

Cyclische En-1,1-diamin-Derivate als Synthone der Nenitzescu-Reaktion

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

vorgelegt von
Peyman Sadeghi
aus Teheran

Düsseldorf 2002

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

Referent: Prof. Dr. U. Kuckländer
Korreferent: Prof. Dr. H. Weber

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2002

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

Herrn Prof. Dr. H. Weber

danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	1
1.1.	Einleitung.....	1
1.2.	Problemstellung.....	13
2.	UMSETZUNG VON 6-AMINO-1,3-DIMETHYL-1-H-PYRIMIDIN-2,4-DION MIT DEN CHINON-DERIVATEN.....	16
2.1.	Eigenschaften und Reaktivität von 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin- 2,4- dion 18	16
2.2.	Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion 18 mit 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon.....	17
2.2.1.	Versuche zur Oxidation des Michael-Produktes.....	19
2.2.2.	Chemische und spektroskopische Untersuchungen des Oxidationsproduktes 31	19
2.2.3.	Umsetzung des Michael-Produktes 29 mit Acetanhydrid.....	21
2.2.4.	Diskussion des Reaktionsverlaufes.....	22
2.2.5.	Cyclisierung des Michael-Produktes 29	25
2.2.6.	Spektroskopische Untersuchungen des Cyclisierungsproduktes 35	26
2.2.7.	Diskussion des Reaktionsverlaufes.....	26
2.2.8.	Acetylierung des 5-Acetoxy-6-hydroxy-1,3-dimethyl-9H- pyrimido[4,5-b]benzo[g]indol-2,4-dions 35	29
2.2.9.	Spektroskopische Untersuchung der Verbindung 38	29
2.2.10.	Alkalische Hydrolyse und Oxidation der Verbindung 35	30
2.2.11.	Spektroskopische Untersuchung des 1,3-Dimethyl-5,6-dioxo-9H- pyrimido[4,5-b]benzo[g]indol-2,4-dions 40	31
2.2.12.	Umsetzung des o-Chinonderivates 40 mit o-Phenylendiamin.....	33
2.2.13.	Cyclisierung des oxidierten Michaeladduktes 31	34
2.2.14.	Umsetzung von 42 zu 5,6-Dioxo-benzo[g]indol-Derivat 40	36
2.2.15.	Acetylierung der Verbindung 42	37
2.2.16.	Entstehungsweg der Verbindung 42	38
2.3.	Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion mit 1,4- Naphthochinon.....	40
2.3.1.	Äquimolare Umsetzung in Eisessig.....	40
2.3.2.	Spektroskopische Untersuchung des 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivates 45	40
2.3.3.	Acetylierung des Indolderivates 45	41
2.3.4.	Spektroskopische Untersuchung des Acetylierungsproduktes 46	41

2.3.5.	Diskussion des Entstehungsweges der Verbindung 45	42
2.3.6.	Umsetzung in Nitromethan.....	43
2.3.7.	Spektroskopische Untersuchung der Verbindung 47	44
2.3.8.	Reduktive Acetylierung der Verbindung 47	45
2.3.9.	Spektroskopische Untersuchung des Acetylierungsproduktes 48	45
2.3.10.	Diskussion des Reaktionsmechanismus.....	46
2.4.	Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion mit 1,4- Benzochinon.....	48
2.4.1.	Äquimolare Umsetzung in Eisessig bei Raumtemperatur.....	48
2.4.2.	Cyclisierung des entstandenen Michael-Produktes 49	50
2.4.3.	Oxidation des Michaeladduktes 49	53
2.4.4.	Acetylierung des disubstituierten Hydrochinonderivates 49	54
2.4.5.	Acetylierung der Verbindung 51	56
2.4.6.	Umsetzung in Eisessig bei 55 °C.....	57
3.	UMSETZUNG VON 6-BENZYLAMINO-1,3-DIMETHYL-1-H-PYRIMIDIN-2,4-DION 55 MIT DEN CHINONDERIVATEN.....	59
3.1.	Umsetzung von 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil 55 mit 2-Acetoxy- 1,4- naphthochinon.....	59
3.1.1.	Reduktive Acetylierung der Verbindung 57	62
3.1.1.1.	Spektroskopische Untersuchung des Diacetoxyderivates 58	62
3.1.2.	Abspaltung der Benzylgruppe.....	63
3.1.2.1.	Spektroskopische Untersuchung der Verbindung 59	63
3.1.3.	Acetylierung der Verbindung 59	64
3.1.4.	Diskussion des Reaktionsmechanismus.....	65
3.2.	Umsetzung von 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil mit 1,4- Naphthochinon.....	67
3.2.1.	Umsetzung in Eisessig bei Raumtemperatur.....	67
3.2.1.1.	Spektroskopische Untersuchung des 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivates 61	67
3.2.1.2.	Acetylierung des 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivates 61	68
3.2.1.3.	Diskussion des Reaktionsverlaufes.....	68
3.2.2.	Umsetzung in Eisessig unter Wärmezufuhr.....	70
3.2.2.1.	Spektroskopische Untersuchung der Verbindung 65	70
3.2.2.2.	Acetylierung der Verbindung 65	72
3.2.2.3.	Diskussion der Entstehung der Verbindung 65	73
3.2.3.	Umsetzung in Methanol.....	74
3.2.3.1.	Spektroskopische Untersuchungen des Michaeladduktes 62	74

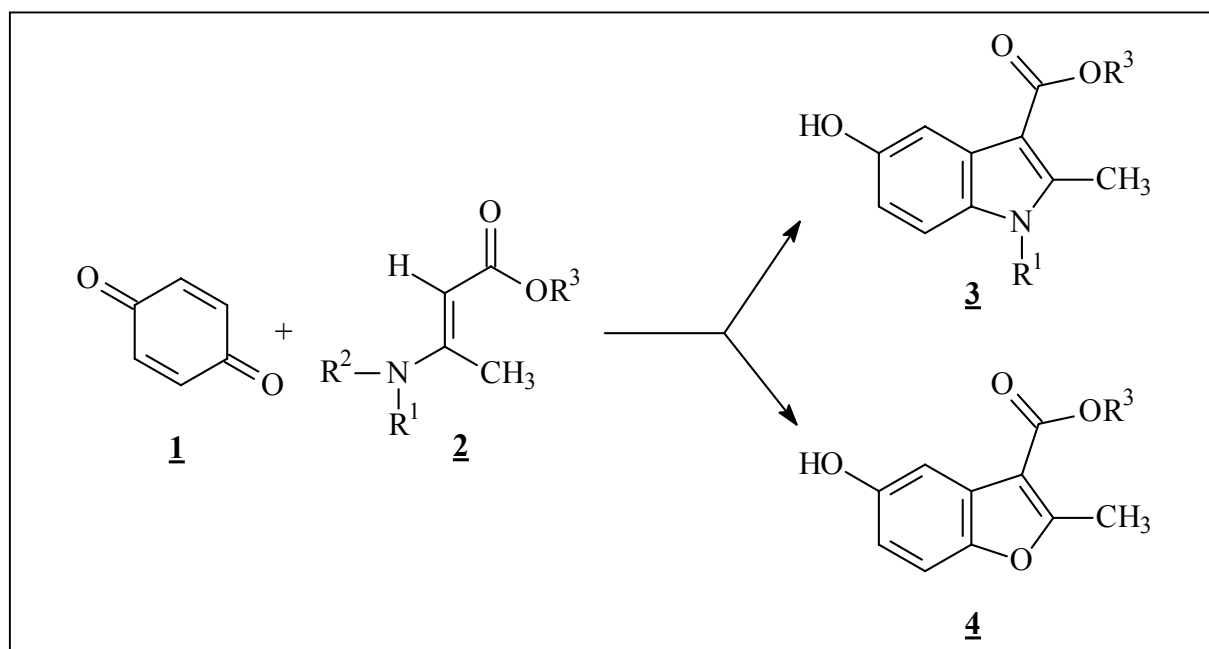
3.2.3.2. Reduktive Acetylierung des 6-Benzylamino-5-(1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-yl)-1,3-dimethyluracils 62	75
3.2.3.2.1. Spektroskopische Untersuchung des Acetylierungsproduktes 63	75
3.2.3.3. Cyclisierung des Michaeladduktes 62	76
3.2.3.2.1. Spektroskopische Untersuchungen von 5-Acetoxy-11-benzyl-6-hydroxy-8,10-dimethyl-7,9-dioxo-8,9,10,11-tetrahydro-7H-8,10,11-triaza-bezo[a]fluoren 64	76
3.3. Umsetzung von 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil mit 1,4- Benzochinon.....	77
3.3.1. Umsetzung in Eisessig.....	77
3.3.1.1. Acetylierung des 9-Benzylamino-1,3-dimethyl-6-hydroxy-9H-pyrimido [4,5-b] indol-2,4-dion 68	77
3.3.1.2. Diskussion der Entstehung des Nenitzescu-Produktes 68	78
3.3.2. Umsetzung in Methanol.....	80
3.3.2.1. Spektroskopische Untersuchung des Carbinolamins 73	80
3.3.2.3. Umsetzung des Carbinolamins 73 mit Eisessig.....	81
3.3.2.4. Spektroskopische Untersuchungen des 6-Acetoxy-5-hydroxy-indolderivates 74	81
3.3.2.5. Diskussion des Entstehungsweges der Verbindung 74	83
3.3.2.6. Umsetzung des Carbinolamins 73 mit Acetanhydrid.....	84
3.3.2.7. Umsetzung des Carbinolamins 73 mit 1,4-Hydrochinon in Eisessig.....	85
4. UMSETZUNG VON AMINOURACIL-DERIVATEN <u>18</u> UND <u>55</u> MIT WEITEREN CHINONDERIVATEN.....	86
4.1. Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon 80	86
4.2. Umsetzung mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 84	88
4.2.1. Darstellung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons 84	88
4.2.2. Umsetzung von 84 mit 4-Amino-1,3-dimethyluracil 18	89
4.2.2.1. Spektroskopische Untersuchung des Pyrimido[4,5-c] isochinolinderivates 87 ..	89
4.2.2.2. Diskussion des Entstehungsweges der Verbindung 87	90
4.2.2.3. Reduktive Acetylierung des Isochinolinderivates 87	91
4.2.3. Umsetzung von 84 mit 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil 55	91
4.2.4. Oxidation und Acetylierung des Hydrochinonderivates 89	92
4.3. Umsetzung mit 2-Acetyl-1,4-benzochinon 92	94
4.3.1. Reaktion des aktivierten Chinons 92 mit dem 6-Aminouracil 18	94
4.3.1.1. Spektroskopische Untersuchungen des 7,10-Dihydroxy-pyrimido[4,5]	

isochinolin-Derivates <u>96</u>	94
4.3.1.2. Diskussion der Entstehung des Reaktionsproduktes <u>96</u>	95
4.3.2. Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-benzochinon <u>92</u> mit dem Enaminon <u>55</u>	97
 5. UMSETZUNG WEITERER 2-KETO-ENDIAMINE MIT VERSCHIEDENEN CHINON-DERIVATEN	98
5.1. Synthese und Struktur der 2-Amino-4-pyridonen.....	98
5.1.1. Darstellung von 2-Amino-4-pyridonen.....	98
5.1.2. Struktur der 2-Amino-4-pyridonen.....	99
5.2. Umsetzung von 2-Amino-4-pyridonen mit verschiedenen Chinonderivaten.....	99
5.2.1. Umsetzungen von 6-Amino-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäure ethylester <u>99a</u>	100
5.2.1.1. Umsetzungen mit 2-Methoxy-1,4-benzochinon <u>84</u>	100
5.2.1.2. Diskussion des Entstehungsweges des Pyrido[2,3-b]indol-4-on-Derivates <u>102</u>	101
5.2.1.3. Umsetzungen mit 2-Acetyl-1,4-benzochinon <u>92</u>	102
5.2.1.4. Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen <u>107</u> – <u>109</u>	103
5.2.2. Umsetzungen von 6-Amino-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-1,4-dihydro-pyridin-3-Carbonsäure <u>100</u>	103
5.2.3. Umsetzungen des 2-Amino-6-methyl-1-p-tolyl-1H-pyridin-4-ons <u>101</u>	103
5.2.4. Umsetzungen von 6-Amino-2-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäure methylester <u>99b</u>	105
 6. PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	106
 7. ZUSAMMENFASSUNG	107
 8. EXPERIMENTELLER TEIL	119
8.1. Allgemeine Angaben.....	119
8.1.1. Geräte und Hilfsmittel.....	119
8.1.2. Verzeichnis der Abkürzungen.....	120
8.2. Versuchsvorschriften und Substanzcharakterisierungen.....	123
 9. LITERATURVERZEICHNIS	192

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Im Jahre 1929 setzte Nenitzescu¹ erstmals p-Benzochinon **1** mit β -Aminocrotonsäureethylester **2** zu einem 5-Hydroxyindolderivat **3** um.



Schema 1: 5-Hydroxyindol- und 5-Hydroxybenzofuran-Synthese nach Nenitzescu

Durch die Variation des eingesetzten Enaminons, insbesondere bei Disubstitution am Stickstoff, konnten unter geeigneten Reaktionsbedingungen 5-Hydroxybenzofuranderivate **4** als Hauptprodukte isoliert werden².

Reaktionen zwischen Chinonen und Enaminonen werden unter dem Begriff der Nenitzescu-Reaktion zusammengefaßt³. Durch weitere Variation der Reaktionspartner konnten verschiedene Modifikationen dieser Reaktion durchgeführt werden^{4,5,6}.

Als Chinonkomponenten wurden später auch substituierte 1,4-Benzochinone^{7,8} und 1,4-Naphthochinone⁹ eingesetzt.

¹ C.D. Nenitzescu, Bull. Soc. Chim. Romania **1929**, 11, 37
ref.: C. A. **1930**, 24, 110

² G. Domschke, J. Prakt. Chem. **1966**, 32, 140

³ T.I. Mukhanova et al., Pharm. Chem. J. **1993**, 27, 136

⁴ U. Kuckländer in "The chemistry of enamines" (S.Patai), Chapter 10, John Wiley&Sons, London **1994**

⁵ V.G. Granik, V.M. Lybchanskaya and T.I. Mukhanova, Khim.-Farm.Zh. **1993**, Vol. 27, 6, 35

⁶ G. R. Allen, Org. Reactions **1973**, 20, 337

⁷ G. R. Allen, M. J. Weiss, J. Org. Chem. **1968**, 33, 198

⁸ U. Kuckländer, K. Kuna, Arch. Pharm. (Weinheim) **1989**, 322, 183

Bei der Variation der Enamine stellte man fest, daß die Ausbeute an Indol- bzw. Benzofuranprodukten in direkter Abhängigkeit zur Basizität der zur Enamindarstellung verwendeten Amine steht¹⁰. Dabei lieferten die Amine mit einer höheren Basizität ($pK_B = 3 - 3,5$) fast ausschließlich Benzofurane **4**, Enamine von Aminen mit pK_B -Werten zwischen 4,5 und 5 Gemische von Benzofuranen und Indolen. Die Enamine, deren Aminkomponenten eine schwache Basizität ($pK_B = 8 - 10$) besitzen, reagierten mit 1,4-Benzochinon zu den substituierten Indolen.

Durch ihre Variationsbreite eröffnete die Nenitzescu-Reaktion eine interessante Möglichkeit, zahlreiche Verbindungen herzustellen, die als Partialstruktur entweder das Indolgerüst oder das Benzofurangerüst aufweisen. Viele dieser Produkte sind von pharmakologischer Bedeutung^{11,12,13}.

Aufgrund der biologischen Aktivität wurden verschiedene synthetische Darstellungsverfahren zur Isolierung dieser Substanzklassen entwickelt^{14,15,16,17,18}.

Die linear kondensierten Benzo[b]carbazolchinone sind besonders interessant, da sie strukturelle Ähnlichkeit mit zwei verschiedenen Klassen zytostatisch wirksamer Substanzen nämlich den Anthracyclinen (Daunorubicin **5** und Doxorubicin **6**) und Ellipticin-Derivaten (Ellipticin **7** und 9-Hydroxyellipticin **8**) besitzen^{19,20,21,22}.

In der Vergangenheit sind verschiedene Synthesewege zur Herstellung von Ellipticin **7** und 9-Hydroxyellipticin **8** beschritten worden allerdings nur unter sehr komplizierten Reaktionsbedingungen und mit einer sehr geringen Ausbeute^{23,24,25,26,27}.

⁹ U. Kuckländer, Justus Liebig's Ann. Chem. **1978**, 129

¹⁰ A. N. Grinev, V. I. Shvedov, I. P. Sugrobova, [J. allg. Chem.] **1961**, 31, 2298

¹¹ A. N. Grinev, T. Y. Il'yuchenok, K. S. Shadurski, Khim. Farm. Zh. **1967**, 60

¹² F. Eiden, U. Kuckländer, FRG Patent 2341365 (1975), C. A. **1975**, 156071 c

¹³ S. Amaise, H. Boeuf, J. P. Buisson, N. Cantat, P. Dermeseman et al., Mutagenesis **1986**, 1, 217

¹⁴ K. Matsuo, S. Ishida, Chem. Pharm. Bull. **1994**, 42, 1325

¹⁵ M. Yogo, C. Ito, H. Furukawa, Chem. Pharm. Bull. **1991**, 39, 328

¹⁶ T. Martin, C. J. Moody, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I **1988**, 235

¹⁷ U. Kuckländer, H. Pitzler, K. Kuna, Arch. Pharm. (Weinheim) **1993**, 326, 1

¹⁸ J.-D. Kreul, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1997**

¹⁹ H. Pitzler, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1991**

²⁰ S. Engel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**

²¹ J. B. Le Pecq, C. Gosse, N. Dat-xuong, C. Paoletti, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. **1973**, Ser. D, 227, 2289

²² J. B. Le Pecq, N. Dat-xuong, C. Paoletti, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **1974**, 71, 5078

²³ J. Bergman, R. Carlson, Tetrahedron Lett. **1977**, 4663

²⁴ D. Rousselle, J. Gilbert, C. Viel, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. **1977** Ser. C, 284, 377

²⁵ J. Gilbert, D. Rousselle, C. Gansser, C. Viel, J. Heterocycl. Chem., **1979**, 16, 7

²⁶ J. P. Henichart, J. L. Bernier, C. Vaccher, R. Houssin, V. Warin, F. Baert, Tetrahedron Lett., **1979**, 945

²⁷ J. Y. Lallemand, P. Lemaitre, L. Beeley, P. Lesca, D. Mansury, Tetrahedron. Lett., **1978**, 1261

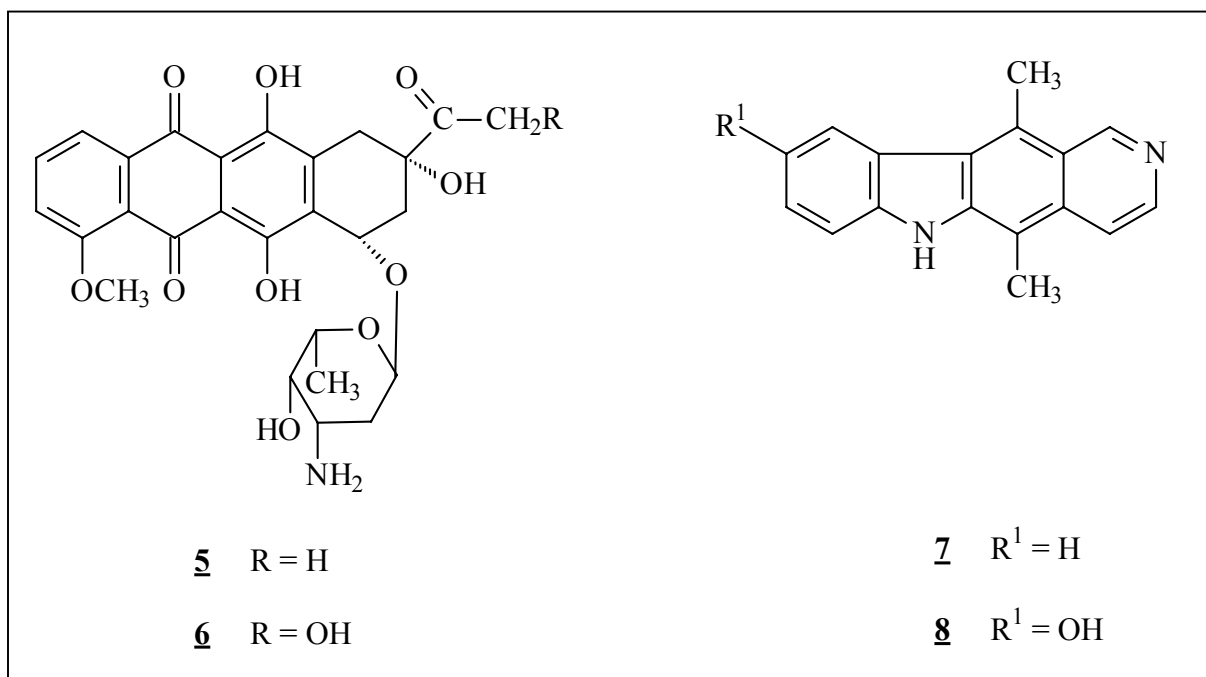


Abb. 1: Einige Anthracyclin- und Ellipticin-Derivate

Diese Schwierigkeiten bei der Synthese von Ellipticin-Derivaten veranlaßte J. L. Bernier und J. L. Henichart im Jahre 1979 zu der Überlegung über die leichter zugänglichen 6-Hydroxycarbazole eine neue und vor allem effektivere Methode zur Pyridocarbazolsynthese zu entwickeln²⁸.

Dies führte zu einer Erweiterung der Nenitzescu-Indolsynthese, in dem das p-Benzochinon zum ersten Mal mit verschiedenen aromatischen Aminen (**9a** – **9c**) umgesetzt wurde.

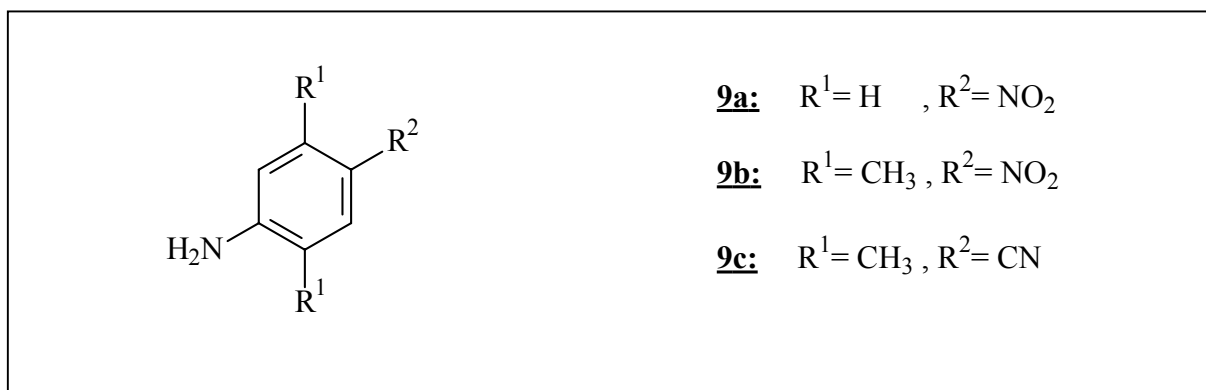


Abb. 2: Die nach Bernier eingesetzten substituierten aromatischen Amine

²⁸ J. L. Bernier, J. L. Henichart, Claude Vaccher, Raymond Houssin, J. Org. Chem. **1980**, 45, 1492

Diese aromatischen Amine, die in der p-Stellung relativ stark elektronenziehende Gruppen enthalten, können auch als vinyloge Enamine angesehen werden.

Durch das Einsetzen aromatischer Amine versuchte Bernier einerseits neuere Erkenntnisse über den Reaktionsmechanismus der Nenitzescu-Indolsynthese, den Einfluß der verschiedenen Substituenten auf den Reaktionsverlauf und die Ausbeute zu gewinnen, andererseits sollten die so erhaltenen 6-Hydroxycarbazole als mögliche Intermediärsubstanzen zur Herstellung von 9-Hydroxyellipticin-Derivaten eingesetzt werden.

Es wurden verschiedene polare, aprotische und protische Lösungsmittel eingesetzt, wobei sich Eisessig und Trifluoressigsäure als effektivere Lösungsmittel herausstellten.

Bernier und Henichart konnten bei der Umsetzung von p-Benzochinon mit den aromatischen Aminen **9a** – **9c** drei Substanzgruppen nämlich die 6-Hydroxycarbazole **11** (**11a**: 11%; **11b**: 7%; **11c**: 9%), die Bisprodukte **12** (**12a**: 31%, **12b**: 21%, **12c**: 29%) und die Diarylamine **13** (**13a**: 12%, **13b**: 17%, **13c**: 9%) isolieren.

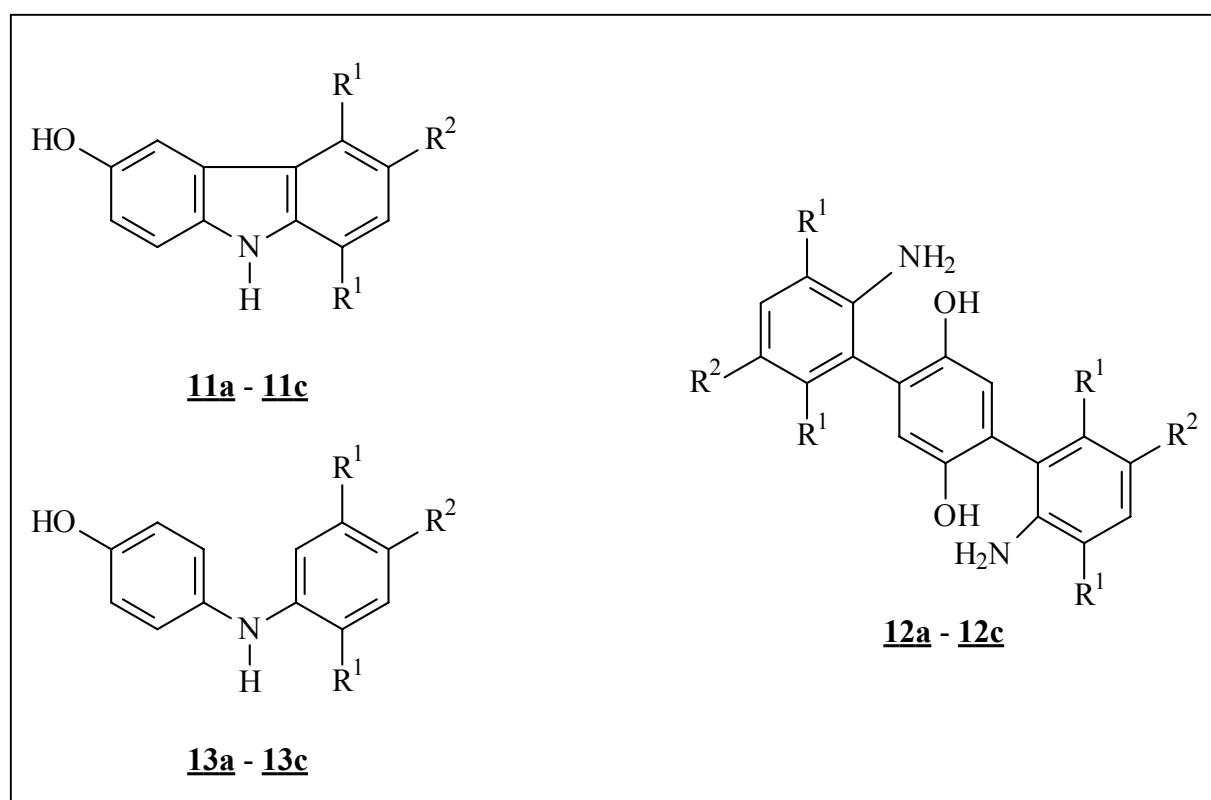
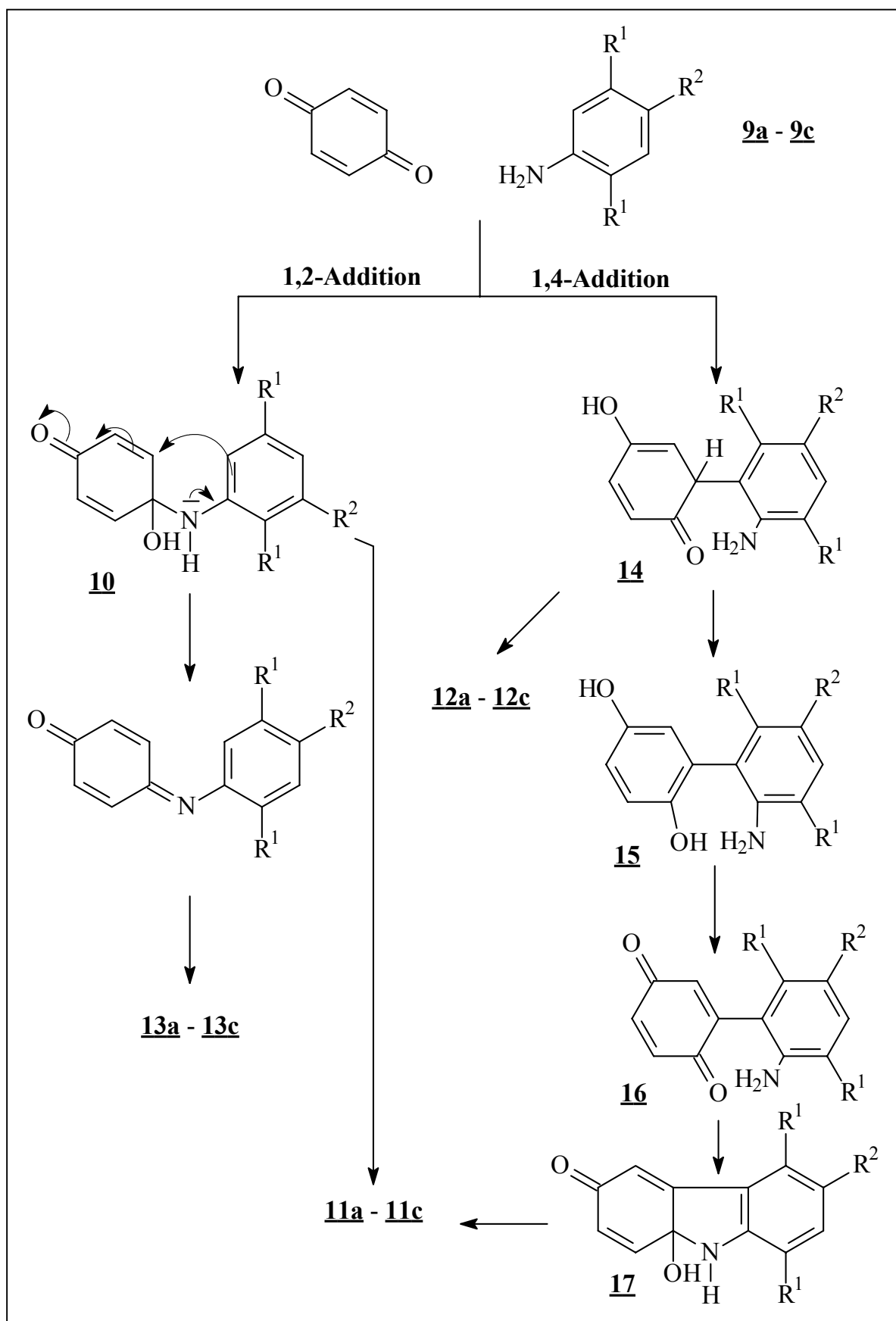


Abb. 3: Die isolierten Produkte von Bernier

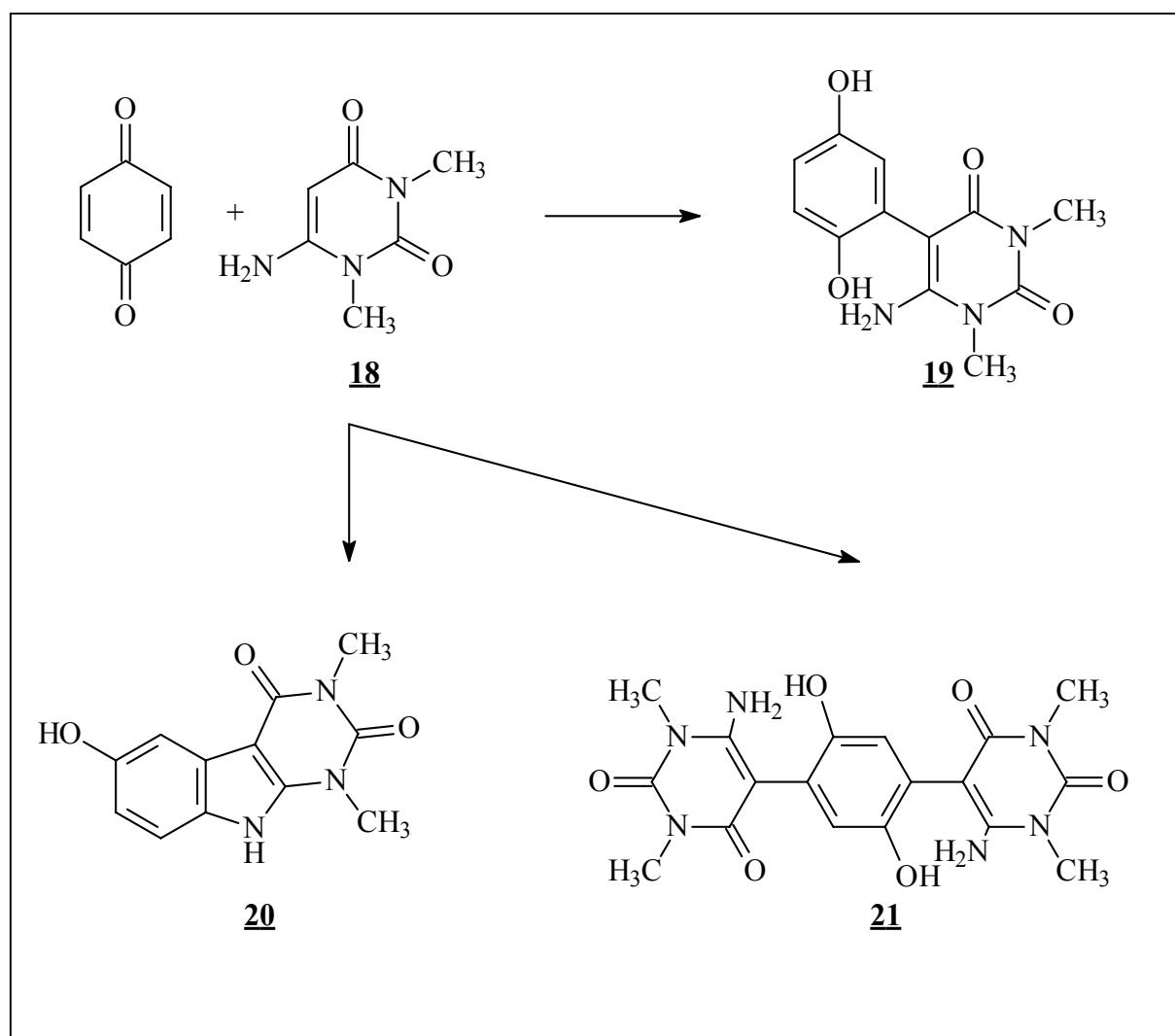
Als mögliche Reaktionswege schlugen sie einen elektrophilen Angriff des Chinons in o-Stellung des aromatischen Amins zu **14** oder alternativ eine 1,2-Addition des Aminstickstoffs an das Chinon zu **10** vor.



Schema 2: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus nach J. L. Bernier

Eine Isolierung der wichtigen Zwischenprodukte **15** – **17** war allerdings nicht möglich.

Zwei Jahre später setzten J. L. Bernier und J. L. Henichart das 1,3-Dimethyl-6-aminouracil **18** als eine neue Enaminon-Komponente mit 1,4-Benzochinon um²⁹. Diesmal gelang es ihnen das durch den Kohlenstoff-Kohlenstoff-Angriff entstandene stabile Zwischenprodukt **19** neben dem Pyrimido[4,5-b]indol-Derivat **20** und dem Bisaddukt **21** zu isolieren.



Schema 3: Die Eintrittsynthese von 6-Hydroxy-9H-pyrimido[4,5-b]indol-2,4-dion

²⁹J. L. Bernier, J. L. Henichart, J. Org. Chem. **1981**, 46, 4197-4198

Sehr interessant schien auch bei dieser Einschritt-Synthese die Abhängigkeit der Produktausbeute der Verbindungen **19** – **21** von dem eingesetzten Lösungsmittel.

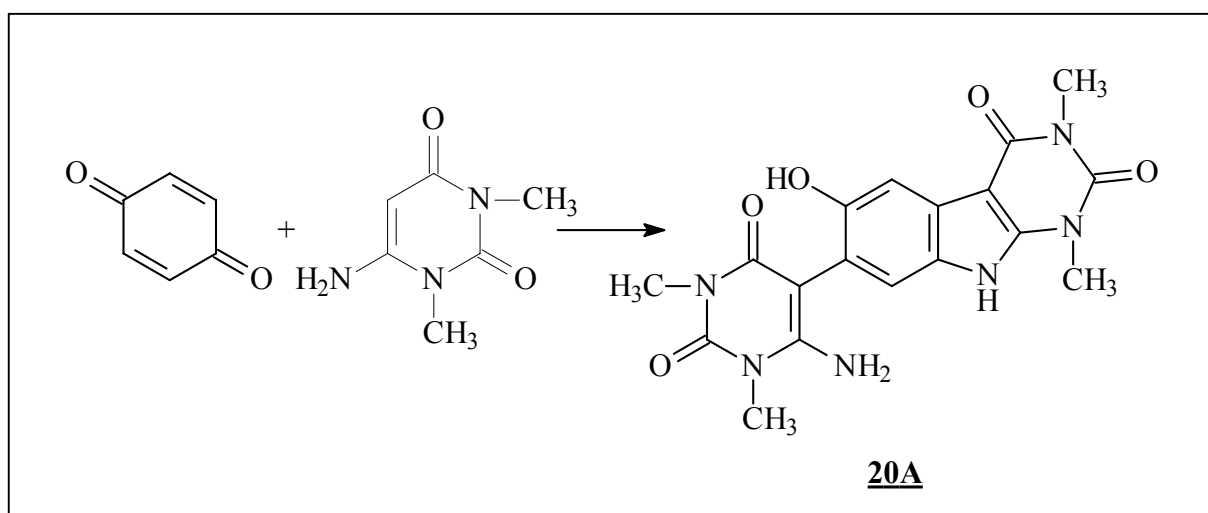
<u>Verbindungen:</u>	<u>Ausbeute in Nitromethan:</u>	<u>Ausbeute in Eisessig:</u>
19	Spuren	25%
20	41%	8%
21	17%	15%

Abb. 3: Ausbeute der Verbindungen **19** – **21** in Nitromethan und Eisessig

Dies bedeutet also einerseits eine höhere Stabilität der durch die Michael-Addition entstandenen Verbindung **19** in Eisessig, andererseits eine beschleunigte Oxidation des Hydrochinons zum Chinon und die anschließende Cyclisierung zum Indolderivat **20** in Nitromethan.

Es sollte noch erwähnt werden, daß schon im Jahre 1966 W. Pfeleiderer, L. Grözingen und F. Sagi³⁰ das Aminouracilderivat **18** mit p-Benzochinon umgesetzt hatten.

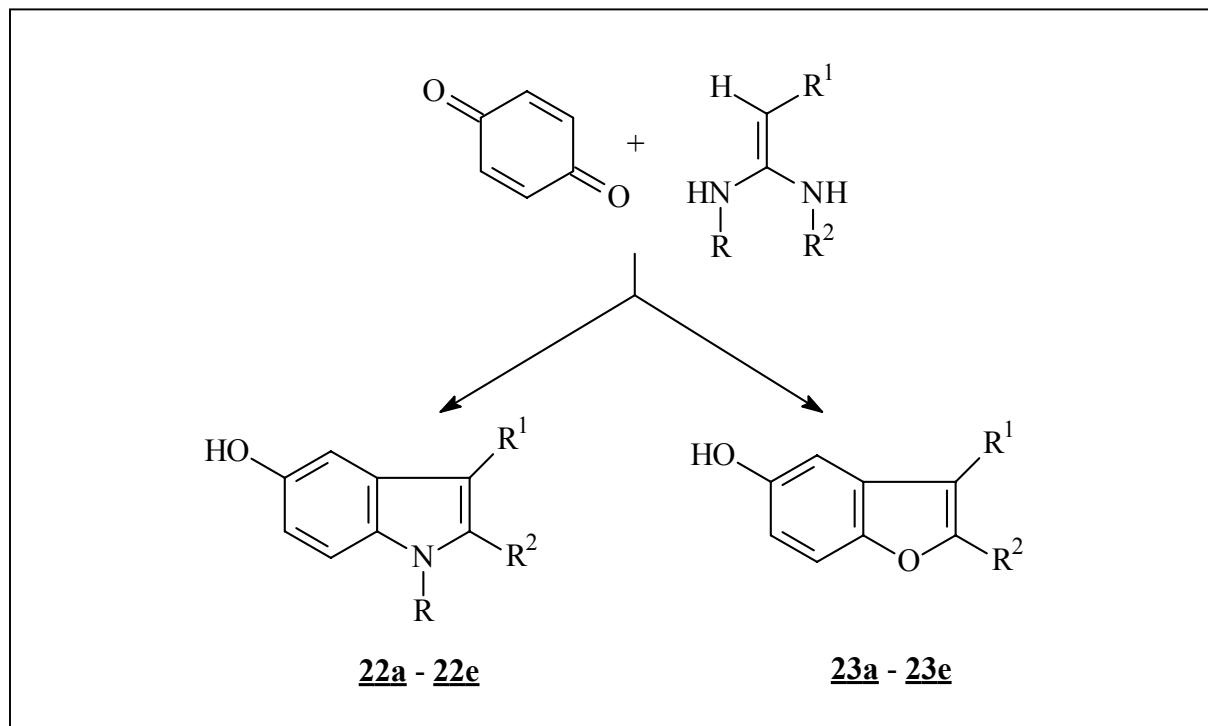
Im Gegensatz zu J. L. Bernier war bei dieser Umsetzung nur das Indol-Derivat **20A** isoliert worden.



Die milden Reaktionsbedingungen und die hohe Produktausbeute bei der Umsetzung des eingesetzten 1,3-Dimethyl-6-aminouracils **18** mit p-Benzochinon veranlaßte V. Aggarwal und

³⁰ W. Pfeleiderer, L. Grözingen und F. Sagi, Chem. Berichte, **1966**, 3524

seine Mitarbeiter die S,N- und N,N-Ketenacetale als neue Enaminon-Komponente bei der Nenitzescu-Reaktion einzusetzen^{31,32,33}.



Schema 4: Reaktion der N,N-Ketenacetale mit p-Benzochinon

Interessant war hier die Bildung von Benzofuran-Derivaten **23a – 23e**.

<u>Verbindung</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R</u>	<u>Ausbeute</u>
22a	NO ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	70%
23a	NO ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	6 %
22c	C ₆ H ₅ CO	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	21%
22d	C ₆ H ₅ CO	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	33%
22g	C ₆ H ₅ CO	-CH ₂ -CH ₂ -		9%
23i	4-Br-C ₆ H ₄ -CO	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	26-27%

Abb. 4: Einfluß der Enaminon-Substituenten auf die Reaktionsausbeute

Vor allem haben Aggarwal und Mitarbeiter durch diese Versuchsreihe die Abhängigkeit der Reaktionsausbeute von der Art der Enaminon-Substituenten gezeigt.

³¹ A. Kumar, V. Aggarwal, H. Junjappa, Synthesis **1980** , 748

³² S. Apparao, H. Junjappa, Synthesis **1981**, 65

³³ V. Aggarwal, A. Kumar, H. Junjappa, Synthesis **1981**, 157

Das Verhalten der Endiamine **B** bei der Nenitzescu-Reaktion wurde bislang im Vergleich zu den "normalen" Aminen **A** nur selten untersucht. So beschäftigten sich V. G. Granik und Mitarbeiter intensiver mit den primären und sekundären Endiaminen **B**, wie aus einer Veröffentlichung, die nach bzw. während der Durchführung der vorliegenden Arbeit erschien³⁴, hervorgeht.

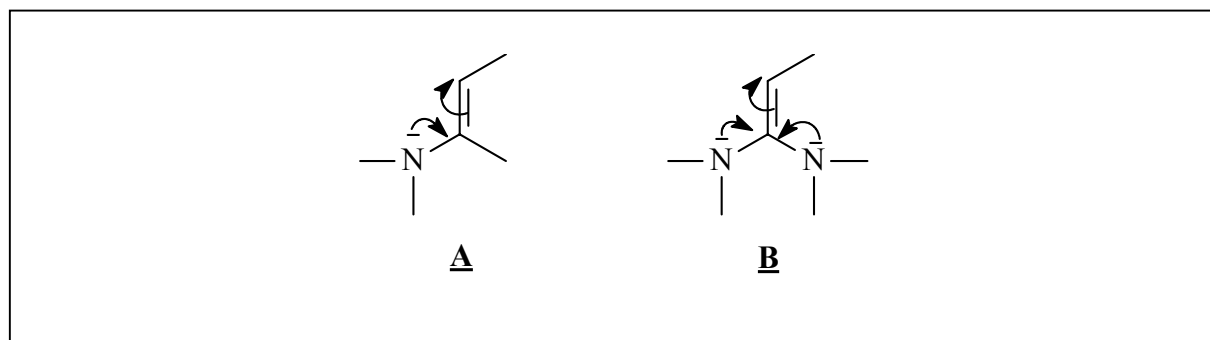


Abb. 5: Partialstrukturen von "normalen" Enaminen **A** und Endiaminen **B**

Der Grund für den Einsatz der Endiamine vom Typ B bei der Nenitzescu-Reaktion war sicherlich die hohe Elektronendichte am β -C-Atom des Endiamins durch die zweite elektronschiebende Aminogruppe. Diese sollte sich also nach Meinung der Autoren positiv auf den elektrophilen Angriff des Chinons am β -C-Atom des Enaminons auswirken. Ferner hat die Arbeitsgruppe das 4-Amino-4-phenylamino-but-3-en-2-on **24** und 2-Acetyl-1-amino-1-benzylaminoethen **25** mit verringerter Elektronendichte am β -C-Atom bei der Umsetzung mit p-Benzochinon eingesetzt.

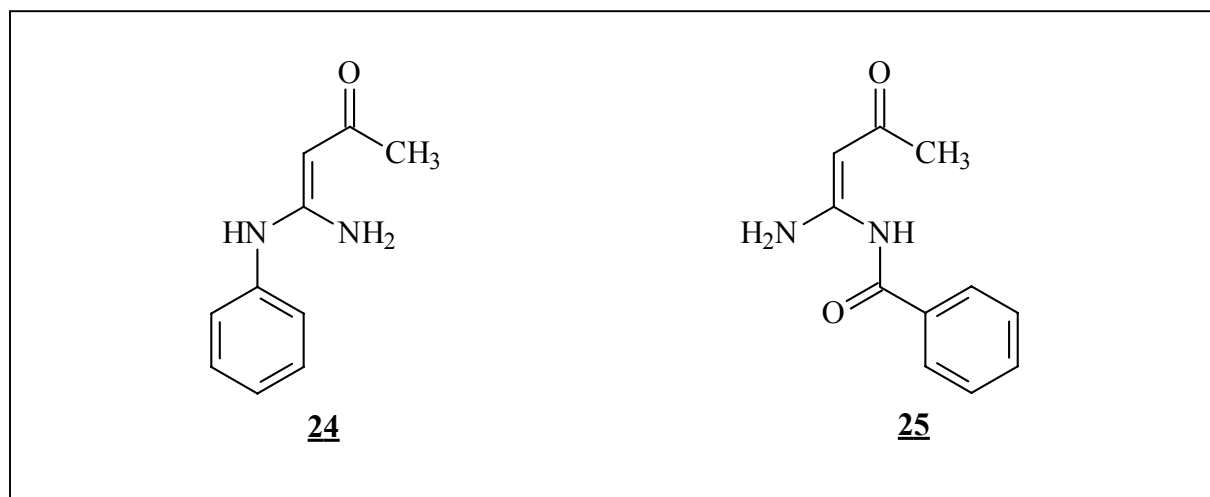


Abb. 6: Vertreter der 2-Keto-endiamine

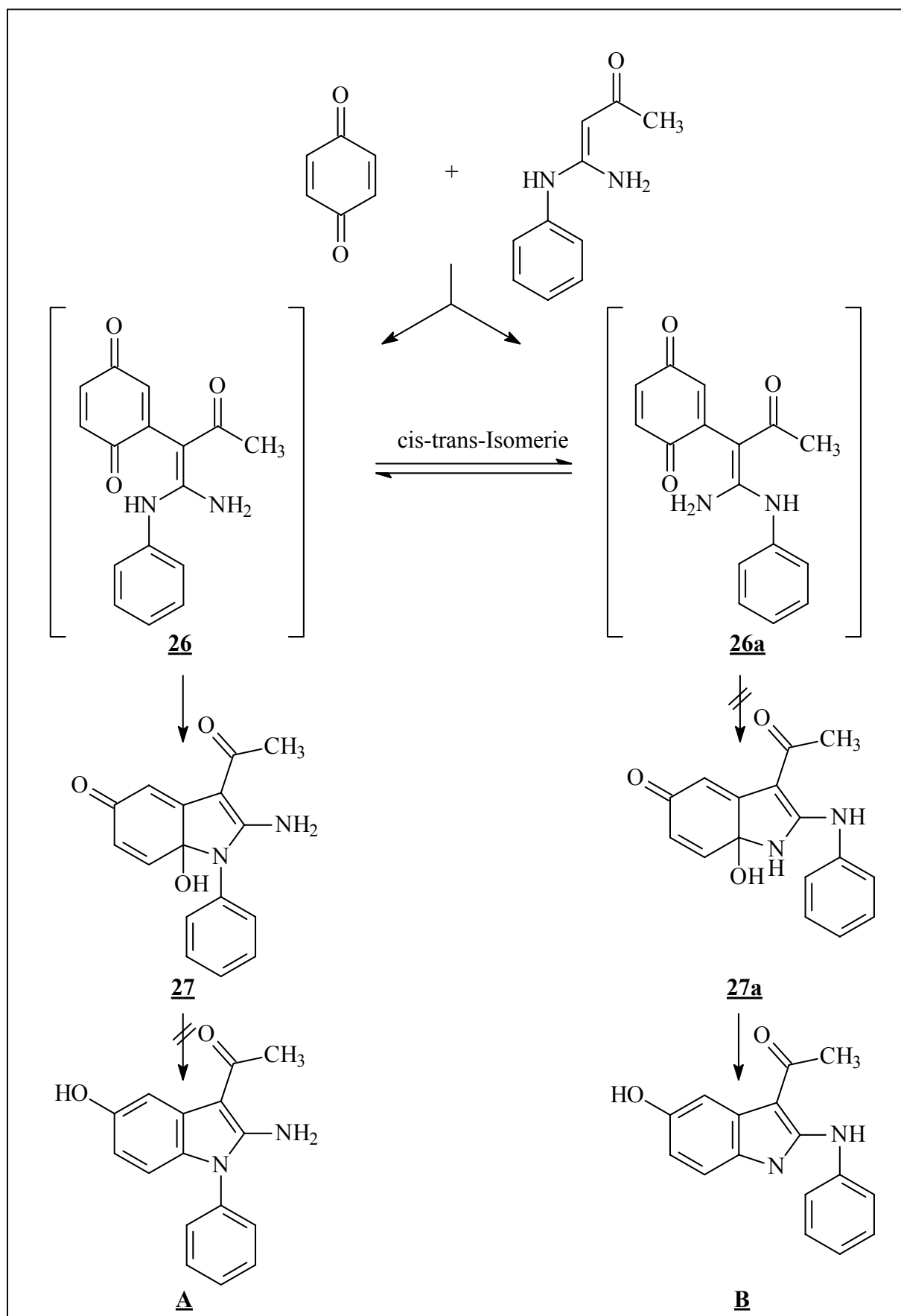
Die Umsetzung von 4-Amino-4-phenylamino-but-3-en-2-on **24** mit p-Benzochinon in siedendem Aceton führte zur Isolierung des Carbinolamins **27** mit einer Ausbeute von 37,5%.

³⁴ L. M. Alekseeva, T. I. Mukhanova, V. A. Dorokhov, V. G. Granik, Russ. Chem. Bull. **1999**, 48, 160

Die Bildung und die Stabilität des entstandenen Carbinolamins wurden laut Granik³³ durch die zusätzlich vorhandene Aminogruppe im Molekül verursacht.

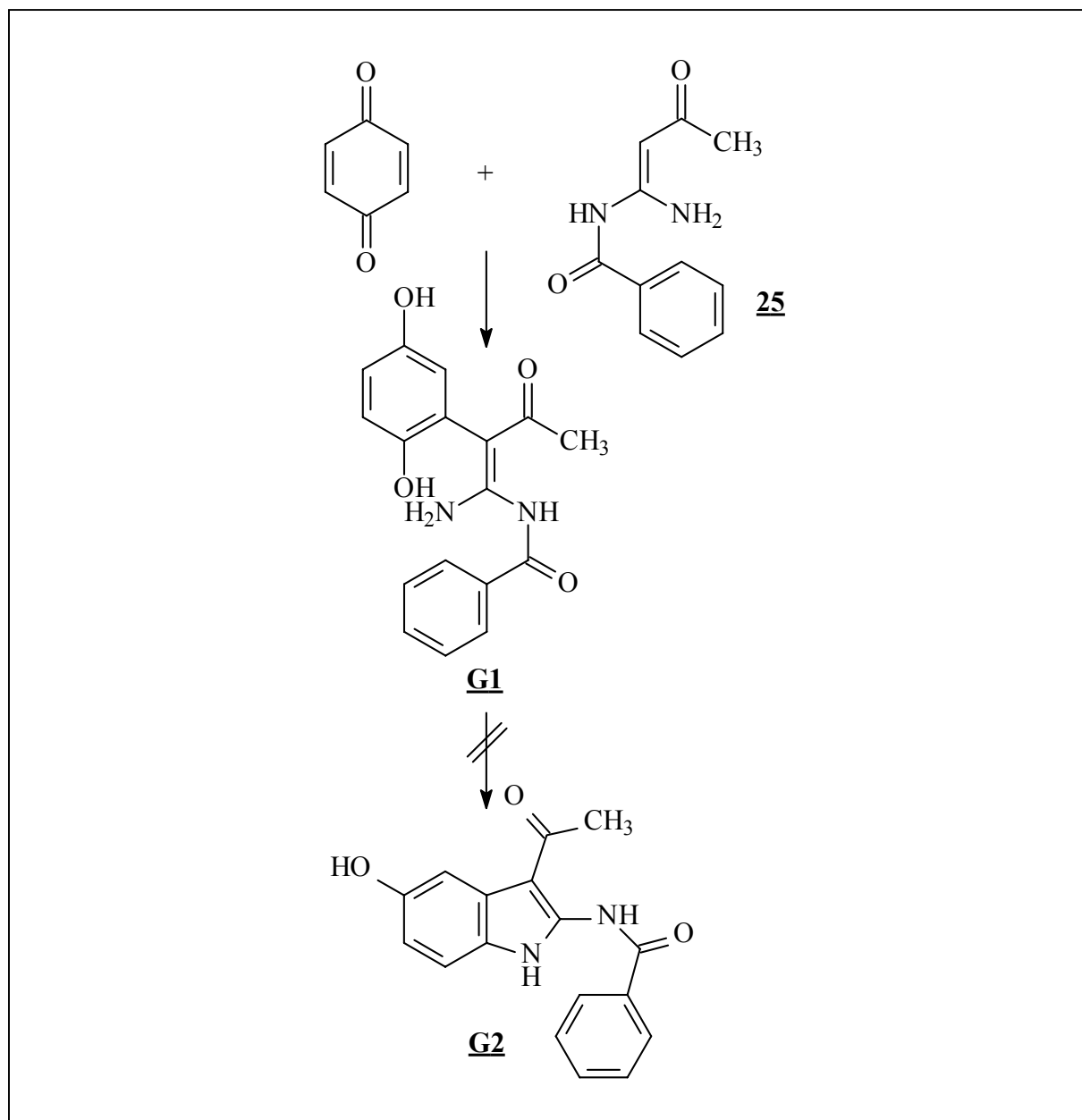
Diese würde nach Meinung der Arbeitsgruppe einerseits die Cyclisierung des intermediär entstandenen Chinonadduktes 26 beschleunigen und andererseits die Reduktion des entstandenen Carbinolamins 27 zum Indol verhindern.

Alle anschließenden Versuche zur Reduktion des Carbinolamins 27 zu dem entsprechenden 2-Amino-Indolderivat blieben ohne Erfolg.



Schema 5: Die Reaktion von 2-Acetyl-1-amino-1-anilinoethen **24** mit p-Benzochinon

Bei der Umsetzung von 2-Acetyl-1-amino-1-benzylaminoethen **25** mit p-Benzochinon konnte Granik³³ hingegen das intermediär gebildete Z-konfigurierte Hydrochinon-Derivat **G1** isolieren.



Schema 6: Die Umsetzung von 2-Acetyl-1-amino-1-benzylaminoethen mit p-Benzochinon

Trotz der Abnahme des elektronenschiebenden Effektes der zweiten Aminogruppe erfolgt die Addition zum Hydrochinon-Addukt **G1**.

Die Versuche zur Oxidation und anschließenden Cyclisierung des isolierten Hydrochinons **G1** zum Indol **G2** haben nicht zum Erfolg geführt.

Offensichtlich wurde die Weiterreaktion zum Chinon- bzw. Indolderivat durch die vorhandene Benzoylgruppe verhindert.

Wie die von Granik und Mitarbeitern veröffentlichten Ergebnisse zeigen, sind die beiden offenkettigen 2-Keto-endiamine **24** und **25** bei der Umsetzung mit dem Benzochinon nicht als Substituenten für die Nenitzescu-Indolsynthese geeignet.

1.2 Problemstellung

Im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion sollten nun die Einsatzmöglichkeit und das Verhalten der cyclischen En-1,1-diamin-2-on-Derivate genauer untersucht werden.

Die höhere Reaktivität der 2-Keto-endiaminen^{35,36,37,38} im Vergleich zu den einfachen Enaminonen veranlaßte uns, diese mit verschiedenen Chinonkomponenten umzusetzen, um weitere Informationen über den Reaktionsmechanismus zu erhalten. Auffallend bei den bisher wenigen Untersuchungen über 2-Keto-endiamine als mögliche Synthone in der Nenitzescu-Reaktion war das Fehlen einer gezielten Cyclisierung der Intermediate vom Typ **D** zu den möglichen Indolverbindungen **E** oder **F**, um den postulierten Reaktionsmechanismus anhand der experimentellen Daten zu belegen.

Die bereits veröffentlichten Arbeiten veranlaßten uns zu einer intensiveren Untersuchung der verschiedenen Einflußfaktoren (Enaminon- und Chinonsubstituenten) und Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Konzentration und Temperatur).

Damit ergab sich als Ziel der vorliegenden Arbeit:

1. Untersuchung, inwieweit die cyclischen 2-Keto-endiamine vom Typ **C** im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion als Enaminonkomponente eingesetzt werden können.
Dazu sollten diese Enaminone mit verschiedenen Chinonderivaten umgesetzt und deren Reaktionsverhalten untersucht werden.
Die Reaktionsprodukte sollten auch auf ihre zytotoxische Wirksamkeit untersucht werden.
2. Durch die Variation der eingesetzten Enaminonkomponente **C** sollten die Intermediate **D** stabilisiert und so Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus gezogen werden.

³⁵ X. J. Wang, N. J. ZhuF. Guo, Z. R. Liu and Z. T. Huang, J. Struct. Chem., **1987**, 6, 62

³⁶ X. J. Wang, N. J. ZhuF. Guo, Z. R. Liu and Z. T. Huang, J. Struct. Chem., **1991**, 10, 103

³⁷ R. Destro, U. Cosentino, G. moro, E. Ortoleva and T. Pilati, J. Mol Struct., **1989**, 212, 97

³⁸ K. Baum, S. S. Bigelow, N. V. Nauyen, T. G. Archibald, R. Gilardi, J. L. Flippen-Anderson and C. George, J. Org. Chem., **1992**, 57, 235

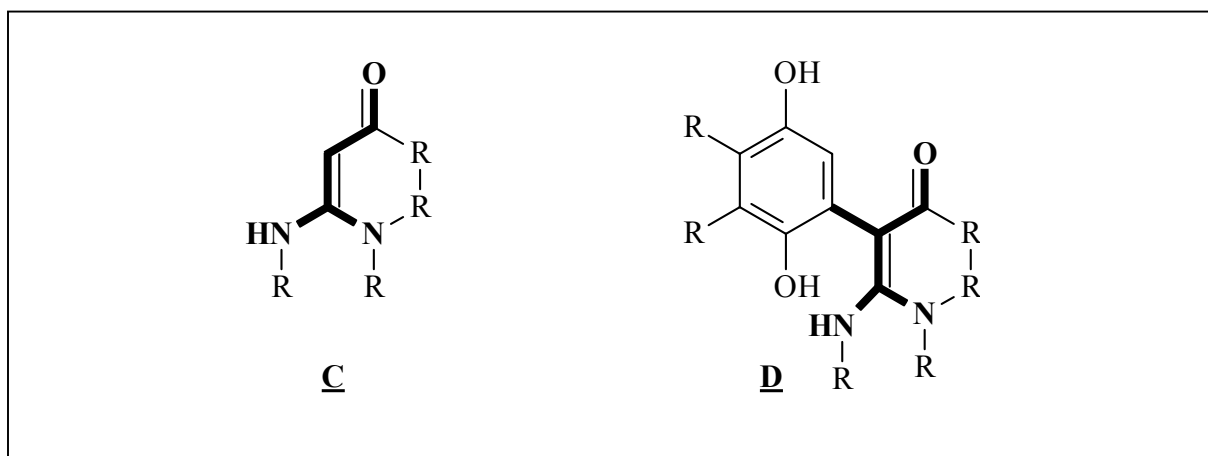
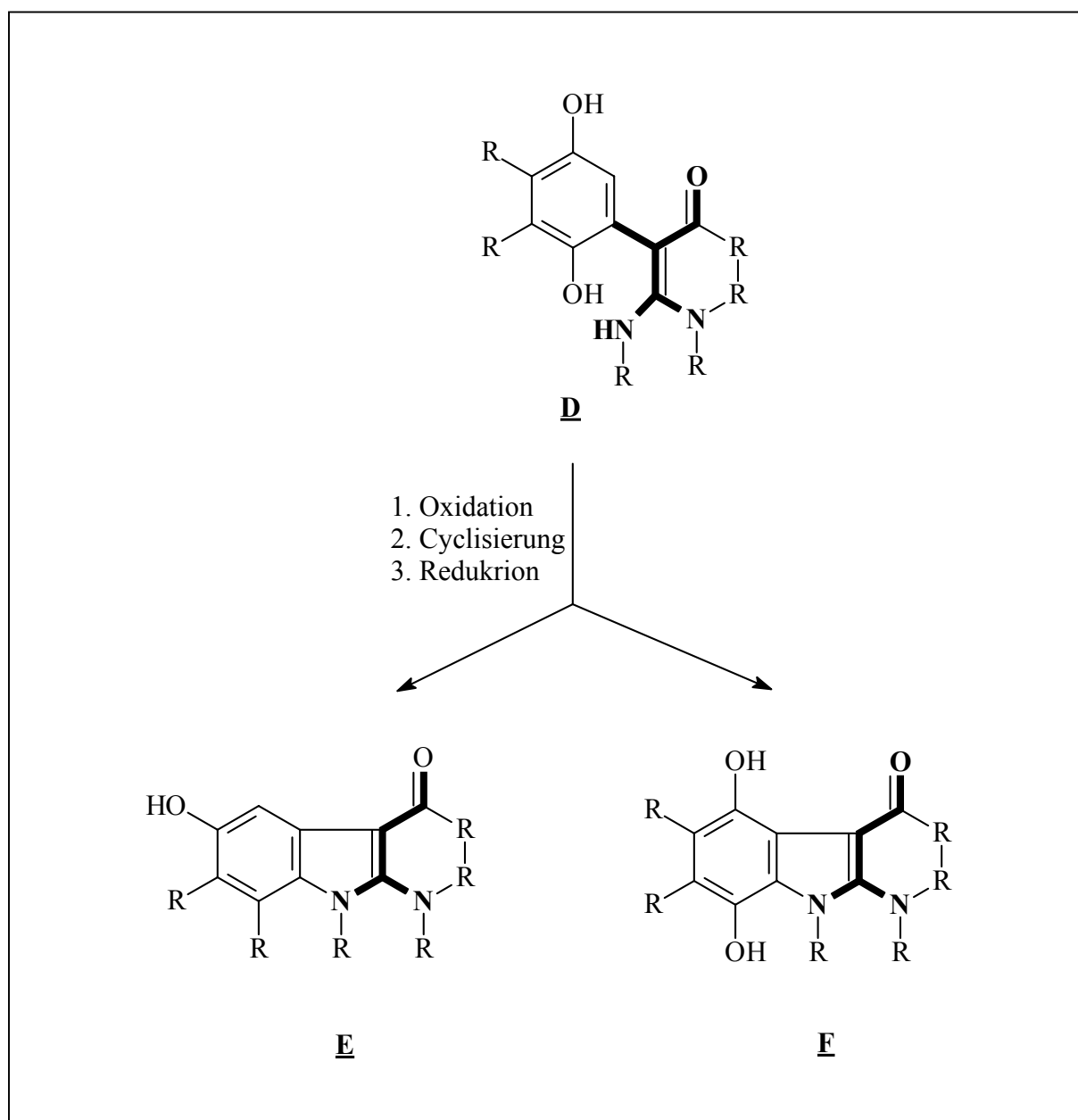


Abb. 7: Die allgemeine Formel der eingesetzten Enaminonkomponenten **C** und der möglichen Intermediate **D**

3. Untersuchung des Cyclisierungsverhaltens der dargestellten Verbindungen **D** in Abhängigkeit von Enaminon- und Chinonstruktur, Lösungsmittel und Reaktionsbedingungen.
4. Charakterisierung der möglichen Cyclisierungsprodukte **E** und **F**.



Schema 7: Mögliche Cyclisierungsprodukte **E** und **F** der Intermediate **D**

2. Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion 18 mit den Chinonderivaten

Durch den Einsatz verschieden substituierter 1,4-Benzochinone und 1,4-Naphthochinone mit 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion 18 sollte die Synthese von Pyrimido[4,5-b]indolen durch die Nenitzescu-Reaktion unter verschiedenen Bedingungen untersucht werden.

2.1. Eigenschaften und Reaktivität von 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion 18

Die geringe Basizität des 6-Amino-1,3-dimethyluracils 18³⁹ läßt erkennen, daß die 6-Aminogruppe mit dem Uracil-Chromophor⁴⁰ durch Mesomerie verknüpft ist⁴¹. Die Wechselwirkung mit der Carbonylgruppe in 4-Stellung ist dabei so groß, daß dieser Verbindung der Charakter eines vinylogen⁴² Säureamids zugesprochen werden muß.

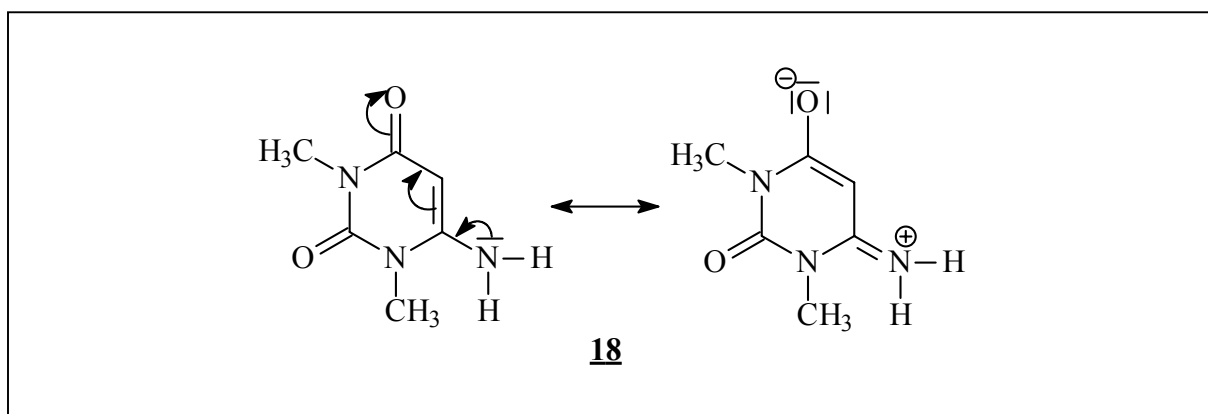


Abb. 8: Die mesomeren Formen des 6-Amino-1,3-dimethyluracils 18

³⁹ W. Pfeleiderer und K. H. Schündehütte, Liebigs Ann. Chem., **1958**, 612, 158

⁴⁰ F. Bergmann und S. Dikstein, J. Amer. Chem. Soc., **1955**, 77, 1955

⁴¹ W. Pfeleiderer, Chem. Ber., **1955**, 88, 1625

Als Vertreter der cyclischen 2-Keto-endiamine weist die Verbindung **18** zusätzlich eine erhöhte Elektronendichte am β -C-Atom auf, was auf die Delokalisation der freien Elektronenpaare der beiden Stickstoffatome mit dem π -Elektronensystem der olefinischen Doppelbindung zurückzuführen ist. Außerdem sorgt die planare Struktur bei den cyclischen 2-Keto-endiaminen für eine bessere Konjugation der freien Elektronenpaaren beider Stickstoffatome mit der Carbonylgruppe und dadurch zu einer im Vergleich mit den acyclischen 2-Ketoendiaminen höheren Nucleophilie am β -C-Atom. Das 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** sollte demnach als eine geeignete und reaktive Enaminonkomponente bei der Nenitzescu-Reaktion universell einsetzbar sein.

2.2. Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion mit 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** und 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon in Eisessig bei Raumtemperatur kam es zu einer schwachen exothermen Reaktion. Bereits nach einigen Minuten verfärbte sich die Lösung rot und nach etwa 6 Stunden fiel aus dem Reaktionsansatz ein weißer Niederschlag aus. Dieser wurde vom Lösungsmittel abgetrennt und aus wenig Aceton umkristallisiert.

Im Massenspektrum des Produktes zeigt der Molpeak bei $m/z = 371$ die Bildung eines Additionsproduktes an, woraus man auf das normale Michael-Produkt **28** schließen könnte.

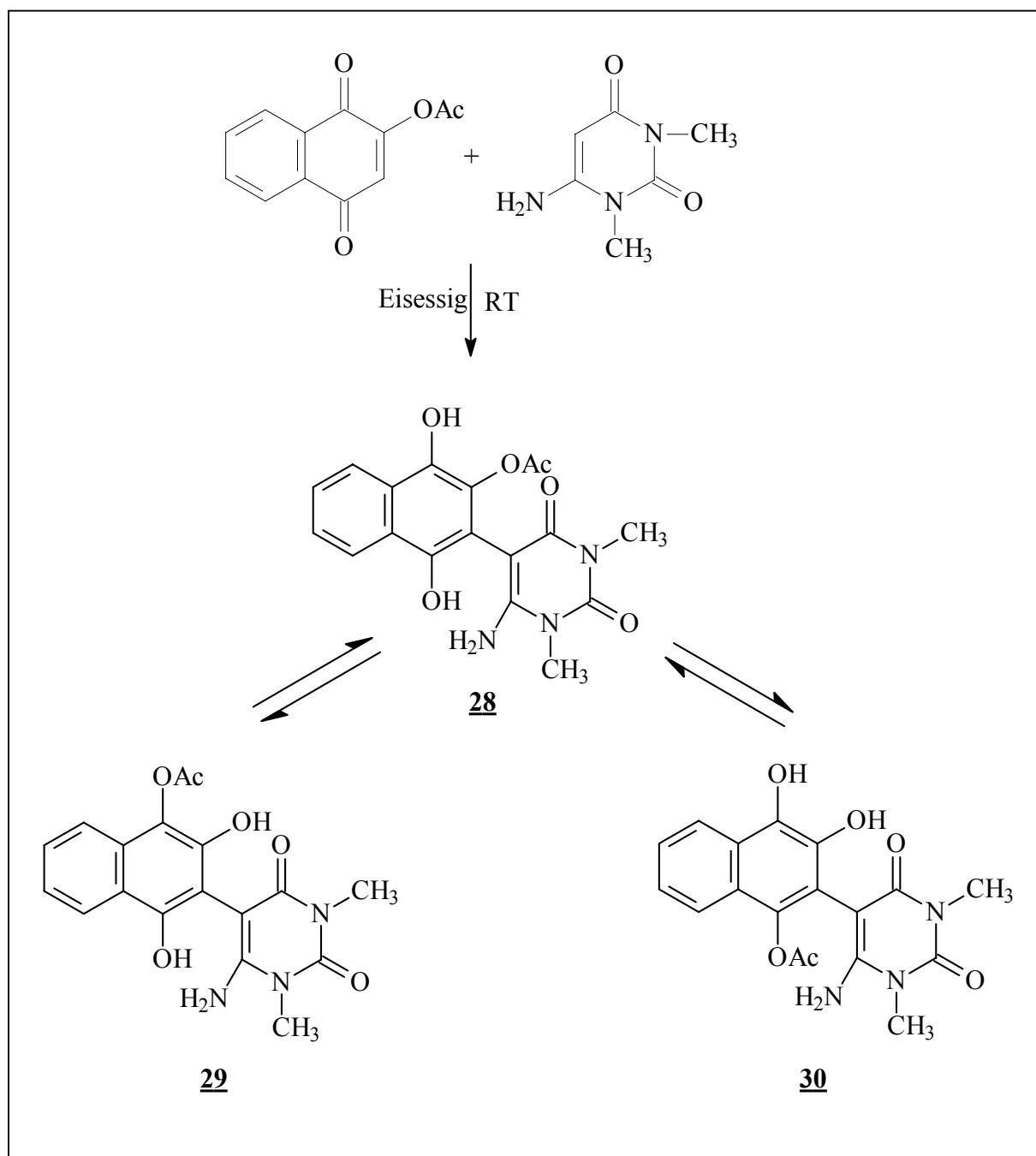
Das Infrarot-Spektrum weist im Bereich der OH- und NH-Valenzschwingungen eine breite Bande bei 3392 cm^{-1} auf, die den Hydroxylgruppen des Hydrochinons sowie der primären Aminogruppe zugeordnet werden kann. Die intensive Carbonylbande des Esters bei 1750 cm^{-1} tritt neben zwei weiteren intensitätsstarken Carbonylvalenzschwingungen bei Wellenzahlen um 1694 cm^{-1} und 1632 cm^{-1} , die typisch für die Uracil-Carbonylgruppen sind, auf.

Einige der im ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6) aufgetretenen Signale konnten wir jedoch nicht mit der angenommenen Molekülstruktur der Verbindung **28** in Einklang bringen.

Es treten die vier aromatischen Protonenresonanzen nicht als zwei Multipletts für jeweils zwei Protonen auf (siehe Abb. 10; S. 24). Das Signal eines aromatischen Protons (H-5 oder H-8) bei 8.06 ppm als Pseudo-Dublett zeigt eine starke Tieffeldverschiebung, die auf eine unterschiedliche Substitution des Hydrochinons an den Positionen C1 und C4 hindeutet. Somit konnte man die Verbindung **28** als mögliches Additionsprodukt ausschließen, da offenbar eine Acetylwanderung stattgefunden hat.

⁴² R. C. Fuson, Chem. Reviews, **1935**, 16, 1

Nun sollte durch weitere chemische Verfahren untersucht werden, wohin die Acetylgruppe des 2-Acetoxy-1,4-naphthochinons bei der 1,4-Addition mit dem Enaminon gewandert ist. Bei den in Frage kommenden Positionen kann es sich hier nur um die Sauerstoffatome an C₁ und C₄ handeln, woraus sich die möglichen Verbindungen **29** und **30** ergeben.



Schema 8: Die möglichen Michael-Produkte der Umsetzung von 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon mit dem 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18**

2.2.1. Versuche zur Oxidation des Michael-Produktes

Zuerst führten wir eine Oxidation des isolierten Hydrochinons durch. Dabei wurde das weiße Hydrochinon bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an Silber(I)-oxid in Dichlormethan (p.a.) versetzt. Die so erhaltenen roten Kristalle **31** wurden dann spektroskopisch untersucht.

Andere gängige Oxidationsmittel wie Chromsäure⁴³ und Bleitetraacetat⁴⁴ führten zu einer Vielzahl an Oxidations- und Zersetzungsprodukten.

2.2.2. Chemische und spektroskopische Untersuchungen des Oxidationsproduktes **31**

Die Elementaranalyse und das Massenspektrum bestätigen die Bildung eines Chinon-Derivates. Der Molpeak liegt mit geringer Intensität bei $m/z = 369$. Das Infrarot-Spektrum deutet ebenfalls auf die Oxidation des eingesetzten Hydrochinons zum Chinon und zwar durch das Fehlen der breiten OH-Valenzschwingungen des eingesetzten Hydrochinons im Bereich von $3350\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$. Dieses führt zum Auftreten der intensiven NH-Valenzschwingungen bei 3453 und 3371 cm^{-1} .

Das Fehlen der zwei austauschbaren OH-Signale im tiefen Feld des ^1H -NMR-Spektrums deutet zusätzlich auf eine vollständige Oxidation hin. Interessant zu beobachten ist auch die Tieffeldverschiebung des für die beiden austauschbaren Aminprotonen aufgetretenen Singulets des Chinons bei 6.85 ppm gegenüber dem vom Hydrochinon bei 6.09 ppm , die durch die Wechselwirkung mit den entstandenen Carbonylgruppen zustande gekommen ist (Abb. 11; S. 24). Den wichtigsten Hinweis zur Strukturaufklärung des Oxidationsproduktes geben die Signale der aromatischen Protonen als Multipletts, was auf das Vorliegen gleicher Substituenten an den Kohlenstoffatomen C-1 und C-4 des Chinongrundgerüsts deutet.

Die spektroskopischen Daten belegen das Vorliegen der Verbindung **31** mit einer para-Naphthochinonpartialstruktur.

Um eine o-Chinonpartialstruktur auszuschließen, wurde versucht, das Chinon mit o-Phenylendiamin umzusetzen, wobei eine Reaktion zum entsprechenden Phenazin-Derivat wie erwartet ausblieb.

⁴³ A. N. Grinev, V. I. Shedov, G. N. Kurilo, Chem. Heterocycl. Comp. **1972**, 8, 974

⁴⁴ F. Wessely, J. Kotlan, W. Metlesics, Monatshefte Chem., **1954**, 85, 69

Die UV-Messung des Oxidationsproduktes zeigt in DMSO die Absorptionsmaxima bei 271, 317 und 424 nm, die auf das Vorliegen eines push-pull-Chromophors hindeuten (Abb. 12; S. 25).

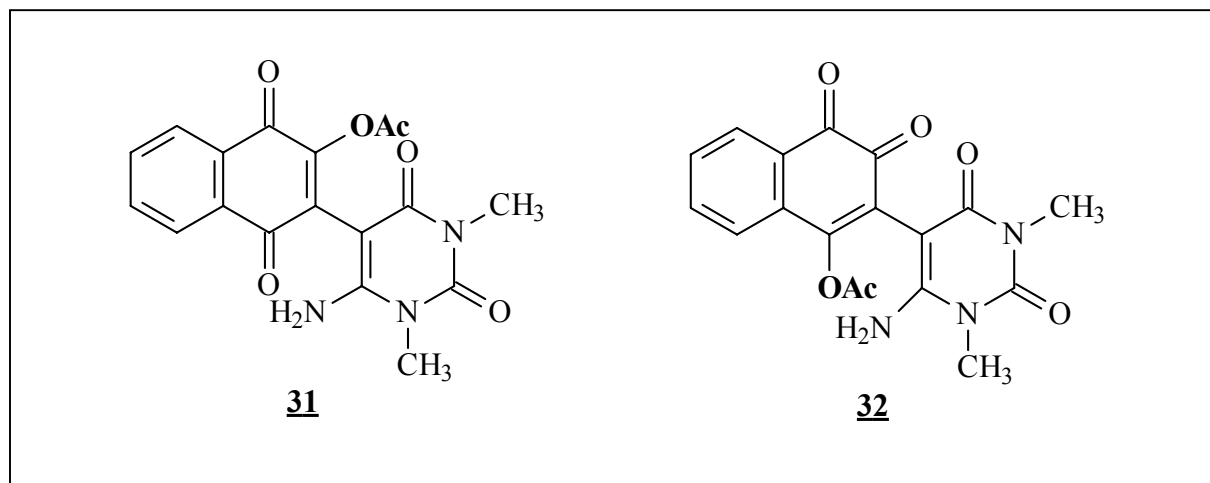


Abb. 9: Die möglichen Oxidationsprodukte des Michael-Produktes

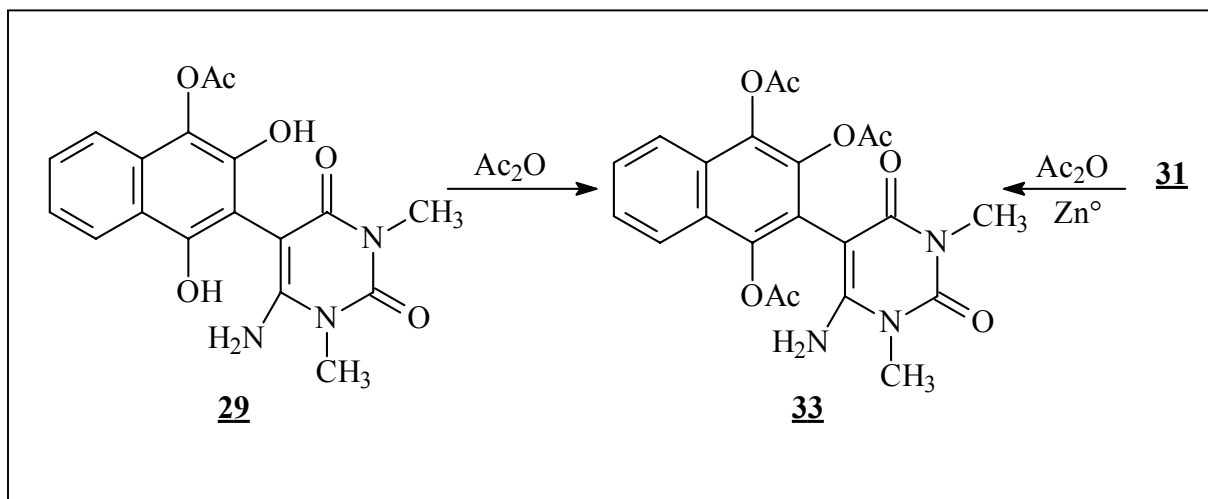
Aufgrund der Isolierung des Oxidationsproduktes **31** erschien uns die Entstehung von **30** bei der Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** mit 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon unwahrscheinlich. Weiterhin kann man davon ausgehen, daß das entstandene Michael-Produkt **29** mit dem Hydrochinon **28** durch eine intramolekulare Acetylwanderung im Gleichgewicht steht (s. Schema 8; S. 18) und zu **31** oxidiert werden kann.

Eine Acetylwanderung der Verbindung **28** zu **30** wäre nur intermolekular denkbar. Beim Vorliegen der Struktur **30** wäre jedoch das o-Chinon-Derivat **32** als Oxidationsprodukt zu erwarten. Das UV-Spektrum spricht aber für ein p-Chinon-Derivat, da entsprechende o-Chinon-Derivate⁴⁵ eine längerwellige UV-Absorption [$\lambda_{\text{max}} = 410 - 550$] aufweisen. Auch das Ausbleiben der Phenazinbildung spricht für diese Struktur.

⁴⁵ W. Diepenbrock, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2000**

2.2.3. Umsetzung des Michael-Produktes 29 mit Acetanhydrid

Die Behandlung des Additionsproduktes 29 mit Acetanhydrid führt zur Bildung des Triacetyl-derivates 33. Bestätigt wird die Summenformel der Verbindung 33 durch die Elementaranalyse und durch den Molpeak im Massenspektrum. Im Infrarot-Spektrum erkennt man die NH-Valenzschwingungsbanden ebenso wie bei dem Oxidationsprodukt 31, die etwas weniger intensiv bei 3458 und 3374 cm^{-1} auftreten. Die intensiven Carbonylschwingungsbanden der Acetylgruppen sind bei 1734 und 1774 cm^{-1} registriert. Im ^1H -NMR-Spektrum (DMSO) beobachtet man drei Singulets bei 2.15, 2.29 und 2.45 ppm, die den drei Estergruppen zuzuordnen sind. Weiterhin deuten die Multipletts der aromatischen Protonen auf das Vorkommen gleicher Substituenten, in diesem Falle handelt es sich um Acetoxygruppen, an den Kohlenstoffatomen C-1 und C-4 hin.

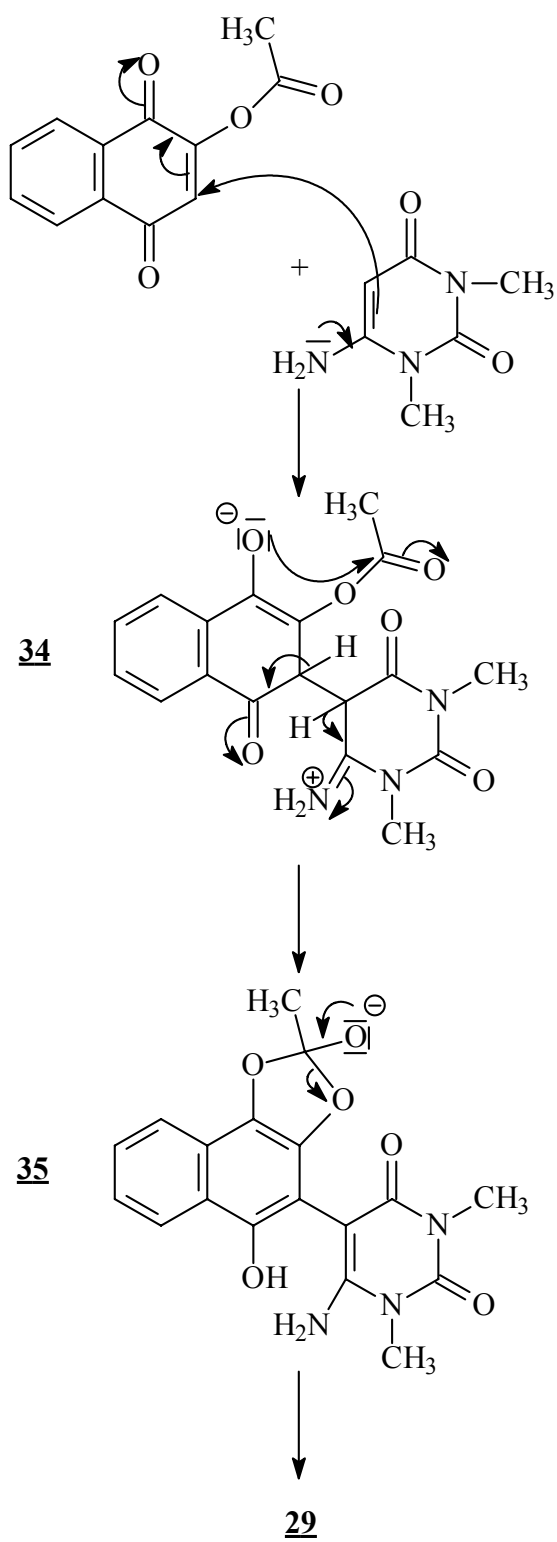


Schema 9: Acetylierung des Michael-Additionsproduktes 29

Die Verbindung 33 konnte auch durch die reduktive Acetylierung des Chinonproduktes 31 mittels Acetanhydrid und Zinkpulver synthetisiert werden.

2.2.4. Diskussion des Reaktionsverlaufes

Bei der Reaktion zwischen 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion **18** und 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon erfolgt ein nucleophiler Angriff des β -C-Atoms des 2-Ketoendiamins an das C-4 des 1,4-Naphthochinonderivates im Sinne einer Michael-Addition zu einem Hydrochinon-Intermediärprodukt. Durch die spektroskopischen Untersuchungen, Oxidation und Derivatisierung konnte die Substanz als das Michael-Produkt **29** identifiziert werden. Diese Tatsache deutet daraufhin, daß bei der 1,4-Addition eine wahrscheinlich intramolekulare Acetylwanderung über **34** und **35** erfolgt, wie im folgenden Schema dargestellt.



Schema 10: Die Entstehung des Michael-Produktes **29**

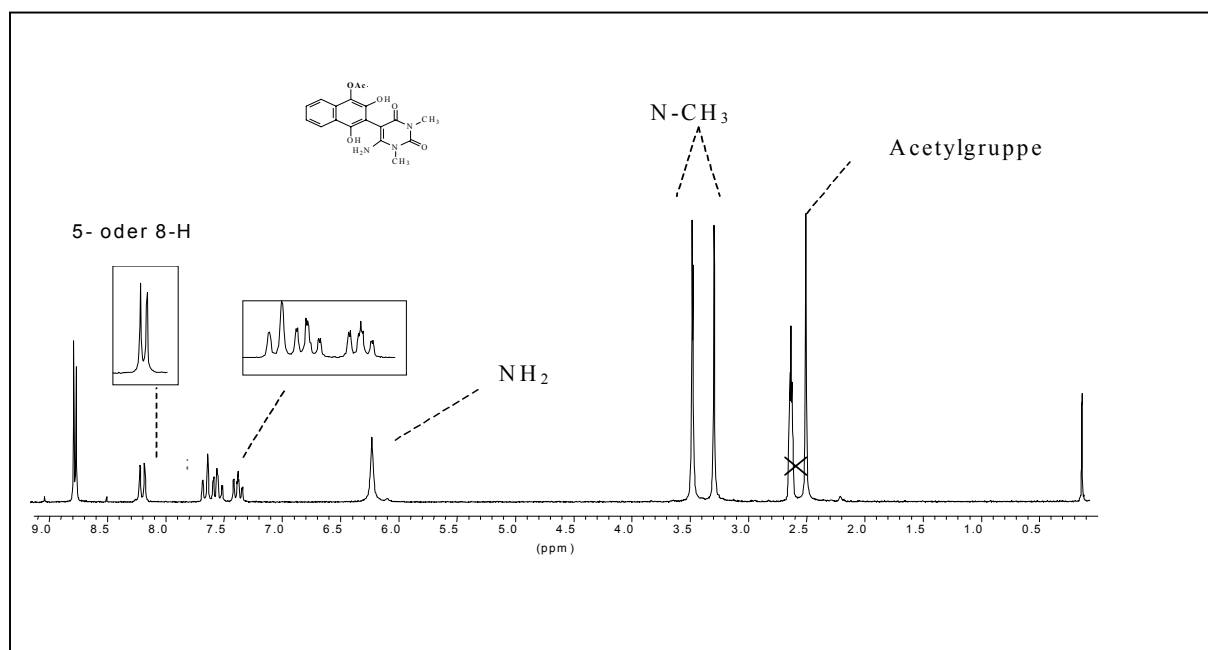


Abb. 10: ^1H -NMR-Spektrum des Michael-Produktes **29** (200 MHz; DMSO-d_6)

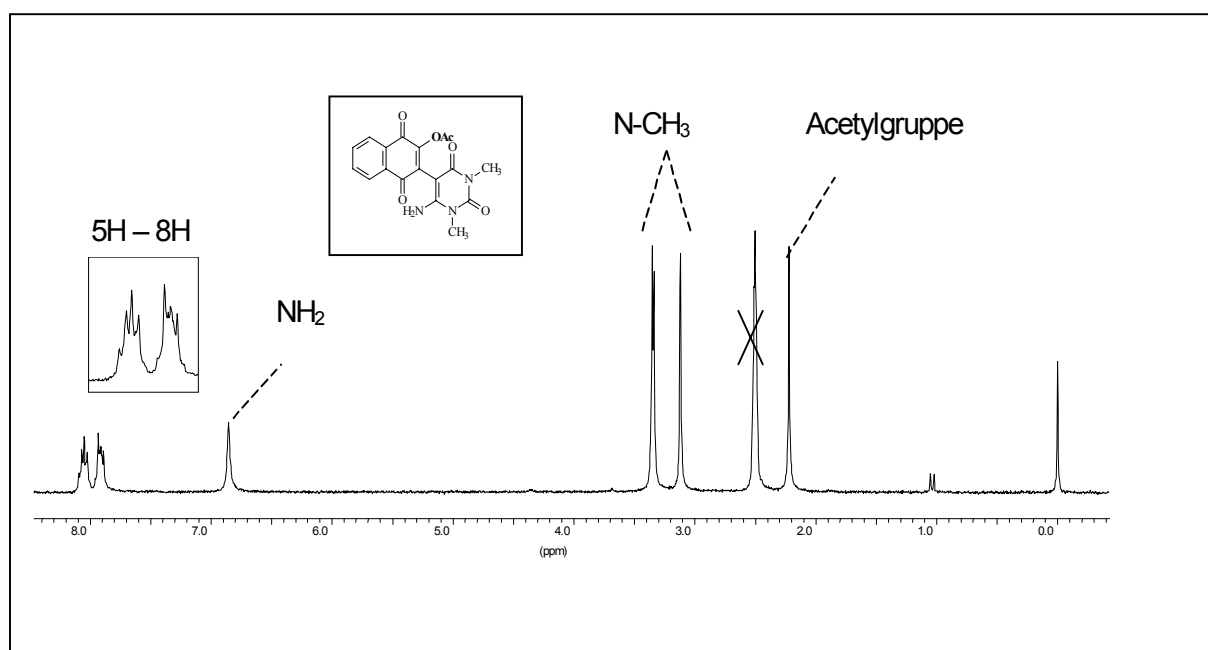


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum des oxidierten Michael-Produktes **31** (200 MHz; DMSO-d_6)

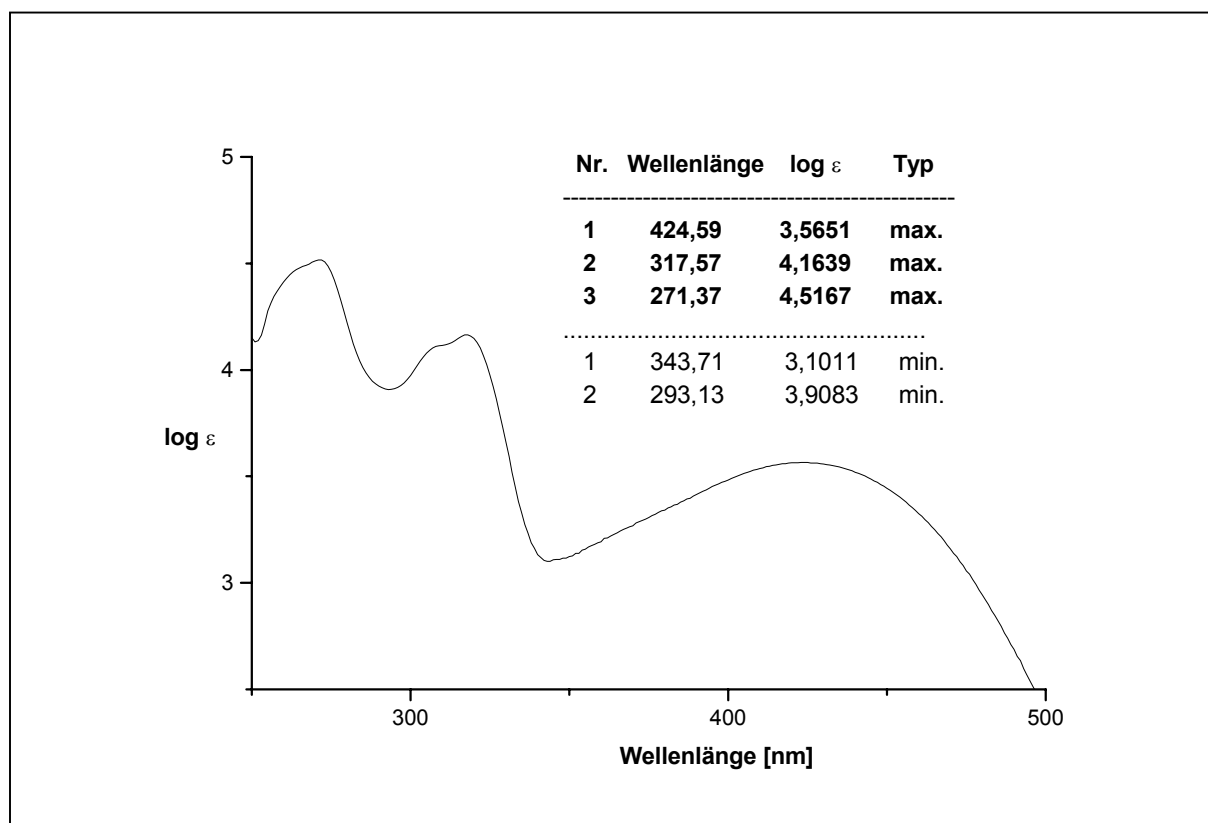


Abb. 12: UV/VIS-Spektrum der Verbindung **31** in DMSO

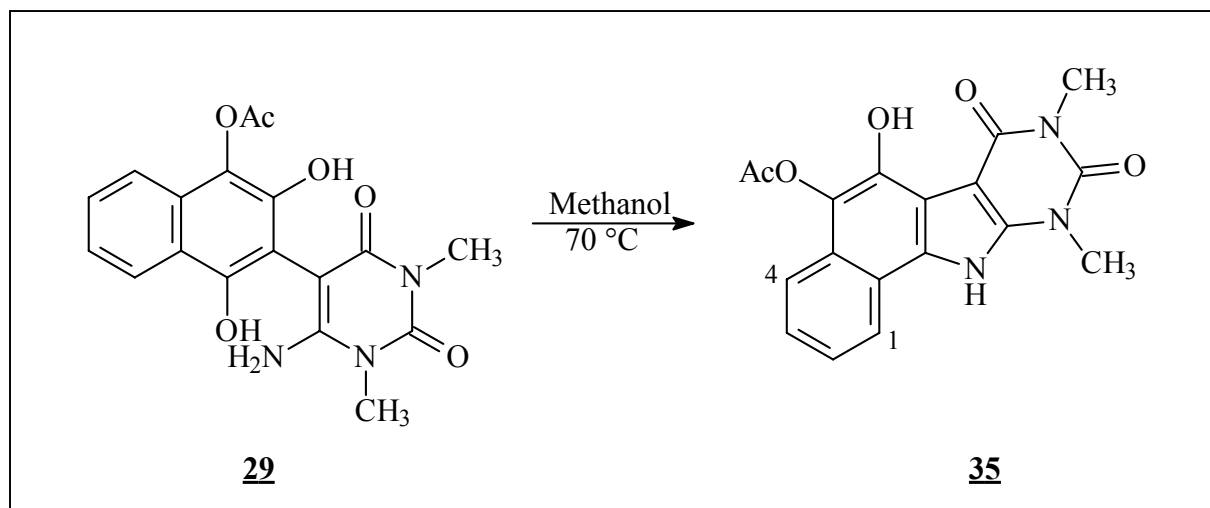
2.2.5. Die Cyclisierung des Michael-Produktes **29**

Nach der Umkristallisation des ausgefallenen Rohproduktes der Verbindung **29** in Methanol stellten wir fest, daß der Schmelzpunkt des in dem erkalteten Lösungsmittel ausgefallenen weißen Niederschlages nicht mit dem Schmelzpunkt der Verbindung **29** übereinstimmt.

Die DC-Untersuchung zeigte schließlich, daß neben der Verbindung **29** eine weitere Substanz entstanden ist. Die spektroskopischen Daten bestätigten dies ebenfalls. Diese Feststellung veranlaßte uns dazu, die Verbindung **29** so lange in Methanol bei 70 °C zu erhitzen, bis dünnschichtchromatographisch keine Ausgangsverbindung mehr nachweisbar war. Der nach dem Abkühlen der Lösung entstandene weiße Niederschlag **35** wurde anschließend abfiltriert und nach der Umkristallisation spektroskopisch untersucht.

2.2.6. Spektroskopische Untersuchungen des Cyclisierungsproduktes 35

Die Elementaranalyse und der Molpeak im Massenspektrum bei $m/z = 353$ lassen sich mit der Summenformel des cyclisierten Indolderivates 35 in Einklang bringen.



Schema 13: Cyclisierung von 29 zu dem Indolderivat 35

In dem IR-Spektrum in KBr findet man neben einer breiten Bande bei 3446 cm^{-1} für eine OH-Valenzschwingung und einer scharfen Bande für die NH-Gruppe bei 3274 cm^{-1} eine intensive Carbonylbande bei 1724 cm^{-1} , die dem Ester zuzuordnen ist.

In dem typischen Wellenzahlenbereich der Carbonylbanden zwischen 1590 und 1690 cm^{-1} sind die Uracil-Carbonylbanden registriert.

Im in DMSO aufgenommenen ^1H -NMR-Spektrum treten die beiden austauschbaren Protonen des Indolstickstoffes und der phenolischen Hydroxylgruppe jeweils als Singulett bei 12.69 ppm bzw. 10.90 ppm in Resonanz. Das aromatische Proton am C-4 kommt im Vergleich mit den anderen drei Protonen, aufgrund der Wechselwirkungen der Carbonylgruppe des Esters, um etwa 0.6 ppm tieffeldverschoben (Abb. 13; S. 27).

2.2.7. Diskussion des Reaktionsverlaufes

Bei der Cyclisierung des Hydrochinon-Adduktes **29** in Methanol hat anscheinend eine Keto-Enol-Tautomerisierung zu **36** stattgefunden. Der partiell positiv geladene Kohlenstoff der Ketogruppe von **36** bietet der Aminogruppe der Uracilpartialstruktur einen geeigneten Angriffspunkt, wobei das Carbinolamin **37** entsteht. Dieses lässt sich leicht über die Wasserabspaltung und die Wiederherstellung des aromatischen Zustandes zum Indol-Derivat **35** stabilisieren (Schema 14, S. 28).

Durch die spektroskopischen Daten und chemischen Verfahren, wie alkalische Hydrolyse und Derivatisierungen, auf die im folgenden eingegangen werden soll, konnte die Bildung des linearkondensierten Produktes **35a** ausgeschlossen werden.

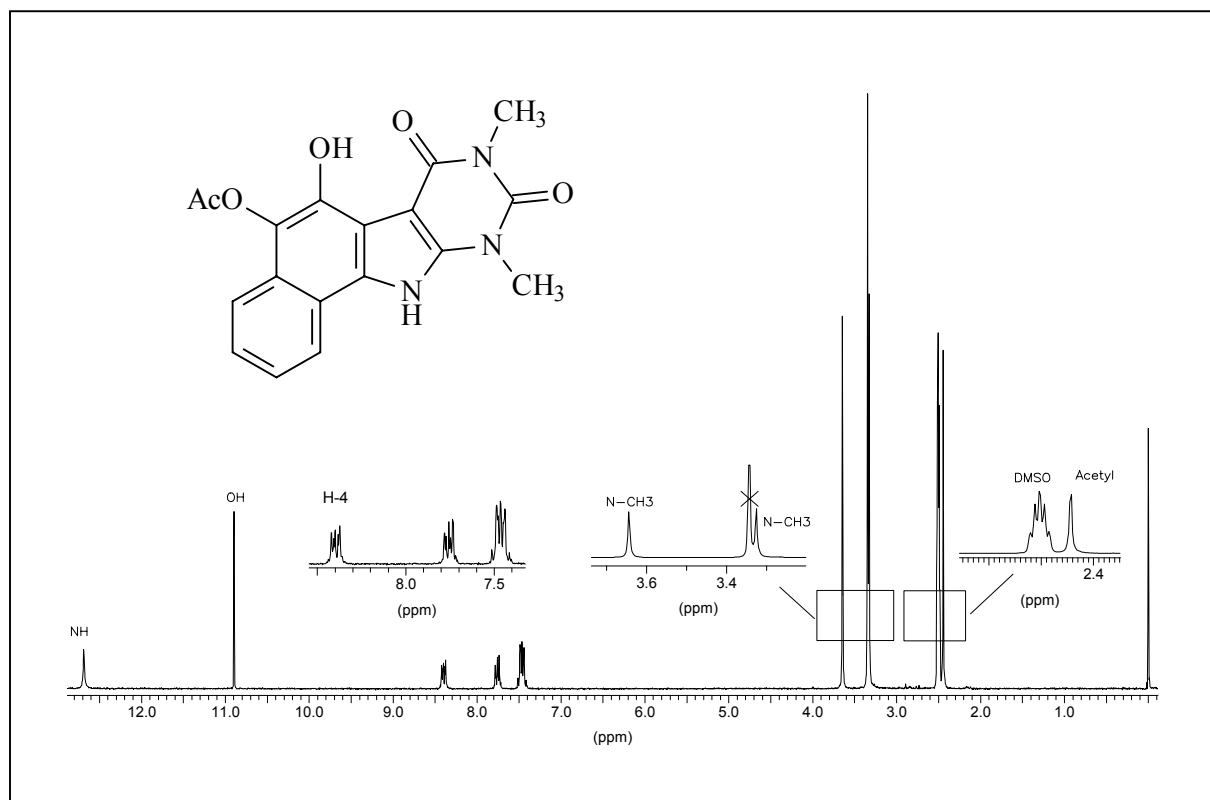
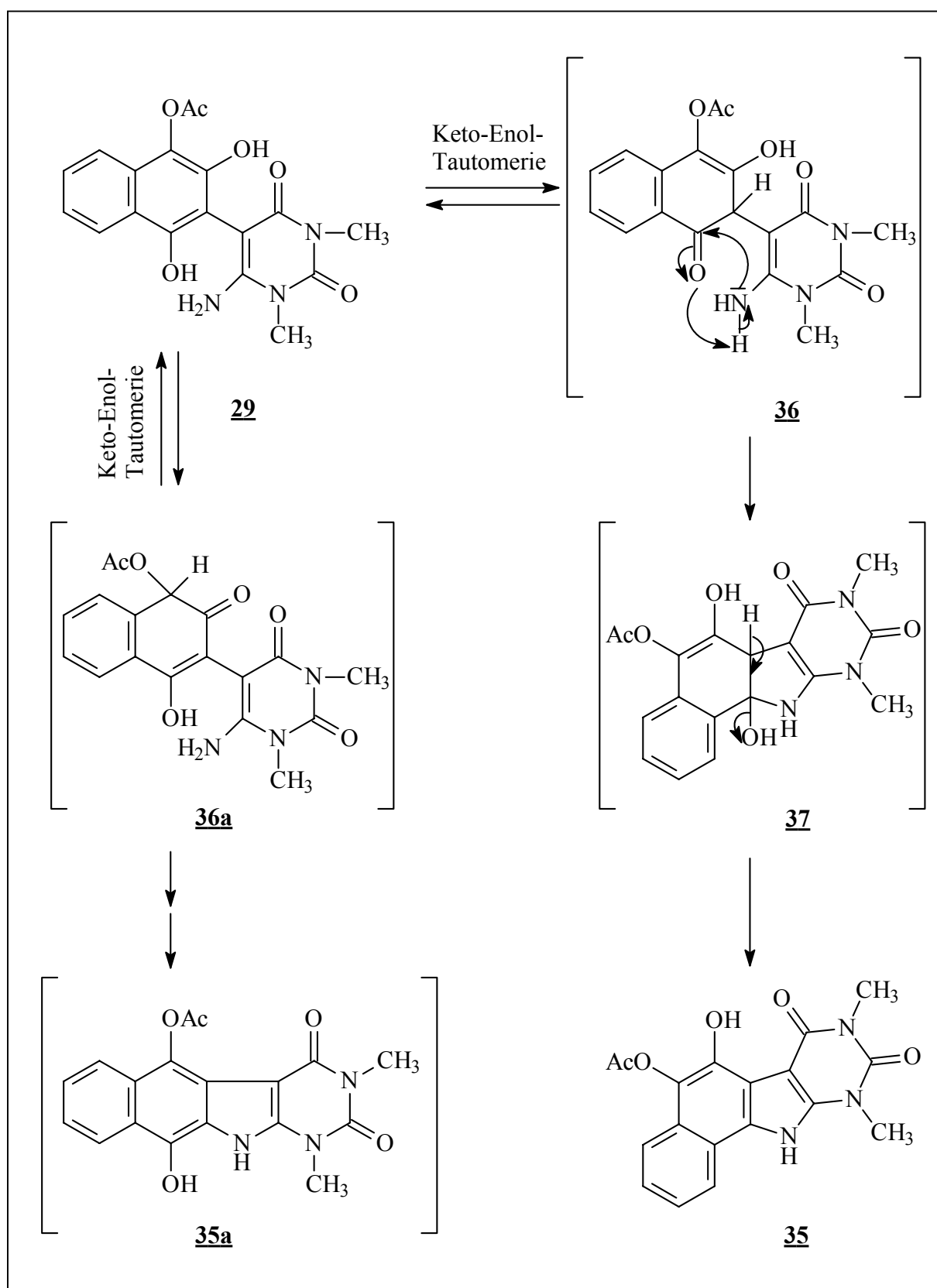


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum des Cyclisierungsproduktes **35** (200 MHz; DMSO)

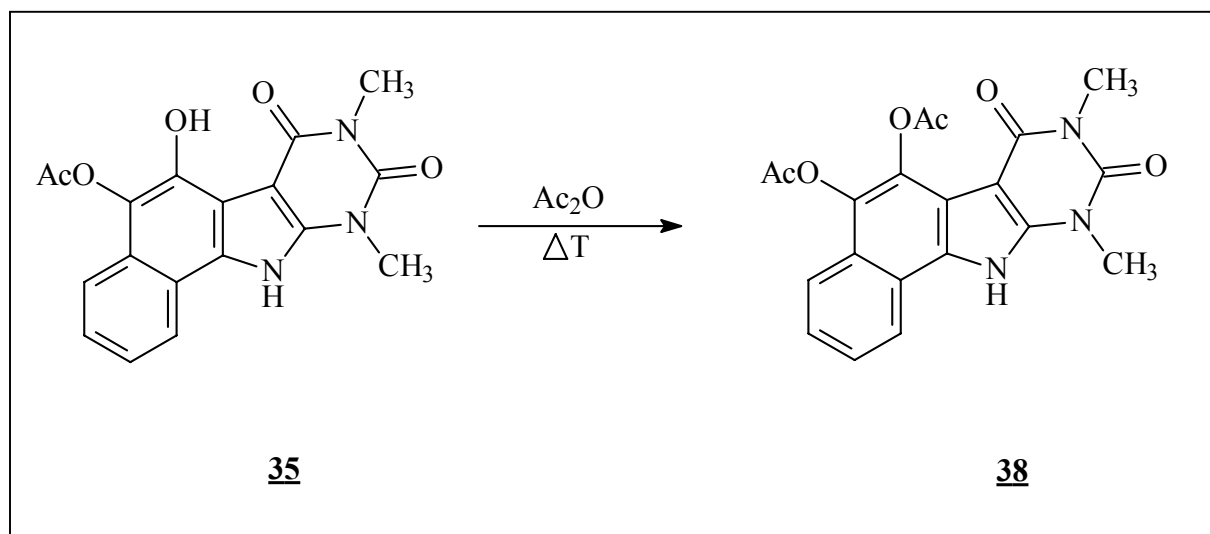


Schema 14: Der Bildungsmechanismus des Indol-Derivates **35**

2.2.8. Acetylierung des 5-Acetoxy-6-hydroxy-1,3-dimethyl-9H-pyrimido[4,5-b]benzo[g]indol-2,4-dions 35

Die Verbindung 35 wurde durch Erhitzen mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen Pyridin in die Diacetoxy-Verbindung 38 überführt.

Die im erkalteten Acetanhydrid als weiße Kristalle ausgefallene Substanz wurde anschließend aus Toluol umkristallisiert.



Schema 15: Acetylierung der Verbindung 35

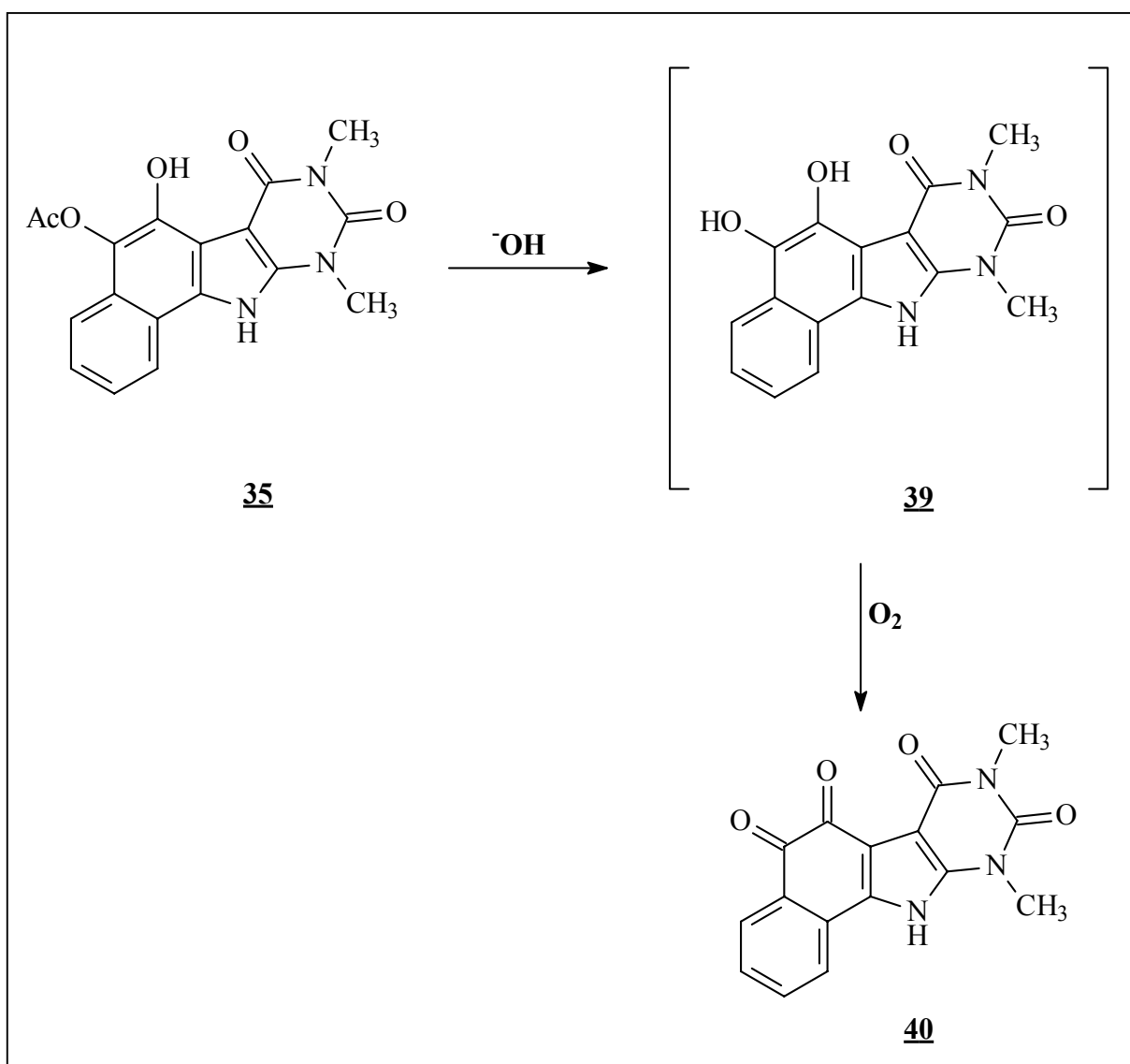
2.2.9. Spektroskopische Untersuchung der Verbindung 38

Die Bildung der Diacetoxy-Verbindung 38 wird durch die spektroskopischen Daten bestätigt. Im IR-Spektrum ist die breite OH-Bande um 3300 cm⁻¹ verschwunden. Für die zweite Acetoxygruppen erscheint eine weitere Carbonylvalenzschwingungsbande bei 1762 cm⁻¹.

In dem ¹H-NMR-Spektrum beobachtet man nur ein austauschbares Protonensignal des Indolstickstoffes bei 12.63 ppm, das auf eine vollständige Acetylierung hindeutet.

2.2.10. Alkalische Hydrolyse und Oxidation der Verbindung 35

In Anlehnung an die von Kuckländer⁴⁶ durchgeführte Hydrolyse von 5-Acetoxy-6-hydroxy-benzo[g]indol-Derivat wurde die Verbindung 35 in Methanol suspendiert und unter Rühren und Stickstoff mit einer methanolischen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde bei gelindem Erwärmen für ca. 6 Stunden gerührt und danach mit Wasser verdünnt. Nach dem Erkalten wurde der so entstandene leicht violett gefärbte Niederschlag abfiltriert. Schon beim Abfiltrieren verfärbte sich der Niederschlag lila. Diese Verfärbung konnte schon während des Lösevorganges in DMSO besonders gut beobachtet werden. Es müsste sich also bei der violett gefärbten Substanz um die oxidierte Form 40 des durch die alkalische Hydrolyse entstandenen Hydrochinons 39 handeln.



Schema 16: Entstehung des 5,6-Dioxo-pyrimido[4,5-b]-benzo[g]-indols 40

⁴⁶ U. Kuckländer, Liebigs. Ann. Chem., **1978**, 974

2.2.11. Spektroskopische Untersuchung des 1,3-Dimethyl-5,6-dioxo-11H-pyrimido[4,5-b]benzo[g]indol-2,4-dions 40

Die Hydrolyse und die anschließende Oxidation der Verbindung 35 zum 5,6-Dioxo-benzo[g]-indol-Derivat 40 lässt sich spektroskopisch bestätigen.

Das Massenspektrum mit dem Molpeak $m/z = 309$ deutet auf die Summenformel der angenommenen Verbindung 40.

Das IR-Spektrum zeigt bei 3481 cm^{-1} eine scharfe NH-Valenzschwingung. Die Absorptionsbanden der Carbonylgruppen sind bei 1704 cm^{-1} und im Bereich zwischen $1595 - 1694\text{ cm}^{-1}$ registriert.

In dem Protonenresonanzspektrum ist das Signal des aromatischen Protons am C-4 aufgrund der Wechselwirkungen mit der C-5-Carbonylgruppe tieffeldverschoben bei 8.31 ppm als ein Dublett ($^3J = 7.47\text{ Hz}$) registriert. Die anderen aromatischen Protonensignale treten bei 7.93, 7.82 und 7.73 ppm in Erscheinung (siehe Abb. 14).

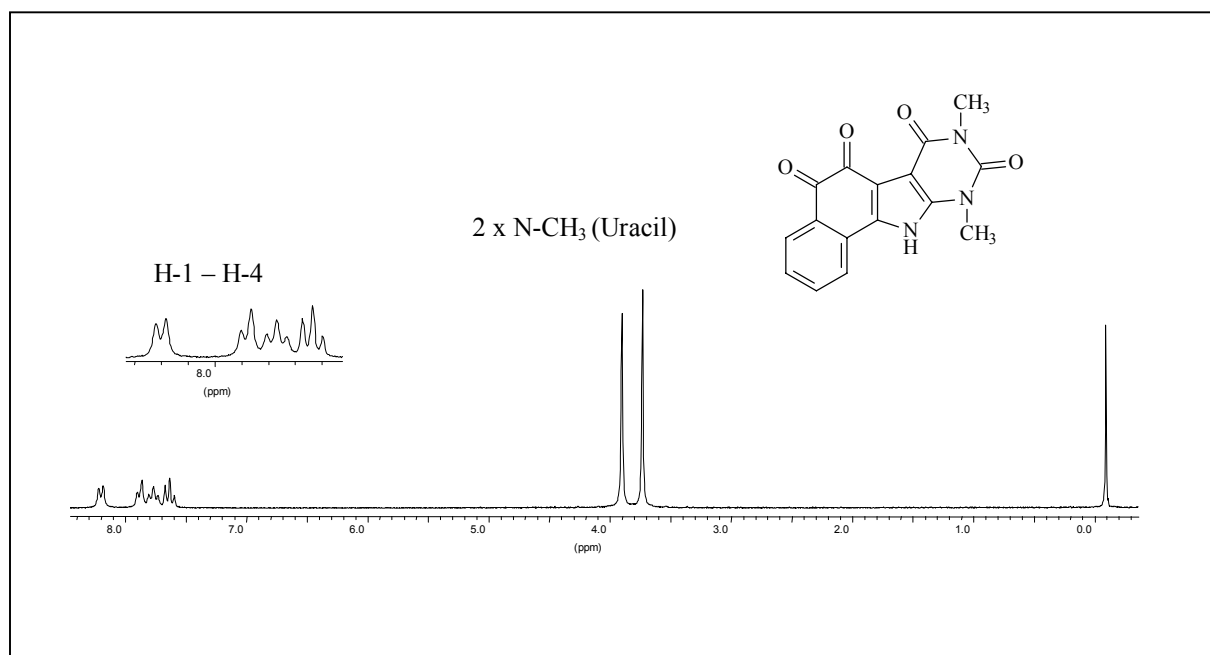


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 40 (200 MHz; Trifluoressigsäure)

Weiterhin wurde die Verbindung 40 UV-spektroskopisch untersucht. Die langwellige UV-Absorption des angular kondensierten Heterocyclus steht in Übereinstimmung mit der angenommenen Struktur (Abb. 15; S. 32).

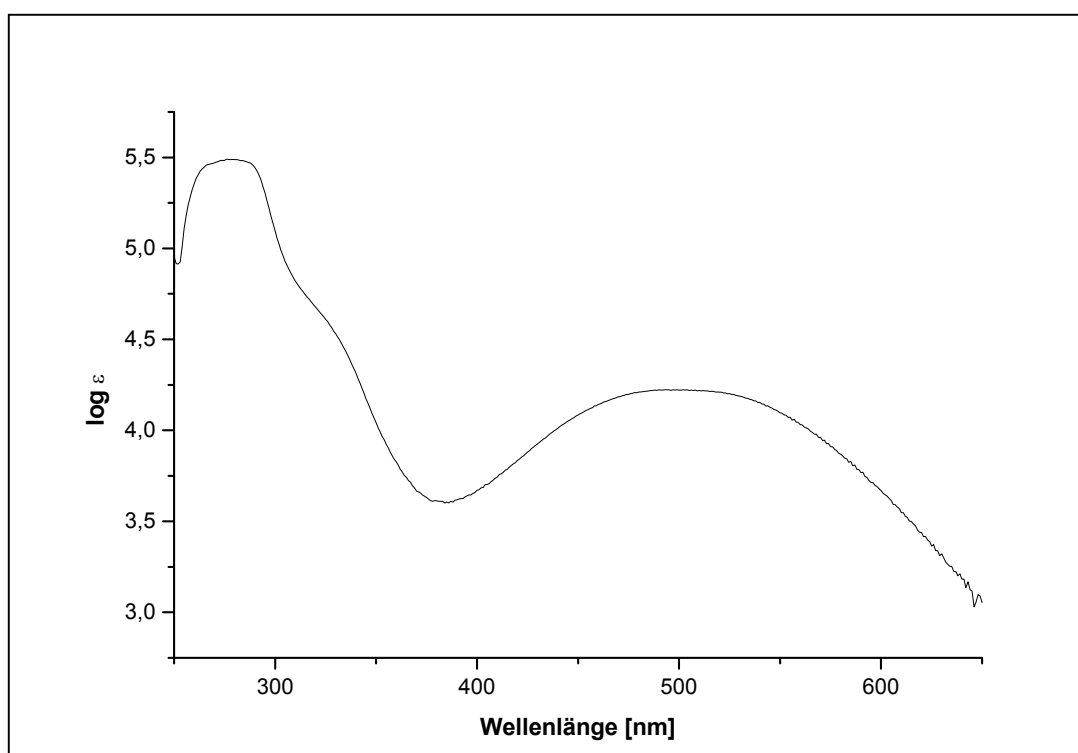
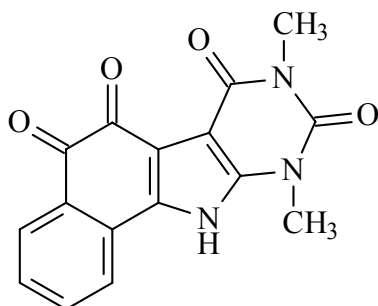
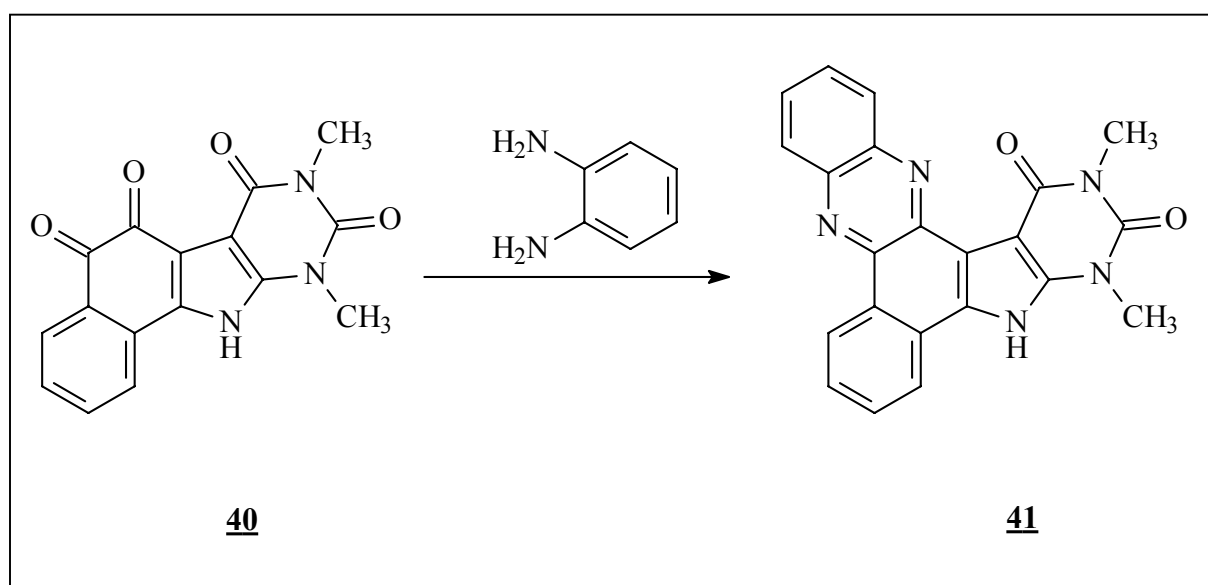


Abb. 15: UV/VIS-Spektrum der Verbindung **40** in DMSO

2.2.12. Umsetzung des o-Chinonderivates **40** mit o-Phenylendiamin

Zum weiteren Nachweis der o-Chinonstruktur in der Verbindung **40** wurde diese durch die Umsetzung mit o-Phenylendiamin in das Phenazinderivat **41** überführt, deren Struktur spektroskopisch belegt wurde.



Schema 17: Phenazin-Bildung des o-Chinonderivates **40**

Die UV-Spektroskopie und die Phenazinbildung bestätigen die angulare Partialstruktur der Chinonverbindung **40**, die durch die alkalische Hydrolyse und die anschließende Oxidation der Verbindung **35** entstanden ist.

2.2.13. Die Cyclisierung des oxidierten Michaeladduktes **31**

Offenkettige Chinonintermediate (oxidierte Michael-Addukte) der Nenitzescu-Reaktion sind in der Vergangenheit zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zu Benzofuran⁴⁷- bzw. Indol-Derivaten⁴⁸ cyclisiert worden.

Das Cyclisierungsverhalten der p-chinoiden Verbindung **31** (S. 20) sollte Rückschlüsse auf den weiteren Verlauf der Umsetzung des eingesetzten 6-Amino-1,3-dimethyluracils **18** mit dem p-Benzochinon bei der Nenitzescu-Reaktion geben.

Alle Versuche der Cyclisierung in Eisessig, Dioxan, Polyphosphorsäure und Ameisensäure scheiterten insofern, als keine Umsetzungen erfolgten, wie visuell und dünnschicht-chromatographisch festgestellt wurde.

Nur in heißem Methanol konnte man eine Umsetzung beobachten. Diese ließ sich an der Farbänderung der methanolischen Lösung, von rot nach gelb, und mittels Dünnschichtchromatographie feststellen.

Nach Beendigung der Umsetzung sind aus erkaltetem Methanol leuchtend gelbe Kristalle **42** ausgefallen, die anschließend abfiltriert und spektroskopisch untersucht wurden. Schon bei der Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln sowie beim Trocknen der gelben Kristalle fiel die Instabilität der Substanz durch eine Violettfärbung auf. Ebenfalls trat diese Verfärbung auf, nachdem die Substanz einige Tage der Luft ausgesetzt war.

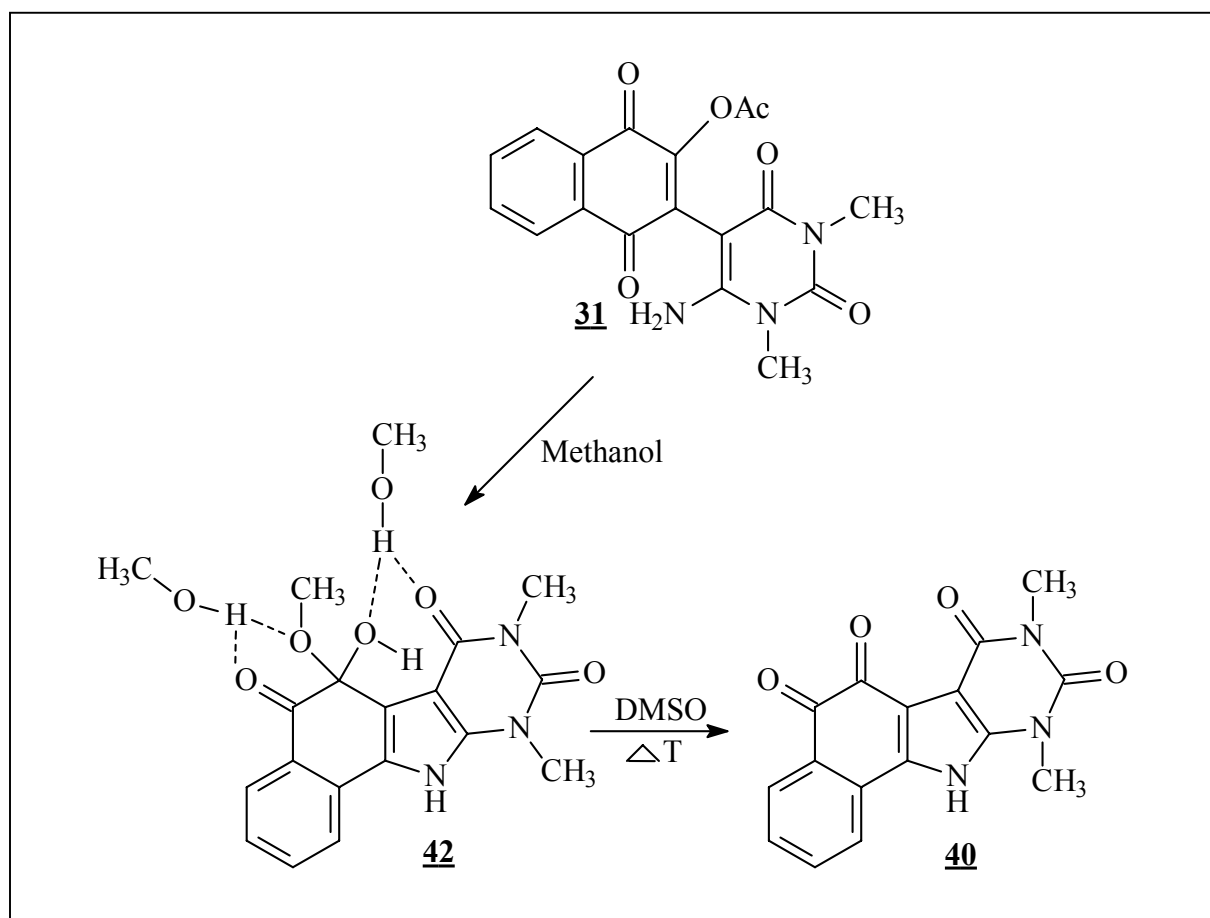
Die molekulare Masse wurde wegen der Instabilität mittels chemischer Ionisation in Aceton bestimmt ($m/z = 341$). Das IR-Spektrum weist im Bereich der OH- und NH-Valenzschwingungen eine breite Bande bei 3488 cm^{-1} auf, die den evtl. vorhandenen OH-Gruppen sowie dem Proton des Indolstickstoffes zugeordnet werden kann. Auffällig ist auch das Fehlen der Carbonylbande der Acetoxygruppe des eingesetzten Chinonadduktes. Für die Carbonylbanden des Uracils werden die Valenzschwingungen bei Wellenzahlen von 1698 cm^{-1} , 1657 cm^{-1} und 1596 cm^{-1} registriert.

Die Cyclisierung wird durch das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt, wo im tiefen Feld ein Signal für das austauschbare Proton des entstandenen Indolstickstoffes bei 12.02 ppm zu erkennen ist (Abb. 16; S. 36). Im Gegensatz zum ^1H -NMR-Spektrum des cyclisierten Endproduktes **35** (Abb. 13; S. 27) fehlen die beiden Signale für das phenolische Proton sowie für die drei Protonen der Acetylgruppe. Im Bereich aromatischer Protonen sind aber vier Signale zu erkennen. Das Auftreten eines austauschbaren Protons bei 4.12 ppm deutet auf das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe.

⁴⁷ U. Kuckländer, Liebigs. Ann. Chem., **1978**, 140

⁴⁸ U. Kuckländer, Arch. Pharm., **1979**, 312, 431

Neben den zwei Signalen der Uracilmethylprotonen treten zusätzlich zwei Signale bei 3.57 ppm und 3.25 ppm auf, die auf die Anlagerung von drei Molekülen Methanol an die Struktur **31** hindeuten. Der Molpeak bei $m/z = 341$ im Massenspektrum sprach aber nur für eine zusätzliche Methoxygruppe als Substituent. Diese Tatsache spricht für eine solvatisierte Struktur **42** (siehe Schema 18). Um die genaue Struktur der entstandenen Verbindung aufzuklären, sollten weitere Umsetzungen bzw. Derivatisierungen von **42** durchgeführt werden.



Schema 18: Die Bildung des o-Chinons **40** aus **31**

2.2.14. Die Umsetzung von **42** zum 5,6-Dioxo-benzo[g]indol-Derivat **40**

Die Instabilität der Verbindung **42** ist beim Trocknen, Erhitzen in verschiedenen Lösungsmitteln und längerem Stehenlassen an der Luft durch eine Farbänderung von gelb nach violett aufgefallen. Um die Weiterreaktion der Verbindung **42** zu untersuchen, haben wir diese in DMSO für längere Zeit erhitzt. Schon nach etwa 5 Minuten konnte man einen Farbumschlag von gelb nach violett beobachten. Nach etwa 2 stündigem Erhitzen und anschließendem Erkaltenlassen haben wir den violetten Niederschlag abfiltriert und spektroskopisch untersucht. Dabei stimmten alle spektroskopischen Daten mit denen des o-chinoiden Indols **40** (siehe S. 30) überein.

Wir gehen davon aus, daß es beim Erhitzen der instabilen Verbindung **42** zur Desolvatisierung und Abspaltung von Methanol zum stabilen o-Chinon-Derivat kommt. Dieser Reaktionsverlauf tritt auch beim trockenen Erhitzen der Verbindung **42** ein.

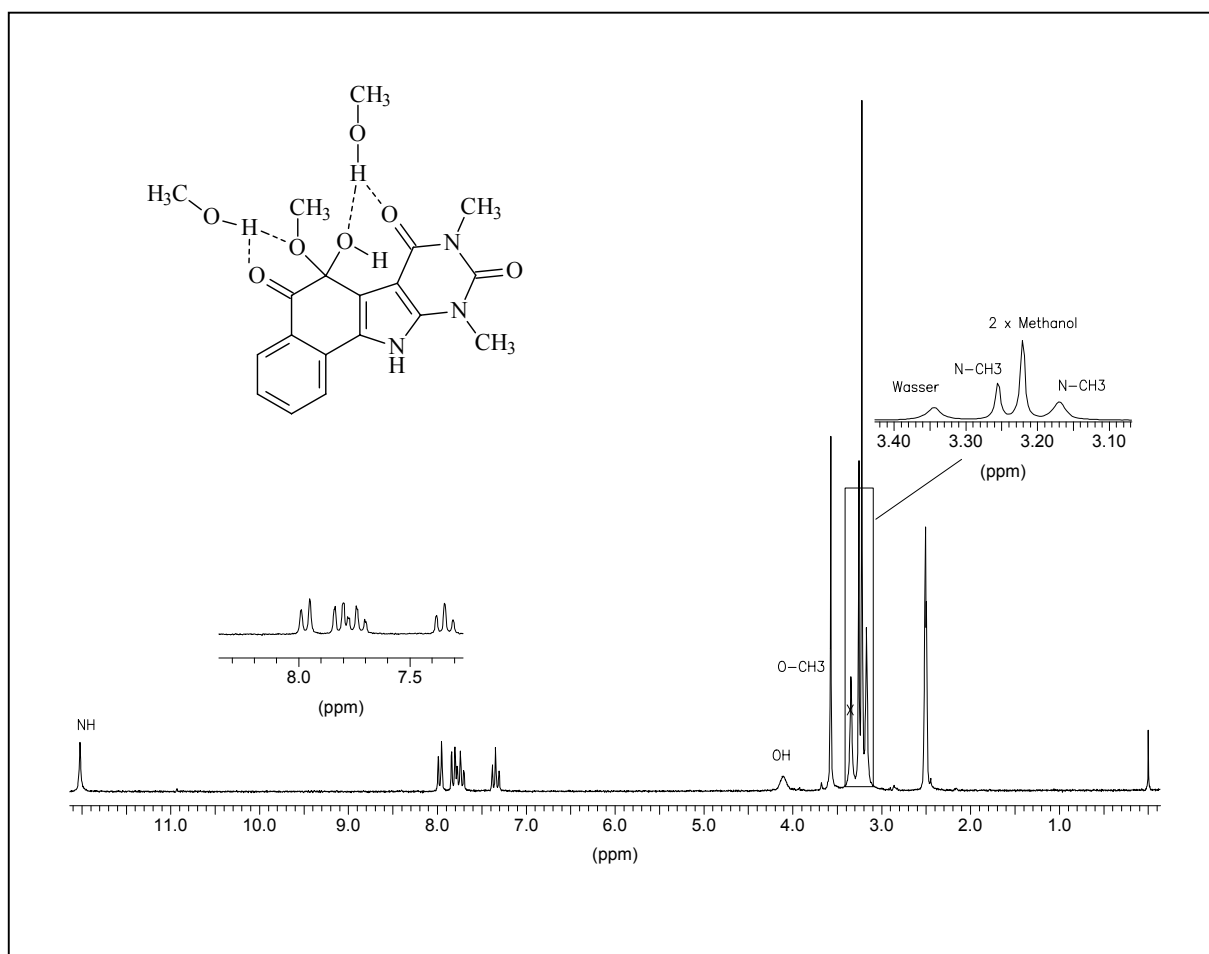


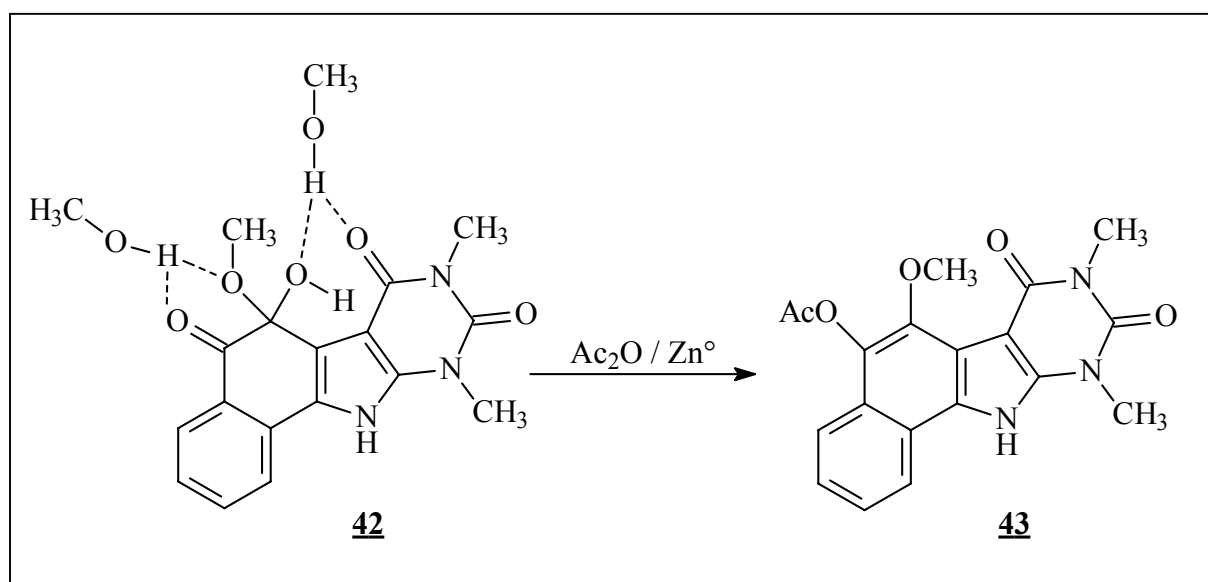
Abb. 16: ¹H-NMR-Spektrum des Cyclisierungsproduktes **42** (200 MHz; DMSO-d₆)

2.2.15. Acetylierung der Verbindung **42**

Bei der reduktiven Acetylierung mit Acetanhydrid und Zinkpulver konnte hingegen eine Entfärbung der gelben Lösung beobachtet, und nach der vollständigen Umsetzung eine weiße Substanz isoliert werden.

Die Elementaranalyse und der Molpeak bei $m/z = 367$ im Massenspektrum des Reaktionsproduktes lassen vermuten, daß es sich bei der isolierten Verbindung um das substituierte Benzo[g]indol-Derivat **43** (Schema 19; S. 37) handelt.

Das Infrarot-Spektrum bestätigt dies durch das Fehlen der breiten OH-Valenzschwingung bei 3488 cm^{-1} und das Auftreten einer Estercarbonylbande bei 1760 cm^{-1} . Das Proton des Indolstickstoffes erscheint im ^1H -NMR-Spektrum als austauschbares Signal bei 12.48 ppm (Abb. 17; S. 38). Eines der vier aromatischen Protonen weist wegen der möglichen Wechselwirkung mit der Estercarbonylgruppe ein tieffeldverschobenes Signal als ein Dublett bei 8.58 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 7.8$ auf. Dieses Signal kann demnach dem H-4 zugeordnet werden. Das austauschbare Signal von der Hydroxylgruppe der Verbindung **42** bei 4.12 ppm ist durch die Acetylierung verschwunden. Die Protonen der Methoxygruppe kommen bei 3.84 ppm als ein Singulett zur Resonanz. Im Gegensatz zur Verbindung **42** ist aber das Signal für die Protonen der zwei Methoxygruppen bei 3.22 ppm nicht mehr zu erkennen.



Schema 19: Die reduktive Acetylierung von **42**

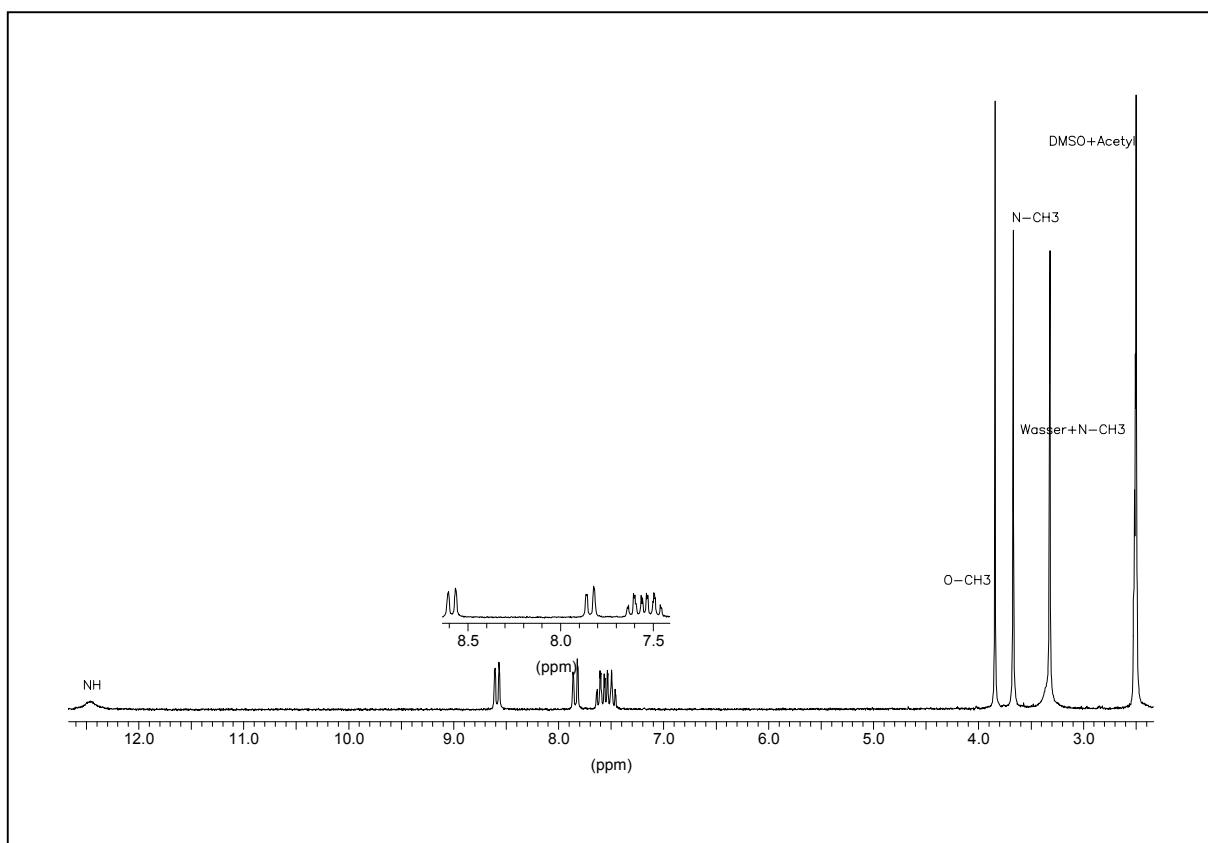
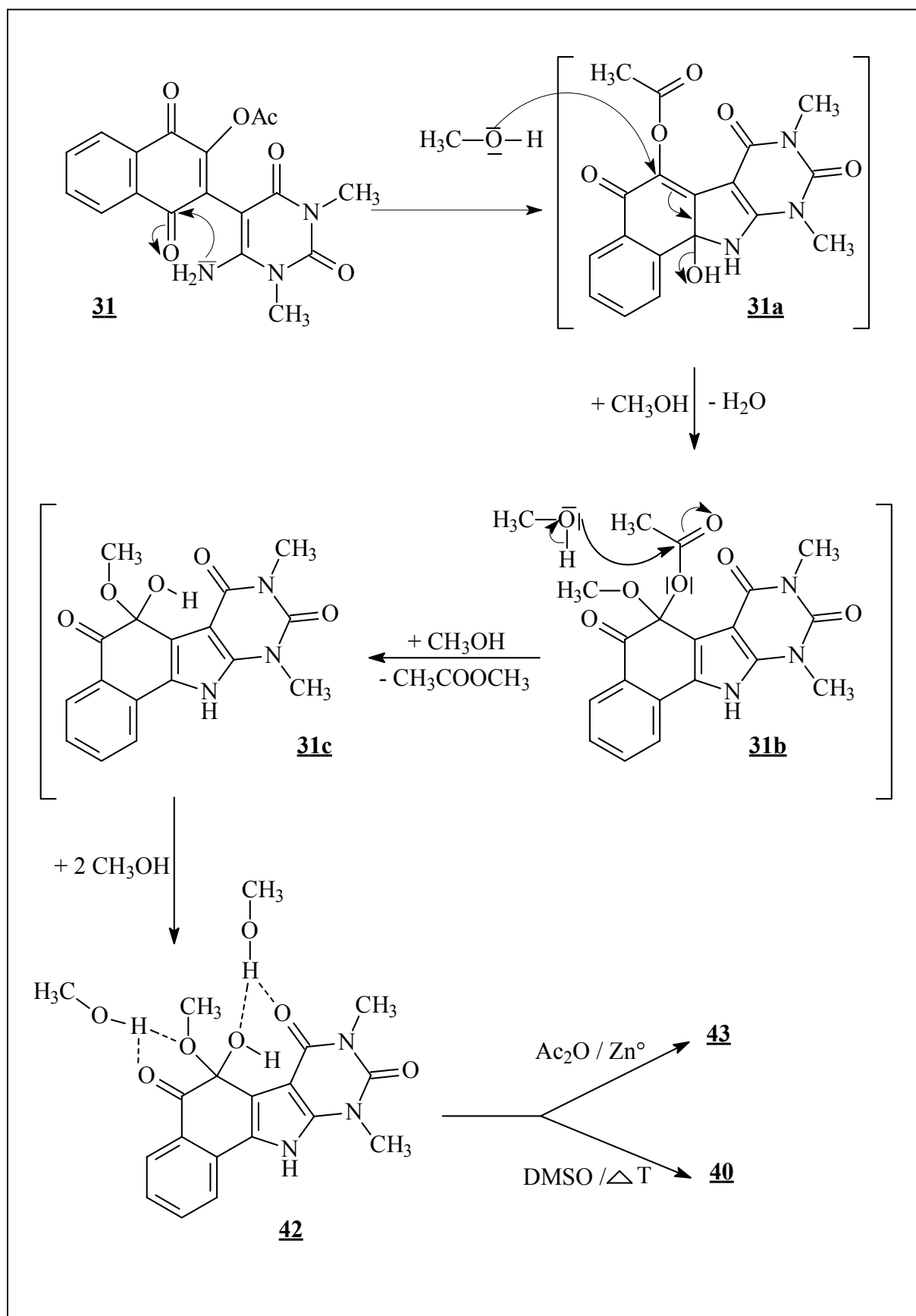


Abb. 17: ^1H -NMR-Spektrum des Acetylierungsproduktes **43** (200 MHz; DMSO-d_6)

2.2.16. Entstehungsweg der Verbindung **42**

Bei der Cyclisierung des offenkettigen Chinonintermediates **31** in Methanol kommt es zuerst zum Angriff des Elektronenpaares der Aminogruppe an der chinoiden Ketogruppe. Dies führt zur Bildung des instabilen Carbinolamins **31a**, welches sich nach der Wasserabspaltung und der anschließenden Methanolanlagerung unter Bildung der Verbindung **31b** stabilisiert. Die anschließende Methanolyse der Acetoxygruppe führt zum Halbacetal **31c**, das nur in solvatisierter Form **42** isoliert werden konnte. Das Methanoladdukt **42** konnte beim Erhitzen unter Methanolabspaltung in die Ketoform **40** überführt werden.

Die reduktive Acetylierung führte unter Erhalt der Methoxygruppe zu **43**.



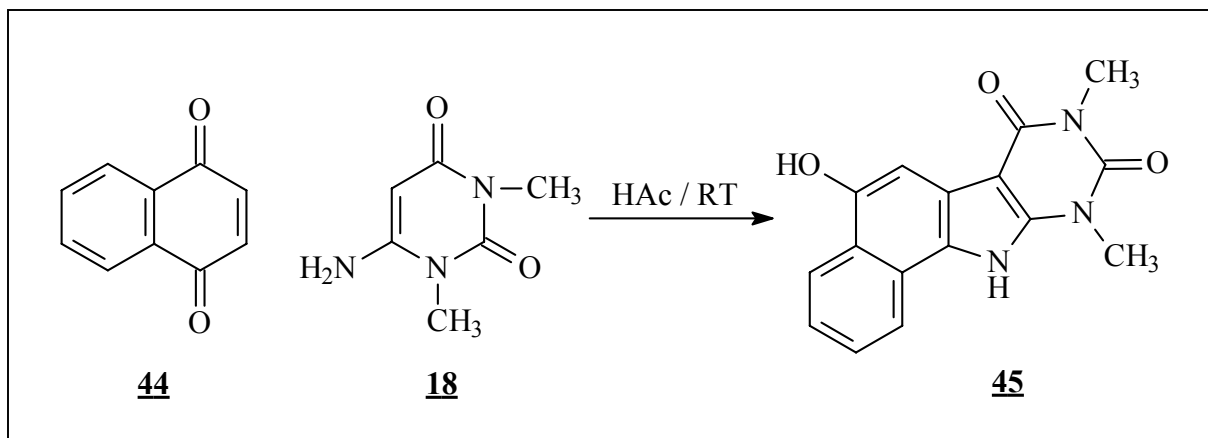
Schema 19: Mechanismus der Bildung der Verbindung **42**

2.3. Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion mit 1,4-Naphthochinon

Anhand dieser Umsetzung sollte die Reaktivität von unsubstituiertem 1,4-Naphthochinon **44** gegenüber dem eingesetzten Uracil-Derivat **18** untersucht werden. Ferner sollten die Resultate mit Ergebnissen der Umsetzungen dieses Enaminons mit 2-Acetoxy-1,4-Naphthochinon (siehe 2.2.) und 1,4-Benzochinon nach Henichart und Bernier²⁹ verglichen werden.

2.3.1. Die Umsetzung in Eisessig

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** und 1,4-Naphthochinon **44** in Eisessig bei Raumtemperatur kam es zu einer schwachen exothermen Reaktion. Bei dieser Umsetzung wurde das 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivat **45** mit einer guten Ausbeute isoliert.



Schema 20: Darstellung des 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivates **45**

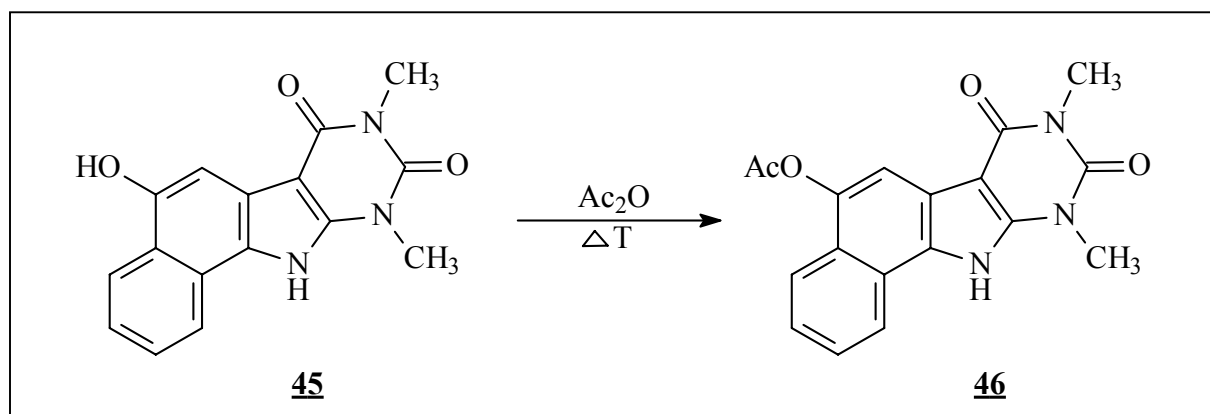
2.3.2. Spektroskopische Untersuchung des 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivates **45**

Die Summenformel wird durch die Elementaranalyse und durch den Molpeak im Massenspektrum belegt. Das IR-Spektrum ist durch die charakteristische NH-Absorption bei 3346 cm^{-1} und die leichte Überdeckung der OH-Absorptionsbande in diesem Bereich gekennzeichnet. Die intensiven Carbonylbanden der Uracilpartialstruktur werden bei 1694 cm^{-1} und 1643 cm^{-1} beobachtet.

Im ^1H -NMR-Spektrum wird das Aminproton des Indols bei 12.15 ppm als ein austauschbares Singulett registriert. Das mit D_2O austauschbare OH-Signal der 5-Hydroxygruppe kommt bei 9.88 ppm zur Resonanz. Auffällig im Bereich der aromatischen Protonen zwischen 7.3 und 8.5 ppm ist das 6-H-Signal, das als Singulett bei 7.47 ppm registriert ist. Die Protonen der N- CH_3 -Gruppen kommen als 2 Singulets bei 3.63 und 3.30 ppm zur Resonanz.

2.3.3. Acetylierung des Indolderivates 45

Die 5-Hydroxyverbindung 45 wurde zur weiteren Charakterisierung durch Erhitzen mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen Pyridin in das 5-Acetoxy-benzo[g]indolderivat überführt.



Schema 21: Acetylierungsprodukt der Verbindung 45

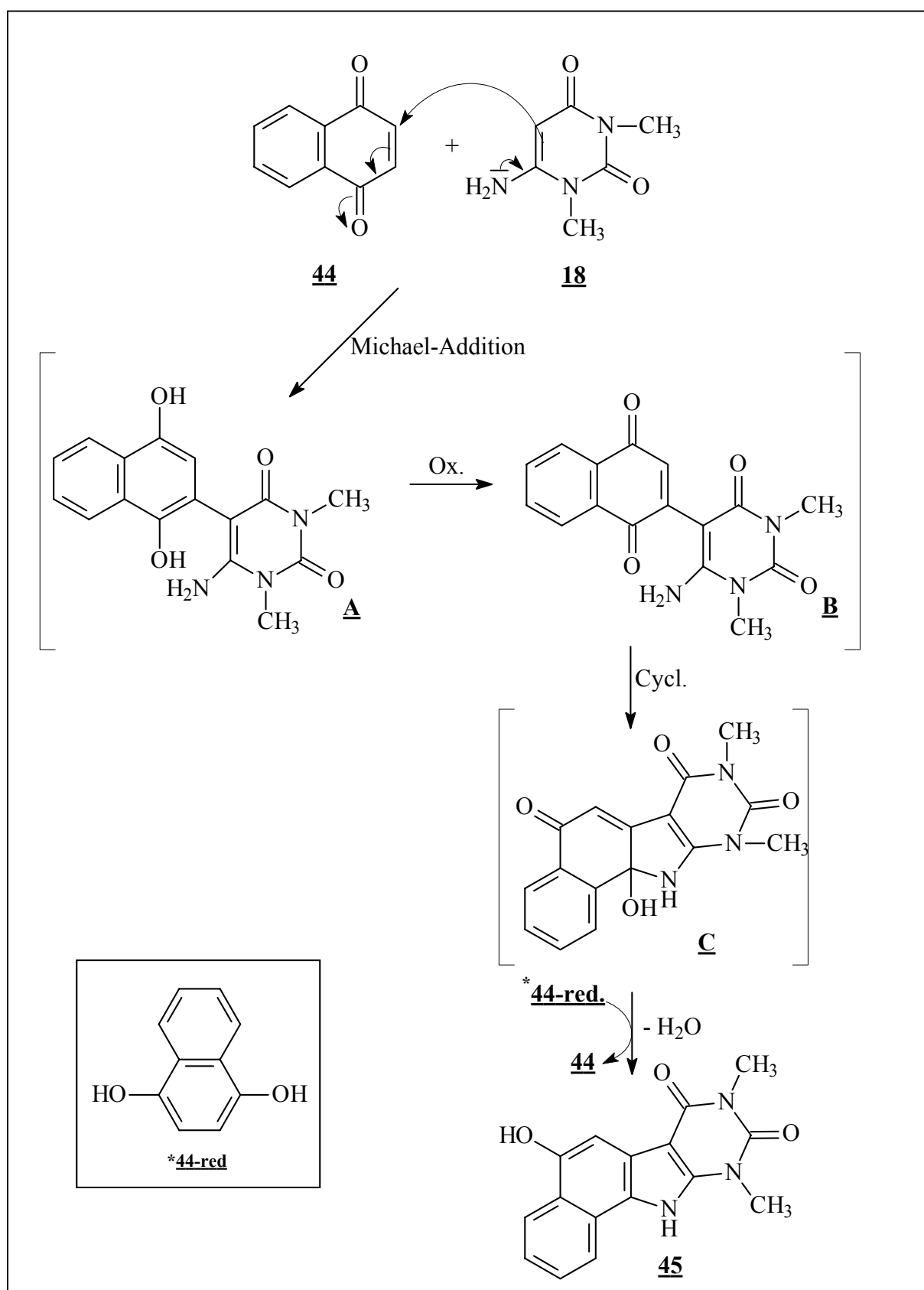
2.3.4. Spektroskopische Untersuchung des Acetylierungsproduktes 46

Die Acetylierung der Hydroxygruppe am C-5 wird durch die spektroskopischen Daten bestätigt. Im IR-Spektrum ist die breite OH-Bande zwischen 3300 und 3500 cm^{-1} verschwunden. Die intensive NH-Bande tritt bei 3362 cm^{-1} auf. Für die Acetoxygruppe erscheint eine Carbonylvalenzschwingungsbande bei 1760 cm^{-1} . In dem ^1H -NMR-Spektrum sind das austauschbare Signal des NH-Protons bei 12.54 ppm und den Methylprotonen der Acetoxygruppe zugeordnetes Singulett bei 2.48 ppm zu beobachten.

2.3.5. Diskussion des Entstehungsweges der Verbindung 45

Bei der Reaktion zwischen 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18 mit 1,4-Naphthochinon 44 erfolgt ein nucleophiler Angriff des β -C-Atoms des 2-Keto-endiamins an das C-4 des 1,4-Naphthochinons im Sinne einer Michael-Addition zu einem Hydrochinon-Intermediärprodukt A (Schema 22; S. 43). Nun ist dieses Produkt im Gegensatz zu den anderen isolierteren Michaelprodukt-Derivaten (siehe 19; S. 6 und 29; S. 18) nicht stabil genug, und wird so leicht zum Chinonderivat B oxidiert, welches anschließend zum Carbinolamin C cyclisiert, um schließlich unter Wasserabspaltung und Reduktion zu dem Endprodukt 45 zu reagieren.

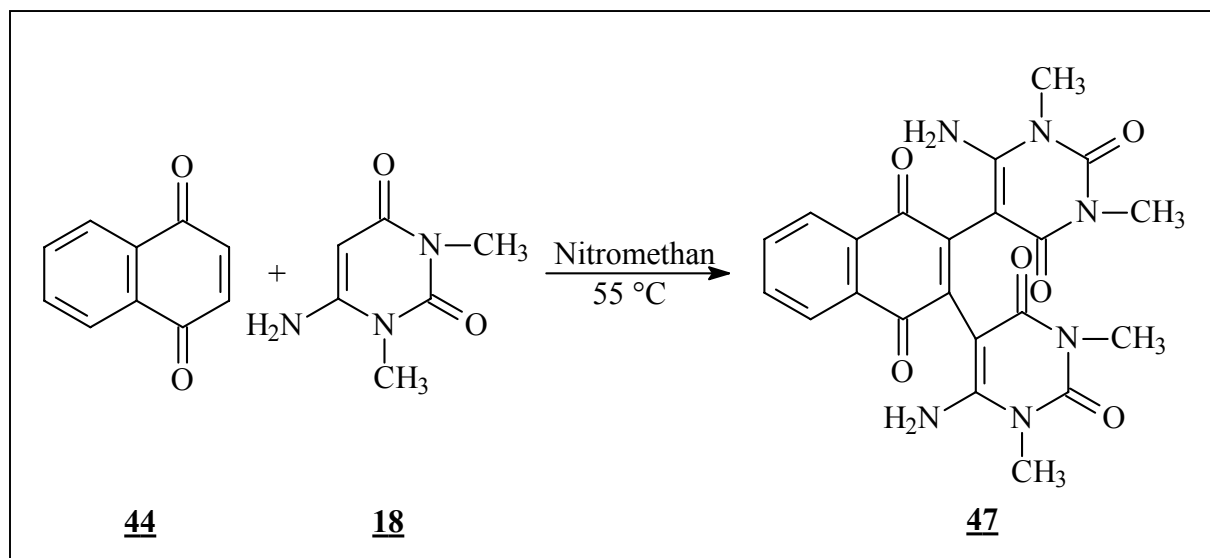
Leider sind alle Versuche zur Isolierung des Hydrochinonderivates A unter Sauerstoffausschluß gescheitert.



Schema 22: Der Entstehungsmechanismus der Verbindung **45**

2.3.6. Die Umsetzung in Nitromethan

Um einige Zwischenprodukte bei der Umsetzung von **44** mit dem Uracil-Derivat **18** isolieren zu können, haben wir versucht das Lösungsmittel und die Reaktionsbedingungen zu variieren. Dabei stellten wir fest, daß bei der Umsetzung in Nitromethan bei 50 °C eine Reaktion mit geringer Ausbeute erfolgte, die sich durch weiteren Temperaturanstieg nicht erhöhen ließ. Bei der Umsetzung von 2 Mol **44** mit 1 Mol 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** hingegen konnte eine höhere Ausbeute erreicht werden. Schließlich erwies sich eine Umsetzung von 5 Mol 1,4-Naphthochinon mit 1 Mol Enaminon bei 55 °C als die beste Reaktionsbedingung, um ein rotes Produkt **47** mit einer guten Ausbeute zu isolieren.



Schema 23: Die Umsetzung von **44** mit dem Uracil-Derivat **18** in Nitromethan

2.3.7. Spektroskopische Untersuchung der Verbindung **47**

Für das aus dem Ansatz isolierte rote Produkt nahmen wir zuerst die Struktur des oxidierten Michael-Produktes **B** an. Diese Annahme ließ sich aber mit dem Molpeak im Massenspektrum und dem Ergebnis der Elementaranalyse nicht in Einklang bringen. Das Massenspektrum deutete nämlich auf die Bildung eines disubstituierten Additionsproduktes **47** hin. Der Molpeak erscheint mit geringer Intensität bei $m/z = 464$.

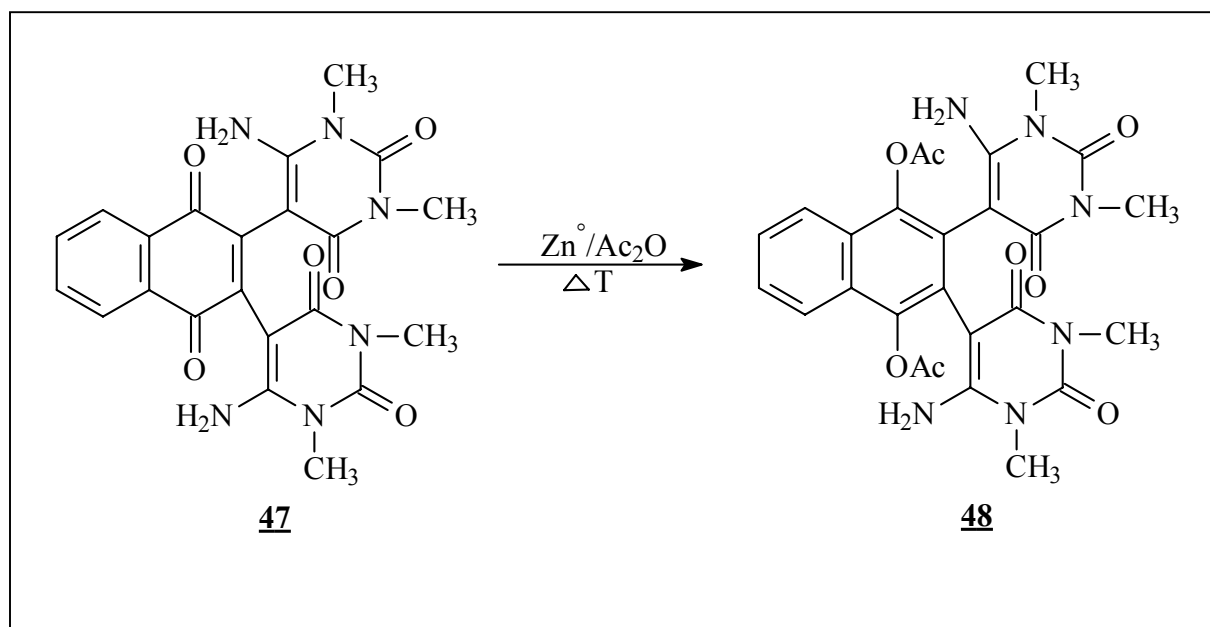
Im Infrarot-Spektrum werden für die NH-Absorption zwei intensive Banden bei 3453 und 3366 cm^{-1} registriert.

Im Bereich der Carbonylvalenzschwingungen sind erwartungsgemäß viele intensitätsstarke Signale erkennbar.

Im ^1H -NMR-Spektrum in DMSO ist ein Singulett für vier durch D_2O austauschbare Aminprotonen bei 6.31 ppm registriert. Dieses Singulett, das Fehlen eines Signals für ein Proton am Chinongerüst und das Auftreten von 6-Methylprotonen in Form von zwei Singulett bei 3.14 und 3.26 ppm bestätigen das Vorliegen eines Bisadduktes **47**.

2.3.8. Die reduktive Acetylierung der Verbindung **47**

Durch Erhitzen mit Zinkpulver und Acetanhydrid wurde die Verbindung **47** in das farblose Diacetylderivat **48** überführt.



Schema 24: Darstellung des Diacetoxyderivates **48** durch die reduktive Acetylierung

2.3.9. Spektroskopische Untersuchung des Acetylierungsproduktes 48

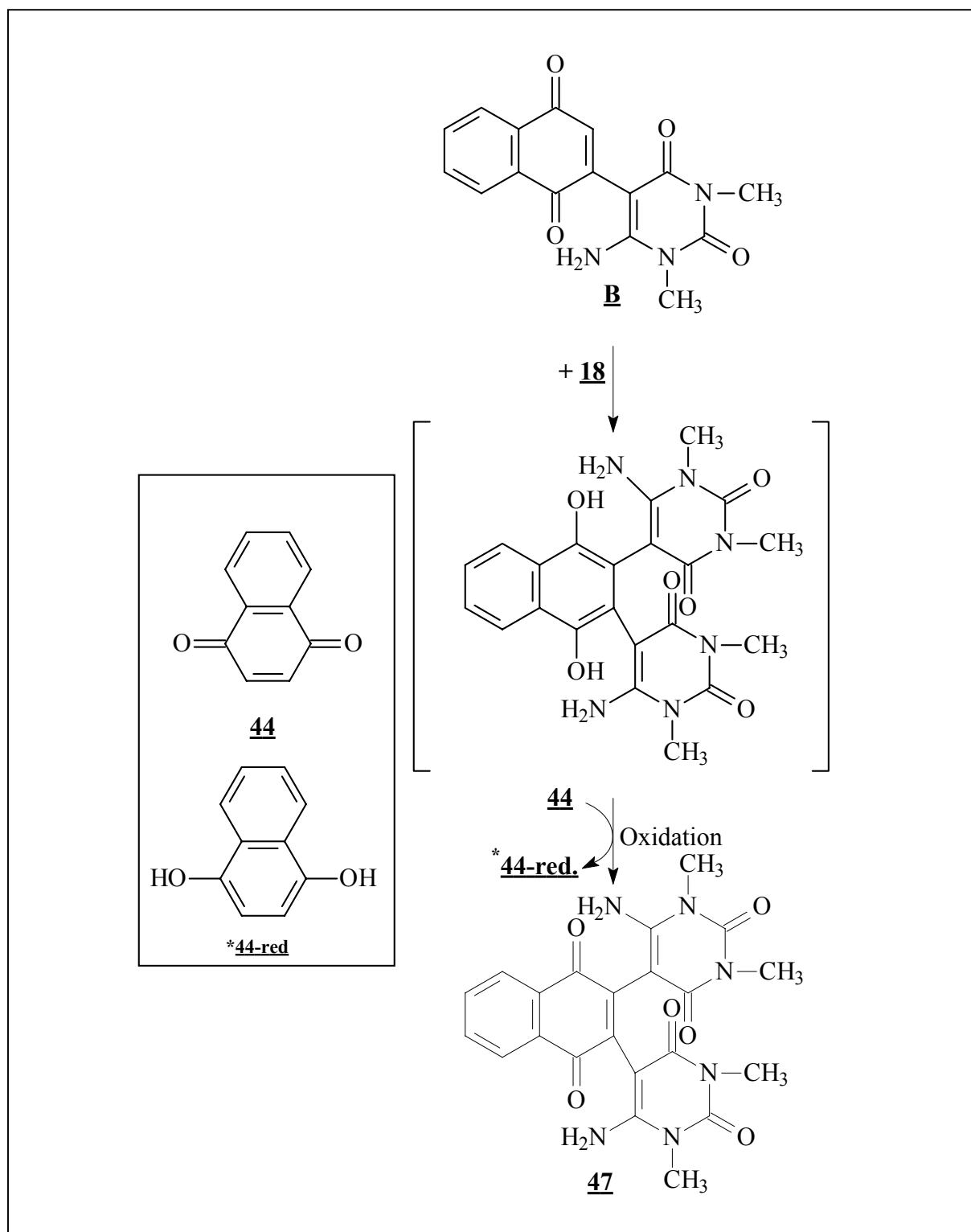
Sowohl die Elementaranalyse als auch der Molpeak in dem Massenspektrum ergeben die Summenformel des Acetylierungsproduktes 48. Im Massenspektrum erkennt man jeweils zwei Signale, die auf die Abspaltung zweier Ketenfragmente zurückzuführen sind.

Im IR-Spektrum ist für die Acetoxygruppen eine breite Carbonylbande bei 1770 cm^{-1} registriert. Die beiden NH-Valenzschwingungen sind als zwei scharfe Banden bei 3437 und 3346 cm^{-1} gut zu erkennen.

In dem in DMSO aufgenommenen ^1H -NMR-Spektrum kommen die sechs Protonen der beiden Acetylgruppen bei 2.23 ppm als ein Singulett in Resonanz. Das für die vier N-Protonen mit D_2O austauschbare Singulett ist bei 5.8 ppm registriert.

2.3.10. Diskussion des Reaktionsmechanismus

Die Reaktion in Nitromethan verläuft am Anfang bis zur Bildung von Chinonderivat B analog dem Schema 22 (s. S. 43). Im Gegensatz zu der Umsetzung in Eisessig scheint das gebildete Intermediärprodukt B in Nitromethan eine höhere Stabilität zu besitzen, die dazu führt, daß dieses in einer anschließenden 1,4-Additionsreaktion mit einem weiteren Enaminonmolekül zu dem disubstituierten Chinonaddukt 47 reagiert. Eine Cyclisierung der entstandenen Verbindung 47 konnte in Nitromethan nicht durchgeführt werden.



Schema 25: Der Entstehungsweg der Verbindung **47**

2.4. Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion mit 1,4-Benzochinon

Durch die Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18 mit 1,4-Benzochinon sollte das Verhalten dieses heterocyclischen Enaminons gegenüber einem unsubstituierten Chinonderivat untersucht werden. Die freien Positionen am C2, C3, C5 und C6 des 1,4-Benzochinons ließen vor der Umsetzung viele Reaktionsmöglichkeiten offen. Die erlangten Ergebnisse sollten später mit denen von J. L. Bernier und J. L. Henichart aus dem Jahre 1981²⁹ (Schema 3; S. 6) verglichen werden.

2.4.1. Die Umsetzung in Eisessig bei Raumtemperatur

Die Reaktion von einem Mol des 2-Keto-endiamins 18 mit 2 Mol 1,4-Benzochinon in Eisessig bei Raumtemperatur führte nach 2 Tagen zur Bildung eines einheitlichen dc-reinen weißen Niederschlages, dessen spektrale Daten mit der von Bernier isolierten Verbindung 21 (s. S. 6) in Einklang zu bringen sind.

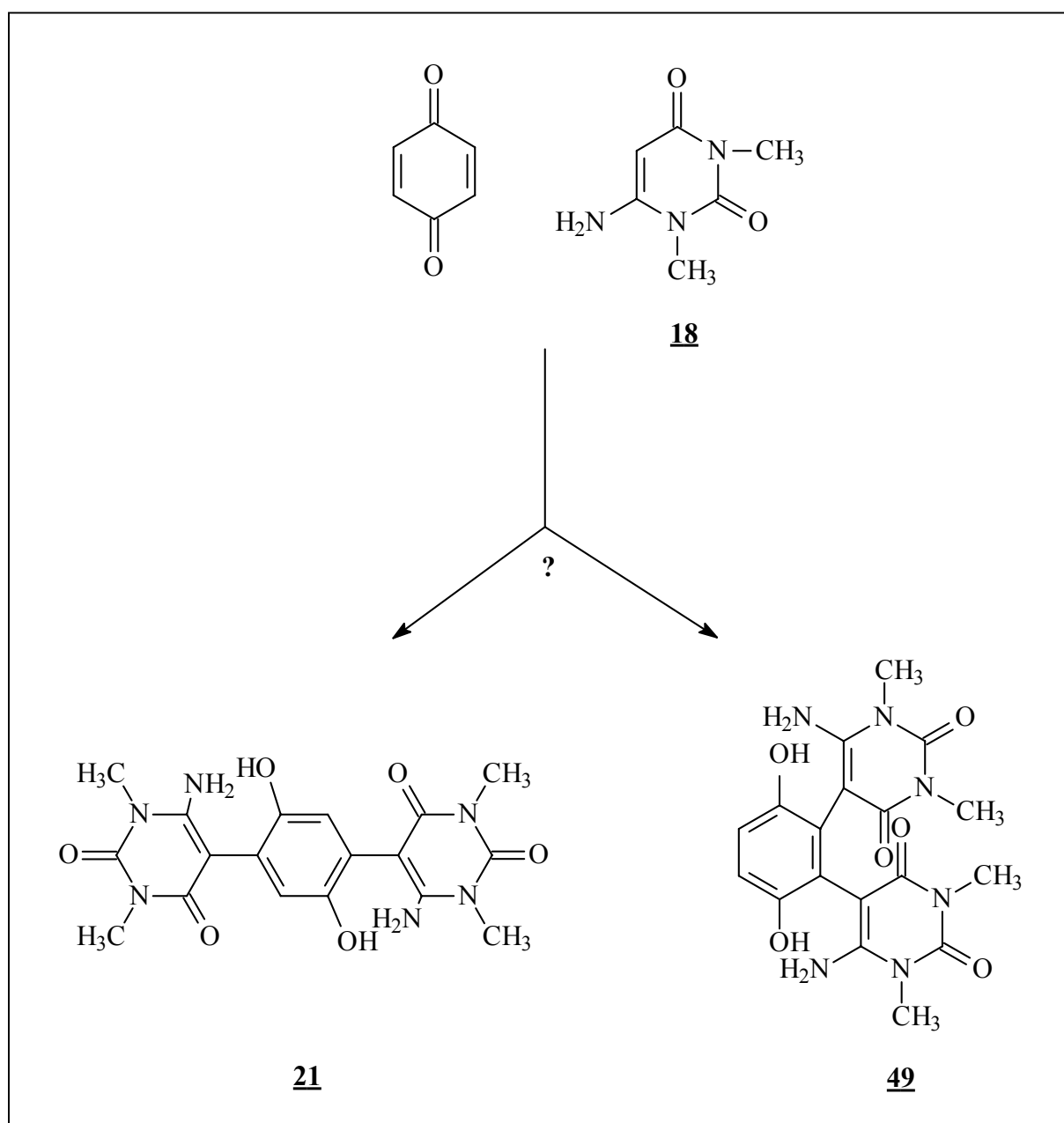
Für das einfach substituierte Michael-Produkt 19 wäre bei der massenspektroskopischen Untersuchung ein Molpeak bei $m/z = 263$ zu erwarten. Das Reaktionsprodukt weist jedoch einen Molpeak bei $m/z = 416$ auf, was einem Bis-Addukt entspricht.

In dem Protonenresonanzspektrum des Reaktionsproduktes (Abb. 18; S. 52) erkennt man die zwei mit D₂O austauschbaren Hydroxylprotonen als ein Singulett bei 7.96 ppm. Die Signale von zwei aromatischen Protonen sind durch ein Singulett bei 6.71 ppm gekennzeichnet. Die vier Aminprotonen sind als ein austauschbares Singulett bei 5.79 registriert.

Die Frage, ob es sich hier um ein para- 21, oder ortho-substituiertes Additionsprodukt 49 handelt, konnten wir an dieser Stelle noch nicht beantworten, da beide Produkte symmetrisch und damit NMR-spektroskopisch nicht zu unterscheiden sind.

Dennoch wurde es von J. L. Bernier und J. L. Henichart als das p-disubstituierte Produkt 21 charakterisiert.

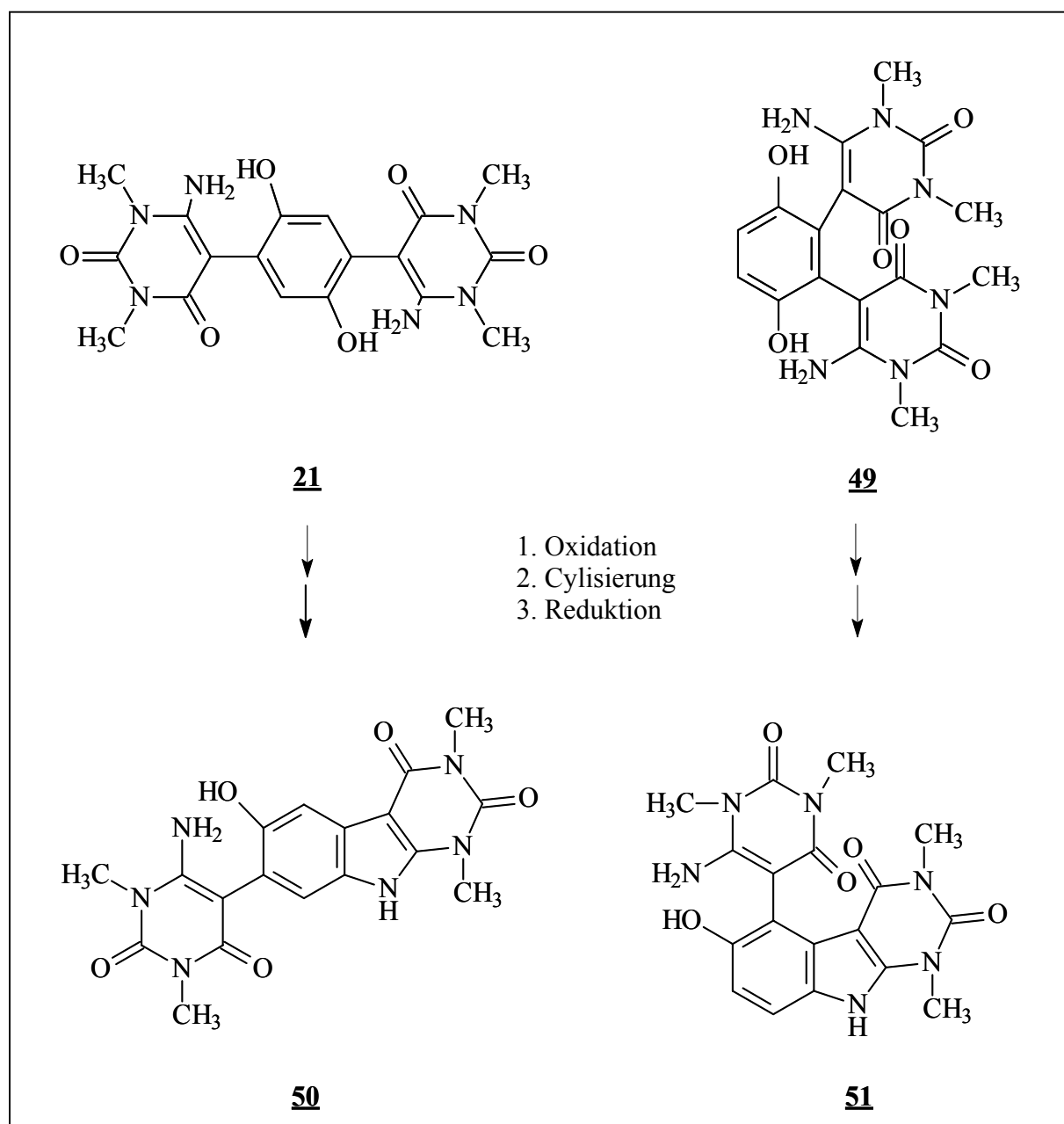
Diese Tatsache veranlaßte uns die Arbeit von J. L. Bernier und J. L. Henichart weiterzuführen und durch weitere Umsetzungen zu komplettieren.



Schema 26: Mögliche Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von 1,4-Benzochinon mit **18**

2.4.2. Cyclisierung des entstandenen Michael-Produktes

Um das in Eisessig bei Raumtemperatur entstandene Additionsprodukt eindeutig zu charakterisieren, schien die Cyclisierung dieses Adduktes die einzige chemische Methode zu sein, da die hierbei möglichen Additionsprodukte 21 und 49, wie im Schema 27 dargestellt, zu zwei unterschiedlichen Cyclisierungsprodukten führen würden, welche sich eindeutig im ^1H -NMR-Spektrum unterscheiden sollten.



Schema 27: Die möglichen Cyclisierungsprodukte der Verbindungen 21 und 49

Beim Erhitzen des isolierten Michaeladduktes (21 bzw. 49) in Eisessig unter Luftzufuhr kam es anfänglich zu einer Rotfärbung der Lösung und mit der Zeit zur Bildung eines weißen Niederschlages. Der so gebildete Niederschlag wurde dann nach dem Abkühlen abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert.

Die Elementaranalyse, Massen- und IR-Spektroskopie lassen auf das Vorliegen einer der beiden Strukturen 50 oder 51 schließen.

Eine eindeutige Differenzierung der beiden möglichen Cyclisierungsprodukte 50 und 51 kann mit den vorhandenen protonenresonanzspektroskopischen Daten (siehe Abb. 19; S. 52) der Verbindung vorgenommen werden.

In dem ^1H -NMR-Spektrum erkennt man das typische AB-System der orthoständigen aromatischen Protonen 7-H und 8-H bei 7.21 und 6.78 ppm mit der Kopplungskonstante $J = 8.5$ Hz, das nur beim Vorliegen des Reaktionsproduktes 51 auftreten kann. Zwei mit D_2O austauschbare Singuletts für N-Protonen (Indol- und Amin-H) sind bei 11.90 und 5.62 ppm registriert.

Durch die Daten der Protonenresonanz-Spektroskopie kann das Vorliegen der Verbindung 50 ausgeschlossen werden, da für die aromatischen Protonen zwei Singuletts bei unterschiedlichen chemischen Verschiebungen zu erwarten wären.

Durch die eindeutige Identifizierung des Cyclisierungsproduktes 51 gehen wir für das von uns isolierte Reaktionsprodukt, das bei der Umsetzung zwischen 1,4-Benzochinon und dem Uracil-Derivat 18 entstanden ist, von der Struktur eines 2,3-disubstituierten Hydrochinonderivates 49 aus.

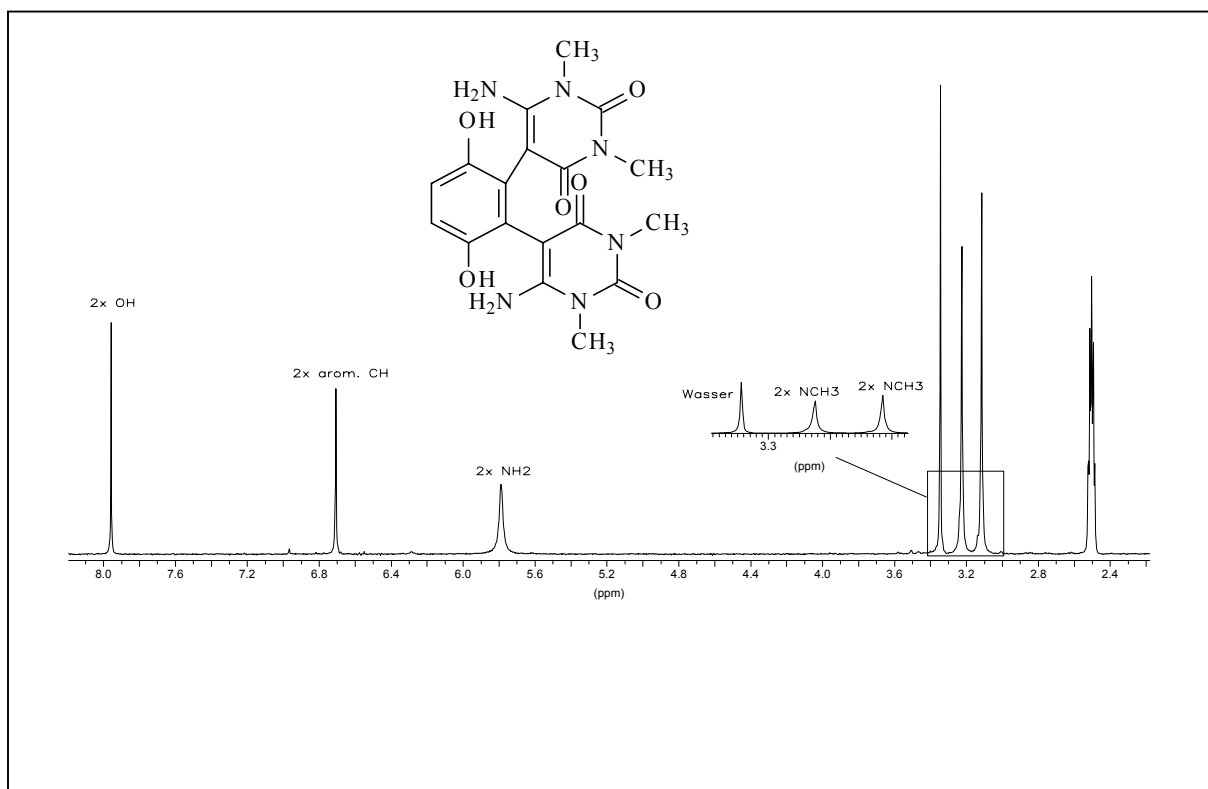


Abb. 18: ^1H -NMR-Spektrum des Hydrochinonadduktes **49** (200 MHz; DMSO-d_6)

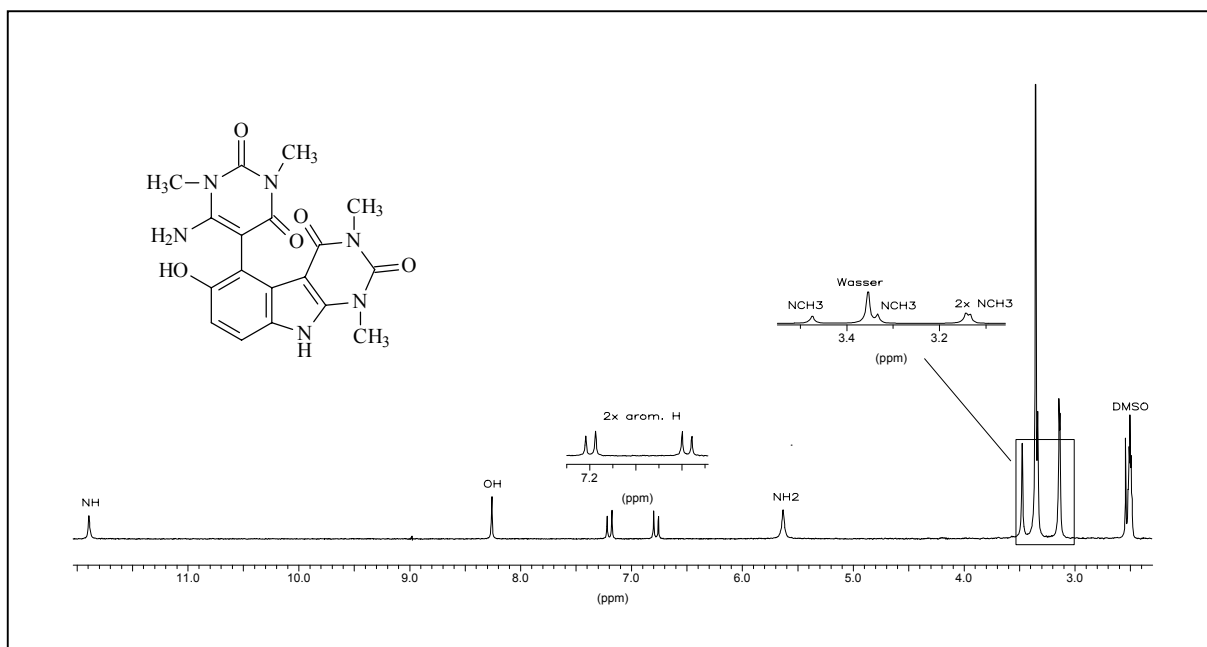
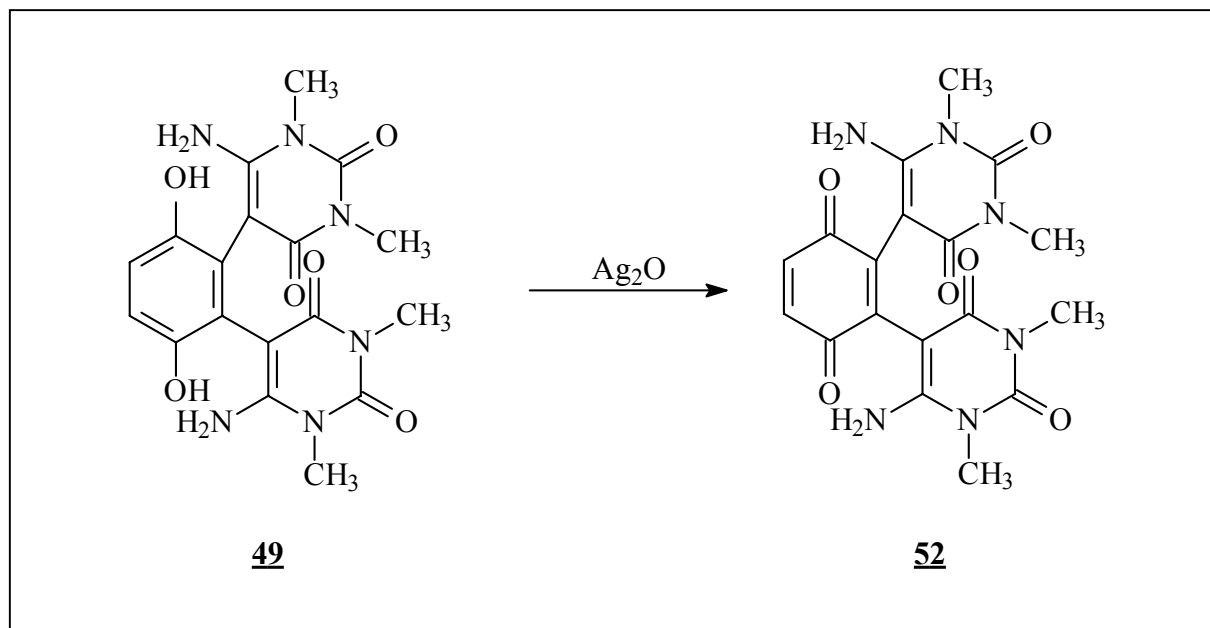


Abb. 19: ^1H -NMR-Spektrum des Cyclisierungsproduktes **51** (200 MHz; DMSO-d_6)

2.4.3. Die Oxidation des Michaeladduktes 49

Zur weiteren Charakterisierung des Hydrochinonderivates wurde dieses in Dichlormethan mit überschüssigem Silber(I)oxid versetzt. Das so entstandene rote Produkt 52 wurde anschließend untersucht. Die isolierte Verbindung zeigt im Massenspektrum den Molpeak bei $m/z = 414$. Die Elementaranalyse und das Fehlen der breiten OH-Valenzschwingung im IR-Spektrum deuten auf eine vollständige Oxidation des Hydrochinons 49 hin.

Diese Tatsache wird weiterhin durch das Verschwinden des Singulettts der durch D_2O austauschbaren Hydroxylprotonen bei 7.96 ppm im Protonenresonanzspektrum bekräftigt.

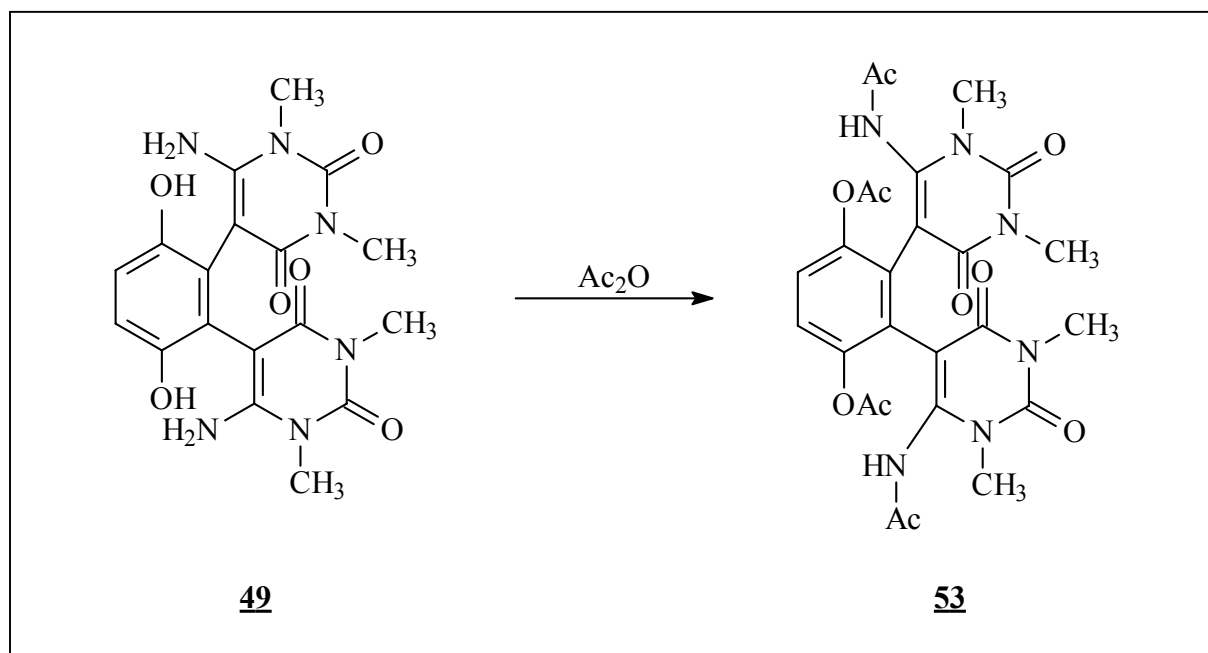


Schema 28: Oxidation des Bisadduktes zu 52

2.4.4. Die Acetylierung des disubstituierten Hydrochinonderivates 49

Um die Struktur des Michael-Bisproduktes 49 zu bestätigen, wurde dieses im frisch destillierten Acetanhydrid mit einer katalytischen Menge an Pyridin über mehrere Stunden erhitzt.

Das aus Toluol umkristallisierte weiße Produkt 53 (s. Schema 29; S. 54) wurde anschließend spektroskopisch untersucht.



Schema 29: Das Acetylierungsprodukt des Michael-Bisproduktes 49

Wie der Molpeak des Massenspektrums bei $m/z = 584$ und die Elementaranalyse zeigen, handelt es sich hier um das vierfach acetylierte Produkt 53.

Das Acetylierungsprodukt 53 scheint insofern interessant, da es sich durch die N-Acetylierung von den anderen Acetylierungsprodukten (s. 33, S. 21; und 48, S. 45) unterscheidet.

Im IR-Spektrum (s. Abb. 20; S. 55) wird für die N-Acetylgruppen eine NH-Valenzschwingungsbande bei 3263 cm^{-1} und eine Carbonylschwingungsbande bei 1766 cm^{-1} registriert. Für die Acetoxygruppe beobachtet man zusätzlich eine Carbonylschwingungsbande bei 1712 cm^{-1} .

Im Protonenresonanzspektrum (s. Abb. 21; S. 55) ist das mit D₂O-austauschbare Singulett für die beiden Amidprotonen aufgrund des –M-Effektes der Carbonylgruppen tieffeldverschoben und ist deshalb bei 8.84 ppm zu beobachten. Die zwölf Protonen der N-Methylgruppen der Uracilpartialstrukturen sind als ein Singulett bei 3.18 ppm registriert.

Die Methylprotonen der Acetoxy- und N-Acetylgruppen weisen eine chemische Verschiebung bei 2.05 und 1.85 ppm als ein Singulett auf.

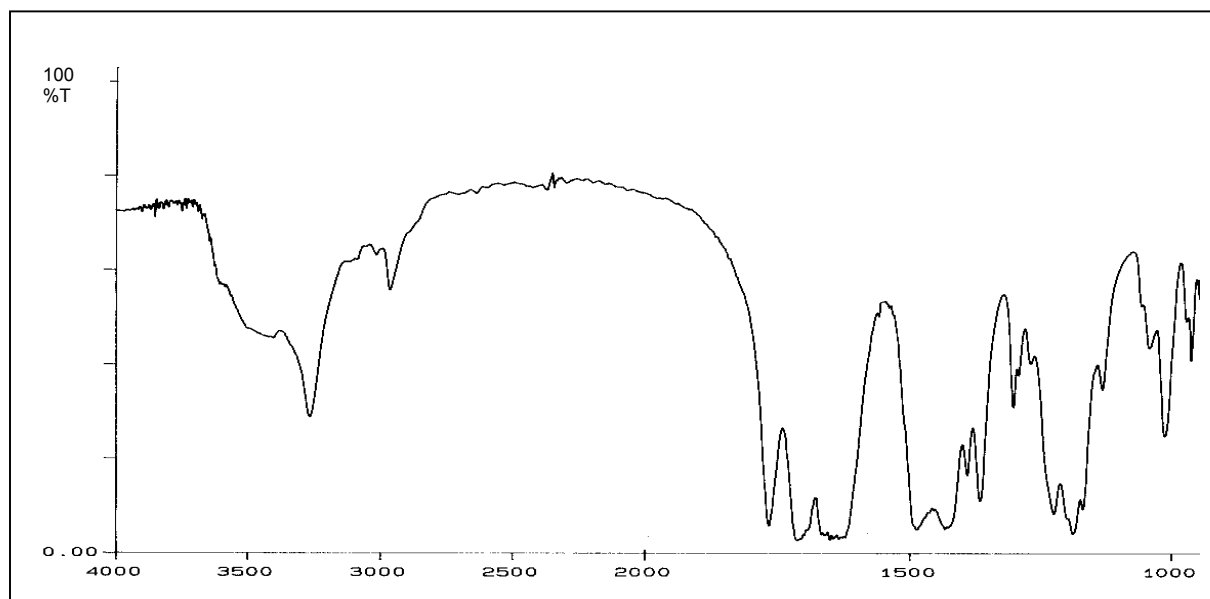


Abb. 20: IR-Spektrum des Acetylierungsproduktes **53** (KBr)

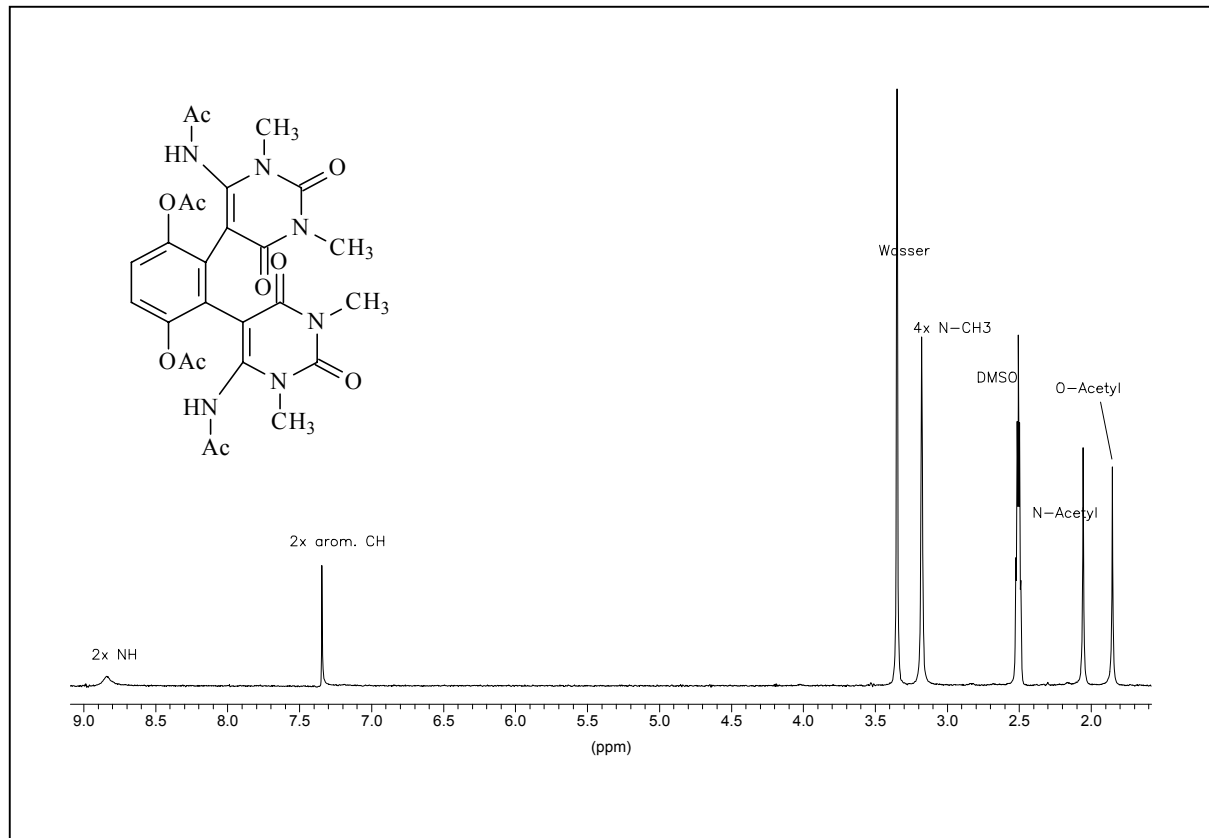
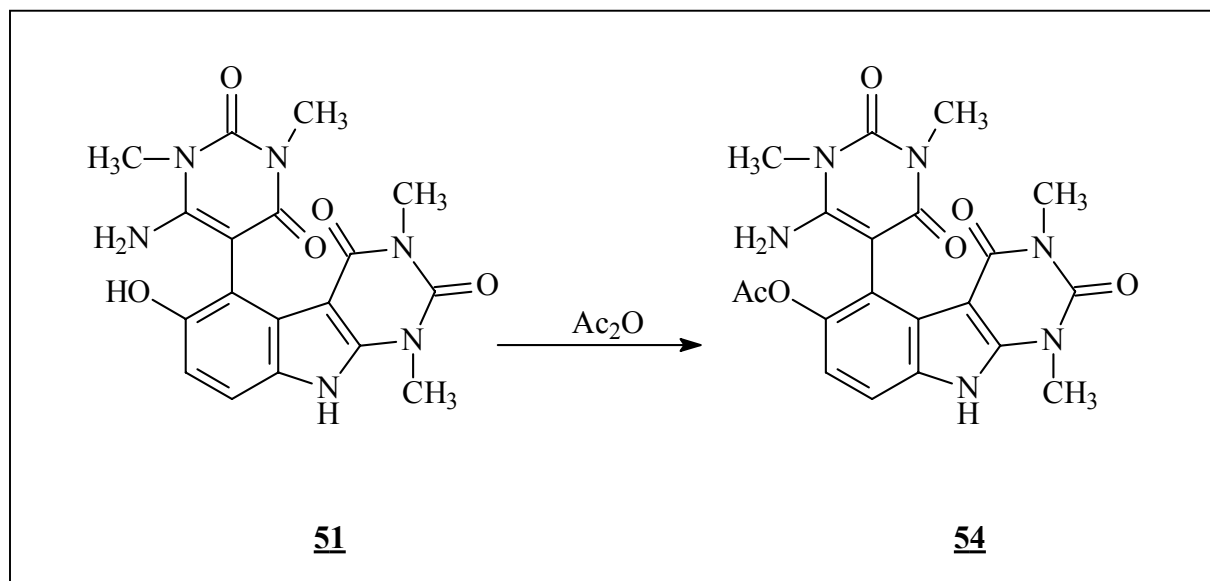


Abb. 21: ¹H-NMR-Spektrum des Acetylierungsproduktes **53** (200 MHz; DMSO-d₆)

2.4.5. Acetylierung der Verbindung 51

Die Behandlung des bei der Cyclisierung der Verbindung 49 entstandenen Produktes 51 mit überschüssigem Acetanhydrid in der Hitze führte zur Bildung des Acetylderivates 54.



Schema 28: Das Acetylierungsprodukt der Verbindung 51

Die Struktur des Acetylderivates kann anhand der spektroskopischen Daten belegt werden. Die Elementaranalyse und der Molpeak der Massenspektrometrie bei $m/z = 440$ bestätigen die Acetylierung der Hydroxylgruppe.

Im IR-Spektrum ist die breite OH-Bande zwischen 3300 und 2900 cm^{-1} verschwunden. Für die Acetoxygruppe erscheint eine Carbonylvalenzschwingungsbande bei 1752 cm^{-1} .

Wie erwartet fehlt im ^1H -NMR-Spektrum das Signal für das Proton der Hydroxylgruppe.

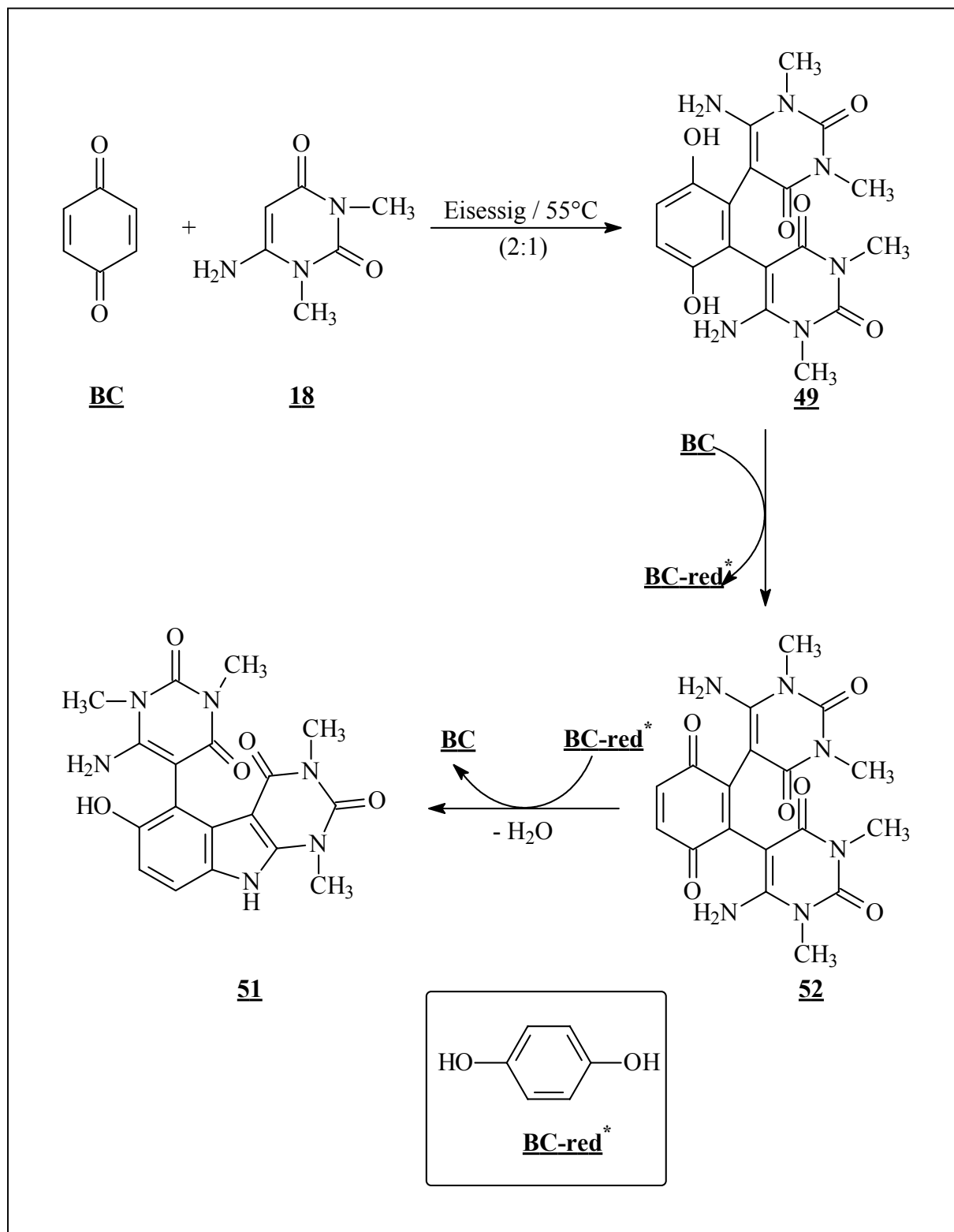
Für die Methylprotonen der Acetylgruppe wird ein Singulett bei 2.10 ppm registriert.

2.4.6. Die Umsetzung in Eisessig bei 55 °C

Um die Ausbeute bei der Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18 mit 1,4-Benzochinon zu erhöhen, haben wir diese unter Wärmezufuhr durchgeführt. Die Lösung wurde schon nach einigen Minuten rot. Nach etwa 3 Stunden fiel ein weißer Niederschlag aus, den wir für die Verbindung 49 hielten. Bei der Auswertung der spektroskopischen Daten hingegen mußten wir feststellen, daß es sich hierbei um das Cyclisierungsprodukt 51 handelte.

Anscheinend kommt es hierbei zur Bildung vom Hydrochinon-Derivat 49, das erst durch den Luftsauerstoff bzw. durch das überschüssige Chinon BC zum Chinonderivat 52 oxidiert und anschließend zu 51 cyclisiert wird (s. Schema 29; S. 54).

Zusätzlich konnte die Ausbeute durch einen Überschuß (2:1) an Benzochinon bis auf 63% des theoretischen Wertes erhöht werden.



Schema 29: Die Umsetzung von 1,4-Benzochinon mit dem Uracil-Derivat **18** in Eisessig

3. Umsetzung von 6-Benzylamino-1,3-dimethyl-1-H-pyrimidin-2,4-dion 55 mit den Chinonderivaten

Wie schon in der Einleitung beschrieben, ist das Verhalten der cyclischen En-1,1-diamin-2-on-Derivate als mögliche Synthone bei der Nenitzescu-Reaktion kaum untersucht worden. Nach der ausführlichen Untersuchung des heterocyclischen 2-Keto-endiamins 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18 gegenüber verschiedenen Chinonderivaten, erschien uns der Einsatz eines weiteren Derivates dieser Verbindungsklasse sinnvoll.

Das 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil 55 wurde nach Goldner⁴⁹ synthetisiert.

Die Substitution eines Wasserstoffs der primären Aminogruppe durch die Benzylgruppe müsste zu einer Erhöhung der Nucleophilie am β -C-Atom führen.

3.1. Umsetzung von 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil 55 mit 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon

Die Umsetzungen äquimolarer Mengen von 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil 55 und 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon in Eisessig, Methanol und Nitromethan bei Raumtemperatur blieben ohne Erfolg. Erst bei einer Reaktionstemperatur von 65 °C und einer Reaktionsdauer von 18 Stunden in Eisessig konnte ein leuchtend gelber Niederschlag isoliert werden. Der gelbe Niederschlag wurde dann aus wenig Eisessig umkristallisiert.

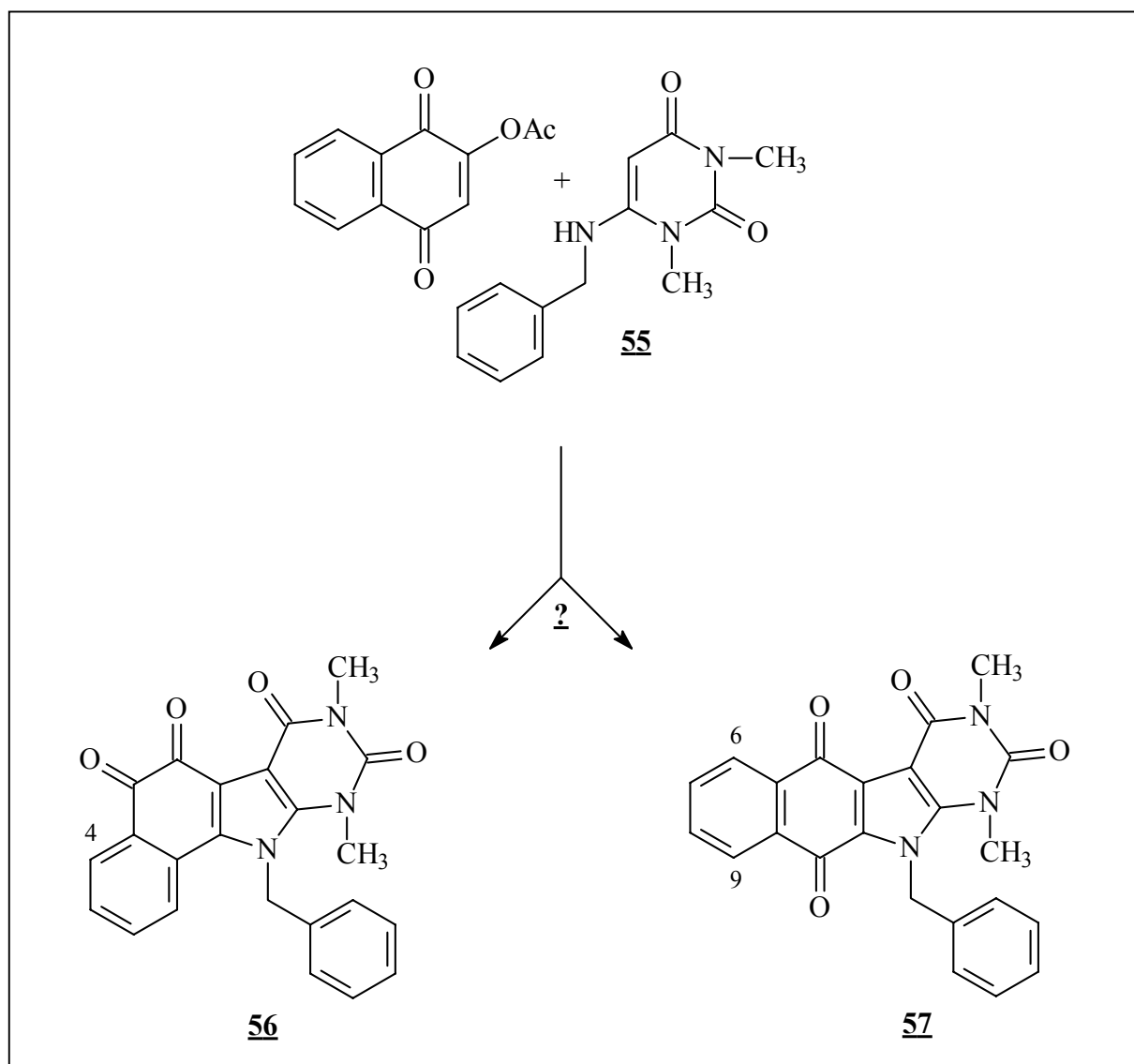
Im Massenspektrum des Produktes zeigt der Molpeak bei $m/z = 399$ die Bildung eines Nenitzescu-Produktes an. Auffällig ist auch das Fehlen des Acetylfragmentes bei $m/z = 43$. Die Elementaranalyse deutet zusammen mit dem Molpeak auf das Entstehen eines der beiden Benzocarbazol-Derivate 56 oder 57 (Schema 30; S. 60) hin.

In dem IR-Spektrum in KBr findet man neben drei intensiven Carbonylvalenzschwingungen bei 1715, 1674 und 1591 cm^{-1} keine weiteren NH- bzw. OH-Valenzschwingungen.

Das Protonenresonanzspektrum in DMSO-d_6 deutet auf die Bildung der Verbindung 57 hin. Im Bereich zwischen 3.3 und 3.6 ppm findet man zwei Singulets, die den beiden N-Methylgruppen der Uracilpartialstruktur zugeordnet werden können. Die beiden Methylenprotonen des N-Benzylrestes kommen bei 6.20 ppm als Singulett zur Resonanz, und die fünf aromatischen Protonen treten erwartungsgemäß als Multiplett zwischen 7.13 bis 7.41 ppm auf.

⁴⁹ Goldner et al.; Justus Liebigs Ann. Chem **1966**, 142-153

Entscheidend aber für die Identifizierung der Verbindung **57** ist die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen des Naphthochinongerüsts. Die beiden Protonen H-6 und H-9 sind durch die Abschirmung der benachbarten Carbonylgruppen tieffeldverschoben und kommen jeweils als "Doppeldublett" bei 8.24 und 8.06 ppm zur Resonanz. Die H-7 und H-8 sind als Multiplett zwischen 7.77 und 7.63 registriert. Beim Vorliegen der Verbindung **56** mit einem angular-kondensierten Naphthochinongerüst wäre die Abschirmung der aromatischen Protonen nur durch die C5-Carbonylgruppe möglich, und diese hätte nur bei H-4 zu einer Tieffeldverschiebung geführt.



Schema 30: Mögliche Reaktionsprodukte bei der Umsetzung des Enaminons **55** mit 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon

Zusätzlich können zur Unterscheidung der beiden möglichen isomeren Strukturen **56** und **57** insbesondere die UV-spektroskopischen Daten herangezogen werden.

Die UV-spektroskopischen Daten der angular-kondensierten Verbindung **40** (Abb. 15, S. 32) und der von W. Diepenbrock isolierten angular-kondensierten Verbindung **WD-1** zeigen ihre Absorptionsmaxima bei einer Wellenlänge zwischen 480 und 500 nm.

Das Spektrum des Reaktionsproduktes bei der Umsetzung des Enaminons **55** mit 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon zeigt dagegen ein Absorptionsmaximum bei 437 nm. Die hypsochrome Verschiebung zum langwelligen Maximum bei den p-chinoiden Benzo[f]indol-Verbindungen wurde auch durch frühere UV-spektroskopische Untersuchungen⁵⁰ belegt. Die Daten sprechen damit für das Vorliegen des linearkondensierten Benzocarbazol-Derivates **57**.

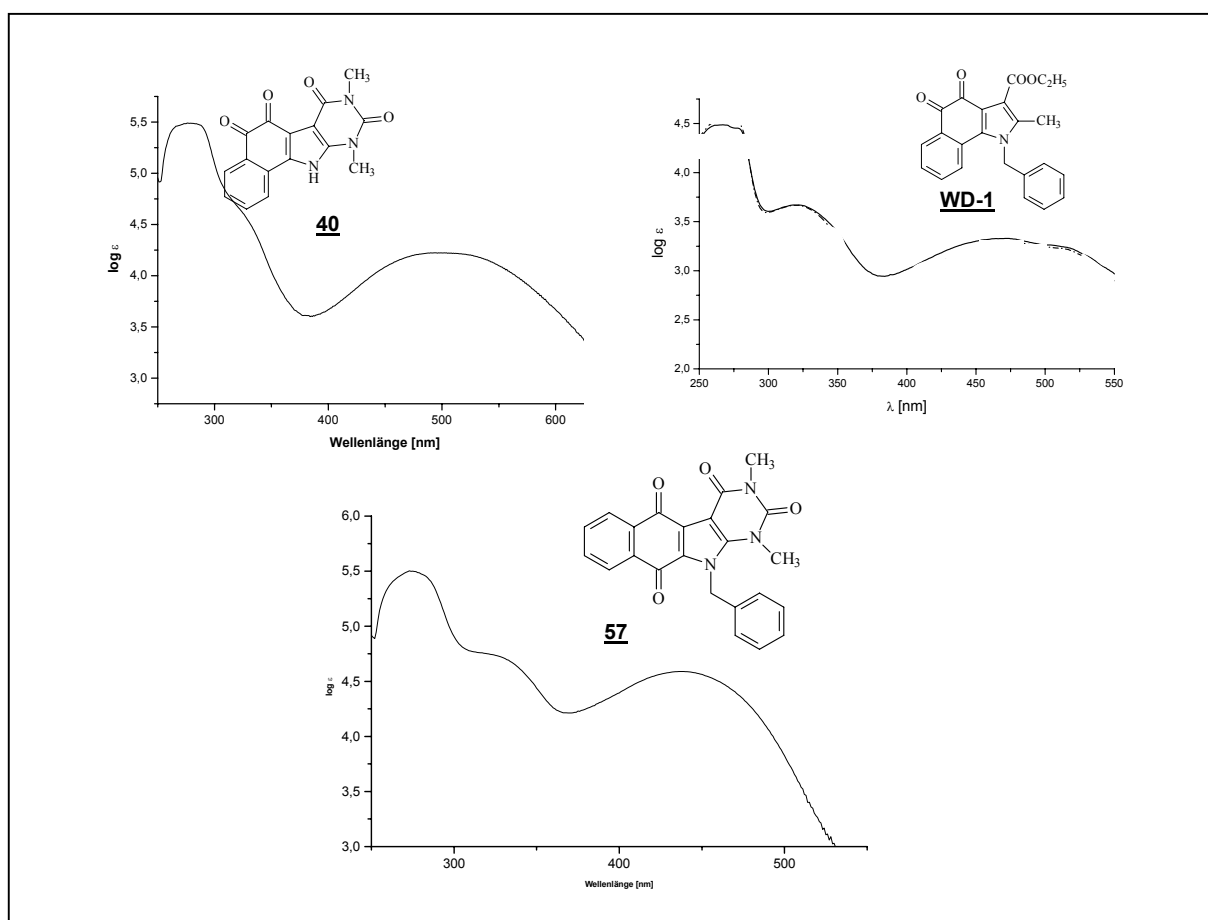


Abb. 22: UV-Spektrum des Reaktionsproduktes (DMSO)

Verbindung	λ [nm] ($\log \epsilon$)		
WD-1	276 (4.51)	320 (3.67); sh	471 (3.30)
40	276 (3.79)	328 (2.82); sh	500 (3.15)
57	273 (3.17)	318 (4.75); sh	437 (4.59)

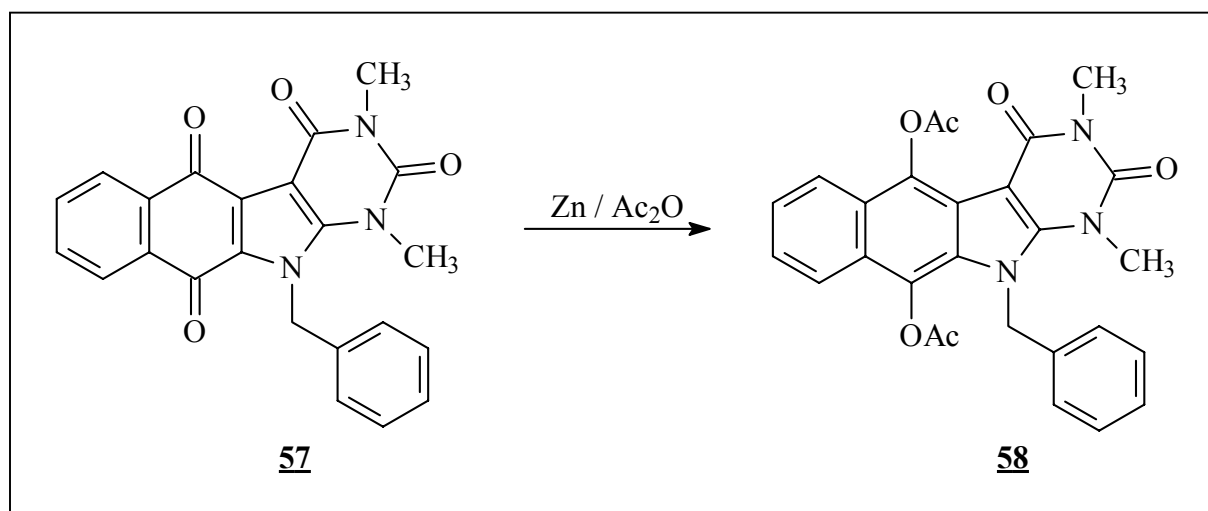
Tabelle 1: Die Absorptionsmaxima der Verbindungen **40**, **57** u. **WD-1**

⁵⁰ U. Kuckländer, Justus Liebigs Ann. Chem. **1978**, 129

Zur weiteren Überführung der chinoiden Struktur wurde diese mit o-Phenylendiamin umgesetzt. Das Ausbleiben der Bildung eines Phenazin-Derivates weist ebenfalls auf das Vorliegen der linearkondensierten Verbindung **57** hin.

3.1.1. Reduktive Acetylierung der Verbindung **57**

Durch Erhitzen mit Zinkpulver und Acetanhydrid wurde die Verbindung **57** reaktiv acetyliert. Es konnte, wie erwartet, das farblose Diacetoxyprodukt **58** isoliert werden.



Schema 31: Die reductive Acetylierung von **57**

3.1.1.1. Spektroskopische Untersuchung des Diacetoxyderivates **58**

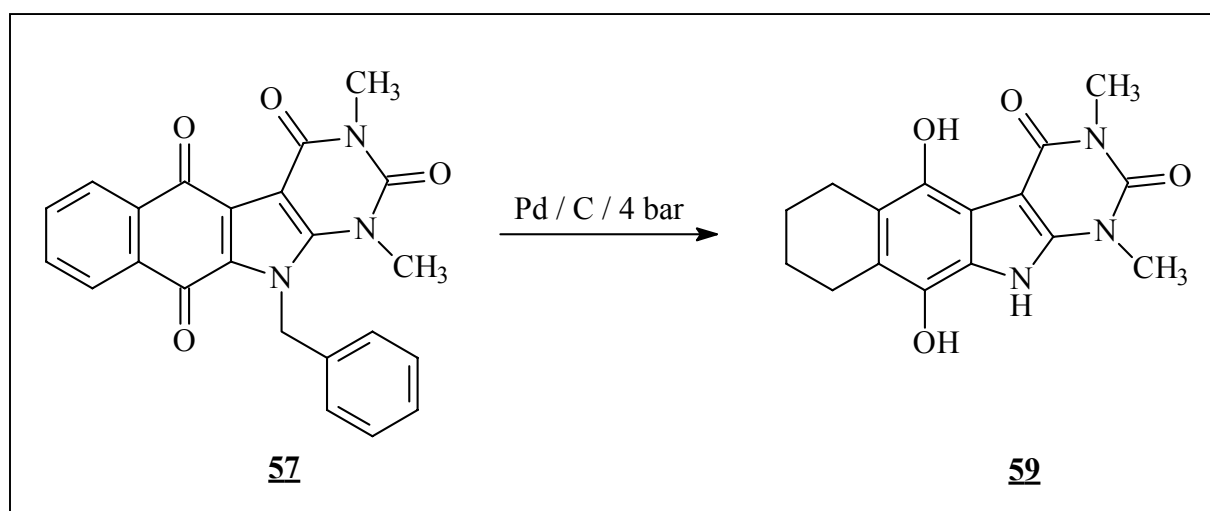
Die Elementaranalyse und der Molpeak im Massenspektrum bestätigen die Summenformel der Substanz. Im Massenspektrum erkennt man 2 Signale, die auf die Abspaltung eines bzw. zweier Moleküle Keten⁵¹ zurückzuführen sind.

Im IR-Spektrum wird für die Acetoxygruppen eine Carbonylschwingungsbande bei 1777 cm⁻¹ beobachtet. Die Carbonylschwingungsbanden der Uracilpartialstruktur sind bei 1705, 1661 und 1578 registriert. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt keine austauschbaren Protonensignale und für die Methylprotonen der Acetoxygruppen ist ein Singulett bei 2.39 ppm registriert.

⁵¹ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Spektroskop. Untersuchungen in der org. Chemie, **1995**, S. 240-241

3.1.2. Die Abspaltung der Benzylgruppe

Um die Benzylgruppe des Benzo[b]carbazol-Derivates **57** am Indolstickstoff abzuspalten wurde zuerst eine Spaltung auf reduktivem Wege mit NaBH_4 in Ethanol durchgeführt. Dabei trat jedoch innerhalb kürzester Zeit eine Zersetzung zu einer Vielzahl nicht differenzierbarer Produkte ein. Die Abspaltung der Benzylgruppe durch Umsetzung mit Palladium auf Kohle in Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck blieb ebenfalls erfolglos. Die Hydrierung mit Palladium auf Kohle in Tetrahydrofuran bei einem Überdruck von 4 bar hingegen führte zur Isolierung der Verbindung **59**.



Schema 32: Die reduktive Benzylabspaltung des Benzo[b]carbazol-Derivates

3.1.2.1. Spektroskopische Untersuchung der Verbindung **59**

Die Elementaranalyse und das Massenspektrum deuten auf den Verlust einer Benzylgruppe und die zusätzliche Hydrierung des Benzolringes hin. Der Molpeak erscheint mit geringer Intensität bei $m/z = 315$.

Die intensive NH-Valenzschwingung des Indolstickstoffes bei 3293 cm^{-1} und die OH-Valenzschwingungen im Bereich 3566 bis 3180 cm^{-1} kommen im IR-Spektrum zum Ausdruck.

In dem ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 23, S. 64) sind die zwei mit D_2O austauschbaren OH-Protonen als Singulettts bei 9.67 ppm (OH-5) und 8.09 ppm (OH-10) zu finden. Das mit D_2O austauschbare NH-Proton des Indols ist als ein weiteres Singulett bei 11.78 ppm registriert.

Die sechs Methylprotonen der Uracilpartialstruktur sind wie üblich als Singulett bei 3.55 ppm und 3.29 ppm registriert.

Die aliphatischen Protonen des Cyclohexenringes kommen jeweils als Multipletts für vier Protonen bei 1.69 ppm und 2.65 ppm zur Resonanz.

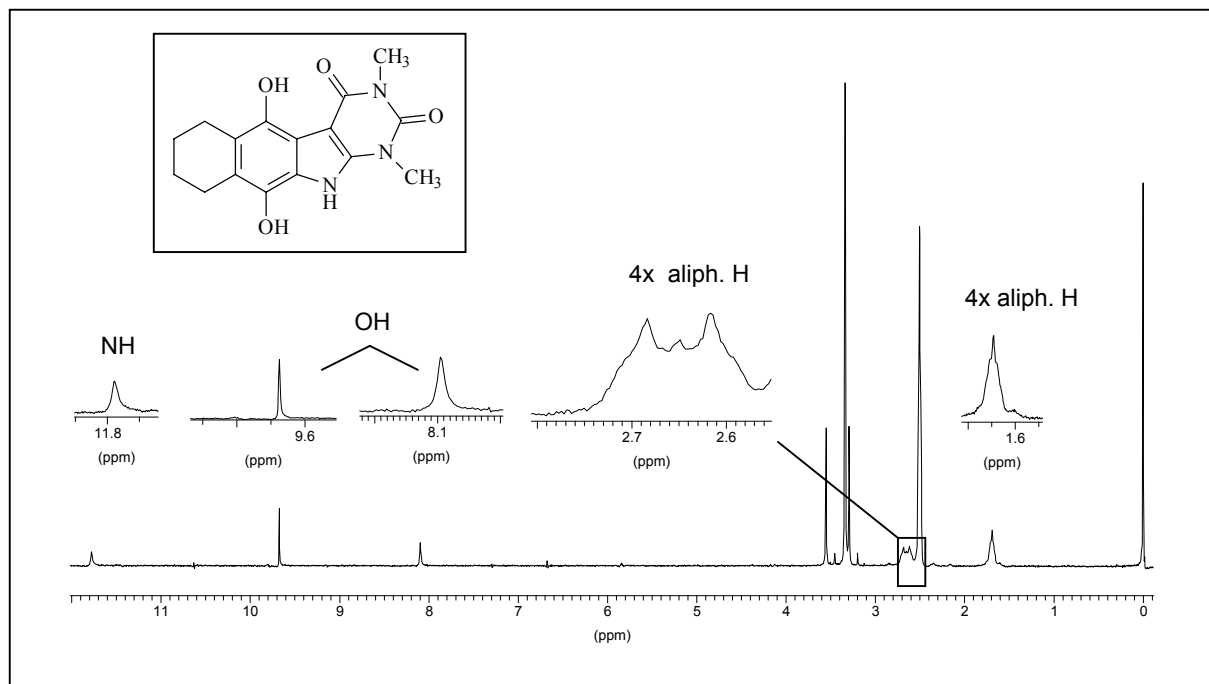


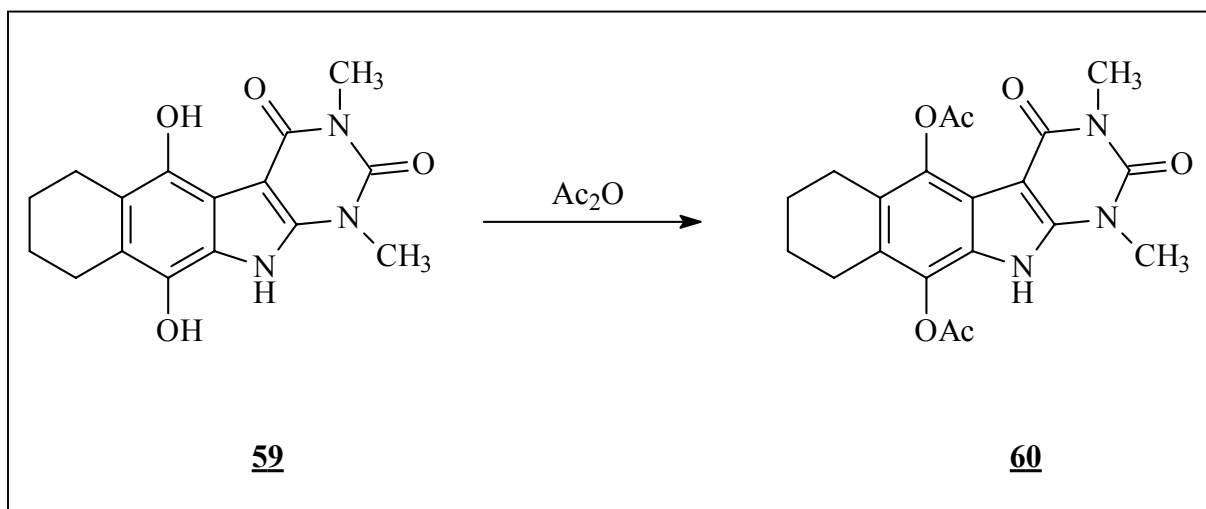
Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **59** (200 MHz; DMSO-d_6)

3.1.3. Die Acetylierung der Verbindung **59**

Die Verbindung **59** wurde durch Erhitzen mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen Pyridin unter Stickstoffatmosphäre in die Diacetoxy-Verbindung **60** überführt.

Die Elementaranalyse und der Molpeak bei $m/z = 399$ lassen sich mit der Summenformel des acetylierten Produktes in Einklang bringen. Im IR-Spektrum sind die beiden Carbonylvalenzschwingungen der Acetoxygruppen bei 1773 cm^{-1} registriert.

Im Protonenresonanzspektrum fehlen infolge der Acetylierung die beiden mit D_2O austauschbaren OH-Protonensignale. Im Hochfeldbereich kommen die Methylprotonen der beiden Acetoxygruppen als ein Singulett bei 2.38 ppm zur Resonanz.



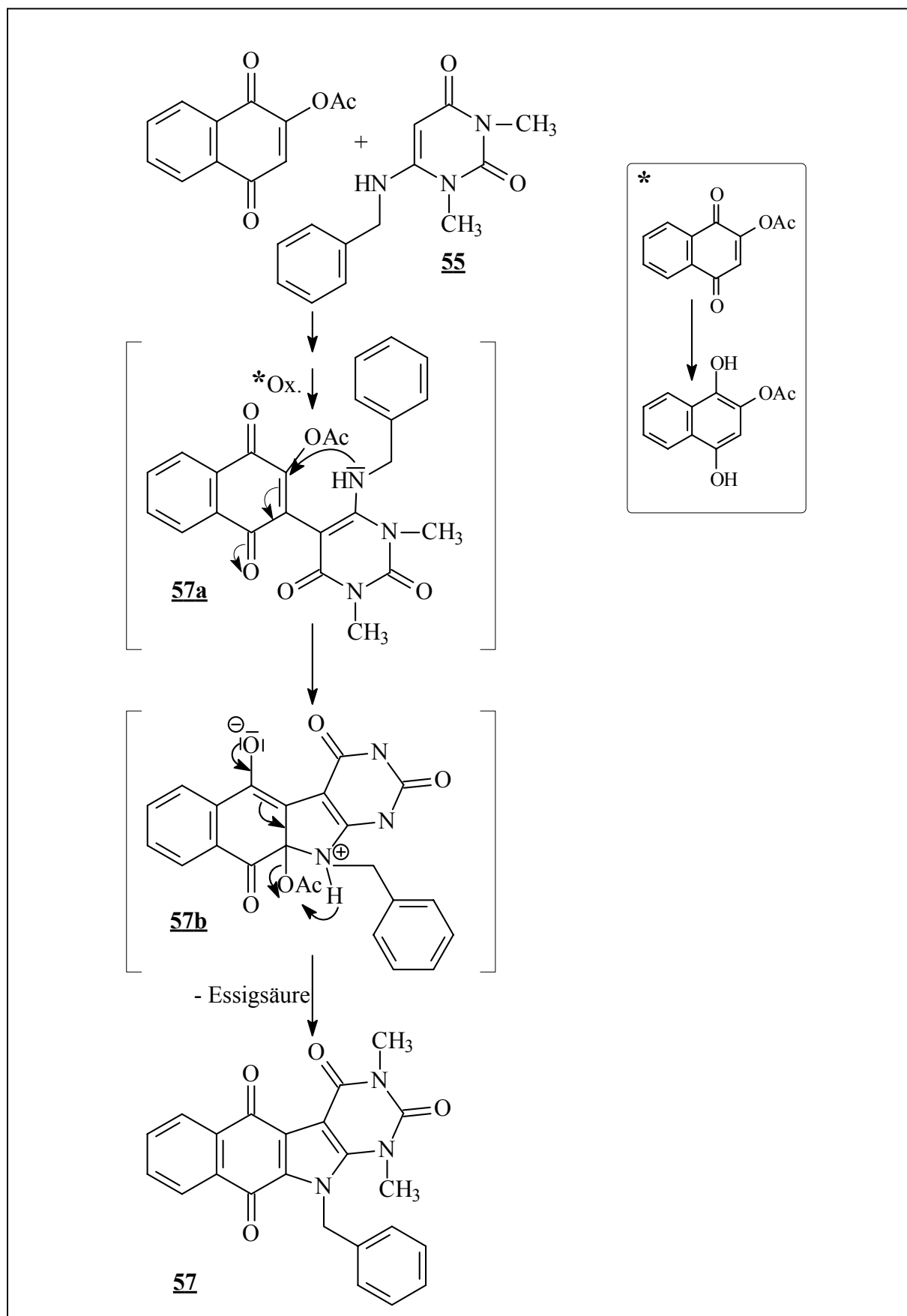
Schema 33: Die Acetylierung der Verbindung **59**

3.1.4. Diskussion des Reaktionsmechanismus

Der im Vergleich zum N-Aminouracil **18** (Schema 10; S. 23) überraschende Verlauf der Reaktion des N-Benzylaminouracil-Derivates **55** mit dem 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon wird im Schema 34 (S. 66) dargestellt.

Offenbar kommt es bei dieser Umsetzung zuerst zu einem Angriff des β -C-Atoms des Enaminons am C-3 des Chinons im Sinne einer Michael-analogen-Addition. Das so entstandene Additionsprodukt **57a** besitzt durch die Konjugation mit der Carbonylgruppe eine partiell positive Ladung am C-2, die einen nucleophilen Angriff des freien Elektronenpaares am Enaminon-Stickstoff begünstigt. Schließlich führt die Stabilisierung der Betain-Verbindung **57b** unter Abspaltung von einem Molekül Essigsäure zur Bildung des linearkondensierten Benzo[b]carbazols **57**.

Die Ergebnisse der durchgeführten Umsetzungen von 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon mit dem N-Aminouracil **18** bzw. N-Benzylaminouracil **55** bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen und in verschiedenen Lösungsmitteln zeigen, daß das Uracil-Derivat **55** im Vergleich zu **18** eine, bedingt durch den sperrigen Benzyl-Rest, relativ geringere Reaktivität gegenüber dem Chinon aufweist und zu einem anderen Reaktionsverlauf, nämlich zu einer Substitution der Acetoxygruppe, führt.

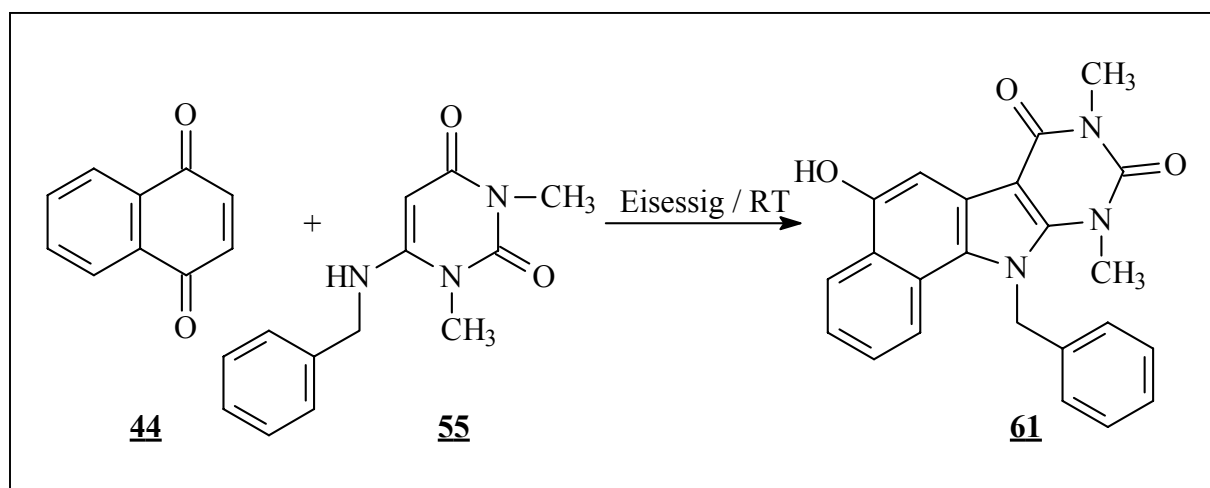


Schema 34: Reaktionsmechanismus der Umsetzung von **55** mit 2-Acetoxy-naphthochinon

3.2. Umsetzung von 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil 55 mit 1,4-Naphthochinon

3.2.1. Die Umsetzung in Eisessig bei Raumtemperatur

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen von 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil 55 und 1,4-Naphthochinon 44 in Eisessig bei Raumtemperatur kam es zu einer schwachen exothermen Reaktion. Bei dieser Umsetzung wurde das 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivat 61 mit einer guten Ausbeute isoliert.



Schema 35: Darstellung des 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivates 61

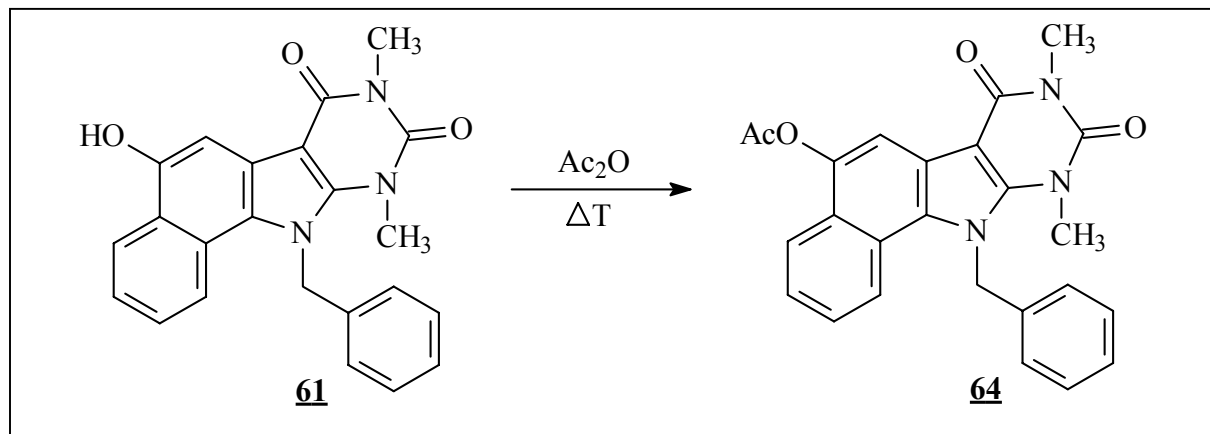
3.2.1.1. Spektroskopische Untersuchung des 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivates 61

Die Elementaranalyse und der Molpeak im Massenspektrum unterstreichen die Summenformel der Substanz. Im Massenspektrum erkennt man ein Signal, welches auf die Abspaltung eines Benzylfragmentes zurückzuführen ist. Im IR-Spektrum ist für die phenolische Hydroxylgruppe eine breite OH-Valenzschwingungsbande bei 3399 cm^{-1} registriert.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6) beobachtet man für das Hydroxylproton ein Singulett bei 10.11 ppm, das bei D_2O -Zugabe ausgetauscht wird. Die aromatischen Protonen sind im Tieffeldbereich zwischen 7.83 und 8.29 ppm registriert, wobei das Proton am C-6 bei 7.69 ppm als ein Singulett zur Resonanz kommt. Die beiden Protonen der CH_2 -Gruppe des Benzylrestes sind als ein Singulett bei 5.95 ppm zu erkennen.

3.2.1.2. Acetylierung des 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivates 61

Die Verbindung **61** wurde in Acetanhydrid mit katalytischen Mengen Pyridin erhitzt und in die 5-Acetoxyverbindung **64** überführt.



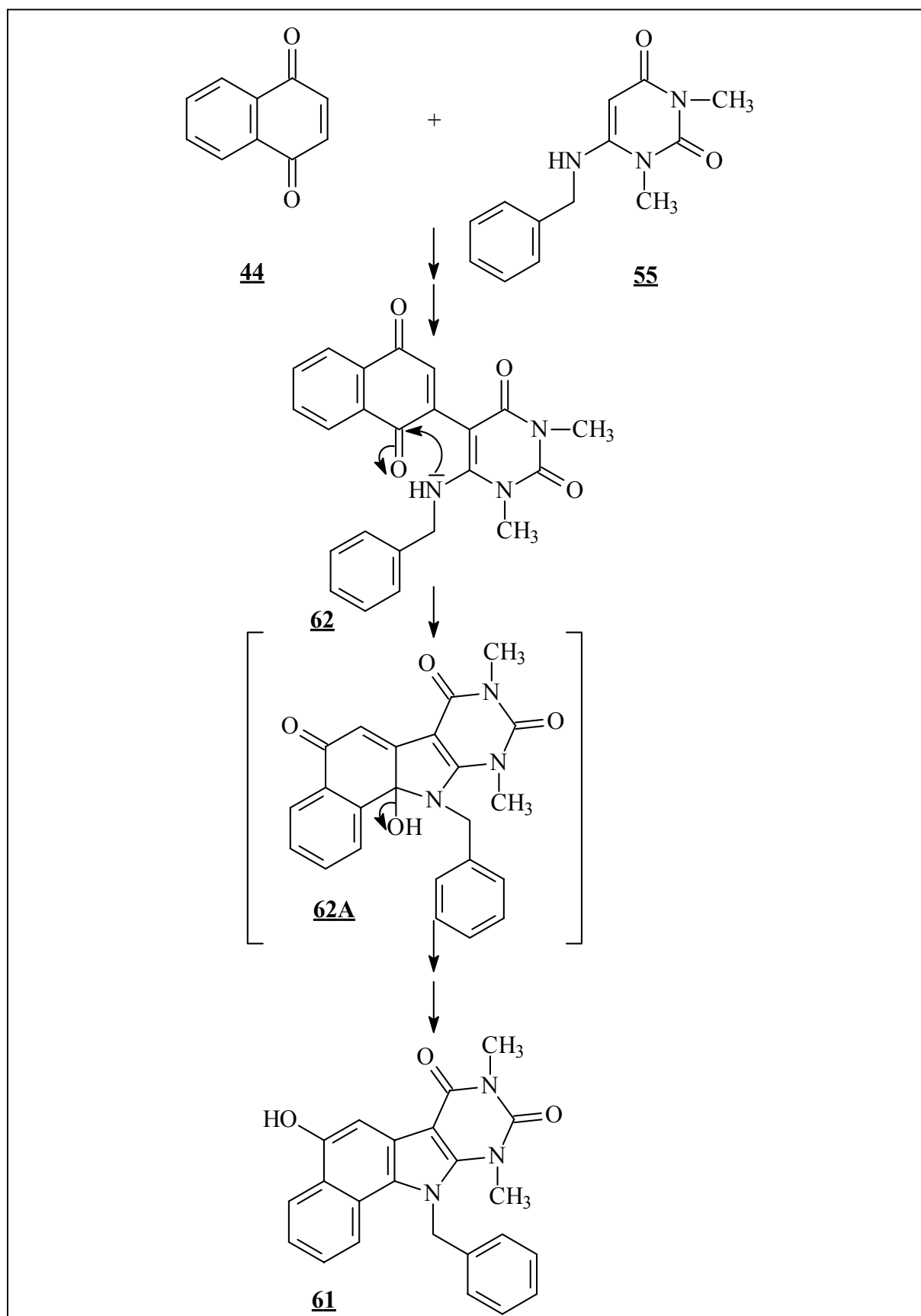
Schema 36: Acetylierung der Verbindung **61**

Aus den spektroskopischen Daten wird ersichtlich, daß es sich hierbei um die Bildung der 5-Acetoxy-Verbindung **64** handelt. Im IR-Spektrum ist die breite OH-Valenzschwingungsbande verschwunden. Für die Acetoxygruppe erscheint eine Carbonylbande bei 1753 cm⁻¹. Das ¹H-NMR-Spektrum weist ein Singulett bei 2.41 ppm für die drei Protonen der Acetoxygruppe auf.

3.2.1.3. Diskussion des Reaktionsverlaufes

Das 5-Hydroxy-benzo[g]indolderivat **61** entsteht analog dem Weg, der bei der Verbindung **45** (s. Schema 22; S. 43) dargestellt worden ist.

Demnach findet zunächst ein nucleophiler Angriff des β-C-Atoms des Enaminons **55** im Sinne einer Michael-Addition an die Doppelbindung des Chinons **44** statt. Das so entstandene offenkettige Hydrochinon-Derivat wird durch überschüssiges 1,4-Naphthochinon zum Chino-naddukt **62** oxidiert. Dieses cyclisiert zu dem Carbinolamin **62A**, das unter Wasserabspaltung und Reduktion zu dem Endprodukt **61** reagiert.

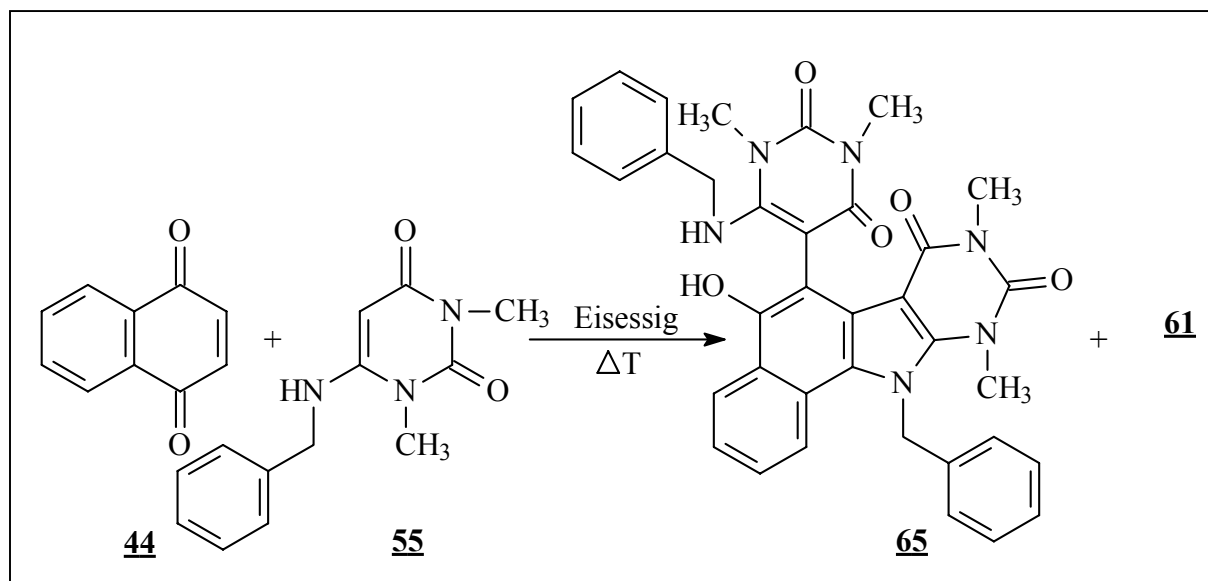


Schema 37: Mechanismus der Entstehung der Verbindung **61**

3.2.2. Die Umsetzung in Eisessig unter Wärmezufuhr

Um den eventuellen Einfluß der Reaktionsbedingungen auf den Reaktionsverlauf näher zu untersuchen, haben wir die Umsetzung der beiden Addukte **44** und **55** in Eisessig bei 55 °C durchgeführt.

Dabei konnten wir neben der Verbindung **61** die weiße Verbindung **65** mit einer Ausbeute von 43% isolieren.



Schema 38: Umsetzung von **44** mit dem Uracil-Derivat **55** in Eisessig bei 55 °C

3.2.2.1. Spektroskopische Untersuchung der Verbindung **65**

Die angenommene Struktur der Verbindung wird durch die spektroskopischen Daten belegt. Die Ergebnisse von Elementaranalyse und Massenspektroskopie zeigen, daß das Chinon mit dem Uracil-Derivat im molaren Verhältnis 1:2 reagiert hat. Im IR-Spektrum beobachtet man im Vergleich zu **61** zusätzlich eine intensive NH-Valenzschwingungsbande bei 3368 cm^{-1} , die dem zweiten substituierten Enaminonmolekül am C-6 zuzuordnen ist. Die wichtigsten Merkmale des ^1H -NMR-Spektrums zur Strukturaufklärung der Verbindung **65** sind die beiden zusätzlichen Singuletts der 6 Methylprotonen des am C-6 substituierten 6-Benzylamino-Uracils bei 3.12 und 3.15 ppm, das Signal für die Protonen der zweiten Methylengruppe bei 3.78 ppm und das Fehlen des bei der Verbindung **61** aufgetretenen Singuletts für das H-6 bei 7.69 ppm.

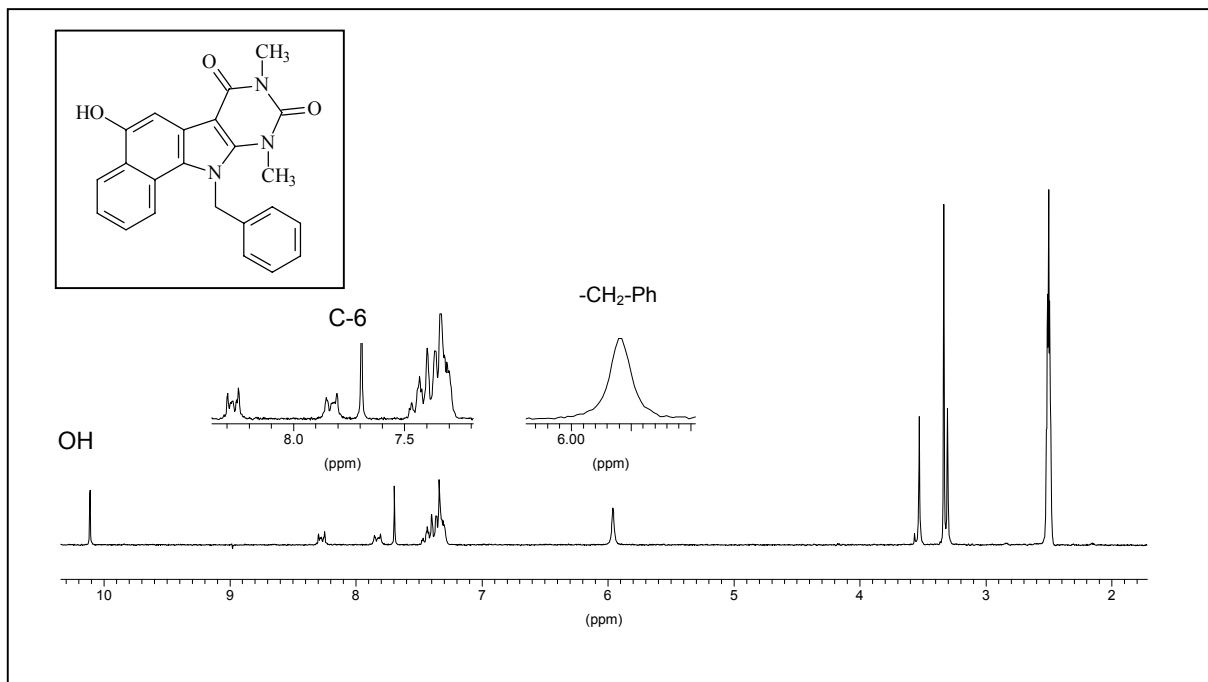


Abb. 24: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **61** (200 MHz; DMSO)

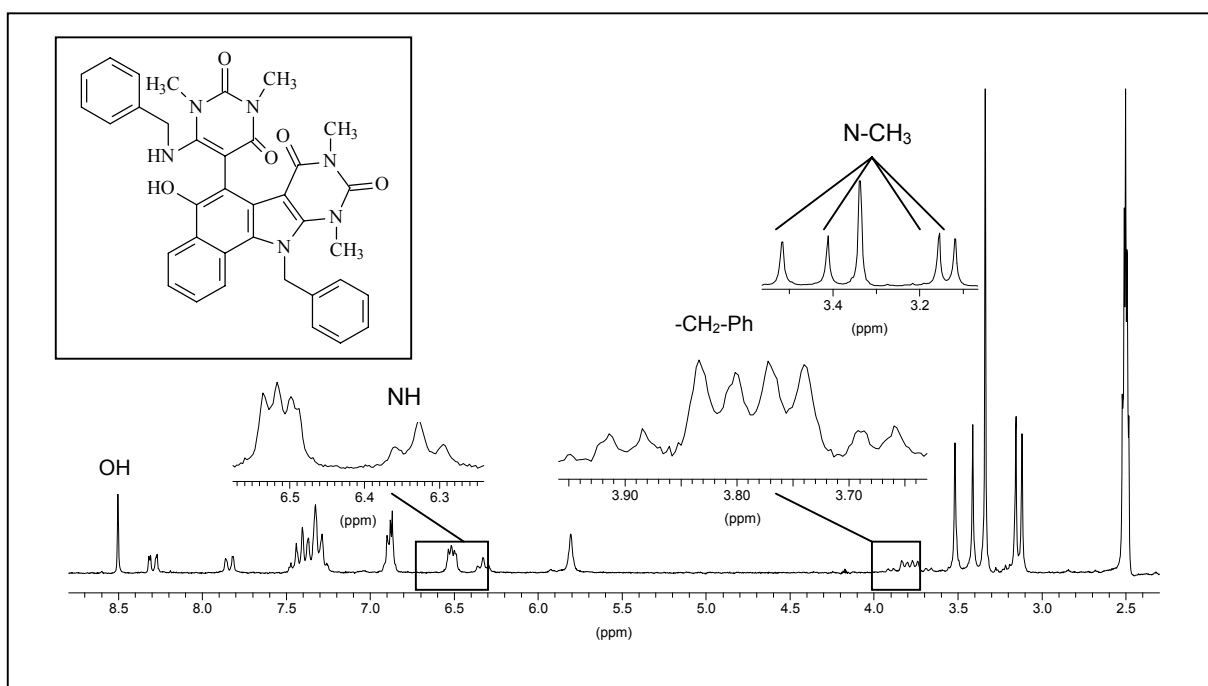
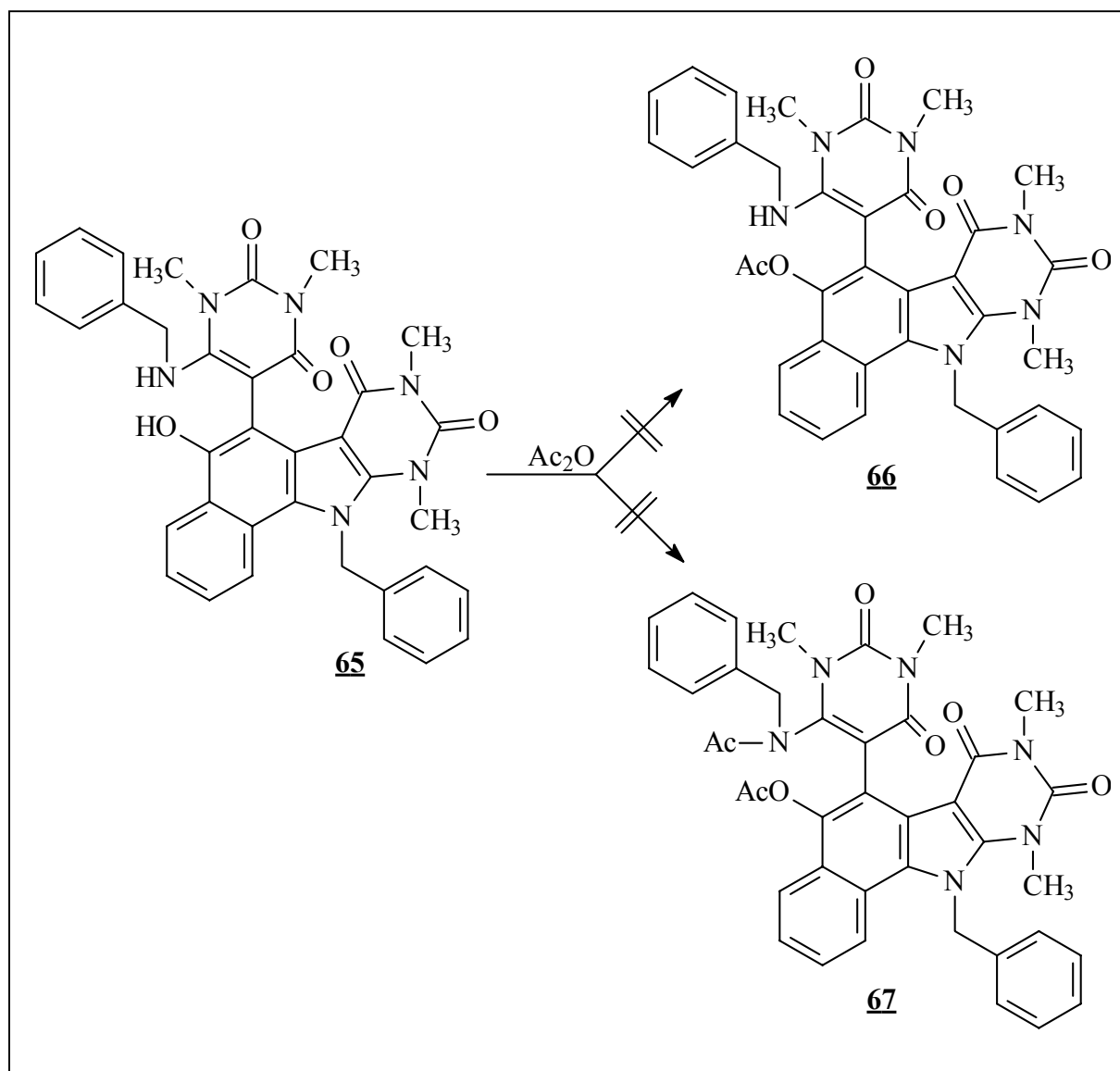


Abb. 25: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **65** (200 MHz; DMSO)

3.2.2.2. Die Acetylierung der Verbindung 65

Die Verbindung 65 konnte nach mehrstündigem (18-24 Stunden) Erhitzen in Acetanhydrid mit einer katalytischen Menge an Pyridin wiedergewonnen werden. Es fand also keine Umsetzung zu erwartenden Verbindungen 66 und 67 statt.



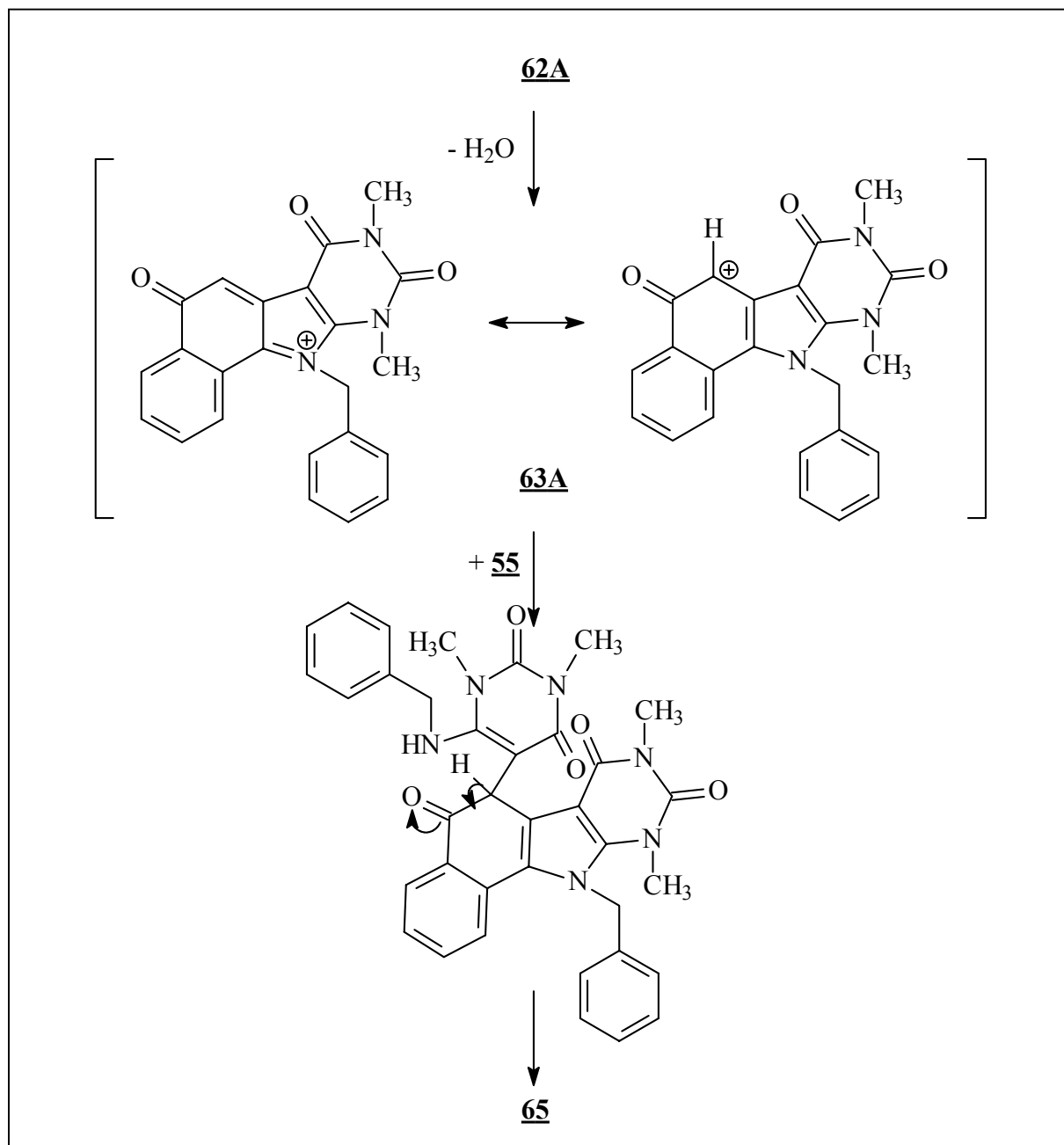
Schema 39: Die möglichen Acetylierungsprodukte 66 und 67

Das Ausbleiben der Acetylierung kann durch eine mögliche intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung bzw. eine sterische Hinderung des sperrigen Benzylrestes begründet werden.

3.2.2.3. Diskussion der Entstehung der Verbindung **65**

Das Chinoniminiumion **63A**, das intermediär bei der Darstellung der Verbindung **61** entsteht, kann in 5-Stellung nucleophil durch das noch nicht umgesetzte Enaminon **55** angegriffen werden. Dabei entsteht das Produkt **65**.

Der Angriff eines Enaminons an ein Chinoniminium-Zwischenprodukt wurde schon von Kuckländer⁵² und S. Engel⁵³ beobachtet.



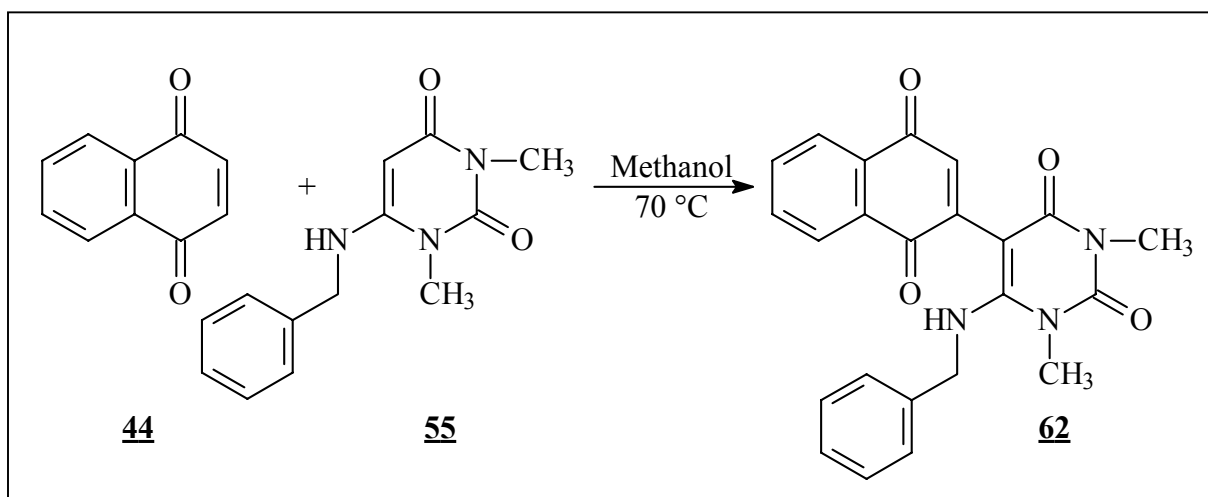
Schema 40: Entstehungsweg der Verbindung **65** bei der Umsetzung von **44** mit **55**

⁵² U. Kuckländer, Tetrahedron **1973**, 29, 921-927

⁵³ S. Engel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**

3.2.3. Die Umsetzung in Methanol

Eine Umsetzung zwischen dem Enaminon **55** und dem 1,4-Naphthochinon **44** in Methanol blieb bei Raumtemperatur aus. Erst bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C und einer Reaktionsdauer von ca. 12 Stunden konnte die rote Verbindung **62** isoliert werden.



Schema 41: Umsetzung von **44** mit **55** in Methanol bei 70 °C

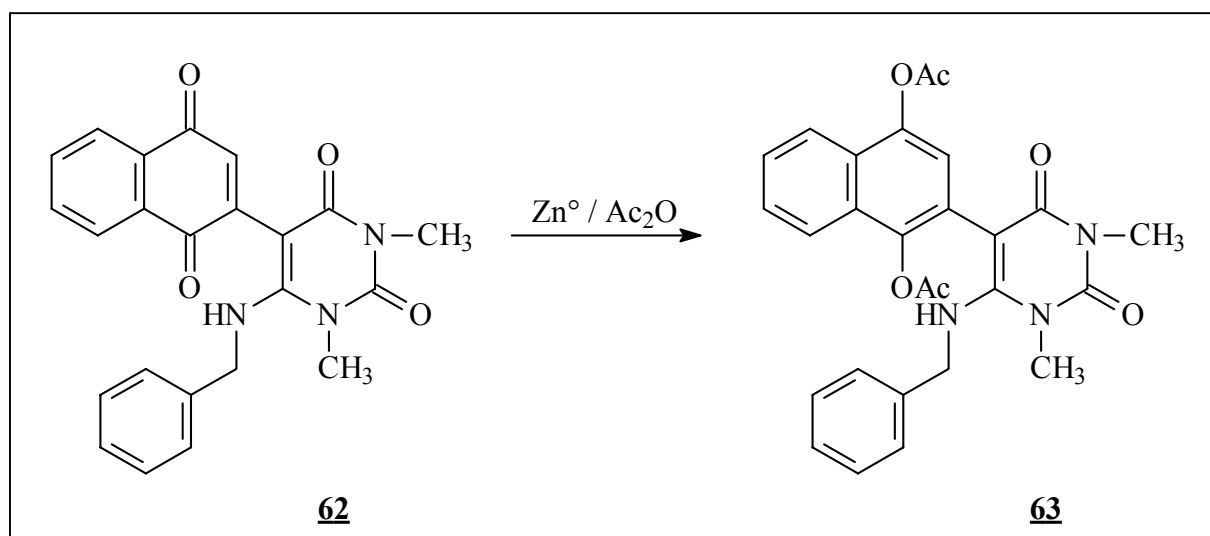
3.2.3.1. Die spektroskopischen Untersuchungen des Michaeladduktes **62**

Die massenspektroskopische Untersuchung weist für das Reaktionsprodukt einen Molpeak bei $m/z = 401$ auf. Die Daten der Elementaranalyse deuten darauf hin, daß es sich hier um das einfache Additionsprodukt handelt. Die Carbonylvalenzschwingungen sind im IR-Spektrum bei 1700, 1664, 1649 und 1624 cm^{-1} registriert.

In dem Protonenresonanzspektrum erscheinen die aromatischen Protonen und das austauschbare Aminproton als Multipletts zwischen 6.98 – 7.98 ppm. Das Signal für die Protonen der Methylengruppe des Benzylrestes ist bei 4.22 ppm registriert.

3.2.3.2. Die reduktive Acetylierung des 6-Benzylamino-5-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-1,3-dimethyluracils 62

Durch Erhitzen mit Zinkpulver und Acetanhydrid konnte die Verbindung 62 reduktiv acetyliert werden. Das so entstandene weiße Produkt 63 wurde anschließend spektroskopisch untersucht.



Schema 42: Die reduktive Acetylierung der Verbindung 62

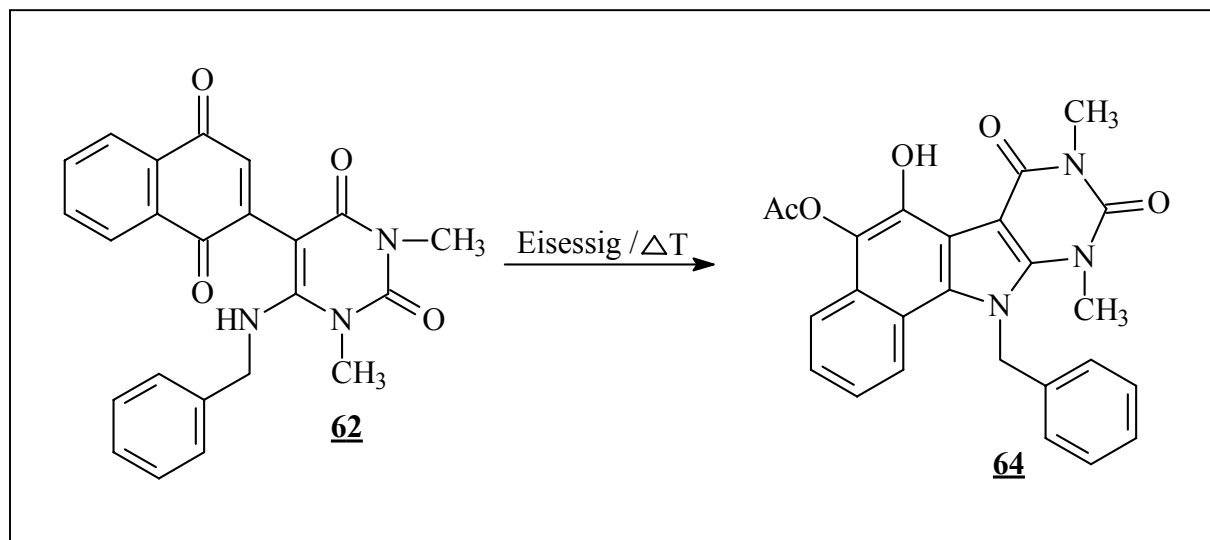
3.2.3.2.1. Spektroskopische Untersuchung des Acetylierungsproduktes 63

Die Summenformel der Substanz wird durch die Elementaranalyse und durch den Molpeak im Massenspektrum untermauert. Im IR-Spektrum erkennt man die NH-Valenzschwingungsbande bei 3413 cm⁻¹. Für die Acetoxygruppen sind breite Banden bei 1764 und 1751 cm⁻¹ registriert.

Im ¹H-NMR-Spektrum kommen die sechs Protonen der beiden Acetylgruppen bei 2.62 ppm als ein Singulett in Resonanz.

3.2.3.3. Die Cyclisierung des Michaeladduktes **62**

Das rote Michaeladdukt wurde bei 75 °C in Eisessig für ca. 12 Stunden erhitzt. Aus der farblosen Lösung konnte eine weiße Verbindung isoliert werden. Die spektroskopischen Daten und der Schmelzpunkt bestätigen das Vorliegen der Verbindung **64**.



Schema 43: Die Cyclisierung des Michaeladduktes **62** zu **61**

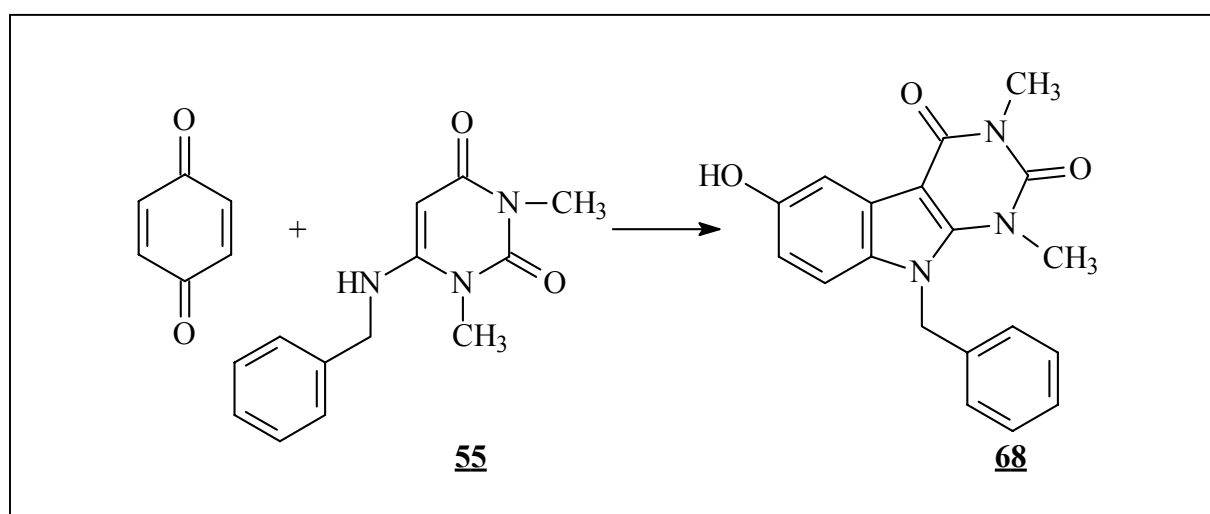
3.2.3.3.1. Spektroskopische Untersuchung von 5-Acetoxy-11-benzyl-6-hydroxy-8,10-dimethyl-7,9-dioxo-8,9,10,11-tetrahydro-7H-8,10,11-triaza-benzo[a]fluorene **64**

Die Struktur von 5-Acetoxy-triaza-benzo[a]fluorens **64** wurde durch die spektroskopischen Daten bestätigt. Im IR-Spektrum der Substanz erscheint zusätzlich zu den Uracil-Carbonylbanden die Ester-Valenzschwingung der Acetoxygruppe am C-5 bei 1758 cm⁻¹. Im ¹H-NMR-Spektrum beobachtet man bei 11.93 ppm das mit D₂O austauschbare OH-Proton und das Singulett der Acetoxypenten bei 2.45 ppm. Im Gegensatz zu der Ausgangsverbindung **62** sind die Signale für das austauschbare NH-Proton bei 7.41 ppm und das H-3 des Naphthochinongerüsts bei 6.65 ppm verschwunden.

3.3. Umsetzung von 1,3-Dimethy-6-benzylamino-uracil mit 1,4- Benzochinon

3.3.1. Die Umsetzung in Eisessig

Bei der Umsetzung von 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **55** mit der überschüssigen Menge 1,4-Benzochinon in Eisessig wurde sowohl bei Raumtemperatur als auch bei Wärmezufuhr das Nenitzescu-Produkt **68** isoliert.

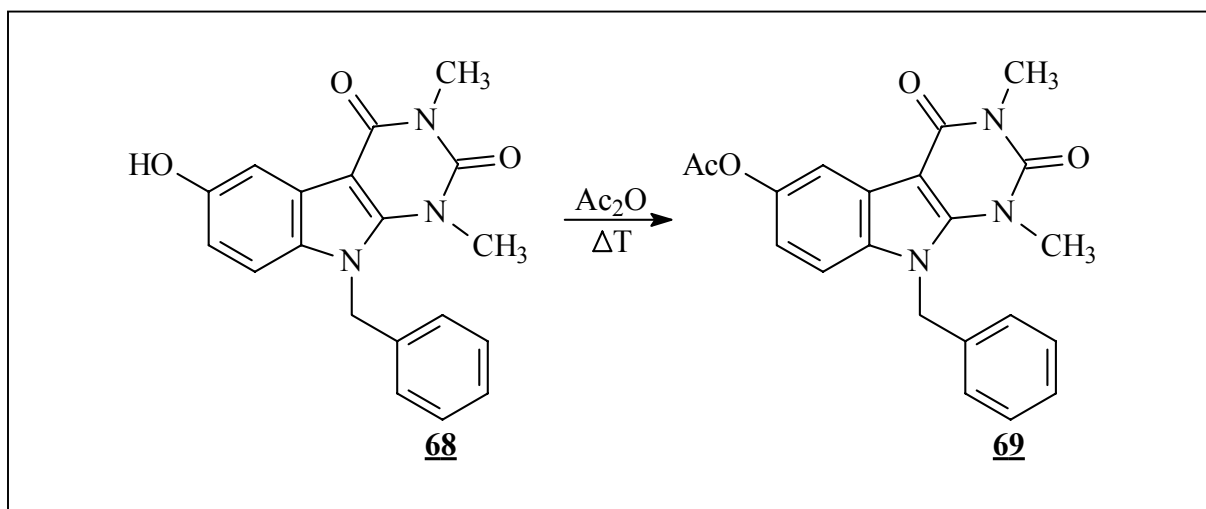


Schema 44: Bildung des Indolderivates **68**

Die angenommene Struktur wird durch die Elementaranalyse und spektroskopischen Daten bestätigt. Im IR-Spektrum erkennt man eine scharfe OH-Bande bei 3324 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist das mit D_2O austauschbare Signal für die Hydroxylgruppe bei 9.2 ppm zu erkennen. Die aromatischen Protonen kommen im Bereich von 6.6 – 7.4 ppm zur Resonanz.

3.3.1.1. Die Acetylierung des 9-Benzylamino-1,3-dimethyl-6-hydroxy-9H-pyrimido [4,5-b] indol-2,4-dions **68**

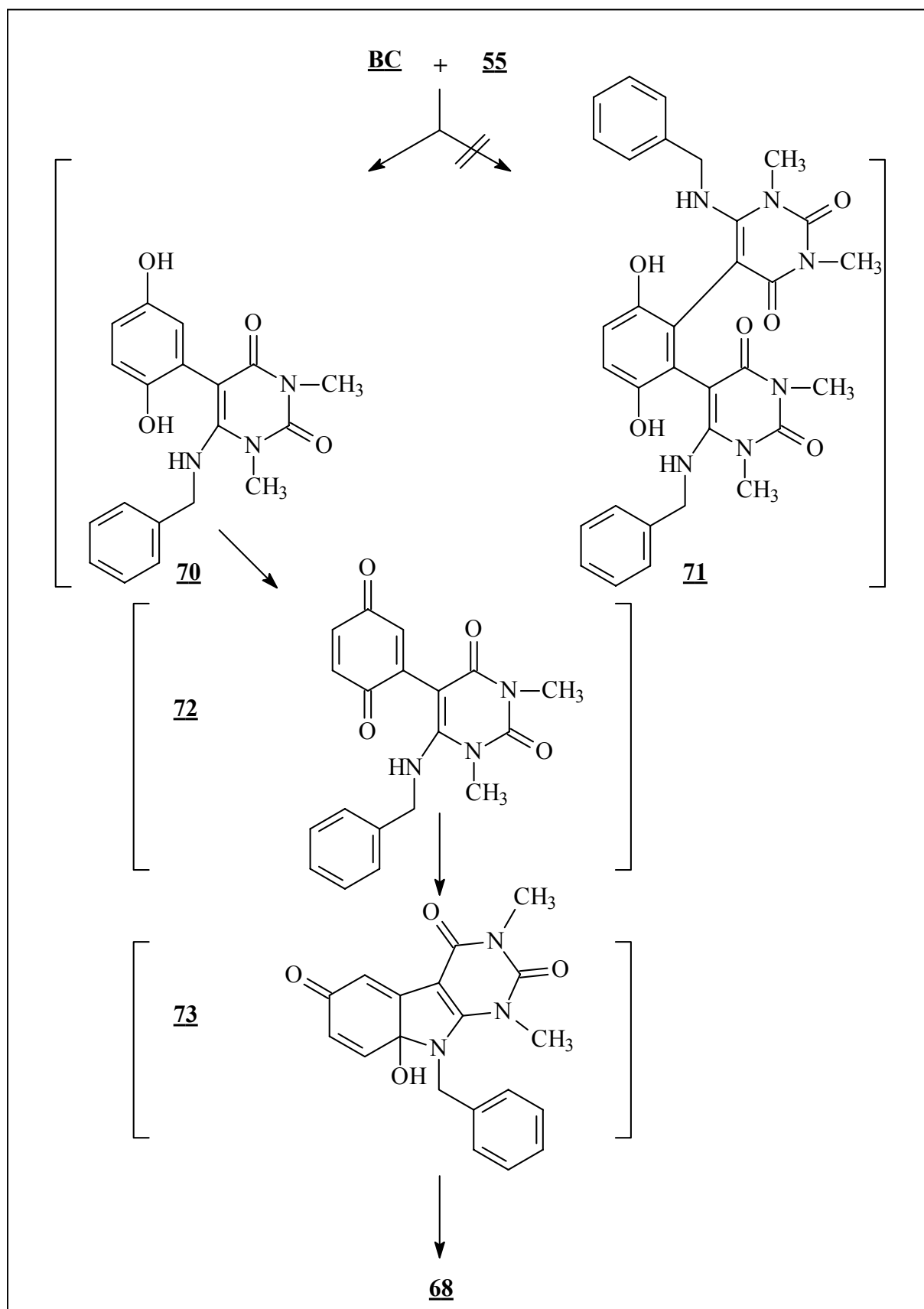
Die Verbindung **68** wurde durch Erhitzen mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen Pyridin in die Acetoxyverbindung **69** überführt. Die Bildung des Acetoxyderivates wurde durch die spektroskopischen Daten belegt. Im IR-Spektrum ist die scharfe OH-Bande verschwunden und für die Acetoxygruppe erscheint eine Carbonylvalenzschwingungsbande bei 1753 cm^{-1} .



Schema 45: Darstellung des Acetylierungsproduktes **69**

3.3.1.2. Diskussion der Entstehung des Nenitzescu-Produktes **68**

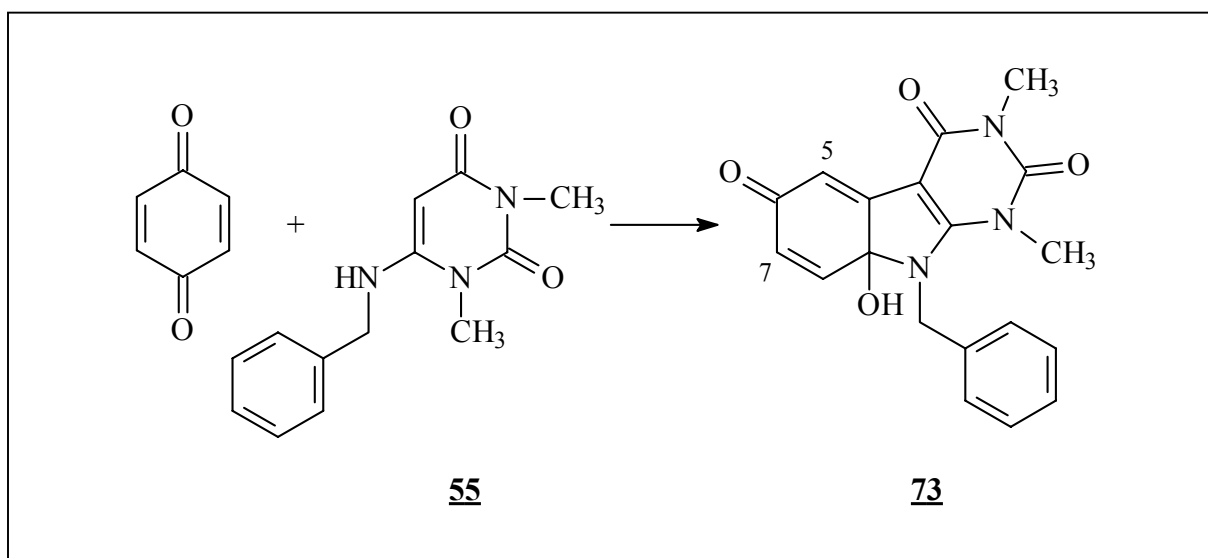
Im Gegensatz zu der Umsetzung zwischen dem 1,4-Benzochinon **BC** mit dem 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** (siehe Schema 26, S. 49) konnten die möglichen offenkettigen Michael-Additionsprodukte **70** und **71** weder bei Raumtemperatur noch unter Zufuhr von Wärme isoliert werden. Dies deutet auf eine hohe Reaktivität des entstandenen Michaeladduktes **70** hin, das zuerst zu **72** oxidiert und dann direkt zum Carbinolamin **73** cyclisiert. Dieses wird anschließend unter Wasserabspaltung und Reduktion durch das entstandene Hydrochinon in das Nenitzescu-Produkt **68** überführt.



Schema 46: Der Entstehungsmechanismus der Verbindung **68**

3.3.2. Die Umsetzung in Methanol

Die Reaktion von 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **55** mit dem 1,4-Benzochinon in Methanol bei Raumtemperatur führte nach 5 Tagen zur Bildung eines leuchtend gelben Niederschlages, dessen spektrale Daten auf das Carbinolamin **73** hindeuten.



Schema 47: Die Umsetzung des Enaminons **55** mit dem Benzochinon in Methanol

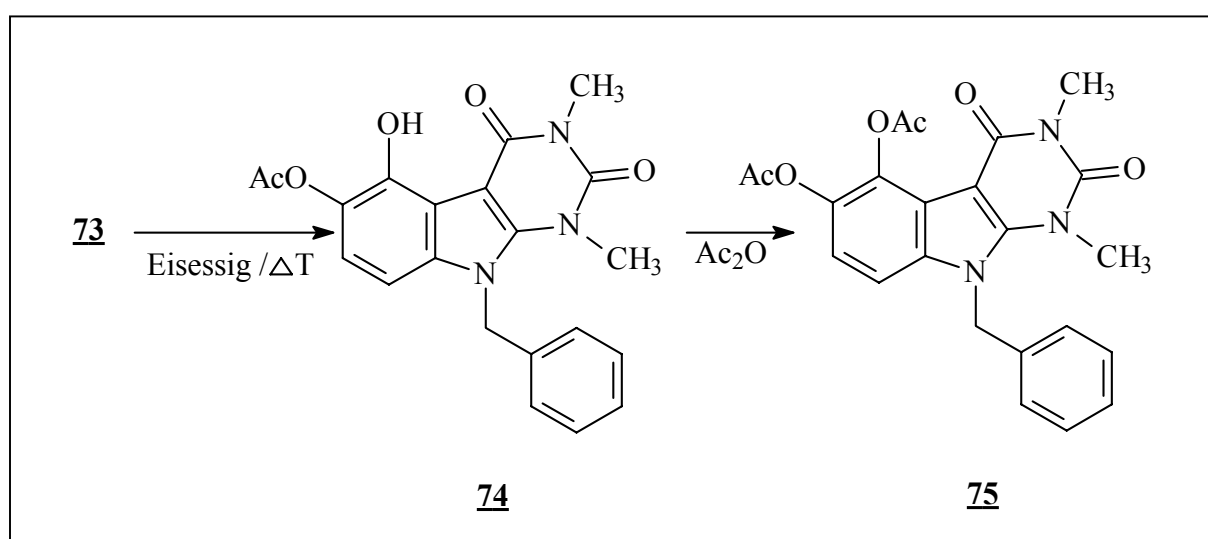
3.3.2.1. Spektroskopische Aufklärung des Carbinolamins **73**

Sowohl die Elementaranalyse als auch der Molpeak des Massenspektrums bei $m/z = 351$ unterstreichen das Vorliegen des Carbinolamins **73**. Im IR-Spektrum wird für eine Hydroxylschwingungsbande bei 3420 cm^{-1} beobachtet. Weiterhin wird für die Ketogruppe eine Carbonylvalenzschwingungsbande bei 1709 cm^{-1} registriert.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (siehe Abb. 26, S. 82) kommt das mit D_2O -austauschbare Signal des Hydroxylprotons als Singulett bei 7.69 ppm zur Resonanz. Die beiden Protonen am C-5 und C-7 sind unter dem Einfluß der Carbonylgruppe tieffeldverschoben. Das H-7 ist als ein Doppeldoublett bei 5.91 ppm mit den Kopplungskonstanten $^3J = 10.1$ und $^4J = 1.66\text{ Hz}$ registriert. Das H-5 kommt durch eine long-range-Kopplung bei 6.14 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^4J = 1.66\text{ Hz}$ zur Resonanz. Die Methylenprotonen des Benzylrestes kommen aufgrund der eingeschränkten freien Drehbarkeit an der Carbinolaminstruktur als AB-System in zwei getrennte Doubletts bei 5.13 und 4.95 mit den Kopplungskonstanten für geminale Wasserstoffatome von jeweils 19.1 Hz auf.

3.3.2.2. Umsetzung des Carbinolamins 73 mit Eisessig

Die Isolierung des Carbinolamins 73 als ein reaktives Zwischenprodukt der Nenitzescu-Reaktion gab uns den Anlaß das chemische Verhalten dieser Verbindung näher zu untersuchen. In heißem Eisessig konnte eine Entfärbung der gelben Lösung nach ca. 4 Stunden beobachtet werden. Nach der vollständigen Umsetzung, die dc-chromatographisch verfolgt wurde, fielen nach dem Abkühlen der Lösung farblose Kristalle aus. Die spektroskopischen Daten deuten auf die Bildung des 6-Acetoxy-5-hydroxy-Indolderivates 74 hin, die in heißem Acetanhydrid mit katalytischer Menge an Pyridin zum Diacetoxyprodukt 75 acetyliert wurde.



Schema 48: Die Entstehung der Verbindung 74 und deren Acetylierungsprodukt 75

3.3.2.3. Spektroskopischen Untersuchungen des 6-Acetoxy-5-hydroxy-indolderivates 74

Die Bildung des Indolderivates 74 wird durch die Elementaranalyse und den Molpeak bei $m/z = 393$ bestätigt. Die Abspaltung eines Ketenfragmentes bei $m/z = 43$ spricht für die Anwesenheit einer Acetoxygruppe. Im IR-Spektrum ist die Carbonylgruppe am C-4 aufgrund der Wasserstoffbrückenbildung mit der benachbarten OH-Gruppe bei ca. 40 cm^{-1} kleinerer Wellenzahl registriert. Weiterhin beobachtet man die zusätzliche Carbonylvalenzschwingung für die Acetoxygruppe bei 1758 cm^{-1} . Im ^1H -NMR-Spektrum (siehe Abb. 27; S. 82) kommt das austauschbare Signal des Hydroxylprotons am C-5 bei 11.09 ppm zur Resonanz. Das Signal für die drei Acetoxyprotonen wird als ein Singulett bei 2.27 ppm beobachtet. Im Gegensatz zum Carbinolamin 73 kommt das CH_2 -Signal des Benzylrestes als ein Singulett bei 5.8 ppm zur Resonanz.

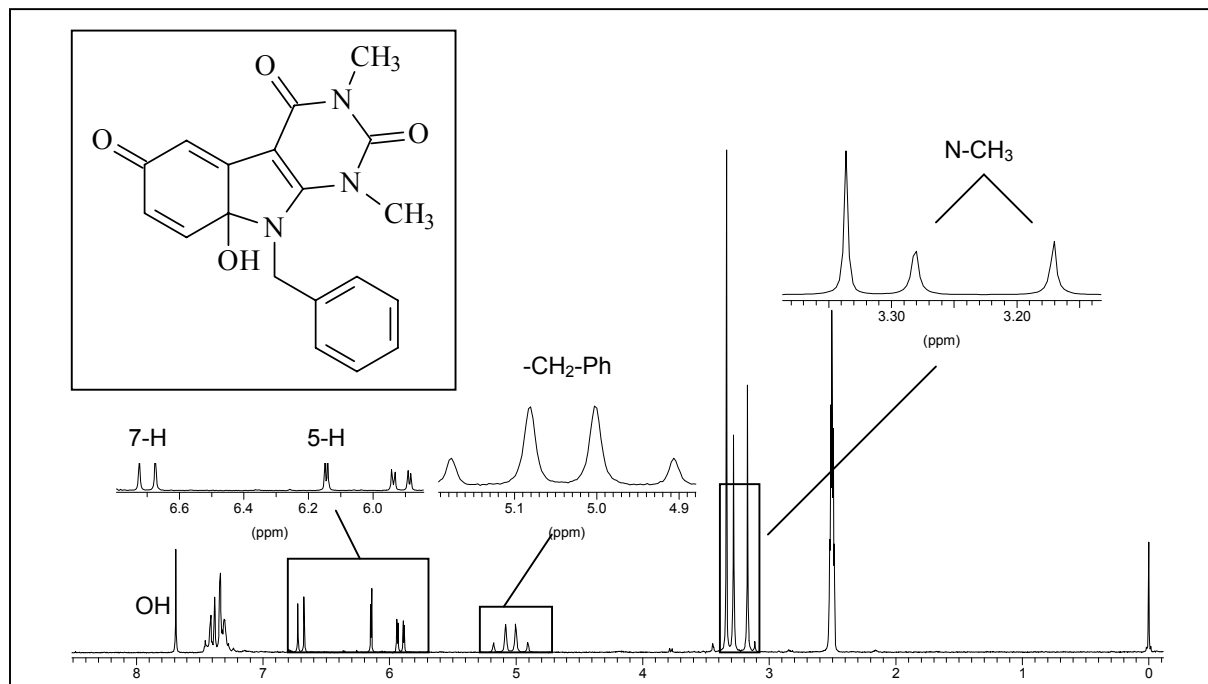


Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **73** (200 MHz; DMSO)

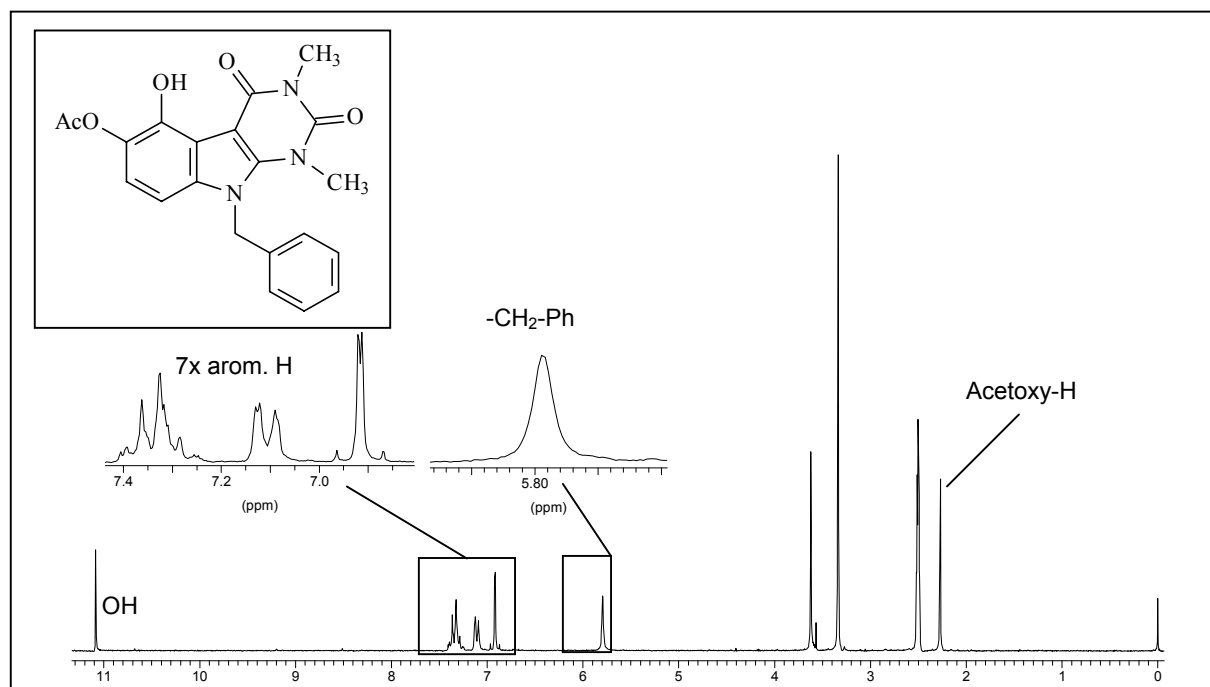
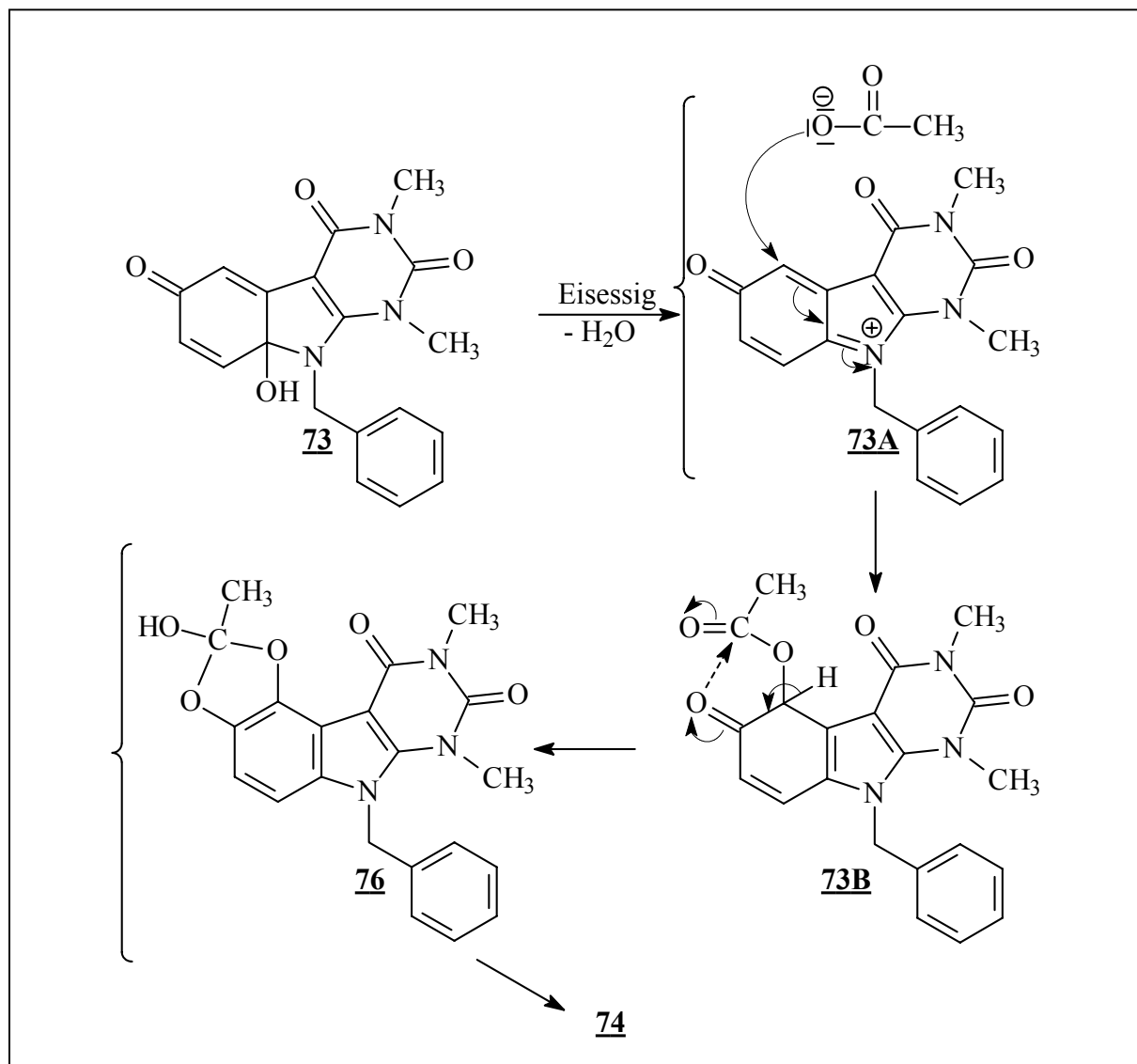


Abb. 27: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **74** (200 MHz; DMSO)

3.3.2.4. Diskussion des Entstehungsweges der Verbindung **74**

Der Reaktionsverlauf zur Bildung der Verbindung **74** entspricht vermutlich dem Mechanismus, der für die Bildung der 5-Acetoxy-4-hydroxy-indol-3-carbonsäure Derivate nachgewiesen wurde^{54,55,56}. Demnach entsteht aus dem Carbinolamin **73** zunächst durch die Protonierung und Wasserabspaltung das Imminium-Salz **73A**, an dem dann ein nucleophiler Angriff eines Acetations aus dem Lösungsmittel Eisessig erfolgt. Durch Acylwanderung über das cyclische Halbacetal **76** entsteht die Acetoxyverbindung **74**.



Schema 49: Der Entstehungsmechanismus der Verbindung **74**

3.3.2.5. Die Umsetzung des Carbinolamins **73** mit Acetanhydrid

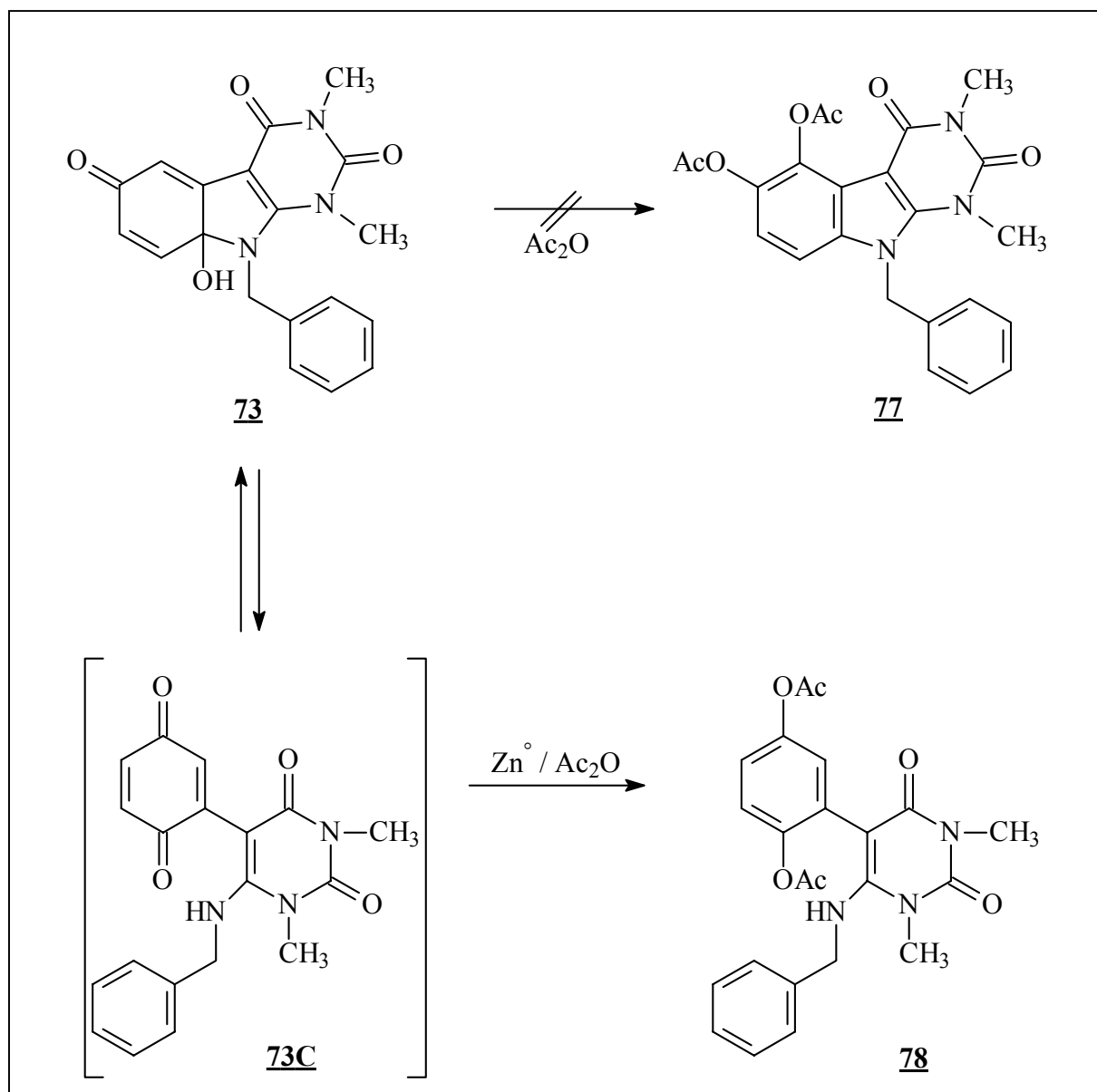
⁵⁴ U. Kuckländer, Arch. Pharm (Weinheim) **1971**, 304, 602 - 614

⁵⁵ U. Kuckländer, Tetrahedron **1975**, 31, 1631 - 1639

⁵⁶ U. Kuckländer, Tetrahedron **1972**, 28, 5251 - 5259

Die Acetylierung des Carbinolamins **73** in Acetanhydrid führte nicht zur Isolierung der erwünschten Verbindung **77**.

Die funktionelle Ketogruppe am C-6 des Carbinolamins **73** veranlaßte uns die Acetylierung durch Erhitzen mit Zinkpulver und Acetanhydrid durchzuführen. Die reduktive Acetylierung führte dann zur Isolierung der offenkettigen Diacetoxy-Verbindung **78**, die offenbar auf die Acetylierung des intermediär gebildeten ringoffenen Chinons **73C** beruht.



Schema 50: Die reduktive Acetylierung des Carbinolamins **73**

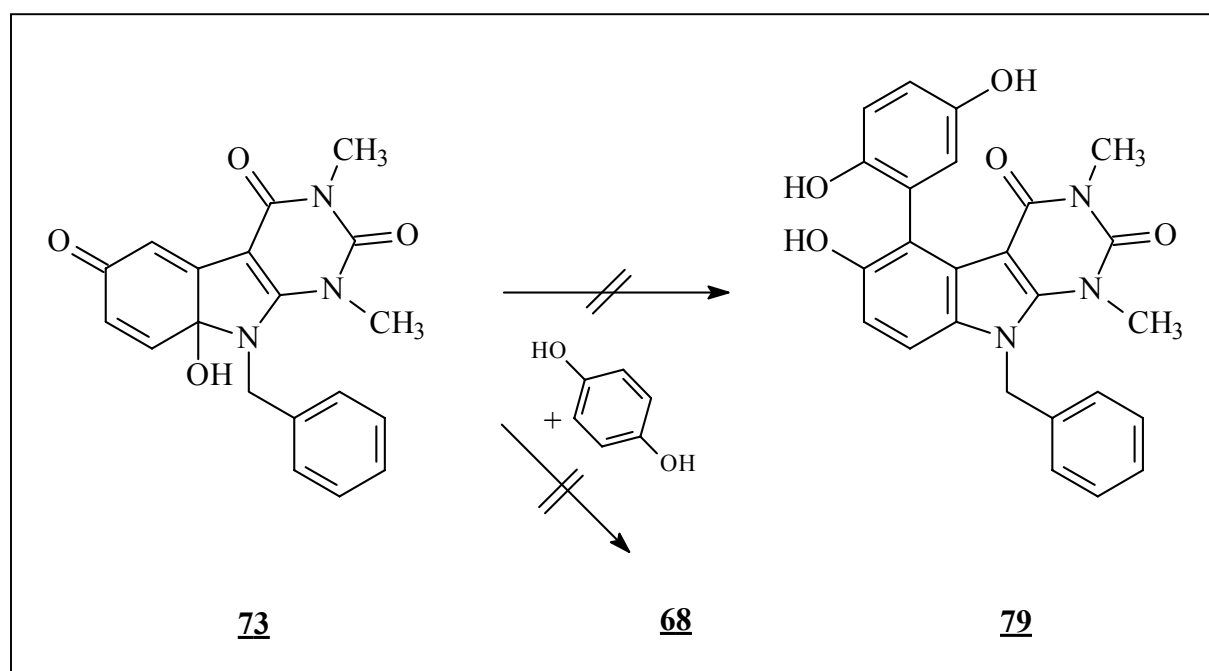
Die Struktur von **78** kann durch die Elementaranalyse und die spektroskopischen Daten belegt werden.

Im IR-Spektrum beobachtet man die scharfe NH-Valenzschwingung bei 3373 cm^{-1} und für die beiden Acetoxygruppen die Carbonylvalenzschwingungsbande bei 1757 cm^{-1} . In dem in

DMSO aufgenommenen ^1H -NMR-Spektrum kommt das mit D_2O -austauschbare Signal für das Aminproton bei 6.62 ppm zur Resonanz, das infolge der Kopplung mit den Benzylmethylene-Protonen in Form eines Triplets mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 5.8 \text{ Hz}$ erscheint. Weiterhin wird bei 6.81 ppm das Signal eines aromatischen Protons als Dublett ($J = 2.5 \text{ Hz}$) beobachtet, das dem Proton am C-2 zugeordnet werden muß. Dadurch wird die offenkettige Struktur der Diacetoxy-Verbindung **78** bewiesen. Die Methylenprotonen des Benzylrestes sind nicht äquivalent und erscheinen als AB-System bei 3.77 und 3.72 ppm, $^3J = 5.9 \text{ Hz}$, das zusätzlich durch die Kopplung mit dem Aminproton aufgespalten wird.

3.3.2.6. Umsetzung des Carbinolamins **73** mit 1,4-Hydrochinon in Eisessig

Setzt man das Carbinolamin **73** mit 1,4-Hydrochinon in Eisessig unter Wärmezufuhr um, beobachtet man im Gegensatz zu früheren Untersuchungen^{20,57} von ähnlichen Addukten keine nucleophile Addition des Hydrochinons am C-5 des Indolgerüsts zu **79** bzw. Reduktion zu **68**.



Schema 51: Der Versuch der Umsetzung des Carbinolamins mit 1,4-Hydrochinon

4. Umsetzung von Aminouracil-Derivaten **18** und **55** mit weiteren Chinonderivaten

⁵⁷ H. Rosenberg, Dissertation Universität Düsseldorf 1996

Um das weitere Verhalten der bisher eingesetzten 2-Keto-endiamine **18** und **55** im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion zu untersuchen, wurden Umsetzungen mit sowohl aktivierten als auch weniger reaktiven Chinonkomponenten in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt.

4.1. Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **80**

Um zu klären, ob die 6-Aminouracil-Derivate **18** und **55** auch mit Chinonen, die weniger reaktiv sind als 1,4-Benzochinon, 1,4-Naphthochinon oder 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon umsetzbar sind, wurden diese mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **80**⁵⁸ zur Reaktion gebracht. Bei diesem Chinonderivat bewirken die beiden Methylgruppen durch ihren +I-Effekt eine erhöhte Elektronendichte des Chinonringes.

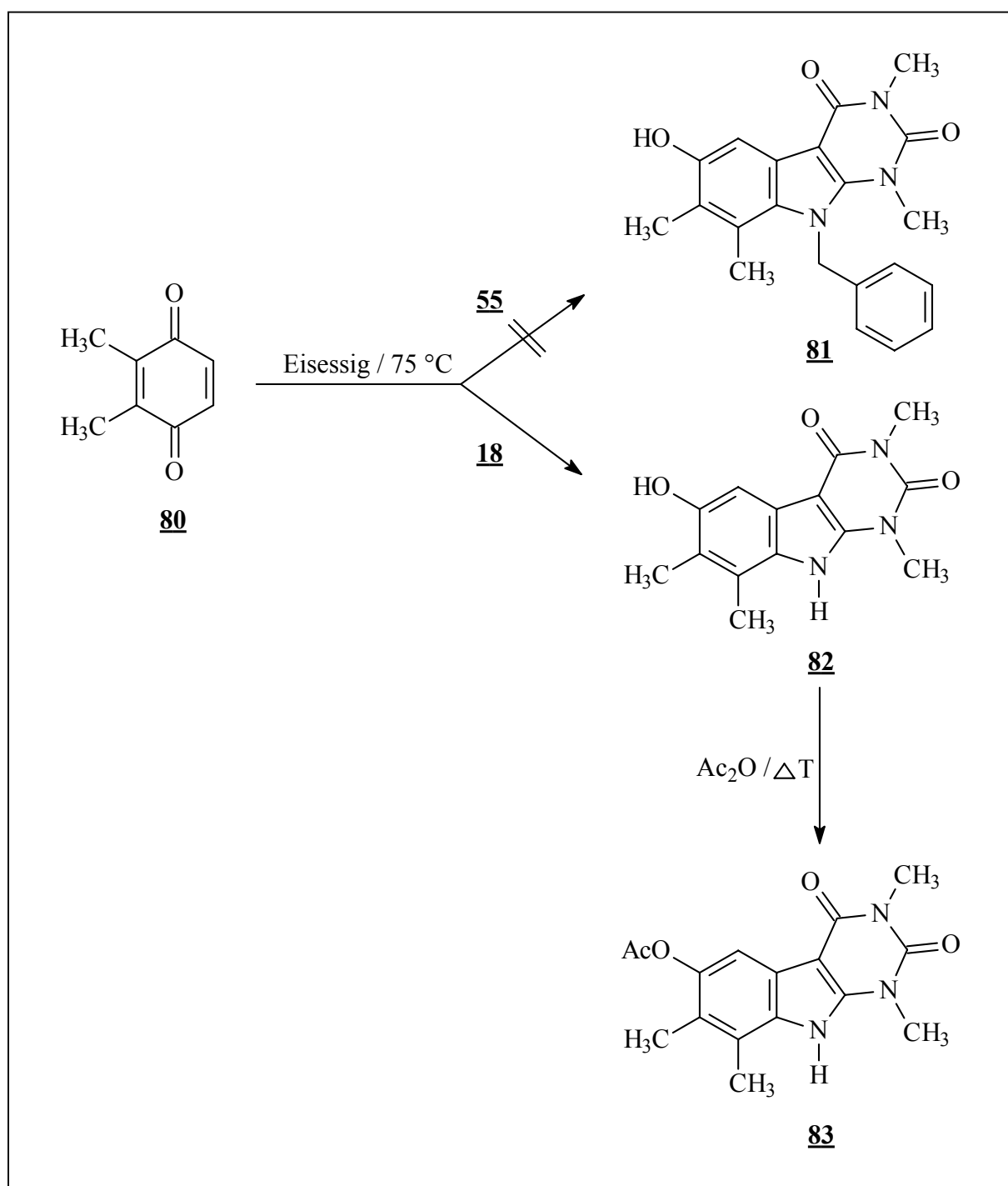
Die Umsetzungen des Chinonderivates mit den beiden Verbindungen **18** und **55** in Aceton, Methanol, Nitromethan und Toluol blieben ohne Erfolg. Nur bei der Reaktion des Uracil-Derivates **18** mit dem 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon in Eisessig bei 75 °C und ca. 24 Stunden Reaktionszeit konnten wir die Verbindung **82** (siehe Schema 52, S. 87) mit einer Ausbeute von 20% isolieren.

Belegt wurde die Struktur der Verbindung durch die Elementaranalyse und die spektroskopischen Daten. Im IR-Spektrum sind im Bereich von 3385 – 3290 cm⁻¹ die OH- und NH-Valenzschwingungen zu erkennen. Im ¹H-NMR-Spektrum wird das Hydroxylproton als ein mit D₂O austauschbares Singulett bei 11.13 ppm registriert. Das ebenfalls mit D₂O austauschbare Proton des Indolstickstoffs ist wie gewohnt als ein Singulett bei 12.23 ppm zu erkennen.

Weiterhin führte die Acetylierung von 6-Hydroxy-1,3,7,8-tetramethyl-1,9-dihydro-1,3,9-triazafuoren-2,4-dion **82** in Acetanhydrid und katalytischer Menge Pyridin zu der Acetoxyverbindung **83** (Schema 52, S. 87). Die Struktur der Verbindung wird durch die spektroskopischen Daten bestätigt.

Die Bildung des Reaktionsproduktes verläuft vermutlich über eine nucleophile Addition des Uracil-Derivates **18** an die 5-Stellung des 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons **80**. Die Umsetzung zwischen 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **55** und 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **80** blieb erfolglos.

⁵⁸ A. I. Vogel, B. V. Smith, N. M. Waldron, Elementary Practical Organic Chemistry 1, 3. Edition, Longman Group Limited London **1980**, 340



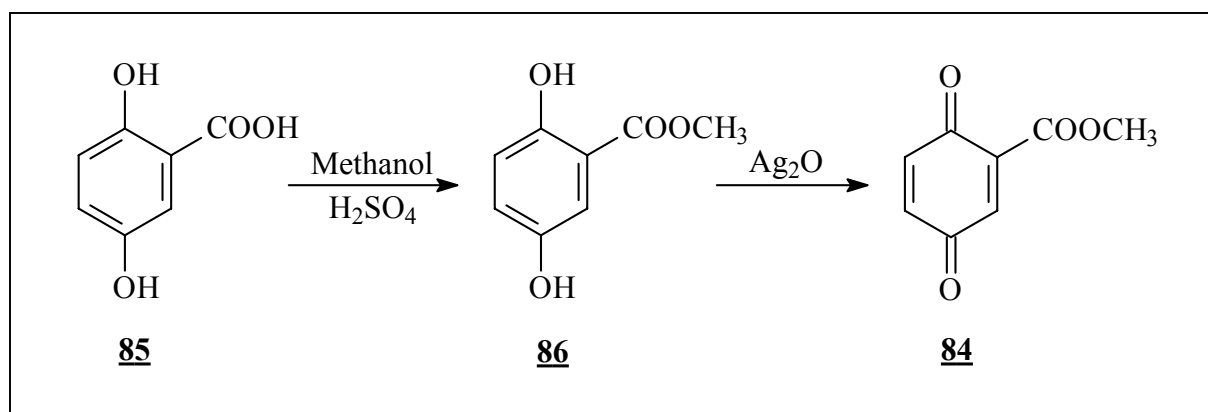
Schema 52: Darstellung des Indolderivates **82** und dessen Acetylierungsproduktes **83**

4.2. Umsetzung mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 84

Um die Reaktionsbereitschaft der 2-Keto-endiamine genauer zu untersuchen, haben wir das aktivierte Chinonderivat 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 84 eingesetzt. Diese Chinonkomponente besitzt durch den –M-Effekt der Methoxycarbonylgruppe eine erhöhte Elektrophilie in 3-Stellung⁵⁹.

4.2.1. Darstellung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons 84

Als Ausgangsverbindung zur Darstellung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons 84 dient die Gentisinsäure 85, die durch eine säurekatalysierte Veresterung mit Methanol in den Gentisinsäuremethylester 86 überführt werden kann⁶⁰. Durch Oxidation des Methylesters 86 mit Silberoxid in abs. Benzol wurde das gewünschte Chinon 84 erhalten⁶¹.



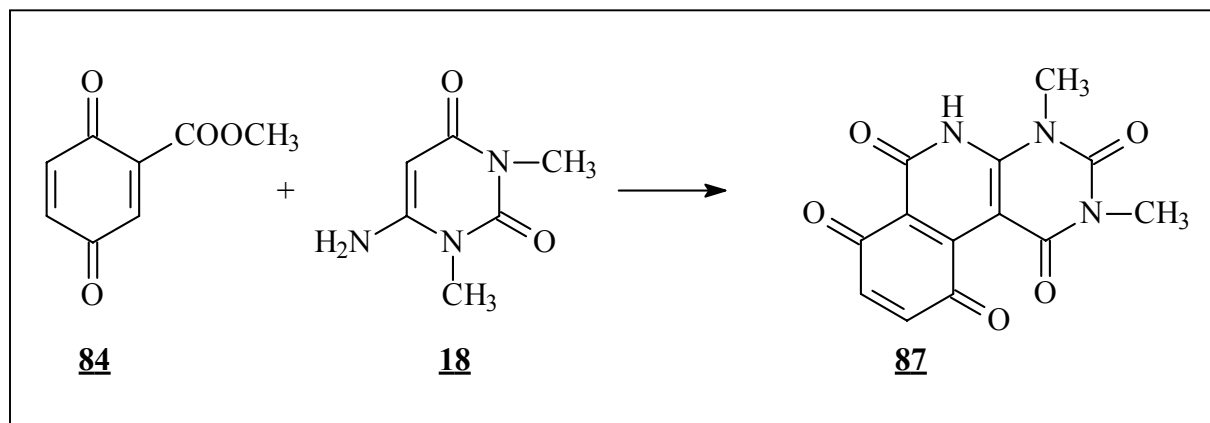
Schema 53: Der Syntheseweg des 2-Methoxycarbonyl-1,4-Benzochinon 84

⁵⁹ P. Müller, Dissertation Universität Zürich **1981**

⁶⁰ Organikum, 17 Auflage, VEB deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1988**, 403

4.2.2. Umsetzung von 84 mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18

In Aceton und Toluol blieb eine Umsetzung aus, in Toluol beobachteten wir lediglich die Entstehung von Zersetzungsprodukten. Hingegen konnte in Eisessig bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C die gelbe Substanz 87 isoliert werden.



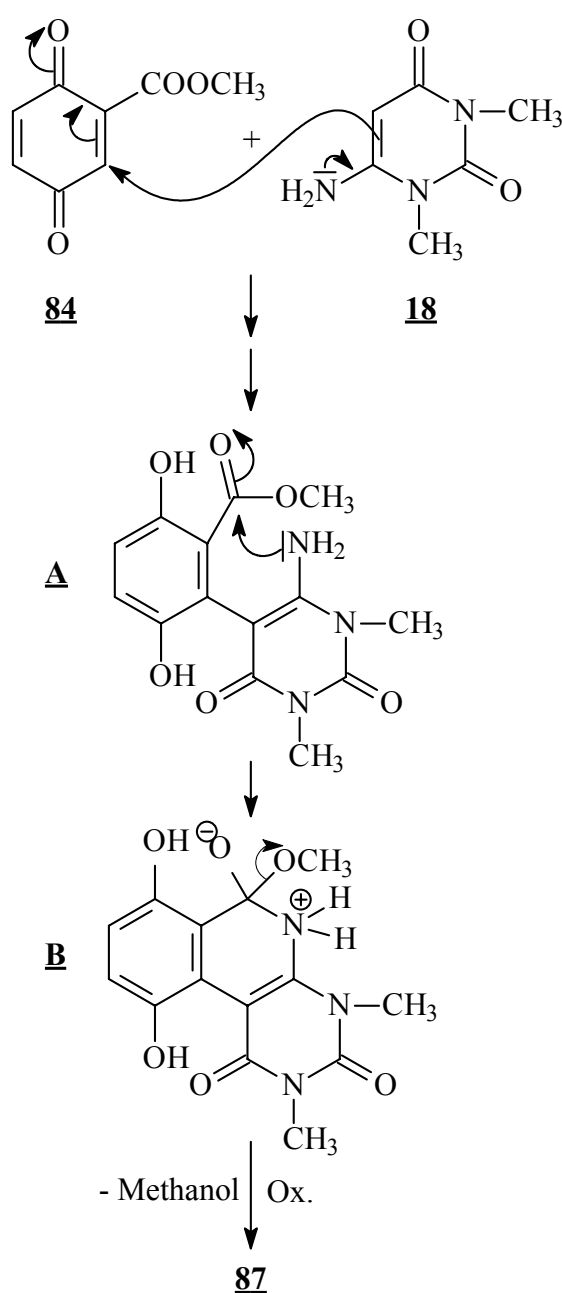
Schema 54: Darstellung des Pyrimido[4,5-c] isochinolin-Derivates 87

4.2.2.1. Spektroskopische Untersuchung des Pyrimido[4,5-c] isochinolinderivates 87

Die Elementaranalyse und der Molpeak im Massenspektrum bestätigen die Summenformel der Verbindung 87. Im IR-Spektrum erkennt man die NH-Absorptionsbande bei 3168 cm⁻¹. Für die Chinonpartialstruktur und Uracil-Carbonylgruppen werden Carbonylvalenzschwingungsbanden bei 1719, 1644 und 1632 cm⁻¹ registriert. Im ¹H-NMR-Spektrum (DMSO) erkennt man für das Aminproton ein Singulett bei 11.51 ppm, das bei D₂O-Zugabe ausgetauscht wird (Abb. 28; S. 93). Die beiden Protonen des chinoiden Gerüsts werden als AB-Systems bei 6.83 ppm (8- oder 9-H) und 7.12 ppm (8- oder 9-H) mit einer Kopplungskonstante von 9 Hertz registriert. Die beiden Singuletts für drei N-Methylprotonen der Uracilpartialstruktur sind bei 3.34 ppm zu 3.58 ppm zu erkennen.

4.2.2.2. Diskussion des Entstehungsweges der Verbindung 87

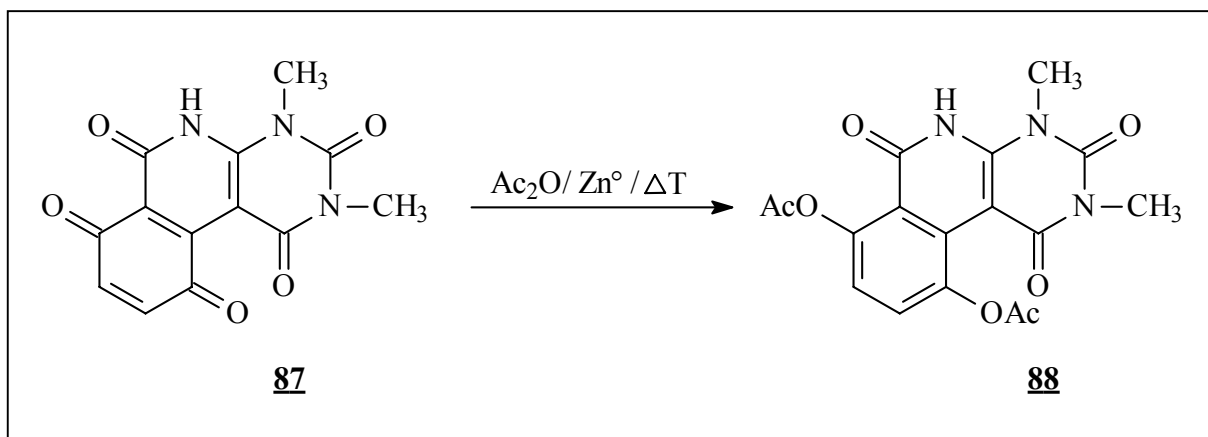
Zur Entstehung der Verbindung 87 wurde der in Schema 55 angegebene Reaktionsweg formuliert⁷. Die Reaktion verläuft über einen elektrophilen Angriff des β -C-Atoms des 6-Aminouracils 18 an das C-4 des aktivierten Chinonderivates 84. Bei dem so entstandenen Michael-Produkt A kommt es zu einer Cyclisierung über den Angriff des freien Elektronenpaares des Aminstickstoffs an der Ketogruppe der Methoxycarbonylgruppe. Das so entstandene Intermediärprodukt B stabilisiert sich durch die Methanolabspaltung zu 87.



Schema 55: Bildung von Pyrimido[4,5-c] isochinolin-Derivate 87

4.2.2.3. Reduktive Acetylierung des Isochinolinderivates 87

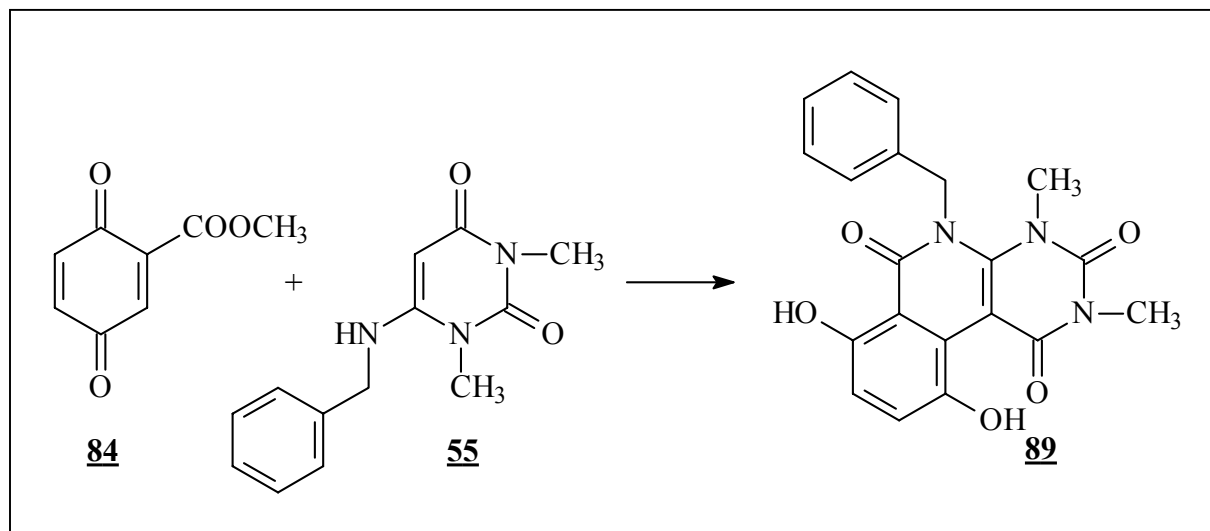
Durch die reduktive Acetylierung mit Zinkpulver und Acetanhydrid wurde die Verbindung 87 in die farblose Diacetoxy-Verbindung 88 überführt. Die spektroskopischen Daten belegen die angenommene Struktur dieser Verbindung.



Schema 55: Die reduktive Acetylierung der Verbindung 87

4.2.3. Umsetzung von 84 mit 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil 55

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 84 und 2-Keto-endiamin 55 in Eisessig bei Raumtemperatur kam es zu einer schwachen exothermen Reaktion. Nach einiger Zeit fiel aus dem Reaktionsansatz ein hellgelber Niederschlag aus, der nach Abtrennung vom Lösungsmittel aus Eisessig umkristallisiert und anschließend spektroskopisch untersucht wurde. Die 34%-ige Ausbeute des Hydrochinonderivates 89 konnte durch Wärmezufuhr nicht erhöht werden.



Schema 56: Umsetzung zwischen **84** und dem 2-Keto-endiamin **55**

Im Massenspektrum des Produktes bestätigt der Molpeak bei $m/z = 379$ die Bildung des 5-Benzyl-7,10-dihydroxy-pyrimido[4,5-c] isochinolin-Derivates **89**.

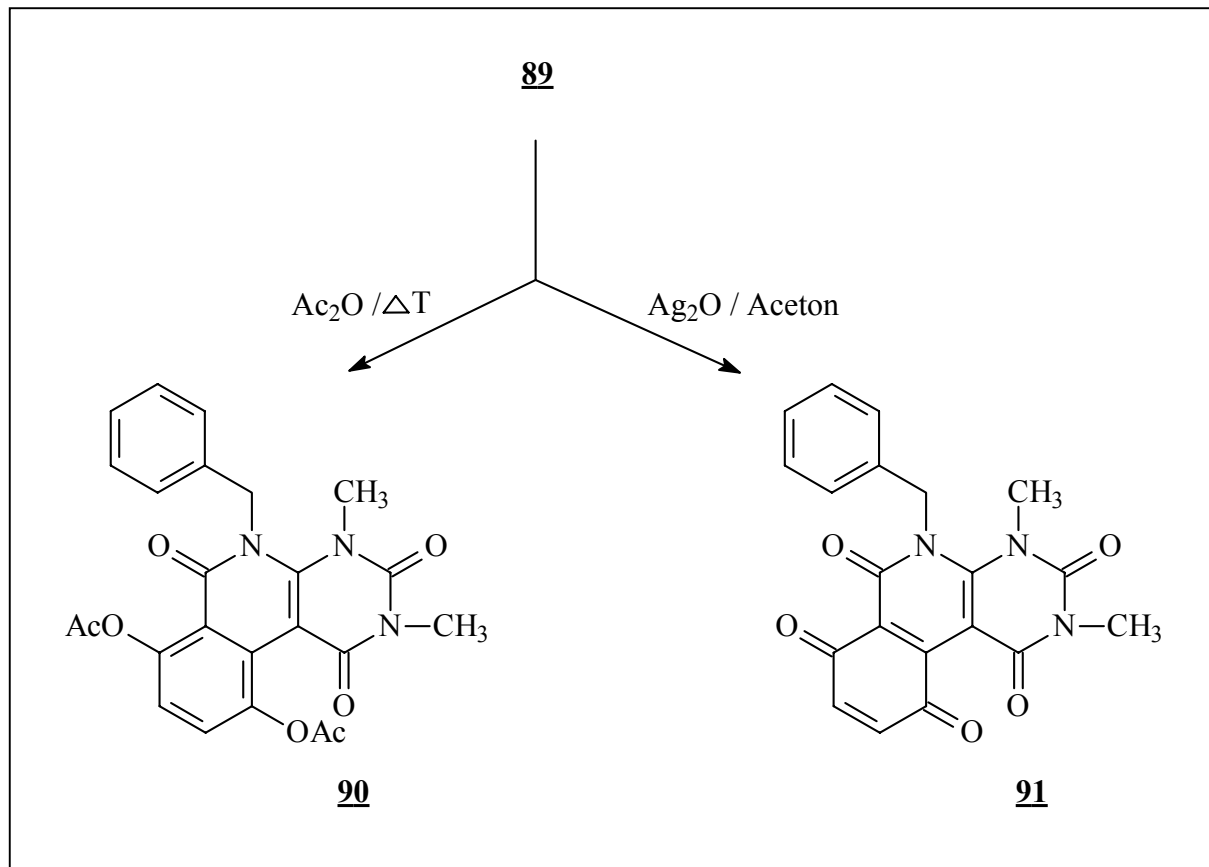
Das IR-Spektrum zeigt im Bereich der OH-Valenzschwingungen eine breite Bande bei 3275 cm^{-1} auf, die den beiden Hydroxylgruppen des Hydrochinons zugeordnet wird. In dem Protonenresonanzspektrum (Abb. 29; S. 93) kommen die beiden mit D_2O austauschbaren Hydroxylprotonen als Singulets bei 11.95 und 11.40 ppm zur Resonanz. Weiterhin sind die beiden Protonen der Methylengruppe als ein Singulett bei 5.30 ppm registriert.

4.2.4. Oxidation und Acetylierung des Hydrochinonderivates **89**

Zur weiteren Bestätigung der Struktur **89** wurde die Verbindung durch Erhitzen mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin zum Diacetylderivat **90** umgesetzt.

Durch Umsetzung mit Silber(I)-oxid bei Raumtemperatur in Aceton ließ sich das Hydrochinon **89** zum orange gefärbten Chinon **91** oxidieren.

Die spektroskopischen Daten belegen die Bildung der Verbindungen **90** und **91**.



Schema 57: Oxidation und Acetylierung der Verbindung **89**

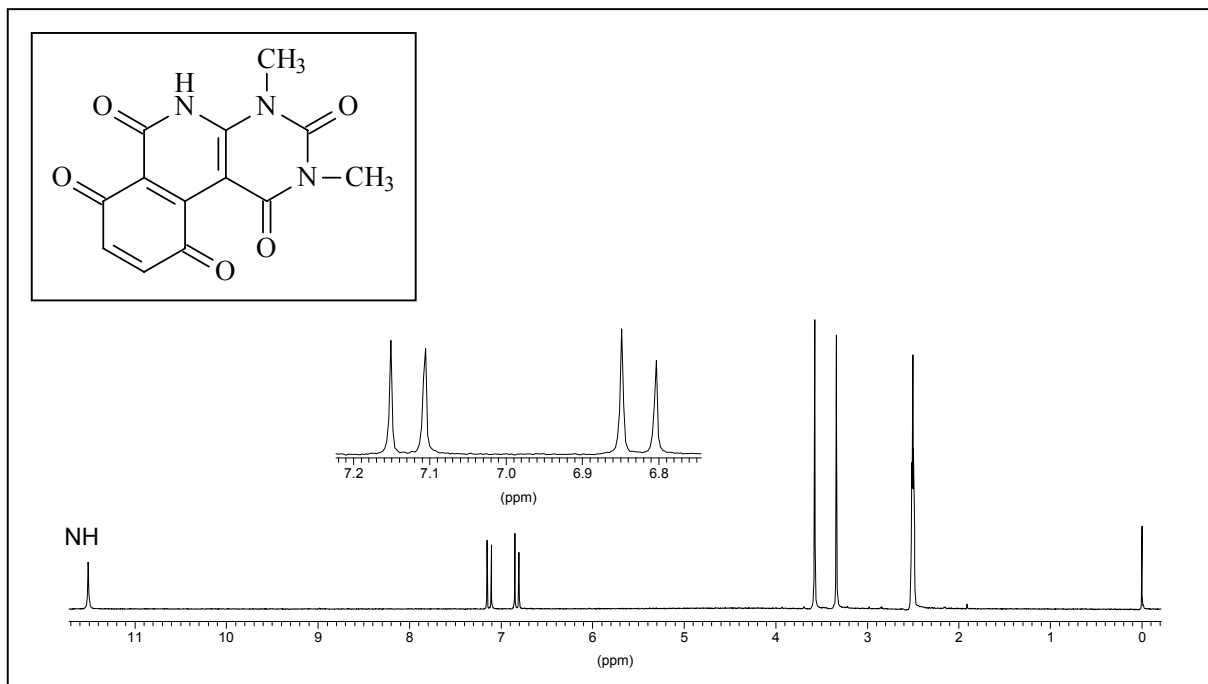


Abb. 28: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **87** (200 MHz; DMSO)

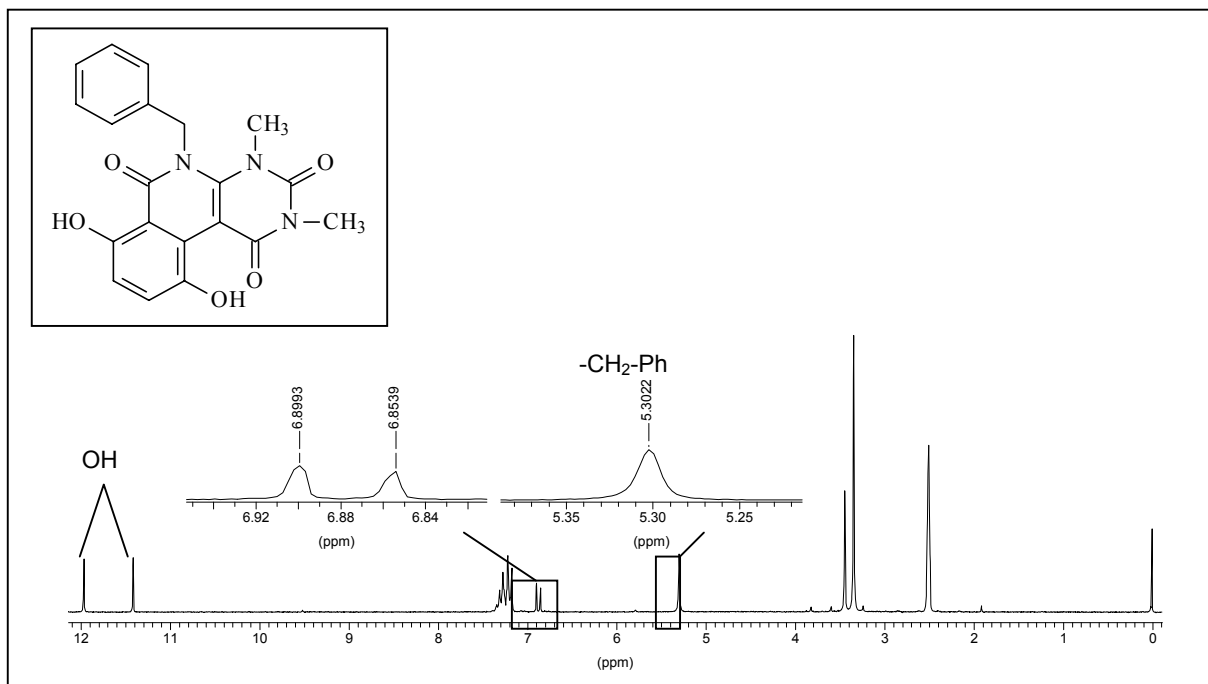
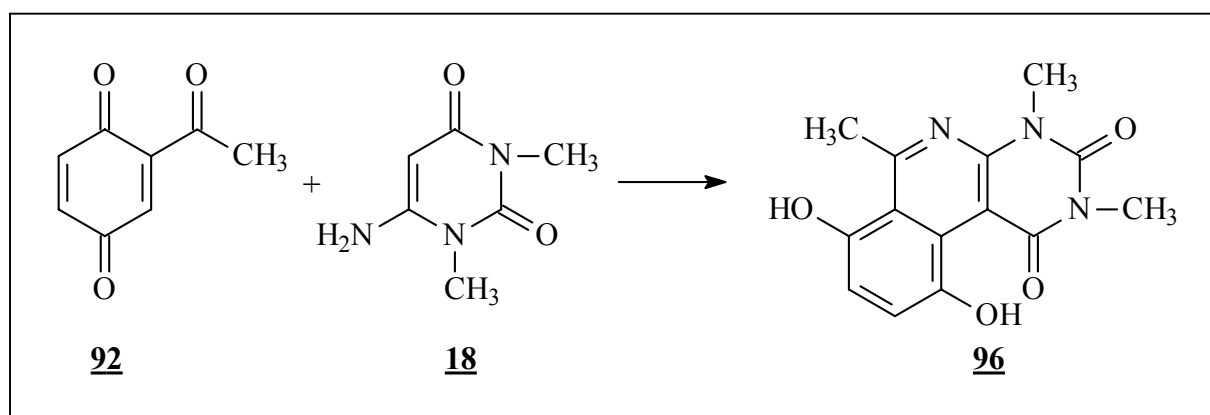


Abb. 29: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **89** (200 MHz; DMSO)

4.3. Umsetzung mit 2-Acetyl-1,4-benzochinon 92

4.3.1. Reaktion des aktivierten Chinons 92 mit dem 6-Amino-2.3-dimethyluracil 18

Die Umsetzung des eingesetzten 2-Keto-endiamin 18 mit dem aktivierten Chinonderivat 92 führte sowohl in Eisessig als auch in absolutem Methanol unter Wärmezufuhr zur Isolierung des Hauptproduktes 96.



Schema 58: Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyl-uracil 18 mit dem aktivierten Chinon 92

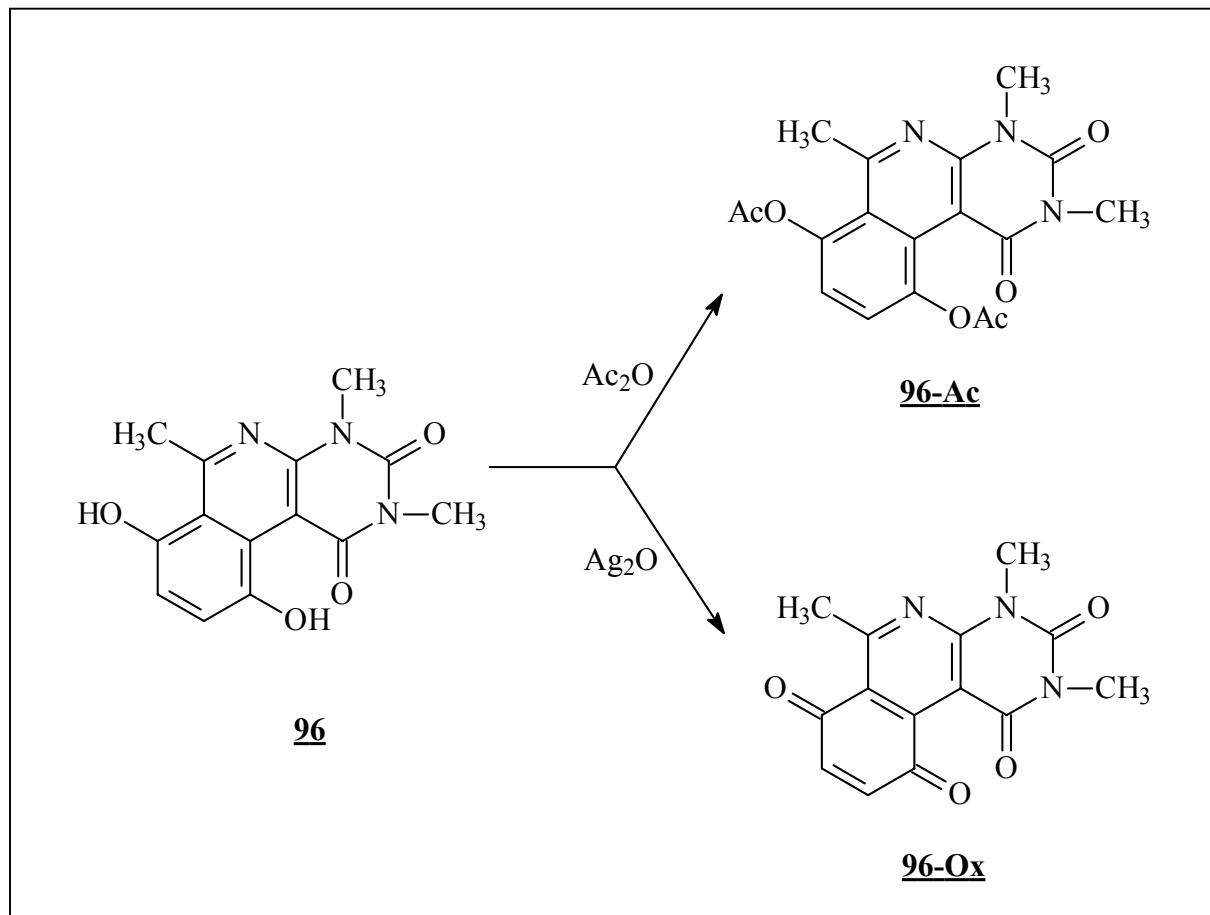
4.3.1.1. Spektroskopische Untersuchungen des 7,10-Dihydroxy-pyrimido[4,5] isochinolin-Derivates 96

Die Elementaranalyse und der Molpeak bei $m/z = 287$ im Massenspektrum des Reaktionsproduktes bestätigen das Vorliegen des Hydrochinonproduktes 96. Das IR-Spektrum ist durch eine deutliche Hydroxylvalenzschwingung bei 3316 cm^{-1} und zwei starke Carbonylbanden bei 1671 und 1628 cm^{-1} gekennzeichnet.

Das in DMSO-d_6 aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 30; S. 97) weist im Tieffeld bei 11.58 und 10.44 ppm zwei mit D_2O austauschbare Singulets auf, die auf die beiden phenolischen Hydroxylgruppen hindeuten. Die beiden aromatischen Protonen des Hydrochinonringes erscheinen als AB-System bei 6.98 und 7.11 ppm ($^3J = 8.5\text{ Hz}$).

Auffallend ist allerdings die chemische Verschiebung der Methylprotonen der 2-Methylisochinolin-Partialstruktur bei 3.06 ppm.

Durch Derivatisierung mit Acetanhydrid und Pyridin erhält man das diacetylierte Produkt 96-Ac und durch Oxidation mit Silber(I)-oxid in Aceton das Chinonderivat 96-Ox. Dadurch konnte die Struktur der Verbindung 96 bewiesen werden .

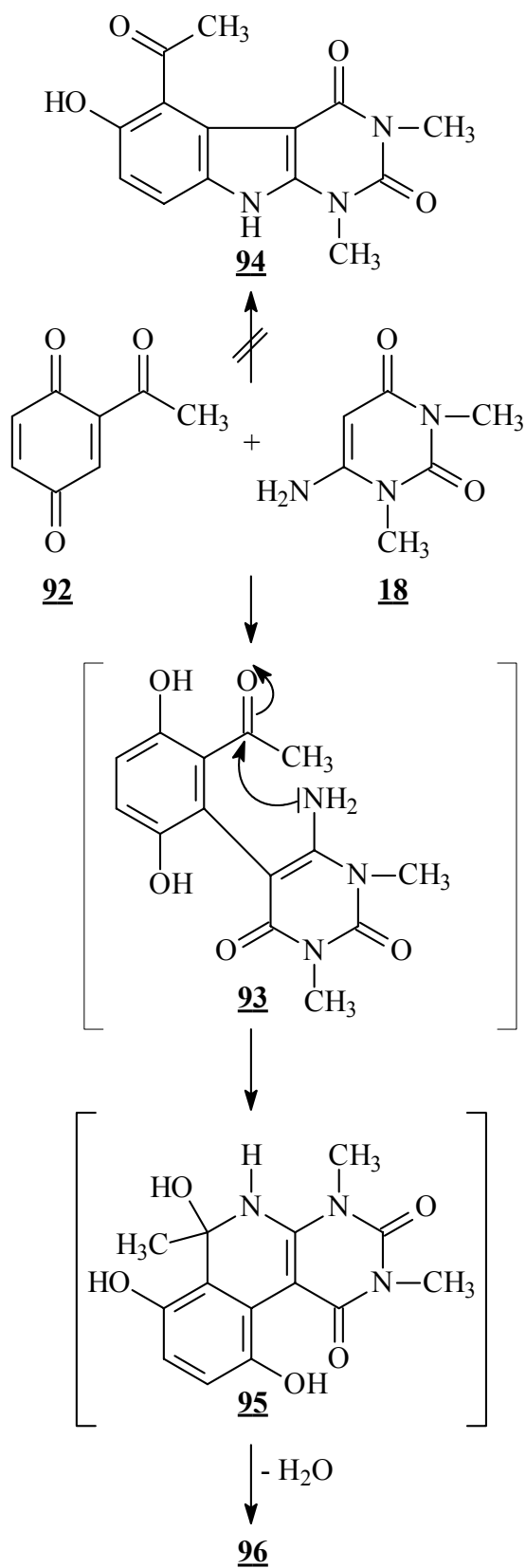


Schema 59: Die Oxidation und Acetylierung der Verbindung **96**

4.3.1.2. Diskussion des Entstehungsweges des Reaktionsproduktes **96**

Bei der Reaktion zwischen dem reaktiven 2-Acetyl-1,4-benzochinon **92** und dem 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** wird nach einer nucleophilen Addition das Michael-Intermediärprodukt **93** gebildet (Schema 60; S. 96). Dieses cyclisiert durch Angriff des Aminstickstoffs an der Carbonylgruppe des Acetylrestes zum Carbinolamin **95**. Abschließend kommt es nach Abspaltung von einem Molekül Wasser zur Bildung des Hydrochinons **96**.

Das normale Nenitzescu-Produkt konnte hierbei nicht isoliert werden, da es bei dem intermediär gebildeten Michael-Additionsprodukt anscheinend zu einer schnellen Cyclisierung des Aminstickstoffes mit der Acetylcarbonylgruppe kommt.



Schema 60: Der Entstehungsmechanismus der Verbindung **96**

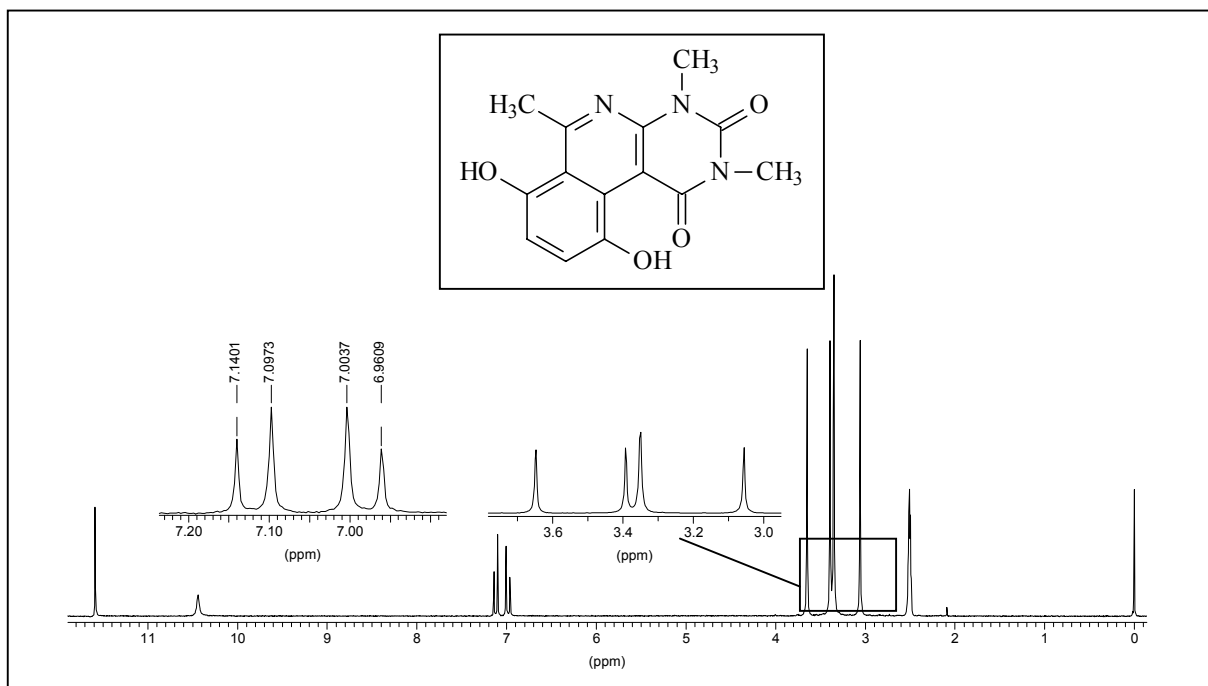
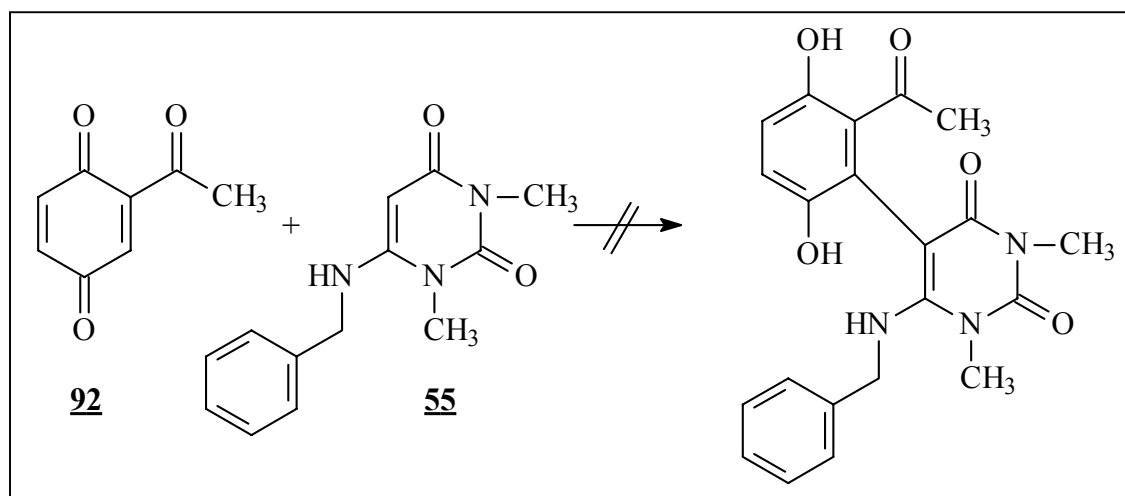


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **96** (200 MHz; DMSO)

4.3.2. Die Umsetzung von 2-Acetyl-1,4-benzochinon **92** mit dem Uracil-Derivat **55**

Die verschiedenen Umsetzungen des 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracils **55** mit dem aktivierten Benzochinon führten zu keinem Ergebnis. Bei den molaren Umsetzungen in Toluol und Aceton unter Wärmezufuhr konnten die Ausgangsverbindungen wieder isoliert werden. Die Umsetzung in Eisessig bei 65 °C führte zu Zersetzungsprodukten.



Schema 61: Mögliches Reaktionsprodukt bei der Umsetzung zwischen **92** und **55**

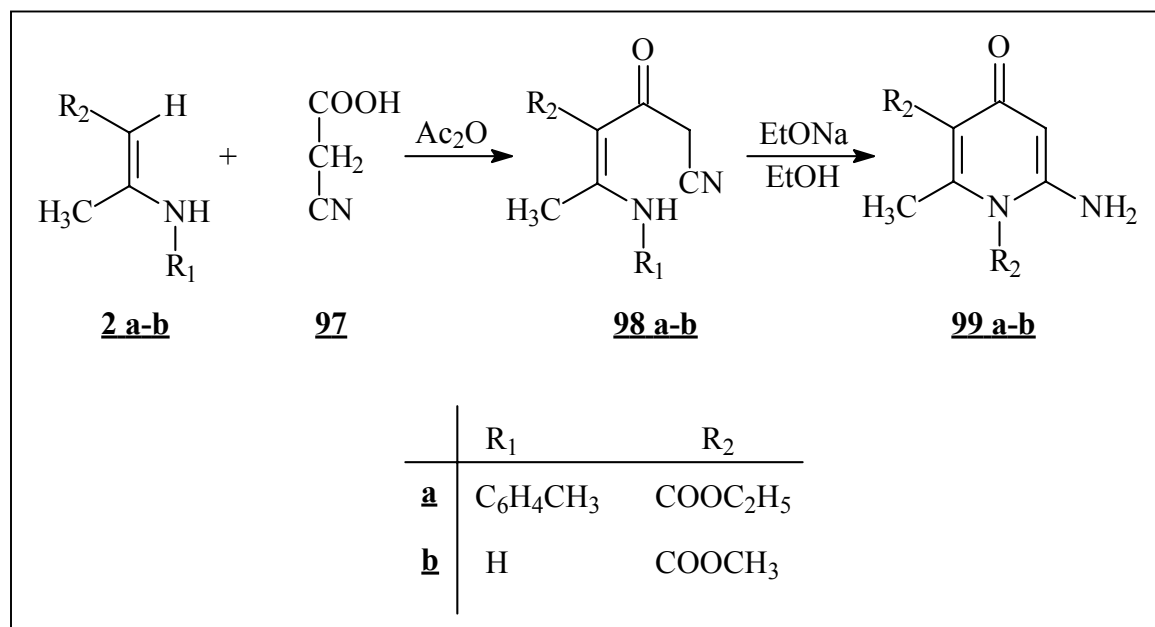
5. Umsetzung weiterer 2-Keto-endiamine mit verschiedenen Chinon-Derivaten

Um das Verhalten weiterer 2-Keto-endiamine gegenüber den Chinon-Derivaten zu untersuchen, sollten die 2-Amino-4-pyridone aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit den Uracil-Derivaten **18** und **55** hergestellt und zum ersten Mal im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion eingesetzt werden.

5.1. Synthese und Struktur der 2-Amino-4-pyridone

5.1.1. Darstellung von 2-Amino-4-pyridone

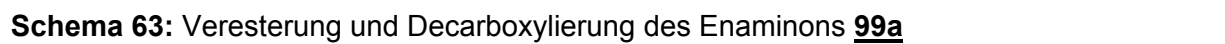
Für die Synthese der 2-Amino-4-pyridone sind verschiedene Methoden in der Literatur beschrieben^{62,63}. Im Jahre 1983 versuchten T. Kappe und Mitarbeiter diese Pyridone aus Enaminen und Cyanessigsäuren herzustellen⁶⁴. Analog diesem Syntheseweg wurden von uns die β -Aminocrotonsäureester **2 a-b** mit Cyanessigsäure **97** in Acetanhydrid umgesetzt. Dabei erhielten wir die offenkettigen Kondensationsprodukte **98 a-b**, die nach einer basisch katalysierten Reaktion (mit Natriumethanolat in Ethanol) zu den 2-Amino-4-pyridonen **99 a-b** cyclisiert wurden.



Schema 62: Darstellung der 2-Amino-4-pyridone **99 a-b**

⁶² Bojarska-Dahlig H., Gruda I., Chem. Abstr. **1959**

⁶³ Vinick F. J., Pan Y., Geschwend H. W., Tetrahedron Lett. **1978**, 44, 4221



⁶⁴ T. Kappe, H. P. Stelzel und E. Ziegler, Monatshefte für Chemie, **1983**, 114, 953

Die Umsetzungen mit 2-Acetyl-1,4-benzochinon **92** und 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **84** verliefen sehr unterschiedlich und doch einigermaßen erfolgreich.

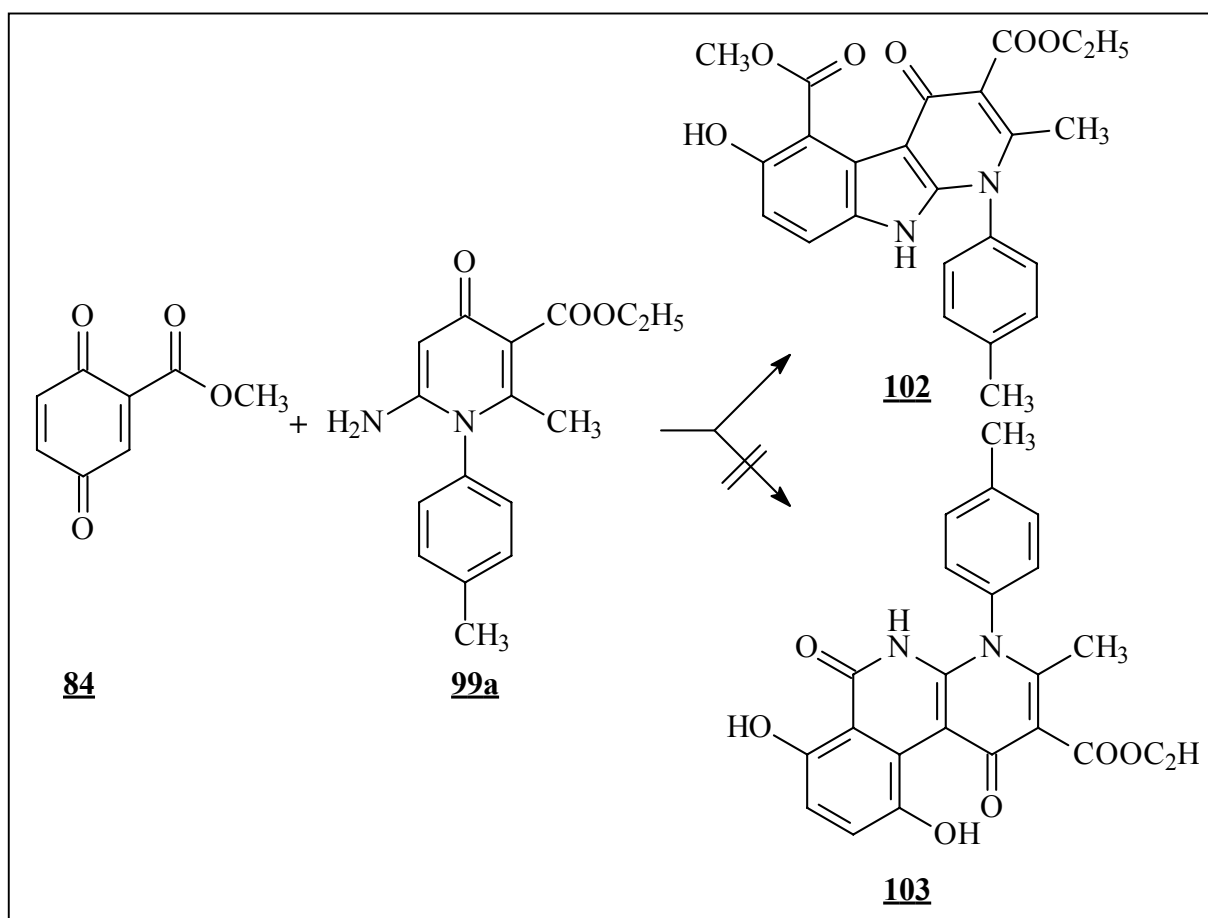
5.2.1. Umsetzungen von 6-Amino-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäureethylester **99a**

5.2.1.1. Umsetzungen mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **84**

Bei der molaren Umsetzung in Eisessig mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **84** bei Raumtemperatur wurde das Pyrido[2,3-b]indol-4-on-Derivat **102** isoliert.

Im Massenspektrum der Substanz wird der Molpeak bei $m/z = 434$ registriert, was auf die Entstehung des Indolderivates **102** und nicht auf die Verbindung **103** hindeutet.

Das IR-Spektrum in KBr zeigt neben einer breiten Bande im Bereich der OH-/NH-Valenzschwingungen zwei intensitätsstarke Carbonylbanden bei 1728 cm^{-1} (Ester-Carbonylbande) bzw. 1667 cm^{-1} (Pyridon-Carbonylbande).

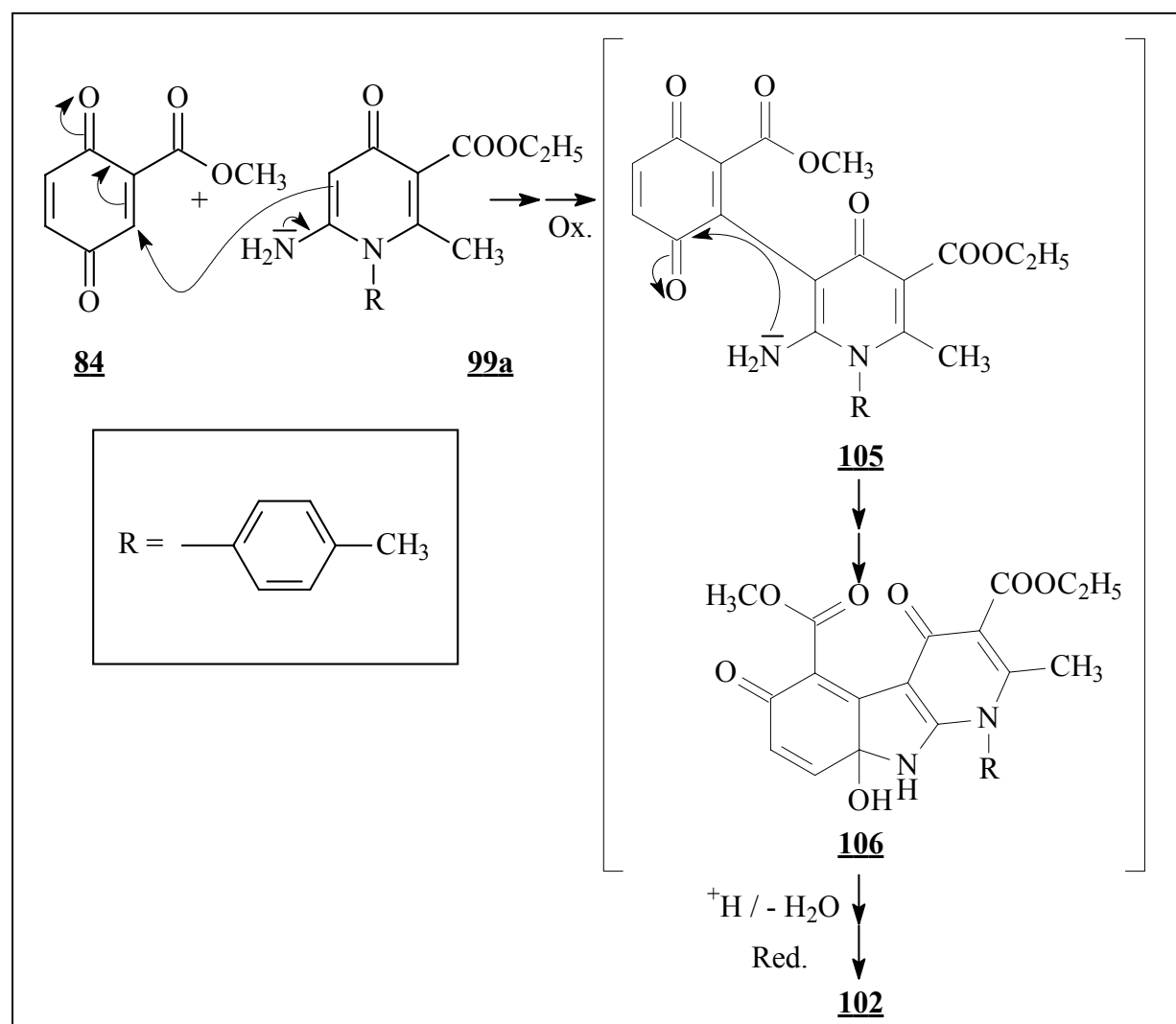


Schema 64: Reaktion des Chinons **84** mit dem Enaminon **99a** in Eisessig bei RT

Aufgrund des ^1H -NMR-Spektrums in DMSO-d_6 kann das isolierte Produkt als das Pyrido[2,3-b]indol-4-on-Derivat **102** identifiziert werden: Es kommen lediglich zwei mit D_2O austauschbaren Singulets für Hydroxyl- und Indolstickstoff-Proton kommen bei 9.26 ppm und 10.94 ppm zur Resonanz. Die für das Vorliegen des Indolderivates **102** entscheidende Methoxygruppe wird durch die chemische Verschiebung als ein Singulett bei 3.80 ppm erkennbar.

5.2.1.2. Diskussion des Entstehungsweges des Pyrido[2,3-b]indol-4-on-Derivates **102**

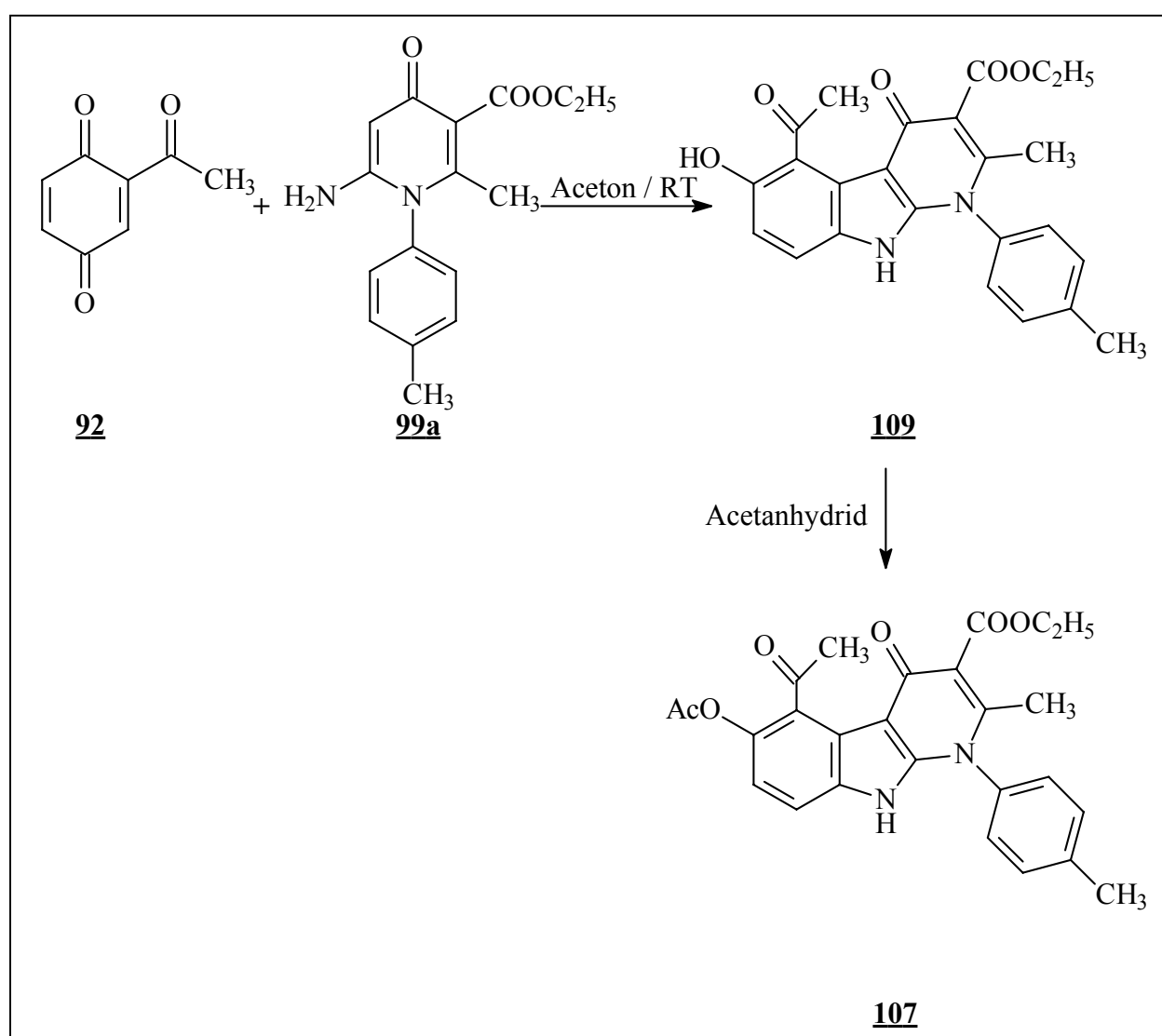
Die Bildung der Verbindung **102** verläuft nach dem Mechanismus, der für die Bildung der 5-Hydroxy-indolderivate aus 1,4-Benzochinon mit verschiedenen substituierten Aminocrotonsäureestern bewiesen wurde⁶². Demnach findet zunächst eine nucleophile Addition des 6-Amino-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäureethylesters **99a** an die 3-Stellung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons **84** statt. Nach anschließender Oxidation durch überschüssiges Chinon entsteht das offenkettige Chinonprodukt **105**. Dieses Chinonaddukt cyclisiert zum Carbinolamin **106**, das unter Wasserabspaltung und Reduktion zum Pyrido[2,3-b]indol-4-on-Derivat **102** reagiert.



Schema 65: Reaktionsmechanismus der Bildung des Pyrido[2,3-b]indol-4-on-Derivates **102**

5.2.1.3. Umsetzungen mit 2-Acetyl-1,4-benzochinon 92

Bei der molaren Umsetzung des 2-Amino-4-pyridon-Derivates 99a mit 2-Acetyl-1,4-benzochinon 92 in Aceton als Lösungsmittel und bei Raumtemperatur fiel nach 2 Wochen eine hell beige Substanz aus, die aus einer Mischung Dichlormethan / Isopropanol umkristallisiert wurde. Das 5-Acetyl-6-hydroxy-pyrido[2,3-b]indol-4-on-Derivat 109 konnte durch Erhitzen in Acetanhydrid und Pyridin in die Acetoxyverbindung 107 überführt werden.



Schema 64: Umsetzung des Enaminons 99a mit dem 2-Acetyl-1,4-benzochinons 92

5.2.1.4. Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen 107 und 109

Der Molpeak der Substanz im Massenspektrum entspricht der für 109 berechneten relativen Molmasse. Im IR-Spektrum der Verbindung sind deutlich zwei Carbonylvalenzschwingungen sichtbar, die bei 1727 cm^{-1} bzw. bei 1645 cm^{-1} auftreten. Die bei höheren Wellenzahlen auftretende Bande ist dabei der Carbonylgruppe des Ethylesters zuzuordnen, die andere der des Acetylrestes am C-5. In dem ^1H -NMR-Spektrum in DMSO-d_6 treten im Tieffeld bei 13.61 ppm und 10.12 ppm die Singulets von zwei mit D_2O austauschbaren Protonen (NH- u. OH-) in Erscheinung. Im Aromatenbereich sind die beiden Protonen (7- u. 8-H) jeweils als ein Dublett mit der ortho-Kopplung von 8.6 Hz zu beobachten.

Die 6-Acetoxyverbindung 107 unterscheidet sich vom 6-Hydroxy-pyrido[2,3-b]indol-4-on-Derivat 109 vor allem durch das fehlende Signal des Hydroxylprotons am C-6 im tiefen Feld des ^1H -NMR-Spektrums und die zusätzlich auftretende chemische Verschiebung Carbonylgruppe der Acetoxygruppe, die als ein Singulett bei 1.96 ppm zur Resonanz kommt.

5.2.2. Umsetzungen von 6-Amino-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäure 100

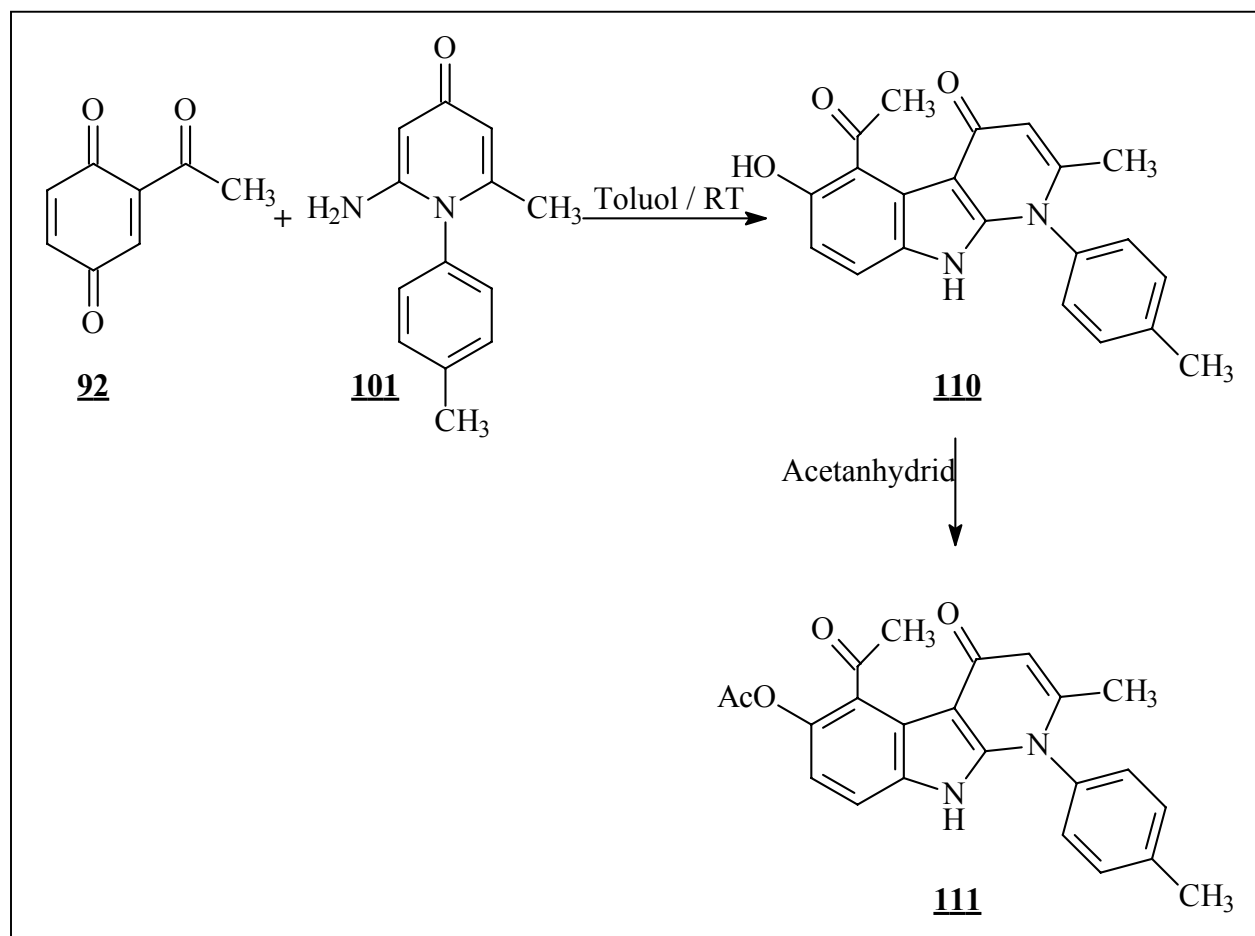
Das durch die Esterhydrolyse der Verbindung 99a entstandene 2-Amino-6-methyl-1-p-tolyl-1H-pyridin-4-on 100 führte bei keiner Umsetzung zum Erfolg.

5.2.3. Umsetzungen des 2-Amino-6-methyl-1-p-tolyl-1H-pyridin-4-ons 101

Im Vergleich zu 100 erwies sich das Decarboxylierungsprodukt 2-Amino-6-methyl-1-p-tolyl-1H-pyridin-4-on 101 als ein reaktiveres Nucleophil gegenüber 2-Acetyl-1,4-benzochinon 92. Dieses reagierte nämlich in absolutem Toluol bei Raumtemperatur nach 48 Stunden Reaktionszeit mit dem Chinonderivat 92 zu dem Nenitzescu-Produkt 110.

Das so entstandene 5-Acetyl-6-hydroxy-pyrido[2,3-b]indol-4-on-Derivat 110 konnte anschließend in dem heißen Acetanhydrid zu der 6-Acetoxyverbindung 111 acetyliert werden.

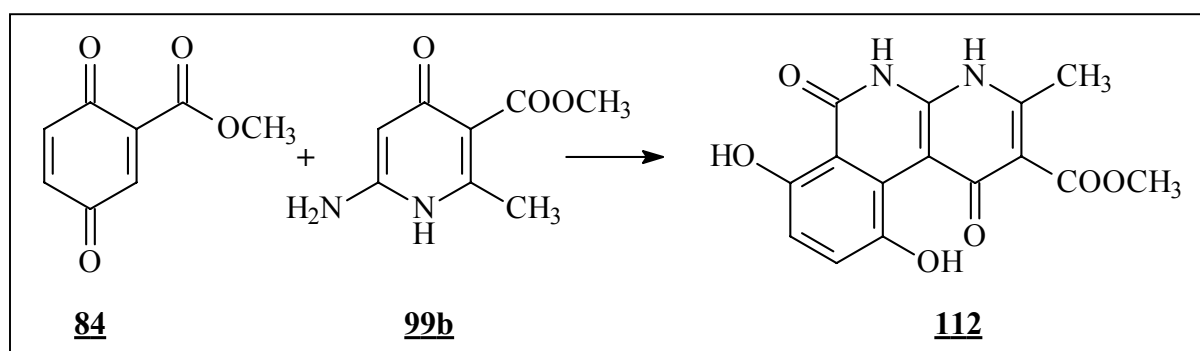
Die Elementaranalyse und die spektroskopischen Daten belegen die Bildung der Verbindung **110**. Im IR-Spektrum ist die Carbonylgruppe des Acetylrestes bei 1639 cm^{-1} registriert. Das Singulett für das Hydroxylproton im ^1H -NMR-Spektrum, das in DMSO-d_6 aufgenommen wurde, kommt aufgrund der Wasserstoffbrückenbindung mit der benachbarten Carbonylgruppe am C-5 tieffeldverschoben bei 13.65 ppm zur Resonanz. Das als Singulett erscheinende Signal für das Proton am C-2 erscheint bei 6.66 ppm .



Schema 65: Umsetzung des 2-Acetyl-1,4-benzochinons **92** mit dem Enaminon **101** in Toluol

5.2.4. Umsetzung von 6-Amino-2-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-methylester 99b

Die molare Umsetzung des Enaminons 99b mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 84 in Aceton und bei Raumtemperatur führte nach zwei Tagen zur Bildung des Benzo[c][1,8]naphthydrin-Derivates 112. Die sehr geringe Ausbeute von 8% konnte durch die Variation des Lösungsmittels und der Reaktionsbedingungen nicht erhöht werden, und deutete auf eine geringe Reaktivität des Enaminons.



Schema 66: Synthese von Benzo[c][1,8]naphthydrin-Derivates 112

6. Pharmakologische Untersuchungen

Einige der synthetisierten Verbindungen wurden u. a. im Hinblick auf ihre zytostatische Wirksamkeit an Zellkulturen aus humanen Colonkarzinomzellen untersucht^{65,66}.

Bei der Kontrolle des Zellwachstums sind laut aktuellen Untersuchungen u. a. Protein-Tyrosin-Phosphatase (PTP) von Bedeutung⁶⁷. Daher wird bei der Untersuchung potentieller Zytostatika in neueren Tests nach Inhibitoren dieser Enzymklasse gesucht, um möglichst selektiv den Zellzyklus zu hemmen.

Die folgende Tabelle enthält neben den Versuchsergebnissen der Zytotoxizitätstests, wobei die wirksamen Konzentrationsbereiche der Substanzen für 50 %ige Hemmung des Zellwachstums nach drei Tagen angegeben sind, auch die evtl. Wirkung dieser Substanzen als PTP-Inhibitoren.

Die getesteten Verbindungen zeigten dabei keine signifikante Hemmung des Zellwachstums und keine signifikante Wirksamkeit als PTP-Inhibitoren.

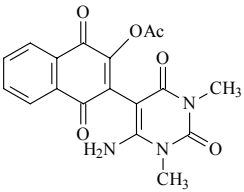
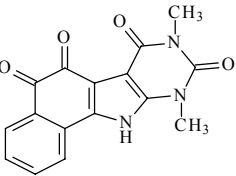
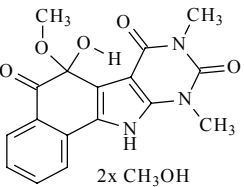
<u>Verbindung</u>	<u>Colon Ca</u>	<u>PTP</u>
31 	$1.0 \cdot 10^{-4}$	ca. $1.0 \cdot 10^{-4}$
40 	$> 1.0 \cdot 10^{-4}$	$> 1.0 \cdot 10^{-4}$
42  2x CH ₃ OH	$1.0 \cdot 10^{-5}$	$> 1.0 \cdot 10^{-4}$

Tabelle 2: Zytotoxizitätstest (humane Coloncarzinomzellen)

und Test der PTP-Inhibition, IC₅₀-Werte in mol/l

⁶⁵ Knoll AG, Dr. Hamprecht

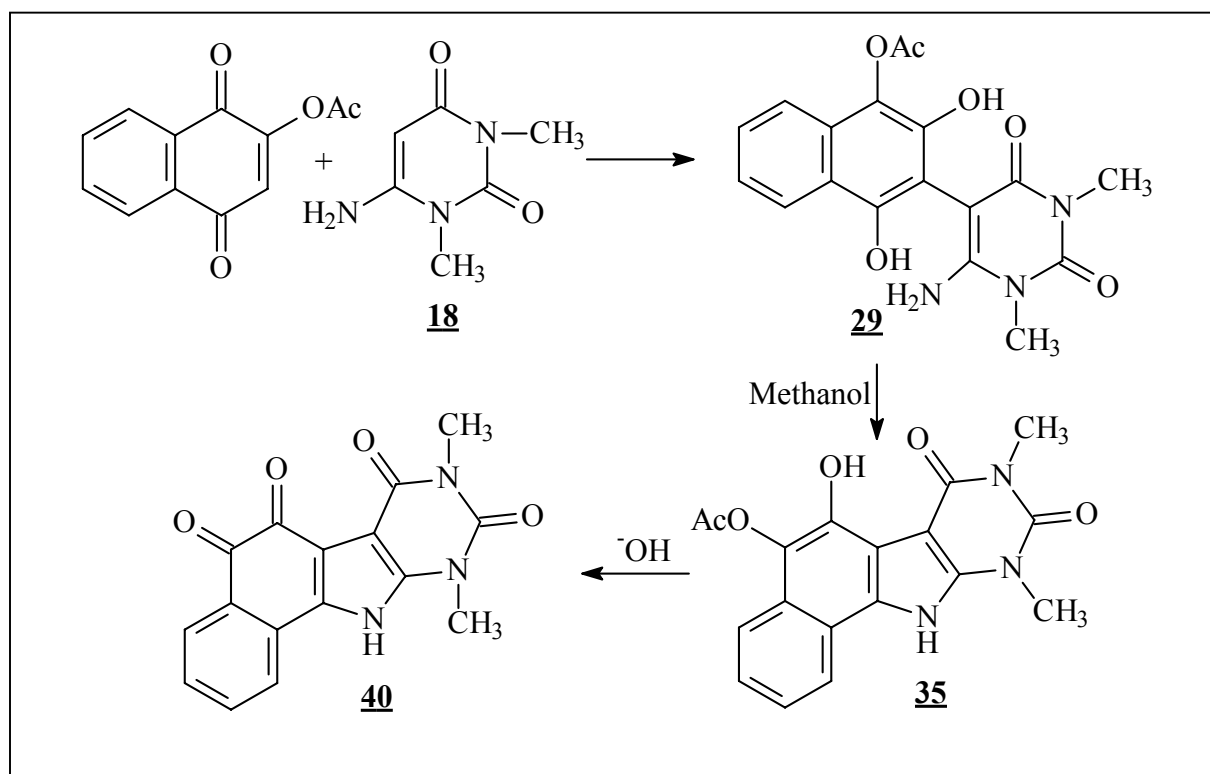
⁶⁶ D. A. Flick, G. E. Gifford, J. Immunol. Meth. **1984**, 68, 167 – 175

⁶⁷ K. Galaktinov, X. Chen, D. Beach, Nature **1996**, 382, 511 – 517

7. Zusammenfassung

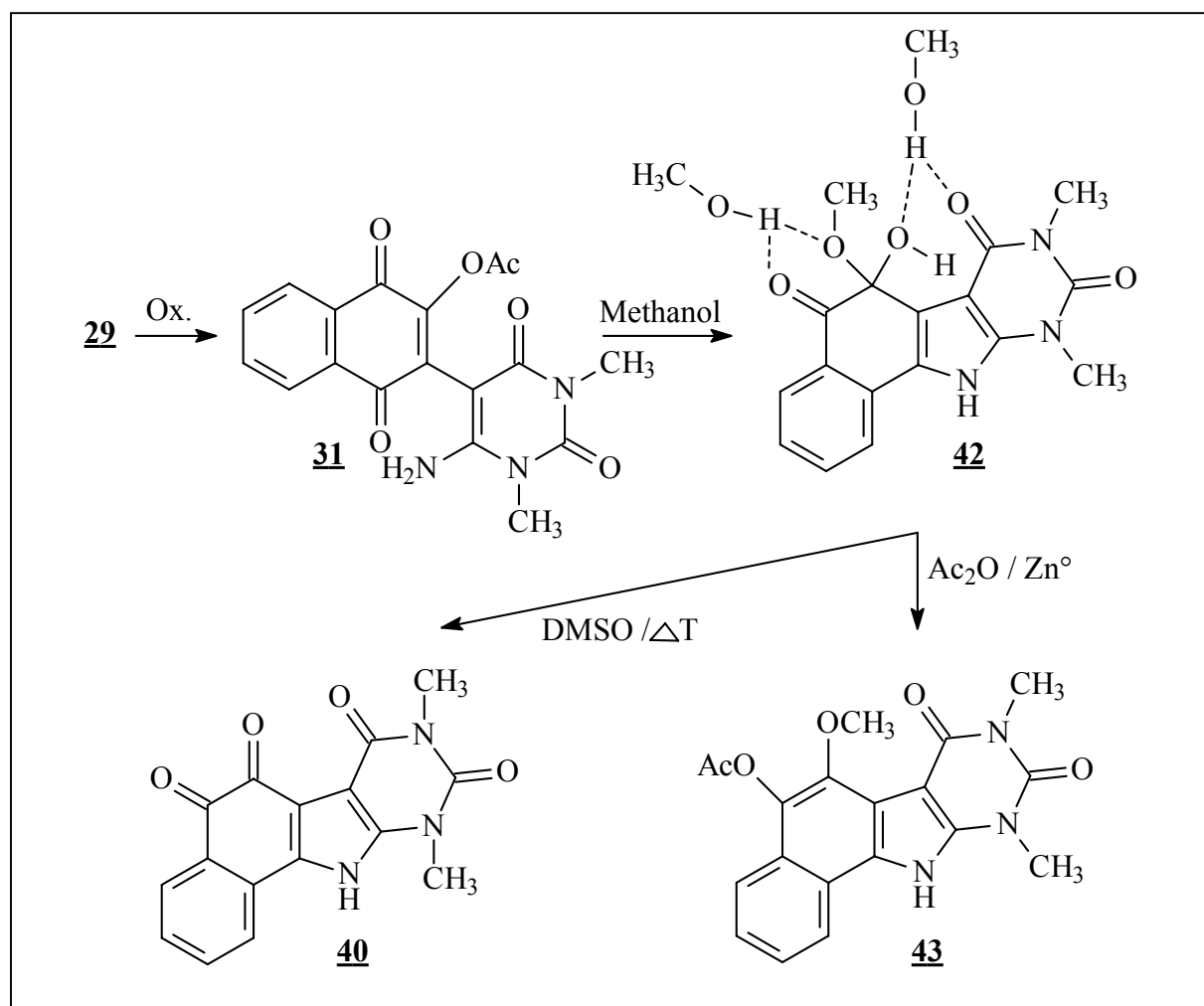
In der vorliegenden Arbeit wurde das Reaktionsverhalten von cyclischen 2-Keto-endiaminen gegenüber verschiedenen Chinonderivaten als Variante einer Nenitzescu-Synthese untersucht.

1.) Bei der Umsetzung von 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon mit dem 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** konnte das Michael-Additionsprodukt **29** isoliert werden, das vermutlich auf eine intramolekulare Acetylwanderung hinwies. Nach der gezielten Cyclisierung des Hydrochinonderivates **29** in Methanol konnte das angular kondensierte Indol-Derivat **35** isoliert werden. Das so erhaltene 5-Acetoxy-6-hydroxy-Indolderivat wurde anschließend durch die alkalische Hydrolyse und Hydrolyse in die o-Chinon-Verbindung **40** überführt. Die o-Chinon-Struktur wurde durch die spektroskopischen Daten, UV-Untersuchung und die Phenazinbildung bestätigt.



Schema 68: Der Entstehungsweg des o-Chinonderivates **40**

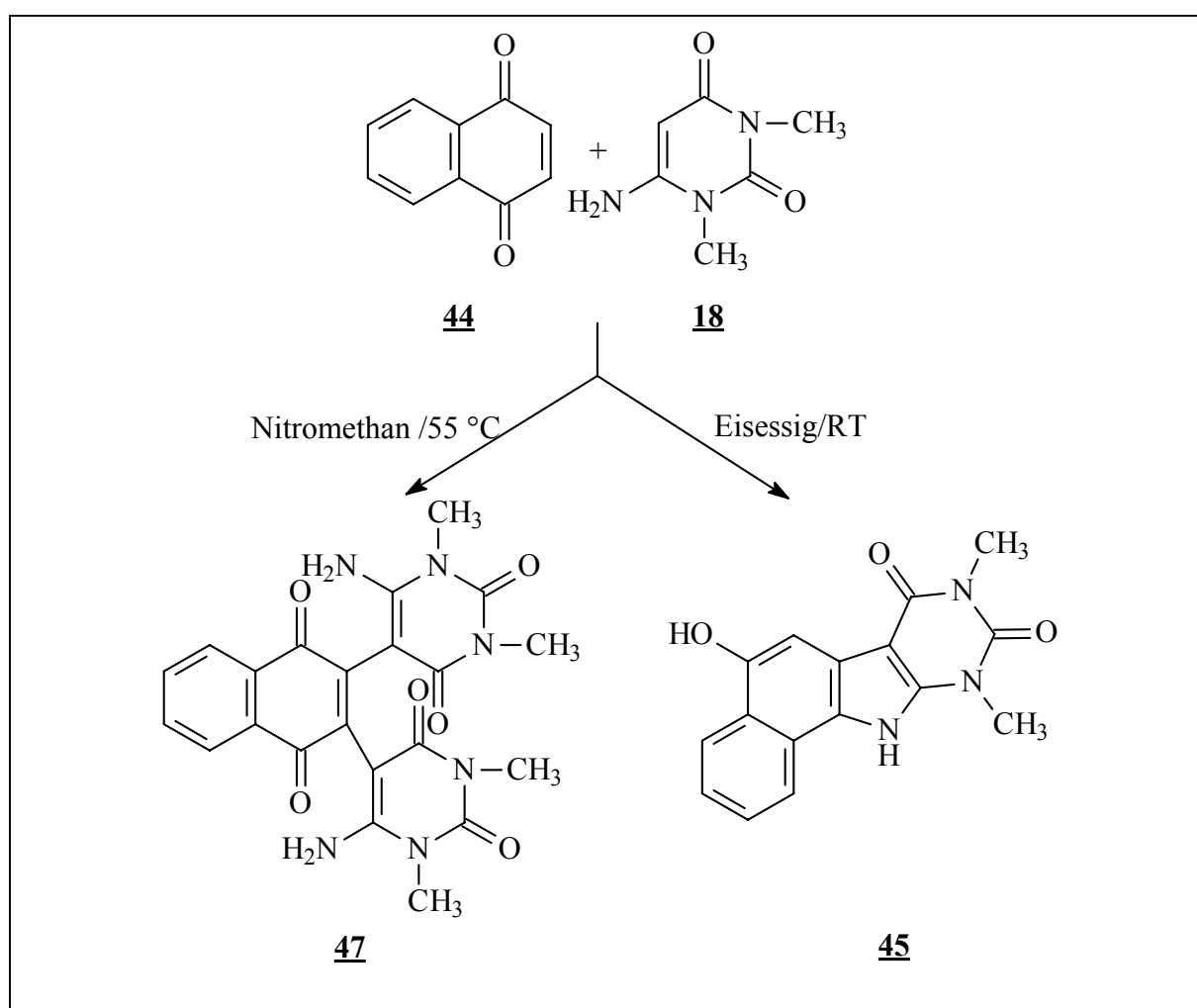
Die Reaktion der Verbindung **31**, die durch die Oxidation des Hydrochinons **29** dargestellt werden konnte, führte in heißem Methanol überraschenderweise zur Isolierung einer gelben Substanz, die sich als Verbindung **42** charakterisieren ließ. Die Struktur dieser instabilen Verbindung konnte außer anhand der spektroskopischen Daten zusätzlich durch die weiteren chemischen Umsetzungen zu **43** und **40** belegt werden.



Schema 69: Cyclisierung des Michael-Adduktes **31** in Methanol

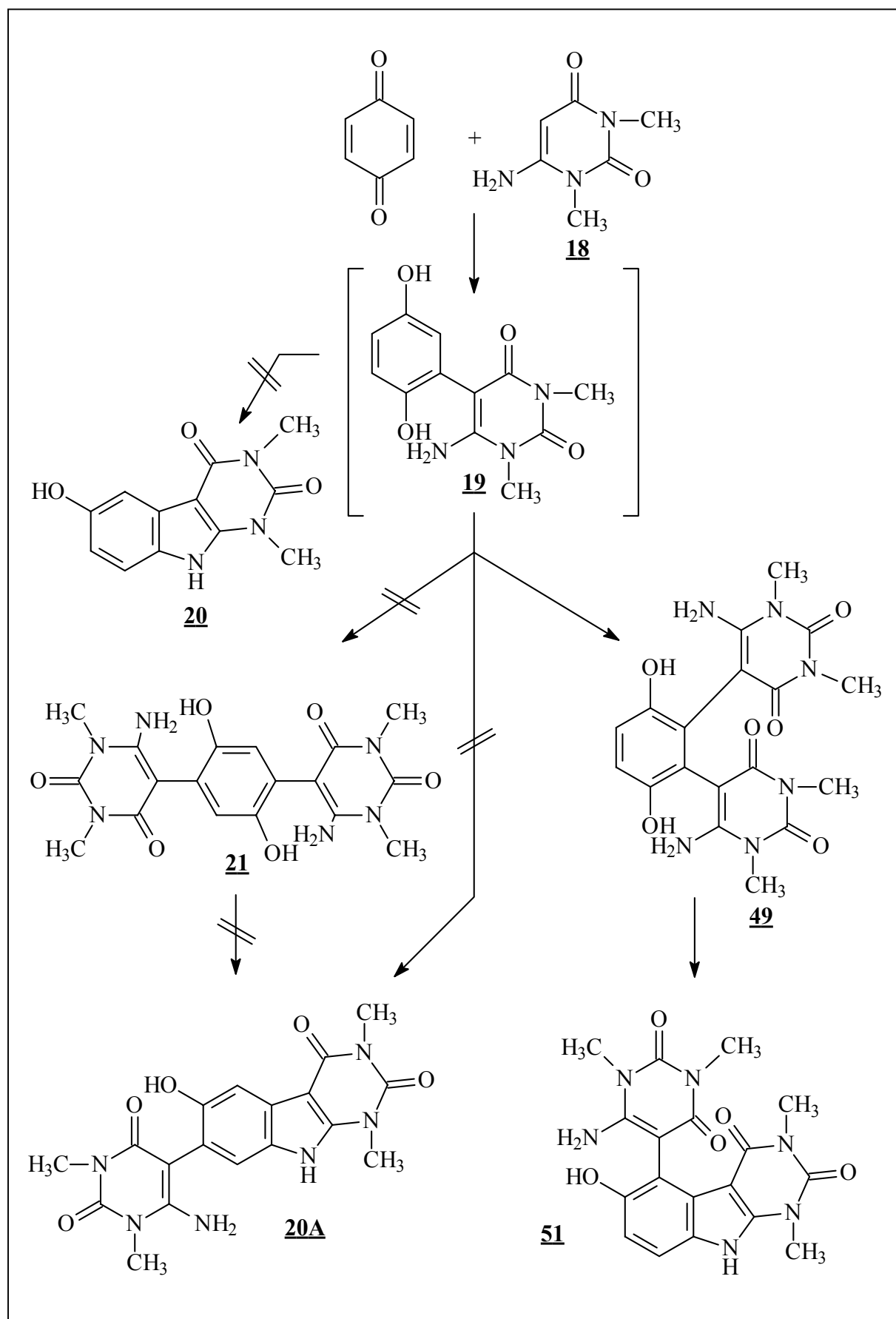
2.) Wird bei der Umsetzung des 2-Keto-endiamins **18** das 1,4-Naphthochinon **44** als Chinonkomponente gewählt, so erhält man in Eisessig und Nitromethan zwei völlig unterschiedliche Produkte.

Bei einer äquimolaren Umsetzung in Eisessig erhielten wir das 6-Hydroxybenzo[g]indolderivat **45** als Hauptprodukt. Alle Versuche zur Gewinnung von Zwischenverbindungen scheiterten. Um diese Zwischenprodukte zu isolieren, wurde die Umsetzung in Nitromethan durchgeführt. Dabei wurden nicht die erhofften Intermediärverbindungen isoliert, sondern das disubstituierte Michaelprodukt **47**.

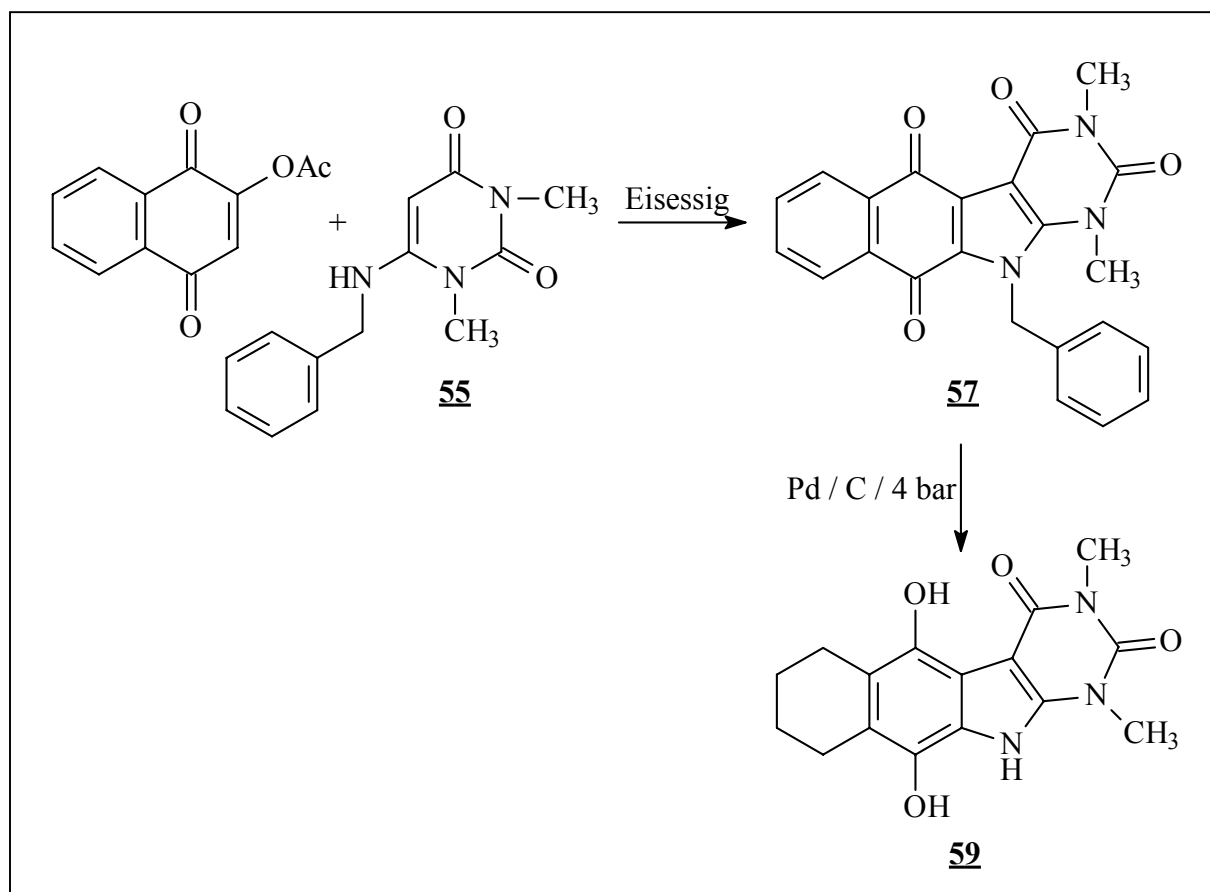


Schema 70: Die Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von 1,4-Naphthochinon mit **18**

3.) Ähnlich wie bei W. Pfeiderer konnten wir bei der Umsetzung von 1,4-Benzochinon mit dem 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** ein mit einem zweiten Molekül Aminouracil substituiertes Indol-Derivat isolieren. Aufgrund der spektroskopischen Untersuchungen stellten wir aber fest, daß es sich hierbei nicht um die von Pfeiderer und Mitarbeiter charakterisierte Verbindung **20A** handelt, sondern um das in Position 5 substituierte 6-Hydroxyindol-Derivat **51**. Diese Tatsache wird zusätzlich durch das von uns isolierte Michael-Additionsprodukt **49** unterstützt, dessen Cyclisierung zu der Verbindung **51** führt. Hierbei ist noch zu erwähnen, daß bei dieser Umsetzung trotz vieler Versuche unter verschiedenen Bedingungen die von J. L. Bernier formulierte Verbindung **20** nicht isoliert werden konnte. Anhand der durchgeführten Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, daß es sich bei der Addition eines zweiten Enaminonmoleküls an Chinon im Rahmen einer Nenitzescu-Reaktion nicht unbedingt um eine para-Addition handeln muß.



4.) Das synthetisierte 6-Benzylaminol-1,3-dimethyluracil **55** sollte nun zum ersten Mal im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion mit verschiedenen Chinon-Derivaten umgesetzt werden. Die Umsetzung war nur in Eisessig erfolgreich und führte zur Isolierung des linearkondensierten Benzocarbazol-Derivates **57**. Die reduktive Spaltung der Benzylgruppe durch die Hydrierung mit Palladium auf Kohle bei einem Überdruck von 4 bar führte zu Verbindung **59**.

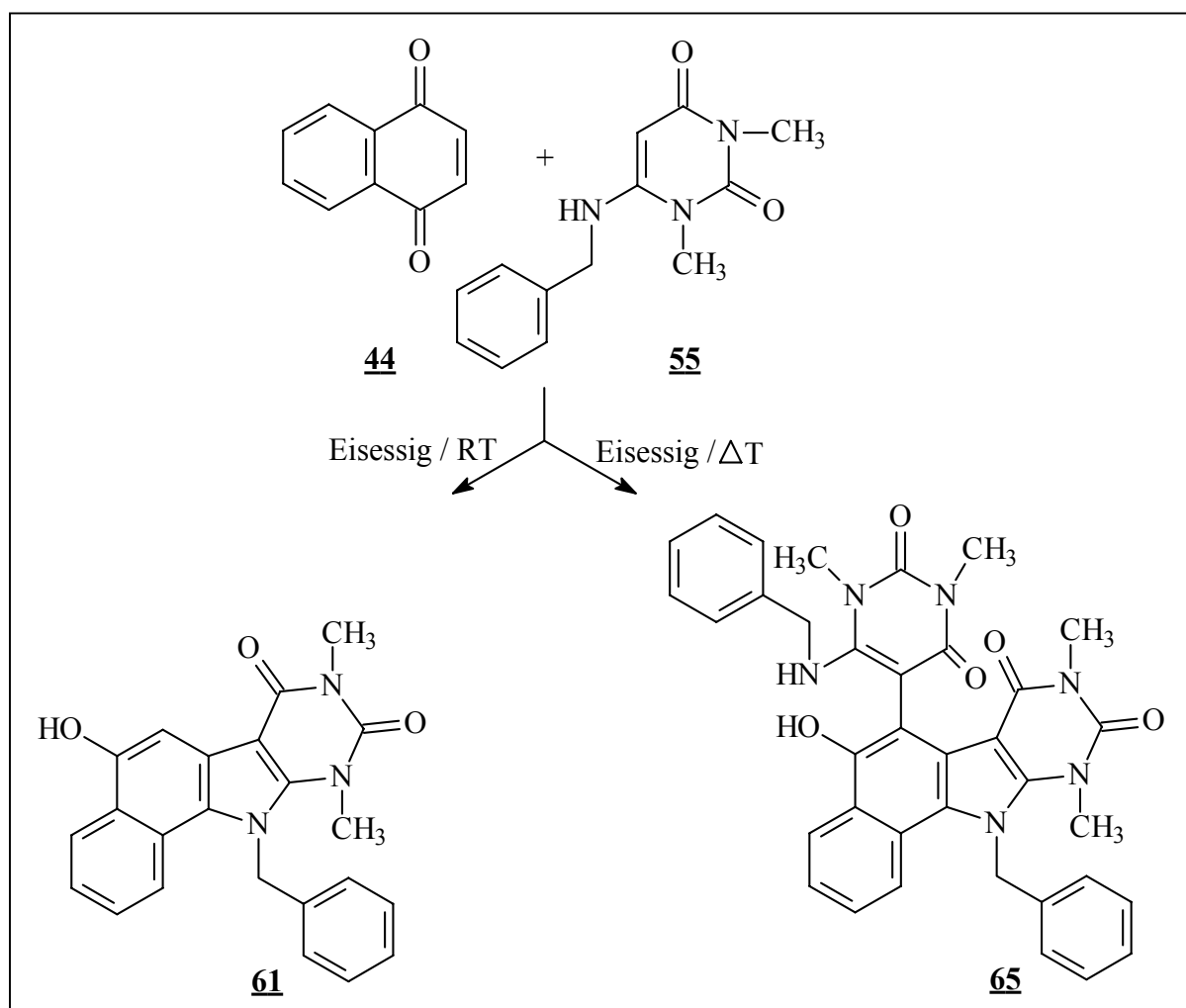


Schema 71: Umsetzung von 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon mit **55**

5.) Das Verhalten des Enaminons **55** gegenüber 1,4-Naphthochinon scheint sehr stark von den Reaktionsbedingungen abhängig zu sein.

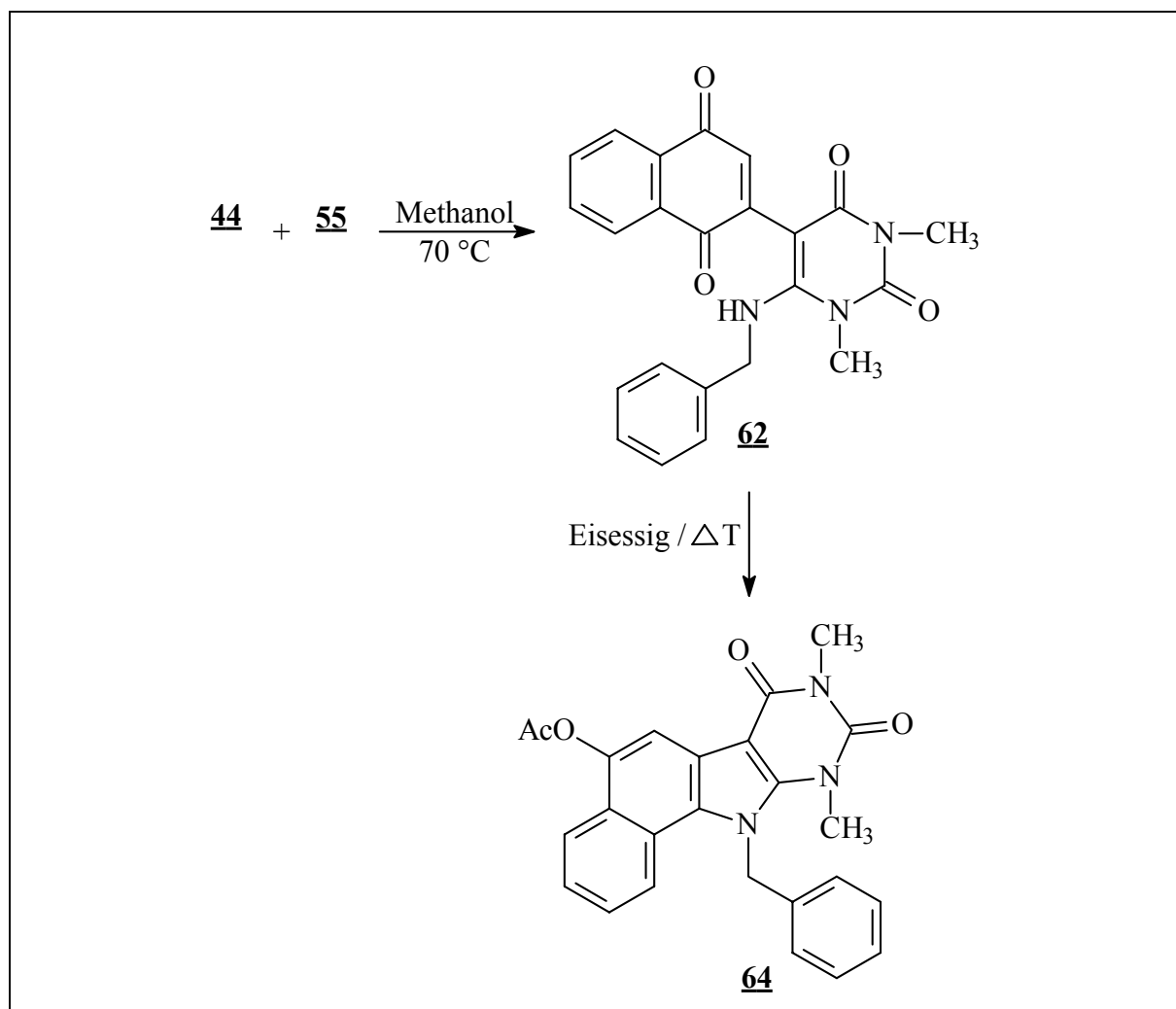
Wir erhielten zuerst in Eisessig und bei Raumtemperatur das 6-Hydroxy-benzo[g]indolderivat **61** als Hauptprodukt.

Bei der Durchführung der Reaktion unter Wärmezufuhr hingegen wurde neben dem Indolderivat **61** die am C-5 substituierte Verbindung **65** mit einer Ausbeute von 43% isoliert.



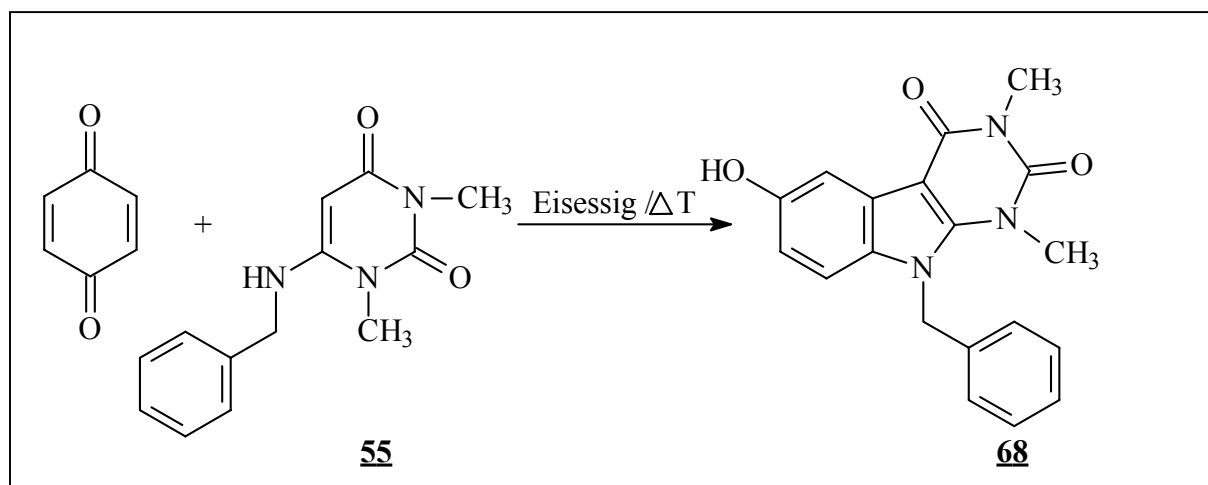
Schema 72: Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von 1,4-Naphthochinon mit **55**

In Methanol jedoch konnte bei Raumtemperatur keine Umsetzung beobachtet werden. Erst bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C und einer Reaktionszeit von ca. 12 Stunden konnte das Michaeladdukt **62** isoliert werden, das in Eisessig erfolgreich zum Indolderivat **64** cyclisiert wurde.



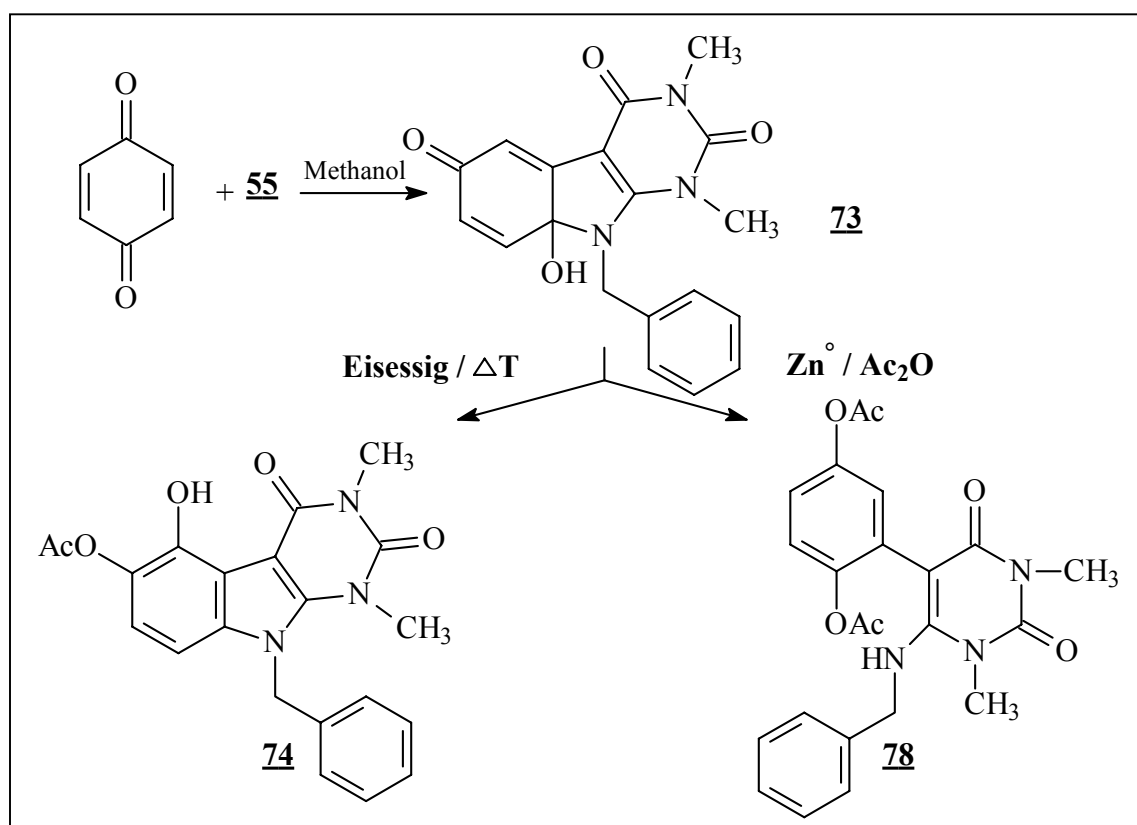
Schema 73: Cyclisierung des Michael-Adduktes **62** in Eisessig

6.) Wie bei der Umsetzung mit 1,4-Naphthochinon beobachtet, reagiert das 1,4-Benzochinon mit dem 2-Keto-endiamin in Eisessig zum normalen Nenitzescu-Produkt **68**. Die Umsetzung führte sowohl bei Raumtemperatur als auch unter Wärmezufuhr zum gleichen Endprodukt **68**.



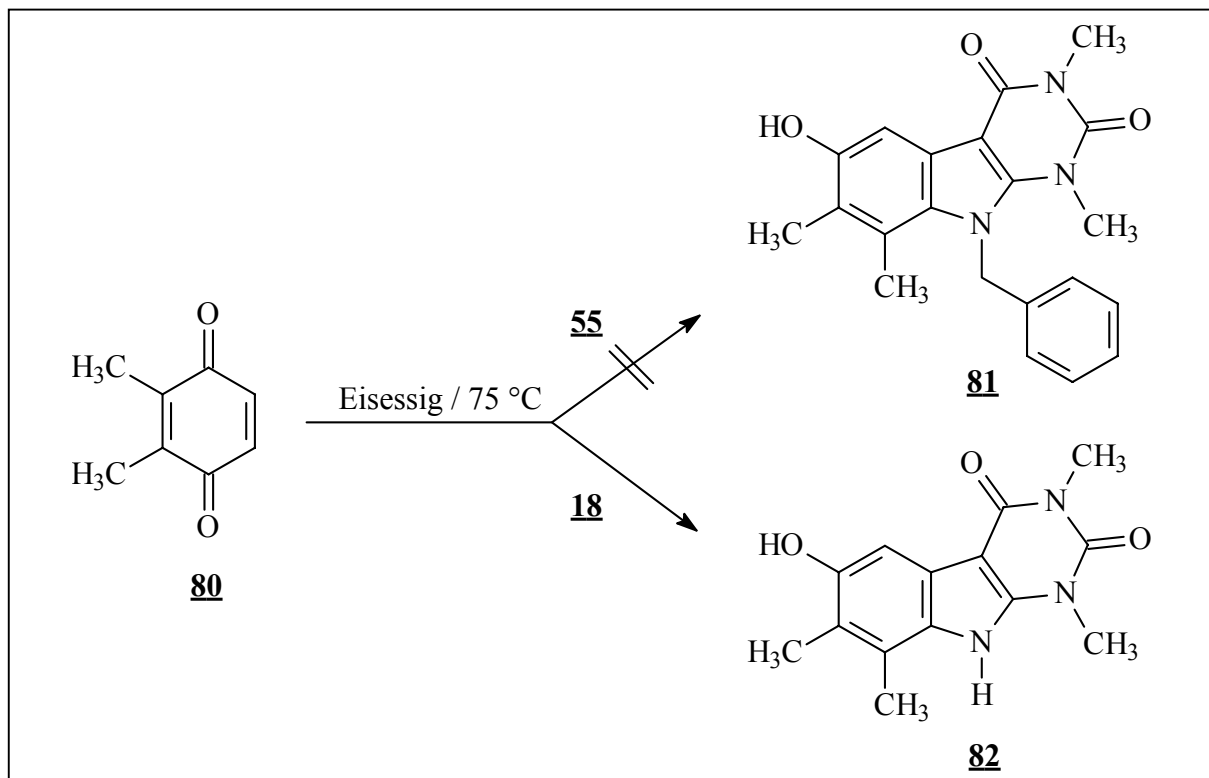
Schema 74: Umsetzung von 1,4-Benzochinon mit **55** in Eisessig

Die Umsetzung in Methanol sollte eine gezielte Synthese des intermediär entstandenen Michaeladduktes ermöglichen. Im Gegensatz zu den anderen Umsetzungen konnten wir bei dieser Reaktion das cyclisierte Carbinolamin **73** isolieren. Dieses reagierte dann anschließend in heißem Eisessig zu dem 6-Acetoxy-5-hydroxy-indolderivat **74**. Die reduktive Acetylierung in Eisessig unter Zugabe von Zinkpulver führte zur offenkettigen Diacetoxy-Verbindung **78**.



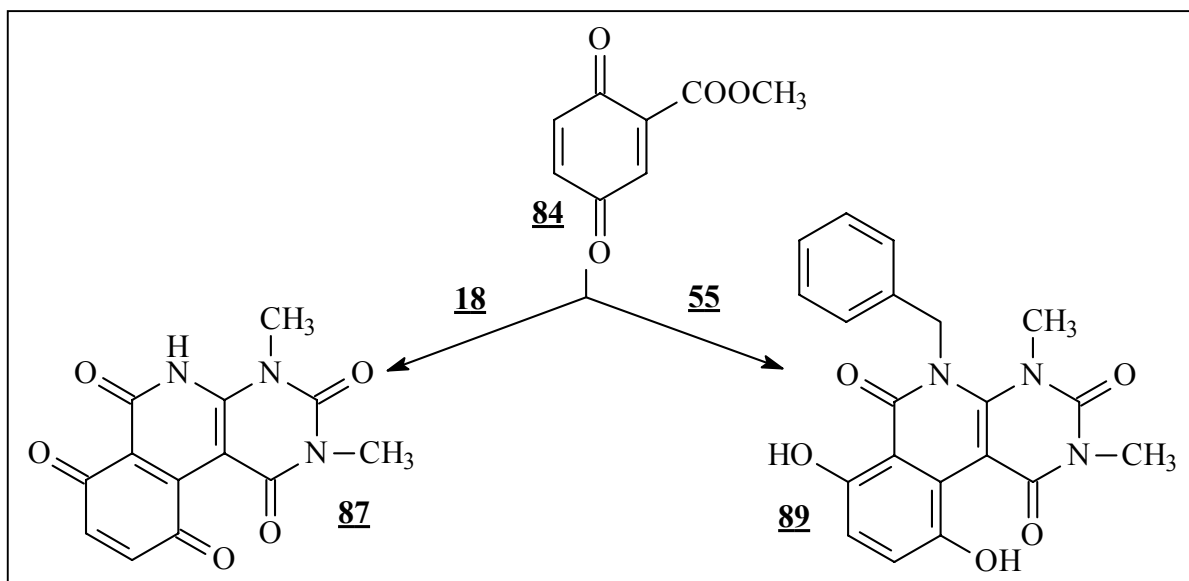
Schema 75: Darstellung der Verbindungen **74** und **78**

7.) Die Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** mit dem 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **80** in Eisessig bei 75 °C verlief entsprechend einer normalen Nenitzescu-Reaktion unter Bildung des 6-Hydroxy-indol-Derivates **82**. Die Reaktion zwischen dem 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **55** und der Chinonkomponente **80** blieb ohne Erfolg.



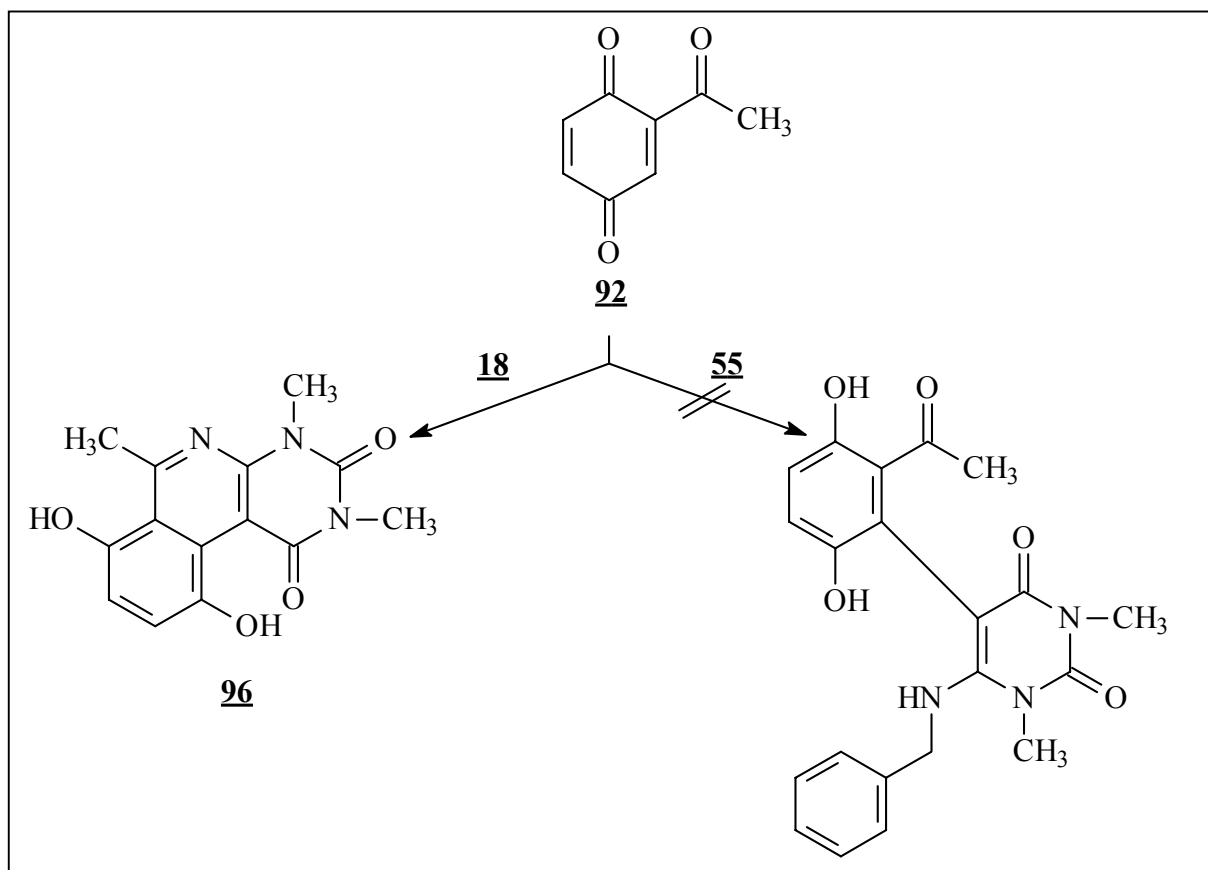
Schema 76: Einsatz von 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon als Chinonkomponente

8.) Der Einsatz der aktivierten Chinonkomponente 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **84** führte bei der Umsetzung mit den beiden Uracil-Derivaten **18** und **55** in Eisessig jeweils zu den entsprechenden Produkten **87** und **89**.



Schema 77: Umsetzung von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **84** mit **18** und **55**

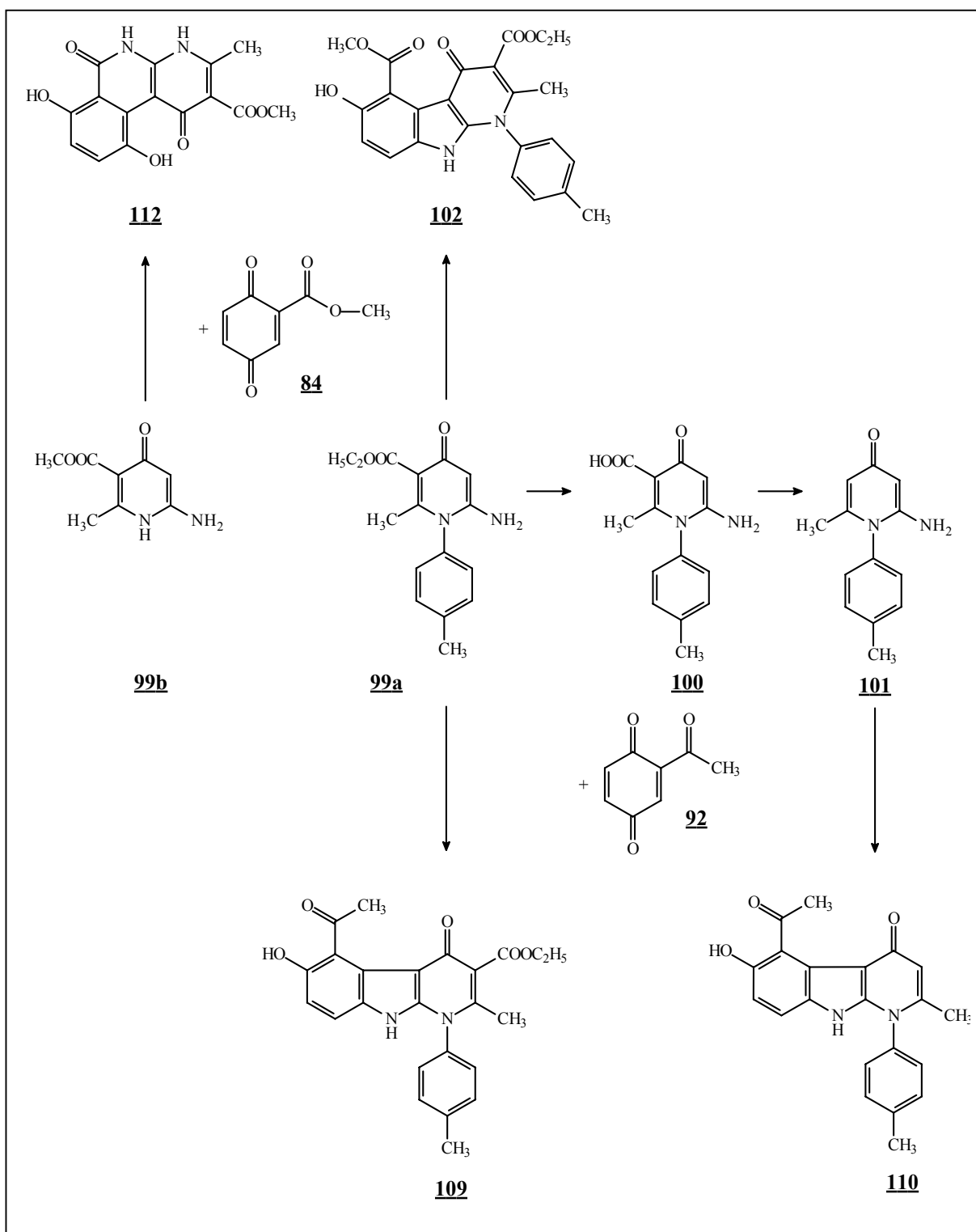
9.) Die Reaktion des aktivierten Chinons **92** mit dem 6-Aminouracil **18** führte sowohl in Eisessig als auch in absolutem Methanol unter Wärmezufuhr zur Isolierung des Hauptproduktes **96**. Hingegen blieb die Umsetzung des 2-Acetyl-1,4-benzochinons **92** mit dem Enaminon **55** aus.



Schema 78: Die Umsetzung des Chinonderivates **92** mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18**

10.) Beim Einsatz von weiteren cyclischen 2-Keto-endiaminen **99** - **101** konnten wir feststellen, daß die Reaktivität dieser gegenüber verschiedenen Chinon-Derivaten stark eingeschränkt ist. Bei der Umsetzung dieser 2-Amino-4-pyridone mit 1,4-Benzochinon, 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon, 1,4-Naphthochinon und 2-Acetoxy-1,4-Naphthochinon konnten wir weder die offenkettigen Michael-Additionsprodukte noch die sogenannten normalen Nenitzescu-Produkte isolieren. Es fanden entweder keine Umsetzungen statt oder es kam zur Entstehung von Zersetzungsprodukten.

Der Einsatz des 2-Amino-6-methyl-1-p-tolyl-1H-pyridin-4-ons **100** führte bei keiner Umsetzung zum Erfolg. Die restlichen Enaminone hingegen zeigten, wie im Schema 79 (S. 117) dargestellt, unterschiedliches Verhalten gegenüber den aktivierten Chinonkomponenten 2-Acetyl-1,4-benzochinon **92** und 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **84**.



Schema 79: Reaktionen der 2-Amino-4-pyridone mit den Chinon-Derivaten **84** und **92**

8 Experimenteller Teil

8.1. Allgemeine Angaben

8.1.1. Geräte und Hilfsmittel

Schmelztemperaturen:

Gallenkamp-Apparatur (unkorrigiert)

Angaben der Temperatur in °C

IR-Spektren:

Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 1600

Angaben der Wellenzahl in ν (cm^{-1})

Einteilung der Transmissionen: w: 60 – 80 %

m: 30 – 60 %

s: 10 – 30 %

vs: 0 – 10 %

Massenspektren:

Finnigan 4000, Elektronenstoßionisations-Verfahren, Ionisierungsenergie: 70 eV

INCOS 50 Finnigan MAT, DCI-Verfahren, Reaktandgas: NH_3 , Verdampfungstemperatur:

200 °C

Angaben als m/z (relative Intensität [%])

^1H -NMR-Spektren:

200 MHz-Spektren: Bruker AC-200

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

^{13}C -NMR-Spektren:

50 MHz-Spektren: Bruker AC-200

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

UV/VIS-Spektren:

Perkin Elmer Lambda 16

Angaben: λ [nm], ($\log \epsilon$)

Dünnschichtchromatographie:

DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck 5554)

Detektion: UV-Löschung bei 254 nm

Säulenchromatographie:

Sorbens Kieselgel, Korngröße 0.063 – 0.20 mm, Fließmittel angegeben

Elementaranalysen:

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

8.1.2. Verzeichnis der Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
absol.	absolut
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Acetanhydrid
aliphat.	aliphatisch(e)
aromat.	aromatisch(e)
Ber.	berechnet
br	breit
Bzl	Benzyl
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Doppeldublett
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
dt	Dublett eines Triplett
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl

Fa.	Firma
Gef.	gefunden
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
i. Vak.	im Vakuum
Int.	Intensität
IR	Infrarot
Isoprop.	Isopropanol
J	Betrag der Kopplungskonstanten in Hertz
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
m	Multiplett (NMR), mittel (IR)
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
M ⁺ •	Molekülion
Me	Methyl
Mult.	Multiplizität
N	normal
NMR	Kernresonanz
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
rel.	relativ
RS	Rückstand
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR), stark (IR)
sh	Schulter
SC	Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Tr.	Tropfen
UV	Ultraviolett
verd.	verdünnt
vs	sehr stark

w	schwach
z. B.	zum Beispiel
Zers.	Zersetzung
δ	chemische Verschiebung
λ	Wellenlänge
ε	molarer Absorptionskoeffizient
ν	Wellenzahl
" "	Signal erscheint als

8.2. Versuchsvorschriften und Substanzcharakterisierungen

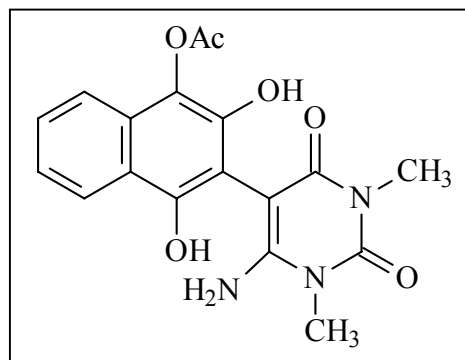
1-Acetoxy-3-(6-amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-2,4-naphthalen (29)

Darstellung:

2.16 g (0.01 mol) 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon werden unter gelindem Erwärmen in 20 ml Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 1.55 g (0.01 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18. Den Ansatz rührt man ca. 8 Stunden bei RT und filtriert anschließend. Das Filtrat wird dann i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird anschließend mit ca. 20 ml Aceton bei gelinder Wärme aufgenommen und bei Raumtemperatur stehengelassen. Der so entstandene weiße Niederschlag abfiltriert und aus wenig Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 2.48 g (67.4 % d.Th.)

Schmp. : 204 °C (Zers.)



Massenspektrum (EI, 70 eV):

371 (21; $M^{+\bullet}$), 353 (17; $M^{+\bullet} - H_2O$), 329 (20; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 311 (37), 295 (31), 223 (26), 155 (76), 43 (100; $-C_2H_3O$)

IR-Spektrum (KBr):

3392 s, br	OH- u. NH-Valenz
2956 w	CH-Valenz
1750 m	C=O-Valenz, (Ester)
1694 s, 1632 s	C=O

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.65	s	1 H	OH, austauschbar
8.63	s	1 H	OH, austauschbar
8.06	"d"	1 H	H-8, " ³ J = 8 Hz"
7.59	d	1 H	H-5, " ³ J = 8 Hz"
7.49	"t"	1 H	H-6, " ⁴ J = 1 Hz"
7.31	"t"	1 H	H-7, " ⁴ J = 1 Hz"
6.09	s	2 H	NH, austauschbar
3.35	s	3 H	N-CH ₃
3.16	s	3 H	N-CH ₃
2.37	s	3 H	CH ₃ , Acetyl-Gruppe

Elementaranalyse:

C₁₈H₁₇N₃O₆ (371.3)

Ber. : C: 58.22 H: 4.62 N: 11.32

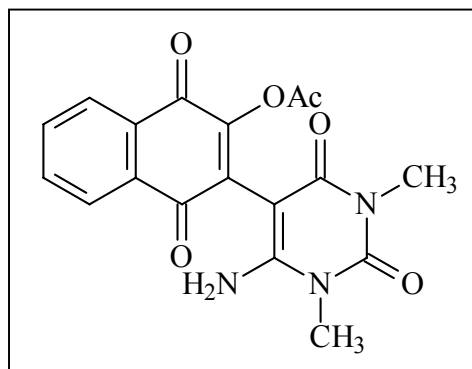
Gef. : C: 57.99 H: 4.68 N: 11.29

2-Acetoxy-3-(6-amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-1,4-dioxo-1,4-naphthochinon (31)

Darstellung:

3.71 g (0.01 mol) 29 werden bei RT mit 4.6 g (0.02 mol) Silber(I)oxid in Dichlormethan p.a. ca. 6 h stark gerührt bis keine Ausgangsverbindung mehr vorhanden ist. Die rote Lösung wird abfiltriert und i. Vak. am Rotationsverdampfer eingengt. Der so entstandene rote NS wird anschließend abfiltriert und aus wenig Dioxan p.a. umkristallisiert.

Ausbeute: 1.9 g (51 % d.Th.)



Schmp.: > 300 °C (Zers.)

Massenspektrum (EI, 70eV):

369 (7; $M^{+\bullet}$), 327 (20; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 310 (100), 299 (26), 243 (36), 43 (94; $-C_2H_3O$)

IR-Spektrum (KBr):

3453 s	NH-Valenz
3371 s	NH-Valenz
1755 m	C=O-Valenz, (Ester)
1708 s, 1677 s, 1632 s	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; Pyridin- d_5):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.05	m	2 H	arom. H
7.91	m	2 H	arom. H
6.85	s	2 H	NH, austauschbar
3.35	s	3 H	N-CH ₃
3.12	s	3 H	N-CH ₃
2.22	s	3 H	CH ₃ , Acetyl-Gruppe

UV/VIS-Spektrum (DMSO):

$\lambda_{\max} = 424 \text{ nm}$ ($\lg \varepsilon = 3.56$), $\lambda_{\max} = 317 \text{ nm}$ ($\lg \varepsilon = 4.16$; sh)

Elementaranalyse:

C₁₈H₁₅N₃O₆ (369.1)

Ber. : C: 58.54 H: 4.09 N: 11.38

Gef. : C: 58.23 H: 4.10 N: 11.41

1,2,4-Triacetoxy-3-(6-amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-naphthalen (33)

Darstellung:

- a) 0.371 g (0.001 mol) 29 werden mehrere Stunden bei 120 °C in 75 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 4 Tropfen Pyridin unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. abgezogen und der beige RS aus Toluol umkristallisiert.
- b) 0.369 g (0.001 mol) 31 und 0.2 g (0.003 mol) Zinkpulver werden in 15 ml Acetanhydrid ca. 6 h bei 120 °C erhitzt. Die heiße Suspension wird abgutscht und der Niederschlag mit Acetanhydrid gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: a) 0.42 g (93 % d.Th.)

b) 0.29 g (64 % d.Th.)

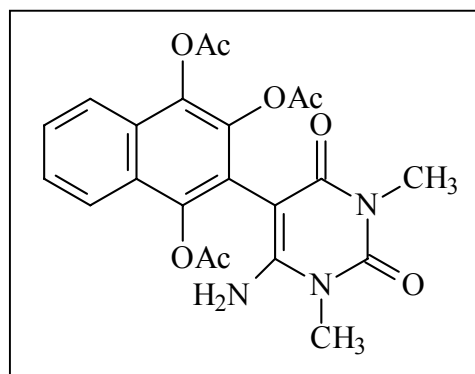
Schmp.: 169 °C (Zers.)

Massenspektrum (EI, eV):

455 (21; $M^{+\bullet}$), 412 (32; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 370 (38; $m/z = 412 - C_2H_2O$), 328 (100; $m/z = 370 - C_2H_2O$), 311 (18), 155 (61), 43(5; $-C_2H_3O$)

IR-Spektrum (KBr):

3457 s	NH-Valenz
3374 s	NH-Valenz
1774 m, 1734 m	C=O-Valenz, (Ester)
1700 s, 1636 s	C=O-Valenz



^1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.95 – 7.57	m	4 H	arom. H
6.14	s	2 H	NH, austauschbar
3.36	s	3 H	N-CH ₃
3.15	s	3 H	N-CH ₃
2.45	s	3 H	CH ₃ , Acetyl-Gruppe
2.29	s	3 H	CH ₃ , Acetyl-Gruppe
2.15	s	3 H	CH ₃ , Acetyl-Gruppe

Elementaranalyse:

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8$ (455.4)

Ber.: C: 58.02 H: 4.65 N: 9.23

Gef.: C: 58.25 H: 4.86 N: 18.91

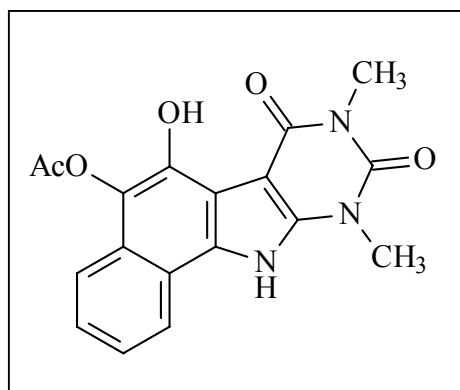
5-Acetoxy-6-hydroxy-8,10-dimethyl-7,9-dioxo-8,9,10,11-tetrahydro-7H-8,10,11-triaza-benzo[a]fluoren (35)

Darstellung:

0.37 g (0.001 mol) der Verbindung 29 werden in ca. 60 ml Methanol bei 70 °C unter Rückfluß erhitzt bis keine Ausgangsverbindung mehr vorhanden ist. Nach dem Abkühlen wird der entstandene weiße NS abfiltriert und aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 0.3 g (84 % d.Th.)

Schmp.: > 300 °C (Zers.)



Massenspektrum (EI, 70 eV):

353 (10; $\text{M}^{+\bullet}$), 311 (100; $\text{M}^{+\bullet} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$), 254 (15), 239 (2), 172 (14), 43(6; $-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$)

IR-Spektrum (KBr):

3300 w, br	OH-Valenz
3274 s	NH-Valenz
3364 s	CH-Valenz
1724 m	C=O-Valenz, (Ester)
1693 s, 1696 s, 1648 s	C=O-Valenz
1620 s	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12.69	s	1 H	NH, austauschbar
10.90	s	1 H	OH, austauschbar
8.40	"d"	1 H	H-4, " ³ J = 5.1 Hz"
7.75	"d"	1 H	H-1, " ³ J = 4.6 Hz"
7.51 – 7.41	m	2 H	arom. H
3.64	s	3 H	N-CH ₃
3.33	s	3 H	N-CH ₃
2.44	s	3 H	CH ₃ , Acetyl-Gruppe

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; Pyridin-d₅):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.74	s	1 H	NH, austauschbar
10.96	s	1 H	OH, austauschbar
8.20 – 8.14	m	2 H	arom. H
7.5	d	1 H	" ³ J = 7 Hz"
7.30	d	1 H	" ³ J = 7 Hz"
3.56	s	3 H	N-CH ₃
3.48	s	3 H	N-CH ₃
2.57	s	3 H	CH ₃ , Acetyl-Gruppe

Elementaranalyse:

C₁₈H₁₅N₃O₅ (353.3)

Ber.: C: 61.19 H: 4.28 N: 11.89

Gef.: C: 60.94 H: 4.17 N: 11.67

5,6-Diacetoxy-8,10-dimethyl-7,9-dioxo-8,9,10,11-tetrahydro-7H-8,10,11-triaza-benzo[a]fluoren (38)

Darstellung:

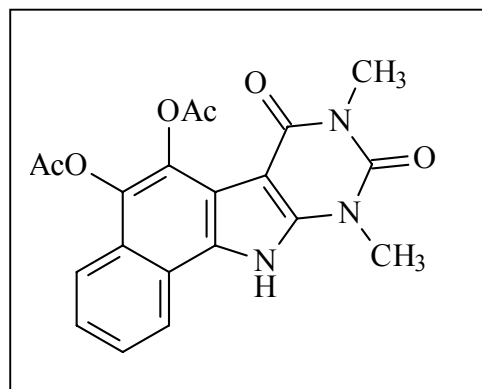
0.35 g (0.01 mol) der Verbindung 35 werden in ca. 30 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 3 Tr. Pyridin für etwa 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt ein weißer NS aus, der anschließend aus Aceton umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0.28 g (80 % d.Th.)

Schmp.: > 300 °C

Massenspektrum (EI, 70 eV):

395 (7; $M^{+\bullet}$), 353 (6; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 311 (100; $m/z = 353 - C_2H_2O$), 254 (9.4), 172 (16), 43 (16; $-C_2H_3O$)



IR-Spektrum (KBr):

3363 m	NH-Valenz
3064 w	CH-Valenz
1762 vs	C=O-Valenz, (Ester)
1711 vs, 1662 vs	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12.63	s	1 H	NH, austauschbar
8.64	d	1 H	Aryl-7-H ; $^3J = 8.17$
7.92	d	1 H	Aryl-10-H ; $^3J = 8.04$
7.74 – 7.52	m	2 H	arom. H
3.68	s	3 H	N-CH ₃
3.29	s	3 H	N-CH ₃
2.49	s	3 H	CH ₃ , Acetyl-Gruppe
2.41	s	3 H	CH ₃ , Acetyl-Gruppe

Elementaranalyse:

C₂₀H₁₇N₃O₆ (395.4)

Ber.: C: 60.76 H: 4.34 N: 10.63

Gef.: C: 60.42 H: 4.27 N: 10.41

8,10-Dimethyl-10,11-dihydro-8,10,11-triaza-benzo[a]fluoren-5,6,7,9-tetraon (40)

Darstellung:

- a) 0.35 g (0.01 mol) der Verbindung 35 werden in ca. 10 ml DMSO unter Wärmezufuhr in die Lösung gebracht. Die Lösung wird anschließend durch Zugabe von 0.1 N Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gemacht. Die so entstandene violette Lösung läßt man anschließend abkühlen. Der so entstandene violetter NS wird abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert.
- b) 0.32 g (0.01 mol) der Verbindung **42** werden in 7.5 ml DMSO für ca. 6 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt die Lösung über 3 Nächte stehen und filtriert anschließend den entstandenen violetten NS ab. Der NS wird aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: a) 0.11 g (32 % d.Th.)

b) 0.08 g (23 % d.Th.)

Schmp.: > 300 °C (Zers.)

Massenspektrum (EI, 70 eV):

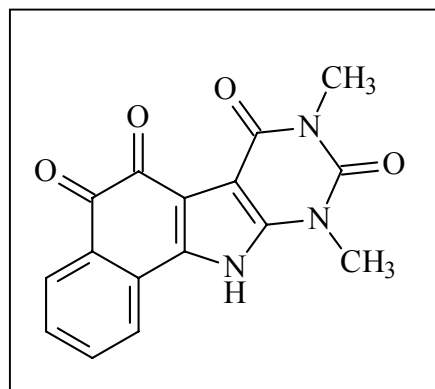
309 (14; M⁺•), 281 (5; M⁺•- CO), 254 (2; M⁺•- C₂O₂), 224 (35), 196 (29), 127 (29), 66 (27), 41 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3481 m NH-Valenz

3054 m CH-Valenz

1704 vs, 1652 vs, 1621 vs C=O-Valenz



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; CF₃COO-d):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.31	d	1 H	Aryl-4-H ; ³ J = 7.47
7.99 – 7.7	m	3 H	arom. H
3.99	s	3 H	N-CH ₃
3.82	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₆H₁₁N₃O₄ (309.3)

Ber.: C: 62.14 H: 3.58 N: 13.59

Gef.: C: 61.33 H: 3.55 N: 13.55

UV/VIS-Spektrum (DMSO):

λ_{max} = 471 nm (lg ε = 3.30), λ_{max} = 320 nm (lg ε = 3.67; sh)

10,12-Dimethyl-12,13-dihydro-5,8,10,12,13-pentaaza-indeno-[1,2-e]phenanthren-9,11-dion (41)

Darstellung:

0.04 g (0.12 mol) der Verbindung 40 und 0.02 g (0.2 mol) Phenylendiamin werden in ca. 10 ml Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Nach der vollständigen Umsetzung wird die Lösung zu 100 ml Wasser gegeben und mit 0.1 N Natronlauge neutralisiert. Der so entstandene grüne NS wird anschließend filtriert und aus Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 18.7 mg (41 % d.Th.)

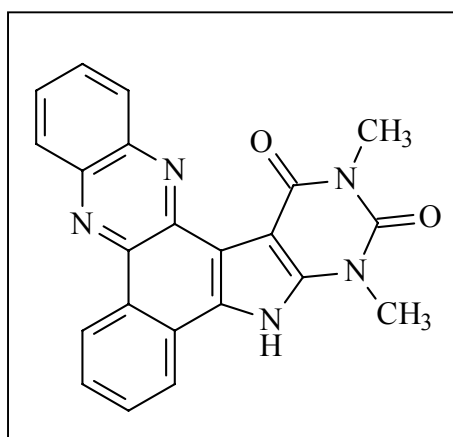
Schmp.: 213 °C (Zers.)

Massenspektrum (EI, 70 eV):

381 (100; M⁺•), 296 (25), 269 (22), 191 (43), 162 (51), 134 (52), 121 (48), 76 (38)

IR-Spektrum (KBr):

3446 m	NH-Valenz
3062 m	CH-Valenz
1682 s, 1655 s	C=O-Valenz



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; CDCl₃-d):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.94	s	1 H	NH, austauschbar
9.07	d	1 H	Aryl-7-H ; ³ J = 7.53
8.41 – 8.31	m	2 H	arom. H
7.91 – 7.64	m	4 H	arom. H (Phenazin)
3.69	s	3 H	N-CH ₃
3.47	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₂₂H₁₅N₅O₂ (381.39)

Ber.: C: 69.28 H: 3.96 N: 18.36

Gef.: C: 68.67 H: 3.82 N: 18.17

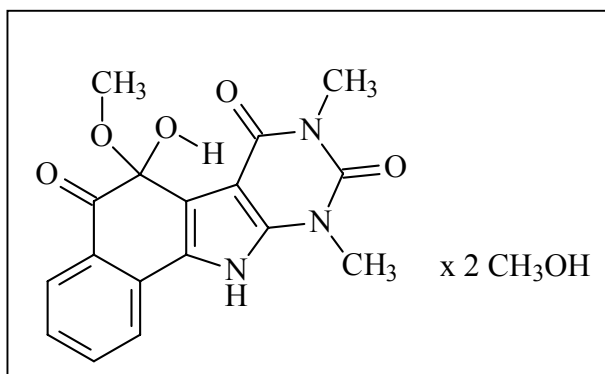
6-Hydrox-6-methoxy-8,10-dimethyl-10,11-dihydro-6H-8,10,11-triaza-benzo[a]fluoren-5,7,9-trion (42)

Darstellung:

0.04 g (0.001 mol) der Verbindung 31 werden in 20 ml Methanol gelöst und 12 h bei 70 °C zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung läßt man über Nacht stehen. Der so entstandene gelbe Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig Methanol gewaschen. Aufgrund der Instabilität der Substanz (Violettffärbung unter Bildung von 40) war eine Trocknung zum Erhalt der Elementaranalyse nicht möglich.

Ausbeute: 122 mg (33 % d.Th.)

Schmp.: 261 °C (Zers. bei 125 °C)



Massenspektrum (EI):

323 (100; M⁺• - H₂O), 296 (25), 269 (22), 191 (43), 162 (51), 134 (52), 121 (48), 76 (38)

Massenspektrum (CI):

341 (M⁺•)

IR-Spektrum (KBr):

3488 m; 3251 m	NH- u. OH-Valenz
3062 m	CH-Valenz
1698 s, 1657 s, 1596 s	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12.02	s	1 H	NH, austauschbar
7.97	d	1 H	arom. H-4; ³ J = 7.69 Hz
7.84 – 7.31	m	4 H	arom. H
4.12	s	1 H	OH, austauschbar
3.57	s	3 H	O-CH ₃
3.25	s	3 H	O-CH ₃
3.3	s	3 H	N-CH ₃
3.22	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₇H₁₅N₃O₅ + 2x CH₃OH (405.4)

Ber.: C: 56.29 H: 5.72 N: 10.36

Gef.: C: 57.66 H: 5.09 N: 10.94

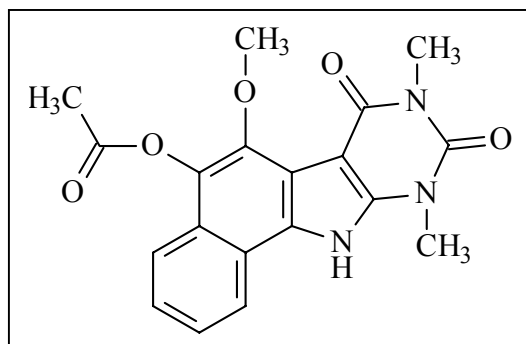
5-Acetoxy-6-methoxy-8,10-dimethyl-7,9-dioxo-8,9,10,11-tetrahydro-7H-8,10,11-triaza-benzo[a]fluoren (43)

Darstellung:

0.4 g (0.001 mol) 42 werden in ca. 25 ml Acetanhydrid p.a. und 0.2 g Zinkpulver bei 120 °C etwa 6 Stunden erhitzt bis sich die gelbe Lösung entfärbt hat. Die Lösung wird heiß abfiltriert, i. Vak. eingengt, und stehengelassen. Der so entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Ether gewaschen und aus wenig Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.26 g (80 % d.Th.)

Schmp.: 314 °C (Zers.)



Massenspektrum (EI):

367 (20; $M^{+\bullet}$), 325 (72; $M^{+\bullet} - C_2H_3O$), 310 (20), 253 (10), 224 (7), 181 (6), 43 (20; $-C_2H_2O$), 44 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3446 m, br	NH-Valenz
3290 m	CH-Valenz
1760 m	C=O-Valenz, (Ester)
1734 m, 1704 s, 1662 s	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12.48	s	1 H	NH, austauschbar
8.58	d	1 H	arom. H-4, $^3J = 7.8$ Hz
7.84	d	1 H	arom. H-1, $^3J = 8.0$ Hz
7.6 – 7.49	m	2 H	arom. H-2 u. H-3
3.84	s	3 H	O-CH ₃
3.67	s	3 H	N-CH ₃
3.32	s	3 H	N-CH ₃
2.47	s	3 H	CH ₃ -Acetyl

Elementaranalyse:

C₁₉H₁₇N₃O₅ (367.4)

Ber.: C: 62.12 H: 4.66 N: 11.44

Gef.: C: 62.10 H: 4.59 N: 11.13

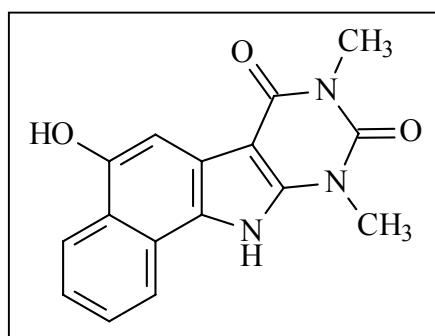
5-Hydroxy-8,10-dimethyl-10,11-dihydro-8,10,11-triaza-benzo[a]fluoren-7,9-dion (45)

Darstellung:

1.58 g (0.01 mol) 1,4-Naphthochinon werden unter gelindem Erwärmen in 20 ml Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 1.55 g (0.01 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18. Den Ansatz rührt man ca. 12 Stunden bei RT und filtriert anschließend den entstandenen NS ab. Der weiße NS wird aus Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 0.06 g (62 % d.Th.)

Schmp.: 273 °C



Massenspektrum (EI):

295 (18; $M^{+\bullet}$), 238 (43), 223 (33), 140 (14), 130 (35), 119 (23), 91 (61), 65 (44), 44 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3346 m, br	NH- u. OH-Valenz
3264 m	CH-Valenz
1694 s, 1643 s, 1595 vs	C=O-Valenz

^1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12.15	s	1 H	NH, austauschbar
9.88	s	1 H	OH, austauschbar
8.42	d	1 H	arom. H-4, $^3J = 8.2$ Hz
8.2	d	1 H	arom. H-1, $^3J = 8.1$ Hz
7.47	s	1 H	arom. H-6
7.64 – 7.37	m	2 H	arom. H-2 u. H-3

3.63	s	3 H	N-CH ₃
3.30	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₆H₁₃N₃O₃ (295.3) Ber.: C: 65.08 H: 4.44 N: 14.23

C₁₆H₁₃N₃O₃ x 0,5 HAc Ber.: C: 62.76 H: 4.65 N: 12.9

Gef.: C: 62.10 H: 4.59 N: 11.13

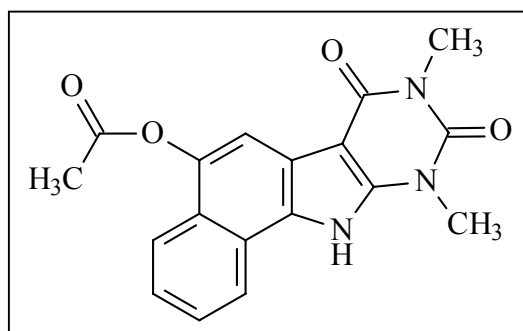
**5-Acetoxy-8,10-dimethyl-7,9-dioxo-8,9,10,11-tetrahydro-7H-8,10,11-triaza-
benzo[a]fluoren (46)**

Darstellung:

0.3 g (0.001 mol) 45 werden in ca. 30 ml Acetanhydrid unter Zugabe von 3 Tr. Pyridin bei 120 °C etwa 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der so entstandene weiße Rückstand aus wenig Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.25 g (85 % d.Th.)

Schmp.: 293 °C



Massenspektrum (EI):

337 (5; M⁺•), 295 (72; M⁺• - C₂H₂O), 238 (56), 223 (23), 130 (30), 911 (24), 43 (100; -C₂H₃O)

IR-Spektrum (KBr):

3362 m	NH-Valenz
3294 m	CH-Valenz
1760 m	C=O-Valenz, (Ester)
1734 m, 1698 vs,	C=O-Valenz
1652 vs, 1603 vs	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12.54	s	1 H	NH, austauschbar
8.58	d	1 H	arom. H-4, ³ J = 8.4 Hz
7.95	d	1 H	arom. H-1, ³ J = 8.1 Hz
7.77	s	1 H	arom. H-6
7.75 – 7.49	m	2 H	arom. H-2 u. H-3
3.67	s	3 H	N-CH ₃
3.38	s	3 H	N-CH ₃
2.48	s	3 H	CH ₃ -COO

Elementaranalyse:

C₁₈H₁₅N₃O₄ (337.3)

Ber.: C: 64.09 H: 4.48 N: 12.46

Gef.: C: 63.57 H: 4.67 N: 11.92

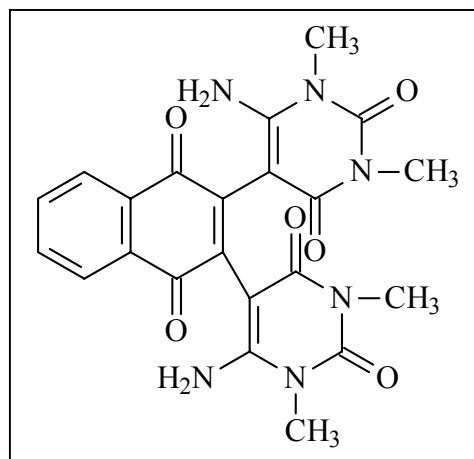
2,3-Bis(6-aminouracil-1,3-dimethyl-5-yl)-1,4-naphthochinon (47)

Darstellung:

1.4 g (0.025 mol) 1,4-Naphthochinon 44 werden in Nitromethan bei 50 °C gelöst. Der Lösung wird anschließend 0.78 g (0.005 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18 (in Nitromethan suspendiert) portionsweise zugegeben. Der Ansatz wird 18 Stunden unter Rückfluß bei 55 °C gerührt. Der so entstandene Niederschlag wird abfiltriert, zuerst mit wenig Nitromethan und danach mit viel Aceton gewaschen. Der Niederschlag wird aus Nitromethan umkristallisiert.

Ausbeute: 0.17 g (37 % d.Th.)

Schmp.: 290 °C



Massenspektrum (EI):

464 (53; $M^{+\bullet}$), 446 (53), 429 (100), 419 (61), 371 (49), 343 (71), 287 (36), 235 (27), 144 (22)

IR-Spektrum (KBr):

3453 s, 3366 s	2x NH-Valenz
3224 m	CH-Valenz
1697 vs, 1670 vs, 1644 vs	C=O-Valenz
1604 vs	C=O-Valenz

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.05 – 7.85	m	4 H	arom. H
6.31	s	4 H	NH, austauschbar
3.26	s	6 H	N-CH ₃
3.14	s	6 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_6$ (464.4)	Ber.: C: 56.89 H: 4.34 N: 18.10
	Gef.: C: 56.65 H: 4.27 N: 18.27

1,4-Diacetoxy-2,3-bis(6-aminouracil-1,3-dimethyl-uracil-5-yl)naphthalen (48)

Darstellung:

0.46 g (0.001 mol) 47 werden in ca. 25 ml Acetanhydrid p.a. und 0.3 g Zinkpulver bei 120 °C etwa 6 Stunden erhitzt. Die Lösung wird heiß abfiltriert, i. Vak. eingeeengt und stehengelassen. Der so entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert und aus wenig Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.38 g (69 % d.Th.)

Schmp.: > 300 °C

Massenspektrum (EI):

550 (5; $M^{+\bullet}$), 508 (12; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 490 (14; $M^{+\bullet} - C_4H_4O_2$), 466 (31), 375 (23), 334 (17), 311 (5), 156 (18), 57 (39), 43 (100; $-C_2H_3O$)

IR-Spektrum (KBr):

3437 s, 3346 s	2x NH-Valenz
3072 m	CH-Valenz
1770 s	C=O-Valenz (Ester)
1702 vs, 1650 vs	C=O-Valenz
1608 vs, 1582 vs	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

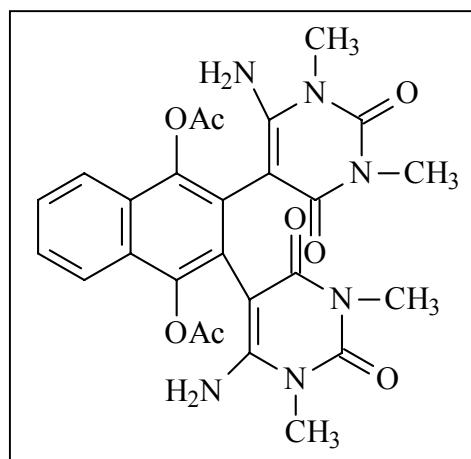
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.94 – 7.62	m	4 H	arom. H
5.80	s	4 H	NH, austauschbar
3.24	s	6 H	N-CH ₃
3.18	s	6 H	N-CH ₃
2.23	s	6 H	CH ₃ -COO

Elementaranalyse:

C₂₆H₂₆N₆O₈ (550.5)

Ber.: C: 56.72 H: 4.76 N: 15.27

Gef.: C: 56.61 H: 4.58 N: 15.52



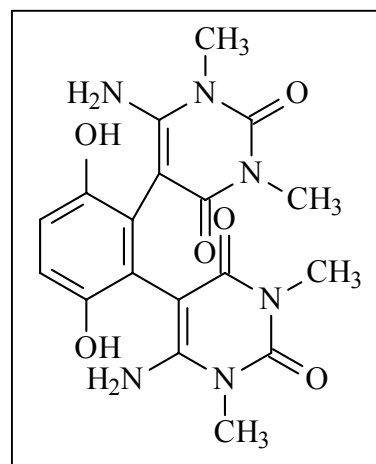
1,4-Dihydroxy-2,3-bis(6-aminouracil-1,3-dimethyl-5-yl)-benzol (49)

Darstellung:

2.16 g (0.02 mol) 1,4-Benzochinon werden in wenig Eisessig gelöst. Der Lösung wird anschließend 1.5 g (0.01 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18 (in Eisessig suspendiert) portionsweise zugegeben. Der Ansatz wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der so entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig Eisessig gewaschen. Eine Umkristallisation war aufgrund der möglichen Cyclisierung nicht möglich.

Ausbeute: 2.95 g (71 % d.Th.)

Schmp.: >300 °C



Massenspektrum (EI):

416 (48; $M^{+\bullet}$), 399 (100), 382 (25), 285 (37), 261 (20), 233 (15), 156 (18), 98 (13), 57 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3425 vs, 3352 vs	NH-Valenz
2953 m	CH-Valenz
1694 vs, 1616 vs, br	C=O-Valenz

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200 MHz; DMSO-d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.96	s	2 H	OH, austauschbar
6.71	s	2 H	arom. H
5.79	s	4 H	NH, austauschbar
3.22	s	6 H	N-CH ₃
3.11	s	6 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₈H₂₀N₆O₆ (416.4)

Ber.: C: 51.92 H: 4.84 N: 20.18

Gef.: C: 50.57 H: 5.16 N: 19.39

5-(6-Amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-6-hydroxy-1,3-dimethyl-1,9-dihydro-1,3,9-triaza-fluoren-2,4-dion (51)

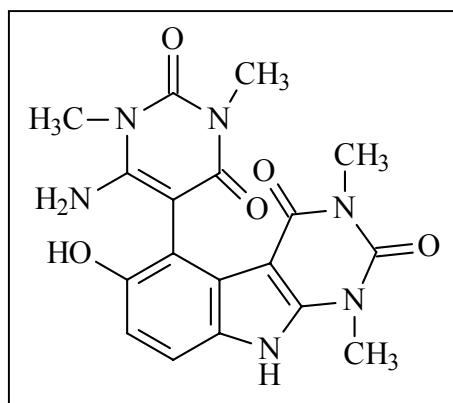
Darstellung:

- a) 8.32 g (0.02 mol) **49** werden 8 Stunden in ca. 15 ml Eisessig p.a. bei 75 °C unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. eingengt und stehengelassen. Der so entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert.
- b) 2.16 g (0.02 mol) 1,4-Benzochinon und 1.55 g (0.01 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil **18** werden ca. 48 Stunden in 35 ml Eisessig p.a. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung läßt man anschließend erkalten und filtriert den so entstandenen weißen Niederschlag ab. Der NS wird aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: a) 4.30 g (54 % d.Th.)

b) 5.01 g (63 % d.Th.)

Schmp.: >300 °C



Massenspektrum (EI):

398 (23; M⁺•), 380 (12), 335 (23), 291 (31), 245 (23), 233 (42), 157 (59), 65 (12), 51 (49); 44 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3350 vs, br OH- und NH-Valenz

3042 m CH-Valenz

1690 vs, 1650 - 1608 vs, br C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.90	s	1 H	NH, austauschbar
8.25	s	1 H	OH, austauschbar
7.21	d	1 H	arom. 7-H; ³ J = 8.5
6.78	d	1 H	arom. 8-H; ³ J = 8.5
5.62	s	2 H	NH, austauschbar
3.49	s	3 H	N-CH ₃
3.33	s	3 H	N-CH ₃
3.14	s	6 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₈H₁₈N₆O₅ (398.4)

Ber.: C: 54.27 H: 4.55 N: 21.10

C₁₈H₁₈N₆O₅ x 0,5 HAc

Ber.: C: 53.27 H: 4.71 N: 19.62

Gef.: C: 52.86 H: 5.16 N: 19.98

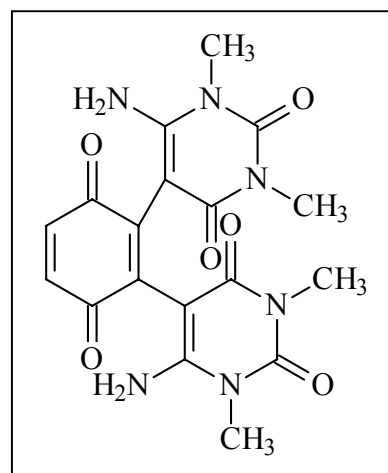
2,3-Bis(6-aminouracil-1,3-dimethyl-5-yl)-1,4-benzochinon (52)

Darstellung:

0.42 g (0.01 mol) der Verbindung 49 werden mit einem Überschuß an Silber(I)oxid versetzt und in getrocknetem Dichlormethan bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wird dc-chromatographisch verfolgt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz filtriert und i. Vak. eingeeengt. Die Lösung wird anschließend in der Kälte über Nacht stehengelassen. Der so entstandene rote Niederschlag wird abfiltriert und aus wenig Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 2.69 g (65 % d.Th.)

Schmp.: >300 °C



Massenspektrum (EI):

414 (10; M⁺•), 370 (7), 312 (9), 284 (4), 260 (6), 232 (4), 186 (4), 156 (7), 106 (8), 82 (19), 57 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3422 vs, 3353 vs	NH-Valenz
3223 m	CH-Valenz
1703 vs, 1641 vs	C=O-Valenz
1610 vs, br	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
6.97	s	2 H	arom. H
6.29	s	4 H	NH, austauschbar
3.23	s	6 H	N-CH ₃
3.11	s	6 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₆ (414.4)	Ber.: C: 52.17 H: 4.38 N: 20.28
C ₁₈ H ₂₈ N ₆ O ₆ x 0,5 HAc	Ber.: C: 51.47 H: 4.32 N: 18.95
	Gef.: C: 51.17 H: 4.63 N: 19.36

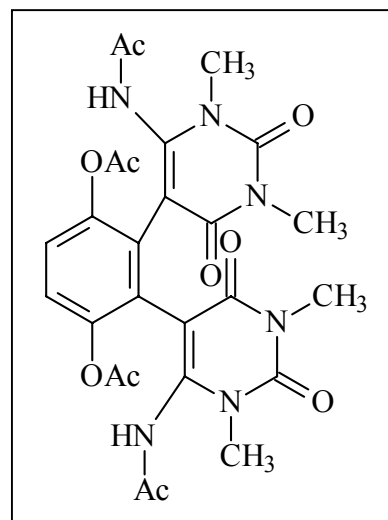
1,4-Diacetoxy-2,3-bis-(6-acetylamino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-phenyl (53)

Darstellung:

0.42 g (0.01 mol) der Verbindung 49 werden mehrere Stunden bei 120 °C in 40 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zusatz von 3 Tr. Pyridin unter Rückfluß erhitzt. Nach dem das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen ist, wird der so erhaltene weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 2.57 g (44 % d.Th.)

Schmp.: >300 °C



Massenspektrum (EI):

584 (1; $M^{+\bullet}$), 484 (1; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 416 (1; $m/z = 484 - C_2H_2O$), 382 (11), 325 (3), 285 (2), 91 (51), 43 (100; $- C_2H_3O$)

IR-Spektrum (KBr):

3263 s	NH-Valenz
2962 m	CH-Valenz
1766 vs, 1712 vs	Ester- und Amid-Valenz
1650 vs, br	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.84	s	2 H	NH, austauschbar
7.34	s	2 H	arom. H
3.18	s	12 H	N-CH ₃
2.05	s	6 H	CH ₃ -CON-
1.85	s	6 H	CH ₃ -COO

Elementaranalyse:

C₂₆H₂₈N₆O₁₀ (584.5)

Ber.: C: 53.42 H: 4.83 N: 14.38

Gef.: C: 53.56 H: 5.01 N: 14.39

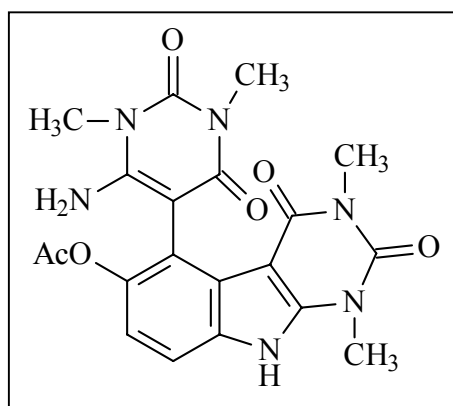
6-Acetoxy-5-(6-amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-1,3,9-triaza-fluoren (54)

Darstellung:

0.39 g (0.001 mol) der Verbindung 53 werden mehrere Stunden bei 120 °C in 50 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zusatz von 3 Tr. Pyridin unter Rückfluß erhitzt. Nach dem das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen ist, wird der so erhaltene weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.34 g (78 % d.Th.)

Schmp.: >300 °C



Massenspektrum (EI):

440 (5; M⁺•), 398 (6; M⁺• - C₂H₂O), 372 (12), 329 (3), 318 (2), 253 (4), 59 (50), 43 (72; - C₂H₃O); 44 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3464 s, 3359 s	NH-Valenz
2954 m	CH-Valenz
1752 vs	C=O-Valenz (Ester)
1698 vs, 1601 vs, br	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
12.26	s	2 H	NH, austauschbar
7.41	d	1 H	arom. H; ³ J = 8.6
7.02	d	1 H	arom. H; ³ J = 8.6
5.57	s	2 H	NH, austauschbar
3.53	s	3 H	N-CH ₃
3.33	s	3 H	N-CH ₃
3.15	s	3 H	N-CH ₃
3.13	s	3 H	N-CH ₃
2.10	s	3 H	CH ₃ -COO

Elementaranalyse:

C₂₀H₂₀N₆O₆ (440.4)

Ber.: C: 54.54 H: 4.58 N: 19.08

Gef.: C: 54.96 H: 4.90 N: 18.69

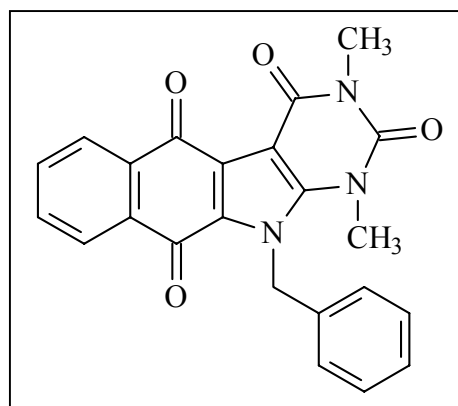
11-Benzyl-1,3-dimethy-1,11-dihydro-1,3,11-triaza-benzo[b]fluoren-2,4,5,10-tetraon (57)

Darstellung:

0.22g (0.001 mol) 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon und 0.26 g (0.001 mol) 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil 55 werden in ca. 15 ml Eisessig bei 65 °C 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Der so entstandene gelbe Niederschlag wird anschließend filtriert und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 0.16 g (40 % d.Th.)

Schmp.: 188 °C (Zers.)



Massenspektrum (EI):

399 (2; $M^{+\bullet}$), 251 (0.6), 223 (0.5), 182 (0.5), 171 (1.2), 104 (1.3), 91 (100; $-C_7H_7^+$), 65 (7)

IR-Spektrum (KBr):

2955 m	CH-Valenz
1715 vs	C=O-Valenz
1674 vs, 1591 vs	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.12 – 7.76	m	4 H	arom. H (Naphthochinon)
7.41 – 7.13	m	5 H	arom. H (Benzyl)
6.20	s	2 H	Methylen
3.52	s	3 H	N-CH ₃
3.26	s	3 H	N-CH ₃

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.24	"dd"	1 H	arom. H; $^3J = 6.8$ " (Naphthochinon)
8.06	"dd"	1 H	arom. H; $^3J = 6.8$ " (Naphthochinon)
7.77 – 7.63	m	2 H	arom. H; (Naphthochinon)
7.38 – 7.29	m	3 H	arom. H; (Benzyl)
6.99	d	2 H	arom. H (Benzyl); $^3J = 7.8$
6.25	s	2 H	CH ₂ -Ph
3.66	s	3 H	N-CH ₃
3.46	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{17}N_3O_4$ (399.4) Ber.: C: 69.17 H: 4.29 N: 10.52
Gef.: C: 69.20 H: 4.48 N: 10.40

UV/VIS-Spektrum (DMSO):

$\lambda_{\max} = 437 \text{ nm}$ (lg $\epsilon = 4.59$), $\lambda_{\max} = 318 \text{ nm}$ (lg $\epsilon = 4.75$; sh)

5,10-Diacetoxy-11-benzyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-2,3,4,11-tetrahydro-1H-1,3,11-triazabenzo[b]fluoren (58)

Darstellung:

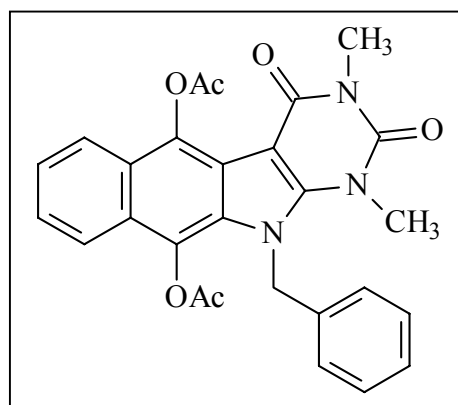
0.39 g (0.001 mol) der Verbindung 57 werden mehrere Stunden bei 120 °C in 50 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zusatz von 1.3 g (0.02 mol) Zinkpulver unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der so erhaltene weiße Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.29 g (61 % d.Th.)

Schmp.: 278°C

Massenspektrum (EI):

485 (0.2; $M^{+\bullet}$), 443 (1; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 401 (1.5; $m/z = 443 - C_2H_2O$), 383 (0.6), 310 (14), 91 (100; $C_7H_7^+$), 43 (37; $- C_2H_3O$)



IR-Spektrum (KBr):

2954 m	CH-Valenz
1777 vs,	C=O-Valenz (Ester)
1705 vs, 1661 vs, 1578 vs	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.23 – 7.86	m	4 H	arom. H (Naphthochinon)
7.29 – 7.11	m	5 H	arom. H (Benzyl)
6.18	s	2 H	Methylen-H
3.49	s	3 H	N-CH ₃
3.28	s	3 H	N-CH ₃
2.39	s	6 H	CH ₃ (-Acetyl)

Elementaranalyse:C₂₇H₂₃N₃O₆ (485.5)

Ber.: C: 66.79 H: 4.77 N: 8.65

Gef.: C: 66.48 H: 4.65 N: 8.57

5,10-Dihydroxy-1,3-dimethyl-1,6,7,8,9,11-hexahydro-1,3,11-triaza-benzo[b]fluoren-2,4-dion (59)Darstellung:

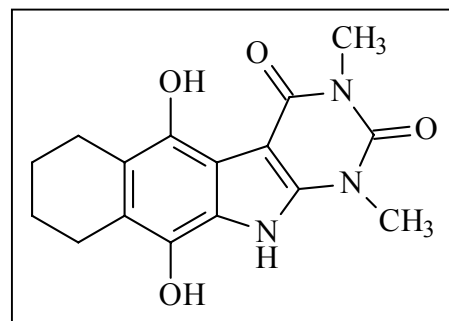
0.39 g (0.001 mol) der Verbindung 57 werden in 60 ml Dioxan suspendiert und unter Zusatz von 15 % 10 %igem Palladium auf Aktivkohle 24 h bei 4 bar Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Der Katalysator wird abfiltriert, gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Der ausgefallene NS wird anschließend unter Argonatmosphäre abfiltriert.

Ausbeute: 0.06 g (18 % d.Th.)Schmp.: >300°CMassenspektrum (EI):315 (5; M⁺•), 287 (0.6), 251 (0.5), 242 (0.6), 205 (0.4), 185 (0.5), 135 (0.3), 41 (100)IR-Spektrum (KBr):

3293 s	NH-Valenz
3566 – 3180 w; br	OH-Valenz
1701 vs, 1616 vs	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.78	s	1 H	NH, austauschbar
9.67	s	1 H	OH-5, austauschbar
8.09	s	1 H	OH-10, austauschbar
3.55	s	3 H	N-CH ₃
3.29	s	3 H	N-CH ₃
2.68 – 2.62	m	4 H	aliph. H
1.78 – 1.61	m	4 H	aliph. H



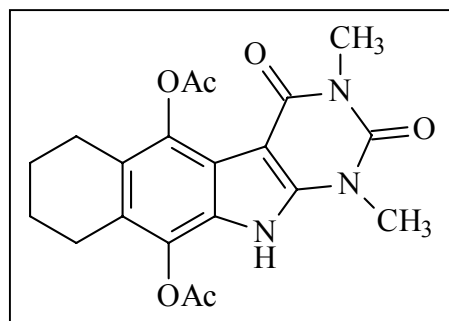
Elementaranalyse:C₁₆H₁₇N₃O₄ (315.3)

Ber.: C: 60.94 H: 5.43 N: 13.33

Gef.: C: 60.39 H: 5.16 N: 12.88

5,10-Diacetoxy-1,3-dimethyl-1,6,7,8,9,11-hexahydro-1,3,11-triaza-benzo[b]fluoren-2,4-dion (60)Darstellung:

0.39 g (0.001 mol) der Verbindung 57 werden mehrere Stunden bei 120 °C in 50 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zusatz von 1.3 g (0.02 mol) Zinkpulver unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen ist. Der so erhaltene weiße Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.02 g (6 % d.Th.)Schmp.: >300°CMassenspektrum (EI):

399 (5; M⁺•), 357 (11; M⁺• - C₂H₂O), 315 (3; m/z: 415 - C₂H₂O), 242 (4), 205 (8), 185 (5), 43 (100; -C₂H₃O)

IR-Spektrum (KBr):

3293 s	NH-Valenz
1773 vs	C=O-Valenz (Ester)
1701 vs, 1616 vs	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.64	s	1 H	NH, austauschbar
3.58	s	3 H	N-CH ₃
3.36	s	3 H	N-CH ₃
2.81 – 2.55	m	4 H	aliph. H
2.38	s	6 H	CH ₃ COO
1.82 – 1.47	m	4 H	aliph. H

Elementaranalyse:C₂₀H₂₁N₃O₆ (399.4)

Ber.: C: 60.14 H: 5.30 N: 10.52

Gef.: C: 60.42 H: 5.23 N: 10.78

11-Benzyl-6-hydroxy-8,10-dimethyl-10,11-dihydro-8,10,11-triaza-benzo[a]fluoren-7,9-dion (61)Darstellung:

0.24 g (0.001 mol) 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **55** und 0.16 g (0.001 mol) 1,4-Naphthochinon **44** werden in 25 ml Eisessig ca. 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der so entstandene weiße NS wird filtriert mit wenig Aceton gewaschen und aus Di-oxan umkristallisiert.

Ausbeute: 0.17 g (44 % d.Th.)Schmp.: >300°CMassenspektrum (EI):

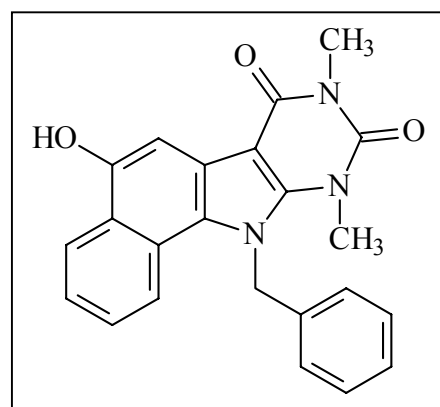
385 (29; M⁺•), 294 (79), 237 (100), 209 (6), 181 (11), 130 (14), 91 (86, C₇H₇⁺), 44 (14)

IR-Spektrum (KBr):

3399 s OH-Valenz
1696 s, 1644 s, 1599 s C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
10.11	s	1 H	OH, austauschbar
8.29	"dd"	1 H	arom. H; ³ J = 9.5"
7.83	"dd"	1 H	arom. H; ³ J = 9.5"
7.69	s	1 H	arom. H-6
7.48 – 7.30	m	7 H	arom. H
5.95	s	2 H	Methylen-H
3.53	s	3 H	N-CH ₃
3.31	s	3 H	N-CH ₃



Elementaranalyse:C₂₃H₁₉N₃O₃ (385.4)

Ber.: C: 71.68 H: 4.97 N: 10.90

Gef.: C: 71.76 H: 4.84 N: 10.63

6-Acetoxy-11-benzyl-8,10-dimethyl-10,11-dihydro-8,10,11-triaza-benzo[a]fluoren-7,9-dion (64)Darstellung:

0.39 g (0.001 mol) der Verbindung **61** werden in 35 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zugabe von 2 Tr. Pyridin ca. 6 h bei 130 °C unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, und der weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.32 g (72 % d.Th.)Schmp.: >300°CMassenspektrum (EI):

427 (18; M⁺•), 385 (39; M⁺• - C₂H₂O), 237 (43), 209 (6), 181 (11), 130 (14), 91 (86, C₇H₇⁺), 43 (100, - C₂H₃O)

IR-Spektrum (KBr):

1753 s C=O-Valenz (Ester)

1696 s, 1644 s, 1599 s C=O-Valenz

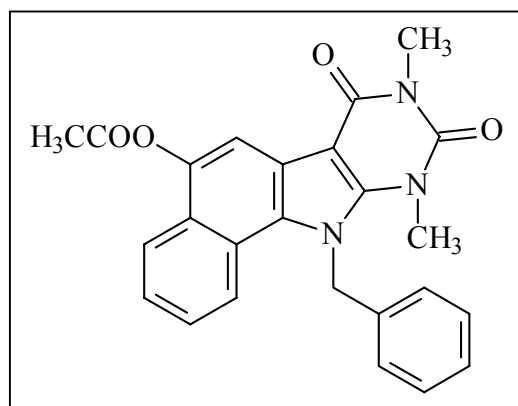
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.31- 7.69	m	2 H	arom. H
7.58	s	1 H	arom. H-6
7.48 – 7.30	m	7 H	arom. H
5.89	s	2 H	Methylen-H
3.51	s	3 H	N-CH ₃
3.33	s	3 H	N-CH ₃
2.41	s	3 H	CH ₃ (Acetyl)

Elementaranalyse:C₂₅H₂₁N₃O₄ (427.5)

Ber.: C: 70.25 H: 4.95 N: 9.83

Gef.: C: 70.46 H: 4.84 N: 10.03



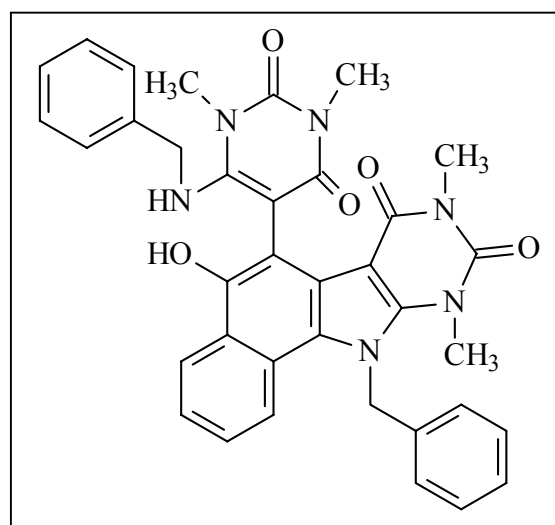
6-(6-Amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5yl)-11-benzyl-5-hydroxy-8,10-dimethyl-10,11-dihydro-8,10,11-triaza-benzo[a]fluoren-7,9-dion (65)

Darstellung:

0.24 g (0.001 mol) 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **55** und 0.16 g (0.001 mol) 1,4-Naphthochinon **44** werden in 25 ml Eisessig ca. 6 h bei 55 °C unter Rückfluß gerührt. Der so entstandene weiße NS wird filtriert, mit wenig Aceton gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 0.27 g (43 % d.Th.)

Schmp.: >300°C



Massenspektrum (EI):

628 (1,8; $M^{+\bullet}$), 536 (3), 432 (3), 383 (5), 371 (10), 295 (7), 255 (13), 198 (11), 130 (9), 91 (100, $-C_7H_7^+$)

IR-Spektrum (KBr):

3368 s	NH-Valenz
2956 m	CH-Valenz
1693 s, 1653 s, 1602 s	C=O-Valenz

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.50	s	1 H	OH, austauschbar
8.29	"dd"	1 H	arom. H-4; $^3J = 7.9$ "
7.83	d	1 H	arom. H-1; $^3J = 7.9$
7.40 – 7.25	m	7 H	arom. H

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
6.89	m	3 H	arom. H
6.50	m	2 H	arom. H
6.33	"t"	1 H	NH, $^3J = 6.5$ ", austauschbar
5.81	s	2 H	Ph-CH ₂
3.93 – 3.64	m	2 H	Ph-CH ₂
3.52	s	3 H	N-CH ₃
3.41	s	3 H	N-CH ₃
3.15	s	3 H	N-CH ₃
3.12	s	3 H	N-CH ₃
2.41	s	3 H	CH ₃ (Acetyl)

Elementaranalyse:

C₃₆H₃₂N₆O₅ (628.7)

Ber.: C: 68.78 H: 5.13 N: 13.37

Gef.: C: 68.43 H: 5.07 N: 13.26

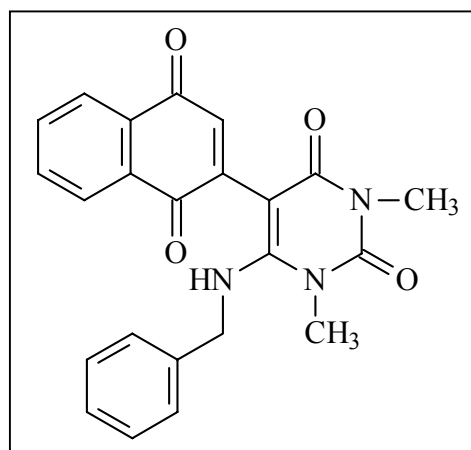
6-Benzylamino-5-(1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-yl)-1,3-dimethyl-1H-pyrimidin-2,4-dion (62)

Darstellung:

0.24 g (0.001 mol) 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **55** und 0.16 g (0.001 mol) 1,4-Naphthochinon **44** werden in 25 ml Methanol ca. 12 h bei 70 °C unter Rückfluß gerührt. Der so entstandene rote NS wird filtriert und aus wenig Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 0.13 g (32 % d.Th.)

Schmp.: 197°C



Massenspektrum (EI):

401 (13; M⁺•), 383 (5), 310 (10; M⁺•- C₇H₇⁺), 296 (4), 268 (4), 211 (3), 170 (3), 91 (100, -C₂H₇⁺)

IR-Spektrum (KBr):

3259 s	NH-Valenz
2956 m	CH-Valenz
1700 s, 1664 s, 1649 vs	C=O-Valenz
1624 vs, 1592 s	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.98 – 7.83	m	4 H	arom. H
7.41	t	1 H	NH, ³ J = 2.34, austauschbar
7.19 – 6.98	m	5 H	arom. H
6.65	s	1 H	arom. H-3
4.22	t	2 H	Ph-CH ₂ , ³ J = 5.3
3.46	s	3 H	N-CH ₃
3.14	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₂₃H₁₉N₃O₄ (401.4)

Ber.: C: 68.82 H: 4.77 N: 10.47

Gef.: C: 68.69 H: 4.53 N: 10.32

1,4-Diacetoxy-3-(6-Benzylamino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-naphthalen (63)

Darstellung:

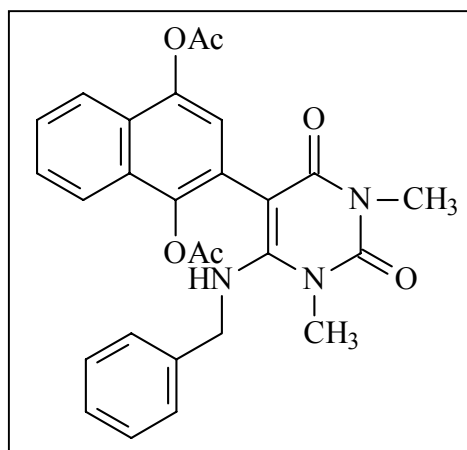
0.40 g (0.001 mol) der Verbindung **62** werden in 30 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zugabe von Zinkpulver ca. 6 h bei 130 °C unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. zur Trockne eingedampft, und der weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.39 g (81 % d.Th.)

Schmp.: >300 °C

Massenspektrum (EI):

487 (17; $M^{+\bullet}$), 445 (23; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 403 (31, $m/z = 445 - C_2H_2O$), 396 (4; $M^{+\bullet} - C_7H_7^+$), 268 (4), 211 (11), 173 (3), 91 (100, $-C_7H_7^+$); 43 (46; $-C_2H_3O$)



IR-Spektrum (KBr):

3259 s	NH-Valenz
2956 m	CH-Valenz
1743 s	C=O-Valenz (Ester)
1664 s, 1624 vs, 1592 s	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8.08 – 7.95	m	4 H	arom. H
7.58	s	1 H	NH, austauschbar
7.23 – 7.15	m	5 H	arom. H
6.80	s	1 H	arom. H-3
4.35	t	2 H	Ph-CH ₂ , $^3J = 5.0$
3.39	s	3 H	N-CH ₃
3.12	s	3 H	N-CH ₃
2.62	s	6 H	CH ₃ COO

Elementaranalyse:

C₂₇H₂₅N₃O₆ (487.5)

Ber.: C: 66.52 H: 5.17 N: 8.62

Gef.: C: 66.43 H: 5.09 N: 8.96

5-Acetoxy-11-benzyl-6-hydroxy-8,10-dimethyl-7,9-dioxo-8,9,10,11-tetrahydro-7H-8,10,11-triaza-bezo[a]fluoren (64)

Darstellung:

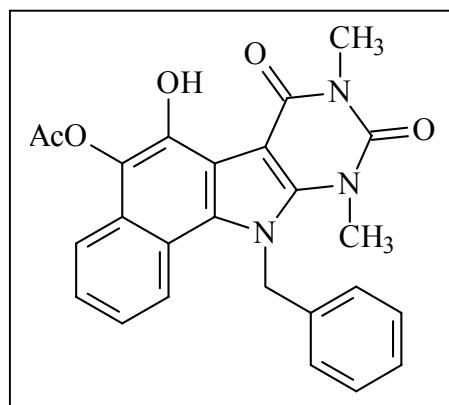
0.40 g (0.001 mol) 1,4-Diacetoxy-3-(6-benzylamino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-naphthalen **62** werden in 40 ml Eisessig bei 75 °C für ca. 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung wird der entstandene weiße NS filtriert, mit wenig Eisessig gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 0.34 g (76 % d.Th.)

Schmp.: > 300 °C

Massenspektrum (EI):

443 (6; $M^{+\bullet}$), 401 (21; $M^{+\bullet} - C_2H_2O^+$), 383 (3), 310 (100; $m/z = 401 - C_2H_7^+$), 253 (8), 224 (6), 184 (5), 130 (3), 91 (80; $-C_7H_7^+$), 43 (46; $-C_2H_3O$)



IR-Spektrum (KBr):

3438 w, br	NH-Valenz
2957 m, 2854 m	CH-Valenz
1758 vs	C=O-Valenz (Ester)
1697 vs, 1628 vs, 1585 s	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.93	s	1 H	OH, austauschbar
7.81	d	2 H	arom. H-4 u. H-1, $^3J = 8.75$
7.46 – 7.36	m	6 H	arom. H
6.05	s	2 H	Ph-CH ₂
3.58	s	3 H	N-CH ₃
3.38	s	3 H	N-CH ₃

2.45 s 3 H COOCH₃

Elementaranalyse:

C₂₅H₂₁N₃O₅ (443.5)

Ber.: C: 67.71 H: 4.77 N: 9.48

Gef.: C: 68.21 H: 4.73 N: 9.76

9-Benzyl-6-hydroxy-1,3-dimethyl-1,9-dihydro-1,3,9-triaza-fluoren-2,4-dion (68)

Darstellung:

0.11 g (0.001 mol) 1,4-Benzochinon und 0.25 g (0.001 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil **55** werden in 30 ml Eisessig bei RT und über Nacht gerührt. Der so entstandene weiße NS wird anschließend filtriert und mit viel Eisessig gewaschen. Das weiße Pulver wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 0.18 g (51 % d.Th.)

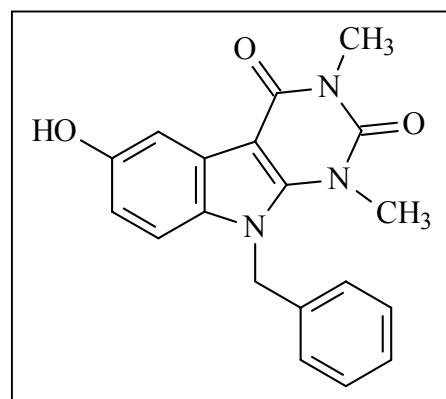
Schmp.: 292 °C

Massenspektrum (EI):

335 (6; M⁺•), 244 (3; M⁺•- C₂H₂O⁺), 187 (11), 159 (2), 132 (2.5), 105 (2), 91 (100; -C₇H₇⁺), 65 (10)

IR-Spektrum (KBr):

3323 w	OH-Valenz
2854 m	CH-Valenz
1697 vs, 1645 vs, 1620 s	C=O-Valenz



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
9.2	s	1 H	OH, austauschbar
7.4 – 6.63	m	8 H	arom. H
5.75	s	2 H	Ph-CH ₂
3.59	s	3 H	N-CH ₃
3.27	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₉H₁₇N₃O₃ (335.4)

Ber.: C: 68.05 H: 5.11 N: 12.53

Gef.: C: 67.90 H: 4.90 N: 12.55

6-Acetoxy-9-benzyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-1,3,9-triaza-fluoren

(69)

Darstellung:

0.34 g (0.001 mol) der Verbindung **68** werden in 35 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zugabe von 2 Tr. Pyridin ca. 12 h bei 130 °C unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. zur Trockene eingedampft, und der weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.30 g (81 % d.Th.)

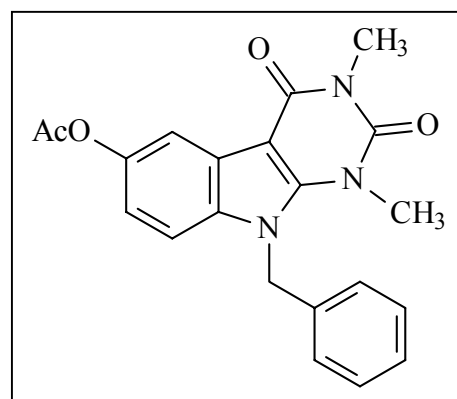
Schmp.: 223°C

Massenspektrum (EI):

377(7; M⁺•), 335 (9; M⁺• - C₂H₂O), 244 (6), 187 (7), 91 (100; C₇H₇⁺), 43 (27; - C₂H₃O)

IR-Spektrum (KBr):

3046 w	CH-Valenz
1753 vs	C=O-Valenz (Ester)
1698 vs, 1657 vs, 1624 vs	C=O-Valenz



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.66 – 6.95	m	8 H	arom. H
5.85	s	2 H	Methylen-H
3.62	s	3 H	N-CH ₃
3.29	s	3 H	N-CH ₃
2.29	s	3 H	CH ₃ COO

Elementaranalyse:

C₂₁H₁₉N₃O₄ (377.4)

Ber.: C: 66.83 H: 5.07 N: 11.13

Gef.: C: 66.90 H: 5.04 N: 10.92

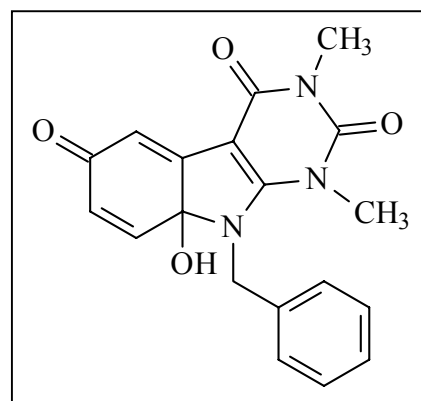
9-Benzyl-8a-hydroxy-1,3-dimethyl-8a,9-dihydro-1H-1,3,9-triazafluoren-2,4,6-trion (73)

Darstellung:

0.11 g (0.001 mol) 1,4-Benzochinon und 0.25 g (0.001 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil **55** werden in 40 ml Methanol bei RT über 5 Tage stark gerührt. Der so entstandene gelbe NS wird anschließend filtriert.

Ausbeute: 0.08 g (22 % d.Th.)

Schmp.: 136 °C



Massenspektrum (EI):

351 (3; M⁺•), 335 (2; M⁺• - H₂O), 274 (7), 260 (2; M⁺• - C₇H₇⁺), 187 (4), 177 (5), 91 (100; -C₇H₇⁺), 65 (14)

IR-Spektrum (KBr):

3419 - 2900 w, br	OH-Valenz u. CH-Valenz
1708 s, 1661 vs, 1598 s	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.69	s	1 H	OH, austauschbar
7.46 – 7.27	m	5 H	arom. H
6.69	d	1 H	arom. H-8, ³ J = 9.8 Hz
6.14	d	1 H	arom. H-5, ⁴ J _{meta} = 1.66 Hz
5.91	dd	1 H	arom. H-7, ³ J = 10.1, ⁴ J = 1.66
5.13	d	1 H	Ph-CH ₂ , ² J = 19.1 Hz
4.95	d	1 H	Ph-CH ₂ , ² J = 19.1 Hz
3.28	s	3 H	N-CH ₃
3.17	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₉H₁₇N₃O₄ (351.4)

Ber.: C: 64.95 H: 4.88 N: 11.96

Gef.: C: 63.88 H: 4.88 N: 11.64

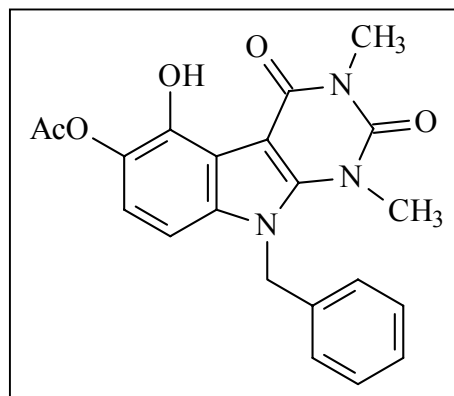
6-Acetoxy-9-benzyl-5-hydroxy-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-1,3,9-triazafluoren (74)

Darstellung:

0.35 g (0.001 mol) des 9-Benzyl-8a-hydroxy-1,3-dimethyl-8a,9-dihydro-1H-1,3,9-triazafluoren-2,4,6-trions **73** werden in 25 ml Eisessig bei 75 °C für ca. 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung wird der entstandene weiße NS filtriert, mit wenig Eisessig gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 0.15 g (39 % d.Th.)

Schmp.: 183 °C



Massenspektrum (EI):

393 (21; $M^{+\bullet}$), 351($M^{+\bullet} - C_2H_2O^+$), 335 (3), 260 (29), 231 (3), 203 (8), 147 (4), 119 (4), 91 (100, $-C_7H_7^+$), 43 (18, $-C_2H_2O$)

IR-Spektrum (KBr):

2957 m, 2854 m	CH-Valenz
1758 vs	C=O-Valenz (Ester)
1694 vs, 1622 vs, 1581 s	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.09	s	1 H	OH, austauschbar
7.41 – 7.29	m	3 H	arom. H-Benzyl
7.12	"d"	2 H	arom. H; $^3J = 7.4$
6.91	d	2 H	arom. H; $^3J = 7.8$
5.8	s	2 H	Ph-CH ₂
3.62	s	3 H	N-CH ₃
3.34	s	3 H	N-CH ₃
2.27	s	3 H	COOCH ₃

Elementaranalyse:

C₂₁H₁₉N₃O₅ (393.4)

Ber.: C: 64.12 H: 4.87 N: 10.68

Gef.: C: 64.02 H: 4.75 N: 10.69

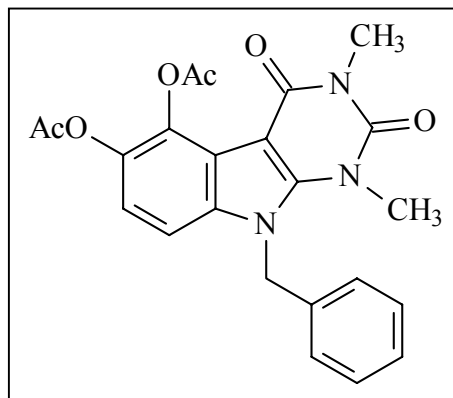
5,6-Diacetoxy-9-benzyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-1,3,9-triaza-fluoren (75)

Darstellung:

0.39 g (0.001 mol) der Verbindung **74** werden in 35 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zugabe von 2 Tr. Pyridin ca. 12 h bei 130 °C unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. zur Trockene eingedampft, und der weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.31 g (78 % d.Th.)

Schmp.: 223°C



Massenspektrum (EI):

395 (12; $M^{+\bullet}$), 353 (9; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 311 (9; $m/z = 353 - C_2H_2O$), 244 (4), 187 (7), 91 (100; $C_7H_7^+$), 43 (46; $- C_2H_3O$)

IR-Spektrum (KBr):

3046 w	CH-Valenz
1748 s	C=O-Valenz (Ester)
1696 vs, 1651 vs, 1620 vs	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.41 – 7.04	m	7 H	arom. H
5.84	s	2 H	Methylen-H
3.61	s	3 H	N-CH ₃
3.26	s	3 H	N-CH ₃
2.35	s	3 H	COOCH ₃
2.29	s	3 H	COOCH ₃

Elementaranalyse:

C₂₃H₂₁N₃O₆ (393.4)

Ber.: C: 64.12 H: 4.87 N: 10.68

Gef.: C: 64.09 H: 4.91 N: 10.92

1,4-Diacetoxy-3-(6-benzylamino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-phenyl (78)

Darstellung:

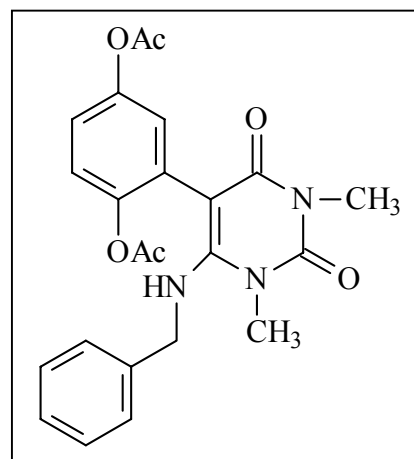
0.35 g (0.001 mol) der Verbindung **73** werden in 40 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zugabe von Zinkpulver ca. 6 h bei 130 °C unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. zur Trockene eingedampft, und der weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.31 g (72 % d.Th.)

Schmp.: 196°C

Massenspektrum (EI):

437(3; $M^{+\bullet}$), 395 (6; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 378 (7), 353 (2; $m/z = 395 - C_2H_2O$), 336 (5), 262 (8), 246 (8), 91 (100; $C_7H_7^+$), 43 (20; $- C_2H_3O$)



IR-Spektrum (KBr):

3373 w	NH-Valenz
3052 w	CH-Valenz
1757 s	C=O-Valenz (Ester)
1694 vs, 1619 vs, 1536 vs	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.3 – 6.99	m	7 H	arom. H
6.81	d	1 H	arom. H-2; $^3J = 2.5$ Hz
6.62	t	1 H	NH, $^3J = 5.8$; austauschbar
3.77; 3.72	"qq"	2 H	Methylen-H; $^3J = 5.9$ geminale Kopplung nach D_2O -Zugabe
3.44	s	3 H	N-CH ₃
3.13	s	3 H	N-CH ₃
2.26	s	3 H	COOCH ₃
2.1	s	3 H	COOCH ₃

Elementaranalyse:

C₂₃H₂₃N₃O₆ (437.4)

Ber.: C: 63.15 H: 5.30 N: 9.61

Gef.: C: 63.56 H: 5.15 N: 9.37

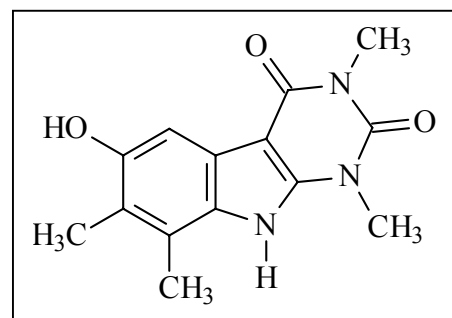
6-Hydroxy-1,3,7,8-tetramethyl-1,9-dihydro-1,3,9-triaza-fluoren-2,4-dion (82)

Darstellung:

1.36 g (0.01 mol) 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon 80 werden in wenig Eisessig gelöst. Der Lösung wird anschließend 1.5 g (0.01 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18 (in Eisessig suspendiert) portionsweise zugegeben. Der Ansatz wird ca. 24 Stunden bei 75 °C unter Rückfluß erhitzt. Der so entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Eisessig gewaschen und aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.55 g (20 % d.Th.)

Schmp.: 167 °C



Massenspektrum (EI):

273 (48; M⁺•), 258 (12; M⁺•-CH₃), 195 (24), 182 (12), 178 (12), 132 (15), 119 (18), 101 (13), 81 (19), 44 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3385 - 3290 w, br	OH- u. NH-Valenz
3043 m	CH-Valenz
1694 vs, 1616 vs, br	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.13	s	1 H	OH, austauschbar
9.24	s	1 H	NH, austauschbar
6.97	s	1 H	arom. H
3.22	s	6 H	N-CH ₃
3.11	s	6 H	N-CH ₃
2.56	s	3 H	CH ₃ ; C-8
2.20	s	3 H	CH ₃ ; C-7

Elementaranalyse:

C₁₄H₁₅N₃O₃ (273.3)

Ber.: C: 61.53 H: 5.53 N: 15.38

Gef.: C: 61.57 H: 5.46 N: 15.39

6-Acetoxy-1,3,7,8-tetramethyl-1,9-dihydro-1,3,9-triaza-fluoren-2,4-dion (83)

Darstellung:

0.27 g (0.001 mol) der Verbindung **82** werden in 35 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zugabe von 2 Tr. Pyridin ca. 6 h bei 120 °C unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. zur Trockene eingedampft, und der weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.22 g (69 % d.Th.)

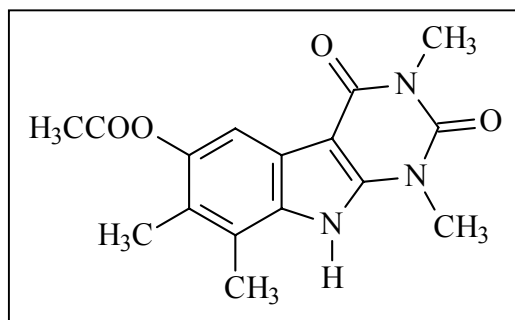
Schmp.: 203°C

Massenspektrum (EI):

315(21; M⁺•), 273 (9; M⁺• - C₂H₂O), 251 (12), 195 (11), 182 (14), 178 (9), 132 (23), 43 (100; - C₂H₂O)

IR-Spektrum (KBr):

3046 w	CH-Valenz
1763 s	C=O-Valenz (Ester)
1698 vs, 1657 vs	C=O-Valenz



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
6.93	s	1 H	arom. H
7.40 – 6.98	m	5 H	arom. H; (Benzyl)
3.24	s	3 H	N-CH ₃
3.15	s	3 H	N-CH ₃
2.57	s	3 H	CH ₃ ; C-8
2.23	s	3 H	CH ₃ ; C-7
2.41	s	3 H	COOCH ₃

Elementaranalyse:

C₁₆H₁₇N₃O₄ (315.3)

Ber.: C: 60.94 H: 5.43 N: 13.33

Gef.: C: 60.90 H: 5.24 N: 12.92

Gentisinsäuremethylester (86)

Darstellung: in Anlehnung an Lit. 66

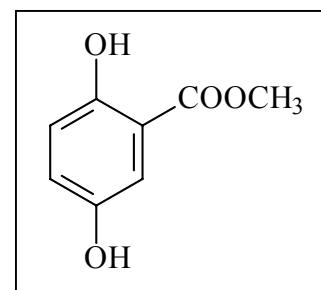
15.5 g (0.1) mol Gentisinsäure **85** werden mit 16 g (0.5 mol) abs. Methanol und 1.1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Der überschüssige Alkohol wird über eine kleine Vigreukolone abdestilliert. Die restliche Flüssigkeit in der Vorlage wird in die fünffache Menge Eiswasser gegossen. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und danach mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. eingengt und der erhaltene weiße Rückstand aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 14.2 g (83 % d.Th.)

Schmp.: 86 °C (87 °C nach Lit.⁶⁸)

Massenspektrum (EI):

168 (38; M⁺•), 137 (27; M⁺•- OCH₃), 136 (100; M⁺•- CH₃OH), 108 (36), 80 (33), 53 (60), 29 (38)



⁶⁸ K. Brunner, Mh Chemie **1913**, 34, 916

IR-Spektrum (KBr):

3339 s, 3300 –2800 m	OH-Valenz
1687 vs	C=O-Valenz (Ester)
1618 vs	C=O-Valenz

Elementaranalyse:

C₈H₈O₄ (168.1)

Ber.: C: 57.14 H: 4.80

Gef.: C: 56.94 H: 4.92

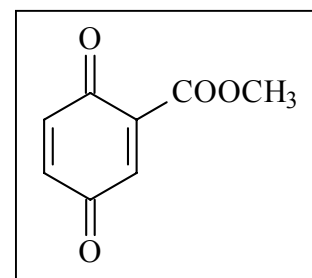
2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (84)

Darstellung: in Anlehnung an Lit. 67

1 g Gentisinsäuremethylester **86** werden bei einer Temperatur von 40 – 50 °C in 10 ml abs. Benzol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 1 g Magnesiumsulfat und 3 g Silber(I)oxid. Der Ansatz wird 5 min. bei 40 – 50 °C gerührt und 5 min. stehengelassen. Dann wird das Oxidationsmittel abfiltriert und der Silberoxidrückstand mit wenig warmem abs. Benzol gewaschen. Das Filtrat wird 3 h im Dunkeln über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. einrotiert. Man erhält einen braunen öligen Rückstand. Dieser wird mit etwas Diethylether versetzt. Die Lösung wird von dem ungelösten braunen Öl abdekantiert und das Produkt im Kühlschrank zum Auskristallisieren gebracht. Zur weiteren Reinigung wird aus Diethylether umkristallisiert. Man erhält orange farbige Kristalle.

Ausbeute: 800 mg (81 % d.Th.)

Schmp.: 54 °C (53.5 - 54 °C nach Lit.⁶⁷)



Massenspektrum (EI):

166(23; M⁺•), 136 (32), 135 (35; M⁺•- OCH₃), 107 (24; M⁺•- COOCH₃), 82 (34), 79 (32), 53 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3075 m, 3056 m, 3005 m	CH-Valenz
1711 s	C=O-Valenz (Ester)
1662 vs	C=O-Valenz
1616 m, 1570 m	C=C-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.15	d	1 H	arom. H-3; ⁴ J = 2.1 Hz
6.97*	d	1 H	arom. H-5; ³ J = 10.2 Hz
6.90*	d	1 H	arom. H-6; ³ J = 10.2 Hz
3.81	s	3 H	CH ₃ O

* Signale könnten auch vertauscht sein

UV-Spektrum (Dioxan): 248 (4.18), 270 (3.42)

Elementaranalyse:

C₈H₆O₄ (166.1)

Ber.: C: 57.84 H: 3.64

Gef.: C: 57.69 H: 3.67

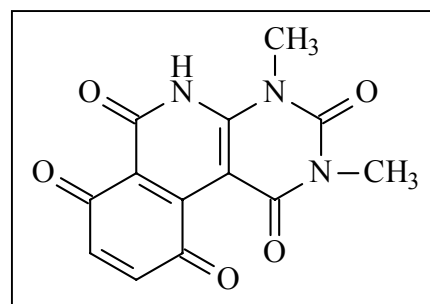
2,4-Dimethyl-4H,5H-pyrimido[4,5-c]isochinolin-1,3,6,7,10-pentanon (87)

Darstellung:

1.66 g (0.01 mol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 84 werden in wenig Eisessig gelöst. Der Lösung wird anschließend 1.5 g (0.01 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18 (in Eisessig suspendiert) portionsweise zugegeben. Der Ansatz wird ca. 12 Stunden bei 70 °C erhitzt. Anschließend wird der entstandene gelbe Niederschlag abfiltriert, mit wenig Eisessig gewaschen, und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 0.66 g (23 % d.Th.)

Schmp.: > 300 °C



Massenspektrum (EI):

287 (78; M⁺•), 274 (12), 232 (24), 215 (12), 175 (12), 145 (15), 120 (18), 63 (100), 52 (19)

IR-Spektrum (KBr):

3168 s	NH-Valenz
3043 m	CH-Valenz
1719 vs, 1643 vs, 1631 vs	C=O-Valenz
1601 s	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.51	s	1 H	NH, austauschbar
7.12	d	1 H	arom. H, ³ J = 9 Hz
6.83	d	1 H	arom. H; ³ J = 9 Hz
3.58	s	6 H	N-CH ₃
3.34	s	6 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₃H₉N₃O₅ (287.2)

Ber.: C: 54.36 H: 3.16 N: 14.63

Gef.: C: 54.43 H: 3.46 N: 14.39

7,10-Diacetoxy-2,4-dimethyl-1,3,6-trioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrimido[4,5-c]isochinolin (88)

Darstellung:

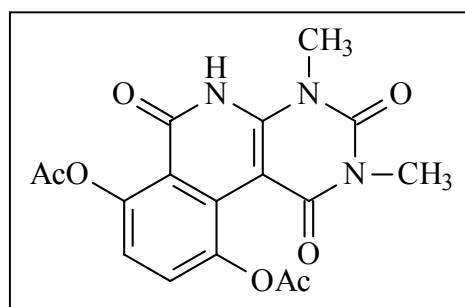
0.28 g (0.001 mol) der Verbindung **87** werden in 40 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zugabe von Zinkpulver ca. 8 h bei 130 °C unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. zur Trockene eingedampft, und der weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.30 g (81 % d.Th.)

Schmp.: > 300 °C

Massenspektrum (EI):

373 (3; $M^{+\bullet}$), 331 (8; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 289 (3; $m/z = 331 - C_2H_2O$), 274(5), 215 (8), 145 (8), 121(11), 43 (100; $- C_2H_3O$)



IR-Spektrum (KBr):

3375 w	NH-Valenz
3049 w	CH-Valenz
1757 s	C=O-Valenz (Ester)
1619 vs, 1536 vs	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.30	s	1 H	NH, austauschbar
7.21 – 6.90	m	2 H	arom. H
3.59	s	3 H	N-CH ₃
3.38	s	3 H	N-CH ₃
2.29	s	3 H	COOCH ₃
2.26	s	3 H	COOCH ₃

Elementaranalyse:

C₁₇H₁₅N₃O₇ (373.3)

Ber.: C: 54.69 H: 4.05 N: 11.26

Gef.: C: 55.01 H: 4.15 N: 11.37

5-Benzyl-7,10-dihydroxy-2,4-dimethyl-4H,5H-pyrimido[4,5-c]isochinolin-1,3,6-trion (89)

Darstellung:

0.17 g (0.001 mol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 84 werden in wenig Eisessig gelöst. Der Lösung wird anschließend 0.25g (0.001 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil 18 portionsweise zugegeben. Der Ansatz wird ca. 12 Stunden bei Raumtemperatur stark gerührt. Der hierbei erhaltene NS wird nach dem Abfiltrieren mit wenig Eisessig gewaschen, und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 0.13 g (34 % d.Th.)

Schmp.: > 300 °C

Massenspektrum (EI):

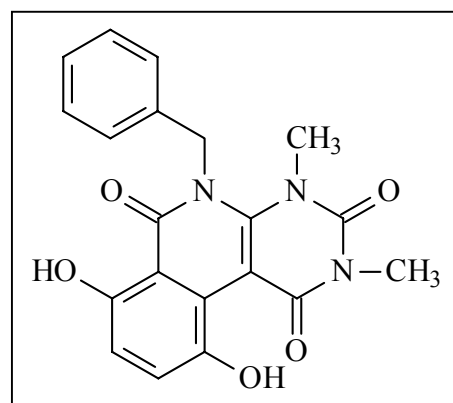
379 (8; $M^{+\bullet}$), 288 (100; $M^{+\bullet} - C_7H_7^+$), 188 (14), 174 (9), 146 (3), 91 (58; $-C_7H_7^+$)

IR-Spektrum (KBr):

3398 – 3007 br	OH-Valenz
2952 m	CH-Valenz
1709 vs, 1650 vs, 1622 vs	C=O-Valenz

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.95, 11.4	s	1 H	OH, austauschbar
7.3 – 6.84	m	7 H	arom. H
5.3	s	2 H	Methylen
3.44	s	3 H	N-CH ₃
3.3	s	3 H	N-CH ₃



Elementaranalyse:

C₂₀H₁₇N₃O₅ (379.4)

Ber.: C: 63.32 H: 4.52 N: 11.08

Gef.: C: 63.14 H: 4.52 N: 11.02

7,10-Diacetoxy-5-benzyl-2,4-dimethyl-1,3,6-trioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-pyrimido[4,5-c]isochinolin (90)

Darstellung:

0.38 g (0.001 mol) der Verbindung **89** werden in 30 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zugabe von 2 Tr. Pyridin ca. 12 h bei 120 °C unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. zur Trockene eingedampft und der weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.34 g (73 % d.Th.)

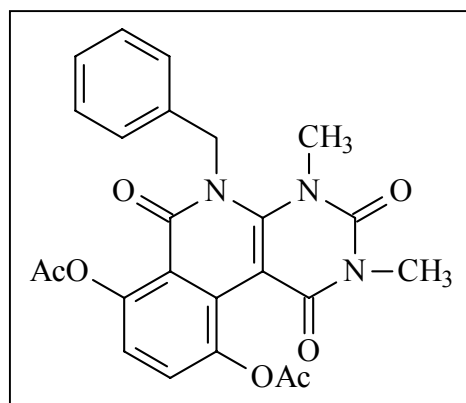
Schmp.: > 300 °C

Massenspektrum (EI):

463 (13; M⁺•), 421 (9; M⁺• - C₂H₂O), 379 (3; m/z = 421 - C₂H₂O), 286 (12), 243 (3), 191 (14), 178 (9), 91 (23; C₇H₇⁺), 43 (100; - C₂H₃O)

IR-Spektrum (KBr):

3033 w	CH-Valenz
1768 s	C=O-Valenz (Ester)
1715 vs, 1662 vs	C=O-Valenz



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.59	d	1 H	arom. H-8 o. H-9; ³ J = 8.8 Hz
7.30 – 7.05	m	6 H	arom. H, (Benzyl) u. H-8 o. H-9
5.24	s	2 H	Methylen
3.36	s	3 H	N-CH ₃
3.23	s	3 H	N-CH ₃
2.26	s	3 H	COOCH ₃
2.24	s	3 H	COOCH ₃

Elementaranalyse:

C₂₄H₂₁N₃O₇ (463.4)

Ber.: C: 62.20 H: 4.57 N: 9.07

Gef.: C: 61.91 H: 4.64 N: 9.11

5-Benzyl-2,4-dimethyl-4H,5H-pyrimido[4,5-c]isochinolin-1,3,6,7,10-pentaon (91)

Darstellung:

0.38 g (0.001 mol) der Verbindung **89** werden in 50 ml Aceton mit einem Überschuß an Silber(I)oxid versetzt und in Aceton bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird anschließend aus Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 0.30 g (79 % d.Th.)

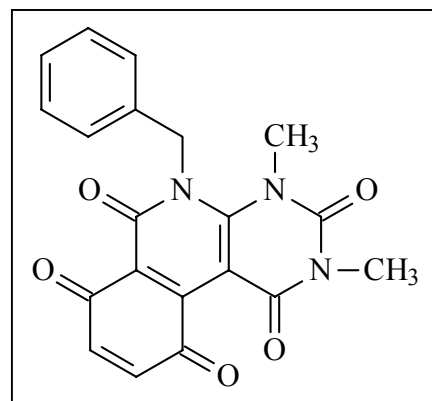
Schmp.: > 300 °C

Massenspektrum (EI):

377 (13; M⁺•), 342 (11), 313 (8), 301 (4), 286 (100), 243 (3), 191 (14), 178 (9), 91 (89; C₇H₇⁺)

IR-Spektrum (KBr):

3033 w	CH-Valenz
1715 vs, 1662 vs	C=O-Valenz



¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.54 – 7.11	m	7 H	arom. H
5.25	s	2 H	Methylen
3.34	s	3 H	N-CH ₃
3.27	s	3 H	N-CH ₃

Elementaranalyse:

C₂₀H₁₅N₃O₅ (377.4)

Ber.: C: 63.66 H: 4.01 N: 11.14

Gef.: C: 63.89 H: 4.04 N: 11.11

7,6-Dihydroxy-2,4,6-trimethyl-4H-pyrimido[4,5-c]isochinolin-1,3-dion (96)

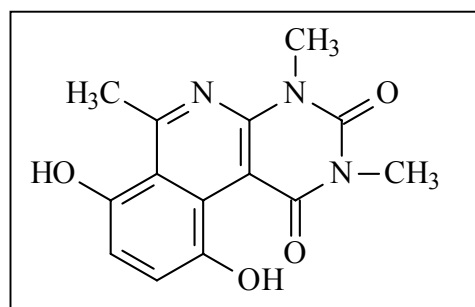
Darstellung:

- a) 0.15 g (0.001 mol) des 2-Acetyl-1,4-naphthochinons 92 werden in 15 ml Eisessig gelöst. Zu der Lösung gibt man portionsweise 0.15 g (0.001 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, das in 10 ml Eisessig suspendiert ist. Den Ansatz läßt man unter Rückfluß für 6 Stunden bei 55 °C rühren. Anschließend filtriert man den so entstandenen orangen NS ab und kristallisiert diesen aus wenig Aceton um.
- b) siehe a); Lösungsmittel: Methanol; Reaktionstemperatur: 70 °C;
Reaktionszeit: 12 h

Ausbeute: a) 0.09 g (33 % d.Th.)

b) 0.07 g (24 % d.Th.)

Schmp.: 211 °C



Massenspektrum (EI, 70 eV):

287 (100; M⁺•), 259 (3), 228 (35), 202 (42), 196 (29), 173 (33), 144 (15), 118 (11), 89 (11), 77 (8), 63 (7)

IR-Spektrum (KBr):

3316 s	OH-Valenz
3054 m	CH-Valenz
1670 vs, 1628 vs	C=O-Valenz
1593 vs	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.58	s	1 H	OH, austauschbar
10.44	s	1 H	OH, austauschbar
7.11	d	1 H	arom. H, ³ J = 8.56
6.98	d	1 H	arom. H, ³ J = 8.56
3.65	s	3 H	N-CH ₃
3.35	s	3 H	N-CH ₃
3.06	s	3 H	CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₄H₁₃N₃O₄ (287.3)

Ber.: C: 58.53 H: 4.56 N: 14.63

Gef.: C: 58.42 H: 4.42 N: 14.78

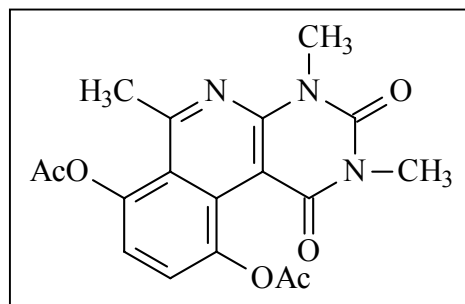
7,10-Diacetoxy-2,4,6-trimethyl-4H-pyrimido[4,5-c]isochinolin-1,3-dion (96-Ac)

Darstellung:

0.28 g (0.001 mol) der Verbindung **96** werden in 30 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zugabe von 2 Tr. Pyridin ca. 8 h bei 120 °C unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. zur Trockene eingedampft, und der weiße RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.29 g (79 % d.Th.)

Schmp.: > 300 °C



Massenspektrum (EI):

371 (15; $M^{+\bullet}$), 329 (9; $M^{+\bullet} - C_2H_2O$), 287 (4; $m/z = 329 - C_2H_2O$), 251 (12), 243 (3), 191 (14), 178 (9), 141 (4), 43 (100; $- C_2H_3O$)

IR-Spektrum (KBr):

3033 w	CH-Valenz
1773 vs	C=O-Valenz (Ester)
1663 vs, 1624 vs	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7.21	d	1 H	arom. H, $^3J = 8.56$
7.01	d	1 H	arom. H, $^3J = 8.56$
3.48	s	3 H	N-CH ₃
3.32	s	3 H	N-CH ₃
3.10	s	3 H	CH ₃
2.24	s	6 H	Acetyl

Elementaranalyse:

C₁₈H₁₇N₃O₆ (371.3)

Ber.: C: 58.22 H: 4.61 N: 11.32

Gef.: C: 57.91 H: 4.64 N: 11.11

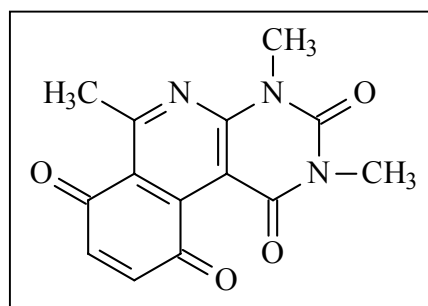
2,4,6-Trimethyl-4H-pyrimido[4,5-c]isochinolin-1,2,7,10-tetraon (96-Ox)

Darstellung:

0.29 g (0.001 mol) der Verbindung **96** werden in 50 ml Aceton mit einem Überschuß an Silber(I)oxid versetzt und in Aceton bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird anschließend aus Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 0.19 g (68 % d.Th.)

Schmp.: 251 °C



Massenspektrum (EI):

285 (38; $M^{+\bullet}$), 256 (11), 228 (39), 173 (100), 145 (10), 137 (9), 105 (20), 91 (25), 77 (11), 63 (9)

IR-Spektrum (KBr):

3033 w	CH-Valenz
1720 vs, 1665 vs, 1642 vs, 1566 s	C=O-Valenz

^1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

7.26	d	1 H	arom. H, $^3J = 8.56$
7.09	d	1 H	arom. H, $^3J = 8.56$
3.51	s	3 H	N-CH ₃
3.29	s	3 H	N-CH ₃
3.18	s	3 H	CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₄H₁₁N₃O₄ (285.2)

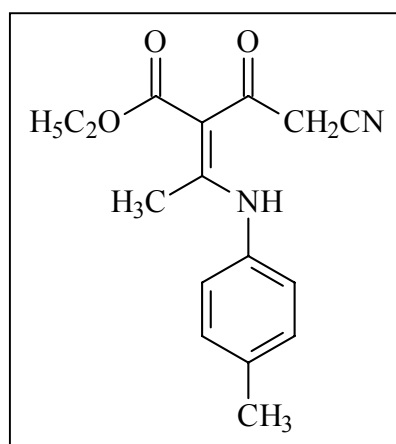
Ber.: C: 58.95 H: 3.89 N: 14.73

Gef.: C: 58.99 H: 4.16 N: 13.77

4-Cyano-3-oxo-2-(1-tolylamino-ethyliden)-buttersäureethylester (**98**)

Darstellung:

5.6 g (0.06 mol) Cyanessigsäure **97** werden in 20 ml Acetanhydrid gelöst, und eine Stunde bei 100 °C unter Rückfluß erhitzt. 14.6 g (0.06 mol) **2a** werden dann langsam zugegeben. Die Lösung läßt man anschließend weitere 10 min. bei 100 °C rühren. Nach dem Abkühlen wird i. Vak. eingengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Danach wird mit Dichlormethan extrahiert und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rest mit Methanol angerieben. Der so entstandene NS wurde aus Toluol umkristallisiert.



Ausbeute: 13.5 g (87 % d.Th.)

Schmp.: 73 °C

Massenspektrum (EI):

286 (18; M⁺•), 218 (11), 200 (100), 172 (15), 158 (10), 144 (19), 132 (40), 91 (27), 67 (10)

IR-Spektrum (KBr):

3454 w	NH-Valenz
3033 w	CH-Valenz
1694 s	C=O-Valenz (Ester)
1662 s; 1596 s	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; CDCl₃):

13.86	s	1 H	NH, austauschbar
7.22	d	2 H	arom. H, ³ J = 8.3
7.01	d	2 H	arom. H, ³ J = 8.3
4.28	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , ³ J = 7.2
3.92	s	2 H	NC- <u>CH</u> ₂
2.38	s	3 H	Tolyl-CH ₃
2.24	s	3 H	CH ₃
1.40	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J = 7.2

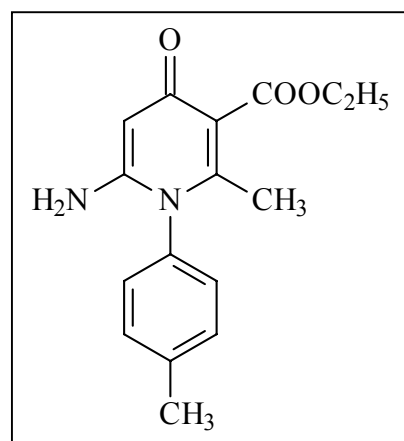
Elementaranalyse: $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (286.3)

Ber.: C: 67.12 H: 6.33 N: 9.78

Gef.: C: 67.10 H: 6.15 N: 9.51

6-Amino-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäureethylester (99-a)Darstellung:

3.0 g (0.015 mol) des Cyanoacetylenamins **98a** werden unter Wärme in 50 ml abs. Ethanol gelöst, und nach Zugabe von äquivalenter Menge Natriumethylat 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen wird mit Eisessig neutralisiert, Wasser zugegeben und über Nacht stehengelassen. Es wird dann mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat –Lösung bis zur Neutralität gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit Diethylether/Petrolether zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 3.8 g (91 % d.Th.)Schmp.: 220 °CMassenspektrum (EI):

286 (7; $M^{+\bullet}$), 241 (26), 214 (100), 192(9), 132 (34), 106 (12), 91 (50), 68 (25), 65 (15), 44 (38)

IR-Spektrum (KBr):

3476 s	NH-Valenz
3062 w	CH-Valenz
1728 s	C=O-Valenz (Ester)
1645 s; 1537 s	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; CDCl₃):

7.38	d	2 H	arom. H, ³ J = 8.0
7.16	d	2 H	arom. H, ³ J = 8.3
5.76	s	1 H	H-5
4.40	s	2 H	NH, austauschbar
4.30	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , ³ J = 7.2
2.45	s	3 H	Tolyl-CH ₃
1.85	s	3 H	CH ₃
1.33	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J = 7.2

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

7.39	d	2 H	arom. H, ³ J = 8.2
7.27	d	2 H	arom. H, ³ J = 8.2
5.56	s	2 H	NH, austauschbar
5.36	s	1 H	H-5
4.15	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , ³ J = 7.2
2.40	s	3 H	Tolyl-CH ₃
1.67	s	3 H	CH ₃
1.21	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J = 7.2

Elementaranalyse:

C₁₆H₁₈N₂O₃ (286.3)

Ber.: C: 67.12 H: 6.34 N: 9.78

Gef.: C: 67.39 H: 6.40 N: 9.80

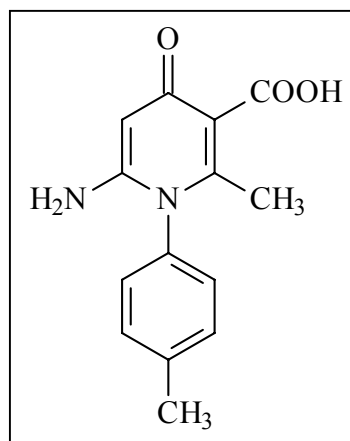
6-Amino-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäure (100)

Darstellung:

2.86 g (0.01 mol) des 1,4-Dihydropyridin-Derivates **99a** werden in 20 ml 2 N Natriumhydroxid-Lösung für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man mit 6 N Salzsäure an. Der so entstandene weiße NS wird anschließend abfiltriert und aus Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 1.85 g (71 % d.Th.)

Schmp.: 272 °C



Massenspektrum (EI):

258 (36; $M^{+\bullet}$), 240 (19; $M^{+\bullet} - H_2O$), 214 (60), 199 (100), 185 (11), 132 (29), 130 (13), 106 (28), 91 (58), 77 (14), 68 (38), 44 (33)

IR-Spektrum (KBr):

3464 w, br	NH-Valenz
3176 w	CH-Valenz
1650 s; 1558 s	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

18.94	s	1 H	COOH, austauschbar
7.58	d	2 H	arom. H, $^3J = 8.3$
7.36	d	2 H	arom. H, $^3J = 8.3$
6.49	s	2 H	NH, austauschbar
5.84	s	1 H	arom. H-5
2.42	s	3 H	Tolyl-CH $_3^*$
2.39	s	3 H	CH $_3^*$

* die Signale könnten vertauscht werden

Elementaranalyse:

C₁₄H₁₄N₂O₃ (258.3)

Ber.: C: 65.11 H: 5.46 N: 10.85

Gef.: C: 65.23 H: 5.50 N: 10.92

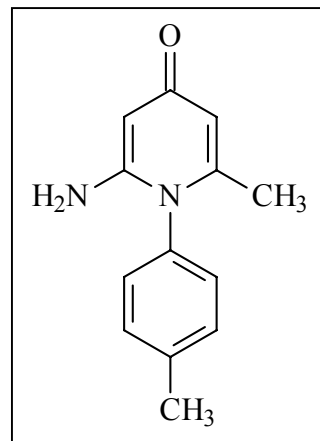
2-Amino-6-methyl-1-p-tolyl-1H-pyridin-4-on (101)

Darstellung:

2.58 g (0.01 mol) des 1,4-Dihydropyridin-Derivates **100** werden 2 min. bei 290 °C trocken erhitzt. Der so erhaltene Rückstand wird nach dem Abkühlen mit Dichlormethan aufgenommen. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der so entstandene Rückstand aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.31 g (61 % d.Th.)

Schmp.: 185 °C



Massenspektrum (EI):

214 (100; M⁺•), 199 (5), 185 (94), 171 (22), 144 (11), 132 (11), 130 (19), 95 (10), 92 (10), 77 (15), 68 (14), 65 (35), 44 (33)

IR-Spektrum (KBr):

3457 w	NH-Valenz
3145 w	CH-Valenz
1643 s; 1539 s	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

7.38	d	2 H	arom. H, ³ J = 8.1 Hz
7.22	d	2 H	arom. H, ³ J = 8.1 Hz
5.71	d	1 H	H-2, ⁴ J = 1.8 Hz
5.36	s	2 H	NH, austauschbar
5.35	s	1 H	H-4
2.39	s	3 H	Tolyl-CH ₃
1.71	s	3 H	CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₃H₁₄N₂O (214.3)

Ber.: C: 72.87 H: 6.59 N: 13.07

Gef.: C: 72.88 H: 6.58 N: 13.07

6-Hydroxy-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-4,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-3,5-dicarbon-säure 3-ethylester 5-methylester (102)

Darstellung:

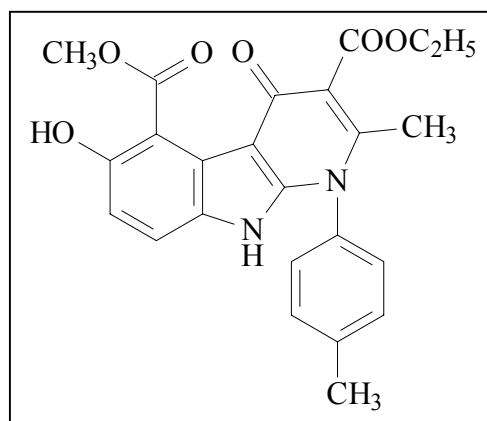
1.66 g (0.01 mol) 2-Methoxy-1,4-benzochinon **84** und 2.86 (0.01 mol) 6-Amino-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester **99a** werden in 30 ml Eisessig 12 h bei Raumtemperatur stark gerührt. Der so entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.9 g (43 % d.Th.)

Schmp.: 194 °C

Massenspektrum (EI):

434 (4; M⁺•), 402 (12), 178 (14), 165 (14), 143 (4), 132 (15), 101 (7), 91 (45), 77 (9), 68 (14), 44 (100)



IR-Spektrum (KBr):

3395 w, br	NH- und OH-Valenz
2974 w	CH-Valenz
1728 vs	C=O-Valenz (Ester)
1667 s, 1617 vs, 1552 vs	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

10.94	s	1 H	OH, austauschbar
9.26	s	1 H	NH, austauschbar
7.54 – 7.63	m	4 H	arom. H, Toly-G.
7.21	"dd"	1 H	arom. H, " ³ J = 8.6 Hz"
6.79	d	1 H	arom. H, ³ J = 8.7 Hz
4.23	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , ³ J = 6.8 Hz
3.80	s	3 H	O- <u>CH</u> ₃
2.36	s	3 H	Tolyl-CH ₃
1.93	s	3 H	CH ₃
1.31	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J = 6.8 Hz

Elementaranalyse:

C₂₄H₂₂N₂O₆ (434.4)

Ber.: C: 66.35 H: 5.10 N: 6.45

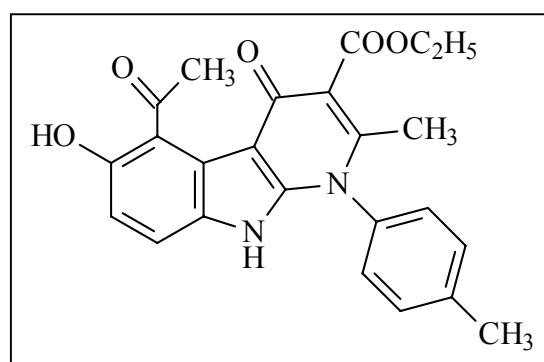
Gef.: C: 66.88 H: 5.12 N: 6.17

5-Acetyl-6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-4,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-3-carbonsäureethylester (109)

Darstellung:

1.50 g (0.01 mol) 2-Acetyl-1,4-benzochinon **92** und 2.86 (0.01 mol) 6-Amino-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester **99a** werden in 30 ml Aceton 2 Wochen bei Raumtemperatur stark gerührt. Der so entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 1.17 g (28 % d.Th.)



Schmp.: 226 °C

Massenspektrum (EI):

418 (3; M⁺•), 372 (4), 344 (9), 315 (4), 149 (18), 132 (11), 91 (15), 64 (3), 57 (4), 44 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3439 - 3150 w, br	NH- und OH-Valenz
2979 w	CH-Valenz
1727 vs	C=O-Valenz (Ester)
1645 s, 1617 vs, 1597 vs	C=O-Valenz

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-d₆):

10.74	s	1 H	OH, austauschbar
9.21	s	1 H	NH, austauschbar
7.65– 7.52	m	4 H	arom. H, TolyI-R.
7.40	d	1 H	arom. H-7, ³ J = 8.6 Hz
6.81	d	1 H	arom. H-8, ³ J = 8.6 Hz
4.24	q	2 H	<u>CH</u> ₂ -CH ₃ , ³ J = 6.8 Hz
3.08	s	3 H	CH ₃
2.33	s	3 H	TolyI-CH ₃
1.92	s	3 H	CH ₃
1.31	t	3 H	CH ₂ - <u>CH</u> ₃ , ³ J = 6.8 Hz

Elementaranalyse:

C₂₄H₂₂N₂O₅ (418.4)

Ber.: C: 68.89 H: 5.30 N: 6.69

Gef.: C: 68.78 H: 5.16 N: 6.47

6-Acetoxy-5-acetyl-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-4,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-3-carbonsäureethylester (107)

Darstellung:

0.42 g (0.001 mol) der Verbindung **109** werden in 30 ml frisch destilliertem Acetanhydrid unter Zugabe von 4 Tropfen Pyridin 4 h bei 120 °C unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.37 g (81 % d.Th.)

Schmp.: > 300 °C

Massenspektrum (EI):

460 (11; $M^{+\bullet}$), 418 (31; $M^{+\bullet} - C_2H_2O^+$), 372 (12), 344 (10), 315 (4), 149 (12), 132 (16), 91 (32), 57 (4), 43 (100; $-C_2H_3O$)

IR-Spektrum (KBr):

3435 w	NH-Valenz
2979 w	CH-Valenz
1769 s	C=O-Valenz (Acetoxy)
1728 vs	C=O-Valenz (Ester)
1621 vs, 1570 vs	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

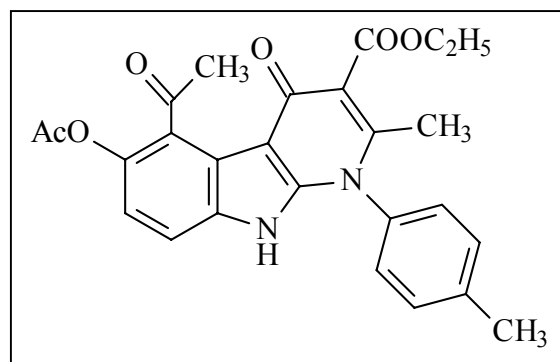
9.26	s	1 H	NH, austauschbar
7.73– 7.58	m	4 H	arom. H, TolyI-G.
7.40	d	1 H	arom. H, $^3J = 8.6$ Hz
6.79	d	1 H	arom. H, $^3J = 8.7$ Hz
4.26	q	2 H	<u>CH₂</u> -CH ₃ , $^3J = 7.0$ Hz
3.12	s	3 H	CH ₃ (Acetyl)
2.33	s	3 H	TolyI-CH ₃
1.92	s	3 H	CH ₃
1.96	s	3 H	CH ₃ -COO
1.33	t	3 H	CH ₂ - <u>CH₃</u> , $^3J = 7.0$ Hz

Elementaranalyse:

C₂₆H₂₄N₂O₆ (460.5)

Ber.: C: 67.82 H: 5.25 N: 6.08

Gef.: C: 68.01 H: 5.14 N: 6.21



5-Acetyl-6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-4,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol (**110**)

Darstellung:

1.50 g (0.01 mol) 2-Acetyl-1,4-benzochinon **92** und 2.14 (0.01 mol) 2-Amino-6-methyl-1-p-tolyl-1H-pyridin-4-on **101** werden in 30 ml abs. Toluol 48 h bei Raumtemperatur stark gerührt. Der so entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.31 g (38 % d.Th.)

Schmp.: 183 °C

Massenspektrum (EI):

346 (5; $M^{+\bullet}$), 317 (2), 287 (4), 214 (38), 185 (50), 171 (10), 130 (11), 106 (10), 91 (43), 44 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3334 - 3170 w, br	NH- und OH-Valenz
2972 w	CH-Valenz
1639 s, br 1541 vs	C=O-Valenz

^1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

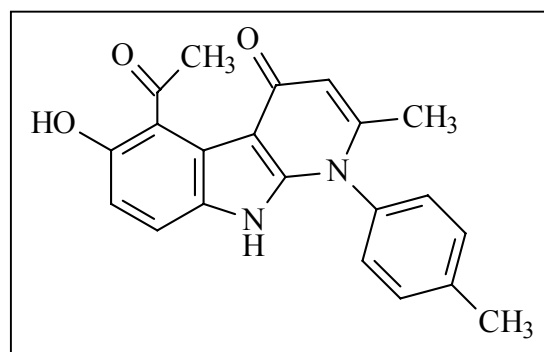
13.65	s	1 H	OH, austauschbar
10.12	s	1 H	NH, austauschbar
7.42– 7.03	m	6 H	arom. H
6.66	s	1 H	H-3
2.75	s	1 H	Acetyl- <u>CH₃</u>
2.44	s	3 H	Tolyl- <u>CH₃</u>
2.12	s	3 H	CH ₃

Elementaranalyse:

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (346.4)

Ber.: C: 72.82 H: 5.24 N: 8.09

Gef.: C: 72.78 H: 5.26 N: 8.21



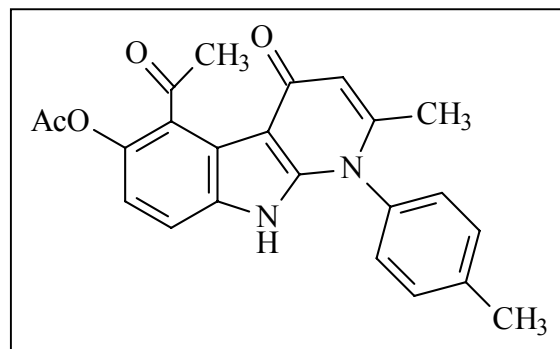
6-Acetoxy-5-acetyl-2-methyl-4-oxo-1-p-tolyl-4,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol (**111**)

Darstellung:

0.35 g (0.001 mol) **110** werden mehrere Stunden bei 120 °C in 75 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 4 Tropfen Pyridin unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. abgezogen und der beige RS aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.34 g (86 % d.Th.)

Schmp.: 234 °C



Massenspektrum (EI):

388 (21; $M^{+\bullet}$), 346 (5; $M^{+\bullet} - C_2H_2O^+$), 316 (4), 287 (11), 214 (17), 185 (42), 171 (13), 130 (8), 106 (8), 91 (43), 43 (83; C_2H_3O), 44 (100)

IR-Spektrum (KBr):

3342 w	NH-Valenz
2972 w	CH-Valenz
1735 s	C=O-Valenz (Ester)
1639 s, 1541 vs	C=O-Valenz

1H -NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO- d_6):

10.01	s	1 H	NH, austauschbar
7.34– 7.10	m	6 H	arom. H
6.68	s	1 H	H-3
2.74	s	1 H	O- <u>CH</u> ₃
2.44	s	3 H	Tolyl-CH ₃
2.12	s	3 H	CH ₃
1.98	s	3 H	CH ₃ (Acetyl)

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{20}N_2O_4$ (388.4)

Ber.: C: 71.12 H: 5.19 N: 7.21

Gef.: C: 71.20 H: 5.21 N: 7.26

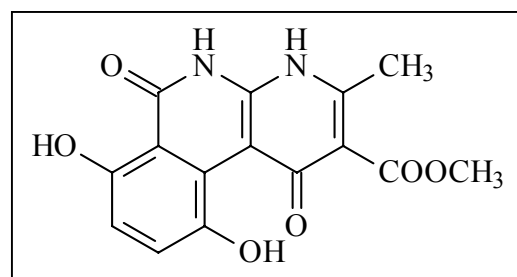
7,10-Dihydroxy-3-methyl-1,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-benzo[c][1,8]naphthyridin-2-carbonsäuremethylester(112)

Darstellung:

0.17 g (0.001 mol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 84 werden in wenig Aceton gelöst. Der Lösung wird anschließend 0.18 g (0.01 mol) 6-Amino-2-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester 99b portionsweise zutropft. Der Ansatz wird zwei Tage bei Raumtemperatur stark gerührt. Der so entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig Aceton gewaschen und aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.02 g (8 % d.Th.)

Schmp.: 192 °C



Massenspektrum (EI):

316 (18; $M^{+\bullet}$), 298 (27), 266 (100), 238 (22), 182 (26), 154 (17), 133(28), 119 (36), 99 (25), 91 (20), 73 (19), 44 (52)

IR-Spektrum (KBr):

3382, 3333 s	NH-Valenz
2954 m	CH-Valenz
1727 vs	C=O-Valenz (Ester)
1684 s, 1655 vs, 1613 vs	C=O-Valenz

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (200 MHz; DMSO- d_6):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
11.92, 11.4	s	1 H	NH, austauschbar
6.91	d	1 H	arom. H, $^3J = 8.1$ Hz
7.38	d	1 H	arom. H, $^3J = 8.1$ Hz
5.3	s	2 H	Methylen
3.72	s	3 H	O-CH ₃
2.38	s	3 H	CH ₃

Elementaranalyse:

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ (316.3)

Ber.: C: 56.97 H: 3.82 N: 8.86

Gef.: C: 57.18 H: 3.91 N: 9.02

9. Literaturverzeichnis

1. C.D. Nenitzescu, Bull. Soc. Chim. Romania **1929**, 11, 37 ref.: C. A. **1930**, 24, 110
2. G. Domschke, J. Prakt. Chem. **1966**, 32, 140
3. T.I. Mukhanova et al., Pharm. Chem. J. **1993**, 27, 136
4. U. Kuckländer in "The chemistry of enamines" (S.Patai), Chapter 10, John Wiley&Sons, London **1994**
5. V.G. Granik, V.M. Lybchanskaya and T.I. Mukhanova, Khim.-Farm.Zh. **1993**, Vol. 27, 6, 35
6. G. R. Allen, Org. Reactions **1973**, 20, 337
7. G. R. Allen, M. J. Weiss, J. Org. Chem. **1968**, 33, 198
8. U. Kuckländer, K. Kuna, Arch. Pharm. (Weinheim) **1989**, 322, 183
9. U. Kuckländer, Justus Liebigs Ann. Chem. **1978**, 129
10. A. N. Grinev, V. I. Shvedov, I. P. Sugrobova, [J. allg. Chem.] **1961**, 31, 2298
11. A.N. Grinev, T. Y. Il'yuchenok, K. S. Shadurski, Khim. Farm. Zh. **1967**, 60
12. F. Eiden, U. Kuckländer, FRG Patent 2341365 (1975), C. A. **1975**, 156071 c
13. S. Amaise, H. Boeuf, J. P. Buisson, N. Cantat, P. Dermeseman et al., Mutagenesis **1986**, 1, 217
14. K. Matsuo, S. Ishida, Chem. Pharm. Bull. **1994**, 42, 1325
15. M. Yogo, C. Ito, H. Furukawa, Chem. Pharm. Bull. **1991**, 39, 328
16. T. Martin, C. J. Moody, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I **1988**, 235
17. U. Kuckländer, H. Pitzler, K. Kuna, Arch. Pharm. (Weinheim) **1993**, 326, 1
18. J.-D. Kreul, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1997**
19. H. Pitzler, Disseration Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1991**
20. S. Engel , Disseration Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**
21. J. B. Le Pecq, C. Gosse, N. Dat-xuong, C. Paoletti, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. **1973**, Ser. D, 227, 2289
22. J. B. Le Pecq, N. Dat-xuong, C. Paoletti, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **1974**, 71, 5078
23. J. Bergman, R. Carlson, Tetrahedron Lett. **1977**, 4663
24. D. Rousselle, J. Gilbert, C. Viel, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. **1977** Ser. C, 284, 377
25. J. Gilbert, D. Rousselle, C. Gansser, C. Viel, J. Heterocycl. Chem., **1979**, 16, 7
26. J. P. Henichart, J. L. Bernier, C Vaccher, R. Houssin, V. Warin, F. Baert, Tetrahedron Lett., **1979**, 945
27. J. Y. Lallemand, P. Lemaitre, L. Beeley, P. Lesca, D. Mansury, Tetrahedron. Lett., **1978**, 1261

28. J. L. Bernier, J. L. Henichart, Claude Vaccher, Raymond Houssin, J. Org. Chem. **1980**, 45, 1492
29. J. L. Bernier, J. L. Henichart, J. Org. Chem. **1981**, 46, 4197-4198
30. W. Pfeleiderer, L. Grözinger und F. Sagi, Chem. Berichte, **1966**, 3524
31. A. Kumar, V. Aggarwal, H. Junjappa, Synthesis **1980** , 748
32. S. Apparao, H. Junjappa, Synthesis **1981**, 65
33. V. Aggarwal, A. Kumar, H. Junjappa, Synthesis **1981**, 157
34. L. M. Alekseeva, T. I. Mukhanova, V. A. Dorokhov, V. G. Granik, Russ. Chem. Bull. **1999**, 48, 160
35. X. J. Wang, N. J. ZhuF. Guo, Z. R.Liu and Z. T. Huang, J. Struct. Chem., **1987**, 6, 62
36. X. J. Wang, N. J. ZhuF. Guo, Z. R.Liu and Z. T. Huang, J. Struct. Chem., **1991**, 10, 103
37. R. Destro, U. Cosentino, G. moro, E. Ortoleva and T. Pilati, J. Mol Struct., **1989**, 212, 97
38. K. Baum, S. S. Bigelow, N. V. Nauyen, T. G. Archibald, R. Gilardi, J. L. Flippen-Anderson and A. George , J. Org. Chem., **1992**, 57, 235
39. W. Pfeleiderer und K. H. Schündehütte, Liebigs Ann. Chem., **1958**, 612, 158
40. F. Bergmann und S. Dikstein, J. Amer. Chem. Soc., **1955**, 77, 1955
41. W. Pfeleiderer, Chem. Ber., **1955**, 88, 1625
42. R. C. Fuson, Chem. Reviews, **1935**, 16, 1
43. A. N. Grinev, V. I. Shedov, G. N. Kurilo, Chem. Heterocycl. Comp.**1972**, 8, 974
44. F. Wessely, J. Kotlan, W. Metlesics, Monatshefte Chem., **1954**, 85, 69
45. W. Diepenbrock, Disseration Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2000**
46. U. Kuckländer, Liebigs. Ann. Chem., **1978**, 974
47. U. Kuckländer, Liebigs. Ann. Chem., **1978**, 140
48. U. Kuckländer, Arch. Pharm., **1979**, 312, 431
49. Goldner et al.; Justus Liebigs Ann. Chem **1966**, 142-153
50. U. Kuckländer, Justus Liebigs Ann. Chem. **1978**, 129
51. M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Spektroskop. Umtersuchungen in der org. Chemie, **1995**, S. 240-241
52. U. Kuckländer, Tetrahedron **1973**, 29, 921-927
53. S. Engel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**
54. U. Kuckländer, Arch. Pharm (Weinheim) **1971**, 304, 602 – 614
55. U. Kuckländer, Tetrahedron **1972**, 28, 5251 – 5259
56. U. Kuckländer, Tetrahedron **1972**, 28, 5251 – 5259
57. H. Rosenberg, Dissertation Universität Düsseldorf **1996**
58. A. I. Vogel, B. V. Smith, N. M. Waldron, Elementary Practical Organic Chemistry 1, 3. Edition, Longman Group Limited London **1980**, 340
59. P. Müller, Dissertation Universität Zürich **1981**

60. Organikum, 17 Auflage, VEB deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1988**, 403
61. J. Cason, Org. Reactions **1948**, 4, 355
62. Bojarska-Dahlig H., Gruda I., Chem. Abstr. **1959**
63. Vinick F. J., Pan Y., Geschwend H. W., Tetrahedron Lett. **1978**, 44, 4221
64. T. Kappe, H. P. Stelzel und E. Ziegler, Monatshefte für Chemie, **1983**, 114, 953
65. Knoll AG, Dr. Hamprecht
66. D. A. Flick, G. E. Gifford, J. Immunol. Meth. **1984**, 68, 167 – 175
67. K. Galaktinov, X. Chen, D. Beach, Nature **1996**, 382, 511 – 517