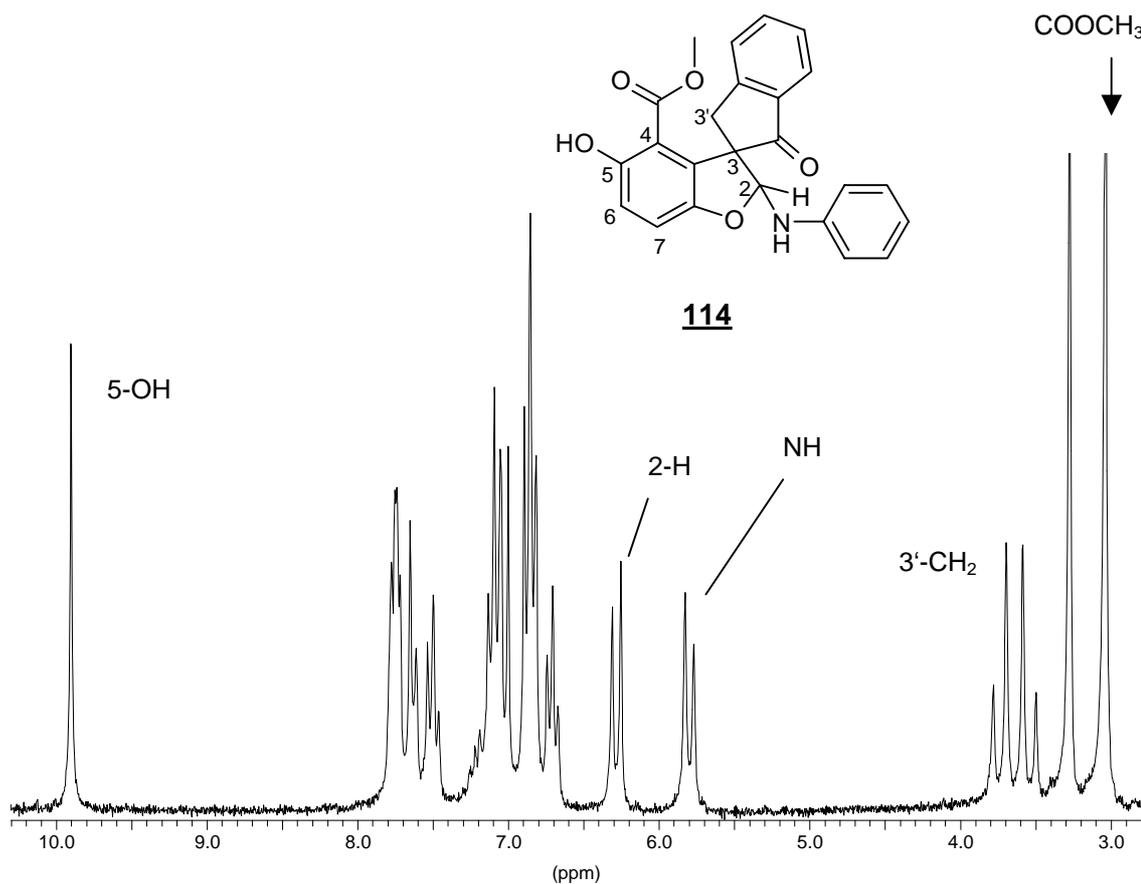


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **114** (200 MHz, DMSO- D_6)

Anders als die Verbindungen **113-115** liegen die Spirozyklen **116-119** als Diastereomeregemische vor. Dies geht in den ^1H -NMR-Spektren aus dem doppelten Signalsatz für das 2-H und die Protonen der 3'-Methylen-Gruppe hervor. Bei Verbindung **118** wird ein Gemisch im Verhältnis 4:1 beobachtet (s. Abb 12). Für das Wasserstoffatom an Position 2 werden zwei Dubletts bei 6,37 und 6,13 ppm registriert, wobei nach Zusatz von D_2O zwei Singulets verbleiben. Die Signale für das NH-Proton werden von Multipletts aromatischer Protonen im tieferen Feld überlagert, deren Vorhandensein wird aber durch die Abnahme der Intensitäten der entsprechenden Multipletts nach Zusatz von D_2O belegt. Anders als bei den diastereomerenreinen Spirozyklen **113-115** ist das NH-Proton bei Verbindung **118** in beiden diastereomeren Formen mit D_2O austauschbar, was auf das Fehlen einer H-Brücke zwischen NH und Carbonyl-Sauerstoff hindeuten könnte. Im hohen Feld erkennt man für die dem Spiro-C benachbarten 3'-Methylenprotonen entsprechend zwei geminale AB-Systeme bei 4,05 und $\sim 3,23$ ppm sowie bei 3,75 und 3,51 ppm mit einem Integralverhältnis von 4:1. Eine Signalverdopplung wird auch für die Methylesterprotonen gefunden.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **118** weist zwei Signale für das Spiro-Kohlenstoffatom bei 62,33 und 62,18 ppm auf. Genauso erhält man für das

halbaminalische 2-C nun zwei Signale bei 99,94 und 93,18 ppm und für das Keto-C-Atom im Indanonring zwei Signale bei 204,95 und 201,96 ppm.

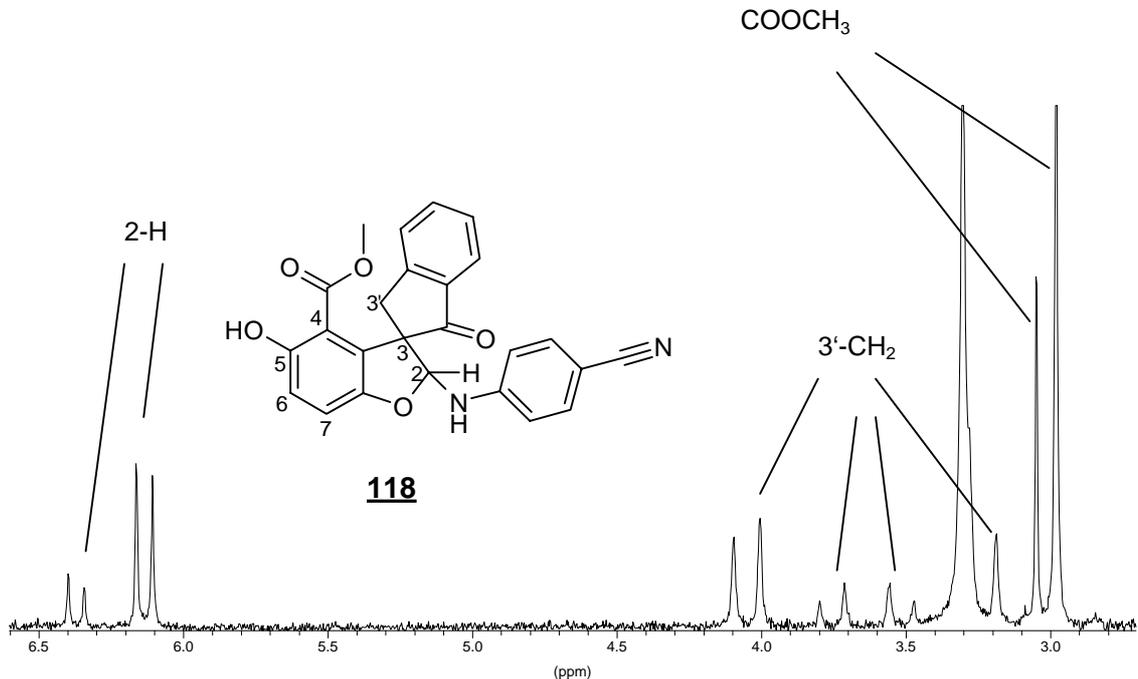
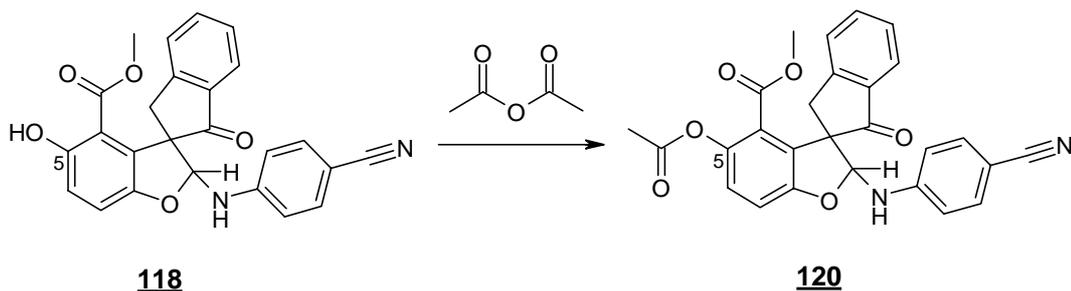


Abb. 12: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **118** (200 MHz, DMSO-D_6)

Erhitzen der Verbindung **118** in Acetanhydrid mit katalytischen Mengen an Pyridin führt zur Bildung des monoacetylierten Produkts **120** (s. Schema 46). Eine N-Acetylierung wird nicht beobachtet. Auch diese Verbindung liegt wiederum als Diastereomerenmisch im Verhältnis 3:2 vor.



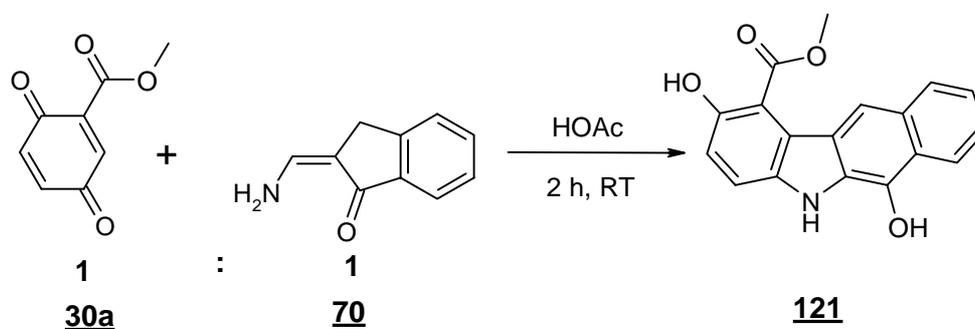
Schema 46: Synthese des 5-Acetyl-Derivats **120**

Eine interessante Beobachtung und zugleich ein indirekter Beweis für das Vorliegen einer halbaminalischen Struktur gelingt bei dem diastereomerenreinen Spirozyklus **113** durch zeitabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Messungen nach Zusatz von CD_3COOD . Innerhalb von 6 Stunden erfolgt offensichtlich durch saure Katalyse eine teilweise Epimerisierung des C-Atoms an Position 2, was zur Bildung von Diastereomeren führt und somit eine

Verdopplung der Signale für die Protonen an Position 2 und 3' sowie für die des Methylesters entsprechend den Verbindungen **116-119** zur Folge hat.

7.6 Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons (**30a**) mit dem primären Enaminon **70**

Das primäre Enaminon **70** liefert bei der Umsetzung mit dem Chinon **30a** entsprechend den N-Alkyl- bzw. N-Benzyl-substituierten Enaminonen **47-57** in Eisessig bei RT nach zwei Stunden als einziges isolierbares Produkt das nicht zum Chinon oxidierte gelbe Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylat **121** (s. Schema 47). Die Ausbeute ist hierbei aber mit 45 % deutlich geringer als bei der Synthese der N-substituierten Verbindungen **99-111** (60-70 %).



Schema 47: Synthese des Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylats **121**

7.6.1 ¹H-NMR-spektroskopische Charakterisierung der Verbindung **121**

Auch die Verbindung **121** liegt anfänglich in DMSO-D₆ vollständig in der 6-Keto-Form vor. Dies lässt sich eindeutig aus dem Singulett der Wasserstoffatome an Position 11 mit einem Integral für zwei Protonen bei 4,62 ppm entnehmen. Das nochmalige Vermessen nach 24 Stunden weist darauf hin, dass das Keto-Tautomer in diesem Lösungsmittel offensichtlich eine größere Stabilität besitzt als bei den Verbindungen **99-111**, da immer noch die Carbonyl-Form deutlich überwiegt (Verhältnis 6-Keto- zu 6-Hydroxyl-Form nach 24 Stunden: 8,5:1,5) (s. Abb. 13). Auffällig ist in diesem Zusammenhang auch der Unterschied der chemischen Verschiebungen des NH-Protons hinsichtlich der zwei tautomeren Formen. In der Enol-Form findet sich ein Wert von 10,70 ppm, wohingegen das Signal für dieses Wasserstoffatom in der Keto-Form bei 12,20 ppm um 1,50 ppm tieffeldverschoben in Resonanz tritt. Dieses Phänomen könnte mit der Formulierung einer intramolekularen H-Brücke innerhalb der Keto-Form zwischen dem Wasserstoffatom am Stickstoff und dem Sauerstoff an Position 6 erklärt

werden, was zur Ausbildung eines Pseudo-5-Rings führt und die größere Stabilität der Keto-Form plausibel macht. Zugleich ist damit für diese Verbindung ein Hinweis für das Vorliegen der Konstitution **C** gegeben (s. 7.1, Schema 37).

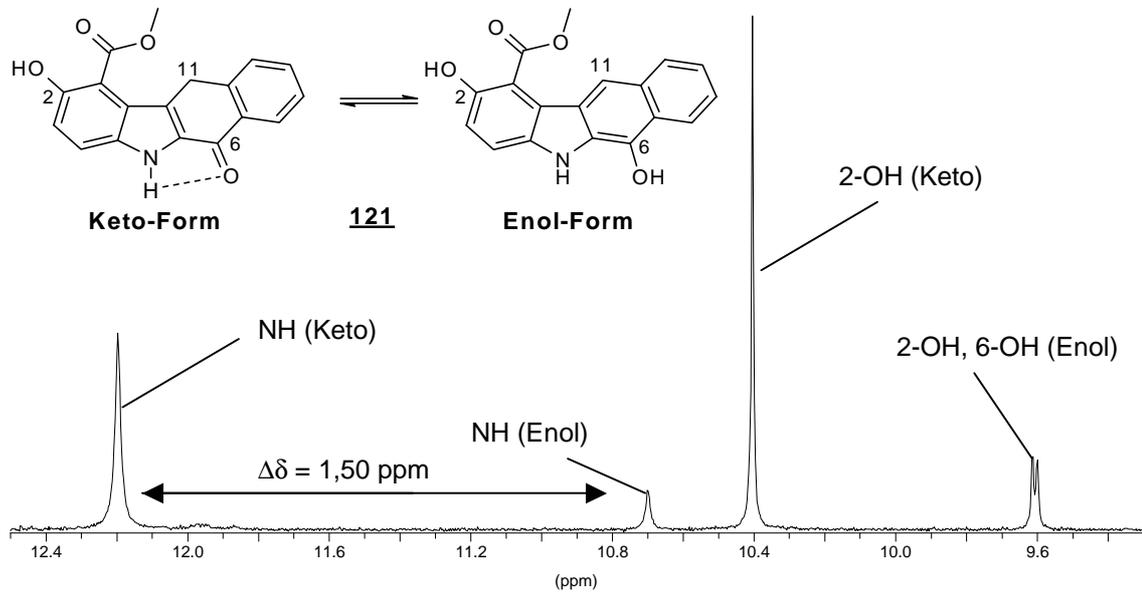
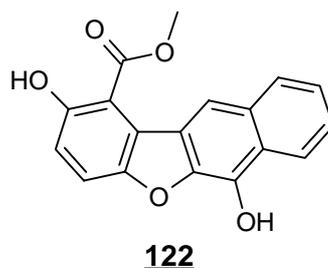


Abb. 13: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **121** nach 24 Stunden in Lösung (200 MHz, DMSO-D_6)

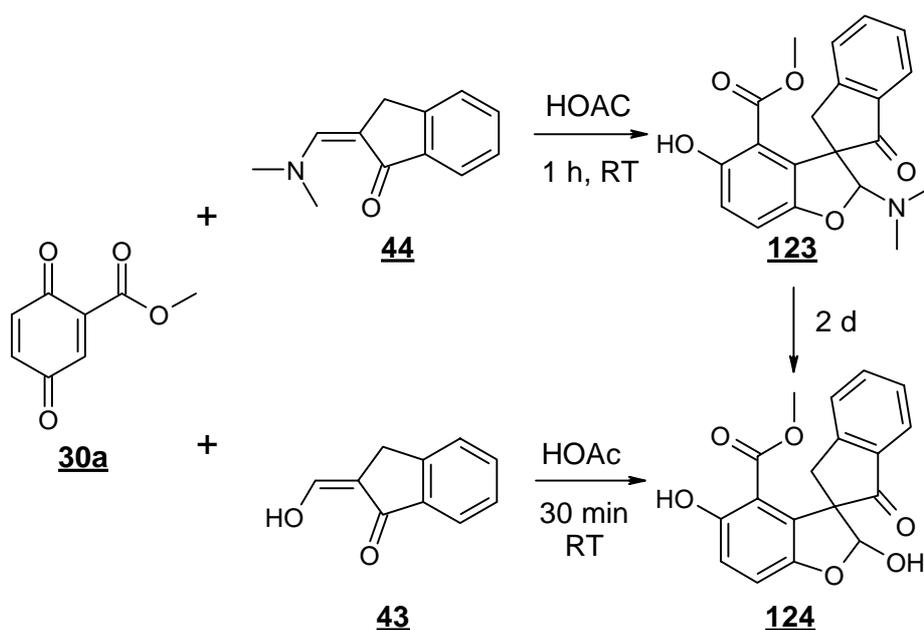
7.7 Umsetzung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons (**30a**) mit dem tertiären Enaminon **44** und dem 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**)

Bei einer Umsetzung des tertiären Enaminons **44** mit dem unsubstituierten p-Benzochinon (**30**) entsprechenden Reaktionsverlauf (s. 6, Schema 30) sollte bei Verwendung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons (**30a**) das Benzofuran-Derivat **122** entstehen.



Jedoch erhält man bei der Verwendung des tertiären Enaminons **44** mit der äquimolaren Menge des Chinons **30a** in Eisessig bei RT nach einer Stunde und

anschließendem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. mit einer Ausbeute von 49 % entsprechend den Substanzen **113-119** die spirozyklische Verbindung **123**. Wird der Eisessig jedoch erst nach 2 Tagen entfernt, lässt sich der Spirozyklus **124** mit einer Ausbeute von 61 % isolieren, der keinen Stickstoff mehr enthält und statt der halbaminalischen Partialstruktur nun eine halbacetalische Struktur beinhaltet (s. Schema 48). Diese Verbindung bildet sich auch bei Verwendung des Hydroxymethylenindanons **43** anstelle des Dimethylaminomethylenindanons **44**. Hierzu ist nur eine Reaktionsdauer von dreißig Minuten nötig, und die Ausbeute beträgt 55 %.



Schema 48: Synthese der spirozyklischen Verbindungen **123** und **124**

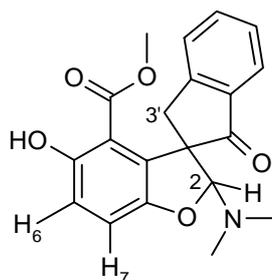
7.8 Spektroskopische Charakterisierung der Spirozyklen **123** und **124**

7.8.1 Elementaranalyse, Massen- und Infrarotspektroskopie

Aus der Elementaranalyse lässt sich ersehen, dass Verbindung **124** keinen Stickstoff enthält. Jedoch deutet schon das Massenspektrum an, dass es nicht zur Bildung des linear kondensierten Heterozyklus **122** gekommen ist, da ein um die Massenzahl $m/z = 18$ zu hoher Molpeak registriert wird. Die IR-Spektren der beiden Substanzen **123** und **124** zeigen wie bei den Spirozyklen **113-119** (s. 7.5.1) ähnliche Wellenzahlen für die C=O- und OH-Streckschwingungen. Lediglich für das Halbacetal **124** wird wegen der zusätzlichen Hydroxyl-Funktion eine deutlich intensivere OH-Valenz beobachtet.

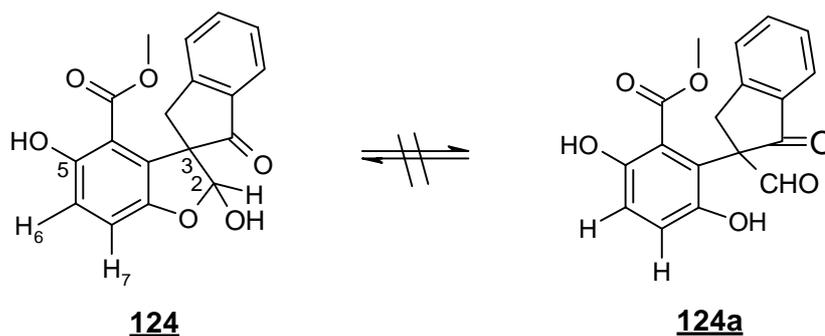
7.8.2 $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

Auch die Auswertung der NMR-Spektren lässt nur die Bildung spirozyklischer Verbindungen zu. Für die diastereomerenrein vorliegende Verbindung **123** beobachtet man entsprechend den Spirozyklen **113-115** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Lösungsmittel DMSO- D_6) ein geminales AB-System der 3'-Methylen-Protonen mit zwei Dubletts bei 3,82 und 3,19 ppm ($^2J = 18,5$ Hz). Das Wasserstoffatom an Position 2 erscheint als Singulett bei 5,36 ppm, da keine vicinale Kopplung über den nun tertiären Stickstoff mehr möglich ist. Die Protonen der Dimethylamino-Gruppe am 2-C werden als Singulett bei 2,23 ppm registriert. Außerdem entfällt die Überlagerung der aromatischen Wasserstoffatome des Benzofuran-Rings an den Positionen 6 und 7 durch andere Signale, so dass deren Dubletts bei 6,77 ppm für das 6-H und 6,93 ppm für das 7-H mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8,6$ Hz deutlich zu erkennen sind.



123

Sowohl nach der Umsetzung mit dem tertiären Enaminon **44** als auch mit dem Hydroxymethylenindanon **43** zur Synthese der Verbindung **124** beobachtet man als Produkt ein Diastereomengemisch im Verhältnis 4:1. In deuteriertem Dimethylsulfoxid werden zwei austauschbare Singulett für die 5-Hydroxyl-Gruppe bei 10,05 und 9,97 ppm beobachtet. Die beiden Dubletts des 2-H erscheinen bei 5,78 ($^3J = 5,4$ Hz) und 5,76 ppm ($^3J = 6,4$ Hz). Nach Austausch mit D_2O verbleiben an dieser Stelle zwei Singulett. Bei 7,93 ppm wird ein austauschbares Dublett für die 2-Hydroxyl-Gruppe registriert ($^3J = 6,4$ Hz), das andere Signal wird durch ein Multiplett bei 7,53-7,45 ppm überlagert. In diesem Lösungsmittel findet jedoch keine Tautomerisierung zum entsprechenden Aldehyd **124a** statt. Auch nach 24 Stunden ist lediglich das Diastereomeren-Gemisch der Verbindung **124** nachweisbar (s. Schema 49), da weder austauschbare Protonen einer Hydrochinon-Partialstruktur noch das aldehydische Proton des potentiellen Tautomers **124a** im Spektrum auftauchen.

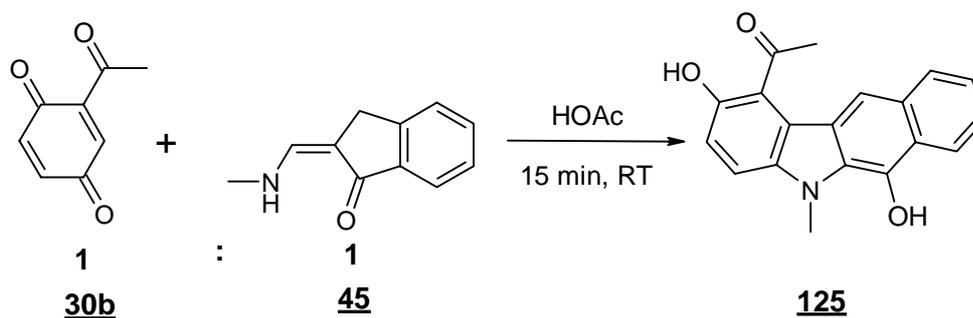


Schema 49: Mögliche Tautomerisierung der Verbindung **124** zum Aldehyd **124a**

Im ^{13}C -NMR-Spektrum der Substanz **124** werden die beiden Singulets des spirozyklischen C-Atoms 3 bei 64,04 bzw. 63,75 ppm registriert. Das Kohlenstoffatom an Position 2 liefert ebenfalls zwei Signale. Die beiden Dubletts erkennt man bei 108,41 bzw. 105,43 ppm.

7.9 Synthese des Benzo[b]carbazol-Derivats **125**

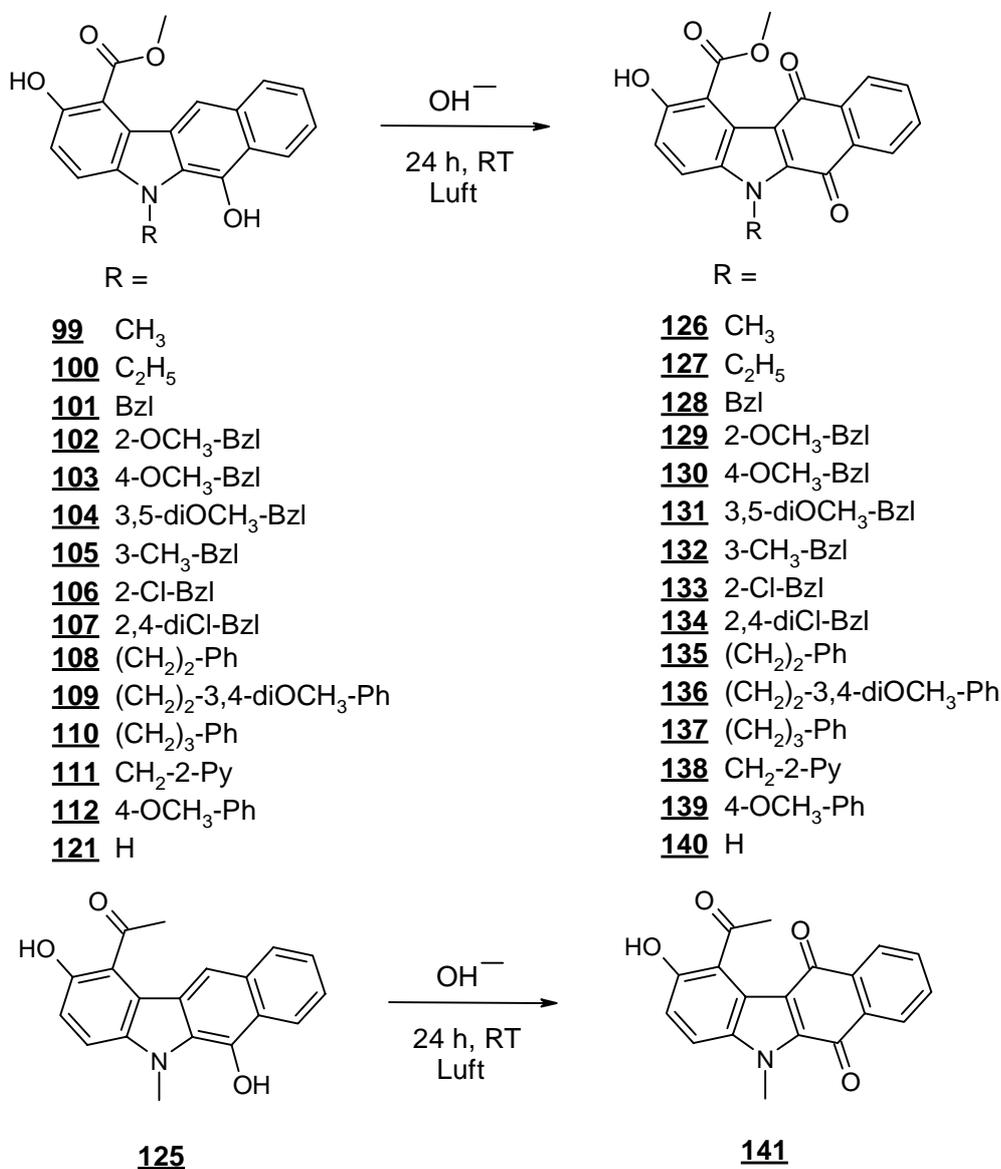
Exemplarisch wird das 2-Acetyl-1,4-benzochinon (**30b**) mit dem N-Methyl-Derivat **45** entsprechend den Reaktionen mit dem 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30b**) (s. 7.2) umgesetzt. Auch hierbei lässt sich das erwünschte nicht oxidierte Benzo[b]carbazol **125** in einer Ausbeute von 65 % isolieren (s. Schema 50). Die spektroskopischen Daten stimmen weitestgehend mit denen der Verbindungen **99-112** überein.



Schema 50: Synthese des Benzo[b]carbazols **125**

7.10 Synthese der Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **126-140** sowie des 1-Acetyl-Derivats **141**

Mit einem vierfach molaren Überschuss an Chinonkomponente erfolgt wie bei der Darstellung der an Position 1 unsubstituierten 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone **71-81** (s. 3.1) keine Oxidation bei diesen Verbindungen, da der Methylester bzw. die Acetyl-Gruppe offensichtlich aus sterischen Gründen einer Oxidation entgegenwirken. Allerdings lassen sich alle Dihydroxyl-Verbindungen **99-112**, **121** und **125** nach der von Kreul entwickelten Methode (Kreul, 1997) zu den entsprechenden p-Chinonen **126-141** oxidieren, indem acetonische Lösungen der Substanzen unter Zusatz einiger Milliliter 5-prozentiger Natronlauge 24 Stunden an der Luft bei RT gerührt werden (s. Schema 51).



Schema 51: Synthese der p-chinoiden Benzo[b]carbazole **126-141**

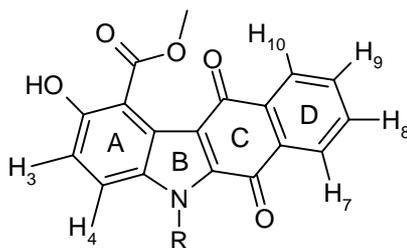
7.11 Spektroskopische Charakterisierung der Benzo[b]carbazolchinone 126-141

7.11.1 Massen- und Infrarotspektroskopie

Sowohl der Molpeak als auch die $M^{+}+2$ -Peaks, die für Chinone charakteristisch sind, lassen sich aus den EI-Spektren der Substanzen entnehmen. Einen weiteren Hinweis für das Vorliegen chinoider Strukturen liefern die typischen Fragmentierungsreihen mit Massendifferenzen von 28, die durch die Elimination jeweils eines Moleküls Kohlenmonoxid bedingt sind (s. 3.2.1). Ebenso ist die durch den „ortho-Effekt“ innerhalb der Salicylsäuremethylesterstruktur bedingte Abspaltung von Methanol anhand der $M^{+}-32$ -Peaks zu erkennen (s. 7.3.1). In den IR-Spektren (KBr) finden sich breite und starke Absorptionen bei ungefähr 1655 cm^{-1} , die den einzelnen Carbonyl-Gruppen des p-Chinons bzw. des Methylesters zugeordnet werden können. Entsprechend den Verbindungen 99-112 sind für die 2-Hydroxyl-Gruppe nur schwache, dafür aber sehr breite Valenzen bei ca. $3400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ zu erkennen (s. 7.3.1).

7.11.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

In DMSO- D_6 sind die chemischen Verschiebungen der Protonen des Benzo[b]carbazol-Ringsystems für die N-Benzyl-, N-Phenethyl- und das N-Phenylpropyl-Derivat weitgehend unabhängig von der Substitution am Stickstoff (s. Tab. 13). Bei ca. 10 ppm erkennt man das Singulett für das mit D_2O austauschbare Hydroxyl-Proton. Die Protonen 3 und 4 an Ring A des Heterozyklus erscheinen jeweils als Dubletts bei ungefähr 7,65 ppm (4-H) und 7,10 ppm (3-H) mit einer vicinalen Kopplungskonstante von ca. 9,1 Hz. Die Zuordnung dieser beiden Protonen lässt sich mit den klassischen Inkrementregeln treffen. Die Protonen 8 und 9 treten als Multipllett bei $\sim 7,90\text{-}7,80$ ppm in Resonanz, während das 7-H und das 10-H wegen der abschirmenden Wirkungen der chinoiden Carbonyl-Gruppen in Ring C etwas tieffeldverschoben bei ca. $8,10\text{-}8,00$ ppm erscheinen. Eine Ausnahme bezüglich der chemischen Verschiebungen der Wasserstoffatome 4, 7 und 10 stellt die 4-Methoxyphenylsubstituierte Verbindung 139 dar. Die dort auftretenden Hochfeldverschiebungen des 4-H ($\sim 0,6$ ppm) sowie des 7-H ($\sim 0,1$ ppm) können wiederum durch die zur Ebene des Heterozyklus nahezu rechtwinklige Verdrillung des Phenylsubstituenten erklärt werden (s. 3.2.2 und 3.5).



Nr.	Substituent R	4-H	3-H	7-H/10-H	8-H/9-H	2-OH	
127	C ₂ H ₅	7,78	7,17	8,11-8,03	7,87-7,79	10,01	
128	Bzl	7,69	7,13	8,10-8,05	7,89-7,76	9,98	
130	4-OCH ₃ -Bzl	7,74	7,14	8,12-8,05	7,89-7,81	10,02	
131	3,5-diOCH ₃ -Bzl	7,67	7,14	8,10-8,05	7,88-7,80	10,02	
135	(CH ₂) ₂ -Ph	7,66	7,09	8,12-8,04	7,88-7,77	9,97	
139	4-OCH ₃ -Ph	7,11 und 7,06		8,12-8,08	7,97-7,93	7,89-7,78	10,03

Tab. 13: Chemische Verschiebung (in ppm) der Protonen des Benzo[b]carbazol-Chromophors einiger Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylate (200 MHz, DMSO-D₆)

7.12 Diskussion des Reaktionsmechanismus

7.12.1 Addition der Enaminone **31** über das β -C-Atom an die elektrophile Position 3 der Chinone **30a** und **30b**

Durch die Isolierung und spektroskopische Charakterisierung der gebildeten Produkte bei den Umsetzungen mit den beiden monosubstituierten Chinonen **30a** und **30b** wird gezeigt, dass die eingesetzten Enaminone **31**, wie vermutet, regioselektiv an der aktivierten Position 3 der Chinone angreifen und primär das Michael-Addukt **A** entsteht (s. auch 7.1, Schema 36). Allerdings hängt die Bildung des Imins **A** entscheidend von der Nucleophilie und damit der Reaktivität der Enaminone **31** ab. Im Fall von elektronenschiebenden Substituenten am Enaminon-Stickstoff wie bei den N-Alkyl- und N-Benzyl-Derivaten ist kein Erhitzen des Reaktionsansatzes nötig. Diese Nucleophile reagieren in Eisessig schon bei RT mit dem entsprechenden Chinon, und die Ausbeuten der letztendlich resultierenden Benzo[b]carbazole sind erwartungsgemäß höher (60-70 %, s. 7.2) als bei der Umsetzung dieser Aminomethylenindanone mit dem unsubstituierten p-Benzochinon (**30**) (20-35 %, s. 3.1). Für die N-phenyl-substituierten Derivate beobachtet man eine weniger stark ausgeprägte Reaktivität. Entweder finden keine Umsetzungen mit den Elektrophilen **30a** bzw. **30b** statt (Enaminone **60**, **61**, **64**, **65** und **67**), oder aber die Reaktion läuft erst bei erhöhten Temperaturen ab

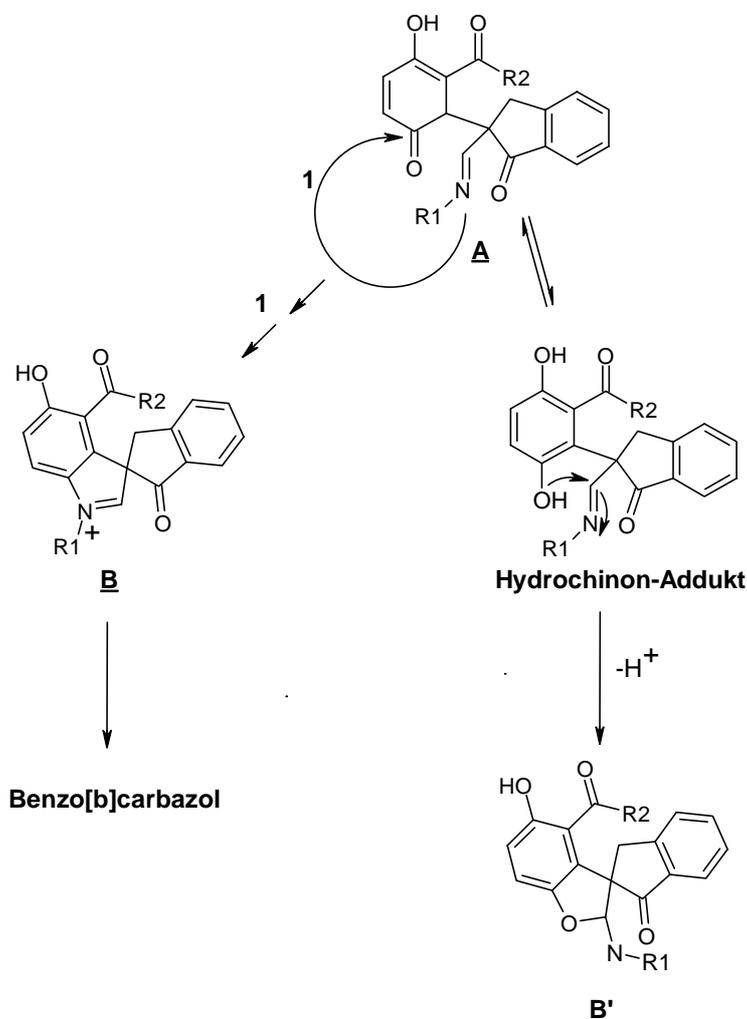
(Enaminone **58**, **62**, **63**, **66**, **68** und **69**). Die Ausbeuten der isolierbaren Produkte, d. h. der spirozyklischen Verbindungen, liegen jedoch unter denen der Benzo[b]carbazol-Produkte bei Einsatz der N-alkyl- bzw. N-benzyl-substituierten Enaminone (25-45 %, s. 7.4 gegenüber 60-70 %, s. 7.2). Eine Ausnahme bildet das 4-methoxyphenyl-substituierte Aminomethylenindanon **59**. Trotz des elektronenziehenden Phenylrings am Stickstoff bedingt der +M-Effekt der p-Methoxy-Funktion offensichtlich eine ausreichend große Elektronendichte am β -C-Atom, so dass keine zusätzliche Energiezufuhr nötig ist und eine Reaktion schon bei RT stattfindet (s. 7.4). Auch das primäre Enaminon **70** besitzt eine ausreichend große Reaktivität bei RT (s. 7.6).

7.12.2 Weiterreaktion des Imins **A**

Ebenso wie der erste regioselektive Additionsschritt, der zur Bildung des Imins **A** führt, läuft auch die sich anschließende intramolekulare Addition unter Bildung des Carbenium-Iminium-Ions **B** regioselektiv ab (Reaktionsweg **1** in Schema 36). In keinem Fall wird eine Reaktion über die exozyklische Carbonyl-Gruppe des Methylesters bzw. der Acetyl-Gruppe der Chinonkomponenten beobachtet, was die Bildung des Carbenium-Iminium-Ions **B'** und anschließend der Aza-benzo[a]anthracene **E** bzw. **F** zur Folge hätte (Reaktionsweg **2** in Schema 36). Eine mögliche Erklärung hierfür kann darin begründet liegen, dass die Aminomethylenindanone **31** räumlich anspruchsvoller sind als die von Allen eingesetzten β -Aminocrotonsäureester **95** (s. 7.1, Schema 39) und ein Angriff an das exozyklische Carbonyl-C-Atom somit aus sterischen Gründen nicht möglich ist.

Bei der Weiterreaktion des Primäraddukts **A** spielt wiederum die Substitution am Stickstoff eine entscheidende Rolle (s. Schema 52). Im Fall elektronenschiebender Reste R1 am N-Atom (z.B. Alkyl- oder Benzylreste) besitzt der Stickstoff innerhalb der Imin-Partialstruktur eine ausreichend große Elektronendichte, um den zyklischen Carbonyl-Kohlenstoff nukleophil anzugreifen (Reaktionsweg **1**). Es resultiert das spirozyklische Carbenium-Iminium-Ion **B**, das nach ionotroper Umlagerung das Benzo[b]carbazol-Ringsystem liefert. Ist die Elektronendichte am Stickstoff der Struktur **A** jedoch durch elektronenziehende Reste R1 (z.B. Phenylreste) so weit erniedrigt, dass die Nukleophilie nicht mehr ausreicht, um den Kohlenstoff der Carbonyl-Funktion anzugreifen, erfolgt nach Tautomerisierung zum Hydrochinon-Addukt ein nukleophiler Angriff des Hydroxyl-Sauerstoffs an das elektrophile C-Atom der Imin-Partialstruktur. Der sich ergebende Spirozyklus **B'** enthält statt des angedeuteten 5-Hydroxy-indolrings im spirozyklischen Kation **B** einen 5-Hydroxy-benzofuranring (s. 7.4, Verbindungen **114-119**), der ausgesprochen stabil ist und sich nicht mehr zyklisieren lässt. Die

Tautomerisierung des Semichinonteils innerhalb der Verbindung **A** zum Hydrochinon-Addukt wird zusätzlich dadurch begünstigt, dass für eine Umsetzung dieser reaktionsträger N-phenyl-substituierten Enaminone das Erhitzen des Reaktionsansatzes nötig ist (s. 7.4).



Schema 52: Weiterreaktion des Imins **A** entweder zum spirozyklischen Carbenium-Iminium-Ion **B** oder aber nach Tautomerisierung über das Hydrochinon-Addukt zum Spirozyklus **B'**

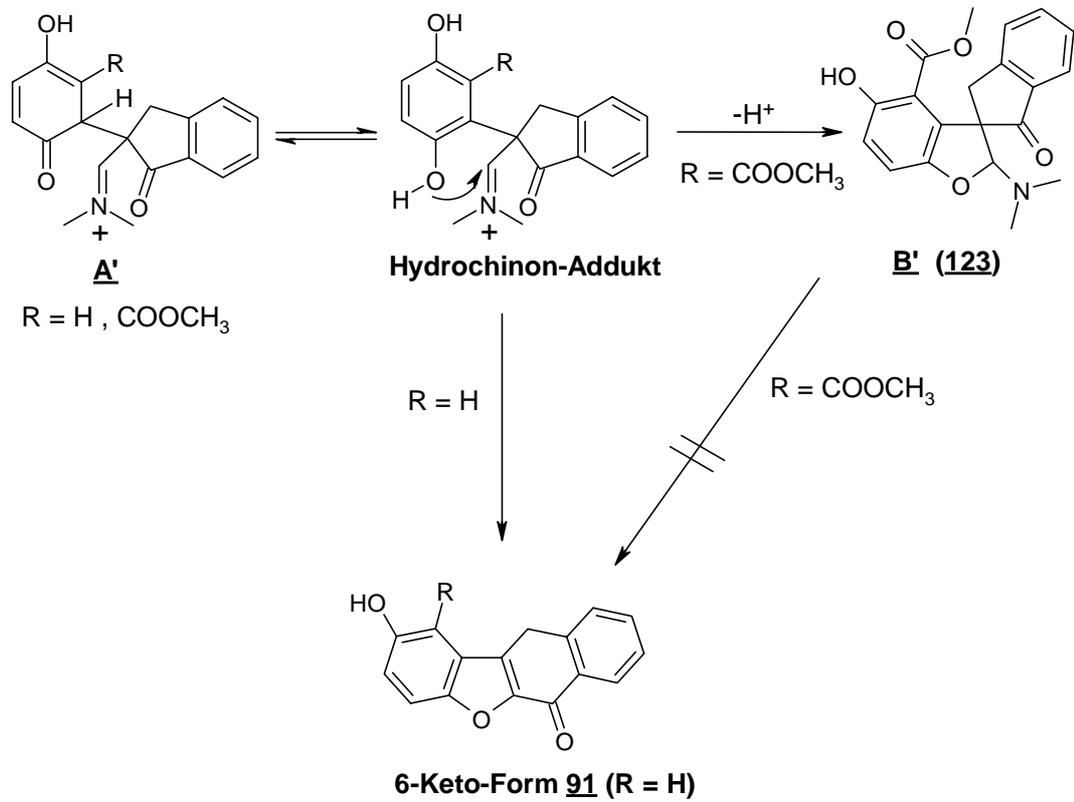
Eine Ausnahme bildet abermals die Umsetzung mit dem 4-Methoxyphenyl-substituierten Enaminon **59**. Hierbei kommt es sowohl zur Bildung des Kations **B** als auch des Spirozyklus **B'**, und es können beide möglichen Endprodukte, das Benzo[b]carbazol **112** und der Spirozyklus **113**, aus dem Ansatz isoliert werden (s. 7.4, Schema 44). Wieder führt der +M-Effekt der p-Methoxy-Funktion am Phenylring wie schon bei der Bildung des Primäraddukts **A** (s. 7.11.1) zu einer für einen Angriff an den Carbonyl-Kohlenstoff letztlich noch ausreichenden Nukleophilie des Imin-Stickstoffs.

7.12.3 Ionotrope Umlagerung des Carbenium-Iminium-Ions **B**

Die Umlagerung des spirozyklischen Carbenium-Iminium-Ions **B** verläuft in allen Fällen analog zu den Umsetzungen mit dem unsubstituierten p-Benzochinon (**30**) (s. 3.4, Abb.6 und 3.6, Schema 20) über eine Wanderung der Carbonyl-Gruppe am Spiro-Kohlenstoffatom zu dem Benzo[b]carbazol der Konstitution **C** mit der Keto-Funktion an Position 6 (s. 7.1, Schema 37).

7.12.4 Reaktionsverlauf bei Verwendung des tertiären Enaminons **44**

Bei der Umsetzung des tertiären Enaminons **44** mit dem 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**) kommt es zur Bildung des halbaminalischen Spirozyklus **123** (s. 7.7). Der Reaktionsverlauf erfolgt analog zu dem der Spirozyklen **114-119** (s. Schema 52, Reaktionsfolge über die Verbindungen **A** und **B'**). Nicht zu erklären sind in diesem Zusammenhang die unterschiedlichen Verläufe der Reaktionen der Verbindung **44** einerseits mit dem unsubstituierten p-Benzochinon (**30**) (s. 6, Schema 30 und 6.2, Schemata 34 und 35) sowie andererseits mit dem monosubstituierten Chinon **30a** (s. Schema 53). Bei der Verwendung des substituierten Benzochinons **30a** findet keine Umlagerung zum potentiellen linear kondensierten Benzofuran-Derivat **122** (s. 7.7.1) statt, und die Reaktion bleibt auf der Stufe der Spiroverbindung **123** stehen. Auch Versuche, eine Zyklisierung mit anderen Säuren wie z.B. Trifluoressigsäure oder bei erhöhten Temperaturen zu erreichen, führen zu keinem Erfolg. Stattdessen kann für die Reaktion mit dem p-Benzochinon (**30**) das Benzofuran-Derivat **91**, das nach dem in Abschnitt 6.2 (Schemata 34 und 35) aufgeführten Reaktionsmechanismus durch eine ionotrope Umlagerung gebildet wird, direkt aus dem Ansatz isoliert werden.

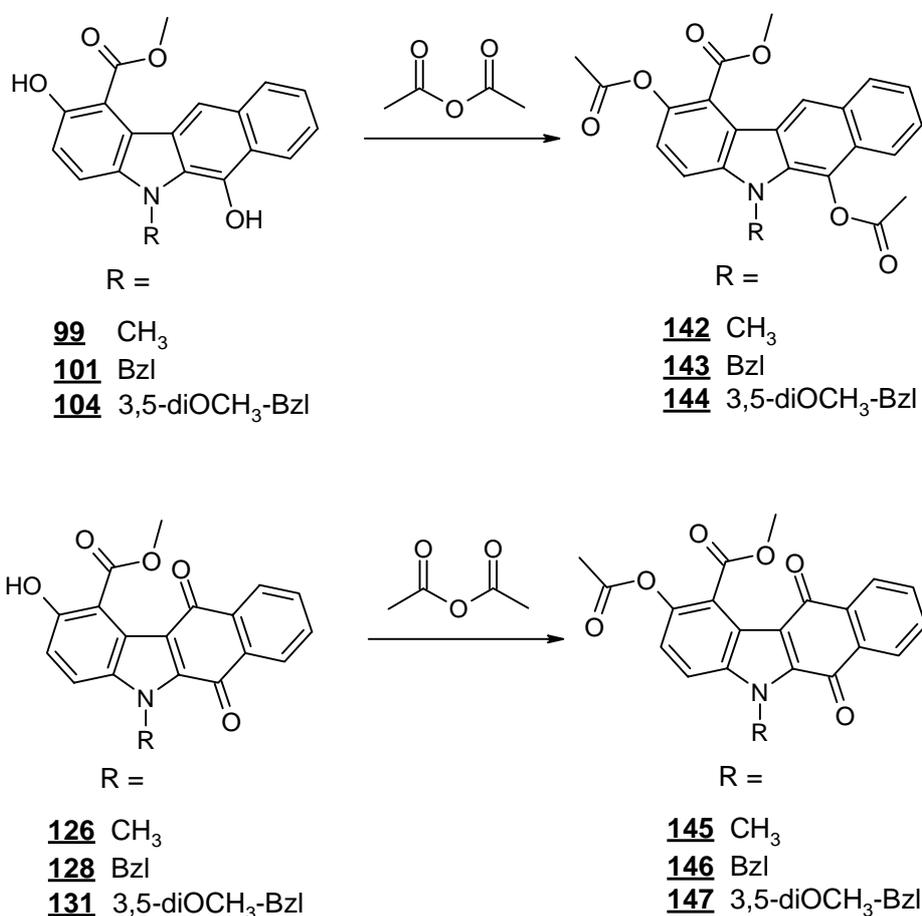


Schema 53: Umsetzung des tertiären Enaminons **44** mit p-Benzochinon (**30**) zum Benzofuran-Derivat **91** bzw. mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**) zum Spirozyklus **123**

8 Derivatisierung der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate

8.1 Acetylierung der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 99, 101, 104, 126, 128 und 131

Analog der Acetylierung des 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinons 74 (s. 4.1) können auch aus den Benzo[b]carbazolen mit einer Methylester-Gruppe an Position 1 die acetylierten Derivate dargestellt werden. Exemplarisch werden aus den 2,6-Dihydroxyl-Verbindungen 99, 101 und 104 die 2,6-Diacetoxy-Derivate 142, 143 und 144 sowie aus den in Ring C chinoiden Verbindungen 126, 128 und 131 die an Position 2 monoacetylierten Derivate 145, 146 und 147 dargestellt (s. Schema 54).



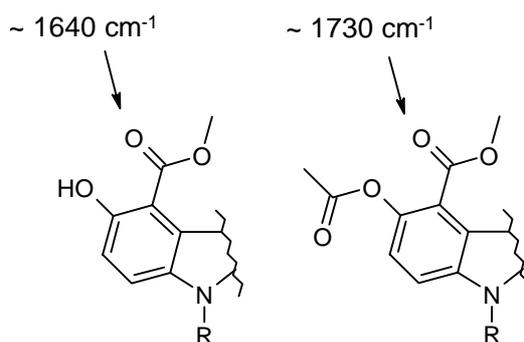
Schema 54: Synthese der acetylierten Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 142-147

Ein anderes Reaktionsverhalten wird beim Versuch der reduktiven Acetylierung der Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylate entsprechend den Umsetzungen in 4.2 beobachtet. Hierbei gelingt keine Isolierung der Hydrochinondiacetate. Vielmehr kommt es in diesem Fall wie bei Engel beschrieben (s. 4.2, Schema 25) zum Verlust einer phenolischen Hydroxyl-Gruppe des intermediären

Hydrochinons. Jedoch erfolgt dieser Verlust bei den Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylaten auch bei längerem Erhitzen nicht quantitativ, so dass kein einheitliches Produkt isoliert werden kann.

8.2 Massen- und infrarotspektroskopische Charakterisierung der acetylierten Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 142-147

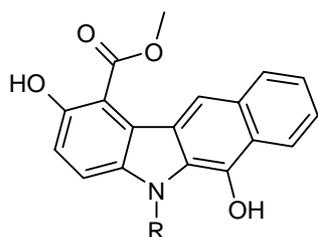
Die Molpeaks der Verbindungen 142-147 sind in den EI-Spektren deutlich zu erkennen. Weiterhin erscheinen für die monoacetylierten Derivate 145-147 die durch die Abspaltung eines Ketenfragments bedingten charakteristischen $M^{+}-42$ -Peaks. Für die Diacetoxy-Verbindungen 142-144 findet man dementsprechend zwei Peaks ($M^{+}-42$, $M^{+}-84$) (s. 4.3.1). Die IR-Spektren (KBr) zeigen für die p-quinoiden Verbindungen 145-147 zusätzlich zur C=O-Absorption bei $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$ intensive C=O-Valenzen bei ca. 1760 cm^{-1} und ca. 1730 cm^{-1} , die den Carbonyl-Gruppen der Acetoxy-Funktion an Position 2 bzw. dem Methylester an Position 1 zugeordnet werden können. Für die Verbindungen 142-144 erkennt man entsprechende Carbonyl-Valenzen, jedoch fehlt die Absorption bei etwa 1660 cm^{-1} für die Chinon-Struktur. Es fällt dabei auf, dass die C=O-Streckschwingung der 1-Methoxycarbonyl-Gruppe nach Acetylierung im Erwartungsbereich eines „normalen“ aromatischen Esters liegt (s. Schema 55). Dies ist ein weiterer Beleg für die Bildung einer intramolekularen H-Brücke innerhalb der Salicylsäuremethylesterstruktur bei den nichtacetylierten Benzo[b]carbazolen 99-112 und 126-140 (s. u.a. auch 7.3.1).



Schema 55: Lage der Carbonyl-Valenzschwingung des Methylesters bei den an Position 2 acetylierten bzw. nichtacetylierten Benzo[b]carbazolen

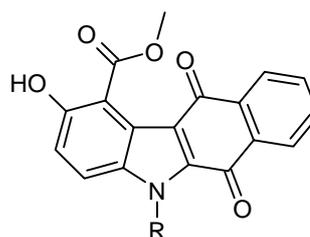
8.3 Reduktion der Benzo[b]carbazole 99, 101, 104, 105, 109 sowie 126, 128, 131, 132 und 136

Die Reduktion der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate 99, 101, 104, 105 und 109 mit Zink in Eisessig liefert nach 6-stündigem Erhitzen unter Verlust der phenolischen Funktion in 6-Stellung die an Ring C unsubstituierten, gelben und fluoreszierenden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 148-152 (s. Schema 56). Ebenso lassen sich diese Verbindungen aus den entsprechenden Chinonen 126, 128, 131, 132 und 136 nach 12-stündigem Erhitzen darstellen.



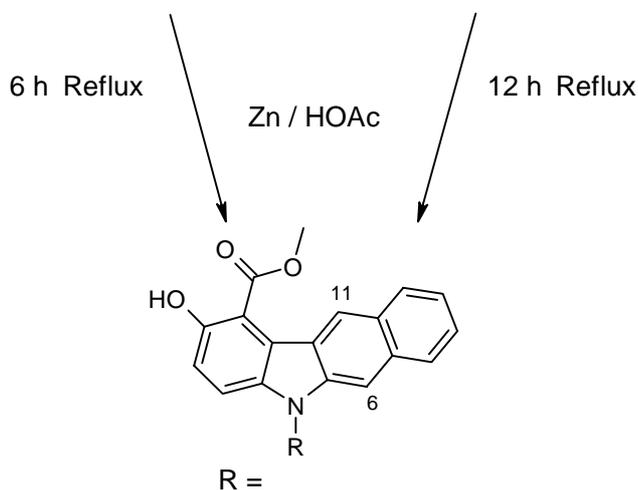
R =

- 99** CH₃
101 Bzl
104 3,5-diOCH₃-Bzl
105 3-CH₃-Bzl
109 (CH₂)₂-3,4-diOCH₃-Ph



R =

- 126** CH₃
128 Bzl
131 3,5-diOCH₃-Bzl
132 3-CH₃-Bzl
136 (CH₂)₂-3,4-diOCH₃-Ph



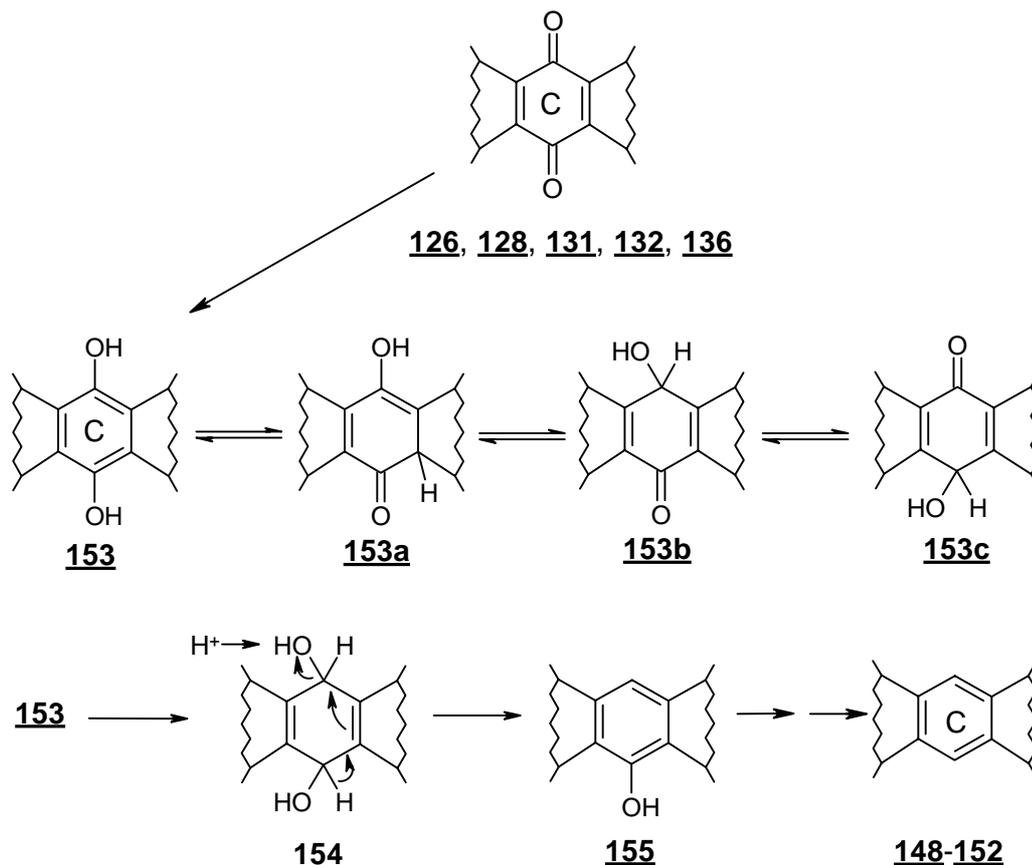
R =

- 148** CH₃
149 Bzl
150 3,5-diOCH₃-Bzl
151 3-CH₃-Bzl
152 (CH₂)₂-3,4-diOCH₃-Ph

Schema 56: Synthese der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 148-152

Anders als beim Versuch der reduktiven Acetylierung der Chinone mit Zink in Acetanhydrid (s. 8.1) erhält man mit Zink in Eisessig demnach definierte, einheitliche Produkte. Allerdings können auch bei kürzeren Reaktionszeiten weder die intermediär gebildeten Hydrochinone noch die durch die Abspaltung eines Moleküls Wasser entstehenden phenolischen Verbindungen isoliert werden.

Die Reduktion der Chinone **126**, **128**, **131**, **132** und **136** zu den an Ring C unsubstituierten Verbindungen **148-152** ist verständlich, wenn man eine Tautomerisierung des intermediär gebildeten Hydrochinons **153** zu den Keto-Formen **153a**, **153b** oder **153c** annimmt (s. Schema 57). Das Keton wird dann unter den gewählten Bedingungen zum Alkohol **154** reduziert und kann durch Wasserabspaltung das Phenol **155** bilden (s. auch 4.2, Schema 25 sowie 8.1). Die Abspaltung des zweiten Moleküls Wasser erfolgt analog zu diesem Mechanismus. Da die an Ring C phenolischen Verbindungen **155** über die Reduktion mit Zink nicht isoliert werden können, kann nicht festgelegt werden, ob die Wasserabspaltung zuerst an Position 6 oder 11 erfolgt.



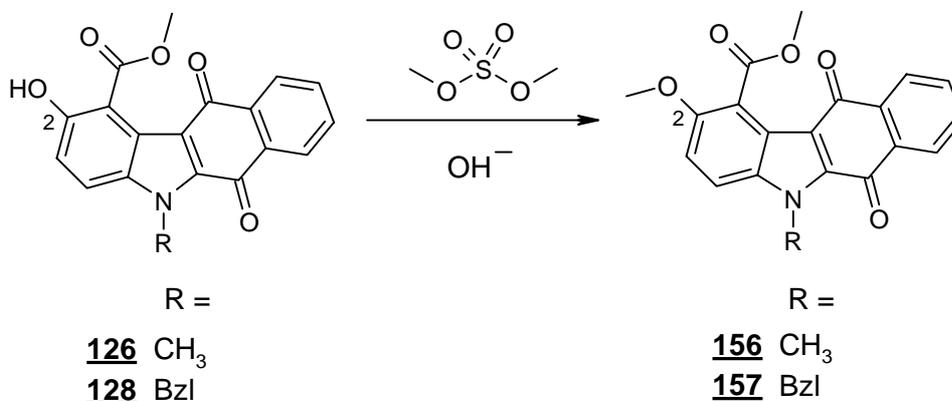
Schema 57: Mechanismus der Reduktion der Chinone **126**, **128**, **131**, **132** und **136**

8.4 $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Charakterisierung der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 148-152

Anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in DMSO-D_6 lässt sich die Struktur der Verbindungen 148-152 belegen. Im tiefen Feld erkennt man zwei Singulets für die aromatischen Protonen 6 und 11 an Ring C bei ungefähr 8,35 und 8,00 ppm. Dem entsprechend wird jeweils nur ein austauschbares Proton bei ca. 9,70 ppm registriert, das der 2-Hydroxyl-Gruppe zugeordnet werden kann.

8.5 Methylierung der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 126 und 128

Um bei einer anschließenden pharmakologischen Testung der Substanzen den Einfluss und die Bedeutung der 2-Hydroxyl-Funktion auf die zytotoxische Aktivität beurteilen zu können, werden die chinoiden Benzo[b]carbazole 126 und 128 an dieser Stelle O-methyliert. Die Methylether 156 und 157 lassen sich darstellen, indem die phenolischen Verbindungen 126 und 128 in 10-prozentiger Natronlauge gerührt und langsam mit Dimethylsulfat versetzt werden (s. Schema 58).

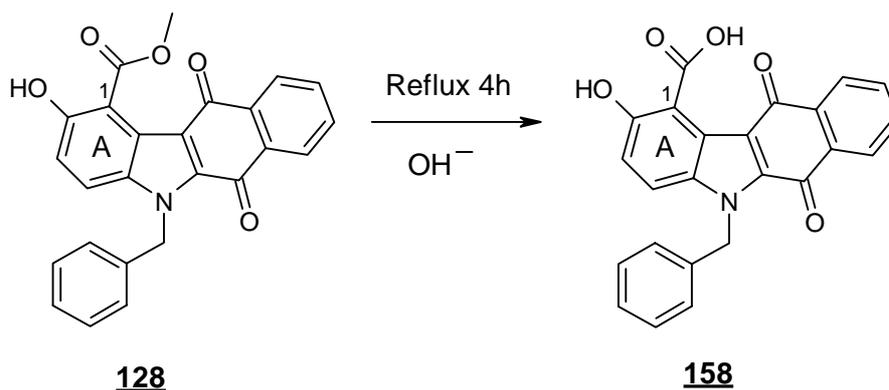


Schema 58: Synthese der methylierten Benzo[b]carbazole 156 und 157

Die chemischen Verschiebungen der Ringprotonen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren dieser Substanzen entsprechen dabei weitestgehend denen der nichtmethylierten Chinone 126 und 128. Auffällig ist in den IR-Spektren (KBr) die deutliche Verschiebung der C=O -Absorption des Methylesters zu größeren Wellenzahlen ($\sim 1735 \text{ cm}^{-1}$) im Vergleich zu den Verbindungen mit einer 2-Hydroxyl-Funktion ($\sim 1640 \text{ cm}^{-1}$), was wiederum als Hinweis auf eine Wasserstoffbrückenbindung bei den 2-Hydroxyl-Verbindungen 126 und 128 gewertet werden kann (s. 8.2).

8.6 Verseifung des Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylats **128**

Eine Verseifung des Mylesters an Position 1 des Benzo[b]carbazol-Ringsystems wird beispielhaft für das N-benzyl-substituierte Chinon-Derivat **128** durchgeführt. Dabei erhitzt man die Substanz vier Stunden in einer ethanolischen Lösung unter Zusatz 40-prozentiger Natronlauge. Nach Entfernen der Hauptmenge des Ethanols i. Vak. und anschließendem Ansäuern des Ansatzes fällt die rote Verbindung **158** an, die in Ring A des Heterozyklus eine Salicylsäurestruktur enthält. (s. Schema 59).

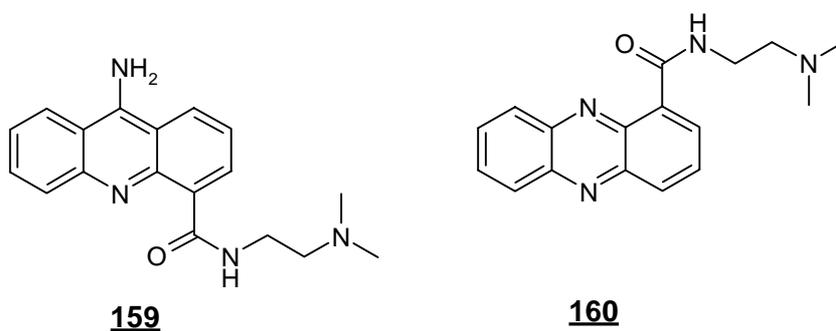


Schema 59: Synthese des Salicylsäure-Derivats **158**

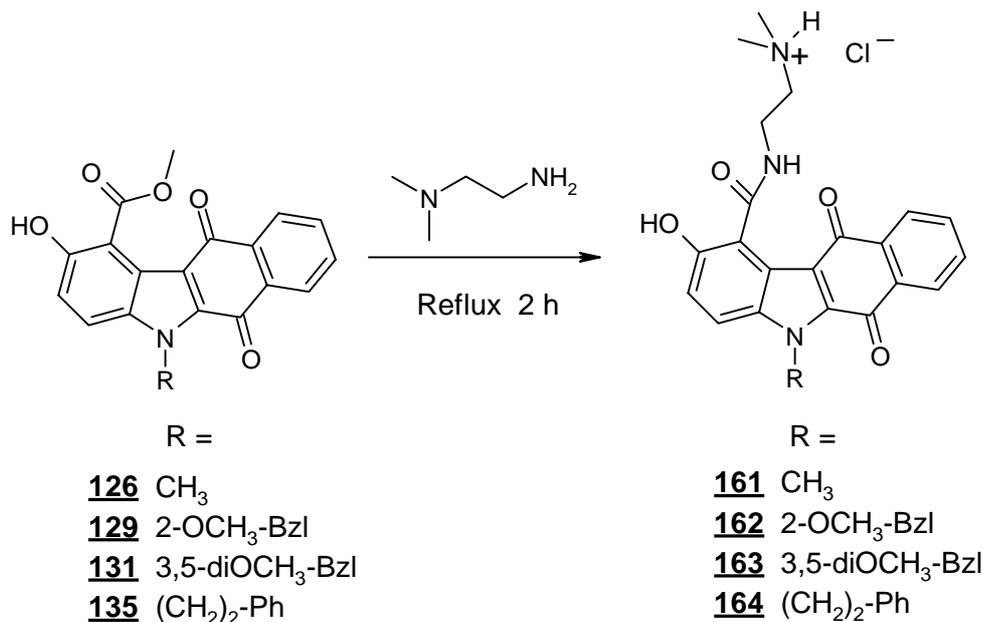
Das EI-Massenspektrum der Verbindung **158** liefert anstelle des Molpeaks nur einen um die Massenzahl $m/z = 44$ kleineren Peak. Anscheinend erfolgt sehr leicht eine Decarboxylierung der Säurefunktion an Position 1. Allerdings erhält man im DCI-Massenspektrum mit Ammoniak als Reaktandgas die entsprechenden $[M+NH_4]^+$ - und $[M+H]^+$ -Peaks der nicht decarboxylierten Substanz. Im ¹H-NMR-Spektrum wird wegen des raschen Austausches für das 2-Hydroxyl-Proton sowie das Carbonsäureproton an Position 1 nur ein breites Signal gemittelter Lage bei ca. 12,5 ppm beobachtet. Ansonsten entsprechen die chemischen Verschiebungen der Ringprotonen in etwa denen der nicht verseiften Verbindung **128**.

8.7 Aminolyse der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate 126, 129, 131 und 135

Für eine Vielzahl von Verbindungen erweist sich die Einführung basischer Seitenketten als vorteilhaft, da neben einer besseren Löslichkeit unter physiologischen Bedingungen oftmals auch eine Verstärkung der zytotoxischen Wirkung beobachtet wird (s. auch 1.3 und 1.6). Ein in diesem Zusammenhang vielen Substanzen gemeinsames Strukturelement stellt die N-(2-Dimethylaminoethyl)-carboxamid-Seitenkette am Chromophor dar. So zeigen z.B. das 9-Aminoacridin- und das Phenazin-Derivat 159 und 160 gute Aktivitäten gegenüber einzelnen Tumorzelllinien (u.a. Denny et al., 1987; Palmer et al., 1988).



Bei den p-chinoiden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylaten 126-140 ist der Methyl-ester an Position 1 ein geeignetes Strukturelement für eine solche Derivatisierung, da eine basische Funktion mittels einer Aminolysereaktion in einem einzigen Reaktionsschritt leicht einzuführen sein sollte. Exemplarisch werden solche Aminolysen an den Verbindungen 126, 129, 131 und 139 durchgeführt. Dabei werden die Substanzen in N,N-Dimethylethylendiamin zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach anschließendem Ansäuern der Ansätze mit konzentrierter Salzsäure bilden sich im Eisfach innerhalb von 24 Stunden rote Niederschläge. Die spektroskopische Charakterisierung bestätigt die Bildung der N-(2-Dimethylaminoethyl)-Carboxamid-Hydrochloride 161-164 (s. Schema 60).



Schema 60: Synthese der N-(2-Dimethylaminoethyl)-Carboxamid-Hydrochlorid-Derivate **161-164**

8.8 Spektroskopische Charakterisierung der Carboxamide **161-164**

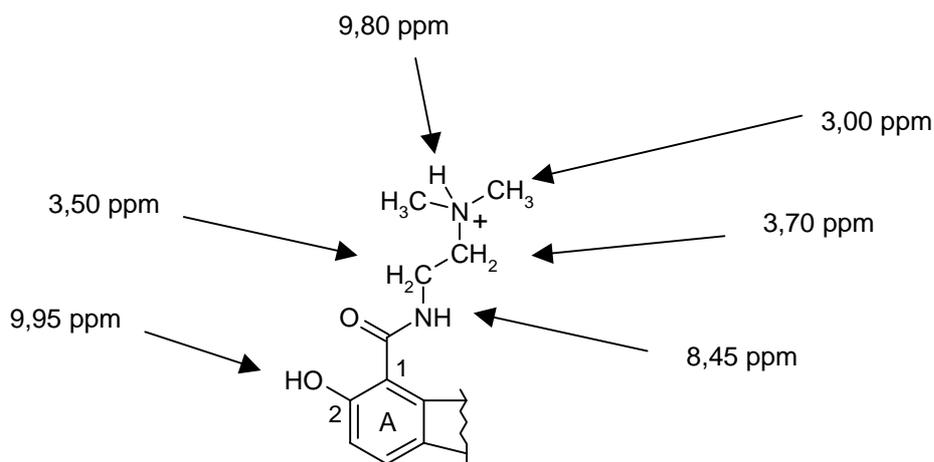
8.8.1 Massen- und Infrarotspektroskopie

Die Bildung der Carboxamide **161-164** wird durch intensive Molpeaks der Basen in den EI-Spektren belegt. Die Hydrochloride zerfallen thermisch offensichtlich leicht in die sie aufbauende Base und Salzsäure und ionisieren im Massenspektrometer unabhängig voneinander. Einen Beleg für die N,N-Dimethylamin-Partialstruktur liefern die $M^{+}-45$ -Peaks, die durch die Abspaltung von Dimethylamin gebildet werden. In den IR-Spektren (KBr) sind intensive und breite C=O-Absorptionen für die Chinon- und Amidstrukturen bei ungefähr 1650 cm^{-1} zu erkennen. Nur für die Verbindung **161** werden zwei einzeln aufgelöste und scharfe Banden bei 1659 und 1632 cm^{-1} registriert. Zusätzlich zu einer breiten OH-Valenz bei $3500-3000\text{ cm}^{-1}$ lassen sich den Spektren auch scharfe NH-Streckschwingungen bei ca. 3200 cm^{-1} entnehmen.

8.8.2 ¹H-NMR-Spektroskopie

Die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **161-164** in DMSO-D₆ zeigen für die Protonen der Seitenkette an Position 1 des Benzo[b]carbazol-Ringsystems ähnliche chemische Verschiebungen (s. Schema 61). Das mit D₂O austauschbare Amid-NH-Proton erscheint bei ~ 8,45 ppm. Die Aufspaltung in ein Triplet durch die Kopplung mit den vicinalen Methylenprotonen ist leicht zu erkennen. Bei ungefähr 3,70 und 3,50 ppm

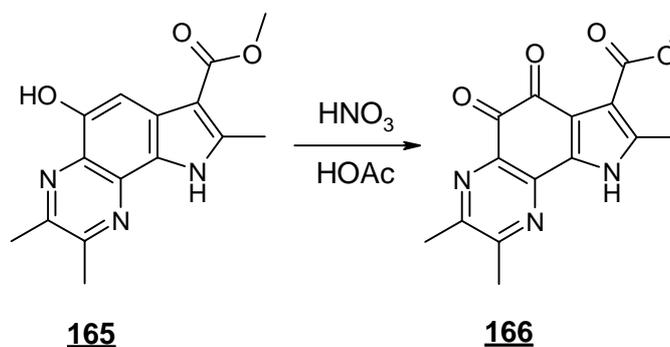
treten die Methylenprotonen der Ethylbrücke als Multipletts in Resonanz. Das Singulett der sechs magnetisch äquivalenten Methylprotonen am positiv geladenen Stickstoff erscheint im hohen Feld bei ca. 3 ppm, wohingegen das austauschbare Proton als breites Singulett bei ca. 9,80 ppm zu finden ist. Das hydroxylische Proton an Position 2 besitzt eine den Edukten vergleichbare Resonanzfrequenz und wird bei ungefähr 9,95 ppm registriert. Ebenso besitzen die übrigen Protonen des Benzo[b]carbazol-Rings den Edukten weitestgehend entsprechende chemische Verschiebungen.



Schema 61: Chemische Verschiebungen (in ppm) der Protonen der Seitenkette an Position 1 sowie des hydroxylischen Protons an Position 2 bei den Verbindungen **161-164** (200 MHz, DMSO-D₆)

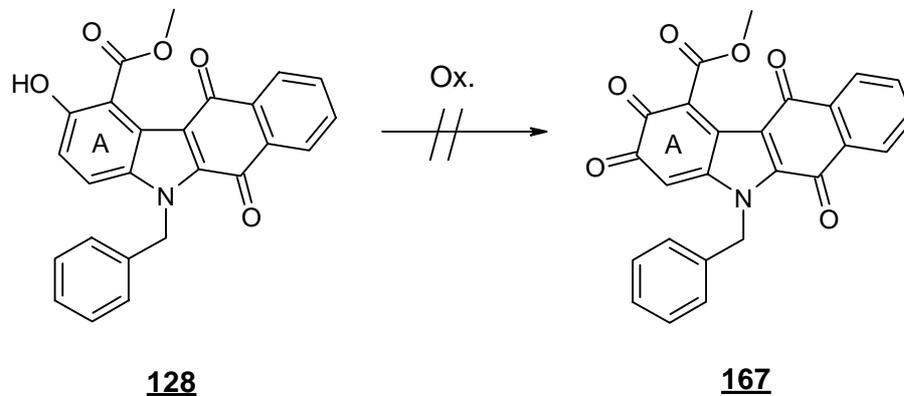
8.9 Versuche zur Darstellung des o-Chinons **167** aus dem einwertigen Phenol **128**

Ein von Czwalinna synthetisiertes o-Chinon-Derivat **166** zeigt gegenüber der phenolischen Ausgangsverbindung **165** eine wesentlich stärker ausgeprägte Wachstumshemmung an Karzinomzelllinien (Czwalinna, 2001) (s. Schema 62).



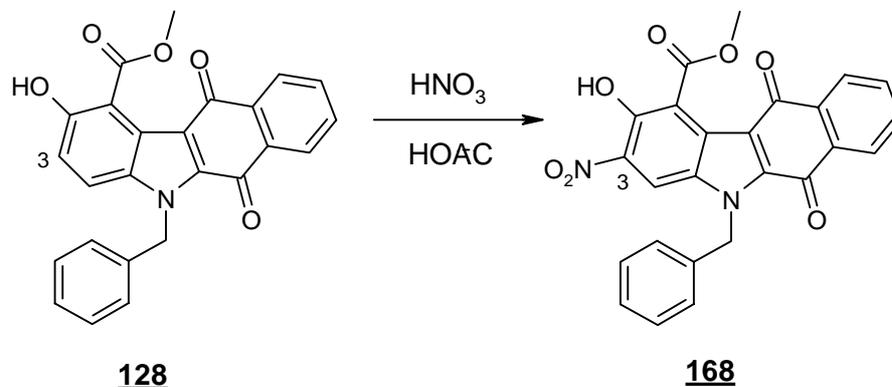
Schema 62: Von Czwalinna durchgeführte Oxidation des einwertigen Phenols **165** zum o-Chinon **166** mit Salpetersäure in Eisessig (Czwalinna, 2001)

Deshalb wird am Beispiel des Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylats **128** der Versuch unternommen, mittels verschiedener Oxidationsmittel die in Ring A des Heterozyklus o-chinoide Verbindung **167** darzustellen (s. Schema 63).



Schema 63: Versuch der Oxidation der Verbindung **128** zum o-Chinon-Derivat **167**

Czwalinna führte die Oxidation der Verbindung **165** in Eisessig mit Salpetersäure durch. Nach Aufnehmen des N-benzyl-substituierten Chinon-Derivats **128** in Eisessig erhält man durch Zutropfen konz. Salpetersäure unter Eiskühlung das an Position 3 nitrierte gelbe Benzo[b]carbazol **168** und nicht das pharmakologisch interessante o-Chinon-Derivat **167** (s. Schema 64).



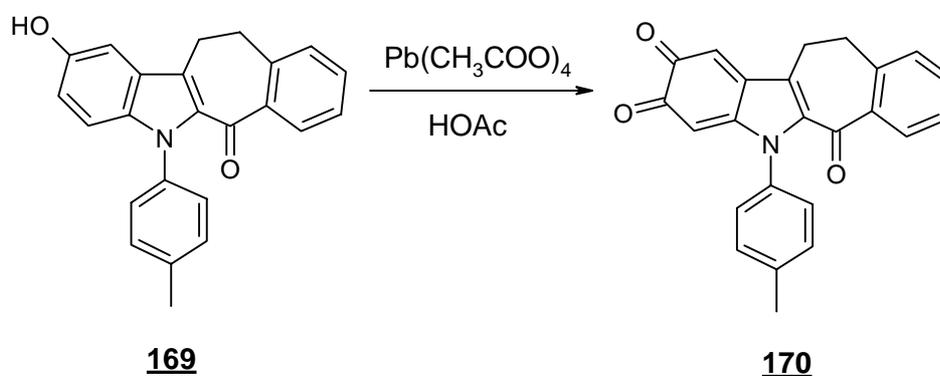
Schema 64: Synthese des 3-Nitro-Derivats **168**

Das FAB-Spektrum mit 3-Nitrobenzylalkohol als Matrix liefert die charakteristischen $[M+H]^+$ - und $[M+Na]^+$ - Peaks. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erkennt man anstatt des AB-Systems für die Protonen 3 und 4 des Edukts **128** nur noch ein einzelnes Singulett für das Proton 4 bei 8,62 ppm. Außerdem wird das austauschbare Proton der 2-Hydroxyl-Funktion bei 10,47 ppm registriert. Damit kann auch eine Oxidation zum o-Chinon-Derivat **167** (s. Schema 63) ausgeschlossen werden. Die Carbonyl-Absorption des Methylesters an Position 1 erscheint im IR-Spektrum (KBr) bei 1744 cm^{-1} und damit bei

einer ähnlichen Wellenzahl wie für die 2-Acetyl-Verbindungen **142-147** (s. 8.2) sowie den 2-Methoxy-Verbindungen **156** und **157** (s. 8.5). Damit kann für die nitrierte Verbindung **168** die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff des Methylesters und der 2-Hydroxyl-Gruppe ausgeschlossen werden. Vielmehr scheint ein Sauerstoff der 3-Nitro-Funktion als H-Brücken-Akzeptor für das hydroxyliche Wasserstoffatom zu dienen. Verschiedene Autoren zeigten bisher, dass o-Nitrophenole stabile intramolekulare Wasserstoffbrücken ausbilden (u.a. Dabrowska & Urbanski, 1965; Boykin, 1993). Forsen und Akermark bewiesen NMR-spektroskopisch, dass im Fall des 3-Nitrosalicylaldehyds die H-Brücke zwischen Nitro- und Hydroxyl-Gruppe lokalisiert ist (Forsen & Akermark, 1963).

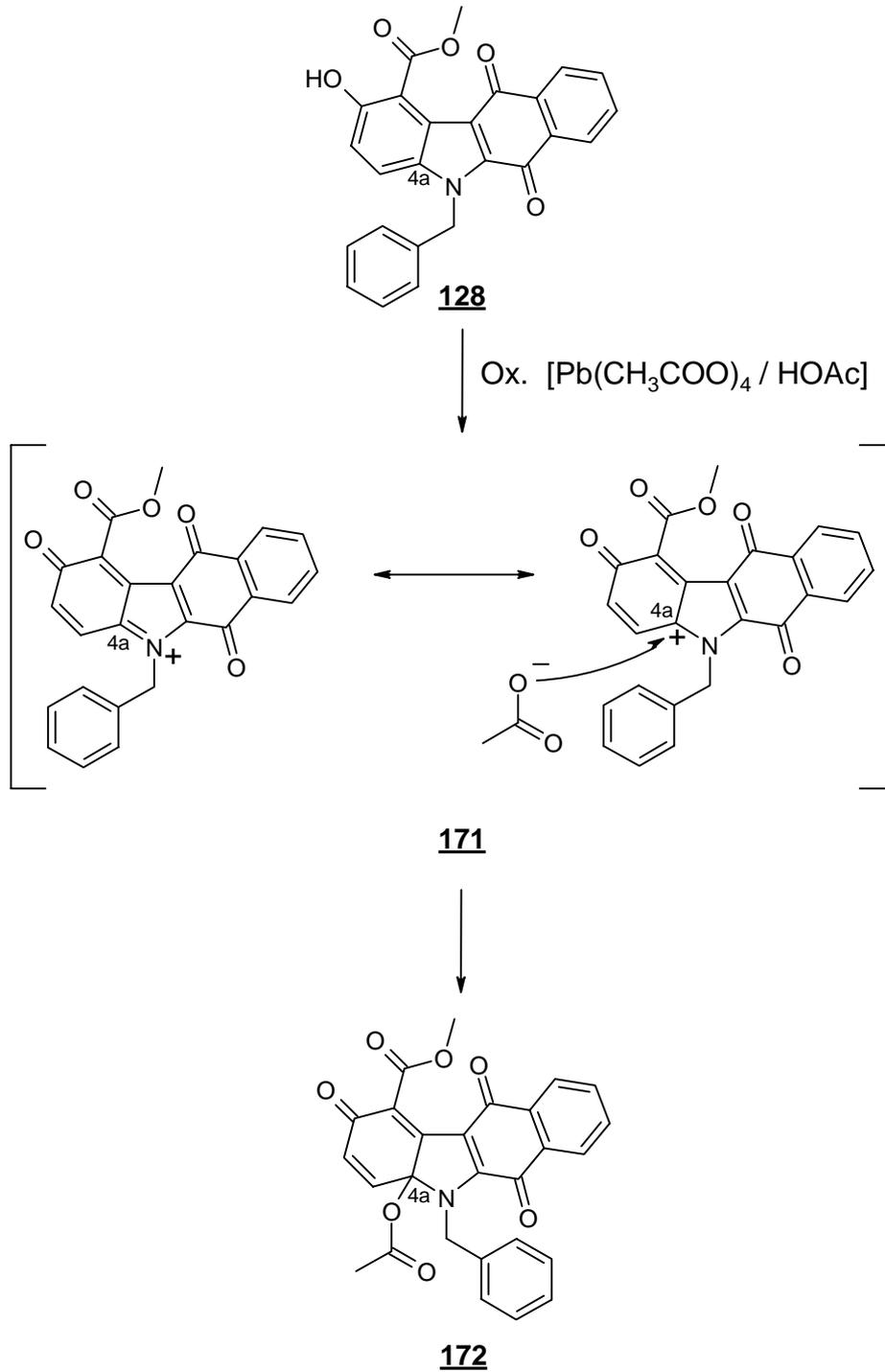
Weitere für die Oxidation von Phenolen und ihren Derivaten geeignete Verfahren basieren z.B auf der Verwendung von Fremy's Salz (u.a. Teuber & Thaler, 1959), Ammoniumcer-(IV)-nitrat (Itoh et al., 1992) oder Chromsäure (Grinev & Shih-chun, 1960). Jedoch kann bei Verwendung der oben genannten Oxidationsmittel für das Phenol **128** kein einheitliches Produkt isoliert werden

Pitzler gelang die Oxidation eines 5-Hydroxy-indol-Derivats **169** zum o-Chinon **170** in Eisessig mit Bleitetraacetat (Pitzler 1991) (s. Schema 65).



Schema 65: Von Pitzler durchgeführte Synthese des o-Chinons **170** aus dem 5-Hydroxy-indol-Derivat **169** mit Bleitetraacetat in Eisessig (Pitzler 1991)

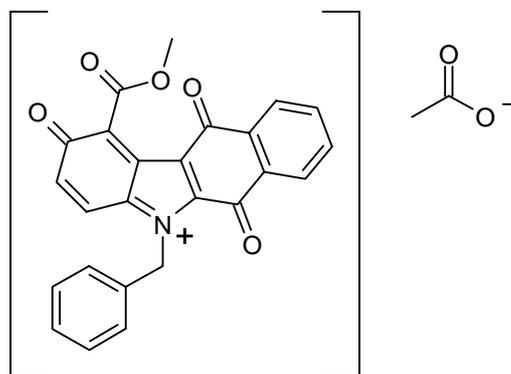
Bei der Umsetzung der Substanz **128** analog der von Pitzler gewählten Methode erhält man jedoch lediglich das an Position 4a acetoxylierte gelbe Trioxo-benzo[b]carbazol **172** (s. Schema 66). Hierbei kommt es primär unter Oxidation der 5-Hydroxy-indol-Partialstruktur von **128** zur Bildung des Chinoniminium-Ions **171**. Der -M-Effekt des Methoxycarbonyl-Substituenten an Position 1 bewirkt in 4a-Stellung eine Verstärkung der positiven Ladung, so dass ein Acetat-Anion an dieser Position nukleophil angreifen kann.



Schema 66: Mechanismus der Bildung der an Position 4a acetoxylierten Verbindung **172**

Das o-Chinon **167** als Produkt der Reaktion kann ausgeschlossen werden, da die anschließende Umsetzung mit o-Phenylendiamin kein Phenazin-Derivat liefert.

Die spektroskopische Charakterisierung weist eindeutig auf das Vorliegen der Struktur **172** hin. Das EI-Spektrum liefert anstelle des Molpeaks nur den Peak des Desacetylierungsprodukts der Verbindung **169**. Generell ist demnach auch das Vorliegen des Chinoniminiumactats **171a** denkbar, das einen passenden Molpeak liefern würde.



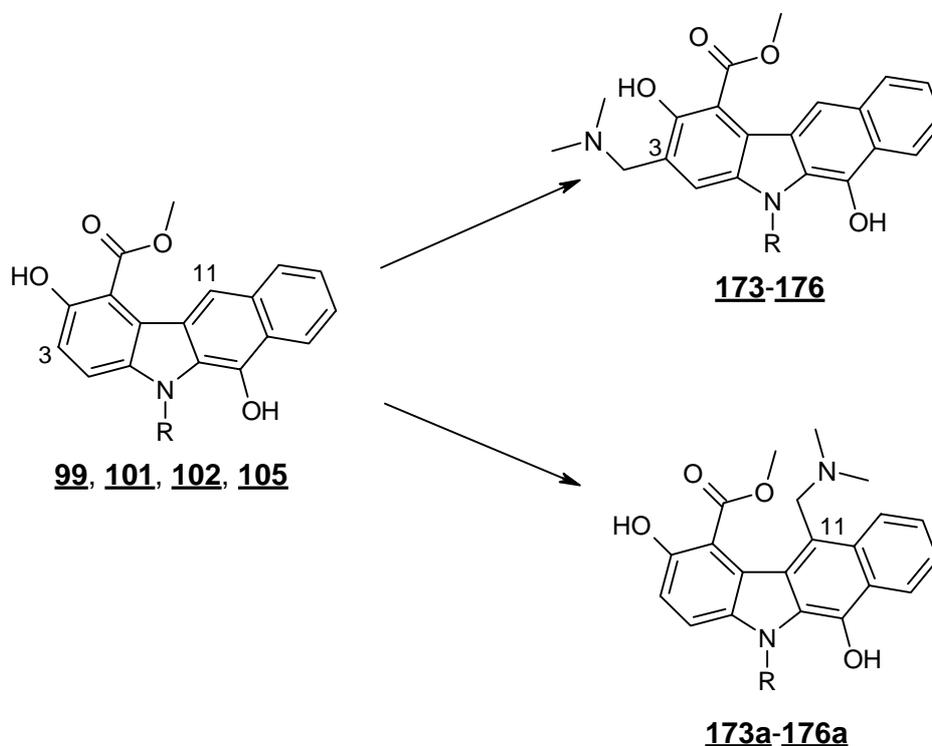
171a

Allerdings treten unter den schonenderen Bedingungen des Fast Atom Bombardments (Matrix: 3-Nitrobenzylalkohol) die $[M+H]^+$ - und $[M+Na]^+$ -Peaks der nicht fragmentierten Verbindung **172** auf. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO-D_6 liefert den eindeutigen spektroskopischen Beweis dafür, dass die Struktur des o-Chinons **167** ausgeschlossen werden kann, da bei 7,99 und 6,35 ppm die beiden Dubletts des AB-Systems für die Protonen 4 und 3 des Acetoxy-trioxo-benzo[b]carbazols **172** mit einer vicinalen Kopplung von $^3J = 10,2$ Hz registriert werden. Für die Verbindung **167** würde man lediglich ein Singulett für das Proton an Position 4 erwarten. Die drei Protonen der Acetoxy-Funktion treten bei 2,05 ppm in Resonanz. Durch diesen sterisch anspruchsvollen Substituenten an Position 4a ist die freie Drehbarkeit des Benzylsubstituenten am Stickstoff eingeschränkt. Die beiden Methylenprotonen sind im Gegensatz zum Edukt **128** nicht mehr magnetisch äquivalent. Während diese beiden Wasserstoffatome im Fall der Verbindung **128** ein Singulett ergeben, deren Kopplung untereinander im Spektrum wegen der Äquivalenz also nicht in Erscheinung tritt, erkennt man bei der Substanz **172** für diese beiden H-Atome die Aufspaltung in zwei Dubletts bei 6,06 und 5,96 ppm mit einer geminalen Kopplung von $^2J = 16,5$ Hz.

9 Umsetzung der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate mit Bisdimethylaminomethan

Neben der Darstellung der phenolischen Mannich-Basen **87-90** aus den an Position 1 unsubstituierten 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinonen **72**, **73**, **76** und **79** (s. 5.1) wird der Versuch unternommen, die potentiell zytotoxizitätssteigernde (s. 1.6) Dimethylaminomethyl-Seitenkette am Ringsystem der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **99**, **101**, **102** und **105** einzufügen.

Der basische Rest tritt bei Phenolen üblicherweise bevorzugt in o-Stellung, in zweiter Linie erst in p-Stellung zur phenolischen Gruppe ein (Troxler et al., 1968). Für die 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone wird ausschließlich eine Aminomethylierung an Position 1 beobachtet, während die prinzipiell auch denkbare Substitution an Position 3 nicht abläuft (s. 5.1, Schema 28). Da bei den Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylaten die Position 1 durch die Methylester-Funktion besetzt ist, verbleiben am Ringsystem dieser Moleküle zwei potentielle Positionen für eine Substitution (s. Schema 67): Einerseits kommt nach wie vor die Position 3 in o-Stellung zur phenolischen 2-OH-Gruppe in Frage, andererseits aber auch die Position 11 in p-Stellung zur 6-Hydroxyl-Gruppe.

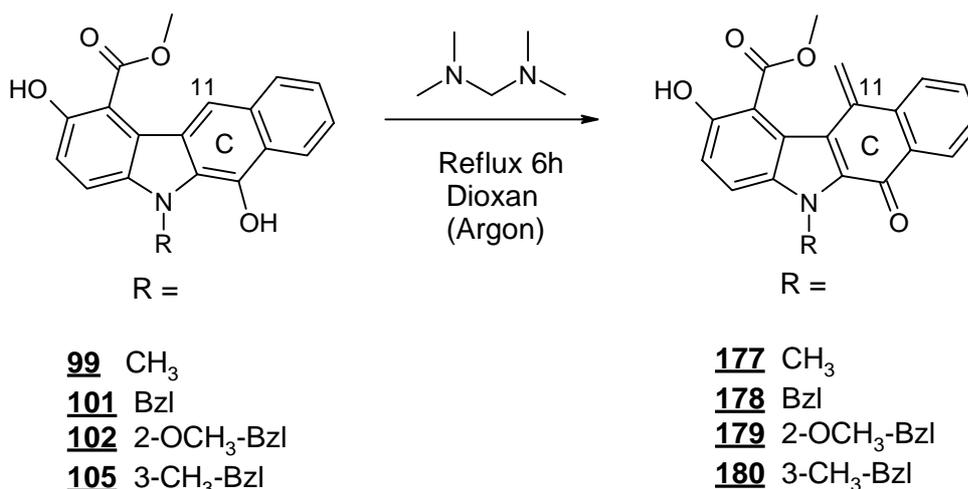


Schema 67: Mögliche Reaktionsprodukte bei der Umsetzung der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **99**, **101**, **102** und **105**

Somit sind als Produkte entweder die an Position 3 aminomethylierten Verbindungen **173-176** oder aber die an Position 11 entsprechend substituierten Verbindungen **173a-176a** denkbar.

9.1 Synthese der p-Chinonmethide **177-180**

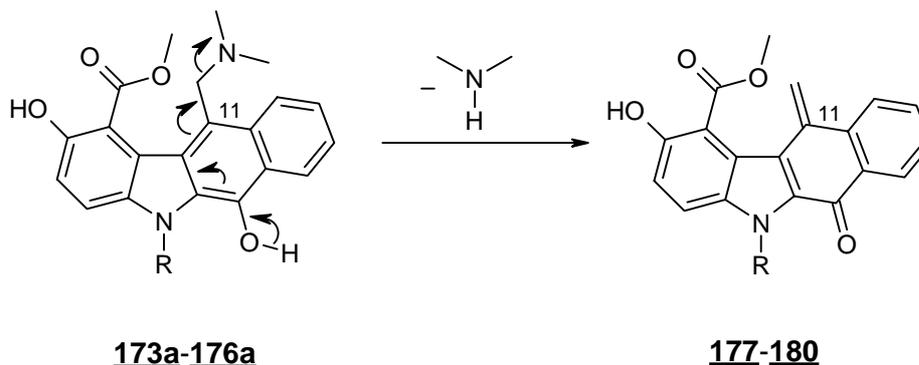
Die Umsetzung der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **99**, **101**, **102** und **105** in Dioxan mit einem Überschuss Bisdimethylaminomethan und katalytischen Mengen an Essigsäure liefert nach 6-stündigem Erhitzen unter Argon allerdings keine phenolischen Mannich-Basen, sondern die an Ring C des Heterozyklus eine p-Chinonmethid-Partialstruktur enthaltenden Methyl 2-hydroxy-11-methylen-6-oxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **177-180** (s. Schema 68). Das Arbeiten unter Argon ist unbedingt erforderlich, da ansonsten eine Oxidation zu den in Ring C p-chinoiden Verbindungen **126**, **128**, **129** und **132** erfolgt.



Schema 68: Synthese der p-Chinonmethid-Derivate **177-180**

Die p-Chinonmethide **177-180** werden dabei durch thermische Desaminierung der primär entstehenden Mannich-Basen **173a-176a** gebildet (s. Schema 69). Damit ist gezeigt, dass das C-Atom 11 trotz des sterisch anspruchsvollen Methoxycarbonyl-Substituenten in Nachbarschaft - der schon eine Oxidation dieser Verbindungen zu den p-Chinon-Derivaten erschwert (s. 7.10) - gegenüber dem C-Atom 3 für eine Aminomethylierung der Methyl 2-hydroxy-11-methylen-6-oxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylate die nukleophilere und damit reaktivere Position darstellt. Dennoch erfolgt ein elektrophiler Angriff des intermediären N,N-Dimethylmethyleniminiumions an der Position 11 schwerer als an Position 1, so dass für die Umsetzung 6-stündiges

Erhitzen notwendig ist, wohingegen bei den an Position 1 unsubstituierten Verbindungen 2-stündiges Erhitzen ausreicht (s. 5.1).



Schema 69: Bildung der p-Chinonmethid-Derivate **177-180** durch thermische Desaminierung der primär entstehenden Mannich-Basen **173a-176a**

Bei den Mannich-Basen **87-90** wird in Lösung keine Abspaltung von Dimethylamin und damit die Bildung der o-Chinonmethid-Derivate **87a-90a** beobachtet (s. 5.3, Schema 29). Diese Verbindungen erweisen sich auch bei längerem Erhitzen als sehr stabil. Dagegen desaminieren die para-Phenol-Mannich-Basen **173a-176a** offensichtlich leichter, so dass quantitativ die entsprechenden p-Chinonmethide **177-180** resultieren. Der Mechanismus der Amin-Eliminierung dieser vinylogenen Aminocarbinole **173a-176a** kann dabei analog einer Retro-Michael-Reaktion formuliert werden (s. Schema 69).

9.2 Spektroskopische Charakterisierung der p-Chinonmethide **177-180**

9.2.1 Massen-und Infrarotspektroskopie

Die Bildung der desaminierten p-Chinonmethid-Derivate **177-180** wird durch intensive Molpeaks in den EI-Spektren belegt. Das DCI-Spektrum der Exomethylen-Verbindung **180** mit Ammoniak als Reaktandgas liefert die charakteristischen $[M+NH_4]^+$ - und $[M+H]^+$ -Peaks, und auch unter diesen schonenderen Bedingungen wird kein Molpeak der entsprechenden Mannich-Base **176a** registriert. Die IR-Spektren (KBr) der Substanzen zeigen im Bereich der C=O-Valenzen den p-Chinonen ähnliche Absorptionen. Man erhält zwei einzeln aufgelöste, sehr starke Banden bei ca. 1665 cm^{-1} und 1640 cm^{-1} , die der p-Chinonmethid-Partialstruktur sowie der Carbonyl-Gruppe des Methylesters zugeordnet werden können. Lediglich für die am Stickstoff benzyl- bzw. 2-methoxybenzyl-substituierten Derivate **178** und **179** werden einzelne breite Absorption bei 1640 cm^{-1} beobachtet.

9.2.2 $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

Mit Hilfe der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie können die Strukturen **177-180** eindeutig abgesichert werden. Als Beispiel sind in Abb.14 Ausschnitte des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung **178** in CDCl_3 dargestellt.

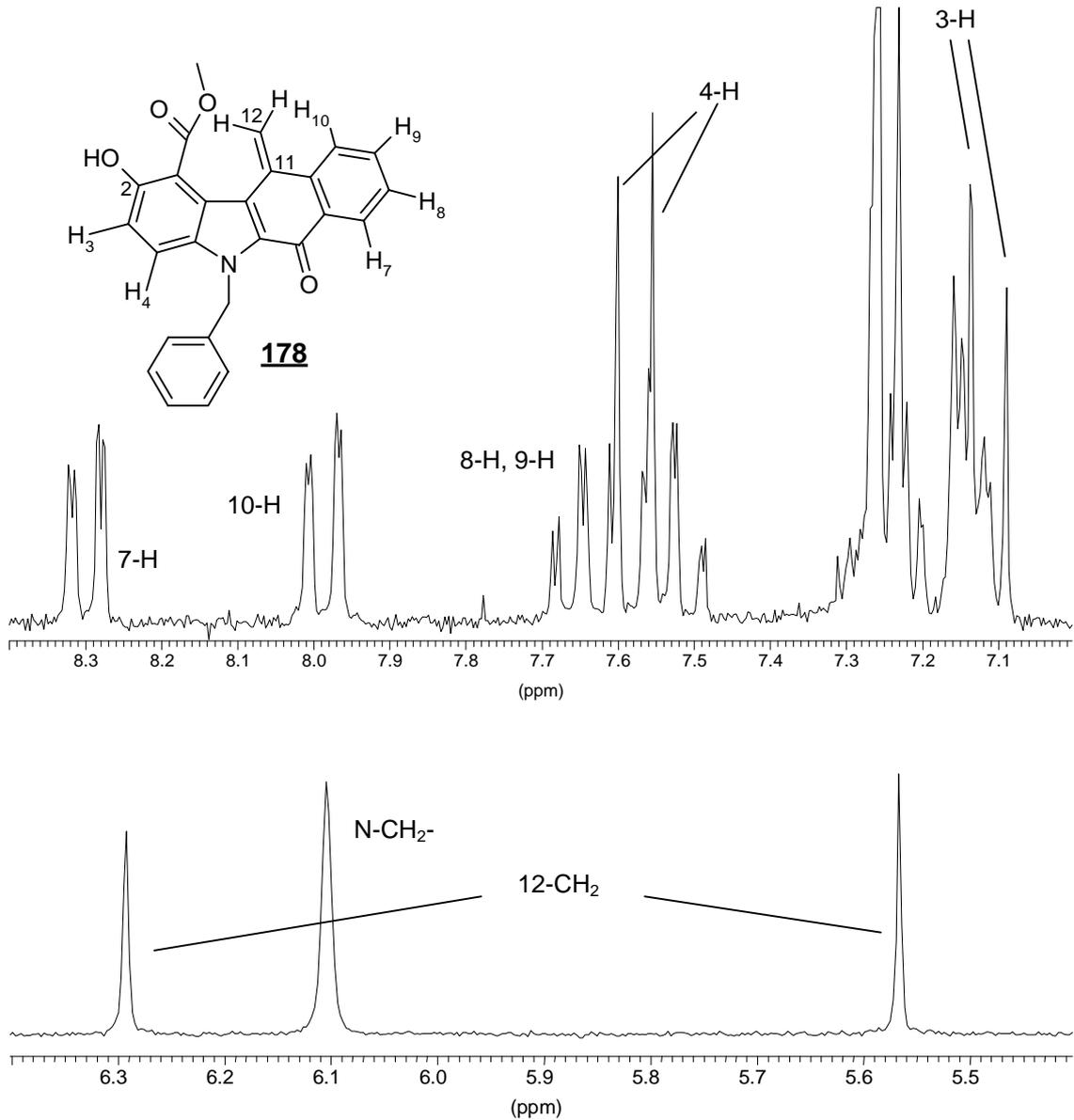
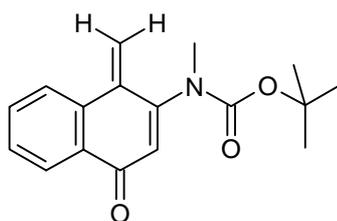


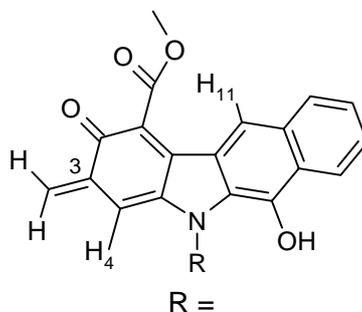
Abb. 14: Ausschnitte aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **178** (200 MHz, CDCl_3)

Im hohen Feld werden keine Signale für die Protonen einer Dimethylaminomethyl-Seitenkette registriert. Somit können die Strukturen der Mannich-Basen **174** bzw. **174a** (s. 9, Schema 67) ausgeschlossen werden. Dafür erkennt man aber bei 6,3 und 5,57 ppm zwei Singulets mit dem Integral für jeweils ein Proton, die den Wasserstoffatomen der Exomethylen-Gruppe innerhalb der p-Chinonmethid-Partialstruktur zugeordnet werden können (Abb. 14, unterer Spektrenausschnitt). Die geminale Kopplung dieser beiden nicht äquivalenten H-Atome miteinander ist im Spektrum nicht zu erkennen. Aufnahmen in DMSO-D₆ und Pyridin-D₅ liefern dieselben Ergebnisse. Auch hier beobachtet man für diese beiden Protonen zwei getrennte Signale ohne Aufspaltung. Bei einem von Boger und Mitarbeitern isolierten und nicht symmetrisch substituierten p-Chinonmethid **181** wird für die entsprechenden Protonen im ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) ein etwas anderes Aufspaltungsmuster beobachtet (Boger et al., 1994). Während das eine Proton der Methylen-Gruppe als verbreitertes Singulett erscheint, ist für das andere noch eine leichte Aufspaltung in ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von 1,6 Hz zu erkennen.

**181**

Somit ist eine weitergehende NMR-spektroskopische Untersuchung zur vollständigen Abklärung der Strukturen **177-180** notwendig. Das ¹³C-NMR-Spektrum der Substanz **178** in deuteriertem Dimethylsulfoxid zeigt im sp²-Bereich durch die Kopplung mit zwei benachbarten Protonen bei 116,78 ppm ein Triplett mit einer Kopplungskonstante von 160,8 Hz. Aufgrund einer ¹H-¹³C-korrelierten Aufnahme kann dieses Signal eindeutig dem Exomethylen-C-Atom der Chinonmethid-Partialstruktur zugeordnet werden, da es Kreuzsignale mit den beiden oben erwähnten Protonen liefert, womit die Struktur einer exozyklischen Methylen-Gruppe gesichert ist. Es bleibt jedoch die Frage bestehen, an welcher Position diese am Ringsystem sitzt, d.h. wo ein elektrophiler Angriff des N,N-Dimethylmethyleniminiumions stattgefunden hat. Neben einer Aminomethylierung an Position 11 ist diese, wie in Schema 67 dargestellt, prinzipiell auch an Position 3 möglich, was die Bildung der ortho-Phenol-Mannich-Basen **173-176** zur Folge hätte und letztlich zu den ortho-Chinonmethiden **182-185** führen würde. Diese müssten aber im ¹H-NMR-Spektrum zwei Singulets im tiefen Feld für das 4-H und das 11-H zeigen, was jedoch nicht beobachtet wird. Vielmehr ist in den verschiedenen Lösungsmitteln

(CDCl₃, DMSO-D₆, Pyridin-D₅) stets ein AB-System mit zwei Dubletts für die Protonen 3 und 4 zu erkennen. Im Spektrum der Verbindung **178** (Abb. 14, oberer Spektrenausschnitt) wird das Signal des 4-H bei 7,58 ppm und das des 3-H bei 7,12 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 9,1$ Hz registriert. Damit können die Strukturen **182-185** ausgeschlossen werden.



182 CH₃

183 Bzl

184 2-OCH₃-Bzl

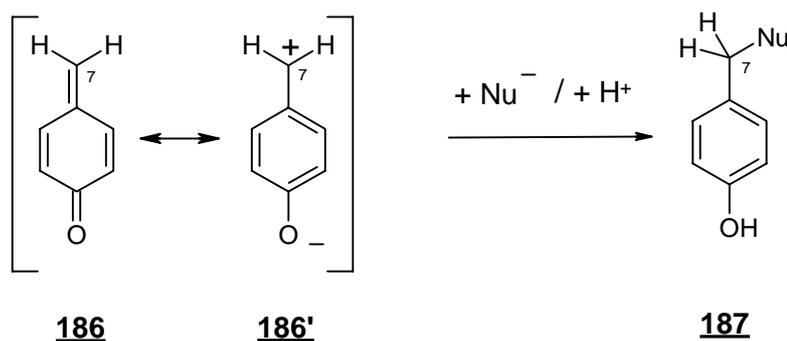
185 3-CH₃-Bzl

9.3 Reaktivität der p-Chinonmethide **177-180**

Chinonmethide stellen im Vergleich zu den herkömmlichen Chinonen hochreaktive Verbindungen dar. Ihre Isolierung gelingt in den meisten Fällen nicht, vielmehr treten sie als kurzlebige Zwischenprodukte chemischer Reaktionen auf und können in situ lediglich mit geeigneten Reaktionspartnern abgefangen werden (Wagner & Gompper, 1974). Die extreme Reaktivität dieser Substanzklasse wird vor allen Dingen dadurch demonstriert, dass die einfachsten Vertreter dieser Verbindungen (z.B. das unsubstituierte p-Benzochinonmethid (**186**)), insbesondere, wenn die Methylene-Gruppe unsubstituiert ist, nicht präparativ hergestellt werden können. Alkyl-Substituenten in 2- und 6-Stellung stabilisieren die einfachen Chinonmethide, so dass sie in Lösung bei RT als Monomere eine Zeit lang existent sind (u.a. Bauer & Coppinger, 1963; Becker, 1965). Auch das von Boger und Mitarbeitern dargestellte Chinonmethid **181** (s. 9.2.2) erweist sich als hochreaktiv und lagert sich in methanolischer Lösung mit einer Halbwertszeit von weniger als einer Minute in ein stabilisiertes aromatisches Molekül um. Zudem lässt sich bei der Isolierung von **181** die Bildung kleiner Mengen Polymerisate nicht vermeiden.

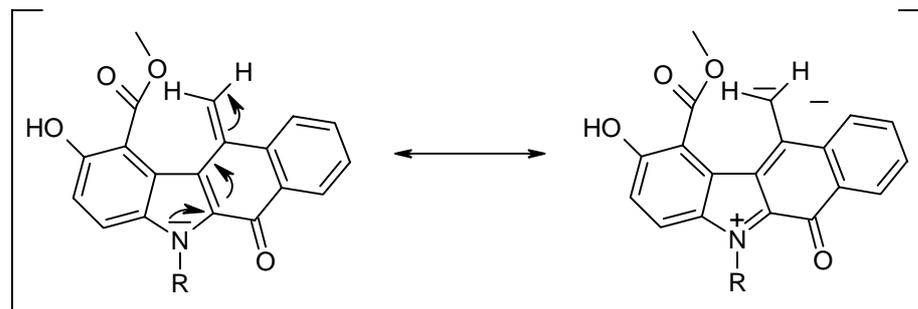
Die treibende Kraft hinter fast allen Umwandlungen der Chinonmethide (z.B. **186**) ist der Gewinn an Stabilisierungsenergie durch die Addition eines Nucleophils am 7-C und der damit verbundenen Bildung eines aromatischen Systems **187** (s. Schema 70).

Dementsprechend treten bei den p-Chinonmethiden **186** fast ausschließlich 1,6-Additionen sowohl elektrophiler als auch nukleophiler Teilchen als Folgereaktionen auf. Diese experimentellen Beobachtungen werden durch theoretische Berechnungen gestützt. Die berechneten Elektronendichten zeigen eine starke negative Ladung am Sauerstoff sowie eine starke positive Ladung am exozyklischen Kohlenstoff. Deswegen kann ein p-Chinonmethid am besten als Resonanzhybrid der mesomeren Grenzzustände **186** und **186'** dargestellt werden.



Schema 70: 1,6-Addition eines Nucleophils (Nu^-) und eines Protons an das p-Chinonmethid **186** / **186'** unter Bildung des begünstigten aromatischen Produkts **187**

Überraschenderweise erweisen sich die p-Chinonmethid-Derivate **177-180** als außerordentlich stabil. Ihre Isolierung gelingt problemlos, sogar die Umkristallisation aus dem nukleophilen Lösungsmittel Ethanol verläuft auch bei Zusatz geringer Mengen an Säure ohne Folgeumsetzungen, und die Aufbewahrung dieser Verbindungen ist bei RT möglich. Diese ungewöhnlich hohe Stabilität der Substanzen **177-180** im Vergleich zu anderen Chinonmethiden mag einerseits durch die Methoxycarbonyl-Substitution an Position 1 bedingt sein, welche vermutlich den Angriff eines Nucleophils an die Exomethylen-Gruppe erschwert. Andererseits trägt sicherlich auch eine Resonanzstabilisierung über das freie Elektronenpaar des Stickstoffs zur Beständigkeit dieser Verbindungen bei, wodurch die partiell positive Ladung am exozyklischen Kohlenstoff verringert wird. (s. Schema 71).

**177-180**

Schema 71: Erklärung der Stabilität der p-Chinonmethide **177-180** durch Resonanzstabilisierung

Die mit dem semiempirischen Parametersatz AM1 von MOPAC 6.0 berechneten Ladungen und Elektronendichten für die N-benzyl-substituierte Verbindung **178** am exozyklischen Kohlenstoff der Chinonmethid-Partialstruktur im Vergleich zum unsubstituierten p-Benzochinonmethid (**186**) unterstützen dieses Erklärungsmodell, obwohl die Unterschiede nicht sehr gravierend sind (s. Tab. 14).

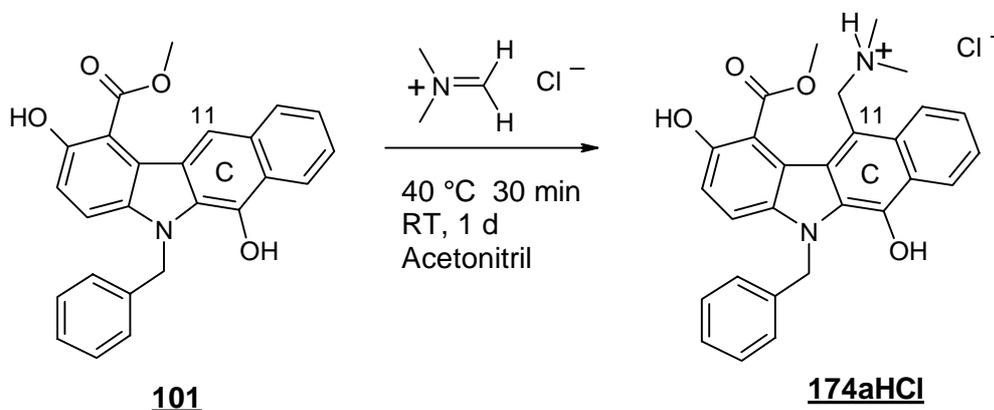
<u>Verbindung</u>	<u>Ladung</u>	<u>Elektronendichte</u>
<p>178</p>	-0,178	4,178
<p>186</p>	-0,146	4,146

Tab. 14: Mit MOPAC / AM1 berechnete Ladungen und Elektronendichten des exozyklischen Kohlenstoffs innerhalb der Chinonmethid-Partialstruktur der Verbindungen **178** und **186**

Für die Verbindung **178** erhält man am exozyklischen Kohlenstoffatom eine negativere Ladung sowie eine größere Elektronendichte als für das entsprechende C-Atom des unsubstituierten p-Benzochinonmethids (**186**). Somit wird die Reaktivität des p-Chinonmethids **178** insbesondere bezüglich der Addition eines Nucleophils am Exomethylen-C-Atom gegenüber der Substanz **186** herabgesetzt sein.

9.4 Umsetzung des Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylats **101** mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid

Da die phenolischen Mannich-Basen **173a-176a** in der Hitze sehr leicht desaminieren und nicht isoliert werden können (s. Schema 69), wird der Versuch unternommen, die Aminomethylierung in wasserfreiem Acetonitril bei RT durchzuführen (Tröster, 1979). Um zusätzlich basische Reaktionsbedingungen zu umgehen, wird das N,N-Dimethylaminomethyleniminiumchlorid anstelle des Bisdimethylaminomethans eingesetzt. Als „CH-azide“ Komponente in der Mannich-Reaktion dient exemplarisch die Verbindung **101**. Diese zeigt in Acetonitril noch die beste Löslichkeit, jedoch muss auch hier der Ansatz kurzzeitig auf 40 °C erwärmt werden. Nach einem Tag Rühren bei RT und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. ebenfalls bei RT erhält man ein orangenes, kristallines Produkt. Es handelt sich dabei um das Hydrochlorid der in para-Stellung zur phenolischen 6-OH-Gruppe C-aminoalkylierten Verbindung **174a** (s. Schema 72).



Schema 72: Synthese der Verbindung **174aHCl**

Das Hydrochlorid **174aHCl** kann allerdings nicht in reiner Form gewonnen werden, da beim Versuch der Umkristallisation rasch die Bildung des p-Chinonmethids **178** erfolgt. Ebenso scheitert der Versuch, aus **174aHCl** die Base **174a** freizusetzen. Nach Suspension des Hydrochlorids **174aHCl** in Chloroform und anschließendem Schütteln mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung kann anfangs die Base **174a**

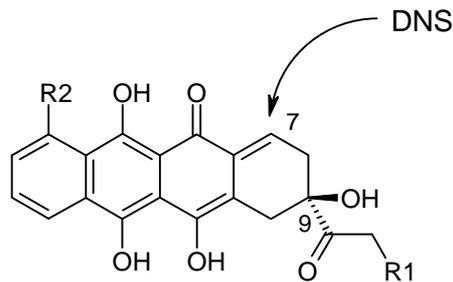
dünnschichtchromatographisch noch nachgewiesen werden. Nach 30 Minuten ist aber auch hier durch Desaminierung nahezu quantitativ das Chinonmethid **178** entstanden.

9.5 $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Charakterisierung des Hydrochlorids **174aHCl**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird das Proton an Position 3 vom Multiplett der aromatischen Benzylprotonen überlagert. Allerdings erkennt man für das 4-H die Aufspaltung zu einem Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $^3J = 9,1$ Hz. Damit ist auch für diese Umsetzung gezeigt, dass es zur Aminoalkylierung an Position 11 des Ringsystems gekommen ist. Die Methylen-Gruppe innerhalb der Dimethylaminomethyl-Seitenkette erscheint als breites Singulett bei 4,42 ppm. Ebenfalls verbreitert ist das Signal für die sechs Methylprotonen bei 2,63 ppm. Das mit D_2O austauschbare Wasserstoffatom am Stickstoff wird bei 10,17 ppm registriert. Ferner findet sich ein breites Singulett bei ca. 8,85 ppm mit dem Integral für zwei Protonen, das den beiden austauschbaren phenolischen Protonen zugeordnet werden kann.

9.6 Chinonmethide als potentiell zytotoxisch wirksame Verbindungen

Chinonmethide stellen für die Entwicklung neuer Zytostatika interessante Strukturen dar, da sie als hochreaktive Elektrophile in der Lage sind, zelluläre Makromoleküle wie etwa die DNS zu alkylieren (Thompson et al., 1992). U.a. gelang es Pande und Mitarbeitern, Desoxynukleosid-Addukte eines o-Chinonmethids darzustellen (Pande et al., 1999). Zudem wird die Antitumorwirkung einiger etablierter Zytostatika teilweise mit der biotransformatorischen Bildung von Chinonmethiden in Zusammenhang gebracht. So wird für Mitomycin C (**15**) ein intermediäres Chinonmethid als das eigentlich alkylierende Agens angesehen (s.1.5, Schema 2), und sogar für die Anthracycline wird in der Literatur nach Reduktion und Glykosidspaltung die Bildung eines DNS-alkylierenden Chinonmethids **188** diskutiert (u.a. Egholm & Koch, 1989; Taatjes et al., 1998) (s. Schema 73).

**188**

Schema 73: Aus den Anthracyclinen durch Biotransformation gebildetes, hypothetisches Chinonmethid-Derivat **188**, das DNS-alkylierende Eigenschaften besitzen soll

Ferner wird, wie in Abschnitt 1.6 beschrieben, die Zytotoxizität einiger Mannich-Basen auf die Bildung elektrophiler α,β -ungesättigter Ketone zurückgeführt. Ortho- und para-Phenol-Mannich-Basen könnten dementsprechend ihre Wirkung über die Entstehung der entsprechenden ortho- und para-Chinonmethide, die als vinyloge Carbonylsysteme mit den α,β -ungesättigten Ketonen strukturell vergleichbar sind, erzielen (s. auch 5.3).

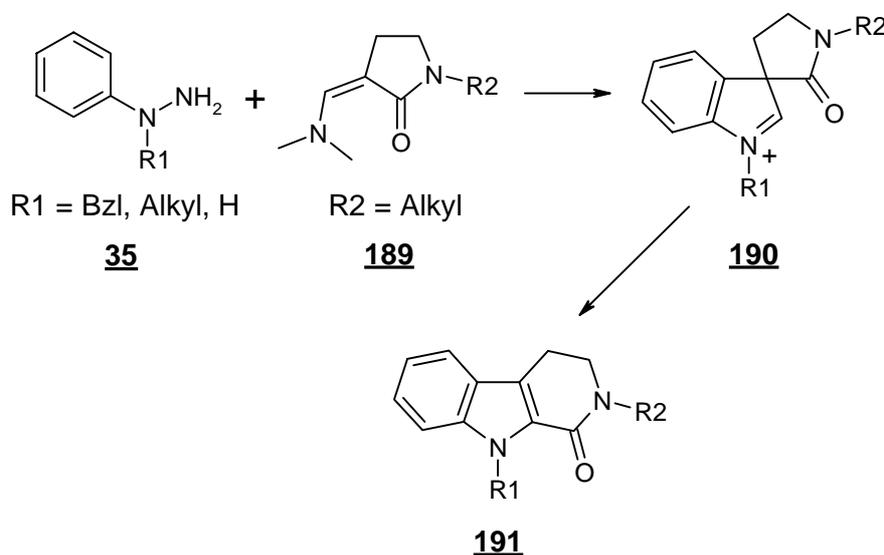
9.7 Versuch der Umsetzung der p-Chinonmethide **177-180** mit verschiedenen Nukleophilen

Da Chinonmethid-Intermediate einiger Zytostatika zu deren Wirkung durch die Alkylierung von Nukleophilen wie z.B. der DNS-Basen beitragen sollen (s. 9.6), stellt sich die Frage, ob die stabilen p-Chinonmethide **177-180** am Exomethylen-Kohlenstoff ausreichend elektrophil sind, um in analoger Weise mit Nukleophilen zu reagieren (s. auch 9.3, Schema 71). Für Alkohole beobachtet man eine starke Abhängigkeit des Ausmaßes der Addition an Chinonmethide von der Säurestärke der Alkoholkomponente (Freudenberg & Werner, 1964). Je leichter das OH-Proton abgegeben wird, desto schneller erfolgt die Addition an das Exomethylen-C-Atom. Eine Reaktion mit kurzkettigen Alkoholen (Ethanol, Methanol) wird jedoch selbst bei Zusatz katalytischer Mengen an p-Toluolsulfonsäure nicht beobachtet (s. 9.3), und auch das wesentlich azidere Phenol führt zu keinen Umsetzungen. Anders verhält es sich bei der Verwendung von Aminen (Anilin, Benzylamin). Allerdings kommt es hierbei zu keiner einheitlichen Produktbildung. Vielmehr wird schon nach kurzzeitigem Erhitzen dünnschichtchromatographisch die Bildung einer Vielzahl von Produkten beobachtet.

10 Umsetzung des tertiären Enaminons **44** mit N-Methyl-N-phenylhydrazin **35a** und N-Benzyl-N-phenylhydrazin **35b**

Wie bereits in Abschnitt 1.4 erwähnt, ist für die Wirksamkeit z.B. der Anthracycline die Verknüpfung des Ringsystems mit einem Aminozucker sowie eine bestimmte Substitution essentiell. Das Aglykon allein besitzt keine Antitumoraktivität. Im Rahmen von Untersuchungen bezüglich der strukturellen Anforderungen an die Benzo[b]-carbazole für eine zytotoxische Wirkung stellt sich demnach die Frage, ob dieser Heterozyklus ohne Substituenten insbesondere an Ring A bereits eine Wirkung aufweist oder ob er ähnlich den Anthracyclin-Aglyka vollkommen unwirksam ist.

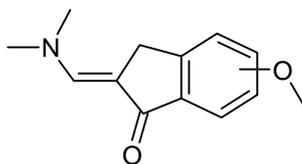
Die Benzo[b]carbazole, die über die Nenitzescu-Reaktion mit den p-Chinonen dargestellt werden, besitzen alle an Position 2 eine Hydroxyl-Funktion. Somit muss ein unsubstituiertes Indolgerüst innerhalb der Benzo[b]carbazole über einen anderen Syntheseweg dargestellt werden. Hierzu bietet sich eine Weiterentwicklung der Fischer-Indol-Synthese (Fischer & Jourdan, 1883) an. So erhielten Tokmakov und Grandberg bei der Umsetzung aminomethylen-substituierter Pyrrolidone **189** mit Phenylhydrazinen **35** unter Erweiterung des Lactamrings die β -Carbolin-Derivate **191** (Tokmakov & Grandberg, 1980; 1986) (s. Schema 74).



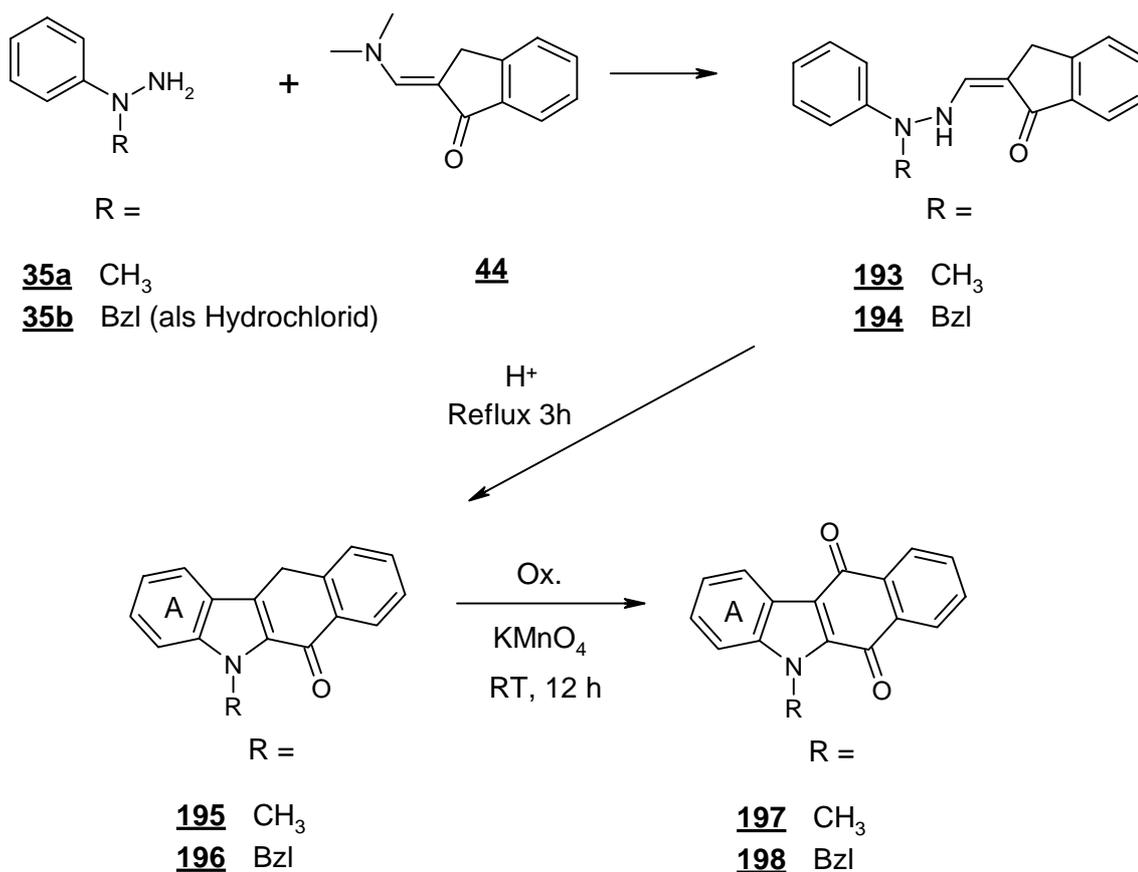
Schema 74: Synthese der β -Carbolin-Derivate **191** durch Umsetzung aminomethylen-substituierter Pyrrolidone **189** mit den Phenylhydrazinen **35** nach Tokmakov und Grandberg

Interessant ist in diesem Zusammenhang der postulierte Reaktionsmechanismus, wonach ähnlich der modifizierten Nenitzescu-Reaktion (s. u.a. 3.6, Schema 20) spirozyklische Zwischenprodukte **190** gebildet werden, aus denen sich mittels einer ionotropen Umlagerung die Produkte **191** bilden. Eine zusätzliche Erweiterung erfuhr

die Indolsynthese nach Fischer von Kreul, der statt der von Tokmakov und Grandberg eingesetzten Pyrrolidone **189** die methoxylierten Aminomethylenindanone **192** verwendete und damit zeigte, dass sich diese Synthese auch zur Darstellung des Benzo[b]carbazol-Grundgerüsts eignet (Kreul, 1997).

**192**

Entsprechend der von Kreul durchgeführten Synthesen wird im Rahmen dieser Arbeit das tertiäre Enaminon **44** mit einer äquimolaren Menge des jeweiligen Phenylhydrazins **35a** bzw. **35b** in einer Mischung aus Isopropanol und 2N-Salzsäure für drei Stunden erhitzt (s. Schema 75). Das N-Benzyl-N-phenylhydrazin **35b** wird dabei als Hydrochlorid eingesetzt.



Schema 75: Darstellung der p-quinoiden und an Ring A unsubstituierten Benzo[b]carbazole **197** und **198** durch Umsetzung der Phenylhydrazine **35a/b** mit dem tertiären Enaminon **44** über eine nach Kreul abgewandelte Fischer-Indol-Synthese und anschließender Oxidation der primär entstehenden Benzo[b]carbazole **195** und **196**

Im ersten Schritt der Reaktion kommt es zunächst zur Bildung der Enhydrazine **193** und **194**, welche direkt im Ansatz nach Fischer zyklisieren. Als Produkte aus diesen Reaktionen erhält man gelbe Niederschläge, die dünnschichtchromatographisch als nicht einheitlich erkannt werden. Die Massenspektren deuten an, dass es zwar zur Bildung der Benzo[b]carbazole **195** und **196** gekommen ist, gleichzeitig allerdings schon eine teilweise Oxidation zu den p-Chinonen **197** und **198** eingetreten ist. Somit wird auf eine Isolierung der Verbindungen **195** und **196** verzichtet. Stattdessen werden die entstandenen Niederschläge zur Vervollständigung der Oxidation in einer Dichlormethan-Aceton-Mischung mit Kaliumpermanganat bei RT für zwölf Stunden gerührt, wobei als einheitliche Reaktionsprodukte die p-chinoiden Benzo[b]carbazole **197** und **198** in Ausbeuten von ca. 50 % bezogen auf das tertiäre Enaminon **44** resultieren. Diese beiden Chinone **197** und **198** wurden schon von anderen Arbeitsgruppen über alternative Synthesewege dargestellt (**197**: Boogaard et al., 1994; Forrester et al., 1975; **198**: Watanabe & Snieckus, 1980).

11 Pharmakologische Untersuchungen

Die meisten der dargestellten Verbindungen werden hinsichtlich ihrer Antitumorwirkung in einem in vitro-Testsystem des NCI an humanen Karzinomzelllinien untersucht (Monks et al., 1991).

11.1 In vitro-Testung des NCI

Der in vitro-Test des NCI beinhaltet 60 humane Karzinomzelllinien, die je nach Ursprung in neun verschiedene Subpanels eingeordnet werden. Zu diesen zählen Leukämie (Blut), ZNS, Lunge, Kolon, Brust, Niere, Prostata, Ovar und Melanom (Haut). So lassen sich eventuell vorhandene Selektivitäten für ein bestimmtes Subpanel leicht erkennen. Die Zellen werden nach Kultivierung in einer Suspension von 100 µl RPMI-1640-Medium, das zusätzlich 5 % fetales Rinderserum sowie 2 mM Glutamin enthält, auf Mikrotiterplatten aufgetragen. Die Testung der potentiellen Zytostatika wird in fünf verschiedenen Konzentrationen durchgeführt (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} und 10^{-8} mol/l). Hierfür werden die Substanzen anfangs je nach Löslichkeit entweder in Dimethylsulfoxid oder in Wasser in einer Konzentration, die der 400-fachen der maximalen Testkonzentration von 10^{-4} mol/l entspricht, gelöst. Diese Stocklösungen werden bei -70 °C gelagert. Eine mikrobielle Kontamination wird durch Zusatz von Gentamicin vermieden. Erst kurz vor der eigentlichen Inkubation erfolgt die Verdünnung dieser Lösungen mit dem kompletten Medium auf Konzentrationen, die den doppelten der angestrebten Testkonzentrationen entsprechen. Sofort im Anschluss werden 100 µl einer jeden Verdünnung auf die entsprechende Zelliniensuspension gegeben. Die Inkubationszeit beträgt 48 Stunden (5 % CO₂, 100 % Luftfeuchtigkeit). Danach werden die Zellen mit Trichloressigsäure fixiert und das Zellwachstum bzw. -sterben durch Anfärben mit Sulforhodamin B (Skehan et al., 1990), einem Farbstoff, der an basische Aminosäuren in Proteinen bindet, und anschließender fotometrischer Bestimmung ermittelt. Über den Vergleich mit dem Wachstum unbehandelter Zellen erhält man eine prozentuale Wachstumshemmung. Eine Auswertung der Daten zeigt, dass annähernd 95 % der in diesem 60-Zelllinien-Assay als wirksam erkannten Verbindungen auch über die Verwendung nur dreier Zelllinien (SF-268 (ZNS), NCI-H460 (Lunge) und MCF7 (Brust)) identifiziert werden können. Aus diesem Grund wird vor der eigentlichen Testung an 60 Zelllinien mit fünf verschiedenen Konzentrationen der zu untersuchenden Substanz ein 3-Zelllinien-Test mit der Maximalkonzentration von 10^{-4} mol/l durchgeführt. Lediglich Substanzen, die

bei mindestens einer dieser drei Zelllinien eine Reduktion des Wachstums auf 32 % oder weniger zeigen, gelten als aktiv und werden dem 60-Zelllinien-Assay zugeführt. Innerhalb des 60-Zelllinientests werden drei verschiedene Konzentrationsparameter ermittelt. Der GI_{50} -Wert (**g**rowth **i**nhibition) gibt dabei die Konzentration an, bei der das Wachstum der entsprechenden Zelllinie um 50 Prozent gehemmt wird. Während der GI_{50} -Wert die wachstumshemmende Wirkung einer Testsubstanz widerspiegelt, kennzeichnet der TGI-Wert (**t**otal **g**rowth **i**nhibition) einen zytostatischen Effekt. Dieser Parameter gibt die Konzentration an, bei der in einer Zellpopulation kein Wachstum mehr erfolgt. Die LC_{50} -Konzentration (**l**ethal **c**oncentration) schließlich gibt an, wann 50 Prozent der Zellen gegenüber der Ausgangspopulation abgetötet sind und kennzeichnet einen zytotoxischen Effekt. Der Übersichtlichkeit wegen werden die Logarithmen dieser Konzentrationen angegeben.

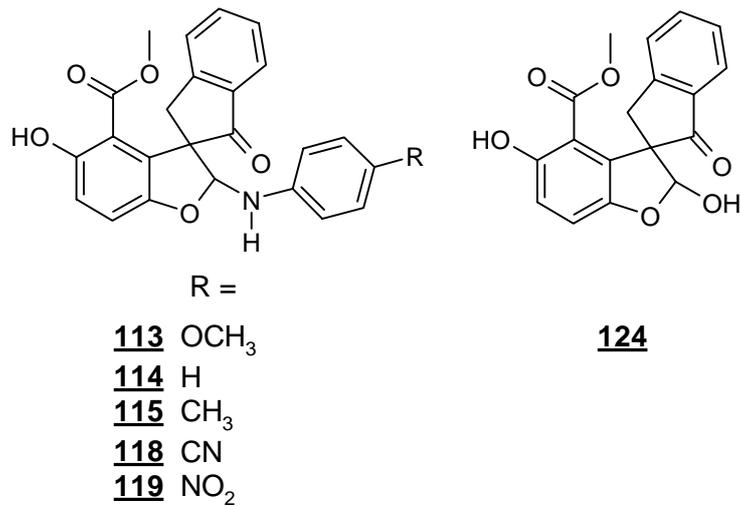
11.2 Ergebnisse und Diskussion

In Tab. 14 sind die mittleren log GI₅₀-Werte, d.h. die Logarithmen der durchschnittlichen Konzentrationen für eine 50-prozentige Wachstumshemmung aller 60 Karzinomzelllinien für die getesteten Verbindungen aufgeführt.

Verbindung	Mittlere log GI ₅₀	Verbindung	Mittlere log GI ₅₀
<u>72</u>	-4,54	<u>126</u>	-4,73
<u>73</u>	-5,28	<u>128</u>	-4,86
<u>74</u>	-4,78	<u>129</u>	-5,09
<u>76</u>	-5,13	<u>130</u>	-5,21
<u>79</u>	-5,15	<u>131</u>	-5,15
<u>80</u>	-	<u>132</u>	-5,02
<u>82</u>	-4,54	<u>133</u>	-4,92
<u>83</u>	-	<u>134</u>	-5,07
<u>85</u>	-4,46	<u>135</u>	-4,96
<u>88</u>	-4,77	<u>137</u>	-
<u>89</u>	-	<u>138</u>	-4,36
<u>91</u>	-5,41	<u>139</u>	-4,73
<u>100</u>	-4,79	<u>141</u>	-5,11
<u>101</u>	-4,54	<u>142</u>	-4,75
<u>102</u>	-4,25	<u>143</u>	-
<u>103</u>	-4,32	<u>144</u>	-
<u>104</u>	-4,47	<u>145</u>	-4,68
<u>105</u>	-4,82	<u>146</u>	-4,67
<u>106</u>	-4,64	<u>148</u>	-
<u>107</u>	-4,30	<u>149</u>	-
<u>108</u>	-4,68	<u>151</u>	-
<u>109</u>	-4,25	<u>152</u>	-
<u>110</u>	-	<u>157</u>	-
<u>111</u>	-4,16	<u>158</u>	-
<u>113</u>	-	<u>162</u>	-5,78
<u>114</u>	-	<u>163</u>	-5,77
<u>115</u>	-	<u>164</u>	-5,41
<u>118</u>	-	<u>168</u>	-
<u>119</u>	-	<u>178</u>	-6,42
<u>121</u>	-4,57	<u>197</u>	-
<u>124</u>	-	<u>198</u>	-

Tab. 14: Mittlere log GI₅₀-Werte der im 60-Zelllinien-Assay getesteten Verbindungen für die Testung (Verbindungen ohne Angabe eines Werts erweisen sich im 3-Zellinientest als inaktiv)

Die spirozyklischen Verbindungen 113-115, 118, 119 und 124, bei denen eine Interkalation in die DNS aufgrund der nicht planaren Molekülgeometrie von vornherein ausgeschlossen werden kann, werden bereits im Vortest an den drei Zelllinien als inaktiv erkannt.



Erst die planaren Benzo[b]carbazol-Ringsysteme zeigen in vitro-Aktivitäten.

Die an Position 1 einen Methylester tragenden Heterozyklen gelangen fast allesamt in den 60-Zellinientest. Bei ihnen führt die Oxidation der phenolischen Hydroxyl-Gruppe an Ring C zur p-Chinonstruktur zu einer deutlichen Wirkungsverstärkung. Für die chinoiden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate erhält man mittlere log GI₅₀-Werte im Bereich von -5,21 bis -4,36, wohingegen die nicht oxidierten phenolischen Verbindungen lediglich Werte von -4,82 bis -4,16 aufweisen (s. Abb. 16). Als Beispiel sind in Abb. 15 die Substanzen **103** und **130** mit den dazugehörigen Testergebnissen abgebildet. Die Chinon-Partialstruktur bewirkt in diesem Fall eine Steigerung der Wachstumshemmung um fast eine log-Einheit.

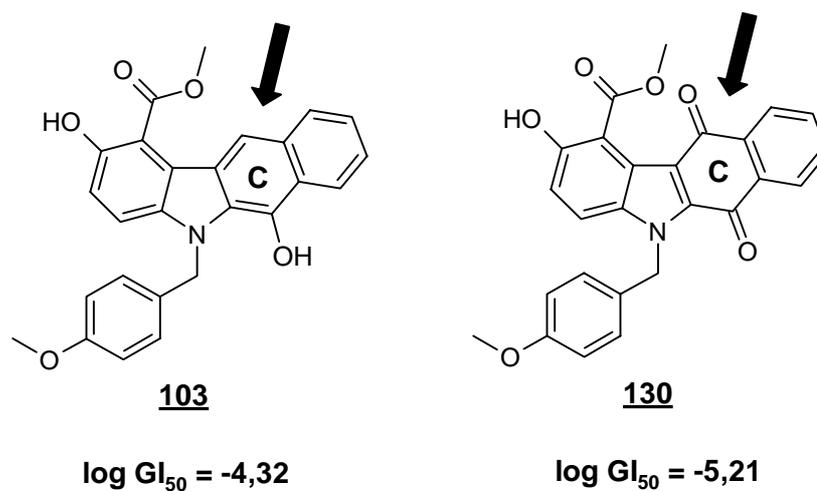


Abb. 15: Vergleich der mittleren log GI₅₀-Werte der Verbindungen **103** und **130**

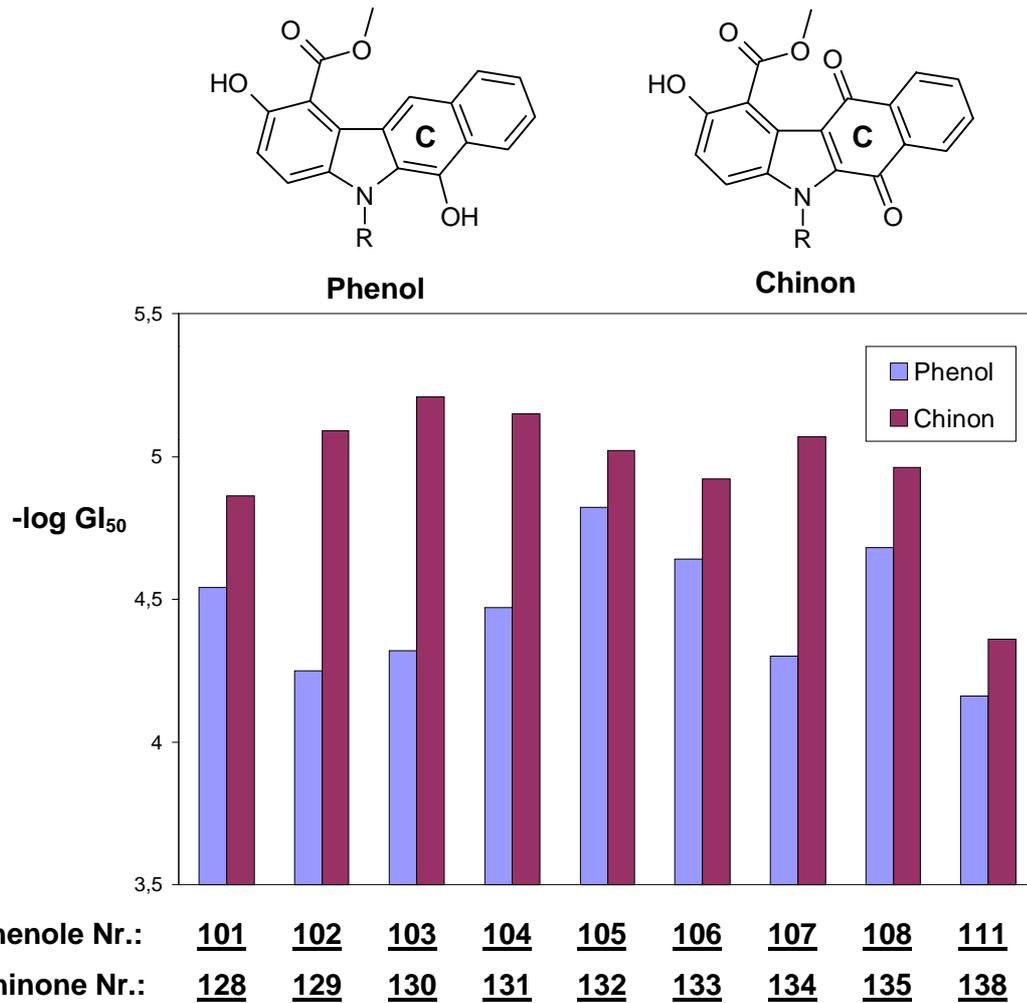
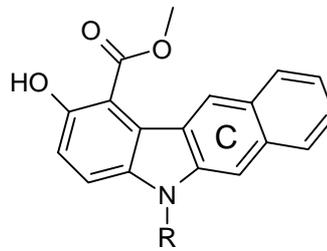


Abb. 16: Negative mittlere log GI₅₀-Werte der in Ring C phenolischen Verbindungen 101-108 und 111 im Vergleich zu denen der in Ring C chinoiden Verbindungen 128-135 und 138

<u>101</u> / <u>128</u>	R = Bzl
<u>102</u> / <u>129</u>	R = 2-OCH ₃ -Bzl
<u>103</u> / <u>130</u>	R = 4-OCH ₃ -Bzl
<u>104</u> / <u>131</u>	R = 3,5-diOCH ₃ -Bzl
<u>105</u> / <u>132</u>	R = 3-CH ₃ -Bzl
<u>106</u> / <u>133</u>	R = 2-Cl-Bzl
<u>107</u> / <u>134</u>	R = 2,4-diCl-Bzl
<u>108</u> / <u>135</u>	R = (CH ₂) ₂ -Ph
<u>111</u> / <u>138</u>	R = CH ₂ -2-Py

Die Chinonstruktur stellt demnach nicht nur für die Anthracycline (s. 1.3.1.2) oder das Mitomycin C (**15**) (s. 1.5), sondern auch für die Benzo[b]carbazole ein für das Ausmaß des zytotoxischen Potentials unentbehrliches Strukturelement dar. Einerseits spielen hierfür sicherlich die speziell für Chinone gegebenen Wirkmechanismen eine Rolle (z.B. Radikalbildung, s. 1.5), andererseits wird aber auch durch den p-chinoiden und dadurch elektronenärmeren Heterozyklus eine Interkalation in die DNS erleichtert stattfinden, da vor allem mit den elektronenreichen Purin-Basen der DNS stabilisierende Charge-Transfer-Wechselwirkungen denkbar sind (Rehn & Pindur, 1996).

Wie nach dem Vergleich der Testergebnisse für die chinoiden bzw. an Position 6 phenolischen Verbindungen zu erwarten ist (s. Abb. 15 und 16), zeigen die an Ring C des Heterozyklus vollkommen unsubstituierten Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate **148**, **149**, **151** und **152** schon direkt im 3-Zellinientest keine Aktivitäten.



R =

148 CH₃

149 Bzl

151 3-CH₃-Bzl

152 (CH₂)₂-3,4-diOCH₃-Ph

Für den Ring C des Benzo[b]carbazol-Ringsystems lässt sich mittels der getesteten Verbindungen somit die in Abb. 17 dargestellte Abstufung hinsichtlich der Wirkstärke der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate treffen.

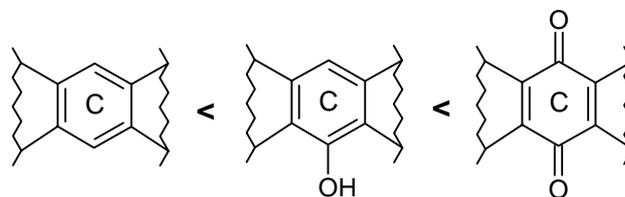


Abb. 17: Wirkstärke der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate im in vitro-Test in Abhängigkeit vom Oxidationsgrad in Ring C

Beim Vergleich der Aktivitäten hinsichtlich der Stickstoff-Substitution am Ringsystem werden ebenfalls auffällige Wirksamkeitsunterschiede beobachtet. Räumlich anspruchsvolle Substituenten wie z.B. der N-Phenylpropyl-Rest der Substanzen **110**

und **137** führen zu einem vollständigen Verlust der Wirkung, und diese Derivate zeigen schon im Vortest an drei Zelllinien keine signifikante Hemmung des Zellwachstums. Den Ergebnissen lässt sich außerdem entnehmen, dass auch kleine aliphatische Reste am Stickstoff wie z.B. die Methylgruppe der p-chinoiden Verbindung **126** zu einer Abnahme der Wachstumshemmung führen (mittlerer $\log GI_{50} = -4,73$). Auch das 4-methoxyphenyl-substituierte Benzo[b]carbazol liefert lediglich Aktivitäten in diesem Bereich. Interessant ist auch der Einfluss eines heterozyklischen Substituenten. Beim Vergleich der N-benzyl-substituierten Derivate **101** und **128** mit den Verbindungen **111** und **138**, bei denen im aromatischen Ring jeweils nur ein Kohlenstoff durch einen Stickstoff ersetzt ist, beobachtet man eine deutliche Abnahme der zytostatischen Aktivität um bis zu eine halbe log-Einheit für die heterozyklisch substituierten Derivate (s. Abb. 18). Dies ist insofern verwunderlich, da der Pyridin-Stickstoff der Substanzen **111** und **138** im Fall einer Interkalation als potentieller H-Brücken-Akzeptor zu einer zusätzlichen Stabilisierung des Komplexes führen könnte. Eine Protonierung dieses Stickstoffs unter physiologischen Bedingungen (pK_s (Pyridin) = 5,2), ähnlich wie es für die Pyridin-Partialstruktur innerhalb des Ellipticins bei verschiedenen Interkalationskomplexen beobachtet wird (z.B. Jain et al., 1979), ist ebenfalls denkbar.

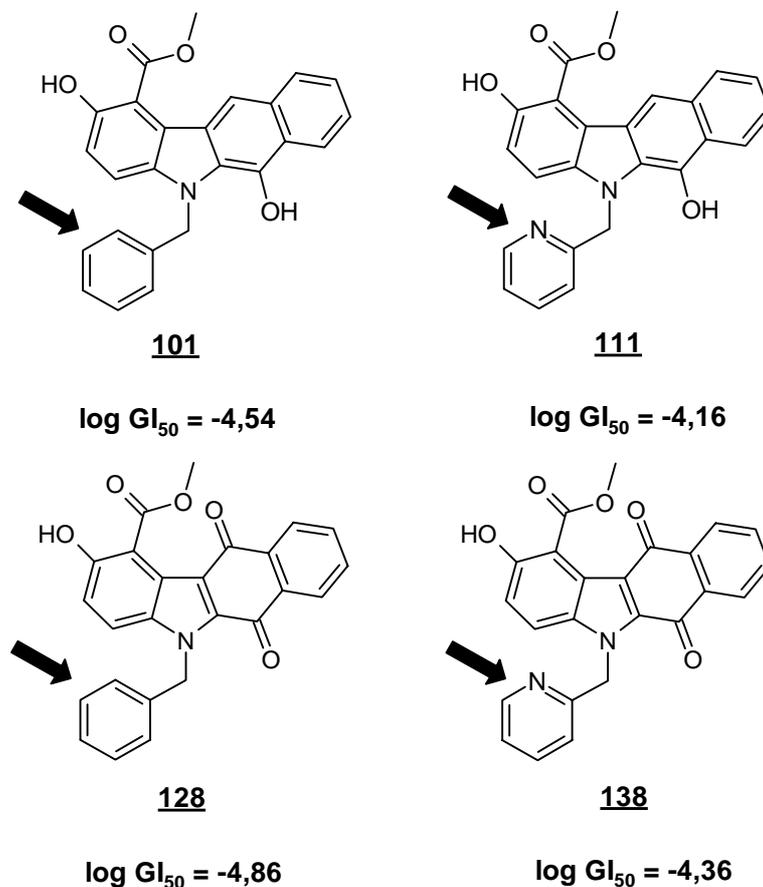


Abb. 18: Abnahme des zytostatischen Potentials bei Ersatz des Benzyl-Substituenten durch einen 2-Picolyl-Substituenten am Beispiel der Verbindungen **101** bzw. **128** und **111** bzw. **138**

Generell lässt sich feststellen, dass besonders für die chinoiden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate ein substituierter Benzylrest die stärkste Wirksamkeit entwickelt. Hierbei erweist sich ein mono- bzw. bis-methoxylierter Benzylring anderen Substituenten als überlegen. So werden für die 2-methoxybenzyl-, die 4-methoxybenzyl- und die 3,5-dimethoxybenzyl-substituierten Verbindungen **129**, **130** und **131** die stärksten Wachstumshemmungen innerhalb der Reihe dieser chinoiden Derivate mit mittleren log GI₅₀-Werten von -5,09, -5,21 und -5,15 registriert (s. Abb. 19).

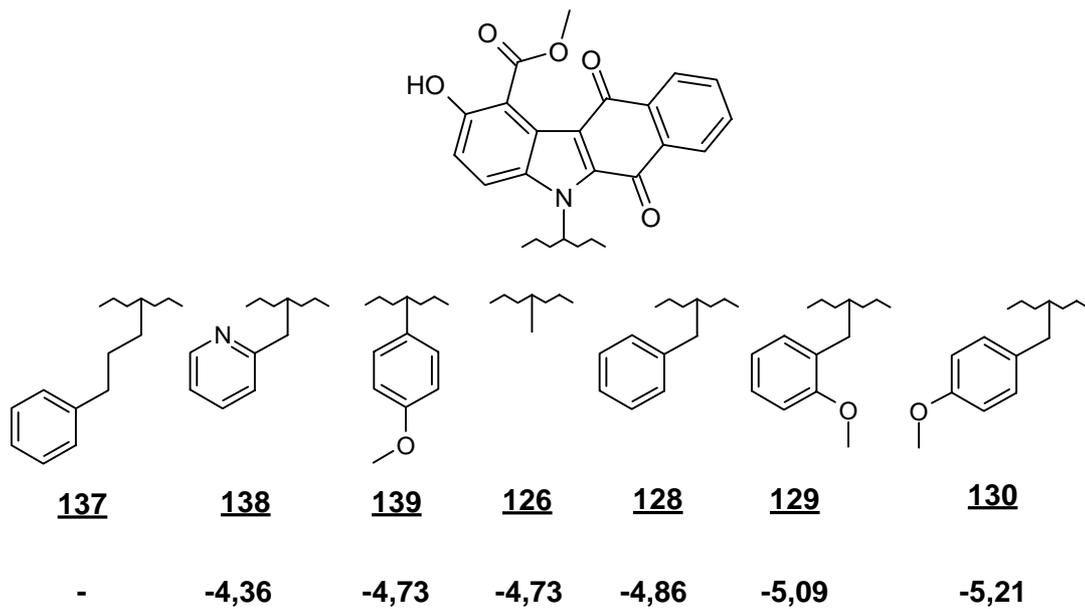


Abb. 19: Vergleich der mittleren log GI₅₀-Werte einiger chinoider Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate

Für zwei der potentesten Vertreter aus dieser Reihe, die chinoiden 2- bzw. 4-methoxybenzyl-substituierten Derivate **129** und **130**, lässt sich eine Selektivität hinsichtlich der Wirkung auf die einzelnen Subpanels erkennen. In Abb. 20 sind exemplarisch die Testergebnisse der Verbindung **130** auf dem GI- und TGI-Level nach dem „Mean-Graph“-Verfahren (Paull et al., 1989) dargestellt. Diese Darstellungsweise der Ergebnisse wurde entwickelt, um eventuell vorhandene selektive Aktivitäten der Testsubstanzen für bestimmte Zelllinien bzw. Subpanels leichter zu erkennen und zu betonen. Die vertikalen Linien stellen dabei die mittleren log GI₅₀- bzw. log TGI-Werte dar. Positive (Ausschläge nach rechts) und negative Werte (Ausschläge nach links) für die einzelnen Zelllinien werden entlang dieser Linie angegeben. Positive Werte kennzeichnen zelluläre Sensitivitäten, die den Mittelwert übertreffen, negative deuten an, dass die betreffenden Zelllinien weniger sensitiv gegenüber der Testsubstanz sind als der Durchschnitt der Zelllinien.

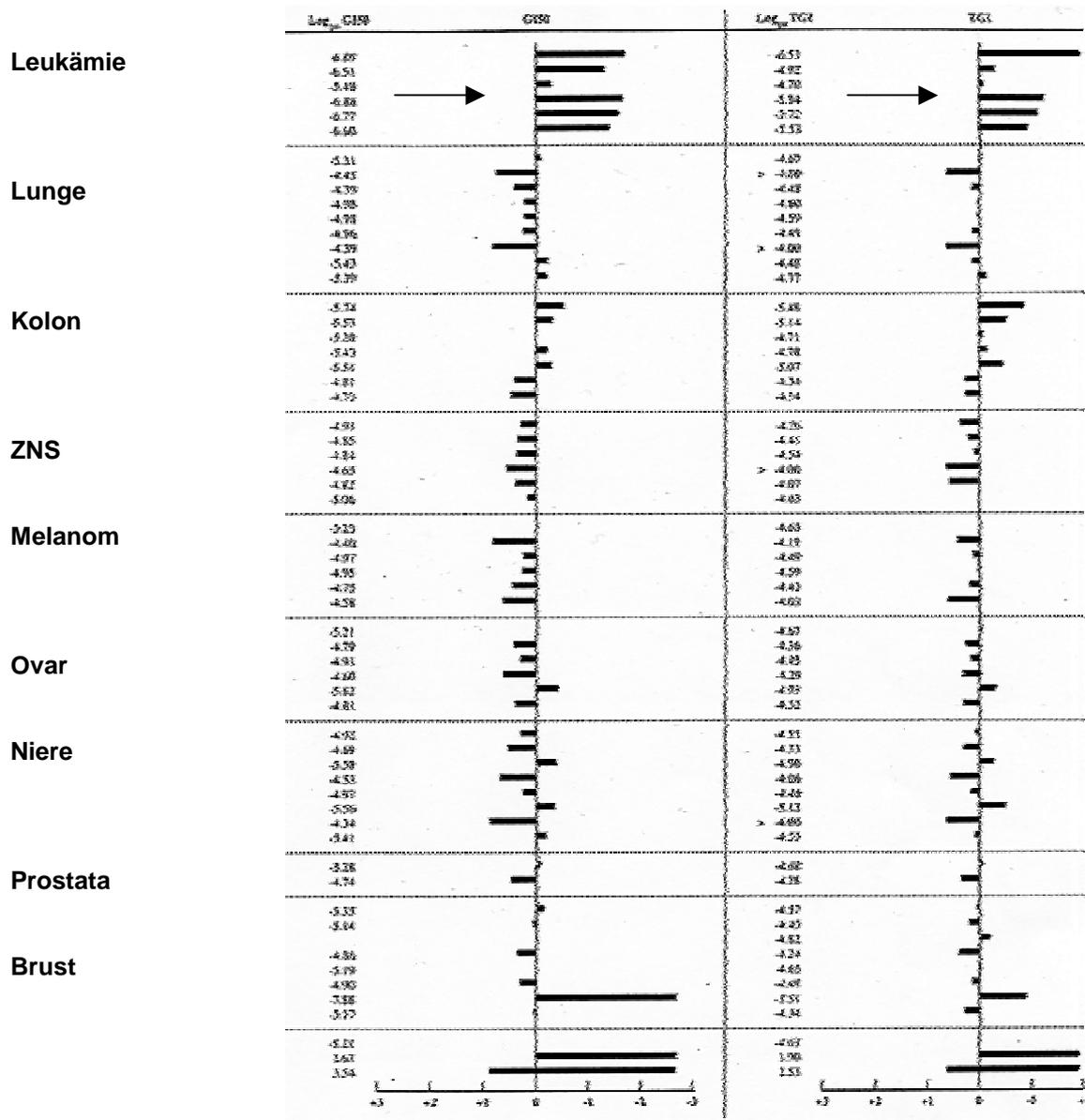
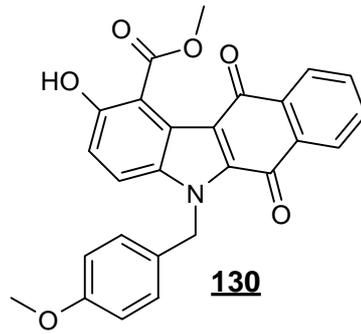


Abb. 20: „Mean-Graph“-Darstellung der Testergebnisse der Verbindung **130** für den GI- und TGI-Level (Originalabbildung)

Man erkennt in Abb. 20 deutlich eine Selektivität der Verbindung **130** für das Subpanel Leukämie auf dem GI- und TGI-Level. Während der mittlere log GI₅₀-Wert für alle Zelllinien bei -5,21 liegt, beträgt der entsprechende Wert nur für das Subpanel Leukämie -6,52 und ist damit um 1,31 log-Einheiten kleiner. Ebenso liegt der mittlere log TGI-Wert allein für die sechs Leukämiezelllinien bei -5,54, während er im Durchschnitt aller Zelllinien 0,91 log-Einheiten größer ist und -4,63 beträgt. Eine entsprechende Beobachtung, wenn auch weniger stark ausgeprägt, wird für die positionsisomere Verbindung **129** gemacht (s. Tab. 15). Diese Selektivität der Verbindungen **129** und **130** in der Wirkung auf die Leukämie-Zelllinien wird auch noch auf dem LC₅₀-Level beobachtet, dieser ist jedoch der Übersichtlichkeit wegen in Abb. 20 und Tab. 15 nicht aufgeführt. Dass die zusätzliche Methoxy-Gruppe am Benzylrest für diese Selektivität verantwortlich ist, lässt sich aus den Ergebnissen für die benzyl-substituierte Verbindung **128** erkennen. Auf dem TGI-Level erweisen sich die Leukämie-Zelllinien sogar als weniger sensitiv gegenüber diesem Derivat als der Durchschnitt aller Zelllinien. Auch eine zweite Methoxy-Funktion, wie z.B. bei der Verbindung **131**, führt zu einer deutlichen Abnahme der Selektivität in der Wirkung auf die Zelllinien des Leukämie-Subpanels und auf dem TGI-Level sogar zu einer schlechteren Wirkung als im Durchschnitt.

Nr.	Mittlere log GI₅₀ (alle Zelllinien)	Mittlere log GI₅₀ (Leukämie)	Δlog GI	Mittlere log TGI (alle Zelllinien)	Mittlere log TGI (Leukämie)	Δlog TGI
128	-4,86	-4,95	0,09	-4,50	-4,42	-0,08
129	-5,09	-6,24	1,15	-4,57	-5,10	0,53
130	-5,21	-6,52	1,31	-4,63	-5,54	0,91
131	-5,15	-5,39	0,24	-4,47	-4,27	-0,20

Tab. 15: Darstellung der selektiven Wirkung der methoxybenzyl-substituierten Verbindungen **129** und **130** auf die Zelllinien des Subpanels Leukämie im Vergleich zu den nicht selektiven Verbindungen **128** und **131**

Beim Vergleich der Leukämie-Selektivität der 4-methoxybenzyl-substituierten Verbindung **130** mit denen der in der Klinik eingesetzten Zytostatika Amsacrin (**4**) (s. 1.3.1.1) und Daunorubicin (**5**) (s. 1.3.1.2) fällt auf, dass die Selektivität des Benzo[b]carbazols **130** wesentlich stärker ausgeprägt ist (s. Tab. 16). Trotz ihrer vorwiegenden Verwendung bei akuten Leukämien ist für Amsacrin (**4**) und Daunorubicin (**5**) besonders auf dem TGI-Level die Selektivität im 60-Zelllinientest für das Leukämie-Subpanel kaum vorhanden ($\Delta\log \text{TGI} = 0,28$ bzw. $0,16$). Dies veranschaulicht die wenig selektive Wirkung selbst der nur bei speziellen Krebsarten verwendeten Zytostatika und die Notwendigkeit der Suche nach wesentlich gezielter wirkenden

Verbindungen. Der Vorteil des Amsacrins (**4**) sowie des Daunorubicins (**5**) gegenüber der Substanz **130** liegt jedoch in der im in vitro-Test insgesamt stärker wachstumshemmenden Wirkung.

Nr.	Mittlere log GI₅₀ (alle Zelllinien)	Mittlere log GI₅₀ (Leukämie)	Δlog GI	Mittlere log TGI (alle Zelllinien)	Mittlere log TGI (Leukämie)	Δlog TGI
130	-5,21	-6,52	1,32	-4,63	-5,54	0,91
4	-6,36	-6,98	0,62	-5,42	-5,70	0,28
5	-7,13	-7,80	0,67	-6,04	-6,20	0,16

Tab.16: Vergleich der Leukämie-Selektivität der Verbindung **130** mit den vorwiegend bei akuten Leukämien verwendeten Zytostatika Amsacrin (**4**) und Daunorubicin (**5**)

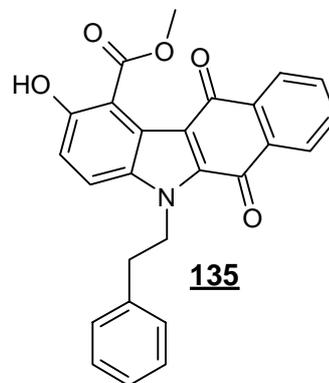
Zusätzlich zeigen die chinoiden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate (s. 7.10) Selektivitäten für einige Zelllinien des Kolon-Subpanels. Besonders die Kolonkarzinom-Zelllinien COLO-205 und - in geringerem Ausmaß - HCC-2998 erweisen sich gegenüber den meisten dieser Verbindungen als sensitiver als der Durchschnitt aller 60 Zelllinien. In Tab. 17 sind den log GI₅₀-Werten der getesteten Chinone für diese beiden Zelllinien die mittleren log GI₅₀-Werte für alle 60 Zelllinien gegenübergestellt.

Nr.	Mittlere log GI₅₀ (alle Zelllinien)	log GI₅₀ (COLO-205)	Δlog GI (COLO-205)	log GI₅₀ (HCC-2998)	Δlog GI (HCC-2998)
126	-4,73	-4,18	-0,55	-4,95	0,22
128	-4,86	-5,74	0,88	-5,30	0,44
129	-5,09	-5,74	0,65	-5,20	0,11
130	-5,21	-5,74	0,53	-5,53	0,32
131	-5,15	-5,73	0,58	-5,57	0,42
132	-5,02	-5,78	0,76	-5,57	0,55
133	-4,92	-5,38	0,46	-4,84	-0,08
134	-5,07	-4,95	-0,12	-5,46	0,39
135	-4,96	-5,74	0,78	-5,61	0,65
138	-4,36	-4,84	0,48	-4,88	0,52
139	-4,73	-5,71	0,98	-5,44	0,71

Tab. 17: Vergleich der mittleren log GI₅₀-Werte der chinoiden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate **126**, **128-135**, **138** und **139** mit den log GI₅₀-Werten für die Kolonkarzinom-Zelllinien COLO-205 und HCC-2998

Bis auf die N-methyl-substituierte Verbindung **126** und die beiden N-chlorbenzyl-substituierten Verbindungen **133** und **134** zeigen alle Substanzen bezüglich der Zelllinien COLO-205 und HCC-2998 eine stärker wachstumshemmende Wirkung auf

dem GI-Level als sie durchschnittlich für die gesamten Zelllinien registriert wird, wobei der Effekt für die Zelllinie COLO-205 stärker ausgeprägt ist als für die Zelllinie HCC-2998. Auch auf dem TGI- und LC-Level werden diese Beobachtungen gemacht. So zeigt z.B. das N-phenethyl-substituierte Chinon **135** für die Zelllinie COLO-205 eine um 0,91 log-Einheiten und für die Zelllinie HCC-2998 eine um 0,72 log-Einheiten stärkere Aktivität auf dem TGI-Level als im Durchschnitt aller Zelllinien (s. Tab. 18). Die Selektivität hinsichtlich eines zytotoxischen Effekts auf die Zellen ist bei dieser Substanz noch größer ausgeprägt. Hier wird ein 50-prozentiges Absterben (LC_{50}) der COLO-205-Zelllinien sogar schon bei einer um 1,01 log-Einheiten und der HCC-2998-Zelllinien bei einer um 0,77 log-Einheiten kleineren Konzentration als im Mittel für die Gesamtheit der 60 Zelllinien nötig erreicht.

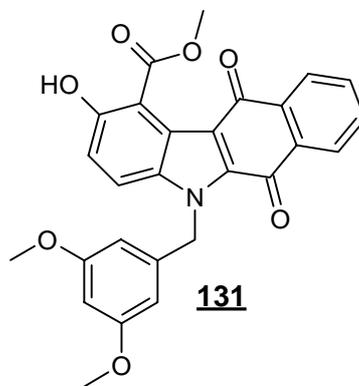


<u>Mittlere log TGI</u> <u>(alle Zelllinien)</u>	<u>log TGI</u> <u>(COLO-205)</u>	<u>Δlog TGI</u> <u>(COLO-205)</u>	<u>Mittlere log LC₅₀</u> <u>(alle Zelllinien)</u>	<u>log LC₅₀</u> <u>(COLO-205)</u>	<u>Δlog LC₅₀</u> <u>(COLO-205)</u>
-4,58	-5,49	0,91	-4,23	-5,24	1,01
	<u>log TGI</u> <u>(HCC-2998)</u>	<u>Δlog TGI</u> <u>(HCC-2998)</u>		<u>log LC₅₀</u> <u>(HCC-2998)</u>	<u>Δlog LC₅₀</u> <u>(HCC-2998)</u>
	-5,30	0,72		-5,00	0,77

Tab. 18: Darstellung der selektiven Wirkung auf dem TGI- und LC-Level des chinoiden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylats **135** bezüglich der zwei Kolonkarzinom-Zelllinien COLO-205 und HCC-2998

Aus Tab. 17 ist außerdem zu ersehen, dass die beiden relativ Leukämie-selektiven N-monomethoxybenzyl-substituierten Verbindungen **129** und **130** zusätzlich eine - wenn auch wesentlich schwächer in Erscheinung tretende - Selektivität in der Wirkung auf diese beiden Kolonkarzinom-Zelllinien besitzen. Bei Verbindung **130** zeigen zusätzlich noch zwei andere Kolonkarzinom-Zelllinien, HCT-15 und HT29, eine der HCC-2998-Zelllinie vergleichbare Sensitivität (s. auch Abb. 19). Anders als im Fall der Leukämie-Selektivität kann diese schwache Selektivität auf die Kolonkarzinom-Zelllinien der

Verbindungen **129** und **130** aber nicht auf deren Methoxybenzyl-Substitution am Ringstickstoff zurückgeführt werden, da die Kolon-Selektivität ein fast durchgehend bei allen chinoiden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylaten zu beobachtendes Phänomen und weitestgehend unabhängig von der Stickstoff-Substitution ist. Allerdings beeinflusst der Rest am Stickstoff die Wirkungen auf die einzelnen Zelllinien innerhalb des Kolon-Subpanels. Während z.B. die N-phenethyl-substituierte Verbindung **135** innerhalb des Kolon-Subpanels lediglich für die Zelllinien COLO-205 und HCC-2998 eine stärkere Wirkung als im Durchschnitt aller Zelllinien zeigt, erkennt man für die Substanz **131** mit einem 3,5-Dimethoxybenzylrest am Stickstoff bei sechs von sieben Kolon-Zelllinien auf dem GI- und TGI-Level und bei fünf von sieben Kolon-Zelllinien auf dem LC-Level eine größere Sensitivität (s. Tab. 19).



$\log GI_{50}$ (alle Zelllinien) = -5,15

$\log GI_{50}$ (Kolon) = -5,45

$\Delta \log GI$ = 0,30

$\log TGI$ (alle Zelllinien) = -4,47

$\log TGI$ (Kolon) = -4,91

$\Delta \log TGI$ = 0,44

$\log LC_{50}$ (alle Zelllinien) = -4,08

$\log LC_{50}$ (Kolon) = -4,42

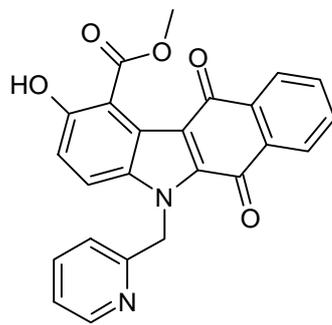
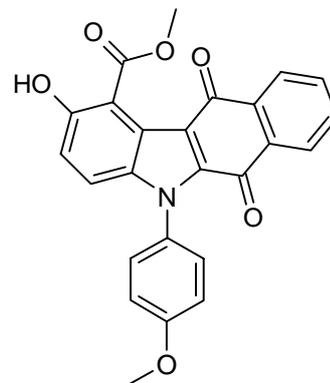
$\Delta \log LC_{50}$ = 0,34

<u>Zelllinie</u> (Kolon-Subpanel)	<u>$\Delta \log GI$</u>	<u>$\Delta \log TGI$</u>	<u>$\Delta \log LC$</u>
COLO-205	0,58	1,01	1,16
HCC-2998	0,42	0,77	0,55
HCT-116	0,17	0,35	0,27
HCT-15	0,26	0,21	-0,08
HT29	0,46	0,80	0,51
KM12	0,34	0,40	0,02
SW-620	-0,13	-0,47	-0,08

Tab. 19: Darstellung der Kolon-Selektivität der Verbindung **131**

In den Fällen der am Stickstoff 2-pyridylmethyl- und 4-methoxyphenyl-substituierten Verbindungen **138** und **139** erweist sich neben den schon erwähnten Zelllinien COLO-

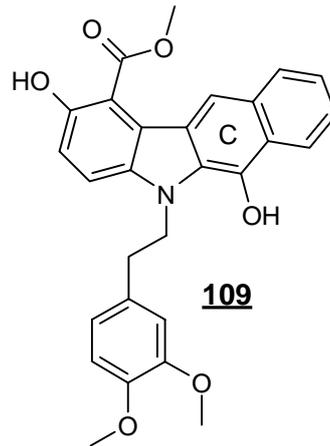
205 und HCC-2998 außerdem die Kolonkarzinom-Zelllinie HT29 als sehr sensitiv (s. Tab. 20).

**138****139**

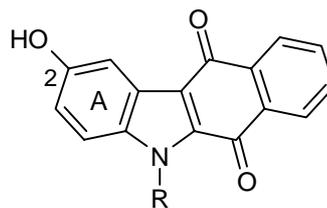
Nr.	Mittlere log GI₅₀ (alle Zelllinien)	Mittlere log GI₅₀ (HT29)	Δlog GI	Mittlere log TGI (alle Zelllinien)	Mittlere log TGI (Leukämie)	Δlog TGI
138	-4,36	-5,38	1,02	-4,06	-4,76	0,70
139	-4,73	-5,38	0,65	-4,27	-4,82	0,55

Tab. 20: Darstellung der selektiven Wirkung auf dem GI- und TGI-Level der chinoiden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate **138** und **139** bezüglich der Kolonkarzinom-Zelllinie HT29

Wie obenstehend ausgeführt, beobachtet man in der Reihe der chinoiden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate fast durchgehend eine schwache Selektivität für einzelne Kolonkarzinom-Zelllinien. Dabei hängt die Selektivität innerhalb dieses Subpanels von der Substitution am Stickstoff ab. Die p-Chinonstruktur ist jedoch nicht erforderlich. Dies lässt sich daran erkennen, dass auch die nicht oxidierten an Ring C des Heterozyklus eine phenolische Hydroxyl-Gruppe tragenden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate (s. 7.2) fast durchgängig Selektivitäten in diesem Subpanel aufweisen. Allerdings sind diese - auch wegen der generell schwächeren Wirksamkeiten dieser Verbindungen im Vergleich zu den Chinonen (s. Abb. 16 und 17) - noch schwächer ausgeprägt. So sind beispielsweise im Fall der am Stickstoff 2-(3,4-dimethoxy)phenethyl-substituierten Substanz **109** die einzigen Zelllinien, bei denen eine vollständige Wachstumshemmung (TGI) bei kleineren Konzentrationen als der größten im Test verwendeten (10^{-4} mol/l) erzielt wird, ausnahmslos im Kolon-Subpanel zu finden. Dies sind die Zelllinien COLO-205 (log TGI = -4,52), HCC-2998 (log TGI = -4,06) und HT29 (log TGI = -4,73).



Während die Chinonstruktur an Ring C keine essentielle Voraussetzung für diese Selektivität darstellt, ist der Methoxycarbonyl-Substituent an Ring A unbedingt erforderlich, da z.B. die an Ring A in Position 2 lediglich eine Hydroxyl-Funktion tragenden chinoiden Benzo[b]carbazole **72-74**, **76**, **79** und **82** (s. 3.1) für dieses Subpanel keine selektiven Aktivitäten erkennen lassen.



72-74, 76, 79, 82

Neben Aussagen zur optimalen Substitution am Stickstoff (s. Abb. 19) und dem für eine zytostatische Aktivität notwendigen Oxidationsgrad in Ring C des Benzo[b]carbazol-Ringsystems (s. Abb. 17) können mittels der dargestellten und getesteten Verbindungen zusätzlich Aussagen über die Wirkstärken in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster an Ring A getroffen werden. Beim Vergleich der Testergebnisse des in Ring C p-chinoiden, an Position 1 jedoch unsubstituierten Benzo[b]carbazols **72** mit denen der entsprechenden an Position 1 methoxycarbonyl-substituierten und subpanelselektiven Verbindung **129** (s. Tab.15), fällt auf, dass es durch das Fehlen des Methylesters bei Verbindung **72** zusätzlich zu einer deutlichen Abnahme der mittleren wachstumshemmenden Aktivität um etwa 0,5 log-Einheiten zu einem vollständigen Verlust der selektiven Wirkung auf das Subpanel Leukämie kommt (s. Abb. 21). Damit ist gezeigt, dass der Methoxybenzylrest am Ringstickstoff für die Selektivität der Verbindungen **129** und **130** bezüglich des Subpanels Leukämie zwar eine notwendige (s. Tab. 15) jedoch keine hinreichende Strukturvoraussetzung darstellt. Zusätzlich muss der Methylester an Position 1 vorhanden sein.

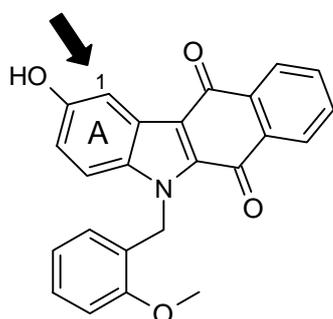
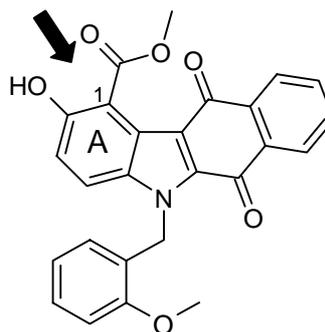
**72****log GI₅₀ (alle Zelllinien) = -4,54****log GI₅₀ (Leukämie) = -4,26****Δlog GI₅₀ = -0,28****129****log GI₅₀ (alle Zelllinien) = -5,09****log GI₅₀ (Leukämie) = -6,24****Δlog GI₅₀ = 1,15**

Abb. 21: Vergleich der mittleren log GI₅₀-Werte sowie der log GI₅₀-Werte des Subpanels Leukämie für das an Position 1 unsubstituierte Chinon **72** sowie das an Position 1 methoxycarbonyl-substituierte Chinon **129**

Über das Ausmaß des wachstumshemmenden Potentials der an Position 1 unsubstituierten Benzo[b]carbazolchinone im Vergleich mit dem der chinoiden Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate lässt sich allerdings keine einheitliche Aussage treffen (s. Tab. 21). Während bei einer 2-Methoxybenzyl- und 3-Methylbenzyl-Substitution am Stickstoff der Benzo[b]carbazole die Verbindungen mit einer Methoxycarbonyl-Gruppe an Position 1 eine größere Aktivität auf dem GI- und TGI-Level zeigen, besitzen im Fall einer 3,5-Dimethoxybenzyl-, 2,4-Dichlorbenzyl- und 4-Methoxyphenyl-Substitution die Derivate mit freier Position 1 eine größere zytostatische Aktivität.

R =				
	Mittlere log GI ₅₀	Mittlere log TGI	Mittlere log GI ₅₀	Mittlere log TGI
2-OCH ₃ -Bzl	-4,54	-4,12	-5,09	-4,57
3,5-diOCH ₃ -Bzl	-5,28	-4,51	-5,15	-4,47
3-CH ₃ -Bzl	-4,78	-4,17	-5,02	-4,61
2,4-diCl-Bzl	-5,13	-4,57	-5,07	-4,64
4-OCH ₃ -Ph	-5,15	-4,30	-4,73	-4,27

Tab. 21: Aktivitäten auf dem GI- und TGI-Level der an Position 1 unsubstituierten chinoiden Benzo[b]carbazole mit denen, die an Position 1 eine Methylester-Gruppe tragen

Für die an Position 1 unsubstituierten Benzo[b]carbazole wird jedoch in keinem Fall eine Selektivität für ein Subpanel beobachtet. Deshalb kann trotz der teilweise größeren mittleren Aktivitäten im Test kein Vorteil dieser Substanzen gegenüber den 1-Methoxycarbonyl-Derivaten festgestellt werden.

Allerdings zeigt sich auch für diese Verbindungen die Überlegenheit einer p-Chinon-Partialstruktur in Ring C gegenüber der nicht oxidierten phenolischen Form (s. Abb. 22). Für die entsprechenden 4-methoxyphenyl-substituierten Derivate **79** und **82** ergibt sich eine Aktivitätsdifferenz von 0,61 log-Einheiten für den mittleren log GI₅₀-Wert und von 0,22 log-Einheiten für den mittleren log TGI-Wert.

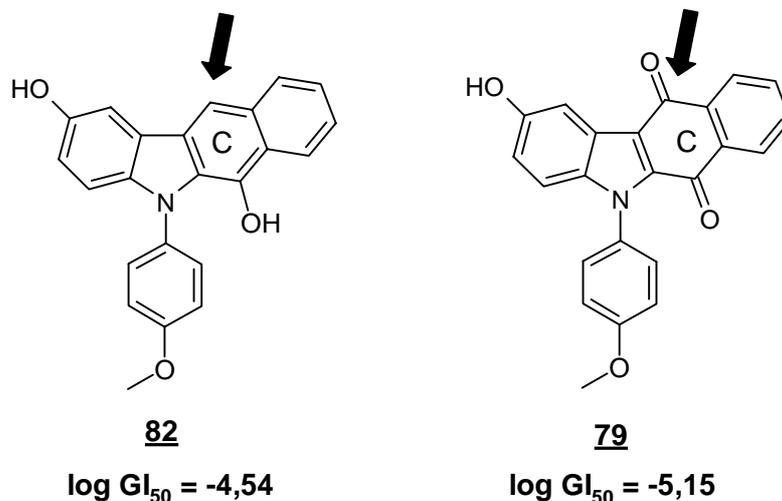
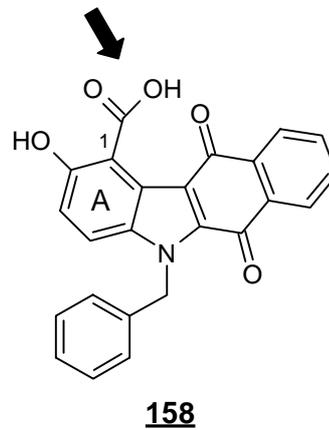


Abb. 22: Vergleich der mittleren log GI₅₀-Werte der Verbindungen **79** und **82**

Auch die aus der Analyse der Testergebnisse für die Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate gewonnene Erkenntnis, dass räumlich anspruchsvolle Substituenten am Stickstoff zu einer deutlichen Abnahme der Wirkstärke bzw. zur Inaktivität führen, wird bestätigt, da die 4-benzyloxyphenyl-substituierten Verbindungen **80** und **83** schon im Vortest an den 3-Zelllinien durchfallen.

Wie bereits in Abschnitt 1.3 erwähnt, sollten Substituenten am Chromophor eines Interkalators auf keinen Fall negativ geladen sein, da sie zum einen die Ausbildung von Charge-Transfer-Wechselwirkungen mit den donierenden DNS-Basen erschweren, zum anderen aber auch zu elektrostatischen Abstoßungen mit dem negativ geladenen Zucker-Phosphat-Rückgrat der DNS führen. In Übereinstimmung mit dieser strukturellen Voraussetzung für einen Interkalator erweist sich die Verbindung **158**, die an Position 1 eine bei physiologischem pH-Wert sicherlich deprotoniert vorliegende Carbonsäure-Funktion trägt, bereits im 3-Zelllinientest als inaktiv.

Die entsprechende veresterte Verbindung **128** ist aktiv und besitzt einen $\log GI_{50}$ -Wert von -4,86 (s. Tab. 15).



Eine deutliche Verstärkung der antiproliferativen Eigenschaften der Benzo[b]carbazole wird durch eine andere Variation der Position 1 erzielt. Für die N-(2-Dimethylaminoethyl)-Carboxamid-Hydrochloride **162-164** werden die größten zytostatischen und zytotoxischen Effekte in der Reihe der Chinonderivate im Test registriert. So lässt sich für diese Verbindungen im Vergleich zu den entsprechenden an Position 1 methoxycarbonyl-substituierten Verbindungen **129**, **131** und **135** eine Wirkungssteigerung auf dem GI-Level von 0,69 bis 0,45-log-Einheiten und auf dem TGI-Level von 0,84 bis 0,42 log-Einheiten beobachten. In Abb. 23 sind exemplarisch die mittleren $\log GI_{50}$ - und TGI-Werte für die 2-methoxybenzyl-substituierten Chinone **129** und **162** aufgeführt.

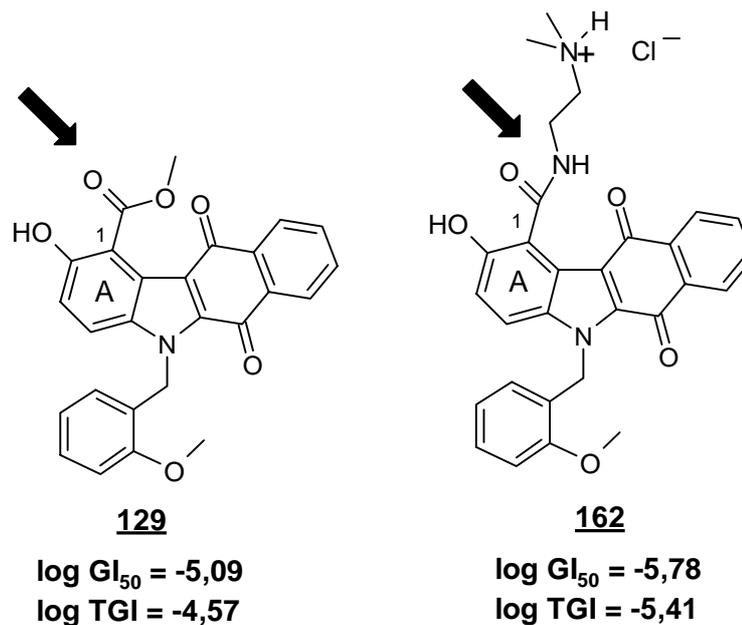
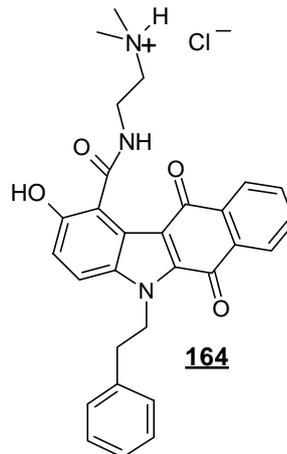


Abb. 23: Vergleich der mittleren $\log GI_{50}$ - und $\log TGI$ -Werte der Verbindungen **129** und **162**

Die sterisch anspruchsvolle N-phenethyl-substituierte Substanz **164** weist in der Reihe der Carboxamid-Derivate mit einem mittleren $\log GI_{50}$ -Wert von -5,41 das geringste wachstumshemmende Potential auf, während die am Stickstoff des Heterozyklus Methoxybenzylreste tragenden Derivate **162** und **163** mit mittleren $\log GI_{50}$ -Werten von -5,78 und -5,77 erwartungsgemäß stärker wirksam sind. Interessanterweise zeigt das im Durchschnitt aller Zelllinien am geringsten wirksame Carboxamid **164** eine auch durch wiederholte Testung abgesicherte Subpanel-Selektivität bezüglich der Melanom-Zelllinien (s. Abb. 24). Auf dem GI- und TGI-Level werden für diese Verbindung $\Delta\log$ -Werte von 0,33 bzw. 0,47 beobachtet, auf dem LC-Level sogar von 0,72. Aufgrund des an sich schon großen mittleren wachstumshemmenden Potentials ($\log GI_{50} = -5,41$) und dieser bemerkenswerten Subpanel-Selektivität befindet sich diese Substanz derzeit in der Auswahl für einen ersten in vivo-Test des NCI, dem Hollow Fiber Assay (Hollingshead et al., 1995). Dieser Test wird an zwölf verschiedenen Karzinomzelllinien aus dem Pool der 60 Zelllinien des in vitro-Experiments durchgeführt. Hierbei werden Mäusen Fasern, die die entsprechenden Tumorzelllinien enthalten, implantiert. Drei bis vier Tage nach dieser Implantation erfolgt für vier Tage eine Injektion der Testsubstanz in zwei verschiedenen Dosen in die Bauchhöhle. Einen Tag nach der letzten Applikation werden die Fasern wieder entfernt, und anschließend wird eine fotometrische Bestimmung der Zellpopulationen vorgenommen.



$\log GI_{50}$ (alle Zelllinien) = -5,41 $\log TGI$ (alle Zelllinien) = -5,00 $\log LC_{50}$ (alle Zelllinien) = -4,49
 $\log GI_{50}$ (Melanom) = -5,74 $\log TGI$ (Melanom) = -5,47 $\log LC_{50}$ (Melanom) = -5,21

$\Delta \log GI = 0,33$

$\Delta \log TGI = 0,47$

$\Delta \log LC = 0,72$

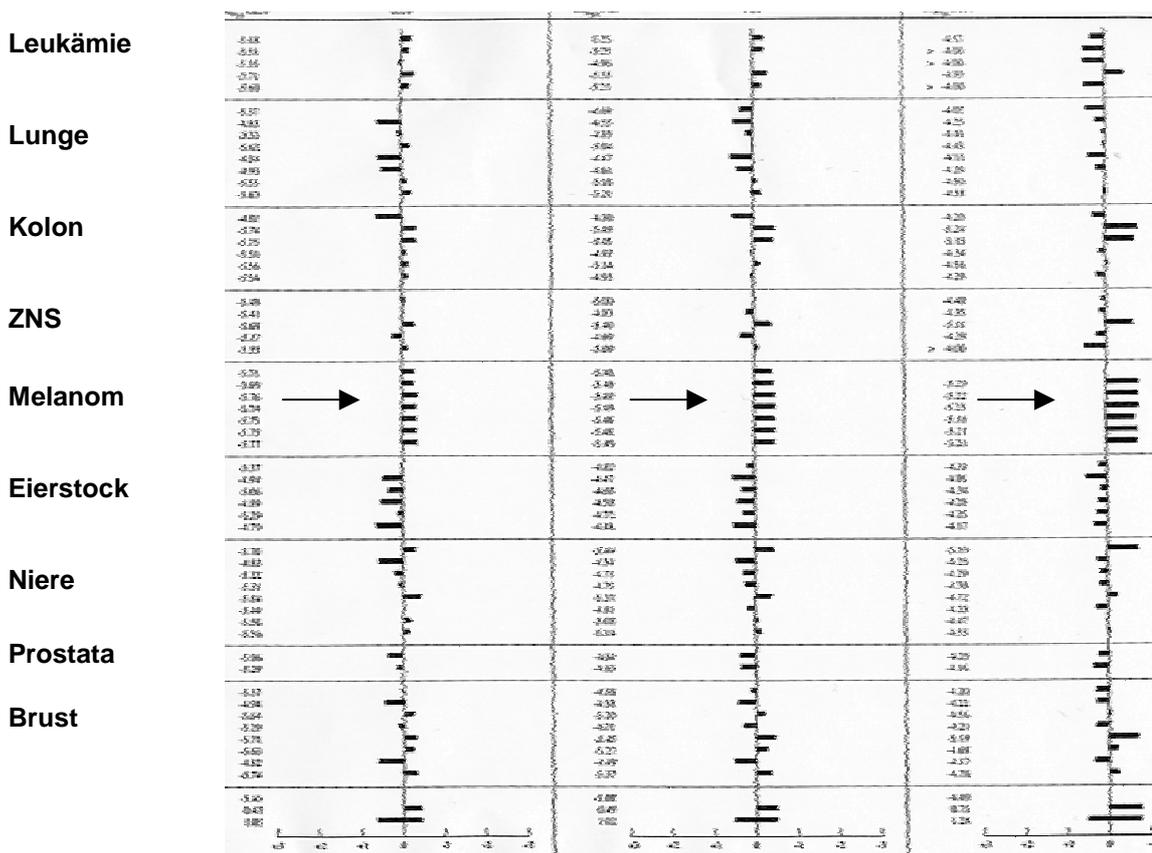
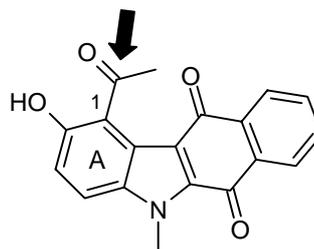


Abb. 24: „Mean-Graph“-Darstellung der Testergebnisse sowie Angabe der $\log GI_{50}$ -, TGI - und LC_{50} -Werte (Mittelwerte sowie für das Subpanel Melanom) der Verbindung **164** (Originalabbildung)

Eine Acetyl-Gruppe an Position 1, wie bei Verbindung **141**, führt zu einer starken, allerdings unselektiven Aktivität auf dem GI-Level mit einem mittleren $\log GI_{50}$ -Wert von -5,54. Jedoch kann eine vollständige Wachstumshemmung (TGI) selbst bei der Maximalkonzentration von 10^{-4} mol/l nur noch für sieben der 60 Zelllinien erreicht werden. Dementsprechend liegt der mittlere $\log TGI$ -Wert sehr hoch bei -4,24. Das auf dem GI-Level etwa gleich stark wirksame N-phenethyl-substituierte Carboxamid **164** (mittlere $\log GI_{50} = -5,41$, s. Abb. 24) weist für den mittleren $\log TGI$ -Wert immer noch einen Wert von -5,00 auf. Ein 50-prozentiges Absterben (LC_{50}) wird für Verbindung **141** bei den verwendeten Konzentrationen bei keiner Zelllinie beobachtet.

**141**

Über die Bedeutung der 2-Hydroxyl-Funktion für die Wirksamkeit der Benzo-[b]carbazole lassen sich eindeutige Aussagen treffen. Während Verbindung **128**, die in Ring A eine Salicylsäuremethylester-Partialstruktur enthält, im 60-Zelllinientest einen mittleren $\log GI_{50}$ -Wert von -4,86 aufweist, wird das entsprechende Derivat **157**, bei dem die 2-Hydroxyl-Gruppe methyliert ist, schon im Vortest als inaktiv erkannt. Eine 2-Acetoxy-Funktion an dieser Position, wie sie in Verbindung **146** vorliegt, führt zwar zu einer Aktivität im 3-Zelllinientest, jedoch ergeben sich im Haupttest ebenfalls, wenn auch nur wenig geringere Wirksamkeiten als für die Substanz **128** (s. Abb. 25).

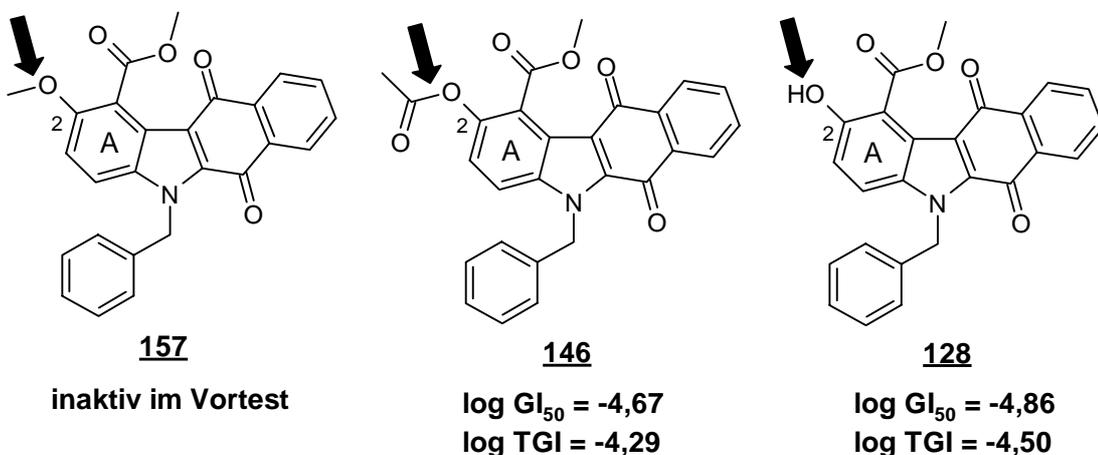
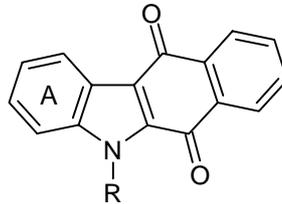


Abb. 25: Vergleich der Wirksamkeiten der Verbindungen **128**, **146** und **157** (Angabe der mittleren $\log GI_{50}$ - bzw. TGI-Werte)

Auch das der Verbindung **146** entsprechende N-methyl- statt N-benzyl-substituierte 2-Acetoxy-Derivat **145** zeigt mit mittleren $\log GI_{50}$ - bzw. TGI-Werten von -4,68 und -4,14 vergleichbar geringe wachstumshemmende Effekte. Ins Bild passt, dass die an Ring A des Benzo[b]carbazol-Ringsystems vollständig unsubstituierten Benzo[b]carbazole **197** und **198** bereits im Vortest als inaktiv erkannt werden.



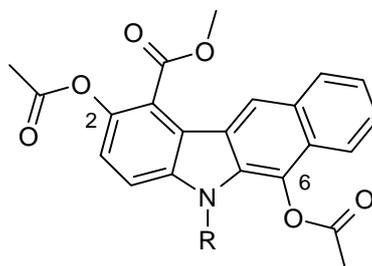
R =

197 CH₃

198 Bzl

Den Testergebnissen zufolge ist die 2-Hydroxyl-Funktion für die Wirksamkeit essentiell, da eine Methylierung (Verbindung **157**) oder gar ein Fehlen dieser Gruppe (Verbindungen **197** und **198**) zum vollständigen Aktivitätsverlust führt. In Hinblick auf einen potentiellen Interkalationskomplex könnte dies dahingehend interpretiert werden, dass diese OH-Gruppe eine den Komplex stabilisierende Wasserstoffbrücke zum Zucker-Phosphat-Rückgrat ausbildet, wobei sie als H-Brücken-Donator fungieren müsste, da eine Methoxy-Funktion an dieser Position mit lediglich H-Brücken-akzeptierenden Eigenschaften wie oben erwähnt zur Unwirksamkeit führt. Entsprechende Beobachtungen werden z.B. auch für die Anthracycline gemacht (s. 1.3.1.2). Hier erweisen sich die 9-Hydroxyl-Funktion als H-Brücken-Donator sowie die Keto-Funktion an Ring A als Akzeptor einer H-Brücke im Interkalationskomplex als essentiell für die biologische Aktivität, da Derivate, denen diese Strukturelemente fehlen, unwirksam sind. Ebenso bedeutet innerhalb der Reihe der Ellipticine die Einführung einer OH-Gruppe an Position 9 eine deutliche Wirkungsverstärkung (s. 1.3.1.3, Ellipticin (**10**) und Elliptinium (**11**)). Dass die 2-Acetoxy-Derivate **145** und **146** dennoch im 60-Zellinientest Wirksamkeiten zeigen, kann nach diesem Modell auf zweierlei Arten begründet werden. Einerseits bietet die zusätzliche Keto-Gruppe des 2-Acetoxyrests an einer räumlich anderen Position eine neue Möglichkeit zur Ausbildung einer H-Brücke im Interkalationskomplex, andererseits könnte es durch Esteraseaktivitäten in den Zellen auch zu einer Spaltung des Esters kommen. Dann würden die 2-Acetoxy-Verbindungen nur Prodrugs der eigentlichen Wirkformen, nämlich der Verbindungen mit freier 2-OH-Gruppe, darstellen.

Die getesteten 2,6-Diacetoxy-Derivate **142-144** sind entweder im Vortest unwirksam (Verbindungen **143** und **144**) oder zeigen im Haupttest nur geringe Aktivität auf dem GI- und TGI-Level (Verbindung **142**, mittlere log GI₅₀ = -4,75, mittlere log TGI = -4,11)



R =

- 142** CH₃
143 Bzl
144 3,5-diOCH₃-Bzl

Bezüglich der ortho-Phenol-Mannich-Basen **88-90** verlaufen die Testungen insgesamt enttäuschend. Lediglich für die 4-methoxyphenyl-substituierte Verbindung **90** bewirkt die Einführung einer Dimethylaminomethyl-Gruppe an Position 1 gegenüber dem an dieser Position unsubstituierten Derivat **79** eine marginale Steigerung der wachstumshemmenden Wirkung (s. Tab. 22). In den Fällen einer 3,5-Dimethoxybenzyl- bzw. einer 2,4-Dichlorbenzyl-Substitution erweisen sich die an Position 1 unsubstituierten Verbindungen **73** und **76** im Vergleich zu den Mannich-Basen **88** und **89** sogar als die potenteren Verbindungen. Die 2,4-dichlorbenzyl-substituierte Mannich-Base **89** zeigt schon im 3-Zellinientest keine ausreichende Aktivität, um in den 60-Zellinientest zu gelangen. Damit verbleibt als einziger Vorteil dieser Substanzen die bessere Löslichkeit unter physiologischen Bedingungen.

R =				
	Mittlere log GI ₅₀	Mittlere log TGI	Mittlere log GI ₅₀	Mittlere log TGI
3,5-diOCH₃-Bzl	-4,77	-4,38	-5,28	-4,51
2,4-diCl-Bzl	-	-	-5,13	-4,57
4-OCH₃-Ph	-5,32	-4,57	-5,15	-4,30

Tab. 22: Vergleich der Aktivitäten auf dem GI- und TGI-Level der ortho-Phenol-Mannich-Basen mit denen der an Position 1 unsubstituierten Verbindungen

Allerdings werden für das Chinonmethid **178**, das aus einer para-Phenol-Mannich-Base durch Desaminierung gebildet wird (s. 9.1, Schema 68), beeindruckende Aktivitäten sowohl auf dem GI- und TGI- als auch auf dem LC-Level registriert. Mit mittleren $\log GI_{50}$ -, TGI- und LC_{50} -Werten von -6,42, -5,88 und -5,25 ist dies die am stärksten wirksame Verbindung unter den dargestellten und anschließend zur Testung gebrachten Substanzen. Es fällt auf, dass der enorme Aktivitätsgewinn der Substanz **178** von mehr als 1,5 log-Einheiten auf dem GI-Level gegenüber dem in Ring C p-chinoiden Benzo[b]carbazol **128** einzig durch den formellen Austausch der Carbonyl-Gruppe am 11-C durch eine Methylen-Gruppe bedingt ist (s. Abb. 26).

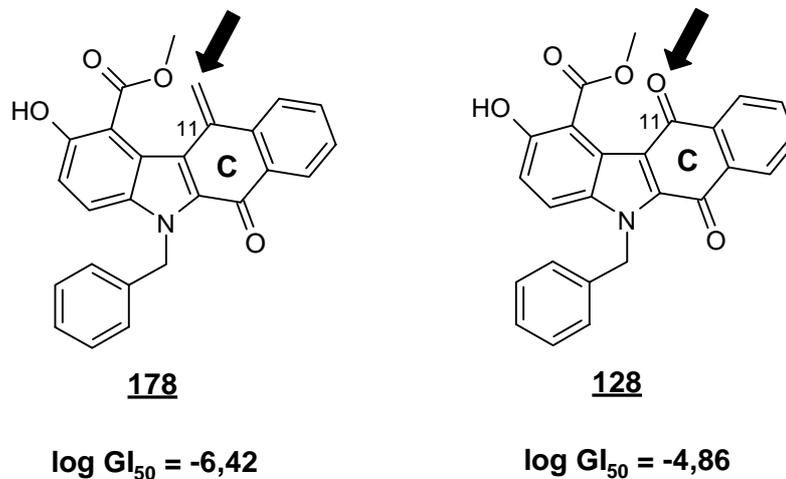


Abb. 26: Vergleich der mittleren $\log GI_{50}$ -Werte der Verbindungen **128** und **178**

Da durch die 11-Methylen-Gruppe keine zusätzlichen einen potentiellen Interkalationskomplex stabilisierenden H-Brücken möglich sind, muss dieser Effekt trotz der großen Stabilität der Verbindung **178** und ihrer geringen Reaktivität gegenüber Nucleophilen bei der Synthese (s. 9.3, Schema 70 und 9.7) auf die elektrophilen und damit alkylierenden Eigenschaften des exozyklischen Kohlenstoffs der p-Chinonmethid-Partialstruktur zurückgeführt werden. Ausgeprägte Selektivitäten für ein Subpanel wie z.B. beim Carboxamid **164** oder für eine bestimmte Zelllinie können nicht beobachtet werden, jedoch kann dieser Chinonabkömmling, wie in Tab. 23 gezeigt, mit seiner Gesamtwirkung über alle 60 Zelllinien im in vitro-Test durchaus mit der gängiger Zytostatika konkurrieren. Zusätzlich sind die Ergebnisse der Verbindungen **130** und **162-164** aufgeführt.

<u>Verbindung</u>	<u>Mittlere log GI₅₀</u>	<u>Mittlere log TGI</u>	<u>Mittlere log LC₅₀</u>
Mitoxantron (9)	-7,23	-6,06	-5,10
Topotecan (28)	-7,20	-5,58	-4,24
Daunorubicin (5)	-7,13	-6,04	-5,06
178	-6,42	-5,88	-5,25
Amsacrin (4)	-6,36	-5,42	-4,70
Mitomycin C (15)	-6,13	-5,15	-4,72
162	-5,78	-5,41	-4,92
163	-5,77	-5,35	-4,84
Cisplatin	-5,61	-4,57	-3,35
164	-5,41 (-5,74)	-5,00 (-5,47)	-4,49 (-5,21)
130	-5,21 (-6,52)	-4,63 (-5,54)	-4,20 (-4,65)

Tab. 23: Vergleich der Aktivitäten einiger etablierter Zytostatika im 60-Zellinientest auf dem GI-, TGI- und LC-Level mit denen der Verbindungen **130**, **162-164** sowie **178**; Angaben in Klammern für die Verbindungen **130** bzw. **164** beziehen sich auf die ermittelten Werte lediglich für die Subpanel Leukämie bzw. Melanom

Auf dem GI-Level sind Mitoxantron (**9**), Topotecan (**28**) und Daunorubicin (**5**) im Durchschnitt aller Zelllinien stärker wirksam als das Chinonmethid **178**. Allerdings zeigen solche bewährten Zytostatika wie Amsacrin (**4**), Mitomycin C (**15**) und Cisplatin schwächere Aktivitäten. Bezüglich der zytotoxischen Effekte (LC₅₀-Level) ist die Substanz **178** sogar die potenteste Verbindung. Auf dem LC₅₀-Level übertreffen die Carboxamide **162** und **163** viele bekannte Zytostatika in ihren Wirksamkeiten, und die Verbindungen **130** und **164** erreichen auf dem für sie besonders sensitiven Subpanel (Verbindung **130**: Leukämie, Verbindung **164**: Melanom) ebenfalls den aufgeführten Zytostatika vergleichbare Werte. Somit ist gezeigt, dass auch das Benzo[b]carbazol-Ringsystem bei entsprechender Substitution zytostatische und zytotoxische Effekte bewirken kann, die denen der bisher in der Klinik eingesetzten Zytostatika ebenbürtig sind.

11.3 Compare-Analyse

Einen eleganten Ansatz zur Klärung des Wirkmechanismus über die aus dem 60-Zellinientest erhaltenen Daten bietet das Computerprogramm Compare (Paull et al., 1989). Interessanterweise ähneln sich die Ergebnisse des 60-Zellinientests von Verbindungen verschiedener Stoffklassen dann, wenn der Mechanismus, über den die zytotoxische Wirkung erzielt wird, vergleichbar ist (Boyd & Paull, 1995; Weinstein et al., 1997). Mit Hilfe des Programms gelingt die Erkennung solcher Ähnlichkeiten. Es besteht die Möglichkeit, die Testergebnisse bzw. -profile von neu synthetisierten Verbindungen mit denen verschiedenster Substanzen zu vergleichen. Hierfür sind beim NCI verschiedene Datenbanken angelegt. Die „Standard Agents“-Datenbank umfasst 175 Substanzen, die in den letzten Jahren aufgrund ihres Testprofils von besonderer Bedeutung beim NCI waren bzw. deren Wirkmechanismen größtenteils aufgeklärt sind (Boyd, 1989). Zusätzlich existiert eine Datenbank mit mehr als 70000 synthetischen Verbindungen, die vom NCI getestet worden sind. Seit kurzem steht eine „Molecular Targets“-Datenbank für eine Compare-Analyse zur Verfügung (u.a. Zaharevitz et al., 2002). Hierüber ist ein direkter Rückschluss auf den Angriffspunkt innerhalb der Zelle - z.B. auf ein bestimmtes Enzym, das durch das potentielle Zytostatikum inhibiert wird - möglich. Als Ergebnis einer Compare-Analyse erhält man einen Pearson Korrelationskoeffizienten (PCC). Diejenigen Verbindungen aus den Datenbanken mit den höchsten PCCs ähneln in ihrem Testprofil der Testsubstanz am meisten. PCCs kleiner als 0,4 gelten als nicht aussagekräftig, wohingegen PCCs größer als 0,6 als bedeutsam und signifikant angesehen werden. Die Möglichkeit über eine Compare-Analyse Verbindungen mit ähnlichen Wirkmechanismen und vergleichbaren Angriffspunkten zu identifizieren, wurde in den letzten Jahren immer wieder beschrieben (u.a. Bates et al., 1995; Monks et al., 1997; Weinstein et al., 1997).

Zur Veranschaulichung wird eine solche Compare-Analyse auf dem GI-Level für den Topoisomerase-II-Inhibitor Daunorubicin (**5**) durchgeführt. Beim Vergleich mit den 60-Zelllinien-Testprofilen der 175 Standardverbindungen erscheinen unter den ähnlichsten Verbindungen ausschließlich Substanzen, deren zytostatisches Potential ebenfalls hauptsächlich über eine Hemmung der Topoisomerase II zustandekommt (s. Tab. 24).

<u>Verbindung</u>	<u>PCC</u>	<u>Wirkmechanismus</u>
Doxorubicin (6)	0,953	Topoisomerase-II-Inhibitor
Desoxdoxorubicin	0,924	Topoisomerase-II-Inhibitor
Rubidazon	0,923	Topoisomerase-II-Inhibitor
Teniposid	0,876	Topoisomerase-II-Inhibitor
Menogaril	0,835	Topoisomerase-II-Inhibitor
Mitoxantron (9)	0,834	Topoisomerase-II-Inhibitor
Oxanthrazol	0,827	Topoisomerase-II-Inhibitor
Amsacrin (4)	0,809	Topoisomerase-II-Inhibitor

Tab. 24: Compare-Analyse für Daunorubicin (5) mit den 175 Standardverbindungen des NCI. Aufgeführt sind die 8 Verbindungen mit den größten PCCs, d.h. den größten Ähnlichkeiten innerhalb des 60-Zellinientests zum Daunorubicin (5). Zusätzlich ist der Hauptwirkmechanismus der einzelnen Substanzen angegeben.

Die großen Korrelationskoeffizienten lassen auf ein ähnliches Verhalten der Substanzen gegenüber den einzelnen Zelllinien schließen. Zur Veranschaulichung sind in Abb. 27 die Testergebnisse des Daunorubicins (5) und des Mitoxantrons (9) auf dem GI-Level exemplarisch nach dem „Mean-Graph“-Verfahren gegenübergestellt. Der Übersichtlichkeit wegen werden nur das Leukämie- sowie das Kolon-Subpanel aufgeführt. Man erkennt aber auch schon bei Betrachtung lediglich dieser zwei Subpanel deutlich die Gemeinsamkeiten hinsichtlich des wachstumshemmenden Effekts dieser beiden Verbindungen auf einzelne Zelllinien. Dieser ähnliche „Fingerabdruck“ im Testergebnis führt zu dem verhältnismäßig großen Korrelationskoeffizienten von 0,834.

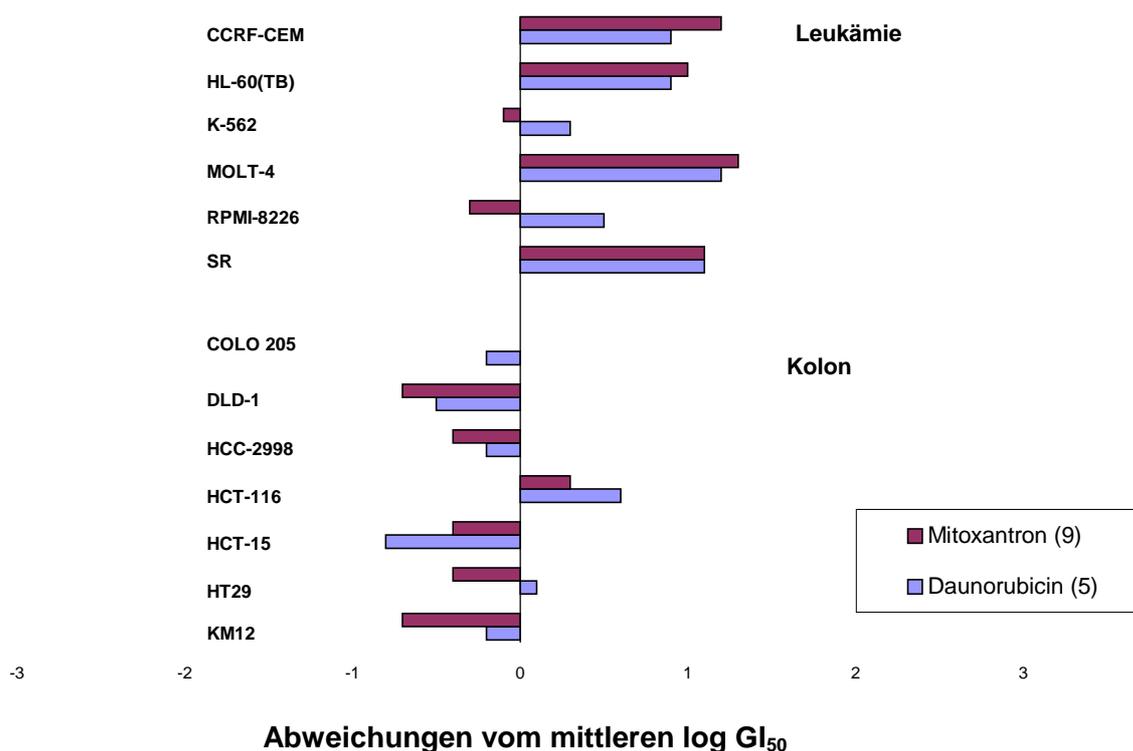
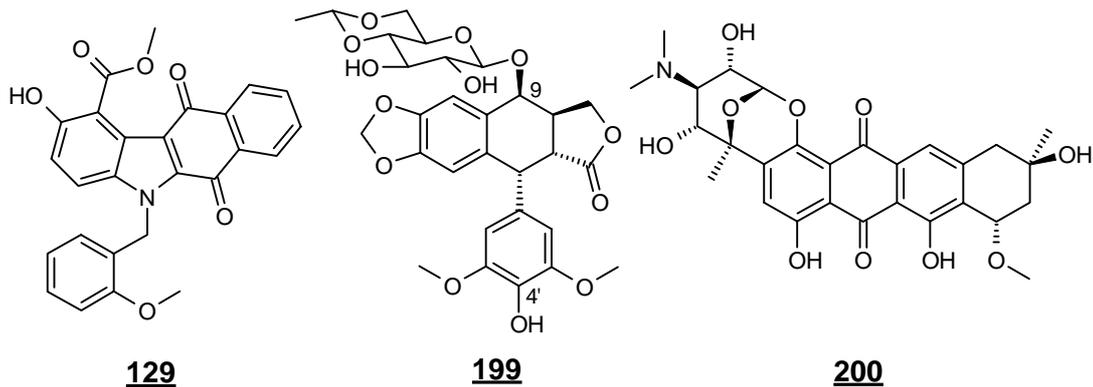


Abb. 27: Gegenüberstellung der Testergebnisse auf dem GI-Level für die beiden Topoisomerase-II-Inhibitoren Daunorubicin (5) und Mitoxantron (9). Aufgeführt sind das Leukämie- sowie das Kolon-Subpanel. Die Darstellung erfolgt nach dem „Mean-Graph“-Verfahren.

Eine Compare-Analyse auf dem GI-Level wird für einige der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen durchgeführt. Aufgrund der strukturellen Gegebenheiten ist eine Interkalation der Benzo[b]carbazole in die DNS zu vermuten (s. 1.3). Da für die meisten der als DNS-Interkalatoren identifizierten Zytostatika nach heutigem Wissensstand eine Hemmung der Topoisomerase II nach erfolgter Interkalation als der Hauptwirkungsmechanismus angesehen wird (s. 1.4), könnten die teilweise beträchtlichen Aktivitäten der synthetisierten Verbindungen möglicherweise ebenfalls auf eine Hemmung dieses Enzyms zurückgeführt werden.

Für das auf dem Leukämie-Subpanel relativ selektiv wirksame chinoide Benzo[b]carbazol **129** (s. 7.2 und 11.2, Tab. 15) erhält man als Resultat der Compare-Analyse mit den 175 Standard-Verbindungen große PCCs für zwei Topoisomerase-II-Inhibitoren: Etoposid (**199**) (PCC = 0,752) und Menogaril (**200**) (PCC = 0,640).



Etoposid (Vepesid®) (**199**) ist ein partialsynthetisches 4'-Demethyl-9-epi-9-glukosid-Derivat des nativen Mitosehemmstoffs Podophyllotoxin. Dieses vor allem bei testikulären Tumoren und Leukämien eingesetzte Zytostatikum weist allerdings die Besonderheit auf, dass es im Gegensatz zu den meisten anderen Topoisomerase-II-Hemmern (z.B. Amsacrin (**4**), Daunorubicin (**5**), Mitoxantron (**9**)) nicht in die DNS interkaliert (Chen et al., 1984). Für das ebenfalls semisynthetische und im Vergleich zu Doxorubicin (**6**) weniger kardiotoxische Anthracyclin Menogaril (**200**) wird eine Interkalation in die DNS angenommen, obwohl die Wechselwirkung mit der DNS wesentlich schwächer als z.B. beim Daunorubicin (**5**) oder Doxorubicin (**6**) ausgeprägt sein soll (Krueger et al., 1981). Verschiedene Phase-II-Studien, u.a. beim hormonrefraktären Prostatakarzinom, wurden bislang mit Menogaril durchgeführt (u.a. Meyer et al., 2001).

Auffällig bei den drei Verbindungen **129**, **199** und **200** ist deren selektive Wirkung auf das Subpanel Leukämie (s. Tab. 25 und Abb. 28). Lediglich bezüglich der Zelllinie K-562 sind die Vergleichssubstanzen Etoposid (**199**) und Menogaril (**200**) in diesem Subpanel weniger stark wachstumshemmend wirksam als durchschnittlich über alle 60 Zelllinien. Ansonsten sind - wie auch für das Benzo[b]carbazol **129** erkennbar - alle Leukämie-Zelllinien sensitiver gegenüber diesen beiden Verbindungen als der Durchschnitt der restlichen Zelllinien. Zudem lässt sich innerhalb dieses Subpanels eine gewisse Selektivität auf die Zelllinien MOLT-4 und SR ausmachen. Beide Zelllinien werden durch die Testverbindungen jeweils am stärksten gehemmt.

<u>Verbindung</u>	<u>Mittlere log GI₅₀</u> <u>(alle Zelllinien)</u>	<u>Mittlere log GI₅₀</u> <u>(Leukämie)</u>	<u>Δ log GI₅₀</u>	<u>PCC</u>
129	-5,09	-6,24	1,15	-
Etoposid (199)	-4,99	-5,66	0,67	0,752
Menogaril (200)	-6,14	-6,83	0,69	0,640

Tab. 25: Darstellung der Leukämie-Selektivität des Benzo[b]carbazols **129**, des Etoposids (**199**) und des Menogarils (**200**) im 60-Zellinientest sowie Angabe des ermittelten Pearson Korrelationskoeffizienten (PCC)

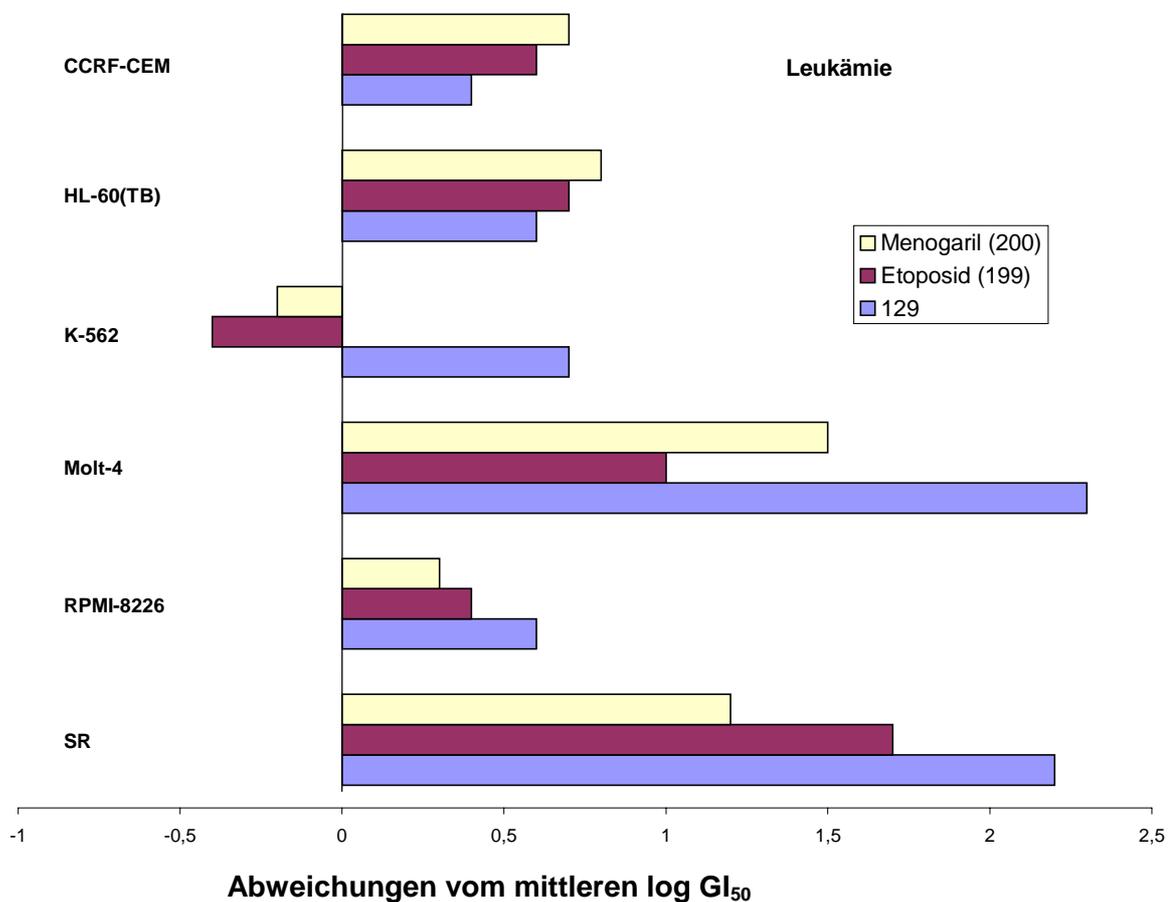


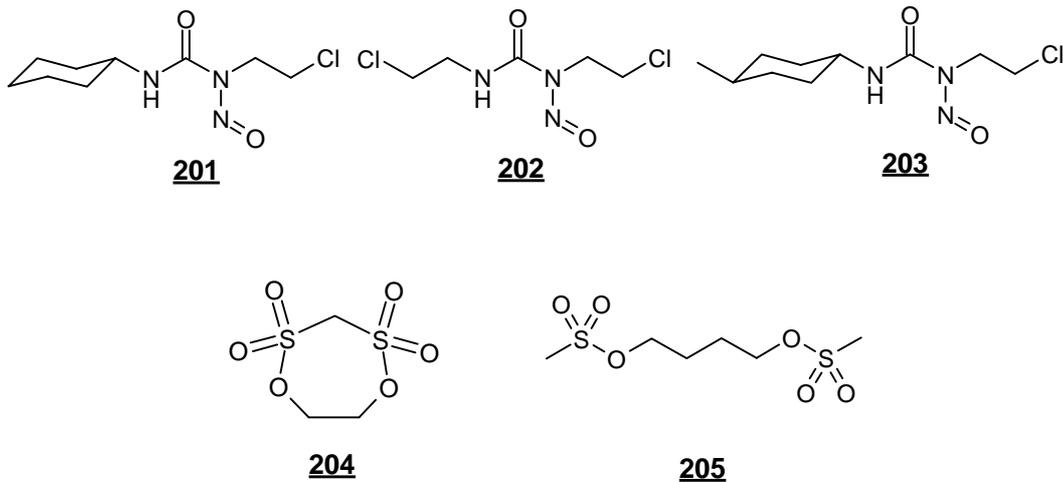
Abb. 28: Vergleich der Testergebnisse auf dem GI-Level für die Leukämie-Zelllinien der beiden Topoisomerase-II-Inhibitoren Etoposid (**199**) und Menogaril (**200**) mit dem Benzo[b]carbazol **129**. Die Darstellung erfolgt nach dem „Mean-Graph“-Verfahren.

Allerdings darf aus diesen Ergebnissen nicht der direkte Schluss gezogen werden, dass die zytostatische Aktivität des Benzo[b]carbazols **129** genauso wie bei den eingehend untersuchten Verbindungen Etoposid (**199**) und Menogaril (**200**) über eine Hemmung der Topoisomerase II zustandekommt. Eine Compare-Analyse kann lediglich Anhaltspunkte für einen möglichen Wirkmechanismus liefern. Zudem ist es so, dass andere Topoisomerase-II-Hemmer wie z.B. das Daunorubicin (**5**) oder das Amsacrin (**4**) beim Vergleich mit der Substanz **129** nur unbedeutende Korrelationen ergeben, d.h. deren Testprofile zeigen keine signifikanten Ähnlichkeiten mit dem des Benzo[b]carbazols **129**.

Innerhalb der Klasse der Chinone werden weiterhin Compare-Analysen für das an Position 1 des Ringsystems eine Acetylgruppe tragende Benzo[b]carbazol **141** (s. 7.10), die an Position 1 unsubstituierten Benzo[b]carbazole **73** und **79** (s. 3.1) sowie für die aus Verbindung **79** dargestellte Mannich-Base **90** (s. 5.1 und 11.2, Tab. 22) durchgeführt. Für diese Substanzen ergeben sich beim Vergleich mit den Verbindungen weder aus der Standard- und synthetischen Datenbank noch aus der „Molecular Targets“-Datenbank zufriedenstellende Ähnlichkeiten. Die größten ermittelten PCCs liegen allesamt im Bereich von 0,4 oder darunter. Auch das nichtchinoide Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylat **105** (s. 7.2), das gegen die Melanom-Zelllinien relativ selektiv wirksame Carboxamid **164** (s. 8.7 und 11.2, Abb. 24 sowie Tab. 23) und das unter den dargestellten Verbindungen am stärksten wirksame Chinonmethid **178** (s. 9.1 und 11.2, Abb. 26 sowie Tab. 23) liefern keine signifikanten PCCs mit den in den Datenbanken hinterlegten Strukturen. Dies könnte bedeuten, dass diesen Verbindungen möglicherweise neue Wirkmechanismen zugrundeliegen (persönliche Mitteilung Susan Holbeck (NCI)).

Interessante und zugleich überraschende Ergebnisse finden sich bei den Carboxamiden **162** und **163** (s. 8.7 und 11.2, Tab. 23). Die größten PCCs beim Vergleich der GI-Testprofile dieser beiden Verbindungen mit denen der Verbindungen aus der „Standard Agents“-Datenbank liefern erstaunlicherweise Alkylantien, die strukturell keinerlei Ähnlichkeiten zu den Carboxamiden **162** und **163** zeigen. Für die am Ringstickstoff einen 3,5-Dimethoxybenzyl-Substituenten tragende Verbindung **163** erhält man einen großen PCC von 0,643 beim Vergleich mit Lomustin (**201**). Die nächstgrößten PCCs liegen unter 0,6, aber auch hier finden sich vorwiegend Alkylantien wie z.B. das Carmustin (**202**) mit einem PCC von 0,478 oder das Cyclodison (**204**) mit einem PCC von 0,530. Obwohl man für die am Ringstickstoff 2-methoxybenzyl-substituierte Verbindung **162** keine PCCs größer als 0,6 erhält, erscheinen auch hier unter den „ähnlichsten“ Substanzen überwiegend alkylierend wirksame Zytostatika. PCCs zwischen 0,5 und 0,6 werden z.B. für Carmustin (**202**)

(PCC = 0,575), Semustin (**203**) (PCC = 0,537) und Lomustin (**201**) (PCC = 0,516) registriert.



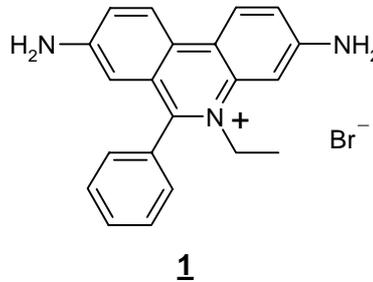
Lomustin (**201**), Carmustin (**202**) und Semustin (**203**) stellen Chlorethylnitrosoharnstoff-Derivate (CNUs) dar, die durch Alkylierung der Basen zu Quervernetzungen innerhalb der DNS führen. Die Halbwertszeiten innerhalb dieser Substanzgruppe sind extrem kurz. Das eigentlich alkylierende Elektrophil soll ein nach Abspaltung eines Isocyanatrests gebildetes Chlorethyl Diazohydroxid sein. (u.a. Tong et al., 1982; Wilman & Connors, 1983; Wilman, 1990). Wegen ihrer hohen Lipophilie und der damit verbundenen Überwindung der Blut-Hirn-Schranke werden Lomustin (Cecenu[®]) (**201**), Carmustin (Carmubris[®]) (**202**) und Semustin (Methyl-CCNU[®]) (**203**) vorwiegend zur Behandlung von Hirntumoren eingesetzt. Das zyklische Bissulfonat des Ethylenglykols Cyclophosphamid (**204**) ist strukturell mit dem offenkettigen und bifunktionellen Alkylans Busulfan (Myleran[®]) (**205**) vergleichbar, das bevorzugt bei chronisch myeloischen Leukämien eingesetzt wird.

Wegen der relativ kleinen Korrelationskoeffizienten, die diese Alkylantien beim Vergleich mit den Verbindungen **162** und **163** ergeben und der Strukturen dieser Carboxamide, die kein alkylierendes Potential andeuten, liefern auch diese Analysen letztendlich nur Anhaltspunkte für einen Wirkmechanismus.

Insgesamt betrachtet erhält man durch die Compare-Analysen nur sehr vage Informationen über die Wirkmechanismen der dargestellten Benzo[b]carbazole. Nur in einem Fall (Verbindung **129**) lassen sich im Testprofil Ähnlichkeiten zu gängigen Topoisomerase-II-Inhibitoren erkennen. Für die meisten der analysierten Verbindungen deuten die Ergebnisse der Compare-Analysen entweder auf einen völlig neuen Wirkmechanismus oder aber auf eine multifaktorielle Wirkung der Verbindungsklasse der Benzo[b]carbazole hin.

12 UV/VIS-spektroskopische Untersuchungen zur DNS-Interkalation

Die Wechselwirkungen einiger der dargestellten und getesteten Verbindungen mit Kalbsthymus-DNS werden UV/VIS-spektroskopisch untersucht. Dabei wird der klassische DNS-Interkalator Ethidiumbromid (**1**) als Vergleichssubstanz herangezogen.



12.1 Ethidiumbromid-Vergleich

12.1.1 Herstellung der Ausgangslösungen und Versuchsdurchführung

Die Durchführung aller Messungen erfolgt in TRIS-Puffer (50 mmol/l NaCl, 5 mmol/l Tromethamol) bei einem pH-Wert von 7,2 und einer Temperatur von 25 °C. Kalbsthymus-DNS (Hochpolymerisiertes Na-Salz, Typ I) wird von der Firma Sigma-Aldrich Chemie bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

120 mg der Kalbsthymus-DNS werden in einer Schüttelapparatur in 250,0 ml Puffer gelöst. Die Aufbewahrung dieser Lösung erfolgt bei +4 °C im Kühlschrank.

Von Ethidiumbromid (**1**) (Firma Sigma-Aldrich Chemie) wird eine 10^{-3} molare Stocklösung hergestellt. Hierzu werden 39,4 mg der Substanz eingewogen und in 5,0 ml DMSO gelöst. Anschließend erfolgt die Verdünnung mit TRIS-Puffer auf 100,0 ml.

Die UV/VIS-Spektren werden im Bereich von 200-600 nm an einem Perkin Elmer Lambda 16-Spektrometer aufgenommen.

500 μ l der 10^{-3} molaren Stocklösung des Ethidiumbromids (**1**) werden in eine Quarzküvette pipettiert. Anschließend wird die Küvette bis zu einem Volumen von 3000 μ l mit TRIS-Puffer und dem entsprechenden Volumen DNS-Lösung aufgefüllt, so dass die letztendlich vorliegende Konzentration des Interkalators $1,7 \times 10^{-4}$ mol/l beträgt.

Die DNS-Lösung wird bei den Messungen in steigenden Volumina von 250 bis 750 μ l in 250- μ l-Schritten zugesetzt. Das Gesamtvolumen in der Küvette bleibt aber immer unverändert bei 3000 μ l. Beispielsweise bedeutet dies, dass bei Zugabe von 250 μ l DNS-Lösung zu den 500 μ l Ethidiumbromid-Lösung die Küvette mit 2250 μ l TRIS-Puffer aufgefüllt wird. Die Vergleichsküvette enthält dann dementsprechend 250 μ l DNS-Lösung und 2750 μ l TRIS-Puffer.

Als Inkubationszeit erweisen sich 5 min als ausreichend, da nach dieser Zeit keine spektralen Veränderungen mehr beobachtet werden.

12.1.3 Ergebnisse

Kalbsthymus-DNS bewirkt für das längstwellige Absorptionsmaximum des Ethidiumbromids (**1**) bei den Messungen eine bathochrome Verschiebung von 480 nm (ohne DNS-Zugabe) nach 505 nm (750 μ l Zugabe der DNS-Lösung) (s. Abb. 29). Hiermit verbunden ist ein hypochromer Effekt. Ohne DNS-Zusatz beträgt die Absorption der $1,7 \times 10^{-4}$ -molaren Ethidiumbromid-Lösung 0,93, während nach Zugabe von 750 μ l DNS-Lösung lediglich noch ein Wert von 0,64 für dieses Maximum erreicht wird. Alle Absorptionskurven verlaufen durch einen isosbestischen Punkt bei 513 nm, was zeigt, dass sie das Resultat eines Gleichgewichts sind, nämlich einmal des ungebundenen freien und dann des gebundenen interkalierten Ethidiumbromids (**1**).

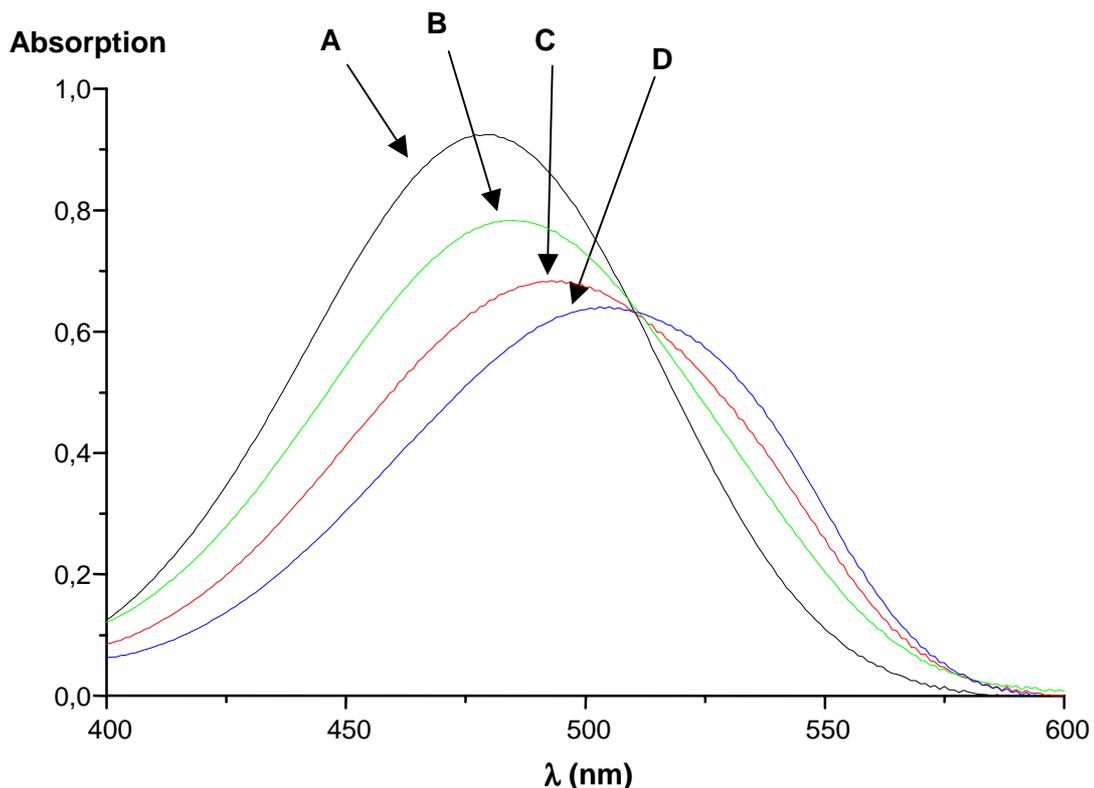
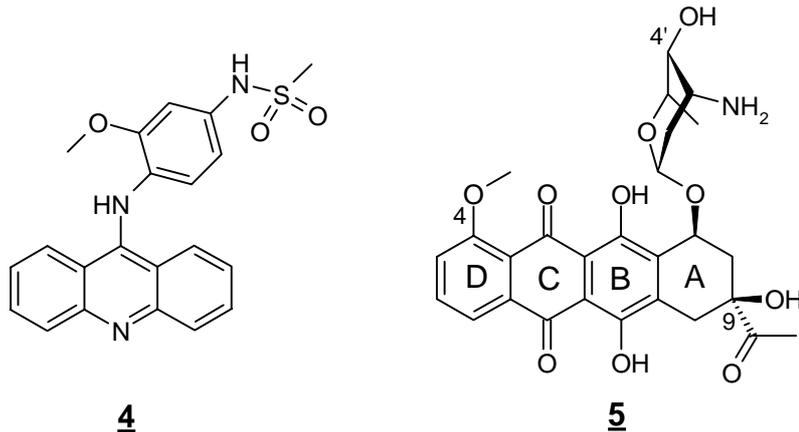


Abb. 29: Effekt steigender Volumina DNS-Lösung auf das längstwellige Absorptionsmaximum des Ethidiumbromids (**1**):

- A: $1,7 \times 10^{-4}$ mol/l (**1**)
- B: $1,7 \times 10^{-4}$ mol/l (**1**) + 250 μ l Kalbsthymus-DNS-Lösung
- C: $1,7 \times 10^{-4}$ mol/l (**1**) + 500 μ l Kalbsthymus-DNS-Lösung
- D: $1,7 \times 10^{-4}$ mol/l (**1**) + 750 μ l Kalbsthymus-DNS-Lösung

Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Arbeitsgruppen überein (u.a. Waring, 1965; Pauluhn & Zimmermann, 1978), womit gezeigt ist, dass die hier verwendete Methode zur UV/VIS-spektroskopischen Verfolgung einer Interkalation in die DNS verwendet werden kann.

Andere DNS-Interkalatoren wie z.B. das Amsacrin (**4**) oder das Daunorubicin (**5**) zeigen ähnliche Effekte bezüglich ihres Absorptionsspektrums bei der Wechselwirkung mit Kalbsthymus-DNS.



Gormley und Mitarbeiter (Gormley et al., 1978) konnten für Amsacrin (**4**) eine bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums bei 437 nm um 9 nm nach 446 nm bei DNS-Zugabe beobachten. Damit verbunden war eine Abnahme der Absorption um 60 %. Charakteristisch war außerdem das Auftreten eines isosbestischen Punkts bei 348 nm. Chaires und Mitarbeiter (Chaires et al., 1982) registrierten für Daunorubicin (**5**) ebenfalls eine Rotverschiebung von 480 nm nach 505 nm, eine Abnahme der Absorption sowie einen isosbestischen Punkt bei 540 nm.

Diese typischen DNS-Interkalatoren führen somit nach DNS-Zugabe zu ähnlichen spektralen Veränderungen. Neben einer Rotverschiebung und einem hypochromen Effekt auf das Absorptionsmaximum ist das Auftreten eines isosbestischen Punkts, der das Vorliegen eines Gleichgewichts zwischen gebundener und ungebundener Form des Interkalators andeutet, charakteristisch.

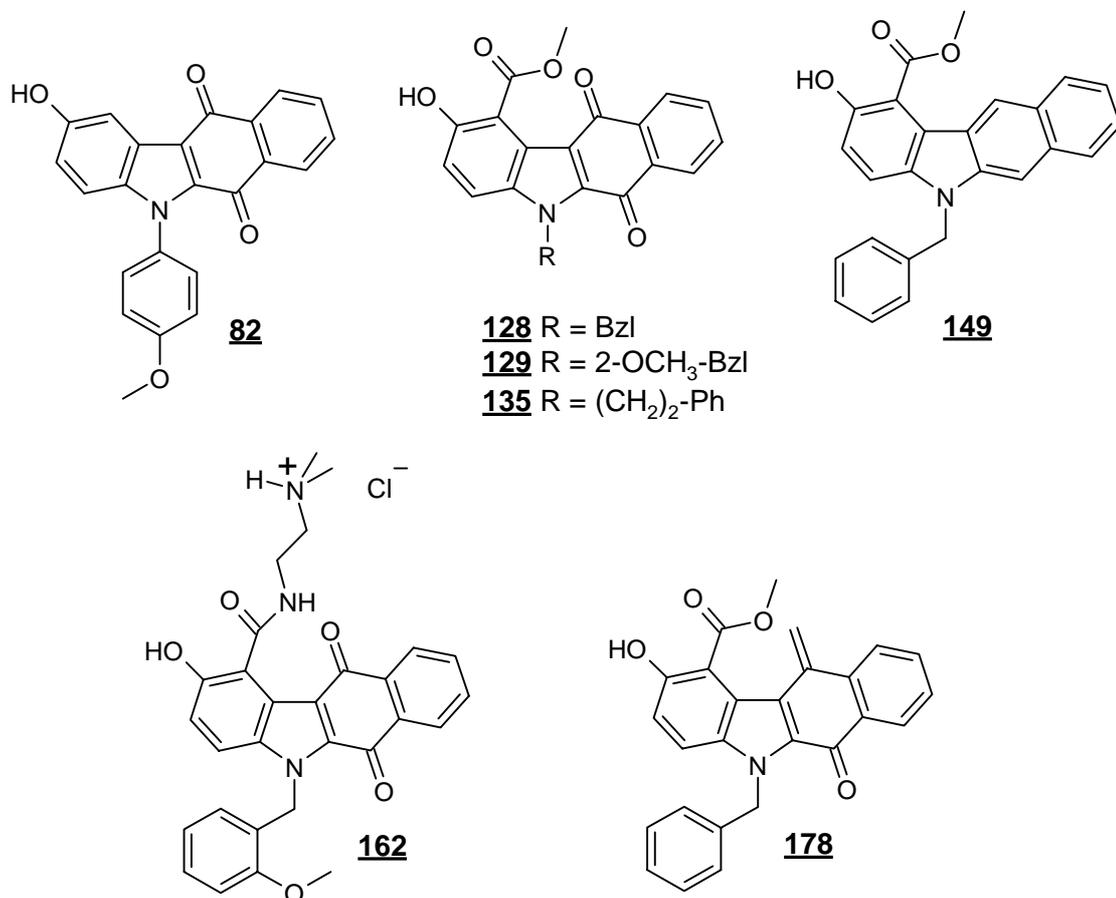
12.2 Benzo[b]carbazole

12.2.1 Herstellung der Ausgangslösungen und Versuchsdurchführung

Die Versuchsdurchführung erfolgt analog zum Ethidiumbromid-Vergleich (s. 12.1.1). Alle Benzo[b]carbazol-Derivate werden in einer Konzentration von 5×10^{-4} mol/l vermessen, wobei zuerst 5×10^{-3} -molare Stocklösungen einer jeden Substanz hergestellt werden. Die eigentliche Verdünnung auf 5×10^{-4} mol/l erfolgt wiederum wie

beim Ethidiumbromid (**1**) erst in der Küvette, indem 300 μl der 5×10^{-3} -molaren Stocklösung der betreffenden Substanz mit den entsprechenden Volumina an Puffer bzw. DNS-Lösung auf 3000 μl aufgefüllt werden. Als größtes Problem erweist sich die mangelhafte Löslichkeit der Substanzen in TRIS-Puffer bei $\text{pH} = 7,2$. Dementsprechend groß ist der Anteil an DMSO, der nötig ist, um eine vollständige Auflösung der Benzo[b]carbazole zu gewährleisten. Für die Herstellung der 10^{-3} -molaren Stocklösungen in einem 100-ml-Messkolben werden 50 ml DMSO benötigt, um ein Ausfallen der Substanzen direkt im Messkolben oder aber in der Küvette zu unterbinden. Somit beträgt das bei der Vermessung in der Küvette vorhandene Volumen an DMSO 150 μl (5 % (V/V)). Eine entsprechende Messung für Ethidiumbromid (**1**) mit diesem Prozentgehalt an DMSO führt zu denselben Ergebnissen wie sie in Abb. 29 dargestellt sind. Die Interkalation des Ethidiumbromids (**1**) in die DNS erfährt demnach keine Einschränkungen, so dass davon ausgegangen wird, dass auch bei den Benzo[b]carbazolen das DMSO keine Auswirkungen auf eine mögliche Interkalation zeigt.

Absorptionsspektroskopische Messreihen mit Kalbsthymus-DNS werden für die nachstehend aufgeführten Benzo[b]carbazole vorgenommen.



12.2.2 Ergebnisse

Bei den Benzo[b]carbazolen **82**, **128**, **129**, **135**, **149** und **162** werden keine für DNS-Interkalatoren typischen UV/VIS-spektroskopischen Veränderungen (s. 12.1.2) bei der Vermessung mit Kalbsthymus-DNS beobachtet. Sowohl die Lagen als auch die Intensitäten der jeweiligen Absorptionsmaxima bleiben unverändert. Als Beispiel sind in Abb. 30 Ausschnitte der erhaltenen Spektren für das Carboxamid-Derivat **162** dargestellt. Das längstwellige Absorptionsmaximum bei 432 nm erfährt nach Zusatz von 250, 500 und 750 μl DNS-Lösung keine Veränderungen. Eine Interaktion mit der DNS kann UV/VIS-spektroskopisch für die Benzo[b]carbazole nicht beobachtet werden.

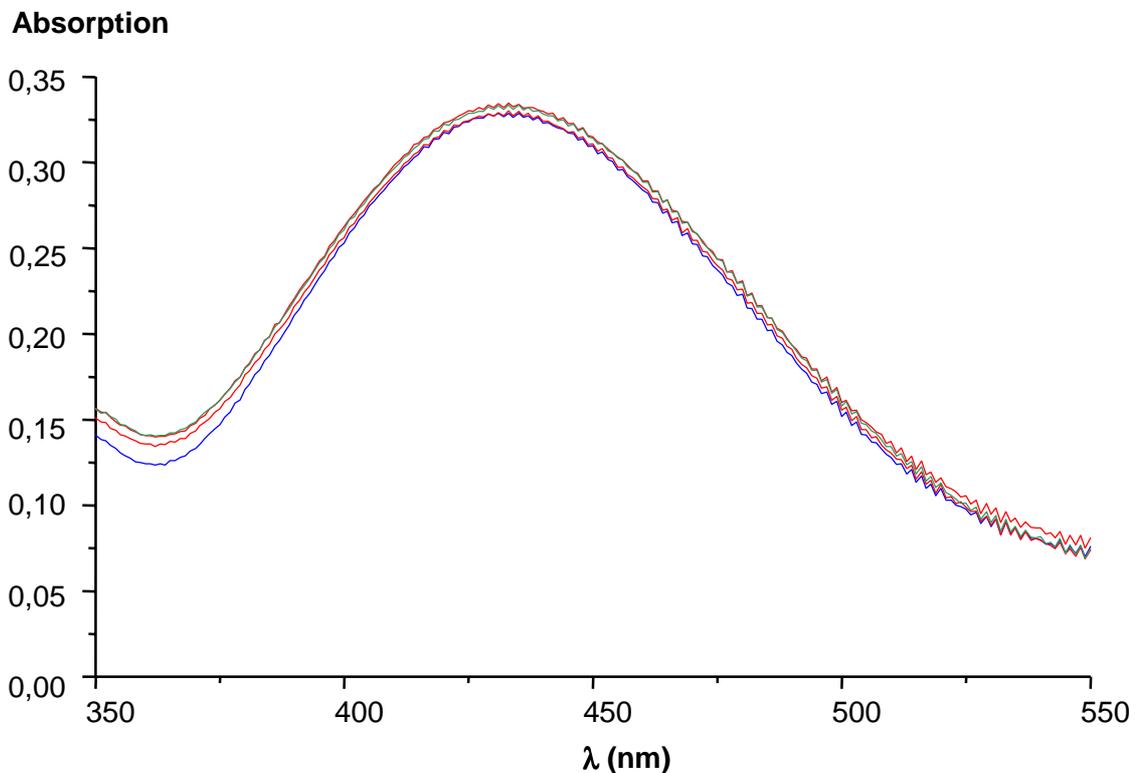


Abb. 30: Effekt steigender Volumina DNS-Lösung auf das längstwellige Absorptionsmaximum des Carboxamids **162** (Konzentration von **162**: 5×10^{-4} mol/l): Lage und Intensität des Maximums ($\lambda = 432$ nm; $A \sim 0,33$) bleiben nahezu unverändert bei Zusatz von 250, 500 und 750 μl Kalbsthymus-DNS-Lösung im Vergleich zum Spektrum ohne DNS-Zusatz.

Erstaunliche Ergebnisse liefert eine zeitabhängige Messreihe des Chinonmethids **178**. Innerhalb der Reihe der Benzo[b]carbazole ist dies die einzige Verbindung, bei der spektrale Veränderungen nach Zusatz von DNS im Vergleich zur Messung ohne DNS beobachtet werden können (s. Abb. 31).

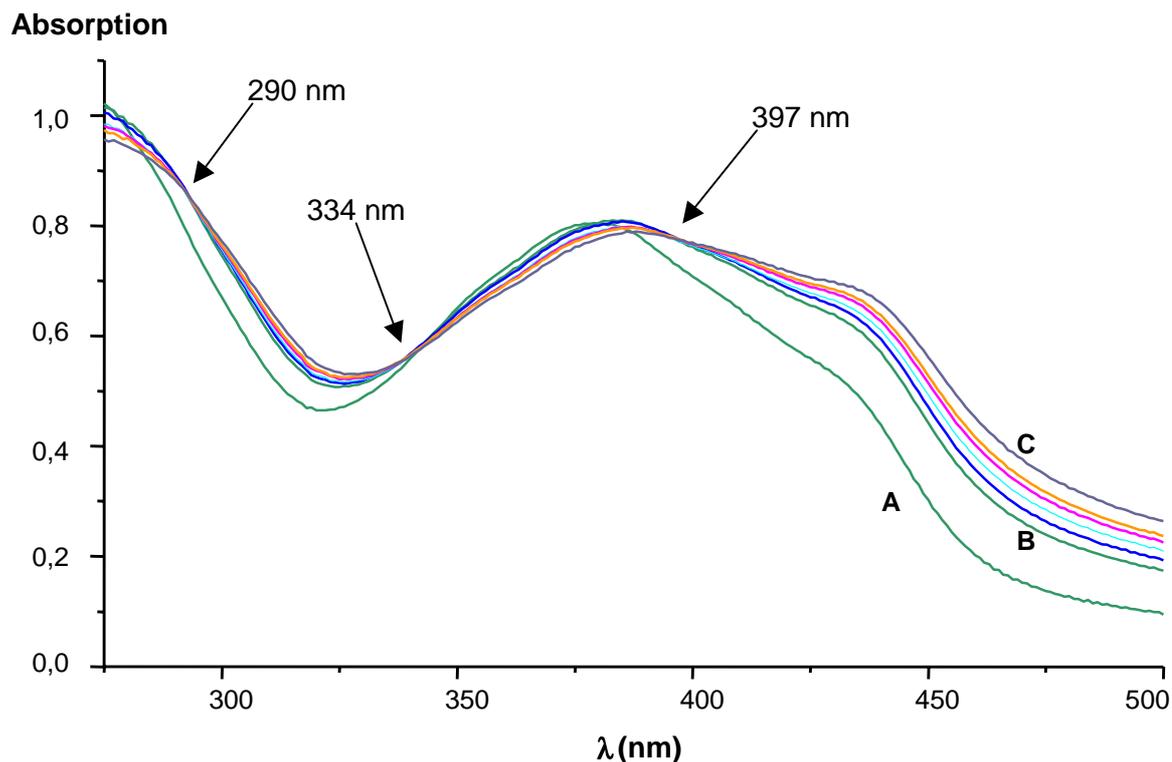


Abb. 31:

Ausschnitt aus den UV/VIS-Spektren des Chinonmethids **178**:A: 5×10^{-4} mol/l (**1**)B: 5×10^{-4} mol/l (**1**) + 500 μ l Kalbsthymus-DNS-Lösung; Inkubation: 5 minC: 5×10^{-4} mol/l (**1**) + 500 μ l Kalbsthymus-DNS-Lösung; Inkubation: 30 min

Der Zusatz von 500 μ l Kalbsthymus-DNS-Lösung führt nach der üblichen Inkubationszeit von 5 min zu einer bathochromen Verschiebung des Maximums von 379 nm nach 385 nm. Zusätzlich nimmt die Intensität des Maximums leicht zu (A = 0,79 ohne DNS gegenüber A = 0,81 mit DNS). Die Schulter bei ca. 440 nm tritt stärker in Erscheinung. Während bei den anderen Benzo[b]carbazolen und auch beim Ethidiumbromid (**1**) nach einer Inkubation von 5 min keine Veränderungen der Spektren mehr registriert werden, kann beim Chinonmethid **178** das Vorliegen eines Gleichgewichts beobachtet werden, da man nach Zusatz von DNS in zeitabhängigen Messreihen (Inkubation 5 min - 30 min) drei isosbestische Punkte bei 290, 334 und 397 nm erhält. Dabei erfolgt eine Rotverschiebung des Maximums nach 388 nm (Inkubation: 30 min), wobei die Absorption wieder bis auf einen Wert von 0,79 sinkt. Nach 30 min erfolgen keine weiteren spektralen Veränderungen.

Wenn diese Erscheinungen auch nicht ins Bild der bei klassischen Interkalatoren auftretenden absorptionsspektroskopischen Veränderungen passen, so scheint dennoch eine Interaktion des Chinonmethids **178** mit der DNS zu erfolgen. Erwähnenswert ist außerdem, dass das chinoide Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylat **128**, bei dem im Vergleich zu Verbindung **178** in Position 11 nur eine Methylengruppe

durch eine Carbonyl-Gruppe ersetzt ist, diese spektralen Eigenschaften bei Zusatz von DNS nicht zeigt und lediglich wie schon das Carboxamid **162** (s. Abb. 30) ohne und mit DNS-Zusatz völlig identische Spektren liefert.

Die Wechselwirkung des Chinonmethids **178** mit DNS könnte somit auch eine mögliche Erklärung für das große wachstumshemmende Potential dieser Verbindung im in vitro-Test des NCI liefern (s. 11.2; Abb. 26). Dementsprechend würde nach dieser Theorie die fehlende Interaktion des Chinons **128** mit DNS dessen im Vergleich zum Chinonmethid **178** deutlich geringere zytostatische Aktivität im Testsystem erklären.

13 Zusammenfassung

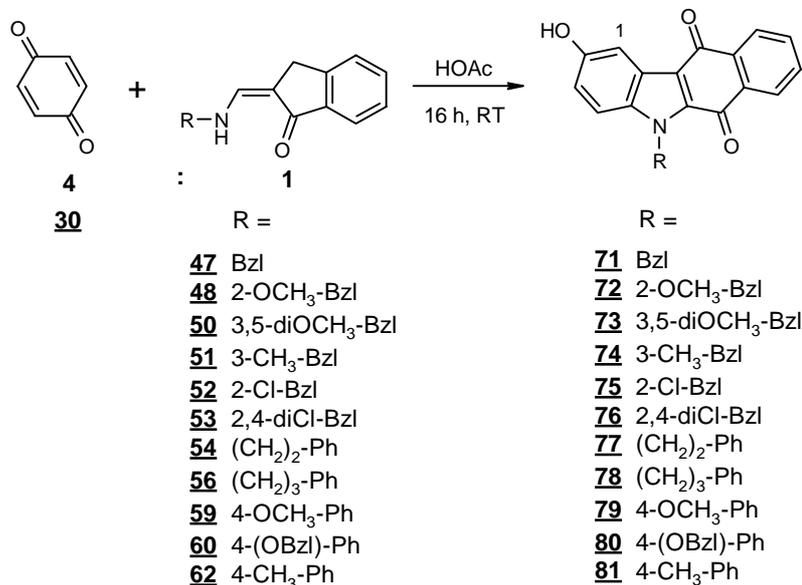
Zytostatika, die ihre biologische Aktivität über eine Interaktion mit der DNS entfalten, stellen eine sowohl vom Wirkungsmechanismus als auch von den chemischen Strukturen betrachtet heterogene Substanzklasse dar. Innerhalb dieser Gruppe von Antitumormitteln nehmen die DNS-Interkalatoren eine bedeutende Stellung ein. Diese reversibel mit der DNS-Doppelhelix wechselwirkenden Verbindungen zeichnen sich in erster Linie durch ein planares und aromatisches Ringsystem aus, das sich zwischen zwei gestapelte Basenpaare der Doppelhelix einlagert. Weitere auffällige strukturelle Gemeinsamkeiten vieler in der Krebstherapie eingesetzter Interkalatoren bestehen u.a. in der Substitution des aromatischen Ringsystems mit konformativ flexiblen basischen Seitenketten sowie dem Vorliegen einer chinoiden Partialstruktur. Prominente Vertreter mit genau diesen strukturellen Eigenschaften sind z.B. die Anthracyclin-Antibiotika Daunorubicin (**5**) und Doxorubicin (**6**) sowie das Anthrachinon-Derivat Mitoxantron (**9**).

In diesem Zusammenhang bietet das Ringsystem des Benzo[b]carbazols interessante Ansatzmöglichkeiten zur Darstellung neuer potenter Zytostatika mit möglicherweise DNS-interkalierenden Fähigkeiten, da dieser linear kondensierte aromatische Tetrazyklus aufgrund seiner planaren Geometrie und Größe die sterischen Voraussetzungen für eine DNS-Interkalation erfüllt und zudem vielfältige Strukturvariationen, insbesondere die Einführung basischer Substituenten sowie einer Chinonstruktur, zulässt. Zur Darstellung des Benzo[b]carbazol-Heterozyklus eignet sich eine Modifizierung der Nenitzescu-Reaktion, bei der am Enaminon-Stickstoff variabel substituierte Aminomethylenindanone mit p-Benzochinonen in Eisessig umgesetzt werden.

- 1) p-Benzochinon (**30**) als Chinonkomponente in der modifizierten Nenitzescu-Reaktion

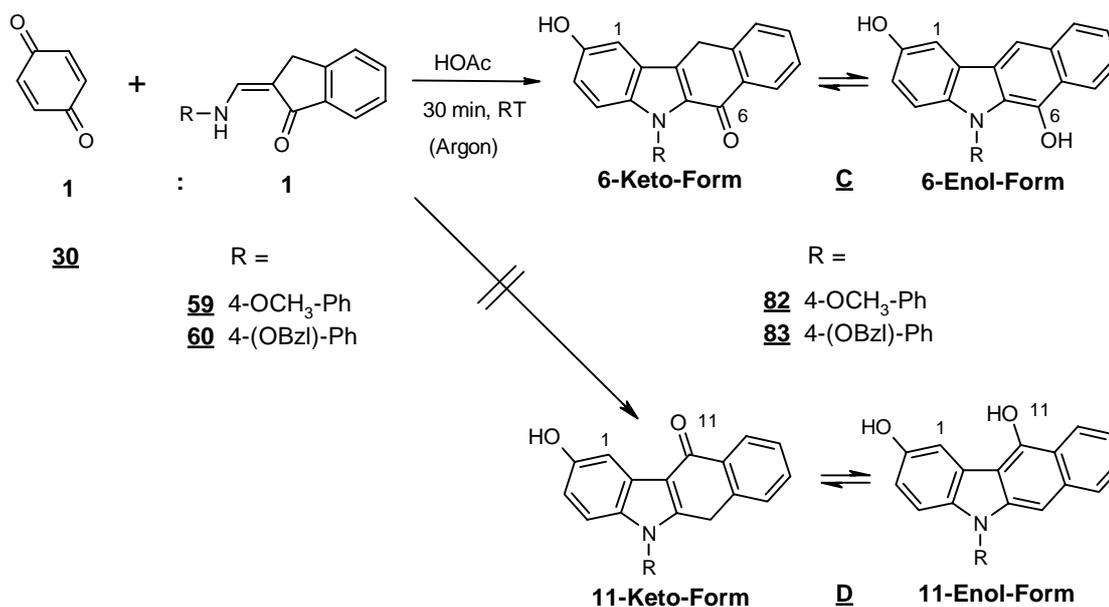
Die Umsetzung des unsubstituierten p-Benzochinons (**30**) mit den Aminomethylenindanonen **47**, **48**, **50-54** und **56** führt zu den 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinonen **71-78** (s. Schema 76). Da die Chinonkomponente in einem vierfach molaren Überschuss eingesetzt wird, gelingt die Oxidation der primär entstehenden Benzo[b]carbazole zu den chinoiden Verbindungen direkt im Reaktionsansatz. Allerdings hängt das Gelingen dieser Reaktion stark vom eingesetzten Aminomethylenindanon und damit von der Substitution am Enaminon-Stickstoff ab, da in den Fällen der N-Phenyl-Derivate **58-69** lediglich die 4-methoxyphenyl-, 4-benzyloxyphenyl- und 4-tolyl-substituierten

Enaminone **59**, **60** und **62** ebenfalls die den chinoiden Benzo[b]carbazolen **71-78** entsprechenden Heterozyklen **79-81** liefern. Bei Verwendung der anderen N-Phenyl-Enaminone können wegen der verringerten Nukleophilie keine Reaktionsprodukte isoliert werden (s. auch 3.1).



Schema 76: Synthese der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone

Weiterhin werden die primären, nicht oxidierten Benzo[b]carbazol-2,6-diole **82** und **83** dargestellt, indem p-Benzochinon (**30**) im Molverhältnis 1:1 zu den Enaminonen **59** und **60** eingesetzt, das Chinon langsam anteilsweise zum entsprechenden Enaminon zugesetzt und unter Argon gearbeitet wird (s. Schema 77). Eine Oxidation zu den Chinonen **79** und **80** im Ansatz wird somit unterbunden (s. auch 3.3).

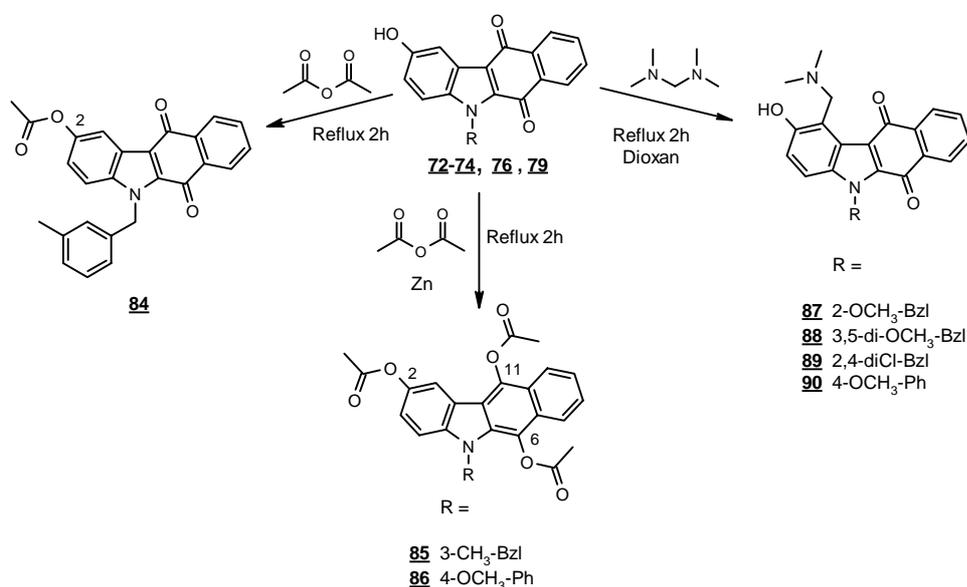


Schema 77: Synthese der Benzo[b]carbazol-2,6-diole **82** und **83**

Zeitabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Messungen in DMSO-D_6 zeigen, dass anfangs die 6-Keto-Form vorliegt, in diesem Lösungsmittel aber eine Tautomerisierung erfolgt, so dass nach 24 Stunden nur noch die 6-Enol-Form nachweisbar ist (s. 3.4.2). Die dem Reaktionsverlauf nach neben den 6-Keto- bzw. 6-Enol-Verbindungen **C** ebenso möglichen positionsisomeren Verbindungen **D** können durch einen Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen an Position 1 der 6-Keto-Form von Verbindung **82** und der chinoiden Verbindung **79** ausgeschlossen werden (s. 3.4.2).

2) Derivatisierungen der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone

Zum Strukturbeweis sowie zur Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Benzo[b]carbazole werden einige Verbindungen acetyliert bzw. reaktiv acetyliert (s. Schema 78). Die Umsetzung des chinoiden 2-Hydroxy-benzo[b]carbazols **74** mit Acetanhydrid liefert das 2-Acetoxy-Derivat **84** (s. auch 4.1). Die 2,6,11-Triacetoxy-Verbindungen erhält man durch entsprechende Umsetzungen der Chinone **74** und **79** in Acetanhydrid mit Zinkpulver (s. auch 4.2). Eine weitere Strukturvariation besteht in der Einführung einer basischen Seitenkette an das Benzo[b]carbazol-Ringsystem (s. auch 5). Dies gelingt durch Erhitzen der 2-Hydroxy-benzo[b]carbazolchinone **72**, **73**, **76** und **79** mit Bisdimethylaminomethan in Dioxan. Man erhält die phenolischen Mannich-Basen **87-90** (s. Schema 78).



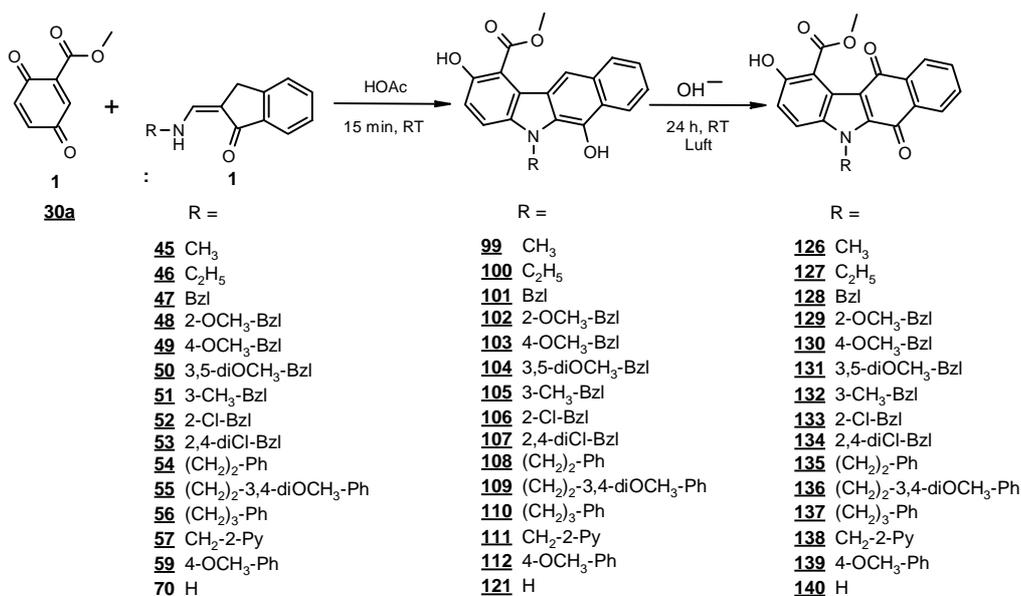
Schema 78: Synthese des 2-Acetoxy-Derivats **84**, der 2,6,11-Triacetoxy-Derivate **85** und **86** sowie der Mannich-Basen **87-90**

Versuche, die Mannich-Basen thermisch zu desaminieren und die daraus hervorgehenden hochreaktiven o-Chinonmethid-Zwischenprodukte mit Nucleophilen

abzufangen, führen zu keinen Umsetzungen. Diese Verbindungen zeigen auch bei mehrtägigem Erhitzen eine große Stabilität (s. 5.3).

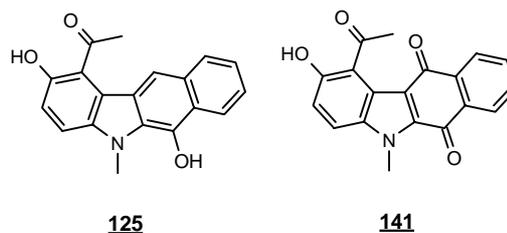
- 3) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**) und 2-Acetyl-1,4-benzochinon (**30b**) als Chinonkomponenten in der modifizierten Nenitzescu-Reaktion

Anders als bei Verwendung des unsubstituierten p-Benzochinons (**30**) lassen sich mit dem monosubstituierten Chinon **30a** die chinoiden Benzo[b]carbazole nicht direkt im Ansatz durch einen Überschuss an Chinonkomponente synthetisieren (s. auch 7.10). Vielmehr können analog zu den Benzo[b]carbazolen **82** und **83** aus den Enaminonen **45-57** und **59** die nicht zum Chinon oxidierten Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **99-120** dargestellt werden (s. Schema 79 sowie 7.2). Für diese Reaktion ist es allerdings nicht erforderlich, unter Argon zu arbeiten, da sich der Methylester an Position 1 der Verbindungen **99-120** offensichtlich aus sterischen Gründen hemmend auf eine Oxidation zum Chinon auswirkt. Auch das primäre Enaminon **70** reagiert entsprechend den sekundären Enaminonen zum zweiwertigen Phenol **121** (s. 7.6). Eine Reaktion über die exozyklische Carbonyl-Gruppe des Methylesters des Chinons **30a** wird in keinem Fall beobachtet (s. auch 7.1, Schema 36). Die Oxidation zu den chinoiden Methyl 2-hydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylaten **126-141** gelingt anschließend, indem acetonische Lösungen der Dihydroxyl-Verbindungen **99-112** und **121** unter Zusatz von Natronlauge an der Luft gerührt werden (s. Schema 79 sowie 7.10).

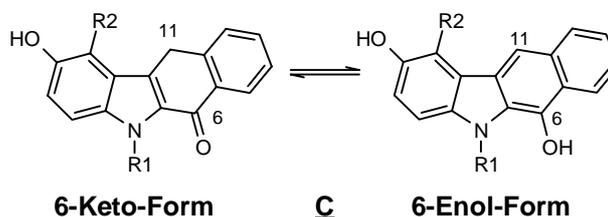


Schema 79: Synthese der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **99-112** und **121** sowie der Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **126-140**

Auch das 2-Acetyl-1,4-benzochinon (**30b**) zeigt einen entsprechenden Reaktionsverlauf. Mit dem sekundären Enaminon **45** lässt sich zuerst die an Ring C phenolische Verbindung **125** darstellen, die dann zum Chinon **141** oxidiert werden kann (s. auch 7.9, Schema 50).



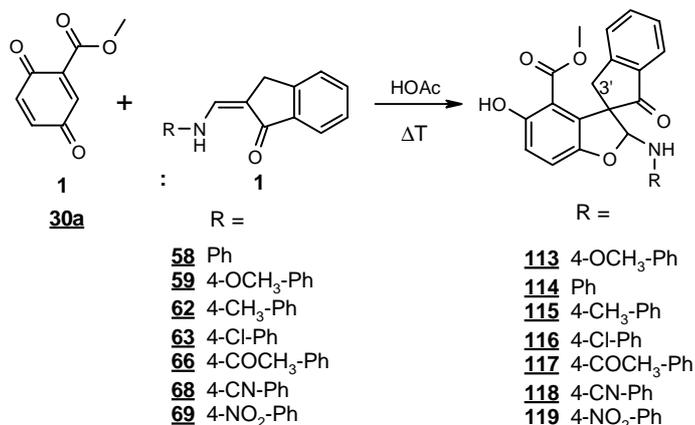
Für die Benzo[b]carbazole **99-112**, **121** und **125** wird wie bei den an Position 1 unsubstituierten Verbindungen **82** und **83** $^1\text{H-NMR}$ - und UV/VIS-spektroskopisch das Vorliegen eines lösungsmittelabhängigen Keto-Enol-Gleichgewichts beobachtet (s. 7.3.2 und 7.3.3). In fester Form liegt ausschließlich die 6-Keto-Form vor. In DMSO- D_6 und Pyridin- D_5 ist für den Großteil der Verbindungen nach 24 Stunden in Lösung lediglich noch die 6-Enol-Form nachweisbar,



wohingegen in CDCl_3 auch nach einem Tag in Lösung das Gleichgewicht vollständig auf der Seite der 6-Keto-Form liegt. Es kann mittels NOE-Differenzspektren für die N-phenethyl-substituierte Verbindung **108** außerdem gezeigt werden, dass auch bei Verwendung der Chinone **30a** und **30b** in der modifizierten Nenitzescu-Reaktion die 6-Keto- bzw. Enol-Formen **C** als primäre Benzo[b]carbazole gebildet werden und nicht die positionsisomeren 11-Keto- bzw. Enol-Formen **D** (s. 7.3.2.1, Schema 43).

Die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der Enaminonkomponente wird bei Verwendung der N-phenyl-substituierten Aminomethylenindanone deutlich. Bei diesen Derivaten können keine Benzo[b]carbazole isoliert werden. Stattdessen erhält man in den Fällen der Enaminone **58**, **62**, **63**, **66**, **68** und **69** die spirozyklischen Verbindungen **114-119** (s. Schema 80 sowie 7.4), wobei allerdings ein Erhitzen des Reaktionsansatzes nötig ist. Eine „Zwitterstellung“ nimmt das Enaminon **59** wegen seiner elektronenschiebenden Methoxy-Gruppe in p-Stellung des Phenylsubstituenten ein. Hiermit gelingt sowohl die Isolierung des Benzo[b]carbazol-Derivats **112** (s. Schema 79) als auch die des Spirozyklus **113** (s. auch 7.4, Schema 44). Die Enaminone **60**, **61**, **64**, **65** und **67** führen zu keinen Umsetzungen. Das Vorliegen einer spirozyklischen Struktur bei den Verbindungen **113-119** wird vor allem durch das Auftreten eines sp^3 -Singulett im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum für das spirozyklische C-Atom belegt. Die Derivate **116-119** liegen als Diastereomerenmische vor, was aus den doppelten Signalsätzen für das 2-H sowie für die Protonen der 3'-Methylen-Gruppe in

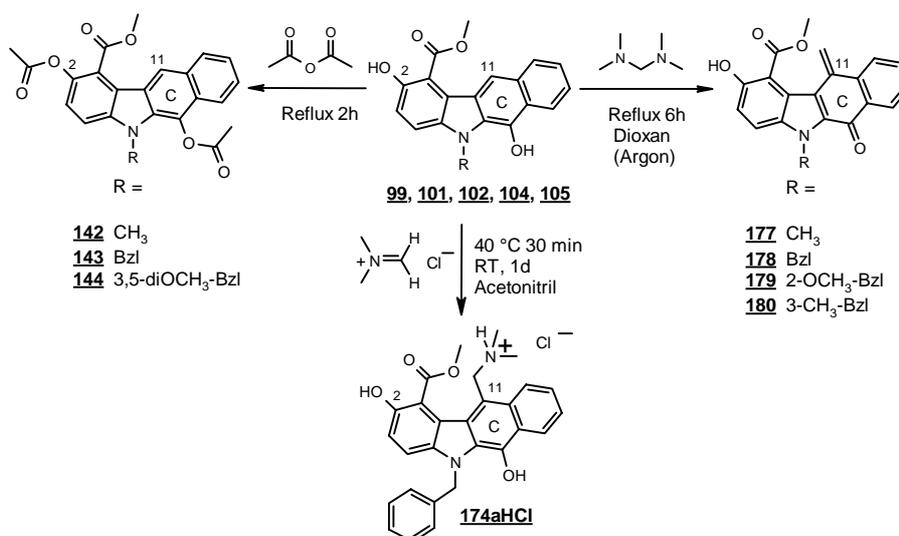
den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sowie aus den zwei Singulets für das Spiro-C-Atom im ^{13}C -NMR-Spektrum hervorgeht (s. 7.5.2).



Schema 80: Synthese der Spirozyklen **113-119**

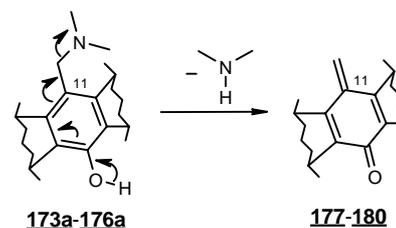
4) Derivatisierungen der Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate

Auch an den Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylaten werden verschiedene Strukturvariationen vorgenommen (s. Schema 81). Die Dihydroxyl-Verbindungen **99**, **101** und **104** werden zu den 2,6-Diacetoxy-Derivaten **142**, **143** und **144** acetyliert (s. auch 8.1). Allerdings misslingt der Versuch, eine Dimethylaminomethyl-Seitenkette an das Ringsystem der Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate entsprechend den Umsetzungen zu den ortho-Phenol-Mannich-Basen **87-90** (s. Schema 78) einzufügen. Stattdessen erhält man mit Bisdimethylaminmethan in Dioxan die an Ring C des Heterozyklus eine p-Chinonmethid-Partialstruktur enthaltenden Methyl 2-hydroxy-11-methylen-6-oxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylate **177-180** (s. auch 9.1).



Schema 81: Synthese der 2,6-Diacetoxy-Verbindungen **142-144**, der p-Chinonmethid-Derivate **177-180** und des Salzes **174aHCl**

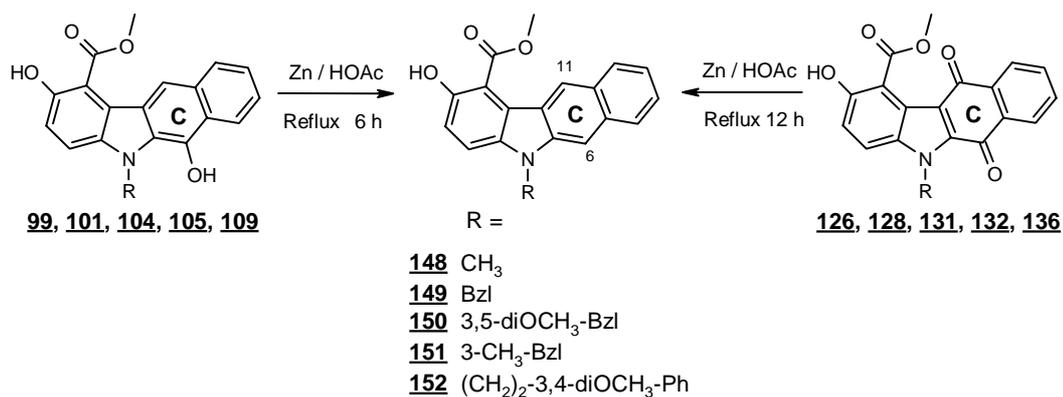
Diese p-Chinonmethide werden durch thermische Desaminierung der primär entstehenden Mannich-Basen **173a-176a** gebildet (s. auch 9.1, Schema 69). Erst bei Verwendung des Dimethylaminomethyleniminiumchlorids anstelle des Bisdimethylaminomethans in Acetonitril bei mildereren Reaktionsbedingungen gelingt eine Aminomethylierung an Position 11 ohne sofortige



Desaminierung und die Isolierung des sehr instabilen Salzes **174aHCl** (s. Schema 81 sowie 9.4). Charakteristisch für die p-Chinonmethide **177-180** sind die beiden Singulets für die Protonen der Exomethylen-Gruppe im $^1\text{H-NMR}$ - sowie das Triplett für das Exomethylen-C-Atom im sp^2 -Bereich im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (s. 9.2.2).

Chinonmethide stellen im allgemeinen hochreaktive elektrophile Verbindungen dar, jedoch zeigen die Verbindungen **177-180** insbesondere in ihrer Reaktivität gegenüber Nucleophilen eine große Stabilität, was einerseits durch sterische Effekte der Methoxycarbonyl-Gruppe an Position 1, andererseits aber auch durch eine Resonanzstabilisierung des elektrophilen Exomethylen-Kohlenstoffatoms über das freie Elektronenpaar des Stickstoffs bedingt sein kann (s. 9.3, Schema 71).

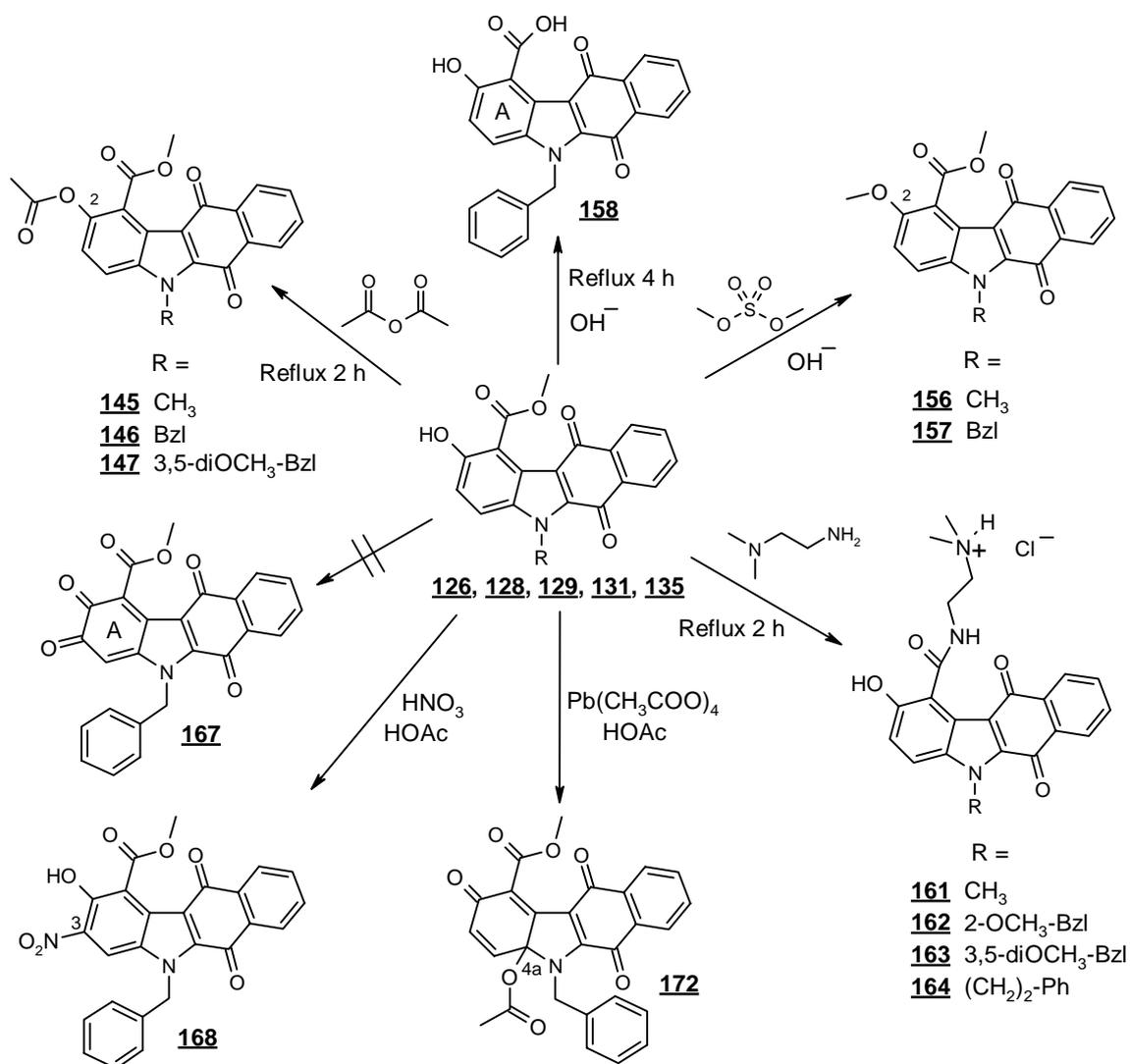
Sowohl die chinoiden Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo benzo[b]carbazol-1-carboxylate als auch die nicht oxidierten Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylate lassen sich mit Zink in Eisessig zu den an Ring C unsubstituierten Verbindungen **148-152** reduzieren (s. Schema 82 sowie 8.3).



Schema 82: Synthese der an Ring C unsubstituierten Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate **148-152**

Weitere Umsetzungen mit den chinoiden Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylaten sind in Schema 83 aufgeführt. Eine Acetylierung führt zu den 2-Acetoxy-Derivaten **145-147** (s. auch 8.1). Genauso gelingt eine Methylierung der 2-Hydroxyl-Gruppe mit Dimethylsulfat in Natronlauge. Es resultieren die Verbindungen

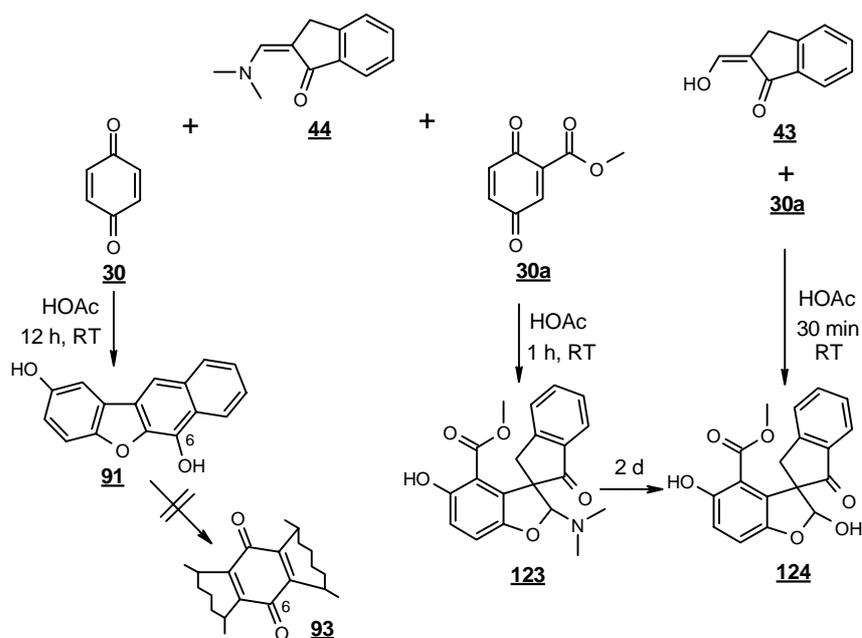
156 und **157** (s. auch 8.5). Das Benzo[b]barbazol-Derivat **158** mit einer Salicylsäurestruktur in Ring A erhält man durch Verseifung der 1-Methoxycarbonyl-Funktion des Chinons **128** (s. auch 8.6). Mittels einer Aminolysereaktion mit N,N-Dimethylethylendiamin sind die Verbindungen **161-164** zugänglich, die an Position 1 des Heterozyklus eine N-(2-Dimethylaminoethyl)-carboxamid-Seitenkette enthalten (s. auch 8.7). Dieses Strukturelement findet sich bei vielen zytostatisch aktiven Substanzen wieder. Der Versuch, die in Ring A o-chinoide Verbindung **167** mittels verschiedener Oxidationsmittel darzustellen, scheitert. Stattdessen kann man mit Salpetersäure in Eisessig das an Position 3 nitrierte Derivat **168** und mit Bleitetraacetat in Eisessig das an Position 4a acetylierte Trioxo-benzo[b]carbazol **172** isolieren (s. auch 8.9).



Schema 83: Weitere Strukturvariationen an den Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-benzo[b]carbazol-1-carboxylaten: Synthese der 2-Acetoxy-Derivate **145-147**, der 2-Methoxy-Derivate **156** und **157**, des Salicylsäure-Derivats **158**, der Carboxamide **161-164** sowie des 3-Nitro-Derivats **168** und der an Position 4a acetylierten Verbindung **172**

- 5) Umsetzung des tertiären Enaminons **44** mit p-Benzochinon (**30**) bzw. 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**)

Bei der Reaktion des tertiären Enaminons **44** mit dem unsubstituierten p-Benzochinon (**30**) erhält man das Benzofuran-Derivat **91**, dessen Oxidation aber nur ein heterogenes Produktgemisch liefert. Die chinoide Verbindung **93** lässt sich nicht isolieren (s. Schema 84 sowie 6). Demgegenüber beobachtet man bei der Verwendung des monosubstituierten Chinons **30a** einen abweichenden Reaktionsverlauf (s. auch 7.7): Hierbei bildet sich das spirozyklische Halbaminal **123**. Es kommt nicht entsprechend zur Umsetzung mit p-Benzochinon (**30**) zur Bildung eines linear kondensierten Benzofuran-Derivats. Nach zwei Tagen lässt sich aus dem Ansatz nur noch der halbacetalische Spirozyklus **124** gewinnen, der keinen Stickstoff mehr enthält. Diese Verbindung bildet sich auch nach kurzer Zeit bei der Umsetzung des Hydroxymethylenindanon **43** mit dem Chinon **30a**.

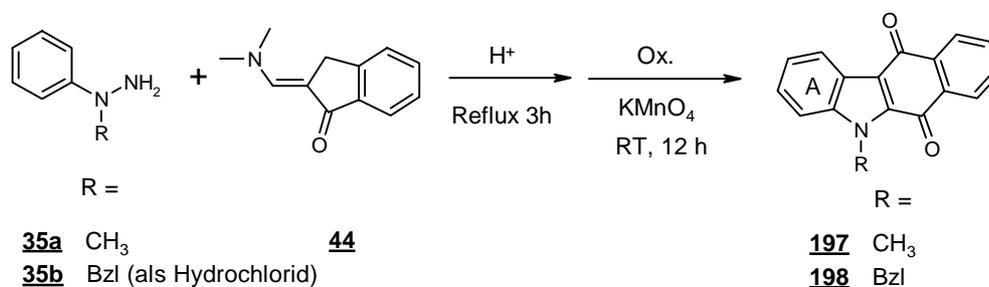


Schema 84: Unterschiedlicher Reaktionsverlauf bei der Umsetzung des tertiären Enaminons **44** mit den Chinonen **30** bzw. **30a**: Synthese des Benzofuran-Derivats **91** sowie der Spirozyklen **123** und **124**

- 6) Darstellung der an Ring A unsubstituierten Benzo[b]carbazole **197** und **198** über eine modifizierte Fischer-Indol-Synthese

Benzo[b]carbazole, die über die Nenitzescu-Reaktion mit p-Benzochinonen dargestellt werden, besitzen alle an Position 2 des Rings A eine Hydroxyl-Funktion. Um aber im Hinblick auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen dieses Heterozyklusses auch Aussagen bezüglich an Ring A unsubstituiertes Benzo[b]carbazole zu treffen, werden diese

Verbindungen über einen alternativen Syntheseweg, eine Erweiterung der Fischer-Indol-Synthese, dargestellt. Dabei wird das tertiäre Enaminon **44** mit den Phenylhydrazinen **35a** und **35b** umgesetzt. Eine anschließende Oxidation des gebildeten Niederschlags führt zu den chinoiden Benzo[b]carbazolen **197** und **198** (s. Schema 85 sowie 10).



Schema 85: Synthese der an Ring A unsubstituierten chinoiden Benzo[b]carbazole **197** und **198**

7) In vitro-Antitumoraktivitäten der dargestellten Verbindungen

Die Antitumorwirkungen eines Großteils der dargestellten Verbindungen werden mittels eines in vitro-Tests des NCI an 60 humanen Karzinomzelllinien bestimmt (s. 11.1). Die erhaltenen Ergebnisse ermöglichen die Ableitung qualitativer Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Es zeigt sich, dass unter den synthetisierten Substanzen ein planares Ringsystem für eine Antitumorwirkung eine essentielle Voraussetzung darstellt, da die nicht planaren spirozyklischen Verbindungen **113-119** und **124** im Gegensatz zu den meisten Benzo[b]carbazol-Derivaten schon in einem Vortest an drei humanen Karzinomzelllinien keine ausreichenden Aktivitäten zeigen, um in den 60-Zelllinien-Haupttest zu gelangen.

Unter den Benzo[b]carbazolen findet man die im Durchschnitt aller 60 Zelllinien wirksamsten Verbindungen in der Reihe der Carboxamide sowie der Chinonmethide. Die zytostatischen und zytotoxischen Effekte der Substanzen **162-164** und **178** sind denen vieler in der Klinik eingesetzter Zytostatika ebenbürtig (s. 11.2, Tab. 23). Für die Carboxamid-Derivate **162-164** lässt sich die starke Wirksamkeit eindeutig auf die Einführung der Seitenkette an Position 1 des Ringsystems zurückführen, da die entsprechenden Verbindungen, die an dieser Position lediglich einen Methoxycarbonyl-Substituenten tragen, deutlich schwächer wirksam sind (s. Abb. 28 sowie 11.2, Abb. 23). Bei dem Chinonmethid-Derivat **178** bedingt die exozyklische Methylene-Gruppe an Position 11 im Vergleich zu den „normalen“ Chinonen mit einer Carbonyl-Gruppe an dieser Position die Wirkungsverstärkung (s. Abb. 28 sowie 11.2, Abb. 26). Aber auch die chinoiden Partialstruktur in Ring C führt für die entsprechenden Substanzen immer noch zu einer deutlich gesteigerten Aktivität im Vergleich zu den nicht oxidierten

phenolischen Verbindungen (s. Abb. 32 sowie 11.2, Abb. 15 und 16) oder gar den an Ring C vollkommen unsubstituierten Benzo[b]carbazolen, die schon im 3-Zellinientest keine für den Haupttest ausreichenden Aktivitäten zeigen.

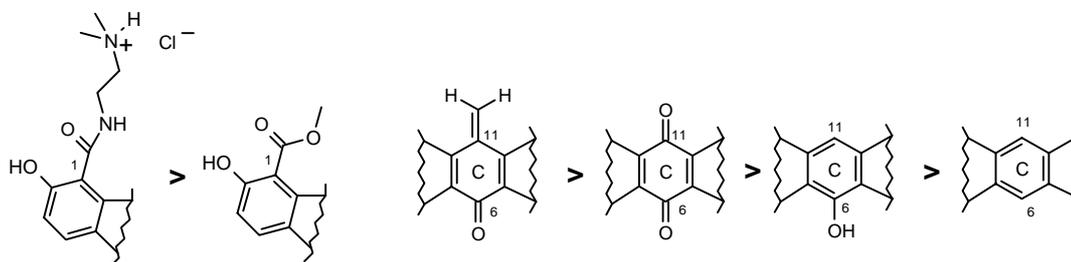


Abb. 32

Außerdem ist die 2-Hydroxyl-Funktion an Ring A für die Aktivität der dargestellten Verbindungen essentiell. Sowohl eine Acetylierung oder Methylierung als auch ein Fehlen dieser phenolischen Gruppe wie bei den Verbindungen **197** und **198** führt entweder zu einer deutlichen Abnahme oder sogar zu einem vollständigen Verlust des zytostatischen Potentials (s. 11.2, Abb. 25).

Hinsichtlich der Substitution am Benzo[b]carbazol-Stickstoff lässt sich feststellen, dass große voluminöse Reste wie z.B. beim phenylpropyl-substituierten Methyl 2,6-dihydroxy-benzo[b]carbazol-1-carboxylat **110** sowie bei der entsprechenden chinoiden Verbindung **137** einen vollständigen Wirkungsverlust bedingen (s. 11.2, Tab.14). Unter den dargestellten Verbindungen zeigen benzyl-substituierte Derivate die größten Aktivitäten (s. 11.2, Abb. 19). Interessant ist dabei, dass selbst der Austausch nur eines Kohlenstoffs gegen einen Stickstoff im Phenylring dieser Verbindungen eine erhebliche WirkungseinbuÙe bedeutet (s. 11.2, Abb. 18). Innerhalb der Reihe der N-Benzyl-Derivate erweist sich ein mono- bzw. bismethoxylierter Benzylring anderen Substituenten als überlegen (s. 11.2, Abb. 19).

Des weiteren erkennt man für bestimmte Verbindungen eine Selektivität in der Wirkung auf bestimmte Zelllinien. So zeigen die Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate fast durchgehend eine - wenn auch relativ schwache - Selektivität in ihrer Wirkung auf einige Kolonkarzinom-Zelllinien. Hierbei erweisen sich insbesondere die Zelllinien COLO-205 und HCC-2998 als sensitiv gegenüber diesen Verbindungen (s. 11.2, Tab. 17 und 18). Für die chinoiden und an Position 1 methoxycarbonyl-substituierten Benzo[b]carbazole ist diese Selektivität ausgeprägter als für die entsprechenden nicht oxidierten phenolischen Verbindungen.

Für die beiden in Ring C chinoiden und am Stickstoff 2- bzw. 4-methoxybenzyl-substituierten Methyl benzo[b]carbazol-1-carboxylate **129** und **130** beobachtet man zudem eine stark ausgeprägte Selektivität bezüglich der Leukämie-Zelllinien (s. 11.2,

Abb. 20 und Tab. 15). Selbst die vorwiegend bei akuten Leukämien eingesetzten Zytostatika Amsacrin (**4**) und Daunorubicin (**5**) zeigen diese Selektivitäten im 60-Zellinientest nicht (s. 11.2, Tab. 16). Unbedingt erforderlich für diese selektive Wirkung hinsichtlich der Leukämie-Zelllinien ist ein Monomethoxybenzyl-Substituent am Stickstoff, da alle anderen N-Benzyl-Derivate, einschließlich der am Benzylrest nicht substituierten Verbindung **128** und der 3,5-dimethoxybenzyl-substituierten Verbindung **131**, diese Besonderheit im Aktivitätsmuster nicht aufweisen.

Das N-phenethyl-substituierte Carboxamid **164** befindet sich derzeit in der Auswahl für einen ersten in vivo-Test des NCI (Hollow Fiber Assay). Ausschlaggebend hierfür ist die große Selektivität in der Wirkung auf die Zelllinien des Melanom-Subpanels (s. 11.2, Abb. 24), obwohl diese Substanz innerhalb der Carboxamid-Derivate die im Mittel über alle 60 Zelllinien am schwächsten wirksame ist.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich entnehmen, dass ein entsprechend substituierter Benzo[b]carbazol-Heterozyklus in vitro-Antitumoraktivitäten besitzt, die durchaus mit denen bisher in der Klinik eingesetzter Zytostatika vergleichbar sind. Zudem stellt dieses Ringsystem nicht zuletzt wegen der bei einigen Derivaten zu beobachtenden selektiven Wirkungen eine verheißungsvolle Leitstruktur bei der Suche nach neuen Krebstherapeutika dar.

UV/VIS-spektroskopischen Messreihen für einige Benzo[b]carbazole mit Kalbsthymus-DNS (s. 12) liefern keine Hinweise auf Wechselwirkungen dieser Verbindungen mit der DNS oder gar auf eine Interkalation (s. 12.2.2, Abb. 30). Anders als die Vergleichssubstanz Ethidiumbromid (**1**) zeigen diese Heterozyklen ohne und mit DNS-Zusatz identische Spektren. Lediglich für das im in vitro-Test unter den dargestellten Benzo[b]carbazol-Derivaten am stärksten wirksame Chinonmethid **178** führt die Vermessung mit DNS zu Veränderungen in der UV/VIS-Absorption im Vergleich zur Vermessung ohne DNS (s. 12.2.2, Abb. 31), wobei aber auch hier die für Interkalatoren typischen absorptionsspektroskopischen Charakteristika (s. 12.1.2) nicht beobachtet werden. Allerdings könnte diese Wechselwirkung mit der DNS die große zytostatische Aktivität dieser Substanz erklären.

14 Experimenteller Teil

14.1 Allgemeine Angaben

14.1.1 Geräte und Hilfsmittel

Schmelztemperaturen:

Gallenkamp-Apparatur, unkorrigierte Werte in °C

Massenspektren:

EI-Spektren: Finnigan MAT 4000, Ionisierungsenergie 70 eV

DCI-Spektren: INCOS 50 Finnigan MAT, Reaktandgas: Ammoniak

FAB-Spektren: Finnigan MAT 4000, Matrix: Glycerol

Angaben als m/z, relative Intensität in % in Klammern

IR-Spektren:

Perkin Elmer 1600 Series FT-IR

Angaben der Wellenzahl in cm^{-1} , in Klammern KBr (Pressling)

UV/VIS-Spektren:

Perkin Elmer Lambda 16

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

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren:

Bruker AC 200, Messfrequenz 200 MHz

Varian VXR 300, Messfrequenz 300 MHz

Angaben der chemischen Verschiebung δ in ppm gegen Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren:

Bruker AC 200, Messfrequenz 50 MHz

Angaben der chemischen Verschiebung δ in ppm gegen Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard

Elementaranalysen:

Zentrale Einrichtung der Chemie/Pharmazie „Mikroanalyse“ der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Perkin Elmer PE 2400 CHN Elemental Analysator

Angaben in %

Dünnschichtchromatographie:

DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck Nr. 5545)

Detektion: UV-Löschung bei 254 nm, Laufhöhe: 7,5 cm

Säulenchromatographie:

Kieselgel 60 (Korngröße 0,063-0,2 mm)

Fließmittel:

FM 1: Dichlormethan 1T / Aceton 1T

FM 2: Ethanol 6T / Toluol 4T

FM 3: Dichlormethan 1T / Aceton 9 T

14.1.2 Abkürzungsverzeichnis

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
aliphat.	aliphatisch
aromat.	aromatisch
austauschb.	austauschbar
Ber.	berechnet
br	breit (IR/NMR)
bzw.	beziehungsweise
Bzl	Benzyl
ca.	circa
Δ	Differenz
d	Dublett (NMR)
dq	Dublett eines Quartetts (NMR)
DCI	direkte chemische Ionisation
dd	Dublett eines Dubletts (NMR)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure

d.Th.	der Theorie
EI	Elektronenstoßionisation
Fa.	Firma
FAB	Fast Atom Bombardment
FM	Fließmittel
Gef.	gefunden
h	Stunde
HOAc	Essigsäure
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
i.Vak.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
l	Liter
Lit.	Literatur
m	milli, Multiplett (NMR), medium (IR), meta
M ⁺	Molekülion
MeOH	Methanol
min	Minute
m/z	Quotient aus Masse und Ladung
N	normal
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
o	ortho
Ox.	Oxidation
p	para
Ph	Phenyl
Py	Pyridyl
ppm	parts per million
q	Quartett (NMR)
rel.	Relativ
restl.	restlich
RT	Raumtemperatur
R _f	Retentionswert
s	Singulett (NMR), strong (IR)
s.	siehe
s.a.	siehe auch

Schmp.	Schmelzpunkt
sh	shoulder (IR)
t	Triplett (NMR)
T	Teil, Temperatur
Tab.	Tabelle
teilw.	teilweise
TMS	Tetramethylsilan
u.a.	unter anderem
verd.	verdünnt
UV	Ultraviolett
vs	very strong (IR)
vw	very weak (IR)
z.B.	zum Beispiel
δ	chemische Verschiebung
ϵ	molarer Absorptionskoeffizient
λ	Wellenlänge
„	Signal erscheint als

14.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Darstellung der sekundären Enaminone 1

2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**) wird in Chloroform gelöst. Das Amin sowie katalytische Mengen an p-Toluolsulfonsäure werden hinzugegeben. Der Ansatz wird für 1 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand umkristallisiert.

AAV 2: Darstellung der sekundären Enaminone 2

2-Dimethylaminomethylen-1-indanon wird in Ethanol gelöst. Anschließend werden das Amin sowie katalytische Mengen an p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Es wird für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz i. Vak. eingeeengt und für 10 h ins Eisfach gestellt. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt und umkristallisiert.

AAV 3: Darstellung der 2-Hydroxy-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dione

Das entsprechende Enaminon wird in der angegebenen Menge Eisessig aufgenommen. Unter Rühren wird langsam und portionsweise 1,4-Benzochinon (**30**) in der vierfach molaren Menge hinzugegeben. Der Ansatz wird bei RT 16 h gerührt. Danach wird der gebildete Niederschlag abgetrennt, mit Ethanol gewaschen und umkristallisiert.

AAV 4: Darstellung der 5H-Benzo[b]carbazol-6,11-diole

Das entsprechende Enaminon wird in der angegebenen Menge Eisessig aufgenommen. Unter Rühren wird langsam und portionsweise die äquimolare Menge 1,4-Benzochinon (**30**) hinzugegeben. Der Ansatz wird bei RT unter Argon 30 min gerührt. Danach wird der gebildete Niederschlag abgetrennt, mit Ethanol gewaschen und unter Argon umkristallisiert.

AAV 5: Acetylierung

Das entsprechende Benzo[b]carbazol wird in Acetanhydrid und katalytischen Mengen an Pyridin 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

AAV 6: Reduktive Acetylierung

Das entsprechende Benzo[b]carbazol wird in Acetanhydrid mit der äquimolaren Menge Zinkpulver und katalytischen Mengen an Pyridin 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die heiße Suspension wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird umkristallisiert.

AAV 7: Darstellung der Mannich-Basen

Das entsprechende 2-Hydroxy-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion wird mit der angegebenen Menge Bisdimethylaminomethan und wenigen Tropfen Eisessig 2 h in Dioxan unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der erhaltene Rückstand umkristallisiert.

AAV 8: Darstellung der Methyl 2,6-dihydroxy-5H-Benzo[b]carbazol-1-carboxylate

Das entsprechende Enaminon wird in der angegebenen Menge Eisessig aufgenommen. Unter Rühren wird langsam und portionsweise die äquimolare Menge 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**) hinzugegeben. Der Ansatz wird bei RT 15 min gerührt. Danach wird der gebildete Niederschlag abgetrennt, mit Isopropanol gewaschen und umkristallisiert.

AAV 9: Oxidation der Methyl 2,6-dihydroxy-5H-Benzo[b]carbazol-1-carboxylate

Das entsprechende Methyl 2,6-dihydroxy-5H-Benzo[b]carbazol-1-carboxylat wird in der angegebenen Menge Aceton aufgenommen. Nach Zusatz einiger Milliliter 5 %iger Natronlauge wird der Ansatz für 24 h bei RT an der Luft gerührt. Anschließend wird mit verd. Salzsäure neutralisiert, der Ansatz i. Vak. eingeengt und die verbleibende wässrige Phase mit 3×10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach Entfernen des Dichlormethans i. Vak. erhaltene Rückstand wird umkristallisiert.

AAV 10: Reduktion der Methyl 2,6-dihydroxy-5H-Benzo[b]carbazol-1-carboxylate bzw. der Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-Benzo[b]carbazol-1-carboxylate

Das entsprechende Methyl 2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat bzw. das entsprechende Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat werden mit der vierfach molaren Menge Zinkpulver für 6 h bzw. 12 h in Eisessig unter Rückfluss erhitzt. Die heiß filtrierte Lösung wird auf 50 ml Wasser gegossen und anschließend mit 3×10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird umkristallisiert.

AAV 11: Methylierung der Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylate

Das entsprechende Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat wird unter Rühren mit 10 %iger Natronlauge versetzt. Anschließend wird unter Wasserkühlung langsam Dimethylsulfat zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird der

Ansatz noch 30 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und der nach dem Abkühlen gebildete Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

AAV 12: Aminolyse der Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylate

Das entsprechende Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat wird in N,N-Dimethylendiamin gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit konz. Salzsäure unter Eiskühlung auf pH = 1 angesäuert und für 24 h ins Eisfach gestellt. Der gebildete Niederschlag wird anschließend abfiltriert, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert.

AAV 13: Darstellung der Chinonmethid-Derivate

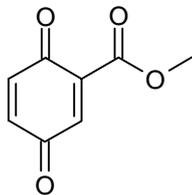
Das entsprechende Methyl 2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat wird mit Bisdimethylaminomethan und wenigen Tropfen Eisessig in Dioxan 6 h unter Argon und Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen und Einengen des Ansatzes bildet sich ein Niederschlag, der abgetrennt und umkristallisiert wird.

AAV 14: Darstellung der Benzo[b]carbazole über eine modifizierte Fischer-Indolsynthese

2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**) wird in Isopropanol gelöst und eine Lösung des entsprechenden Phenylhydrazins in 2N-Salzsäure hinzugegeben. Der Ansatz wird für 3 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, anschließend der entstandene Niederschlag abfiltriert und in 30 ml Dichlormethan 1T / Aceton 1T gelöst. Nach Zugabe der angegebenen Menge Kaliumpermanganat wird für 12 h bei RT gerührt. Dann werden 100 ml Wasser zugegeben, und es wird mit 3 × 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird umkristallisiert.

14.3 Versuchsvorschriften und Substanzcharakterisierungen

2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (30a)



Darstellung: nach Engel, 1998

2,00 g (11,90 mmol) Gentisinsäuremethylester (40) werden bei 40-50 °C in abs. Benzol gelöst. Nach Zusatz von 2 g Magnesiumsulfat und 6 g Silber(I)oxid wird der Ansatz für 5 min bei dieser Temperatur gerührt und dann weitere 5 min bei RT stengelassen. Anschließend wird das Oxidationsmittel abfiltriert und mit wenig warmem abs. Benzol gewaschen. Das Filtrat wird für 3 h im Dunkeln über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der ölig-braune Rückstand wird mit Petrolether 60/80 zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 1,66 g (84 % d.Th.)

Schmp.: 57 °C (Lit. (Engel, 1998): 55 °C, orangene Kristalle aus Petrolether 60/80)

MS (EI), IR (KBr) und ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) entsprechen der Referenzsubstanz (Engel, 1998).

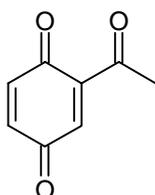
Elementaranalyse:

C₈H₆O₄ (166,13)

Ber.: C: 57,84 H: 3,64

Gef.: C: 57,81 H: 3,55

2-Acetyl-1,4-benzochinon (30b)



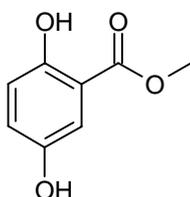
- Darstellung:** nach Abdulla et al., 1982 und Herweg-Wahl, 1988
1,10 g (7,23 mmol) 2,5-Dihydroxyacetophenon (**41**) werden unter Rühren in 80 ml abs. Aceton gelöst. Nach Zusatz von 10 g Silber(I)oxid und 10 g Natriumsulfat wird der Ansatz für 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Petrolether 60/80 unter Argon ausgekocht.
- Ausbeute:** 0,65 g (60 % d.Th.)
- Schmp.:** 63 °C (Lit. (Herweg-Wahl, 1988): 64 °C, rote Kristalle aus Petrolether 60/80)

MS (EI), IR (KBr) und ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) entsprechen der Referenzsubstanz (Herweg-Wahl, 1988).

Elementaranalyse:

C ₈ H ₆ O ₃	(150,14)	Ber.: C: 64,00	H: 4,03
		Gef.: C: 63,88	H: 3,91

Gentisinsäuremethylester (40**)**



- Darstellung:** nach Engel, 1998
15,55 g (100,90 mmol) Gentisinsäure (**39**) werden in 15 ml abs. Methanol gelöst, mit 1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der überschüssige Alkohol i. Vak. entfernt. Die restliche Flüssigkeit wird auf die 5-fache Menge Eiswasser gegossen und kräftig gerührt. Nach 5 min wird das Wasser von der organischen Phase abgetrennt und mit 3 mal 60 ml Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird mit der vorher abgetrennten organischen Phase vereinigt. Dann wird die organische Phase mit 10-prozentiger Kaliumcarbonatlösung entsäuert (pH = 8-9) und danach mit 3 mal 10 ml Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen i. Vak. erhält man einen ölig-gelben Rückstand, der mit Petrolether 60/80 zur Kristallisation gebracht wird.

Ausbeute: 14,40 g (85 % d.Th.)

Schmp.: 84 °C (Lit. (Engel, 1998): 86 °C, weiße Kristalle aus Diethylether)

MS (EI), IR (KBr) und ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) entsprechen der Referenzsubstanzen (Engel, 1998).

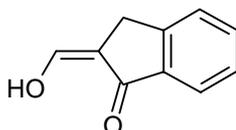
Elementaranalyse:

C₈H₈O₄ (168,14)

Ber.: C: 57,14 H: 4,80

Gef.: C: 57,03 H: 4,70

2-Hydroxymethylen-1-indanon (43)



Darstellung: 1,70 g (31,47 mmol) frisch hergestellten Natriummethylats werden in 60 ml trockenem Diethylether unter Eiskühlung suspendiert. Es werden 2,40 g (39,97 mmol) Ameisensäuremethylester zugesetzt und danach 3,30 g (24,97 mmol) in Diethylether gelöstes 1-Indanon (**42**) zugegeben. Der Ansatz wird für 2 h bei RT gerührt und anschließend auf 100 ml Eiswasser gegossen. Der restliche Diethylether wird durch Einblasen von Luft entfernt. Die verbliebene wässrige Lösung wird tropfenweise mit verd. Essigsäure neutralisiert, mit 3 mal 15 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird umkristallisiert.

Ausbeute: 2,30 g (58 % d.Th.)

Schmp.: 125 °C (Lit. (Pitzler, 1991): 112-113 °C, beiges Pulver aus Ethanol/Wasser)

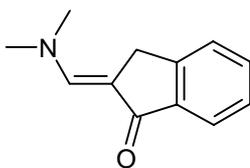
MS (EI), IR (KBr) und ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) entsprechen der Referenzsubstanzen (Pitzler, 1991).

Elementaranalyse:

C₁₀H₈O₂ (160,11)

Ber.: C: 74,99 H: 5,03

Gef.: C: 74,98 H: 4,93

2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (44)

Darstellung: 7,00 g (52,97 mmol) 1-Indanon (**42**) werden mit 8,90 g (67,14 mmol) Dimethylformamiddimethylacetal für 1 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abgetrennt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 7,45 g (75 % d.Th.)

Schmp.: 159 °C (beige Kristalle aus Ethanol)

R_f-Wert: 0,19 (FM 1)

Massenspektrum (EI):

187 (100, M⁺), 172 (57), 158 (38), 144 (27), 116 (25), 115 (97), 82 (39), 57 (41), 42 (77)

IR-Spektrum (KBr):

3063 m, 3040 m, 3020 m	aromat./ olef. C-H
2922 s, 2904 s, 2809 m	aliphatic C-H
1660 vs	C=O
1634 s, 1610 vs, 1574 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

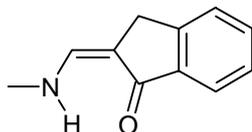
7,84	„d“	1 H	7-H
7,53	„t“	1 H	=C-H
7,48-7,36	m	3 H	4-H, 5-H und 6-H
3,88	s	2 H	3-CH ₂
3,17	s	6 H	N(CH ₃) ₂

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CD₃COOD):

7,89	s	1 H	=C-H
7,82	„d“	1 H	7-H
7,54-7,34	m	3 H	4-H, 5-H und 6-H
3,82	s	2 H	3-CH ₂
3,21	s	6 H	N(CH ₃) ₂

Elementaranalyse:

C ₁₂ H ₁₃ NO	(187,24)	Ber.:	C: 76,98	H: 7,00	N: 7,48
		Gef.:	C: 77,09	H: 6,92	N: 7,44

2-Methylaminomethylen-1-indanon (45)

Darstellung: Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 15 ml 40-prozentige wässrige Methylaminlösung; 50 ml Chloroform

Ausbeute: 1,45 g (89 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 3,50 g (20,21 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 28 ml 40-prozentige wässrige Methylaminlösung; 30 ml Ethanol

Ausbeute: 2,85 g (81 % d.Th.)

Schmp.: 200 °C (Lit. (Pitzler, 1991): 195 °C, beige Kristalle aus Ethanol)

MS (EI), IR (KBr) und ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) entsprechen der Referenzsubstanz (Pitzler, 1991).

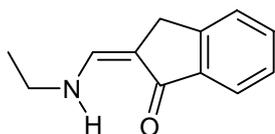
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CD₃COOD):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 1:1 vor.

7,99	s	0,5 H	=C-H (E)
7,78	„d“	1 H	7-H
7,45-7,36	m	3 H	4-H, 5-H, 6-H
7,20	s	0,5 H	=C-H (Z)
3,51	s	2 H	3-CH ₂
3,14	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C ₁₁ H ₁₁ NO	(173,21)	Ber.:	C: 76,28	H: 6,40	N: 8,09
		Gef.:	C: 76,24	H: 6,38	N: 8,16

2-Ethylaminomethylen-1-indanon (46)

Darstellung: Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 0,43 g (9,54 mmol) Ethylamin; 50 ml Chloroform

Ausbeute: 1,45 g (89 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 2,10 g (11,22 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 1,58 g (35,08 mmol) Ethylamin; 25 ml Ethanol

Ausbeute: 1,65 g (79 % d.Th.)

Schmp.: 119 °C (beige Kristalle aus Ethanol/ Petrolether 60/80)

Massenspektrum (EI):

187 (100, M⁺), 172 (25), 158 (87), 144 (52), 130 (43), 115 (69), 103 (26), 82 (19), 77 (30)

IR-Spektrum (KBr):

3242 w	N-H
3139 w, 3056 w	aromat./ olef. C-H
2968 w, 2929 w, 2883 w	aliphatic C-H
1661 s	C=O
1611 s, 1590 m, 1560 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 4:6 vor.

~9,50	m, br	0,4 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O
7,87-7,77	m	1 H	7-H
7,57	d	0,6 H	=C-H (E); ³ J = 13,9 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,52-7,30	m	3 H	4-H, 5-H und 6-H
7,01	d	0,4 H	=C-H (Z); ³ J = 12,6 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
~4,85	m, br	0,6 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
3,53	s	0,8 H	3-CH ₂ (Z)

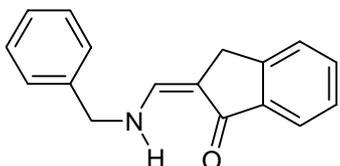
3,47	s	1,2 H	3-CH ₂ (E)
3,41-3,30	m	2 H	N- <u>CH</u> ₂ -CH ₃
1,32-1,24	m	3 H	N-CH ₂ - <u>CH</u> ₃

→ nach 1 Woche in Lösung vermessen: Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 15:1 vor.

Elementaranalyse:

C ₁₂ H ₁₃ NO	(187,24)	Ber.:	C: 76,98	H: 7,00	N: 7,48
		Gef.:	C: 77,09	H: 6,90	N: 7,47

2-Benzylaminomethylen-1-indanon (47)



Darstellung: Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (43); 1,10 g (10,27 mmol) Benzylamin; 50 ml Chloroform

Ausbeute: 2,20 g (94 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 1,70 g (9,08 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (44); 3,80 g (35,46 mmol) Benzylamin; 20 ml Ethanol

Ausbeute: 1,75 g (77 % d.Th.)

Schmp.: 133 °C (Lit. (Pitzler, 1991): 118 °C, beige Kristalle aus Toluol)

MS (EI), IR (KBr), ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) und ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) entsprechen der Referenzsubstanz (Pitzler, 1991).

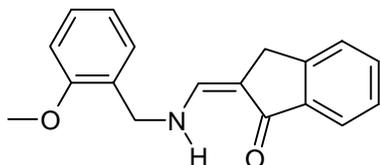
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CD₃COOD):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 1:1 vor.

8,11	s	0,5 H	=C-H (E-Isomer)
7,77	„d“	1 H	7-H
7,53-7,24	m	8,5 H	4-H, 5-H, 6-H + aromat. Benzylprotonen + =C-H (Z-Isomer)
4,56	s	2 H	N-CH ₂ -
3,54	s	2 H	3-CH ₂

Elementaranalyse:

$C_{17}H_{15}NO$	(249,31)	Ber.:	C: 81,90	H: 6,06	N: 5,62
		Gef.:	C: 81,74	H: 6,18	N: 5,54

2-(2-Methoxybenzylamino)methylen-1-indanon (48)

Darstellung: Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,60 g (9,99 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,55 g (11,30 mmol) 2-Methoxybenzylamin; 45 ml Chloroform

Ausbeute: 2,69 g (96 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 3,00 g (16,02 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 6,30 g (45,93 mmol) 2-Methoxybenzylamin; 80 ml Ethanol

Ausbeute: 2,98 g (67 % d.Th.)

Schmp.: 115 °C (beige Kristalle aus Toluol)

Massenspektrum (EI):

279 (28, M^{+}), 158 (25), 136 (7), 134 (7), 121 (62), 115 (11), 91 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3228 w	N-H
3138 w, 3047 w	aromat./ olef. C-H
2956 w, 2934 w, 2834 w	aliphatic. C-H
1667 s	C=O
1610 s, 1569 s, 1491 m	C=C

 1H -NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$):

→ direkt nach dem Auflösen und nach 1 Woche in Lösung vermessen:

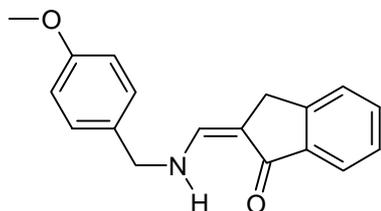
Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 8:2 vor.

~9,77	m, br	0,8 H	NH (Z); austauschb. mit D_2O
7,79	„d“	1 H	7-H
7,65	d	0,2 H	=C-H (E); $^3J = 12,9$ Hz

			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
7,51-7,32	m	3 H	4-H, 5-H und 6-H
7,28-7,11	m	4 H	3'-H, 4'-H, 5'-H und 6'-H
			→ vom Lösungsmittelsignal überlagert
7,01	d	0,8 H	=C-H (Z); ³ J = 12,3 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
~5,3	m, br	0,2 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
4,42	d	2 H	N-CH ₂ -; ³ J = 4,9 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
3,87	s	2,4 H	OCH ₃ (Z)
3,85	s	0,6 H	OCH ₃ (E)
3,51	s	1,6 H	3-CH ₂ (Z)
3,43	s	0,4 H	3-CH ₂ (E)

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₁₇ NO ₂	(279,33)	Ber.:	C: 77,40	H: 6,13	N: 5,01
		Gef.:	C: 77,19	H: 6,22	N: 5,01

2-(4-Methoxybenzylamino)methylen-1-indanon (49)**Darstellung:** Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,20 g (7,49 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,28 g (9,33 mmol) 4-Methoxybenzylamin; 50 ml Chloroform

Ausbeute: 2,06 g (98 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 3,00 g (16,02 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 6,30 g (45,93 mmol) 4-Methoxybenzylamin; 80 ml Ethanol

Ausbeute: 3,05 g (68 % d.Th.)

Schmp.: 127 °C (beige Kristalle aus Ethanol/ Petrolether 60/80)

Massenspektrum (EI):

279 (11, M⁺), 158 (4), 121 (100), 115 (4), 91 (5), 77 (8)

IR-Spektrum (KBr):

3201 m	N-H
3139 m, 3042 m	aromat./ olef. C-H
2971 m, 2934 m, 2868 m, 2834 m	aliphatic. C-H
1681 s	C=O
1610 s, 1556 vs, 1513 s, 1495 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 4:6 vor.

~9,60	m, br	0,4 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O
7,80-7,68	m	0,6 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
7,60-7,48	m	4 H	4-H, 5-H, 6-H und 7-H
7,39-7,32	m	0,6 H	=C-H (E)
7,30-7,18	m	2,4 H	2'-H, 6'-H + =C-H (Z)
6,96-6,89	m	2 H	3'-H, 5'-H
4,44-4,39	m	2 H	N-CH ₂ -
			→ nach Austausch mit D ₂ O: 2 × s
3,74	s	3 H	OCH ₃
3,52	s	0,8 H	3-CH ₂ (Z)
3,47	s	1,2 H	3-CH ₂ (E)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

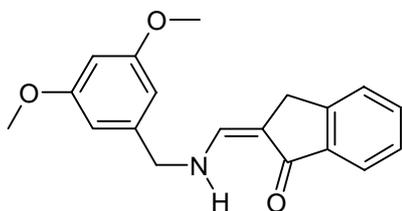
→ direkt nach dem Auflösen und nach 1 Woche in Lösung vermessen: Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 8,5:1,5 vor.

~9,7	m, br	0,85 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O
7,81	„d“	0,15 H	7-H (E)
7,78	„d“	0,85 H	7-H (Z)
7,64	d	0,15 H	=C-H (E); ³ J = 13,4 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
7,46-7,31	m	3 H	4-H, 5-H und 6-H
7,25-7,19	m	2 H	2'-H, 6'-H
7,00	d	0,85 H	=C-H (Z); ³ J = 12,3 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
6,91-6,85	m	2 H	2'-H, 6'-H
~4,7	s, br	0,15 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
4,42	„d“	0,3 H	N-CH ₂ - (E)
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s

4,40	d	1,7 H	N-CH ₂ - (Z); ³ J = 5,4 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
3,81	s	0,45 H	4'-OCH ₃ (E)
3,80	s	2,55 H	4'-OCH ₃ (Z)
3,53	s	1,7 H	3-CH ₂ (Z)
3,47	s	0,3 H	3-CH ₂ (E)

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ (279,33)	Ber.:	C: 77,40	H: 6,13	N: 5,01
	Gef.:	C: 77,16	H: 6,12	N: 4,96

2-(3,5-Dimethoxybenzylamino)methylen-1-indanon (50)**Darstellung:** Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,60 g (9,57 mmol) 3,5-Dimethoxybenzylamin; 45 ml Chloroform

Ausbeute: 2,77 g (96 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 1,80 g (9,61 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 5,20 g (31,10 mmol) 3,5-Dimethoxybenzylamin; 40 ml Ethanol

Ausbeute: 2,20 g (74 % d.Th.)**Schmp.:** 140 °C (beige Kristalle aus Toluol)**Massenspektrum (EI):**

309 (56, M⁺), 292 (18), 278 (9), 178 (7), 172 (6), 166 (14), 158 (100), 151 (76), 146 (8), 137 (8), 131 (8), 121 (12), 115 (30), 103 (9), 91 (35), 77 (41)

IR-Spektrum (KBr):

3272 m	N-H
3048 w, 3008 w	aromat./ olef. C-H
2962 w, 2937 w, 2889 w, 2837 m	aliphatic C-H
1660 vs	C=O

1613 vs, 1585 vs, 1498 m C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 2:8 vor.

~9,60	m, br	0,2 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O
7,92-7,82	m	0,8 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
7,62-7,46	m	4 H	4-H, 5-H, 6-H und 7-H
7,41-7,32	m	0,8 H	=C-H (E)
7,22-7,10	m	0,2 H	=C-H (Z)
6,52	„d“	2 H	2'-H, 6'-H
6,42	„t“	1 H	4'-H
4,41	d	2 H	N-CH ₂ -; ³ J = 4,8 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
3,76	s	1,2 H	2 × OCH ₃ (Z)
3,74	s	4,8 H	2 × OCH ₃ (E)
3,53	s	0,4 H	3-CH ₂ (Z)
3,48	s	1,6 H	3-CH ₂ (E)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 8:2 vor.

~9,75	m, br	0,8 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O
7,79	„d“	1 H	7-H
7,62	d	0,2 H	=C-H (E); ³ J = 13,4 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,51-7,32	m	3 H	4-H, 5-H und 6-H
6,99	d	0,8 H	=C-H (Z); ³ J = 12,5 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
6,45-6,42	m	2 H	2'-H, 6'-H
6,39-6,37	m	1 H	4'-H
~4,95	m, br	0,2 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
4,40	„d“	0,4 H	N-CH ₂ - (E) → nach Austausch mit D ₂ O: s
4,39	d	1,6 H	N-CH ₂ - (Z); ³ J = 5,9 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
3,78	s	6 H	2 × OCH ₃
3,54	s	1,6 H	3-CH ₂ (Z)
3,49	s	0,4 H	3-CH ₂ (E)

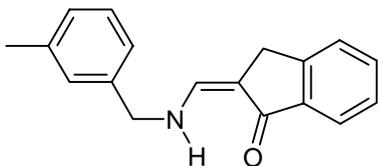
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CD₃COOD):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 1:1 vor.

8,09	s	0,5 H	=C-H (E)
7,79	„d“	1 H	7-H
7,29	s	0,5 H	=C-H (Z)
6,51	d	2 H	2'-H, 6'-H
6,44-6,42	m	1 H	4'-H
4,49	s	2 H	N-CH ₂ -
3,76	s	6 H	2 × OCH ₃
3,54	s	2 H	3-CH ₂

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	(309,36)	Ber.:	C: 73,77	H: 6,19	N: 4,53
		Gef.:	C: 73,63	H: 6,30	N: 4,43

2-(3-Methylbenzylamino)methylen-1-indanon (51)

Darstellung: Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,20 g (9,90 mmol) 3-Methylbenzylamin; 45 ml Chloroform

Ausbeute: 2,40 g (97 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 1,90 g (10,15 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 4,14 g (34,16 mmol) 3-Methylbenzylamin; 30 ml Ethanol

Ausbeute: 2,09 g (78 % d.Th.)

Schmp.: 141 °C (beige Kristalle aus Toluol)

Massenspektrum (EI):

263 (35, M⁺), 158 (52), 144 (12), 133 (14), 131 (14), 120 (14), 118 (8), 115 (21), 105 (100), 103 (24), 91 (11), 77 (34)

IR-Spektrum (KBr):

3195 m	N-H
3135 m, 3046 m	aromat./ olef. C-H
2979 m, 2940 m, 2882 m	aliphatic. C-H
1670 s, 1658 s	C=O
1618 s, 1547 vs, 1504 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 2:8 vor.

~9,60	m, br	0,2 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O
7,94-7,84	m	0,8 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
7,62-7,46	m	4 H	4-H, 5-H, 6-H und 7-H
7,43-7,30	m	0,8 H	=C-H (E)
7,26-7,08	m	4,2 H	restl. aromat. Protonen + =C-H (Z)
4,44	d, br	2 H	N-CH ₂ - → nach Austausch mit D ₂ O: s
3,53	s	0,4 H	3-CH ₂ (Z)
3,48	s	1,6 H	3-CH ₂ (E)
2,31	s	3 H	3 ⁱ -CH ₃

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

→ direkt nach dem Auflösen und nach 1 Woche in Lösung vermessen:

Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 8:2 vor.

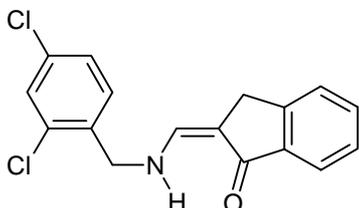
~9,75	m, br	0,8 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O
7,79	„d“	1 H	7-H
7,65	d	0,2 H	=C-H (E); ³ J = 12,9 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,51-7,32	m	3 H	4-H, 5-H und 6-H
7,28-7,11	m	4 H	restl. aromat. Protonen → vom Lösungsmittelsignal überlagert
7,01	d	0,8 H	=C-H (Z); ³ J = 12,3 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
~5,2	m, br	0,2 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
4,42	d	2 H	N-CH ₂ -; ³ J = 4,9 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
3,54	s	1,6 H	3-CH ₂ (Z)
3,47	s	0,4 H	3-CH ₂ (E)

7,80	„d“	1 H	7-H
7,65	d	0,15 H	=C-H (E); $^3J = 13,7$ Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,52-7,21	m	7 H	restl. aromat. Protonen → vom Lösungsmittelsignal überlagert
7,03	d	0,85 H	=C-H (Z); $^3J = 12,4$ Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
~5,0	m, br	0,15 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
4,56	d	2 H	N-CH ₂ -; $^3J = 4,1$ Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
3,56	s	1,7 H	3-CH ₂ (Z)
3,50	s	0,3 H	3-CH ₂ (E)

Elementaranalyse:C₁₇H₁₄NO₂Cl (283,76)

Ber.: C: 71,96 H: 4,97 N: 4,94

Gef.: C: 71,87 H: 4,73 N: 4,86

2-(2,4-Dichlorbenzylamino)methylen-1-indanon (53)**Darstellung:** Methode A nach AAV 1Ansatz: 1,70 g (10,61 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 2,00 g (11,36 mmol) 2,4-Dichlorbenzylamin; 70 ml Chloroform**Ausbeute:** 2,30 g (68 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 1,00 g (5,34 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 4,80 g (27,27 mmol) 2,4-Dichlorbenzylamin; 30 ml Ethanol**Ausbeute:** 2,63 g (68 % d.Th.)**Schmp.:** 168 °C (beiges Pulver aus Toluol)**Massenspektrum (EI):**317 (27, M⁺), 282 (4), 265 (2), 254 (4), 187 (9), 172 (4), 158 (100), 144 (23), 130 (22), 123 (19), 116 (14), 103 (27), 89 (26), 77 (31)

IR-Spektrum (KBr):

3195 s	N-H
3076 s	aromat./ olef. C-H
2976 s, 2882 s	aliphatic. C-H
1671 s, 1656 s	C=O
1612 s, 1558 vs, 1506 s, 1475 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

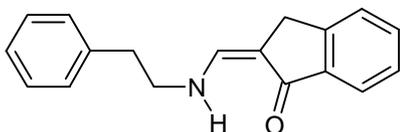
→ direkt nach dem Auflösen und nach 1 Woche in Lösung vermessen:

Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 9:1 vor.

~9,72	m, br	0,9 H	N-H (Z); austauschb. mit D ₂ O
7,79	„d“	1 H	7-H
7,59-7,14	m	7,1 H	restl. aromat. Protonen + =C-H (E)
6,99	d	0,9 H	=C-H (Z); ³ J = 12,3 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
~5,15	m, br	0,1 H	N-H (E); austauschb. mit D ₂ O
4,50	d	2 H	N-CH ₂ ; ³ J = 6,3 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
3,55	s	1,8 H	3-CH ₂ (Z)
3,49	s	0,2 H	3-CH ₂ (E)

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₁₂ NOCl ₂ (317,21)	Ber.:	C: 64,37	H: 3,81	N: 4,41
	Gef.:	C: 64,15	H: 3,98	N: 4,33

2-(2-Phenethylamino)methylen-1-indanon (54)

Darstellung: Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,25 g (10,32 mmol) 2-Phenylethylamin; 45 ml Chloroform

Ausbeute: 2,30 g (93 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 2,77 g (14,79 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 7,10 g (58,59 mmol) 2-Phenylethylamin; 50 ml Ethanol

Ausbeute: 2,63 g (68 % d.Th.)

Schmp.: 141 °C (beige Kristalle aus Toluol)

Massenspektrum (EI):

263 (8, M⁺), 172 (100), 149 (4), 143 (6), 130 (3), 127 (3), 115 (28), 103 (4), 91 (19)

IR-Spektrum (KBr):

3246 s	N-H
3147 m, 3058 m, 3024 m	aromat./ olef. C-H
2960 m	aliphatic C-H
1674 vs	C=O
1610 s, 1598 s, 1556 vs, 1496 s	C=C

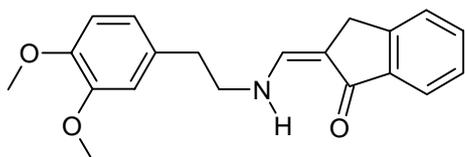
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

~9,4	m, br	1 H	NH; austauschb. mit D ₂ O
7,60-7,45	m	4 H	4-H, 5-H, 6-H und 7-H
7,40-7,17	m	6 H	restl. aromat. Protonen + =C-H
3,55-3,41	m	4 H	Ph-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -, 3-CH ₂
2,90-2,80	m	2 H	Ph- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₁₇ NO	(263,33)	Ber.:	C: 82,10	H: 6,51	N: 5,32
		Gef.:	C: 82,19	H: 6,64	N: 5,25

2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamino]methylen-1-indanon (55**)**



Darstellung: Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,70 g (9,38 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin; 45 ml Chloroform

Ausbeute: 2,45 g (81 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 1,70 g (9,08 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 6,60 g (36,42 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin; 30 ml Ethanol

Ausbeute: 2,15 g (73 % d.Th.)

Schmp.: 124 °C (weißes Pulver aus Toluol)

Massenspektrum (EI):

323 (4, M⁺), 172 (100), 164 (64), 150 (48), 142 (19), 126 (11), 114 (63), 106 (17), 91 (21), 77 (24)

IR-Spektrum (KBr):

3276 s	N-H
3051 m	aromat./ olef. C-H
2999 m, 2964 m, 2934 m, 2874 m, 2836 m	aliphatic C-H
1673 s	C=O
1610 s, 1561 vs, 1517 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

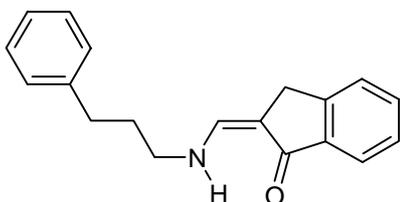
→ direkt nach dem Auflösen vermessen: Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 4:6 vor.

~9,6	m, br	0,4 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O
7,85	„d“	0,6 H	7-H (E)
7,82	„d“	0,4 H	7-H (Z)
7,60	d	0,6 H	=C-H (E); ³ J = 13,8 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
7,53-7,40	m	3 H	4-H, 5-H und 6-H
6,89-6,72	m	3,4 H	2'-H, 5'-H, 6'-H + =C-H (Z)
~4,65	m, br	0,6 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
3,91	s	1,8 H	3'-OCH ₃ (Z)
3,89	s	3 H	4'-OCH ₃
3,85	s	1,2 H	3'-OCH ₃ (E)
3,60-3,48	m	2 H	Ph-CH ₂ - CH₂ -
3,50	s	0,8 H	3-CH ₂ (Z)
3,43	s	1,2 H	3-CH ₂ (E)
2,88	t	2 H	Ph- CH₂ -CH ₂ -

→ nach 1 Woche in Lösung vermessen: Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 9:1 vor.

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{21}NO_3$	(323,40)	Ber.:	C: 74,28	H: 6,55	N: 4,33
		Gef.:	C: 73,98	H: 6,51	N: 4,34

2-(3-Phenylpropylamino)methylen-1-indanon (56)**Darstellung:** Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,35 g (9,99 mmol) 3-Phenylpropylamin; 45 ml Chloroform

Ausbeute: 2,39 g (92 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 1,80 g (9,61 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 4,50 g (33,3 mmol) 3-Phenylpropylamin; 40 ml Ethanol

Ausbeute: 1,75 g (66 % d.Th.)**Schmp.:** 130 °C (beige Kristalle aus Toluol)**Massenspektrum (EI):**

277 (17, M^{+}), 186 (100), 172 (37), 158 (11), 144 (22), 130 (12), 117 (11), 115 (45), 91 (41)

IR-Spektrum (KBr):

3189 m	N-H
3059 m, 3026 m	aromat./ olef. C-H
2978 m, 2944 m, 2874 m	aliphatic C-H
1671 s, 1662 s	C=O
1616 s, 1547 vs, 1500 s	C=C

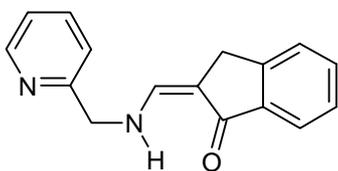
 1H -NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO- D_6):

~9,5	m, br	1 H	NH; austauschb. mit D_2O
7,62-7,41	m	4 H	4-H, 5-H, 6-H und 7-H
7,39-7,15	m	6 H	restl. aromat. Protonen + =C-H

3,46	s	2 H	3-CH ₂
3,28	t	4 H	Ph-CH ₂ -CH ₂ - <u>CH₂</u> -, 3-CH ₂ → vom Lösungsmittelsignal überlagert
2,64	t	2 H	Ph- <u>CH₂</u> -CH ₂ -CH ₂ -
1,91-1,76	m	2 H	Ph-CH ₂ - <u>CH₂</u> -CH ₂ -

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₁₉ NO	(277,36)	Ber.:	C: 82,28	H: 6,90	N: 5,05
		Gef.:	C: 82,08	H: 7,04	N: 5,04

2-(2-Pyridylmethylamino)methylen-1-indanon (57)**Darstellung:** Methode A nach AAV 1

Ansatz: 1,16 g (7,24 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,01 g (9,34 mmol) 2-Picolylamin; 50 ml Chloroform

Ausbeute: 1,20 g (66 % d.Th.)

Methode B nach AAV 2

Ansatz: 1,00 g (5,34 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 2,00 g (18,5 mmol) 2-Picolylamin; 40 ml Ethanol

Ausbeute: 0,65 g (49 % d.Th.)**Schmp.:** 128 °C (beige Kristalle aus Ethanol)**Massenspektrum (EI):**

250 (29, M⁺), 233 (3), 221 (4), 204 (3), 172 (3), 158 (33), 145 (5), 131 (4), 119 (54), 115 (17), 93 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3190 s	N-H
3135 s, 3070 s	aromat./ olef. C-H
2986 s, 2936 m, 2890 m, 2885 m	aliphatic C-H
1674 vs, 1658 vs	C=O
1612 vs, 1588 vs, 1542 vs, 1506 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

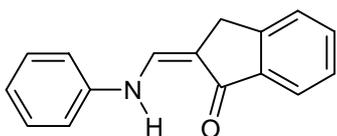
→ direkt nach dem Auflösen vermessen: Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 6:4 vor.

~9,85	m, br	0,6 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O
8,60-8,57	m	1 H	2'-H
7,83-7,78	m	1 H	7-H
7,74-7,62	m	1,4 H	=C-H (E) + 5'-H
7,54-7,18	m	5 H	4-H, 5-H und 6-H + restl. aromat. Protonen
			→ vom Lösungsmittelsignal überlagert
7,10	d	0,6 H	=C-H (Z); ³ J = 12,3 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
~5,75	m, br	0,4 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O
4,61	„t“	2 H	N-CH ₂ -
			→ nach Austausch mit D ₂ O: 2 × s
3,57	s	2 H	3-CH ₂

→ nach 1 Woche in Lösung vermessen: Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 5:1 vor.

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O	(250,29)	Ber.:	C: 76,78	H: 5,64	N: 11,19
		Gef.:	C: 76,50	H: 5,65	N: 11,03

2-Phenylaminomethylen-1-indanon (58)

Darstellung: nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,04 g (11,17 mmol) Anilin; 100 ml Chloroform

Ausbeute: 2,06 g (94 % d.Th.)

Schmp.: 227 °C (gelbe Kristalle aus Ethanol)

Massenspektrum (EI):

235 (100, M⁺), 206 (76), 178 (3), 143 (3), 130 (72), 115 (56), 104 (20), 77 (76)

IR-Spektrum (KBr):

3263 m	N-H
3059 m, 3027 m	aromat./ olef. C-H
2919 w, 2888 w, 2826 w	aliph. C-H
1662 vs	C=O
1614 vs, 1591 s, 1581 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 1,5:8,5 vor.

11,28	d	0,15 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,3 Hz
9,49	d	0,85 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 13,4 Hz
8,03	d	0,15 H	=C-H (Z); ³ J = 12,3 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,94	d	0,85 H	=C-H (E); ³ J = 13,4 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
~7,70	„d“	0,15 H	7-H (Z); teilweise überlagert
7,66	„d“	0,85 H	7-H (E)
7,61-7,54	m	2 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,45-7,37	m	1 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,35-7,13	m	4 H	restl. aromat. Protonen
7,05-6,97	m	1 H	restl. aromat. Protonen
3,70	s, br	2 H	3-CH ₂

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D₅):

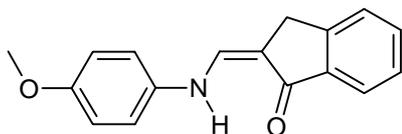
→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 4:6 vor.

11,77	d	0,4 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,0 Hz
10,25	d	0,6 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 13,2 Hz
8,50	d	0,6 H	=C-H (E); ³ J = 13,2 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
8,13	„d“	0,6 H	7-H (E)
8,06	„d“	0,4 H	7-H (Z)
7,81	d	0,4 H	=C-H (Z); ³ J = 12,0 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,52-7,29	m	3 H	4-H, 5-H und 6-H
7,27-7,17	m	4 H	restl. aromat. Protonen
7,07-6,99	m	1 H	restl. aromat. Protonen → vom Lösungsmittelsignal überlagert

3,63	s	1,2 H	3-CH ₂ (E)
3,61	s	0,8 H	3-CH ₂ (Z)

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₁₃ NO	(235,28)	Ber.:	C: 81,68	H: 5,57	N: 5,95
		Gef.:	C: 81,74	H: 5,74	N: 5,86

2-(4-Methoxyphenylamino)methylen-1-indanon (59)**Darstellung:** nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,22 g (11,30 mmol) p-Anisidin; 100 ml Chloroform

Ausbeute: 2,40 g (97 % d.Th.)**Schmp.:** 205 °C (hellgrüne Kristalle aus Toluol)**Massenspektrum (EI):**265 (78, M⁺), 236 (13), 122 (100), 115 (35), 77 (13), 44 (87)**IR-Spektrum (KBr):**

3228 m	N-H
3066 m, 3005 m	aromat./ olef. C-H
2968 m, 2932 m, 2900 m	aliph. C-H
1689 s	C=O
1609 s, 1556 vs, 1518 s, 1497 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 1,5:8,5 vor.

11,30	d	0,15 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,2 Hz
9,41	d	0,85 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 13,4 Hz
-7,94	d	0,15 H	=C-H (Z); teilw. überlagert → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,86	d	0,85 H	=C-H (E); ³ J = 13,4 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s

~7,67	„d“	0,15 H	7-H (Z); teilw. überlagert
7,64	„d“	0,85 H	7-H (E)
7,59-7,52	m	2 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,46-7,36	m	1 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,25-7,18	m	2 H	2'-H, 6'-H
6,97-6,89	m	2 H	3'-H, 5'-H
3,75	s	0,45 H	OCH ₃ (Z)
3,74	s	2,55 H	OCH ₃ (E)
3,66	s, br	2 H	3-CH ₂

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

→ direkt nach dem Auflösen und nach 1 Woche in Lösung vermessen:

Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 9,5:0,5 vor.

11,39	d	0,95 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 11,9 Hz
8,01	d	0,05 H	=C-H (E); ³ J = 13,9 Hz

→ nach Austausch mit D₂O: s

7,83	„d“	1 H	7-H
7,52-7,36	m	4 H	4-H, 5-H, 6-H + =C-H (Z)
7,07-7,02	m	2 H	2'-H, 6'-H
6,93-6,87	m	2 H	3'-H, 5'-H
3,80	s	3 H	OCH ₃
3,65	s	1,9 H	3-CH ₂ (Z)
3,63	s	0,1 H	3-CH ₂ (E)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D₅):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 4:6 vor.

11,86	d	0,4 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,1 Hz
10,19	d	0,6 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 13,8 Hz
8,47	d	0,6 H	=C-H (E); ³ J = 13,8 Hz

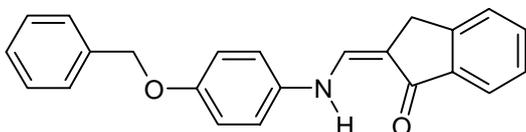
→ nach Austausch mit D₂O: s

8,14	„d“	0,6 H	7-H (E)
8,08	„d“	0,4 H	7-H (Z)
7,75	d	0,4 H	=C-H (Z); ³ J = 12,1 Hz
7,52-7,30	m	3 H	4-H, 5-H und 6-H
7,24-7,13	m	2 H	2'-H, 6'-H
			→ vom Lösungsmittelsignal überlagert
7,03-6,94	m	2 H	3'-H, 5'-H

3,67	s	1,2 H	4'-OCH ₃ (Z)
3,66	s	1,8 H	4'-OCH ₃ (E)
3,65	s	1,2 H	3-CH ₂ (E)
3,61	s	0,8 H	3-CH ₂ (Z)

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₁₅ NO ₂	(265,31)	Ber.:	C: 76,96	H: 5,70	N: 5,28
		Gef.:	C: 76,94	H: 5,69	N: 5,02

2-(4-Benzyloxyphenylamino)methylen-1-indanon (60)**Darstellung:** nach AAV 1

Ansatz: 1,40 g (8,74 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 2,52 g (10,69 mmol) 4-Benzyloxyanilinhydrochlorid; 150 ml Chloroform; 200 mg Natriumhydrogencarbonat

Ausbeute: 2,56 g (86 % d.Th.)**Schmp.:** 224 °C (gelbe Kristalle aus Ethanol)**Massenspektrum (EI):**

341 (17, M⁺), 250 (100), 233 (5), 223 (3), 204 (2), 195 (4), 165 (2), 143 (4), 115 (32), 91 (25)

IR-Spektrum (KBr):

3275 m, 3253 m	N-H
3089 m, 3062 m, 3030 m	aromat./ olef. C-H
2893 w, 2860 w	aliphatic C-H
1674 vs	C=O
1610 s, 1596 s, 1558 vs, 1518 s, 1499 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 1,5:8,5 vor.

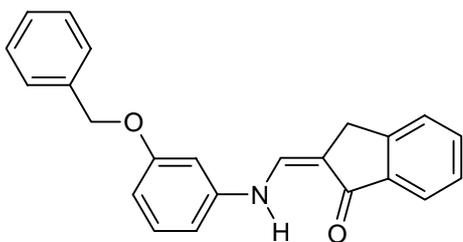
11,29	d	0,15 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,9 Hz
9,41	d	0,85 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 13,4 Hz

~7,93	„d“	0,15 H	=C-H (Z); teilweise überlagert → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,86	d	0,85 H	=C-H (E); ³ J = 13,4 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
~7,68	„d“	0,15 H	7-H (Z); teilweise überlagert
7,64	„d“	0,85 H	7-H (E)
7,58-7,52	m	2 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,48-7,29	m	6 H	restl. aromat. Protonen + 4-H, 5-H oder 6-H
7,24-7,20	m	2 H	2'-H, 6'-H
7,04-6,98	m	2 H	3'-H, 5'-H
5,09	s	0,3 H	O-CH ₂ - (Z)
5,08	s	1,7 H	O-CH ₂ - (E)
3,66	s, br	2 H	3-CH ₂

Elementaranalyse:C₂₃H₁₉NO₂ (341,40)

Ber.: C: 80,92 H: 5,61 N: 4,10

Gef.: C: 80,79 H: 5,56 N: 4,04

2-(3-Benzyloxyphenylamino)methylen-1-indanon (61)**Darstellung:** nach AAV 1**Ansatz:** 1,90 g (11,86 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 2,40 g (12,05 mmol) 3-Benzyloxyanilin; 70 ml Chloroform**Ausbeute:** 2,92 g (72 % d.Th.)**Schmp.:** 201 °C (gelbe Kristalle aus Toluol)**Massenspektrum (EI):**341 (11, M⁺), 250 (7), 222 (4), 209 (3), 115 (6), 91 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3294 w	N-H
3057 w, 3024 w	aromat./ olef. C-H
2896 w	aliphatic C-H
1669 s	C=O
1610 s, 1577 s, 1526 m	C=C

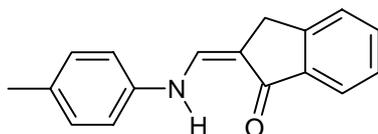
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 2:8 vor.

11,22	d	0,2 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,3 Hz
9,44	d	0,8 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 13,4 Hz
8,05	d	0,2 H	=C-H (Z); ³ J = 12,3 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,94	d	0,8 H	=C-H (E); ³ J = 13,4 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,71-7,64	m	1 H	7-H (Z und E)
7,61-7,55	m	2 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,51-7,36	m	6 H	restl. aromatische Protonen + 4-H, 5-H oder 6-H
7,30-7,22	m	1 H	5'-H
6,93-6,85	m	2 H	4'-H, 6'-H
6,68-6,64	m	1 H	2'-H
5,14	s	2 H	O-CH ₂ -
3,70	s, br	2 H	3-CH ₂

Elementaranalyse:

C ₂₃ H ₁₉ NO ₂	(341,40)	Ber.:	C: 80,92	H: 5,61	N: 4,10
		Gef.:	C: 80,85	H: 5,75	N: 4,01

2-(4-Methylphenylamino)methylen-1-indanon (62)

Darstellung: nach AAV 1

Ansatz: 1,07 g (4,29 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 500 mg

(4,67 mmol) p-Toluidin; 50 ml Chloroform

Ausbeute: 950 mg (89 % d.Th.)

Schmp.: 215 °C (Lit. (Pitzler, 1991): 214 °C, oranges Pulver aus Ethanol)

MS (EI), IR (KBr), und $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- D_6) entsprechen der Referenzsubstanz (Pitzler, 1991).

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200 MHz, Pyridin- D_5):

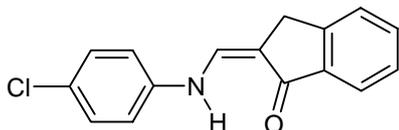
→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 4:6 vor.

11,80	d	0,4 H	NH (Z); austauschb. mit D_2O ; $^3\text{J} = 12,0$ Hz
10,19	d	0,6 H	NH (E); austauschb. mit D_2O ; $^3\text{J} = 13,5$ Hz
8,51	d	0,6 H	=C-H (E); $^3\text{J} = 13,5$ Hz
			→ nach Austausch mit D_2O : s
8,13	„d“	0,6 H	7-H (E)
8,07	„d“	0,4 H	7-H (Z)
7,79	d	0,4 H	=C-H (Z); $^3\text{J} = 12,0$ Hz
7,52-7,08	m	7 H	restl. aromat. Protonen
			→ vom Lösungsmittelsignal überlagert
3,64	s	1,2 H	3- CH_2 (E)
3,62	s	0,8 H	3- CH_2 (Z)
2,19	s	3 H	4'- CH_3

Elementaranalyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$	(249,31)	Ber.:	C: 81,90	H: 6,06	N: 5,62
		Gef.:	C: 81,71	H: 6,16	N: 5,24

2-(4-Chlorphenylamino)methylen-1-indanon (63)



Darstellung: nach AAV 1

Ansatz: 3,70 g (23,11 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 3,00 g (23,52 mmol) 4-Chloranilin; 100 ml Chloroform

Ausbeute: 4,20 g (67 % d.Th.)

Schmp.: 226 °C (gelbe Kristalle aus Chloroform)

Massenspektrum (EI):

269 (78, M⁺), 240 (38), 204 (20), 176 (4), 164 (35), 143 (27), 138 (21), 131 (10), 115 (100), 111 (35), 102 (41), 89 (20), 77 (33)

IR-Spektrum (KBr):

3277 s, 3251 s	N-H
3099 m, 3064 m, 3024 m	aromat./ olef. C-H
2893 m	aliphatic. C-H
1682 vs	C=O
1597 vs, 1568 vs, 1512 m, 1487 vs	C=C

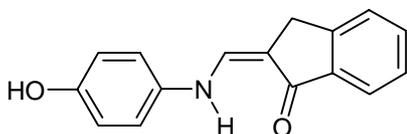
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ E-Isomer liegt vollständig vor.

9,55	d	1 H	NH; austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 13,2 Hz
7,90	d	1 H	=C-H; ³ J = 13,2 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
7,66-7,59	m	3 H	7-H + 3'-H, 5'-H
7,46-7,28	m	2 H	4-H, 5-H, 6-H + 2'-H, 6'-H
3,70	s	2 H	3-CH ₂

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₁₂ NOCl	(269,73)	Ber.:	C: 71,25	H: 4,48	N: 5,19
		Gef.:	C: 69,74	H: 4,35	N: 5,10

2-(4-Hydroxyphenylamino)methylen-1-indanon (64)

Darstellung: nach AAV 1

Ansatz: 2,90 g (18,11 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 2,17 g (19,89 mmol) 4-Aminophenol; 200 ml Chloroform

Ausbeute: 1,88 g (62 % d.Th.)

Schmp.: 263 °C (orangenes Pulver aus Ethanol/ Aceton)

Massenspektrum (EI):

251 (100, M⁺), 234 (3), 222 (44), 146 (36), 144 (65), 126 (11), 120 (24), 115 (45), 108 (51), 102 (14), 93 (12), 77 (11)

IR-Spektrum (KBr):

~3500-3100 s, br	O-H
3072 s, 3021 s	aromat./ olef. C-H
2811 s	aliphatic C-H
1657 vs, 1650 vs	C=O
1610 vs, 1566 vs, 1556 vs, 1519 vs, 1494 vs	C=C

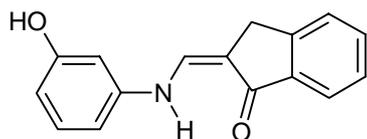
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 4:6 vor.

11,31	d	0,4 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,9 Hz
9,39-9,32	„d“	1 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O, 4'-OH (Z); austauschb. mit D ₂ O
9,24	s	0,6 H	4'-OH (E); austauschb. mit D ₂ O
~7,89	„d“	0,4 H	=C-H (Z); teilweise überlagert → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,83	d	0,6 H	=C-H (E); ³ J = 13,4 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
~7,67	„d“	0,4 H	7-H (Z); teilweise überlagert
7,64	„d“	0,6 H	7-H (E)
7,57-7,51	m	2 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,45-7,35	m	1 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,12-7,08	m	2 H	2'-H, 6'-H
6,79-6,74	m	2 H	3'-H, 5'-H
3,68	s, br	2 H	3-CH ₂

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₁₃ NO ₂	(251,28)	Ber.:	C: 76,48	H: 5,21	N: 5,57
		Gef.:	C: 76,31	H: 5,11	N: 5,76

2-(3-Hydroxyphenylamino)methylen-1-indanon (65)**Darstellung:** nach AAV 1**Ansatz:** 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,10 g (10,08 mmol) 3-Aminophenol; 50 ml Chloroform**Ausbeute:** 1,83 g (78 % d.Th.)**Schmp.:** 239 °C (orangenes Pulver aus Aceton)**Massenspektrum (EI):**251 (100, M⁺), 250 (10), 234 (10), 222 (53), 206 (8), 158 (11), 146 (51), 132 (11), 120 (16), 115 (53), 102 (14), 93 (15), 77 (12)**IR-Spektrum (KBr):**

~3500-3100 m, br	O-H
3147 m	N-H
1657 s	C=O
1602 s, 1574 s, 1496 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

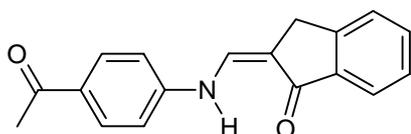
→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 1,5:8,5 vor.

11,20	d	0,15 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,3 Hz
9,60	s	0,15 H	3'-OH (Z); austauschb. mit D ₂ O
9,53	s	0,85 H	3'-OH (E); austauschb. mit D ₂ O
9,43	d	0,85 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 13,4 Hz
~7,95	„d“	0,15 H	=C-H (Z); teilweise überlagert → nach Austausch mit D ₂ O: s
7,85	d	0,85 H	=C-H (E); ³ J = 13,4 Hz → nach Austausch mit D ₂ O: s
~7,69	„d“	0,15 H	7-H (Z); teilweise überlagert
7,65	„d“	0,85 H	7-H (E)
7,60-7,54	m	2 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,47-7,37	m	1 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,18-7,08	m	1 H	5'-H
6,72-6,66	m	2 H	4'-H, 6'-H

6,50-6,40	m	1 H	2'-H
3,68	s, br	1,7 H	3-CH ₂

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₁₃ NO ₂	(251,28)	Ber.:	C: 76,48	H: 5,21	N: 5,57
		Gef.:	C: 76,60	H: 5,01	N: 5,46

2-(4-Acetylphenylamino)methylen-1-indanon (66)**Darstellung:** nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,40 g (10,36 mmol) 4-Aminoacetophenon; 50 ml Chloroform

Ausbeute: 2,14 g (82 % d.Th.)**Schmp.:** 273 °C (orangenes Pulver aus Ethanol)**Massenspektrum (EI):**

277 (100, M⁺), 262 (27), 248 (27), 234 (23), 206 (40), 172 (21), 146 (12), 143 (19), 132 (15), 115 (70), 103 (11), 89 (21)

IR-Spektrum (KBr):

3287 m	N-H
3072 m	aromat./ olef. C-H
1690 s	C=O (Acetyl)
1670 s	C=O (Enaminon)
1603 s, 1564 s, 1498 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

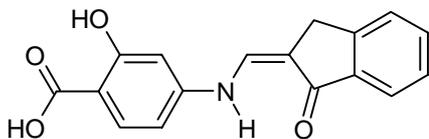
→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 1,5:8,5 vor.

11,31	d	0,15 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 11,8 Hz
9,76	d	0,85 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,9 Hz
8,08	d	0,15 H	=C-H (Z); ³ J = 11,8 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
~7,99	„d“	0,85 H	=C-H (E); teilweise überlagert

			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
7,96-7,91	m	2 H	3'-H, 5'-H
~7,72	„d“	0,15 H	7-H (Z); teilweise überlagert
7,69	„d“	0,85 H	7-H (E)
7,63-7,57	m	2 H	4-H, 5-H oder 6-H
7,49-7,36	m	3 H	4-H, 5-H oder 6-H + 2'-H, 6'-H
3,74	s	1,7 H	3-CH ₂ (E)
3,71	s	0,3 H	3-CH ₂ (Z)
~2,5			COCH ₃
			→ überlagert vom Lösungsmittelsignal

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	(277,32)	Ber.:	C: 77,96	H: 5,45	N: 5,05
		Gef.:	C: 78,14	H: 5,51	N: 5,05

4-(1-Oxoindan-2-ylidenmethylamino)salicylsäure (67)**Darstellung:** nach AAV 1

Ansatz: 1,50 g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,58 g (10,33 mmol) p-Aminosalicylsäure; 180 ml Chloroform

Ausbeute: 2,30 g (83 % d.Th.)**Schmp.:** 277 °C (gelbe Kristalle aus Ethanol)**Massenspektrum (EI):**

295 (100, M⁺), 277 (9), 249 (66), 220 (25), 204 (6), 192 (14), 172 (14), 165 (10), 143 (7), 139 (8), 132 (8), 119 (10), 115 (47), 91 (10)

IR-Spektrum (KBr):

~3500-2600 br	O-H
3310 m	N-H
3067 m	aromat./ olef. C-H
1662 s, br	C=O
1607 vs, 1567 vs, 1516 m, 1490 m	C=C

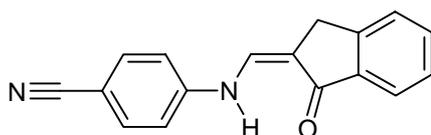
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 1,5:8,5 vor.

13,60	s, br	1 H	OH; austauschb. mit D ₂ O
11,48	s, br	1 H	COOH; austauschb. mit D ₂ O
11,19	d	0,15 H	NH (Z); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 11,8 Hz
9,66	d	0,85 H	NH (E); austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 13,4 Hz
8,02	d	0,15 H	=C-H (Z); ³ J = 11,8 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
7,91	d	0,85 H	=C-H (E); ³ J = 13,4 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
7,76-7,57	m	4 H	4-H, 5-H, 6-H und 7-H
7,49-7,39	m	1 H	5'-H
6,90-6,84	m	1 H	6'-H
6,77	„d“	1 H	2'-H
3,73	s	1,7 H	3-CH ₂ (E)
3,70	s	0,3 H	3-CH ₂ (Z)

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₁₃ NO ₄	(295,29)	Ber.:	C: 69,15	H: 4,44	N: 4,74
		Gef.:	C: 68,87	H: 4,60	N: 4,61

4-(1-Oxoindan-2-ylidenmethylamino)benzonnitril (68)

Darstellung: nach AAV 1

Ansatz: 600 mg (3,75 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 500 mg (4,23 mmol) 4-Aminobenzonnitril; 50 ml Chloroform

Ausbeute: 920 mg (94 % d.Th.)

Schmp.: 254 °C (gelbes Pulver aus Toluol)

Massenspektrum (EI):

260 (100, M⁺), 259 (9), 242 (3), 231 (62), 203 (5), 158 (7), 155 (54), 143 (31), 132 (21), 115 (73), 102 (31), 77 (13)

IR-Spektrum (KBr):

3276 m	N-H
3072 m	aromat./ olef. C-H
2891 m, 2816 m	aliphatic. C-H
2220 vs	C≡N
1667 vs	C=O
1622 s, 1597 s, 1569 vs, 1523 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ E-Isomer liegt vollständig vor.

9,78	d	1 H	NH; austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,8 Hz
7,96	d	1 H	=C-H; ³ J = 12,8 Hz
			→ nach Austausch mit D ₂ O: s
7,77-7,71	m	2 H	3'-H, 5'-H
7,67-7,58	m	3 H	7-H + 4-H, 5-H oder 6-H
7,49-7,41	m	2 H	4-H, 5-H oder 6-H + 2'-H, 6'-H
3,74	s	2 H	3-CH ₂

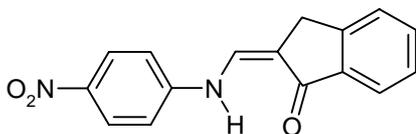
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

→ Z-Isomer liegt vollständig vor.

11,43	d	1 H	NH; austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 12,2 Hz
7,85	„d“	1 H	7-H
7,63-7,39	m	6 H	4-H, 5-H, 6-H, =C-H, 3'-H und 5'-H
7,14-7,08	m	2 H	2'-H, 6'-H
3,71	s	2 H	3-CH ₂

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O	(260,30)	Ber.:	C: 78,44	H: 4,65	N: 10,76
		Gef.:	C: 78,24	H: 4,58	N: 10,61

2-(4-Nitrophenylamino)methylen-1-indanon (69)

Darstellung: nach AAV 1

Ansatz: 1,50g (9,37 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 1,40 g (10,14 mmol) 4-Nitroanilin; 60 ml Chloroform

Ausbeute: 2,34 g (89 % d.Th.)

Schmp.: 291 °C (orangenes Pulver aus Ethanol)

Massenspektrum (EI):

280 (61, M⁺), 278 (37), 251 (17), 232 (35), 204 (71), 176 (42), 156 (13), 149 (17), 143 (18), 127 (17), 115 (100), 102 (72), 88 (18), 76 (55)

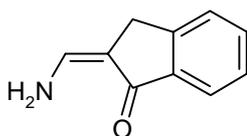
IR-Spektrum (KBr):

3254 m, 3202 m	N-H
3139 m, 3062 m, 3014 m	aromat./ olef. C-H
2898 m	aliphatic C-H
1691 vs	C=O
1613 vs, 1601 vs, 1574 vs, 1536 s, 1503 s, 1488 s	C=C

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃ (280,28)	Ber.:	C: 68,57	H: 4,32	N: 9,99
	Gef.:	C: 68,32	H: 4,27	N: 9,84

2-Aminomethylen-1-indanon (70**)**



Darstellung: 450 mg (2,81 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**) und 1100 mg (14,27 mmol) Ammoniumacetat werden in 60 ml Ethanol für 16 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 325 g (73 % d.Th.)

Schmp.: 142 °C (beige Kristalle aus Toluol)

R_f-Wert: 0,59 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

159 (97, M⁺), 158 (13), 130 (100), 103 (18), 77 (22)

IR-Spektrum (KBr):

3375 m, br	N-H
3154 m	aromat./ olef. C-H
2906 w, 2875 w	aliphatic C-H
1678 m, 1652 m	C=O
1636 m, 1609 m, 1539 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

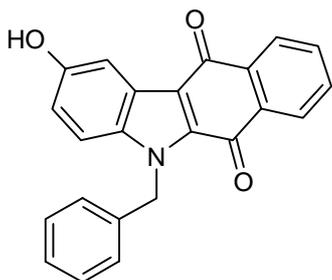
→ Z – und E-Isomer liegen ungefähr im Verhältnis 2,5:7,5 vor.

~8,7	s, br	~0,5 H	NH ₂ (Z); austauschb. mit D ₂ O
7,62-7,17	m	5 H	4-H, 5-H, 6-H, 7-H + =C-H
7,03	d, br	~1,5 H	NH ₂ (E); austauschb. mit D ₂ O
3,51	s	0,5 H	3-CH ₂ (Z)
~3,44	s	~1,5 H	3-CH ₂ (E)

→ vom Lösungsmittelsignal überlagert

Elementaranalyse:

C ₁₀ H ₉ NO	(159,18)	Ber.:	C: 75,45	H: 5,70	N: 8,80
		Gef.:	C: 75,26	H: 5,42	N: 8,72

5-Benzyl-2-hydroxy-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (71)

Darstellung: nach AAV 3

Ansatz: 1,00 g (4,01 mmol) 2-Benzylaminomethylen-1-indanon (**47**); 1,55 g (14,34 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 8 ml Eisessig

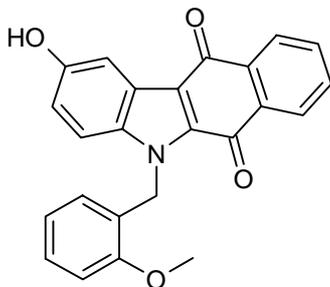
Ausbeute: 430 mg (30 % d.Th.)

Schmp.: 298 °C (Lit. (Pitzler, 1991): 298 °C, rotes Pulver aus Toluol)

MS (EI), IR (KBr) und ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) entsprechen der Referenzsubstanz (Pitzler, 1991).

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{15}NO_3$	(353,38)	Ber.:	C: 78,17	H: 4,28	N: 3,96
		Gef.:	C: 78,40	H: 4,40	N: 4,23

2-Hydroxy-5-(2-methoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (72)**Darstellung:** nach AAV 3

Ansatz: 1,10 g (3,94 mmol) 2-(2-Methoxybenzylamino)methylen-1-indanon (**48**); 1,52 g (14,06 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 8 ml Eisessig

Ausbeute: 410 mg (31 % d.Th.)**Schmp.:** 289 °C (braunrotes Pulver aus Toluol)**R_f-Wert:** 0,73 (FM 1); 0,73 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

383 (11, M⁺), 276 (1), 262 (1), 248 (1), 234 (1), 220 (1), 206 (1), 121 (100), 93 (5), 91 (62)

IR-Spektrum (KBr):

3406 m, br	O-H
3069 w	aromat. C-H
2938 w	aliph. C-H
1654 s, 1632 s	C=O
1591 m, 1509 m, 1496 s	C=C

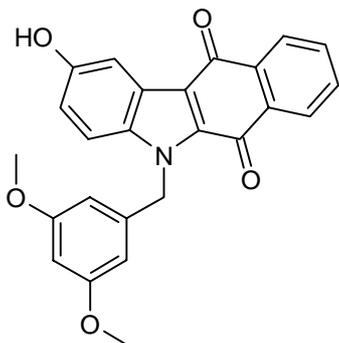
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,72	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,13-8,02	m	2 H	7-H, 10-H	
7,89-7,75	m	2 H	8-H, 9-H	
7,67	d	1 H	1-H;	⁴ J = 2,2 Hz
7,43	d	1 H	4-H;	³ J = 9,0 Hz

7,30-7,13	m	1 H	4'-H	
7,07	„d“	1 H	6'-H	
6,97	dd	1 H	3-H;	$^4J = 2,2 \text{ Hz}; ^3J = 9,0 \text{ Hz}$
6,74	„t“	1 H	5'-H	
6,44	„d“	1 H	3'-H	
5,92	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,90	s	3 H	OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₁₇ NO ₄	(383,40)	Ber.:	C: 75,19	H: 4,47	N: 3,65
		Gef.:	C: 74,96	H: 4,56	N: 3,64

2-Hydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (73)**Darstellung:** nach AAV 3

Ansatz: 2,20 g (7,11 mmol) 2-(3,5-Dimethoxybenzylamino)methylen-1-indanon (**50**); 2,91 g (26,92 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 15 ml Eisessig

Ausbeute: 920 mg (31 % d.Th.)**Schmp.:** 308 °C (rotes Pulver aus Toluol)**R_f-Wert:** 0,62 (FM 1); 0,73 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**413 (20, M⁺), 276 (2), 206 (2), 151 (100), 121 (4), 91 (11), 77 (9)**IR-Spektrum (KBr):**

3404 m, br	O-H
3001 w	aromat. C-H
2936 w, 2838 w	aliph. C-H
1652 s, sh	C=O

1594 s, 1514 m C=C

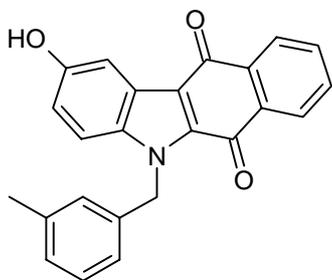
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,74	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,12-8,05	m	2 H	7-H, 10-H	
7,89-7,79	m	2 H	8-H, 9-H	
7,66	d	1 H	1-H;	⁴ J = 2,3 Hz
7,57	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,00	dd	1 H	3-H;	⁴ J = 2,3 Hz; ³ J = 9,1 Hz
6,39	d	1 H	4'-H;	⁴ J = 2,2 Hz
6,33	d	2 H	2'-H, 6'-H;	⁴ J = 2,2 Hz
5,90	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,66	s	6 H	2 × OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₉ NO ₅	(413,42)	Ber.:	C: 72,63	H: 4,63	N: 3,39
		Gef.:	C: 72,64	H: 4,86	N: 3,21

2-Hydroxy-5-(3-methylbenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (74)



Darstellung: nach AAV 3

Ansatz: 1,15 g (4,37 mmol) 2-(3-Methylbenzylamino)methylen-1-indanon (**51**);
1,89 g 1,4-Benzochinon (**30**); 8 ml Eisessig

Ausbeute: 350 mg (23 % d.Th.)

Schmp.: 291 °C (braunrotes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,67 (FM 1); 0,76 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

367 (17, M⁺), 276 (2), 248 (1), 234 (1), 206 (1), 105 (100), 103 (6), 91 (7), 79 (10)

IR-Spektrum (KBr):

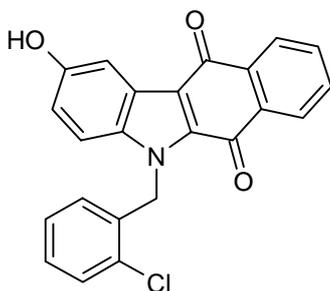
3254 m, br	O-H
3062 m	aromat.C-H
2922 w	aliphatic C-H
1652 vs, 1635 vs	C=O
1592 s, 1512 s, 1497 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,73	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,13-8,07	m	2 H	7-H, 10-H	
7,89-7,80	m	2 H	8-H, 9-H	
7,67	d	1 H	1-H;	⁴ J = 2,3 Hz
7,58	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,16	dd	1 H	3-H;	⁴ J = 2,3 Hz; ³ J = 9,1 Hz
7,09-6,95	m	4 H	2'-, 4'-, 5'- und 6'-H	
5,95	s	2 H	N-CH ₂ -	
2,23	s	3 H	CH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₁₇ NO ₃	(367,40)	Ber.:	C: 78,46	H: 4,66	N: 3,81
		Gef.:	C: 78,07	H: 4,98	N: 3,71

5-(2-Chlorbenzyl)-2-hydroxy-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (75)**Darstellung:** nach AAV 3

Ansatz: 340 mg (1,20 mmol) 2-(2-Chlorbenzylamino)methylen-1-indanon (**52**);
420 mg (3,89 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 5 ml Eisessig

Ausbeute: 80 mg (18 % d.Th.)**Schmp.:** 293 °C (dunkelrotes Pulver aus Ethanol)**R_f-Wert:** 0,74 (FM 1); 0,84 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

387 (20, M⁺), 352 (36), 335 (2), 276 (2), 248 (1), 234 (1), 220 (1), 206 (1), 148 (14), 124 (100), 120 (10), 98 (9), 91 (7)

IR-Spektrum (KBr):

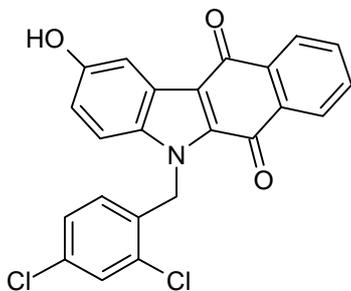
3396 m, br	O-H
3067 w	aromat. C-H
1654 s, 1634 m	C=O
1592 m, 1514 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,77	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,14-8,00	m	2 H	7-H, 10-H	
7,89-7,73	m	2 H	8-H, 9-H	
7,71	d	1 H	1-H;	⁴ J = 2,1 Hz
7,59-7,55	m	1 H	3'-H	
7,33-7,29	m	2 H	4'-H, 5'-H	
7,51	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,01	dd	1 H	3-H;	⁴ J = 2,1 Hz; ³ J = 9,1 Hz
6,42-6,38	„d“	1 H	6'-H	
6,03	s	2 H	N-CH ₂ -	

Elementaranalyse:

C ₂₃ H ₁₄ NO ₃ Cl (387,83)	Ber.:	C: 71,23	H: 3,64	N: 3,61
	Gef.:	C: 71,26	H: 3,47	N: 3,49

5-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-hydroxy-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (76)

Darstellung: nach AAV 3

Ansatz: 940 mg (2,95 mmol) 2-(2,4-Dichlorbenzylamino)methylen-1-indanon (**53**); 1,20 g (11,10 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 10 ml Eisessig

Ausbeute: 365 mg (29 % d.Th.)

Schmp.: 337 °C (rotes Pulver aus Ethanol)

R_f-Wert: 0,61 (FM 1); 0,70 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

421 (36, M⁺), 386 (32), 369 (4), 276 (6), 262 (1), 248 (1), 234 (2), 220 (1), 206 (2), 159 (100), 123 (12), 91 (14)

IR-Spektrum (KBr):

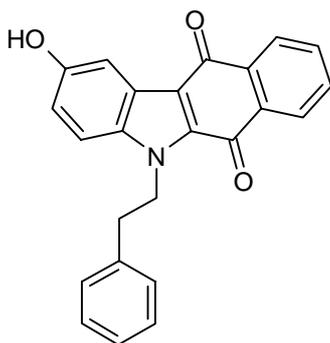
3302 m, br	O-H
3065 w	aromat. C-H
1650 vs, 1636 s	C=O
1590 s, 1514 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,78	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,13-8,08	m	1 H	7-H oder 10-H	
8,03-7,99	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,88-7,78	m	2 H	8-H, 9-H	
7,75	d	1 H	3'-H;	⁴ J = 2,1 Hz
7,69	d	1 H	1-H;	⁴ J = 2,3 Hz
7,52	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,20	dd	1 H	5'-H;	⁴ J = 2,1 Hz; ³ J = 8,5 Hz
7,01	dd	1 H	3-H;	⁴ J = 2,3 Hz; ³ J = 9,1 Hz
6,40	d	1 H	6'-H;	³ J = 8,5 Hz
5,97	s	2 H	N-CH ₂ -	

Elementaranalyse:

C ₂₃ H ₁₃ NO ₃ Cl ₂ (422,26)	Ber.:	C: 65,42	H: 3,10	N: 3,22
	Gef.:	C: 65,24	H: 3,10	N: 3,18

2-Hydroxy-5-(2-phenethyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (77)

Darstellung: nach AAV 3

Ansatz: 1,14 g (4,33 mmol) 2-(2-Phenethylamino)methylen-1-indanon (**54**);
1,56 g (14,43 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 4 ml Eisessig

Ausbeute: 370 mg (23% d.Th.)

Schmp.: 216 °C (braunrotes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,69 (FM 1); 0,77 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

367 (27, M⁺), 320 (3), 276 (100), 262 (79), 248 (12), 233 (5), 220 (5), 206 (2), 165 (6),
105 (16)

IR-Spektrum (KBr):

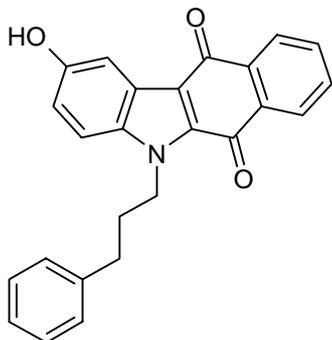
3390 m, br	O-H
3062 m, 3026 m	aromat. C-H
2953 m	aliphatic. C-H
1647 s, sh	C=O
1593 m, 1509 m, 1496 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,64	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,06	m	2 H	7-H, 10-H	
7,86-7,79	m	2 H	8-H, 9-H	
7,62	d	1 H	1-H;	⁴ J = 2,1 Hz
7,54	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,36-7,16	m	5 H	restl. aromat. Protonen	
6,96	dd	1 H	3-H;	⁴ J = 2,1 Hz; ³ J = 9,1
4,88-4,78	m	2 H	Ph-CH ₂ - CH₂ -	
3,10-3,04	m	2 H	Ph- CH₂ -CH ₂ -	

Elementaranalyse:

$C_{24}H_{17}NO_3$	(367,40)	Ber.:	C: 78,46	H: 4,66	N: 3,81
		Gef.:	C: 78,44	H: 4,59	N: 3,67

2-Hydroxy-5-(3-phenylpropyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (78)**Darstellung:** nach AAV 3

Ansatz: 600 mg (2,16 mmol) 2-(3-Phenylpropylamino)methylen-1-indanon (**56**);
900 mg (8,33 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 4 ml Eisessig

Ausbeute: 170 mg (20% d.Th.)**Schmp.:** 227 °C (dunkelrotes Pulver aus Toluol)**R_f-Wert:** 0,74 (FM 1); 0,84 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

381 (41, M⁺), 290 (18), 277 (100), 276 (25), 263 (7), 248 (6), 234 (3), 220 (4), 206 (2),
152 (7), 105 (8), 91 (26)

IR-Spektrum (KBr):

3404 m, br	O-H
3064 w, 3026 w	aromat. C-H
2926 w	aliphatic. C-H
1654 m, 1634 m	C=O
1591 m, 1512 m	C=C

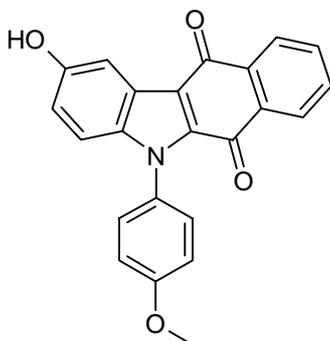
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,62	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,03	m	2 H	7-H, 10-H	
7,88-7,72	m	2 H	8-H, 9-H	
7,63	d	1 H	1-H;	⁴ J = 2,2 Hz

7,56	d	1 H	4-H; $^3J = 9,1 \text{ Hz}$
7,33-7,06	m	5 H	restl. aromat. Protonen
7,01	dd	1 H	3-H; $^4J = 2,2 \text{ Hz}; ^3J = 9,1 \text{ Hz}$
4,71	t	2 H	Ph-CH ₂ -CH ₂ - <u>CH₂</u> -
2,69	t	2 H	Ph- <u>CH₂</u> -CH ₂ -CH ₂ -
2,23-2,03	m	2 H	Ph-CH ₂ - <u>CH₂</u> -CH ₂ -

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₉ NO ₃	(381,43)	Ber.:	C: 78,72	H: 5,02	N: 3,67
		Gef.:	C: 78,46	H: 5,11	N: 3,43

2-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (79)**Darstellung:** nach AAV 3

Ansatz: 1,10 g (4,15 mmol) 2-(4-Methoxyphenylamino)methylen-1-indanon (**59**); 1,60 g (14,80 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 12 ml Eisessig

Ausbeute: 325 mg (21 % d.Th.)**Schmp.:** 335 °C (rotes Pulver aus Ethanol)**R_f-Wert:** 0,64 (FM 1); 0,73 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

369 (100, M⁺), 354 (8), 4 (5), 338 (5), 326 (7), 298 (3), 270 (4), 248 (1), 241 (3), 220 (1), 206 (1), 185 (7), 91 (8)

IR-Spektrum (KBr):

3268 m, br	O-H
3067 m, 3012 m	aromat. C-H
2959 w, 2835 w	aliph. C-H
1661 s, 1632 s	C=O

1590 s, 1519 vs, 1498 vs C=C

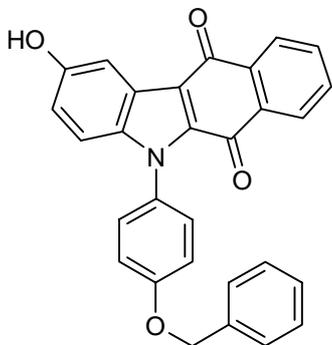
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,70	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,14-8,09	m	1 H	10-H	
7,98-7,93	m	1 H	7-H	
7,88-7,74	m	2 H	8-H, 9-H	
7,70	s, br	1 H	1-H	
7,49-7,43	m	2 H	2'-H, 6'-H	
7,18-7,10	m	2 H	3'-H, 5'-H	
7,04-6,94	m	2 H	3-H, 4-H	
3,89	s	3 H	OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₃ H ₁₅ NO ₄	(369,38)	Ber.:	C: 74,79	H: 4,09	N: 3,79
		Gef.:	C: 74,40	H: 4,09	N: 3,49

5-(4-Benzyloxyphenyl)-2-hydroxy-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (80)



Darstellung: nach AAV 3

Ansatz: 2,20 g (7,11 mmol) 2-(4-Benzyloxyphenylamino)methylen-1-indanon (**60**); 2,91 g (26,92 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 15 ml Eisessig

Ausbeute: 920 mg (31 % d.Th.)

Ausbeute: 350 mg (69 d.Th.)

Schmp.: 281 °C (rotes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,77 (FM 1); 0,88 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

446 (19, $M^{+}+1$), 354 (27), 326 (6), 297 (2), 269 (4), 241 (6), 214 (4), 151 (5), 108 (18), 91 (100), 65 (29)

IR-Spektrum (KBr):

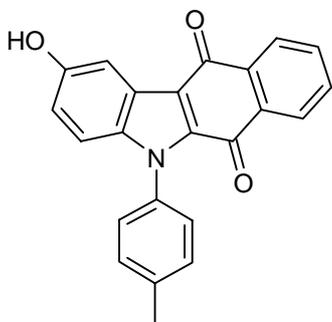
3395 m, br	O-H
3064 w	aromat. C-H
1658 s, 1630 m	C=O
1591 m, 1513 s, 1498 s	C=C

 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200 MHz, DMSO- D_6):

9,74	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D_2O
8,20-8,10	m	1 H	10-H	
7,98-7,94	m	1 H	7-H	
7,89-7,79	m	2 H	8-H, 9-H	
7,66	s, br	1 H	1-H	
7,61-7,33	m	7 H	restl. aromat. Protonen	
7,24-7,20	m	2 H	3'-H, 5'-H	
7,05-6,96	m	2 H	3-H, 4-H	
5,22	s	2 H	- CH_2 -	

Elementaranalyse:

$\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	(445,48)	Ber.:	C: 78,19	H: 4,30	N: 3,14
		Gef.:	C: 78,24	H: 4,66	N: 3,41

2-Hydroxy-5-(4-methylphenyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (81)

Darstellung: nach AAV 3

Ansatz: 0,55 g (2,21 mmol) 2-(4-Methylphenylamino)methylen-1-indanon (**62**);
0,90 g (8,32 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 6 ml Eisessig

Ausbeute: 175 mg (23 % d.Th.)

Schmp.: 323 °C (Lit. (Pitzler, 1991): 329 °C, rotes Pulver aus Toluol)

MS (EI), IR (KBr) und ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) entsprechen der Referenzsubstanz (Pitzler, 1991).

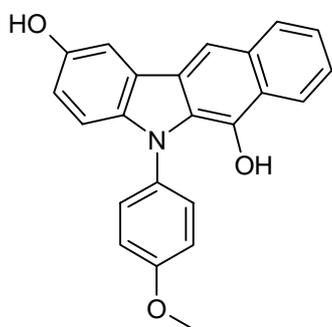
Elementaranalyse:

C₂₃H₁₅NO₃ (353,38)

Ber.: C: 78,17 H: 4,28 N: 3,96

Gef.: C: 78,23 H: 4,51 N: 4,17

5-(4-methoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazol-2,6-diol (82)



Darstellung: nach AAV 4

Ansatz: 0,42 g (1,58 mmol) 2-(4-Methoxyphenylamino)methylen-1-indanon (**59**); 0,18 g (1,67 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 5 ml Eisessig

Ausbeute: 320 mg (56 % d.Th.)

Schmp.: 159 °C (gelbes Pulver aus Aceton)

R_f-Wert: 0,72 (FM 1)

Massenspektrum (EI):

355 (100, M⁺), 326 (5), 310 (4), 282 (4), 247 (29), 219 (8), 190 (4), 178 (10), 108 (5)

IR-Spektrum (KBr):

3405 m, br	O-H
3067 w	aromat. C-H
2952 w	aliph. C-H
1627 s	C=O
1600 m, 1576 m, 1534 m, 1513 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto-Form liegt vor.

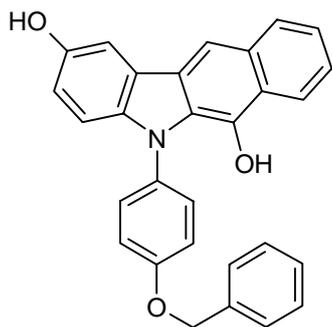
9,30	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,11-8,09	m	1 H	7-H	
7,73-7,60	m	2 H	8-H, 9-H	
7,53-7,42	m	1 H	10-H	
7,33-7,29	m	2 H	2'-H, 6'-H	
7,17	d	1 H	1-H;	⁴ J = 1,0 Hz
7,10-7,05	m	2 H	3'-H, 5'-H	
7,01	d	1 H	4-H;	³ J = 9,2 Hz
6,95	dd	1 H	3-H;	⁴ J = 1,0 Hz; ³ J = 9,2 Hz
4,49	s	2 H	11-CH ₂	
3,86	s	3 H	OCH ₃	

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Hydroxyl-Form liegt vor.

9,18	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O	
9,05	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O	
8,23	s	1 H	11-H	
8,21-8,16	m	1 H	7-H oder 10-H	
8,04-7,99	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,60	d	1 H	1-H;	⁴ J = 1,1 Hz
7,42-7,38	m	2 H	2'-H, 6'-H	
7,36-7,31	m	2 H	8-H, 9-H	
7,12-7,06	m	2 H	3'-H, 5'-H	
6,97	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
6,91	dd	1 H	3-H;	⁴ J = 1,1 Hz; ³ J = 9,1 Hz
3,86	s	3 H	OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₃ H ₁₇ NO ₃	(355,39)	Ber.:	C: 77,73	H: 4,82	N: 3,94
		Gef.:	C: 77,33	H: 4,98	N: 3,71

5-(4-Benzyloxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazol-2,6-diol (83)

Darstellung: nach AAV 4

Ansatz: 1,00 g (2,93 mmol) 2-(4-Benzyloxyphenylamino)methylen-1-indanon (**60**), 0,33 g (3,05 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 7 ml Eisessig

Ausbeute: 320 mg (56 % d.Th.)

Schmp.: 188 °C (gelbes Pulver aus Aceton)

R_f-Wert: 0,66 (FM 1)

Massenspektrum (EI):

431 (48, M⁺), 340 (56), 323 (9), 310 (6), 296 (14), 247 (48), 219 (16), 190 (9), 91 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3409 m, br	O-H
3058 w	aromat. C-H
2963 w	aliphatic. C-H
1629 s	C=O
1598 m, 1581 m, 1518 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto- und 6-Hydroxyl-Form liegen im Verhältnis 5,5 :4,5 vor.

Auswertbare Signale der 6-Keto-Form:

9,31	s	0,55 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,11-8,07	m	0,55 H	7-H	
7,18-7,13	m	2 H	3'-H, 5'-H	
5,20	s	2 H	-CH ₂ -	
4,49	s	1,1 H	11-CH ₂	

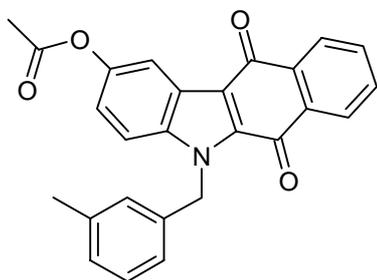
→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Hydroxyl-Form liegt vollständig vor.

9,18	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
9,06	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,23	s	1 H	11-H
8,20-8,16	m	1 H	7 H oder 10-H
8,04-7,99	m	1 H	7-H oder 10-H
7,60	d	1 H	1-H
7,56-7,30	m	9 H	restl. aromat. Protonen
7,19-7,14	m	2 H	3'-H, 5'-H
6,97-6,89	m	2 H	3-H, 4-H
5,20	s	2 H	-CH ₂ -

Elementaranalyse:

C ₂₉ H ₂₁ NO ₃	(431,49)	Ber.:	C: 80,72	H: 4,91	N: 3,25
		Gef.:	C: 80,16	H: 5,13	N: 3,24

1-Acetoxy-5-(3-methylbenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (**84**)



Darstellung: nach AAV 5

Ansatz: 50 mg (0,14 mmol) 2-Hydroxy-5-(3-methylbenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (**74**); 7 ml Acetanhydrid

Ausbeute: 32 mg (57 % d. Th.)

Schmp.: 210 °C (orangenes Pulver aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,92 (FM 2); 0,78 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

409 (11, M⁺), 368 (26), 367 (62), 350 (3), 322 (2), 276 (9), 263 (3), 234 (2), 190 (3), 177 (5), 164 (4), 150 (7), 132 (5), 104 (100), 79 (40)

IR-Spektrum (KBr):

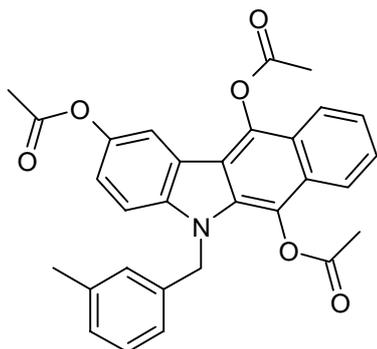
3066 w	aromat. C-H
2943 w	aliphatic. C-H
1753 s	C=O (Ester)
1659 s	C=O (Chinon)
1593 m, 1514 s, 1490 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

8,13-8,09	m	2 H	7-H, 10-H
8,00	d	1 H	1-H; ⁴ J = 2,1 Hz
7,87-7,84	m	2 H	8-H, 9-H
7,79	d	1 H	4-H; ³ J = 9,1 Hz
7,27	dd	1 H	3-H; ⁴ J = 2,1 Hz; ³ J = 9,1 Hz
7,19-6,97	m	4 H	2'-H, 4'-H, 5'-H und 6'-H
6,02	s	2 H	N-CH ₂ -
2,32	s	3 H	OCOCH ₃
2,23	s	3 H	3'-CH ₃

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₁₉ NO ₄	(409,45)	Ber.:	C: 76,27	H: 4,68	N: 3,42
		Gef.:	C: 75,92	H: 4,69	N: 3,22

2,6,11-Triacetoxy-5-(3-methylbenzyl)-5H-benzo[b]carbazol (85)**Darstellung:** nach AAV 6**Ansatz:** 100 mg (0,27 mmol) 2-Hydroxy-5-(3-methylbenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (74); 10 ml Acetanhydrid**Ausbeute:** 95 mg (70 % d. Th.)**Schmp.:** 234 °C (gelbes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,91 (FM 2); 0,85 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

495 (12, M⁺), 454 (22), 411 (70), 395 (8), 367 (31), 353 (11), 306 (21), 276 (13), 263 (58), 248 (19), 235 (12), 190 (7), 150 (9), 104 (100), 102 (36), 79 (55)

IR-Spektrum (KBr):

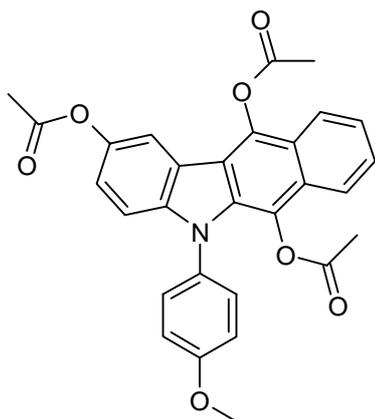
3064 w, 3021 m	aromat. C-H
2931 w	aliphatic. C-H
1762 vs, br	C=O
1590 m, 1558 m, 1483 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

7,97-7,93	m	1 H	7-H oder 10-H
7,83	s, br	1 H	1-H
7,73-7,68	m	1 H	7-H oder 10-H
7,60-7,42	m	2 H	8-H, 9-H
7,25-6,99	m	6-H	aromat. Benzylprotonen + 3-H, 4-H
5,72-5,58	s, br	2 H	N-CH ₂ -
2,70	s	3 H	2- oder 11-OCOCH ₃
2,37	s	3 H	2- oder 11-OCOCH ₃
2,27	s	3 H	6-OCOCH ₃
2,08	s	3 H	3'-CH ₃

Elementaranalyse:

C ₃₀ H ₂₅ NO ₆	(495,54)	Ber.:	C: 72,72	H: 5,09	N: 2,83
		Gef.:	C: 72,46	H: 5,08	N: 2,70

2,6,11-Triacetoxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazol (86)

Darstellung: nach AAV 6

Ansatz: 60 mg (0,16 mmol) 2-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (**79**); 10 ml Acetanhydrid

Ausbeute: 65 mg (81 % d. Th.)

Schmp.: 210 °C (blassgelbes Pulver aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,90 (FM 2); 0,82 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

497 (12, M⁺), 455 (22), 413 (65), 397 (8), 370 (100), 368 (14), 355 (28), 340 (10), 326 (19), 310 (12), 297 (18), 282 (9), 270 (12), 263 (34), 240 (11), 234 (10), 107 (23), 104 (18)

IR-Spektrum (KBr):

3070 m	aromat. C-H
2936 m	aliph. C-H
1773 s, sh, br	C=O
1607 m, 1583 m, 1512 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

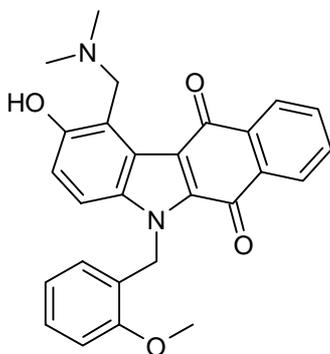
7,98-7,93	m	1 H	7-H oder 10-H
7,82	d	1 H	1-H; ⁴ J = 2,2 Hz
7,80-7,76	m	1 H	7-H oder 10-H
7,56-7,39	m	4 H	8-H, 9-H, 2'-H und 6'-H
7,17	dd	1 H	3-H; ³ J = 8,8 Hz; ⁴ J = 2,2 Hz
7,09	d	1 H	4-H; ³ J = 8,8 Hz
7,02-6,98	m	2 H	3'-H, 5'-H
3,93	s	3 H	4'-OCH ₃

2,71	s	3 H	2- oder 11-OCOCH ₃
2,37	s	3 H	2- oder 11-OCOCH ₃
1,74	s	3 H	6-OCOCH ₃

Elementaranalyse:

C ₂₉ H ₂₃ NO ₇	(497,51)	Ber.:	C: 70,01	H: 4,66	N: 2,82
		Gef.:	C: 69,97	H: 4,37	N: 3,12

2-Hydroxy-5-(2-methoxybenzyl)-1-dimethylaminomethyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (87)



Darstellung: nach AAV 7

Ansatz: 120 mg (0,31 mmol) 2-Hydroxy-5-(2-methoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (**72**); 600 mg (5,87 mmol) Bisdimethylaminomethan; 30 ml Dioxan; 5 Tropfen Eisessig

Ausbeute: 80 mg (58 % d. Th.)

Schmp.: 131 °C (braunrote Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,13 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

424 (1), 397 (5), 383 (4), 276 (1), 256 (2), 247 (1), 191 (2), 121 (100), 107 (6), 91 (85), 77 (18), 65 (14)

Massenspektrum (DCI):

458 (1), 441 (100, M⁺+1), 397 (2), 296 (2), 279 (2), 260 (2), 234 (2), 197 (7), 180 (4), 153 (9), 136 (29)

IR-Spektrum (KBr):

~3400-2500 m, br	O-H
3067 m	aromat. C-H
2964 m, 2836 m	aliphatic C-H
1654 vs	C=O
1589 s	C=C

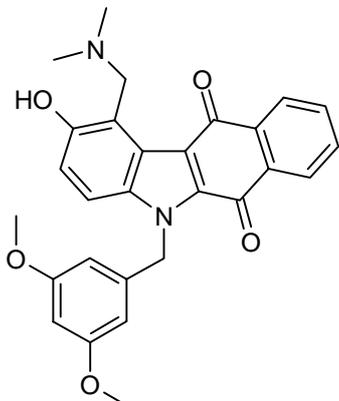
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

8,23	m	1 H	10-H	
8,11	m	1 H	7-H	
7,69	m	2 H	8-H, 9-H	
7,30	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,22	„d“	1 H	6'-H	
7,09	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,93	„d“	1 H	4'-H	
6,74	„t“	1 H	5'-H	
6,49	„d“	1 H	3'-H	
6,03	s	2 H	N ₅ -CH ₂ -	
5,11	s	2 H	1-CH ₂	
3,96	s	3 H	OCH ₃	
2,67	s	6 H	N(CH ₃) ₂	

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₄	(440,50)	Ber.:	C: 73,62	H: 5,49	N: 6,36
		Gef.:	C: 73,53	H: 5,44	N: 6,56

2-Hydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-1-dimethylaminomethyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (88)



Darstellung: nach AAV 7

Ansatz: 230 mg (0,56 mmol) 2-Hydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (**73**); 1000 mg (9,78 mmol) Bisdimethylaminomethan; 30 ml Dioxan; 5 Tropfen Eisessig

Ausbeute: 120 mg (46 % d. Th.)

Schmp.: 238 °C (dunkelrotes Pulver aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,11 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

427 (9), 413 (8), 276 (4), 263 (2), 220 (2), 206 (4), 165 (4), 161 (7), 151 (100); 121 (10), 108 (5), 105 (5), 91 (16), 77 (12), 44 (60)

Massenspektrum (DCI):

486 (10), 471 (100, M^{•+}+1), 428 (5), 166 (6), 154 (9), 139 (10)

IR-Spektrum (KBr):

~3400-2500 m, br	O-H
3065 w	aromat. C-H
2951 w	aliphatic. C-H
1653 s	C=O
1609 m, 1595 m, 1513 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

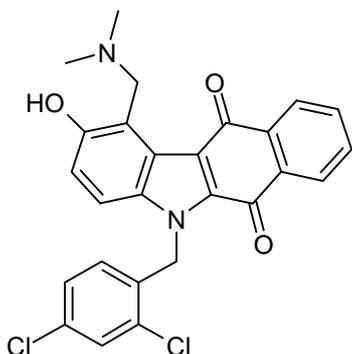
8,23	m	1 H	10-H	
8,11	m	1 H	7-H	
7,69	m	2 H	8-H, 9-H	
7,26	d	1 H	4-H;	³ J = 9,0 Hz

7,02	d	1 H	3-H;	$^3J = 9,0 \text{ Hz}$
6,32	d	1 H	4'-H;	$^4J = 2,1 \text{ Hz}$
6,27	d	2 H	2'-H, 6'-H;	$^4J = 2,1 \text{ Hz}$
5,95	s	2 H	N ₅ -CH ₂ -	
4,80	s	2 H	1-CH ₂	
3,72	s	6 H	2 × OCH ₃	
2,48	s	6 H	N(CH ₃) ₂	

Elementaranalyse:C₂₈H₂₆N₂O₅ (470,53)

Ber.: C: 71,48 H: 5,57 N: 5,95

Gef.: C: 71,44 H: 5,42 N: 5,59

5-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-hydroxy-1-dimethylaminomethyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (89)**Darstellung:** nach AAV 7

Ansatz: 150 mg (0,36 mmol) 5-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-hydroxy-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (**76**); 640 mg (6,26 mmol) Bisdimethylaminomethan; 20 ml Dioxan; 4 Tropfen Eisessig

Ausbeute: 80 mg (47 % d. Th.)**Schmp.:** 252 °C (rote glänzende Plättchen aus Toluol/ Petrolether 60/80)**R_f-Wert:** 0,24 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

435 (1), 276 (1), 159 (1), 91 (58), 65 (13), 57 (13), 44 (100)

Massenspektrum (DCI):496 (2), 479 (76, M⁺), 465 (24), 451 (19), 436 (100), 422 (16), 279 (5), 232 (4), 193 (14), 174 (29), 159 (14), 143 (23), 129 (41)

IR-Spektrum (KBr):

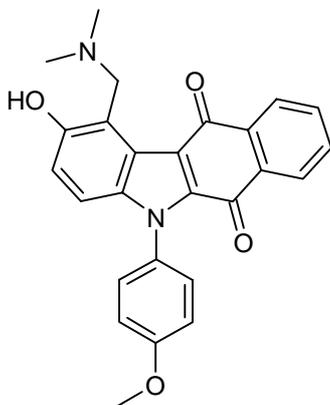
~3400-2500 m, br	O-H
3066 w	aromat. C-H
2982 m, 2951 m, 2870 m	aliphatic. C-H
1654 vs	C=O
1608 m, 1591 m, 1514 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

8,24	m	1 H	10-H	
8,08	m	1 H	7-H	
7,70	m	2 H	8-H, 9-H	
7,49	d	1 H	3'-H;	⁴ J = 2,1 Hz
7,21	dd	1 H	5'-H;	⁴ J = 2,1 Hz; ³ J = 8,3 Hz
7,12	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,02	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,36	d	1 H	6'-H;	³ J = 8,3 Hz
6,02	s	2 H	N ₅ -CH ₂ -	
4,81	s	2 H	1-CH ₂	
2,49	s	6 H	N(CH ₃) ₂	

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ Cl ₂ (479,36)	Ber.:	C: 65,15	H: 4,21	N: 5,84
	Gef.:	C: 65,57	H: 4,43	N: 5,98

2-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-1-dimethylaminomethyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (90)

Darstellung: nach AAV 7

Ansatz: 180 mg (0,49 mmol) 2-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (**79**); 850 mg (8,32 mmol) Bisdimethylaminomethan; 30 ml Dioxan; 5 Tropfen Eisessig

Ausbeute: 95 mg (45 % d. Th.)

Schmp.: 223 °C (dunkelrotes Pulver aus Ethylacetat)

R_f-Wert: 0,20 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

383 (100), 368 (25), 352 (7), 340 (6), 310 (7), 282 (5), 265 (4), 254 (8), 241 (5), 192 (8), 165 (8), 105 (15), 77 (15), 44 (77)

IR-Spektrum (KBr):

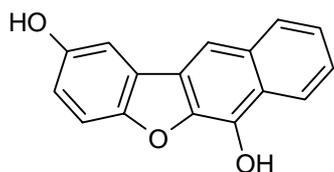
~3400-2500 m, br	O-H
3066 w	aromat. C-H
2951 w, 2836 w	aliphatic. C-H
1658 s	C=O
1607 m, 1591 m, 1515 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

8,25	m	1 H	10-H	
8,01	m	1 H	7-H	
7,68	m	2 H	8-H, 9-H	
7,33-7,26	m	2 H	3'-H, 5'-H	
7,15-7,05	m	2 H	2'-H, 6'-H	
7,01	d	1 H	4-H;	³ J = 8,9 Hz
6,92	d	1 H	3-H;	³ J = 8,9 Hz
4,88	s	2 H	1-CH ₂	
3,93	s	3 H	OCH ₃	
2,53	s	6 H	N(CH ₃) ₂	

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	(426,47)	Ber.:	C: 73,23	H: 5,20	N: 6,57
		Gef.:	C: 73,28	H: 5,34	N: 6,45

Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-2,6-diol (91)

Darstellung: nach AAV 3

Ansatz: 1,04 g (5,55 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 610 mg (5,64 mmol) 1,4-Benzochinon (**30**); 10 ml Eisessig; abweichend von AAV 3 wird nur 12 h bei RT gerührt, und das Chinon wird im äquimolaren Verhältnis zum Enaminon zugesetzt.

Ausbeute: 210 mg (15 % d.Th.)

Schmp.: 270 °C (blassgelbe Kristalle aus Toluol)

R_f-Wert: 0,59 (FM 1); 0,70 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

254 (100), 253 (6), 252 (5), 236 (16), 226 (24), 197 (31), 181 (6), 168 (6), 152 (12), 144 (8), 141 (10), 127 (12), 118 (49), 115 (21), 90 (44)

IR-Spektrum (KBr):

3306 s; 3209 s	O-H
1678 vs	C=O
1604 s; 1560 s; 1521 m	C=C

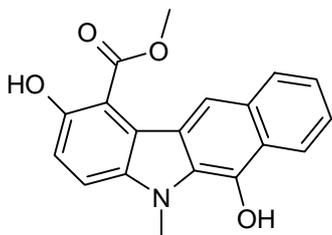
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,88	s, br	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
9,04	s, br	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,16	d	1 H	7-H
7,87-7,80	m	1 H	8-H, 9-H oder 10-H
7,71	d	1 H	8-H, 9-H oder 10-H
7,61-7,53	m	1 H	8-H, 9-H oder 10-H
7,64	s	1 H	11-H
7,21	d	1 H	1-H; ⁴ J = 2,7 Hz
6,86	d	1 H	4-H; ³ J = 8,6 Hz
6,71	dd	1 H	3-H; ⁴ J = 2,7 Hz; ³ J = 8,6 Hz

Elementaranalyse:C₁₆H₁₀O₃ (250,25)

Ber.: C: 76,79 H: 4,03

Gef.: C: 76,58 H: 4,08

Methyl 2,6-dihydroxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (99)**Darstellung:** nach AAV 8

Ansatz: 220 mg (1,27 mmol) 2-Methylaminomethylen-1-indanon (**45**); 270 mg (1,63 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 4 ml Eisessig

Ausbeute: 265 mg (65 % d.Th.)**Schmp.:** 188 °C (blassgelbes Pulver aus Aceton)**R_f-Wert:** 0,70 (FM 1); 0,74 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

321 (36, M⁺), 290 (22), 289 (100), 262 (7), 261 (19), 260 (8), 233 (20), 232 (11), 204 (15), 190 (5), 145 (7)

IR-Spektrum (KBr):

3064 m, 3014 m	aromat. C-H
2952 m	aliphatic C-H
1636 vs, br	C=O
1601 s, 1580 m, 1509 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto-Form liegt vor.

10,09	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,20	„d“	1 H	7-H	
7,72	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,67-7,61	m	2 H	8-H, 9-H	
7,55-7,47	m	1 H	10-H	
7,13	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz

4,29	s	2 H	11-CH ₂
4,18	s	3 H	N-CH ₃
4,03	s	3 H	COOCH ₃

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

9,59	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
9,49	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,29	„d“	1 H	7-H
7,99	„d“	1 H	10-H
7,87	s	1 H	11-H
7,52	d	1 H	4-H; ³ J = 8,9 Hz
7,47-7,29	m	2 H	8-H, 9-H
7,17	d	1 H	3-H; ³ J = 8,9 Hz
4,19	s	3 H	N-CH ₃
4,08	s	3 H	COOCH ₃

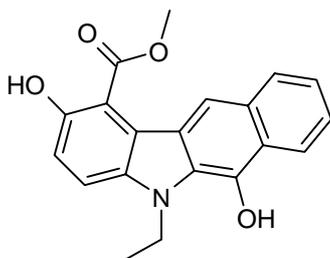
Elementaranalyse:

C₁₉H₁₅NO₄ (321,33)

Ber.: C: 71,02 H: 4,71 N: 4,36

Gef.: C: 70,30 H: 4,68 N: 4,15

Methyl 5-ethyl-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**100**)



Darstellung: nach AAV 8

Ansatz: 120 mg (0,64 mmol) 2-Ethylaminomethylen-1-indanon (**46**); 110 mg (0,66 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 1 ml Eisessig

Ausbeute: 125 mg (58 % d.Th.)

Schmp.: 172 °C (blassgelbes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,71 (FM 1); 0,84 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

335 (58, M⁺), 334 (7), 304 (40), 303 (100), 302 (22), 288 (27), 275 (38), 260 (11), 247 (28), 246 (27), 218 (22), 204 (11), 190 (47), 176 (10), 163 (25), 152 (39), 138 (45), 129 (18), 123 (15), 114 (12), 109 (33), 95 (40), 73 (52), 57 (60)

IR-Spektrum (KBr):

3070 m	aromat. C-H
2992 m, 2950 m	aliphatic. C-H
1662 s, 1640 vs	C=O
1602 s, 1580 m, 1511 s, 1497 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto- und 6-Hydroxy-Form liegen im Verhältnis 1:1 vor.

Auswertbare Signale der 6-Keto-Form:

10,05	s	0,5 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,22	„d“	0,5 H	7-H	
7,77	d	0,5 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,14	d	0,5 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
4,77	q	2 H	N- <u>CH₂</u> -CH ₃ ;	³ J = 6,8 Hz
4,31	s	1 H	11-CH ₂	
4,03	s	1,5 H	COOCH ₃	
1,30	t	3 H	N-CH ₂ - <u>CH₃</u> ;	³ J = 6,8 Hz

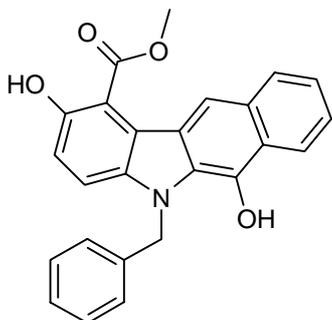
→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

9,57	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O	
9,54	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O	
8,29	„d“	1 H	7-H	
7,99	„d“	1 H	10-H	
7,85	s	1 H	11-H	
7,56	d	1 H	4-H;	³ J = 8,9 Hz
7,49-7,29	m	2 H	8-H, 9-H	
7,15	d	1 H	3-H;	³ J = 8,9 Hz
4,77	q	2 H	N- <u>CH₂</u> -CH ₃ ;	³ J = 6,8 Hz
4,07	s	3 H	COOCH ₃	
1,30	t	3 H	N-CH ₂ - <u>CH₃</u> ;	³ J = 6,8 Hz

Elementaranalyse:C₂₀H₁₇NO₄ (335,36)

Ber.: C: 71,63 H: 5,11 N: 4,18

Gef.: C: 71,64 H: 5,22 N: 4,03

Methyl 5-benzyl-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (101)**Darstellung:** nach AAV 8

Ansatz: 190 mg (0,76 mmol) 2-Benzylaminomethylen-1-indanon (**47**); 140 mg (0,84 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 2 ml Eisessig

Ausbeute: 190 mg (63 % d.Th.)**Schmp.:** 234 °C (gelbes Pulver aus Toluol)**R_f-Wert:** 0,67 (FM 1); 0,78 (FM 2); 0,76 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**

397 (12, M⁺), 366 (5), 365 (18), 337 (5), 306 (3), 288 (3), 274 (12), 259 (2), 246 (3), 232 (1), 218 (3), 190 (3), 183 (3), 91 (100)

UV/VIS-Spektrum (DMSO):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 284 nm (log ε = 3,59), 412 nm (log ε = 2,75), 434 nm (log ε = 2,80)

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 278 nm (log ε = 3,40), 355 nm (log ε = 2,95), 405 nm (log ε = 2,81) → 6-Hydroxy-Form liegt vor.

Isosbestische Punkte bei 336 nm (log ε = 2,91), 426 nm (log ε = 2,77), 448 nm (log ε = 2,52)

UV/VIS-Spektrum (CHCl₃):

→ direkt nach dem Auflösen und nach 24 h in Lösung: 275 nm (log ε = 3,65), 351 nm (log ε = 3,35) → 6-Keto-Form liegt vor.

IR-Spektrum (KBr):

3061 w, 3031 w	aromat. C-H
2950 w	aliphatic. C-H
1636 vs, sh	C=O
1604 m, 1576 m, 1511 m, 1499 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto- und 6-Hydroxy-Form liegen im Verhältnis 7:3 vor.

Auswertbare Signale der 6-Keto-Form:

10,01	s	0,7 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,19	„d“	0,7 H	7-H	
7,70	d	0,7 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
6,06	s	1,4 H	N-CH ₂ -	
4,37	s	1,4 H	11-CH ₂	
4,03	s	2,1 H	COOCH ₃	

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

9,63	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O	
9,54	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O	
8,27	„d“	1 H	7-H	
8,00	„d“	1 H	10-H	
7,88	s	1 H	11-H	
7,50	d	1 H	4-H;	³ J = 8,6 Hz
7,43-7,30	m	2 H	8-H, 9-H	
7,27-7,11	m	5 H	aromat. Benzylprotonen	
7,09	d	1 H	3-H;	³ J = 8,6 Hz
6,03	s	2 H	N-CH ₂ -	
4,07	s	3 H	COOCH ₃	

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D₅):

→ 6-Hydroxy-Form liegt vollständig vor.

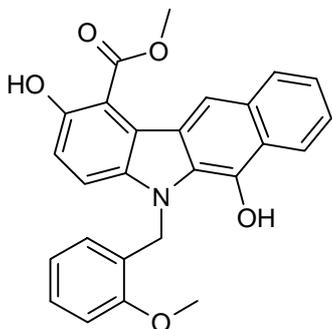
11,92	s, br	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
11,74	s, br	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,81	„d“	1 H	7-H
8,79	s	1 H	11-H
8,23-8,19	m	1 H	10-H

7,61-7,42	m	3 H	4-H, 8-H und 9-H → vom Lösungsmittelsignal überlagert
7,38-7,14	m	6 H	restl. aromat. Protonen + 3-H → vom Lösungsmittelsignal überlagert
6,36	s	2 H	N-CH ₂ -
4,23	s	3 H	COOCH ₃

Elementaranalyse:C₂₅H₁₉NO₄ (397,43)

Ber.: C: 75,55 H: 4,82 N: 3,52

Gef.: C: 75,30 H: 4,83 N: 3,31

Methyl 2,6-dihydroxy-5-(2-methoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (102)**Darstellung:** nach AAV 8

Ansatz: 600 mg (2,15 mmol) 2-(2-Methoxybenzylamino)methylen-1-indanon (**48**); 400 mg (2,41 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 8 ml Eisessig

Ausbeute: 610 mg (67 % d.Th.)**Schmp.:** 210 °C (gelbes Pulver aus Toluol)**R_f-Wert:** 0,69 (FM 1); 0,79 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

427 (44, M⁺), 426 (10), 396 (11), 395 (35), 394 (4), 367 (4), 306 (8), 274 (9), 190 (3), 121 (100), 91 (54)

IR-Spektrum (KBr):

3067 m, 3012 m	aromat. C-H
2951 m, 2841 m	aliphatic C-H
1641 vs, br	C=O

1601 s, 1509 s, 1493 s C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto-Form liegt vor.

10,05	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,14	„d“	1 H	7-H	
7,73-7,62	m	2 H	8-H, 9-H	
7,55-7,46	m	2 H	4-H, 10-H	
7,22-7,02 m	m	3 H	3-H und 4'-H, 6'-H	
6,66	m	1 H	5'-H	
6,10	„d“	1 H	3'-H	
5,99	s	2 H	N-CH ₂ -	
4,38	s	2 H	11-CH ₂	
4,05	s	3 H	COOCH ₃	
3,92	s	3 H	2'-OCH ₃	

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Keto-und 6-Hydroxy-Form liegen im Verhältnis 2:3 vor.

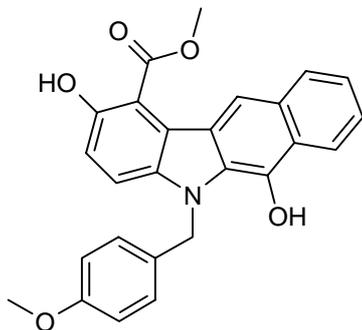
Auswertbare Signale der 6-Hydroxy-Form:

9,59	s	0,6 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O	
9,54	s	0,6 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O	
8,21	„d“	0,6 H	7-H	
8,03-7,99	m	0,6 H	10-H	
7,91	s	0,6 H	11-H	
7,54	d	0,6 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
5,99	s	2 H	N-CH ₂ -	
4,10	s	1,8 H	COOCH ₃	
3,94	s	1,8 H	2'-OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₂₁ NO ₅	(427,45)	Ber.:	C: 73,06	H: 4,95	N: 3,28
		Gef.:	C: 73,21	H: 5,08	N: 3,28

Methyl 2,6-dihydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (103)



Darstellung: nach AAV 8

Ansatz: 170 mg (0,61 mmol) 2-(4-Methoxybenzylamino)methylen-1-indanon (**49**); 110 mg (0,66 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**);
2 ml Eisessig

Ausbeute: 145 mg (56 % d.Th.)

Schmp.: 200 °C (gelbes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,66 (FM 1); 0,76 (FM 2); 0,68 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

427 (4, M⁺), 395 (3), 367 (1), 306 (1), 274 (2), 246 (1), 218 (1), 198 (1), 121 (**100**)

UV/VIS-Spektrum (DMSO):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 279 nm (log ε = 3,52), 356 nm (log ε = 2,84),
414 nm (log ε = 2,81)

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 275 nm (log ε = 3,39), 357 nm (log ε = 2,97),
404 nm (log ε = 2,85) → 6-Hydroxy-Form liegt vor.

Isosbestische Punkte bei 337 nm (log ε = 2,88), 429 nm (log ε = 2,78),
445 nm (log ε = 2,69)

UV/VIS-Spektrum (CHCl₃):

→ direkt nach dem Auflösen und nach 24 h in Lösung: 273 nm (log ε = 3,70),
352 nm (log ε = 3,37) → 6-Keto-Form liegt vor.

IR-Spektrum (KBr):

3002 w	aromat. C-H
2950 w, 2835 w	aliph. C-H
1637 s, sh	C=O

1604 m, 1513 m

C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto- und 6-Hydroxy-Form liegen im Verhältnis 3:1 vor.

Signale der 6-Keto-Form:

9,99	s	0,75 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,21	„d“	0,75 H	7-H	
7,73	d	0,75 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,70-7,66	m	1,5 H	8-H, 9-H	
7,56-7,44	m	0,75 H	10-H	
7,10	d	0,75 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
7,09-7,05	m	1,5 H	2'-H, 6'-H	
6,82-6,78	m	1,5 H	3'-H, 5'-H	
5,98	s	1,5 H	N-CH ₂ -	
4,35	s	1,5 H	11-CH ₂	
4,03	s	2,25 H	COOCH ₃	
3,66	s	2,25 H	4'-OCH ₃	

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

9,63	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O	
9,51	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O	
8,29	„d“	1 H	7-H	
7,98	„d“	1 H	10-H	
7,88	s	1 H	11-H	
7,50	d	1 H	4-H;	³ J = 8,6 Hz
7,43-7,30	m	2 H	8-H, 9-H	
7,09	d	1 H	3-H;	³ J = 8,6 Hz
5,94	s	2 H	N-CH ₂ -	
4,07	s	3 H	COOCH ₃	
3,63	s	3 H	4'-OCH ₃	

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

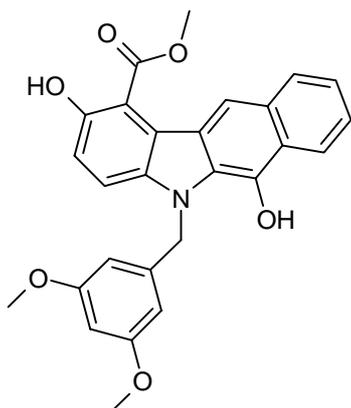
→ direkt nach dem Auflösen als auch nach 24 h in Lösung: 6-Keto-Form liegt vollständig vor.

11,32	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,34	„d“	1 H	7-H	

7,63-7,46	m	4 H	4-H, 8-H, 9-H und 10-H
7,11-7,02	m	3 H	3-H, 2'-H und 6'-H
6,79-6,74	m	2 H	3'-H, 5'-H
6,03	s	2 H	N-CH ₂ -
4,56	s	2 H	11-CH ₂
4,16	s	3 H	COOCH ₃
3,72	s	3 H	4'-OCH ₃

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₂₁ NO ₅	(427,26)	Ber.:	C: 73,06	H: 4,95	N: 3,28
		Gef.:	C: 73,25	H: 5,08	N: 3,18

Methyl 2,6-dihydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (104)**Darstellung:** nach AAV 8

Ansatz: 400 mg (1,29 mmol) 2-(3,5-Dimethoxybenzylamino)methylen-1-indanon (**50**); 250 mg (1,51 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 5 ml Eisessig

Ausbeute: 395 mg (67 % d.Th.)**Schmp.:** 218 °C (gelbes Pulver aus Toluol)**R_f-Wert:** 0,67 (FM 1); 0,77 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

457 (68, M⁺), 456 (15), 426 (25), 425 (76), 397 (9), 306 (10), 288 (3), 274 (23), 246 (4), 218 (3), 213 (3), 199 (3), 190 (4), 151 (100), 121 (6), 91 (30)

IR-Spektrum (KBr):

3065 m, 3006 m	aromat. C-H
2952 m, 2837 m	aliphatic. C-H
1641 vs, br	C=O
1598 s, sh, 1512 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto-Form liegt vor.

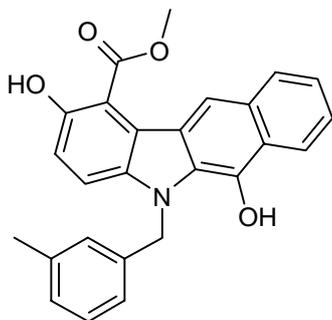
10,05	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,20	„d“	1 H	7-H	
7,72-7,67	m	2 H	8-H, 9-H	
7,70	d	1 H	4-H;	³ J = 9,0 Hz
7,56-7,48	m	1 H	10-H	
7,11	d	1 H	3-H;	³ J = 9,0 Hz
6,34	„s“, br	1 H	4'-H	
6,19	d	2 H	2'-H, 6'-H;	⁴ J = 2,0 Hz
5,98	s	2 H	N-CH ₂ -	
4,37	s	2 H	11-CH ₂	
4,04	s	3 H	COOCH ₃	
3,63	s	6 H	2 × OCH ₃	

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

9,68	s	1 H	2-OH oder 6-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,60	s	1 H	2-OH oder 6-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,21	„d“	1 H	7-H	
8,01	m	1 H	10-H	
7,88	s	1 H	11-H	
7,50	d	1 H	4-H;	³ J = 8,9 Hz
7,44-7,31	m	2 H	8-H, 9-H	
7,10	d	1 H	3-H;	³ J = 8,9 Hz
6,31	d	1 H	4'-H;	⁴ J = 2,1 Hz
6,26	d	2 H	2'-H, 6'-H;	⁴ J = 2,1 Hz
5,94	s	2 H	N-CH ₂ -	
4,08	s	3 H	COOCH ₃	
3,60	s	6 H	2 × OCH ₃	

Elementaranalyse:

$C_{27}H_{23}NO_6$	(457,48)	Ber.:	C: 70,89	H: 5,07	N: 3,06
		Gef.:	C: 70,83	H: 5,13	N: 3,01

Methyl 2,6-dihydroxy-5-(3-methylbenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (105)**Darstellung:** nach AAV 8

Ansatz: 110 mg (0,42 mmol) 2-(3-Methylbenzylamino)methylen-1-indanon (**51**);
 90 mg (0,54 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**);
 3 ml Eisessig

Ausbeute: 115 mg (67 % d.Th.)**Schmp.:** 191 °C (gelbe Kristalle aus Toluol)**R_f-Wert:** 0,77 (FM 1); 0,76 (FM 2); 0,69 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**

411 (4, M⁺), 380 (2), 379 (7), 322 (1), 306 (2), 274 (8), 246 (2), 218 (2), 190 (5), 105 (100), 79 (7)

IR-Spektrum (KBr):

3051 m, 3018 m	aromat. C-H
2950 m	aliph. C-H
1661 s, 1640 vs	C=O
1604 s, 1514 s, 1488 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto-Form liegt vor.

10,05	s	1 H	2-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,19	„d“	1 H	7-H
7,70-7,65	m	3 H	4-H, 8-H und 9-H

7,55-7,47	m	1 H	10-H
7,16-7,08 m	m	2 H	3-H, 5'-H
7,02-6,97	m	2 H	2'-H, 4'-H
6,79	„d“	1 H	6'-H
6,01	s	2 H	N-CH ₂ -
4,35	s	2 H	11-CH ₂
4,04	s	3 H	COOCH ₃
2,20	s	3 H	3'-CH ₃

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Keto- und 6-Hydroxy-Form liegen im Verhältnis 7:3 vor.

Auswertbare Signale der 6-Hydroxy-Form:

9,67	s	0,3 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
9,60	s	0,3 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,27	„d“	0,3 H	7-H
8,01	„d“	0,3 H	10-H
7,88	s	0,3 H	11-H
7,54	d	0,6 H	4-H; ³ J = 9,1 Hz
5,99	s	2 H	N-CH ₂ -
4,08	s	0,9 H	COOCH ₃
2,18	s	0,9 H	3'-CH ₃

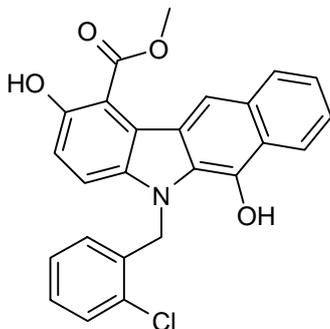
Elementaranalyse:

C₂₆H₂₁NO₄ (411,46)

Ber.: C: 75,90 H: 5,14 N: 3,40

Gef.: C: 75,76 H: 5,40 N: 3,33

Methyl 5-(2-chlorbenzyl)-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (106)



Darstellung: nach AAV 8
Ansatz: 400 mg (1,41 mmol) 2-(2-Chlorbenzylamino)methylen-1-indanon (**52**);
 300 mg (1,81 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**);
 2 ml Eisessig
Ausbeute: 380 mg (62 % d.Th.)
Schmp.: 192 °C (gelbes Pulver aus Toluol)
R_f-Wert: 0,84 (FM 2); 0,78 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

431 (7, M⁺), 400 (3), 399 (11), 395 (4), 364 (11), 306 (6), 274 (16), 242 (3), 218 (3),
 190 (12), 181 (5), 167 (10), 163 (5), 153 (8), 148 (42), 138 (22), 124 (55), 120 (15), 104
 (13), 98 (11), 55 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3063 w, 3021 w	aromat. C-H
2952 w	aliph. C-H
1640 s, sh	C=O
1603 m, 1576 w, 1512 m 1485 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto- und 6-Hydroxy-Form liegen im Verhältnis 1:4 vor.

Auswertbare Signale der 6-Keto-Form:

10,08	s	0,25 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,12	„d“	0,25 H	7-H	
7,71-7,68	m	0,5 H	8-H, 9-H	
7,60	d	0,25 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
4,40	s	0,5 H	11-CH ₂	
4,06	s	0,75 H	COOCH ₃	

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

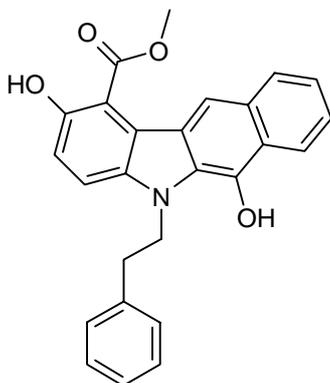
9,65	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
9,59	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,22-8,18	m	1 H	7-H
8,04-8,00	m	1 H	10-H
7,91	s	1 H	11-H
7,55-7,51	m	1 H	3'-H

7,44-7,30	m	3 H	4-H, 8-H und 9-H
7,26-7,18	m	1 H	5'-H
7,15-6,99	m	2 H	3-H, 4'-H
6,20	„d“	1 H	6'-H
6,09	s	2 H	N-CH ₂ -
4,10	s	3 H	COOCH ₃

Elementaranalyse:C₂₅H₂₈NO₄Cl (431,88)

Ber.: C: 69,53 H: 4,20 N: 3,24

Gef.: C: 69,34 H: 4,13 N: 3,21

Methyl 2,6-dihydroxy-5-(2-phenethyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (108)**Darstellung:** nach AAV 8

Ansatz: 340 mg (1,29 mmol) 2-(2-Phenethylamino)methylen-1-indanon (**54**);
 300 mg (1,81 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 3 ml
 Eisessig

Ausbeute: 360 mg (68 % d.Th.)**Schmp.:** 185 °C (gelbe Nadeln aus Aceton)**R_f-Wert:** 0,70 (FM 1); 0,75 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

411 (30, M⁺), 380 (3), 379 (9), 320 (100), 307 (7), 289 (14), 288 (66), 275 (29), 274 (8),
 260 (4), 246 (4), 232 (11), 219 (5), 204 (9), 190 (6), 105 (8)

IR-Spektrum (KBr):

3064 w, 3025 w arom. C-H

2952 w, 2854 w aliph. C-H

1641 vs, br	C=O
1602 m, 1509 m, 1496 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen und nach 24 h in Lösung: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

9,64	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
9,56	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,34	„d“	1 H	7-H
8,00	„d“	1 H	10-H
7,85	s	1 H	11-H
7,54	d	1 H	4-H; ³ J = 8,9 Hz
7,49-7,19	m	7 H	restliche aromat. Protonen + 8-H, 9-H
7,12	d	1 H	3-H; ³ J = 8,9 Hz
4,89	t	2 H	N- <u>CH₂</u> -CH ₂ -; ³ J = 7,7 Hz
4,08	s	3 H	COOCH ₃
3,03	t	2 H	N-CH ₂ - <u>CH₂</u> -; ³ J = 7,7 Hz

¹H-NMR-NOE-Differenzspektrum (300 MHz, DMSO-D₆):

a) Einstrahlung N-CH₂-CH₂- (4,89 ppm; 1481,7 Hz):

Registrierte NOE's:	7,54 ppm	4-H	6 %
	7,37-7,33 ppm	2'-H, 6'-H	5 %
	3,03 ppm	N-CH ₂ - <u>CH₂</u> -	7 %

b) Einstrahlung 11-H (7,85 ppm; 2372,3 Hz):

Registrierte NOE's:	8,00 ppm	10-H	5 %
	4,08 ppm	COOCH ₃	5 %

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, DMSO-D₆, gekoppelt, ¹H-¹³C-COSY):

→ 6-Hydroxy-Form liegt vor.

166,32 („dq“; COOCH₃); 148,16 („d“; 2-C); 138,90; 136,76; 135,81; 128,80 + 128,69 + 128,49 + 128,25 + 128,03 (aromat. Phenyl-C's + 10-C); 126,14 (aromat. Phenyl-C); 124,44; 123,91; 123,69 (8-C oder 9-C); 122,45 (8-C oder 9-C); 120,73 (7-C); 118,81; 116,59 (d; 3-C; ¹J_{3-C/3-H} = 156,9 Hz); 113,43; 112,00 (m; 11-C); 111,57 (m; 4-C); 52,11 (q; COOCH₃; ¹J_{C/H} = 146,7 Hz); 46,31 (t; N-CH₂-CH₂-; ¹J_{C/H} = 140,6 Hz); 35,87 (t; N-CH₂-CH₂-; ¹J_{C/H} = 128,7 Hz)

Elementaranalyse:C₂₆H₂₁NO₄ (411,45)

Ber.: C: 75,90

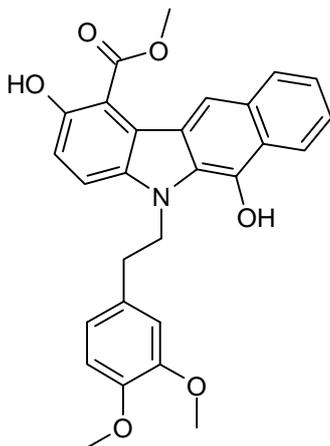
H: 5,14

N: 3,40

Gef.: C: 75,72

H: 5,06

N: 3,47

Methyl 2,6-dihydroxy-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5H-benzo[b]-carbazol-1-carboxylat (109)**Darstellung:** nach AAV 8

Ansatz: 770 mg (2,38 mmol) 2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamino]methylene-1-indanon (55); 500 mg (3,01 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (30a); 2 ml Eisessig

Ausbeute: 715 mg (64 % d.Th.)**Schmp.:** 155 °C (filzige blassgelbe Nadeln aus Aceton)**R_f-Wert:** 0,81 (FM 2); 0,71 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**

471 (37, M⁺), 435 (17), 407 (5), 379 (4), 320 (79), 307 (34), 288 (74), 275 (100), 246 (25), 232 (19), 218 (39), 203 (20), 190 (19), 176 (10), 164 (78), 150 (50), 138 (15), 102 (18), 91 (36), 77 (36)

IR-Spektrum (KBr):

3054 w, 3002 w arom. C-H

2951 w, 2832 w aliph. C-H

1645 s, sh C=O

1602 m, 1515 s C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto- und 6-Hydroxy-Form liegen im Verhältnis 2:3 vor.

Signale der 6-Keto-Form:

10,00	s	0,4 H	2-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,24	„d“	0,4 H	7-H
7,69-7,35	m	1,6 H	4-H, 8-H, 9-H und 10-H
7,06	d	0,4 H	3-H; ³ J = 8,8 Hz
6,74-6,71	m	1,2 H	2'-H, 5'-H und 6'-H
4,98-4,78	m	2 H	N- <u>CH₂</u> -CH ₂ - (6-C=O- und 6-OH)
4,31	s	0,8 H	11-CH ₂
4,03	s	1,2 H	COOCH ₃
3,66	s	2,4 H	3'-OCH ₃ , 4'-OCH ₃
3,06-2,86	m	2 H	N-CH ₂ - <u>CH₂</u> - (6-C=O- und 6-OH)

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

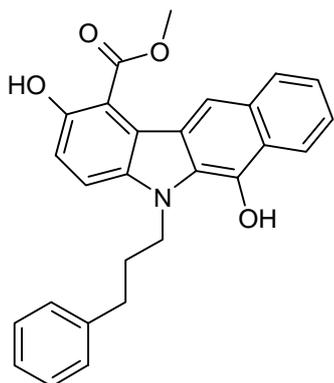
9,62	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
9,55	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,33	„d“	1 H	7-H
8,00	„d“	1 H	10-H
7,87	s	1 H	11-H
7,53	d	1 H	4-H; ³ J = 8,8 Hz
7,53-7,35	m	2 H	8-H, 9-H
7,10	d	1 H	3-H; ³ J = 8,8 Hz
6,85-6,78	m	3 H	2'-H, 5'-H und 6'-H
4,87	„t“	2 H	N- <u>CH₂</u> -CH ₂ -
4,07	s	3 H	COOCH ₃
3,69	s	6 H	3'-OCH ₃ , 4'-OCH ₃
2,97	„t“	2 H	N-CH ₂ - <u>CH₂</u> -

Elementaranalyse:

C₂₈H₂₅NO₆ (471,51)

Ber.: C: 71,33 H: 5,34 N: 2,97

Gef.: C: 71,13 H: 5,38 N: 2,97

Methyl 2,6-dihydroxy-5-(3-phenylpropyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (110)

Darstellung: nach AAV 8

Ansatz: 700 mg (2,52 mmol) 2-(3-Phenylpropylamino)methylen-1-indanon (**56**);
450 mg (2,71 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**);
7 ml Eisessig

Ausbeute: 725 mg (68 % d.Th.)

Schmp.: 162 °C (gelbes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,71 (FM 1); 0,78 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

425 (33, M⁺), 394 (18), 393 (38), 365 (14), 334 (6), 320 (17), 306 (12), 302 (19), 289 (58), 274 (28), 260 (20), 246 (21), 233 (24), 217 (16), 204 (17), 190 (12), 161 (15), 151 (18), 145 (20), 122 (14), 117 (24), 91 (50), 44 (100)

UV/VIS-Spektrum (DMSO):

→ direkt nach dem Auflösen und nach 24 h in Lösung identische Spektren: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

277 nm (log ε = 3,72), 355 nm (log ε = 2,91), 412 nm (log ε = 2,77)

IR-Spektrum (KBr):

3058 m, 3023 m, 3000 m	aromat. C-H
2949 m, 2852 m	aliph. C-H
1653 vs, 1636 vs	C=O
1602 s, 1579 m, 1506 s	C=C

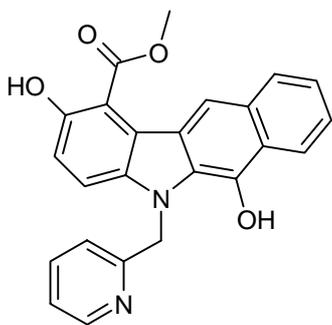
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen und nach 24 h in Lösung: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

9,53	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
9,49	s	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,29	„d“	1 H	7-H
7,98	„d“	1 H	10-H
7,87	s	1 H	11-H
7,47	d	1 H	4-H; ³ J = 9,1 Hz
7,43-7,18	m	7 H	restliche aromat. Protonen + 8-H, 9-H
7,13	d	1 H	3-H; ³ J = 9,1 Hz
4,80-4,73	m	2 H	N- <u>CH₂</u> -CH ₂ -CH ₂ -
4,07	s	3 H	COOCH ₃
2,70-2,62	m	2 H	N-CH ₂ -CH ₂ - <u>CH₂</u> -
2,16-2,01	m	2 H	N-CH ₂ - <u>CH₂</u> -CH ₂ -

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₂₃ NO ₄	(425,49)	Ber.:	C: 76,22	H: 5,45	N: 3,29
		Gef.:	C: 76,37	H: 5,62	N: 3,17

Methyl 2,6-dihydroxy-5-pyridin-2-ylmethyl-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (111)

Darstellung: nach AAV 8

Ansatz: 370 mg (1,48 mmol) 2-[(Pyridin-2-ylmethyl)amino]methylen-1-indanon (57); 260 mg (1,57 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (30a); 4 ml Eisessig

Ausbeute: 355 mg (60 % d.Th.)

Schmp.: 185 °C (gelbes Pulver aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,59 (FM 1)

Massenspektrum (EI):

398 (49, M⁺), 367 (19), 366 (37), 338 (25), 321 (7), 309 (35), 306 (22), 292 (5), 288 (22), 281 (7), 274 (35), 260 (10), 246 (11), 232 (10), 218 (9), 204 (8), 190 (12), 183 (22), 155 (12), 93 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3052 m, 3013 m	aromat. C-H
2951 m	aliph. C-H
1633 vs, sh	C=O
1599 s, 1571 m, 1512 s, 1499 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

10,32	s, br	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
9,58	s, br	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,56-8,53	m	1 H	3'-H
8,29	„d“	1 H	7-H
8,00	„d“	1 H	10-H
7,88	s	1 H	11-H
7,71	„dt“	1 H	5'-H
7,57	d	1 H	4-H; ³ J = 8,6 Hz
7,47-7,24	m	3 H	8-H, 9-H und 4'-H
7,11	d	1 H	3-H; ³ J = 8,6 Hz
7,08	„d“	1 H	6'-H
6,03	s	2 H	N-CH ₂ -
4,08	s	3 H	COOCH ₃

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D₅):

→ 6-Hydroxy-Form liegt vor.

12,14	s, br	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
11,73	s, br	1 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,81	„d“	1 H	7-H
8,62-8,53	m	1 H	3'-H
8,20	„d“	1 H	10-H
7,68	d	1 H	4-H; ³ J = 8,6 Hz
7,63-7,41	m	3 H	8-H, 9-H und 5'-H

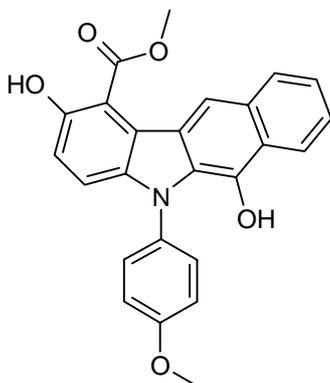
→ vom Lösungsmittelsignal überlagert

7,40	d	1 H	3-H;	$^3J = 8,6 \text{ Hz}$
7,28-7,24	„d“	1 H	4'-H	
				→ vom Lösungsmittelsignal überlagert
7,10-7,00	m	1 H	6'-H	
6,29	s	2 H	N-CH ₂ -	
4,22	s	3 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:C₂₄H₁₈N₂O₄ (398,42)

Ber.: C: 72,35 H: 4,55 N: 7,03

Gef.: C: 72,15 H: 4,67 N: 6,82

Methyl 2,6-dihydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (112)**Darstellung:** nach AAV 8

Ansatz: 420 mg (1,58 mmol) 2-(4-Methoxyphenylamino)methylen-1-indanon (**59**); 300 mg (1,81 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 8 ml Eisessig

Ausbeute: 180 mg (28 % d.Th.)**Schmp.:** 219 °C (hellgrüne Kristalle aus Toluol)**R_f-Wert:** 0,66 (FM 1); 0,74 (FM 2); 0,70 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**

413 (49, M⁺), 383 (9), 382 (27), 381 (100), 378 (4), 366 (7), 353 (38), 349 (5), 338 (7), 325 (17), 310 (13), 296 (10), 281 (18), 254 (16), 245 (22), 227 (16), 217 (12), 207 (12), 191 (61), 176 (22), 91 (44)

IR-Spektrum (KBr):

3067 m	aromat. C-H
2996 m, 2952 m, 2912 m, 2835 m	aliphatic. C-H
1644 vs, br	C=O
1604 s, 1580 m, 1514 vs, 1489 m	C=C

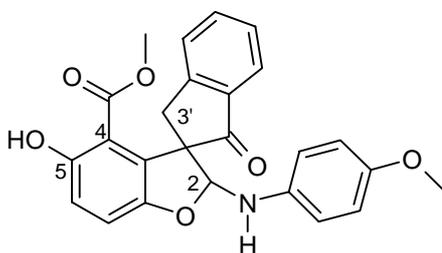
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen und nach 24 h in Lösung: 6-Hydroxy-Form liegt vor.

9,65	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,17	s	1 H	6-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,20-8,15	m	1 H	7-H	
8,04-8,00	m	1 H	10-H	
7,89	s	1 H	11-H	
7,42-7,30	m	4 H	8-H, 9-H, 2'-H und 6'-H	
7,12-7,05	m	4 H	3-H, 4-H, 3'-H und 5'-H	
4,10	s	3 H	COOCH ₃	
3,86	s	3 H	4'-OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₉ NO ₅	(413,43)	Ber.:	C: 72,63	H: 4,63	N: 3,39
		Gef.:	C: 72,42	H: 4,61	N: 3,30

Methyl 5-hydroxy-2-(4-methoxyanilino)-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (113)

Darstellung: nach AAV 8

Der nach 8 h gebildete Niederschlag wird abfiltriert.

Ansatz: 420 mg (1,58 mmol) 2-(4-Methoxyphenylamino)methylen-1-indanon (**59**); 300 mg (1,81 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 8 ml Eisessig

Ausbeute: 100 mg (15 % d.Th.)

Schmp.: 195 °C (weiße Kristalle aus Toluol)
R_f-Wert: 0,68 (FM 1); 0,78 (FM 2); 0,71 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

431 (28, M⁺), 400 (1), 298 (13), 277 (42), 266 (39), 249 (8), 238 (6), 221 (10), 210 (6), 200 (4), 181 (5), 165 (8), 134 (16), 123 (100), 108 (13)

IR-Spektrum (KBr):

~3500-3000 m	O-H
3394 m, 3346 m	N-H
3038 w, 3006 w	aromat. C-H
2953 m, 2831 w	aliph. C-H
1705 vs	C=O (Ester)
1681 s	C=O (Indanon)
1614 m, 1594 m, 1514 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,91	s	1 H	5-OH; austauschb. mit D ₂ O
7,80-7,72	m	2 H	aromat. Protonen des Indanonrings
7,63	„d“	1 H	aromat. Proton des Indanonrings
7,51	„t“	1 H	aromat. Proton des Indanonrings
7,00	d	1 H	7-H; ³ J = 9,1 Hz
6,86	d	1 H	6-H; ³ J = 9,1 Hz
6,83-6,77	m	2 H	2'-H, 6'-H
6,74-6,68	m	2 H	3'-H, 5'-H
6,20	d	1 H	2-H; ³ J = 12,0 Hz
			nach Austausch mit CD ₃ COOD: s
5,49	d	1 H	NH; ³ J = 12,0 Hz
			austauschb. mit CD ₃ COOD
3,71	d	1 H	3'-CH ₂ ; ² J = 17,4 Hz
3,54	d	1 H	3'-CH ₂ ; ² J = 17,4 Hz
3,63	s	3 H	4''-OCH ₃
3,02	s	3 H	COOCH ₃

→ 6 h nach CD₃COOD-Zugabe: Diastereomergemisch liegt vor (Verhältnis 4:1).
(Doppelter Signalsatz für die Protonen an den Positionen 2, 3' sowie die des Methylesters an Position 4)

6,20	s	0,8 H	2-H	
5,92	s	0,2 H	2-H	
4,12	d	0,2 H	3'-CH ₂ ;	² J = 18,0 Hz
3,71	d	0,8 H	3'-CH ₂ ;	² J = 17,4 Hz
3,54	d	0,8 H	3'-CH ₂ ;	² J = 17,4 Hz
3,14	d	0,2 H	3'-CH ₂ ;	² J = 18,0 Hz
3,02	s	2,4 H	COOCH ₃	
2,96	s	0,6 H	COOCH ₃	

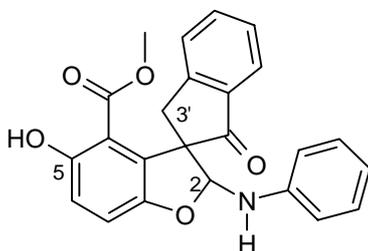
¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, DMSO-D₆, gekoppelt):

202,47 (s, 1'-C=O); 167,03 (s, COOCH₃); 153,13; 152,87; 152,49; 151,73; 138,59; 136,20; 135,17; 128,81; 128,11; 128,05; 127,74; 126,63; 125,22; 123,52; 117,77; 116,39; 115,95; 114,21; 111,91; 97,03 (d; 2-C; ¹J_{C/H} = 169,4 Hz); 61,80 (s; Spiro-C (= 3-C)); 55,17 (q, 4''-OCH₃, ¹J_{C/H} = 143,6 Hz), 50,86 (q; COOCH₃; ¹J_{C/H} = 148,3 Hz); ~41,58 (t; br; 3'-C; ¹J_{C/H} ~ 136,5 Hz, vom Lösungsmittelsignal überlagert)

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₂₁ NO ₆	(431,45)	Ber.: C: 69,60	H: 4,91	N: 3,25
		Gef.: C: 69,53	H: 5,07	N: 3,01

Methyl 2-anilino-5-hydroxy-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (114)



Darstellung: nach AAV 8

Abweichend von AAV 8 wird das Enaminon (58) bei 40 °C in Eisessig gelöst und anschließend das Chinon (30a) bei dieser Temperatur hinzugegeben. Danach wird der Ansatz für 15 min bei RT gerührt. Nach 6 h wird der gebildete Niederschlag abfiltriert.

Ansatz: 320 mg (1,36 mmol) 2-Phenylaminomethylen-1-indanon (**58**); 260 mg (1,57 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 7 ml Eisessig;

Ausbeute: 195 mg (36 % d.Th.)

Schmp.: 195 °C (weißes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,70 (FM 1); 0,72 (FM 2); 0,65 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

401 (11, M⁺), 370 (3), 312 (3), 308 (8), 277 (35), 266 (45), 248 (11), 238 (7), 221 (18), 181 (11), 165 (20), 104 (29), 93 (100), 77 (30)

IR-Spektrum (KBr):

~3500-3000 m	O-H
3396 w, 3344 m	N-H
3057 w	aromat. C-H
2954 w	aliph. C-H
1708 s	C=O (Ester)
1681 s	C=O (Indanon)
1604 s, 1515 m, 1498 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

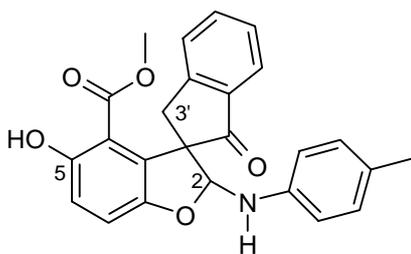
9,90	s	1 H	5-OH; austauschb. mit D ₂ O
7,78-7,72	m	2 H	aromat. Protonen des Indanonrings
7,63	„d“	1 H	aromat. Proton des Indanonrings
7,50	„t“	1 H	aromat. Proton des Indanonrings
7,22-7,00	m	3 H	2 aromat. Phenylprotonen + 7-H
6,89-6,82	m	3 H	2 aromat. Phenylprotonen + 6-H
6,71	„t“	1 H	1 aromat. Phenylproton
6,28	d	1 H	2-H; ³ J = 11,5 Hz nach Austausch mit CD ₃ COOD: s
5,80	d	1 H	NH; ³ J = 11,5 Hz austauschb. mit CD ₃ COOD
3,74	d	1 H	3'-CH ₂ ; ² J = 17,1 Hz
3,54	d	1 H	3'-CH ₂ ; ² J = 17,1 Hz
3,04	s	3 H	COOCH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, DMSO-D₆, gekoppelt):

202,50 (s, 1'-C=O); 167,00 (s, COOCH₃); 153,24; 152,82; 152,46; 151,73; 144,89; 136,20; 135,25; 128,73; 128,10; 127,77; 126,68; 123,56; 119,08; 117,82; 116,03; 114,82; 111,89; 95,71 (d; 2-C; ¹J_{C/H} = 169,4 Hz); 61,90 (s; Spiro-C (= 3-C)); 50,91 (q; COOCH₃; ¹J_{C / H} = 148,6 Hz); ~41,53 (t; br; 3'-C; ¹J_{C / H} ~ 137 Hz, vom Lösungsmittelsignal überlagert)

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₁₉ NO ₅	(401,42)	Ber.:	C: 71,81	H: 4,77	N: 3,49
		Gef.:	C: 70,30	H: 4,68	N: 4,15

Methyl 5-hydroxy-2-(4-methylanilino)-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (115)**Darstellung:** nach AAV 8

Abweichend von AAV 8 wird das Enaminon (62) bei 80 °C in Eisessig gelöst und anschließend das 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (30a) bei dieser Temperatur hinzugegeben. Danach wird der Ansatz für 5 min bei 80 °C und weitere 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Isopropanol wird der gebildete Niederschlag abfiltriert.

Ansatz: 160 mg (0,64 mmol) 2-(4-Methylphenylamino)methylen-1-indanon (62);
130 mg (0,78 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (30a);
6 ml Eisessig

Ausbeute: 90 mg (34 % d.Th.)**Schmp.:** 198 °C (weißes Pulver aus Toluol)**R_f-Wert:** 0,70 (FM 1); 0,79 (FM 2); 0,71 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**

415 (16, M⁺), 383 (2), 308 (6), 298 (11), 277 (37), 266 (41), 248 (9), 235 (9), 221 (11), 210 (10), 192 (9), 181 (9), 165 (12), 118 (18), 107 (100), 91 (23)

IR-Spektrum (KBr):

~3500-3000 m	O-H
3396 m, 3344 m	N-H
3029 w	aromat. C-H
2955 w, 2921 w, 2861 w	aliph. C-H
1707 s	C=O (Ester)
1681 s	C=O (Indanon)
1614 s, 1591 m, 1521 s	C=C

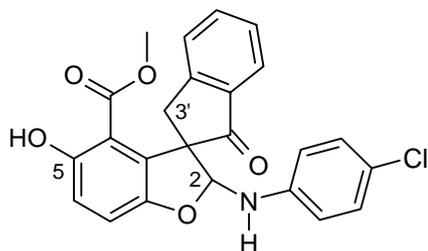
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,94	s	1 H	5-OH; austauschb. mit D ₂ O
7,77-7,69	m	2 H	aromat. Protonen des Indanonrings
7,63	„d“	1 H	aromat. Proton des Indanonrings
7,50	„t“	1 H	aromat. Proton des Indanonrings
7,01	d	1 H	7-H; ³ J = 8,6 Hz
6,92-6,84	m	3 H	6-H, 2“-H und 6“-H
6,77-6,73	m	2 H	3“-H, 5“-H
6,26	d	1 H	2-H; ³ J = 11,8 Hz
			nach Austausch mit CD ₃ COOD: s
5,66	d	1 H	NH; ³ J = 11,8 Hz
			austauschb. mit CD ₃ COOD
3,72	d	1 H	3 ⁺ -CH ₂ ; ² J = 17,1 Hz
3,53	d	1 H	3 ⁻ -CH ₂ ; ² J = 17,1 Hz
3,02	s	3 H	COOCH ₃
2,14	s	3 H	4“-CH ₃

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₂₁ NO ₅ (415,45)	Ber.:	C: 72,28	H: 5,10	N: 3,27
	Gef.:	C: 72,09	H: 5,15	N: 3,19

Methyl 2-(4-chloranilino)-5-hydroxy-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (116)



Darstellung: nach AAV 8

Abweichend von AAV 8 wird das Enaminon (63) bei 80 °C in Eisessig gelöst und anschließend das Chinon (30a) bei dieser Temperatur hinzugegeben. Danach wird der Ansatz für 30 min bei 80 °C und weitere 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Isopropanol wird der gebildete Niederschlag abfiltriert.

Ansatz: 300 mg (1,11 mmol) 2-(4-Chlorphenylamino)methylen-1-indanon (63);
200 mg (1,20 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (30a);
3 ml Eisessig

Ausbeute: 185 mg (38 % d.Th.)

Schmp.: 210 °C (beiges Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,69 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

435 (13, M⁺), 403 (2), 308 (10), 298 (12), 277 (100), 266 (83), 248 (18), 221 (18), 210 (12), 202 (11), 181 (13), 165 (28), 151 (23), 137 (42), 126 (68), 110 (30), 91 (51)

IR-Spektrum (KBr):

~3500-3000 w	O-H
3373 m	N-H
3080 w	aromat. C-H
2954 w	aliph. C-H
1710 s	C=O (Ester)
1670 s	C=O (Indanon)
1610 s, 1493 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

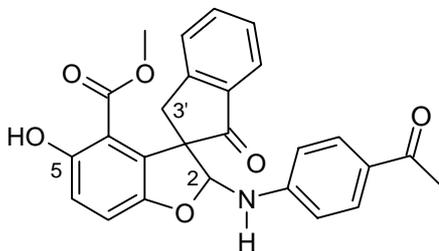
→ Diastereomerengemisch liegt vor (Verhältnis 9:1).

Es wurde kein Austausch mit CD₃COOD durchgeführt.

10,09	s	0,9 H	5-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,93	s	0,1 H	5-OH;	austauschb. mit D ₂ O
7,79-7,70	m	2 H	aromat. Protonen des Indanonrings	
7,64-7,60	„d“	1 H	aromat. Proton des Indanonrings	
7,51-7,43	m	1 H	aromat. Proton des Indanonrings	
7,16-6,85	m	~4,9 H	6-H, 7-H, 3''-H, 5''-H + N-H	
6,78-6,74	m	2 H	2''-H, 6''-H	
6,28	d	0,1 H	N-H oder 2-H;	³ J = 11,5 Hz
6,16	d	0,1 H	N-H oder 2-H;	³ J = 11,5 Hz
6,02	d	0,9 H	2-H;	³ J = 11,8 Hz
4,10	d	0,9 H	3'-CH ₂ ;	² J = 17,7 Hz
3,72	d	0,1 H	3'-CH ₂ ;	² J = 17,1 Hz
3,52	d	0,1 H	3'-CH ₂ ;	² J = 17,1 Hz
3,19	d	0,9 H	3'-CH ₂ ;	² J = 18,2 Hz
3,02	s	0,3 H	COOCH ₃	
2,97	s	2,7 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₁₈ ClNO ₅ (435,87)	Ber.:	C: 66,14	H: 4,16	N: 3,21
	Gef.:	C: 66,33	H: 4,22	N: 3,05

Methyl 2-(4-actylanilino)-5-hydroxy-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (117)

Darstellung: nach AAV 8

Abweichend von AAV 8 wird das Enaminon (**66**) bei 80 °C in Eisessig gelöst und anschließend das Chinon (**30a**) bei dieser Temperatur hinzugegeben. Danach wird der Ansatz für 5 min bei 80 °C und weitere

2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Isopropanol wird der gebildete Niederschlag abfiltriert.

Ansatz: 115 mg (0,41 mmol) 2-(4-Acetylphenylamino)methylen-1-indanon (**66**);
70 mg (0,42 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**);
3 ml Eisessig

Ausbeute: 80 mg (44 % d.Th.)

Schmp.: 241 °C (beiges Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,82 (FM 2); 0,69 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

444 (18, M⁺+1), 411 (2), 308 (13), 298 (14), 277 (100), 266 (77), 248 (22), 238 (12), 221 (30), 210 (15), 205 (12), 181 (16), 165 (26), 151 (14), 145 (14), 138 (17), 134 (38), 126 (10), 119 (27), 101 (11), 91 (27)

IR-Spektrum (KBr):

~3500-3000 w	O-H
3349 m	N-H
3072 w	aromat. C-H
2952 w	aliphatic C-H
1710 s	C=O (Ester)
1677 s	C=O (Indanon)
1602 s, 1521 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Diastereomeregemisch liegt vor (Verhältnis 8,5:1,5).

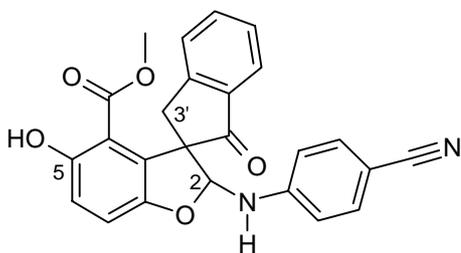
Es wurde kein Austausch mit CD₃COOD durchgeführt.

10,08	s	0,15 H	5-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,95	s	0,85 H	5-OH;	austauschb. mit D ₂ O
7,79-7,62	m	5 H	aromat. Protonen des Indanonrings + 3''-H, 5''-H	
7,52-7,46	m	1 H	aromat. Proton des Indanonrings	
7,08	d	0,15 H	7-H;	³ J = 8,6 Hz
7,06	d	0,85 H	7-H;	³ J = 9,1 Hz
6,93-6,72	m	4 H	6-H, 2''-H, 6''-H + N-H	
6,39	d	0,85 H	N-H oder 2-H;	³ J = 11,2 Hz
6,15	d	0,15 H	N-H oder 2-H;	³ J = 11,2 Hz
3,76	d	0,85 H	3'-CH ₂ ;	² J = 17,1 Hz

3,52	d	0,85 H	3'-CH ₂ ;	² J = 17,1 Hz
3,04	s	2,55 H	COOCH ₃	
2,97	s	0,45 H	COOCH ₃	
2,41	s	3 H	COCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₂₁ NO ₆	(443,46)	Ber.:	C: 70,42	H: 4,77	N: 3,16
		Gef.:	C: 69,03	H: 4,70	N: 3,03

Methyl 2-(4-cyananilino)-5-hydroxy-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (118)


Darstellung: nach AAV 8

Abweichend von AAV 8 wird das Enaminon (**68**) bei 80 °C in Eisessig gelöst und anschließend das Chinon (**30a**) bei dieser Temperatur hinzugegeben. Danach wird der Ansatz für 5 min bei 80 °C und weitere 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Isopropanol wird der gebildete Niederschlag abfiltriert.

Ansatz: 200 mg (0,77 mmol) 4-[(1-Oxo-indan-2-ylidenmethyl)amino]benzonitril (**68**); 160 mg (0,96 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 8 ml Eisessig

Ausbeute: 140 mg (43 % d.Th.)

Schmp.: 237 °C (weißes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,59 (FM 1); 0,77 (FM 2); 0,73 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

426 (17, M⁺), 394 (4), 366 (2), 337 (3), 321 (3), 309 (14), 298 (8), 277 (100), 266 (68), 249 (19), 238 (12), 221 (24), 210 (19), 181 (19), 165 (35), 153 (11), 129 (21), 118 (12), 102 (20)

IR-Spektrum (KBr):

~3500-3000 w	O-H
3382 m	N-H
3082 m	aromat. C-H
2953 w	aliph. C-H
2219 m	C≡N
1711 s	C=O (Ester)
1670 m	C=O (Indanon)
1607 s, 1589 m, 1522 m,	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ Diastereomerengemisch liegt vor (Verhältnis 4:1).

10,03	s, br	1 H	5-OH; austauschb. mit D ₂ O
7,77-7,69	m	2 H	aromat. Protonen des Indanonrings
7,65-7,56	m	1,8 H	aromat. Proton des Indanonrings + NH;
→ nach Austausch mit D ₂ O: 7,62		„t“	1 H
7,52-7,43	m	3 H	aromat. Proton des Indanonrings + 3“-H, 5“-H
7,08	d	0,8 H	7-H; ³ J = 8,6 Hz
7,06	d	0,2 H	7-H; ³ J = 8,6 Hz
6,98-6,83	m	3,2 H	6-H, 2“-H, 6“-H und NH;
nach Austausch mit D ₂ O: 6,98-6,83		m	3 H
6,37	d	0,2 H	2-H; ³ J = 11,2 Hz
			nach Austausch mit D ₂ O: s
6,13	d	0,8 H	2-H; ³ J = 11,2 Hz
			nach Austausch mit D ₂ O: s
4,05	d	0,8 H	3'-CH ₂ ; ² J = 18,2 Hz
3,75	d	0,2 H	3'-CH ₂ ; ² J = 17,1 Hz
3,53	d	0,2 H	3'-CH ₂ ; ² J = 17,1 Hz
~3,23	d		3'-CH ₂
→ vom Lösungsmittelsignal überlagert			
3,05	s	0,6 H	COOCH ₃
2,98	s	2,4 H	COOCH ₃

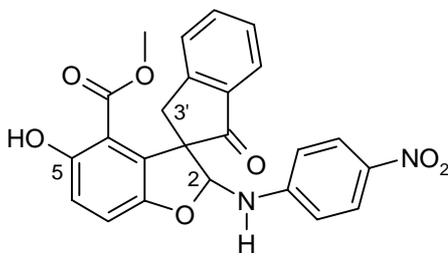
¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, DMSO-D₆, rauschentkoppelt):

204,95 + 201,96 (1'-C=O); 166,89 (COOCH₃); 153,60; 153,57; 152,54; 152,28; 151,59; 150,72; 149,43; 149,23; 135,58; 135,37; 133,43; 133,13; 128,55; 127,81; 127,63; 126,74; 126,53; 123,46; 119,58; 117,95; 116,12; 115,94; 114,59; 114,30; 111,55; 99,94 + 93,18 (2-C); 62,33 + 62,18 (Spiro-C (= 3-C)); 50,96 (COOCH₃); 34,40 (3'-C)

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₈ NO ₅	(426,43)	Ber.:	C: 70,42	H: 4,25	N: 6,57
		Gef.:	C: 70,34	H: 4,26	N: 6,40

Methyl 5-hydroxy-2-(4-nitranilino)-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (119)



Darstellung: nach AAV 8

Abweichend von AAV 8 wird der Ansatz für 60 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Isopropanol/ Petrolether 60/80 wird der gebildete Niederschlag abfiltriert.

Ansatz: 200 mg (0,71 mmol) 2-(4-Nitrophenylamino)methylen-1-indanon (69);
140 mg (0,84 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (30a);
8 ml Eisessig

Ausbeute: 75 mg (24 % d.Th.)

Schmp.: 220 °C (gelbes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,69 (FM 1); 0,78 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

446 (7, M⁺), 429 (2), 309 (6), 298 (5), 277 (39), 266 (39), 248 (9), 238 (6), 221 (10), 210 (7), 207 (5), 181 (6), 165 (8), 149 (7), 122 (5), 45 (100)

IR-Spektrum (KBr):

~3500-3000 w	O-H
3375 m	N-H

3079 w	aromat. C-H
2953 w	aliphatic. C-H
1716 s	C=O (Ester)
1679 s	C=O (Indanon)
1601 s, 1506 s, 1487 m,	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

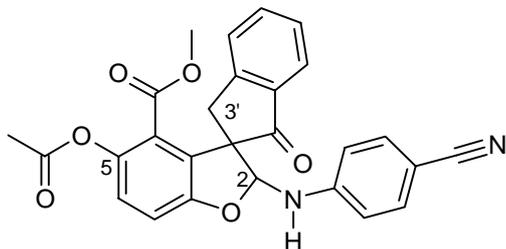
→ Diastereomeregemisch liegt vor (Verhältnis 1:1).

10,06	s	0,5 H	5-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,98	s	0,5 H	5-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,03-7,94	m	2 H	aromat. Protonen des Indanonrings	
7,80-7,60	m	3 H	aromat. Proton des Indanonrings + 3''-H, 5''-H	
7,50-7,40	m	1,5 H	aromat. Proton des Indanonrings + N-H	
nach Austausch mit D ₂ O: 7,50-7,40			m	1 H
7,08	d	1 H	7-H;	³ J = 9,1 Hz
6,99-6,88	m	3 H	6-H + 2''-H, 6''-H	
6,43	d	0,5 H	2-H;	³ J = 10,7 Hz
			nach Austausch mit D ₂ O: s	
6,20	d	0,5 H	2-H;	³ J = 11,3 Hz
			nach Austausch mit D ₂ O: s	
4,04	d	0,5 H	3'-CH ₂ ;	² J = 18,2 Hz
3,78	d	0,5 H	3'-CH ₂ ;	² J = 17,1 Hz
3,52	d	0,5 H	3'-CH ₂ ;	² J = 17,1 Hz
3,27	d	0,5 H	3'-CH ₂ ;	² J = 18,2 Hz
3,06	s	1,5 H	COOCH ₃	
2,98	s	1,5 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₇ (446,42)	Ber.:	C: 64,57	H: 4,06	N: 6,28
	Gef.:	C: 65,72	H: 3,99	N: 6,00

Methyl 5-acetoxy-2-(4-cyananilino)-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (120**)**



Darstellung: nach AAV 5

Der ölige Rückstand wird nach dem Entfernen des Lösungsmittels mit Petrolether 60/80 zur Kristallisation gebracht.

Ansatz: 60 mg (0,14 mmol) Methyl 2-(4-cyananilino)-5-hydroxy-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (**118**); 6 ml Acetanhydrid

Ausbeute: 42 mg (64 % d.Th.)

Schmp.: 194 °C (weißes Pulver aus Isopropanol/ Petrolether 60/80))

R_f-Wert: 0,79 (FM 2); 0,70 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

468 (6, M⁺), 426 (24), 394 (6), 365 (2), 351 (9), 340 (4), 319 (4), 308 (17), 298 (19), 277 (100), 266 (96), 248 (25), 237 (15), 221 (35), 210 (23), 181 (22), 165 (24), 151 (23), 138 (21), 128 (26), 117 (16), 101 (42)

IR-Spektrum (KBr):

3383 m	N-H
3075 m	aromat. C-H
2996 m, 2947 m	aliphatic. C-H
2215 s	C≡N
1756 s, 1731 s, 1707 s	C=O
1608 s, 1584 m, 1530 s,	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

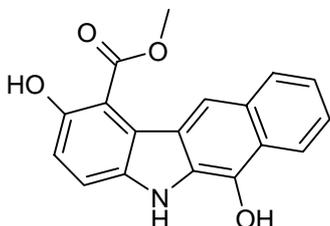
→ Diastereomerengemisch liegt vor (Verhältnis 3:2).

7,83-7,70	m	2,4 H	aromat. Protonen des Indanonrings + NH; austauschb. mit D ₂ O
7,64	„d“	1 H	aromat. Proton des Indanonrings
7,55-7,44	m	3 H	aromat. Protonen des Indanonrings
7,21-7,11	m	2 H	6-H, 7-H

6,51	d	0,6 H	2-H;	$^3J = 11,8$ Hz
			nach Austausch mit D ₂ O:	s
6,29	d	0,4 H	2-H;	$^3J = 11,3$ Hz
			nach Austausch mit D ₂ O:	s
4,06	d	0,4 H	3'-CH ₂ ;	$^2J = 18,2$ Hz
3,80	d	0,6 H	3'-CH ₂ ;	$^2J = 17,1$ Hz
3,45	d	0,6 H	3'-CH ₂ ;	$^2J = 17,1$ Hz
3,20	d	0,4 H	3'-CH ₂ ;	$^2J = 18,2$ Hz
3,12	s	1,8 H	COOCH ₃	
3,03	s	1,2 H	COOCH ₃	
2,21	s	1,8 H	OCOCH ₃	
2,20	s	1,2 H	OCOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₆	(468,47)	Ber.:	C: 69,23	H: 4,30	N: 5,98
		Gef.:	C: 69,03	H: 4,43	N: 5,80

Methyl 2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (121)**Darstellung:** nach AAV 8

Ansatz: 120 mg (0,76 mmol) 2-Aminomethylen-1-indanon (**70**); 150 mg (0,90 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 3 ml Eisessig

Ausbeute: 105 mg (45 % d.Th.)**Schmp.:** 279 °C (blassgelbe Kristalle aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,61 (FM 1); 0,71 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

377 (38, M⁺), 276 (21), 275 (100), 274 (15), 248 (11), 247 (36), 219 (37), 190 (30), 124 (13)

IR-Spektrum (KBr):

3216 s, br	N-H
3061 m, 3022 m	aromat. C-H
2951 m	aliphatic. C-H
1633 vs, sh	C=O
1600 s, 1572 m, 1520 s, 1496 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto-Form liegt vor.

12,20	s	1 H	NH;	austauschb. mit D ₂ O
10,42	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,22	„d“	1 H	7-H	
7,75-7,69	m	2 H	8-H, 9-H	
7,62	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,57-7,50	m	1 H	10-H	
7,07	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
4,40	s	2 H	11-CH ₂	
4,06	s	3 H	COOCH ₃	

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Keto- und 6-Hydroxy-Form liegen im Verhältnis 5:1 vor.

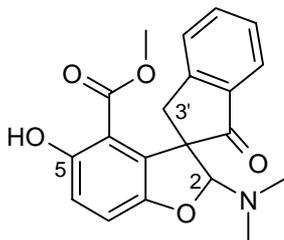
Auswertbare Signale der 6-Hydroxy-Form:

10,70	s	0,15 H	NH;	austauschb. mit D ₂ O
9,61	s	0,15 H	2-OH oder 6-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,60	s	0,15 H	2-OH oder 6-OH;	austauschb. mit D ₂ O
7,98	d	0,15 H	4-H;	³ J = 8,6 Hz
7,90	s	0,15 H	11-H	
7,09	d	0,15 H	3-H;	³ J = 8,6 Hz
4,08	s	0,45 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₁₃ NO ₄	(307,31)	Ber.:	C: 70,35	H: 4,26	N: 4,56
		Gef.:	C: 70,09	H: 4,33	N: 4,53

Methyl 5-hydroxy-2-dimethylamino-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (123)



Darstellung: nach AAV 8

Abweichend von AAV 8 wird der Eisessig nach 1 h Rühren i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird mit Ethanol zur Kristallisation gebracht.

Ansatz: 200 mg (1,07 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (44); 170 mg (1,02 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (30a); 1 ml Eisessig

Ausbeute: 185 mg (49 % d.Th.)

Schmp.: 156 °C (hellgrünes Pulver aus Ethanol)

R_f-Wert: 0,81 (FM 2); 0,77 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

353 (33, M⁺), 321 (13), 308 (17), 280 (17), 278 (25), 276 (100), 248 (76), 221 (35), 192 (17), 165 (35), 151 (22), 138 (28), 114 (14), 109 (17), 91 (31), 82 (41) 72 (52)

IR-Spektrum (KBr):

3419 m, br	O-H
2957 m, 2852 m	aliph. C-H
1713 s	C=O (Ester)
1677 s	C=O (Indanon)
1614 m	C=C

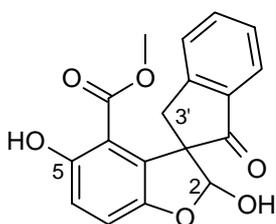
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,52	s	1 H	5-OH;	austauschb. mit D ₂ O
7,74-7,62	m	3 H	aromat. Protonen des Indanonrings	
7,50	„t“	1 H	aromat. Proton des Indanonrings	
6,93	d	1 H	7-H;	³ J = 8,6 Hz
6,77	d	1 H	6-H;	³ J = 8,6 Hz
5,36	s	1 H	2-H	
3,82	d	1 H	3'-CH ₂ ;	² J = 18,5 Hz

3,19	d	1 H	3'-CH ₂ ;	² J = 18,5 Hz
2,85	s	3 H	COOCH ₃	
2,23	s	6 H	N(CH ₃) ₂	

Elementaranalyse:

C ₂₀ H ₁₉ O ₅	(353,38)	Ber.:	C: 67,98	H: 5,42	N: 3,96
		Gef.:	C: 67,83	H: 4,97	N: 4,39

Methyl 2,5-dihydroxy-1'-oxospiro[benzofuran-3(2H),2'-indan]-4-carboxylat (124)**Darstellung:** Methode A nach AAV 8

Abweichend von AAV 8 wird der Eisessig nach 2 Tagen Rühren i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird mit Ethanol zur Kristallisation gebracht.

Ansatz: 130 mg (0,70 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 150 mg (0,90 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 3 ml Eisessig

Ausbeute: 140 mg (61 % d.Th.)

Methode B nach AAV 8

Abweichend von AAV 8 wird anstelle eines Enaminons das 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**) verwendet. Der Ansatz wird für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

Ansatz: 100 mg (0,62 mmol) 2-Hydroxymethylen-1-indanon (**43**); 120 mg (0,72 mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (**30a**); 1 ml Eisessig

Ausbeute: 110 mg (55 % d.Th.)

Schmp.: 197 °C (beige Kristalle aus Toluol)

R_f-Wert: 0,66 (FM 1); 0,72 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

326 (45, M⁺), 298 (11), 295 (8), 294 (38), 276 (11), 266 (100), 248 (14), 238 (15), 221 (13), 210 (16), 181 (21), 165 (11), 152 (20), 127 (9), 91 (9)

IR-Spektrum (KBr):

3344 s, br	O-H
2956 m, 2910 m	aliph. C-H
1698 s	C=O (Ester)
1678 s	C=O (Indanon)
1610 s, 1476 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen und nach 24 h in Lösung identische Spektren.

→ Diastereomerenmischung liegt vor (Verhältnis 4:1).

10,05	s	0,8 H	5-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,97	s	0,2 H	5-OH;	austauschb. mit D ₂ O
7,93	d	0,8 H	2-OH; austauschb. mit D ₂ O; ³ J = 6,4 Hz	
7,78-7,69	m	2 H	aromat. Protonen des Indanonrings	
7,62	„d“	1 H	aromat. Proton des Indanonrings	
7,53-7,45	m	1,2 H	aromat. Proton des Indanonrings + 2-OH	
→ nach Austausch mit D ₂ O: 7,50			„t“	1 H
7,06	d	0,2 H	7-H;	³ J = 8,6 Hz
7,04	d	0,8 H	7-H;	³ J = 8,6 Hz
6,87	d	1 H	6-H;	³ J = 8,6 Hz
5,78	d	0,2 H	2-H;	³ J = 5,4 Hz
			nach Austausch mit D ₂ O: s	
5,76	d	0,8 H	2-H;	³ J = 6,4 Hz
			nach Austausch mit D ₂ O: s	
3,95	d	0,8 H	3'-CH ₂ ;	² J = 17,1 Hz
3,44	s, br	0,4 H	3'-CH ₂	
3,06	s	0,6 H	COOCH ₃	
2,97	s	2,4 H	COOCH ₃	
-3,02	d	0,8 H	3'-CH ₂	

→ überlagert von den Signalen für die Methylesterprotonen

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, DMSO-D₆, gekoppelt):

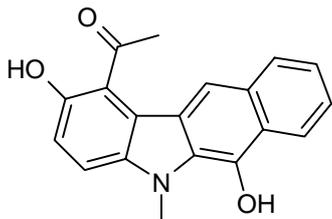
205,59 + 200,08 (s; 1'-C=O); 167,33 + 167,16 (s; COOCH₃); 153,80; 153,37; 152,63; 150,72; 150,52; 136,87; 135,85; 135,13; 134,59; 128,56; 128,16; 127,63; 127,40; 126,65; 126,39; 123,32; 123,12; 117,85 (7-C); 117,60 (7-C); 115,86 (6-C); 111,49; 111,13; 108,41 (d; 2-C; ¹J_{C/H} ~ 180 Hz); 105,43 (d; 2-C; ¹J_{C/H} ~ 172 Hz) 64,06 +

63,75 (s; Spiro-C (= 3-C)); 50,91 (q; COO \underline{C} H₃; $^1J_{C/H}$ = 148,5 Hz); 33,36 (t; 3'-C; $^1J_{C/H}$ = 133,3 Hz)

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₁₄ O ₆	(326,31)	Ber.:	C: 66,26	H: 4,32
		Gef.:	C: 66,08	H: 4,43

1-(2,6-Dihydroxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-1-yl)ethanon (**125**)



Darstellung: nach AAV 8

Ansatz: 720 mg (4,16 mmol) 2-Methylaminomethylen-1-indanon (**45**);
abweichend von AAV 8 statt des Chinons **30a**: 630 mg (4,20 mmol) 2-Acetyl-1,4-benzochinon (**30b**); 4 ml Eisessig

Ausbeute: 820 mg (65 % d.Th.)

Schmp.: 250 °C (gelbes Pulver aus Toluol)

R_f-Wert: 0,63 (FM 1); 0,75 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

321 (100, M⁺), 290 (21), 287 (26), 263 (73); 258 (17), 248 (15), 234 (21), 204 (29), 190 (33), 176 (15), 163 (19), 129 (35), 91 (29), 69 (45)

IR-Spektrum (KBr):

3276 s, br	O-H
1673 s	C=O (Acetyl)
1623 vs	C=O (Chinon)
1599 s, 1573 s, 1523 s, 1507 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

→ direkt nach dem Auflösen vermessen: 6-Keto-Form liegt vor.

9,87	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,20	„d“	1 H	7-H	
7,69-7,62	m	2 H	8-H und 9-H	

7,65	d	1 H	4-H;	$^3J = 9,1 \text{ Hz}$
7,59-7,46	m	1 H	10-H	
7,14	d	1 H	3-H;	$^3J = 9,1 \text{ Hz}$
4,19	s	5 H	N-CH ₃ + 11-CH ₂	
2,72	s	3 H	COCH ₃	

→ nach 24 h in Lösung vermessen: 6-Keto- und 6-Hydroxy-Form liegen im Verhältnis 1:9 vor.

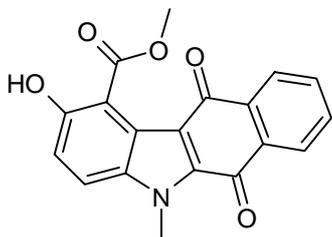
Auswertbare Signale der 6-Hydroxy-Form:

9,62	s	0,9 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
9,43	s	0,9 H	2-OH oder 6-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,27	„d“	0,9 H	7-H
7,91	„d“	0,9 H	10-H
7,87	s	0,9 H	11-H
7,48	d	0,9 H	4-H; $^3J = 8,9 \text{ Hz}$
7,18	d	0,9 H	3-H; $^3J = 8,9 \text{ Hz}$
4,18	s	2,7 H	N-CH ₃
2,73	s	3 H	COCH ₃

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₁₅ NO ₃ (305,34)	Ber.:	C: 74,74	H: 4,95	N: 4,59
	Gef.:	C: 74,73	H: 4,65	N: 4,47

Methyl 2-hydroxy-5-methyl-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (126)



Darstellung: nach AAV 9

Ansatz: 160 mg (0,50 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (99); 6 ml 5-prozentige Natronlauge; 30 ml Aceton

Ausbeute: 124 mg (74 % d.Th.)

Schmp.: 245 °C (orangene Nadeln aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,60 (FM 1); 0,68 (FM 2); 0,69 (FM 3)

Massenspektrum (EI):335 (12, M⁺), 304 (23), 303 (100), 275 (10), 274 (26), 191 (6), 190 (12), 44 (15)**IR-Spektrum (KBr):**

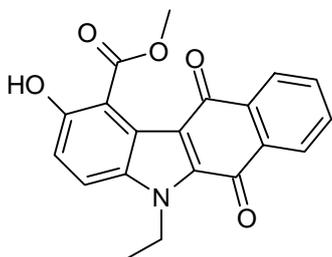
3296 m, br	O-H
3064 m, 3020 m	aromat. C-H
2994 m, 2945 m	aliphatic. C-H
1694 vs, 1662 vs	C=O
1593 s, 1580 s, 1496 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,99	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,09-8,03	m	2 H	7-H, 10-H	
7,87-7,78	m	2 H	8-H, 9-H	
7,72	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,15	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
4,19	s	3 H	N-CH ₃	
3,93	s	3 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₁₃ NO ₅ (335,31)	Ber.:	C: 68,06	H: 3,91	N: 4,18
	Gef.:	C: 67,85	H: 4,11	N: 4,18

Methyl 5-ethyl-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (127)**Darstellung:** nach AAV 9

Ansatz: 70 mg (0,21 mmol) Methyl 5-ethyl-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (100); 3 ml 5-prozentige Natronlauge; 10 ml Aceton

Ausbeute: 58 mg (81 % d.Th.)**Schmp.:** 215 °C (rote filzige Nadeln aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,76 (FM 1); 0,84 (FM 2); 0,71 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

349 (31, M⁺), 318 (49), 317 (100), 303 (16), 302 (54), 289 (19), 274 (21), 261 (23), 233 (10); 232 (13), 205 (9), 204 (9), 190 (17), 185 (9), 178 (11), 177 (31), 176 (17), 175 (19), 163 (12), 159 (18), 150 (24), 149 (41), 145 (14), 131 (21), 129 (25), 105 (29), 103 (28), 99 (22), 98 (22), 97 (31), 95 (23)

UV/VIS-Spektrum (DMSO): 278 nm (log ε = 3,52), 422 nm (log ε = 2,86)

IR-Spektrum (KBr):

3404 m, br	O-H
3076 m	aromat. C-H
2980 m, 2949 m	aliphatic. C-H
1674 s, 1656 vs	C=O
1604 m, 1593 s, 1478 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

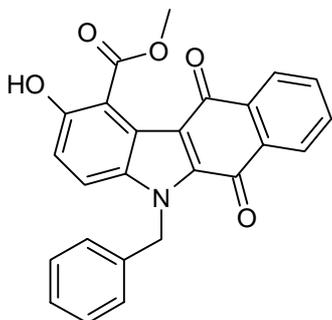
10,01	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,11-8,03	m	2 H	7-H, 10-H	
7,87-7,79	m	2 H	8-H, 9-H	
7,78	d	1 H	4-H;	³ J = 9,0 Hz
7,13	d	1 H	3-H;	³ J = 9,0 Hz
4,75	q	2 H	N- <u>CH</u> ₂ -CH ₃ ,	³ J = 6,9 Hz
3,92	s	3 H	COOCH ₃	
1,38	t	3 H	N-CH ₂ - <u>CH</u> ₃ ,	³ J = 6,9 Hz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

9,48	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,18-8,14	m	2 H	7-H, 10-H	
7,78-7,64	m	2 H	8-H, 9-H	
7,58	d	1 H	4-H;	³ J = 9,2 Hz
7,17	d	1 H	3-H;	³ J = 9,2 Hz
4,78	q	2 H	N- <u>CH</u> ₂ -CH ₃ ,	³ J = 7,2 Hz
3,98	s	3 H	COOCH ₃	
1,50	t	3 H	N-CH ₂ - <u>CH</u> ₃ ,	³ J = 7,2 Hz

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{15}NO_5$	(411,42)	Ber.:	C: 68,75	H: 4,33	N: 4,01
		Gef.:	C: 68,49	H: 4,49	N: 3,96

Methyl 5-benzyl-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (128)**Darstellung:** nach AAV 9

Ansatz: 100 mg (0,25 mmol) Methyl 5-benzyl-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**101**); 6 ml 5-prozentige Natronlauge; 30 ml Aceton

Ausbeute: 80 mg (80 % d.Th.)**Schmp.:** 250 °C (orangerote Nadeln aus Ethanol)**R_f-Wert:** 0,83 (FM 1); 0,76 (FM 2); 0,54 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**411 (3, M⁺), 380 (4), 379 (9), 323 (1), 302 (1), 274 (1), 232 (1), 91 (100)**IR-Spektrum (KBr):**

3398 m, br	O-H
3063 m, 3032 m	aromat. C-H
2986 m, 2941 m	aliphatic. C-H
1675 vs, 1655 vs	C=O
1594 s, 1498 vs, 1490 vs, 1470 vs	C=C

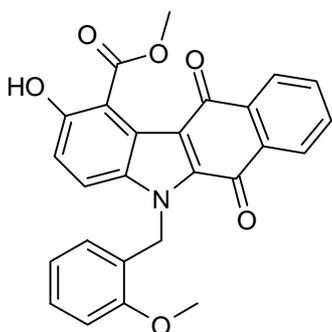
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,98	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,05	m	2 H	7-H, 10-H	
7,89-7,76	m	2 H	8-H, 9-H	
7,69	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,35-7,17	m	5 H	aromat. Benzylprotonen	

7,13	d	1 H	3-H;	$^3J = 9,1 \text{ Hz}$
6,04	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,94	s	3 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₇ NO ₅	(411,42)	Ber.:	C: 72,99	H: 4,16	N: 3,40
		Gef.:	C: 72,78	H: 4,22	N: 3,33

**Methyl 2-hydroxy-5-(2-methoxybenzyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]-
carbazol-1-carboxylat (129)**


Darstellung: nach AAV 9

Ansatz: 100 mg (0,23 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(2-methoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**102**); 6 ml 5-prozentige Natronlauge; 30 ml Aceton

Ausbeute: 82 mg (83 % d.Th.)

Schmp.: 260 °C (orangerote Nadeln aus Ethanol)

R_f-Wert: 0,81 (FM 1); 0,88 (FM 2); 0,76 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

441 (3, M⁺), 410 (2), 409 (3), 333 (1), 302 (1), 274 (1), 205 (1), 121 (100), 91 (45)

IR-Spektrum (KBr):

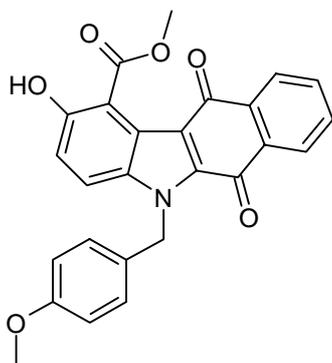
3404 m, br	O-H
3065 m, 3029 w, 3008 m	aromat. C-H
2952 m, 2846 w	aliph. C-H
1681 s, 1652 vs	C=O
1603 m, 1590 s, 1472 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,96	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,01	m	2 H	7-H, 10-H	
7,87-7,78	m	2 H	8-H, 9-H	
7,65	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,26-7,18	m	1 H	4'-H	
7,09	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
7,08-7,04	m	1 H	6'-H	
6,77-6,69	m	1 H	5'-H	
6,43	„d“	1 H	3'-H	
5,96	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,94	s	3 H	COOCH ₃	
3,89	s	3 H	2'-OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₁₉ NO ₆	(441,44)	Ber.:	C: 70,74	H: 4,34	N: 3,17
		Gef.:	C: 70,49	H: 4,54	N: 3,17

Methyl 2-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]-carbazol-1-carboxylat (130)**Darstellung:** nach AAV 9

Ansatz: 100 mg (0,23 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (103); 6 ml 5-prozentige Natronlauge; 30 ml Aceton

Ausbeute: 76 mg (74 % d.Th.)**Schmp.:** 211 °C (orangene Kristalle aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,76 (FM 1); 0,85 (FM 2); 0,76 (FM 3)

Massenspektrum (EI):441 (2, M⁺), 410 (1), 409 (2), 232 (1), 205 (1), 121 (100)**IR-Spektrum (KBr):**

3394 m, br	O-H
3073 w	aromat. C-H
2999 w, 2952 m	aliphatic. C-H
1700 s, 1658 vs, sh	C=O
1592 s, 1514 s, 1473 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

10,02	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,12-8,05	m	2 H	7-H, 10-H	
7,89-7,81	m	2 H	8-H, 9-H	
7,74	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,19	m	2 H	2'-H, 6'-H	
7,14	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,85	m	2 H	3'-H, 5'-H	
5,97	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,93	s	3 H	COOCH ₃	
3,68	s	3 H	4'-OCH ₃	

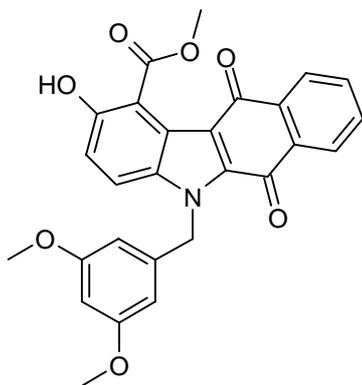
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

9,48	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,19-8,13	m	2 H	7-H, 10-H	
7,78-7,63	m	2 H	8-H, 9-H	
7,57	d	1 H	4-H;	³ J = 9,2 Hz
7,17-7,12	m	2 H	2'-H, 6'-H	
7,12	d	1 H	3-H;	³ J = 9,2 Hz
6,85-6,78	m	2 H	3'-H, 5'-H	
5,95	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,99	s	3 H	COOCH ₃	
3,75	s	3 H	4'-OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₁₉ NO ₆	(441,44)	Ber.:	C: 70,74	H: 4,34	N: 3,17
		Gef.:	C: 70,46	H: 4,43	N: 3,10

Methyl 2-hydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]-carbazol-1-carboxylat (131)



Darstellung: nach AAV 9

Ansatz: 50 mg (0,11 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (104); 3 ml 5-prozentige Natronlauge; 15 ml Aceton

Ausbeute: 35 mg (64 % d.Th.)

Schmp.: 178 °C (orangenes Pulver aus Toluol/ Petrolether 60/80)

R_f-Wert: 0,72 (FM 1); 0,80 (FM 2); 0,69 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

471 (17, M⁺), 440 (4), 439 (70), 302 (4), 220 (4), 192 (4), 151 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3447 m, br	O-H
2923 s, 2852 m	aliphatic C-H
1658 s, sh	C=O
1596 s, 1500 s, 1472 s	C=C

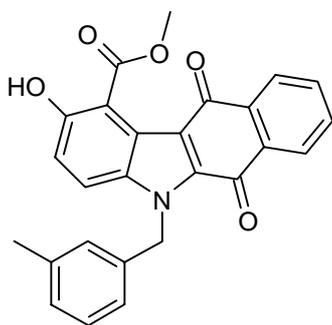
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

10,02	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,05	m	2 H	7-H, 10-H	
7,88-7,80	m	2 H	8-H, 9-H	
7,67	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,14	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,39	d	1 H	4'-H;	⁴ J = 2,1 Hz
6,32	d	2 H	2'-H, 6'-H;	⁴ J = 2,1 Hz
5,96	s	2 H	N-CH ₂ -	

3,93	s	3 H	COOCH ₃
3,66	s	6 H	2 × OCH ₃

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₂₁ NO ₇	(471,47)	Ber.:	C: 68,78	H: 4,49	N: 2,97
		Gef.:	C: 68,51	H: 4,79	N: 2,83

**Methyl 2-hydroxy-5-(3-methylbenzyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]-
carbazol-1-carboxylat (132)**


Darstellung: nach AAV 9

Ansatz: 100 mg (0,24 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(3-methylbenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**105**); 6 ml 5-prozentige Natronlauge; 30 ml Aceton

Ausbeute: 75 mg (75 % d.Th.)

Schmp.: 200 °C (orangerotes Pulver aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,80 (FM 1); 0,85 (FM 2); 0,77 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

425 (7, M⁺), 393 (43), 302 (3), 232 (4), 175 (8), 105 (100), 103 (22), 79 (29), 77 (33), 73 (13), 71 (13), 69 (13), 60 (14), 57 (27), 55 (20)

IR-Spektrum (KBr):

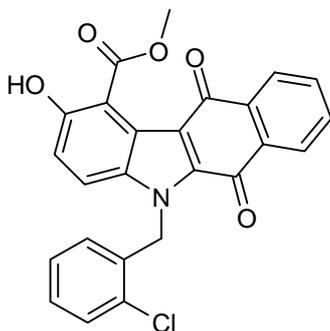
3404 m, br	O-H
3007 m	aromat. C-H
2956 m	aliphatic C-H
1662 s, sh	C=O
1594 m, 1492 s, 1472 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

10,01	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,09-8,03	m	2 H	7-H, 10-H	
7,84-7,77	m	2 H	8-H, 9-H	
7,65	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,21-6,91	m	4 H	aromat. Benzylprotonen	
7,13	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
5,98	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,95	s	3 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₁₉ NO ₅	(425,45)	Ber.:	C: 73,40	H: 4,50	N: 3,29
		Gef.:	C: 73,15	H: 4,49	N: 3,20

Methyl 5-(2-chlorbenzyl)-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (133)**Darstellung:** nach AAV 9

Ansatz: 150 mg (0,35 mmol) Methyl 5-(2-chlorbenzyl)-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**106**); 5 ml 5-prozentige Natronlauge; 30 ml Aceton

Ausbeute: 115 mg (74 % d.Th.)**Schmp.:** 235 °C (orangerotes Pulver aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,80 (FM 1); 0,85 (FM 2); 0,78 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**

445 (9, M⁺), 413 (92), 378 (18), 352 (4), 322 (2), 302 (11), 288 (4), 264 (4), 232 (8), 204 (4), 189 (9), 176 (8), 124 (100), 89 (42)

IR-Spektrum (KBr):

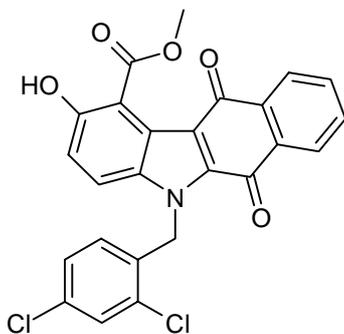
3419 m, br	O-H
3059 w, 3005 w	aromat. C-H
2952 w	aliphatic C-H
1654 s, br	C=O
1592 m, 1473 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

10,08	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,11-8,07	m	1 H	7-H oder 10-H	
8,04-7,99	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,89-7,76	m	2 H	8-H, 9-H	
7,62	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,57	„d“	1 H	3'-H	
7,34-7,25	„dt“	1 H	5'-H	
7,14	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
7,13-7,09	m	1 H	4'-H	
6,40-6,36	„dd“	1 H	6'-H	
6,06	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,96	s	3 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₆ ClNO ₅ (445,86)	Ber.:	C: 67,35	H: 3,62	N: 3,14
	Gef.:	C: 67,18	H: 3,82	N: 3,08

Methyl 5-(2,4-dichlorbenzyl)-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]-carbazol-1-carboxylat (134)

Darstellung: nach AAV 9

Ansatz: 100 mg (0,22 mmol) Methyl 5-(2,4-dichlorbenzyl)-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**107**); 6 ml 5-prozentige Natronlauge; 30 ml Aceton

Ausbeute: 77 mg (73 % d.Th.)

Schmp.: 225 °C (gelborangene filzige Nadeln aus Ethanol)

R_f-Wert: 0,60 (FM 1); 0,79 (FM 2); 0,55 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

480 (2, M⁺), 479 (4), 450 (4), 449 (9), 448 (6), 447 (12), 446 (3), 163 (13), 162 (7), 161 (64), 160 (9), 159 (100), 44 (7)

IR-Spektrum (KBr):

3419 m, br	O-H
3068 w	aromat. C-H
2950 w	aliphatic. C-H
1658 s, br, sh	C=O
1592 m, 1499 m, 1475 s	C=C

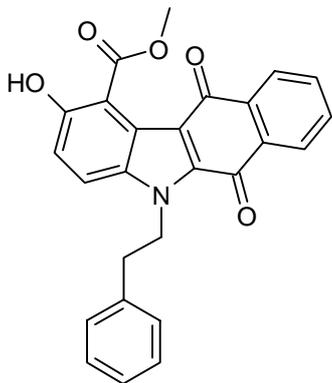
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

10,02	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,11-8,06	m	2 H	7-H, 10-H	
7,89-7,78	m	2 H	8-H, 9-H	
7,74	d	1 H	3'-H;	⁴ J = 2,1 Hz
7,63	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,20	dd	1 H	5'-H;	⁴ J = 2,1 Hz; ³ J = 8,4 Hz
7,15	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,41	d	1 H	6'-H;	³ J = 8,4 Hz
6,02	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,96	s	3 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₅ Cl ₂ NO ₅ (480,31)	Ber.:	C: 62,52	H: 3,15	N: 2,92
	Gef.:	C: 62,41	H: 3,33	N: 2,97

Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5-(2-phenethyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (135)



Darstellung: nach AAV 9

Ansatz: 100 mg (0,24 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(2-phenethyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**108**); 6 ml 5-prozentige Natronlauge; 30 ml Aceton

Ausbeute: 91 mg (88 % d.Th.)

Schmp.: 210 °C (orangene Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,64 (FM 1); 0,73 (FM 2); 0,76 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

425 (15, M⁺), 394 (17), 393 (59), 334 (5), 302 (19), 289 (100), 274 (8), 261 (14), 246 (11), 233 (4), 218 (14), 190 (11), 105 (32), 91 (8)

IR-Spektrum (KBr):

3315 m, br, sh	O-H
3062 m, 3026 m	aromat. C-H
2950 m	aliphatic C-H
1692 s, 1657 vs	C=O
1594 s, 1497 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,97	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,12-8,04	m	2 H	7-H, 10-H	
7,88-7,77	m	2 H	8-H, 9-H	
7,66	d	1 H	4-H;	³ J = 9,2 Hz
7,28-7,15	m	5 H	restliche aromat. Protonen	
7,09	d	1 H	3-H;	³ J = 9,2 Hz

4,92	„t“	2 H	N- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -
3,94	s	3 H	COOCH ₃
3,08	„t“	2 H	N-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -

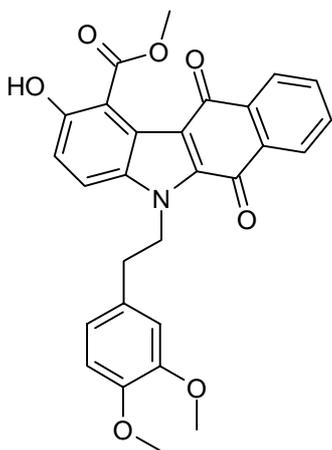
¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, DMSO-D₆, gekoppelt, ¹H-¹³C-COSY):

178,73 + 177,70 (2 × dd; 6- und 11-C=O; ⁴J_{6-C/8-H} = ⁴J_{11-C/9-H} = 1,2 Hz; ³J_{6-C/7-H} = ³J_{11-C/10-H} = 3,9 Hz; 166,81 (dq; COOCH₃; ⁴J_{C/H} = 1,4 Hz; ³J_{C/CH₃} = 4,4 Hz); 151,84 (d; 2-C; ³J_{2-C/4-H} = 8,6 Hz); 137,80; 134,77; 133,91 (dd; 8-C oder 9-C; ²J_{C/H} = 164,7 Hz; ³J_{C/H} = 7,8 Hz); 133,48; 133,34; 132,87 (8-C oder 9-C); 128,81 (3'-C/ 5'-C oder 2'-C/ 6'-C); 128,22 (3'-C/ 5'-C oder 2'-C/ 6'-C); 126,40 (4'-C); 125,92 (7-C oder 10-C); 125,81 (7-C oder 10-C); 120,14; 118,04 (d; 3-C; ¹J_{3-C/3-H} = 161,2 Hz); 116,98; 114,12 (d; 4-C; ¹J_{4-C/4-H} = 164,7 Hz); 113,78; 51,47 (q; COOCH₃; ¹J_{C/H} = 146,7 Hz); 46,17 (t; N-CH₂-CH₂-; ¹J_{C/H} = 143,2 Hz); 35,62 (t; N-CH₂-CH₂-; ¹J_{C/H} = 127,6 Hz)

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₁₉ NO ₅	(425,44)	Ber.: C: 73,40	H: 4,50	N: 3,29
		Gef.: C: 73,22	H: 4,34	N: 3,33

Methyl 2-hydroxy-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-6,11-dioxo-5H-benzo[b]-carbazol-1-carboxylat (136)



Darstellung: nach AAV 9

Ansatz: 72 mg (0,15 mmol) Methyl-2,6-dihydroxy-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (109); 3 ml 5-prozentige Natronlauge; 15 ml Aceton

Ausbeute: 52 mg (73 % d.Th.)

Schmp.: 158 °C (orangerotes Pulver aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,78 (FM 1); 0,84 (FM 2); 0,69 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

485 (24, M⁺), 455 (7), 453 (26), 334 (7), 303 (8), 302 (15), 289 (41), 276 (9), 261 (7), 246 (10), 227 (9), 218 (16), 199 (7), 190 (27), 165 (40), 163 (97), 150 (100), 148 (40), 134 (18), 120 (15), 106 (34), 91 (44), 77 (41)

IR-Spektrum (KBr):

3410 m, br	O-H
3072 w	aromat. C-H
2948 m, 2834 w	aliphatic. C-H
1660 s, sh	C=O
1592 m, 1516 s, 1495 s, 1474 s	C=C

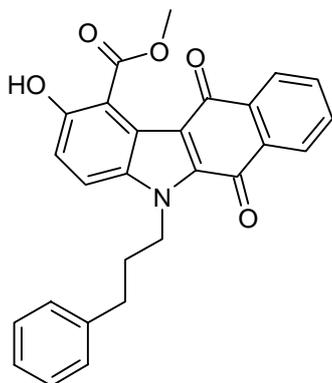
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,96	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,03	m	2 H	7-H, 10-H	
7,85-7,80	m	2 H	8-H, 9-H	
7,66	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,09	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,81-6,67	m	3 H	aromat. Protonen	
4,95-4,89	m	2 H	N- <u>CH₂</u> -CH ₂ -	
3,92	s	3 H	COOCH ₃	
3,65	s	3 H	4'-OCH ₃	
3,63	s	3 H	3'-OCH ₃	
3,03-2,97	m	2 H	N-CH ₂ - <u>CH₂</u> -	

Elementaranalyse:

C ₂₈ H ₂₃ NO ₇	(485,50)	Ber.:	C: 69,27	H: 4,78	N: 2,89
		Gef.:	C: 69,01	H: 4,86	N: 2,65

Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5-(3-phenylpropyl)-5H-benzo[b]-carbazol-1-carboxylat (137)



Darstellung: nach AAV 9

Ansatz: 220 mg (0,52 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(3-phenylpropyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**110**); 6 ml 5-prozentige Natronlauge; 30 ml Aceton

Ausbeute: 185 mg (81 % d.Th.)

Schmp.: 142 °C (rotes Pulver aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,80 (FM 1); 0,83 (FM 2); 0,54 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

439 (18, M⁺), 408 (29), 407 (42), 390 (3), 335 (3), 317 (7), 316 (15), 303 (100), 289 (11), 275 (12), 274 (22), 261 (13), 247 (12), 233 (17), 117 (12), 104 (11), 91 (57),

IR-Spektrum (KBr):

3298 m, br	O-H
3062 m, 3025 m	aromat. C-H
2950 m, 2859 m	aliphatic C-H
1659 vs, 1637 s	C=O
1587 s, 1515 vs	C=C

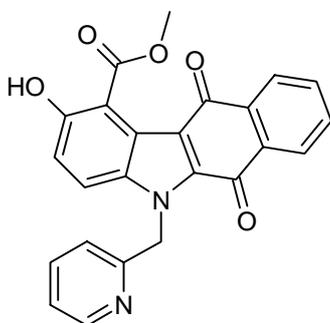
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

10,03	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,02	m	2 H	7-H, 10-H	
7,83-7,78	m	2 H	8-H, 9-H	
7,71	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,29-7,13	m	6 H	restliche aromat. Protonen + 3-H	
4,75	t	2 H	N- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -CH ₂ -;	³ J = 7,2 Hz

3,93	s	3 H	COOCH ₃
2,68	t	2 H	N-CH ₂ -CH ₂ - <u>CH₂</u> -; ³ J = 7,2 Hz
2,13-2,06	m	2 H	N-CH ₂ - <u>CH₂</u> -CH ₂ -

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₂₁ NO ₅	(439,47)	Ber.:	C: 73,79	H: 4,82	N: 3,19
		Gef.:	C: 73,68	H: 4,92	N: 3,15

Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5-(2-pyridylmethyl)-5H-benzo[b]-carbazol-1-carboxylat (138)**Darstellung:** nach AAV 9

Ansatz: 110 mg (0,28 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(2-pyridylmethyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**111**); 5 ml 5-prozentige Natronlauge; 20 ml Aceton

Ausbeute: 72 mg (64 % d.Th.)**Schmp.:** 270 °C (rotes Pulver aus Ethanol)**R_f-Wert:** 0,61 (FM 1); 0,71 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

412 (30, M⁺), 381 (32), 380 (100), 351 (12), 336 (25), 335 (19), 324 (11), 325 (15), 308 (15), 307 (16), 302 (31), 298 (10), 296 (9), 295 (14), 291 (10), 279 (12), 274 (23), 269 (10), 267 (15), 246 (17), 232 (14), 219 (20), 177 (14), 162 (12), 92 (93), 65 (31)

IR-Spektrum (KBr):

3420 m, br	O-H
3075 m	aromat. C-H
2951 m, 2894 m	aliph. C-H
1740 vs	C=O (Ester)

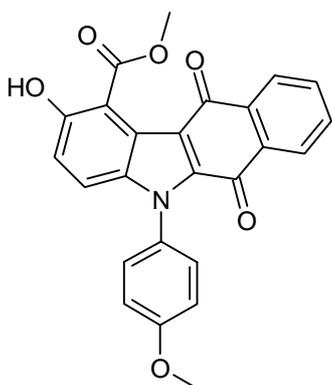
1660 vs, sh	C=O (Chinon)
1593 s, 1494 vs, 1490 s, 1470 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,95	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,00	m	2 H	7-H, 10-H	
7,88-7,78	m	2 H	8-H, 9-H	
7,74-7,73	m	2 H	Protonen des Pyridinrings	
7,68	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,28-7,21	m	2 H	Protonen des Pyridinringes	
7,12	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,11	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,95	s	3 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₁₆ N ₂ O ₅ (412,41)	Ber.:	C: 69,90	H: 3,91	N: 6,79
	Gef.:	C: 69,62	H: 4,07	N: 6,55

Methyl 2-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]-carbazol-1-carboxylat (139)**Darstellung:** nach AAV 9

Ansatz: 30 mg (0,07 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (112); 3 ml 5-prozentige Natronlauge; 15 ml Aceton

Ausbeute: 18 mg (57 % d.Th.)**Schmp.:** 263 °C (orangenes Pulver aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,74 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

427 (8, M⁺), 396 (10), 395 (31), 277 (14), 262 (25), 239 (18), 237 (17), 235 (16), 230 (12), 228 (19), 224 (20), 221 (17), 220 (19), 219 (13), 206 (12), 200 (10), 198 (26), 194 (19), 190 (12), 180 (42), 173 (16), 168 (23), 151 (22), 119 (47), 72 (100), 54 (95)

IR-Spektrum (KBr):

3404 m, br	O-H
3069 m, 3023 m	aromat. C-H
2952 m, 2836 m	aliphatic C-H
1659 vs, br	C=O
1587 s, 1515 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

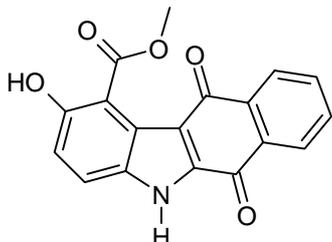
10,03	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,12-8,08	„dd“	1 H	10-H	
7,97-7,93	m	1 H	7-H	
7,89-7,78	m	2 H	8-H, 9-H	
7,50-7,44	m	2 H	2'-H, 6'-H	
7,17-7,12	m	2 H	3'-H, 5'-H	
7,11	d	1 H	3 H oder 4-H	
				→ teilweise vom Multipllett überlagert
7,06	d	1 H	3-H oder 4-H;	³ J = 9,1 Hz
3,96	s	3 H	COOCH ₃	
3,89	s	3 H	OCH ₃	

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D₅):

~12	s, br	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,36	„dd“	1 H	7-H	
8,11	„dd“	1 H	10-H	
7,66-7,56	m	4 H	8-H, 9-H, 2'-H und 6'-H	
				→ vom Lösungsmittelsignal überlagert
7,38	d	1 H	4-H;	³ J = 9,0 Hz
~ 7,2-7,1	m	2 H	3'-H, 5'-H	
				→ vom Lösungsmittelsignal überlagert
7,14	d	1 H	3-H;	³ J = 9,0 Hz
4,42	s	3 H	COOCH ₃	
3,77	s	3 H	4'-OCH ₃	

Elementaranalyse:

$C_{25}H_{17}NO_6$	(427,42)	Ber.:	C: 70,25	H: 4,01	N: 3,28
		Gef.:	C: 70,07	H: 3,76	N: 3,26

Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (140)**Darstellung:** nach AAV 9

Ansatz: 70 mg (0,23 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**121**); 3 ml 5-prozentige Natronlauge; 15 ml Aceton

Ausbeute: 30 mg (39 % d.Th.)**Schmp.:** 292 °C (rotes Pulver aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,62 (FM 1); 0,76 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

321 (19, M⁺), 291 (8), 290 (28), 289 (60), 263 (6), 262 (11), 261 (35), 234 (8), 233 (19), 232 (11), 206 (5), 205 (15), 178 (14), 177 (38), 150 (21), 149 (24), 144 (10), 130 (13), 125 (11), 116 (35), 102 (60), 89 (48), 76 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3423 m, br	O-H
3266 m	N-H
2954 w	aliph. C-H
1654 s, sh	C=O
1585 m, 1516 m, 1483 m	C=C

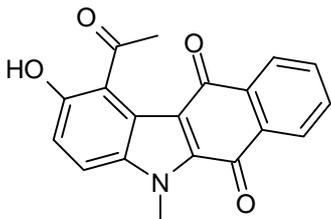
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,91	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,11-8,06	m	2 H	7-H, 10-H	
7,89-7,76	m	2 H	8-H, 9-H	
7,52	d	1 H	4-H;	³ J = 8,9 Hz
7,11	d	1 H	3-H;	³ J = 8,9 Hz

3,92 s 3 H COOCH₃

Elementaranalyse:

C₁₈H₁₁NO₅ (321,29) Ber.: C: 67,29 H: 3,45 N: 4,36
 Gef.: C: 65,09 H: 3,40 N: 3,74

1-Acetyl-2-hydroxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (141)

Darstellung: nach AAV 9

Ansatz: 100 mg (0,33 mmol) 1-(2,6-Dihydroxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-1-yl)-ethanon (**125**); 6 ml 5-prozentige Natronlauge; 30 ml Aceton

Ausbeute: 85 mg (91 % d.Th.)

Schmp.: 298 °C (orangerotes Pulver aus Isopropanol)

Massenspektrum (EI):

319 (34, M⁺), 304 (97), 248 (6), 238 (6), 190 (12), 185 (11), 167 (21), 165 (26), 149 (66), 139 (64), 135 (12), 129 (20), 125 (11), 121 (14), 115 (22), 111 (36), 105 (50), 57 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3184 m, br	O-H
2997 m, 2917 m	aliphatic C-H
1682 s	C=O (Acetyl)
1661 vs, 1645 s	C=O (Chinon)
1590 s, 1500 s, 1487 s	C=C

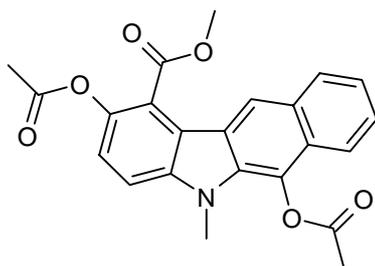
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,91	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,02	m	2 H	7-H, 10-H	
7,83-7,80	m	2 H	8-H, 9-H	
7,69	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,15	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz

4,20	s	3 H	N-CH ₃
2,57	s	3 H	COCH ₃

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₁₃ NO ₄	(319,32)	Ber.:	C: 71,47	H: 4,10	N: 4,39
		Gef.:	C: 71,38	H: 4,18	N: 4,32

Methyl 2,6-diacetoxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (142)**Darstellung:** nach AAV 5

Ansatz: 100 mg (0,31 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**99**); 10 ml Acetanhydrid

Ausbeute: 80 mg (65 % d.Th.)**Schmp.:** 218 °C (gelbe filzige Nadeln aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,86 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

405 (17, M⁺), 363 (41), 321 (43), 303 (3), 289 (100), 261 (29), 233 (22); 204 (25), 190 (9), 176 (15)

IR-Spektrum (KBr):

3068 w	aromat. C-H
2998 w, 2951 w	aliphatic C-H
1763 vs, br, 1729 s	C=O
1596 m, 1488 m	C=C

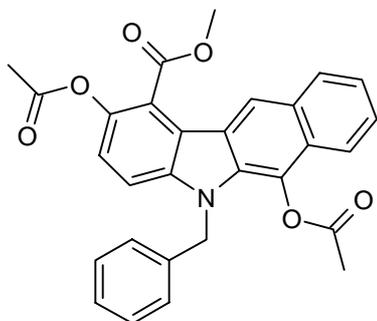
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

8,49	s	1 H	11-H
8,06-8,02	m	1 H	7-H
7,84-7,79	m	1 H	10-H
7,57-7,37	m	2 H	8-H, 9-H

7,43	d	1 H	4-H;	$^3J = 8,6 \text{ Hz}$
7,30	d	1 H	3-H;	$^3J = 8,6 \text{ Hz}$
4,15	s	3 H	COOCH ₃	
4,01	s	3 H	N-CH ₃	
2,59	s	3 H	2'-OCOCH ₃ oder 6'-OCOCH ₃	
2,35	s	3 H	2'-OCOCH ₃ oder 6'-OCOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₃ H ₁₉ NO ₆	(405,41)	Ber.:	C: 68,14	H: 4,72	N: 3,45
		Gef.:	C: 67,92	H: 4,72	N: 3,42

Methyl 2,6-diacetoxy-5-benzyl-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (143)**Darstellung:** nach AAV 5

Ansatz: 80 mg (0,20 mmol) Methyl 5-benzyl-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**101**); 10 ml Acetanhydrid

Ausbeute: 65 mg (70 % d.Th.)**Schmp.:** 215 °C (gelboranges Pulver aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,91 (FM 2); 0,82 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**

481 (15, M⁺), 439 (46), 397 (56), 365 (32), 348 (10), 336 (5), 306 (42), 274 (76), 247 (44), 230 (5), 218 (14), 190 (21), 163 (10), 120 (24), 104 (17), 91 (100), 64 (45)

IR-Spektrum (KBr):

3058 w, 3032 w	aromat. C-H
2950 w	aliph. C-H
1766 s, br, 1728 s	C=O
1599 m, 1496 m, 1483 m	C=C

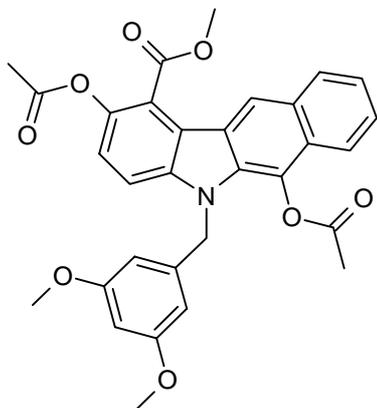
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

8,53	s	1 H	11-H
8,06-8,02	m	1 H	7-H
7,70-7,66	m	1 H	10-H
7,55-7,37	m	2 H	8-H, 9-H
7,33	d	1 H	4-H; ³ J = 8,8 Hz
7,34-7,12	m	5 H	aromat. Benzylprotonen
7,22	d	1 H	3-H; ³ J = 8,8 Hz
5,74-5,71	s, br	2 H	N-CH ₂ -
4,17	s	3 H	COOCH ₃
2,35	s	3 H	2'-OCOCH ₃ oder 6'-OCOCH ₃
2,10	s	3 H	2'-OCOCH ₃ oder 6'-OCOCH ₃

Elementaranalyse:C₂₉H₂₃NO₆ (481,51)

Ber.: C: 72,34 H: 4,81 N: 2,91

Gef.: C: 72,16 H: 4,85 N: 2,86

Methyl 2,6-diacetoxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (144)**Darstellung:** nach AAV 5**Ansatz:** 100 mg (0,22 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**104**); 10 ml Acetanhydrid**Ausbeute:** 85 mg (73 % d.Th.)**Schmp.:** 191 °C (gelboranges Pulver aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,92 (FM 2); 0,82 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

541 (14, M⁺), 499 (68), 457 (49), 425 (50), 348 (17), 306 (60), 274 (78), 246 (54), 218 (20), 190 (25), 150 (100), 136 (19), 120 (41), 107 (29), 91 (57), 77 (56)

IR-Spektrum (KBr):

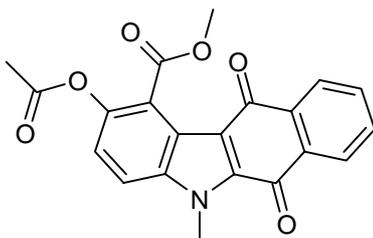
3070 w, 3001 w	aromat. C-H
2950 w, 2840 w	aliphatic C-H
1765 s, br, 1725 m	C=O
1597 m, 1480 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

8,53	s	1 H	11-H
8,06-8,02	m	1 H	7-H
7,72-7,67	m	1 H	10-H
7,56-7,38	m	2 H	8-H, 9-H
7,32	d	1 H	4-H; ³ J = 8,9 Hz
7,22	d	1 H	3-H; ³ J = 8,9 Hz
6,37-6,35	m	3 H	2'-H, 4'-H und 6'-H
~ 5,6	s, br	2 H	N-CH ₂ -
4,17	s	3 H	COOCH ₃
3,67	s	6 H	3'-OCH ₃ und 5'-OCH ₃
2,35	s	3 H	2'-OCOCH ₃ oder 6'-OCOCH ₃
2,13	s	3 H	2'-OCOCH ₃ oder 6'-OCOCH ₃

Elementaranalyse:

C ₃₁ H ₂₇ NO ₈ (541,46)	Ber.:	C: 68,75	H: 5,03	N: 2,59
	Gef.:	C: 68,54	H: 4,78	N: 2,43

Methyl 2-acetoxy-5-methyl-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (145)

Darstellung: nach AAV 5

Ansatz: 100 mg (0,30 mmol) Methyl 2-hydroxy-5-methyl-6,11-dioxo-5H-benzo-
[b]carbazol-1-carboxylat (**126**); 10 ml Acetanhydrid

Ausbeute: 70 mg (63 % d.Th.)

Schmp.: 226 °C (gelbe filzige Nadeln aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,90 (FM 2); 0,76 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

377 (4, M⁺), 346 (6), 335 (81), 304 (70), 303 (100), 274 (50), 261 (5), 247 (43), 232 (6),
219 (19), 204 (9), 190 (46), 176 (16), 164 (30), 149 (26), 137 (15), 123 (17), 109 (14),
104 (21), 95 (19), 82 (23), 76 (28)

IR-Spektrum (KBr):

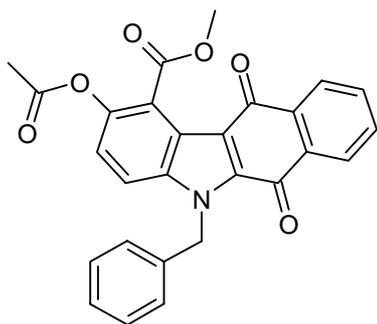
3065 w, 3032 w	aromat. C-H
2949 w	aliphatic. C-H
1769 m, 1734 m, 1662 s	C=O
1592 m, 1511 m, 1496 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

8,13-8,03	m	2 H	7-H, 10-H	
7,98	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,89-7,78	m	2 H	8-H, 9-H	
7,41	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
4,26	s	3 H	N-CH ₃	
3,96	s	3 H	COOCH ₃	
2,28	s	3 H	OCOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₁ H ₁₅ NO ₆	(377,36)	Ber.:	C: 66,84	H: 4,01	N: 3,71
		Gef.:	C: 66,64	H: 4,14	N: 3,59

Methyl 2-acetoxy-5-benzyl-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (146)

Darstellung: nach AAV 5

Ansatz: 100 mg (0,24 mmol) Methyl 5-benzyl-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**128**); 10 ml Acetanhydrid

Ausbeute: 65 mg (71 % d.Th.)

Schmp.: 231 °C (goldgelbe Plättchen aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,89 (FM 2); 0,82 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

453 (2, M⁺), 422 (3), 411 (59), 381 (15), 379 (100), 350 (3), 322 (10), 302 (22), 288 (3), 274 (2), 232 (9), 190 (8), 176 (12), 162 (14), 149 (9), 104 (12), 91 (79), 64 (53)

IR-Spektrum (KBr):

3073 w, 3012 w	aromat. C-H
2956 w	aliphatic C-H
1757 s, 1731 s, 1662 s, sh	C=O
1591 m, 1509 m, 1487 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

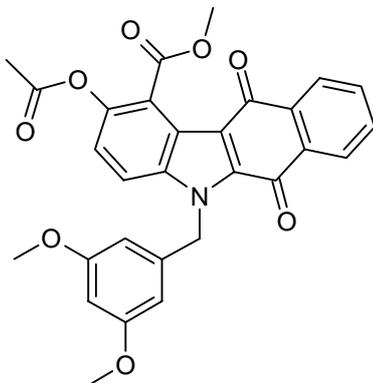
8,24-8,17	m	1 H	7-H oder 10-H
8,15-8,12	m	1 H	7-H oder 10-H
7,78-7,64	m	2 H	8-H, 9-H
7,53	d	1 H	4-H; ³ J = 9,1 Hz
7,34-7,13	m	6 H	aromat. Benzylprotonen + 3-H
6,05	s	2 H	N-CH ₂ -
4,15	s	3 H	COOCH ₃
2,33	s	3 H	OCOCH ₃

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

8,12-8,06	m	2 H	7-H, 10-H
7,92	d	1 H	4-H; ³ J = 9,1 Hz
7,92-7,80	m	2 H	8-H, 9-H
7,38	d	1 H	3-H; ³ J = 9,1 Hz
7,33-7,21	m	5 H	aromat. Benzylprotonen
6,11	s	2 H	N-CH ₂ -
3,97	s	3 H	COOCH ₃
2,27	s	3 H	OCOCH ₃

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₁₉ NO ₆	(453,46)	Ber.:	C: 71,52	H: 4,22	N: 3,09
		Gef.:	C: 71,25	H: 4,46	N: 2,84

Methyl 2-acetoxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]-carbazol-1-carboxylat (147)**Darstellung:** nach AAV 5**Ansatz:** 50 mg (0,11 mmol) Methyl 2-hydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**131**); 7 ml Acetanhydrid**Ausbeute:** 30 mg (55 % d.Th.)**Schmp.:** 193 °C (gelboranges Pulver aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,82 (FM 2); 0,68 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**513 (1, M⁺), 472 (30), 440 (100), 302 (2), 220 (2), 192 (3), 176 (3), 151 (88), 121 (8), 108 (6), 91 (18), 77 (17)

IR-Spektrum (KBr):

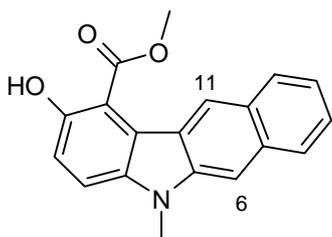
3004 w	aromat. C-H
2951 w, 2838 w	aliphatic. C-H
1751 m br, 1739 m, br	C=O (Ester)
1663 m	C=O (Chinon)
1594 m, 1512 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

8,14-8,08	m	2 H	7-H, 10-H
7,90	d	1 H	4-H; ³ J = 9,1 Hz
7,89-7,81	m	2 H	8-H, 9-H
7,38	d	1 H	3-H; ³ J = 9,1 Hz
6,42-6,37	m	3 H	2'-H, 4'-H und 6'-H
6,03	s	2 H	N-CH ₂ -
3,97	s	3 H	COOCH ₃
3,67	s	6 H	3'- und 5'-OCH ₃
2,28	s	3 H	OCOCH ₃

Elementaranalyse:

C ₂₉ H ₂₃ NO ₈	(513,51)	Ber.:	C: 67,83	H: 4,51	N: 2,73
		Gef.:	C: 67,80	H: 4,65	N: 2,85

Methyl 2-hydroxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (148)**Darstellung:** nach AAV 10

Ansatz: 50 mg (0,16 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**99**); 10 ml Eisessig bzw. 75 mg (0,22 mmol) Methyl 2-hydroxy-5-methyl-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**126**); 10 ml Eisessig

Ausbeute: 30 mg (63 % d.Th.) bzw. 40 mg (59 % d.Th.)**Schmp.:** 171 °C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,87 (FM 2); 0,76 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

305 (57, M⁺), 274 (37), 273 (90), 245 (55), 217 (70), 202 (53), 189 (31), 175 (21), 152 (16), 148 (13), 136 (81), 122 (52), 107 (100), 94 (78)

IR-Spektrum (KBr):

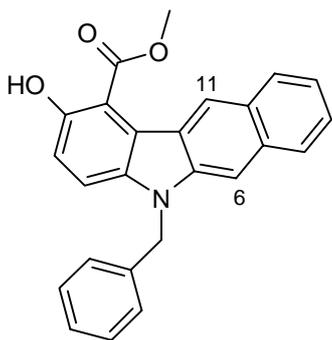
3047 w	aromat. C-H
2950 w	aliphatic C-H
1654 m	C=O
1576 m, 1558 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,68	s	1 H	2-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,35	s	1 H	6-H oder 11-H
8,08	„d“	1 H	7-H oder 10-H
8,00	„d“	1 H	7-H oder 10-H
7,93	s	1 H	6-H oder 11-H
7,60	d	1 H	4-H; ³ J = 8,8 Hz
7,52-7,44	m	1 H	8-H oder 9-H
7,40-7,32	m	1 H	8-H oder 9-H
7,19	d	1 H	3-H; ³ J = 8,8 Hz
4,10	s	3 H	COOCH ₃
3,89	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₁₅ NO ₃ (305,34)	Ber.:	C: 74,74	H: 4,95	N: 4,59
	Gef.:	C: 74,63	H: 5,16	N: 4,38

Methyl 5-benzyl-2-hydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (149)

Darstellung: nach AAV 10

Ansatz: 70 mg (0,18 mmol) Methyl 5-benzyl-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**101**); 10 ml Eisessig bzw. 100 mg (0,27 mmol) Methyl 5-benzyl-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**128**); 10 ml Eisessig

Ausbeute: 50 mg (72 % d.Th.) bzw. 65 mg (63 % d.Th.)

Schmp.: 171 °C (leuchtendgelbe Kristalle aus Petrolether 60/80)

R_f-Wert: 0,71 (FM 1); 0,82 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

381 (66, M⁺), 350 (34), 349 (90), 321 (9), 291 (13), 258 (**100**), 230 (55), 202 (73), 175 (32), 148 (16), 144 (15), 91 (89)

IR-Spektrum (KBr):

3047 m	aromat. C-H
2949 m	aliph. C-H
1662 m	C=O
1585 w, 1558 w, 1494 m	C=C

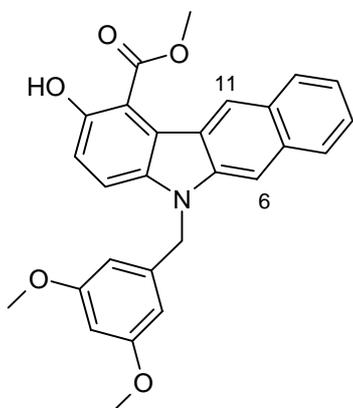
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,72	s	1 H	2-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,37	s	1 H	6-H oder 11-H
8,09	„d“	1 H	7-H oder 10-H
8,00	s	1 H	6-H oder 11-H
7,95	„d“	1 H	7-H oder 10-H
7,59	d	1 H	4-H; ³ J = 8,8 Hz
7,51-7,33	m	2 H	8-H, 9-H
7,30-7,16	m	5 H	aromat. Benzylprotonen

7,15	d	1 H	3-H;	$^3J = 8,8 \text{ Hz}$
5,70	s	2 H	N-CH ₂ -	
4,11	s	3 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₉ NO ₃	(381,44)	Ber.:	C: 78,72	H: 5,02	N: 3,67
		Gef.:	C: 78,57	H: 5,24	N: 3,61

Methyl 2-hydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (150)**Darstellung:** nach AAV 10

Ansatz: 100 mg (0,22 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**104**); 10 ml Eisessig bzw. 100 mg (0,21 mmol) Methyl 2-hydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**131**); 10 ml Eisessig

Ausbeute: 70 mg (73 % d.Th.) bzw. 60 mg (67 % d.Th.)**Schmp.:** 141 °C (gelbbraune Kristalle aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,81 (FM 2); 0,79 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**

441 (36, M⁺), 410 (18); 409 (54), 381 (3), 291 (4), 258 (76), 230 (27), 202 (64), 175 (14), 166 (21), 150 (**100**), 104 (12)

IR-Spektrum (KBr):

3047 w, 3001 w	aromat. C-H
2950 m	aliphatic C-H
1658 s	C=O

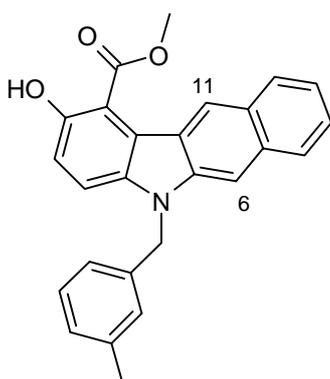
1597 s C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,71	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,36	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,09	„d“	1 H	7-H oder 10-H	
7,98	s	1 H	6-H oder 11-H	
7,96	„d“	1 H	7-H oder 10-H	
7,58	d	1 H	4-H;	³ J = 8,8 Hz
7,51-7,33	m	2 H	8-H, 9-H	
7,15	d	1 H	3-H;	³ J = 8,8 Hz
6,36	d	1 H	4'-H;	⁴ J = 2,1 Hz
6,29	d	2 H	2'-H, 6'-H;	⁴ J = 2,1 Hz
5,60	s	2 H	N-CH ₂ -	
4,11	s	3 H	COOCH ₃	
3,62	s	6 H	2 × OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₂₃ NO ₅	(441,49)	Ber.:	C: 73,46	H: 5,25	N: 3,17
		Gef.:	C: 73,25	H: 5,21	N: 3,14

Methyl 2-hydroxy-5-(3-methylbenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (151)**Darstellung:** nach AAV 10

Ansatz: 100 mg (0,24 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(3-methylbenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**105**); 15 ml Eisessig bzw. 100 mg (0,24 mmol) Methyl-2-hydroxy-5-(3-methylbenzyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**132**); 15 ml Eisessig

Ausbeute: 70 mg (75 % d.Th.) bzw. 55 mg (54 % d.Th.)

Schmp.: 145 °C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,90 (FM 2); 0,80 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

395 (47, M⁺), 364 (23), 363 (66), 335 (6), 291 (5), 258 (77), 230 (33), 202 (80), 175 (19), 167 (17), 152 (10), 148 (66), 144 (12), 118 (15), 110 (12), 104 (100), 91 (33), 83 (37), 77 (49)

IR-Spektrum (KBr):

3048 m	aromat. C-H
2948 m	aliphat. C-H
1652 s	C=O
1558 m, 1540 m	C=C

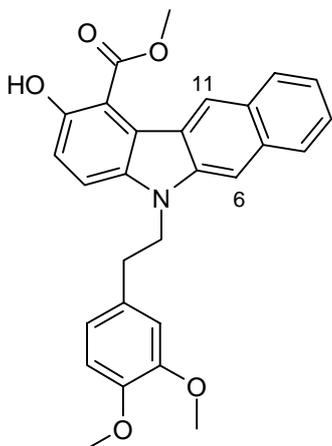
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,70	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,37	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,09	„d“	1 H	7-H oder 10-H	
7,97	s	1 H	6-H oder 11-H	
7,95	„d“	1 H	7-H oder 10-H	
7,57	d	1 H	4-H;	³ J = 8,9 Hz
7,52-7,33	m	2 H	8-H, 9-H	
7,15	d	1 H	3-H;	³ J = 8,9 Hz
7,14-7,10	„d“	1 H	5'-H	
7,05-7,01	„d“	2 H	4'-H, 6'-H	
6,94-6,90	„d“	1 H	2'-H	
4,11	s	3 H	COOCH ₃	
2,19	s	3 H	3'-CH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₂₁ NO ₃	(395,46)	Ber.:	C: 78,97	H: 5,35	N: 3,54
		Gef.:	C: 78,75	H: 5,34	N: 3,38

Methyl 2-hydroxy-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5H-benzo[b]-carbazol-1-carboxylat (152)



Darstellung: nach AAV 10

Ansatz: 85 mg (0,18 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (109); 10 ml Eisessig bzw. 100 mg (0,21 mmol) Methyl 2-hydroxy-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (136); 10 ml Eisessig

Ausbeute: 55 mg (67 % d.Th.) bzw. 60 mg (62 % d. Th.)

Schmp.: 140 °C (gelbe Kristalle aus Isopropanol/ Petrolether 60/80)

R_f-Wert: 0,86 (FM 2); 0,74 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

455 (63, M⁺), 424 (16), 423 (45), 304 (79), 272 (100), 267 (19), 246 (18), 244 (23), 228 (17), 216 (83), 189 (57), 164 (30), 150 (52), 104 (25), 91 (24), 82 (27)

IR-Spektrum (KBr):

3060 m	aromat. C-H
2926 m	aliphatic. C-H
1652 m	C=O
1599 s, 1588 s, 1563 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

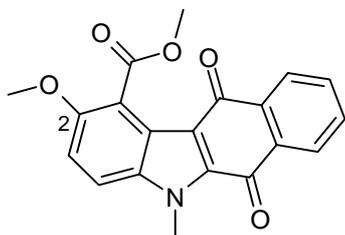
9,76	s	1 H	2-OH; austauschb. mit D ₂ O
8,31	s	1 H	6-H oder 11-H
8,06	„d“	1 H	7-H oder 10-H
7,98	„d“	1 H	7-H oder 10-H

7,94	s	1 H	6-H oder 11-H
7,52	d	1 H	4-H; $^3J = 8,9$ Hz
7,51-7,32	m	2 H	8-H, 9-H
7,11	d	1 H	3-H; $^3J = 8,9$ Hz
6,80-6,77	m	3 H	2'-H, 5'-H und 6'-H
4,61	„t“	2 H	N- <u>CH₂</u> -CH ₂ -
4,11	s	3 H	COOCH ₃
3,65	s	3 H	3'-OCH ₃ oder 4'-OCH ₃
3,63	s	3 H	3'-OCH ₃ oder 4'-OCH ₃
3,01	„t“	2 H	N-CH ₂ - <u>CH₂</u> -

Elementaranalyse:C₂₈H₂₅NO₅ (455,52)

Ber.: C: 73,83 H: 5,53 N: 3,07

Gef.: C: 73,59 H: 5,30 N: 2,90

Methyl 2-methoxy-5-methyl-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (156)**Darstellung:** nach AAV 11

Ansatz: 100 mg (0,30 mmol) Methyl 2-hydroxy-5-methyl-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**126**); 40 mg Dimethylsulfat; 3 ml 10-prozentige Natronlauge

Ausbeute: 65 mg (63 % d.Th.)**Schmp.:** 239 °C (orangenes Pulver aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,74 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**

349 (25, M⁺), 335 (2), 318 (53), 303 (18), 291 (10), 288 (14), 274 (13), 261 (6), 247 (10), 218 (8), 204 (6), 190 (14), 175 (21), 159 (21), 144 (27), 130 (30), 115 (34), 110 (30), 102 (35), 88 (64), 82 (42), 77 (40), 44 (**100**)

IR-Spektrum (KBr):

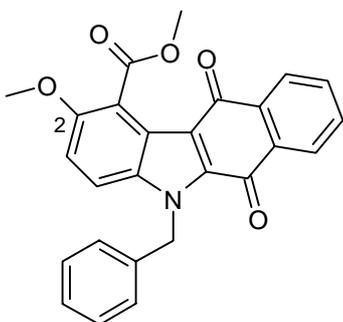
2922 m, 2956 m	aliph. C-H
1742 s	C=O (Ester)
1664 s, br	C=O (Chinon)
1593 s, 1509 s, 1490 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

8,11-8,04	m	2 H	7-H, 10-H	
7,90	d	1 H	4-H;	³ J = 9,3 Hz
7,85-7,81	m	2 H	8-H, 9-H	
7,44	d	1 H	3-H;	³ J = 9,3 Hz
4,23	s	3 H	N-CH ₃	
3,95	s	3 H	COOCH ₃	
3,88	s	3 H	2-OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₀ H ₁₅ NO ₅	(349,35)	Ber.:	C: 68,76	H: 4,33	N: 4,01
		Gef.:	C: 68,56	H: 4,60	N: 3,91

Methyl 5-benzyl-2-methoxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (157)**Darstellung:** nach AAV 11

Ansatz: 170 mg (0,41 mmol) Methyl 5-benzyl-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (128); 55 mg (0,44 mmol) Dimethylsulfat; 4 ml 10-prozentige Natronlauge

Ausbeute: 135 mg (78 % d.Th.)**Schmp.:** 215 °C (rotes Pulver aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,78 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

425 (37, M⁺), 410 (2), 394 (46), 379 (3), 378 (6), 367 (4), 350 (3), 260 (2), 232 (2), 213 (4), 189 (10), 175 (6), 162 (4), 138 (5), 103 (6), 91 (100), 64 (35)

IR-Spektrum (KBr):

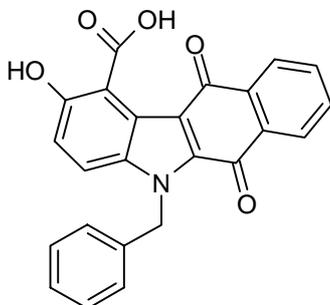
3064 m, 3031 m, 3001 m	aromat. C-H
2949 m, 2837 m	aliphatic C-H
1733 s	C=O (Ester)
1662 vs	C=O (Chinon)
1594 s, 1509 s, 1494 s, 1472 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

8,11-8,05	m	2 H	7-H, 10-H	
7,89-7,81	m	3 H	8-H, 9-H + 4-H	
7,41	d	1 H	3-H;	³ J = 9,3 Hz
7,31-7,18	m	5 H	aromat. Benzylprotonen	
6,08	s	2 H	N-CH ₂ -	
3,97	s	3 H	COOCH ₃	
3,86	s	3 H	2-OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₁₉ NO ₅	(425,45)	Ber.:	C: 73,40	H: 4,50	N: 3,29
		Gef.:	C: 73,15	H: 4,52	N: 3,18

5-Benzyl-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonsäure (158)

Darstellung: 150 mg (0,37 mmol) Methyl 5-benzyl-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (128) werden in 15 ml 40-prozentiger wässriger Natronlauge und 15 ml Ethanol 4 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wird die Hauptmenge des Ethanols i. Vak. entfernt und mit konz.

Salzsäure auf pH = 1 angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit 3 × 15 ml Diethylether extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. entfernt. Die beiden festen Rückstände werden vereinigt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 90 mg (62 % d.Th.)
Schmp.: 291 °C (rotes Pulver aus Ethanol)
R_f-Wert: 0,38 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

353 (57), 336 (4), 324 (2), 308 (3), 276 (10), 247 (5), 206 (3), 190 (3), 177 (10), 163 (8), 150 (11), 137 (10), 91 (100)

Massenspektrum (DCI):

415 (67; [M+NH₄]⁺), 398 (15; [M+H]⁺), 353 (11)

IR-Spektrum (KBr):

3420 m, br	O-H
3065 m, 3032 m	aromat. C-H
1656 s, br	C=O (Carbonsäure + Chinon)
1591 m, 1496 m, 1472 s	C=C

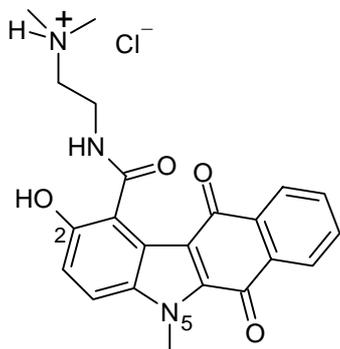
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

~12,5	s, br	~2 H	2-OH, COOH; austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,00	m	2 H	7-H, 10-H
7,89-7,74	m	2 H	8-H, 9-H
7,60	d	1 H	4-H; ³ J = 9,1 Hz
7,35-7,17	m	5 H	aromat. Benzylprotonen
7,02	d	1 H	3-H; ³ J = 9,1 Hz
6,03	s	2 H	N-CH ₂ -

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₁₅ NO ₅ (397,39)	Ber.:	C: 72,54	H: 3,80	N: 3,52
	Gef.:	C: 72,72	H: 4,02	N: 3,35

2-Hydroxy-5-methyl-N-(2-dimethylaminomethyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxamidhydrochlorid (161)



Darstellung: nach AAV 12

Ansatz: 100 mg (0,26 mmol) Methyl 2-hydroxy-5-methyl-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**126**); 5 ml N,N-Dimethylethylen-diamin

Ausbeute: 48 mg (40 % d.Th.)

Schmp.: 271 °C (rotes Pulver aus Toluol)

Massenspektrum (EI):

391 (9, M⁺), 321 (31), 304 (56), 276 (24), 247 (18), 232 (2), 219 (16), 204 (4), 191 (35), 176 (16), 164 (26), 149 (19), 123 (11), 114 (12), 103 (23), 101 (12), 95 (14), 91 (16), 85 (43), 71 (93), 56 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3494 m	O-H
3140 s, br	N-H
1659 vs, 1632 s	C=O
1583 m, 1491 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

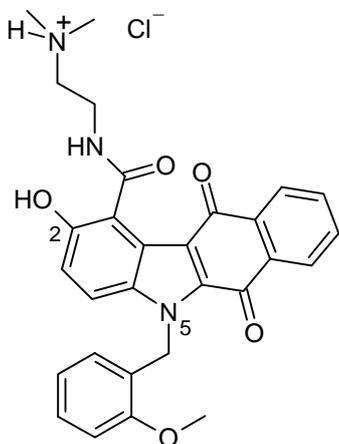
9,94	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,46	s, br	1 H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -NH(CH ₃) ₂ ;	austauschb. mit D ₂ O
8,45	t	1 H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -NH(CH ₃) ₂ ;	austauschb. mit D ₂ O
8,11-8,05	m	2 H	7-H, 10-H	
7,86-7,83	m	2 H	8-H, 9-H	
7,74	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,21	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
4,23	s	3 H	N-CH ₃	

3,70-3,65	m	2 H	-NH-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -NH(CH ₃) ₂
3,51-3,45	m	2 H	-NH- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -NH(CH ₃) ₂
3,00	s	6 H	-NH(<u>CH</u> ₃) ₂

Elementaranalyse:

C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄ × HCl	(427,89)	Ber.:	C: 61,76	H: 5,18	N: 9,82
		Gef.:	C: 61,74	H: 5,51	N: 10,09

2-Hydroxy-5-(2-methoxybenzyl)-N-(2-dimethylaminomethyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxamidhydrochlorid (162)



Darstellung: nach AAV 12

Ansatz: 105 mg (0,26 mmol) Methyl-2-hydroxy-5-(2-methoxybenzyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (129); 5 ml N,N-Dimethylethylendiamin

Ausbeute: 58 mg (46 % d.Th.)

Schmp.: 299 °C (rotes Pulver aus Ethanol)

Massenspektrum (EI):

481 (16, M⁺), 452 (2), 427 (23), 410 (46), 383 (7), 331 (2), 289 (9), 275 (3), 264 (3), 261 (5), 233 (4), 205 (5), 190 (5), 177 (11), 137 (8), 120 (43), 92 (56), 85 (72), 71 (84), 56 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3396 m, br	O-H
3227 m	N-H
3064 m	aromat. C-H

2836 m	aliphatic C-H
1653 vs, br	C=O
1588 m, 1492 s, 1472 s	C=C

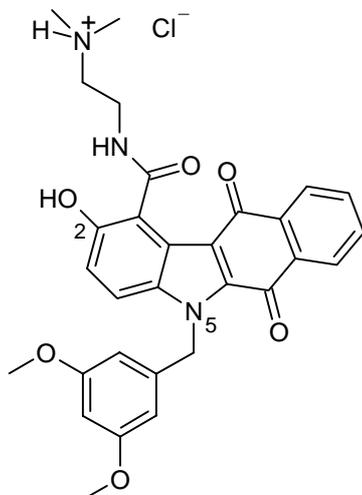
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,97	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,77	s, br	1 H	-NH-CH ₂ -CH ₂ - <u>NH</u> (CH ₃) ₂ ;	austauschb. mit D ₂ O
8,47	t	1 H	- <u>NH</u> -CH ₂ -CH ₂ -NH(CH ₃) ₂ ;	austauschb. mit D ₂ O
8,13-8,03	m	2 H	7-H, 10-H	
7,90-7,77	m	2 H	8-H, 9-H	
7,53	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,27-7,06	m	2 H	4'-H, 6'-H	
7,16	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,77-6,70	„t“	1 H	5'-H	
6,37	„d“	1 H	3'-H	
5,99	s	2 H	N ₅ -CH ₂ -	
3,91	s	3 H	2'-OCH ₃	
3,70	t	2 H	-NH-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -NH(CH ₃) ₂	
3,53-3,48	m	2 H	-NH- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -NH(CH ₃) ₂	
2,98	s	6 H	-NH(<u>CH</u> ₃) ₂	

Elementaranalyse:

C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₅ × HCl	(534,01)	Ber.:	C: 63,88	H: 5,36	N: 7,45
		Gef.:	C: 62,31	H: 5,41	N: 7,26

2-Hydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-N-(2-dimethylaminomethyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxamidhydrochlorid (163)



Darstellung: nach AAV 12

Ansatz: 120 mg (0,25 mmol) Methyl 2-hydroxy-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**131**); 5 ml N,N-Dimethylethylendiamin

Ausbeute: 62 mg (44 % d.Th.)

Schmp.: 272 °C (braunrotes Pulver aus Ethanol)

Massenspektrum (EI):

527 (16, M⁺), 480 (4), 456 (23), 440 (100), 413 (29), 368 (3), 284 (4), 262 (3), 241 (4), 207 (8), 199 (5), 192 (9), 190 (5), 185 (9), 177 (8), 151 (48), 129 (18), 121 (18), 115 (10), 113 (10), 111 (14), 108 (14), 105 (13), 97 (19), 91 (26), 85 (33), 71 (41)

IR-Spektrum (KBr):

3396 m, br	O-H
3227 m	N-H
3064 m	aromat. C-H
2836 m	aliph. C-H
1653 vs, br	C=O
1588 m, 1492 s, 1472 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

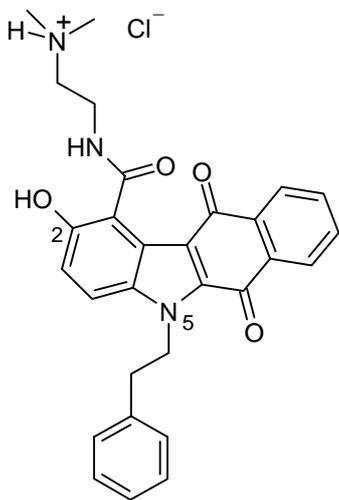
9,97	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,77	s, br	1 H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -NH(CH ₃) ₂ ,	austauschb. mit D ₂ O
8,47	t	1 H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -NH(CH ₃) ₂ ,	austauschb. mit D ₂ O

8,13-8,03	m	2 H	7-H, 10-H	
7,90-7,77	m	2 H	8-H, 9-H	
7,53	d	1 H	4-H;	$^3J = 9,1 \text{ Hz}$
7,27-7,06	m	2 H	4'-H, 6'-H	
7,16	d	1 H	3-H;	$^3J = 9,1 \text{ Hz}$
6,77-6,70	„t“	1 H	5'-H	
6,37	„d“	1 H	3'-H	
5,99	s	2 H	N ₅ -CH ₂ -	
3,91	s	3 H	2'-OCH ₃	
3,70	t	2 H	-NH-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -NH(CH ₃) ₂	
3,53-3,48	m	2 H	-NH- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -NH(CH ₃) ₂	
2,98	s	6 H	-NH(<u>CH</u> ₃) ₂	

Elementaranalyse:

C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₅ × HCl	(564,05)	Ber.:	C: 63,88	H: 5,36	N: 7,45
		Gef.:	C: 62,78	H: 5,80	N: 7,08

2-Hydroxy-N-(2-dimethylaminomethyl)-5-(2-phenethyl)-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxamidhydrochlorid (164)



Darstellung: nach AAV 12

Ansatz: 110 mg (0,26 mmol) Methyl 2-hydroxy-6,11-dioxo-5-(2-phenethyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (135); 5 ml N,N-Dimethylethylendiamin

Ausbeute: 52 mg (39 % d.Th.)

Schmp.: 293 °C (rotes Pulver aus Toluol)

Massenspektrum (EI):

481 (16, M⁺), 436 (2), 425 (2), 412 (6), 411 (21), 410 (23), 395 (24), 394 (44), 393 (31), 367 (18), 303 (9), 289 (27), 276 (37), 263 (13), 247 (8), 234 (16), 219 (9), 206 (7), 190 (20), 177 (16), 163 (15), 151 (15), 129 (10), 105 (33), 91 (22), 85 (41), 58 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3401 m, br	O-H
3218 m	N-H
3059 m	aromat. C-H
2843 m	aliph. C-H
1658 vs, br	C=O
1593 m, 1490 s, 1478 s	C=C

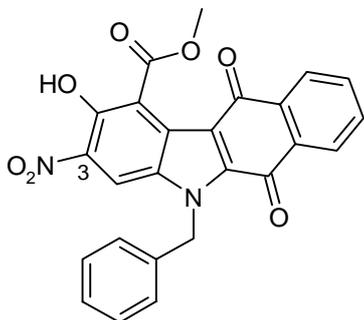
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,96	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
9,76	s, br	1 H	-NH-CH ₂ -CH ₂ - <u>NH</u> (CH ₃) ₂ ;	austauschb. mit D ₂ O
8,43	t	1 H	- <u>NH</u> -CH ₂ -CH ₂ -NH(CH ₃) ₂ ;	austauschb. mit D ₂ O
8,12-8,06	m	2 H	7-H, 10-H	
7,86-7,82	m	2 H	8-H, 9-H	
7,70	d	1 H	4-H; ³ J = 9,1 Hz	
7,31-7,24	m	5 H	restliche aromat. Protonen	
7,18	d	1 H	3-H; ³ J = 9,1 Hz	
4,94	t	2 H	N ₅ - <u>CH₂</u> -CH ₂ -	
~3,69	m	2 H	-NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -NH(CH ₃) ₂	
~3,49	m	2 H	-NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -NH(CH ₃) ₂	
3,08	t	2 H	N ₅ -CH ₂ - <u>CH₂</u> -	
2,99	s	6 H	-NH(<u>CH₃</u>) ₂	

Elementaranalyse:

C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₄ × HCl	(518,01)	Ber.:	C: 67,24	H: 5,45	N: 8,11
		Gef.:	C: 67,40	H: 5,77	N: 8,06

Methyl 5-benzyl-2-hydroxy-3-nitro-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (168)



Darstellung: 100 mg (0,24 mmol) Methyl 5-benzyl-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**128**) werden in 4 ml Eisessig suspendiert, und der Ansatz wird unter Eiskühlung auf 0 °C temperiert. Dann werden 2 ml konz. Salpetersäure langsam über einen Zeitraum von 10 min zugetropft. Die Temperatur darf hierbei nicht über +10 °C ansteigen. Anschließend wird für weitere 30 min bei RT gerührt und der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wird mit 3 × 15 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. entfernt. Die vereinigten organischen Rückstände werden aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 55 mg (50 % d.Th.)

Schmp.: 260 °C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Wert: 0,69 (FM 1)

Massenspektrum (EI):

458 (18), 427 (6), 425 (100), 394 (3), 378 (3), 347 (2), 276 (2), 264 (4), 212 (3), 203 (3), 188 (6), 175 (9), 163 (7), 132 (6), 125 (7), 119 (7), 114 (8), 105 (9), 104 (9), 92 (48), 91 (98), 65 (50), 44 (65)

Massenspektrum (FAB):

479 (1; [M+Na]⁺), 457 (2; [M+H]⁺)

IR-Spektrum (KBr):

3421 w, br	O-H
3082 w, 3031 w	aromat. C-H
2950 w	aliph. C-H

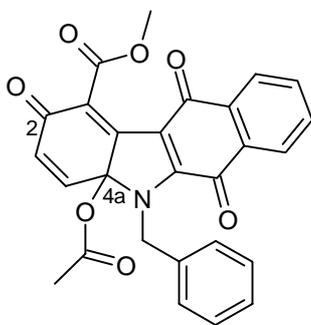
1744 s	C=O (Ester)
1670 s	C=O (Chinon)
1592 m, 1502 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

10,47	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,62	s	1 H	4-H	
8,13-8,07	m	2 H	7-H, 10-H	
7,93-7,80	m	2 H	8-H, 9-H	
7,37-7,22	m	5 H	aromat. Benzylprotonen	
6,14	s	2 H	N-CH ₂ -	
4,02	s	3 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₆ N ₂ O ₇	(456,42)	Ber.:	C: 65,79	H: 3,53	N: 6,14
		Gef.:	C: 65,47	H: 3,33	N: 5,96

Methyl 4a-acetoxy-5-benzyl-2,6,11-trioxo-4a,5,6,11-tetrahydro-2H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (172)

Darstellung: 120 mg (0,29 mmol) Methyl 5-benzyl-2-hydroxy-6,11-dioxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**128**) und 1,70 g (3,83 mmol) Bleitetraacetat werden in 15 ml Eisessig für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die feste Phase abfiltriert und das Filtrat für 24 h in den Kühlschrank gestellt. Der gebildete Niederschlag wird dann abfiltriert, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgelsäule, l = 20 cm, Ø = 2 cm, FM 1) und umkristallisiert.

Ausbeute: 85 mg (62 % d. Th.)

Schmp.: 217 °C (gelbes Pulver aus Ethylacetat)

R_f-Wert: 0,88 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

411 (1), 379 (10), 368 (1), 353 (3), 302 (1), 232 (1), 91 (100)

Massenspektrum (FAB):

492 (0,8; [M+Na]⁺), 470 (1, [M+H]⁺)

IR-Spektrum (KBr):

3062 w, 3032 w	aromat. C-H
2951 w	aliphatic. C-H
1772 m, 1734 m	C=O (Ester)
1684 m, 1654 s	C=O
1592 m, 1506 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

8,19-8,10	m	2 H	7-H, 10-H
7,75-7,68	m	2 H	8-H, 9-H
7,40	d	1 H	4-H; ³ J = 10,2 Hz
7,40-7,30	m	3 H	aromat. Benzylprotonen
7,18-7,13	m	2 H	aromat. Benzylprotonen
6,28	d	1 H	3-H; ³ J = 10,2 Hz
5,97	d	1 H	N-CH ₂ -; ² J = 15,8 Hz
5,88	d	1 H	N-CH ₂ -; ² J = 15,8 Hz
3,79	s	3 H	COOCH ₃
2,17	s	3 H	OCOCH ₃

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

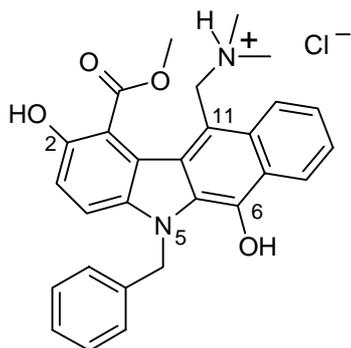
8,07-8,03	m	2 H	7-H, 10-H
7,99	d	1 H	4-H; ³ J = 10,2 Hz
7,86-7,81	m	2 H	8-H, 9-H
7,40-7,29	m	3 H	aromat. Benzylprotonen
7,19-7,15	m	2 H	aromat. Benzylprotonen
6,35	d	1 H	3-H; ³ J = 10,2 Hz
6,06	d	1 H	N-CH ₂ -; ² J = 16,5 Hz
5,96	d	1 H	N-CH ₂ -; ² J = 16,5 Hz
3,63	s	3 H	COOCH ₃

2,05 s 3 H OCOCH₃

Elementaranalyse:

C₂₇H₁₉NO₇ (469,45) Ber.: C: 69,08 H: 4,08 N: 2,98
 Gef.: C: 69,25 H: 4,29 N: 3,06

Methyl 5-benzyl-2,6-dihydroxy-11dimethylaminomethyl-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat-hydrochlorid (174aHCl)



Darstellung: 420 mg (1,06 mmol) Methyl 5-benzyl-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**101**) werden in 50 ml trockenem Acetonitril suspendiert. Unter Rühren werden langsam 100 mg (1,07 mmol) N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid zugegeben, und der Ansatz wird für 30 min auf 40 °C erwärmt, anschließend noch 24 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bei RT erhält man einen festen orangenen Niederschlag.

R_f-Wert: 0,11 (FM 1)

Massenspektrum (EI):

411 (15), 409 (2), 380 (100), 302 (11), 232 (7), 91 (98)

Massenspektrum (FAB):

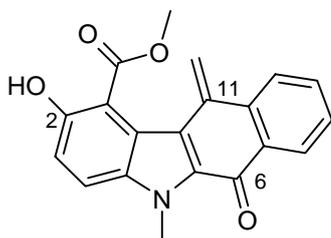
477 (0,4; [M+Na]⁺), 455 (0,6; [M+H]⁺)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

10,17	s	1 H	N ⁺ -H;	austauschb. mit D ₂ O
8,92-8,81	s, br	2 H	2-OH, 6-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,10-8,05	m	2 H	7-H, 10-H	
7,89-7,76	m	2 H	8-H, 9-H	

7,71	d	1 H	4-H; $^3J = 9,1 \text{ Hz}$
7,34-7,18	m	6 H	aromat. Benzylprotonen + 3-H
6,04	s	2 H	$N_5\text{-CH}_2\text{-}$
4,42	s, br	2 H	$C_{11}\text{-CH}_2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_2\text{H}$
3,94	s	3 H	COOCH_3
2,63	s, br	6 H	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{H}$

Methyl 2-hydroxy-5-methyl-11-methylen-6-oxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (177)



Darstellung: nach AAV 13

Ansatz: 500 mg (1,56 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**99**); 3,18 g (31,13 mmol) Bisdimethylaminomethan; 15 ml Dioxan; 4 Tropfen Eisessig

Ausbeute: 190 mg (37 % d. Th.)

Schmp.: 221 °C (orangenes Pulver aus Ethanol)

R_f-Wert: 0,69 (FM 1); 0,74 (FM 2); 0,76 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

335 (15), 333 (47, M⁺), 302 (30), 301 (100), 289 (4), 273 (28), 246 (12), 244 (63), 216 (37), 214 (16), 201 (15), 189 (38), 176 (17), 166 (15), 162 (13), 151 (31), 136 (19), 127 (20), 121 (37), 113 (33), 107 (64), 104 (29), 101 (35), 94 (77), 88 (47), 77 (37)

IR-Spektrum (KBr):

3070 s	aromat./ olefin. C-H
2948 s	aliphatic C-H
1672 vs, 1637 vs	C=O
1599 vs, 1494 vs	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,84	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,20-8,14	m	2 H	7-H, 10-H	
7,75	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,70-7,57	m	2 H	8-H, 9-H	
7,19	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,42	s	1 H	=CH ₂	
5,70	s	1 H	=CH ₂	
4,22	s	3 H	N-CH ₃	
3,84	s	3 H	COOCH ₃	

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

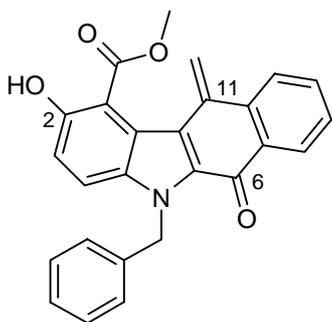
10,30-10,01	s, br	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,31	„dd“	1 H	7-H	
7,97	m	1 H	10-H	
7,68-7,49	m	2 H	8-H, 9-H	
7,59	d	1 H	4-H;	³ J = 9,1 Hz
7,17	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,24	s	1 H	=CH ₂	
5,49	s	1 H	=CH ₂	
4,29	s	3 H	N-CH ₃	
3,92	s	3 H	COOCH ₃	

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D₅):

8,55	„dd“	1 H	7-H	
8,10-8,06	m	1 H	10-H	
7,65-7,47	m	3 H	8-H, 9-H und 4-H	
				→ teilweise vom Lösungsmittelsignal überlagert
7,42	d	1 H	3-H;	³ J = 9,1 Hz
6,42	s	1 H	=CH ₂	
6,02	s	1 H	=CH ₂	
4,16	s	3 H	N-CH ₃	
4,02	s	3 H	COOCH ₃	

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{15}NO_4$	(333,35)	Ber.:	C: 72,06	H: 4,54	N: 4,20
		Gef.:	C: 72,09	H: 4,10	N: 4,28

Methyl 5-benzyl-2-hydroxy-11-methylen-6-oxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (178)


Darstellung: nach AAV 13

Ansatz: 300 mg (0,76 mmol) Methyl 5-benzyl-2,6-dihydroxy-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**101**); 1,50 g (14,68 mmol) Bisdimethylaminomethan; 10 ml Dioxan; 3 Tropfen Eisessig

Ausbeute: 110 mg (36 % d. Th.)

Schmp.: 228 °C (orangenes Pulver aus Ethanol)

R_f-Wert: 0,82 (FM 1); 0,81 (FM 2); 0,81 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

409 (43, M⁺), 378 (29), 377 (44), 351 (19), 349 (16), 320 (44), 300 (17), 258 (10), 230 (18), 205 (13), 201 (45), 189 (33), 175 (31), 166 (11), 159 (14), 150 (55), 145 (32), 138 (27), 131 (22), 119 (15), 113 (13), 100 (13), 91 (100), 64 (42)

IR-Spektrum (KBr):

3063 m; 3027 m	aromat./ olefin. C-H
2950 m; 2852 w	aliph. C-H
1640 vs, sh	C=O
1599 s; 1496 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,90-9,86	s, br	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,20-8,14	m	2 H	7-H, 10-H	
7,78-7,57	m	2 H	8-H, 9-H	

7,74	d	1 H	4-H;	$^3J = 9,1 \text{ Hz}$
7,32-7,10	m	6 H	aromat. Benzylprotonen + 3-H	
6,49	s	1 H	=CH ₂	
6,08	s	2 H	N-CH ₂ -	
5,77	s	1 H	=CH ₂	
3,85	s	3 H	COOCH ₃	

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

10,18	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,31	„dd“	1 H	7-H	
8,00	„dd“	1 H	10-H	
7,69-7,49	m	2 H	8-H, 9-H	
7,58	d	1 H	4-H;	$^3J = 9,1 \text{ Hz}$
7,32-7,12 m	m	5 H	aromat. Benzylprotonen	
7,12	d	1 H	3-H;	$^3J = 9,1 \text{ Hz}$
6,30	s	1 H	=CH ₂	
6,11	s	2 H	N-CH ₂ -	
5,57	s	1 H	=CH ₂	
3,94	s	3 H	COOCH ₃	

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D₅):

8,51-8,48	m	1 H	7-H	
8,10	„d“	1 H	10-H	
7,66	d	1 H	4-H;	$^3J = 9,1 \text{ Hz}$
7,61-7,46	m	3 H	8-H, 9-H und 3 H	
			→ teilweise vom Lösungsmittelsignal überlagert	
7,36-7,24	m	5 H	aromat. Benzylprotonen	
6,48	s	1 H	=CH ₂	
6,23	s	2 H	N-CH ₂ -	
6,11	s	1 H	=CH ₂	
4,04	s	3 H	COOCH ₃	

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, DMSO-D₆, gekoppelt, ¹H-¹³C-COSY):

176,97 (m; 6-C=O); 167,98 (m; COOCH₃); 151,41 (dd; 2-C; $^2J_{C/3-H} = 1,6 \text{ Hz}$; $^3J_{C/4-H} = 9,4 \text{ Hz}$); 137,99; 137,12; 134,30; 134,04; 132,47; 130,76; 129,87; 128,50; 128,34; 127,10; 126,36; 125,66 (m; 7-C oder 10-C); 124,16 (m; 7-C oder 10-C); 122,00 (m);

118,19 (d, 3-C; $^1J_{C/3-H} = 162,0$ Hz); 116,78 (t; =CH₂; $^1J_{C/H} = 160,8$ Hz); 115,19 (d; 4-C; $^1J_{4-C/4-H} = 163,5$ Hz); 111,89 (m); 51,80 (q; COOCH₃; $^1J_{C/H} = 147,5$ Hz); 47,09 (t; N-CH₂-; $^1J_{C/H} = 141,4$ Hz)

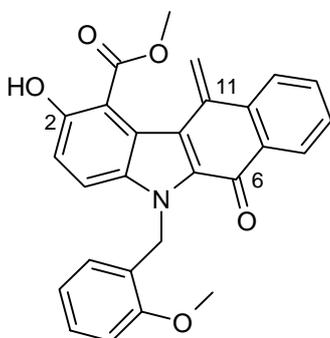
Elementaranalyse:

C₂₆H₁₉NO₄ (409,45)

Ber.: C: 76,27 H: 4,68 N: 3,42

Gef.: C: 76,26 H: 4,89 N: 3,37

Methyl 2-hydroxy-5-(2-methoxybenzyl)-11-methylen-6-oxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**179**)



Darstellung: nach AAV 13

Ansatz: 150 mg (0,35 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(2-methoxybenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**102**); 700 mg (6,85 mmol) Bisdimethylaminomethan; 10 ml Dioxan; 3 Tropfen Eisessig

Ausbeute: 45 mg (29 % d. Th.)

Schmp.: 158 °C (orangenes Pulver aus Ethanol)

R_f-Wert: 0,90 (FM 2)

Massenspektrum (EI):

439 (47, M⁺), 407 (23), 381 (2), 332 (2), 318 (4), 300 (5), 276 (4), 258 (4), 230 (11), 201 (17), 175 (19), 151 (16), 144 (21), 138 (20), 120 (88), 91 (**100**), 77 (34), 64 (43)

Massenspektrum (DCI):

457 (7, [M+NH₄]⁺), 440 (**100**, [M+H]⁺), 428 (6)

IR-Spektrum (KBr):

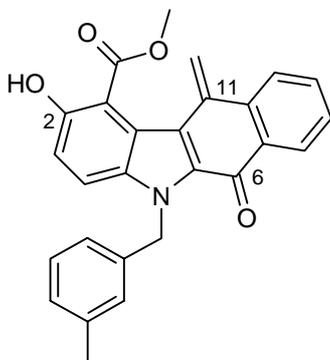
3065 w, 3002 w	aromat./ olefin. C-H
2950 w, 2836 w	aliphatic. C-H
1644 s, sh	C=O
1600 m, 1493 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

10,25-10,15	s, br	1 H	2-OH,	austauschb. mit D ₂ O
8,29	„dd“	1 H	7-H	
8,00	„dd“	1-H	10-H	
7,71-7,54	m	3 H	8-H, 9-H und 4-H	
7,22-7,04	m	2 H	3-H, 4'-H	
6,90	„d“	1 H	6'-H	
6,69	„t“	1 H	5'-H	
6,50	„d“	1 H	3'-H	
6,29	s	1 H	=CH ₂	
6,10	s	2 H	N-CH ₂ -	
5,57	s	1 H	=CH ₂	
3,94	„s“	6 H	COOCH ₃ + 2'-OCH ₃	

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₂₁ NO ₅	(439,47)	Ber.:	C: 73,79	H: 4,82	N: 3,19
		Gef.:	C: 73,80	H: 4,72	N: 2,90

Methyl 2-hydroxy-5-(3-methylbenzyl)-11-methylen-6-oxo-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (180)

Darstellung: nach AAV 13

Ansatz: 610 mg (1,48 mmol) Methyl 2,6-dihydroxy-5-(3-methylbenzyl)-5H-benzo[b]carbazol-1-carboxylat (**105**); 3,00 g (29,36 mmol) Bisdimethylaminomethan; 20 ml Dioxan; 5 Tropfen Eisessig

Ausbeute: 235 mg (38 % d. Th.)

Schmp.: 189 °C (orangenes Pulver aus Isopropanol)

R_F-Wert: 0,78 (FM 1); 0,78 (FM 3)

Massenspektrum (EI):

425 (3), 423 (47, M⁺), 392 (19), 391 (40), 363 (11), 335 (12), 300 (19), 289 (3), 230 (8), 214 (3), 201 (13), 176 (19), 160 (11), 152 (14), 146 (15), 106 (100), 79 (46), 77 (32)

IR-Spektrum (KBr):

3066 m, 3024 m	aromat./ olefin. C-H
2949 m, 2919 m	aliphatic. C-H
1661 s, 1640 vs	C=O
1599 s, 1493 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

9,87	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,18	„d“	2 H	7-H, 10-H	
7,78-7,57	m	2 H	8-H, 9-H	
7,71	d	1 H	4-H;	³ J = 9,2 Hz
7,16	d	1 H	3-H;	³ J = 9,2 Hz
7,13	„d“	1 H	5'-H	
7,03	„d“	2 H	4'-H, 6'-H	
6,84	„d“	1 H	2'-H	
6,48	s	1 H	=CH ₂	
6,04	s	2 H	N-CH ₂	
5,77	s	1 H	=CH ₂	
3,85	s	3 H	COOCH ₃	
2,21	s	3 H	3'-CH ₃	

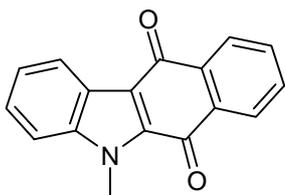
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

10,18	s	1 H	2-OH;	austauschb. mit D ₂ O
8,32	„dd“	1 H	7-H	
8,00	„dd“	1 H	10-H	

7,66-7,50	m	2 H	8-H, 9-H
7,58	d	1 H	4-H; $^3J = 9,1 \text{ Hz}$
7,19-6,90	m	4 H	2'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H
7,12	d	1 H	3-H; $^3J = 9,1 \text{ Hz}$
6,30	s	1 H	=CH ₂
6,08	s	2 H	N-CH ₂ -
5,58	s	1 H	=CH ₂
3,94	s	3 H	COOCH ₃

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₂₁ NO ₄ (423,47)	Ber.:	C: 76,58	H: 5,00	N: 3,31
	Gef.:	C: 76,33	H: 5,21	N: 3,28

5-Methyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (197)**Darstellung:** nach AAV 14

Ansatz: 750 mg (4,01 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 600 mg (4,91 mmol) N-Methyl-N-phenylhydrazin (**35a**); 10 ml Isopropanol; 10 ml 2N-Salzsäure; 1,60 g (10,13 mmol) Kaliumpermanganat

Ausbeute: 520 mg (50 % d.Th.)**Schmp.:** 209 °C (gelboranges Pulver aus Toluol)**R_f-Wert:** 0,81 (FM 3)**Massenspektrum (EI):**

261 (92, M⁺), 232 (28), 213 (90), 204 (39), 190 (8), 176 (17), 148 (36), 115 (23), 101 (47), 91

IR-Spektrum (KBr):

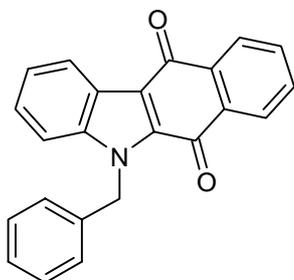
3049 w	aromat. C-H
2941 w	aliphatic. C-H
1658 s, 1646 s	C=O
1592 m, 1516 m	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

8,48-8,44	m	1 H	1-H
8,24-8,15	m	2 H	7-H, 10-H
7,78-7,65	m	2 H	8-H, 9-H
7,50-7,36	m	3 H	2-H, 3-H und 4-H
4,27	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₁₁ NO ₂	(261,28)	Ber.:	C: 78,15	H: 4,24	N: 5,36
		Gef.:	C: 77,92	H: 4,26	N: 5,27

5-Benzyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (198)**Darstellung:** nach AAV 14

Ansatz: 2,15 g (11,48 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-1-indanon (**44**); 2,70 g (11,50 mmol) N-Benzyl-N-phenylhydrazinhydrochlorid (**35b**); 30 ml Isopropanol; 20 ml 2N-Salzsäure; 2,50 g (15,82 mmol) Kaliumpermanganat

Ausbeute: 1,80 g (46 % d.Th.)**Schmp.:** 180 °C (gelborangene filzige Nadeln aus Isopropanol)**R_f-Wert:** 0,91 (FM 2)**Massenspektrum (EI):**

337 (81, M⁺), 277 (39), 267 (15), 262 (27), 254 (90), 248 (28), 225 (29), 211 (20), 201 (42), 190 (31), 175 (45), 165 (70), 159 (30), 152 (43), 149 (44), 145 (34), 139 (33), 91 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3087 w, 3057 w, 3029 w arom. C-H
2942 w aliph. C-H

1659 s, 1648 s	C=O
1595 m, 1521 s	C=C

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

8,54-8,47	m	1 H	1-H
8,26-8,21	m	1 H	7-H oder 10-H
8,18-8,13	m	1 H	7-H oder 10-H
7,78-7,64	m	2 H	8-H, 9-H
7,49-7,36	m	3 H	2-H, 3-H und 4-H
7,34-7,17	m	5 H	aromat. Benzylprotonen
6,02	s	2 H	N-CH ₂ -

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{15}NO_2$	(337,38)	Ber.:	C: 81,88	H: 4,48	N: 4,15
		Gef.:	C: 81,71	H: 4,52	N: 4,00

15 Literaturverzeichnis

- Abdulla, K.A., Abdul-Rahman, A.L., Al-Hamdany, R., Al-Saigh, Z.Y., *J. Prakt. Chem.* **1982**, 324
- Aggarwal, A., Islam, S.A., Kuroda, R., Neidle, S., *Biopolymers* **1984**, 23, 1025
- Allen, G.R., Jr., Weiss, M.J., *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 198
- Arlin, Z.A., *Cancer Invest.* **1989**, 7, 607
- Auclair, C., *Arch. Biochem. Biophys.* **1987**, 259, 1
- Baba, H., Takemura T., *Tetrahedron* **1968**, 24, 4779
- Baguley, B.C., *Anti Cancer Drug Des.* **1991**, 6, 1
- Bates, S.E., Fojo, A.T., Weinstein, J.N., Myers, T.G., Alvarez, M., Paull, K.D., Chabner, B.A., *J. Cancer Res. Clin. Oncology* **1995**, 121, 495
- Bauer, R.H., Coppinger, G.M., *Tetrahedron* **1963**, 19, 1201
- Beall, H.D., Murphy, A.M., Siegel, D., Hargreaves, R.H., Butler, J., Ross, D., *Mol. Pharmacol.* **1995**, 48, 499
- Beall, H.D., Winski, S., Swann, E., Hudnott, A.R., Cotterill, A.S., O'Sullivan, N., Green, S.J., Bien, R., Siegel, D., Ross, D., Moody, C.J., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4755
- Beall, H.D., Winski, S.L., *Front. Biosci.* **2000**, 5, d629
- Becker, H.-D., *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 982
- Beynon, J.H., Lester, G.R., Williams, A.E., *J. Phys. Chem.* **1959**, 63, 1861
- Bodley, A., Liu, L.F., Israel, M., Seshadri, R., Koseki, Y., Giuliani, F.C., Kirschenbaum, S., Silber, R., Potmesil, M., *Cancer Res.* **1989**, 49, 5969
- Boger, D.L., Nishi, T., Teegarden, B.R., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4943
- Boogaard, A.T., Pandit, U.K., Koomen, G.-J., *Tetrahedron* **1994**, 50, 4811
- Boyd, M.R., in: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Eds.: De Vita, V.T., Jr., Hellman, S., Rosenberg, S.A., Lippincott: Philadelphia, PA, **1989**, 3, 1
- Boyd, M.R., Paull, K.D., *Drug Dev. Res.* **1995**, 34, 91
- Boykin, D.W., *J. Mol. Struct.* **1993**, 295, 39
- Brewster, J.H., Eliel, E.L., *Org. Reactions* **1953**, 7, 99
- Chaires, J.B., Dattagupta, N., Crothers, D.M., *Biochemistry* **1982**, 21, 3933
- Chen, G.L., Yang, L., Rowe, T.C., Halligan, B.D., Tewey, K.M., Liu, L.F., *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 13560
- Cummings, J., Spanswick, V.J., Smyth, J.F., *Eur. J. Cancer* **1995**, 31A, 1928
- Czwalinna, S., *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **2001**

- Dabrowska, U., Urbanski, T., *Spectrochim. Acta* **1965**, 21, 1765
- Dabrowski, J., Kamienska-Trela, K., *Spectrochim. Acta* **1966**, 22, 211
- D'Arpa, P., Liu, L.F., *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, 989, 163
- Das, B.C., Lounasmaa, M., Tendille, C., Lederer, E., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1965**, 21, 318
- Denny, W.A., Atwell, G.J., Rewcastle, G.W., Baguley, B.C., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 658
- Dimmock, J.R., Kumar, P., *Curr. Med. Chem.* **1997**, 4, 1
- Dimmock, J.R., Kandepu, N.M., Hetherington, M., Quail, J.W., Pugazhenti, U., Sudom, A.M., Chamankhah, M., Rose, P. et al., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1014
- Doroshov, J.H., *Anthracycline Antibiotics: New Analogues, Methods of Delivery and Mechanism of Action* **1995**, 259
- Egholm, M., Koch, T.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8291
- Engel, S., *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1998**
- Ernster, L., *Meth. Enzymol.* **1967**, 10, 309
- Fischer, E., Jourdan, F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2241
- Fitzsimmons, S.A., Workman, P., Grever, M., Paull, K., Camalier, R., Lewis, A.D., *J. Natl. Cancer Inst.* **1996**, 88, 259
- Flick, D.A., Gifford, G.E., *J. Immunol. Meth.* **1984**, 68, 167
- Forrester, A.R., Ingram, A.S., John, L., Thomson, R.H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1115
- Forsen, S., Akermark, B., *Acta Chem. Scand.* **1963**, 17, 1712
- Freudenberg, K., Werner, H.K., *Chem. Ber.* **1964**, 97, 579
- Gao, Y.G., Wang, A.H., *Anticancer Drug Des.* **1991**, 6, 137
- Gatto, B., Capranico, G., Palumbo, M., *Curr. Pharm. Des.* **1999**, 5, 195
- Gibson, N.W., Hartley, J.A., Butler, J., Siegel, D., Ross, D., *Mol. Pharmacol.* **1992**, 42, 531
- Gormley, P.E., Sethi, V.S., Csyk, R.L., *Cancer Res.* **1978**, 38, 1300
- Graves, D.E., Velea, L.M., *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 915
- Grinev, A.N., Shih-chun, H., a. P. Terent'ev. *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30, 501; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1960**, 30, 524
- Grinev, A.N., Ermakova, W.N., a. P. Terent'ev. *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, 32, 1948
- Gul, H.I., Vepsalainen, J., Gul, M. et al., *Pharm. Acta. Helv.* **2000**, 74, 393
- Gul, M., Gul, H.I., Vepsalainen, J., Erciyas, E., Hanninen, O., *Arzneimittelforschung* **2001**, 51, 679
- Hargreaves, R.H.J., Hartley, J.A., Butler, J., *Front. Biosci.* **2000**, 5, e172

- Herweg-Wahl, U., *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1988**
- Hollingshead, M., Alley, M.C., Camalier, R.F., Abbott, B.J., Mayo, J.G., Malspeis, L., Grever, M.R., *Life Sciences* **1995**, 57, 131
- Hortobagyi, G.N., *Drugs* **1997**, 54 (Suppl. 4), 1
- Hsiang, Y.M., Hertzberg, R., Hecht, S., Liu, L.F., *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 14873
- Itoh, S, Fukui, Y., Ogino, M., Haranou, S., Komatsu, M., Ohshiro, Y., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2788
- Jain, S.C., Tsai, C.-C., Sobell, H.M., *J. Mol. Biol.* **1977**, 114, 317
- Jain, S.C., Bhandary, K.K., Sobell, H.M., *J. Mol. Biol.* **1979**, 135, 813
- Jain, S.C., Sobell, H.M., *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1984**, 1, 1179
- Kansal, V.K., Funakoshi, S., Mangeney, P., Gillet, B., Guittet, E., Lallemand, J.-Y., Potier, P., *Tetrahedron* **1985**, 41, 5107
- Koll, A., Wolschann, P., *Monatsh. Chem.* **1996**, 127, 475
- Kossakowski, J., *Rocz. Chem., Ann. Soc. Chim. Polonorum* **1977**, 51, 1221
- Kreul, J.D., *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1997**
- Krueger, W.C., Pschigoda, L.M., Schpok, S.C.F., Moscovitz, A., McGovren, J.P., Neta, P., Merrit, M.V., Li, Z.H., *Chem. Biol. Interact.* **1981**, 36, 1
- Kuckländer, U., Kuna, K., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1989**, 322, 183
- ¹Kuckländer, U., Töberich, H., *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2238
- ²Kuckländer, U., Töberich, H., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1981**, 314, 379
- Le Pecq, J.B., Nguyen, D.-X., Gosse, C., Paoletti, C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, 71, 5078
- Lerman, L.S., *J. Mol. Biol.* **1961**, 3, 18
- Lerman, L.S., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1963**, 49, 94
- Lown, J.W., Hanstock, C.C., Lobe, C.G., Bleackley, C., *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1985**, 2, 1107
- Martin, J.C., Barton, K.R., Gott, P.G., Meen, R.H., *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 943
- Mayalarp, S.P., Hargreaves, R.H., Butler, J., O'Hare, C.C., Hartley, J.A., *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 531
- Meunier, G., de Montauzon, D., Bernadou, J., Grassy, G., Bonnafous, M., Cros, S., Meunier, B., *Mol. Pharmacol.* **1988**, 33, 93
- Meyer, M., Jeong, E., Bolinger, B., Chen, L., Lenehan, P., Slichenmayer, W., *Am. J. Clin. Oncol.* **2001**, 24, 167
- Miller, K.J., Macrea, J., Pycior, J.F., *Biopolymers* **1980**, 19, 2067
- Monks, A.P., Scudiero, D., Skehan, P., Shoemaker, R., Paull, K., Vistica, D., Hose, C., Langley, J., Cronise, P., Vaigro-Wolff, A., Gray-Goodrich, M., Campbell, H., Mayo, J., Boyd, M., *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757

- Monks, A.P., Scudiero, D.A., Johnson, G.S., Paull, K.D., Sausville, E.A., *Anti Cancer Drug Des.* **1997**, 12, 533
- Moore, M.H., Hunter, W.N., d'Estaintot, B.L., Kennard, O., *J. Mol. Biol.* **1989**, 206, 693
- Mueller, S., Schönthal, A.H., Cadenas, E., *Pharmazeutische Zeitung* **2000**, 145 (18), 11
- Neidle, S., Abraham, Z., *Crit. Rev. Biochem.* **1984**, 17, 73
- Neidle, S., in: *The Design of Drugs to Macromolecular Targets* John Wiley & Sons **1992**, 173
- Nenitzescu, C.D., *Bul. Soc. Chim. Romania* **1929**, 11, 37
- Nunn, C.M., Van Meervelt, L., Zhang, S.D., Moore, M.H., Kennard, O., *J. Mol. Biol.* **1991**, 222, 167
- O'Brien, P.J., *Chem. Biol. Interact.* **1992**, 81, 219
- Palmer, B.D., Rewcastle, G.W., Atwell, G.J., Baguley, B.C., Denny, W.A., *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 707
- Pande, P., Shearer, J., Yang, J., Greenberg, W.A., Rokita, S.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6773
- Paull, K.D., Shoemaker, R.H., Hodes, L., Monks, A., Scudiero, D.A., Rubinstein, L., Plowman, J., Boyd, M.R., *J. Natl. Cancer Inst* **1989**, 81, 1088
- Pauluhn, J., Zimmermann, H.W., *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1978**, 82, 1265
- Peterson, D.M., Fisher, J., *Biochemistry* **1986**, 25, 4077
- Phillipps, R.M., Choudry, G.A., Hamilton, P.A., Stewart, J.E., Brown, J.E., Double, J.A., *Clin. Cancer. Res.* **1999**, 5 (Suppl. 1), 3819s
- Pindur, U., *Pharmazie in unserer Zeit* **1987**, 16, 47
- Pindur, U., Haber, M., Sattler, K., *Pharmazie in unserer Zeit* **1992**, 21, 21
- Pitzler, H., *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1991**
- Pommier, Y., Minford, J.K., Schwartz, R.E., Zwelling, L.A., Kohn, K.W., *Biochemistry* **1985**, 24, 6410
- Pratviel, G., Bernadou, J., Ha, T., Meunier, G., Cros, S., Meunier, B., Gillet, B., Guittet, E., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1350
- Quigley, G.J., Wang, A.H., Ughetto, G., van der Marel, G., van Boom, J.H., Rich, A., *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **1980**, 77, 7204
- Reddy, B.S., Seshadri, T.P., Sakore, T.D., Sobell, H.M., *J. Mol. Biol.* **1979**, 135, 787
- Redinbo, M.R., Stewart, L., Kuhn, P., Champoux, J.J., Hol, W.G.J., *Science* **1998**, 279, 1504
- ¹Rehn, C., Pindur, U., *Monatsh. Chem.* **1996**, 127, 631
- ²Rehn, C., Pindur, U., *Monatsh. Chem.* **1996**, 127, 645
- Reichert, B., *Die Mannich-Reaktion* Springer (Berlin) **1959**

- Ross, D., Siegel, D., Beall, H., Prakash, A.S., Mulcahy, R.T., Gibson, N.W., *Cancer Metastasis Rev.* **1993**, 12, 83
- Ross, D., Beall, H.D., Siegel, D., Traver, R.D., Gustafson, D.L., *Br. J. Cancer* **1996**, 74 (Suppl. XXVII), S1
- Ross, D., „Quinone reductases“, in: *Comprehensive Toxicology: Biotransformation (Vol. 3)* Pergamon (New York) **1997**, 179
- Rouesse, J.G., Le Chevalier, T., Caille, P., Mondesir, J.M., Sancho-Garnier, H., May-Levin, F., Spielmann, M., De Jager, R., Amiel, J.L., *Cancer Treat. Rep.* **1985**, 69, 707
- Ruhemann, S., Levy, S.I., *J. Chem. Soc.* **1912**, 101, 2542
- Rybalkin, V.P., Sitkina, L.M., Bren', Z.V., Bren', V.A., Minkin, V.I., *Zh. Org. Khim.* **1990**, 26, 2389-2394, Engl. Ed. 2061
- Saenger, W., *Principles of Nucleic Acid Structure* Springer (New York) **1983**
- Schellmann, J.A., Reese, H.R., *Biopolymers* **1995**, 39, 161
- Schwaller, M.A., Aubard, J., Auclair, C., Paoletti, C., Dodin, G., *Eur. J. Biochem.* **1989**, 181, 129
- Silverman, R.B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* Academic Press **1992**
- Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J.T., Bokesch, H., Kenney, S., Boyd, M., *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, 82, 1107
- Sobell, H.M., Jain, S.C., Sakore, T.D., Nordman, C.E., *Nature* **1971**, 231, 200
- Sobell, H.M., Jain, S.C., Sakore, T.D., Ponticello, G., Nordman, C.E., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1972**, 36, 263
- Sterk, H., *Monatsh. Chem.* **1968**, 99, 2378
- Taatjes, D.J., Fenick, D.J., Gaudiano, G., Koch, T.H., *Curr. Pharm. Des.* **1998**, 4, 203
- Takemura, T., Baba H., *Tetrahedron* **1968**, 24, 5311
- Teuber, H.-J., Thaler, G., *Chem. Ber.* **1959**, 92, 667
- Thompson, D.C., Thompson, J.A., Sugumaran, M., Moldeus, P., *Chem. Biol. Interactions* **1992**, 86, 129
- Tokmakov, G.P., Grandberg, I.I., *Chem. Heterocycl. Comp.* **1980**, 16, 244
- Tokmakov, G.P., Zemlyanova, T.G., Grandberg, I.I., *Chem. Heterocycl. Comp.* **1986**, 22, 1345
- Tong, W.P., Kirk, M.C., Ludlum, D.B., *Cancer Res.* **1982**, 42, 3102
- Troxler, F., Bormann, G., Seemann, F., *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 1203
- Tröster, G., *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **1979**
- Tsai, C.-C., Jain, S.C., Sobell, H.M., *J. Mol. Biol.* **1977**, 114, 301

- Wagner, H.-U., Gompper, R., „Quinone methides“ in: *The chemistry of the quinoid compounds, Part II*, edited by Patai, S., J. Wiley & Sons **1974**, 1145
- Wagner, R.M., Lutz, C., *Chem. Ber.* **1971**, 104, 2975
- Wang, A.H., Ughetto, G., Quigley, G.J., Rich, A., *Biochemistry* **1987**, 26, 1152
- Wang, A.H., *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, 2, 361
- Waring, M.J., *J. Mol. Biol.* **1965**, 13, 269
- Waring, M.J., *Ann. Rev. Biochem.* **1981**, 50, 159
- Watanabe, M., Snieckus, V., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1457
- Weinstein, J.N., Myers, T.G., O'Connor, P.M., Friend, S.H., Fornace, A.J., Kohn, K.W., Fojo, T., Bates, S.E., Rubinstein, L.V., Anderson, N.L., Buolamwini, J.K., van Osdol, W.W., Monks, A.P., Scuderio, D.A., Sausville, E.A., Zaharevitz, D.W., Bunow, B., Viswanadhan, V.N., Johnson, G.S., Wittes, R.E., Paull, K.D., *Science* **1997**, 275, 343
- Wilman, D.E.V., Connors, T.A., In: *Molecular Aspects of Anticancer Drug Action*, edited by Neidle, S., Waring, M.J., Macmillan, Basingstoke **1983**, 233
- Wilman, D.E.V. (Ed.), *Chemistry of Antitumor Agents*, Blackie, **1990**
- Xing, C., Wu, P., Skibo, E.B., Dorr, R.T., *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 457
- Yang, X.-L., Wang, A.H.-J., *Pharmacology & Therapeutics* **1999**, 83, 181
- Zaharevitz, D.W., Holbeck, S.L., Bowerman, C., Svetlik, P.A., *J. Mol. Graph. Model.* **2002**, 20, 297
- Zunino, F., Capranico, G., *Anticancer Drug Des.* **1990**, 5, 307

