

Darstellung anthracyclinanaloger Strukturen mit Hilfe einer modifizierten Nenitzescu-Reaktion

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von
Lothar Werner Schenck
aus Goch

Düsseldorf 2003

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

1	Einleitung und Problemstellung	1-14
1.1	Zytostatika als eine von drei Säulen der Anti-Tumorthherapie	1
1.1.1	Die Interkalation der Anthracycline	2
1.1.2	Die Biotransformation der Anthracycline zu freien Radikalen	4
1.1.3	Die Beeinflussung von Zellmembraneigenschaften durch Anthracycline	5
1.1.4	Nukleophile Addition von Biomolekülen an Chinonmethide	6
1.2.1	Herstellung potentieller Zytostatika aus Chinon-Komponenten	6
1.2.2	Chinon-Komponenten der Anthracycline	7
1.3	Problemstellung	8
1.3.1	Mögliche Umsetzungen des 1,4,9,10-Anthradichinons	8
1.3.2	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“	11
1.3.3	Umsetzung des 1,4-Anthrachinons	12
1.3.4	Weiterentwicklung der synthetisierten Produkte	12
1.3.5	Pharmakologische Testung der Reaktionsprodukte	13

Chemischer Teil

2	Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons	15-25
2.1	Darstellung und Eigenschaften des 1,4,9,10-Anthradichinons	15
2.2	Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonaten	16
2.3	Umsetzung mit N-substituierten Aminopentenonen	21
2.4	Umsetzung mit 3-Aminocrotonsäurenitril	23
2.5	Umsetzung mit cyclischen β -Ketoenaminen	24

3	Umsetzung des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons	26-31
3.1	HCl-Addition an das 1,4,9,10-Anthradichinon	26
3.2	Umsetzung mit N-substituierten Aminopentenonen	27
3.3	Umsetzung mit cyclischen β -Ketoenaminen	30
4	Umlagerung der Naphtho[2,3-d]indole	32-48
4.1	Umsetzung der Naphtho[2,3-d]indole in methanolischer HCl	32
4.1.1	Acetylierung der Dibenzoc[f]azonine	37
4.1.2	Röntgenstruktur eines Dibenzoc[f]azonins	39
4.1.3	Oxidation der Dibenzoc[f]azonine	41
4.2	Umsetzung der oxidierten Dibenzoc[f]azonine mit Enaminonen	43
4.2.1	Überlegungen zum Reaktionsverlauf der Benzofurane	46
5	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit Enaminonen	49-67
5.1	Darstellung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“	49
5.2	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit Ethyl-3-methylaminocrotonat	50
5.3	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit Ethyl-3-(4-tolylamino)-crotonat	52
5.3.1	Überlegungen zum Reaktionsverlauf	55
5.4	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit 3-Aminocrotonsäurenitril	56
5.4.1	Gegensynthese zum Methyl-3-cyano-5-hydroxy-2-methylindol-4-carboxylat	58
5.5	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit 2-Methylaminomethylen-1-indanon	61

5.5.1	Gegensynthese zum Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalat	63
5.6	Deutung der unterschiedlichen Reaktionsverläufe	65
5.6.1	Die Benzofuran-Bildung	65
5.6.2	Die Pyrrolo[3,2-f]indol-Bildung	67
6	Umsetzung des 1,4-Anthrachinons mit Enaminonen	68-79
6.1	Darstellung des 1,4-Anthrachinons	68
6.2	Umsetzung mit 3-Aminocrotonaten	69
6.3	Oxidationsversuch eines Naphtho[2,3-g]indols	72
6.3.1	Auswertung der spektroskopischen Daten des Oxidationsversuches eines Naphtho[2,3-g]indols	73
6.4	Darstellung von Mannich-Basen aus Naphtho[2,3-g]indolen	74
6.5	Darstellung spirocyclischer Produkte aus Mannich-Basen	76
6.5.1	Auswertung der spektroskopischen Daten der Spiro-Produkte	78
7	Pharmakologischer Teil	80-97
7.1	Pharmakologischer Vortest	80
7.1.1	Bedingungen des pharmakologischen Vortests	80
7.1.2	Übersicht der vom NCI getesteten Substanzen	81
7.1.3	Ergebnisse des Vortests	86
7.2	Pharmakologischer Haupttest	88
7.2.1	Bedingungen des pharmakologischen Haupttests	88
7.2.2	Ergebnisse des pharmakologischen Haupttests	89
7.2.3	Diskussion der pharmakologischen Ergebnisse	90
7.3	Compare Analyse	95
7.3.1	Ergebnisse der Compare Analyse	96

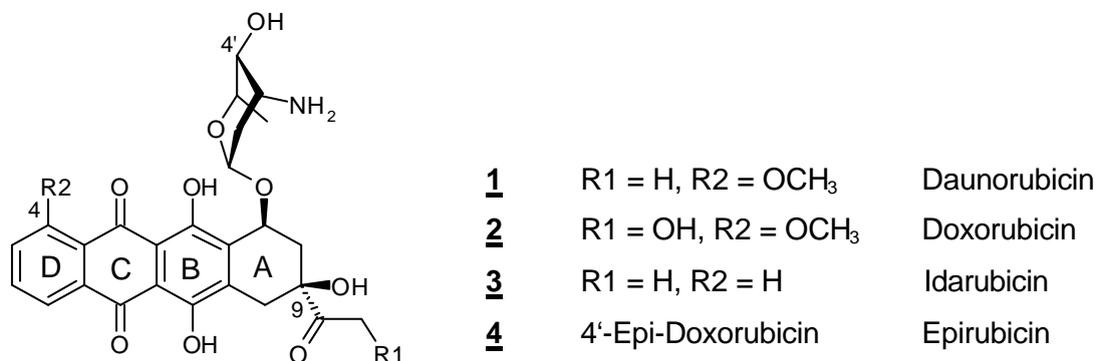
8	Zusammenfassung	98-108
9	Experimenteller Teil	109-214
9.1	Allgemeine Angaben	109
9.1.1	Geräte und Hilfsmittel	109
9.1.2	Abkürzungsverzeichnis	110
9.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	113
9.3	Darstellung der Ausgangsverbindungen	114
9.4	Versuchsvorschriften und Substanzcharakterisierungen	116
10	Literaturverzeichnis	215-217

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Zytostatika als eine von drei Säulen der Anti-Tumorthherapie

Die Anti-Tumorthherapie wird derzeit durch drei Hauptsäulen getragen. Stahl, Strahl und Chemotherapie stellen die palliativen (Tumorverkleinerung) oder je nach Tumorart auch kurativen (Tumorbeseitigung) Möglichkeiten zur Krebsbehandlung dar. Ein chirurgischer Eingriff oder die Bestrahlung eines Tumors werden in der Regel durch die Chemotherapie ergänzt.

Anthracycline, die von Streptomyces-Arten¹ gebildet werden, stellen dabei eine der wichtigsten Möglichkeiten zur Behandlung bestimmter Krebsarten dar. Die Struktur der Anthracycline (**1-4**) besteht formal aus einem Anthrachinon, an das ein weiterer Ring linear anneliert ist. Die Ringe B,C und D bilden einen planaren Anthrachinonchromophor, während der gesättigte annelierte Ring A von der Planarität dieses (BCD)-Grundgerüsts abweicht. Charakteristisch für die Anthracycline ist ebenfalls der α -glykosidisch verknüpfte Aminozucker am gesättigten Ring A.



Während Daunorubicin (**1**) (Daunoblastin[®]) und Idarubicin (**3**) (Zavedos[®]) bei akuter myeloischer und akuter lymphatischer Leukämie angewendet werden, finden Doxorubicin (**2**) (Adriblastin[®]) und das epimere Epirubicin (**4**) (Farmorubicin[®]) auch

¹ V.E. Tyler, L.R. Brady, J.E. Robbers, Pharmacognosy, Lea & Febiger Philadelphia, **1988**, 9, 361-362

Verwendung bei verschiedenen anderen Karzinomen und Sarkomen². Für den Wirkungsmechanismus der Anthracycline werden vier Modelle³ postuliert:

Zytotoxischer Effekt	Mechanismus
Hemmung der Nucleinsäuresynthese	Interkalation in die DNA, Hemmung der Topoisomerase II
Induktion von Strangbrüchen	Biotransformation zu freien Radikalen
Erhöhung der Membranfluidität und -permeabilität	Bindung an Bestandteile der Zellmembran
Alkylierende Wirkung	Nukleophile Addition von Biomolekülen an Chinonmethide

1.1.1 Die Interkalation der Anthracycline

Durch Interkalation des Anthracyclin-Aglykons zwischen die korrespondierenden Basenpaare der DNA wird eine Deformation der DNA bewirkt, die eine Stabilisierung des normalerweise reversiblen Topoisomerase II-DNA Komplexes zur Folge hat. DNA-Doppelstrangbrüche⁴ sind die Konsequenz.

Für die Interkalation des Anthracyclin-Moleküls in den DNA-Doppelstrang sind unter anderem van der Waals-Kräfte (Dispersions-/London-Kräfte) verantwortlich. Das interkalierende Molekül lagert sich dabei an die Basenpaare an (**Abb. 1**), ohne die Watson-Crick-Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den einzelnen korrespondierenden Basenpaaren zu trennen. Dieses ist möglich, da der aromatische Chromophor (**Abb. 2**) senkrecht⁵ zur Helixachse steht. Ferner wird die Interkalation durch hydrophobe Wechselwirkungen, Charge-Transfer-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken⁶ geeigneter Substituenten am Anthracyclin-Molekül begünstigt. Allgemeine Voraussetzung für die Interkalationsfähigkeit eines Moleküls ist ein

² Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste **2002**, Editio Cantor Verlag, Aulendorf

³ P. Kovacic, J.A. Osuna, Current Pharmaceutical Design, **2000**, Vol. 6, No.3, 289

⁴ J.R. Dimmrock, P. Kumar, Curr. Med. Chem. **1997**, 4, 1

⁵ D.E. Graves, L.M. Velea, Curr. Org. Chem. **2000**, 4, 915

⁶ R.B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug **1992**, Acad. Press, 1, 93

planares, kondensiertes Drei- bis Vierringsystem mit einer Mindestfläche von 28 \AA^2 . Außerdem muss das Einschleiben eines Interkalators in den DNA-Doppelstrang ohne Zerstörung der Watson-Crick-Wasserstoffbrückenbindungen geschehen können. Substituenten am Chromophor müssen neutral oder positiv geladen sein. Funktionelle Gruppen, die als H-Donatoren agieren und so Wasserstoffbrücken mit freien Elektronenpaaren der DNA bilden können, unterstützen ebenfalls die Interkalation^{7,8}.

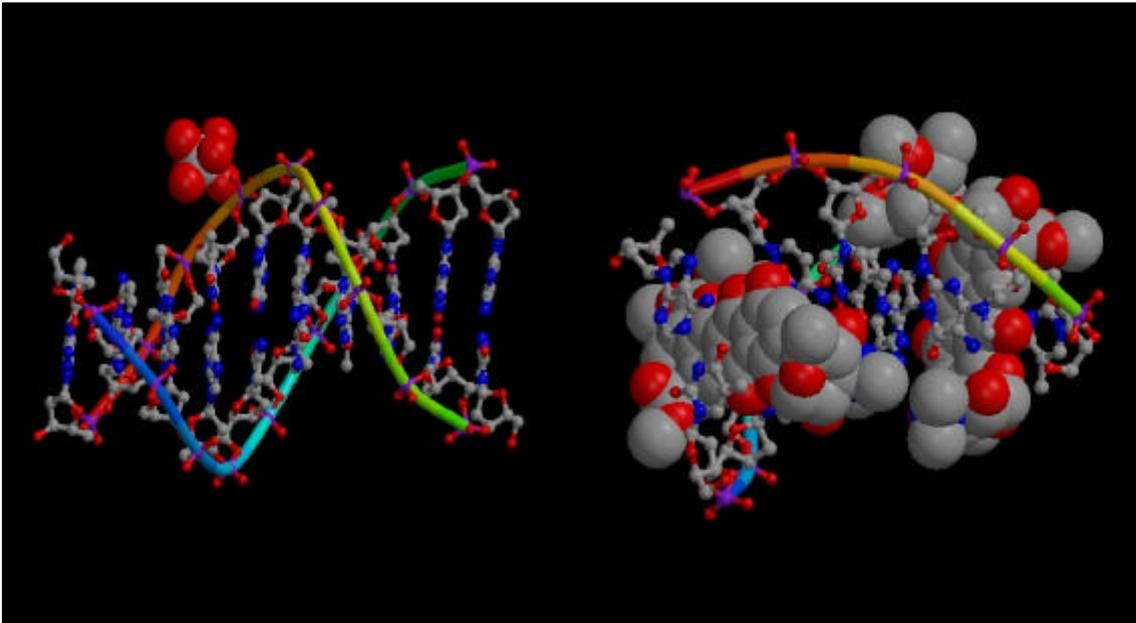


Abb.1 Röntgenkristallographische 3-D Struktur eines DNA-Fragmentes mit solvatisiertem Magnesiumion

DNA-Nogalamycin-Komplex
(J. P. Miller, 1994)⁸

⁷ U. Pindur, M. Haber, H. Sattler, Pharmazie in unserer Zeit **1992**, 21, 21

⁸ J.P. Miller, R.J. Stoodley, Ph. D. thesis, University of Manchester, Institute of Science and Technology, **1994**

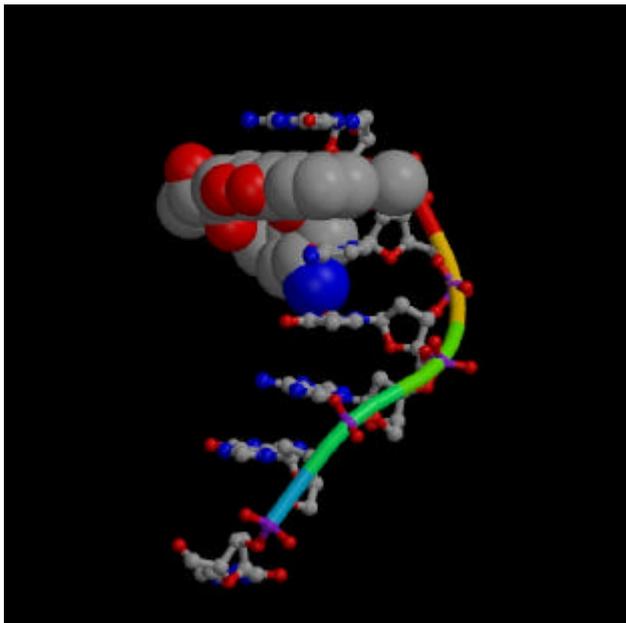


Abb. 2 DNA-Daunorubicin-Komplex mit senkrechter Ausrichtung des Aglykons zur Helix-Achse (J. P. Miller, 2001)⁸

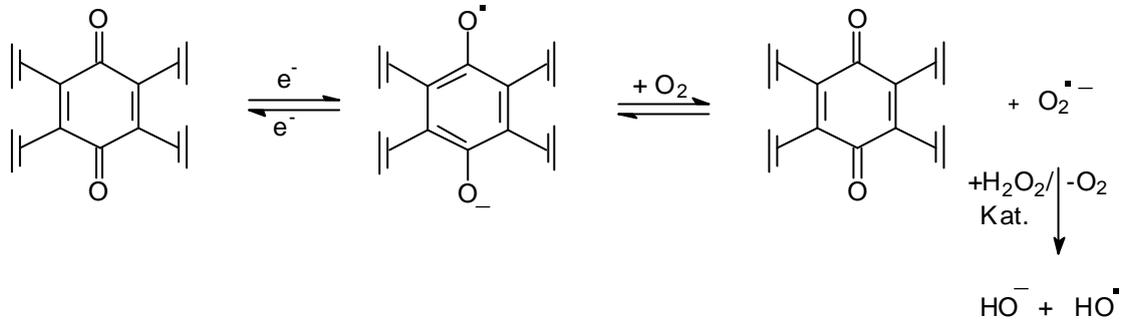
1.1.2 Die Biotransformation der Anthracycline zu freien Radikalen

Durch enzymkatalysierte Ein-Elektronen-Reduktion (NADH-Cytochrom-b₅-Reduktase, NADPH-Cytochrom-P-450-Reduktase) der Anthracycline **(1-4)** entstehen Semichinon-Radikale, die mit molekularem Sauerstoff unter Regenerierung der Chinonstruktur zu freien Superoxidradikalen (O₂^{•-}) weiterreagieren können. Mit Wasserstoffperoxid (**Schema 1**) entstehen daraus toxische Hydroxylradikale⁹ (HO[•]), die eine Membranlipidperoxidation zur Folge haben. Diese reaktiven Sauerstoff Spezies (ROS) werden unter anderem für die DNA-Doppelstrangbrüche verantwortlich gemacht. Diese These wird durch das Vorkommen Zytostatika-resistenter Tumorzellen untermauert, da diese geringere Mengen an NADPH-Cytochrom-P-450-Reduktase¹⁰ besitzen. Fraglich ist jedoch, ob die Radikale für eine zytotoxische Wirkung in klinisch relevanten Mengen entstehen. Viele menschliche Gewebe verfügen über Radikalfänger-Enzyme (Katalase, Glutathionperoxidase), die die Zytotoxizität von Radikalen limitieren. Vielmehr schreibt

⁹ S. Mueller, A.H. Schönthal, E. Cadenas, Pharmazeutische Zeitung **2000**, 145 (18), 11

¹⁰ P. Kovacic, J.A. Osuna, Current Pharmaceutical Design, **2000**, Vol. 6, No.3, 289

man den aus Anthracyclinen entstandenen ROS die für Anthracycline typische kardiotoxische Nebenwirkung¹¹ zu, da das Herzmuskelgewebe arm an radikalfangender Katalase¹² ist.



Schema 1

Chinoide Struktur der Anthracycline 1-4, C-Ring

freies Semichinonradikal

Allerdings kann die Kardiotoxizität nicht alleine auf die ROS zurückgeführt werden, da bestimmte Anthracyclin-Analoga ohne die 4-Methoxy-Gruppe bei äquivalenter Dosierung eine vergleichbare oder sogar erhöhte Zytotoxizität aufweisen. Gleichzeitig findet man bei diesen in 4-Position unsubstituierten Anthracyclinen jedoch eine verringerte Kardiotoxizität¹³, so dass Substituenteneinflüsse am Aglykon mit verantwortlich für die Schädigung des Herzmuskels sind.

1.1.3 Die Beeinflussung von Zellmembraneigenschaften durch Anthracycline

Über die Beeinflussung von Zellmembraneigenschaften gibt es bislang nur Hypothesen, die in ihrer Summe davon ausgehen, dass durch die Anlagerung der Anthracycline an die Zellmembran der Apoptosemechanismus¹⁴ wieder in Gang gesetzt wird. Tumorzellen besitzen diesen wichtigen „kontrollierten Selbstzerstörungsmechanismus“ nicht mehr.

¹¹ J.R. Dimmock, P. Kumar, *Curr. Med. Chem.* **1997**, 4, 2-3

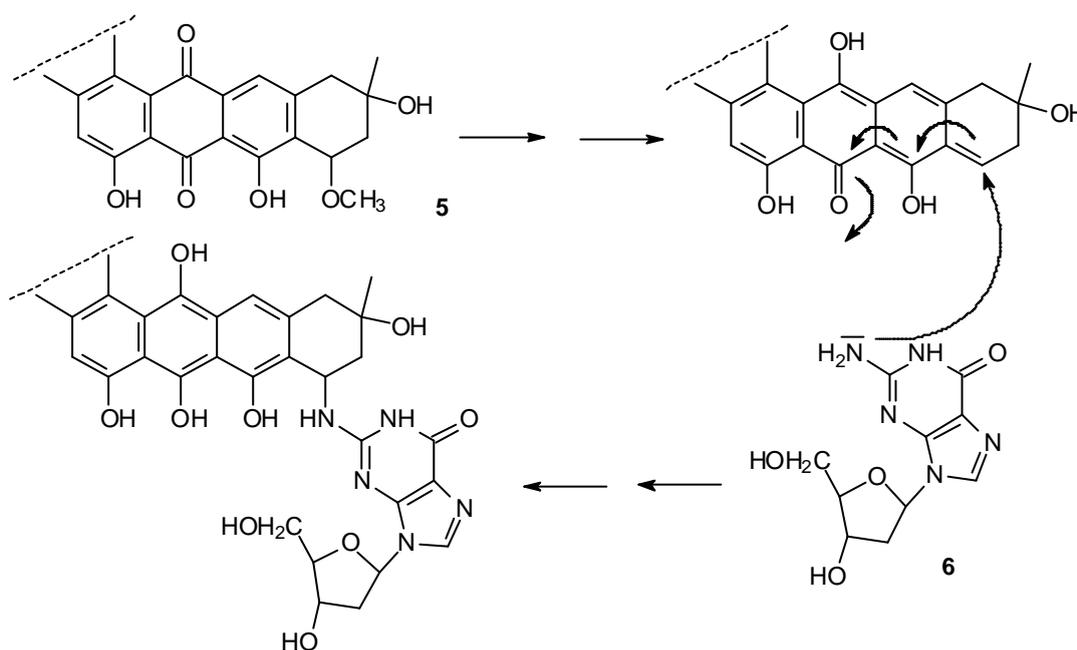
¹² P.J. O'Brien, *Chem. Biol. Interact.* **1992**, 81, 219

¹³ K.H. Spitzzy, K. Karrer, 13th International Congress of Chemotherapy, Wien, **1983**, PS 12.4.8-17

¹⁴ P. Kovacic, J.A. Osuna, *Current Pharmaceutical Design*, **2000**, Vol. 6, No.3, 290

1.1.4 Nukleophile Addition von Biomolekülen an Chinonmethide

Durch bioreduktive Aktivierung (NADH, NADPH) der Anthracycline entstehen reaktive Chinonmethide^{15,16}. Die Zytotoxizität dieser Chinonmethide resultiert aus der Reaktion mit bestimmten nukleophilen Gruppen in biologischen Makromolekülen wie der DNA. So kann beispielsweise das Chinonmethid des Menogarils (**5**) mit der 2'-Amino-Gruppe des 2'-Desoxyguanosins (**6**) im Sinne einer Michael-Addition reagieren (**Schema 2**). Obwohl dieses Produkt alleine noch keine zytotoxische Aktivität besitzt, katalysiert es jedoch auf effektive Weise die Bildung von DNA schädigenden ROS.



Schema 2

Bioreduktive Aktivierung des Menogarils (**5**) und anschließende Michael-Addition des 2'-Desoxyguanosins (**6**)

1.2.1 Herstellung potentieller Zytostatika aus Chinon-Komponenten

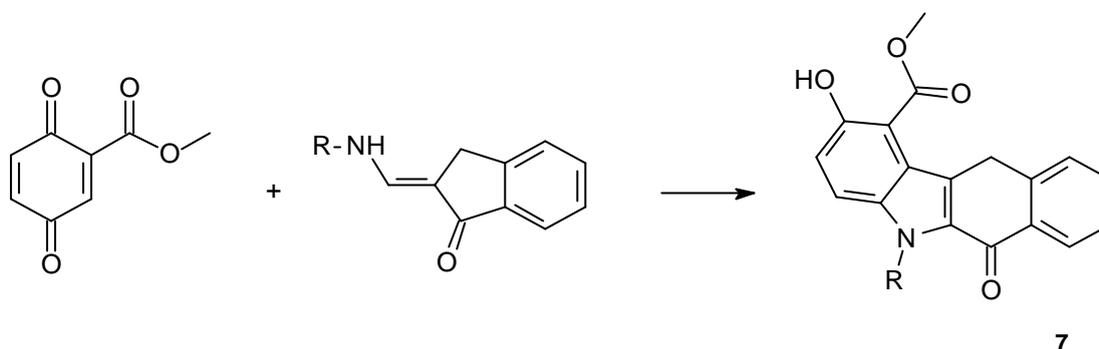
Aus Chinonen und geeigneten Enaminonen lassen sich mittels modifizierter Nenitzescu-Reaktion¹⁷ Zytostatika (Benzo[b]carbazole, **7**) mit struktureller Ähnlichkeit

¹⁵ M. Engholm, T.H. Koch, J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 8291-8293

¹⁶ D.J. Taatjes, D.J. Fenick, G. Gaudiano, Current Pharmaceutical Design, **1998**, 4, 203-218

¹⁷ C.D. Nenitzescu, Bull. Soc. Chim. Romania **1929**, 11, 37-43

zu Anthracyclinen (Asche 2002 **Schema 3**, Czwalińska 2001, Pitzler 1994, Dissertationen Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) herstellen.



Schema 3

Benzo[b]carbazol-Bildung nach Asche

Als Enaminkomponenten kommen neben β -Aminocrotonsäureester auch α,β -ungesättigte β -Aminoketone¹⁸ und cyclische Enaminone¹⁹ in Frage.

Auf der Grundlage der Nenitzescu-Reaktion konnten aus den oben genannten Edukten und durch Variation der Reaktionsbedingungen bis heute eine große Anzahl an Zwischen- und Nebenprodukten isoliert werden^{20,21,22}. Der Reaktionsverlauf der Nenitzescu-Reaktion ist daher ebenfalls eingehend untersucht worden^{23,24,25}.

1.2.2 Chinon-Komponenten der Anthracycline

Alle Anthracycline (**1-4**) weisen eine Anthrachinon-Partialstruktur auf, die in den Ringen B,C und D (1,4-Dihydroxyanthrachinon) wiederzufinden ist. Aufgrund der Möglichkeit, das isolierte 1,4-Dihydroxyanthrachinon zum 1,4,9,10-Anthradichinon²⁶ (**8**) oxidieren zu können, wird die Struktur zugänglich für neue Modifikationen mittels Nenitzescu-

¹⁸ V.G. Granik, V.M. Lyubchanskaya, T.I. Mukhanova, Khim. Farm. Zh.; Engl. Trans.: Pharm. Chem. J. **1993**, 27, 413-438

¹⁹ U. Kuckländer, H. Töberich, Chem. Ber. **1983**, 116, 152-158

²⁰ U. Kuckländer, Tetrahedron **1972**, 28, 5251-5259

²¹ U. Kuckländer, Tetrahedron **1973**, 29, 921-927

²² D. Raileanu, C.D. Nenitzescu, Rev. Roum. Chim. **1965**, 10, 339 [C.A. 1965, 63, 9903f]

²³ R.J.S. Beer, K. Clarke, H. F. Davenport, A. Robertson, J. Chem. Soc. **1951**, 2029-2032

²⁴ G. Domschke, H. Fürst, Chem. Ber. **1959**, 92, 3244-3246

²⁵ E.D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, Org. React. NY **1959**, 10, 225-226

²⁶ O. Dimroth, O. Friedemann, H. Kümmerer, Chem. Ber. **1920**, 53, 481

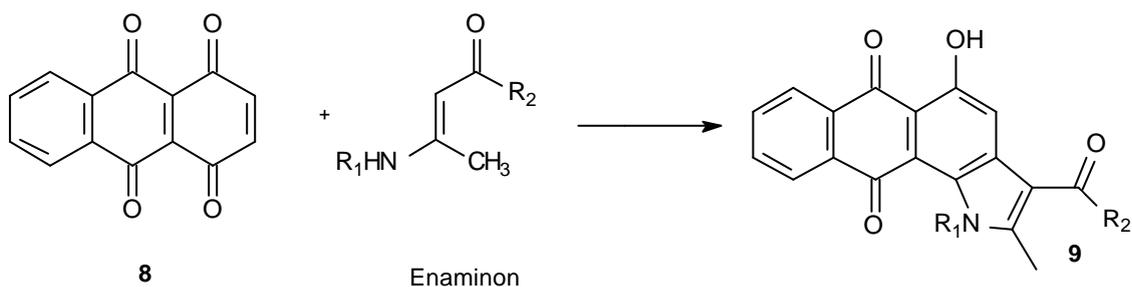
Reaktion. Ferner lässt sich aus dem 1,4-Dihydroxyanthrachinon auch das 1,4-Anthrachinon²⁷ herstellen, woraus sich weitere Anthracyclin-Analoga - nur ohne die beiden Carbonylfunktionen des C-Rings - synthetisieren lassen könnten.

1.3 Problemstellung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen nun neue potentielle, zytotoxisch wirksame Substanzen, die aus dem Anthrachinon-Grundgerüst (1,4-Dihydroxyanthrachinon) der Anthracycline abgeleitet werden sollen. Nach der Herstellung des entsprechenden Anthradichinon bzw. Anthrachinon aus dem 1,4-Dihydroxyanthrachinon, sollen diese in einer Nenitzescu-Reaktion mit geeigneten Enaminen umgesetzt werden. Zur Umsetzung dieser Anthrachinone bieten sich vor allem Enamine an, da sie mit Chinonen gemäß Nenitzescu zumeist unter Cyclisierung reagieren und dabei einen stickstoffhaltigen Heterocyclus generieren. Diese sollen unter Zugrundelegung der Leitstruktur der Anthracycline zu einer interessanten Strukturvariation führen.

1.3.1 Mögliche Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons

Bei der Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit Enaminen in Eisessig sind zwei Produkte denkbar. Zum einen kann das Naphtho[2,3-g]indol (**Schema 4, 9**) entstehen, welches ein Nenitzescu-Produkt im ursprünglichen Sinne darstellen würde.

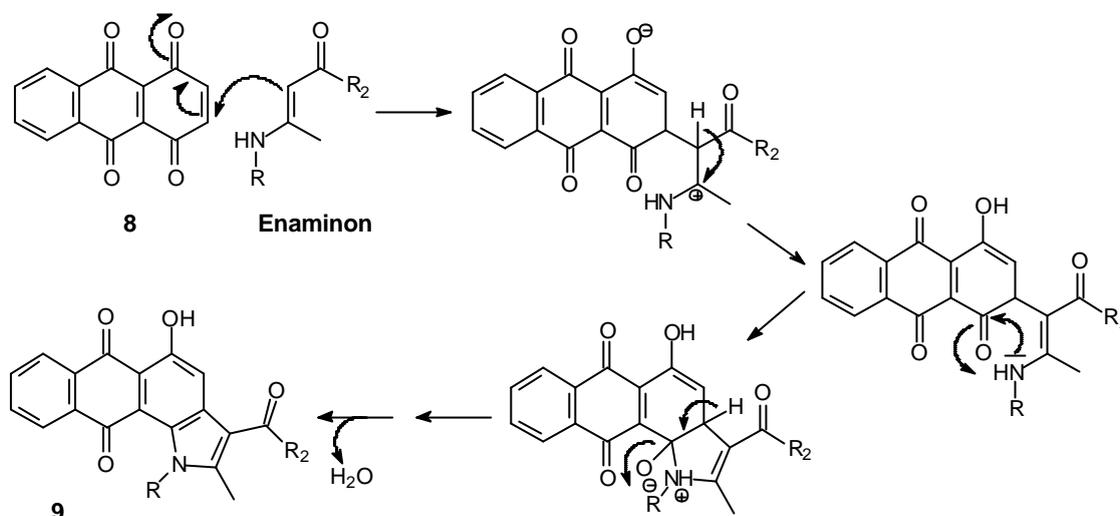


Schema 4

Mögliches Nenitzescu-Produkt (**9**) aus 1,4,9,10-Anthradichinon und N-substituierten Enaminen

²⁷ J. Lepage, Ann. Chim., Paris, **1959**, 4, 1149-1151

Dabei würde das β -C-Atom des Enamins mit der Position 2 (bzw. 3) (**Schema 5**) des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) reagieren.



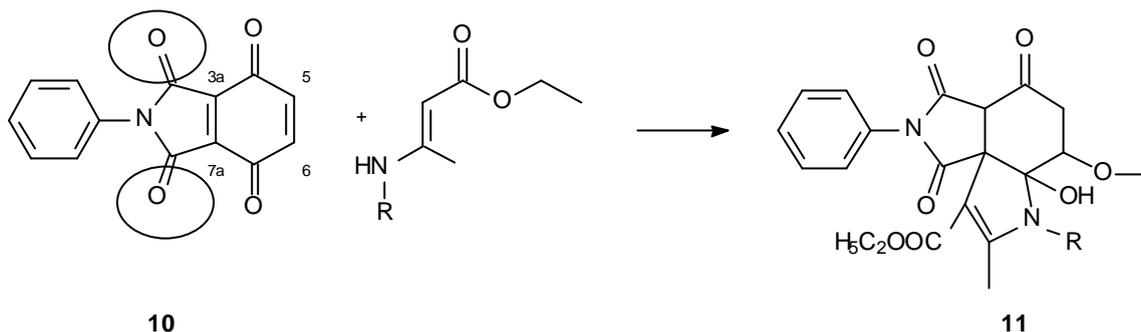
Schema 5

Mögliche „echte“ Nenitzescu-Reaktion des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit einem Enamin zu (**9**)

Der Angriff des β -C-Atoms des Enamins könnte aber auch nach den Erfahrungen von Kleinhans²⁸ anders erfolgen.

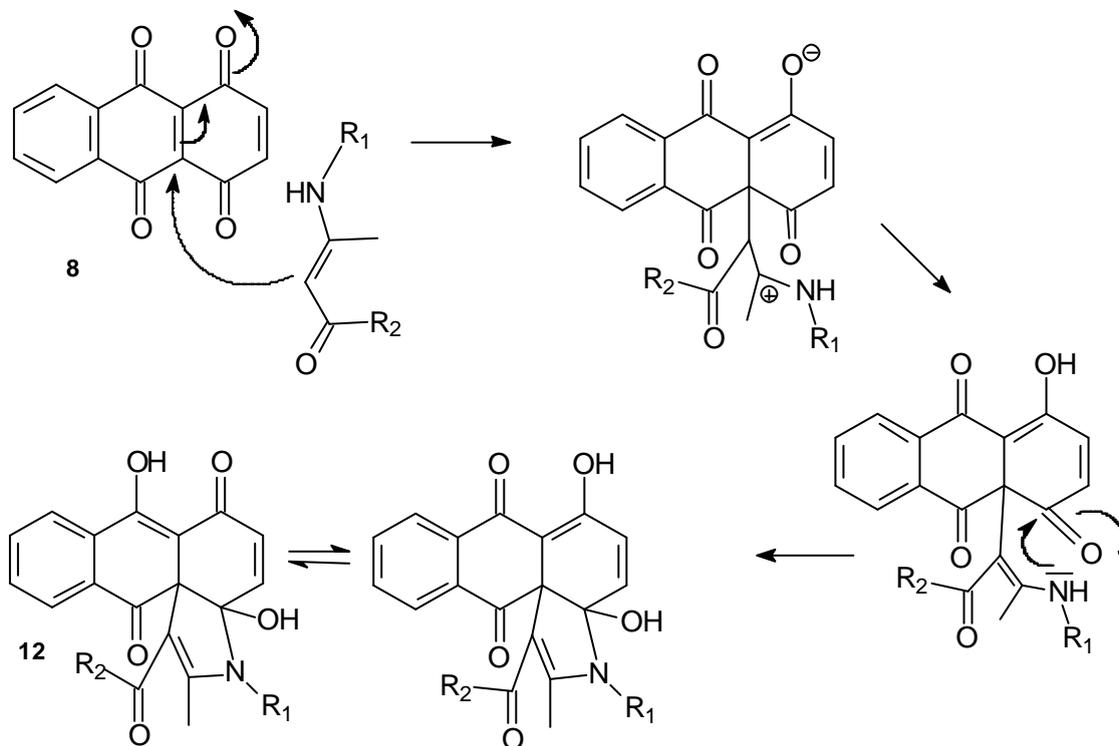
Kleinhans stellte aus 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon (**10**) und N-substituierten 3-Aminocrotonaten Pyrrolo[3,4-d]indole (**11**) dar, wobei das β -C-Atom des Enamins diejenige Doppelbindung der chinoiden Struktur angriff, die eine α -Position einer β -Dicarbonylstruktur darstellte (**Schema 6**). Die beiden zusätzlichen Carbonylgruppen in Position 1 und 3 (markiert) aktivierten also hier die 3a,7a-Doppelbindung derart, dass der Angriff des β -C-Atoms des Enamins dort erfolgte und nicht regulär nach Nenitzescu an der 5,6-Doppelbindung. Zusätzlich kam es zur Anlagerung eines Moleküls Methanol, das als Solvens diente.

²⁸ A. Kleinhans, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2002

**Schema 6**

Synthese von Pyrrolo[3,4-d]indolen (**11**) aus 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon (**10**) nach Kleinhans

Basierend auf den Erfahrungen von Kleinhans kommt also auch ein Produkt in Frage, bei dem das β -C-Atom des Enamins nicht an Position 2 (bzw. 4) des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) angreifen würde. Vielmehr würde in Analogie zu dieser Arbeit eine α -Position (4a, bzw. 9a) der β -Dicarbonylstruktur des Dichinons das Zentrum für einen nukleophilen Angriff des Elektronenpaares des Enamin-Stickstoffs darstellen. Naphtho[2,3-d]indole (**12**) wären das Ergebnis dieser modifizierten Nenitzescu-Reaktion (**Schema 7**).

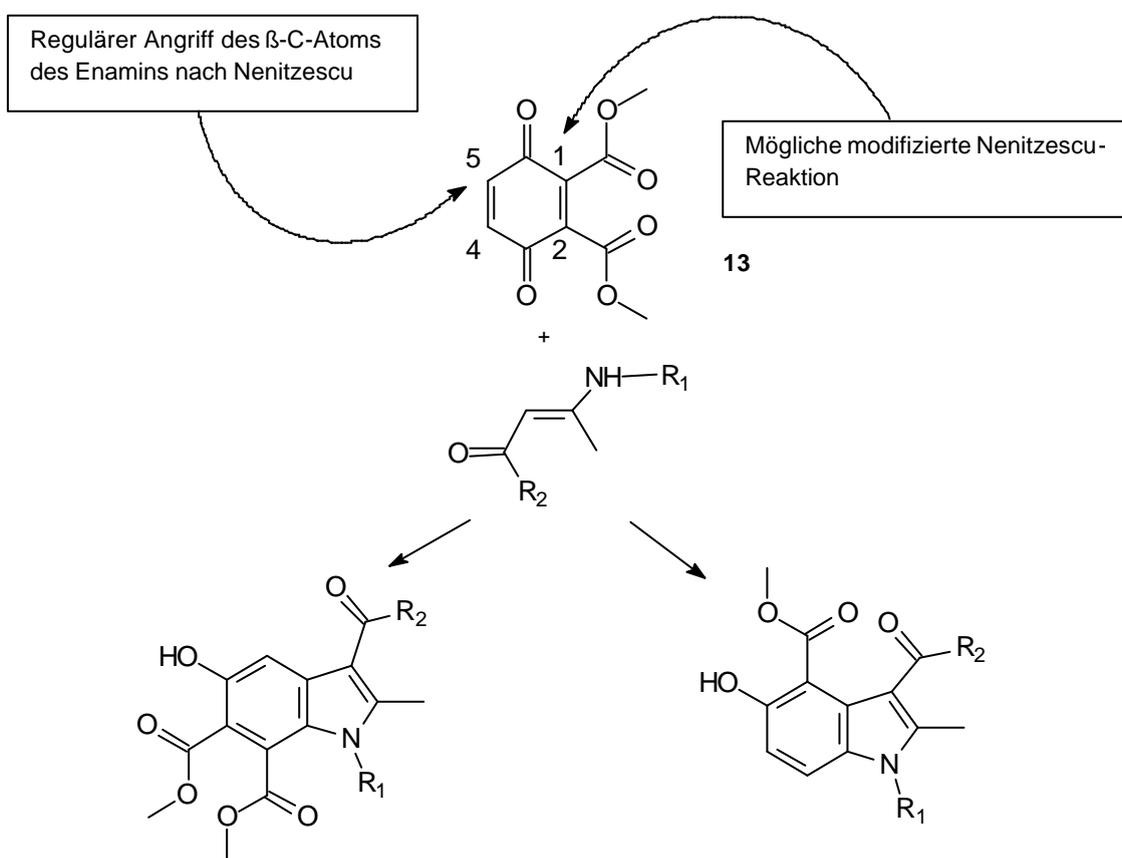
**Schema 7**

Mögliche alternative Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit einem Enamin zu (**12**)

1.3.2 Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit Enaminen

Um den Einfluss zweier zusätzlicher Carbonylfunktionen in Konjugation zu einer Chinon-Doppelbindung zu klären, soll ferner das unkondensierte, monocyclische „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylat“^{29,30} (**13**) (Nomenklatur nach IUPAC: Dimethyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarboxylat) mit Enaminen umgesetzt werden.

Dabei soll untersucht werden, ob das β -C-Atom des Enamins die 4,5-Doppelbindung gemäß Nenitzescu angreift, oder ob die beiden zusätzlichen Carbonylfunktionen der Ester mit ihren $-M$ -Effekten den Angriff des β -C-Atoms des Enamins in Richtung der 1,2-Doppelbindung des Chinons dirigieren (**Schema 8**).



Schema 8

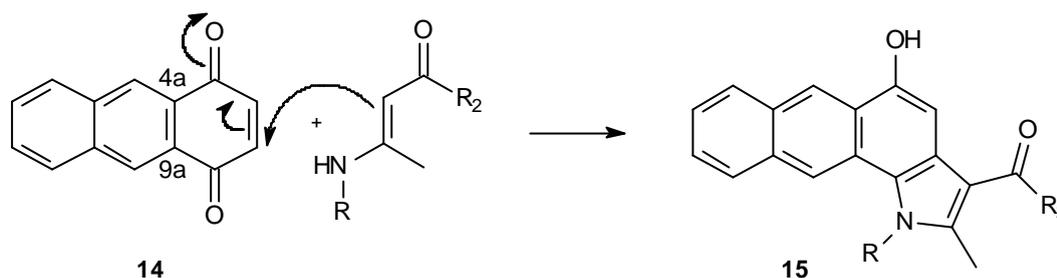
Mögliche Angriffsziele des β -C-Atoms des Enamins an das Benzochinon (**13**);
Mögliche Produkte der Umsetzung

²⁹ T. Ross, S.H. Bell, J. Am. Chem. Soc., 100, **1988**, 6471-80

³⁰ J. Helferich, Chem. Ber. 54, **1921**, 521-523

1.3.3 Mögliche Umsetzung des 1,4-Anthrachinons

Bei der Umsetzung des 1,4-Anthrachinons (**14**) mit Enaminen kommen jedoch nur „reguläre Nenitzescu-Produkte“ in Frage. Durch das Fehlen der Carbonylgruppen in Position 9 und 10 und den aromatischen Charakter des Rings B, ist die 4a,9a-Doppelbindung im 1,4-Anthrachinon nicht reaktiv und ein nukleophiler Angriff eines Enamin-Elektronenpaares nicht zu erwarten. Daher kann man hier die Bildung von Naphtho[2,3-g]indolen (**15**) annehmen (**Schema 9**).



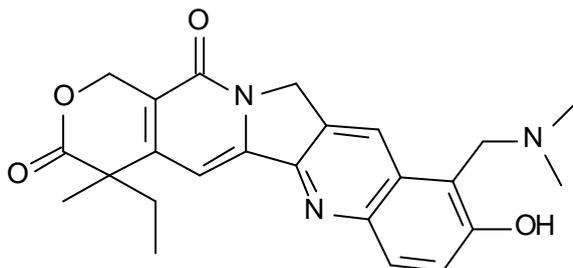
Schema 9

Nenitzescu-Reaktion des 1,4-Anthrachinons (**14**) mit einem Enamin zu (**15**)

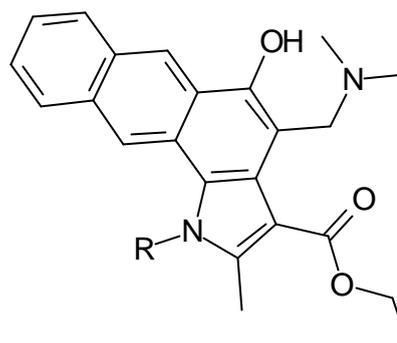
1.3.4 Weiterentwicklung der synthetisierten Produkte

Die Zytotoxizität der gewonnenen, annelierten Indolderivate soll durch die Einführung sinnvoller Substituenten verstärkt werden. So ist die Einführung funktioneller Gruppen – wie z.B. einer Mannich-Base – denkbar, da Mannich-Basen in der Literatur^{4,31} ebenfalls zytotoxische Effekte zugeschrieben werden. Bei der synthetischen Weiterentwicklung des Alkaloids Camptothecin entstand beispielsweise die phenolische Mannich-Base Topotecan (**16**) (Hycamtin[®]), die bei metastasierenden Kolonkarzinomen indiziert ist. Besonders geeignet für die Herstellung von Mannich-Basen dürften die Indole des Typs **15** sein, so dass man Mannich-Basen vom Typ **17** als Zielsubstanzen formulieren kann.

³¹ H.I. Gul, J. Vepsalainen, M. Gul, Pharm. Acta. Helv. **2000**, 74, 393



Topotecan (16)

Mannich-Base (17)
Mögliche Zielsubstanz

Ferner bietet sich eine Oxidation der neu synthetisierten Naphtho[2,3-g]indole zu o-Chinonen an, da auch hier in der Literatur^{32, 33, 34} über eine erhöhte Zytotoxizität berichtet wird.

1.3.5 Pharmakologische Testung der Reaktionsprodukte

Die Antitumorwirkung der Reaktionsprodukte soll in einem in-vitro-Test des NCI untersucht werden (National Cancer Institute, Maryland, Bethesda, USA). Dazu werden die Substanzen zuerst an drei humanen Krebszelllinien getestet. Bei Wirksamkeit werden sie dann an insgesamt 60 humanen Krebszelllinien weiter getestet (Siehe Pharmakologischer Teil).

Nachteil der klinisch verwendeten Zytostatika sind deren unspezifische Wirkung sowohl gegen Tumoren als auch gegen nicht entartete Zellen. Die NCI-Auswertungen zeigen, ob Substanzen ein breites zytotoxisches Wirkungsspektrum haben, oder ob eine „Subpanel-Spezifität“ gegen eine bestimmte Krebsart besteht. So sollte es möglich sein, die besten Substituenten für eine bestimmte Struktur zu finden, einmal in Bezug auf die Wirkstärke insgesamt und einmal bezüglich der Selektivität gegen eine bestimmte Krebsart. Substanzen mit einer hohen allgemeinen Zytotoxizität oder einer ausgeprägten „Subpanel-Spezifität“ werden vom NCI einem in-vivo-Test an Mäusen (Hollow-fiber assay) unterzogen.

³² L.K. Lam, P.K. Garg, S.M. Swanson, J.M. Pezzuto, J. Pharm. Sci. **1988**, 77 (5), 393-395

³³ W. Diepenbrock, Dissertationen Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2000**

³⁴ S. Czwilina, Dissertationen Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2001**

Zusammenfassung der Problemstellung

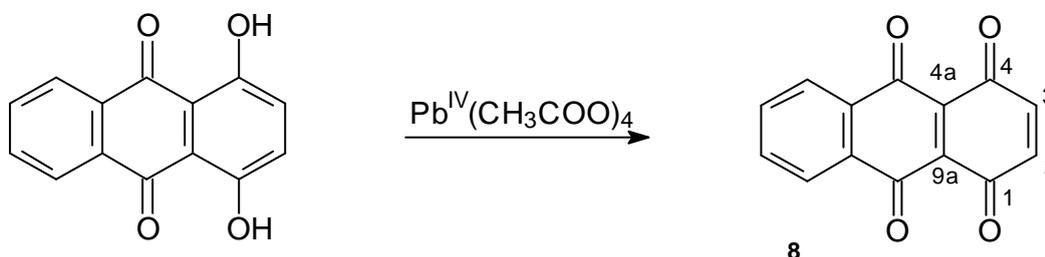
In der Vergangenheit konnten in unserem Arbeitskreis diverse zytotoxische Substanzen mittels Nenitzescu-Reaktion hergestellt werden (Asche 2002, Czwalińska 2001, Pitzler 1994, Dissertationen Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf). Als neue Edukte für die Umsetzung mit Enaminen sollen nun Anthrachinone zum Einsatz kommen. Die aus dieser Umsetzung resultierenden Produkte dürften aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit zu den im klinischen Bereich eingesetzten Anthracyclinen von großem pharmazeutischen Interesse sein, so dass diese Arbeit folgende Ziele verfolgt:

- Herstellung neuer, unterschiedlich substituierter Naphthoindole aus dem 1,4,9,10-Anthradichinon mit verschiedenen Enaminen;
- Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit Enaminen, um den Einfluss zusätzlicher Carbonylfunktionen in Konjugation zu einer Chinon-Doppelbindung zu klären;
- Herstellung neuer, unterschiedlich substituierter Naphthoindole aus dem 1,4-Anthrachinon mit verschiedenen Enaminen;
- Weiterentwicklung der synthetisierten Produkte und Erhöhung der Zytotoxizität durch:
 - Oxidation zu o-Chinonen
 - Einführung funktioneller Gruppen (z.B. Mannich-Basen)
- Pharmakologische Testung der Reaktionsprodukte

2 Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons

2.1 Darstellung und Eigenschaften des 1,4,9,10-Anthradichinons

Die Synthese des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) wurde bereits 1920 von Dimroth und Friedemann²⁶ beschrieben. Ausgangsverbindung ist das 1,4-Dihydroxyanthrachinon, welches das Grundgerüst der Anthracycline darstellt (**Ring B,C und D; vgl. Strukturen: 1-4**). Durch Oxidation des 1,4-Dihydroxyanthrachinons mit $\text{Pb}^{\text{IV}}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ in Eisessig entsteht relativ unkompliziert das für die Weiterverarbeitung genügend reine Dichinon. Bei der Reinigung des Produktes ist wichtig, dass mit Eisessig gewaschen wird, um nicht umgesetztes $\text{Pb}^{\text{IV}}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ aus dem Niederschlag des Dichinons zu waschen. Das Waschen mit Wasser – wie es in der Literatur vorgeschlagen wird – hätte die Bildung von schwerlöslichem PbO_2 zur Folge, was die Reinigung des Produktes schwieriger gestalten würde. Durch diese Art der Aufarbeitung ist das Rohprodukt genügend rein und muss nicht weiter umkristallisiert werden, so dass sich eine sehr gute Ausbeute von 90% ergibt.



Schema 10

Oxidation des 1,4-Dihydroxyanthrachinons zum 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**)

Das 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**) besitzt zwei unterschiedlich aktivierte Doppelbindungen. Die 2,3-Doppelbindung wird lediglich durch den –M-Effekt der Carbonylgruppen in Position 1 und 4 aktiviert, während die a-Positionen der β -Dicarbonylstrukturen (4a,9a-Doppelbindung) durch den –M-Effekt von insgesamt vier Carbonylgruppen aktiviert werden (Position 1,4,9 und 10). Dafür dürfte die 4a,9a-Doppelbindung allerdings sterisch schwerer zugänglich sein als die 2,3-

Doppelbindung. Für einen nukleophilen Angriff kommen also insgesamt 4 Positionen (bzw. 2 Positionen aufgrund des symmetrischen Molekülbaus) in Frage (2 bzw. 3 oder 4a bzw. 9a).

2.2 Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonaten

Bei der Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons mit 3-Aminocrotonaten wurde in Eisessig als Lösungsmittel gearbeitet. Dieses saure Medium erhöht die Carbonylaktivität, so dass die Elektrophilie der Chinonkomponente steigt. In der Regel findet daher eine exotherme Reaktion der Edukte in diesem Medium statt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsansatzes fallen die Produkte dann nach einer gewissen Zeit bei Raumtemperatur aus. Ferner werden olefinische Zwischenprodukte isomerisiert, wodurch die 5-Hydroxyindolbildung begünstigt³⁵ wird.

Bei der Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) ($m/z = 219$) mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat (**18**) ($m/z = 238$) in Eisessig erwärmt sich der Reaktionsansatz und färbt sich tiefrot. Nach kurzer Zeit fällt ein gelber Niederschlag aus, der nach Umkristallisation aus Isopropanol spektroskopisch untersucht wurde.

Das Massenspektrum mit einem Molpeak bei $m/z = 457$ deutet auf eine Addition der beiden Edukte hin, wobei keine Wasserabspaltung registriert werden kann, was die Bildung eines „echten Nenitzescu-Produktes“ in Frage stellt. Auch die Elementaranalyse spricht für ein „modifiziertes Nenitzescu-Produkt“.

Das IR-Spektrum zeigt durch eine Valenzschwingung bei 3422 cm^{-1} , dass mindestens eine Hydroxylgruppe vorhanden sein muss. Ferner können Carbonylschwingungen (1652 cm^{-1} , 1622 cm^{-1} , 1670 cm^{-1}) sowohl des Anthrachinon-Grundgerüsts als auch die des Ethylesters erkannt werden.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (**Abb. 3**) in deuteriertem Chloroform widerlegt eindeutig die Bildung eines Naphtho[2,3-g]indoles (**Schema 11, 20**). Zwei mit D_2O austauschbare Signale bei 15,91 ppm und 5,50 ppm belegen die Existenz zweier Hydroxylgruppen. Ein A/B-System bei 6,27 ppm zeigt, dass der Angriff des β -C-Atoms des Enamins nicht an der 2,3-Doppelbindung des Anthradichinons erfolgt ist, sondern an einer der α -Positionen der 4a,9a-Doppelbindung, was zur Bildung des Naphtho[2,3-d]indoles geführt hat (**Schema 11, 19 A**). Auffällig ist weiterhin, dass das CH_2 -Signal der

³⁵ G.R. Allen, Jr., *Org. React. NY* **1973**, 20, 337-455

Benzylgruppe ebenfalls als A/B-System aufspaltet. Die beiden H-Atome dieser CH₂-Gruppen scheinen also magnetisch völlig inäquivalent zu sein.

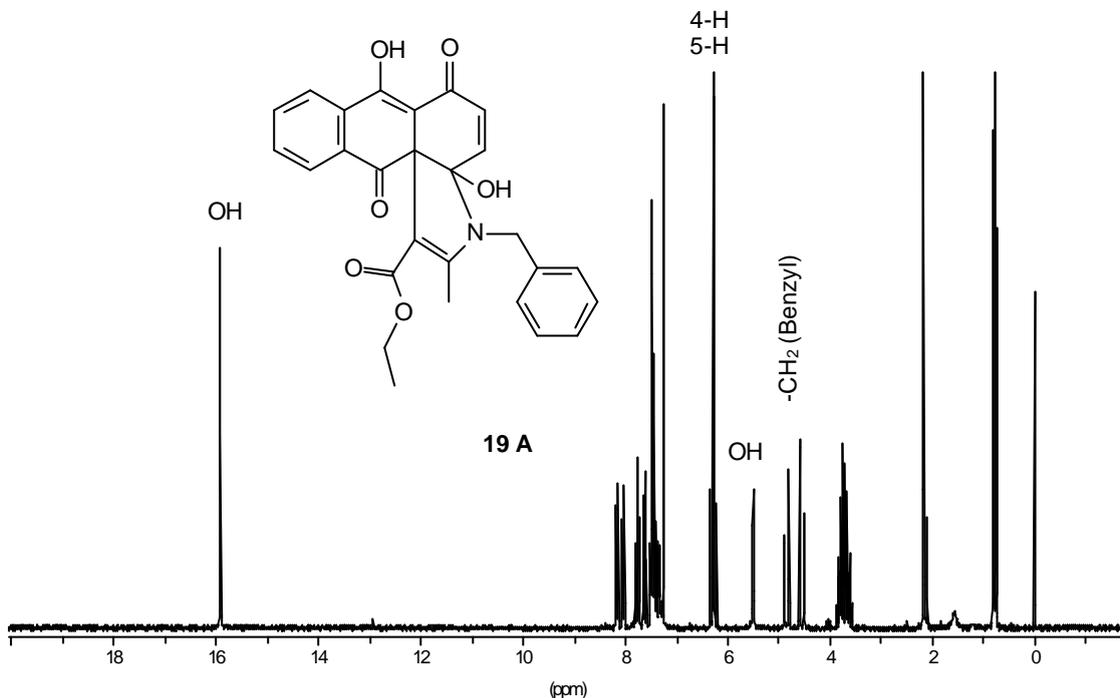
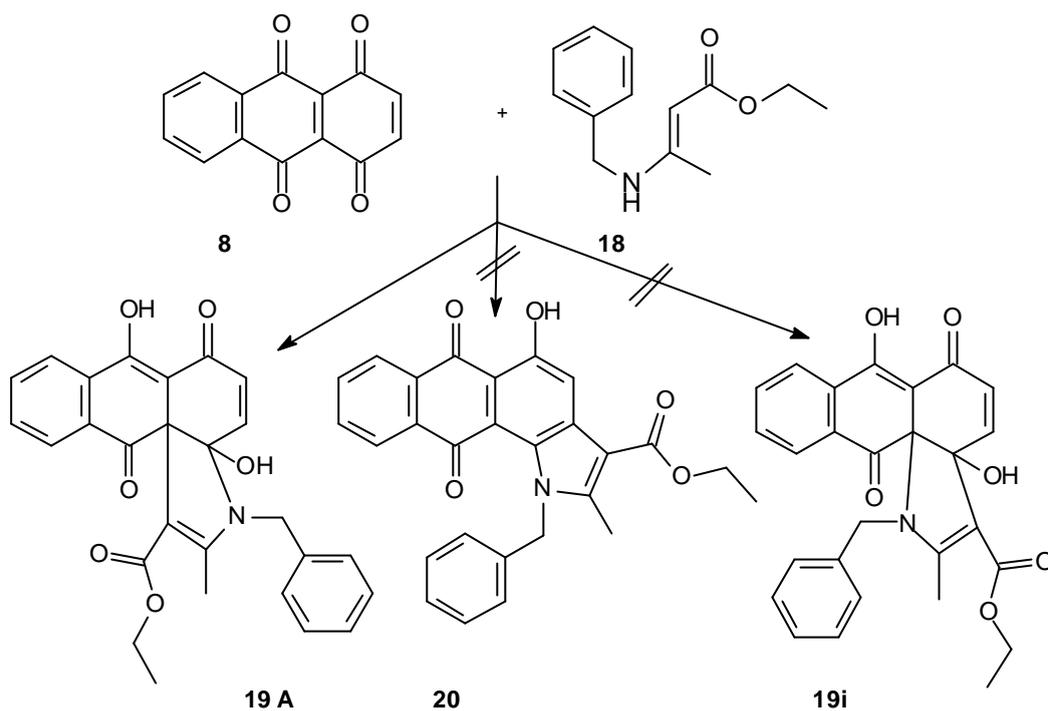


Abb. 3
¹H-NMR-Spektrum von Naphtho[2,3-d]indol **19 A** (200 MHz
 CDCl₃)

Die spektroskopischen Untersuchungen zeigen, dass das Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-3-carboxylat (**Schema 11, 19 A**) entsteht. Die Bildung der isomeren Verbindung (**19i**), die durch einen Angriff des β-C-Atoms an den positivierten Carbonyl-Kohlenstoff am C-1 des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) entstanden wäre, kann erst mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse (**Abb. 4 u. Abb. 5**) ausgeschlossen werden. Die Entstehung des Naphtho[2,3-g]indols (**20**), welches ein Produkt darstellt, das nach Nenitzescu erwartet worden wäre, kann bereits durch das A/B-System im ¹H-NMR-Spektrum (**Abb. 3**) widerlegt werden.



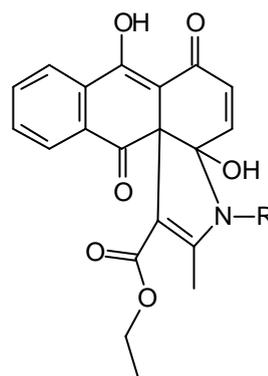
Schema 11

Synthese des Naphtho[2,3-d]indols (19 A)

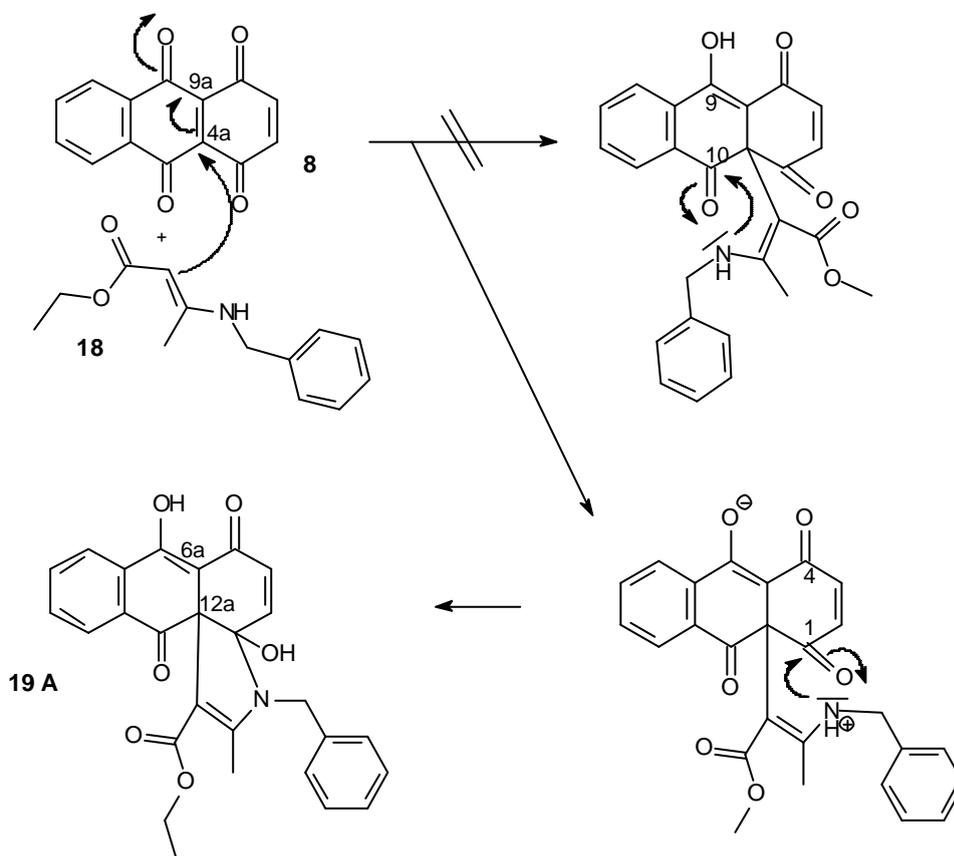
Bei Umsetzungen des 1,4,9,10-Anthradichinons mit anderen N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern konnten weitere Naphtho[2,3-d]indole des Typs **19** isoliert werden (Tab. 1).

Verbindung	R=
19 A	Benzyl
19 B	4-Tolyl
19 C	4-Methoxyphenyl
19 D	4-Chlorphenyl
19 E	4-Methoxybenzyl
19 F	2,4-Dichlorbenzyl

Tab. 1

Naphtho[2,3-d]indol
des Typs **19**

So kann als gesichert gelten, dass es zu einer 1,4-Addition des Enamins (**18**) an die 4a,9a-Doppelbindung des Anthradichinons (**8**) kommt (**Schema 12**). Das entstehende Addukt wird nicht durch den Überschuss an Anthradichinon zum p-Chinon oxidiert, da das Spiroatom 12a nicht in der Lage ist eine Doppelbindung zum 6a-Kohlenstoff auszubilden. Statt dessen kommt es zu einem nukleophilen Angriff des freien Elektronenpaares des Enamin-Stickstoffs an einen Carbonyl-Kohlenstoff unter Generierung eines Halbaminals, das aufgrund des Spiroatoms 12a nicht in der Lage ist zu dehydratisieren. Der Angriff des freien Elektronenpaares des Enamin-Stickstoffs erfolgt dabei am Carbonyl-Kohlenstoff in Position 1 (bzw. 4) (**Schema 12**) und nicht an Position 9 (bzw. 10), was durch eine Röntgenstrukturanalyse³⁶ (**Abb. 4**) bewiesen werden konnte. Zur besseren Übersicht wurde aus den Atomkoordinaten der Röntgenstrukturanalyse ein Sticks-Modell³⁷ (**Abb. 5**) erstellt.

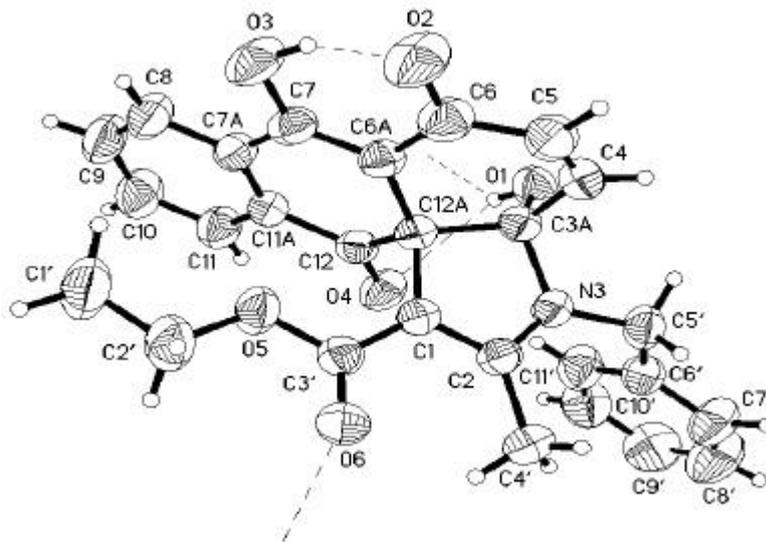


Schema 12

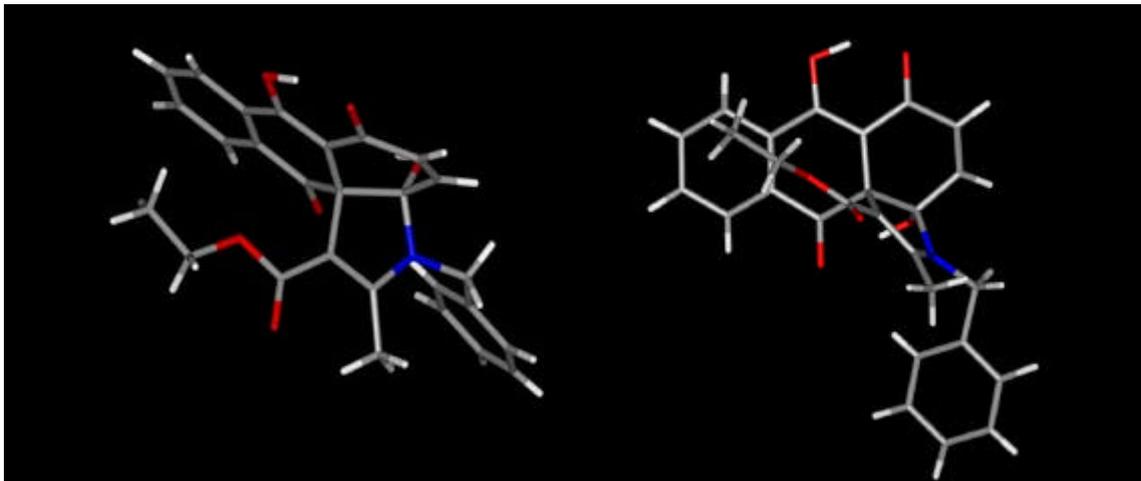
Entstehung des Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-3-carboxylats (**19 A**)

³⁶ Prof. Dr. W. Frank, Dr. G. Albert, Inst. für Anorg. Chemie und Strukturchemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

³⁷ Insight II 2000, Biosym MSI, San Diego, USA

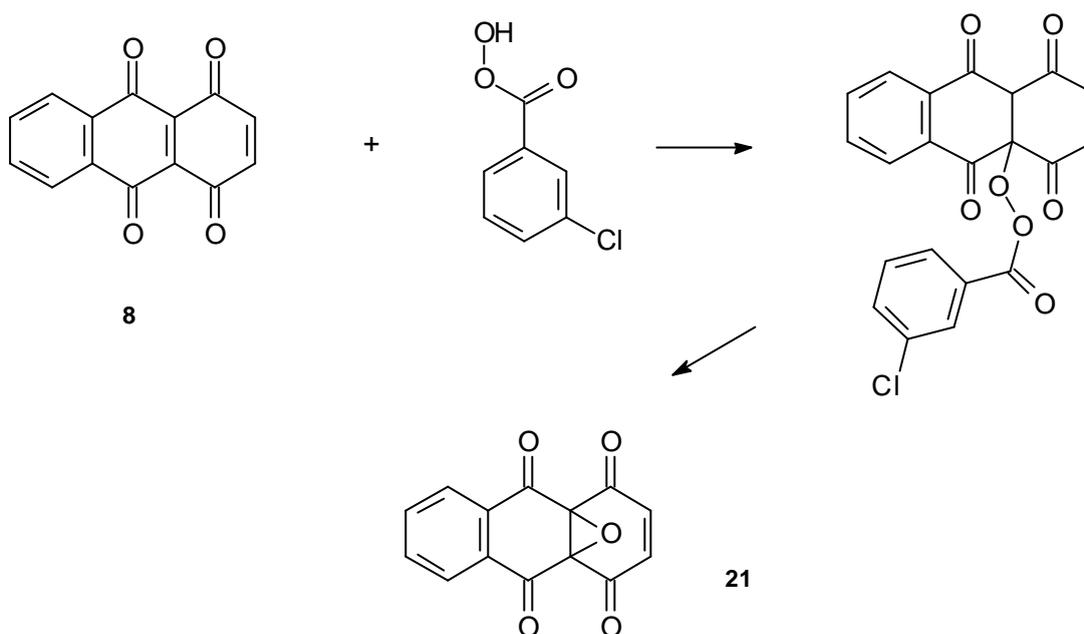
**Abb. 4**

Molekülstruktur des Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-3-carboxylats (**19 A**)

**Abb. 5**

Sticks-Modell des Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-3-carboxylats (**19 A**)

Ähnliche Beobachtungen dieser Art machten Chandler und Malcolm³⁸ (**Schema 13**), als sie das 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**) mit m-Chlorperbenzoesäure umsetzten. Dabei kam es ebenfalls zu einem Angriff des Eduktes an der α -Position der β -Dicarbonylpartialstruktur (4a,9a-Doppelbindung) des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**). Intermediär entstand das 1,4,5,10-tetraoxo-1,5,10,10a-tetrahydroanthracen-4a(4H)-yl-3-chlorphenylcarboperoxoat. Das Endprodukt dieser Umsetzung war nach Abspaltung der m-Chlorbenzoesäure das 4a,9a-Epoxy-4a,9a-dihydroanthracen-1,4,9,10-tetraon (**21**).



Schema 13

Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit m-Chlorperbenzoesäure

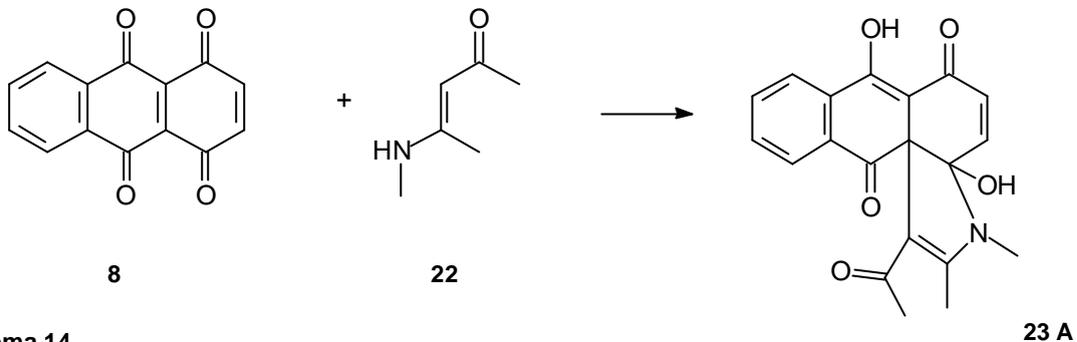
2.3 Umsetzung mit N-substituierten Aminopentenonen

Bei der Reaktion von 4-Methylaminopent-3-en-2-on (**22**) mit dem 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**) in Eisessig entsteht wie bei der Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern ein Naphtho[2,3-d]indol der Struktur **23** (**Schema 14**).

Sowohl das Massenspektrum mit einem Molpeak von $m/z = 351$ als auch die Elementaranalyse schließen die Bildung eines „echten Nenitzescu-Produktes“ aus. Im ¹H-NMR-Spektrum (**Abb. 6**) in deuteriertem Chloroform lässt sich wie bei den

³⁸ M. Chandler, R.J. Stoodley, J. Chem. Soc., Perk. Trans.1, **1980**, 1007-1012

Produkten des Typs **19** das charakteristische A/B-System für die Positionen 4 und 5 erkennen. So kann auch hier von einem Angriff des β -C-Atoms des Aminopentenons an die 4a,9a-Doppelbindung des 1,4,9,10-Anthradichinons ausgegangen werden kann.



Schema 14

Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit 4-Methylaminopent-3-en-2-on (**22**) zum 1-(3,3a,6,12a-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2,3-dimethyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-yl)-ethanon (**23 A**)

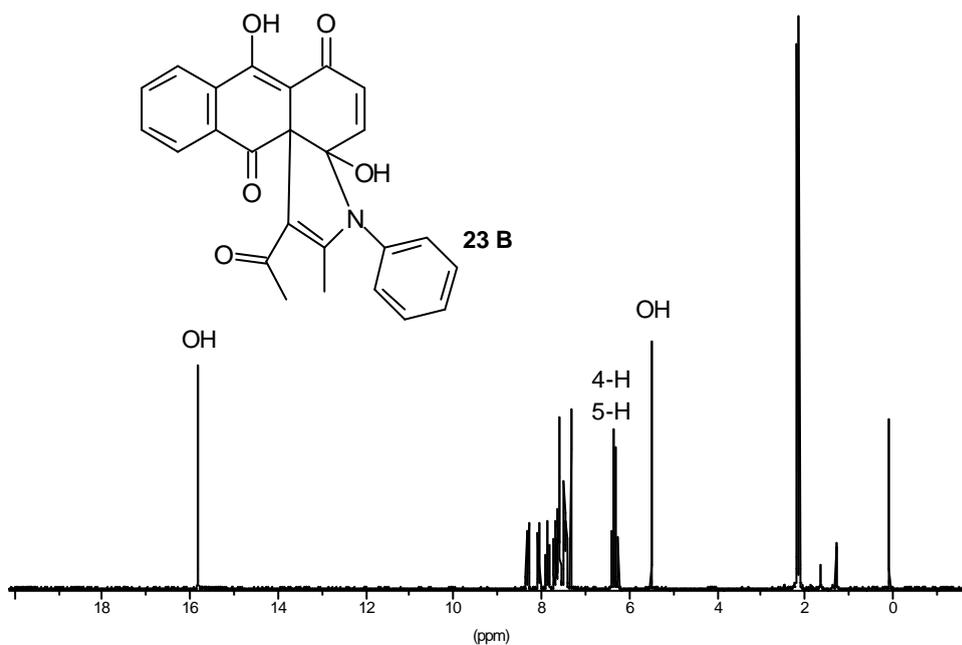
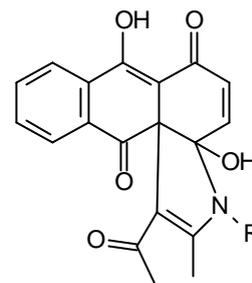


Abb. 6

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des 1-(3,3a,6,12a-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxo-3-phenylnaphtho[2,3-d]indol-1-yl)-ethanon (**23 B**) (200 MHz, CDCl_3)

Bei weiteren Umsetzungen des 1,4,9,10-Anthradichinons mit anderen N-substituierten Aminopentenonen konnten die folgenden Naphtho[2,3-d]indole des Typs **23** isoliert werden (**Tab. 2**).

Verbindung	R=
23 A	Methyl
23 B	Phenyl
23 C	Benzyl
23 D	4-Tolyl

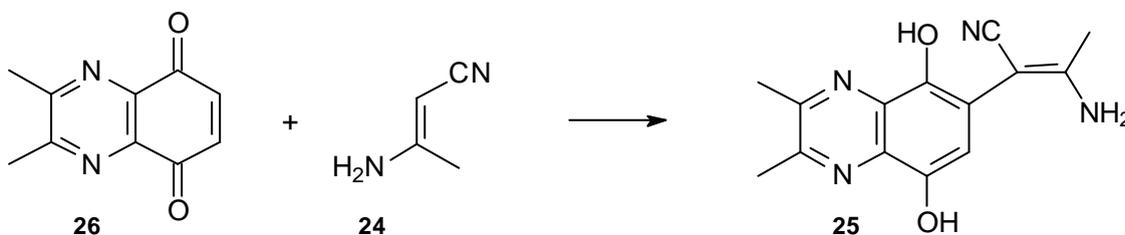


Tab. 2

Naphtho[2,3-d]indol des Typs 23

2.4 Umsetzung mit 3-Aminocrotonsäurenitril

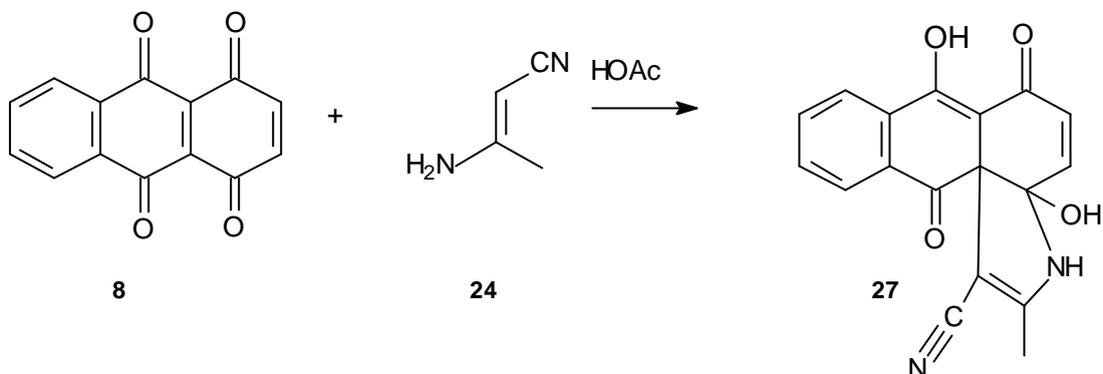
Bei früheren Umsetzungen von Chinonen mit dem 3-Aminocrotonsäurenitril (**24**) konnte bislang nur das Hydrochinonaddukt der beiden Reaktanden isoliert werden. Dabei soll die Nitrilfunktion das Redoxpotential des entstandenen Hydrochinons derart erhöhen, so dass überschüssiges Chinon-Edukt nicht mehr in der Lage ist, das Hydrochinonaddukt zu oxidieren und eine Cyclisierung über den Enamin-Stickstoff unterbleibt. So isolierte Czwalinna³⁴ beispielsweise das Anlagerungsprodukt (**25**) aus 3-Aminocrotonsäurenitril (**24**) und 2,3-Dimethylchinoxalinchinons (**26**).



Schema 15

Anlagerungsprodukt (**25**) des 3-Aminocrotonsäurenitrils (**24**) und des 2,3-Dimethylchinoxalinchinons (**26**)

Bei der Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit dem 3-Aminocrotonsäurenitril (**24**) in Eisessig konnte hingegen das ringgeschlossene Derivat **27** isoliert werden.



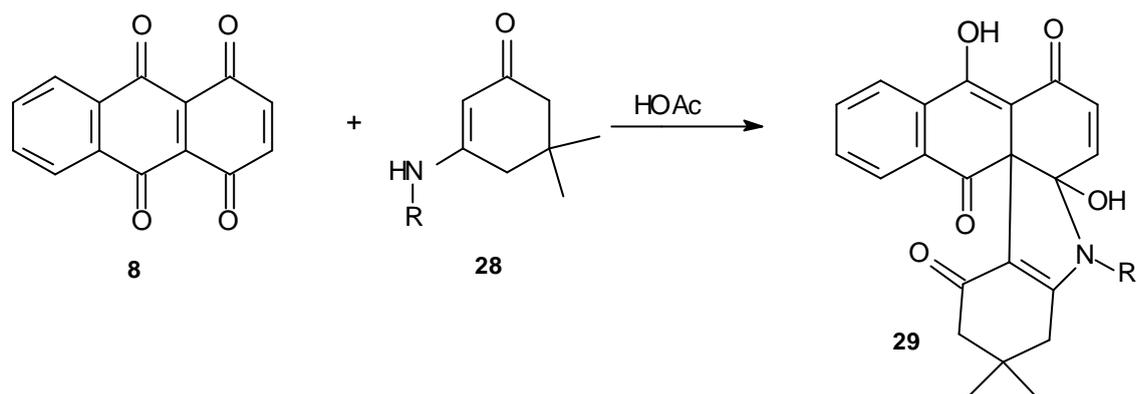
Schema 16

Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit dem 3-Aminocrotonsäurenitril (**24**)

Auch hier reagierte – wie bei den Produkten des Typs **19** und des Typs **23** – das β -C-Atom der Enamin-Struktur des 3-Aminocrotonsäurenitrils mit der α -Position der β -Dicarbonylstruktur des Anthradichinons. Darüber hinaus wird eine Cyclisierung zum Naphtho[2,3-d]indol beobachtet. Im Gegensatz zu Czwalinna (**Schema 15**) kommt es hier aufgrund der Dichinon-Struktur von **8** unmittelbar zur Cyclisierung. Die Carbonylgruppe in Position 1 des Anthradichinons (**8**) bleibt auch nach Anlagerung des Enamins existent. So ist es möglich, dass das freie Elektronenpaar des Enamin-Stickstoffs den Carbonylkohlenstoff angreifen kann.

2.5 Umsetzung mit cyclischen β -Ketoenaminen

Die Umsetzung (**Schema 17**) von cyclischen β -Ketoenaminen (**28**) mit dem 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**) in Eisessig liefert vergleichbare Produkte mit den Verbindungen des Typs **19** und des Typs **23**. Dabei entstehen bedingt durch die Cyclohexen-Partialstruktur der Edukte Naphtho[2,3-k]carbazole (**Typ 29**). Der Angriff der Cyclohexen-Doppelbindung des cyclischen β -Ketoenamins (**28**) erfolgt also analog den bisherigen Befunden an Position 4a (bzw. 9a) des Anthradichinons (**8**).

**Schema 17**

Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit cyclischen β -Ketoenaminen (**28**)

Bei den Umsetzungen des 1,4,9,10-Anthradichinons mit cyclischen β -Ketoenaminen vom Typ **28** konnten die folgenden Naphtho[2,3-k]carbazole isoliert werden (**Tab. 3**).

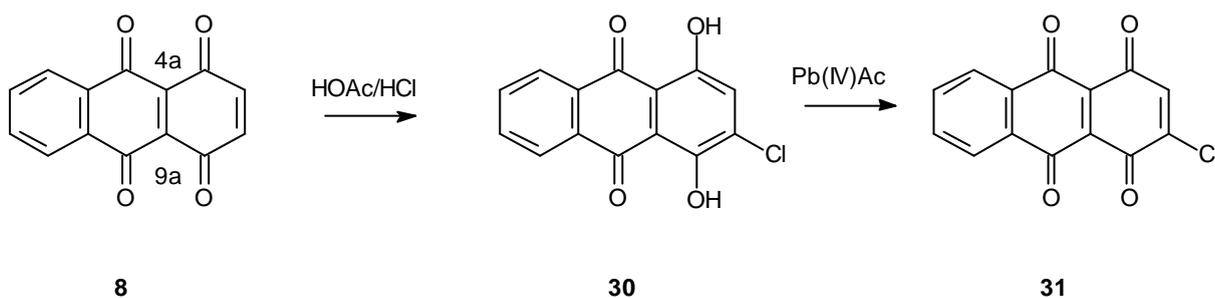
Verbindung	R=
29 A	Phenyl
29 B	Benzyl

Tab. 3

3 Umsetzung des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons

3.1 HCl-Addition an das 1,4,9,10-Anthradichinon

Um den Angriff des β -C-Atoms der Enamin-Struktur, der bislang nur an der α -Position (4a, 9a) der β -Dicarbonylstruktur des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) stattfand, nun an die Position 2 des Chinons zu dirigieren, wurde das 1,4,9,10-Anthradichinon in Position 2 chloriert (**Schema 18**). Dazu wurde das 1,4,9,10-Anthradichinon in Eisessig mit konzentrierter Salzsäure versetzt. Das durch 1,4-Addition von Salzsäure entstandene 2-Chlor-1,4-dihydroxy-9,10-anthrachinon (**30**) wurde anschließend mittels Bleitetraacetat in Eisessig zum 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraon (**31**) oxidiert³⁹.



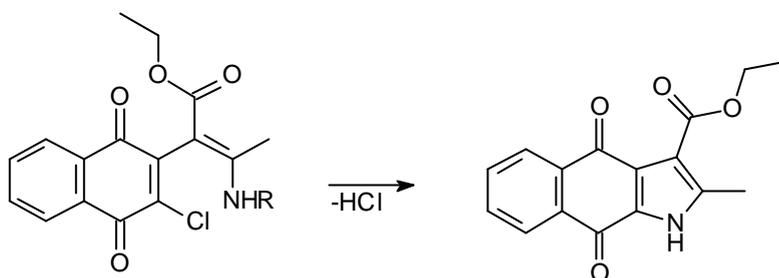
Schema 18

HCl-Addition an das 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**), Oxidation zum 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraon (**31**)

Bei den bisherigen Umsetzungen der Anthradichinone war die Elektrophilie der Kohlenstoffe in Position 4a (bzw. 9a) größer als in Position 2 (bzw. 3), so dass stets dort der Angriff der Enamine erfolgte und Naphtho[2,3-d]indole als Produkte entstanden. Das Chloratom des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons (**31**) positiviert nun den Kohlenstoff in Position 2 derart, dass sowohl eine nukleophile Substitution des Chloratoms als auch eine nukleophile Addition der Enamine denkbar ist, wodurch eine

³⁹ P. Cano, F. Farina, M. Dolores, J. Chem Soc. Perkin Trans. 1; EN; **1986**; 1925-1926

Strukturvariation des Grundkörpers erreicht werden soll. Die Cyclisierung eines möglichen anlogenen Adduktes zeigte U. Kuckländer⁴⁰ (**Schema 19**) 1978.



Schema 19

Cyclisierung unter HCl-Eliminierung nach U. Kuckländer

3.2 Umsetzung mit N-substituierten Aminopentenonen

Bei der Umsetzung des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons (**31**) ($m/z = 272$) mit 4-Anilinopent-3-en-2-on (**32**) ($m/z = 175$) in Eisessig bei Raumtemperatur färbt sich der Reaktionsansatz tiefrot. Nach einer bestimmten Zeit bildet sich ein gelber Niederschlag, der in einem Gemisch aus Dichlormethan/Hexan (80/20) umkristallisiert und spektroskopisch untersucht wurde.

Das Massenspektrum mit einem Molpeak bei $m/z = 447$ deutet auf eine Addition der beiden Edukte hin, wobei es anscheinend weder zu einer nukleophilen Substitution des Chloratoms, noch zu einer nachträglichen Cyclisierung unter Eliminierung von HCl (**vgl. Schema 19**) gekommen ist. Ferner kann aufgrund dieses Molpeaks eine Wasserabspaltung, wie sie nach Nenitzescu erwartet worden wäre, ausgeschlossen werden. Diese Befunde werden durch die Elementaranalyse bestätigt.

Im IR-Spektrum indiziert eine Valenzschwingung bei 3420 cm^{-1} mindestens eine Hydroxylgruppe. Ferner können Carbonylschwingungen (1710 cm^{-1} , 1684 cm^{-1} , 1662 cm^{-1}) sowohl des Anthrachinon-Grundgerüsts als auch die des Ethylesters erkannt werden.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (**Abb. 7**) in deuteriertem Chloroform erkennt man ein Singulett-H bei $\delta = 6,45\text{ ppm}$ (4-H). Zwei mit D_2O austauschbare Signale bei $\delta = 15,49\text{ ppm}$ und δ

⁴⁰ U. Kuckländer, Archiv der Pharmazie **1978**; 312; 5; 431-434

= 5,29 ppm belegen die Existenz zweier Hydroxylgruppe jeweils an einem gesättigten und einem ungesättigten Kohlenstoff.

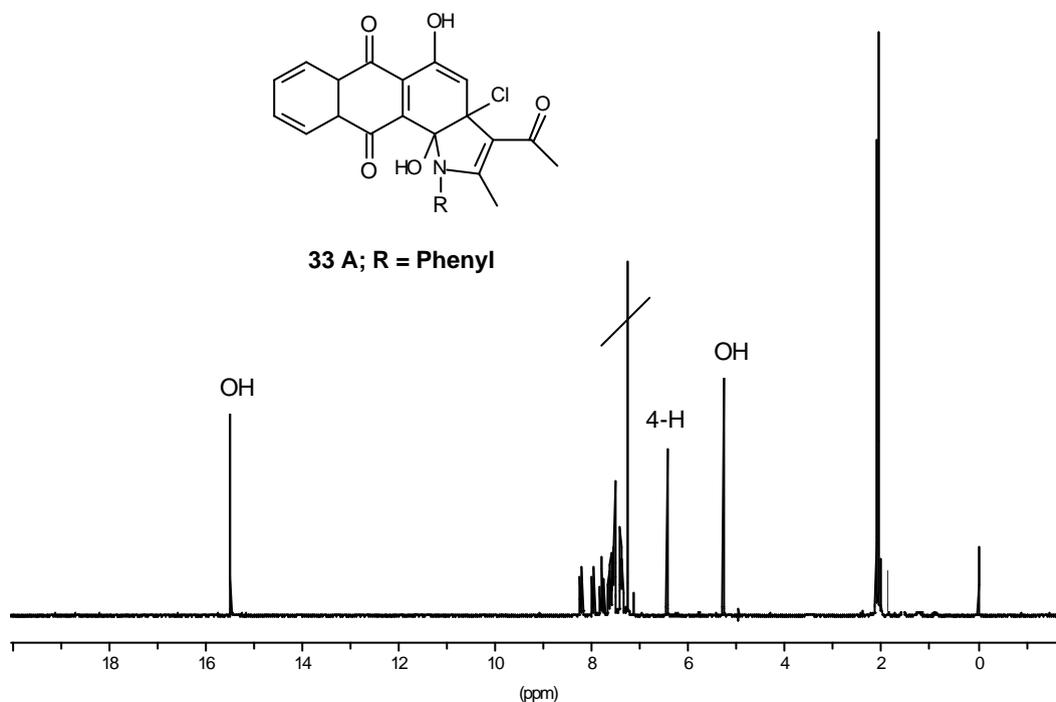
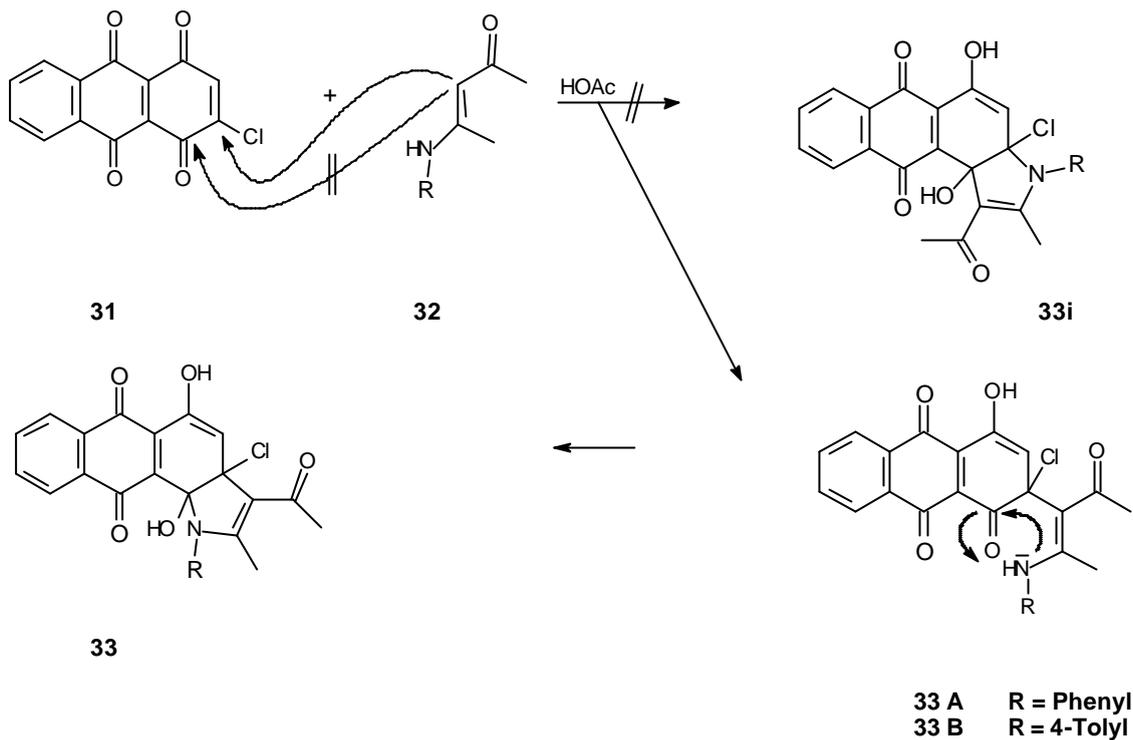


Abb.7

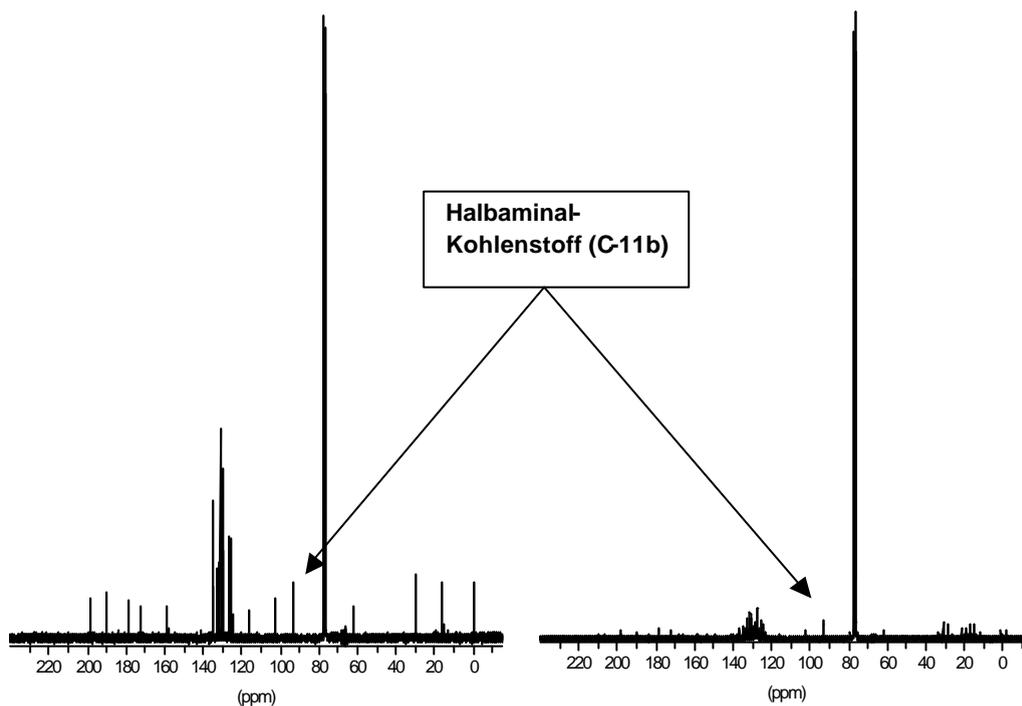
¹H-NMR-Spektrum des 3-Acetyl-3a,11b-dihydro-5,11b-dihydroxy-2-methyl-1-phenylnaphtho[2,3-g]indol-6,11-dion (**33 A**) (200 MHz CDCl₃)

Diese spektroskopischen Befunde sprechen für die Bildung eines Naphtho[2,3-g]indoles (**Schema 20, 33**). Dabei hat das β-C-Atom der Enamin-Struktur den chlorierten Kohlenstoff in Position 2 angegriffen. Der Angriff des freien Elektronenpaares der Enamin-Struktur am Carbonyl-Kohlenstoff in Position 1 führte daraufhin sowohl zur Cyclisierung zu dem entsprechenden Indol, als auch zur Generierung eines Halbaminals (**Schema 20**). Wie bei den Substanzen vom Typ **19** und vom Typ **23** kommt es auch hier nicht zur Dehydratisierung aufgrund der wasserstofffreien Nachbaratome des Halbaminal-Kohlenstoffs. Daher kann auch dieses Produkt als „modifiziertes Nenitzescu-Produkt“ aufgefasst werden.

**Schema 20**

Synthese des 3-Acetyl-3a,11b-dihydro-5,11b-dihydroxy-2-methyl-1-phenyl-naphtho[2,3-g]indol-6,11-dions (**33 A**)

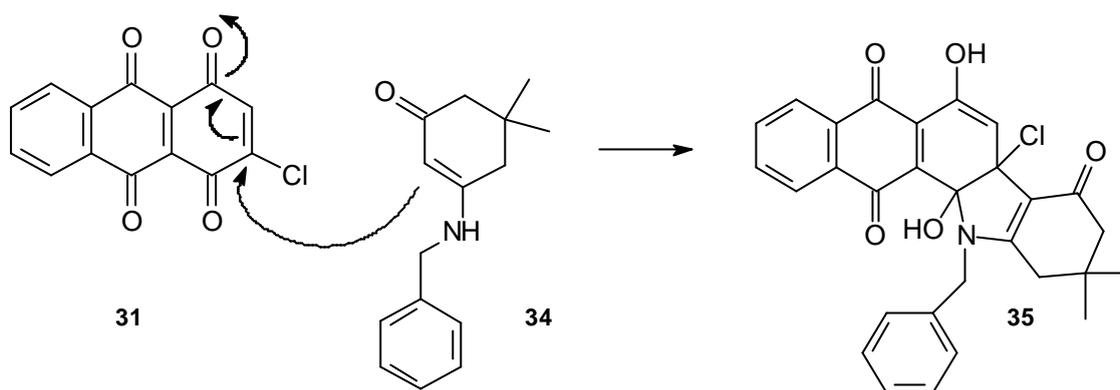
Das ^{13}C -NMR-Spektrum (**Abb. 8**) des 3-Acetyl-3a,11b-dihydro-5,11b-dihydroxy-2-methyl-1-phenyl-naphtho[2,3-g]indol-6,11-dions (**33 A**) weist bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 93,62$ ppm ein Singulett auf. Diese Signallage und Multiplizität entspricht exakt der des Halbaminal-Kohlenstoffs (C-3a) in den Strukturen des Typs 19 und 23 (vgl. Exp. Teil). So dürfte dieses Signal dem Halbaminal-Kohlenstoff (C-11b) in der Struktur **33** zuzuordnen sein. Die isomere Struktur **33i**, die durch einen Angriff des β -C-Atoms des Enaminons an den Carbonyl-Kohlenstoff (C-1) des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons (**31**) entstanden wäre, kann aufgrund der spektroskopischen Ergebnisse ausgeschlossen werden.

**Abb. 8**

^{13}C -NMR-Spektrum des 3-Acetyl-3a,11b-dihydro-5,11b-dihydroxy-2-methyl-1-phenylnaphtho[2,3-g]indol-6,11-dions (**33 A**) (50 MHz, CDCl_3), links: RE, rechts: GA

3.3 Umsetzung mit cyclischen β -Ketoenaminen

Die Umsetzung des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons (**31**) ($m/z = 272$) mit 3-Benzylamino-5,5-dimethyl-cyclohex-2-enon (**34**) ($m/z = 229$) in Eisessig führt zur Bildung eines Naphtho[2,3-a]carbazols ($m/z = 501$) (Schema 21, **35**). Sämtliche Spektren belegen auch hier, dass es nicht zu einer Substitution des Chloratoms gekommen ist. So kann davon ausgegangen werden, dass die ($-\text{C}=\text{C}-$) Doppelbindung des Cyclohexenringes den durch das Chloratom positivierten Kohlenstoff in Position 2 des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons (**31**) nukleophil angegriffen hat. Im Anschluss kommt es hier wie bei den Verbindungen vom Typ **33** zur Cyclisierung durch den Angriff des Enamin-Stickstoffs an den Carbonyl-Kohlenstoff in Position 1 des Tetraons.

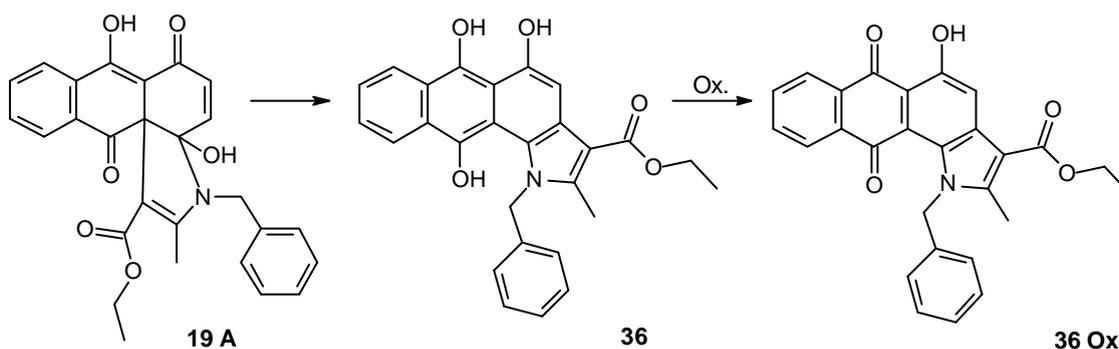
**Schema 21**

Reaktionsmechanismus des 12-Benzyl-7a-chloro-7a,8,9,10,11,12,12a,13-octahydro-6,12a-dihydroxy-10,10-dimethyl-5H-naphtho[2,3-a]carbazol-5,8,13-trions (**35**)

4. Umlagerung der Naphtho[2,3-d]indole

4.1 Umsetzung der Naphtho[2,3-d]indole in methanolischer HCl

Die Carbinolamin-Struktur der Naphtho[2,3-d]indole (**19**) sollte gegenüber starken Säuren instabil sein. Da bisher keine Erfahrungen über Umlagerungen dieser völlig neuen Nenitzescu-Produkte bestehen, sind keine konkreten Vorhersagen über mögliche Endprodukte möglich. Eine Umwandlung (**Schema 22**) des Ringsystems unter Aromatisierung zum planaren Naphtho[g]indol (**36**) erschien daher denkbar. Das Oxidationsprodukt (**36 Ox**) dieses möglichen Umlagerungsproduktes könnte aufgrund der Strukturähnlichkeit zu den Anthracyclinen ein planarer DNS-Interkalator sein. Als Umlagerungsmedium der Naphtho[2,3-d]indole des Typs **19** diene 3,5 N-methanolischer HCl.



Schema 22

Mögliche Umsetzungsprodukte des Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylats (**19 A**) in 3,5 N-methanolischer HCl

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Reaktionsansatzes ergab eine quantitative Umsetzung des Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylats (**19 A**).

Das Massenspektrum des Umlagerungsproduktes mit einem Molpeak bei $m/z = 457$ deutet somit auf eine intramolekulare Umlagerung hin, da im Vergleich zum Edukt keine Änderung der Molmasse festgestellt wird. Das Naphtho[g]indol (**35**) kann aufgrund dessen ausgeschlossen werden, da die Wasserabspaltung eine niedrigere Molmasse zur Folge gehabt hätte.

Ferner besitzen das Edukt (**19 A**) und das Umlagerungsprodukt die gleiche Elementarzusammensetzung, was ebenfalls die Struktur **35** widerlegt.

Eine breite, intensive OH-Valenzschwingung weist im IR-Spektrum bei 3268 cm^{-1} auf intramolekulare H-Brücken hin.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem Chloroform (**Abb. 9**) zeigt bei $\delta = 7,2 - 6,9\text{ ppm}$ Signale, die als AB-System erscheinen. Hierdurch wird eine chinoide bzw. hydrochinoide Partialstruktur des Umlagerungsproduktes angezeigt, so dass die Position 4 des Eduktes bei der Umlagerung nicht angegriffen worden sein kann. Das AB-System bei $\delta = 4 - 5\text{ ppm}$ ist der CH_2 -Gruppe des Benzylrestes zuzuordnen. Da die beiden Protonen auch hier nicht magnetisch äquivalent sind, erscheinen sie wie bei dem Edukt **19 A** (**Abb. 9**) als AB-System. Zwei Singulets bei $\delta = 10,8\text{ ppm}$ und $\delta = 8,2\text{ ppm}$, die nach D_2O -Zusatz verschwinden, belegen aufgrund ihrer chemischen Verschiebung die Existenz zweier OH-Gruppen. So können anhand dieser Spektren die Strukturen **37** und **38 A** als mögliche Produkte der Umlagerung (**Schema 23**) formuliert werden.

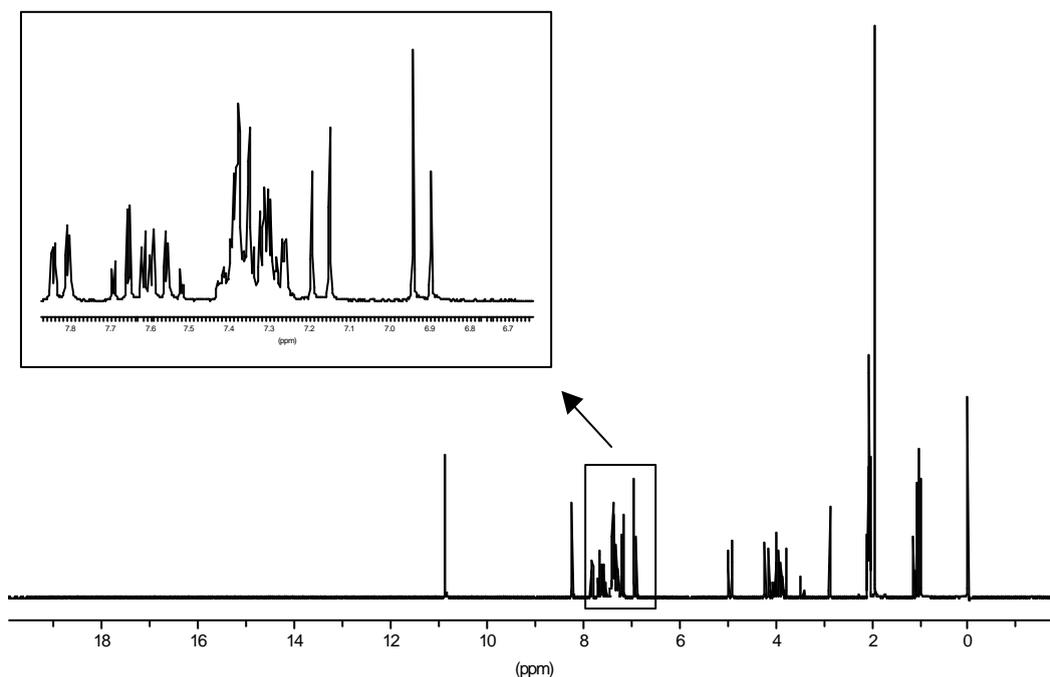
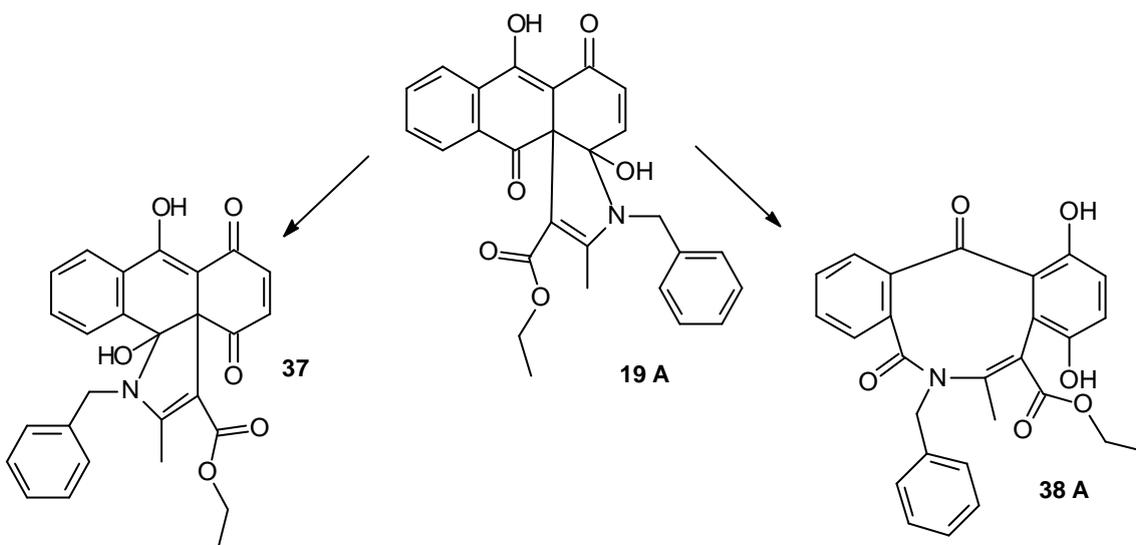


Abb. 9

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Umlagerungsproduktes des Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylats (**19 A**), (CDCl_3 , 200 MHz)

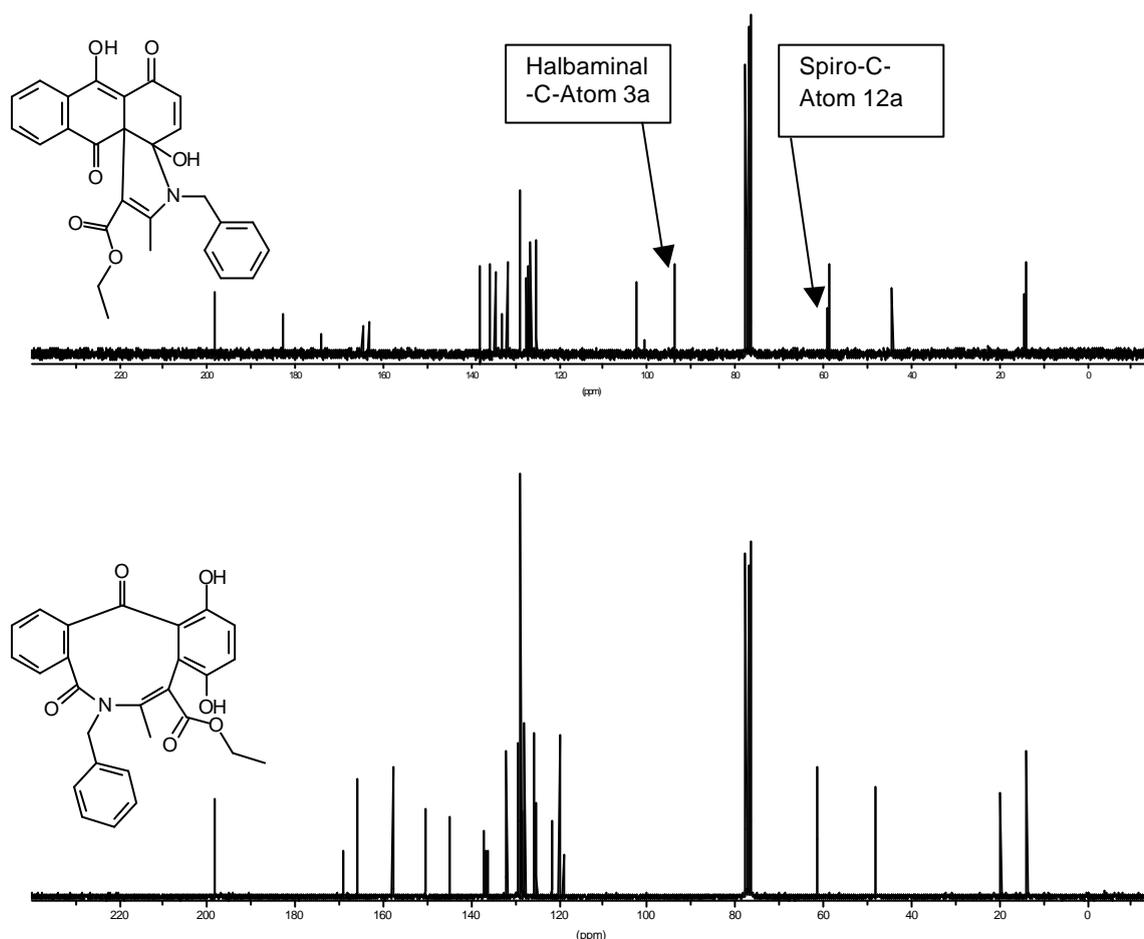


Schema 23

Mögliche Umlagerungsprodukte des Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylats (**19 A**) in 3,5 N-methanolischer HCl

Durch den Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren des Umlagerungsproduktes (**Abb. 10, unten**) und des Eduktes (**19 A, Abb. 10, oben**) kann die Entstehung der Verbindung **37** widerlegt werden.

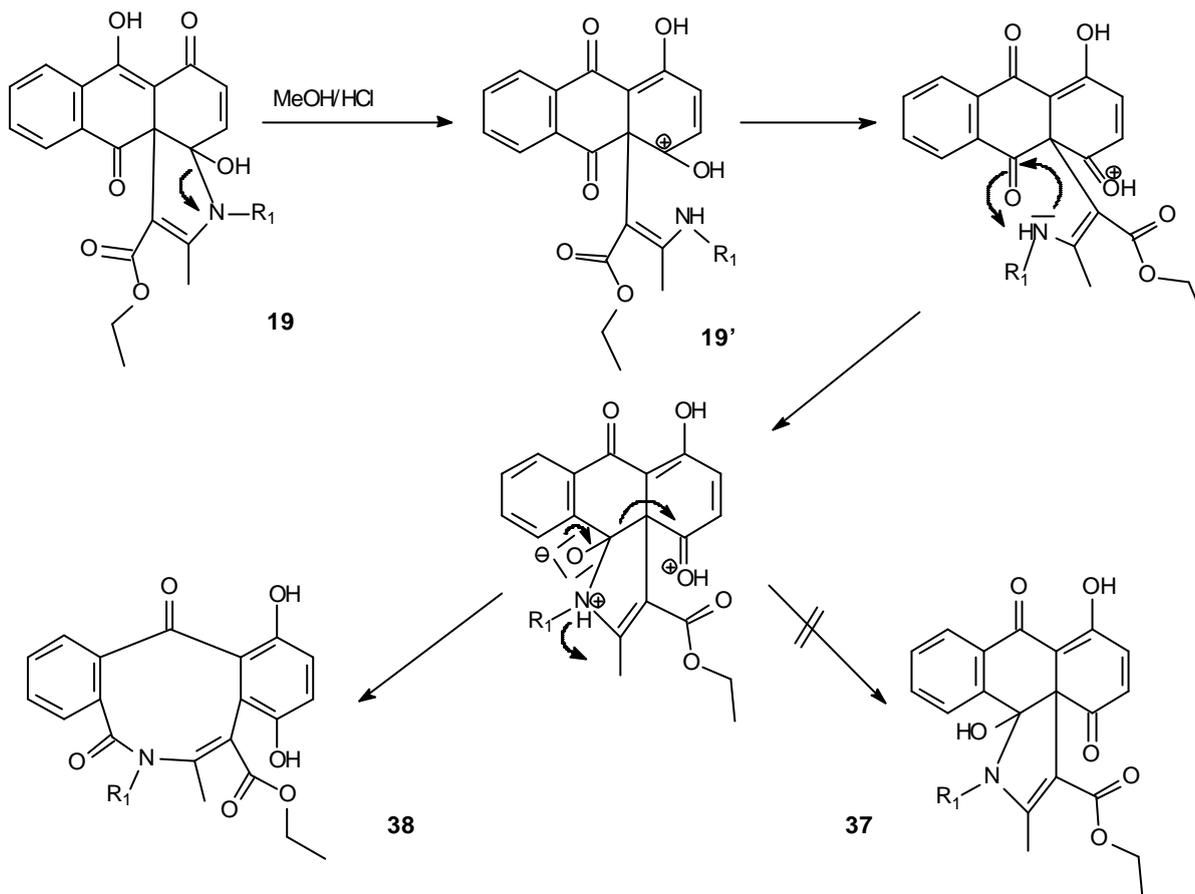
Da es sich bei der Verbindung **37** um ein Isomer der Verbindung **19 A** handelt, müssten der Spiro-Kohlenstoff und der Halbaminal-Kohlenstoff ebenfalls als Singulett im Bereich von $\delta = 60 - 100$ ppm erscheinen, so wie es im ^{13}C -NMR-Spektrum des Edukts (**19 A, Abb. 10 oben**) der Fall ist. Das Fehlen der beiden Singulett in diesem Bereich deutet daher auf eine komplexe Umlagerung unter Verlust der labilen Halbaminal-Struktur hin. So kann anhand der vorliegenden spektroskopischen Untersuchungen und durch Überlegungen zum Reaktionsverlauf das Ethyl-6-Benzyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (**38 A**) als Umlagerungsprodukt der Verbindung **19 A** formuliert werden.

**Abb. 10**

Oben: ¹³C-Spektrum des Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxo-naphtho[2,3-d]indol-1-carboxylats (**19 A**) (50 MHz, CDCl₃); RE

Unten: ¹³C-Spektrum des Umlagerungsproduktes (**38 A**), (50 MHz, CDCl₃); RE

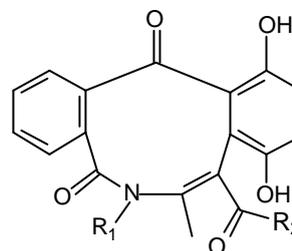
Dabei kommt es bei dem Edukt **19 A**, säurekatalysiert in Methanol, zuerst zur Ringöffnung unter Bindungsbruch zwischen dem Halbaminal-Kohlenstoff 3a und dem Stickstoff. Das dabei entstehende Carbeniumion (**Schema 24, 19'**) ist mehrfach mesomeriestabilisiert. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs greift daraufhin nukleophil den Carbonyl-Kohlenstoff in Position 12 an. Die darauf folgende Aromatisierung führt zu einer Generierung einer Hydrochinon-Struktur. Daher dürfte es zu Anfang der Umlagerungsreaktion schon zu einer Keto-Enol-Tautomerie der Positionen 6 und 7 des Edukts **19 A** kommen, da der aromatische Zustand als energieärmere Variante bevorzugt entsteht.

**Schema 24**

Möglicher Umlagerungsverlauf der Naphtho[2,3-d]indole **des Typs 19** zu den Dibenzo[c,f]azoninen **des Typs 38**

Folgende Verbindungen (**Tab. 4**) des Typs **38** konnten durch die Umlagerung der entsprechenden Naphtho[2,3-d]indole in methanolischer Salzsäure isoliert werden:

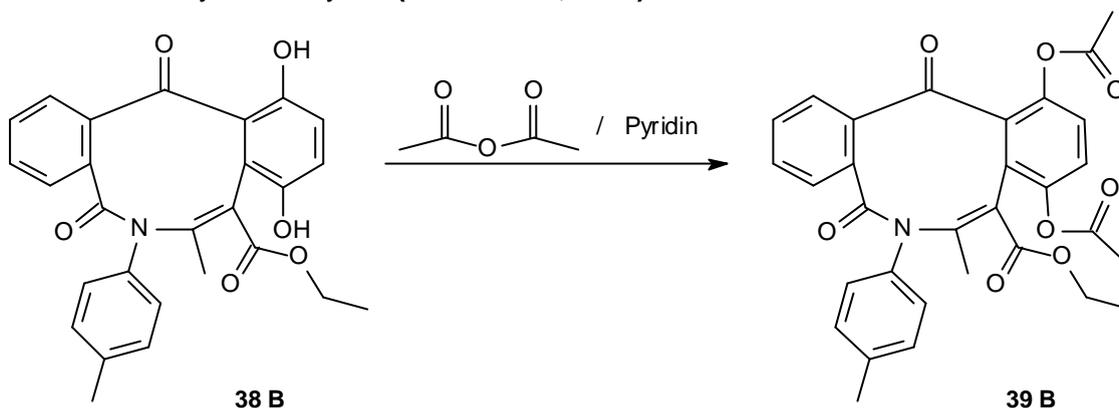
Bezeichnung	R ₁	R ₂
38 A	Benzyl	-O-CH ₂ -CH ₃
38 B	4-Tolyl	-O-CH ₂ -CH ₃
38 C	4-Methoxybenzyl	-O-CH ₂ -CH ₃
38 D	4-Chlorphenyl	-O-CH ₂ -CH ₃

**Tab. 4**

Dibenzo[c,f]azonine des Typs **38**

4.1.1 Acetylierung des Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-6-(4-tolyl)-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylats

Um einen weiteren Beweis für die Hydrochinon-Partialstruktur sämtlicher Umlagerungsprodukte des Typs **38** zu liefern, wurde das Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-6-(4-tolyl)-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (**38 B**) mittels Acetanhydrid acetyliert (**Schema 23, 39 A**).



Schema 25

Acetylierung des Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-6-(4-tolyl)-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylats (**38 B**)

Das Massenspektrum des Reaktionsproduktes mit einem Molpeak bei $m/z = 541$ deutet auf die Acetylierung zweier OH-Gruppen hin. Das IR-Spektrum weist im Bereich für OH-Gruppen keine charakteristischen OH-Valenzschwingung auf. Ferner lässt sich die Elementaranalyse mit dem Acetylierungsprodukt (**39 B**) in Einklang bringen.

Einen weiteren Beweis für die Hydrochinon-Partialstruktur liefert das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (**Abb. 11**), da kein Signal für eine mit D_2O austauschbare OH-Gruppe beobachtet wird. Zwei im Vergleich zum Edukt zusätzliche Signale bei $\delta = 2,23$ ppm und $2,20$ ppm belegen die Existenz der Acetylreste im Acetylierungsprodukt. So bestätigt diese Derivatisierung die Strukturen des Typs **38**. Eine Übersicht sämtlicher Acetylierungsprodukte ist in Tabelle 5 dargestellt.

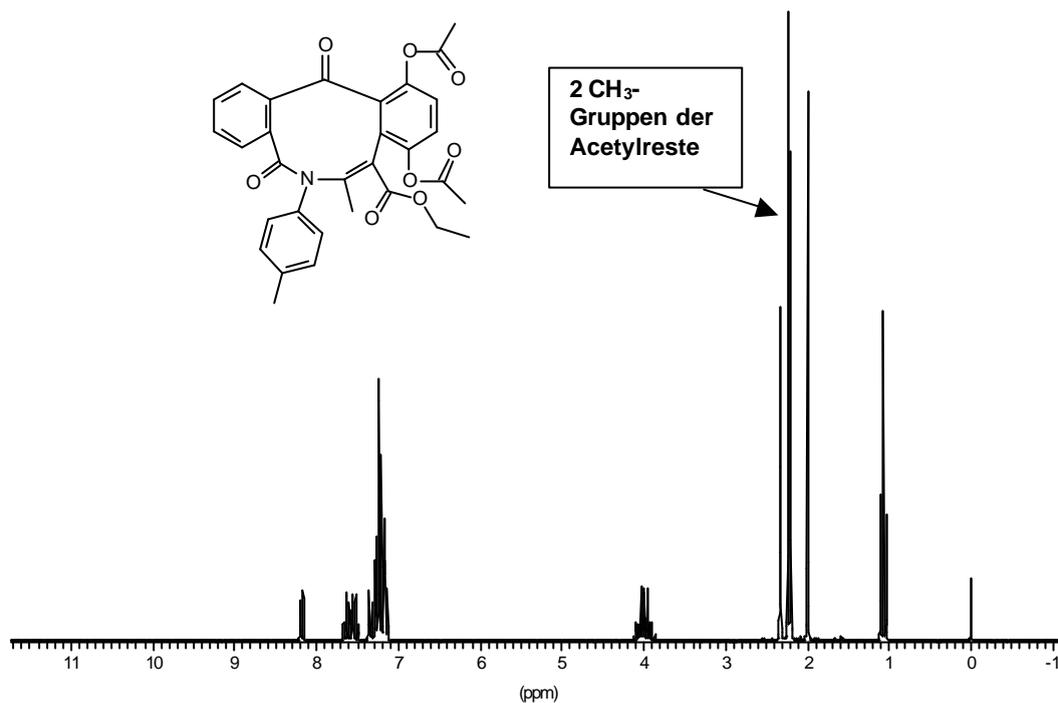
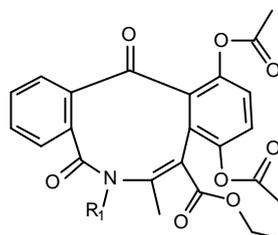


Abb. 11
 ^1H -NMR-Spektrum des Acetylierungsproduktes **39 B** (CDCl_3 , 200 MHz)

Bezeichnung	R_1
39 A	Benzyl
39 B	4-Tolyl
39 C	4-Methoxybenzyl



Tab. 5

Acetylierungsprodukte des Typs **39**

4.1.2 Röntgenstrukturanalyse des Umlagerungsproduktes 38 D

Einen endgültigen Beweis für die Strukturen des Typs **38** liefert die Röntgenstrukturanalyse (**Abb. 12**) eines triklinen Kristalls des Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylats (**38 D**). Ein Azonin mit einem ankondensierten Benzolring und einem ankondensierten Hydrochinon stellt das Grundgerüst der Verbindungen des Typs **38** dar. Anhand der Bindungslängen (**Tab. 6**) sowie der Bindungswinkel im Neunring wird klar, dass diese Verbindungen nicht planar sind.

C1-C2	1.393(4)	C8-C10'	1.494(4)
C1-C13A	1.402(4)	C8-C8A	1.522(3)
C2-C3	1.377(5)	C8A-C9	1.391(4)
C3-C4	1.393(5)	C8A-C12A	1.429(3)
C4-C4A	1.406(4)	C9-O4	1.374(3)
C4A-C13A	1.390(4)	C9-C10	1.396(4)
C4A-C5	1.514(4)	C10-C11	1.377(4)
C5-O1	1.224(3)	C11-C12	1.388(4)
C5-N6	1.388(3)	C12-O3	1.362(3)
N6-C1'	1.437(3)	C12-C12A	1.431(3)
N6-C7	1.446(3)	C12A-C13	1.463(4)
C7-C8	1.338(4)	C13-O2	1.254(3)
C7-C7'	1.516(4)	C13-C13A	1.507(4)

Tabelle 6

Ausgewählte Bindungslängen von **38 D** in Å

Bemerkenswert sind außerdem zwei Wasserstoffbrücken (**Abb. 12, Tabelle 7**). So liegt zwischen der OH-Gruppe des O-3 am C-12 und der Carbonylfunktion des O-2 am C-13 eine *intramolekulare* Wasserstoffbrücke mit einer Länge von 1,86 Å. Bei der zweiten Wasserstoffbrücke zwischen der OH-Gruppe des O-4 am C-9 und der Carbonylgruppe des O-2 am C-13 eines zweiten Moleküls handelt es sich um eine *intermolekulare* Wasserstoffbrücke mit einer Länge von 1,96 Å.

D-H...A	D-H [Å]	H... A [Å]	D... A [Å]	D-H... A [°]
O3-H30 ... O2	0.82(4)	1.86(4)	2.549(3)	143(4)
O4-H40 ... O2 [*]	0.86(4)	1.96(4)	2.784(3)	162(4)

Tabelle 7

H-Brücken in **38 D**; ^{*} x+1, y, z

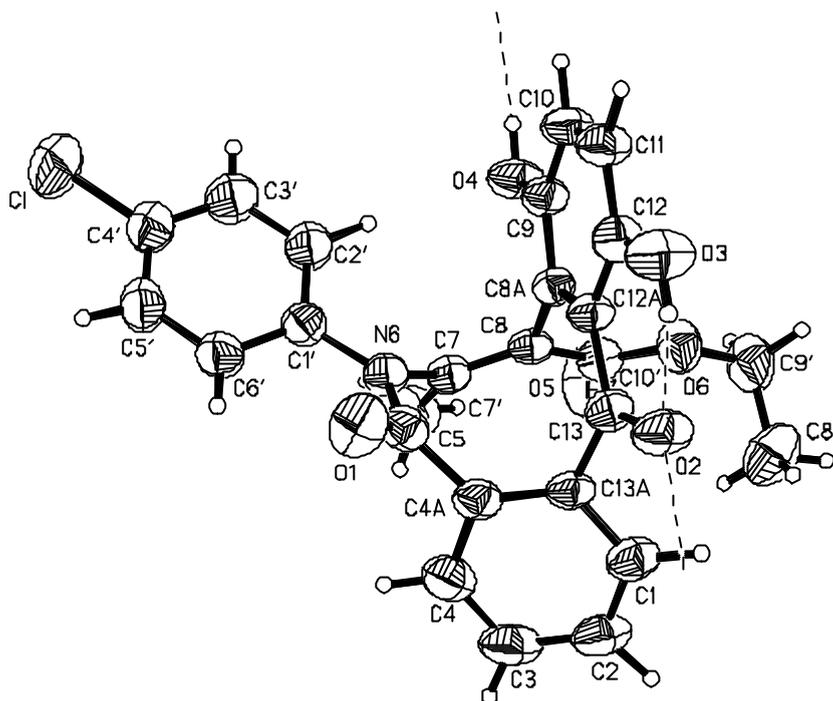


Abb. 12
Molekülstruktur des Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylats (**38D**)

Zur besseren Übersicht wurden aus den Atomkoordinaten dieser Röntgenstrukturanalyse zwei Sticks-Modelle (**Abb. 13**) mit unterschiedlichen Ansichten erstellt.

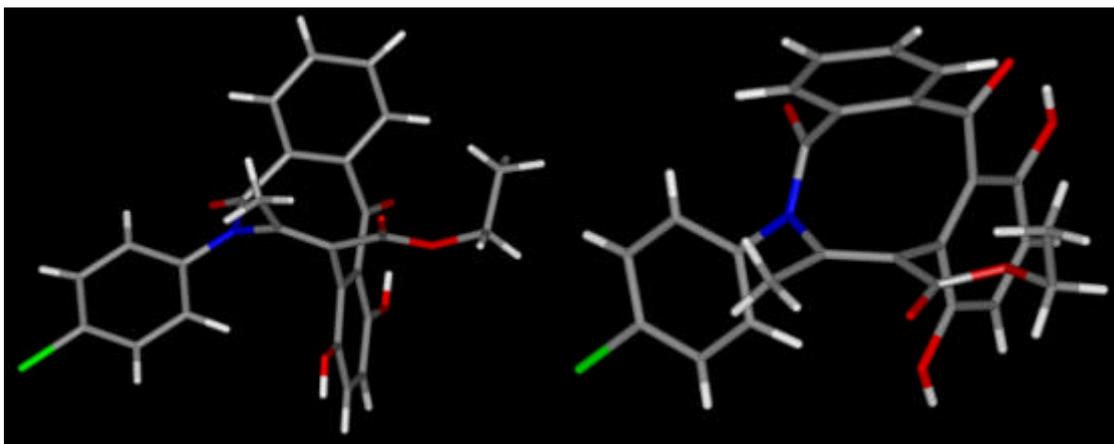
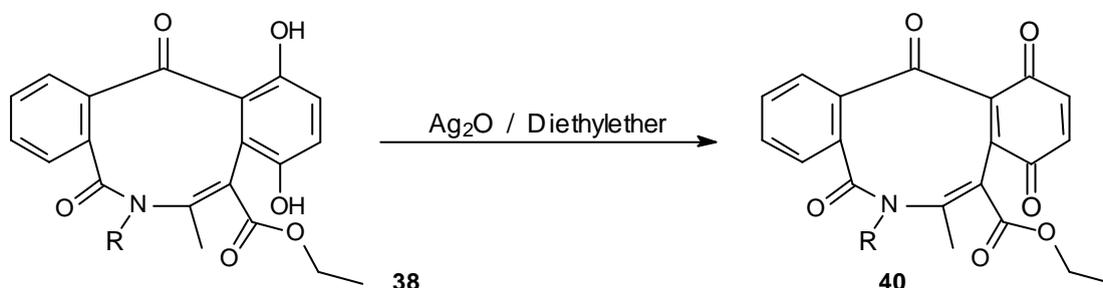


Abb. 13
Sticks-Modelle des Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylats (**38D**)

4.1.3 Oxidation der N-substituierten Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylate

Die Hydrochinon-Partialstruktur der N-substituierten Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylate des Typs **38** sollte leicht oxidierbar sein. Die aus der Oxidation resultierenden Chinone stellen neben einem weiteren Strukturbeweis für die Strukturen des Typs **38** ein interessantes Chinon-Edukt für weitere Umsetzungen nach Nenitzescu dar. Zur Oxidation wurden die N-substituierten Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylate des Typs **38** in Diethylether mit Silber(I)oxid umgesetzt. Die spektroskopischen Untersuchungen des Oxidationsproduktes belegen klar die Chinon-Struktur. Das Massenspektrum des Oxidationsproduktes der Verbindung **38 D** weist einen Molpeak von $m/z = 475$ auf. Die OH-Valenzschwingung des Eduktes ist im IR-Spektrum des Oxidationsproduktes verschwunden und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (**Abb. 14 / 15**) sind nach D_2O -Zusatz keine austauschbaren Signale zu sehen. Ferner lässt sich die Elementaranalyse mit dem entsprechenden Chinon in Einklang bringen, so dass die Struktur des Ethyl-6,9,12,13-tetrahydro-6-(4-chlorphenyl)-7-methyl-5,9,12,13-tetraoxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylats (**40 D**) als gesichert gelten kann.



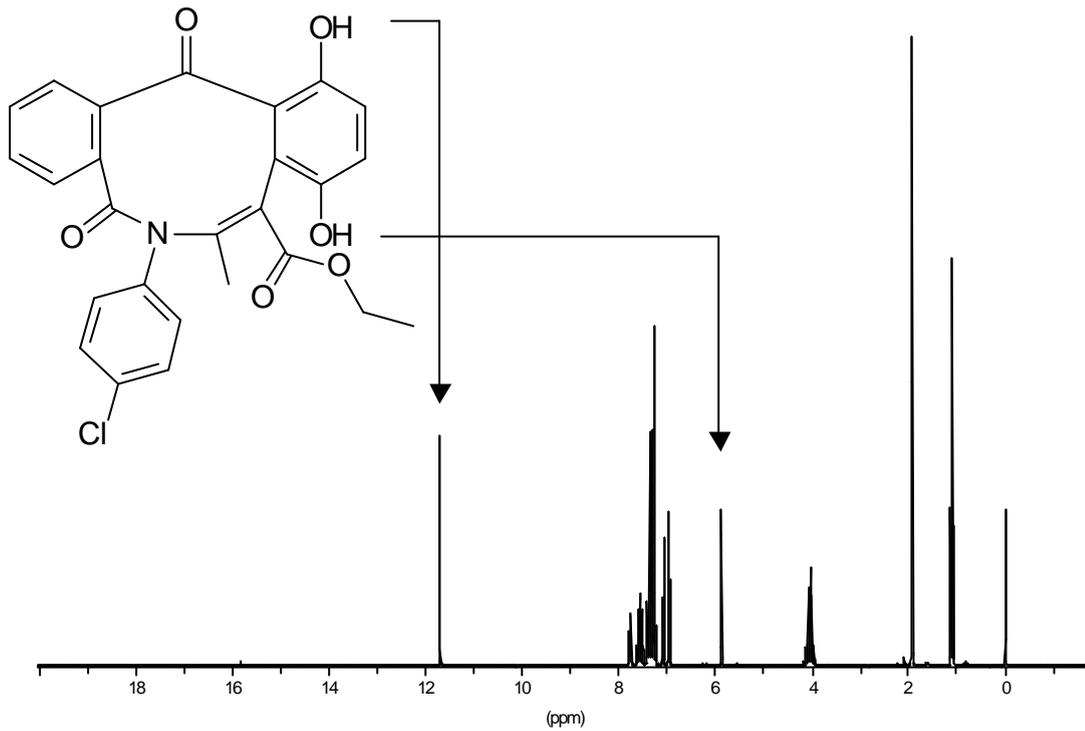
Schema 26

Oxidation der N-substituierten Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylate des Typs **38**

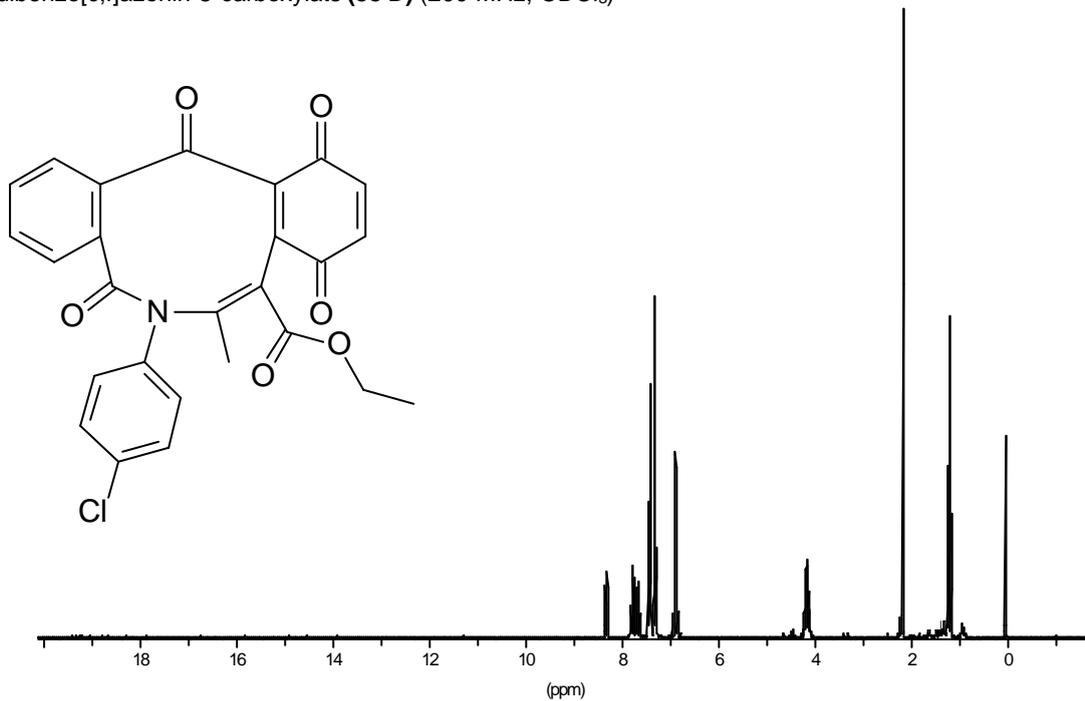
Bezeichnung	R
38 A / 40 A	Benzyl
38 B / 40 B	4-Tolyl
38 C / 40 C	4-Methoxybenzyl
38 D / 40 D	4-Chlorphenyl

Tab. 8

Übersicht der Oxidationsprodukte des Typs 40

**Abb. 14**

¹H-NMR-Spektrum des Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[*c,f*]azonin-8-carboxylats (**38 D**) (200 MHz, CDCl₃)

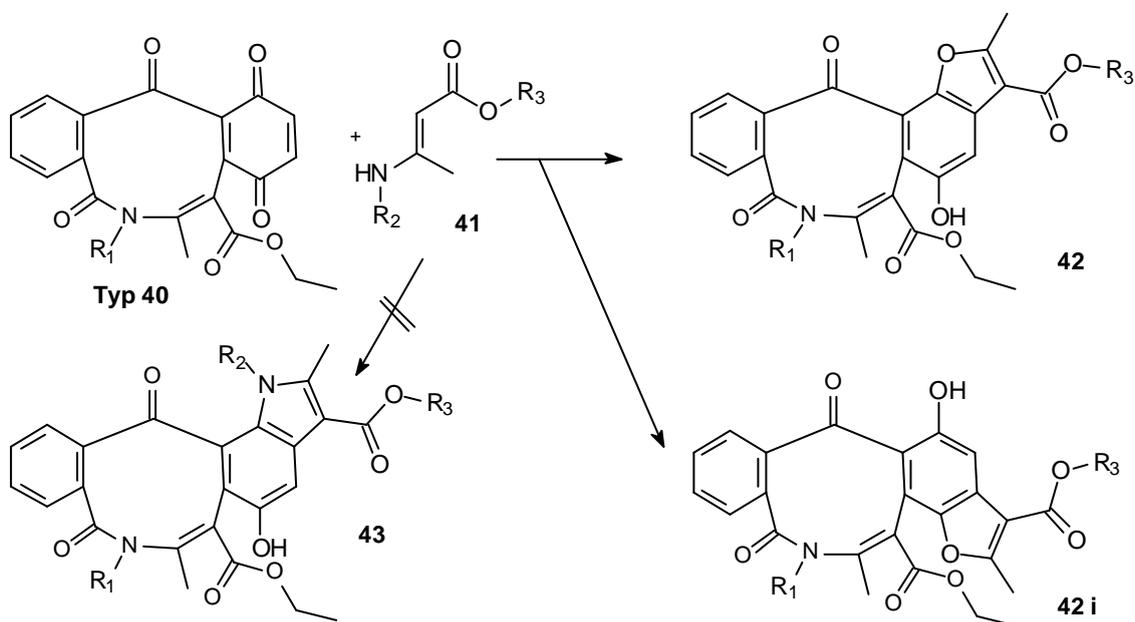
**Abb. 15**

¹H-NMR-Spektrum des Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-6,9,12,13-tetrahydro-7-methyl-5,9,12,13-tetraoxo-5H-dibenzo[*c,f*]azonin-8-carboxylat (**40 D**) (200 MHz, CDCl₃)

4.2 Umsetzung der N-substituierten Ethyl-6,9,12,13-tetrahydro-7-methyl-5,9,12,13-tetraoxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylate (**40 A** und **40 C**) mit Enaminonen

Die Umsetzung des Ethyl-6-benzyl-6,9,12,13-tetrahydro-7-methyl-5,9,12,13-tetraoxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylats (**40 A**) mit am Stickstoff unterschiedlich substituierten Aminocrotonsäureestern (**Schema 27, 41**) lieferte in allen Fällen das gleiche Produkt. So erhielt man bei allen Umsetzungen mit den am Stickstoff unterschiedlich substituierten Ethylcrotonaten im Massenspektrum immer den gleichen Molpeak von $m/z = 567$. Ferner waren die IR-Spektren und die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sämtlicher Produkte identisch.

Ebenso lieferte das Chinon **40 C** bei der Umsetzung mit am Stickstoff unterschiedlich substituierten Aminocrotonsäureestern stets das gleiche Produkt (s.o.), so dass als gesichert gelten kann, dass das entsprechend substituierte Benzofuran-Derivat (**42**), oder dessen Stellungsisomer (**42 i**) unter Abspaltung der Amin-Komponente des Enaminons entsteht. Das nach Nenitzescu erwartete Hydroxyindol-Derivat (**43**) kann aufgrund der spektroskopischen Daten ausgeschlossen werden.



Schema 27

Umsetzung der Verbindungen des Typs **40** zum Benzofuran-Derivat (**42**) bzw. zu dessen Isomer **42 i**

Zur Entscheidung welches der beiden Isomere (**42 / 42 i**) entsteht, wurden die ^1H -NMR-Daten des Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-6-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylats (**38 C**) mit denen des Produktes (**42 / 42 i**) verglichen (**Abb. 16**). Das mit D_2O austauschbare Signal des Produktes (**42 / 42 i**) erscheint bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 6,09$ ppm. Durch die Röntgenstrukturuntersuchung (vgl. 4.1.2) einer Verbindung des Typs **38** ist bekannt, dass zwischen der OH-Gruppe des O-3 am C-12 und der Carbonylfunktion des O-2 am C-13 eine *intramolekulare* Wasserstoffbrücke vorliegt. Dieses Proton kann im ^1H -NMR-Spektrum dem Signal mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 11,56$ ppm zugeordnet werden. Zwischen der OH-Gruppe des O-4 am C-9 und der Carbonylgruppe des O-2 am C-13 eines zweiten Moleküls liegt eine *intermolekulare* Wasserstoffbrücke vor. Das Signal dieses Protons erscheint im ^1H -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,28$ ppm. Daher dürfte im Benzofuran-Derivat (**42 / 42 i**) keine *intramolekulare* Wasserstoffbrücke vorliegen, so dass die Benzofurane vom Typ **42** als Produkt der Umsetzung entstehen.

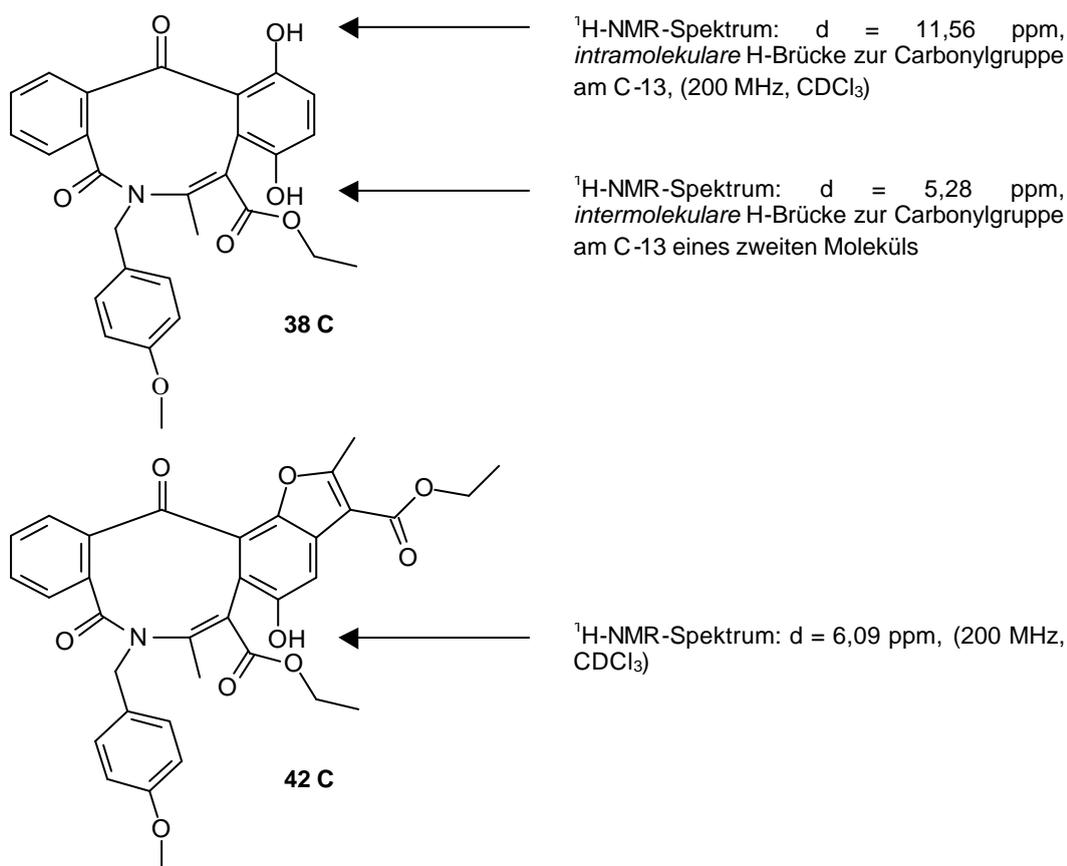
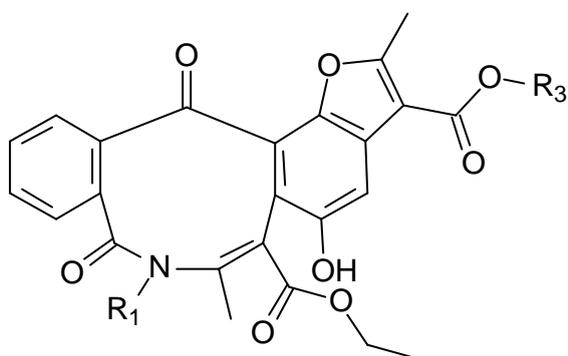


Abb. 16
Vergleich spektroskopischer Daten von **38 C** und **42 C**

Folgende Benzofurane (**Tab. 9**) des Typs **42** konnten identifiziert werden.

Bezeichnung	R ₁	R ₂	R ₃
42 A	Benzyl	Isobutyl, 4-Tolyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxybenzyl, Benzyl, Phenyl	-CH ₂ -CH ₃
42 B	Benzyl	H	-CH ₃
42 C	4-Methoxybenzyl	Isobutyl	-CH ₂ -CH ₃

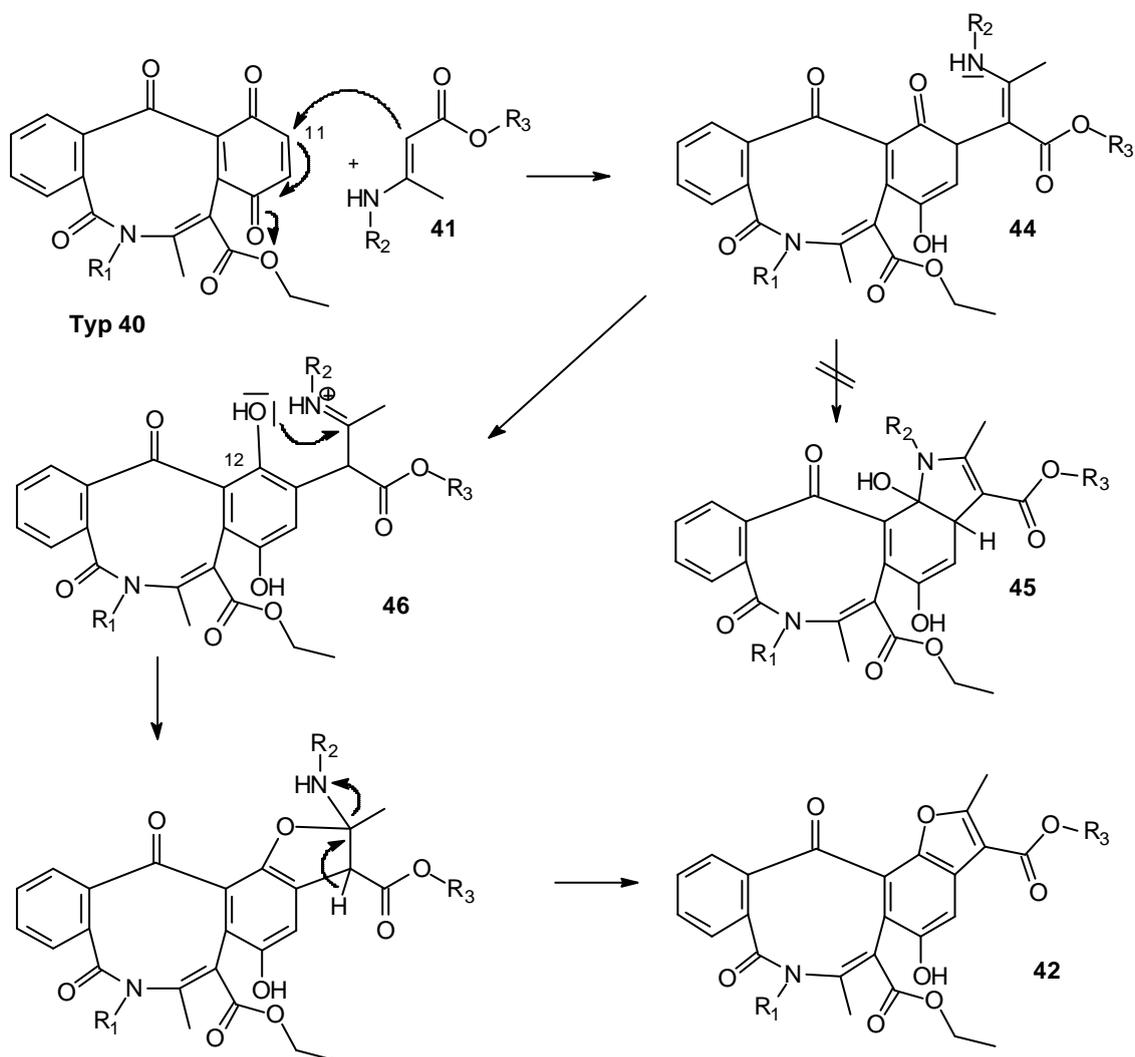
Tab. 9



Benzofuran des Typs **42**

4.2.1 Überlegungen zum Reaktionsmechanismus der Benzofurane des Typs 42

Der Angriff (**Schema 28**) des β -C-Atoms der Enaminone (**41**) erfolgt an Position 11 der Chinone des Typs **40**. Das dabei entstehende Addukt (**44**) reagiert nicht gemäß Nenitzescu zum Carbinolamin (**45**) weiter. Stattdessen ist der phenolische Sauerstoff des Zwischenproduktes **46** derart reaktiv, dass er den Iminium-Kohlenstoff angreift, so dass es zum Benzofuran-Ringschluss kommt. Unter Abspaltung der primären Aminkomponente des Enaminon-Eduktes entstehen die Benzofurane des Typs **42**.



Schema 28

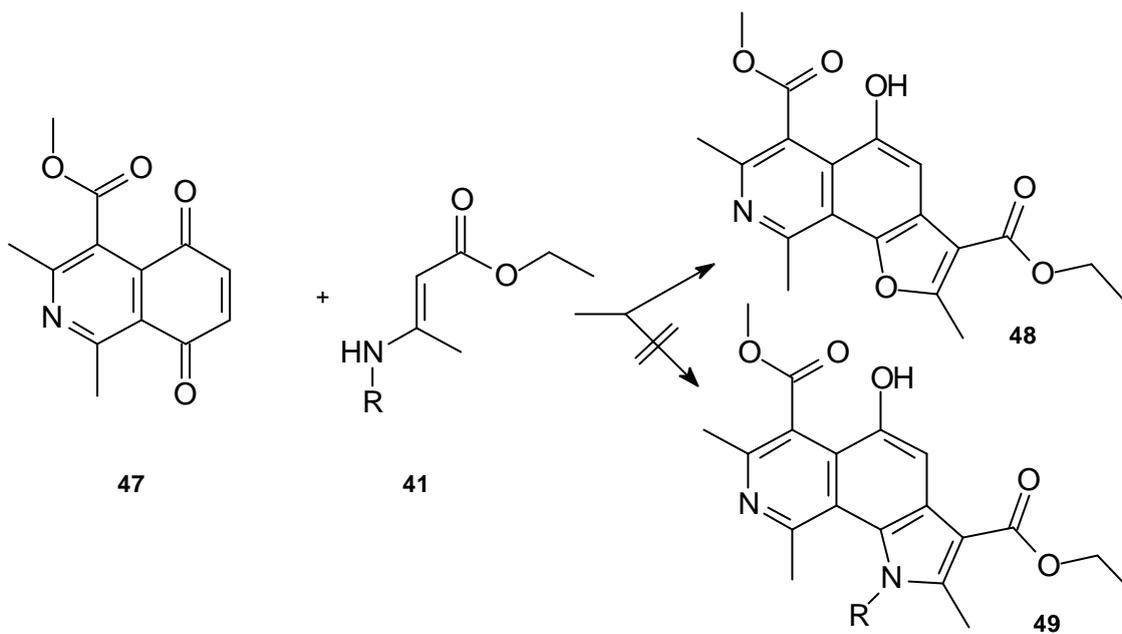
Mechanismus zur Bildung der Benzofurane des Typs **42**

Bei dem Vergleich der Ausbeuten der Benzofuran-Produkte mit der Größe der Stickstoff-Substituenten der Aminocrotonsäureester fällt auf, dass die Ausbeute (**Tab. 10**) zunimmt, je größer die Stickstoff-Substituenten der Enaminone sind. Das bedeutet, dass sterische Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Bildung der Benzofurane spielen. So wäre es denkbar, dass ebenfalls aus sterischen Gründen die Bildung eines Carbinolamins (**45**) und somit eines Nenitzescu-Produktes behindert wird, da wegen der günstigen Stellung der Phenol-Sauerstoff nukleophil das Iminium-Ion (**46**) angreift. Bei Betrachtung der Röntgenstruktur des Hydrochinons **38 C** (vgl. Abb. 12) fällt auf, dass der Ethylester an C-8 durch seine räumliche Stellung eine sterische Hinderung darstellen könnte.

Substituenten am Stickstoff der Enaminone	Ausbeute
Methyl	35,0 %
Phenyl	39,8 %
4-Tolyl	45,1 %
Benzyl	45,9 %
4-Methoxybenzyl	62,7 %

Tab. 10

Vergleichbare Ergebnisse erhielt Czwalinna²⁵, als sie das 1,3-Dimethyl-4-methoxycarbonylisochinolin-5,8-dion (**47**) mit am Stickstoff unterschiedlich substituierten Aminocrotonsäureestern (**41**) umsetzte (**Schema 29**). Auch hier entstanden stets unabhängig von der Substitution des Aminocrotonsäureester-Stickstoffs die Benzofuran-Derivate (**48**) und nicht die nach Nenitzescu zu erwartenden Hydroxyindole (**49**). Offenbar verhinderte hier die Methylgruppe in Position 1 den Reaktionsverlauf nach Nenitzescu, so dass auch hier keine Carbinolamin-Bildung stattfinden konnte. Stattdessen kam der Ringschluss zum Benzofuran-Derivat ebenfalls über die Sauerstoff-Funktion zustande.

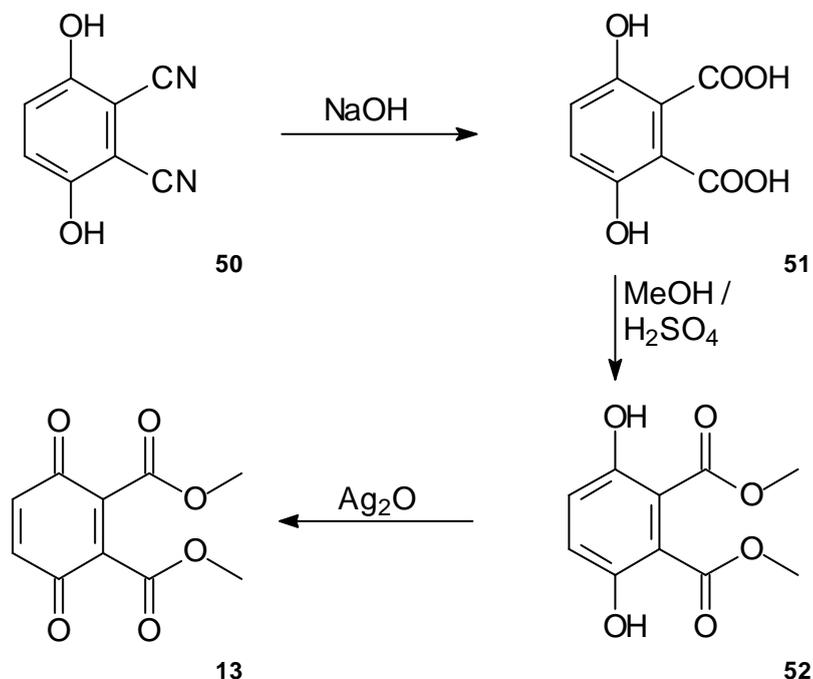
**Schema 29**Benzofuran-Derivate nach Czwalinna (**48**)

5. Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (13) mit Enaminonen

Die Umsetzungen des Anthradichinons (8) mit Enaminonen zeigten, dass zwei zusätzliche Carbonylfunktionen in Konjugation zu einer Chinon-Doppelbindung den Ort des Angriffs des β -C-Atoms des Enaminons am Chinon beeinflussen. Um zu klären, ob sich diese Beobachtung verallgemeinern lässt, soll das unkondensierte, monocyclische „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylat“ (13) mit Enaminonen nach Nenitzescu umgesetzt werden.

5.1 Darstellung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (13)

Die in der Literatur^{29,30} beschriebene Synthese (Schema 30) des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (13) mit der größten Ausbeute verläuft über drei Reaktionsschritte. Edukt dieser Synthese ist das 2,3-Dicyanhydrochinon (50). Dieses wird durch Erhitzen in Natronlauge in die 3,6-Dihydroxyphthalsäure (51) überführt. Durch eine säurekatalysierte Veresterung der 3,6-Dihydroxyphthalsäure (51) in Methanol erhält man das 1,2-Dimethyl-3,6-dihydroxy-phthalat (52), welches mit Silber(I)oxid zum „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylat“ (13) oxidiert werden kann.



Schema 30

Synthese des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (13)

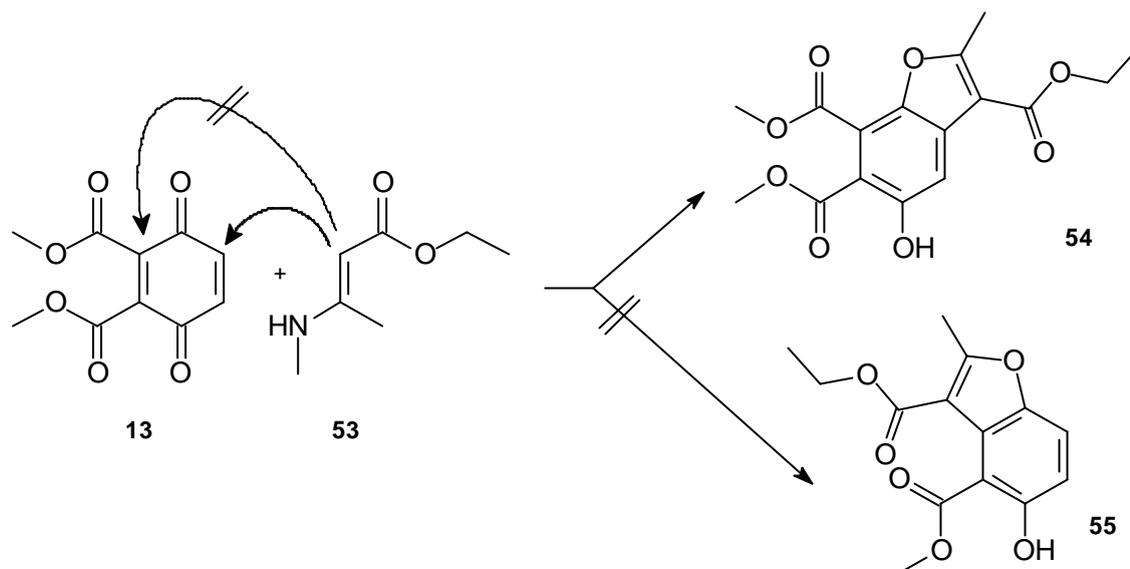
Auf die chemischen Eigenschaften des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) wurde bereits eingegangen (vgl. 1.3.2).

5.2 Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit Ethyl-3-methylaminocrotonat (**53**)

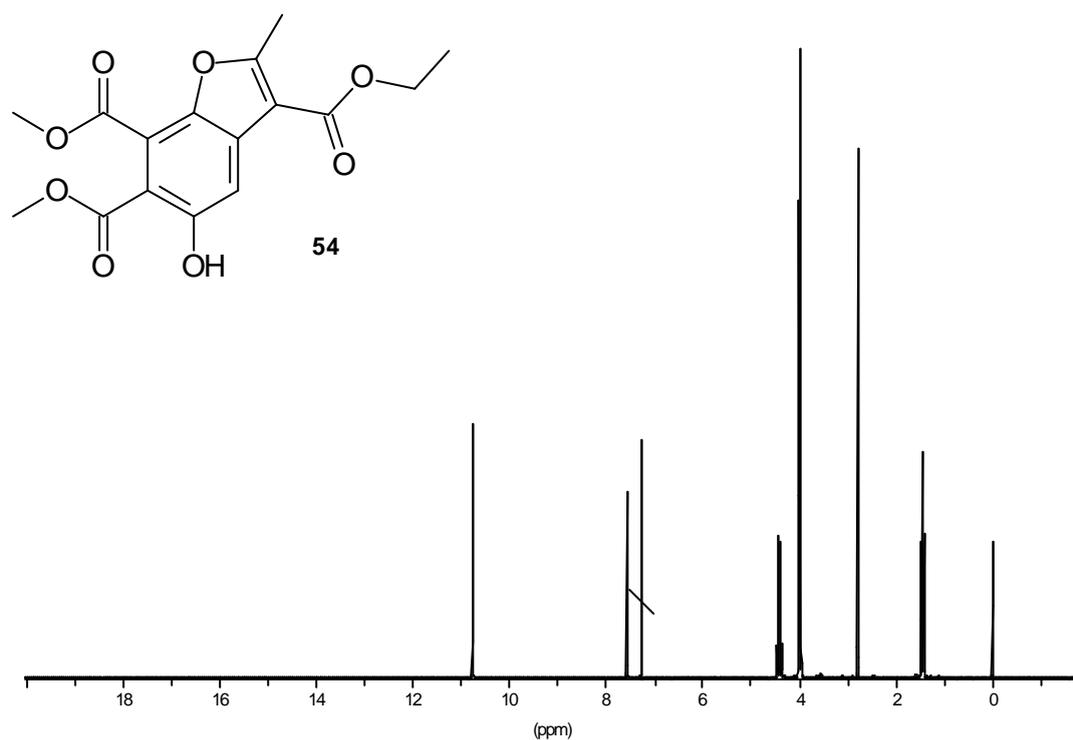
Wie in der Einleitung beschrieben (vgl. 1.3.2), sind bei der Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit Enaminonen nach Nenitzescu mehrere Produkte denkbar.

Die Umsetzung mit dem Ethyl-3-methylaminocrotonat (**53**) in Eisessig lieferte eine farblose Substanz. In der Elementaranalyse konnte kein Stickstoff nachgewiesen werden, so dass es wahrscheinlich unter Abspaltung des primären Aminrestes der Enaminon-Komponente zur Benzofuran-Bildung gekommen ist. Das Massenspektrum bestätigt diese Vermutung durch einen Molpeak bei $m/z = 336$. Ferner kann aufgrund der Masse die Entstehung des Benzofurans **55** ausgeschlossen werden, welches durch einen Angriff des β -C-Atoms des Enamins an die 2,3-Doppelbindung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) und unter Abspaltung einer Methylesterfunktion entstehen würde.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (**Abb. 17**) beweist die Bildung des Benzofurans **54** eindeutig. Das erwartete Singulett bei $\delta = 7,57$ ppm und die Signale der beiden Methylester bestätigen die Struktur des Benzofurans **54**. So kann man anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums belegen, dass das β -C-Atom des Ethyl-3-methylaminocrotonats (**53**) die 5,6-Doppelbindung des Chinons angreift. Die 2,3-Doppelbindung des Chinons, die eigentlich durch die beiden Carbonylfunktionen der Ester aktiviert sein müsste, wird nicht angegriffen, so dass das Produkt **55** ausgeschlossen werden kann.

**Schema 31**

Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (13) mit Ethyl-3-methylaminocrotonat (53)

**Abb. 17**

¹H-NMR-Spektrum des 3-Ethyl-6,7-dimethyl-5-hydroxy-2-methyl-benzofuran-3,6,7-tricarboxylats (54) (200 MHz, CDCl₃)

Der Reaktionsverlauf bei der Bildung des 3-Ethyl-6,7-dimethyl 5-hydroxy-2-methyl-benzofuran-3,6,7-tricarboxylats (**54**) dürfte dem der Benzofurane aus Kapitel 4.2.1 entsprechen. Zur Klärung, ob auch hier sterische Gründe für den Angriff des phenolischen Sauerstoffs an den Iminium-Kohlenstoff ausschlaggebend sind (vgl. 4.2.1), sollen weitere Enaminone mit dem „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) umgesetzt werden. So wäre zu erwarten, dass bei dem Einsatz von Enaminonen mit voluminösen Resten am Stickstoff ebenfalls das 3-Ethyl-6,7-dimethyl 5-hydroxy-2-methyl-benzofuran-3,6,7-tricarboxylat (**54**) unter Abspaltung der primären Amin-Komponente des Enaminons entsteht.

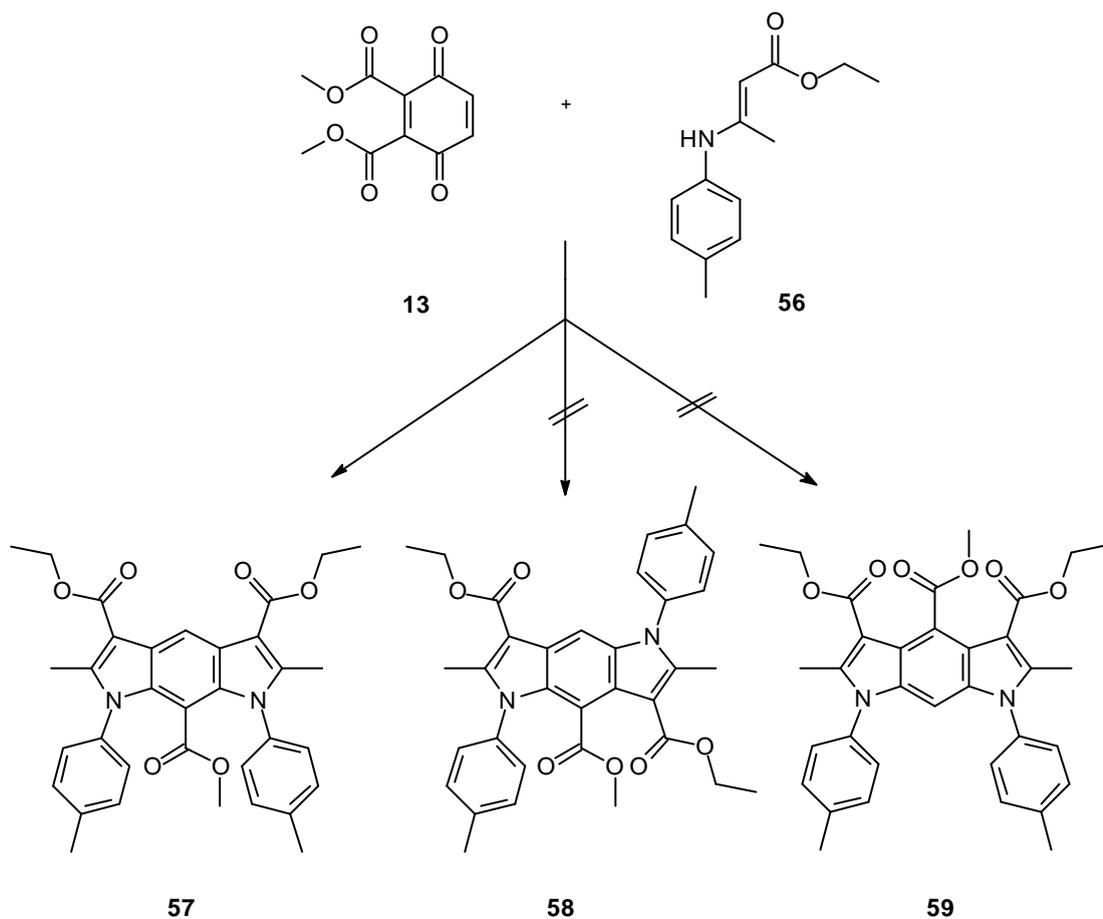
5.3 Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat (**56**)

Bei der Umsetzung des Chinons (**13**) mit Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat (**56**) in Eisessig entsteht ein weißes Pulver. Das Massenspektrum mit einem Molpeak von $m/z = 566$ zeigt, dass keine zu der Umsetzung mit Ethyl-3-aminocrotonat (**53**) vergleichbaren Benzofurane entstanden sein können. Das ergibt auch die Elementaranalyse mit einem Stickstoffgehalt von 4,97 %, so dass keine Abspaltung der primären Amin-Komponente des Enaminons (**56**) stattgefunden haben kann. Vielmehr spricht der hohe Stickstoffgehalt für ein Produkt, das zwei Stickstoff-Atome enthält.

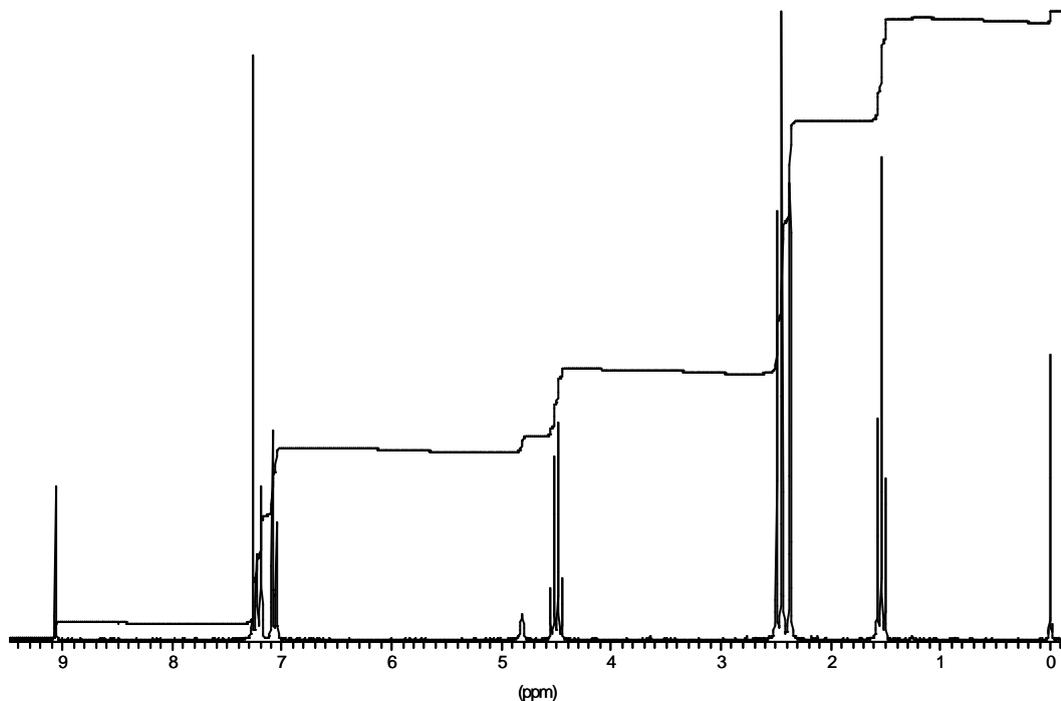
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (**Abb. 18**) weist im Bereich für aromatische Protonen bei $\delta = 9,07$ ppm ein Singulett-H auf. Ferner findet man im Bereich von $\delta = 7,05 - 7,23$ ppm Signale für acht aromatische Protonen. Diese unerwartet hohe Anzahl an aromatischen Protonen lässt ebenfalls den Schluss zu, dass zwei Moleküle des Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonats (**56**) mit dem Chinon (**13**) reagiert haben müssen, da diese aromatischen Protonen nur aus dem Tolyrest des Enaminons (**56**) stammen können. Diese Vermutung wird durch die Signale bei $\delta = 4,5$ ppm (Quartett) und $\delta = 1,55$ ppm (Triplet), die je zwei identischen Ethylestern zugeordnet werden können, bestätigt. Des weiteren fällt auf, dass im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 2,50$ ppm nur ein Singulett mit einem Integralverhältnis für drei Protonen zu erkennen ist, welches einer CH_3 -Gruppe eines Methylesters aus dem Chinon-Edukt (**13**) zuzuordnen ist, wobei allerdings eine auffällige Hochfeldverschiebung festzustellen ist.

Folglich reagiert das Chinon (**13**) insgesamt mit zwei Molekülen des Enaminons (**56**) unter Abspaltung einer Methylester-Funktion. Aufgrund der Integralintensitäten im ^1H -NMR-Spektrum kann man die Entstehung der Struktur **58** ausschließen, da aufgrund der unsymmetrischen Struktur unterschiedliche chemische Verschiebungen der Signale für Methyl- und Ethylgruppen zu erwarten wären. Das ^1H -NMR-Spektrum (**Abb. 18**) steht in Übereinstimmung mit der Struktur des 3,5-Diethyl-8-methyl 1,7-dihydro-2,6-dimethyl-1,7-bis-(4-tolyl)-pyrrolo[3,2-f]indol-3,5,8-tricarboxylats (**57**), das aufgrund der Symmetrie eine Äquivalenz der Methyl- und Ethylgruppen erwarten lässt. Eine Symmetrie weist auch die Struktur **59** auf, die ein Stellungsisomer des 3,5-Diethyl-8-methyl 1,7-dihydro-2,6-dimethyl-1,7-bis-(4-tolyl)-pyrrolo[3,2-f]indol-3,5,8-tricarboxylats (**57**) darstellt. Aufgrund der chemischen Verschiebung der CH_3 -Gruppe des Methylesters bei $\delta = 2,50$ ppm (**Abb. 18**), kann man die Entstehung des Isomers (**59**) jedoch ausschließen. Die erwartete chemische Verschiebung für dieses Singulett liegt bei ca. $\delta = 3,5 - 4$ ppm. Die tatsächliche Lage dieses Signals kann mit der diamagnetischen Abschirmung durch die beiden Aromaten erklärt werden. So liegt die CH_3 -Gruppe des Methylesters im Abschirmungsbereich der beiden Phenylreste, was zu einer Hochfeldverschiebung des Signals um $1 - 1,5$ ppm führt.

Ferner würde man das aromatische Proton des Pyrroloindol-Grundgerüsts der Struktur **59** nicht im tiefen Feld bei $\delta = 9,07$ ppm erwarten, weil die Abschirmung durch die Aromaten eine Hochfeldverschiebung dieses Singuletts bewirken würde. So kann man die Struktur des 3,5-Diethyl-8-methyl 1,7-dihydro-2,6-dimethyl-1,7-bis-(4-tolyl)-pyrrolo[3,2-f]indol-3,5,8-tricarboxylats (**57**) als spektroskopisch gesichert ansehen.

**Schema 32**

Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit dem Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat (**56**) zum 3,5-Diethyl-8-methyl-1,7-dihydro-2,6-dimethyl-1,7-bis-(4-tolyl)-pyrrolo[3,2-f]indol-3,5,8-tricarboxylat (**57**)

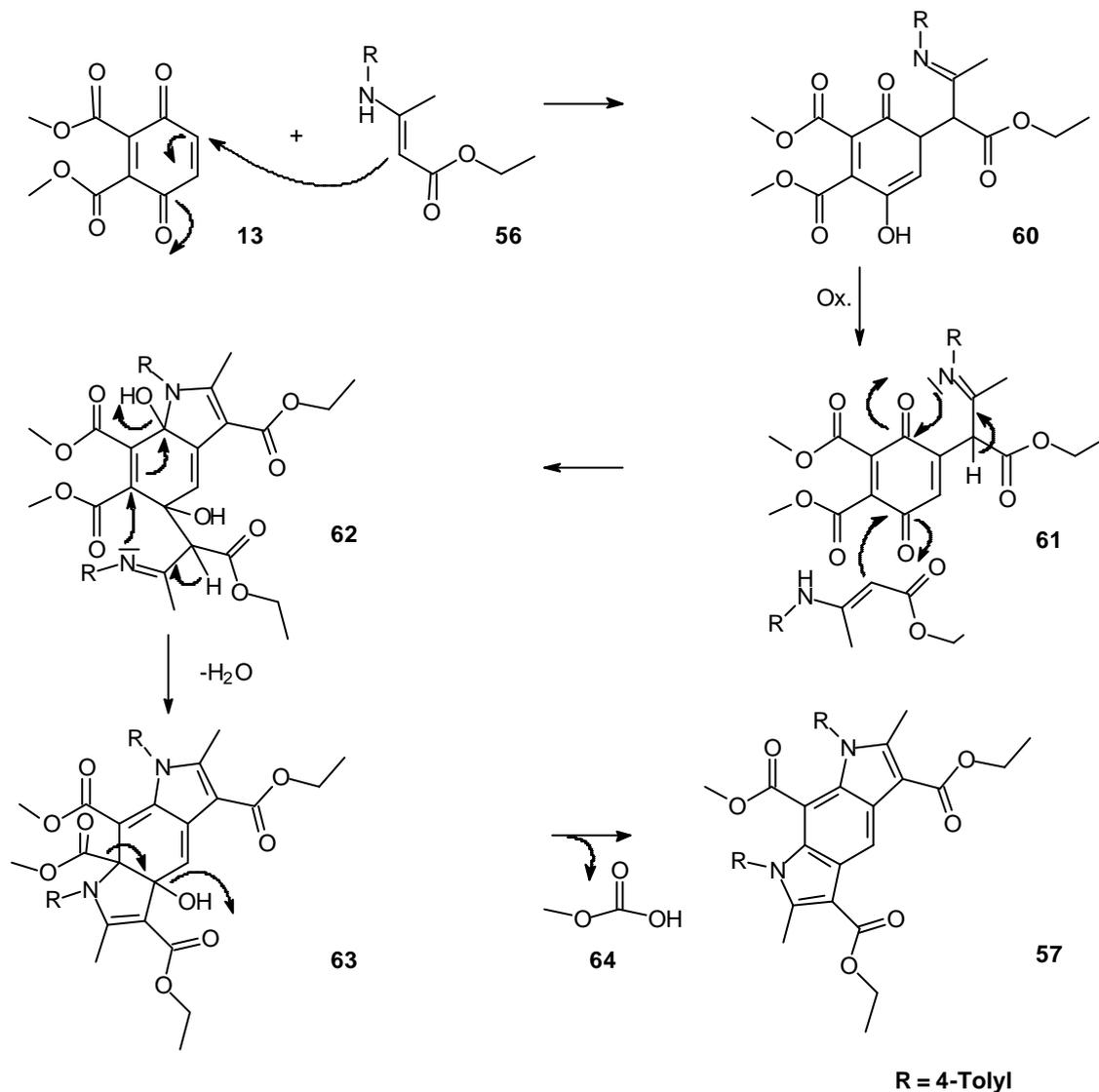
**Abb. 18**

¹H-NMR-Spektrum des 3,5-Diethyl-8-methyl-1,7-dihydro-2,6-dimethyl-1,7-bis-(4-tolyl)-pyrrolo[3,2-f]indol-3,5,8-tricarboxylats (**57**) (200 MHz, CDCl₃)

Vergleicht man das Produkt **57** mit der Umsetzung des Chinons **13** mit dem Ethyl-3-methylaminocrotonat (**53**), fällt auf, dass eine sterische Hinderung nicht der Grund für die Benzofuran-Bildung (**54**) gewesen sein kann, da bei der Umsetzung des Chinons **13** mit dem Enaminon **56** trotz des voluminösen Tolylrestes des Enaminons kein Benzofuran entstanden ist.

5.3.1 Überlegungen zum Reaktionsverlauf des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat (**56**)

Bei der Reaktion (**Schema 33**) des Chinons (**13**) mit dem Enaminon (**56**) kommt es wahrscheinlich erst zur Bildung des Michael-Adduktes **60** durch den Angriff des Enaminon- β -C-Atoms an die 5,6-Doppelbindung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**). Dieses könnte durch überschüssiges Chinon-Edukt zum Chinon **61** oxidiert werden. Durch die Oxidation würde ein weiterer Angriff eines zweiten Enaminon-Moleküls an das Chinon **61** möglich. Das β -C-Atom des zweiten Enaminon-Moleküls könnte dann den positivierten Carbonyl-Kohlenstoff des Chinons **61** angreifen. Nach der Kondensation des Carbinolamins **62**, dürfte unter Abspaltung (**63**) von Kohlensäuremethylester (**64**) die Cyclisierung zum 3,5-Diethyl-8-methyl 1,7-dihydro-2,6-dimethyl-1,7-bis-(4-tolyl)-pyrrolo[3,2-f]indol-3,5,8-tricarboxylat (**57**) erfolgen.

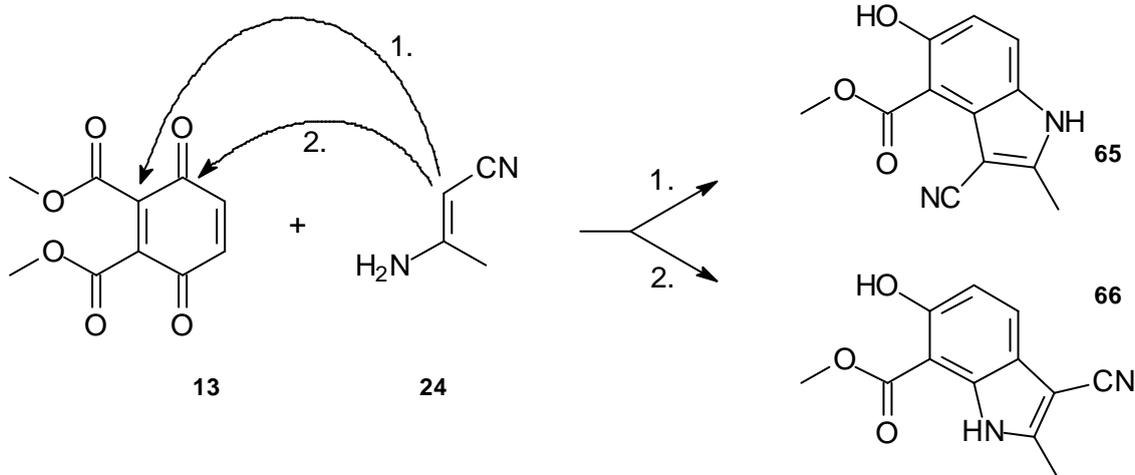
**Schema 33**

Möglicher Reaktionsverlauf zur Bildung des 3,5-Diethyl-8-methyl 1,7-dihydro-2,6-dimethyl-1,7-bis-(4-tolyl)-pyrrolo[3,2-f]indol-3,5,8-tricarboxylats (**57**)

5.4 Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit 3-Aminocrotonsäurenitril

Die bisherigen Umsetzungen des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit Enaminonen zeigten in Abhängigkeit von der Substitution des Enaminon-Stickstoffs unterschiedliche Reaktionsverläufe. Daher sollte nun die elektronenziehende Komponente des Enaminons variiert werden. Der Austausch der Carboxylat-Funktion

durch eine Nitril-Gruppe dürfte die Nucleophilie des β -C-Atoms des Enamins verändern, so dass eine weitere Variation des Reaktionsverlaufs möglich erscheint. Bei der Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit 3-Aminocrotonsäurenitril (**24**) fiel nach kurzer Zeit ein farbloser Niederschlag aus, der isoliert und spektroskopisch untersucht wurde. Das Massenspektrum weist einen Molpeak von $m/z = 230$ auf. Die Elementaranalyse ergibt einen Stickstoffgehalt von 12,5 %. Beide Ergebnisse lassen vermuten, dass es nach Addition der Edukte und möglicherweise Cyclisierung zur Ester-Abspaltung gekommen ist. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO belegt diese Vermutung. Ein AB-System bei $\delta = 7,55$ ppm / $6,83$ ppm deutet ferner darauf hin, dass das β -C-Atom des Enamins nicht die 5,6-Doppelbindung des Chinons angegriffen haben kann. Stattdessen ist es zu einem nukleophilen Angriff des β -C-Atoms des Enamins an die 2,3-Doppelbindung oder an den positivierten Carbonyl-Kohlenstoff des Chinons gekommen (**Schema 34**). So könnte sowohl das 5-Hydroxyindol (**65**) entstanden sein, als auch das Stellungsisomere 6-Hydroxyindol (**66**).



Schema 34

Mögliche Reaktionsprodukte der Umsetzung

Zur Klärung, welches Hydroxyindol-Derivat entstanden ist, wurden $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten vergleichbarer Strukturen herangezogen. Dabei sollte die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen verglichen werden, die sich in einem möglichen Abschirmungsbereich der Nitrilfunktion befinden. Als

Vergleichssubstanzen dienten die beiden Strukturen **67**⁴¹ und **68**⁴². Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten der Vergleichssubstanzen (**Abb. 19**) lassen jedoch den Schluss zu, dass eine Nitrilfunktion augenscheinlich keinen Einfluss auf die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen ausübt. So kann hierdurch keine Aussage über den Reaktionsverlauf gemacht werden.

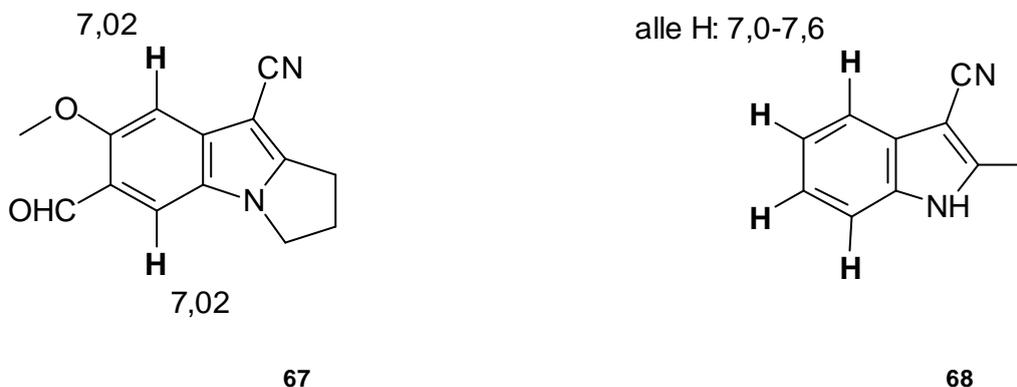


Abb. 19

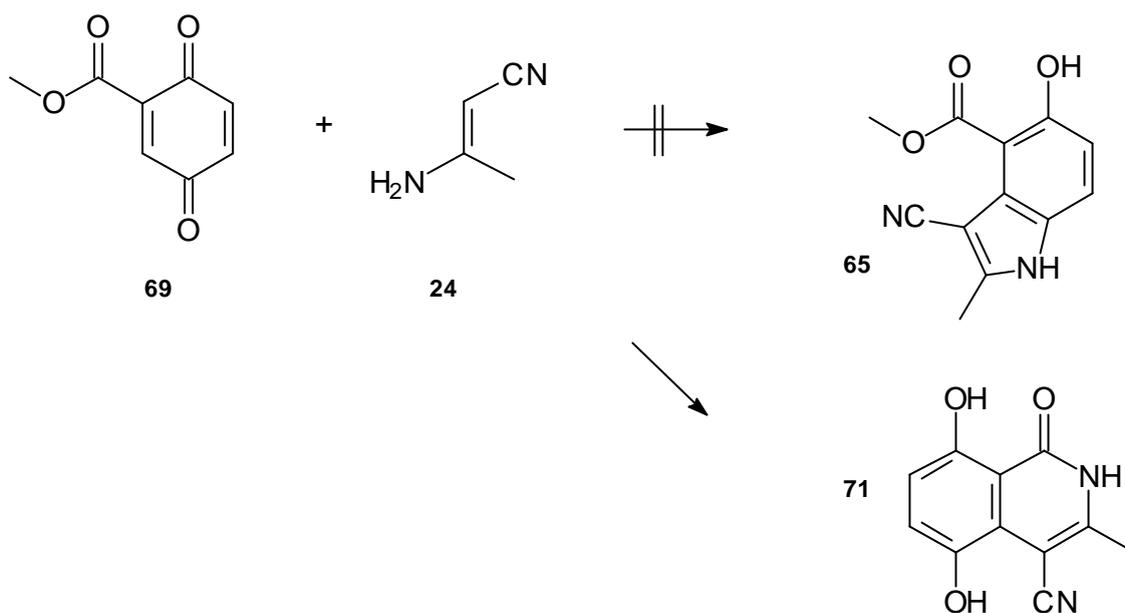
Chemische Verschiebung aromatischer Protonen bei vergleichbaren Strukturen (d-Werte in ppm)

5.4.1 Gegensynthese zum Methyl-3-cyano-5-hydroxy-2-methylindol-4-carboxylat

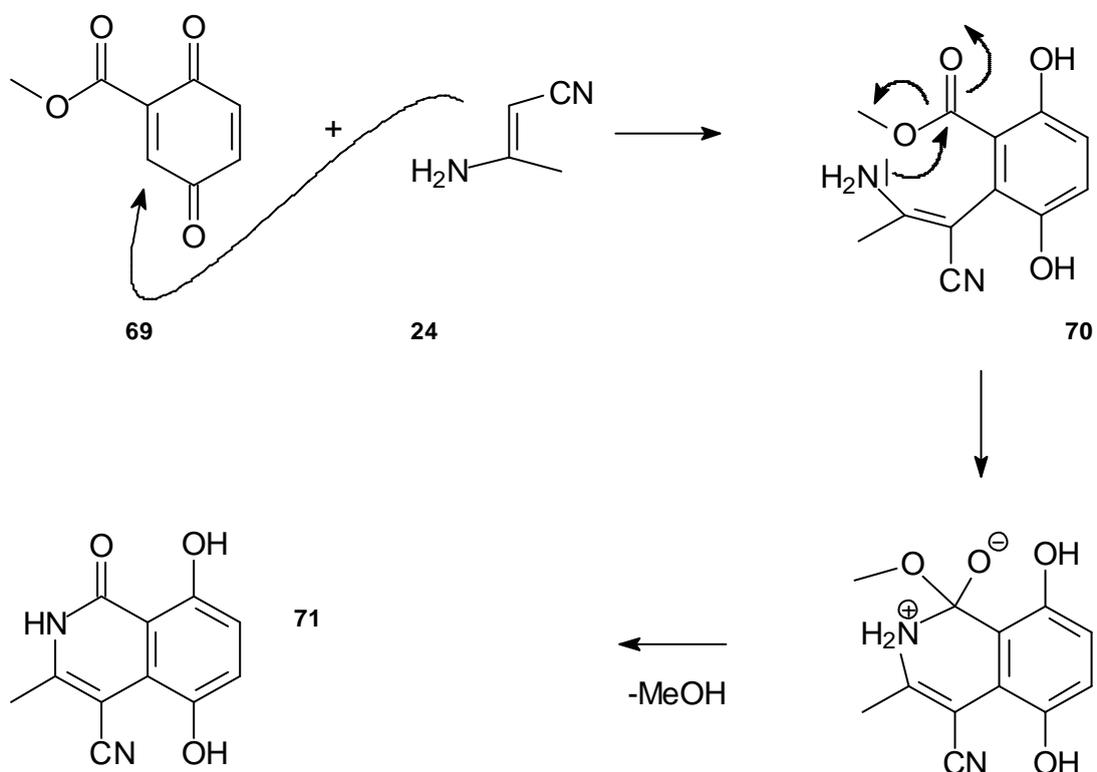
Der Versuch die Struktur **65** durch eine Gegensynthese (**Schema 35**) mit dem Methyl-1,4-benzochinon-2-carboxylat (**69**) und 3-Aminocrotonsäurenitril (**24**) zu belegen, führte zu dem Isochinolin-Derivat (**71**), welches durch alle spektroskopischen Untersuchungsergebnisse eindeutig bewiesen wird. So wird im Addukt **70** die Carbonylfunktion des Esters nukleophil durch den Enaminon-Stickstoff angegriffen (**Schema 36**). Durch die Eliminierung von Methanol entsteht das Lactam **71**.

⁴¹ A. Kametani, J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1; **1977**, 28-33

⁴² T. Yasumitsu, A. Masahiro, K. Tomomi, J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1; **1980**, 1132-1135

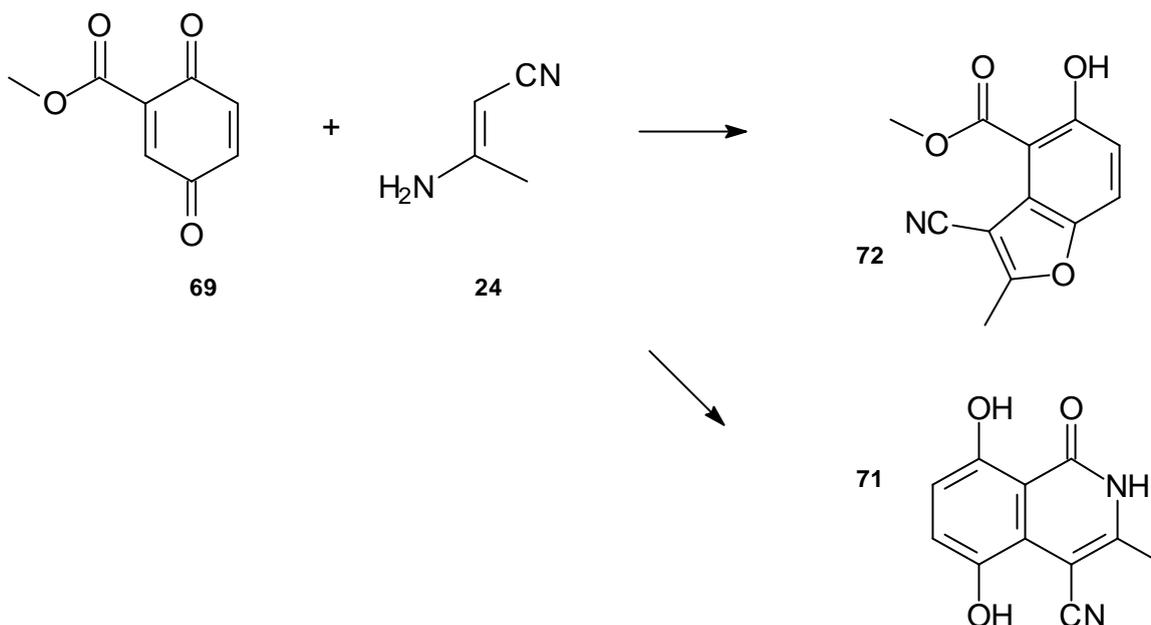
**Schema 35**

Versuch der Gegensynthese des Methyl-3-cyano-5-hydroxy-2-methylindol-4-carboxylats (65)

**Schema 36**

Mechanismus der Bildung des Isochinolins (71)

Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge des Reaktionsansatzes konnte eine weitere farblose Substanz isoliert werden. Bei der Auswertung der spektroskopischen Ergebnisse stellte sich heraus, dass es sich um das Benzofuran **72** handelt. Die Umsetzung des Methyl-1,4-benzochinon-2-carboxylats (**69**) mit dem 3-Aminocrotonsäurenitril (**24**) liefert somit zwei Produkte (**Schema 37**), wobei der Anteil der Substanz, die aus der Mutterlauge isoliert wurde höher ist als der des „spontan“ ausfallenden Isochinolins **71**.



Schema 37

Bildung des Isochinolins **71** und des Benzofurans **72**

Das Benzofuran **72** weist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem Chloroform ein AB-System bei $\delta = 7,58 \text{ ppm} / 6,97 \text{ ppm}$ auf. Diese chemische Verschiebung der beiden aromatischen Protonen dürfte zum Strukturbeweis des 5-Hydroxyindols (**65**) herangezogen werden dürfen, da die Signale für die beiden aromatischen Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des 5-Hydroxyindols (**65**) beinahe eine identische chemische Verschiebung aufweisen, so dass die Entstehung des stellungsisomeren 6-Hydroxyindols (**66**) ausgeschlossen werden kann.

5.5 Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit 2-Methylaminomethylen-1-indanon

Asche⁴³ setzte das „Methyl-1,4-benzochinon-2-carboxylat“ mit 2-Methylaminomethylen-1-indanon (**73**) unter den Bedingungen der Nenitzescu-Reaktion zu N-substituierten Benzo[b]carbazolen (**Schema 3, 7**) um. Frühere Untersuchungen von Kuckländer⁴⁴ et al. sowie Rosenberg⁴⁵ konnten bereits den Mechanismus zur Bildung dieser Carbazol-Derivate klären.

Um herauszufinden welchen Einfluss eine zweite Carboxylat-Funktion am Chinongrundgerüst auf diesen Reaktionsverlauf hat, wurde das „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylat“ (**13**) mit 2-Methylaminomethylen-1-indanon (**73**) in Eisessig umgesetzt. Die Elementaranalyse des isolierten Produktes (**74**) zeigt jedoch, dass keine zu der Carbazol-Bildung vergleichbare Reaktion stattgefunden haben kann, da ein Stickstoff-Gehalt von 0 % auf eine Abspaltung der Aminkomponente hindeutet. Der Molpeak des Massenspektrums bei $m/z = 370$ belegt diese Annahme. Im ¹H-NMR-Spektrum (**Abb. 20**) deuten zwei Singulets bei $\delta = 10,03$ ppm und $\delta = 10,70$ ppm, die bei Zusatz von D₂O verschwinden, auf die Entstehung eines Hydrochinons hin. Daher erscheinen eine Acetylierung und eine mögliche Oxidation zu dem entsprechenden Chinon zur weiteren Strukturaufklärung naheliegend.

Das Acetylierungsprodukt (**76**) mit einem Molpeak von $m/z = 454$ liefert einen weiteren Beweis für die Hydrochinon-Struktur des Produktes (**74**). Einen weiteren Anhaltspunkt zur Strukturaufklärung liefert das ¹H-NMR-Spektrum (**Abb. 21**) des Acetylierungsproduktes (**76**). Insgesamt erkennt man sechs aromatische Protonen, von denen vier als Multiplett im Bereich von $\delta = 7,45 - 8,35$ ppm erscheinen. Zwei Singulets bei $\delta = 7,01$ ppm und $\delta = 7,74$ ppm beweisen, dass der Angriff des β -C-Atoms des 2-Methylaminomethylen-1-indanon (**73**) an der 5,6-Doppelbindung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) stattgefunden haben muss.

Durch die Umsetzung des Produktes (**74**) mit Silber(I)-oxid in Diethylether lässt sich die Hydrochinon-Struktur nachweisen, da nach erfolgter Oxidation der Molpeak im Massenspektrum bei $m/z = 368$ liegt. Ferner findet man im ¹H-NMR-Spektrum des Oxidationsproduktes (**75**) keine Signale, die bei Zusatz von D₂O verschwinden.

⁴³ C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2002**

⁴⁴ U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, Arch. Pharm. (Weinheim Ger.) **1987**, 320, 312-317

⁴⁵ H. Rosenberg, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1996**

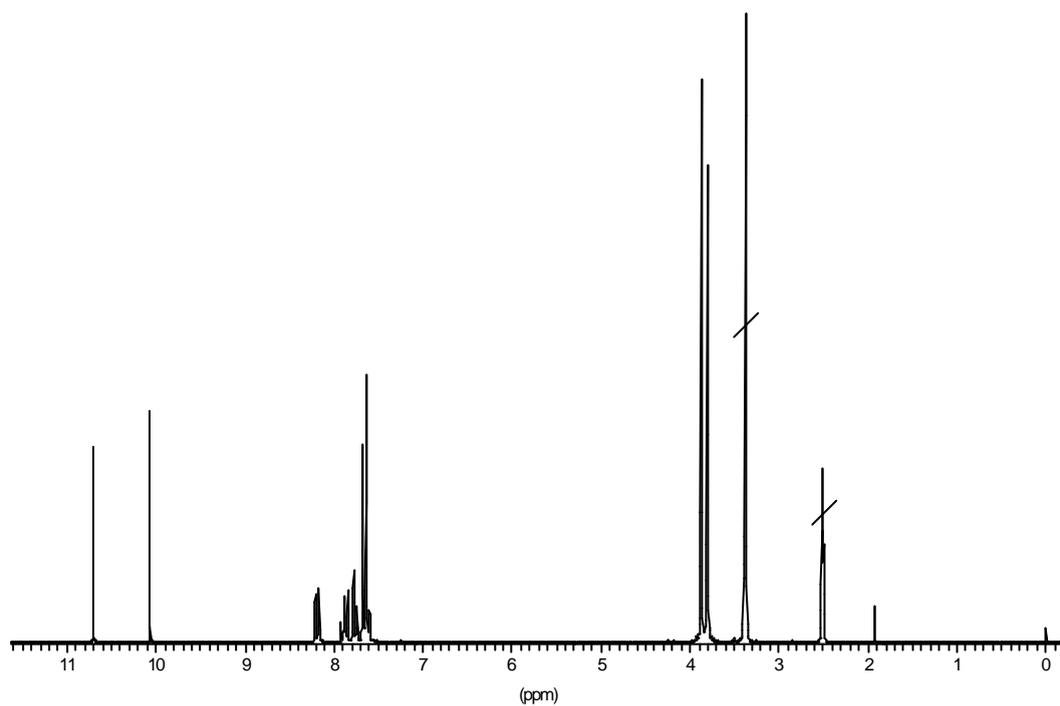


Abb. 20
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktes **(74)** (200 MHz, DMSO-d_6)

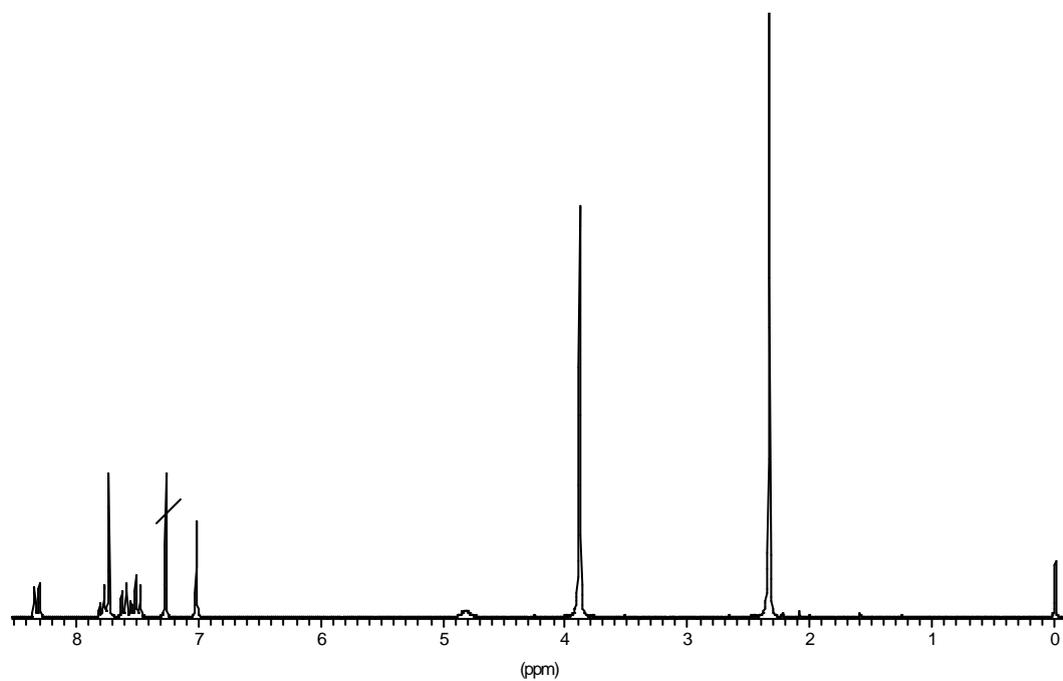
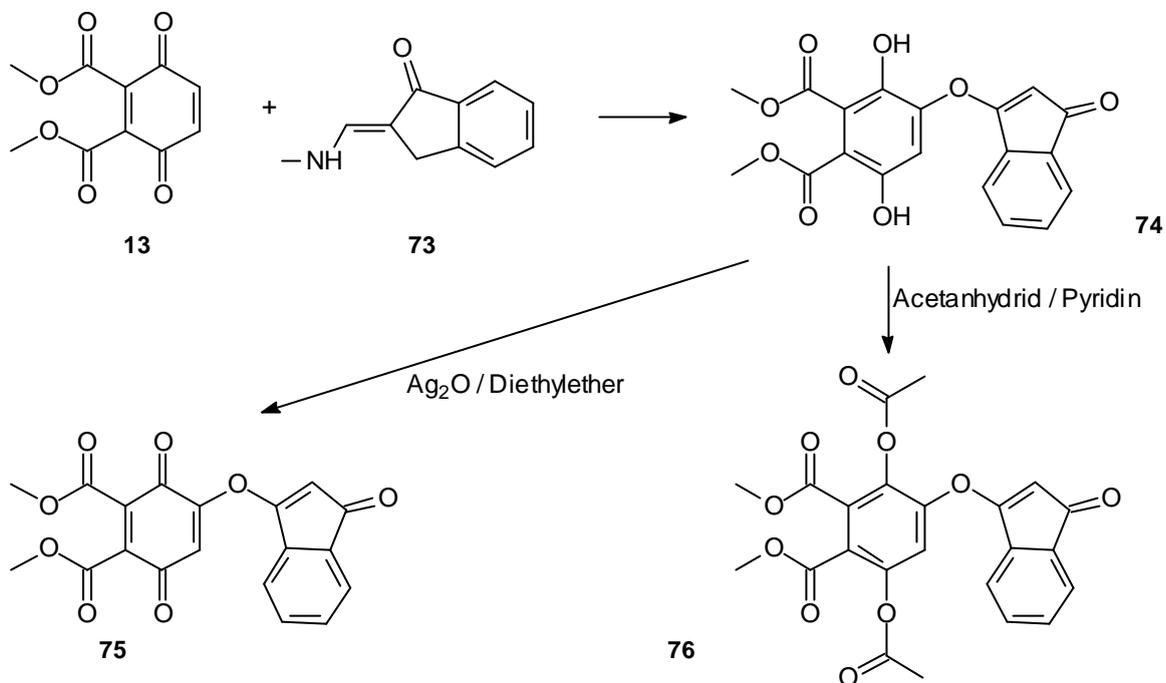


Abb. 21
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Acetylierungsproduktes **(76)** (200 MHz, CDCl_3)

Daher lässt sich unter Berücksichtigung aller spektroskopischer Daten und der Derivate das Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalat (**74**) als wahrscheinlichstes Produkt formulieren.



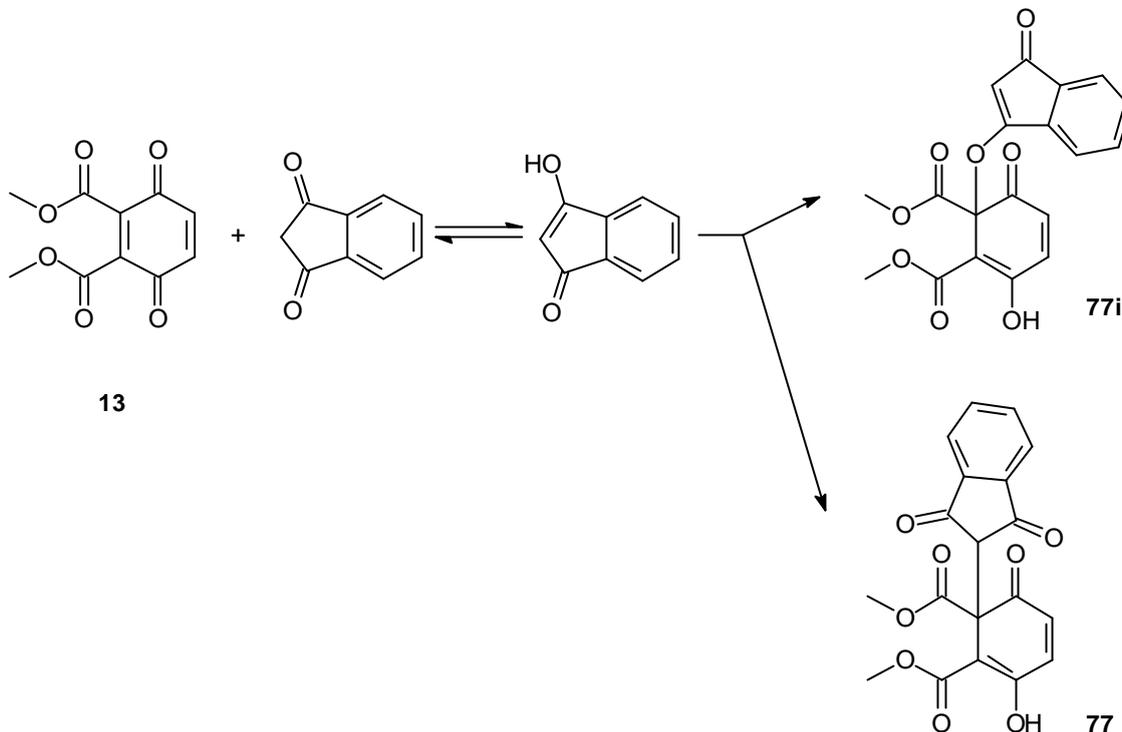
Schema 38

Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit 2-Methylaminomethylen-1-indanon (**73**); Acetylierungs- (**76**) Oxidationsprodukt (**75**)

5.5.1 Gegensynthese zum Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]-phthalat (**74**)

Bei dem Versuch die Struktur **74** mit einer Gegensynthese zu belegen (**Schema 39**), wurde durch die Umsetzung des Chinons (**13**) mit 1,3-Indandion die Verbindung **77** isoliert. Der Molpeak des Massenspektrums liegt zwar wie bei der Struktur **74** bei $m/z = 370$, jedoch weicht das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der isolierten Substanz **77** erheblich von den Daten der Struktur **74** ab. Unter Berücksichtigung des A/B-Systems bei $\delta = 6,5 - 7,0$ ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der isolierten Substanz **77** erscheint ein Angriff des 1,3-Indandions an der 1,2-Doppelbindung des Chinons (**13**) plausibel, so dass sich die

beiden isomeren Strukturen **77** und **77i** als mögliche Endprodukte dieses Versuchs der Gegensynthese formulieren lassen.



Schema 39

Ergebnisse der Gegensynthese zum Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalat (**74**)

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Eigenschaften der isolierten Substanz sprechen beim Vergleich mit den Werten der Struktur **74** eher dafür, dass es zur Bildung des Isomers **77** gekommen ist. Die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen der Indanonpartialstruktur dürfte sich nur bei der Struktur **77** von der des Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalats (**74**) signifikant unterscheiden. So erscheinen das 4-H und das 7-H des Indens im Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalat (**74**) als Dublett bei $\delta = 8,2$ und $7,9$ ppm und die beiden anderen aromatischen Protonen (5-H und 6-H) als Multipllett bei $\delta = 7,7$ ppm. Diese Signallage würde man auch bei der Struktur **77i** erwarten.

Stattdessen weist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Struktur **77** ein Signal mit einer Intensität von vier Protonen bei $\delta = 7,9$ ppm auf, was auf eine magnetische Äquivalenz der Indanon-Protonen hindeutet und somit einen Angriff des 1,3-Indandions über den enolisierten Kohlenstoff an die 2,3-Doppelbindung des Chinons (**13**) zu **77** wahrscheinlich macht.

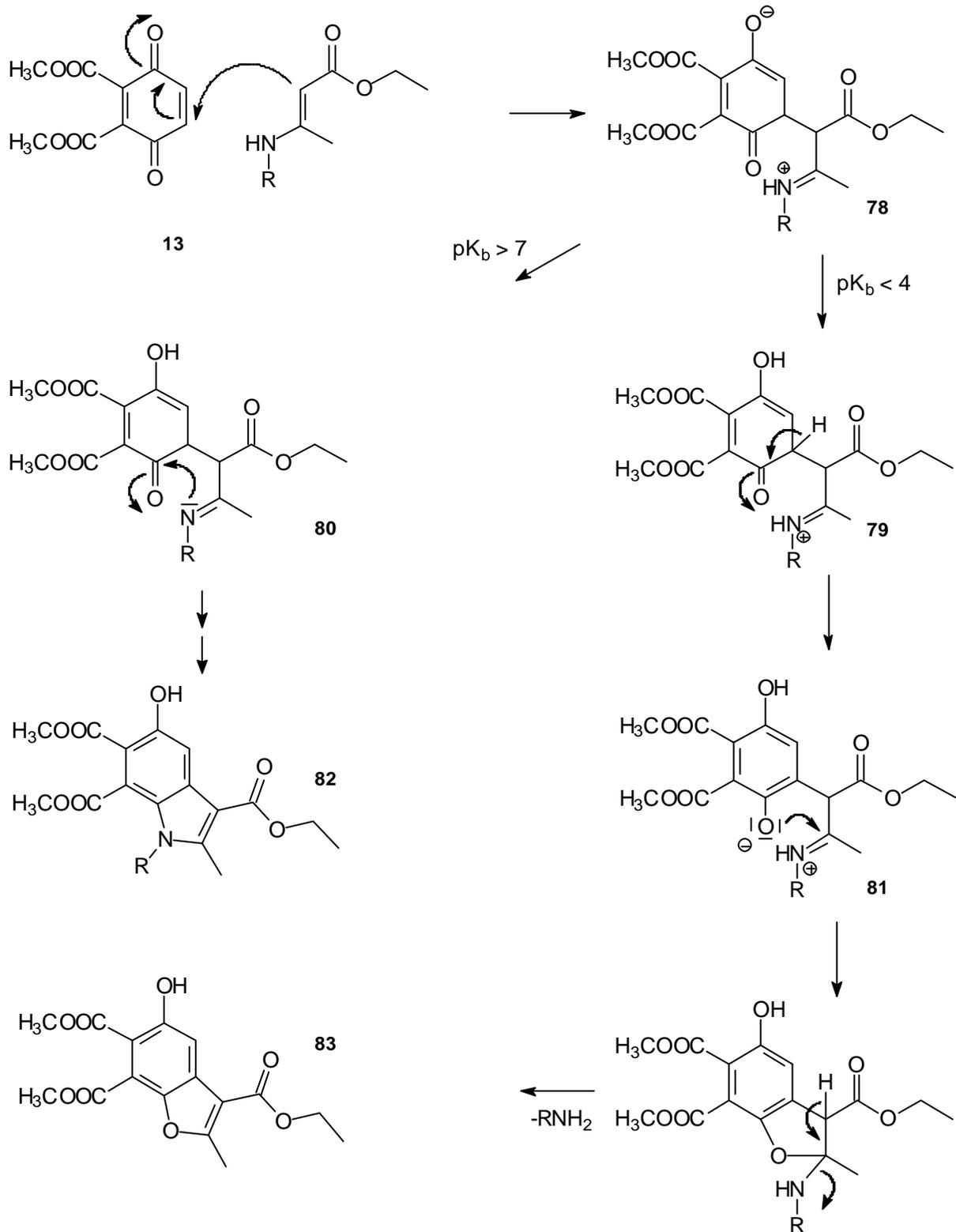
5.6 Deutung der unterschiedlichen Reaktionsverläufe

5.6.1 Die Benzofuran-Bildung

Während die Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit Ethyl-3-methylaminocrotonat (**53**) unter Abspaltung der primären Aminkomponente das Benzofuran **54** ergibt, entstehen bei der Umsetzung des Chinons **13** mit bestimmten anderen Enaminonen keine Benzofurane. Bei dem Vergleich der Enaminone fällt auf, dass die Benzofuran-Bildung in einem engen Zusammenhang mit der Basizität des Enaminon-Stickstoffs und der daraus resultierenden Acidität der korrespondierenden Säure stehen muss.

Die gleichen Beobachtungen machten im Jahre 1961 Grinev et al.⁴⁶. Sie stellten fest, dass Enaminone, deren pK_b -Werte kleiner als 3,4 waren, mit Chinonen bevorzugt zu Benzofuranen reagierten. Bei schwacher Basizität des Enaminon-Stickstoffs (pK_b 8 bis 10) wurden hingegen ausschließlich Indole gebildet. Bei einer mittleren Basizität (pK_b 4,5 bis 5,5) erhielten Grinev und Mitarbeiter Gemische aus Benzofuranen und Indolen. Bei der Betrachtung des möglichen Reaktionsverlaufs (**Schema 40**) wird klar, bei welchem Reaktionsschritt die Basizität des Enaminon-Stickstoffs entscheidend sein könnte. Bei einem Enaminon mit starker Basizität des Enaminon-Stickstoffs ($pK_b < 4$) ist die korrespondierende Säure nur schwach acide. So lässt sich erklären, dass das Iminiumion (**79**) aufgrund der schwachen Acidität nicht zum Imin (**80**) deprotoniert wird. Stattdessen kommt es unter Rearomatisierung zur Bildung des Phenolats **81**. Darauf greift der phenolische Sauerstoff den Kohlenstoff des Iminiumions an, was nach Eliminierung der primären Aminkomponente zur Bildung des Benzofurans (**83**) führt. Wenn die Basizität des Enaminon-Stickstoffs $pK_b > 7$ ist, resultiert daraus eine korrespondierende Säure (**78**) mit ausreichender Acidität, um ein Proton zu donieren, so dass das Imin **80** entstehen kann, welches durch einen nukleophilen Angriff des Stickstoffs an den Carbonyl-Kohlenstoff und anschließende Kondensation zum Indol (**82**) reagiert.

⁴⁶ A.N. Grinev, V.I. Shvedov, I.P. Sugrobova, Zh. Obshch. Khim., (engl. Trans.), 31, **1961**, 2298



Schema 40

Benzofuran-Bildung und Indol-Bildung in Abhängigkeit von der Basizität des Enaminon-Stickstoffs

5.6.2 Die Pyrrolo[3,2-f]indol-Bildung

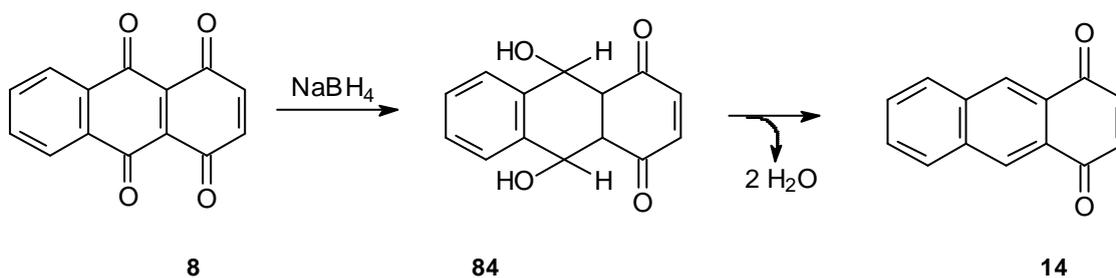
Aufgrund des elektronenziehenden Tolyrestes handelt es sich bei der Struktur **56**, um ein Enaminon mit geringer Basizität, so dass eine Benzofuran-Bildung nicht in Frage kommen dürfte. Ferner ist auch die Nucleophilie des Enaminon-Stickstoffs durch den elektronenziehenden Toly-Substituenten derart schwach, dass das intermediär gebildete Addukt (**Schema 33, 60**) durch überschüssiges Chinon (**13**) oxidiert werden kann, bevor es zur Carbinolamin-Bildung durch einen nucleophilen Angriff des Enaminon-Stickstoffs an den Carbonyl-Kohlenstoff kommt. So kann durch die Oxidation zum Chinon **61** ein weiteres Enaminon-Molekül angreifen. Dieser Angriff des β -C-Atoms des Enaminons geschieht aus sterischen Gründen am Carbonyl-Kohlenstoff und nicht an der 1,2-Doppelbindung (**Schema 33**). So sind zwei Faktoren für die Pyrrolo[3,2-f]indol-Bildung entscheidend. Zum einen die Reaktionsträgheit des Enaminon-Stickstoffs, die wahrscheinlich die Ursache für die lange Reaktionszeit von 4 Tagen ist und zum anderen der voluminöse Tolyrest, der einen Angriff des β -C-Atoms des Enaminons an der 1,2-Doppelbindung des Chinons (**13**) verhindert.

6. Umsetzung des 1,4-Anthrachinons mit Enaminonen

Die Umsetzung des 1,4-Anthrachinons (**14**) mit Enaminonen dürfte ausschließlich „reguläre Nenitzescu-Produkte“ liefern. Durch das Fehlen der Carbonylgruppen in Position 9 und 10 und den aromatischen Charakter des Rings B, ist die 4a,9a-Doppelbindung im 1,4-Anthrachinon nicht reaktiv und ein nukleophiler Angriff eines Enamin-Elektronenpaares nicht zu erwarten. Daher sollte es hier zur Bildung von Naphtho[2,3-g]indolen kommen.

6.1 Darstellung des 1,4-Anthrachinons (**14**)

Die Synthese des 1,4-Anthrachinons (**14**) ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden. Die Herstellung nach Lepage²⁷ erscheint dabei am sinnvollsten. Die Ausgangsverbindung dieser Synthese ist das 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**), welches bei vorherigen Umsetzungen direkt als Chinon-Komponente mit Enaminonen umgesetzt wurde (vgl. Kap. 2). Bei der Synthese nach Lepage (**Schema 41**) werden zunächst alle vier Carbonylfunktionen des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit Hilfe von NaBH₄ in Methanol reduziert. Das daraus resultierende Zwischenprodukt (**84**) dehydratisiert in verdünnter Essigsäure zum 1,4-Anthrachinon (**14**). Mit einer Ausbeute von 65% (lt. Literatur: 75%) gehört dieser Syntheseweg zu den effizientesten Methoden zur Herstellung des 1,4-Anthrachinons (**14**).



Schema 41

Darstellung des 1,4-Anthrachinons (**14**)

Die Struktur des 1,4-Anthrachinons (**14**) wurde durch sämtliche spektroskopischen Daten bestätigt. Das Massenspektrum und die Elementaranalyse lassen sich mit dem Chinon (**14**) in Einklang bringen. Das IR-Spektrum zeigt nur eine Carbonylbande und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten aufgrund der Symmetrie nur vier Signale für aromatische Protonen auf. Auf die chemischen Eigenschaften des 1,4-Anthrachinons (**14**) wurde bereits eingegangen (vgl. 1.3.3).

6.2 Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonaten

Die Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit Enaminonen lieferte zytotoxisch aktive Substanzen (**Typ 18**) (vgl. Pharmakologischer Teil), die gewinkelt kondensiert waren. Die Umsetzung des 1,4-Anthrachinons (**14**), welches bis auf die fehlende Carbonylfunktionen in Position 9 und 10 ebenfalls eine Teilstruktur der Anthracycline (**1 - 4**) ist, lässt bei der Umsetzung nach Nenitzescu eher kondensierte Naphthoindole (**85**) erwarten. Diese besitzen ein planares Grundgerüst und stellen daher, verglichen mit den Anthracyclinen (**1 - 4**), ebenfalls einen interessanten, zu untersuchenden Pharmakophor dar.

Bei der Umsetzung des 1,4-Anthrachinons (**14**) mit N-Benzylaminocrotonsäureethylester (**13**) in Eisessig bildet sich ein gelber Niederschlag, dessen acetonische Lösung bei 366 nm fluoresziert.

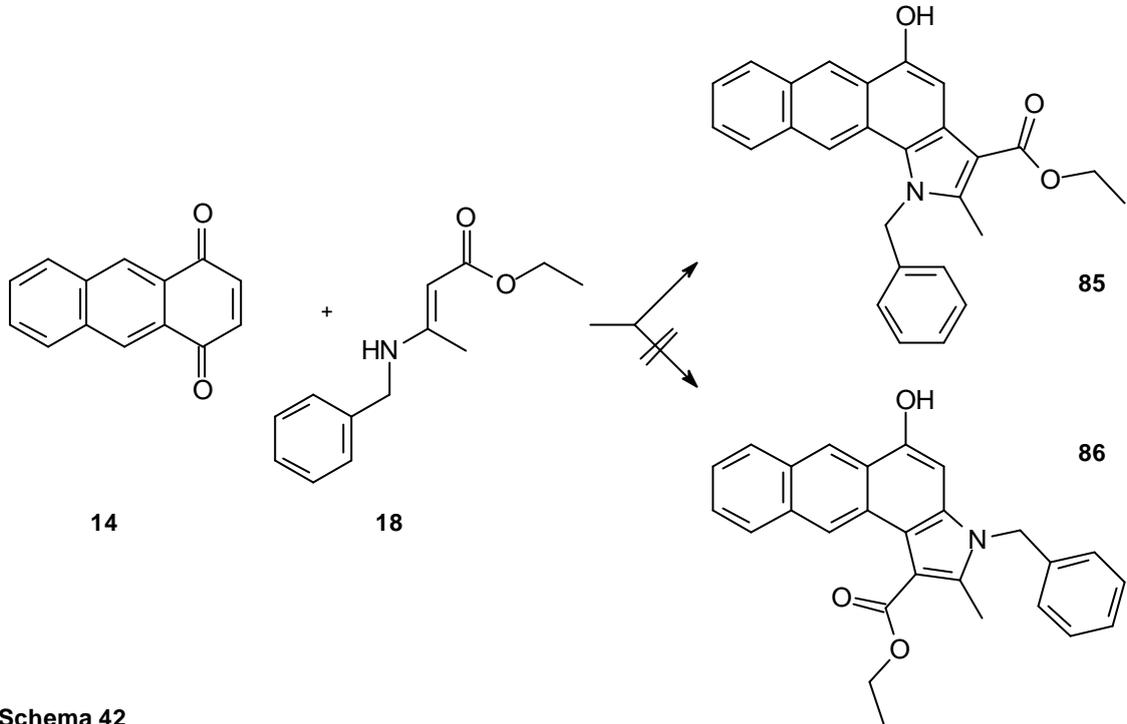
Das Massenspektrum mit einem Molpeak bei $m/z = 409$ deutet auf die Entstehung eines Naphthoindoles hin.

Durch eine OH-Valenzschwingung bei 3304 cm^{-1} und die Ester-Carbonyl-Schwingung bei 1662 cm^{-1} wird diese Strukturannahme weiter untermauert.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beweist letztlich durch ein Singulett-H bei $\delta = 7,71$ (4-H) ppm die Entstehung des Ethyl-1-benzyl-5-hydroxy-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylats (**85**). Durch den Vergleich der spektroskopischen Daten³³ kann ferner die Bildung von 6-Hydroxyindolderivaten (**Schema 42, 86**) ausgeschlossen werden, über die ebenfalls in der Literatur⁴⁷ berichtet wird. So weist das von Diepenbrock synthetisierte Ethyl-1,2-Dimethyl-5-hydroxy-1H-benzo[g]indol-3-carboxylat für das analoge 4-H im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine chemische Verschiebung von $\delta = 7,68$ ppm auf. Daraus folgt, dass der Angriff (**Schema 43**) des β -C-Atoms des Ethyl-3-

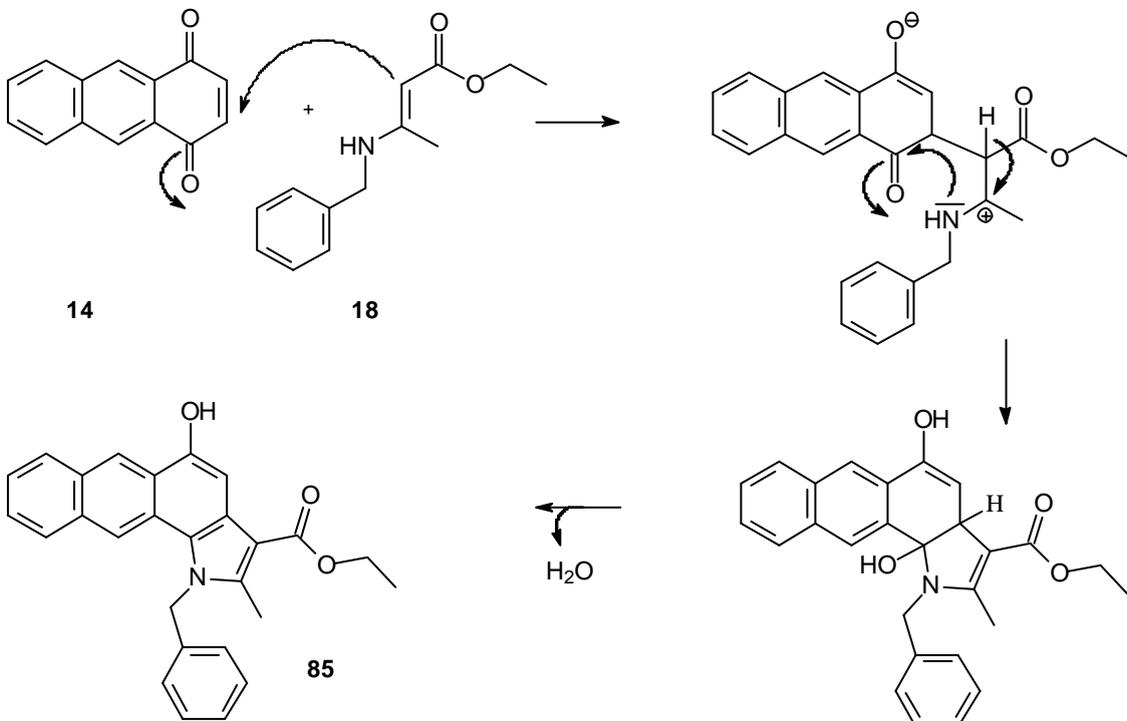
⁴⁷ U. Kuckländer, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **1979**, 312, 515-526

benzylaminocrotonats (**18**) an Position 2 und nicht am positivierten Carbonyl-Kohlenstoff des 1,4-Anthrachinons (**14**) stattgefunden haben muss.



Schema 42

Umsetzung des 1,4-Anthrachinons (**14**) mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat(**18**) in Eisessig



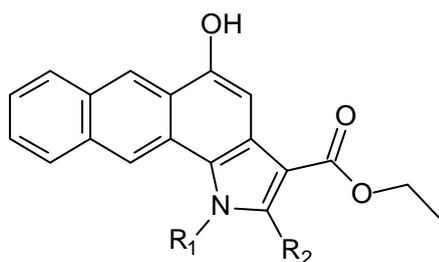
Schema 43

Mechanismus der Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85**

Bei Umsetzungen des 1,4-Anthrachinons (**14**) mit anderen N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern konnten weitere Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85** isoliert werden (**Tab. 11**).

Verbindung	R ₁ =	R ₂ =
85 A	Isobutyl	Methyl
85 B	4-Methoxyphenyl	Methyl
85 C	4-Methoxyphenyl	Phenyl
85 D	4-Methoxybenzyl	Methyl
85 E	4-Tolyl	Methyl
85 F	Methyl	Methyl
85 G	Benzyl	Methyl

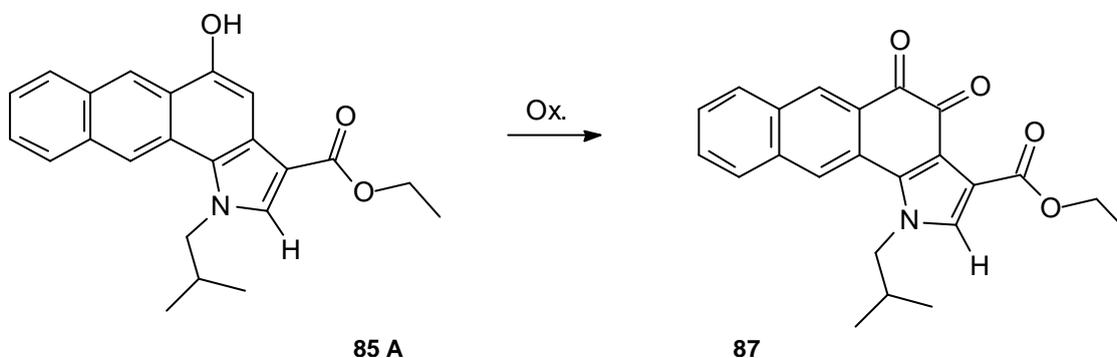
Tab. 11

Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85**

6.3 Oxidation des Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylats (**85 A**)

Zur Steigerung einer möglichen zytotoxischen Wirkung der Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85** bietet sich eine Oxidation zum o-Chinon an (**Schema 44**). Der Vorteil dieser Oxidation wäre die Einführung eines zusätzlichen Pharmakophors unter vollem Erhalt der Planarität des Zielmoleküls (**87**). Auf die Bioaktivierung der Chinone zu freien Radikalen wurde bereits in der Einleitung eingegangen (vgl. 1.1.2).

Zytostatische Eigenschaften für o-Chinone wurden ferner schon von Lam und Garg⁴⁸ beschrieben.



Schema 44

Mögliches Oxidationsprodukt des Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylats (**85 A**)

Nachdem der Oxidationsversuch mit HNO_3 und Salzsäure fehlgeschlagen war, wurde das Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (**85 A**) in Aceton mit Silber(I)-oxid umgesetzt.

⁴⁸ L.K. Lam, P.K. Garg, S.M. Swanson, J. Pharm. Sci. **1988**, Vol. 77 No. 5, 393-395

6.3.1 Auswertung der spektroskopischen Daten des Oxidationsproduktes

Das Massenspektrum (**Abb. 22**) weist einen Molpeak von $m/z = 748$ auf, was angesichts der Masse des Eduktes für eine Dimerisierung und nicht für eine *o*-Chinon-Bildung spricht. Bei genauerer Betrachtung der Fragmentierung des Massenspektrums fällt auf, dass bei dem Fragment $m/z = 375$, was genau der Hälfte des Molpeaks entspricht, die relative Intensität bei 100% liegt, was ebenfalls auf ein Dimerisierungsprodukt hindeutet.

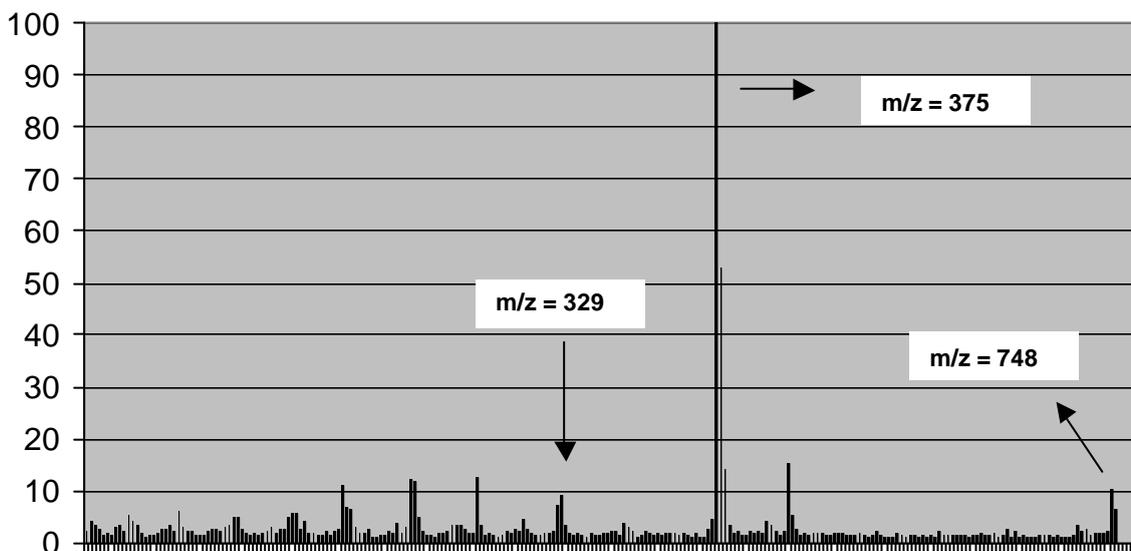
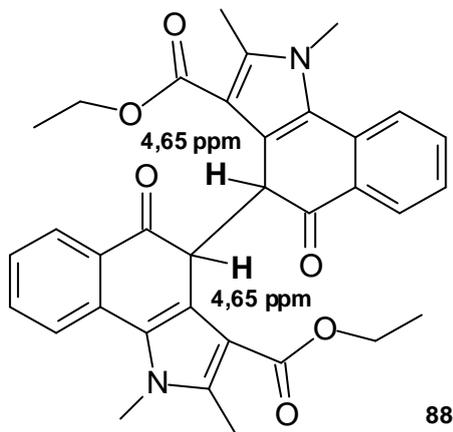


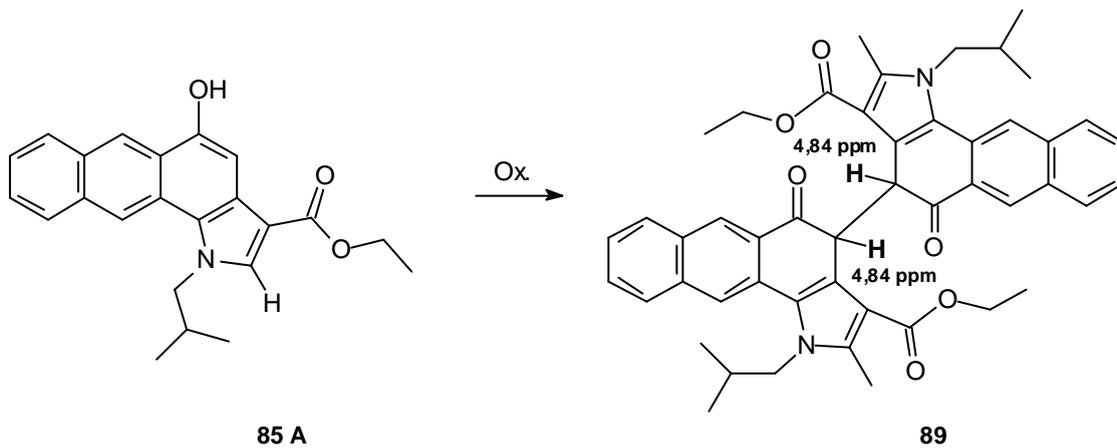
Abb. 22

Darstellung der massenspektroskopischen Ergebnisse, (x: m/z , y: %age) des Oxidationsproduktes; Die Grafik enthält nur ermittelte Bruchstücke, signalfreie Zwischenräume wurden zur besseren Übersicht lückenlos aufgefüllt.

Die Elementaranalyse der Umsetzung schließt ebenfalls die Bildung eines *o*-Chinons aus. Durch den Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten des Oxidationsproduktes mit den Daten des von Diepenbrock synthetisierten 4-4'-Diindols **88** (**Abb. 23**) kann das Diethyl-4-4',5-5'-tetrahydro-1-1'-diisobutyl-2,2'-dimethyl-5,5'-dioxo-4,4'-binaphtho[2,3-*g*]indol-3,3'-dicarboxylat (**Schema 45, 89**) als Endprodukt formuliert werden. So tritt das Singulett der beiden 4,4'-Protonen bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 4,84$ ppm auf. Das entsprechende Signal der Vergleichssubstanz **88** war bei $\delta = 4,65$ ppm zu finden.

**Abb. 23**

Chemische Verschiebung des 4-H im 4,4'-Diindol (**88**) nach Diepenbrock

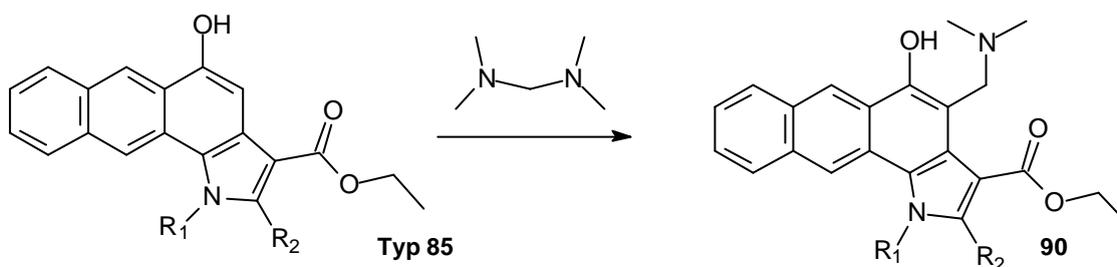
**Schema 45**

Oxidation des Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylats (**85 A**),
Chemische Verschiebung des 4-H im 4,4'-Diindol (**89**)

6.4 Darstellung von Mannich-Basen aus Naphtho[2,3-g]indolen

Vergleicht man die Struktur der Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85** mit dem klinisch verwendeten Topotecan (**16**) (Hycamtin[®]), fällt auf, dass sich eine Umsetzung der Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85** mit Bis(dimethylaminomethan) zur entsprechenden phenolischen Mannich-Base anbietet. Das Einfügen dieses Strukturelementes in die Naphtho[2,3-g]indole sollte das zytotoxische Potential dieser Strukturen signifikant

erhöhen (vgl. 1.3.4). Zur Darstellung dieser phenolischen Mannich-Basen wurden das Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (**85 A**) in Bis(dimethylaminomethan) mit einigen Tropfen Essigsäure bei 60° C umgesetzt. Der gelbe Niederschlag, der nach kurzer Zeit ausfiel, wurde isoliert und spektroskopisch untersucht. Das Massenspektrum mit einem Molpeak von $m/z = 432$ und die Elementaranalyse sprechen für die erwartete Mannich-Base (**90**). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist im Bereich von $\delta = 7,6-7,7$ ppm kein Signal auf. Sämtliche Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85** zeigten bei dieser chemischen Verschiebung ein Singulett für das aromatische 4-H. Daher muss der Angriff an Position 4 erfolgt sein. Ferner findet man bei $\delta = 4,05$ ppm ein Singulett, das der CH_2 -Gruppe der Dimethylaminomethyl-Komponente zuzuordnen ist. So kann die Struktur der phenolischen Mannich-Base **90** als gesichert angesehen werden.



Schema 46

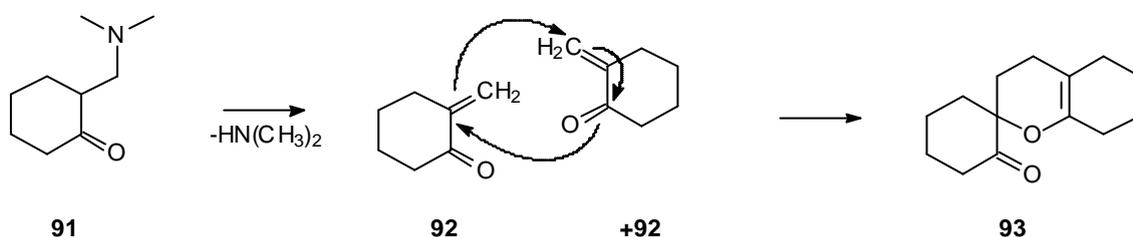
Umsetzung der Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85** mit Bis(dimethylaminomethan)

Verbindung	$R_1 =$	$R_2 =$
90 A	Isobutyl	Methyl
90 B	4-Methoxyphenyl	Phenyl

Tab. 12

6.5 Darstellung spirocyclischer Produkte aus Mannich-Basen

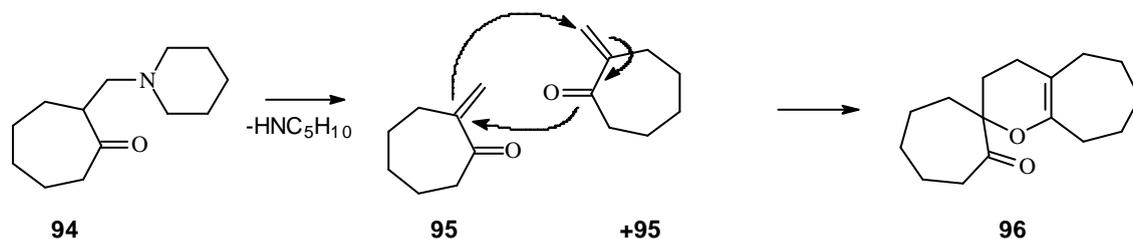
Erhitzt man die Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85** zwei Stunden lang in Bis(dimethylaminomethan) unter Rückfluss, entsteht ebenfalls ein gelber Niederschlag, der jedoch andere spektroskopische Eigenschaften aufweist als die Mannich-Basen des Typs **90**. Über die Instabilität von Mannich-Basen durch thermische Zersetzung wurde bereits durch Hellmann und Opitz⁴⁹ berichtet. So reagiert die Keto-Mannich-Base **91** unter Amin-Eliminierung zu dem intermediären Produkt **92**, welches durch die exocyclische Methylengruppe eine hohe Reaktivität aufweist und sich durch eine „Hetero-Diels-Alder-Reaktion“ zum 2,3-Dihydropyran-Derivat (**93**) stabilisiert.



Schema 47

Thermische Zersetzung von Mannich-Basen nach Hellmann und Opitz⁵¹

Ähnliche Beobachtungen machten Roth und Dvorak⁵⁰. Hier führte die Amin-Eliminierung des 2-Piperidinomethyl-cycloheptanons (**94**) zum 2-Methylencycloheptanon (**95**), das ebenfalls in einer „Hetero-Diels-Alder-Reaktion“ zum 2,3-Dihydropyran-Derivat (**96**) reagiert.



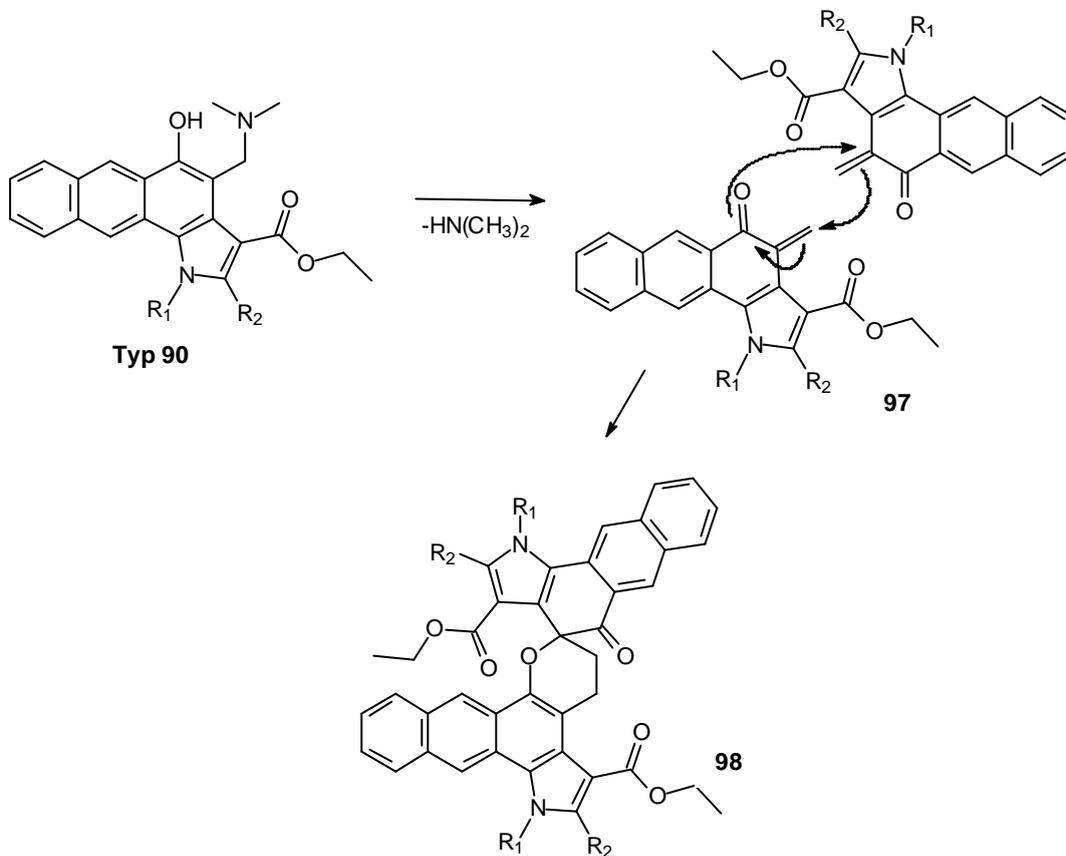
Schema 48

Acetolyse und „Hetero-Diels-Alder-Reaktion“ nach Roth und Dvorak in Acetanhydrid

⁴⁹ H. Hellmann, G. Opitz, *a-Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim **1960**, 247-248

⁵⁰ H.J. Roth, G. Dvorak, C. Schwenke, *Archiv der Pharmazie*, 297, 5, 298-301

Berücksichtigt man die Ergebnisse der Literatur, so dürfte der in **Schema 49** dargestellte Reaktionsverlauf beim Erhitzen der Mannich-Basen des Typs **90** zu erwarten sein.



Schema 49

Möglicher Reaktionsverlauf der thermischen Zersetzung der Mannich-Basen des Typs **90** mit anschließender Cyclisierung zum „Hetero-Diels-Alder“-Produkt **98**

In Analogie zu den Ergebnissen aus der Literatur würde bei der thermischen Zersetzung der Mannich-Basen des Typs **90** intermediär das sehr reaktive ortho-Chinonmethid **97** entstehen, welches unter Cyclisierung zum Spiro-Produkt **98** weiterreagieren dürfte.

Verbindung	R ₁ =	R ₂ =
98 A	Isobutyl	Methyl
98 B	4-Methoxyphenyl	Phenyl
98 C	Methyl	Methyl

Tab. 13

6.5.1 Auswertung der spektroskopischen Daten der potentiellen Spiro-Produkte

Die Molpeaks der isolierten Produkte treffen genau auf die spirocyclischen Strukturen des **Typs 98** zu. Ferner lassen sich die Ergebnisse der Elementaranalysen mit diesen sehr gut in Einklang bringen. Das ¹H-NMR-Spektrum (**98 C, Abb. 24**) bestätigt die Struktur **98**, wobei einige Besonderheiten auffallen. Die Protonen einer Ester-Methylengruppen führen zu Signalen bei unterschiedlichen chemischen Verschiebungen. Ein Proton erscheint als Multiplett bei $\delta = 3,55$ ppm und das andere ebenfalls als Multiplett bei $\delta = 2,75$ ppm. Diese Signallage kann mit der Stellung der Ethylestergruppe im Molekül erklärt werden. Da das Molekül nicht planar ist, ist es denkbar, dass eine Ethylestergruppe über dem Abschirmungskegel des Aromaten liegt, so dass es sowohl zu einer Aufspaltung in zwei Signale als auch zu einer Hochfeldverschiebung beider Signale gegenüber der anderen CH₂-Estergruppe kommt. Bestätigt wird diese Annahme durch die Lage der CH₃-Triplets der beiden Ethylester. Das Triplet mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 1,30$ ppm dürfte dem Ethylester zuzuordnen sein, welcher nicht im Einflussbereich der aromatischen Abschirmung liegt. Das Triplet bei $\delta = 0,35$ ppm erfährt eine anisotrope Beeinflussung durch die räumliche Positionierung im aromatischen Abschirmungskegel, wodurch es zur Hochfeldverschiebung kommt. Bemerkenswert sind ferner die Lage und die Multiplizität der vier Protonen des Pyran-Rings (2 X CH₂). So erscheinen drei Protonen als Multiplett bei $\delta = 2,95$ ppm und ein Proton im hohen Feld als Multiplett bei $\delta = 2,25$ ppm, was ebenfalls mit Anisotropie-Effekten zu erklären sein dürfte.

Die stellungsisomere Struktur **99 (Abb. 25)** kann aufgrund der ¹H-NMR-spektroskopischen Ergebnisse ausgeschlossen werden, da hier für die beiden CH₂-Gruppen des Pyran-Rings eine andere Multiplizität der Signale erwartet worden wäre. Ferner würde man bei diesem Isomer im ¹H-NMR-Spektrum für die CH₂-Gruppen des

Pyran-Rings eine geminale Kopplung der Signale mit einer Kopplungskonstanten von $^2J = 14\text{-}20\text{ Hz}$ erwarten.

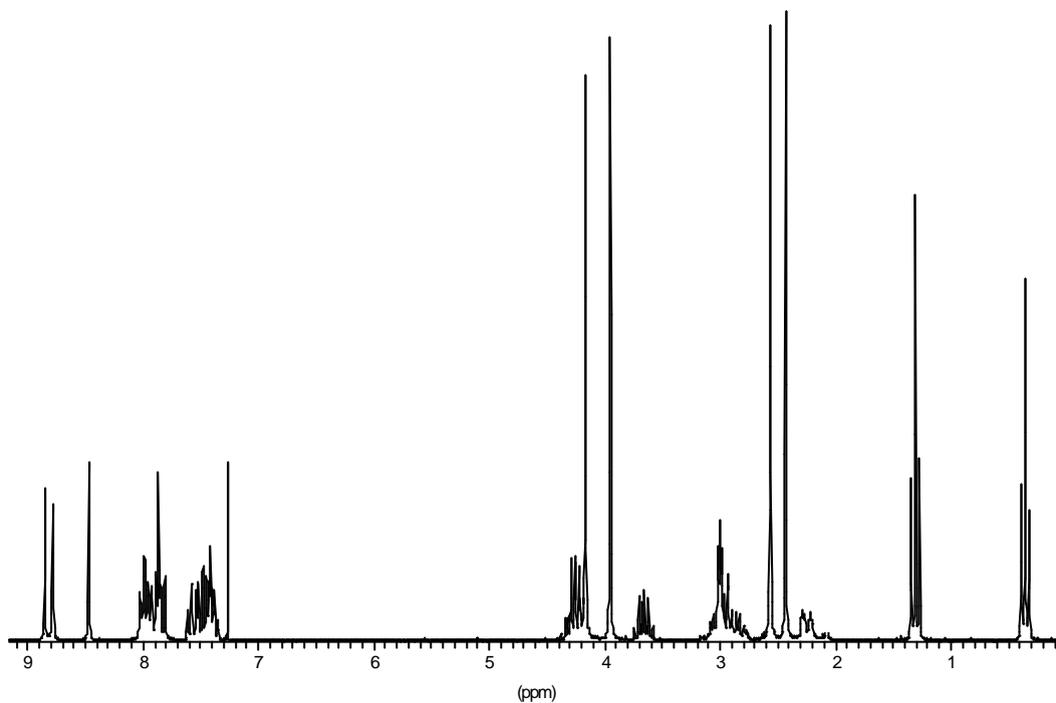


Abb. 24

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der spirocyclischen Struktur **98 C**

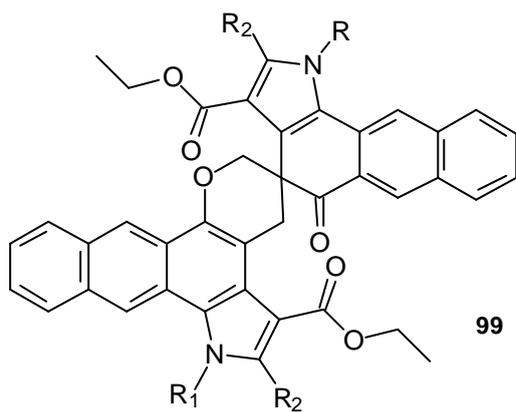


Abb. 25

Stellungsisomere Struktur **99** der spirocyclischen Struktur **98 C**

7. Pharmakologischer Teil

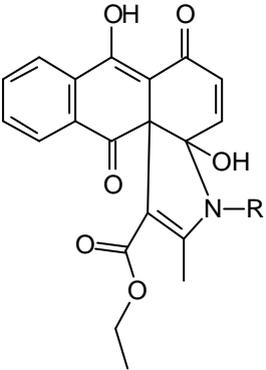
7.1 Pharmakologischer Vortest

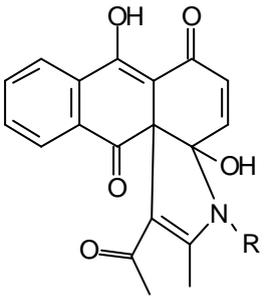
7.1.1 Bedingungen des pharmakologischen Vortests

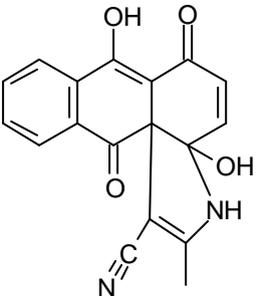
Die synthetisierten Produkte wurden hinsichtlich ihres zytotoxischen Potentials untersucht. Dazu wurden sie einem Vortest des National Cancer Instituts in Maryland (USA) unterzogen. In diesem Vortest wird die Zellwachstumshemmung einer Substanz mit einer Konzentration von $c = 1 \times 10^{-4}$ mol/l gegenüber drei Zelllinien ermittelt (**NCI-H460** = Lungenkarzinomzellen; **MCF7** = Mamakarzinomzellen; **SF-268** = ZNS-Karzinomzellen). Mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit von $p = 95\%$ können mit Hilfe dieses Vortests Substanzen erkannt werden, die auch im Haupttest eine zytotoxische Wirksamkeit zeigen.

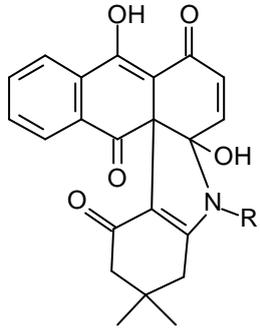
Zur Untersuchung werden die vom NCI ausgewählten Substanzen mit den Karzinomzellen 48 Stunden inkubiert. Nach erfolgter Inkubation werden die Zellen mit Trichloressigsäure fixiert und mit einem proteinbindenden Farbstoff (Sulforhodamin B) angefärbt, um das Zellwachstum zu bestimmen. Die Auswertung erfolgt UV/VIS-photometrisch. Vergleicht man nun das Wachstum der behandelten Zellen mit den unbehandelten, erhält man eine prozentuale Wachstumshemmung. Ergebnisse von 100% bis 1% bedeuten eine Verringerung gegenüber dem normalen Zellwachstum. Ein Wert von 0% würde eine totale Wachstumshemmung indizieren, während negative Ergebnisse auf zytostatische (Zelltod) Eigenschaften der Substanzen hindeuten. Damit die Trefferwahrscheinlichkeit zytotoxische Substanzen im Vortest zu erkennen bei $p = 95\%$ liegt, gilt als Eintrittskriterium für die getesteten Substanzen in den Haupttest, dass bei mindestens einer Zelllinie des Vortest eine Wachstumsreduktion auf 32% erreicht wird. Erfüllt eine Substanz dieses Kriterium, wird sie vom NCI als „aktiv“ eingestuft und einem Test an 60 humanen Krebszelllinien zugeführt (s. Haupttest). Vom NCI angeforderte Substanzen, die das Kriterium des Vortests nicht erfüllen, werden als „inaktiv“ eingestuft und nicht weiter untersucht.

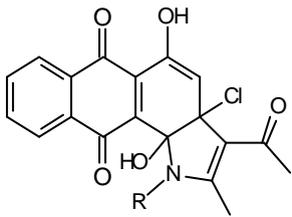
7.1.2 Übersicht der vom NCI getesteten Substanzen

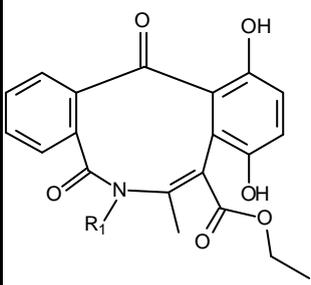
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	19 A	Benzyl	722395
	19 B	4-Tolyl	720992
	19 C	4-Methoxyphenyl	720993
	19 D	4-Chlorphenyl	722564
	19 F	2,4-Dichlorbenzyl	727112

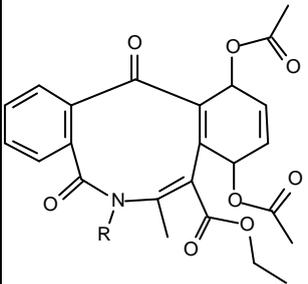
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	23 B	Phenyl	722981
	23 C	Benzyl	727113
	23 D	4-Tolyl	722982

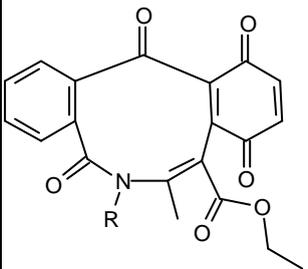
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	27	/	722565

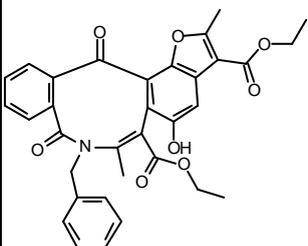
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	29 A	Phenyl	722566

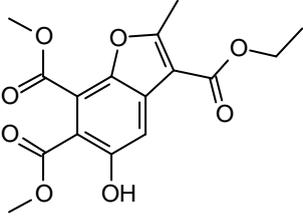
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	33 33 A	Phenyl Tolyl	722576 722995

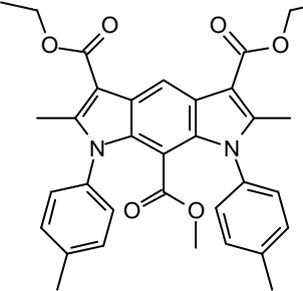
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	38 A 38 B 38 C	Benzyl 4-Tolyl 4-Methoxybenzyl	722396 723890 727110

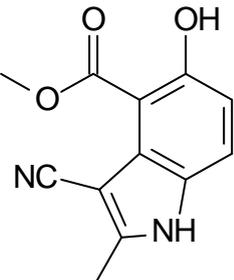
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	39 A 39 B	Benzyl 4-Tolyl	722397 723891

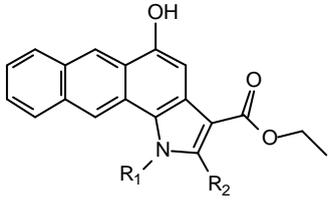
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	40 A 40 B	Benzyl 4-Tolyl	722398 723892

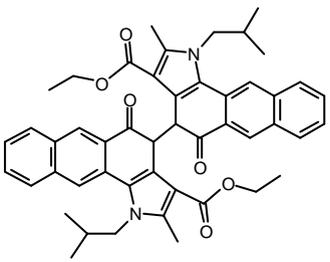
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	42 A	/	722983

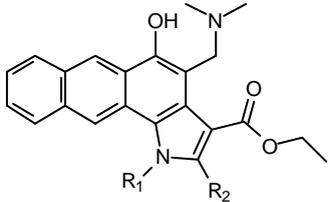
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	54	/	727115

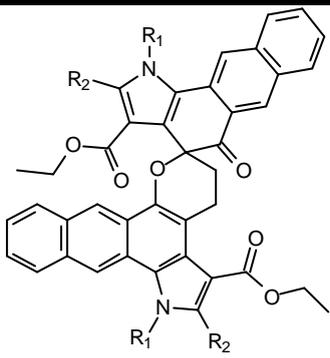
Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	57	/	727114

Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	65	/	727116

Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	85 A	R ₁ =Isobutyl, R ₂ =CH ₃	723894
	85 B	R ₁ =4-Methoxyphenyl, R ₂ =CH ₃	723895
	85 C	R ₁ =4-Methoxyphenyl, R ₂ =Ph	724787
	85 E	R ₁ = 4-Tolyl, R ₂ =CH ₃	723893
	85 F	R ₁ = R ₂ =CH ₃	724788
	85 G	R ₁ =Benzyl, R ₂ =CH ₃	723896

Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	89	/	724789

Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	90 A	R ₁ =Isobutyl, R ₂ =CH ₃	724792
	90 B	R ₁ =4-Methoxyphenyl, R ₂ =Ph	724790

Struktur	Verbindung	R	NCI-Code
	98 A	R ₁ =Isobutyl, R ₂ =Methyl	727111
	98 B	R ₁ =4-Methoxyphenyl, R ₂ =Phenyl	724791
	98 C	R ₁ =R ₂ = Methyl	727108

7.1.3 Ergebnisse des Vortests

Verbindung	NCI-H460	MCF7	SF-268	Ergebnis
722395 (19 A)	0	0	0	aktiv
722564 (19 B)	0	22	6	aktiv
720993 (19 C)	-43	-90	-47	aktiv
720992 (19 D)	-32	-61	-81	aktiv
727112 (19 F)	0	0	1	aktiv
722981 (23 B)	0	0	0	aktiv
727113 (23 C)	1	1	1	aktiv
722982 (23 D)	0	0	1	aktiv
722565 (27)	1	1	1	aktiv
722566 (29 A)	6	33	9	aktiv
722576 (33)	0	0	0	aktiv
722995 (33 A)	59	30	17	aktiv
722396 (38 A)	0	12	0	aktiv
723890 (38 B)	61	11	66	aktiv
727110 (38 C)	24	76	65	aktiv
722397 (39 A)	0	1	0	aktiv
723891 (39 B)	50	27	64	aktiv
722398 (40 A)	0	0	0	aktiv

723892 (40 B)	3	0	5	aktiv
722983 (42 A)	100	83	83	inaktiv
727115 (54)	90	124	97	inaktiv
727114 (57)	130	95	115	inaktiv
727116 (65)	4	35	47	aktiv
723894 (85 A)	92	72	76	inaktiv
723895 (85 B)	98	83	89	inaktiv
724787 (85 C)	86	98	122	inaktiv
723893 (85 E)	97	88	97	inaktiv
724788 (85 F)	91	122	145	inaktiv
723896 (85 G)	95	65	59	inaktiv
724789 (89)	67	64	104	inaktiv
724792 (90 A)	79	118	145	inaktiv
724790 (90 B)	59	112	111	inaktiv
727111 (98 A)	92	92	84	inaktiv
724791 (98 B)	77	122	139	inaktiv
727108 (98 C)	79	99	82	inaktiv

Tab.14

Ergebnisse des NCI-Vortests für die drei Zelllinien NCI-H460, MCF7 und SF-268 in Prozent

7.2 Pharmakologischer Haupttest

7.2.1 Bedingungen des pharmakologischen Haupttests

Der Haupttest des NCI besteht aus 60 humanen Karzinomzellen, die in neun Untergruppen (subpanels) für die jeweiligen Krebsarten eingeordnet sind:

1. Leukämie (Blut)
2. Lunge
3. Kolon
4. ZNS
5. Melanom
6. Ovar
7. Niere
8. Prostata
9. Brust

Mithilfe dieser Subpanels lassen sich eventuelle Selektivitäten der Substanzen gegen bestimmte Krebsarten erkennen. Nach Kultivierung der Zellen werden diese in einer Suspension aus 100 µl RPMI-1640-Medium, 5% fetalem Rinderserum und 2 mmol Glutamin auf Mikrotiterplatten aufgetragen. Der Haupttest der potentiell zytotoxischen Substanzen wird in fünf unterschiedlichen Konzentrationen durchgeführt (1×10^{-4} mol/l, 1×10^{-5} mol/l, 1×10^{-6} mol/l, 1×10^{-7} mol/l, 1×10^{-8} mol/l). Dazu wird zuerst eine Stocklösung der Substanz hergestellt. Diese Lösung enthält (je nach Löslichkeit entweder in Wasser oder in DMSO) die 400-fache Menge der maximalen Testkonzentration von 1×10^{-4} mol/l an gelöster Substanz. Zur Konservierung wird die Lösung mit Gentamicin versetzt und bei -70°C gelagert. Erst vor der Inkubation werden je 100 µl der folgenden Konzentrationen hergestellt: 2×10^{-4} mol/l, 2×10^{-5} mol/l, 2×10^{-6} mol/l, 2×10^{-7} mol/l, 2×10^{-8} mol/l. Sofort im Anschluss werden diese Lösungen auf die entsprechenden Zellsuspensionen gegeben, so dass sich die angestrebten Konzentrationen ergeben. Die Inkubationszeit beträgt 48 Stunden bei definierten Bedingungen (5% CO_2 , 100% Luftfeuchtigkeit). Die Art der Auswertung entspricht der des Vortests. Die im Haupttest ermittelten Werte sind die **GI₅₀**, die **TGI** und die **LC₅₀**. Die GI₅₀ (**G**rowth **I**nhibition **50%**) ist die Konzentration, bei der 50%

Wachstumshemmung durch die untersuchte Substanz gegenüber dem Vergleichsmedium auftreten. Die TGI (Total Growth Inhibition) ist die Konzentration, bei der 100% Wachstumshemmung auftreten und die LC₅₀ (Lethal Concentration 50%) ist die Konzentration, bei der 50% der Zellen gegenüber der Ausgangspopulation abgetötet sind. Die Darstellung der Werte erfolgt logarithmisch.

7.2.2 Ergebnisse des pharmakologischen Haupttests

Verbindung	Mittlere log GI ₅₀	Mittlere log TGI	Mittlere log LC ₅₀
722395 (19 A)	- 4,98	- 4,50	- 4,14
722564 (19 B)	- 5,13	- 4,22	- 4,01
720993 (19 C)	- 4,87	- 4,64	- 4,19
720992 (19 D)	- 5,39	- 4,85	- 4,34
722981 (23 B)	- 4,93	- 4,32	- 4,06
722982 (23 D)	- 4,93	- 4,25	- 4,01
722565 (27)	- 5,55	- 4,68	- 4,17
722566 (29)	- 4,58	- 4,12	> - 4,00
722576 (33)	- 5,27	- 4,43	- 4,03
722995 (33 A)	- 4,86	- 4,18	- 4,01
722396 (38 A)	- 4,17	- 4,04	> - 4,00
723890 (38 B)	- 4,71	- 4,28	- 4,04
722397 (39 A)	- 4,31	- 4,03	> - 4,00
723891 (39 B)	- 4,77	- 4,23	- 4,02
722398 (40 A)	- 4,27	- 4,06	- 4,01
723892 (40 B)	- 4,76	- 4,34	- 4,07

Tab. 15

Ergebnisse des NCI-Haupttests; Mittlere log GI₅₀ / TGI / LC₅₀-Werte der im 60 Zelllinien-Assay getesteten Verbindungen

7.2.3 Diskussion der pharmakologischen Ergebnisse

Die Naphtho[2,3-d]indole des **Typs 19** und des **Typs 23** gelangen allesamt in den 60 Zelllinien-Haupttest und zeigen zum Teil hohe zytotoxische Aktivität. Bei dem direkten Vergleich der mittleren $\log GI_{50}$ -Werte dieser Strukturen fällt auf, dass die Naphtho[2,3-d]indol-1-carboxylate (**Typ 19**) keine signifikanten Unterschiede zu den Naphtho[2,3-d]indol-1-ethanonen (**Typ 23**) aufweisen. Die Azonine des **Typs 38**, die durch eine Umlagerungsreaktion aus den Naphtho[2,3-d]indol-1-carboxylaten (**Typ 19**) entstanden sind, zeigen ebenfalls eine zytotoxische Aktivität. Diese ist jedoch weniger stark (**Abb. 26**) als bei den Naphtho[2,3-d]indol-1-carboxylaten (**Typ 19**).

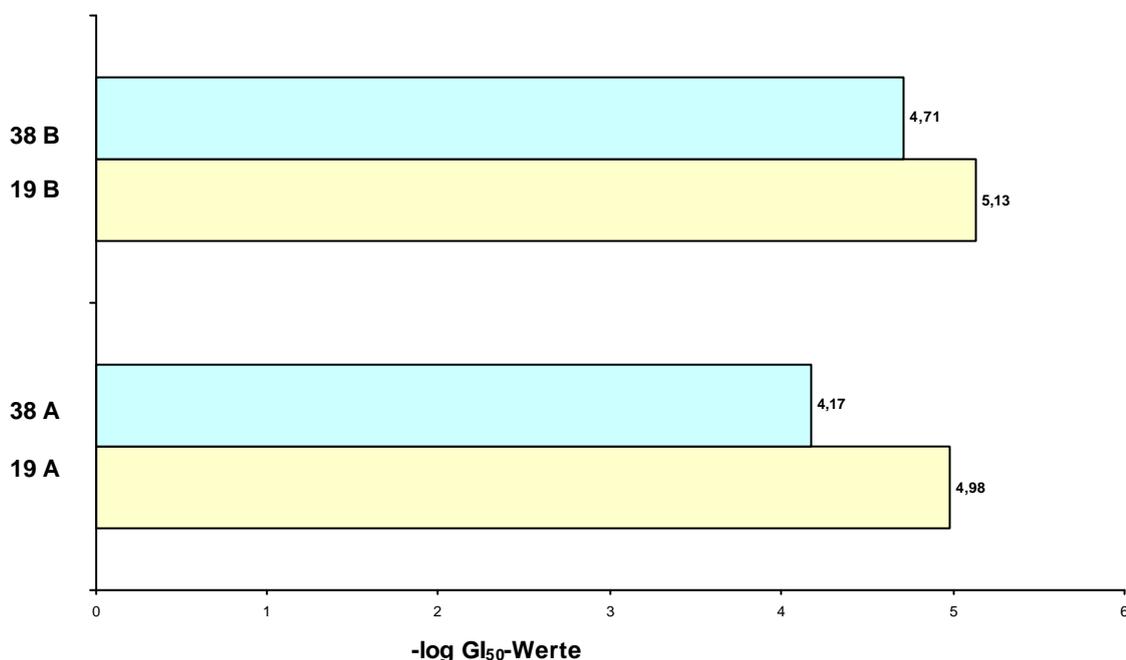


Abb. 26

Mittlere $\log GI_{50}$ -Werte; Vergleich zweier Naphtho[2,3-d]indole des **Typs 19** mit den daraus umgelagerten Azoninen des **Typs 38**

Die Naphtho[2,3-g]indole des **Typs 85** werden schon im Vortest als inaktiv beurteilt und gelangen erst gar nicht in den 60 Zelllinien-Haupttest des NCI's.

Anhand der Ergebnisse des pharmakologischen Haupttests lässt sich folgende Reihenfolge (**Abb. 27**) bezüglich der zytotoxischen Aktivität (mittlere $\log GI_{50}$ -Werte) feststellen:

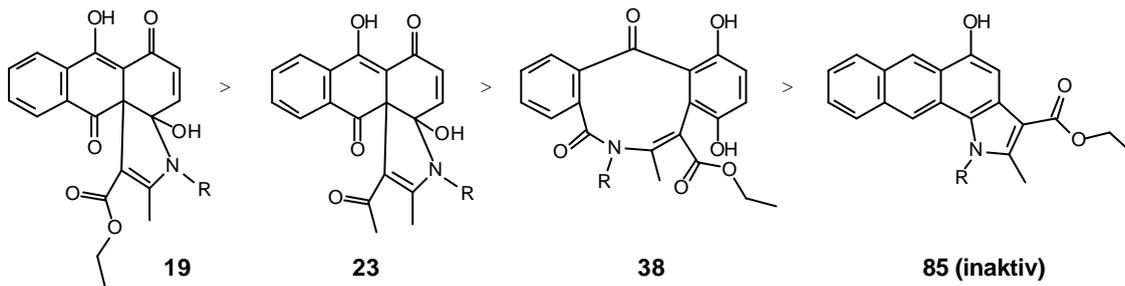


Abb. 27
Reihenfolge der zytotoxischen Aktivität (mittleren $\log GI_{50}$ -Wert) der synthetisierten Substanzen

Aufgrund der Tatsache, dass die Naphtho[2,3-d]indole (**Typ 19 und 23**) und Azonine (**Typ 38**) ein nicht planares Ringsystem aufweisen, kommt eine Interkalation als Ursache für die zytotoxische Aktivität nicht in Frage, so dass eine Compare Analyse Hinweise über einen möglichen Wirkmechanismus liefern soll.

Die Naphtho[2,3-g]indole (**Typ 85**), die aufgrund ihrer planaren Struktur eine DNS-Interkalation möglich erscheinen lassen, zeigen kaum zytotoxische Eigenschaften und werden vom NCI als inaktiv bewertet. Auch die Mannich-Basen (**Typ 90**) dieser Verbindungen erfüllen nicht die Kriterien, um in den Haupttest zu gelangen und werden ebenfalls als inaktiv eingestuft. So kann man aus diesen Ergebnissen schließen, dass die Carbonylfunktionen in Position 9 und 10 des Anthrachinon-Grundkörpers essentiell für eine zytotoxische Wirkung sein dürften.

Zu einer deutlichen Wirkungsverstärkung der Naphtho[2,3-d]indole führt eine Nitrilfunktion in Position 1 und ein unsubstituierter Indol-Stickstoff. So weisen die Testergebnisse für die **Struktur 27** nicht nur einen mittleren $\log GI_{50}$ -Wert von $-5,55$ auf, sondern darüber hinaus eine „Subpanel-Spezifität“ für Leukämie-Krebszellen, was durch einen mittleren $\log GI_{50}$ -Wert_(Leukämie) von $-6,32$ deutlich wird. Die zytotoxische Aktivität von **27** ist also bei Leukämie-Krebszelllinien deutlich höher als bei den übrigen Krebszelllinien. Der Unterschied in der zytotoxischen Wirkung zwischen der Struktur **27** und den übrigen Naphtho[2,3-d]indolen wird bei dem Vergleich der kompletten 60-Zelllinientests klar. Dazu sollen **19 A** und **27** direkt miteinander verglichen werden (**Abb. 28**). Dabei fällt auf, dass das Naphtho[2,3-d]indol **19 A** zwar einen vergleichbaren mittleren $\log GI_{50}$ -Wert von $-5,39$ zu dem des Naphtho[2,3-d]indol-1-nitrils (**27**) hat, jedoch besitzt diese Struktur nur einen mittleren $\log GI_{50}$ -Wert_(Leukämie) von $-5,60$ und weist somit keine „Subpanel-Spezifität“ auf.

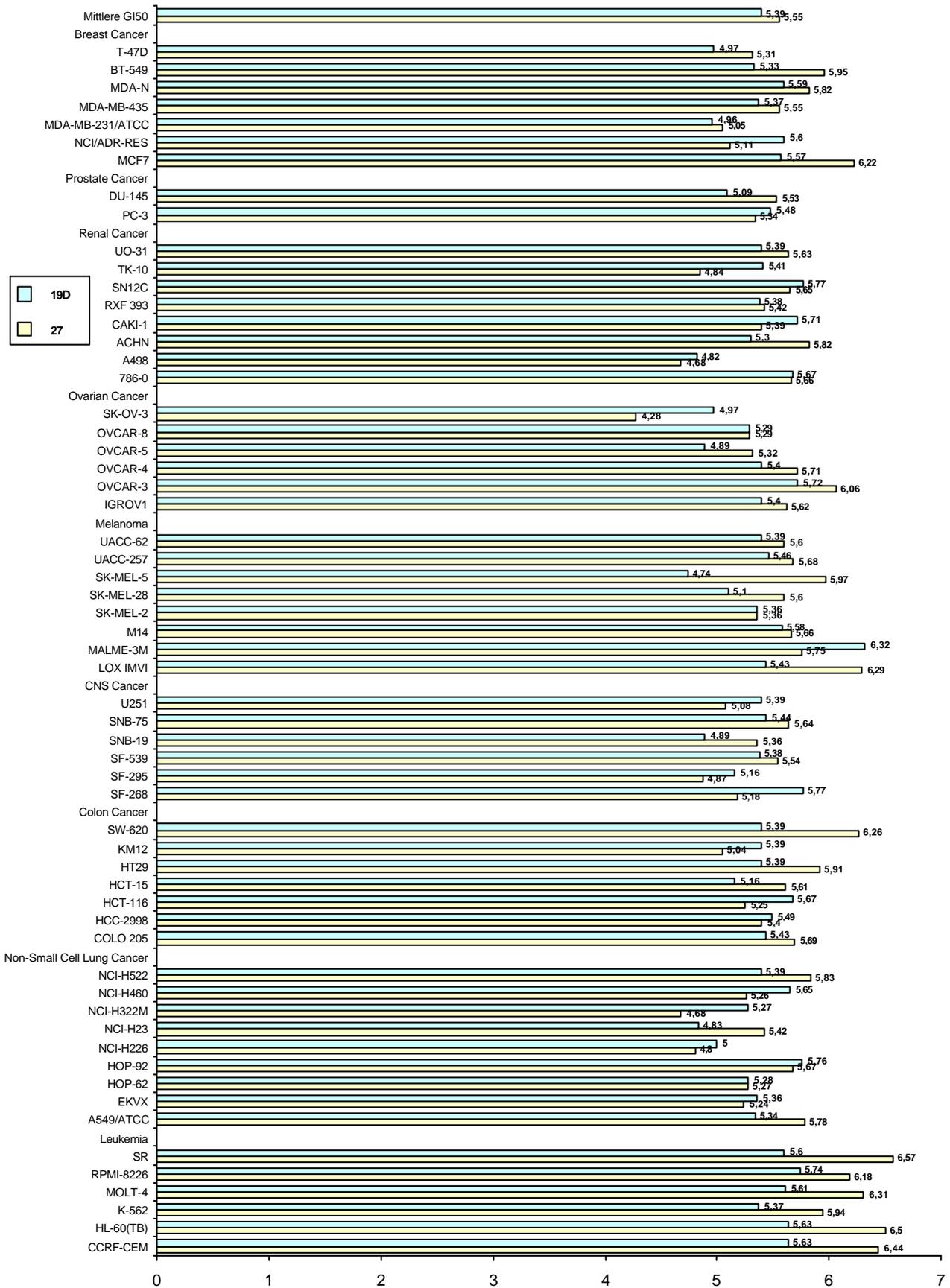
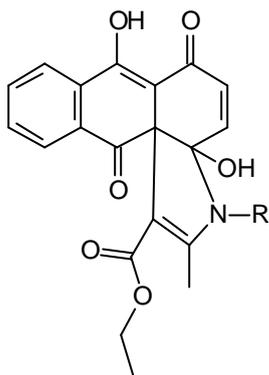
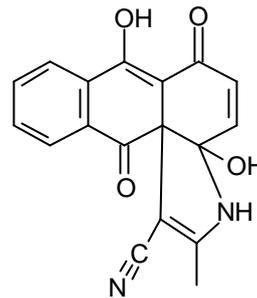


Abb. 28
-log GI₅₀-Werte von 19 D und 27

-log GI₅₀

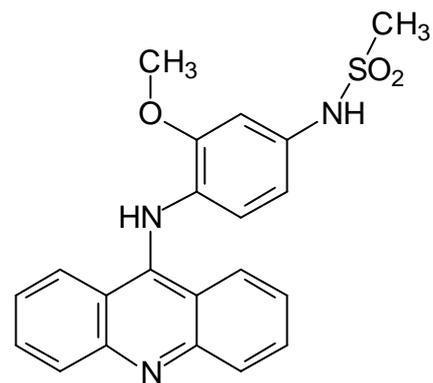
Naphtho[2,3-d]indol **19D**

R = 4-Chlorphenyl

mittlerer log GI₅₀-Wert: -5,39mittlerer log GI₅₀-Wert_(Leukämie): -5,60Naphtho[2,3-d]indol **27**mittlerer log GI₅₀-Wert: -5,55mittlerer log GI₅₀-Wert_(Leukämie): -6,32

Bei dem Vergleich der Testergebnisse des Naphtho[2,3-d]indols **27** mit klinisch etablierten Zytostatika fällt auf, dass der mittlere log GI₅₀-Wert_(Leukämie) des Naphtho[2,3-d]indols **27** vergleichbar ist mit dem mittleren log GI₅₀-Wert des Amsacrins (**100**) (Amsidyl®). Allerdings dürfte aufgrund der unplanaren Ringstruktur der Wirkmechanismus von **27** ein anderer sein als der des Amsacrins, welches durch Interkalation⁵¹ zytotoxisch wirkt.

Verbindung	Mittlere log GI ₅₀
Daunorubicin (1)	- 7,13
Amsacrin (100)	- 6,36
27	- 6,32 GI ₅₀ -Wert _(Leukämie)
Mitomycin C	- 6,13
Cisplatin	- 5,61
27	- 5,55 GI ₅₀ -Wert _(Gesamt)

**100**

⁵¹ Z. A. Arlin, Cancer Investig., **1989**, 7, 607

Vergleicht man die zytotoxische Aktivität der Naphtho[2,3-d]indole (**Typ 19**) untereinander, fällt auf, dass die mittleren $\log GI_{50}$ -Werte in Abhängigkeit von der Substitution des Indol-Stickstoffs variieren (**Abb. 29**). So weist das Naphtho[2,3-d]indol **19 D** die größte in vitro Wirksamkeit der Strukturen des **Typs 19** auf.

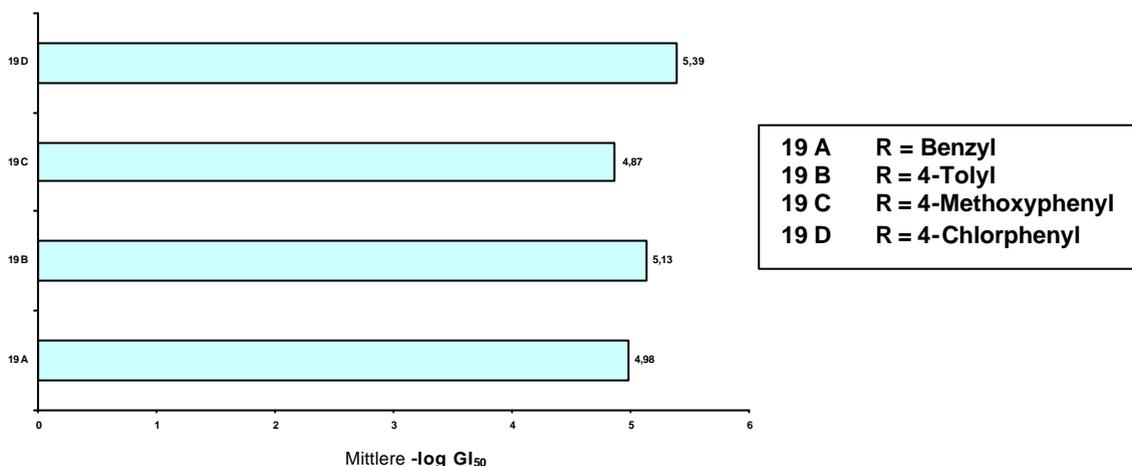


Abb. 29

Mittlere $-\log GI_{50}$ -Werte der Naphtho[2,3-d]indole (**19**) in Abhängigkeit von der Stickstoff-Substitution

Die Naphtho[2,3-g]indole **33** und **33 A** weichen in ihrer Ringkondensation von denen des Typs **19** und **23** ab. Diese Art der Ringverknüpfung führt jedoch nicht zu einer verstärkten zytotoxischen Wirkung. So weisen die Naphtho[2,3-g]indole (**Typ 33**) vergleichbare mittlere $\log GI_{50}$ -Werte mit denen des Typs **19** und **23** auf (vgl. **Tab. 31**). Die Oxidation der Azonine des Typs **38** zu den Chinonen des Typs **40** bleibt fast ohne Auswirkung auf die mittleren $\log GI_{50}$ -Werte. So haben die Hydrochinone **38** fast identische mittlere $\log GI_{50}$ -Werte wie die Chinone **40**. Die Acetylierungsprodukte des Typs **39** weisen ebenfalls vergleichbare mittlere $\log GI_{50}$ -Werte mit den Azoninen des Typs **38** auf.

Als zytotoxisch inaktiv werden die Benzofurane (**42 A** und **54**), das Pyrrolo[3,2-f]indol (**57**), das dimere Naphtho[2,3-g]indol (**89**) und die Spiro-Verbindungen (**Typ 98**) eingestuft.

7.3 Compare Analyse

Die Compare Analyse⁵² stellt eine Möglichkeit dar, Hinweise auf den Wirkmechanismus einer getesteten Substanz zu erhalten. Das Rechenprogramm Compare nutzt dabei die Erkenntnis⁵³, dass Ergebnisse des 60-Zellinientests von Verbindungen verschiedener Stoffklassen dann vergleichbar sind, wenn sie den gleichen Mechanismus besitzen. Dieses Programm vergleicht die Testmuster der Ergebnisse des Haupttests und stellt Ähnlichkeiten fest. Dabei wird auf NCI-Datenbanken zurückgegriffen. Diese „Standart Agents“-Datenbank steht jedermann online zur Verfügung unter:

http://dtp.nci.nih.gov/docs/cancer/searches/standard_mechanism_list.html#dna und beinhaltet die Testprofile von 175 Substanzen, deren Wirkmechanismus größtenteils aufgeklärt ist. Darüber hinaus existiert eine Datenbank mit mehr als 70000 vom NCI getesteten Substanzen. Die Bedeutung^{54,55,56} der Compare Analysen, als Möglichkeit einen Wirkmechanismus zu bestimmen, hat in den letzten Jahren immer mehr zugenommen. Das Ergebnis einer Compare Analyse ist ein sogenannter PCC-Wert. Dieser Pearson-Korrelations-Koeffizient (PCC) ist ein Maß für die Ähnlichkeit der Testprofile der verglichenen Substanzen. Ein PCC-Wert, der kleiner als 0,4 ist, bedeutet, dass anhand des Datenbank-Vergleichs keine Aussagen über den Wirkmechanismus gemacht werden kann. PCC-Werte im Bereich von 0,4-0,6 deuten zwar auf eine Ähnlichkeit in Bezug auf das Testmuster und somit auf den Wirkmechanismus hin, werden jedoch als nicht bedeutsam angesehen. PCC's, die größer als 0,6 sind, werden hingegen als signifikant bewertet.

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten, zytostatisch wirkenden Naphtho[2,3-d]indole und Dibenzo[c,f]azonine lassen aufgrund ihrer nicht planaren Struktur eine DNA-Interkalation als Wirkmechanismus ausscheiden, so dass eine Compare Analyse für diese Substanzen Hinweise auf den Wirkmechanismus geben sollte. Daher wurde anhand des G₆₀-Levels für jeweils einen Vertreter dieser Substanzklasse eine Compare Analyse durchgeführt.

⁵² K.D. Paull, R.H. Shoemaker, L. Hodes, A. Monks, J. Natl. Cancer Inst. **1989**, 81, 1088

⁵³ M.R. Boyd, K.D. Paull, Drug Dev. Res. **1995**, 34, 91

⁵⁴ S.E. Bates, A.T. Fojo, J.N. Weinstein, T.G. Meyers, M. Alvarez, K.D. Paull, J. Cancer Res. Clin. Oncology **1995**, 121, 495

⁵⁵ J.N. Weinstein, P.M. O'Connor, S.H. Friend, A.J. Fomance, Science **1997**, 275, 343

⁵⁶ A.P. Monks, D.A. Scudiero, G.S. Johnson, K.D. Paull, E.A. Sausville, Anti Cancer Drug Des. **1997**, 12, 533

7.3.1 Ergebnisse der Compare Analyse

Die Compare Analyse für das Naphtho[2,3-d]indol **27** liefert folgende Ergebnisse:

Substanzname	Mittlere log GI ₅₀	Mechanismus	PCC	NSC (NCI-Code)
Fluorodopan	-3,7	DNA-Alkylierung	0,651	73754
Asaley	-5,8	DNA-Alkylierung	0,620	167780

Das Rechenprogramm Compare findet zwei Alkylantien, deren Testmuster signifikant mit dem des Naphtho[2,3-d]indols **27** übereinstimmen. Der exemplarische Vergleich (**Abb. 30**) der Subpanels „Leukemia“ und „CNS Cancer“ verdeutlicht die Gemeinsamkeiten der Testprofile des Naphtho[2,3-d]indols **27** und des Fluorodopans, welches den höheren PCC-Wert der vergleichbaren Alkylantien besitzt.

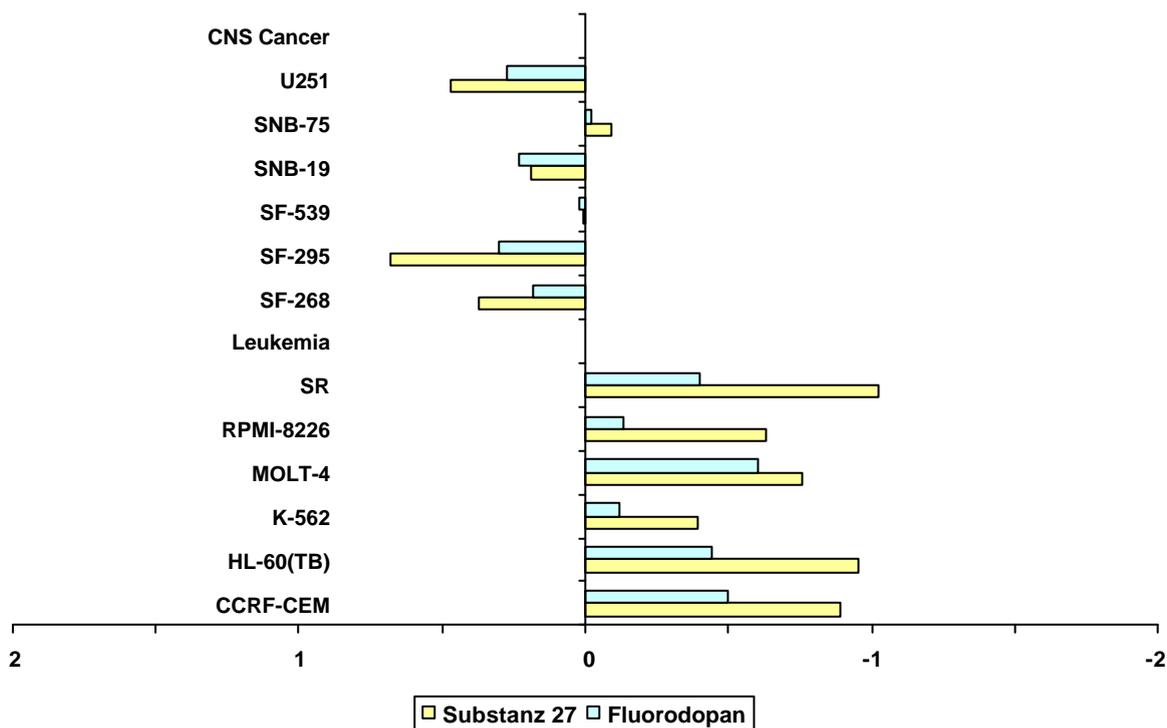
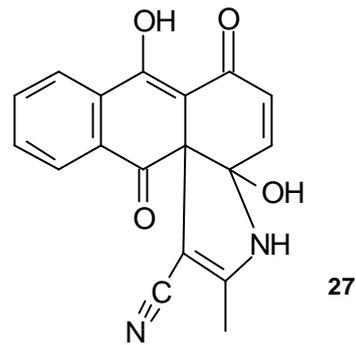
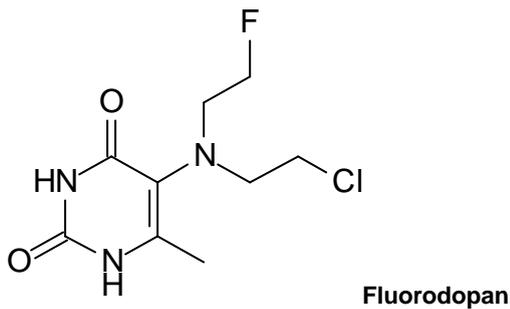


Abb. 30

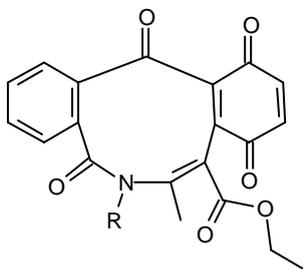
x-Achse: Abweichungen der dargestellten Zelllinien vom jeweiligen mittleren log GI₅₀-Wert



Die Compare Analyse für das Dibenzo[c,f]azonin **40 B** liefert folgende Ergebnisse:

Substanzname	Mittlere log GI ₅₀	Mechanismus	PCC	NSC (NCI-Code)
Fluorodopan	-3,7	DNA-Alkylierung	0,618	73754

Die einzige Struktur mit signifikanter Ähnlichkeit im Testprofil, die durch die Compare Analyse gefunden wird, ist ebenfalls das Fluorodopan, so dass auch für die Dibenzo[c,f]azonine eine DNA-Alkylierung möglich erscheint.



R = 4-Tolyl

40 B

Aus den vorliegenden Ergebnissen darf nicht der Schluss gezogen werden, dass eine DNA-Alkylierung der einzige Wirkmechanismus für die bei der Compare Analyse verglichenen Strukturen ist. Die Compare Analyse ist lediglich ein Indiz für den Wirkmechanismus und eröffnet die Möglichkeit, die Suche nach dem richtigen Mechanismus einzugrenzen. Sie kann zum heutigen Zeitpunkt die Aussagekraft eines Experimentes nicht ersetzen.

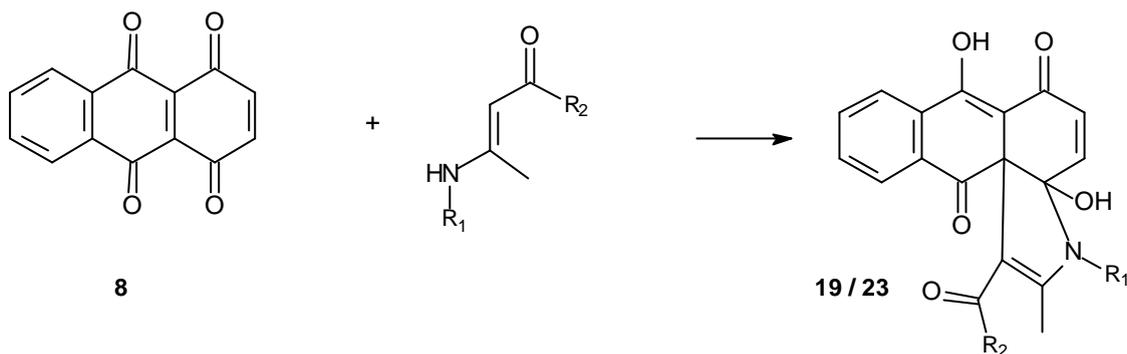
8. Zusammenfassung

Das 1,4-Dihydroxyanthrachinon (**Schema 10**), welches das (BCD)-Grundgerüst der Anthracycline (**1-4**) darstellt, lässt sich leicht zum 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**) oxidieren. Dadurch wird diese Struktur einer Nenitzescu-Reaktion zugänglich, wodurch im Rahmen dieser Arbeit neue zytotoxische Substanzen isoliert werden konnten. Die Produkte dieser Umsetzung entsprechen jedoch nicht den nach Nenitzescu erwarteten Heterocyclen. Daher wurden weitere Chinone mit zwei zusätzlichen Carbonylfunktionen in Konjugation zu einer Chinon-Doppelbindung nach Nenitzescu umgesetzt, um zu untersuchen, ob sich die gemachten Beobachtungen für Chinone mit zwei zusätzlichen Carbonylfunktionen in Konjugation zu einer Chinon-Doppelbindung verallgemeinern lassen.

Das 1,4-Anthrachinon (**14**), das aus dem 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**) hergestellt wurde, reagierte mit Enaminonen anders als das 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**) zu den erwarteten Nenitzescu-Produkten, was auf die „Mono-Chinon“-Struktur zurückgeführt wurde.

Die meisten der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Substanzen wurden vom National Cancer Institute bezüglich ihrer zytotoxischen Eigenschaften getestet. Aufgrund der teilweise hohen in vitro Wirksamkeit dürften sie von pharmakologischem Interesse sein.

1. Bei der Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) nach Nenitzescu mit acyclischen Enaminonen in Eisessig konnten die gewinkelt kondensierten Naphtho[2,3-d]indole des Typs **19** und **23** isoliert werden. Diese Produkte entstehen durch den Angriff des β -C-Atoms des Enaminons an das 4a-C-Atom des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**). Durch den Elektronenzug der beiden zusätzlichen Carbonylfunktionen in Position 9 und 10 des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) wurde die 4a,9a-Doppelbindung nukleophil durch das β -C-Atom des Enaminons angegriffen, so dass es zur Bildung der modifizierten Nenitzescu-Produkte des Typs **19** und **23** kam (**Schema 50**). Dass es nicht wie nach Nenitzescu erwartet zu einem nukleophilen Angriff des Enaminons an die 2,3-Doppelbindung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) kam, konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse (**Abb. 31**) belegt werden.

**Schema 50**

Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit acyclischen Enaminonen

Verbindung	R ₁ =	R ₂ =
19 A	Benzyl	OC ₂ H ₅
19 B	4-Tolyl	OC ₂ H ₅
19 C	4-Methoxyphenyl	OC ₂ H ₅
19 D	4-Chlorphenyl	OC ₂ H ₅
19 E	4-Methoxybenzyl	OC ₂ H ₅
19 F	2,4-Dichlorbenzyl	OC ₂ H ₅
23 A	Methyl	CH ₃
23 B	Phenyl	CH ₃
23 C	Benzyl	CH ₃
23 D	4-Tolyl	CH ₃

Tab. 16

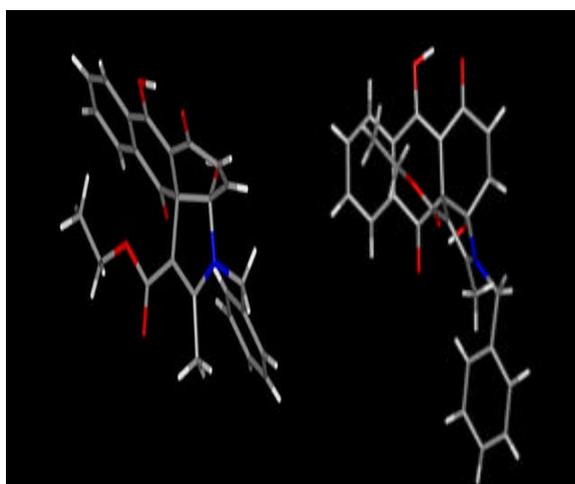
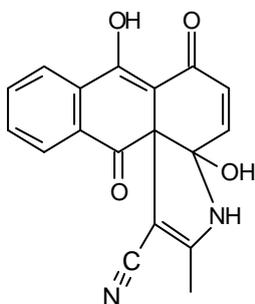


Abb. 31

Röntgenstrukturanalyse des Naphtho[2,3-d]indols **19 A**;

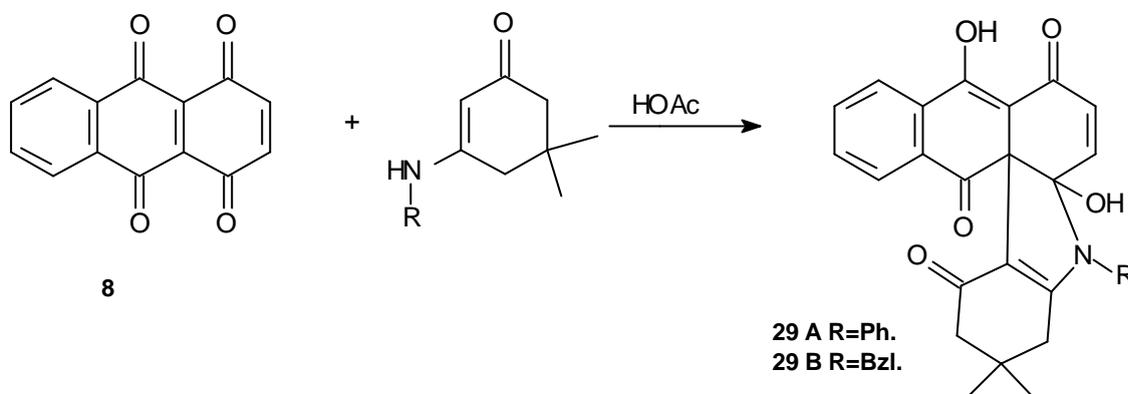
Die *in vitro* Testung der Substanzen des **Typs 19** und **23** ergab, dass diese neue Substanzklasse der Naphtho[2,3-d]indole zytotoxisches Potential gegenüber den vom NCI getesteten 60 Krebszelllinien aufweisen. Die besten Testergebnisse erzielte dabei das am Indol-Stickstoff unsubstituierte Naphtho[2,3-d]indol **27**, welches statt der Carboxylat- bzw. Ethanonstruktur in Position 1 eine Nitrilfunktion aufweist.

Naphtho[2,3-d]indol **27**

mittlerer log G₅₀-Wert: -5,55

mittlerer log G₅₀-Wert_(Leukämie): -6,32

Bei der Umsetzung (**Schema 51**) des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) nach Nenitzescu mit cyclischen Enaminonen in Eisessig konnten die gewinkelt kondensierten Naphtho[2,3-k]carbazole des Typs **29** isoliert werden.

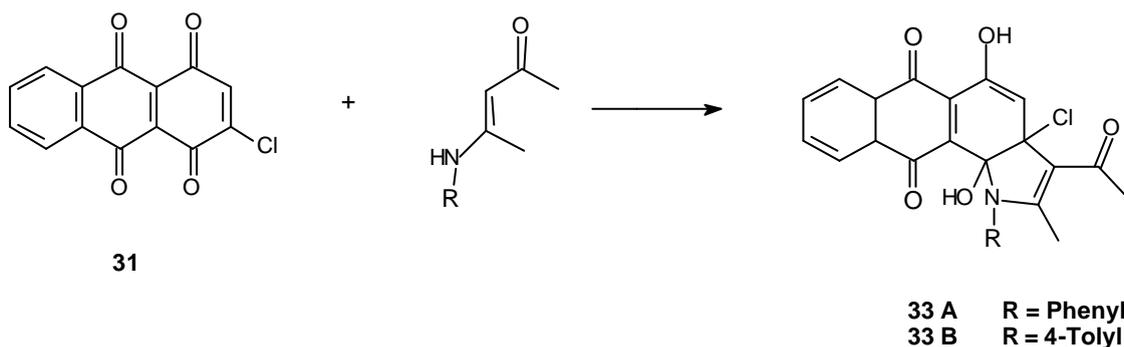


Schema 51

Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit cyclischen β -Ketoenaminen

Die pharmakologischen Testergebnisse des Naphtho[2,3-k]carbazols **29 A** weisen eine vergleichbare zytotoxische Wirkstärke zu den Substanzen des Typs **19** und **23** auf.

2. Durch HCl-Addition an das 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**) konnte der Angriff des β -C-Atoms des Enaminons an die 2,3-Doppelbindung des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons (**31**) dirigiert werden. Dabei entstanden bei der Umsetzung (**Schema 52**) mit acyclischen Enaminonen die Naphtho[2,3-g]indole des Typs **33**.



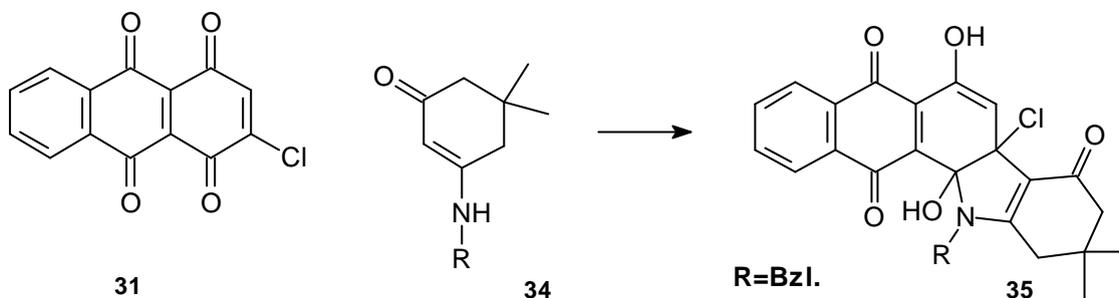
Schema 52

Umsetzung des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons (**31**) mit acyclischen Enaminonen

Die modifizierte Ringkondensation dieser Naphthoindole des Typs **33** führte jedoch nicht zu einer erhöhten zytotoxischen Aktivität, so dass die mittleren $\log GI_{50}$ -Wert der

Strukturen des Typs **33** im Bereich der Werte der Naphtho[2,3-d]indole des Typs **19** und **23** lagen.

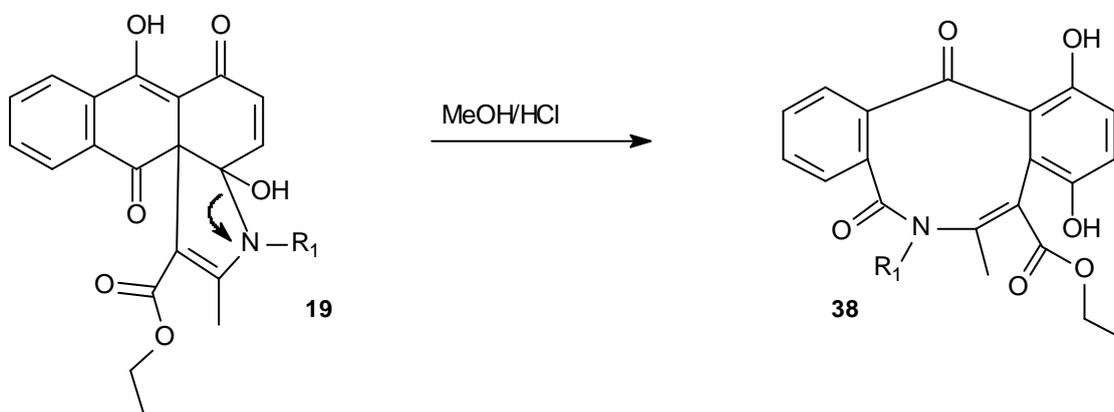
Die Umsetzung (**Schema 53**) des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons (**31**) mit einem cyclischen Enaminon führt zur Bildung des Naphtho[2,3-a]carbazols (**35**).



Schema 53

Bildung des 12-Benzyl-7a-chloro-7a,8,9,10,11,12,12a,13-octahydro-6,12a-dihydroxy-10,10-dimethyl-5H-naphtho[2,3-a]carbazol-5,8,13-trions (**35**)

3. Durch die instabile Carbinolamin-Struktur der Naphtho[2,3-d]indole (**Typ 19**) war es möglich, diese in methanolischer HCl umzulagern (**Schema 54**). Durch den Bindungsbruch der Carbinolamin-Struktur und die intramolekulare Umlagerung kam es zur Bildung der Dibenzo[c,f]azonine (**38**) (**Tab. 17**). Diese konnten anhand ihrer Derivate und mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse (**Abb. 32**) identifiziert werden.

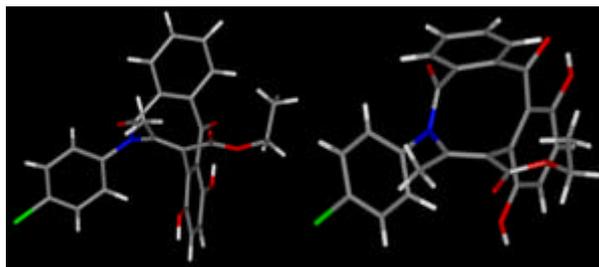


Schema 54

Umlagerung der Naphtho[2,3-d]indole (**Typ 19**)

Diese völlig neue Substanzklasse wurde ebenfalls vom NCI getestet, wobei sich herausstellte, dass die Substanzen des Typs **38** zwar zytotoxisch aktiv waren, die mittleren log GI₅₀-Werte jedoch höher lagen als bei den Naphtho[2,3-d]indolen (**Typ 19**), was auf eine geringere in vitro Aktivität hindeutet.

Bezeichnung	R ₁
38 A	Benzyl
38 B	4-Tolyl
38 C	4-Methoxybenzyl
38 D	4-Chlorphenyl

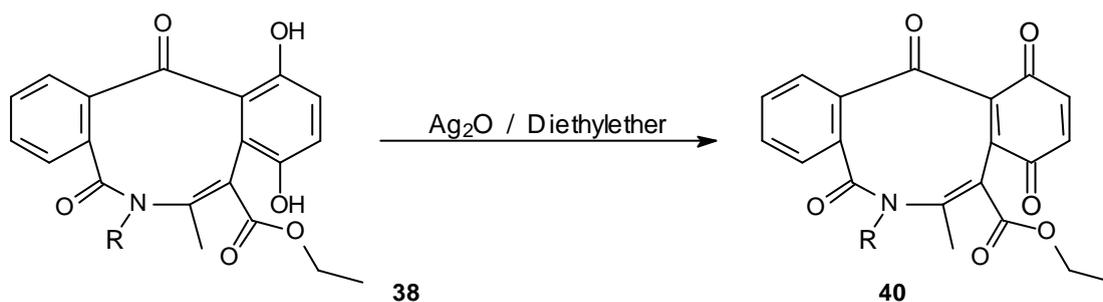


Tab. 17

Abb. 32

Röntgenstrukturanalyse des Dibenzo[c,f]azonins (38 C)

Die Oxidation (**Schema 55**) der Dibenzo[c,f]azonine (**Typ 38**) zu den Chinonen des Typs **40** (**Tab. 18**) führte nicht zu einer Wirkungsverstärkung, so dass die Dibenzo[c,f]azonine (**Typ 38**) und die entsprechend am Stickstoff substituierten Chinone des Typs **40** ähnliche mittlere log G₅₀-Werte (**Tab. 19**) aufweisen.



Schema 55

Oxidation der N-substituierten Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylate des Typs **38**

Bezeichnung	R ₁
40 A	Benzyl
40 B	4-Tolyl
40 C	4-Methoxybenzyl
40 D	4-Chlorphenyl

Tab. 18

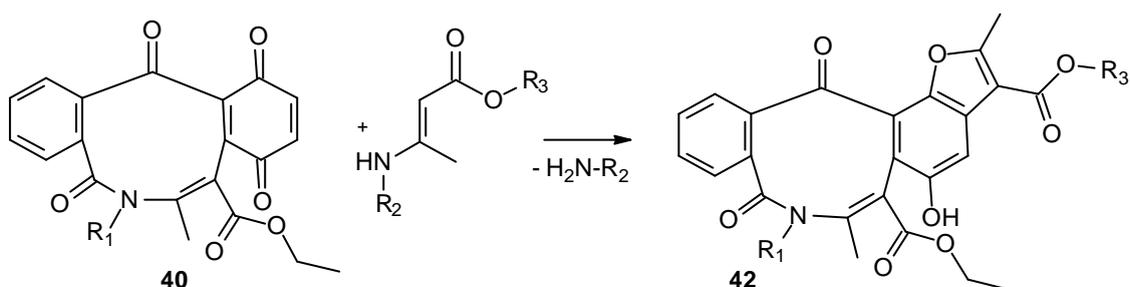
Verbindung	Mittlere log G ₅₀
722396 (38 A)	- 4,17
723890 (38 B)	- 4,71
722398 (40 A)	- 4,27
723892 (40 B)	- 4,76

Tab. 19

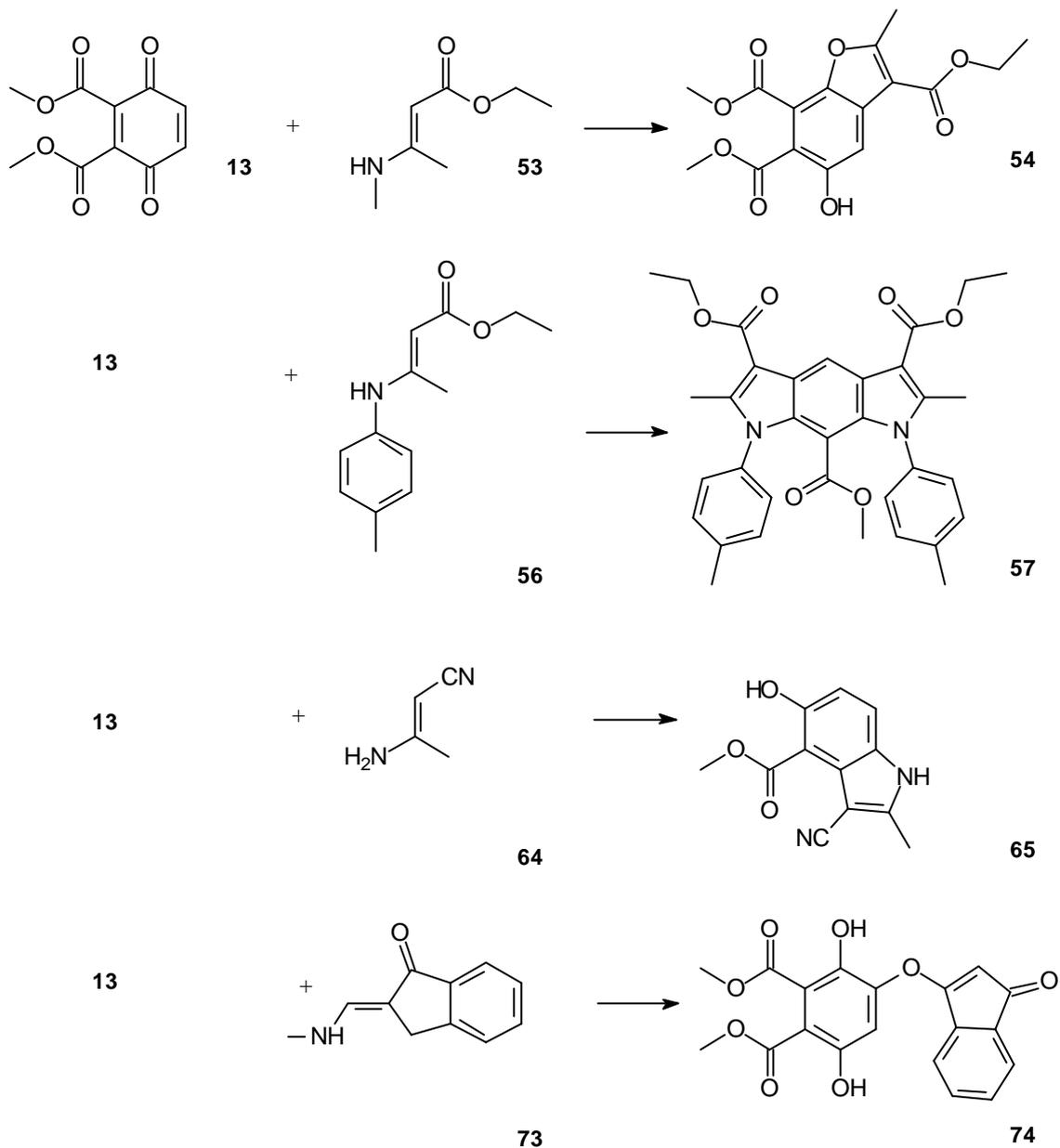
Die Umsetzung (**Schema 56**) der Chinone des Typs **40** mit Enaminonen nach Nenitzescu führt unter Abspaltung der primären Aminkomponente des Enaminons zur Bildung der Benzofurane **42** (**Tab. 20**). Die Bildung eines Carbinolamins dürfte hier aus sterischen Gründen behindert sein, so dass es zu einem Ringschluss über den phenolischen Sauerstoff kommt, was zur Benzofuranbildung und zur Eliminierung der Aminkomponente des Enaminons führt. Die Benzofurane des Typs **42** sind zytotoxisch inaktiv.

Bezeichnung	R ₁	R ₂	R ₃
42 A	Benzyl	Isobutyl, 4-Tolyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxybenzyl, Benzyl, Phenyl	-CH ₂ -CH ₃
42 B	Benzyl	H	-CH ₃
42 C	4-Methoxybenzyl	Isobutyl	-CH ₂ -CH ₃

Tab. 20

**Schema 56**Bildung der Benzofurane des Typs **42**

4. Die Umsetzungen des Anthradichinons (**8**) mit Enaminonen zeigten, dass zwei zusätzliche Carbonylfunktionen in Konjugation zu einer Chinon-Doppelbindung den Ort des Angriffs des β -C-Atoms des Enaminons am Chinon beeinflussen. Die Umsetzungen des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit Enaminonen nach Nenitzescu zeigten, dass sich diese Beobachtungen für Chinone mit zwei zusätzlichen Carbonylfunktionen in Konjugation zu einer Chinon-Doppelbindung nicht verallgemeinern lassen. So konnten bei der Umsetzung (**Schema 57**) des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit Enaminonen nach Nenitzescu unterschiedliche Reaktionsverläufe beobachtet werden.

**Schema 57**

Umsetzungen des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (13)

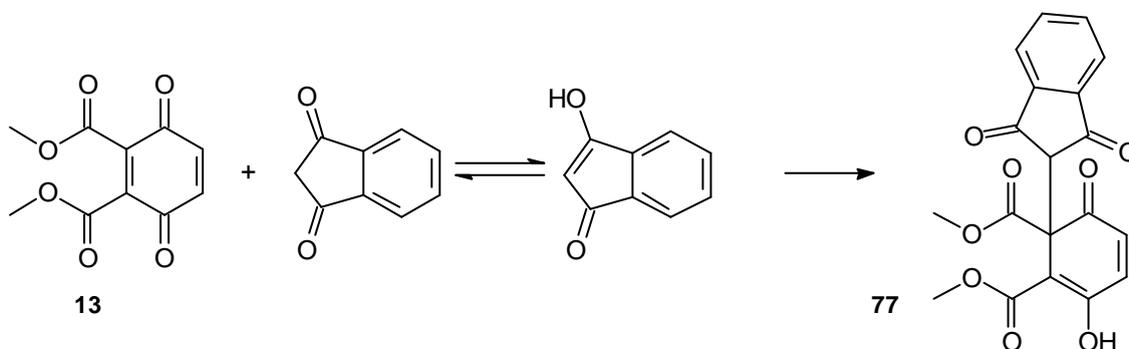
Die Basizität des Enaminon-Stickstoffs ist bei der Reaktion des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (13) mit Enaminonen ausschlaggebend für den Reaktionsverlauf. Je basischer der Enaminon-Stickstoff ist, desto eher kommt es unter Abspaltung der primären Amin-Komponente des Enaminons zur Benzofuran-Bildung. So reagiert das „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylat“ (13) mit dem Ethyl-3-

methylaminocrotonat (**53**) ausschließlich zum Benzofuran **54**, welches bei der pharmakologischen Testung keine zytotoxische Aktivität aufwies.

Die Umsetzung des Ethyl-3-methylaminocrotonats (**53**) führt zur Bildung eines Michael-Adduktes, welches nicht sofort unter Kondensation cyclisiert, sondern durch überschüssiges Chinon-Edukt wieder oxidiert wird. Dadurch wird der Angriff eines zweiten Enaminon-Moleküls möglich, was darauf zum Pyrrolo[3,2-f]indol (**57**) cyclisiert. Aufgrund der planaren Struktur erschien eine Interkalation möglich. Die pharmakologischen Ergebnisse belegten jedoch klar, dass keine zytotoxische Aktivität vorhanden ist.

Bei der Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit 3-Aminocrotonsäurenitril (**64**) kam es zur Bildung des 5-Hydroxyindols (**65**). Dieses zeigte beim in vitro Test zytotoxische Aktivität.

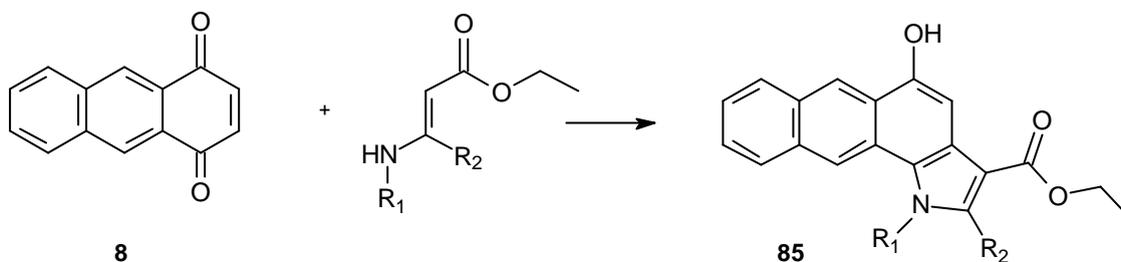
Die Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ (**13**) mit 2-Methylaminomethylen-1-indanon (**73**) führte unter Abspaltung der Aminkomponente zur Bildung des Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalats (**74**). Der Versuch diese Struktur durch eine Gegensynthese (**Schema 58**) mit 1,3-Indandion zu belegen, führte zur Bildung der Struktur **77**. Bei dieser Umsetzung griff der enolisierte Kohlenstoff die 1,2-Doppelbindung des Chinons **13**, so dass es nicht zur Bildung der Struktur **74** kam.



Schema 58

Ergebnisse der Gegensynthese zum Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalat (**74**)

5. Das 1,4-Anthrachinon (**14**) weist im Gegensatz zum 1,4,9,10-Anthradichinon (**8**) aufgrund der fehlenden Carbonylfunktionen in Position 9 und 10 keine erhöhte Elektrophilie an C-4a bzw. C-9a auf. Daher kommt es bei der Umsetzung (**Schema 59**) des 1,4-Anthrachinons (**14**) mit Enaminonen nach Nenitzescu zur Bildung der planaren Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85** (**Tab. 21**).



Schema 59

Umsetzung des 1,4-Anthrachinons (**14**) mit Enaminonen nach Nenitzescu

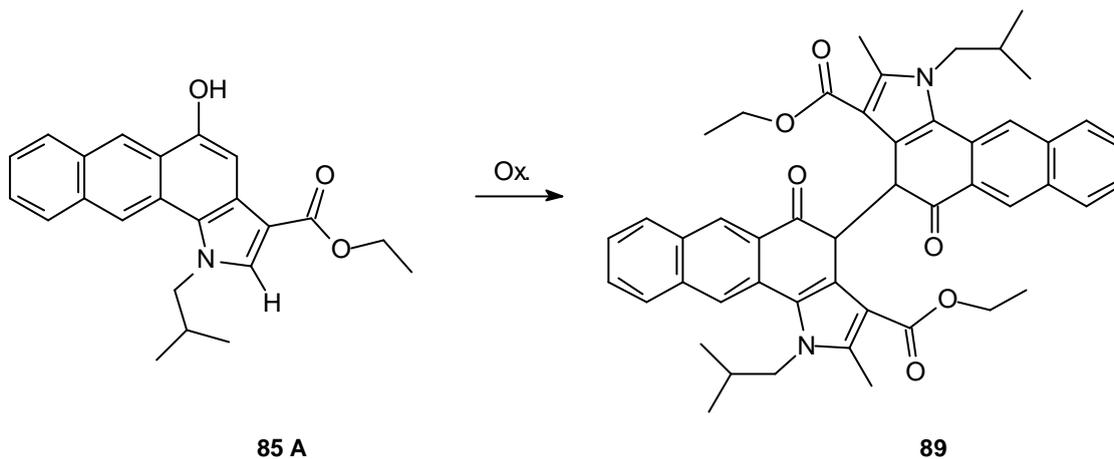
Verbindung	R ₁ =	R ₂ =
85 A	Isobutyl	Methyl
85 B	4-Methoxyphenyl	Methyl
85 C	4-Methoxyphenyl	Phenyl
85 D	4-Methoxybenzyl	Methyl
85 E	4-Tolyl	Methyl
85 F	Methyl	Methyl
85 G	Benzyl	Methyl

Tab. 21

Trotz der planaren Struktur der Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85**, die eine Interkalation in die DNS möglich erscheinen ließ, stellte sich bei der pharmakologischen Testung durch das NCI heraus, dass die Naphtho[2,3-g]indole des Typs **85** keinerlei zytotoxisches Potential aufweisen.

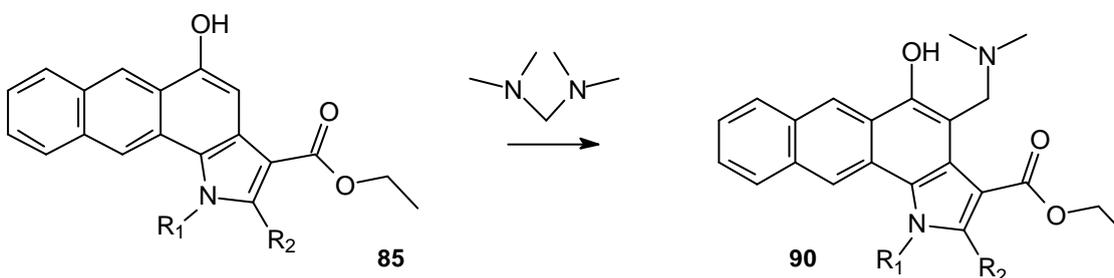
Daher sollte versucht werden die Struktur durch Oxidation zum o-Chinon zu modifizieren. Der Oxidationsversuch mit HNO₃ und Salzsäure führte nicht zur Bildung des o-Chinons, so dass eine Umsetzung (**Schema 60**) in Aceton mit Silber(I)-oxid vorgenommen wurde. Diese führte zur Bildung des Diethyl-4-4',5-5'-tetrahydro-1-1'-diisobutyl-2,2'-dimethyl-5,5'-dioxo-4,4'-binaphtho[2,3-g]indol-3,3'-dicarboxylats (**89**).

Diese dimere Struktur wies bei der Testung jedoch keine zytotoxische Wirkung auf.

**Schema 60**

Oxidation des Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylats (**85 A**)

Ein weiterer Versuch bei den Strukturen des Typs **85** eine Wirkungsverstärkung zu induzieren, war die Darstellung (**Schema 61**) der Mannich-Basen des Typs **90**. Diese Mannich-Basen (**Typ 90, Tab. 22**) enthalten ein Strukturelement, das auch in dem klinisch etablierten Zytostatikum Topotecan (**16**) (Hycamtin[®]) wiederzufinden ist.

**Schema 61**

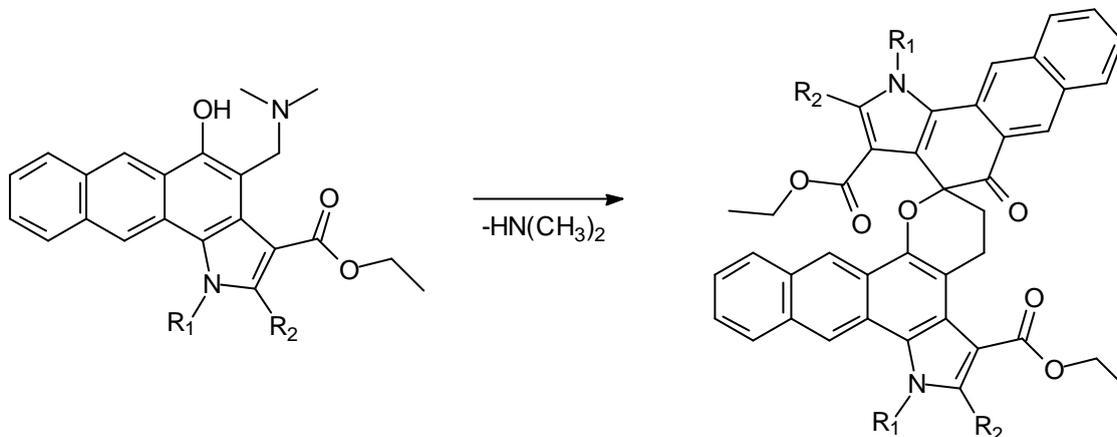
Darstellung der Mannich-Basen des Typs **90**

Verbindung	R ₁ =	R ₂ =
90 A	Isobutyl	Methyl
90 B	4-Methoxy-phenyl	Phenyl

Tab. 22

Bei der in vitro Testung des NCI's stellte sich jedoch heraus, dass die Mannich-Basen des Typs **90** keine Zytotoxizität aufweisen.

Auch die Spiro-Produkte (**98**, Tab. 23), die durch eine „Hetero-Diels-Alder-Reaktion“ der intermediär entstehenden o-Chinonmethide bei der thermischen Aminolyse (Schema 62) der Mannich-Basen des Typs **90** entstehen, wiesen keine zytotoxischen Eigenschaften auf.



Schema 62

Thermische Aminolyse der Mannich-Basen des Typs **90** zum „Hetero-Diels-Alder“-Produkt **98**

Verbindung	R ₁ =	R ₂ =
98 A	Isobutyl	Methyl
98 B	4-Methoxyphenyl	Phenyl
98 C	Methyl	Methyl

Tab. 23

6. Die *in vitro* Antitumorwirkungen der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen reichen von stark wirksam bis hin zu inaktiv. So lässt sich die in Abbildung 33 gezeigte Reihenfolge der zytotoxischen Aktivitäten feststellen.

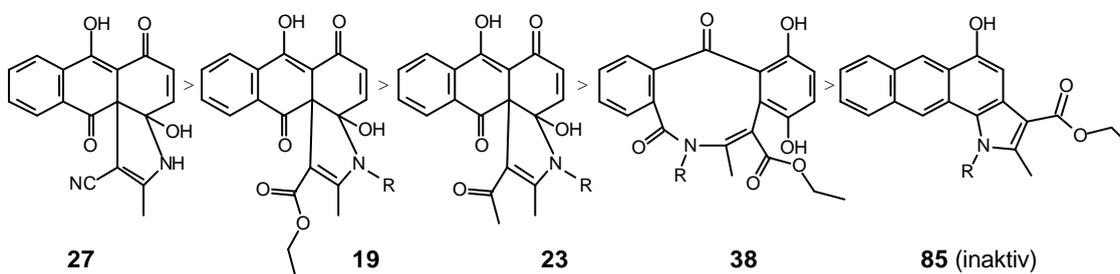


Abb. 33

Reihenfolge der zytotoxischen Aktivität der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen

9. Experimenteller Teil

9.1 Allgemeine Angaben

9.1.1 Geräte und Hilfsmittel

Dünnschichtchromatographie:

DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck 5554

Detektion: UV-Löschung bei 254 nm, Fluoreszenz bei 366 nm

Fließmittel 1: Chloroform/Ethylacetat (75:25)

Fließmittel 2: Toluol/Methanol (50:50)

Laufhöhe: 7,5 cm

Elementaranalyse:

Perkin Elmer PE 2400 CHN Elemental Analysator, Angaben (C,H,N) in %

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

IR-Spektren:

Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 1600 FTIR

Angaben in ? (cm⁻¹)

Massenspektren:

El-Spektren: Finnigan MAT 4000, Ionisierungsenergie: 70eV,
Verdampfungstemperatur: 200 °C

FAB-Spektren: Finnigan MAT 4000, Matrix: Glycerol

DCI-Spektren: INCOS 50 Finnigan MAT, Reaktandgas NH₃

Alle Angaben als m/z (relative Intensität in %)

¹H-NMR-Spektren:

200 MHz-Spektren: Bruker AC-200

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

¹³C-NMR-Spektren:

50 MHz-Spektren: Bruker AC-200

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

Schmelztemperaturen:

Gallenkamp, halbautomatisches Schmelzpunktmessgerät;

Angabe unkorrigiert in °C

Röntgenstrukturanalyse:

Vierkreisdiffraktometer Siemens/STOE AED2, Mo K α -Strahlung Graphitmonochromator, Strukturauflösung mittels direkter Methoden (SHELXS-97), Full-Matrix-Verfeinerung gegen F² (SHELXS-97) mit anisotropen thermischen Parametern für alle Nicht-Wasserstoffatome

UV/VIS-Spektren:

Perkin Elmer Lambda 16

Angaben der Wellenlänge λ in nm (log e)

Säulenchromatographie:

Kieselgel 60 (Korngröße 0,063-0,2 mm)

9.1.2 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
aliphat.	aliphatisch
arom.	aromatisch
(aust.)	austauschbar
Ber.	berechnet
br	breit (IR/NMR)
Bzl	Benzyl

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d	Dublett
DCI	direkte chemische Ionisation
dd	Dublett eines Dubletts (NMR)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
d.Th.	der Theorie
EI	Elektronenstoßionisation
Fa.	Firma
FAB	Fast Atom Bombardment
FM	Fließmittel
Gef.	gefunden
h	Stunde
HCl	Salzsäure
HOAc	Essigsäure
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
i.Vak.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
l	Liter
Lit.	Literatur
m	milli, Multiplett (NMR), mittel (IR), meta
M ⁺	Molekülion
MeOH	Methanol
min	Minute
m/z	Quotient aus Masse und Ladung
N	normal
NMR	Kernresonanzspektroskopie
o	ortho
Ox.	Oxidation
p	para
Ph	Phenyl

ppm	parts per million
q	Quartett (NMR)
rel.	relativ
restl.	restlich
R _f	Retentionswert (DC)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR), stark (IR)
s.	siehe
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett (NMR)
Tab.	Tabelle
teilw.	teilweise
TMS	Tetramethylsilan
u.a.	unter anderem
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche
UV	Ultraviolett
vs	sehr stark (IR)
vw	sehr schwach (IR)
w	schwach (IR)
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
d	chemische Verschiebung (NMR)
e	molarer Absorptionskoeffizient
?	Wellenlänge
„“	Signal erscheint als (NMR)

9.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Umsetzung der Chinone mit Enaminonen

Die angegebene Menge an Chinon wird in Eisessig gelöst bzw. suspendiert (1 ml Eisessig/100 mg Chinon). Dazu gibt man eine Lösung bzw. Suspension des angegebenen Enaminons (1 ml Eisessig/100mg Enaminon). Dieser Ansatz wird die angegebene Zeit bei RT gerührt. Der isolierte Niederschlag wird in dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 2: Umlagerung der Naphtho[2,3-d]indole

Die angegebene Menge Naphtho[2,3-d]indol wird in 200 ml 3,5-N methanolischer HCl gelöst und eine Stunde bei RT gerührt (Verlaufskontrolle). Dann gibt man das gleiche Volumen an 3 °C kaltem, demineralisiertem Wasser dazu. Das dabei ausfallende Präzipitat wird in dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 3: Acetylierung

Das zu acetylierende Edukt wird in Acetanhydrid und vier Tropfen Pyridin (10 ml Acetanhydrid / 100 mg zu acetylierendes Edukt) 90 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand im angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 4: Oxidation der Azonine

Die angegebene Menge des Azonins wird in Diethylether gelöst (250 ml / 1 g Azonin). Dazu gibt man die dreifache Gewichtsmenge an wasserfreiem Natriumsulfat und die neunfache Gewichtsmenge an Silber(I)-oxid (bezogen auf die Menge des Azonins). Dieser Ansatz wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Verlaufskontrolle). Beim Einengen des Filtrats fällt das Chinon aus. Abfiltriert und getrocknet besitzt das Produkt genügende Reinheit und muss nicht weiter umkristallisiert werden.

AAV 5: Darstellung der Mannich-Basen

Die angegebene Menge des entsprechenden Hydroxyindols wird in Bisdimethylaminomethan und vier Tropfen Essigsäure 2 h unter Rückfluss erhitzt. (20 ml Bisdimethylaminomethan / 1 g Hydroxyindol). Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der erhaltene Rückstand im angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 6: Aminolyse der Mannich-Basen

Die angegebene Menge der entsprechenden Mannich-Base wird in einem indifferenten Volumen Dichlormethan 1 h unter Rückfluss erhitzt. Beim Einengen des Ansatzes i.Vak. fällt das Spiro-Produkt aus. Der Niederschlag wird abfiltriert und in dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 7: Dimerisierung der Hydroxyindole

Die angegebene Menge des Hydroxyindols wird in Aceton gelöst (50 ml / 1 g Hydroxyindol). Dazu gibt man die dreifache Gewichtsmenge an wasserfreiem Natriumsulfat und die neunfache Gewichtsmenge an Silber-(I)-oxid (bezogen auf die Menge des Hydroxyindols). Dieser Ansatz wird 2 h bei 40°C gerührt (Verlaufskontrolle) und nach dem Abkühlen filtriert. Dann wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand im angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

9.3 Darstellung der Ausgangsverbindungen

3-Aminocrotonsäurenitril bezogen von der Fa. Fluka

1,4,9,10-Anthradichinon nach Lit.²³

1,4-Anthrachinon nach Lit.⁴⁷

3-Benzylamino-5,5-dimethylcyclohex-2-enon nach Lit.⁵⁷

4-Benzylaminopent-3-en-2-on nach Lit.⁵⁸

⁵⁷ I. Jirkovsky, Can. J. Chem. **1974**, 52, 55-65

⁵⁸ G.O. Dudek, R.H. Holm, J. Am. Chem. Soc. **1962**, 84, 2691.2694

- 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraon nach Lit.³⁸
2,3-Dicyanhydrochinon bezogen von der Fa. Merck
1,4-Dihydroxy-anthrachinon bezogen von der Fa. Fluka
Dimethyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarboxylat nach Lit.^{27,28}
5,5-Dimethyl-3-phenylamino-cyclohex-2-enon nach Lit.⁵⁹
Ethyl-3-benzylaminocrotonat nach Lit.⁶⁰
Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)crotonat nach Lit.⁶¹
Ethyl-3-(2,4-Dichlorbenzylamino)crotonat nach Lit.⁶²
Ethyl-3-isobutylaminocrotonat nach Lit.⁶³
Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)crotonat nach Lit.⁶⁴
Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)cinnamat nach Lit.⁶⁵
Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat nach Lit.⁶⁶
Ethyl-3-methylaminocrotonat nach Lit.⁶⁷
Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat nach Lit.⁶⁸
1,3-Indandion bezogen von der Fa. Merck
Methyl-1,4-benzochinon-2-carboxylat nach Lit.⁶⁹
Methyl-3-aminocrotonat bezogen von der Fa. Merck
2-Methylaminomethylen-1-indanon nach Lit.⁷⁰
4-Methylaminopent-3-en-2-on nach Lit.⁷¹
4-Phenylaminopent-3-en-2-on nach Lit. s.u.
4-(4-Tolylamino)pent-3-en-2-on nach Lit.⁷² S.o.

⁵⁹ S. Dorofeeva, V. Romyantsera, Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.) **1995**, 29, 2, 142-143

⁶⁰ R. Möhlau, Chem. Ber. **1894**, 27, 3376-3380

⁶¹ G.J. Jadhav, J. Indian Chem. Soc. **1930**, 7, 669-676

⁶² R. Möhlau, Chem. Ber. **1894**, 27, 3376-3380 u. J. Chem. Soc. 1961, 1414-1416

⁶³ M.A. Sukari, J.M. Vernon, Tetrahedron **1983**, 39, 793-796

⁶⁴ A.N. Grinev, K.A. Sklobovskii, Chem. of Heterocyclic Comp. **1969**, 5, 79-81

⁶⁵ Kuo, Sheng-Chu, J. Med. Chem. **1993**, 36, 9, 1146-1156

⁶⁶ W. Werner, Tetrahedron **1971**, 27, 1756-1757

⁶⁷ Organikum, 18. Auflage, Deutscher Verl. d. Wissenschaften Berlin, **1990**, 390-393

⁶⁸ W. Werner, Tetrahedron **1971**, 27, 1757-1760

⁶⁹ J. Cason, Org. Reactions **1948**, 4, 355

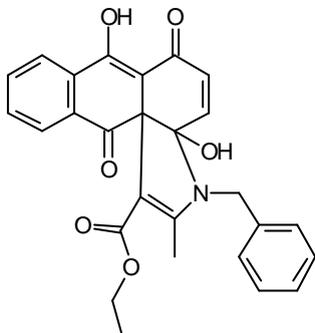
⁷⁰ C. Asche, Diss. **2002**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 182

⁷¹ G.O. Dudek, R.H. Holm, J. Am. Chem. Soc. **1962**, 84, 2695

⁷² U. Kuckländer, U. Herweg-Wahl, K. Kuna, Arch. Pharm. (Weinheim) **1991**, 324, 7-10

9.4 Versuchsvorschriften und Substanzcharakterisierungen

Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylat (19 A)



Darstellung:

Nach AAV 1, Methode A: 228 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 3 h

Ausbeute: 365 mg (66,5 % d. Th.)

Nach AAV 1, Methode B: 228 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Methanol, 7 h

Ausbeute: 402 mg (73,2 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 181°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,66

FM 2: 0,44

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3422 m, br	OH-Valenz
	3057 w	CH-Valenz (arom.)
	2978 m, 2930 w	CH-Valenz (aliph.)
	1670 s, 1652 vs	C=O-Valenz
	1592 s, 1564 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 457 (22;M⁺), 440 (13), 385 (6), 368 (47), 277 (59), 250 (65),
225 (22), 165 (12), 138 (30), 91 (100), 64 (53)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,92	s	1 H	7-OH (aust.)	
8,18-8,14	m	1 H	8-H oder 11-H	
8,06-8,01	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,81-7,72	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,65-7,52	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,51-7,29	m	5 H	aromat. H (Phenyl)	
6,34-6,21	“q”	2 H	4-H, 5-H	
5,50	s	1 H	3a-OH (aust.)	
4,88-4,50	“q”	2 H	Benzyl-H	
3,83-3,58	m	2 H	CH ₂ -Ester	
2,16	s	3 H	2-CH ₃	
0,81-0,74	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,2 Hz

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃):

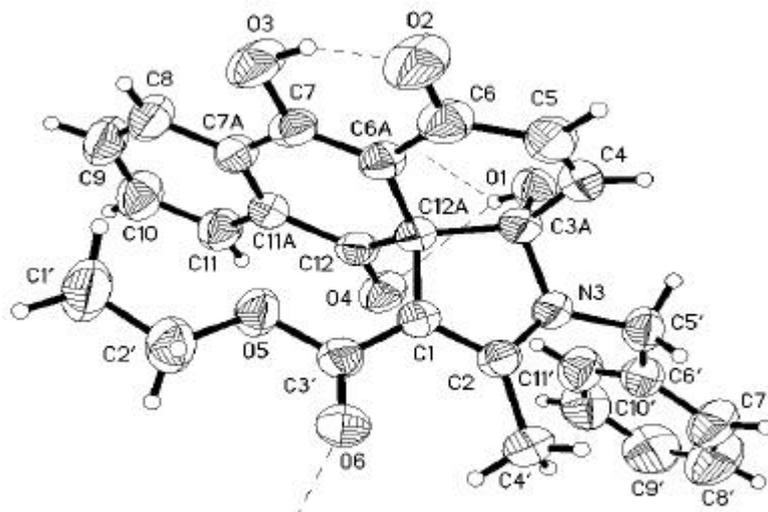
198,25 (s, C=O (Carbonyl)); 183,02 (s, C=O (Carbonyl)); 173,83 (s, C=O (Ester));
164,72 (s, C-2); 163,43 (s, br, C-7, C-OH); 137,89; 135,73; 135,65; 134,75; 132,84;
131,95; 128,97; 127,49; 127,43; 127,01; 126,40; 125,09; 102,52 (s, C-1); 100,59 (s, C-
6a); 93,86 (s, C-3a, C-OH); 59,05 (s, C-12a); 58,72 (t, O-CH₂, ¹J_{C/H} = 138,4 Hz); 44,53
(t, N-CH₂, ¹J_{C/H} = 136,4 Hz); 14,35 (q, 2-CH₃, ¹J_{C/H} = 130,0 Hz); 13,90 (q, CH₃-Ester,
¹J_{C/H} = 129,3 Hz)

UV/VIS-Spektrum (MeOH):

274 (4,22), 316 (4,06), 388 (3,76)

Elementaranalyse:

C₂₇H₂₃NO₆ (457,46) Ber.: C: 70,89% H: 5,07% N: 3,06%
Gef.: C: 70,67% H: 5,07% N: 2,92%

Röntgenstrukturanalyse:**Abb. 4**

Molekülstruktur des Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-3-carboxylats (**19 A**)

Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von **19 A**

Kristalldaten	
Empirische Formel	$C_{27}H_{23}O_6N$
M_r	457,46
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
Gitterkonstanten	Verfeinerung der kleinsten Fehlerquadrate nicht zentrierter Positionen von 8000 gleichmäßig im rez. Raum verteilten Reflexen
a [Å]	14.6354(14)
b [Å]	10.5351(5)
c [Å]	14.6153(13)
β [°]	90.392(11)
V, Z, D_x	2253.4(3) Å ³ , 4, 1.348 g/cm ³
Kristallfarbe	orange
Habitus	prismatisch

Kristallgröße	1.5 x 0.6 x 0.3 mm ³
Intensitätsdatensammlung	
Meßtemperatur	18 °C
λ (Mo-K α)	0.71073 Å
m	0.096 mm ⁻¹
q -Bereich	2.38 – 27.50°
h,k,l -Bereich	-19 → 19, -13 → 13, -18 → 18
Gem. Reflexe	26248
Unabh. Reflexe	5169 [$R_{\text{int}} = 0.0738$]
Beob. Reflexe	3082 ($F_o^2 > 2 s (F_o^2)$)
Korrekturen	Lp
Verfeinerung	
Verfahren	kleinste Fehlerquadratsumme nach F^2 , volle Matrix
Daten / Parameter	5169 / 379
Anpassungsgüte	$S = 1.106^a$
R -Werte	$R1 = 0.0471$,
$[F_o^2 > 2 s (F_o^2)]$	$wR2 = 0.0994^a$
$Dr_{\text{max}}/Dr_{\text{min}}$	0.197 / -0.164 eÅ ⁻³
$(D/s)_{\text{max}}$	0.000

$$^a S = [\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (N_{hkl} - N_{\text{Parameter}})]^{1/2}; R1 = \sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o|;$$

$$wR2 = [\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / S w(F_c^2)^2]^{1/2} \text{ mit } w = 1 / [s^2 (F_o^2) + (0.7 ((F_o^2 + 2F_c^2) / 3))^2].$$

Ausgewählte intramolekulare Abstände [Å] und Winkel [°] in **19**.

C1-C2	1.380(2)	O1-C3A-C4	106.34(16)
C1-C3'	1.432(2)	N3-C3A-C4	105.22(15)
C1-C12A	1.550(2)	O1-C3A-C12A	117.10(14)
C2-N3	1.352(2)	N3-C3A-C12A	102.39(13)
C2-C4'	1.501(2)	C4-C3A-C12A	112.92(15)

N3-C5'	1.473(2)	C5-C4-C3A	125.3(2)
N3-C3A	1.498(2)	C4-C5-C6	120.6(2)
C3A-C4	1.509(3)	O2-C6-C6A	122.39(19)
C3A-C12A	1.580(2)	O2-C6-C5	118.40(19)
C3A-O1	1.394(2)	C6A-C6-C5	118.85(18)
C4-C5	1.330(3)	C7-C6A-C6	118.85(16)
C5-C6	1.464(3)	C7-C6A-C12A	121.61(16)
C6-C6A	1.432(3)	C6-C6A-C12A	119.54(16)
C6-O2	1.272(2)	O3-C7-C6A	121.64(18)
C6A-C7	1.383(2)	O3-C7-C7A	115.14(16)
C6A-C12A	1.531(2)	C6A-C7-C7A	123.15(16)
C7-C7A	1.453(3)	C8-C7A-C11A	118.72(18)
C7-O3	1.338(2)	C8-C7A-C7	121.26(17)
C7A-C8	1.406(3)	C11A-C7A-C7	119.97(16)
C7A-C11A	1.410(2)	C9-C8-C7A	120.3(2)
C8-C9	1.370(3)	C8-C9-C10	121.3(2)
C9-C10	1.389(3)	C9-C10-C11	118.9(2)
C10-C11	1.395(3)	C11A-C11-C10	120.8(2)
C11-C11A	1.383(3)	C11-C11A-C7A	119.92(17)
C11A-C12	1.499(2)	C11-C11A-C12	119.83(16)
C12-C12A	1.541(2)	C7A-C11A-C12	120.26(16)
C12-O4	1.223(2)	O4-C12-C11A	119.81(16)
		O4-C12-C12A	120.03(15)
C1'-C2'	1.482(3)	C11A-C12-C12A	120.11(15)
O5-C3'	1.363(2)	C6A-C12A-C12	113.11(14)
O5-C2'	1.450(2)	C6A-C12A-C1	114.40(14)
O6-C3'	1.228(2)	C12-C12A-C1	105.12(14)
C5'-C6'	1.518(3)	C6A-C12A-C3A	111.58(14)
C6'-C7'	1.397(3)	C12-C12A-C3A	111.31(14)
C7'-C8'	1.385(4)	C1-C12A-C3A	100.50(12)
C8'-C9'	1.365(4)	O5-C2'-C1'	108.14(19)
C9'-C10'	1.386(4)	O6-C3'-O5	121.04(16)
C11'-C6'	1.370(3)	O6-C3'-C1	126.77(17)

		O5-C3'-C1	112.18(16)
C2-C1-C3'	124.23(16)	C3'-O5-C2'	115.69(16)
C2-C1-C12A	108.91(14)	N3-C5'-C6'	114.62(16)
C3'-C1-C12A	126.17(15)	C11'-C6'-C7'	118.4(2)
N3-C2-C1	111.91(15)	C11'-C6'-C5'	123.00(18)
N3-C2-C4'	119.94(16)	C7'-C6'-C5'	118.47(19)
C1-C2-C4'	128.12(17)	C8'-C7'-C6'	119.8(2)
C2-N3-C5'	125.59(15)	C9'-C8'-C7'	121.1(3)
C2-N3-C3A	110.32(13)	C8'-C9'-C10'	119.7(3)
C5'-N3-C3A	120.81(14)	C9'-C10'-C11'	119.0(3)
O1-C3A-N3	112.34(14)	C6'-C11'-C10'	121.9(2)
C4-H4	0.93(2)	C3A-O1-H1	110.9(15)
C5-H5	1.00(2)	C7-O3-H3	106.6(14)
C8-H8	0.94(2)	C5-C4-H4	120.0(13)
C9-H9	0.89(2)	C3A-C4-H4	114.6(13)
C10-H10	0.99(2)	C4-C5-H5	121.7(12)
C11-H11	0.92(2)	C6-C5-H5	117.2(12)
O1-H1	0.85(2)	C9-C8-H8	124.0(14)
O3-H3	1.02(3)	C7A-C8-H8	114.8(14)
C1'-H1'1	1.0256	C8-C9-H9	121.5(16)
C1'-H1'2	1.0256	C10-C9-H9	116.9(16)
C1'-H1'3	1.0256	C9-C10-H10	122.4(12)
C2'-H2'1	0.9700	C11-C10-H10	118.6(12)
C2'-H2'2	0.9700	C11A-C11-H11	120.7(14)
C4'-H4'1	0.9631	C10-C11-H11	118.3(14)
C4'-H4'2	0.9631		
C4'-H4'3	0.9631	C2'-C1'-H1'1	109.5
C5'-H5'1	0.9700	C2'-C1'-H1'2	109.5
C5'-H5'2	0.9700	H1'1-C1'-H1'2	109.5
C7'-H7'	1.06(2)	C2'-C1'-H1'3	109.5
C8'-H8'	0.86(3)	H1'1-C1'-H1'3	109.5
C9'-H9'	0.98(3)	H1'2-C1'-H1'3	109.5

C10'-C11'	1.388(3)	O5-C2'-H2'1	112.0
C10'-H10'	0.97(2)	C1'-C2'-H2'1	112.0
C11'-H11'	0.84(2)	O5-C2'-H2'2	112.7
		C1'-C2'-H2'2	103.3
		H2'1-C2'-H2'2	108.4
		C2-C4'-H4'1	109.5
		C2-C4'-H4'2	109.5
		H4'1-C4'-H4'2	109.5
		C2-C4'-H4'3	109.5
		H4'1-C4'-H4'3	109.5
		H4'2-C4'-H4'3	109.5
		N3-C5'-H5'1	108.4
		C6'-C5'-H5'1	111.1
		N3-C5'-H5'2	108.4
		C6'-C5'-H5'2	106.5
		H5'1-C5'-H5'2	107.6
		C8'-C7'-H7'	124.0(13)
		C6'-C7'-H7'	116.2(12)
		C9'-C8'-H8'	118(2)
		C7'-C8'-H8'	120(2)
		C8'-C9'-H9'	127.8(16)
		C10'-C9'-H9'	112.2(16)
		C9'-C10'-H10'	120.4(12)
		C11'-C10'-H10'	120.5(12)
		C6'-C11'-H11'	120.0(17)
		C10'-C11'-H11'	118.0(17)
C3'-C1-C2-N3	175.93(16)	C7-C6A-C12A-C12	15.4(2)
C12A-C1-C2-N3	5.0(2)	C6-C6A-C12A-C12	-163.94(17)
C3'-C1-C2-C4'	-2.2(3)	C7-C6A-C12A-C1	-104.9(2)
C12A-C1-C2-C4'	-173.13(18)	C6-C6A-C12A-C1	75.7(2)
C1-C2-N3-C5'	171.19(16)	C7-C6A-C12A-C3A	141.84(17)
C4'-C2-N3-C5'	-10.5(3)	C6-C6A-C12A-C3A	-37.5(2)

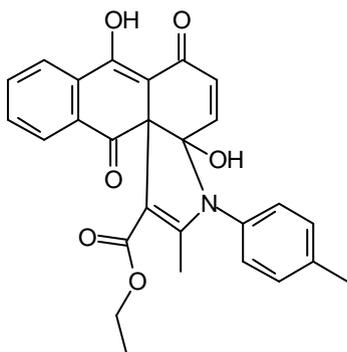
C1-C2-N3-C3A	11.7(2)	O4-C12-C12A-C6A	168.82(16)
C4'-C2-N3-C3A	-170.03(17)	C11A-C12-C12A-C6A	-13.8(2)
C2-N3-C3A-O1	-148.92(15)	O4-C12-C12A-C1	-65.7(2)
C5'-N3-C3A-O1	50.4(2)	C11A-C12-C12A-C1	111.68(16)
C2-N3-C3A-C4	95.79(18)	O4-C12-C12A-C3A	42.3(2)
C5'-N3-C3A-C4	-64.8(2)	C11A-C12-C12A-C3A	-140.38(15)
C2-N3-C3A-C12A	-22.44(18)	C2-C1-C12A-C6A	-137.61(16)
C5'-N3-C3A-C12A	176.93(15)	C3'-C1-C12A-C6A	51.7(2)
O1-C3A-C4-C5	120.5(2)	C2-C1-C12A-C12	97.70(16)
N3-C3A-C4-C5	-120.1(2)	C3'-C1-C12A-C12	-73.0(2)
C12A-C3A-C4-C5	-9.2(3)	C2-C1-C12A-C3A	-17.95(18)
C3A-C4-C5-C6	-12.4(3)	C3'-C1-C12A-C3A	171.31(17)
C4-C5-C6-O2	-164.8(2)	O1-C3A-C12A-C6A	-92.01(19)
C4-C5-C6-C6A	8.4(3)	N3-C3A-C12A-C6A	144.64(14)
O2-C6-C6A-C7	11.6(3)	C4-C3A-C12A-C6A	32.0(2)
C5-C6-C6A-C7	-161.39(19)	O1-C3A-C12A-C12	35.4(2)
O2-C6-C6A-C12A	-169.07(19)	N3-C3A-C12A-C12	-87.95(16)
C5-C6-C6A-C12A	18.0(3)	C4-C3A-C12A-C12	159.41(15)
C6-C6A-C7-O3	-6.4(3)	O1-C3A-C12A-C1	146.31(15)
C12A-C6A-C7-O3	174.28(17)	N3-C3A-C12A-C1	22.97(16)
C6-C6A-C7-C7A	170.53(18)	C4-C3A-C12A-C1	-89.67(16)
C12A-C6A-C7-C7A	-8.8(3)	C3'-O5-C2'-C1'	-177.4(2)
O3-C7-C7A-C8	-1.0(3)	C2'-O5-C3'-O6	3.6(3)
C6A-C7-C7A-C8	-178.12(19)	C2'-O5-C3'-C1	-176.1(2)
O3-C7-C7A-C11A	176.43(17)	C2-C1-C3'-O6	18.3(3)
C6A-C7-C7A-C11A	-0.6(3)	C12A-C1-C3'-O6	-172.28(18)
C11A-C7A-C8-C9	0.7(3)	C2-C1-C3'-O5	-162.06(17)
C7-C7A-C8-C9	178.2(2)	C12A-C1-C3'-O5	7.3(3)
C7A-C8-C9-C10	-0.7(4)	C2-N3-C5'-C6'	85.6(2)
C8-C9-C10-C11	0.3(4)	C3A-N3-C5'-C6'	-116.90(19)
C9-C10-C11-C11A	0.2(4)	N3-C5'-C6'-C11'	32.6(3)
C10-C11-C11A-C7A	-0.2(3)	N3-C5'-C6'-C7'	-151.5(2)
C10-C11-C11A-C12	-180.0(2)	C11'-C6'-C7'-C8'	0.3(4)

C8-C7A-C11A-C11	-0.2(3)	C5'-C6'-C7'-C8'	-175.9(2)
C7-C7A-C11A-C11	-177.76(18)	C6'-C7'-C8'-C9'	0.2(5)
C8-C7A-C11A-C12	179.56(18)	C7'-C8'-C9'-C10'	-0.2(5)
C7-C7A-C11A-C12	2.0(3)	C8'-C9'-C10'-C11'	-0.2(4)
C11-C11A-C12-O4	3.0(3)	C7'-C6'-C11'-C10'	-0.7(4)
C7A-C11A-C12-O4	-176.75(17)	C5'-C6'-C11'-C10'	175.3(2)
C11-C11A-C12-C12A	-174.36(17)	C9'-C10'-C11'-C6'	0.6(4)
C7A-C11A-C12-C12A	5.9(2)		

H-Brücken in **19**: (\hat{x} , $-y+3/2$, $z-1/2$)

D-H ... A	D-H [Å]	H ... A [Å]	D ... A [Å]	D-H ... A [°]
O1-H1 ... O4	0.85(2)	2.36(2)	2.971(2)	129(2)
O1-H1 ... O6 [*]	0.85(2)	2.05(2)	2.765(2)	141(2)
O3-H3 ... O2	1.02(3)	1.58(3)	2.506(2)	149(2)

Ethyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxo-1-(4-tolyl)naphtho[2,3-d]indol-1-carboxylat (19 B)



Darstellung:

Nach AAV 1: 228 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 3 h

Ausbeute: 450 mg (78,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 160°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,75

FM 2: 0,76

IR-Spektrum (KBr): 3262 m, br OH-Valenz
 3032 w CH-Valenz (arom.)
 2979 m, 2948 w CH-Valenz (aliph.)
 1678 vs C=O-Valenz
 1591 vs, 1568 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 457 (8;M⁺), 484 (11), 368 (100), 338 (5), 280 (42), 251 (32), 223 (15), 168 (13), 131 (83), 91 (86), 64 (63)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,87	s	1 H	7-OH (aust.)	
8,19-8,15	m	1 H	8-H oder 11-H	
8,04-7,99	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,87-7,73	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,66-7,58	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,32-7,19	m	4 H	aromat. H (Phenyl)	
6,32-6,19	"q"	2 H	4-H, 5-H	
5,54	s	1 H	3a-OH (aust.)	
3,87-3,61	m	2 H	CH ₂ -Ester	
2,43	s	3 H	CH ₃ -Tolyl	
2,08	s	3 H	2-CH ₃	
0,85-0,78	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

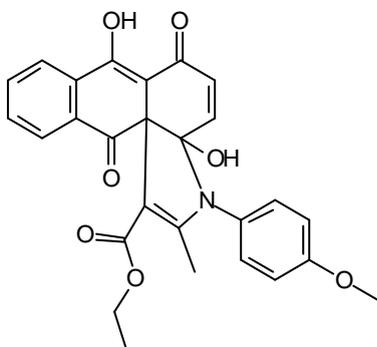
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

234 (4,54), 277 (4,24), 315 (4,40), 377 (3,85)

Elementaranalyse:

$C_{27}H_{23}NO_6$	(457,48)	Ber.:	C: 70,89%	H: 5,07%	N: 3,06%
		Gef.:	C: 70,66%	H: 5,03%	N: 2,87%

Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylat (19 C)

Darstellung:

Nach AAV 1: 282 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 8 h

Ausbeute: 440 mg (77,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 180°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,60

FM 2: 0,42

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3439 m, br	OH-Valenz
	3072 w	CH-Valenz (arom.)
	2975 w, 2903 w	CH-Valenz (aliph.)
	1676 s	C=O-Valenz
	1591 s, 1568 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 473 (9;M⁺), 418 (1), 384 (100), 356 (4), 280 (44), 223 (18),
147 (82), 121 (70), 77 (39), 43 (11)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,86	s	1 H	7-OH (aust.)	
8,19-8,15	m	1 H	8-H oder 11-H	
8,04-7,99	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,81-7,73	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,66-7,58	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,29-6,97	m	4 H	aromat. H (Phenyl)	
6,32-6,18	"q"	2 H	4-H, 5-H	
5,55	s	1 H	3a-OH (aust.)	
3,87	s	3 H	O-CH ₃	
3,85-3,61	m	2 H	CH ₂ -Ester	
2,08	s	3 H	2-CH ₃	
0,85-0,78	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,0 Hz

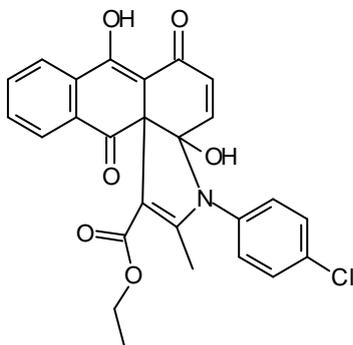
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

232 (4,30), 277 (3,99), 316 (4,15), 377 (3,70)

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₂₃ NO ₇	(473,48)	Ber.:	C: 68,49%	H: 4,90%	N: 2,96%
		Gef.:	C: 68,23%	H: 5,04%	N: 3,04%

Ethyl-3-(4-chlorphenyl)-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylat (19 D)



Darstellung:

Nach AAV 1, Methode A: 287 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)crotonat, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 3 h

Ausbeute: 375 mg (65,4 % d. Th.)

Nach AAV 1, Methode B: 287 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)crotonat, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon, Methanol, 6 h

Ausbeute: 450 mg (78,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 172°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,64

FM 2: 0,42

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3266 m, br	OH-Valenz
	3069 w	CH-Valenz (arom.)
	2980 m, 2933 w	CH-Valenz (aliph.)
	1678 vs	C=O-Valenz
	1592 vs, 1568 vs	C=C-Valenz

Massenspektrum: 477 (3;M⁺), 431 (1), 388 (30), 351 (10), 280 (22), 250 (27), 224(9), 152 (100), 111 (36), 75 (48), 41 (16)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,85	s	1 H	7-OH (aust.)	
8,20-8,16	m	1 H	8-H oder 11-H	
8,04-7,99	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,82-7,74	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,67-7,58	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,51-7,23	m	4 H	aromat. H (Phenyl)	
6,32-6,13	"q"	2 H	4-H, 5-H	
5,55	s	1 H	3a-OH (aust.)	
3,91-3,62	m	2 H	CH ₂ -Ester	
2,09	s	3 H	2-CH ₃	
0,86-0,79	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

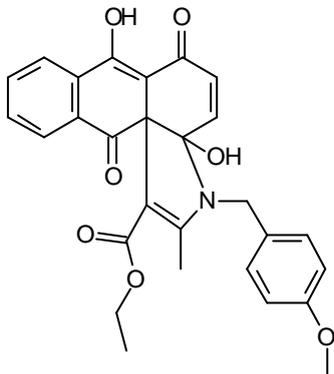
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

234 (4,54), 314 (4,40), 377 (3,97)

Elementaranalyse:

C₂₆H₂₀ClNO₆ (477,90) Ber.: C: 65,35% H: 4,22% N: 2,93%
 Gef.: C: 65,23% H: 4,06% N: 2,93%

Ethyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-3-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylat (19 E)



Darstellung:

Nach AAV 1: 298 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)crotonat, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 3 h

Ausbeute: 430 mg (73,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 170°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,65

FM 2: 0,79

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3444 m, br	OH-Valenz
	3070 w	CH-Valenz (arom.)
	2979 m, 2932 w	CH-Valenz (aliph.)
	1654 vs, 1632 vs,	C=O-Valenz
	1592 vs, 1558 vs	C=C-Valenz

Massenspektrum: 487 (4;M⁺), 398 (4), 339 (1), 280 (8), 240 (18), 180 (4), 136 (6), 121 (100), 77 (9), 51 (4)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,92	s	1 H	7-OH (aust.)	
8,18-8,13	m	1 H	8-H oder 11-H	
8,05-8,00	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,80-7,72	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,65-7,60	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,42-6,94	m	4 H	aromat. H (Phenyl)	
6,32-6,19	"q"	2 H	4-H, 5-H	
5,50	s	1 H	3a-OH (aust.)	
4,82-4,44	"q"	2 H	CH_2 -Benzyl	
3,84	s	3 H	O- CH_3	
3,82-3,61	m	2 H	CH_2 -Ester	
2,17	s	3 H	2- CH_3	
0,81-0,74	t	3 H	CH_3 -Ester	$^3\text{J}=7,2\text{ Hz}$

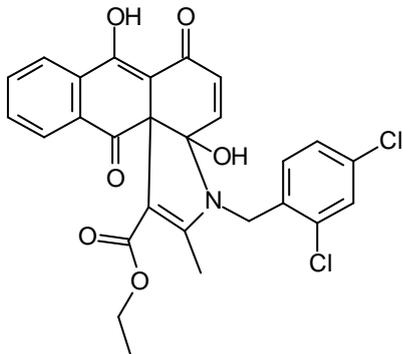
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

215 (4,53), 261 (4,17), 303 (4,29), 364 (3,88)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ (487,50) Ber.: C: 68,98% H: 5,17% N: 2,87%
 Gef.: C: 68,70% H: 5,03% N: 2,78%

Ethyl-3-(2,4-chlorbenzyl)-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylat (19 F)



Darstellung:

Nach AAV 1: 343 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)crotonat, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 5 h

Ausbeute: 490 mg (77,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 186°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,65

FM 2: 0,43

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3424 m, br	OH-Valenz
	3072 w	CH-Valenz (arom.)
	2982 m, 2927 w	CH-Valenz (aliph.)
	1713 s, 1666 s	C=O-Valenz
	1592 s, 1562 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 526 (17;M⁺), 508 (35), 452 (27), 436 (10), 379 (3), 320 (12), 279 (14), 251 (30), 200 (4), 159 (100), 139 (5), 89 (4)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,91	s	1 H	7-OH (aust.)	
8,19-8,15	m	1 H	8-H oder 11-H	
8,06-8,02	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,82-7,74	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,67-7,58	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,44-7,38	m	3 H	aromat. H (Phenyl)	
6,33-6,27	"q"	2 H	4-H, 5-H	
5,36	s	1 H	3a-OH (aust.)	
4,66	s	2 H	CH_2 -Benzyl	
3,84-3,63	m	2 H	CH_2 -Ester	
2,13	s	3 H	2- CH_3	
0,82-0,75	t	3 H	CH_3 -Ester	$^3\text{J}=7,1 \text{ Hz}$

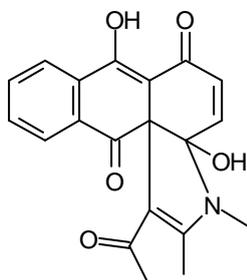
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

227 (4,48), 314 (4,26), 376 (3,87)

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_6$ (477,90)

Ber.: C: 61,61% H: 4,02% N: 2,66%

Gef.: C: 61,12% H: 3,80% N: 2,59%

1-(3,3a,6,12a-Tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2,3-dimethyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-yl)-ethanon (23 A)

Darstellung:

Nach AAV 1: 136 mg (1,2 mmol) 4Methylaminopent-3-en-2-on, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 9 h

Ausbeute: 195 mg (46,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 167°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,14

FM 2: 0,77

IR-Spektrum (KBr): 3430 m, br OH-Valenz
 3070 w CH-Valenz (arom.)
 1681 m, 1640 s C=O-Valenz
 1594 s, 1570 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 351 (14;M⁺), 309 (90), 278 (25), 251 (71), 221 (48), 195 (5),
 165 (46), 139 (27), 76 (35)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,75	s	1 H	7-OH (aust.)	
8,24-8,20	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,93-7,89	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,80-7,72	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,62-7,53	m	1 H	9-H oder 10-H	
6,33-6,18	"q"	2 H	4-H, 5-H	
5,25	s	1 H	3a-OH (aust.)	
3,11	s	3 H	N-CH ₃	
2,25	s	3 H	CH ₃ (Ethanon od. C-2)	
2,05	s	3 H	CH ₃ (Ethanon od. C-2)	

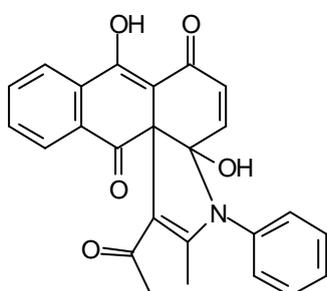
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

217 (4,33), 264 (4,05), 309 (4,30), 364 (3,79)

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{17}NO_5$	(351,35)	Ber.:	C: 68,37%	H: 4,88%	N: 3,99%
		Gef.:	C: 68,22%	H: 4,88%	N: 3,79%

1-(3,3a,6,12a-Tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxo-1-phenylnaphtho[2,3-d]indol-1-yl)-ethanon (23 B)

Darstellung:

Nach AAV 1: 210 mg (1,2 mmol) 4-Phenylaminopent-3-en-2-on, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 8 h

Ausbeute: 330 mg (66,6 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 172°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,41

FM 2: 0,77

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3440 m, br	OH-Valenz
	3065 w	CH-Valenz (arom.)
	1683 m, 1640 s,	C=O-Valenz
	1593 s, 1569 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 413 (3;M⁺), 371 (15), 353 (100), 278 (47), 240 (27), 193 (12),
140 (32), 119 (70), 107 (16), 93 (82)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,82	s	1 H	7-OH (aust.)	
8,34-8,30	m	1 H	8-H oder 11-H	
8,08-8,04	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,90-7,81	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,72-7,64	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,64-7,43	m	5 H	aromat. H (Phenyl)	
6,40-6,25	"q"	2 H	4-H, 5-H	
5,50	s	1 H	3a-OH (aust.)	
2,17	s	3 H	CH ₃ (Ethanon od. C-2)	
2,13	s	3 H	CH ₃ (Ethanon od. C-2)	

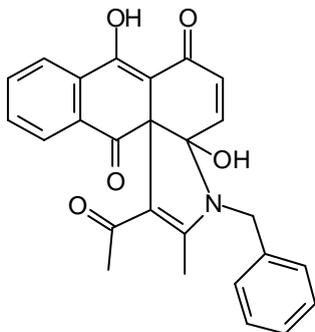
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

228 (4,53), 309 (4,46)

Elementaranalyse:

C₂₅H₁₉NO₅ (423,42) Ber.: C: 72,63% H: 4,63% N: 3,39%
Gef.: C: 72,41% H: 4,58% N: 3,24%

1-(3-Benzyl-3,3a,6,12a-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-yl)-ethanon (23 C)



Darstellung:

Nach AAV 1: 227 mg (1,2 mmol) 4-Benzylaminopent-3-en-2-on, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 8 h

Ausbeute: 350 mg (68,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 170°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,35

FM 2: 0,80

IR-Spektrum (KBr): 3429 m, br OH-Valenz
 3063 w CH-Valenz (arom.)
 1685 m, 1647 s C=O-Valenz
 1593 s, 1568 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 427 (5; M⁺), 385 (25), 368 (11), 278 (38), 251 (29), 225 (16),
 149 (12), 91 (100), 65 (21), 43 (40)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,79	s	1 H	7-OH (aust.)	
8,25-8,21	m	1 H	8-H oder 11-H	
8,01-7,97	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,81-7,73	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,63-7,56	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,55-7,34	m	5 H	aromat. H (Phenyl)	
6,34-6,16	"q"	2 H	4-H, 5-H	
5,40	s	1 H	3a-OH (aust.)	
4,96-4,59	"q"	2 H	CH ₂ -Benzyl	
2,11	s	3 H	CH ₃ (Ethanon od. C-2)	

2,04	s	3 H	CH ₃ (Ethanon od. C-2)	
------	---	-----	-----------------------------------	--

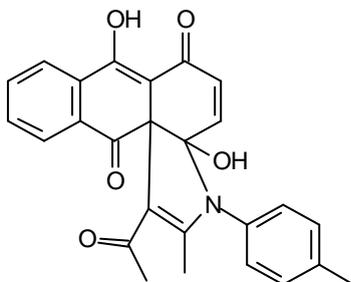
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

215 (4,34), 309 (4,29)

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₂₁ NO ₅	(427,45)	Ber.:	C: 73,06%	H: 4,95%	N: 3,28%
		Gef.:	C: 72,81%	H: 5,16%	N: 3,13%

1-(3,3a,6,12a-Tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxo-1-(4-tolyl)naphtho[2,3-d]indol-1-yl)-ethanon (23 D)

Darstellung:

Nach AAV 1: 227 mg (1,2 mmol) 4-(4-Tolylamino)pent-3-en-2-on, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 8 h

Ausbeute: 350 mg (68,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 181°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

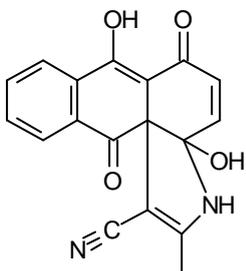
R_f-Werte:

FM 1: 0,45

FM 2: 0,77

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3429 m, br	OH-Valenz
	3068 w	CH-Valenz (arom.)

1-Cyano-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol (27)



Darstellung:

Nach AAV 1: 97,5 mg (1,2 mmol) 3-Aminocrotonsäurenitril, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 5 h

Ausbeute: 190 mg (49,4 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 196°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol T < 60°C)

R_f-Werte:

FM 1: 0,17

FM 2: 0,56

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3430 m, br	OH-Valenz
	3073 w	CH-Valenz (arom.)
	2968 w,	CH-Valenz (aliph.)
	2188 s	CN-Valenz
	1678 vs, 1650 s	C=O-Valenz
	1592 vs, 1565 vs	C=C-Valenz

Massenspektrum: 320 (21;M⁺), 302 (100), 273 (52), 240 (55), 190 (44), 174 (16), 136 (41), 95 (44), 76 (53), 53 (70)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,83	s	1 H	7-OH (aust.)	
8,17-8,13	m	1 H	8-H oder 11-H	
8,05-8,00	m	1 H	8-H oder 11-H	
7,86-7,78	m	1 H	9-H oder 10-H	
7,72-7,64	m	1 H	9-H oder 10-H	
6,45	s	1 H	1-NH (aust.)	
6,32-6,18	"q"	2 H	4-H, 5-H	
4,79	s	1 H	3a-OH (aust.)	
2,02	s	3 H	2- CH_3	

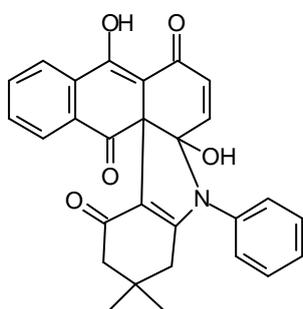
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

231 (4,47), 286 (4,25), 377 (3,88)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (320,30) Ber.: C: 67,50% H: 3,78% N: 8,75%
 Gef.: C: 67,09% H: 4,11% N: 8,43%

1,2,3,4,5,5a,8,14-Octahydro-5a,9-dihydroxy-3,3-dimethyl-5-phenylnaphtho[2,3-k]carbazol-1,8,14-trion (29 A)



Darstellung:

Nach AAV 1: 258 mg (1,2 mmol) 5,5-Dimethyl-3-phenylamino-cyclohex-2-enon, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 24 h

Ausbeute: 290 mg (53,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 220°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,45

FM 2: 0,59

IR-Spektrum (KBr): 3416 w, br OH-Valenz
 3065 w CH-Valenz (arom.)
 2954 m, CH-Valenz (aliph.)
 1684 m, 1629 s, C=O-Valenz
 1592 s, 1561 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 453 (27;M⁺), 408 (24), 379 (30), 290 (8), 249 (18), 176 (13), 147 (15), 116 (17), 83 (100), 53 (56)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,88	s	1 H	9-OH (aust.)	
8,27-8,23	m	1 H	10-H oder 13-H	
7,99-7,94	m	1 H	10-H oder 13-H	
7,85-7,76	m	1 H	11-H oder 12-H	
7,65-7,55	m	1 H	11-H oder 12-H	
7,54-7,31	m	5 H	aromat.H (Phenyl)	
5,45	s	1 H	5a-OH (aust.)	
6,31-6,14	"q"	2 H	6-H, 7-H	
2,27-2,13	m	2 H	2-CH ₂	

1,94-1,84	m	2 H	4-CH ₂	
0,97	s	3 H	3-CH ₃	
0,83	s	3 H	3-CH ₃	

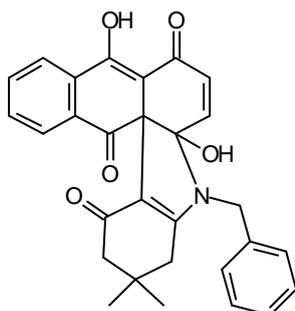
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

242 (4,39), 317 (4,36), 381 (3,73)

Elementaranalyse:

C₂₈H₂₃NO₅ (453,49) Ber.: C: 74,16% H: 5,11% N: 3,09%
 Gef.: C: 74,07% H: 5,08% N: 2,86%

5-Benzyl-1,2,3,4,5,5a,8,14-octahydro-5a,9-dihydroxy-3,3-dimethylnaphtho[2,3-k]carbazol-1,8,14-trion (29 B)

Darstellung:

Nach AAV 1: 275 mg (1,2 mmol) 3-Benzylamino-5,5-dimethyl-cyclohex-2-enon, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 24 h

Ausbeute: 295 mg (52,6 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 189°C (gelbe Kristalle aus Isopropanol)

R_f-Werte:

FM 1: 0,38

FM 2: 0,78

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3420 w, br	OH-Valenz
	3062 w	CH-Valenz (arom.)
	2958 m,	CH-Valenz (aliph.)
	1682 m, 1623 s,	C=O-Valenz
	1592 s, 1568 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 467 (28;M⁺), 393 (30), 376 (31), 320 (8), 274 (8), 251 (10), 165 (6), 139 (6), 83 (100), 44 (7)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,90	s	1 H	9-OH (aust.)	
8,26-8,21	m	1 H	10-H oder 13-H	
8,00-7,95	m	1 H	10-H oder 13-H	
7,82-7,75	m	1 H	11-H oder 12-H	
7,63-7,55	m	1 H	11-H oder 12-H	
7,49-7,32	m	5 H	aromat. H (Phenyl)	
6,32-6,20	"q"	2 H	6-H, 7-H	
6,25	s	1 H	5a-OH (aust.)	
4,90-4,00	m	2 H	CH ₂ -Benzyl	
2,19-1,82	m	4 H	2-CH ₂ , 4-CH ₂	
0,92	s	3 H	3-CH ₃	
0,80	s	3 H	3-CH ₃	

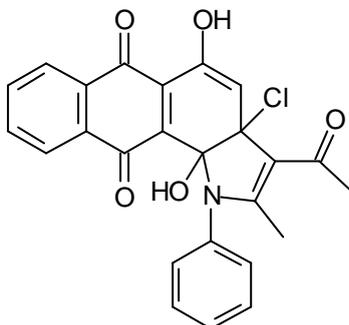
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

231 (4,34), 304 (4,25), 366 (3,71)

Elementaranalyse:

C ₂₉ H ₂₅ NO ₅	(467,52)	Ber.:	C: 74,50%	H: 5,39%	N: 3,00%
		Gef.:	C: 74,26%	H: 5,68%	N: 2,82%

3-Acetyl-3a,11b-dihydro-5,11b-dihydroxy-2-methyl-1-phenylnaphtho[2,3-g]indol-6,11-dion (33 A)



Darstellung:

Nach AAV 1: 210 mg (1,2 mmol) 4-Phenylaminopent-3-en-2-on, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 5 h

Ausbeute: 41,0 mg (7,6 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 139°C (gelbe Kristalle aus Dichlormethan/Hexan (20/80))

R_f-Werte:

FM 1: 0,57

FM 2: 0,62

IR-Spektrum (KBr): 3420 m, br OH-Valenz
 3067 w CH-Valenz (arom.)
 1663 m, 1684 m C=O-Valenz
 1592 m, 1564 m C=C-Valenz

Massenspektrum: 447 (28; M⁺), 405 (19), 371 (10), 314 (7), 274 (14), 240 (11),
 175 (5), 133 (9), 118 (100), 77 (60), 44 (21),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,49	s	1 H	5-OH (aust.)	

8,23	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,97	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,84-7,75	m	1 H	8-H oder 9-H	
7,66-7,36	m	6 H	Restliche arom. H	
6,45	s	1 H	4-H	
5,29	s	1 H	11b-OH (aust.)	
2,11	S	3 H	Acetyl oder 2-CH ₃	
2,06	s	3 H	Acetyl oder 2-CH ₃	

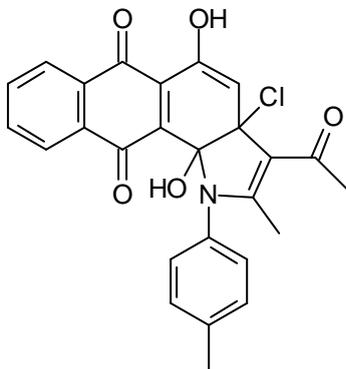
¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃):

198,60 (s, C=O (Carbonyl)); 190,04 (s, C=O (Carbonyl)); 178,51 (s, C=O (Carbonyl)); 172,30 (s, C-2); 158,61 (s, br, C-5, C-OH); 135,09; 134,80; 133,14; 132,87; 132,79; 132,42; 132,16; 131,47; 131,12; 126,68; 126,54; 125,66; 125,39; 124,26; 116,37; 102,53 (s, C-3); 93,62 (s, C-11b, C-OH); 61,69 (s, C-3a); 30,08 (q, CH₃, ¹J_{C/H} = 127,5 Hz); 16,37 (q, CH₃, ¹J_{C/H} = 130,1 Hz)

Elementaranalyse:

C₂₅H₁₈ClNO₅ (447,87) Ber.: C: 67,04% H: 4,05% N: 3,13%
 Gef.: C: 66,77% H: 3,78% N: 3,05%

3-Acetyl-3a,11b-dihydro-5,11b-dihydroxy-2-methyl-1-phenylnaphtho[2,3-g]indol-6,11-dion (33 B)



Darstellung:

Nach AAV 1: 210 mg (1,2 mmol) 4-(4-Tolylamino)pent-3-en-2-on, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 5 h

Ausbeute: 38 mg (6,9 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 223°C (gelbe Kristalle aus Dichlormethan/Hexan (20/80))

R_f-Werte:

FM 1: 0,57

FM 2: 0,75

IR-Spektrum (KBr): 3269 m, br OH-Valenz
 3072 w CH-Valenz (arom.)
 1693 s, 1644 s C=O-Valenz
 1585 s, 1511 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 462 (9;M⁺), 418 (2), 374 (1), 307 (14), 289 (11), 242 (2),
 176 (15), 154 (100), 77 (54),

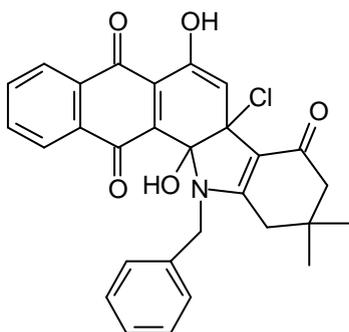
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,14	s	1 H	5-OH (aust.)	
9,64	s	1 H	11b-OH (aust.)	
8,06	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,77	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,67-7,56	m	2 H	8-H, 9-H	
7,38-7,17	m	4 H	Restl. arom. H (Tolyl.)	
7,06	s	1 H	4-H	
2,31	s	3 H	-CH ₃ (Tolyl.)	
1,92	s	3 H	-CH ₃	
1,78	s	3 H	-CH ₃	

Elementaranalyse:

$C_{26}H_{20}ClNO_5$	(461,90)	Ber.:	C: 67,61%	H: 4,36%	N: 3,03%
		Gef.:	C: 67,42%	H: 3,67%	N: 2,91%

12-Benzyl-7a-chloro-7a,8,9,10,11,12,12a,13-octahydro-6,12a-dihydroxy-10,10-dimethyl-5H-naphtho[2,3-a]carbazol-5,8,13-trion (35)

Darstellung:

Nach AAV 1: 210 mg (1,2 mmol) 3-Benzylamino-5,5-dimethylcyclohex-2-enon, 286 mg (1,2 mmol) 1,4,9,10-Anthradichinon (8), Eisessig, 5 h

Ausbeute: 180 mg (29,9 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 209°C (gelbe Kristalle aus Dichlormethan/Hexan (20/80))

R_f-Werte:

FM 1: 0,80

FM 2: 0,65

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3416 m, br	OH-Valenz
	3028 w	CH-Valenz (arom.)
	2959 m, 2870 m	CH-Valenz (aliph.)
	1682 m, 1625 s	C=O-Valenz
	1590 s, 1566 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 501 (25;M⁺), 467 (13), 410 (17), 374 (7), 336 (2), 290 (2),
249 (5), 83 (100), 55 (9),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
15,71	s	1 H	5-OH (aust.)	
8,22	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,97	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,82	m	1 H	8-H oder 9-H	
7,62	m	1 H	8-H oder 9-H	
7,57-7,32	m	5 H	Restl. arom. H	
6,50	s	1 H	4-H	
6,19	s	1 H	12b-OH (aust.)	
4,90-4,61	m	2 H	CH ₂ -Benzyl	
2,17-1,90	m	4 H	2 X -CH ₂ (Cyclohex.)	
0,94	s	3 H	-CH ₃	
0,79	s	3 H	-CH ₃	

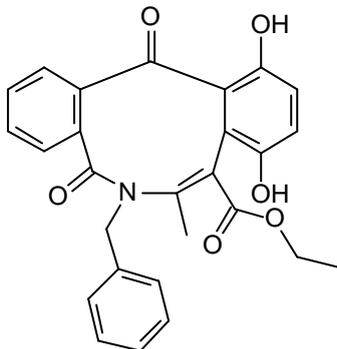
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

232 (3,99), 258 (3,94), 323 (3,86), 387 (3,45)

Elementaranalyse:

C₂₉H₂₄ClNO₅ (501,96) Ber.: C: 69,39% H: 4,82% N: 2,79%
Gef.: C: 69,27% H: 4,79% N: 2,79%

Ethyl-6-benzyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 A)



Darstellung:

Nach AAV 2: 457 mg (1 mmol) Ethyl-3-benzyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylat (19 A)

Ausbeute: 400 mg (87,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 188°C (gelbe Kristalle aus Dichlormethan/Hexan (35/65))

R_f-Werte:

FM 1: 0,52

FM 2: 0,37

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3208 m, br	OH-Valenz
	3062 w	CH-Valenz (arom.)
	2980 w, 2939 w	CH-Valenz (aliph.)
	1716 vs, 1624 vs,	C=O-Valenz
	1590 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 457 (19;M⁺), 411 (20), 356 (12), 320 (9), 279 (14), 251 (22), 223 (1), 132 (2), 106 (21), 91 (100), 45 (25)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

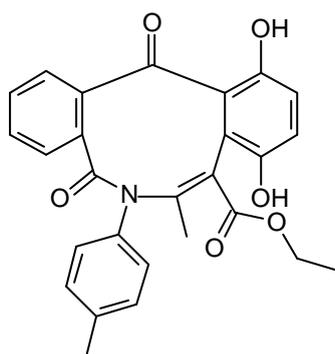
d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,87	s	1 H	12-OH (aust.)	
8,23	s	1 H	9-OH (aust.)	
7,84-7,26	m	9 H	arom. H	
7,19-6,89	dd	2 H	10-H, 11-H	$^3\text{J}=9,0\text{ Hz}$
4,97-4,14	„q“	2 H	CH_2 -Benzyl	$^2\text{J}=15,0\text{ Hz}$
4,09-3,80	m	2 H	CH_2 -Ester	
1,93	s	3 H	7- CH_3	
1,05-0,98	t	3 H	CH_3 -Ester	$^3\text{J}=7,2\text{ Hz}$

UV/VIS-Spektrum (MeOH):

385 (3,39)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (457,48) Ber.: C: 70,89% H: 5,07% N: 3,06%
 Gef.: C: 70,74% H: 4,96% N: 2,87%

Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-6-(4-tolyl)-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 B)Darstellung:

Nach AAV 2: 457 mg (1 mmol) Ethyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxo-1-(4-tolyl)naphtho[2,3-d]indol-1-carboxylat (19 B)

Ausbeute: 350 mg (76,6 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 193°C (gelbe Kristalle aus Dichlormethan/Hexan (35/65))

R_f-Werte:

FM 1: 0,55

FM 2: 0,50

IR-Spektrum (KBr): 3305 m, br OH-Valenz
 3068 w CH-Valenz (arom.)
 2984 w, CH-Valenz (aliph.)
 1724 s, 1681 s, 1644 s C=O-Valenz
 1588 s, 1512 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 457 (9; M⁺), 411 (6), 366 (8), 350 (6), 286 (22), 245 (14),
 213 (14), 149 (48), 132 (100), 91 (42), 44 (68)

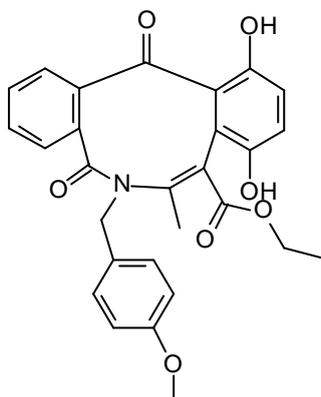
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
11,74	s	1 H	12-OH (aust.)	
7,78-7,74	m	1 H	arom. H	
7,60-7,48	m	2 H	arom. H	
7,29-7,11	m	6 H	arom. H	
6,99-6,94	d	1 H	10-H oder 11-H	
5,76	s br	1 H	9-OH (aust.)	
4,12-3,94	m	2 H	CH ₂ -Ester	
2,32	s	3 H	CH ₃ -Tol.	
1,92	s	3 H	7-CH ₃	
1,13-1,06	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,0 Hz

Elementaranalyse:

C₂₇H₂₃NO₆ (457,48) Ber.: C: 70,89% H: 5,07% N: 3,06%
 Gef.: C: 70,70% H: 4,74% N: 3,03%

Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-6-(4-methoxybenzyl)-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 C)



Darstellung:

Nach AAV 2: 488 mg (1 mmol) Ethyl-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-3-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylat (19 E)

Ausbeute: 410 mg (84,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 184°C (gelbe Kristalle aus Dichlormethan/Hexan (35/65))

R_f-Werte:

FM 1: 0,37

FM 2: 0,75

IR-Spektrum (KBr):

3166 m, br	OH-Valenz
2984 w, 2933 w	CH-Valenz (aliph.)
1716 vs, 1632 vs,	C=O-Valenz
1590 vs, 1514 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 487 (4;M⁺), 441 (1), 353 (1), 303 (4), 279 (2), 251 (1), 136 (7), 121 (100), 91 (3), 77 (3), 44 (1)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

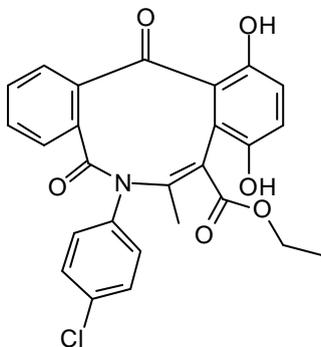
d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
11,57	s	1 H	12-OH (aust.)	
7,74-7,70	m	1 H	arom. H	
7,55-7,42	m	2 H	arom. H	
7,24-6,80	m	7 H	arom. H	
4,88-4,81 4,16-4,09	d	2 H	CH_2 -Benzyl	$^2\text{J}=14,6$ Hz
4,81	s	1 H	9-OH (aust.)	
4,07-3,90	m	2 H	CH_2 -Ester	
3,81	s	3 H	O- CH_3	
1,76	s	3 H	7- CH_3	
1,09-1,02	t	3 H	CH_3 -Ester	$^3\text{J}=7,0$ Hz

UV/VIS-Spektrum (MeOH):

397 (3,47)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ (487,50) Ber.: C: 68,98% H: 5,17% N: 2,87%
 Gef.: C: 68,72% H: 4,92% N: 2,74%

Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 D)

Darstellung:

Nach AAV 2: 478 mg (1 mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenyl)-3,3a,6,12-tetrahydro-3a,7-dihydroxy-2-methyl-6,12-dioxonaphtho[2,3-d]indol-1-carboxylat (19 D)

Ausbeute: 400 mg (83,6 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 215°C (gelbe Kristalle aus Dichlormethan/Hexan (35/65))

R_f-Werte:

FM 1: 0,57

FM 2: 0,76

IR-Spektrum (KBr): 3384 m, br OH-Valenz
 2987 w CH-Valenz (aliph.)
 1719 s, 1684 s, 1646 s C=O-Valenz
 1589 s, 1492 s C=C-Valenz

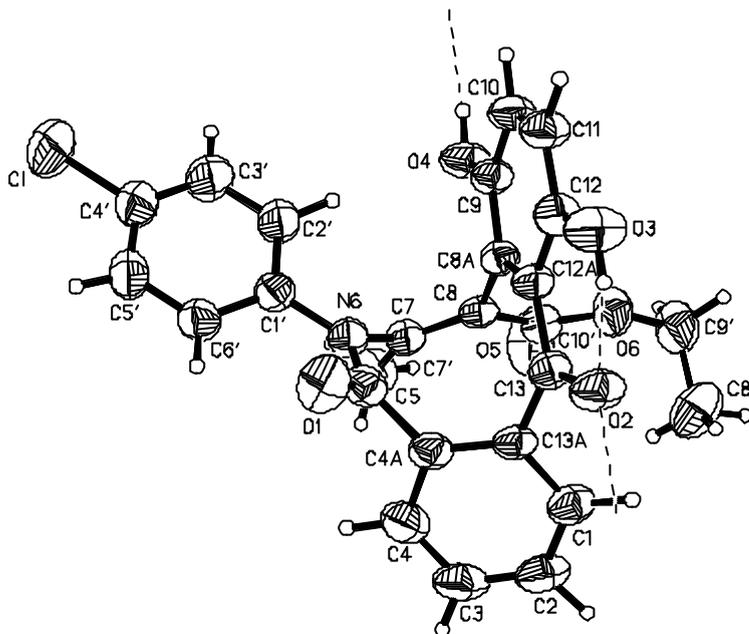
Massenspektrum: 477 (6;M⁺), 387 (14), 358 (9), 305 (38), 249 (16), 152 (100),
 111 (32), 75 (34), 44 (15)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
11,71	s	1 H	12-OH (aust.)	
7,79-7,75	m	1 H	arom. H	
7,65-7,49	m	2 H	arom. H	
7,41-7,23	m	5 H	arom. H	
7,11-9,93	dd	2 H	10-H, 11-H	³ J=9,1 Hz
5,88	s	1 H	9-OH (aust.)	
4,13-3,95	m	2 H	CH ₂ -Ester	
1,93	s	3 H	7-CH ₃	
1,13-1,06	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,0 Hz

Elementaranalyse:

$C_{26}H_{20}ClNO_6$	(477,90)	Ber.:	C: 65,35%	H: 4,22%	N: 2,93%
		Gef.:	C: 65,16%	H: 4,32%	N: 2,85%

Röntgenstrukturanalyse:**Abb. 12**

Molekülstruktur des Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylats (**38D**)

Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von **38 D**.

Kristalldaten	
Empirische Formel	$C_{26}H_{20}O_6NCl \cdot C_3H_6O$
M_r	535.96
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
Gitterkonstanten	Verfeinerung der kleinsten Fehlerquadrate nicht zentrierter Positionen von 8000 gleichmäßig im rez. Raum verteilten Reflexen

a [Å]	8.4324(7)
b [Å]	11.4864(11)
c [Å]	13.8134(13)
α [°]	87.145(11)
β [°]	88.903(11)
γ [°]	89.437(11)
V, Z, D_x	1336.0(2) Å ³ , 2, 1.332 g/cm ³
Kristallfarbe	gelb
Habitus	prismatisch
Kristallgröße	0.15 x 0.25 x 3.3 mm ³
Intensitätsdatensammlung	
Meßtemperatur	18 °C
λ (Mo-K α)	0.71073 Å
m	0.191 mm ⁻¹
q -Bereich	2.36 – 25.83°
h, k, l -Bereich	-10 → 10, -14 → 14, -16 → 16
Gem. Reflexe	18866
Unabh. Reflexe	4799 [$R_{\text{int}} = 0.0354$]
Beob. Reflexe	2581 ($F_o^2 > 2 s (F_o^2)$)
Korrekturen	Lp
Verfeinerung	
Verfahren	kleinste Fehlerquadratsumme nach F^2 , volle Matrix
Daten / Parameter	4799 / 418
Anpassungsgüte	$S = 1.034^a$
R -Werte	$R1 = 0.0501,$
$[F_o^2 > 2 s (F_o^2)]$	$wR2 = 0.0994^a$
$Dr_{\text{max}}/Dr_{\text{min}}$	0.395 / -0.310 eÅ ⁻³
$(D/s)_{\text{max}}$	0.000

$$^a S = [\Sigma (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (N_{hkl} - N_{Parameter})]^{1/2}; R1 = \Sigma |F_o| - |F_c| / \Sigma |F_o|;$$

$$wR2 = [\Sigma (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \Sigma w(F_c^2)^2]^{1/2} \text{ mit } w = 1 / [s^2 (F_o^2) + (0.007P)^2 + 1.000P] \text{ und}$$

$$P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3 .$$

Ausgewählte intramolekulare Abstände [Å] und Winkel [°] in **38 D**.

C1-C2	1.393(4)	C2-C1-C13A	120.4(3)
C1-C13A	1.402(4)	C3-C2-C1	119.5(3)
C2-C3	1.377(5)	C2-C3-C4	120.6(3)
C3-C4	1.393(5)	C3-C4-C4A	120.3(3)
C4-C4A	1.406(4)	C13A-C4A-C4	119.0(3)
C4A-C13A	1.390(4)	C13A-C4A-C5	123.9(2)
C4A-C5	1.514(4)	C4-C4A-C5	117.1(3)
C5-O1	1.224(3)	O1-C5-N6	123.3(3)
C5-N6	1.388(3)	O1-C5-C4A	122.2(3)
N6-C1'	1.437(3)	N6-C5-C4A	114.2(3)
N6-C7	1.446(3)	C5-N6-C1'	122.8(2)
C7-C8	1.338(4)	C5-N6-C7	117.6(2)
C7-C7'	1.516(4)	C1'-N6-C7	119.6(2)
C8-C10'	1.494(4)	C8-C7-N6	117.8(2)
C8-C8A	1.522(3)	C8-C7-C7'	127.9(3)
C8A-C9	1.391(4)	N6-C7-C7'	114.1(2)
C8A-C12A	1.429(3)	C7-C8-C10'	121.8(2)
C9-O4	1.374(3)	C7-C8-C8A	121.3(2)
C9-C10	1.396(4)	C10'-C8-C8A	116.4(2)
C10-C11	1.377(4)	C9-C8A-C12A	119.1(2)
C11-C12	1.388(4)	C9-C8A-C8	113.4(2)
C12-O3	1.362(3)	C12A-C8A-C8	127.5(2)
C12-C12A	1.431(3)	O4-C9-C8A	117.1(2)
C12A-C13	1.463(4)	O4-C9-C10	121.5(3)
C13-O2	1.254(3)	C8A-C9-C10	121.4(3)
C13-C13A	1.507(4)	C11-C10-C9	120.5(3)

		C10-C11-C12	120.0(3)
C1'-C2'	1.384(4)	O3-C12-C11	115.8(3)
C2'-C3'	1.400(4)	O3-C12-C12A	123.3(3)
C3'-C4'	1.370(5)	C11-C12-C12A	121.0(3)
C4'-C5'	1.372(5)	C8A-C12A-C12	118.1(2)
C4'-C1	1.746(3)	C8A-C12A-C13	123.9(2)
C5'-C6'	1.388(4)	C12-C12A-C13	117.9(2)
C6'-C1'	1.384(4)	O2-C13-C12A	120.6(2)
C8'-C9'	1.484(6)	O2-C13-C13A	115.7(2)
C9'-O6	1.466(4)	C12A-C13-C13A	123.7(2)
O6-C10'	1.333(3)	C4A-C13A-C1	120.0(3)
C10'-O5	1.213(3)	C4A-C13A-C13	122.8(2)
		C1-C13A-C13	116.9(2)
		C6'-C1'-C2'	119.1(3)
		C6'-C1'-N6	121.9(3)
		C2'-C1'-N6	118.9(3)
		C1'-C2'-C3'	120.2(3)
		O5-C10'-O6	122.8(3)
		O5-C10'-C8	126.1(3)
		O6-C10'-C8	111.0(2)
		C10'-O6-C9'	116.9(3)
		C6-C9'-C8'	112(4)
C1-H1	0.99(3)	C2-C1-H1	119.0(16)
C2-H2	1.02(3)	C13A-C1-H1	120.6(16)
C3-H3	0.96(3)	C3-C2-H2	125.5(19)
C4-H4	0.98(3)	C1-C2-H2	115.0(19)
O4-H40	0.86(4)	C2-C3-H3	120.0(19)
C10-H10	0.99(3)	C4-C3-H3	119.3(19)
C11-H11	1.01(3)	C3-C4-H4	121.3(16)
O3-H30	0.80(4)	C4A-C4-H4	118.4(16)
C2'-H2'	1.01(3)	C9-O4-H40	109(3)
C3'-H3'	0.92(3)	C11-C10-H10	118.6(15)
C5'-H5'	0.92(3)	C9-C10-H10	120.9(15)

C6'-H6'	0.86(3)	C10-C11-H11	119.8(17)
C7'-H7'1	0.9552	C12-C11-H11	120.2(17)
C7'-H7'2	0.9552	C12-O3-H30	111(3)
C7'-H7'3	0.9552	C1'-C2'-H2'	118.0(19)
C9'-H9'1	1.01(3)	C3'-C2'-H2'	121(2)
C9'-H9'2	0.99(3)	C4'-C3'-C2'	119.5(4)
C8'-H8'1	1.02(4)	C4'-C3'-H3'	118(2)
C8'-H8'2	0.97(4)	C2'-C3'-H3'	123(2)
C8'-H8'3	0.98(5)	C3'-C4'-C5'	120.9(3)
		C3'-C4'-Cl	119.4(3)
O1s-C2s	1.180(7)	C5'-C4'-Cl	119.6(3)
C2s-C4s	1.4686(11)	C4'-C5'-C6'	119.6(3)
C2s-C3s	1.4695(11)	C4'-C5'-H5'	114(2)
C3s-H3s1	0.9600	C6'-C5'-H5'	126(2)
C3s-H3s2	0.9600	C1'-C6'-C5'	120.6(4)
C3s-H3s3	0.9600	C1'-C6'-H6'	118(2)
C4s-H4s1	0.9600	C5'-C6'-H6'	121(2)
C4s-H4s2	0.9600	C7-C7'-H7'1	109.5
C4s-H4s3	0.9600	C7-C7'-H7'2	109.5
		H7'1-C7'-H7'2	109.5
O1S-C2S-C4S	121.92(10)	C7-C7'-H7'3	109.5
O1S-C2S-C3S	121.90(10)	H7'1-C7'-H7'3	109.5
C4S-C2S-C3S	116.18(12)	H7'2-C7'-H7'3	109.5
C2S-C3S-H3S1	109.5	O6-C9'-H9'1	105.7(19)
C2S-C3S-H3S2	109.5	C8'-C9'-H9'1	113(2)
H3S1-C3S-H3S2	109.5	O6-C9'-H9'2	108.1(19)
C2S-C3S-H3S3	109.5	C8'-C9'-H9'2	110(2)
H3S1-C3S-H3S3	109.5	H9'1-C9'-H9'2	108(3)
H3S2-C3S-H3S3	109.5	C9'-C8'-H8'1	108(2)
C2S-C4S-H4S1	109.5	C9'-C8'-H8'2	109(2)
C2S-C4S-H4S2	109.5	H8'1-C8'-H8'2	112(3)
H4S1-C4S-H4S2	109.5	C9'-C8'-H8'3	109(3)
C2S-C4S-H4S3	109.5	H8'1-C8'-H8'3	101(3)

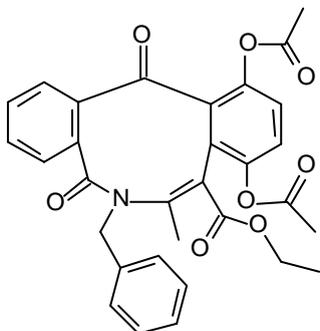
H4S1-C4S-H4S3	109.5	H8'2-C8'-H8'3	117(4)
H4S2-C4S-H4S3	109.5		
C13A-C1-C2-C3	-1.6(5)	C11-C12-C12A-C8A	
C1-C2-C3-C4	2.2(6)	O3-C12-C12A-C13	-1.8(4)
C2-C3-C4-C4A	-0.4(6)	C11-C12-C12A-C13	178.4(3)
C3-C4-C4A-C13A	-2.0(5)	C8A-C12A-C13-O2	165.6(3)
C3-C4-C4A-C5-	179.6(3)	C12-C12A-C13-O2	-10.9(4)
C13A-C4A-C5-O1	-87.4(4)	C8A-C12A-C13-C13A	-15.0(4)
C4-C4A-C5-O1	90.9(4)	C12-C12A-C13-C13A	168.6(3)
C13A-C4A-C5-N6	98.9(3)	C4-C4A-C13A-C1	2.6(4)
C4-C4A-C5-N6	-82.7(3)	C5-C4A-C13A-C1	-179.1(3)
O1-C5-N6-C1'	-12.9(4)	C4-C4A-C13A-C13	-171.6(3)
C4A-C5-N6-C1'	160.7(2)	C5-C4A-C13A-C13	6.8(4)
O1-C5-N6-C7	169.3(3)	C2-C1-C13A-C4A	-0.8(5)
C4A-C5-N6-C7	-17.1(3)	C2-C1-C13A-C13	173.7(3)
C5-N6-C7-C8	-60.9(3)	O2-C13-C13A-C4A	126.3(3)
C1'-N6-C7-C8	121.3(3)	C12A-C13-C13A-C4A	-53.2(4)
C5-N6-C7-C7'	115.1(3)	O2-C13-C13A-C1	-48.0(4)
C1'-N6-C7-C7'	-62.7(3)	C12A-C13-C13A-C1	132.5(3)
N6-C7-C8-C10'	168.4(2)	C5-N6-C1'-C6'	-35.9(4)
C7'-C7-C8-C10'	-7.0(5)	C7-N6-C1'-C6'	141.8(3)
N6-C7-C8-C8A	-19.8(4)	C5-N6-C1'-C2'	146.7(3)
C7'-C7-C8-C8A	164.7(3)	C7-N6-C1'-C2'	-35.6(4)
C7-C8-C8A-C9	-89.4(3)	C6'-C1'-C2'-C3'	1.1(5)
C10'-C8-C8A-C9	82.7(3)	N6-C1'-C2'-C3'	178.5(3)
C7-C8-C8A-C12A	94.9(3)	C1'-C2'-C3'-C4'	0.3(6)
C10'-C8-C8A-C12A	-92.9(3)	C2'-C3'-C4'-C5'	-1.2(6)
C12A-C8A-C9-O4	177.1(2)	C2'-C3'-C4'-C1	178.7(3)
C8-C8A-C9-O4	1.0(4)	C3'-C4'-C5'-C6'	0.7(5)
C12A-C8A-C9-C10	-1.6(4)	C1-C4'-C5'-C6'	-179.2(3)
C8-C8A-C9-C10	-177.6(3)	C2'-C1'-C6'-C5'	-1.6(5)
O4-C9-C10-C11	-177.3(3)	N6-C1'-C6'-C5'	-179.0(3)
C8A-C9-C10-C11	1.3(5)	C4'-C5'-C6'-C1'	0.8(5)

C9-C10-C11-C12	0.5(5)	C7-C8-C10'-O5	13.0(5)
C10-C11-C12-O3	178.1(3)	C8A-C8-C10'-O5	-159.1(3)
C10-C11-C12-C12A	-2.0(5)	C7-C8-C10'-O6	-164.7(3)
C9-C8A-C12A-C12	0.1(4)	C8A-C8-C10'-O6	23.2(3)
C8-C8A-C12A-C12	175.5(3)	O5-C10'-O6-C9'	-2.6(5)
C9-C8A-C12A-C13	-176.4(3)	C8-C10'-O6-C9'	175.2(3)
C8-C8A-C12A-C13	-0.9(4)	C10'-O6-C9'-C8'	-82.3(5)
O3-C12-C12A-C8A	-178.4(3)		

H-Brücken in **38 D**: * x+1, y, z

D-H ... A	D-H [Å]	H ... A [Å]	D ... A [Å]	D-H ... A [°]
O3-H30 ... O2	0.82(4)	1.86(4)	2.549(3)	143(4)
O4-H40 ... O2*	0.86(4)	1.96(4)	2.784(3)	162(4)

Ethyl-6-benzyl-9,12-bis(acetyloxy)-7-methyl-5,13-dioxo-6,13-tetrahydro-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (39 A)



Darstellung:

Nach AAV 3: 457 mg (1 mmol) Ethyl-6-benzyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 A)

Ausbeute: 350 mg (64,6 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 142°C (weißes Pulver aus Wasser/Methanol (60/40))

R_f-Werte:

FM 1: 0,63

FM 2: 0,35

IR-Spektrum (KBr): 3064 w CH-Valenz (arom.)
 2980 w, 2934 w CH-Valenz (aliph.)
 1770 vs, 1719 vs, 1661 vs, C=O-Valenz
 1593 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 542 (21; M⁺; +H), 500 (11), 434 (4), 392 (6), 352 (10), 304 (6),
 279 (6), 253 (6), 136 (16), 91 (100), 77 (21)

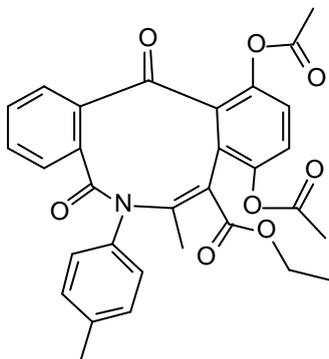
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,26-8,22	m	1 H	1-H oder 4-H	
7,70-7,53	m	2 H	aromat. H	
7,42-7,33	m	8 H	aromat. H	
5,23-5,15 3,87-3,79	dd	2 H	CH ₂ -Benzyl	² J=15,0 Hz
4,11-4,01	„m“	2 H	CH ₂ -Ester	
2,36	s	3 H	CH ₃ -Acetyl	
2,35	s	3 H	CH ₃ -Acetyl	
1,82	s	3 H	7-CH ₃	
1,20-1,12	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,2 Hz

Elementaranalyse:

C₃₁H₂₇NO₈ (541,55) Ber.: C: 68,75% H: 5,03% N: 2,59%
 Gef.: C: 68,58% H: 5,04% N: 2,52%

Ethyl-9,12-bis(acetyloxy)-6,13-dihydro-7-methyl-5,13-dioxo-6-(4-tolyl)-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (39 B)



Darstellung:

Nach AAV 3: 457 mg (1 mmol) Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-6-(4-tolyl)-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 B)

Ausbeute: 340 mg (62,8 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 208°C (weißes Pulver aus Wasser/Methanol (60/40))

R_f-Werte:

FM 1: 0,57

FM 2: 0,57

IR-Spektrum (KBr): 3060 w CH-Valenz (arom.)
 2986 w, 2938 w CH-Valenz (aliph.)
 1775 vs, 1718 s, 1676 s, C=O-Valenz
 1590 m, 1510 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 541 (23;M⁺), 499 (16), 457 (16), 411 (2), 350 (3), 305 (2),
 251 (2), 132 (100), 91 (20), 43 (15),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

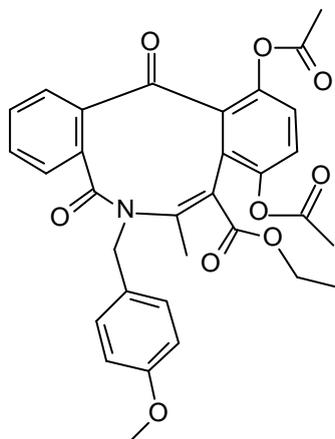
d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,20-8,16	m	1 H	arom. H	

7,67-7,48	m	2 H	arom. H	
7,36-7,13	m	7 H	arom. H	
4,10-3,90	„m“	2 H	CH ₂ -Ester	
2,33	s	3 H	CH ₃ -Tol.	
2,24	s	3 H	CH ₃ -Acetyl	
2,20	s	3 H	CH ₃ -Acetyl	
2,00	s	3 H	7-CH ₃	
1,11-1,04	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

C₃₁H₂₇NO₈ (541,55) Ber.: C: 68,75% H: 5,03% N: 2,59%
 Gef.: C: 68,63% H: 4,71% N: 2,57%

Ethyl-9,12-bis(acetyloxy)-6,13-dihydro-6-(4-methoxybenzyl)-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (39 C)

Darstellung:

Nach AAV 3: 488 mg (1 mmol) Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-6-(4-methoxybenzyl)-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 C)

Ausbeute: 350 mg (61,2 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 208°C (weißes Pulver aus Wasser/Methanol (60/40))

R_f-Werte:

FM 1: 0,48

FM 2: 0,63

IR-Spektrum (KBr): 3070 w CH-Valenz (arom.)
 2987 w, 2939 w CH-Valenz (aliph.)
 1774 vs, 1719 s, 1661 vs, C=O-Valenz
 1592 m, 1514 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 571 (1;M⁺), 512 (1), 455 (2), 395 (18), 352 (27), 321 (12),
 279 (18), 178 (3), 121 (100), 43 (23),

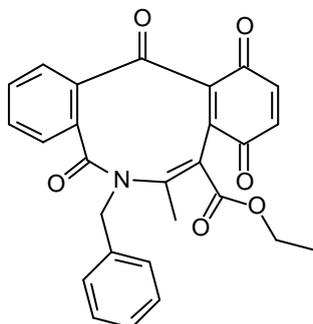
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,17-8,13	m	1 H	arom. H	
7,61-7,43	m	2 H	arom. H	
7,34-7,17	m	5 H	arom. H	
6,89-6,85	m	2 H	10-H, 11-H	
5,10-5,03 3,72-3,64	dd	2 H	CH ₂ -Benzyl	² J=14,5 Hz
4,08-3,91	„m“	2 H	CH ₂ -Ester	
3,81	s	3 H	O-CH ₃	
2,28	s	3 H	CH ₃ -Acetyl	
2,20	s	3 H	CH ₃ -Acetyl	
1,72	s	3 H	7-CH ₃	
1,11-1,04	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

C₃₂H₂₉NO₉ (571,58) Ber.: C: 67,24% H: 5,11% N: 2,45%
 Gef.: C: 67,09% H: 4,98% N: 2,31%

Ethyl-6-benzyl-6,9,12,13-tetrahydro-7-methyl-5,9,12,13-tetraoxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (40 A)



Darstellung:

Nach AAV 4: 457 mg (1 mmol) Ethyl-6-benzyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 A), 1,4 g wasserfreies Natriumsulfat, 4,1 g Silber-(I)-oxid

Ausbeute: 320 mg (70,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 144°C (gelbes Pulver aus Diethylether)

R_f-Werte:

FM 1: 0,79

FM 2: 0,31

IR-Spektrum (KBr):

3064 w	CH-Valenz (arom.)
2983 w, 2938 w	CH-Valenz (aliph.)
1724 m, 1678 s, 1666 s	C=O-Valenz
1592 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 455 (1;M⁺), 411 (4), 382 (2), 364 (3), 322 (31), 250 (30), 204 (1), 133 (6), 106 (4), 91 (100), 43 (2)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,23-8,18	m	1 H	arom. H	
7,68-7,49	m	2 H	arom. H	
7,39-7,21	m	6 H	arom. H	
6,89-6,72	dd	2 H	10-H, 11-H	$^3\text{J}=10,2\text{ Hz}$
4,97-4,14	„q“	2 H	CH_2 -Benzyl	
4,11-4,00	q	2 H	CH_2 -Ester	$^3\text{J}=7,0\text{ Hz}$
2,05	s	3 H	7- CH_3	
1,15-1,08	t	3 H	CH_3 -Ester	$^3\text{J}=7,2\text{ Hz}$

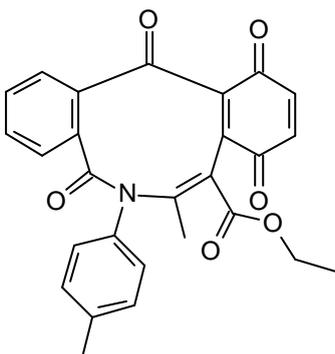
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

231 (4,35)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (455,46) Ber.: C: 71,20% H: 4,65% N: 3,08%
 Gef.: C: 71,04% H: 4,90% N: 2,92%

Ethyl-6,9,12,13-tetrahydro-7-methyl-5,9,12,13-tetraoxo-6-(4-tolyl)-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (40 B)



Darstellung:

Nach AAV 4: 457 mg (1 mmol) Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-6-(4-tolyl)-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 B), 1,4 g wasserfreies Natriumsulfat, 4,1 g Silber-(I)-oxid

Ausbeute: 315 mg (69,2 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 131°C (gelbes Pulver aus Diethylether)

R_f-Werte:

FM 1: 0,77

FM 2: 0,64

IR-Spektrum (KBr): 3065 w CH-Valenz (arom.)
 2980 w, 2926 w CH-Valenz (aliph.)
 1724 s, 1682 vs, C=O-Valenz
 1590 m, 1510 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 455 (47;M⁺), 411 (8), 382 (12), 322 (9), 249 (56), 165 (9),
 132 (100), 91 (43), 65 (9), 44 (6)

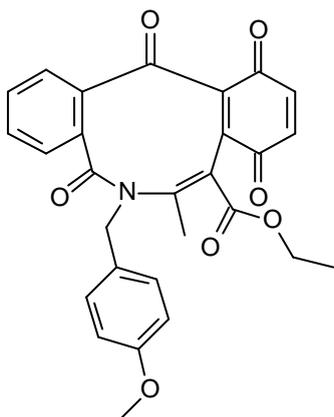
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,27-8,22	m	1 H	arom. H	
7,74-7,53	m	2 H	arom. H	
7,41-7,12	m	5 H	arom. H	
6,87-6,76	dd	2 H	10-H, 11-H	³ J=10,2 Hz
4,17-4,01	m	2 H	CH ₂ -Ester	
2,34	s	3 H	CH ₃ -Tol.	
2,11	s	3 H	7-CH ₃	
1,18-1,11	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,2 Hz

Elementaranalyse:

$C_{27}H_{21}NO_6$	(455,46)	Ber.:	C: 71,20%	H: 4,65%	N: 3,08%
		Gef.:	C: 71,03%	H: 4,56%	N: 3,01%

Ethyl-6,9,12,13-tetrahydro-7-methyl-6-(4-methoxybenzyl)-5,9,12,13-tetraoxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (40 C)

Darstellung:

Nach AAV 4: 488 mg (1 mmol) Ethyl-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-6-(4-methoxybenzyl)-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 C), 1,4 g wasserfreies Natriumsulfat, 4,4 g Silber-(I)-oxid

Ausbeute: 310 mg (63,9 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 128°C (gelbes Pulver aus Diethylether)

R_f-Werte:

FM 1: 0,67

FM 2: 0,69

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3068 w	CH-Valenz (arom.)
	2980 w, 2935 w	CH-Valenz (aliph.)
	1722 m, 1677 s, 1666 s	C=O-Valenz
	1591 m, 1513 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 485 (2;M⁺), 398 (1), 353 (1), 277 (1), 249 (4), 191 (2),
121 (100), 77 (6), 44 (3)

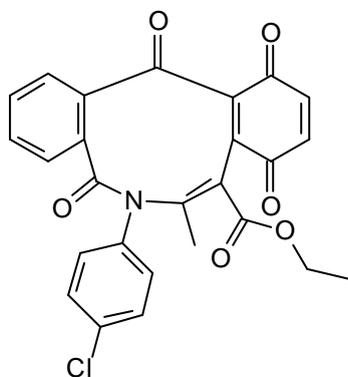
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,21-8,16	m	1 H	arom. H	
7,67-7,48	m	2 H	arom. H	
7,33-7,18	m	3 H	arom. H	
6,90-6,83	m	3 H	arom. H	
6,76-6,70	d	1 H	10-H oder 11-H	³ J=10,2 Hz
4,97-4,89	d	1 H	Benzyl-H	² J=14,5 Hz
4,10-4,00	m	3 H	CH ₂ -Ester, Benzyl-H	
3,82	s	3 H	O-CH ₃	
2,03	s	3 H	7-CH ₃	
1,14-1,07	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,0 Hz

Elementaranalyse:

C₂₈H₂₃NO₇ (485,49) Ber.: C: 69,27% H: 4,78% N: 2,89%
Gef.: C: 69,01% H: 4,99% N: 2,88%

Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-6,9,12,13-tetrahydro-7-methyl-5,9,12,13-tetraoxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (40 D)



Darstellung:

Nach AAV 4: 478 mg (1 mmol) Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-6,13-dihydro-9,12-dihydroxy-7-methyl-5,13-dioxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (38 D), 1,4 g wasserfreies Natriumsulfat, 4,3 g Silber-(I)-oxid

Ausbeute: 350 mg (73,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 160°C

R_f-Werte:

FM 1: 0,79

FM 2: 0,55

IR-Spektrum (KBr): 3446 w CH-Valenz (arom.)
 2984 w, CH-Valenz (aliph.)
 1724 s, 1683 s, 1669 s C=O-Valenz
 1590 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 475 (5;M⁺), 402 (12), 348 (13), 322 (14), 249 (98), 165 (18), 152 (100), 104 (21), 75 (18), 44 (16)

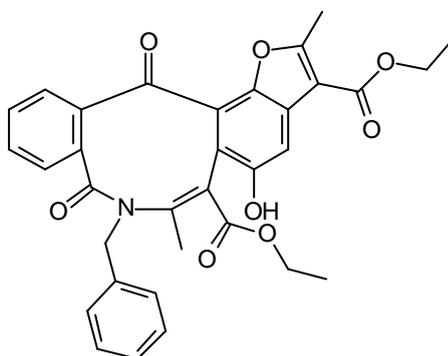
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,28-8,23	m	1 H	arom. H	
7,75-7,56	m	2 H	arom. H	
7,39-7,22	m	5 H	arom. H	
6,89-6,77	dd	2 H	10-H, 11-H	³ J=10,2 Hz
4,16-4,04	m	2 H	CH ₂ -Ester	
2,11	s	3 H	7-CH ₃	
1,19-1,11	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

$C_{26}H_{18}ClNO_6$	(475,88)	Ber.:	C: 65,62%	H: 3,81%	N: 2,94%
		Gef.:	C: 65,52%	H: 3,78%	N: 2,86%

Diethyl-8-benzyl-9,14-dihydro-5-hydroxy-2,7-dimethyl-9,14-dioxo-8-H-benzo[c][1]-benzofuro[6,7-f]azonin-3,6-dicarboxylat (42 A)

Darstellung:

Nach AAV 1: 455mg (1 mmol) Ethyl-6-benzyl-6,9,12,13-tetrahydro-7-methyl-5,9,12,13-tetraoxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (40 A), 250 mg (1 mmol) Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)crotonat, Eisessig, 8 h

Ausbeute: 356 mg (62,7 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 211°C (weißes Pulver aus Dichlormethan/Hexan (40/60))

R_f-Werte:

FM 1: 0,73

FM 2: 0,56

IR-Spektrum (KBr):

3403 m, br	OH-Valenz
3064 w	CH-Valenz (arom.)
2982 w, 2938 w	CH-Valenz (aliph.)
1716 vs, 1674 s, 1662 s	C=O-Valenz

1592 s

C=C-Valenz

Massenspektrum: 567 (12;M⁺), 521 (16), 476 (9), 414 (14), 389 (8), 307 (7),
176 (12), 154 (71), 136 (58), 91 (100), 65 (13)

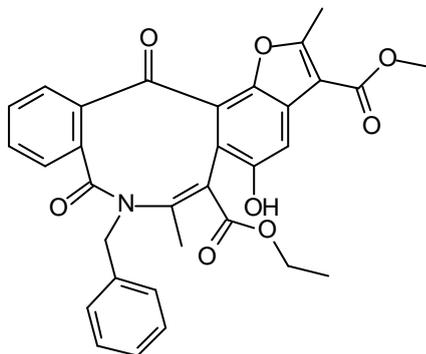
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,25-8,21	m	1 H	arom. H	
7,69	s	1 H	4-H	
7,66-7,50	m	2 H	arom. H	
7,35-7,22	m	6 H	arom. H	
6,09	s	1 H	5-OH (aust.)	
5,05-4,97 3,87-3,80	„q“	2 H	CH ₂ -Benzyl	² J=14,7 Hz
4,47-4,37	q	2 H	CH ₂ (3-Carboxylat)	³ J=7,1 Hz
4,16-3,99	„m“	2 H	CH ₂ (6-Carboxylat)	
2,74	s	3 H	2-CH ₃	
1,71	s	3 H	7- CH ₃	
1,49-1,42	t	3 H	CH ₃ (3-Carboxylat)	³ J=7,1 Hz
1,14-1,07	t	3 H	CH ₃ (6-Carboxylat)	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

C₃₃H₂₉NO₈ (567,59) Ber.: C: 69,83% H: 5,15% N: 2,47%
Gef.: C: 69,76% H: 5,25% N: 2,36%

6-Ethyl-3-methyl-8-benzyl-9,14-dihydro-5-hydroxy-2,7-dimethyl-9,14-dioxo-8-H-benzo[c][1]-benzofuro[6,7-f]azonin-dicarboxylat (42 B)



Darstellung:

Nach AAV 1: 455mg (1 mmol) Ethyl-6-benzyl-6,9,12,13-tetrahydro-7-methyl-5,9,12,13-tetraoxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (40 A), 115 mg (1 mmol) Methyl-3-aminocrotonat, Eisessig, 6 h

Ausbeute: 330 mg (59,4 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 236°C (weißes Pulver aus Dichlormethan/Hexan (40/60))

R_f-Werte:

FM 1: 0,67

FM 2: 0,84

IR-Spektrum (KBr):

3289 m, br	OH-Valenz
3064 w	CH-Valenz (arom.)
2986 w, 2950 w	CH-Valenz (aliph.)
1720 vs, 1676 s, 1637 s	C=O-Valenz
1590 s	C=C-Valenz

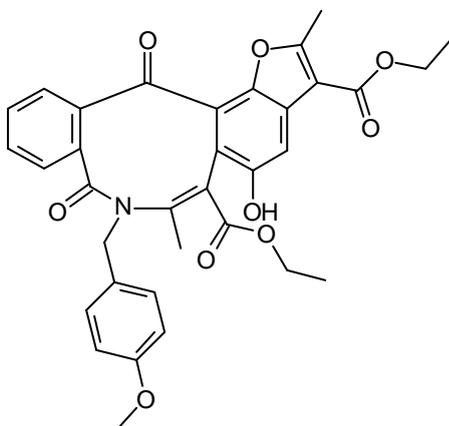
Massenspektrum: 554 (74;M⁺;+H), 522 (16), 480 (13), 446 (42), 400 (34), 375 (29), 347 (26), 307 (100), 289 (73), 273 (12), 242 (12), 202 (9)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,25-8,20	m	1 H	arom. H	
7,38	s	1 H	4-H	
7,65-7,49	m	2 H	arom. H	
7,35-7,22	m	6 H	arom. H	
6,40	s br	1 H	5-OH (aust.)	
5,05-4,97 3,87-3,79	„q“	2 H	CH_2 -Benzyl	$^2\text{J}=14,7$ Hz
4,15-3,99	„m“	2 H	CH_2 (6-Carboxylat)	
3,95	s	3 H	CH_3 (3-Carboxylat)	
2,72	s	3 H	2- CH_3	
1,73	s	3 H	7- CH_3	
1,13-1,06	t	3 H	CH_3 (6-Carboxylat)	$^3\text{J}=7,1$ Hz

Elementaranalyse:

$\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{NO}_8$ (553,56) Ber.: C: 69,43% H: 4,92% N: 2,53%
 Gef.: C: 69,30% H: 5,24% N: 2,74%

Diethyl-9,14-dihydro-5-hydroxy-8-(4-methoxybenzyl)-2,7-dimethyl-9,14-dioxo-8-H-benzo[c][1]-benzofuro[6,7-f]azonin-3,6-dicarboxylat (42 C)

Darstellung:

Nach AAV 1: 485mg (1 mmol) Ethyl-6,9,12,13-tetrahydro-7-methyl-6-(4-methoxybenzyl)-5,9,12,13-tetraoxo-5H-dibenzo[c,f]azonin-8-carboxylat (40 C), 250 mg (1 mmol) Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)crotonat, Eisessig, 8 h

Ausbeute: 315 mg (52,7 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 156°C (weißes Pulver aus Dichlormethan/Hexan (40/60))

R_f-Werte:

FM 1: 0,55

FM 2: 0,72

IR-Spektrum (KBr): 3297 m, br OH-Valenz
 2982 w, 2937 w CH-Valenz (aliph.)
 1715 vs, 1660 s, 1642 s C=O-Valenz
 1592 s, 1513 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 597 (1;M⁺), 551 (1), 462 (6), 414 (43), 389 (81), 361 (12),
 149 (4), 121 (100), 91 (5), 45 (9)

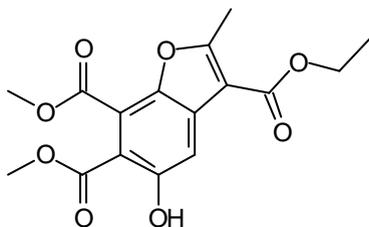
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,24-8,19	m	1 H	arom. H	
7,70	s	1 H	4-H	
7,63-7,48	m	2 H	aromat. H	
7,29-7,19	m	3 H	aromat. H	
6,86-6,82	m	2 H	aromat. H	
6,5	br	1 H	5-OH (aust.)	
5,00-4,93	„q“	2 H	CH ₂ -Benzyl	
3,80-3,73				
4,46-4,35	q	2 H	CH ₂ (3-Carboxylat)	³ J=7,1 Hz

4,15-3,98	„m“	2 H	CH ₂ (6-Carboxylat)	
3,80	s	3 H	O-CH ₃	
2,71	s	3 H	2-CH ₃	
1,72	s	3 H	7-CH ₃	
1,46-1,42	t	3 H	CH ₃ (3-Carboxylat)	³ J=7,1 Hz
1,11-1,04	t	3 H	CH ₃ (6-Carboxylat)	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

C₃₄H₃₁NO₉ (597,62) Ber.: C: 68,33% H: 5,23% N: 2,34%
 Gef.: C: 68,54% H: 4,98% N: 2,37%

3-Ethyl-6,7-dimethyl 5-hydroxy-2-methyl-1-benzofuran-3,6,7-tricarboxylat (54)Darstellung:

Nach AAV 1: 142 mg (1 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat, 224 mg (1 mmol) Dimethyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarboxylat (13), Eisessig, 8 h

Ausbeute: 200 mg (59,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 135°C (weißes Pulver aus Dichlormethan/Hexan (20/80))

R_f-Werte:

FM 1: 0,44

FM 2: 0,79

IR-Spektrum (KBr): 3454 m, br OH-Valenz
 2980 m, 2957 m CH-Valenz (aliph.)
 1734 vs, 1712 vs, 1704 s C=O-Valenz
 1597 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 336 (27;M⁺), 304 (86), 277 (10), 259 (11), 246 (100), 218 (36),
 202 (8), 190 (6), 173 (7), 43 (13)

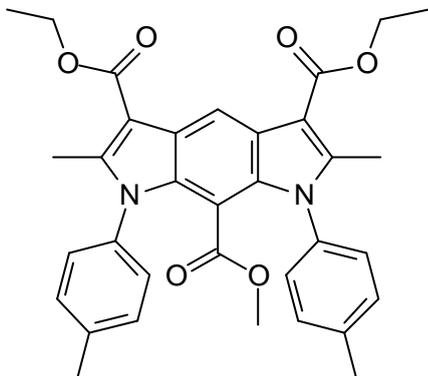
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,76	s	1 H	5-OH (aust.)	
7,57	s	1 H	4-H	
4,46-4,35	q	2 H	CH ₂ (3-Carboxylat)	³ J=7,1 Hz
4,00	s	3 H	CH ₃ (6- oder 7-Carboxylat)	
3,96	s	3 H	CH ₃ (6- oder 7-Carboxylat)	
2,78	s	3 H	2-CH ₃	
1,48-1,41	t	3 H	CH ₃ (3-Carboxylat)	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

C₁₆H₁₆O₈ (336,29) Ber.: C: 57,14% H: 4,80%
 Gef.: C: 56,87% H: 4,73%

3,5-Diethyl-8-methyl 1,7-dihydro-2,6-dimethyl-1,7-bis-(4-tolyl)-pyrrolo[3,2-f]indol-3,5,8-tricarboxylat (57)



Darstellung:

Nach AAV 1: 545 mg (2,5 mmol) Ethyl-3-(4-tolylamino)-crotonat, 224 mg (1 mmol) Dimethyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarboxylat (13), Eisessig, 48 h

Ausbeute: 150 mg (26,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 297°C (weißes Pulver aus Dichlormethan/Hexan (20/80))

R_f-Werte:

FM 1: 0,81

FM 2: 0,80

IR-Spektrum (KBr): 3065 w, 3032 w CH-Valenz (arom.)
 2974 m, 2925 w CH-Valenz (aliph.)
 1732 s, 1698 vs C=O-Valenz
 1557 s, 1515 s C=C-Valenz

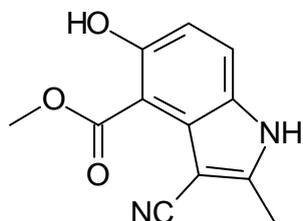
Massenspektrum: 566 (100;M⁺), 537 (7), 521 (9), 494 (10), 477 (5), 433 (6), 389 (5), 361 (7), 239 (10), 187 (6), 91 (3), 44 (8)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,07	s	1 H	4-H	
7,23-7,05	„q“	8 H (2 x 4)	Arom. H	
4,56-4,45	q	4 H (2 x 4)	-CH ₂ Ester	$^3\text{J}=7,2$ Hz
2,50	s	3 H	-CH ₃ (Methoxycarbonyl)	
2,45	s	6 H (2 x 3)	-CH ₃ (2,6-CH ₃ oder 4-tolyl)	
2,37	s	6 H (2 x 3)	-CH ₃ (2,6-CH ₃ oder 4-tolyl)	
1,57-1,50	t	6 H (2 x 3)	-CH ₃ (3,5-Carboxylate)	$^3\text{J}=7,0$ Hz

Elementaranalyse:

$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$	(566,65)	Ber.:	C: 72,07%	H: 6,05%	N: 4,94%
		Gef.:	C: 72,03%	H: 5,84%	N: 4,83%

Methyl-3-cyano-5-hydroxy-2-methylindol-4-carboxylat (65)Darstellung:

Nach AAV 1: 123 mg (1,5 mmol) 3-Aminocrotonsäurenitril, 336 mg (1,5 mmol) Dimethyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarboxylat (13), Eisessig, 24 h

Ausbeute: 190 mg (55,1 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 224°C (weißes Pulver aus Dichlormethan/Hexan (20/80))

R_f-Werte:

FM 1: 0,39

FM 2: 0,77

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3236 s, br	OH-Valenz
	3071 m	CH-Valenz (arom.)
	2954 m	CH-Valenz (aliph.)
	2217 s	CN-Valenz
	1722 s	C=O-Valenz
	1665 s, 1622 m	C=C-Valenz

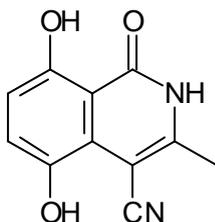
Massenspektrum: 566 (100;M⁺), 537 (7), 521 (9), 494 (10), 477 (5), 433 (6),
389 (5), 361 (7), 239 (10), 187 (6), 91 (3), 44 (8)

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,32	s	1 H	NH oder OH (aust.)	
10,76	s	1 H	NH oder OH (aust.)	
7,57-7,53	d	2 H	6-H, 7-H	³ J=8,7 Hz
6,86-6,81	d			
3,93	s	3 H	-CH ₃ (Methoxycarbonyl)	
2,53	s	3 H	2-CH ₃	

Elementaranalyse:

C₁₂H₁₀N₂O₃ (230,22) Ber.: C: 62,61% H: 4,38% N: 12,17%
Gef.: C: 62,76% H: 4,04% N: 11,93%

4-Cyano-1,2-dihydro-5,8-dihydroxy-3-methyl-1-oxoisoquinolin (71)Darstellung:

Nach AAV 1: 123 mg (1,5 mmol) 3Aminocrotonsäurenitril, 250 mg (1,5 mmol) 2 Methyl-1,4-benzochinon-2-carboxylat (69), Eisessig, 36 h

Ausbeute: 100 mg (30,8 % d. Th.)

Schmelzpunkt: > 350°C (weißes Pulver aus Aceton/Hexan)

R_f-Werte:

FM 1: 0,83

FM 2: 0,63

IR-Spektrum (KBr):

3289 m, br	OH-Valenz
3062 m	CH-Valenz (arom.)
2927 m	CH-Valenz (aliph.)
2222 m	CN-Valenz
1650 vs	C=O-Valenz
1625 s, 1569 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 216 (100;M⁺), 199 (5), 171 (3), 148 (2), 119 (3), 108 (7), 91 (4), 64 (3), 44 (6)

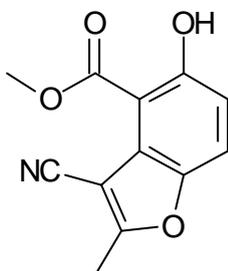
¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,41	s br	1 H	NH oder OH (aust.)	
12,04	s br	1 H	NH oder OH (aust.)	

9,84	s br	1 H	NH oder OH (aust.)	
7,13-7,08 6,76-6,72	dd	2 H	6-H, 7-H	³ J=8,7 Hz
2,46	s	3 H	3-CH ₃	

Elementaranalyse:

C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₃	(216,19)	Ber.:	C: 61,11%	H: 3,73%	N: 12,91%
		Gef.:	C: 61,51%	H: 4,04%	N: 12,51%

Methyl-3-cyano-5-hydroxy-2-methyl-1-benzofuran-4-carboxylat (72)Darstellung:

Die Mutterlauge des Reaktionsansatzes von **71** wird i. Vak. zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird mit Dichlormethan ausgekocht. Das Filtrat wird konzentriert und säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ausbeute: 150 mg (43,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 194°C (weißes Pulver aus Dichlormethan/Hexan (20/80))

R_f-Werte:

FM 1:	0,51
FM 2:	0,72

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3418 w	OH-Valenz
	3083 m, 3017 w	CH-Valenz (arom.)
	2960 m	CH-Valenz (aliph.)

2226 s	CN-Valenz
1670 vs, br	C=O-Valenz
1617 s, 1566 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 231(28; M⁺), 199 (100), 171 (27), 143 (2), 115 (4), 89 (8), 63 (12)

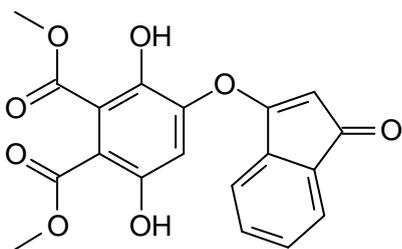
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
11,26	s	1 H	OH (aust.)	
7,61-7,56 7,03-6,98	dd	2 H	6-H, 7-H	³ J=9,1 Hz
4,10	s	3 H	-CH ₃ (Methoxycarbonyl)	
2,71	s	3 H	2-CH ₃	

Elementaranalyse:

C ₁₂ H ₉ NO ₄	(231,20)	Ber.:	C: 62,34%	H: 3,92%	N: 6,06%
		Gef.:	C: 62,10%	H: 4,00%	N: 5,94%

Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalat (74)



Darstellung:

Nach AAV 1: 173 mg (1,0 mmol) 2Methylaminomethylen-1-indanon, 224 mg (1,0 mmol) Dimethyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarboxylat (13), Eisessig, 48 h

Ausbeute: 230 mg (62,2 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 218°C (weißes Pulver aus Dichlormethan/Hexan (20/80))

R_f-Werte:

FM 1: 0,43

FM 2: 0,64

IR-Spektrum (KBr): 3399 m, br OH-Valenz
 2951 m CH-Valenz (aliph.)
 1736 s, 1694 s C=O-Valenz
 1624 m, 1564 m C=C-Valenz

Massenspektrum: 370 (23;M⁺), 338 (100), 295 (13), 252 (22), 222 (16), 149 (7),
 115 (5), 89 (12), 44 (7)

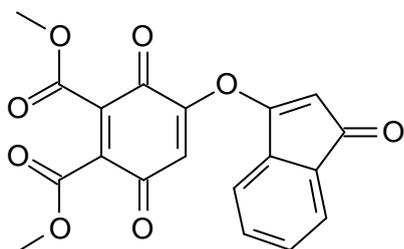
¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,70	s	1 H	OH (aust.)	
10,03	s	1 H	OH (aust.)	
8,21-8,17	d	1 H	4-H oder 7-H des Indens	
7,92-7,60	m	5 H	restl. arom. H	
3,87	s	3 H	-CH ₃ (Methoxycarbonyl)	
3,80	s	3 H	-CH ₃ (Methoxycarbonyl)	

Elementaranalyse:

C₁₉H₁₄O₈ (370,31) Ber.: C: 61,63% H: 3,81%
 Gef.: C: 61,32% H: 3,61%

Dimethyl-3,6-dioxo-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarboxylat (75)



Darstellung:

370 mg (1 mmol) Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalat (74) werden in 50 ml Aceton gelöst. Dazu gibt man 1,0 g wasserfreies Natriumsulfat und 2,5 g Silber-(I)oxid. Nach einstündigem (Verlaufskontrolle) Rühren bei RT filtriert man ab und rotiert das Filtrat zur Trockne ein. Der erhaltene Rückstand wird umkristallisiert.

Ausbeute: 250 mg (67,9 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 87°C (rotes Pulver aus Dichlormethan/Hexan (20/80))

R_f-Werte:

FM 1: 0,73

FM 2: 0,62

IR-Spektrum (KBr):

2955 m	CH-Valenz (aliph.)
1743 vs, br, 1662 s	C=O-Valenz
1607 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 368 (92;M⁺), 338 (100), 308 (14), 250 (30), 222 (17), 170 (37), 140 (35), 114 (45), 89 (6), 44 (26)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

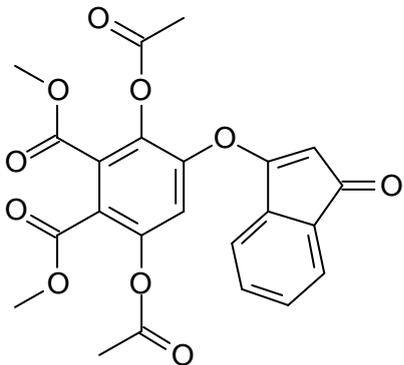
d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,36-8,32	d	1 H	4-H des Indens oder 7-H des Indens	
7,88	s	1 H	4-H des Cyclohexa- 1,4-diens oder 2-H des Indens	
7,85-7,59	m	3 H	restl. arom. H	
7,51	s	1 H	4-H des Cyclohexa- 1,4-diens oder 2-H des Indens	
3,95	s	3 H	$-\text{CH}_3$ (Methoxycarbonyl)	
3,93	s	3 H	$-\text{CH}_3$ (Methoxycarbonyl)	

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_8$

(368,29)

Ber.: C: 61,96% H: 3,28%

Gef.: C: 61,82% H: 3,59%

Dimethyl-3,6-bis(acetyloxy)-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalat (76)

Darstellung:

Nach AAV 3: 370 mg (1 mmol) Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalat (74)

Ausbeute: 400 mg (88,1 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 171°C (weißes Pulver aus Methanol/Wasser (50/50))

R_f-Werte:

FM 1: 0,55

FM 2: 0,60

IR-Spektrum (KBr):

3009 m	CH-Valenz (arom.)
2956 m	CH-Valenz (aliph.)
1777 vs, 1708 vs, br	C=O-Valenz
1630 m, 1609 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 454 (3;M⁺), 412 (31), 370 (52), 339 (27), 281 (5), 252 (6), 222 (6), 196 (6), 139 (5), 111 (5), 89 (6), 43 (91)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,37-8,29	d	1 H	4-H des Indens oder 7-H des Indens	
7,80-7,41	m	3 H	restl. arom. H	
7,74	s	1 H	4-H des Cyclohexa- 1,4-diens oder 2-H des Indens	
6,99	s	1 H	4-H des Cyclohexa- 1,4-diens oder 2-H des Indens	
3,83	s	3 H	-CH ₃	

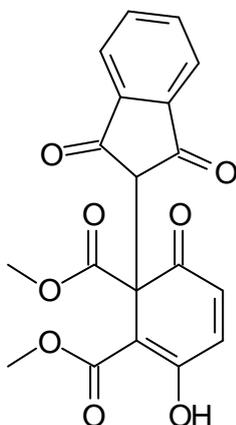
			(Methoxycarbonyl)	
3,82	s	3 H	-CH ₃ (Methoxycarbonyl)	
2,31	s	6 H	CH ₃ -Acetyl	

Elementaranalyse:

C₂₃H₁₈O₁₀ (454,38) Ber.: C: 60,80% H: 3,99%

Gef.: C: 60,79% H: 4,19%

Dimethyl-1-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-3-hydroxy-6-oxocyclohexa-2,4-dien-1,2-dicarboxylat (77)

Darstellung:

Nach AAV 1: 146 mg (1 mmol) 1,3-Indandion, 224 mg (1,0 mmol) Dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarboxylat (13), Eisessig, 12 h; Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Aceton gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 200 mg (54,1 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 184°C (weißes Pulver aus Dichlormethan/Hexan (20/80))

R_f-Werte:

FM 1: 0,47

FM 2: 0,68

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3425 w, br	OH-Valenz
	3055 w, 3038 w	CH-Valenz (arom.)
	2956 m, 2941 w	CH-Valenz (aliph.)
	1733 s, 1706 vs, 1686 s	C=O-Valenz
	1590 s, 1566 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 370 (18;M⁺), 338 (31), 294 (100), 279 (96), 262 (54), 223 (16), 195 (17), 162 (10), 146 (20), 113 (11), 82 (18), 59 (13), 44 (6)

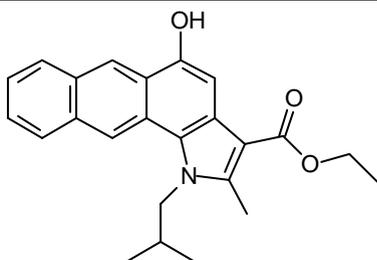
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,86	s	1 H	OH (aust.)	
7,98-7,78	m	4 H	aromat. H des Indens	
7,00-6,95	d	1 H	4-H oder 5-H	³ J=10,1 Hz
6,52-6,47	d	1 H	4-H oder 5-H	³ J=10,1 Hz
4,75	s	1 H	1-H	
3,81	s	3 H	-CH ₃ (Methoxycarbonyl)	
3,48	s	3 H	-CH ₃ (Methoxycarbonyl)	

Elementaranalyse:

C₁₉H₁₄O₈ (370,31) Ber.: C: 61,63% H: 3,81%
Gef.: C: 61,80% H: 3,87%

Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1-H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 A)



Darstellung:

Nach AAV 1: 221 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-isobutylaminocrotonat, 250 mg (1,2 mmol) 1,4-Anthrachinon (14), Eisessig, 20 h; Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit -20°C kaltem Aceton gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 210 mg (46,7 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 282°C (Dichlormethan)

R_f-Werte:

FM 1: 0,68

FM 2: 0,68

IR-Spektrum (KBr):

3254 m, br	OH-Valenz
3052 w	CH-Valenz (arom.)
2960 m, 2868 w	CH-Valenz (aliph.)
1658 vs	C=O-Valenz
1584 m, 1519 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 375 (100;M⁺), 346 (8), 290 (16), 259 (13), 216 (10), 189 (5), 149 (4), 119 (2), 57 (6), 41 (9)

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,01	s	1 H	OH (aust.)	
8,87	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,74	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,12	"d"	2 H	7-H, 10-H	
7,67	s	1 H	4-H	
7,50	m	2 H	8-H, 9-H	
4,52	"s" br	2 H	CH ₂ -Isobut.	
4,31	q	2 H	CH ₂ -Ester	³ J=7,1 Hz

2,77	s	3 H	2-CH ₃	
2,28	m	1 H	CH-Isobut.	
1,40	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz
0,94	"s", br	6 H	2 X CH ₃ -Isobut.	

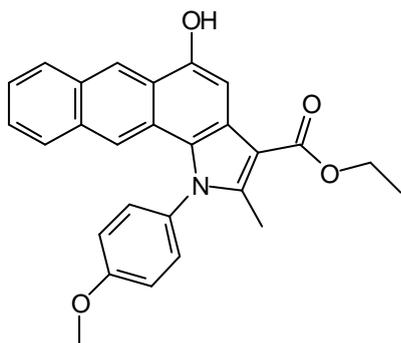
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

291 (4,22)

Elementaranalyse:

C₂₄H₂₅NO₃ (375,46) Ber.: C: 76,77% H: 6,71% N: 3,73%
 Gef.: C: 76,54% H: 6,71% N: 3,72%

Ethyl-5-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 B)

Darstellung:

Nach AAV 1: 282 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat, 250 mg (1,2 mmol) 1,4-Anthrachinon (14), Eisessig, 36 h; Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit -20°C kaltem Aceton gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 150 mg (29,4 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 263°C (Dichlormethan)

R_f-Werte:

FM 1: 0,68
 FM 2: 0,58

IR-Spektrum (KBr): 3236 m, br OH-Valenz
 3038 w CH-Valenz (arom.)
 2982 m, 2935 w CH-Valenz (aliph.)
 1664 vs C=O-Valenz
 1619 s, 1512 vs C=C-Valenz

Massenspektrum: 425 (100;M⁺), 397 (26), 380 (7), 352 (7), 320 (8), 308 (7),
 190 (9), 140 (6), 126 (4), 43 (12)

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,06	s	1 H	OH (aust.)	
8,82	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,06	m	1 H	aromat. H	
7,70	s	1 H	4-H	
7,59-7,28	m	8 H	restl. aromat. H	
4,35	q	2 H	CH ₂ -Ester	³ J=7,1 Hz
3,98	s	3 H	O-CH ₃	
2,46	s	3 H	2-CH ₃	
1,41	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

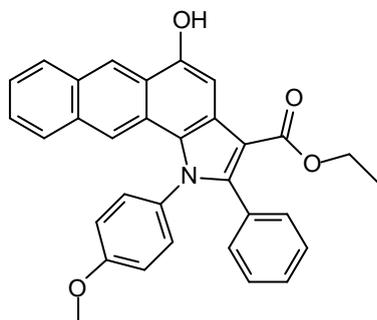
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

289 (4,36)

Elementaranalyse:

C₂₇H₂₃NO₄ (425,48) Ber.: C: 76,22% H: 5,45% N: 3,29%
 Gef.: C: 75,97% H: 5,72% N: 3,12%

Ethyl-5-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 C)



Darstellung:

Nach AAV 1: 356 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)cinnamat, 250 mg (1,2 mmol) 1,4-Anthrachinon (14), Eisessig, 36 h; Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit -20°C kaltem Aceton gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 270 mg (46,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 282°C (Dichlormethan)

R_f-Werte:

FM 1: 0,74

FM 2: 0,80

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3244 m, br	OH-Valenz
	3050 w	CH-Valenz (arom.)
	2958 m, 2927 w	CH-Valenz (aliph.)
	1650 vs	C=O-Valenz
	1584 s, 1511 vs	C=C-Valenz

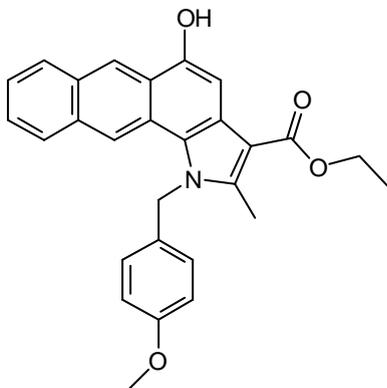
Massenspektrum: 487 (100;M⁺), 459 (10), 414 (3), 341 (6), 221 (5), 170 (22), 149 (36), 91(16), 57 (40), 43 (80)

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

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,18	s	1 H	OH (aust.)	
8,86	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,09	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,76	s	1 H	4-H	
7,47-7,02	m	13 H	restl. arom.H	
4,07	q	2 H	CH ₂ -Ester	³ J=7,1 Hz
3,85	s	3 H	O-CH ₃	
1,03	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

$\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{NO}_4$	(487,55)	Ber.:	C: 78,83%	H: 5,17%	N: 2,87%
		Gef.:	C: 78,75%	H: 5,12%	N: 2,65%

Ethyl-5-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 D)Darstellung:

Nach AAV 1: 248 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)crotonat, 250 mg (1,2 mmol) 1,4-Anthraquinon (14), Eisessig, 36 h; Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit -20°C kaltem Aceton gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 260 mg (49,4 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 199°C (Dichlormethan)

R_f-Werte:

FM 1: 0,66

FM 2: 0,73

IR-Spektrum (KBr): 3272 m, br OH-Valenz
 3053 w CH-Valenz (arom.)
 2980 w CH-Valenz (aliph.)
 1666 vs C=O-Valenz
 1584 s, 1513 vs C=C-Valenz

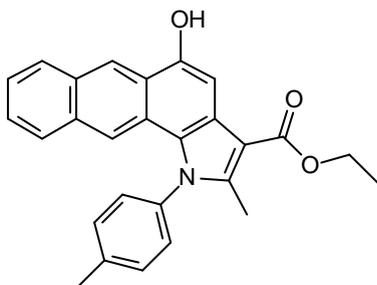
Massenspektrum: 439 (36;M⁺), 394 (1), 318 (2), 290 (4), 272 (6), 216 (5),
 189 (4), 152 (5), 121 (100), 91 (5), 44 (10)

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,04	s	1 H	OH (aust.)	
8,83	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,69	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,09-8,05	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,86-7,82	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,72	s	1 H	4-H	
7,49-7,42	m	2 H	8-H, 9-H	
7,10-6,86	dd	4 H	aromat. H (Bzl.)	
5,94	s	2 H	CH ₂ -Benzyl	
4,42-4,31	q	2 H	CH ₂ -Ester	³ J=7,1 Hz
3,64	s	3 H	O-CH ₃	
2,79	s	3 H	2-CH ₃	
1,44	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

$C_{28}H_{25}NO_4$	(439,51)	Ber.:	C: 76,52%	H: 5,73%	N: 3,19%
		Gef.:	C: 76,46%	H: 5,49%	N: 3,10%

Ethyl-5-hydroxy-2-methyl-1-(4-tolyl)-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 E)Darstellung:

Nach AAV 1: 263 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat, 250 mg (1,2 mmol) 1,4-Anthrachinon (14), Eisessig, 36 h; Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit -20°C kaltem Aceton gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 185 mg (37,6 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 251°C (Dichlormethan)

R_f-Werte:

FM 1: 0,71

FM 2: 0,72

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3304 m, br	OH-Valenz
	3040 w	CH-Valenz (arom.)
	2980 m, 2926 w	CH-Valenz (aliph.)
	1662 vs	C=O-Valenz
	1621 s, 1514 m	C=C-Valenz

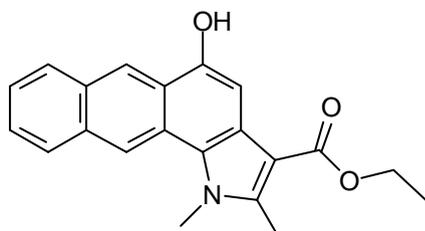
Massenspektrum: 409 (100;M⁺), 381 (34), 320 (16), 291 (16), 245 (14), 182 (21), 149 (10), 91 (10), 57 (10), 43 (10)

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

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,06	s	1 H	OH (aust.)	
8,81	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,06	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,69	s	1 H	4-H	
7,58-7,27	„m“	8 H	restl. aromat. H	
4,36	q	2 H	CH_2 -Ester	$^3\text{J}=7,1\text{ Hz}$
2,59	s	3 H	2- CH_3	
2,46	s	3 H	CH_3 -Toluidin	
1,41	t	3 H	CH_3 -Ester	$^3\text{J}=7,1\text{ Hz}$

Elementaranalyse:

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	(409,48)	Ber.:	C: 79,20%	H: 5,66%	N: 3,42%
		Gef.:	C: 79,07%	H: 5,37%	N: 3,21%

Ethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 F)Darstellung:

Nach AAV 1: 172 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat, 250 mg (1,2 mmol) 1,4-Anthrachinon (14), Eisessig, 36 h; Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit -20°C kaltem Aceton gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 180 mg (45,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 286°C (Dichlormethan)

R_f-Werte:

FM 1: 0,64

FM 2: 0,67

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3257 m, br	OH-Valenz
	3051 w	CH-Valenz (arom.)
	2982 m, 2927 w	CH-Valenz (aliph.)
	1643 vs	C=O-Valenz
	1582 s, 1518 s	C=C-Valenz

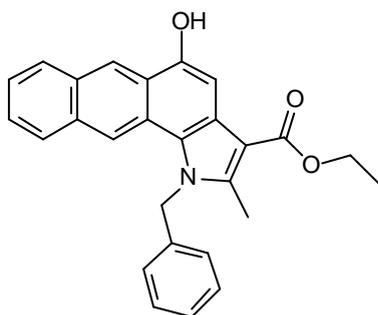
Massenspektrum: 333 (100;M⁺), 304 (54), 259 (12), 231 (8), 216 (7), 152 (5),
144 (7), 95(3), 44 (4)

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,96	s	1 H	OH (aust.)	
9,06	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,86	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,10-8,20	m	2 H	7-H, 10-H	
7,65	s	1 H	4-H	
7,56-7,44	m	2 H	8-H, 9-H	
4,37-4,20	m	5 H	CH ₂ -Ester, N-CH ₃	
2,77	s	3 H	2-CH ₃	
1,41	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

C ₂₁ H ₁₉ NO ₃	(333,38)	Ber.:	C: 75,66%	H: 5,74%	N: 4,20%
		Gef.:	C: 75,40%	H: 5,79%	N: 4,23%

Ethyl-1-benzyl-5-hydroxy-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 G)**Darstellung:**

Nach AAV 1: 263 mg (1,2 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat, 250 mg (1,2 mmol) 1,4-Anthrachinon (14), Eisessig, 36 h; Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit -20°C kaltem Aceton gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 180 mg (36,6 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 263°C (Dichlormethan)

R_f-Werte:

FM 1: 0,71

FM 2: 0,59

IR-Spektrum (KBr): 3272 m, br OH-Valenz
 3046 w CH-Valenz (arom.)
 2980 m, 2933 w CH-Valenz (aliph.)
 1654 s C=O-Valenz
 1584 m, 1521 m C=C-Valenz

Massenspektrum: 409 (100;M⁺), 364 (11), 318 (19), 290 (32), 272 (17), 216 (16), 152 (12), 91 (14), 49 (11), 44 (11)

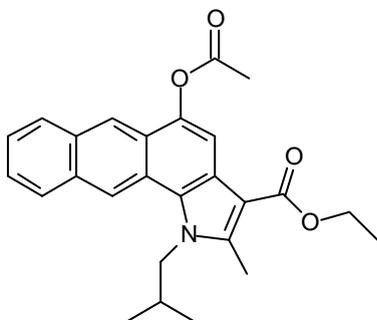
¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,03	s	1 H	OH (aust.)	

8,81	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,66	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,06	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,80	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,71	s	1 H	4-H	
7,43	m	2 H	8-H, 9-H	
7,26	m	5 H	aromat. H (Bzl.)	
6,04	s	2 H	CH ₂ -Benzyl	
4,36	q	2 H	CH ₂ -Ester	³ J=7,1 Hz
2,80	s	3 H	2-CH ₃	
1,43	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₂₃ NO ₃	(409,48)	Ber.:	C: 79,20%	H: 5,66%	N: 3,42%
		Gef.:	C: 78,97%	H: 5,81%	N: 3,27%

Ethyl-5-(acetyloxy)-1-isobutyl-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat**(85 A – Acetylierungsprodukt)**Darstellung:

250 mg (0,67 mmol) Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1-H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 A) werden in 40 ml Acetanhydrid suspendiert und mit drei bis fünf Tropfen Pyridin versetzt. Dann wird 45 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird tropfenweise in Wasser gegeben. Der Rückstand wird abfiltriert und in Ethanol/ Wasser (60/40) umkristallisiert.

Ausbeute: 125 mg (44,7 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 196°C (Dichlormethan)

R_f-Werte:

FM 1: 0,81

FM 2: 0,66

IR-Spektrum (KBr):

3051 w	CH-Valenz (arom.)
2960 m, 2870 w	CH-Valenz (aliph.)
1762 vs	C=O-Valenz
1685 vs	C=O-Valenz (Ester)
1622 m, 1525 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 417 (24;M⁺), 375 (100), 347 (3), 290 (9), 259 (9), 216 (5),
149 (6), 57 (7), 43 (21)

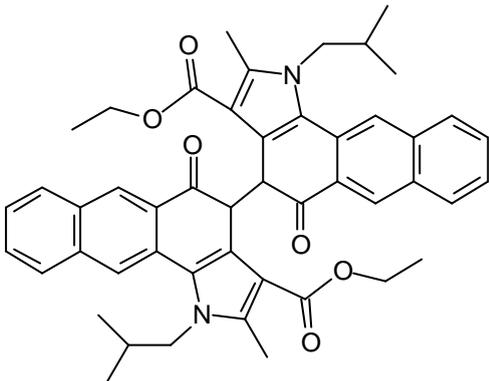
¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,88	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,59	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,18	m	2 H	7-H, 10-H	
8,00	s	1 H	4-H	
7,58	m	2 H	8-H, 9-H	
4,60	"s" br	2 H	CH ₂ -Isobut.	
4,35	q	2 H	CH ₂ -Ester	³ J=7,1 Hz
2,82	s	3 H	2-CH ₃	
2,58	s	3 H	CH ₃ -Acetoxy	
2,30	m	1 H	CH-Isobut.	
1,38	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,0 Hz
0,97	"d", br	6 H	2 X CH ₃ -Isobut.	

Elementaranalyse:

$C_{26}H_{27}NO_4$	(417,50)	Ber.:	C: 74,80%	H: 6,52%	N: 3,35%
		Gef.:	C: 74,54%	H: 6,57%	N: 3,36%

Diethyl-4,4',5,5'-tetrahydro-1,1'-diisobutyl-2,2'-dimethyl-5,5'-dioxo-1H,1'H-4,4'binaphtho[2,3-g]indol-3,3'-dicarboxylat (89)

Darstellung:

Nach AAV 7: 250 mg (0,67 mmol) Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1-H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 A)

Ausbeute: 120 mg (47,8 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 276°C (aus Dichlormethan/Hexan (70/30))

R_f-Werte:

FM 1: 0,77

FM 2: 0,65

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3050 w	CH-Valenz (arom.)
	2964 m, 2870 w	CH-Valenz (aliph.)
	1694 s, br	C=O-Valenz
	1598 s, 1515 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 748 (7;M⁺), 703 (2), 629 (3), 570(1), 397(15), 374 (100), 330 (9), 307 (13), 290 (12), 272 (11), 230 (6),

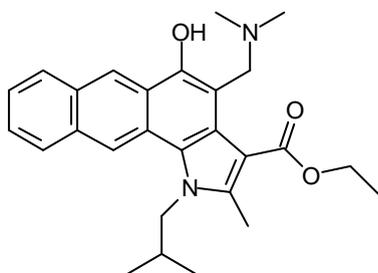
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,00	s	2 H	6,6'-H	
7,83-7,71	m	4 H	7,7'-H, 10,10'-H	
7,60-7,46	m	4 H	8,8'-H, 9,9'-H	
7,43	s	2 H	11,11'-H	
4,84	s	2 H	4,4'-H	
4,38-3,99	m, br	4 H	CH ₂ -Ester (2x)	
3,75-3,32	m	4 H	CH ₂ -Isobut. (2x)	
2,36	s	6 H	2-CH ₃ (2x)	
1,93-1,73	m	2 H	CH-Isobut. (2x)	
1,42	t	6 H	CH ₃ -Ester (2x)	³ J=7,1 Hz
0,80	d	6 H	CH ₃ -Isobut. (2x)	
0,65	d	6 H	CH ₃ -Isobut. (2x)	

Elementaranalyse:

C₄₈H₄₈N₂O₆ (748,91) Ber.: C: 76,98% H: 6,46% N: 3,74%
 Gef.: C: 76,75% H: 6,60% N: 3,70%

Ethyl-4-[(dimethylamino)methyl]-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (90 A)



Darstellung:

Nach AAV 5: 450 mg (1,2 mmol) Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-phenyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 A)

Ausbeute: 200 mg (46,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 149°C (aus Dichlormethan/Hexan (40/60))

R_f-Werte:

FM 1: 0,86

FM 2: 0,68

IR-Spektrum (KBr): 3049 w CH-Valenz (arom.)
 2974 w, 2958 w CH-Valenz (aliph.)
 1690 vs C=O-Valenz
 1617 s, 1533 vs C=C-Valenz

Massenspektrum: 432 (11; M⁺), 387 (100), 375 (23), 342 (16), 286 (19), 230 (10), 154 (47), 77(36), 50 (38)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
11,5-10,5	br	1 H	OH (aust.)	
8,98	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,61	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,09-7,93	m	2 H	7-H, 10-H	
7,53-7,43	m	2 H	8-H, 9-H	
4,47-4,36	m	4 H	CH ₂ -Ester -N-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	
4,05	s	2 H	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
2,65	s	3 H	2-CH ₃	
2,60-2,46	m	1 H	CH-Isobut.	

2,41	s	6 H	2 X CH ₃ (N-(CH ₃) ₂)	
1,45	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,2 Hz
1,05	d	6 H	2 X CH ₃ -Isobut.	

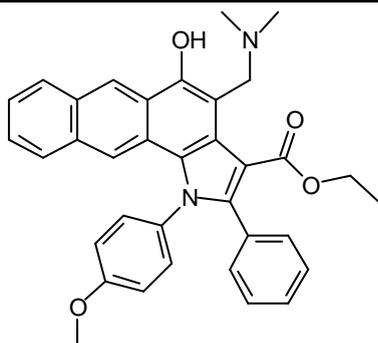
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

299 (4,29)

Elementaranalyse:

C₂₇H₃₂N₂O₃ (432,56) Ber.: C: 74,97% H: 7,46% N: 6,48%
 Gef.: C: 74,86% H: 7,58% N: 6,38%

Ethyl-4-[(dimethylamino)methyl]-5-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (90 B)

Darstellung:

Nach AAV 5: 406 mg (1,2 mmol) Ethyl-5-hydroxy-1-(4-methoxy-phenyl)-2-phenyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 C)

Ausbeute: 310 mg (47,4 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 285°C (aus Dichlormethan/Hexan (40/60))

R_f-Werte:

FM 1: 0,84

FM 2: 0,36

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3053 m	CH-Valenz (arom.)
	2979 w, 2951 w	CH-Valenz (aliph.)
	1700 vs	C=O-Valenz
	1617 m, 1512 vs	C=C-Valenz

Massenspektrum: 544 (5;M⁺), 499 (42), 454 (16), 352 (4), 329 (24), 176 (100),
136 (33), 77(41), 50 (40)

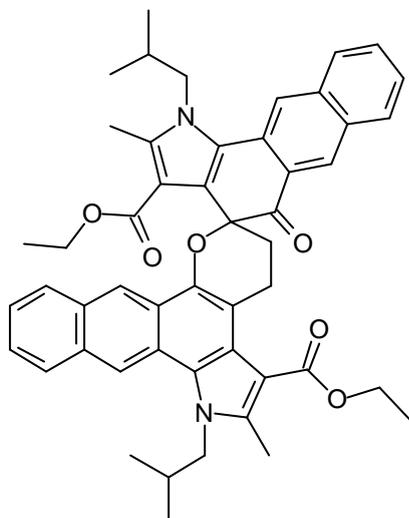
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
11-10	br	1 H	OH (aust.)	
8,91	s	1 H	6-H oder 11-H	
8,00	m	1 H	7-H oder 10-H	
7,43-6,92	m	13 H	restl. arom. H	
4,20	s	2 H	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
4,11	q	2 H	CH ₂ -Ester	³ J=7,1 Hz
3,88	s	3 H	O-CH ₃	
2,50	s	6 H	2 X CH ₃ (N-(CH ₃) ₂)	
0,98	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,2 Hz

Elementaranalyse:

C ₃₅ H ₃₂ N ₂ O ₄	(544,65)	Ber.:	C: 77,18%	H: 5,92%	N: 5,14%
		Gef.:	C: 76,91%	H: 5,96%	N: 5,37%

Spiro[ethyl-4,5-dihydro-1-isobutyl-2-methyl-5-oxo-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat-4,2'-ethyl-2',3',4',7'-tetrahydro-7'-isobutyl-6'-methyl-naphtho[2',3'-g]pyrano[3',2'-e]indol-5'-carboxylat] (98 A)



Darstellung:

Nach AAV 6: 432 mg (1,0 mmol) Ethyl-4-[(dimethylamino)methyl]-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (90 A)

Ausbeute: 150 mg (38,7 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 272°C (aus Dichlormethan/Hexan (30/70))

R_f-Werte:

FM 1: 0,82

FM 2: 0,31

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3048 w	CH-Valenz (arom.)
	2959 w, 2927 w	CH-Valenz (aliph.)
	1700 s	C=O-Valenz
	1622 s, 1520 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 775 (14;M⁺), 682 (4), 410 (4), 387 (100), 358 (4), 342 (12), 302 (6), 285 (15), 270 (5), 244 (6), 228 (4), 202 (4),

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,90	s	1 H	6-H oder 11-H oder 8'-H oder 13'-H	
8,64	s	1 H	6-H oder 11-H oder 8'-H oder 13'-H	
8,45	s	1 H	6-H oder 11-H oder 8'-H oder 13'-H	
8,08-7,78	m	5 H	aromat. H	
7,62-7,36	m	4 H	aromat. H	
4,46-4,35	m	3 H (2+1)	$-\text{CH}_2$ Isobut., 1 H ($-\text{CH}_2$ Isobut.)	
4,32-4,28	m	2 H	CH_2 -Ester	
4,06-3,94	m	1 H	1 H ($-\text{CH}_2$ Isobut.)	
3,67-3,58	m	1 H	1 H (CH_2 -Ester)	
3,04-2,78	m	4 H	1 H (CH_2 -Ester), 3 H des Pyrans	
2,62	s	3 H	2- CH_3 oder 6'- CH_3	
2,57	s	3 H	2- CH_3 oder 6'- CH_3	
2,53-2,50	m	1 H	CH-Isobut.	
2,29-2,23	m	1 H	1 H des Pyrans	
2,23-2,20	m	1 H	CH-Isobut.	
1,37	t	3 H	CH_3 -Ester	$^3\text{J}=7,1$ Hz
1,09; 1,06; 1,04; 1,00;	4 X s	4 X 3 H	4 X CH_3 -Isobut.	
0,31	t	3 H	CH_3 -Ester	$^3\text{J}=7,1$ Hz

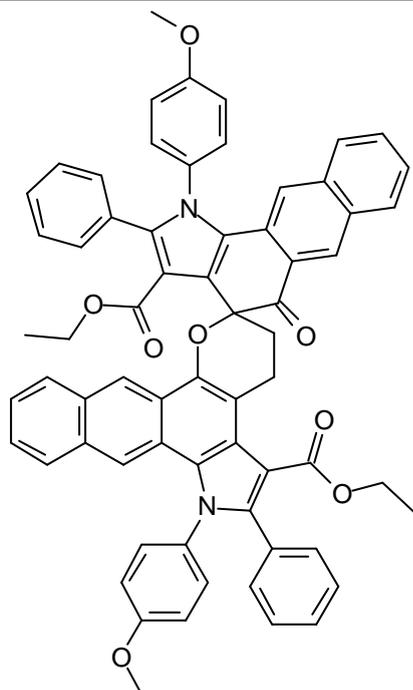
UV/VIS-Spektrum (MeOH):

258 (3,66), 315 (3,37), 346 (3,85)

Elementaranalyse:

$C_{50}H_{50}N_2O_6$	(774,95)	Ber.:	C: 77,49%	H: 6,50%	N: 3,61%
		Gef.:	C: 77,50%	H: 6,58%	N: 3,46%

Spiro[ethyl-4,5-dihydro-1-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-2-phenyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat-4,2'-ethyl-2',3',4',7'-tetrahydro-7'-(4'-methoxyphenyl)-6'-phenyl-naphtho[2',3'-g]pyrano[3',2'-e]indol-5'-carboxylat] (98 B)

Darstellung:

Nach AAV 6: 544 mg (1 mmol) Ethyl-4-[(dimethylamino)methyl]-5-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (90 B)

Ausbeute: 160 mg (32,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 300°C (aus Dichlormethan/Hexan (30/70))

R_f-Werte:

FM 1: 0,84

FM 2: 0,36

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3051 w	CH-Valenz (arom.)
	2959 m, 2928 m	CH-Valenz (aliph.)
	1703 vs	C=O-Valenz
	1622 s, 1519 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 499 (100), 455 (8), 426 (8), 383 (4), 354 (6), 306 (2), 252 (2), 235 (7), 177 (2), 109 (1), 77 (1), 44 (4)

Der Molpeak (999) war mit der EI-Methode nicht messbar; Ein FAB-Spektrum war aufgrund der Molekülgröße nicht möglich.

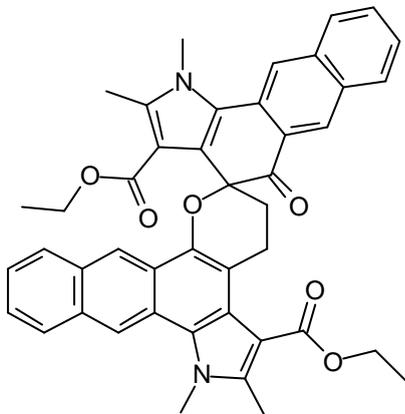
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,87	s	1 H	6-H oder 11-H oder 8'-H oder 13'-H	
8,43	s	1 H	6-H oder 11-H oder 8'-H oder 13'-H	
7,46-7,14	m	23 H	aromat. H	
7,02-6,91	m	4 H	aromat. H	
6,63	s	1 H	6-H oder 11-H oder 8'-H oder 13'-H	
4,10-4,00	q	2 H	CH ₂ -Ester	³ J=7,1 Hz
3,90	s	2 X 3 H	2 X O-CH ₃	
3,65-3,20	m	3 H	3 H des Pyrans	
3,16-3,07	m	2 H	CH ₂ -Ester	
2,48-2,44	m	1 H	1 H des Pyrans	
0,90	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz
0,59	t	3 H	CH ₃ -Ester	³ J=7,1 Hz

Elementaranalyse:

C ₆₆ H ₅₀ N ₂ O ₈	(999,13)	Ber.:	C: 79,18%	H: 5,04%	N: 2,80%
		Gef.:	C: 78,73%	H: 4,98%	N: 2,81%

Spiro[ethyl-4,5-dihydro-1,2-dimethyl-5-oxo-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat-4,2'-ethyl-2',3',4',7'-tetrahydro-6',7'-dimethyl-naphtho[2',3'-g]pyrano[3',2'-e]indol-5'-carboxylat] (98 C)



Darstellung:

333 mg (1,0 mmol) Ethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1H-naphtho[2,3-g]indol-3-carboxylat (85 F) werden nach AAV 5 umgesetzt. Die dabei entstehende Mannich-Base reagiert sofort unter Aminolyse weiter zum Spiro-Produkt 98 C.

Ausbeute: 180 mg (52,2 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 287°C (aus Dichlormethan/Hexan (30/70))

R_f-Werte:

FM 1: 0,76

FM 2: 0,30

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3051 w	CH-Valenz (arom.)
	2974 w, 2926 w	CH-Valenz (aliph.)
	1698 s	C=O-Valenz
	1621 s, 1522 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 690 (7;M⁺), 490 (5), 460 (10), 345 (22), 329 (31), 307 (100), 289 (53), 272 (11), 202 (6), 159 (6), 109 (4), 44 (5)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

d(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,84	s	1 H	6-H oder 11-H oder 8'-H oder 13'-H	
8,77	s	1 H	6-H oder 11-H oder 8'-H oder 13'-H	
8,46	s	1 H	6-H oder 11-H oder 8'-H oder 13'-H	
8,02-7,80	m	5 H	aromat. H	
7,61-7,34	m	4 H	aromat. H	
4,33-4,18	m	2 H	CH_2 -Ester	
4,16	s	3 H	N-CH_3	
3,95	s	3 H	N-CH_3	
3,69-3,57	m	1 H	1 H (CH_2 -Ester)	
3,07-2,79	m	4 H	1 H (CH_2 -Ester), 3 H des Pyrans	
2,56	s	3 H	2- CH_3 oder 6'- CH_3	
2,42	s	3 H	2- CH_3 oder 6'- CH_3	
2,28-2,21	m	1 H	1 H des Pyrans	
1,30	t	3 H	CH_3 -Ester	$^3\text{J}=7,1 \text{ Hz}$
0,35	t	3 H	CH_3 -Ester	$^3\text{J}=7,1 \text{ Hz}$

Elementaranalyse: $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$

(690,79)

Ber.: C: 76,50% H: 5,54% N: 4,06%

Gef.: C: 76,43% H: 5,48% N: 4,32%

10. Literaturverzeichnis

- ¹ V.E. Tyler, L.R. Brady, J.E. Robbers, Pharmacognosy, Lea & Febiger Philadelphia, **1988**, 9, 361-362
- ² Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste **2002**, Editio Cantor Verlag, Aulendorf
- ³ P. Kovacic, J.A. Osuna, Current Pharmaceutical Design, **2000**, Vol. 6, No.3, 289
- ⁴ J.R. Dimmrock, P. Kumar, Curr. Med. Chem. **1997**, 4, 1
- ⁵ D.E. Graves, L.M. Velea, Curr. Org. Chem. **2000**, 4, 915
- ⁶ R.B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug **1992**, Acad. Press, 1, 93
- ⁷ U. Pindur, M. Haber, H. Sattler, Pharmazie in unserer Zeit **1992**, 21, 21
- ⁸ J.P. Miller, R.J. Stoodley, Ph. D. thesis, University of Manchester, Institute of Science and Technology, **1994**
- ⁹ S. Mueller, A.H. Schönthal, E. Cadenas, Pharmazeutische Zeitung **2000**, 145 (18), 11
- ¹⁰ P. Kovacic, J.A. Osuna, Current Pharmaceutical Design, **2000**, Vol. 6, No.3, 289
- ¹¹ J.R. Dimmrock, P. Kumar, Curr. Med. Chem. **1997**, 4, 2-3
- ¹² P.J. O'Brien, Chem. Biol. Interact. **1992**, 81, 219
- ¹³ K.H. Spitzky, K. Karrer, 13th International Congress of Chemotherapy, Wien, **1983**, PS 12.4.8-17
- ¹⁴ P. Kovacic, J.A. Osuna, Current Pharmaceutical Design, **2000**, Vol. 6, No.3, 290
- ¹⁵ M. Engholm, T.H. Koch, J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 8291-8293
- ¹⁶ D.J. Taatjes, D.J. Fenick, G. Gaudiano, Current Pharmaceutical Design, **1998**, 4, 203-218
- ¹⁷ C.D. Nenitzescu, Bull. Soc. Chim. Romania **1929**, 11, 37-43
- ¹⁸ V.G. Granik, V.M. Lyubchanskaya, T.I. Mukhanova, Khim. Farm. Zh.; Engl. Trans.: Pharm. Chem. J. **1993**, 27, 413-438
- ¹⁹ U. Kuckländer, H. Töberich, Chem. Ber. **1983**, 116, 152-158
- ²⁰ U. Kuckländer, Tetrahedron **1972**, 28, 5251-5259
- ²¹ U. Kuckländer, Tetrahedron **1973**, 29, 921-927
- ²² D. Raileanu, C.D. Nenitzescu, Rev. Roum. Chim. **1965**, 10, 339 [C.A. 1965, 63, 9903f]
- ²³ R.J.S. Beer, K. Clarke, H. F. Davenport, A. Robertson, J. Chem. Soc. **1951**, 2029-2032
- ²⁴ G. Domschke, H. Fürst, Chem. Ber. **1959**, 92, 3244-3246
- ²⁵ E.D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, Org. React. NY **1959**, 10, 225-226
- ²⁶ O. Dimroth, O. Friedemann, H. Kümmerer, Chem. Ber. **1920**, 53, 481
- ²⁷ J. Lepage, Ann. Chim., Paris, **1959**, 4, 1149-1151

- ²⁸ A. Kleinhans, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2002**
- ²⁹ T. Ross, S.H. Bell, *J. Am. Chem. Soc.* 100, **1988**, 6471-80
- ³⁰ J. Helferich, *Chem. Ber.* 54, **1921**, 521-523
- ³¹ H.I. Gul, J. Vepsalainen, M. Gul, *Pharm. Acta. Helv.* **2000**, 74, 393
- ³² L.K. Lam, P.K. Garg, S.M. Swanson, J.M. Pezzuto, *J. Pharm. Sci.* **1988**, 77 (5), 393-395
- ³³ W. Diepenbrock, Dissertationen Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2000**
- ³⁴ S. Czwalinna, Dissertationen Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2001**
- ³⁵ G.R. Allen, Jr., *Org. React. NY* **1973**, 20, 337-455
- ³⁶ Prof. Dr. W. Frank, Dr. G. Albert, Inst. für Anorg. Chemie und Strukturchemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- ³⁷ Insight II 2000, Biosym MSI, San Diego, USA
- ³⁸ M. Chandler, R.J. Stoodley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1980**, 1007-1012
- ³⁹ P. Cano, F. Farina, M. Dolores, *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1; EN*; **1986**; 1925-1926
- ⁴⁰ U. Kuckländer, *Archiv der Pharmazie* **1978**; 312; 5; 431-434
- ⁴¹ A. Kametani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; **1977**, 28-33
- ⁴² T. Yasumitsu, A. Masahiro, K. Tomomi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; **1980**, 1132-1135
- ⁴³ C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2002**
- ⁴⁴ U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1987**, 320, 312-317
- ⁴⁵ H. Rosenberg, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1996**
- ⁴⁶ A.N. Grinev, V.I. Shvedov, I.P. Sugrobova, *Zh. Obshch. Khim.*, (engl. Trans.), 31, **1961**, 2298
- ⁴⁷ U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1979**, 312, 515-526
- ⁴⁸ L.K. Lam, P.K. Garg, S.M. Swanson, *J. Pharm. Sci.* **1988**, Vol. 77 No. 5, 393-395
- ⁴⁹ H. Hellmann, G. Opitz, *a-Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim **1960**, 247-248
- ⁵⁰ H.J. Roth, G. Dvorak, C. Schwenke, *Archiv der Pharmazie*, 297, 5, 298-301
- ⁵¹ Z. A. Arlin, *Cancer Investig.*, **1989**, 7, 607
- ⁵² K.D. Paull, R.H. Shoemaker, L. Hodes, A. Monks, *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, 81, 1088
- ⁵³ M.R. Boyd, K.D. Paull, *Drug Dev. Res.* **1995**, 34, 91
- ⁵⁴ S.E. Bates, A.T. Fojo, J.N. Weinstein, T.G. Meyers, M. Alvarez, K.D. Paull, *J. Cancer Res. Clin. Oncology* **1995**, 121, 495
- ⁵⁵ J.N. Weinstein, P.M. O'Connor, S.H. Friend, A.J. Fornance, *Science* **1997**, 275, 343
- ⁵⁶ A.P. Monks, D.A. Scudiero, G.S. Johnson, K.D. Paull, E.A. Sausville, *Anti Cancer Drug Des.* **1997**, 12, 533
- ⁵⁷ I. Jirkovsky, *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 55-65

- ⁵⁸ G.O. Dudek, R.H. Holm, J. Am. Chem. Soc. **1962**, 84, 2691-2694
- ⁵⁹ S. Dorofeeva, V. Rumyantsera, Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.) **1995**, 29, 2, 142-143
- ⁶⁰ R. Möhlau, Chem. Ber. **1894**, 27, 3376-3380
- ⁶¹ G.J. Jadhav, J. Indian Chem. Soc. **1930**, 7, 669-676
- ⁶² R. Möhlau, Chem. Ber. **1894**, 27, 3376-3380 u. J. Chem. Soc. 1961, 1414-1416
- ⁶³ M.A. Sukari, J.M. Vernon, Tetrahedron **1983**, 39, 793-796
- ⁶⁴ A.N. Grinev, K.A. Sklobovskii, Chem. of Heterocyclic Comp. **1969**, 5, 79-81
- ⁶⁵ Kuo, Sheng-Chu, J. Med. Chem. **1993**, 36, 9, 1146-1156
- ⁶⁶ W. Werner, Tetrahedron **1971**, 27, 1756-1757
- ⁶⁷ Organikum, 18. Auflage, Deutscher Verl. d. Wissenschaften Berlin, **1990**, 390-393
- ⁶⁸ W. Werner, Tetrahedron **1971**, 27, 1757-1760
- ⁶⁹ J. Cason, Org. Reactions **1948**, 4, 355
- ⁷⁰ C. Asche, Diss. **2002**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 182
- ⁷¹ G.O. Dudek, R.H. Holm, J. Am. Chem. Soc. **1962**, 84, 2695
- ⁷² U. Kuckländer, U. Herweg-Wahl, K. Kuna, Arch. Pharm. (Weinheim) **1991**, 324, 7-10