

# **p-Chinoide Benzimidazolderivate als Synthone der Nenitzescu-Reaktion**

Inaugural - Dissertation

zur

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

vorgelegt von

**Stefan Beyen**

aus Neuss

**Düsseldorf 2005**

Aus dem Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Referent: Prof. Dr. U. Kuckländer

Korreferent: Prof. Dr. H. Weber

Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.2006

Diese Arbeit wurde als elektronische Dissertation veröffentlicht.

URL:

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung  
und unter Anleitung von

**Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer**

am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

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

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 20.12.2005

(Vorname Nachname)

*Für Sonja  
und meine Familie*



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b><u>Einleitung und Problemstellung</u></b>	<b>5</b>
1.1	Einleitung	5
1.2	Problemstellung	14
<b>2</b>	<b><u>Umsetzung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion</u></b>	<b>15</b>
2.1	Synthese, Struktur und Eigenschaften von 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16	15
2.1.1	Darstellung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16	15
2.1.2	Struktur von 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16	16
2.1.3	Eigenschaften von 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16	16
2.2	Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern	17
2.2.1	Umsetzung mit N-unsubstituierten 3-Aminocrotonsäureestern	17
2.2.2	Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern	19
2.3	Umsetzung mit weiteren $\beta$ -Ketoenaminen	27
2.3.1	Umsetzung mit 3-Aminocrotonsäurenitrilen	27
2.3.2	Umsetzung mit 3-Aminopent-2-en-1-onen	29
2.3.3	Umsetzung mit cyclischen $\beta$ -Ketoenaminen	31
2.3.4	Umsetzung mit 6-Amino-1,3-dimethyluracilen	31
2.3.5	Umsetzung mit Aminomethylencyclopentanonen	32
2.3.6	Umsetzung mit Methylaminomethylenindanon	34
2.3.7	Umsetzung mit 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enonen	35
<b>3</b>	<b><u>Oxidation der Hydroxyimidazo[g]indole</u></b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b><u>Weitere Strukturvariationen der Hydroxyimidazo[g]indole</u></b>	<b>41</b>
4.1	<i>Mannich</i> -Basen der Hydroxyimidazo[g]indole 18	41

---

4.2	Acetylierung eines Hydroxyimidazo[g]indols	43
4.3	Darstellung von Oxazindionderivaten der Hydroxyimidazo[g]indole 18	45
<b>5</b>	<b><u>Darstellung und Umsetzung der Benzimidazoltrione</u></b>	<b>48</b>
5.1	Synthese, Struktur und Eigenschaften von 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a	48
5.1.1	Darstellung von 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a	48
5.1.2	Struktur von 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a	49
5.1.3	Eigenschaften von 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a	49
5.2	Umsetzung von 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a	51
5.2.1	Umsetzung in Eisessig	51
5.2.2	Umsetzung in Methanol	52
5.3	Synthese, Struktur und Eigenschaften von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion 20b	53
5.3.1	Synthese von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion 20b	53
5.3.2	Struktur von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion 20b	54
5.3.3	Eigenschaften von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion 20b	54
5.4	Umsetzung von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion 20b	55
5.4.1	Umsetzung in Eisessig	55
5.4.2	Umsetzung in Nitromethan	57
5.4.3	Strukturvariationen	62
<b>6</b>	<b><u>Umsetzung von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion</u></b>	<b>63</b>
6.1	Synthese, Struktur und Eigenschaften von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17	63
6.1.1	Darstellung von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17	63
6.1.2	Struktur von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17	64
6.1.3	Eigenschaften von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17	64
6.2	Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern	65

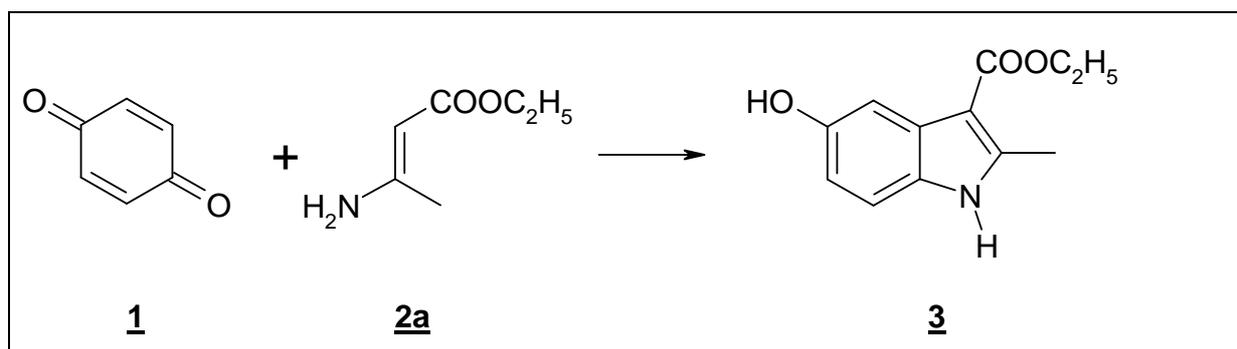
	3
6.2.1 Umsetzung in Eisessig	65
6.2.2 Umsetzung in Nitromethan	66
6.2.3 Umsetzung in Methanol	68
6.3 Umsetzung mit weiteren $\beta$ -Ketoenaminen	69
6.3.1 Umsetzung mit 3-Aminocrotonsäurenitrilen	69
6.3.2 Umsetzung mit 3-Aminopent-2-en-1-onen	69
6.4 Umsetzung mit cyclischen $\beta$ -Ketoenaminen	71
<b><u>7 Oxidation der Benzylhydroxyimidazo[g]indole</u></b>	<b><u>72</u></b>
<b><u>8 Weitere Strukturvariationen der Benzylhydroxyimidazo[g]indole</u></b>	<b><u>75</u></b>
8.1 <i>Mannich</i> -Basen der Benzylhydroxyimidazo[g]indole 19	75
8.2 Darstellung von Oxazindionderivaten der Benzylhydroxyimidazo[g]indole 19	77
<b><u>9 Umsetzung der 3-Aminocrotonsäurenitrile</u></b>	<b><u>79</u></b>
<b><u>10 Pharmakologische Untersuchungen</u></b>	<b><u>86</u></b>
10.1 Pharmakologischer Vortest	86
10.2 Pharmakologischer Haupttest	89
<b><u>11 Zusammenfassung</u></b>	<b><u>91</u></b>
<b><u>12 Experimenteller Teil</u></b>	<b><u>102</u></b>
12.1 Allgemeine Angaben	102
12.1.1 Geräte und Hilfsmittel	102
12.1.2 Verzeichnis der Abkürzungen	104
12.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften	106
12.1.4 Darstellung der Ausgangsverbindungen	108
12.2 Darstellung und Charakterisierung der Substanzen	110
<b><u>13 Literaturverzeichnis</u></b>	<b><u>254</u></b>
<b><u>14 Danksagung</u></b>	<b><u>257</u></b>



# 1 Einleitung und Problemstellung

## 1.1 Einleitung

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts ist die Reaktion zwischen Chinonen und Enaminen unter dem Namen *Nenitzescu*-Reaktion in der Literatur bekannt. 1929 berichtete *Nenitzescu* erstmalig über die Umsetzung von 1,4-Benzochinon **1** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2a** zu einem 5-Hydroxyindolderivat **3** (Schema 1)<sup>1</sup>.



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

Durch Variation der Reaktionsbedingungen und der eingesetzten Edukte konnten sowohl Zwischen- und Nebenprodukte isoliert<sup>2,3,4</sup>, als auch der Reaktionsverlauf eingehend untersucht werden<sup>5,6,7,8,9</sup>. Aufgrund der vielen Reaktionsmöglichkeiten ermöglicht die *Nenitzescu*-Reaktion die Synthese von pharmakologisch interessanten Indol- und auch Benzofuranderivaten<sup>10,11,12,13</sup>.

Um möglichst vielfältige Strukturvariationen zu erhalten, wurde zunächst die Enaminkomponente

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

<sup>2</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1972**, 28, 5251-5259

<sup>3</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1973**, 29, 921-927

<sup>4</sup> D. Raileanu, C. D. Nenitzescu, *Rev. Roum. Chim* **1965**, 10, 339 [C.A. **1965**, 63,9903f]

<sup>5</sup> R. J. S. Beer, K. Clarke, H. F. Davenport, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2029-2032

<sup>6</sup> G. Domschke, H. Fürst, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 3244-3246

<sup>7</sup> D. Raileanu, M. Palaghita, C. D. Nenitzescu, *Tetrahedron* **1971**, 27, 5031-5047

<sup>8</sup> G. R. Allen, Jr., *Org. React. NY* **1973**, 20, 337-455

<sup>9</sup> J. B. Patrick, E. K. Saunders, *Tetrahedron Letters* **1979**, 42, 4009-4012

<sup>10</sup> A. N. Grinev, T. Y. Il'yuchenok, K. A. Shadurskii, *Khim. Farm. Zh.* **1967**, 6, 60-62

<sup>11</sup> F. Eiden, U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1971**, 304, 57-64

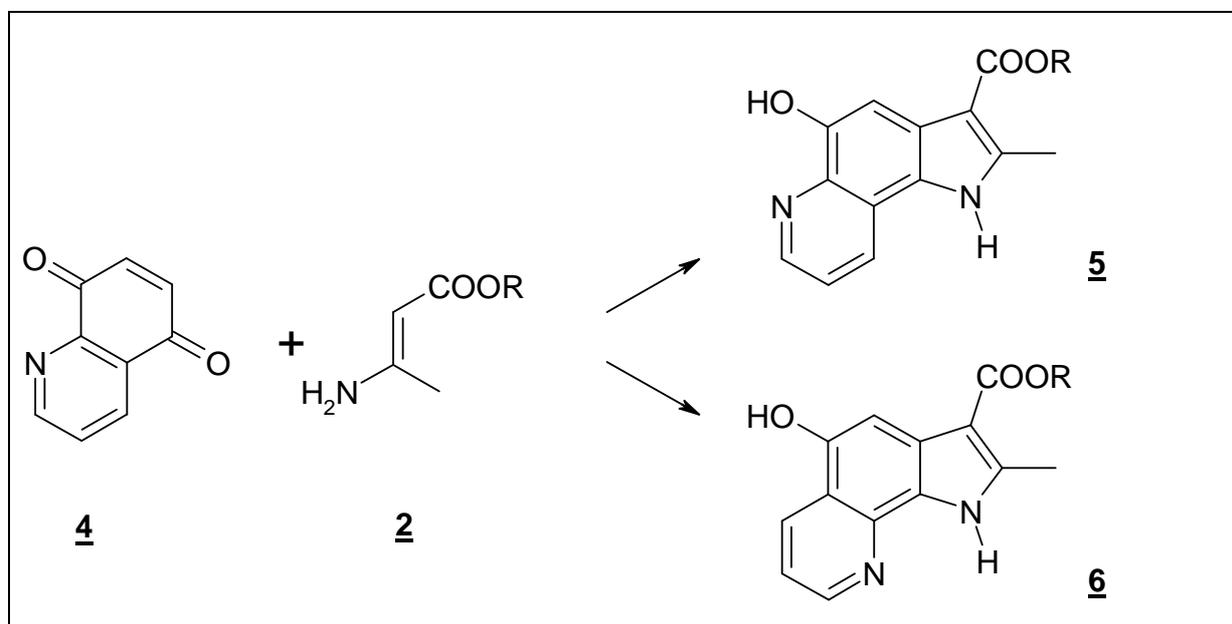
<sup>12</sup> J. F. Poletto, G. R. Allen, Jr., A. E. Cloboda, M. J. Weiss, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 757-765

<sup>13</sup> J. Pawlak, V. V. Khan, D. R. Hutchinson, M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9055-9059

verändert. Neben  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\beta$ -Aminocrotonsäureestern, -amiden und -carbonitrilen sind  $\beta$ -Nitroenamine und Aza-Enamine<sup>14</sup> sowie acyclische und cyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Aminoketone<sup>15,16</sup> geeignete Enaminkomponenten.

Auch abgewandelte Chinonkomponenten wurden im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion untersucht. So wurde das 1,4-Benzochinon durch zum Teil substituierte 1,4-Benzochinone<sup>17,18,19</sup>, 1,4-Naphtochinone<sup>20,21</sup>, Chinonimine<sup>22,23,24,25</sup> und 1,2-Naphtochinone<sup>26</sup> ersetzt.

Heterocyclisch kondensierte 1,4-Chinone wurden als Chinonkomponente erst relativ spät genauer untersucht. Das von *Honl*<sup>27</sup> als Chinonkomponente verwendete Chinolin-5,8-dion **4** bildet aufgrund seiner unsymmetrischen Struktur zwei Isomeren **5** und **6** des nach *Nenitzescu* zu erwartenden Hydroxyindols (Schema 2).



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

<sup>14</sup> H. Buff, U. Kuckländer, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5137-5145

<sup>15</sup> V. G. Granik, V. M. Lyubchynskaya, T. I. Mukhanova, *Khim.Farm.Zh.* **1993**, 27, 37-55

<sup>16</sup> U. Kuckländer, H. Pitzler, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1994**, 327, 137-142

<sup>17</sup> G. R. Allen, Jr., C. Pidacks, M. J. Weiss, *J.Am.Chem.Soc.* **1966**, 88, 2536-2544

<sup>18</sup> G. R. Allen, Jr., M. J. Weiss, *J.Org.Chem.* **1968**, 33, 198-200

<sup>19</sup> U. Kuckländer, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1989**, 322, 183-184

<sup>20</sup> A. N. Grinev, N. K. Kul'bovskaya, A. P. Terent'ev, *Zh.Obshch.Khim.* **1955**, 25, 135 [C.A. **1956**,50,4903g]

<sup>21</sup> U. Kuckländer, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 129-139

<sup>22</sup> G. Domschke, G. Heller, U. Natzeck, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 939-943

<sup>23</sup> E. A. Titov, A. S. Grishchenko, L. A. Gura, A. N. Kost, *Khim.Geterotsikl.Soedin.* **1973**, 11, 1451-1454

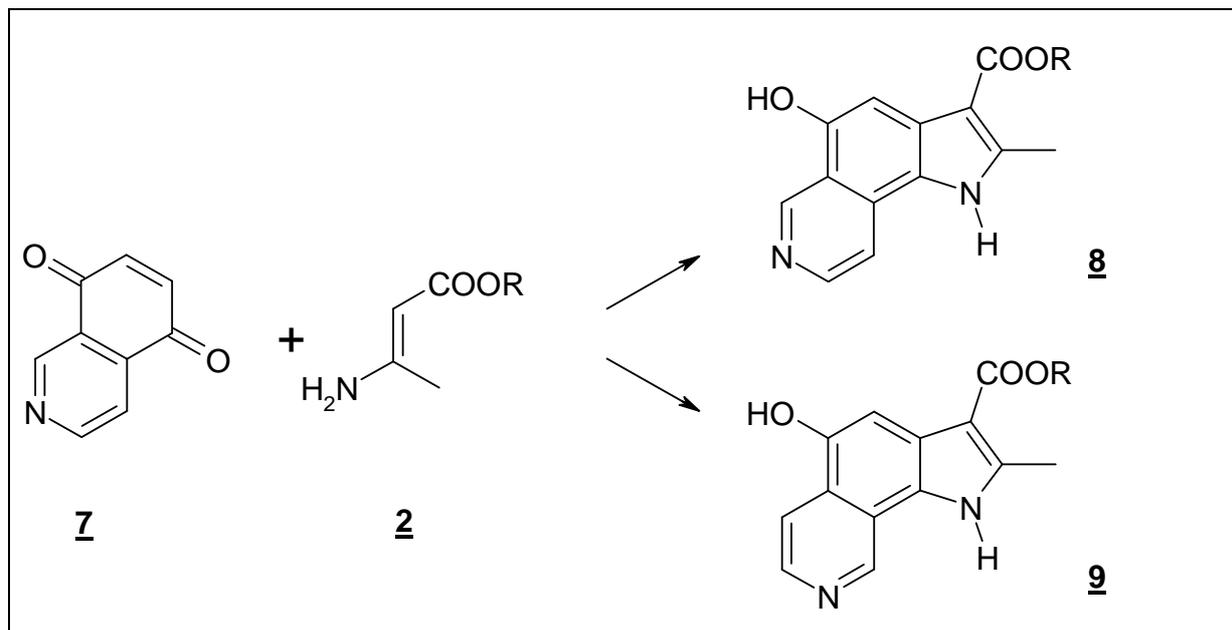
<sup>24</sup> H. Pitzler, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1991**

<sup>25</sup> J.-D. Kreul, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1997**

<sup>26</sup> W. Diepenbrock, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2000**

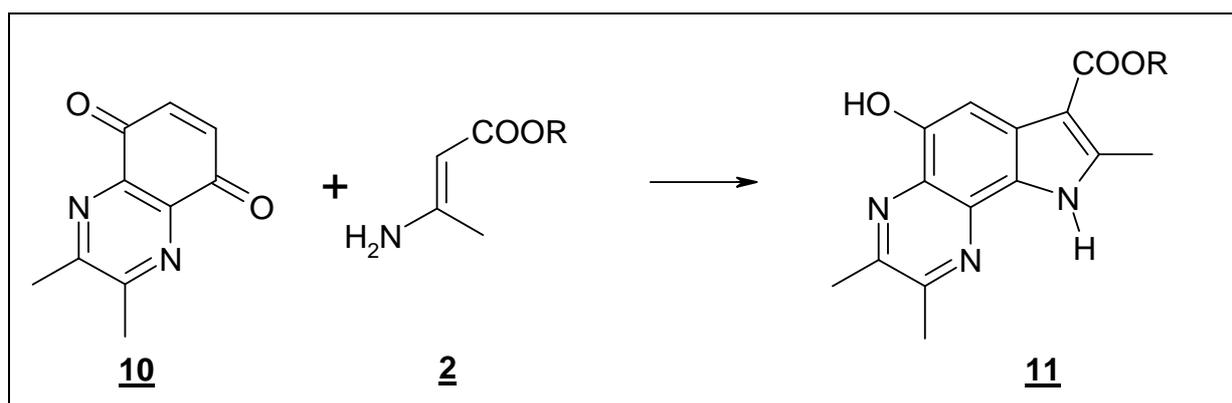
<sup>27</sup> I. Honl, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**

Das gleiche Problem trat bei dem von *Czwalinna*<sup>28</sup> untersuchten Isochinolin-5,8-dion auf (Schema 3).



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

Die Isolierung der einzelnen Isomere 8 und 9 war aufgrund zahlreicher Nebenprodukte und geringer Ausbeuten entsprechend schwierig. Daher setzte *Czwalinna*<sup>28</sup> mit 2,3-Dimethyl-chinoxalin-5,8-dion 10 ein symmetrisches, heterocyclisch kondensiertes Chinon ein, welches nun, wie zu erwarten, einheitliche Hydroxyindolderivate bildete (Schema 4).



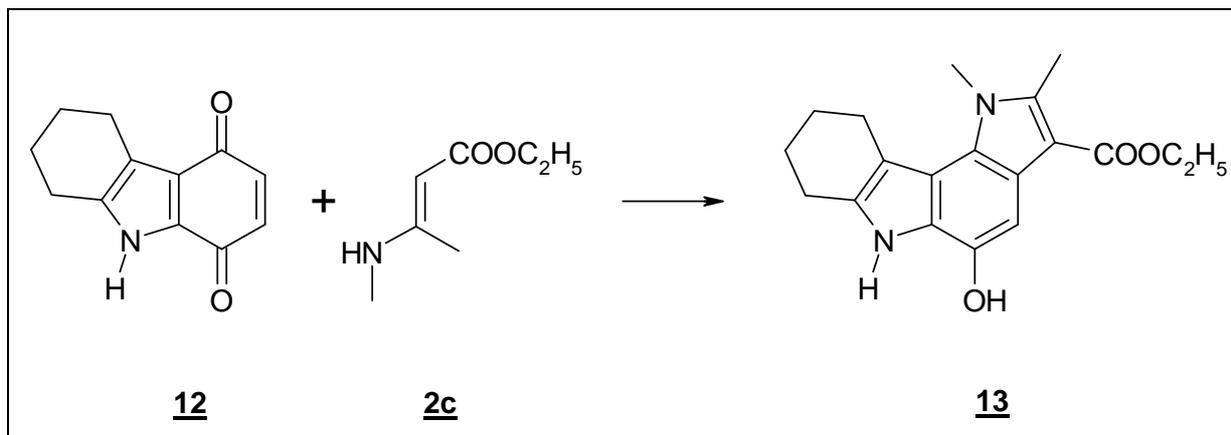
**Schema 4:** *Nenitzescu*-Reaktion mit 2,3-Dimethyl-chinoxalin-5,8-dion 10

Nach den Untersuchungen von Chinon-Derivaten mit einem kondensierten 6-Ring-Heterocyclus setzte *Sippel*<sup>29</sup> Chinon-Derivate mit einem kondensierten 5-Ring-Heterocyclus als Chinonkomponente ein. Zunächst wurde das 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion 12 mit Aminocrotonsäureestern als

<sup>28</sup> S. Czwalinna, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2001

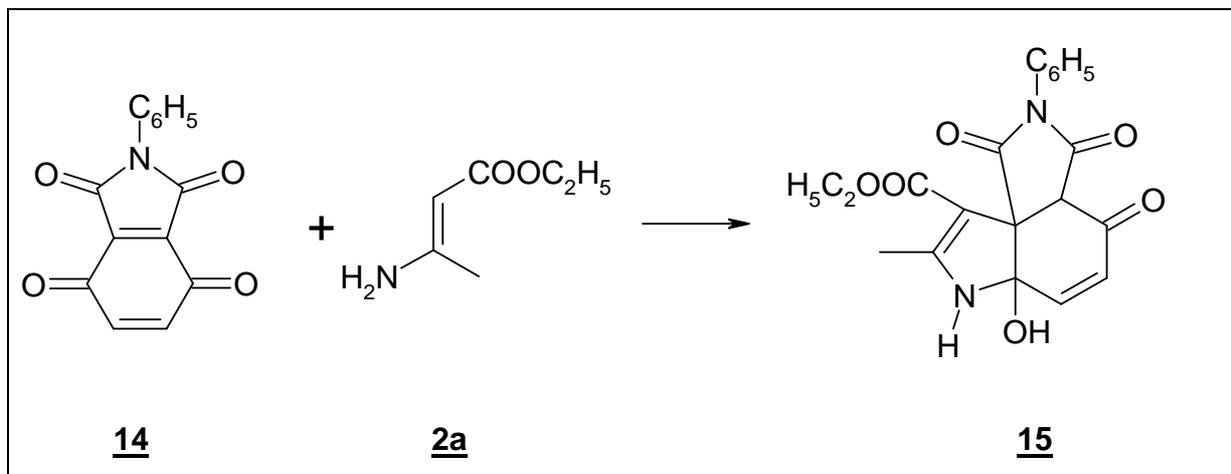
<sup>29</sup> A. Sippel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2002

Enaminkomponente umgesetzt (Schema 5).



**Schema 5:** *Nenitzescu*-Reaktion mit 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion **12**

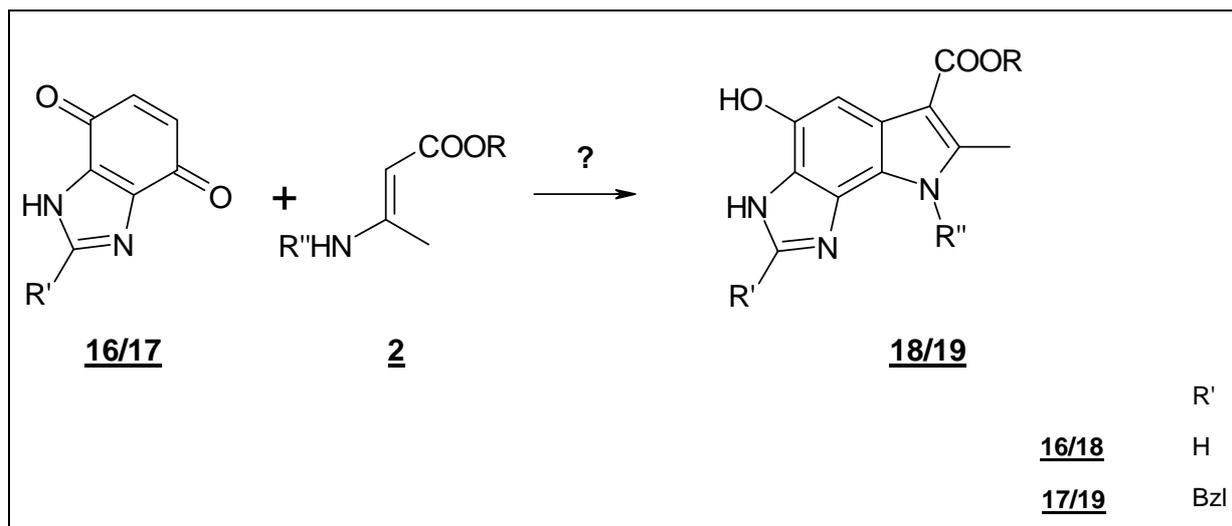
Während hier das zu erwartende Pyrrolo[3,2-c]carbazol **13** entstand, lieferte das zweite eingesetzte Chinonderivat 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **14** eine völlig andere Verbindungsklasse **15** als die normalerweise entstehenden Hydroxyindole (Schema 6).



**Schema 6:** *Nenitzescu*-Reaktion mit 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **14**

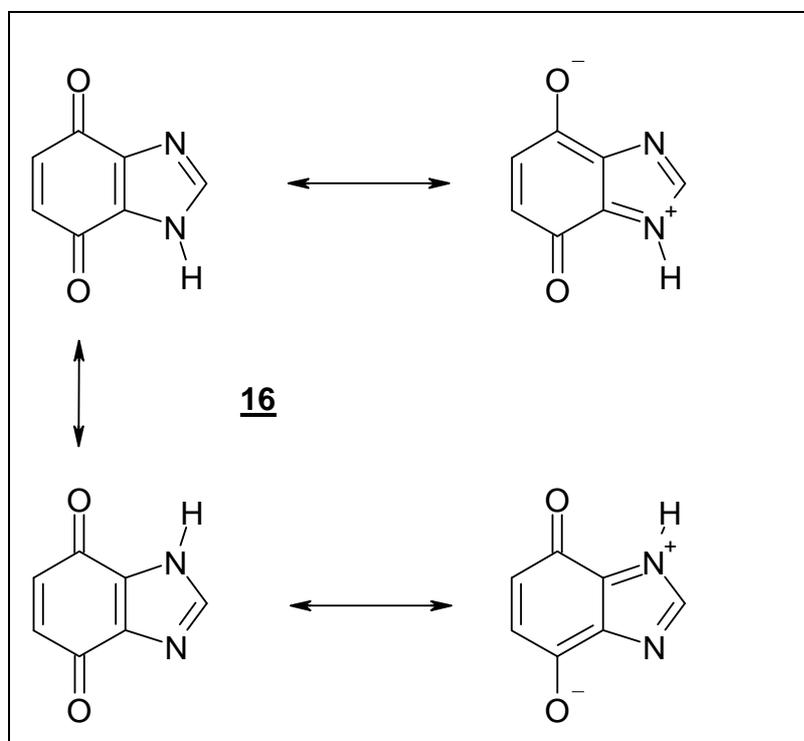
Um den Einsatz von Chinon-Derivaten mit kondensiertem 5-Ring-Heterocycclus in der *Nenitzescu*-Reaktion fortzusetzen, sollten in dieser Arbeit p-chinoide Benzimidazolderivate als Chinonkomponente untersucht werden.

Hierzu sollten zunächst das unsubstituierte 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** und das an Position 2 benzylierte 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** synthetisiert werden, da die Einführung einer Benzylgruppe in vorangegangenen Arbeiten zu einer Verstärkung der zytotoxischen Aktivität führte. Da es sich hierbei um symmetrische Chinonderivate handelt, ist zu erwarten, dass die Produkte der *Nenitzescu*-Reaktion einheitlich sind ( Schema 7).



**Schema 7:** mögliche *Nenitzescu*-Reaktion mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16 und 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17

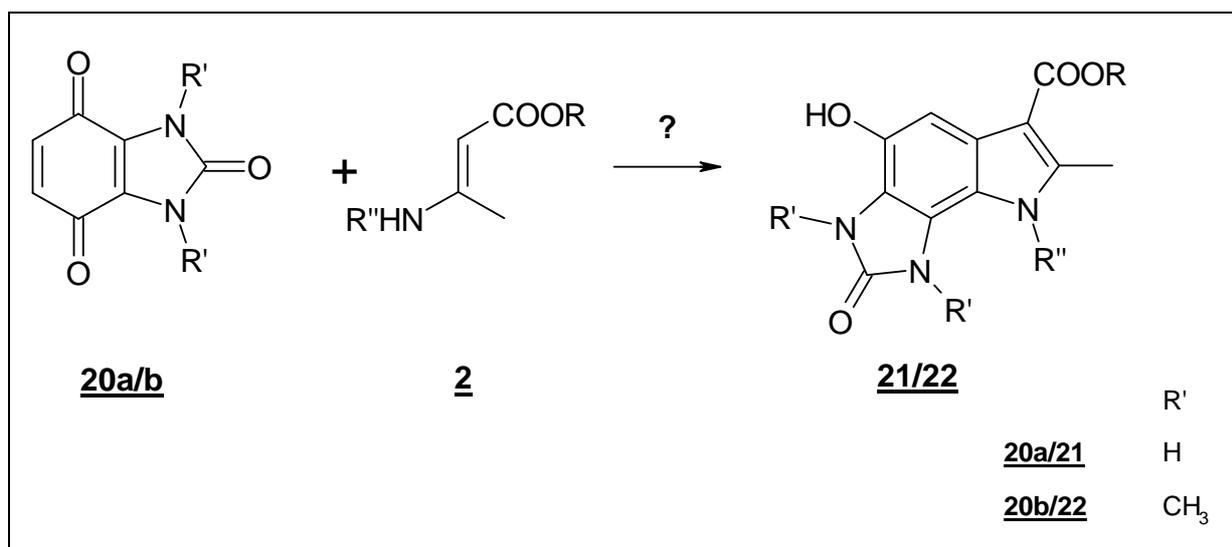
Wie schon in vorangegangenen Arbeiten<sup>30</sup> diskutiert, führt der elektronenschiebende Effekt der NH-Gruppe des Imidazolrings zu einer Verringerung der positiven Partialladung an den Carbonylkohlenstoffen, und dadurch zu einer Verminderung der Elektrophilie des Chinons, welche für die Kondensation mit Enaminen ausschlaggebend ist (Schema 8).



**Schema 8:** Grenzformeln des 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16

<sup>30</sup> V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, S. A. Savina, V. G. Granik, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **2003**, 1, 65-68

Der gleiche Effekt ist natürlich auch beim 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** zu erwarten. Um diesem Effekt entgegen zu wirken sollte noch zwei weitere Chinonderivate untersucht werden. Im 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** und dem 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** ist eine geringere elektronenschiebende Wirkung der Stickstoffatome zu erwarten. Aufgrund der symmetrischen Struktur dieses Chinonderivates sollten die Produkte der *Nenitzescu*-Reaktion hier ebenfalls einheitlich sein (Schema 9).



**Schema 9:** mögliche *Nenitzescu*-Reaktion der Benzimidazoltrione **20a** und **20b**

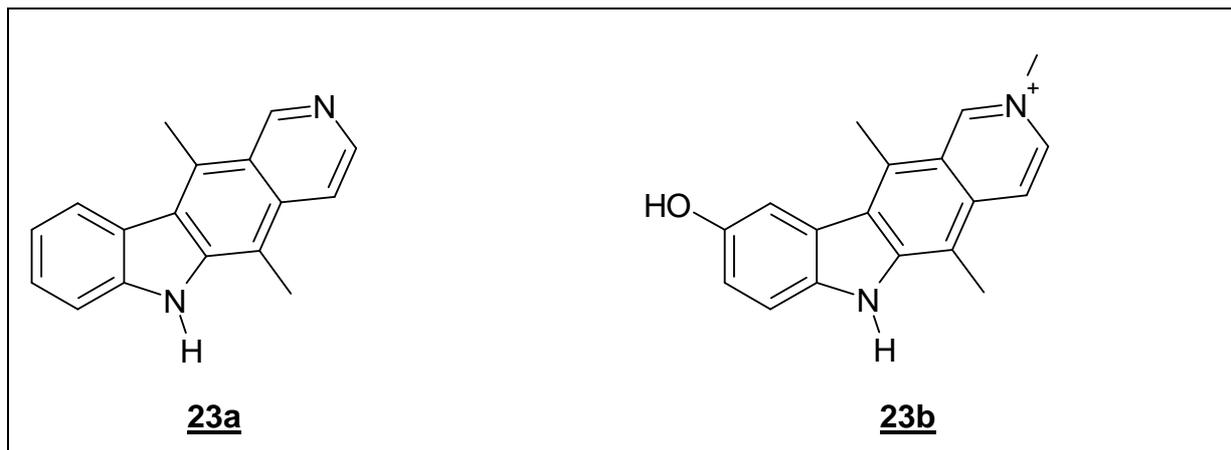
Vor allem wegen Ihrer zytotoxischen Aktivität sind die nach *Nenitzescu* entstandenen Benzofuran- und Indolderivate pharmakologisch sehr interessante Strukturen<sup>11,12,13,16</sup>. Die zytotoxische Aktivität beruht zum einen auf der Möglichkeit der Moleküle zur DNA-Interkalation. Darunter versteht man das Einschleiben eines planaren Moleküls zwischen zwei gestapelte DNA-Basenpaare. Hierdurch wird die DNA-Helix aufgeweitet und damit die Matrizenfunktion blockiert, was zu einer Beeinflussung von DNA- und RNA-Synthese führt<sup>31</sup>.

Die vor allem in Apocynaceae vorkommenden Ellipticin-Alkaloide sind als DNA-Interkalatoren bekannt. Hohe zytotoxische Aktivität gegenüber Leukämie-Zellen, aber auch gegen verschiedene andere Tumorzellen, zeichnen das Pyrido[4,3-b]carbazol Ellipticin **23a** aus. Es weist wie das in Position 9 hydroxylierte und am Pyridin-Stickstoff quaternisierte 2-Methyl-9-hydroxyellipticiniumacetat (Celiptium<sup>®</sup>) **23b** eine Indolpartialstruktur auf. Im Vergleich zu **23a** erreicht dies unter völligem Verlust der mutagenen Komponente eine höhere und relativ selektive Antitumor-Aktivität<sup>32,33</sup>. Beide Moleküle sind planar gebaut und sind daher gut geeignete Substrate für eine Interkalation in die DNA-Doppelhelix (Abbildung 1).

<sup>31</sup> J. Drews, *Grundlagen der Chemotherapie*, Springer-Verlag Wien New York **1979**, 121-128

<sup>32</sup> U. Pindur, *Pharmazie in unserer Zeit* **1987**, 47-52

<sup>33</sup> V. K. Kansal, S. Funakoshi, P. Mangeney, B. Gillet, E. Guittet, J.-Y. Lallemand, P. Potier, *Tetrahedron* **1985**, 41(22), 5107-5120



**Abbildung 1:** Ellipticin-Derivate

Allgemeine Voraussetzungen für die Möglichkeit einer DNA-Interkalation sind wie folgt definiert worden<sup>34,35</sup>.

Der planare Teil eines Interkalatormoleküls sollte eine Fläche von mindestens 28 Å<sup>2</sup> aufweisen. Dies entspricht einem kondensierten Ringsystem, welches aus drei bis vier Ringen besteht. Die Wasserstoffbrücken zwischen den Basenpaaren der DNA dürfen beim sterischen Einpassen nicht gesprengt werden. Das Molekül selbst darf über neutrale oder positiv geladene Substituenten verfügen, jedoch nicht über negativ geladene Gruppen. Die Substituenten am Ringsystem sollten sich bestmöglichst an die DNA-Oberfläche anpassen, wobei ein enger Kontakt mit der DNA-Oberfläche erreicht werden soll (optimale van der Waals-Interkalation).

Neben der DNA-Interkalation ist die Hemmung der Topoisomerase II ein weiterer Mechanismus, der zur zytotoxischen Wirkung beiträgt<sup>36</sup>. Für die oben genannten Ellipticinderivate werden auch alkylierende Eigenschaften angenommen. Nachdem eine metabolische Bioaktivierung stattgefunden hat, reagieren die Ellipticinderivate in Form des Chinonimins (Michael-Akzeptor) mit mehreren nukleophilen Biomolekülen<sup>31,37</sup>.

Die vier voraussichtlich aus der *Nenitzescu*-Reaktion entstehenden Hydroxyindolderivate **18**, **19**, **21** und **22** erfüllen auch die Voraussetzungen für eine DNA-Interkalation: ihr aus drei aromatischen, kondensierten Ringen bestehendes Grundgerüst ist planar und besitzt keine negativen Gruppen. Sowohl die OH-Gruppe, als auch die Heteroatome sind in der Lage Wasserstoffbrücken mit Strukturen der DNA auszubilden.

Eine Modifikation des Grundgerüsts, wie z.B. Oxidation zu o-Chinonderivaten, sollte sich unter Erhalt der Planarität auf die Hydroxyindole **18**, **19**, **21** und **22** übertragen lassen, da in der Literatur die Umsetzung von 5-Hydroxybenzo[g]indolen **25a** zu den entsprechenden 4,5-Dioxoverbindungen **25b**

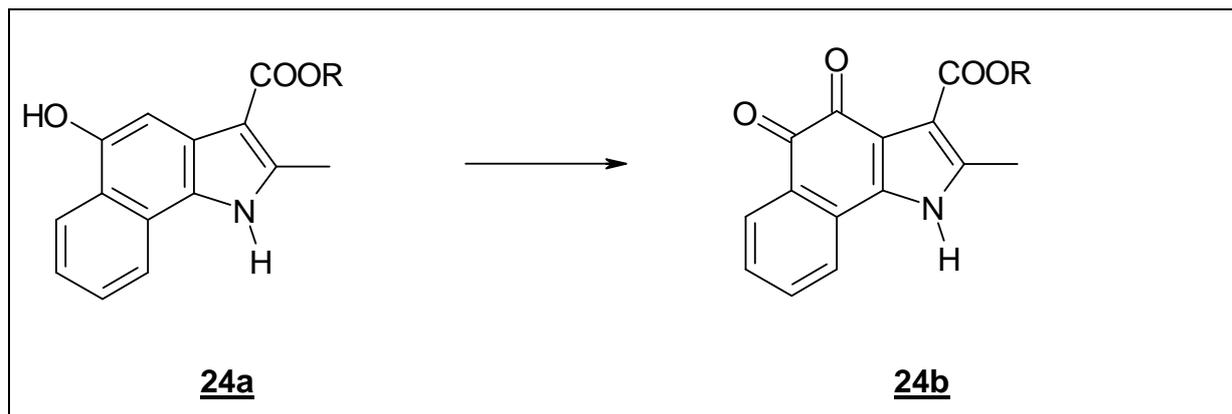
<sup>34</sup> U. Pindur, M. Haber, K. Sattler, *Pharmazie in unserer Zeit* **1992**, 21-36

<sup>35</sup> K. J. Miller, J. Macrea, *Biopolymers* **1980**, 19, 2067-2089

<sup>36</sup> P. D'Arpa, L. F. Liu, *Biochim. Biophysica Acta* **1989**, 989, 163-177

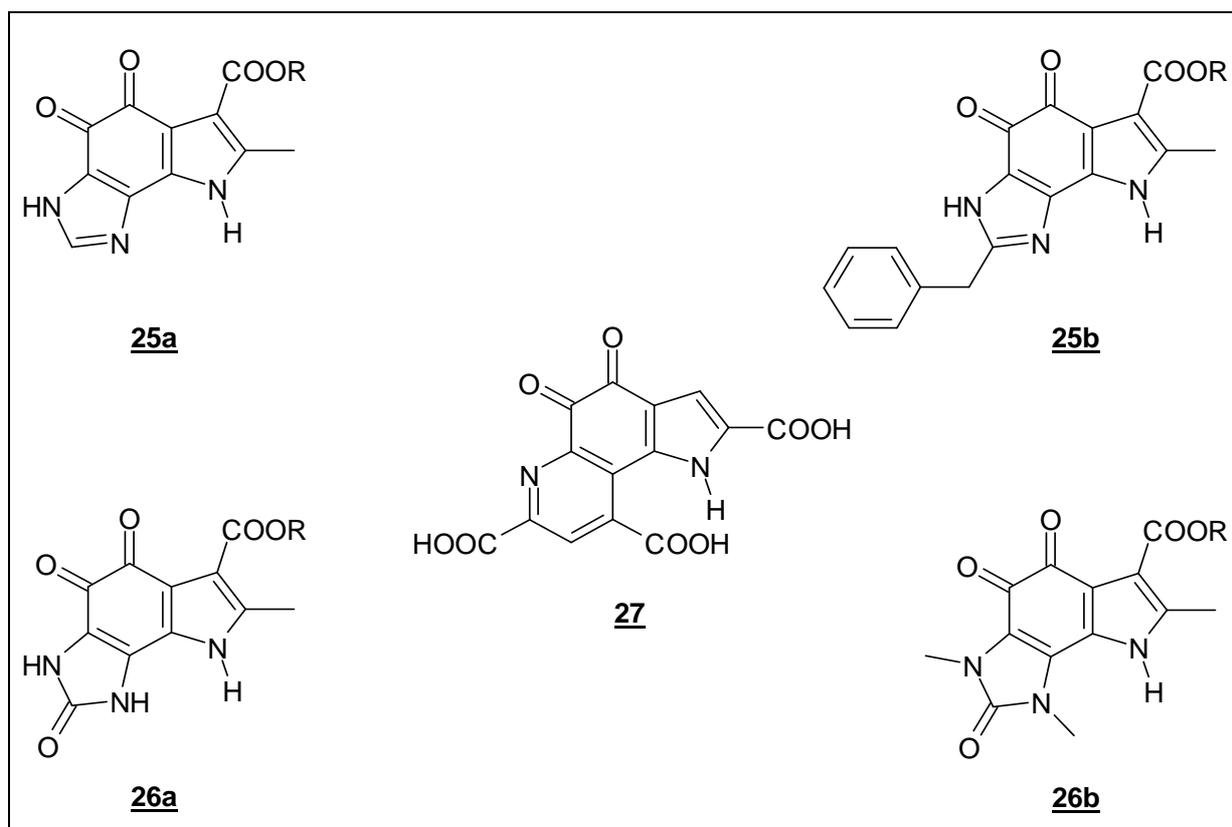
<sup>37</sup> C. Asche, W. Frank, A. Albert, U. Kuckländer, *Bioorganic & Medical Chemistry* **2005**, 13, 819-837

beschrieben ist (Schema 10)<sup>38,39</sup>.



**Schema 10:** Oxidation von 5-Hydroxybenzo[g]indolen **24a**

Die hierbei entstehenden o-chinoiden Verbindungen **25a/b** und **26a/b** würden außer der Fähigkeit zur Interkalation auch noch die Möglichkeit haben, durch Metabolisierung bioaktiviert zu werden. Dem Wirkmechanismus der Anthracyclin-Zytostatika liegt ebenfalls eine Biotransformation von chinoiden Teilstrukturen zu freien Radikalen zugrunde<sup>40</sup>. Zusätzlich hätten die entstehenden o-chinoiden Verbindungen **25a/b** und **26a/b** strukturelle Ähnlichkeit zu dem in der Natur vorkommenden Methoxatin **27** (Abbildung 2).



**Abbildung 2 :** Vergleich der Dioxoimidazoindole **25a/b** bzw. **26a/b** und Methoxatin **27**

<sup>38</sup> H.-J. Teuber, G. Thaler, *Chem.Ber.* **1959**, 92, 667-673

<sup>39</sup> A. N. Grinev, H. Shih-chun, A. P. Terent'ev, *Zh.Obshch.Khim.* **1960**, 30, 501-505

<sup>40</sup> H.-J. Bauch, *Med. Monatsschr. Pharm.* **1989**, 12, 8-20

Methoxatin ist bekannt als Cofaktor verschiedener prokaryotischer Oxidoreduktasen<sup>41</sup>. In der Entwicklung eukaryotischer Zellen vermutet man eine Funktion als Wachstumsfaktor<sup>42</sup>. Methoxatin wirkt außerdem leberprotektiv<sup>43</sup>, hemmt die reverse Transkriptase<sup>44</sup> und schützt das isolierte Kaninchenherz vor oxidativen Verletzungen<sup>45</sup>. Weitergehende Wirkmechanismen oder Struktur-Wirkungs-Beziehungen sind nicht verfügbar.

Hinzu kommt, daß sowohl Benzimidazol-4,7-dion-Derivate<sup>46</sup>, als auch einige andere, nicht chinoide, Benzimidazol-Derivate<sup>47</sup> Antitumor-Aktivität aufweisen. Letztere erstrecken sich über einen weiten Bereich biologischer Aktivitäten, wie z.B. die Verwendung als Anthelminthica oder Psychopharmaca<sup>48</sup>.

---

<sup>41</sup> J. A. Duine, J. Frank, *TIBS* **1981**, 6, 278-280

<sup>42</sup> R. Smidt, F. M. Steinberg, R. B. Rucker, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1991**, 197, 19-26

<sup>43</sup> A. Watanabe, N. Hobara, T. Tsuji, *Curr. Ther. Res.* **1988**, 44, 896-901

<sup>44</sup> Z. Zhang, L. M. V. Tillekeratne, R. A. Hudson, *Synthesis* **1996**, 377-382

<sup>45</sup> F. Xu, C. P. Mack, K. S. Quandt et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, 193, 434-439

<sup>46</sup> I. Antonini, F. Claudi, G. Cristalli, P. Franchetti, M. Grifantini, S. Martelli, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1, 260-264

<sup>47</sup> G. Atassi, H. J. Tagnon, *Eur. J. Canc.* **1975**, 11, 9, 599-607

<sup>48</sup> P. N. Preston, *Synthesis, Reactions and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles*, *Chem. Rev.*, **1974**, 279

## 1.2 Problemstellung

Der Einsatz von Chinonen mit einem heterocyclisch kondensierten 5-Ring-System im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion ist bisher noch wenig erforscht. Die bei dieser Reaktion vermutlich entstehenden Hydroxyindole sind als potentielle Wirkstoffe von großem pharmazeutischen Interesse. Daher wird die Zielsetzung dieser Arbeit wie folgt formuliert:

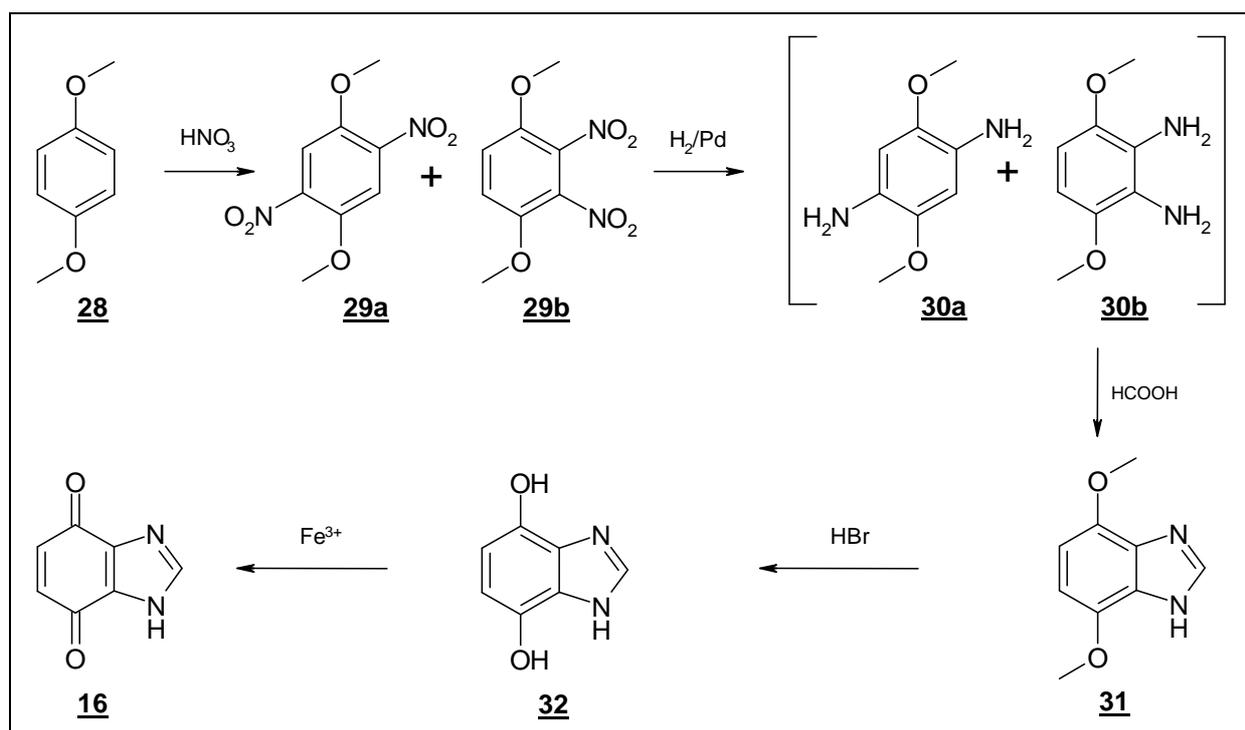
- Synthese von neuen, unterschiedlich substituierten Hydroxyindolen im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion durch Umsetzung von Benzimidazol-4,7-dion-Derivaten mit verschiedenen Enaminen,
- Oxidation der entstehenden Hydroxyindole zu den entsprechenden o-Chinonderivaten,
- weitere Strukturvariationen der entstehenden Hydroxyindole, wie z.B. die Umsetzung zu entsprechenden *Mannich*-Basen,
- pharmakologische Untersuchung der synthetisierten Produkte.

## 2 Umsetzung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion

### 2.1 Synthese, Struktur und Eigenschaften von 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16

#### 2.1.1 Darstellung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16

Die Synthese von 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16 ist in der Literatur beschrieben. Ausgehend vom 1,4-Dimethoxybenzol 28 wird es in fünf Stufen dargestellt (Schema 11)<sup>49</sup>.



**Schema 11:** Darstellung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16

Das 1,4-Dimethoxybenzol 28 wird mit rauchender Salpetersäure nitriert. Wie schon von *Czwalinna*<sup>28</sup> erwähnt, entsteht dabei ein Isomerengemisch aus 2,5- und 2,3-Dinitro-1,4-dimethoxybenzol 29a und 29b, wobei laut Literatur die o-Dinitroverbindung zu größeren Teilen gebildet werden soll<sup>50</sup>. Nach katalytischer Hydrierung dieses Isomerengemisches wird das hierbei entstehende o-Diamin 30b mit Ameisensäure zum 4,7-Dimethoxybenzimidazol 31 kondensiert, während Verbindung 30a in der Mutterlauge verbleibt. Letzteres wird nun mittels Bromwasserstoffsäure demethyliert, und es entsteht das entsprechende Hydrochinon 32. Schließlich wird das entstandene 4,7-Dihydroxybenzimidazol 32 in wässriger Lösung mit Eisen-(III)-chlorid zum Chinon 16 oxidiert.

Die Gesamtausbeute nach fünf Stufen beträgt 34%.

<sup>49</sup> Weinberger, Day, *J.Org.Chem.*, **1959**, 24, 1451-1455

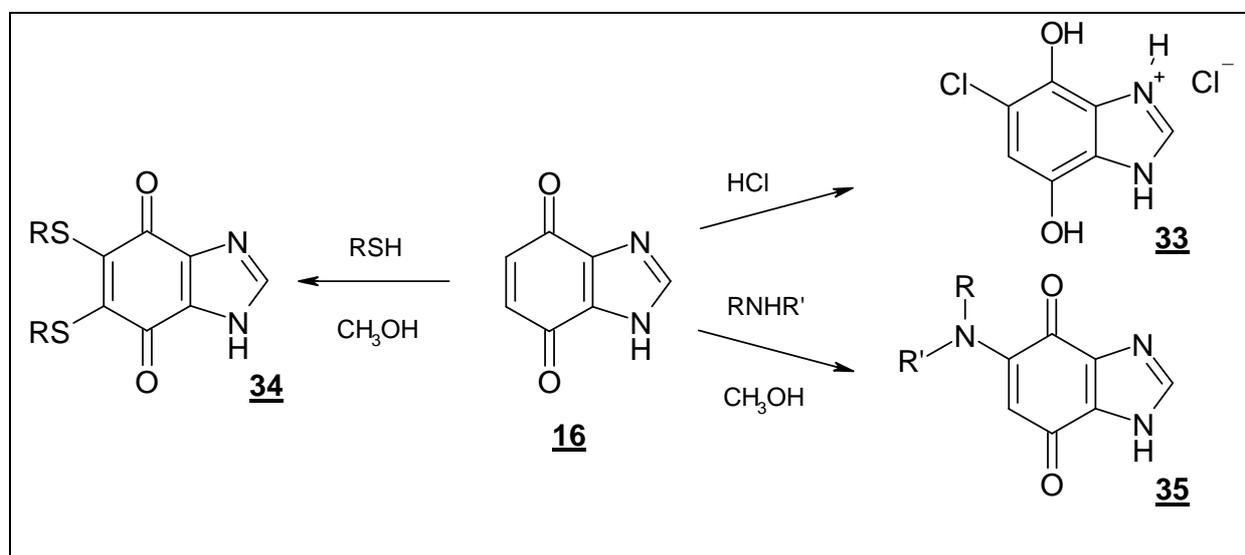
<sup>50</sup> W. F. Gum, M. M. Joullié, *J.Org.Chem.*, **1967**, 32, 53-59

### 2.1.2 Struktur von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

Durch spektroskopische Untersuchungen konnte die Struktur des 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** bestätigt werden. Das Massenspektrum weist einen Molpeak bei  $m/z = 148$  aus, der mit der berechneten Bruttoformel übereinstimmt. Im IR-Spektrum findet sich eine breite, nicht aufgespaltene Carbonylbande bei  $1653\text{ cm}^{-1}$  sowie ein Signal für die Aminogruppe bei  $3322\text{ cm}^{-1}$ . Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten ebenfalls die entsprechenden Signale gemäß dieser Struktur auf. Bei 13,93 ppm erscheint ein breites, austauschbares Signal für das NH-Proton. Das H-2-Proton tritt bei 8,21 ppm in Erscheinung, während das Singulett bei 6,74 ppm die beiden Vinylprotonen repräsentiert. Die Verbrennungsanalyse entspricht ebenfalls der berechneten Elementarzusammensetzung.

### 2.1.3 Eigenschaften von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

Trotz der schon erwähnten verminderten Elektrophilie des 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** durch den elektronenschiebenden Effekt der NH-Gruppe des Imidazolrings, konnten *March* und *Joullié* verschiedene 1,4-Additionsreaktionen an diesem Chinon durchführen<sup>51</sup>. So reagiert das 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit konzentrierter Salzsäure zum 5-Chloro-4,7-benzimidazoldiolhydrochlorid **33**. Die Umsetzung mit Thiolen in Methanol ergab in den meisten Fällen disubstituierte Chinone **34**. Die Reaktion von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit verschiedenen primären und sekundären Aminen schließlich führt in methanolischer Lösung zu 5-Aminosubstituierten-4,7-benzimidazolchinonen **35** (Schema 12).



**Schema 12:** 1,4-Additionsreaktionen an 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

*March* und *Joullié* setzten 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** außerdem als Dienophilkomponente in der *Diels-Alder*-Reaktion ein. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Chinon mit verschiedenen Dienen chinoide *Diels-Alder*-Addukte bildet.

<sup>51</sup> L. C. March, M. M. Joullié, *J.Heterocycl.Chem.*, **1970**, 7, 249-256

## 2.2 Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern

In der *Nenitzescu*-Reaktion sind als Enamin-Komponente meistens Aminocrotonsäureester eingesetzt worden. Diese sind leicht herzustellen durch Umsetzung der Acetessigsäureester mit Ammoniak bzw. primären Aminen<sup>52</sup>. Der Enaminstickstoff wurde hierbei unterschiedlich substituiert, um mögliche Substituenteneinflüsse auf die Reaktion zu untersuchen.

In der Literatur findet man meistens Eisessig als Reaktionsmedium der *Nenitzescu*-Reaktion. Als saures Lösungsmittel verstärkt Eisessig die Elektrophilie der Chinonkomponenten durch Erhöhung der Carbonylaktivität. Eisessig ist außerdem in der Lage olefinische Zwischenprodukte zu isomerisieren, was sich wiederum positiv auf die 5-Hydroxyindolbildung auswirkt<sup>8</sup>. Methanol wurde als zweites Lösungsmittel eingesetzt. Die Umsetzung sollte hier auf der Stufe des Carbinolamins zum Stehen kommen<sup>3</sup>. Als weitere Lösungsmittel wurden Dichlorethan und Nitromethan eingesetzt. Letzteres soll laut *Patrick* und *Saunders* das optimale Reaktionsmedium für die *Nenitzescu*-Reaktion mit Aminocrotonsäureestern sein<sup>9</sup>.

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

Die Umsetzung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2a** erfolgte bei Raumtemperatur in Eisessig. Hierzu wurden äquimolare Mengen an Chinon und Enamin eingesetzt. Eine Fällung zu beobachten war in diesem Fall schwierig, da sich das Chinon nicht löste, sondern suspendiert vorlag. Nach einiger Zeit wurde filtriert und der verbliebene, gelbe Niederschlag untersucht. Sowohl DC-chromatographisch, als auch im Massenspektrum wurde festgestellt, dass es sich bei diesem Rückstand lediglich um das 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**, also um eines der Edukte handelte. Die DC-chromatographische Untersuchung der Mutterlauge zeigte das Ethyl-3-aminocrotonat **2a** als Hauptfleck neben vielen schwachen Flecken von mutmaßlichen Zwischenprodukten. Gleiches geschah beim Einsatz von Methyl-3-aminocrotonat **2b** als Enaminkomponente.

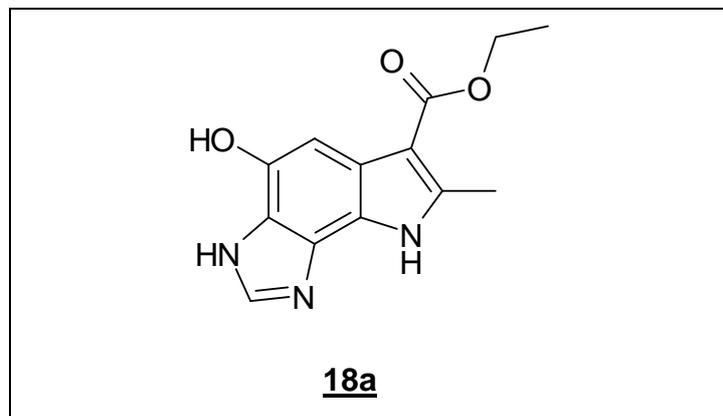
Bei Zugabe von in wenig Methanol gelösten 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** zu einem 1,5-fachen in Methanol gelösten Überschuss von Ethyl-3-aminocrotonat **2a** färbte sich der Reaktionsansatz nach kurzer Zeit rötlich. Über Nacht fiel ein beigefarbener Niederschlag aus, der isoliert und spektroskopisch untersucht wurde.

Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 259$ , welcher der Molmasse des erwarteten Hydroxyindols, und nicht des Carbinolamins, entspricht. Im IR-Spektrum treten drei Banden bei  $3298\text{ cm}^{-1}$ ,  $3254\text{ cm}^{-1}$  und  $3118\text{ cm}^{-1}$  auf, welche auf Hydroxyl- bzw. Aminogruppen schließen lassen. Eine scharfe Bande bei  $1654\text{ cm}^{-1}$  repräsentiert die Carbonylvalenzschwingung des Ethylesters. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in deuteriertem Dimethylsulfoxid zeigt die Anwesenheit von drei austauschbaren

---

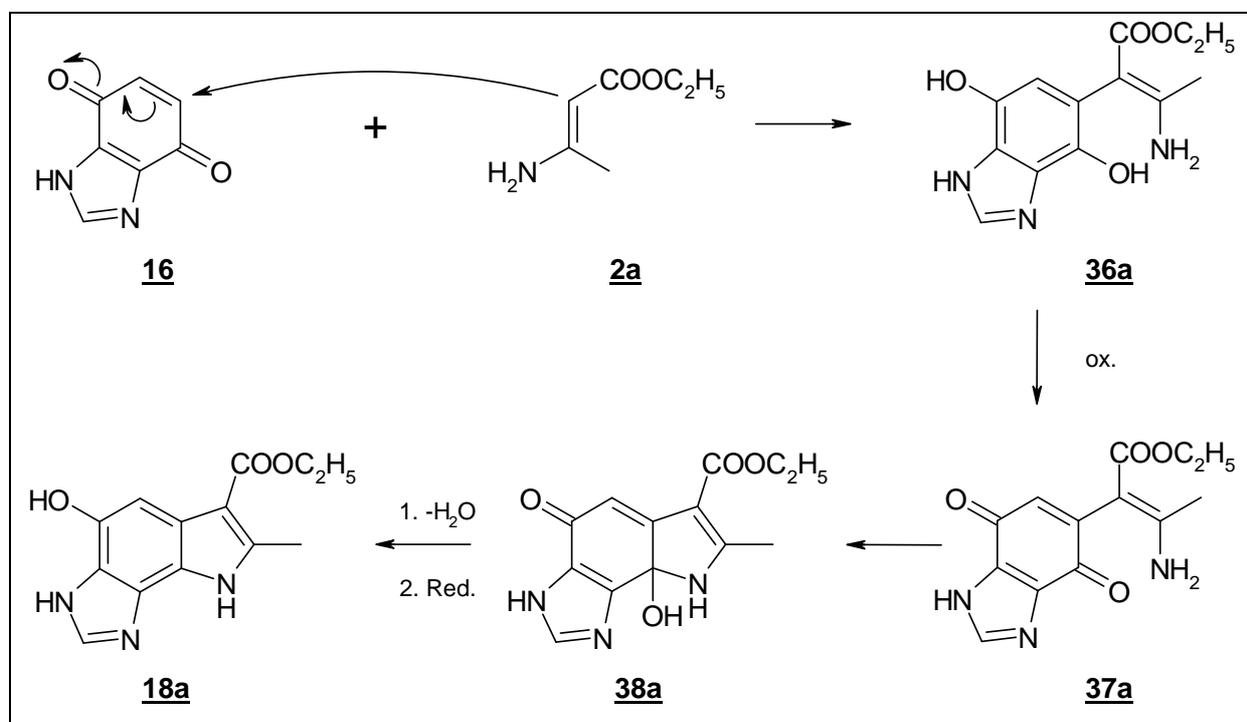
<sup>52</sup> Organikum, 19.Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1993, 409-411

Protonen. Nach Zugabe von D<sub>2</sub>O sind die Signale bei 12,53 ppm, 12,06 ppm und 9,46 ppm nicht mehr sichtbar. Zwei Singulets bei 8,04 bzw. 7,30 ppm deuten auf zwei einzelne aromatisch gebundene Protonen hin. Das Quartett bei 4,26 ppm und das Triplett bei 1,36 ppm lassen sich dem Ethylester zuordnen. Schließlich erscheint bei 2,63 ppm noch ein Singulett einer aromatisch gebundenen Methylgruppe. Nach diesen Daten zu urteilen, sollte ein Hydroxyindol der Struktur **18a** entstanden sein (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18a**

Dieses Produkt ist auch nach dem für die Umsetzung von p-Benzochinon bekannten Reaktionsmechanismus<sup>2</sup> zu erwarten (Schema 13).



**Schema 13:** Reaktionsmechanismus zur Bildung von Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18a**

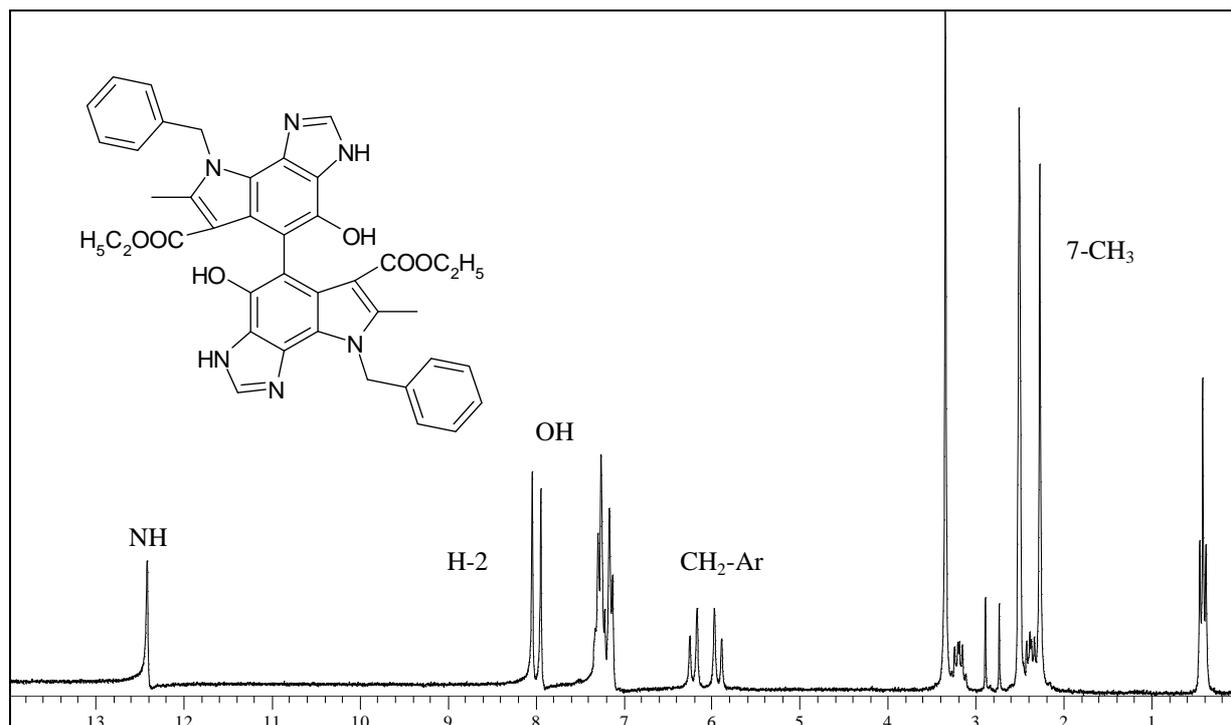
Zunächst kommt es hierbei zu einer 1,4-Addition des Enamins **2a** an das Chinon **16** wobei zunächst das entsprechende Hydrochinonaddukt **36a** entsteht. Dieses wird umgehend durch überschüssiges 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** zum p-Chinonaddukt **37a** oxidiert. Im nächsten Schritt findet die Cyclisierung zum Carbinolamin **38a** statt. Schließlich bildet sich durch reduktive Dehydratisierung das Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18a**. Sowohl das Hydrochinonaddukt **36a** als auch das Benzimidazolhydrochinon, welches im Laufe der Reaktion gebildet wird, können hier als Reduktionsmittel reagieren. Die Umsetzung des Methyl-3-aminocrotonat **2b** liefert das analoge Produkt.

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

Bei der Umsetzung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern wurde aufgrund der Ergebnisse mit N-unsubstituierten 3-Aminocrotonsäureestern zunächst Methanol als Reaktionsmedium gewählt. Allerdings konnte hier wiederum nur das Edukt **16** aus dem Rückstand isoliert werden. In Methanol schien die *Nenitzescu*-Reaktion mit diesen Reaktionskomponenten nicht abzulaufen, da auch weder eine Erwärmung, noch eine deutliche Verfärbung des Reaktionsansatzes zu beobachten war. Daraufhin wurde nun Eisessig als Lösungsmittel verwendet. Bei der Umsetzung von N-Methylaminocrotonsäureethylester **2c** mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** in Eisessig verfärbte sich die Suspension stark rot und erwärmte sich leicht. Nach einiger Zeit begann eine weißliche Substanz auszufallen. Dieser Niederschlag wurde nun isoliert und spektroskopisch untersucht.

Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 273$ . Dieses Molekulargewicht würde zu der gewünschte Struktur passen. Im IR-Spektrum findet man eine verbreiterte Carbonylbande bei  $1741\text{ cm}^{-1}$  und einige Valenzschwingungen im Bereich um  $3500\text{ cm}^{-1}$ , die für Hydroxyl- bzw. Aminogruppen stehen könnten. Der Schmelzpunkt liegt sehr hoch und ist aufgrund von Zersetzung der Substanz nicht festzustellen. Hinzu kommt, dass die entstandene Verbindung praktisch in keinem Lösungsmittel gut genug löslich ist, um ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufzunehmen. Ebenfalls auffällig ist die sofortige Zersetzung der Substanz schon im schwach alkalischen Milieu. Diese Ergebnisse erhielt auch *Grinev* als er N-Methylaminocrotonsäureethylester **2c** und 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** als Edukte der *Nenitzescu*-Reaktion in Eisessig einsetzte<sup>53</sup> (s.S. 25). Um eventuell die Löslichkeit der entstehenden Substanz zu verbessern wurde nun N-Benzylaminocrotonsäureethylester **2d** mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** bei gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Auch hier besitzt die entstehende Verbindung einen sehr hohen, nicht bestimmbaren Schmelzpunkt. Im Massenspektrum zeigt sich jedoch mit  $m/z = 349$  wieder der auf das gewünschte Molekulargewicht passende Molpeak. Auch die Valenzschwingungen im IR-Spektrum zeigen keine Besonderheiten. Allerdings lässt sich von diesem Produkt ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufnehmen, da die Verbindung in deuteriertem DMSO recht gut löslich ist.

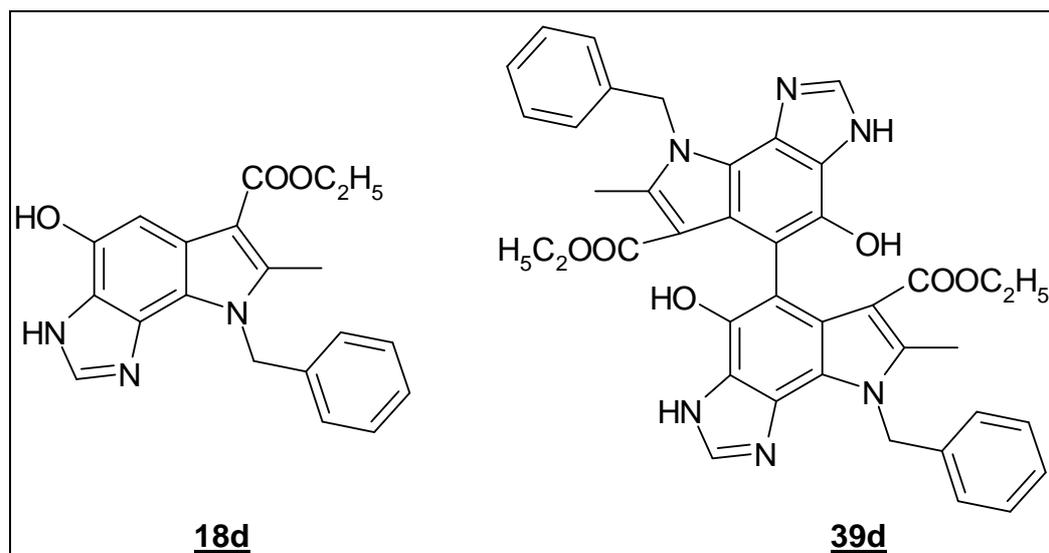
<sup>53</sup> A.N.Grinev, S.A.Zotova, N.S.Bogdanova, I.S.Nikolaeva, G.N.Pershin, *Khim.Farm.Zh.* **1974**, 8, 5-6



**Abbildung 4:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **39d** (200 MHz; DMSO)

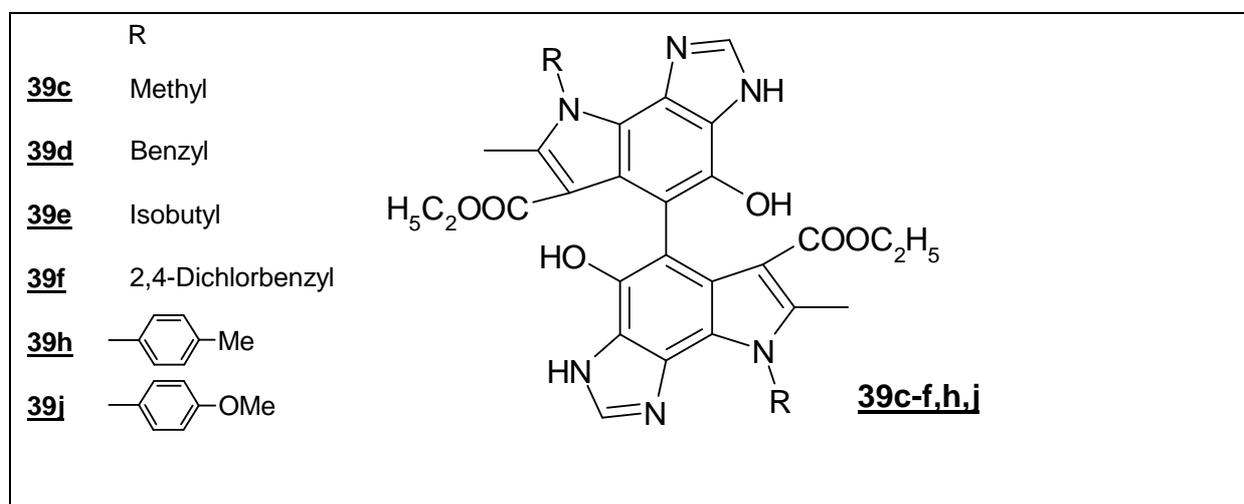
Im Spektrum erscheinen zunächst zwei Signale austauschbarer Protonen bei 12,41 ppm bzw. bei 7,94 ppm. Das Singulett bei 2,27 ppm repräsentiert eine einzelne Methylgruppe. Ein Triplett und zwei Multipletts im hohen Feld deuten auf die Ethylesterfunktion hin, wobei die Aufspaltung der  $\text{CH}_2$ -Gruppe des Esters in zwei Multipletts statt eines Quartetts ungewöhnlich ist, und das Triplett der  $\text{CH}_3$ -Gruppe im Gegensatz zu Enamin **2d** etwa 1 ppm hochfeldverschoben erscheint. Die Signale des Benzylsubstituenten werden als Multiplett bei 7,32-7,12 ppm bzw. als AB-System bei 6,25-5,88 ppm angezeigt, wobei diese Aufspaltung der Protonensignale der Methylengruppe des Benzylsubstituenten zum AB-System ebenfalls nicht mit den Daten des Eduktes übereinstimmt. Schließlich erscheint noch ein Signal bei 8,04 ppm, welches für ein einzelnes aromatisches Proton steht.

Zu erwarten wären jedoch zwei Signale für einzelne aromatische Protonen. Eine mögliche Erklärung für das Fehlen eines aromatischen Protons wäre eine Dimerisierung des Zielmoleküls (Abbildung 5). Auch die ungewöhnlichen Signale des Ethylesters und der aliphatischen Protonen der Benzylgruppe sprechen für eine Dimerisierung, da diese Protonen dann jeweils mit dem aromatischen Teil des zweiten Moleküls in Wechselwirkung treten könnten, woraus sich veränderte Aufspaltungen und Verschiebungen der Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ergäben. Daher wurde nun noch ein weiteres Massenspektrum aufgenommen, in dem statt der Elektronenstoßionisation die FAB-Methode zur Ionisierung angewendet wurde. Tatsächlich findet man hier einen Molpeak bei  $m/z = 696$ , was eindeutig für eine Dimerisierung spricht. Hierdurch würde sich auch die schlechte Löslichkeit und der hohe Schmelzpunkt erklären lassen.



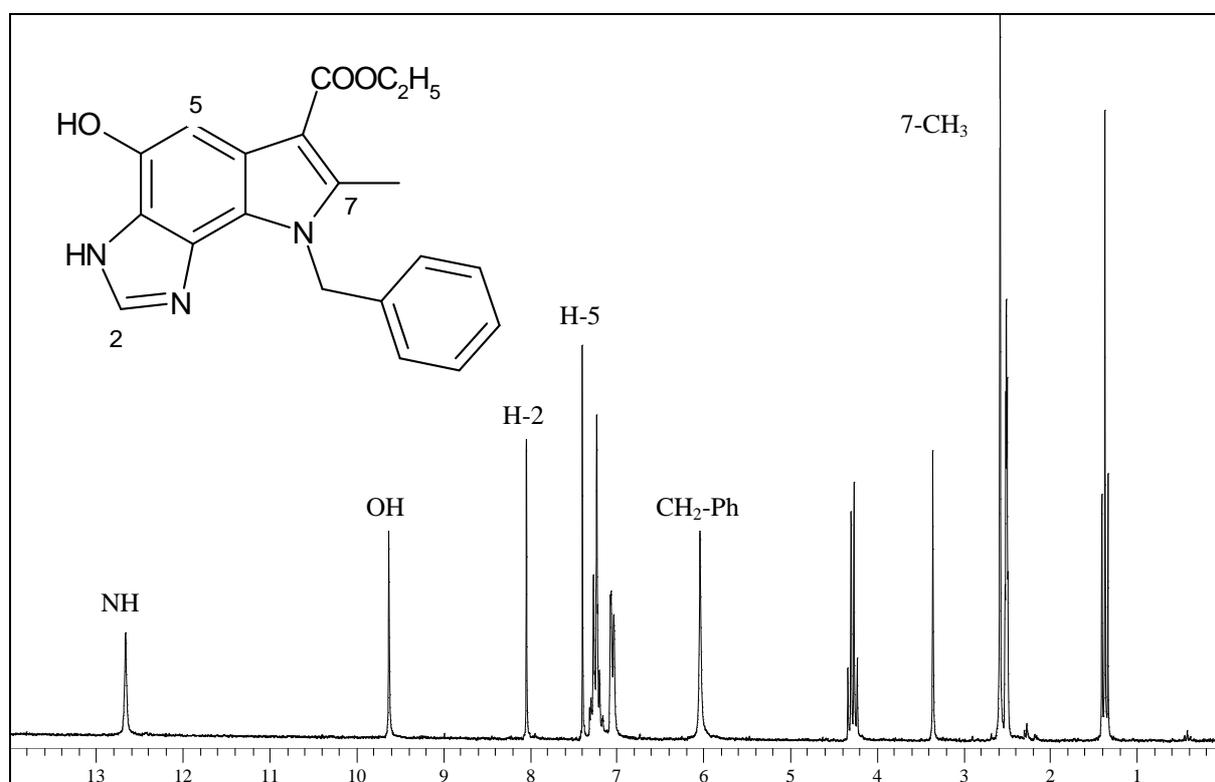
**Abbildung 5:** erwartetes Produkt **18d** und tatsächlich gefundene Verbindung **39d**

Da *Grinev* nur Elementaranalysen und Schmelzpunkte zum Strukturbeweis des N-Methylderivates heranzog, war er fälschlicherweise der Meinung die monomeren Hydroxyindole des Typs **18** synthetisiert zu haben. Von einer eventuellen Dimerisierung nach der Umsetzung in Eisessig ist in dem Artikel von *Grinev* keine Rede. Außerdem führte er die fragliche Reaktion nur mit einem Aminocrotonsäureesterderivat **2c** durch, während in der vorliegenden Arbeit die entsprechende Reaktion mit verschiedenen substituierten Aminocrotonsäureethylestern **2c-f,h,j** durchgeführt wurde, und die ermittelten spektroskopischen Daten immer für das Entstehen der dimeren Verbindungen **39** sprachen. Die Verbindungen **39f** und **39j** waren sogar in geringen Mengen in DMSO löslich, sodass auch von diesen beiden Verbindungen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren angefertigt werden konnten, welche das Stattfinden der Dimerisierung ebenfalls belegten. Insgesamt wurden auf diese Weise sechs Dimere **39** hergestellt (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** dimere Hydroxyindole **39c-f,h,j**

Um eventuell doch die gewünschten monomeren **18** Produkte herzustellen, wurde auf zwei weitere Lösungsmittel als Reaktionsmedia zurückgegriffen. 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** wurde mit N-Benzylaminocrotonsäureethylester **2d** sowohl in Dichlorethan als auch in Nitromethan umgesetzt. Bei der Analyse dieser beiden Produkte zeigt das Massenspektrum wieder einen Molpeak bei  $m/z = 349$ . Im IR-Spektrum ist die Carbonylbande bei  $1655\text{ cm}^{-1}$  wesentlich schärfer ausgebildet als vorher bei der dimeren Verbindung **39d**, und der Schmelzpunkt ist bei  $289\text{ °C}$  auch eindeutig festzustellen. Da die beiden IR-Spektren der Umsetzungsprodukte aus Nitromethan und Dichlorethan identisch sind, ist festzustellen, dass in beiden Lösungsmitteln die gleichen Produkte entstehen. Außerdem unterscheidet sich das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eindeutig von dem der dimeren Verbindung **39d** (Abbildung 7).

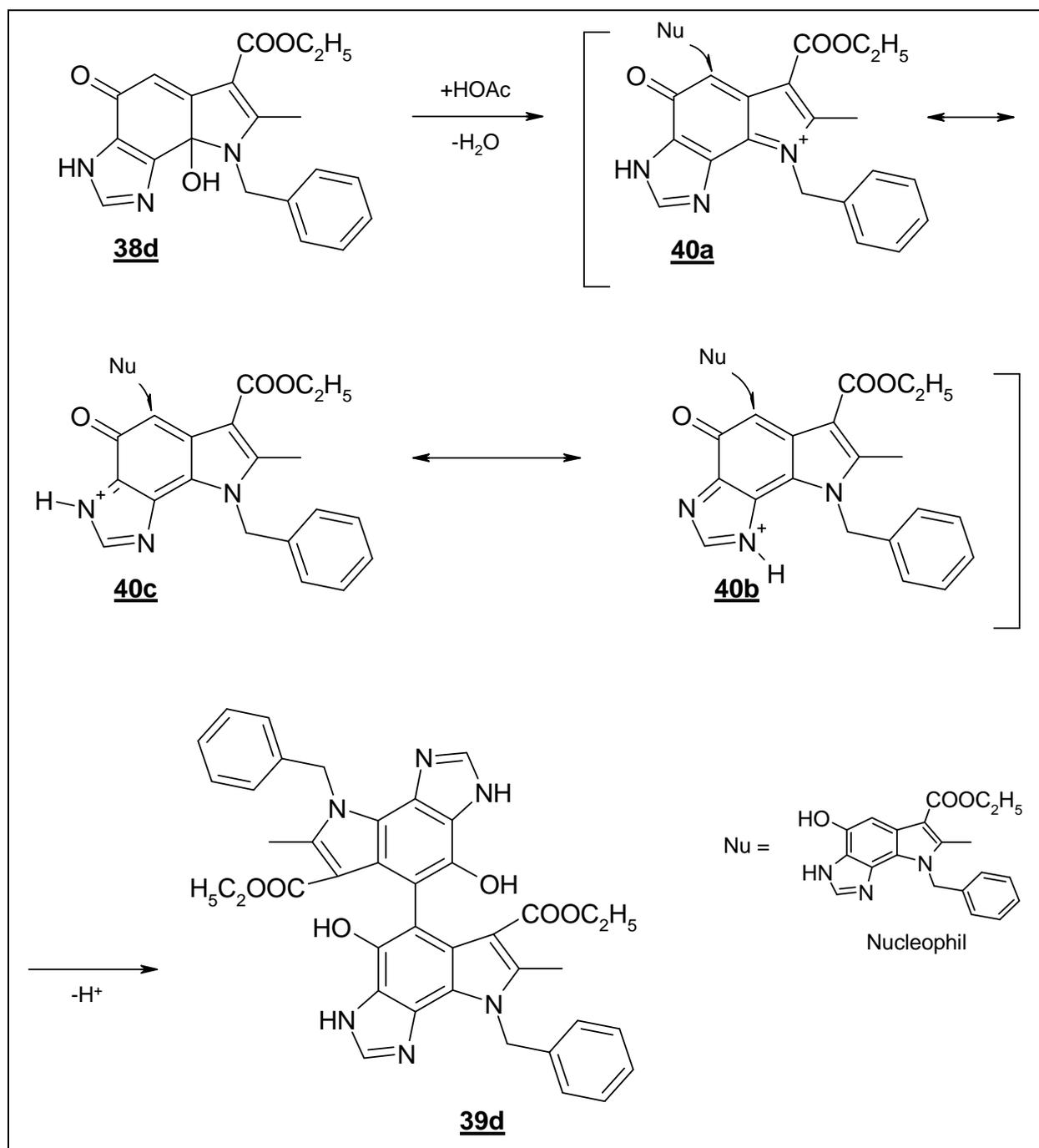


**Abbildung 7:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **18d** (200 MHz; DMSO)

Diesmal erscheinen zwei Signale für aromatische Protonen bei 8,04 ppm bzw. 7,40 ppm, und die Aufspaltung sowie die Verschiebung der Signale des Ethylesters sind bei Verbindung **18d** genau so, wie man es für die monomere Struktur **18** eigentlich erwarten würde. Das Signal der  $\text{CH}_2$ -Gruppe des Benzylrestes erscheint nun erwartungsgemäß nur noch als Singulett. Die unerwarteten Aufspaltungen und die Unterschiede in den Verschiebungen einzelner Signale bei der Verbindung **39d** im Vergleich zur Substanz **18d** lässt sich nur durch die dimere Struktur von **39d** erklären.

Nun stellt sich die Frage, warum beim Einsatz von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** in der *Nenitzescu*-Reaktion mit N-substituierten Aminocrotonsäureethylestern in Eisessig eine Dimerisierung eintritt, bei Dichlorethan und Nitromethan als Reaktionsmedien jedoch nicht. Die Bildung der dimerisierten Produkte bei der Umsetzung in Eisessig lässt sich mit dem für die Reaktion von 1,4-Benzochinon

bewiesenen Mechanismus<sup>54</sup> erklären (Schema 14).

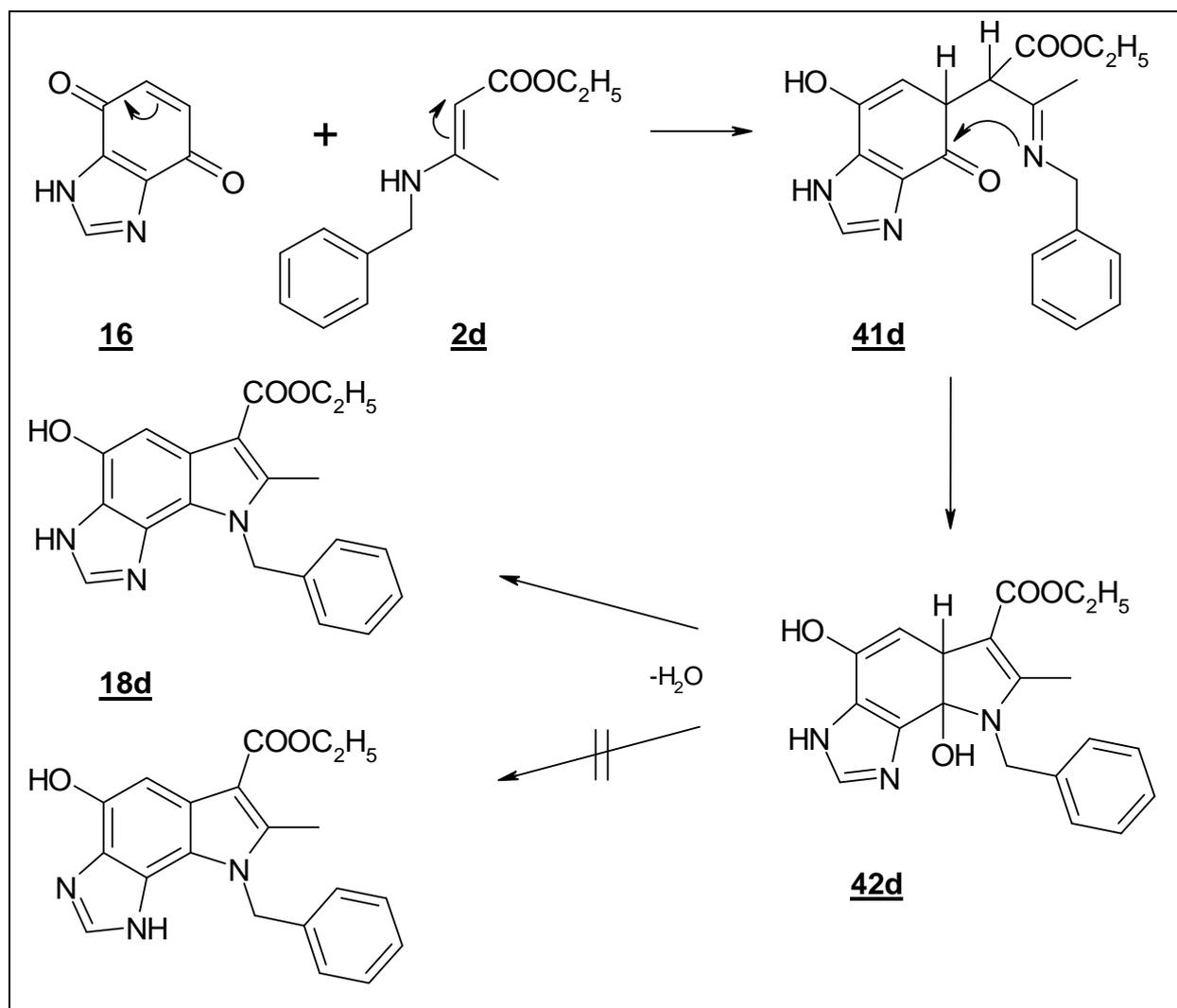


**Schema 14:** Mechanismus zur Bildung der Verbindung **39d**

Das intermediär entstandene Carbinolamin **38d** wird säurekatalysiert zur Verbindung **40a** dehydratisiert. Nun kann ein Nucleophil das durch Mesomeriestabilisierung gebildete Chinoniminiumion **40d** in 5-Stellung angreifen. Als Nucleophil eignet sich ein vorher gebildetes, monomeres Hydroxyindol, da dort die Elektronendichte an Position 5 aufgrund der drei Stickstoffatome im Molekül erhöht ist. Dadurch kommt es dann zur Bildung der dimeren Verbindungen. Gleiches ist natürlich auch bei anderen N-Substituenten zu erwarten.

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

Die Bildung der monomeren Hydroxyindole aus Dichlorethan bzw. Nitromethan kann man auf zwei unterschiedliche Arten erklären. Zum einen könnte die *Nenitzescu*-Reaktion in lipophilen Lösungsmitteln anders ablaufen als in Eisessig (Schema 15).



**Schema 15:** möglicher Mechanismus der *Nenitzescu*-Reaktion in lipophilen Lösungsmitteln

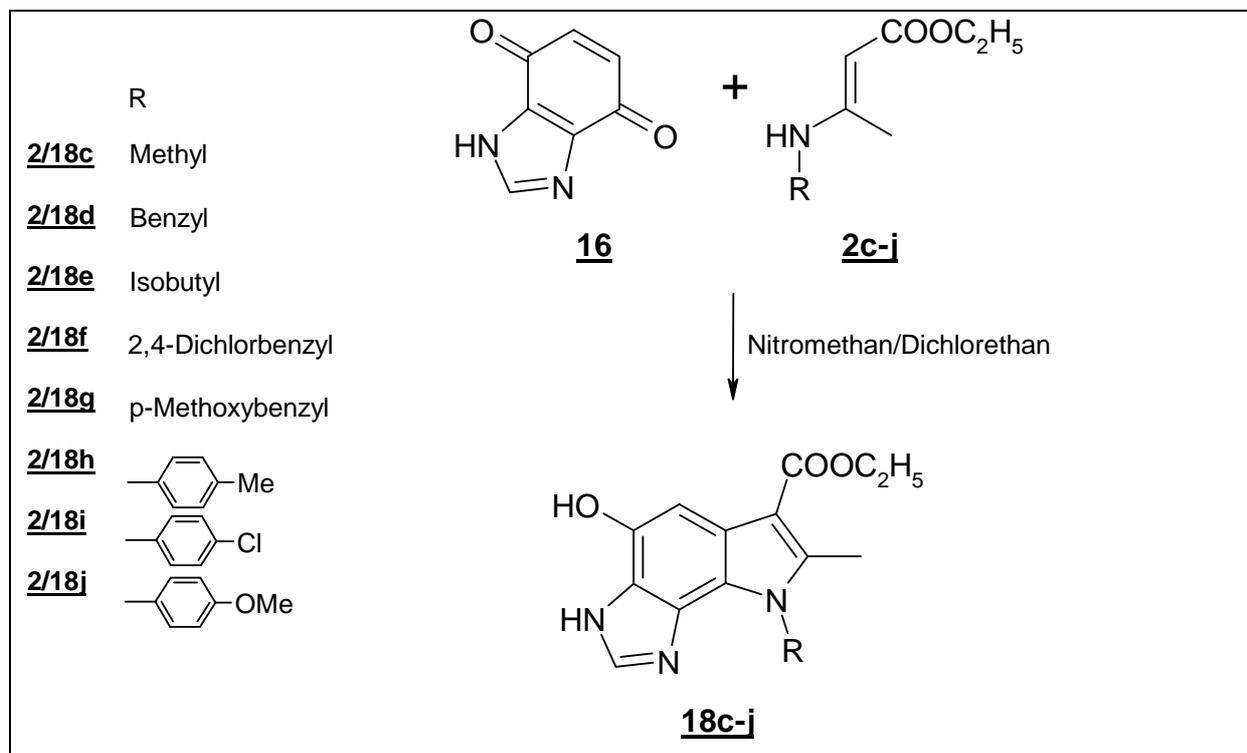
In diesem Mechanismus findet der Ringschluss direkt im Anschluss an den ersten Additionsschritt statt, ohne dass die Zwischenstufen Hydrochinonaddukt, Chinonaddukt und Carbinolamin gebildet werden. Daher findet hier auch weder ein Oxidations- noch ein Reduktionsschritt statt. Nach der initialen 1,4-Addition liegt während des restlichen Reaktionsverlaufs keine elektrophile bzw. elektronenarme Verbindung mehr vor, welche jedoch Voraussetzung für einen nucleophilen Angriff und somit auch für die Dimerenbildung ist. Experimentell nachgewiesen werden konnte dieser Mechanismus leider nicht, da eine Isolierung eventueller Zwischenprodukten bisher nicht möglich war. An welchem Stickstoffatom im Imidazol-Ring das Wasserstoffatom gebunden ist wird in einem der nächsten Kapitel diskutiert (s. S. 42).

Zum anderen ist bei der Dimerenbildung in Eisessig die Bildung des Chinoniminiumions **40d** essentiell für den anschließenden Angriff eines Nucleophils. Da aber die vorangehende Dehydratisierung des

intermediär gebildeten Carbinolamins **38d** säurekatalysiert stattfindet, kann man auch einfach davon ausgehen, dass in organischen, aprotischen Lösungsmitteln, wie z.B. in Nitromethan oder Dichlorethan, dieser Schritt nicht stattfindet, sondern die Reaktion wie vorgesehen mit der Dehydratisierung und Reduktion des Carbinolamins zum Hydroxyindol endet. Auch diese Theorie würde das Ausbleiben der Dimerisierung in Dichlorethan bzw. Nitromethan erklären. Dafür spricht auch, dass nur bei der Reaktion in Eisessig eine Rotfärbung auftrat, welche für die Bildung einer chinoiden Zwischenstufe spricht, während sich bei den Umsetzungen in den lipophilen Lösungsmitteln der Reaktionsansatz lediglich verdunkelte.

Hydrochinonaddukte und Carbinolamine ließen sich nicht isolieren. Häufig sind die Hydrochinonaddukte über eine *Nenitzescu*-Umsetzung in Methanol zugänglich<sup>27</sup>. Die so synthetisierten 1,4-Addukte können dann z.B. mit Silberoxid zu den entsprechenden Chinonaddukten oxidiert werden, welche dann umgehend zum Carbinolamin weiterreagieren. Die Carbinolamine können dann durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden Hydroxyindole überführt werden. Da im Falle des 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** als Chinonkomponente in Methanol keine Umsetzung mit N-substituierten Aminocrotonsäureethylestern stattfindet, lassen sich auch die 1,4-Addukte nicht isolieren.

In der Folge wurden weitere N-substituierte Aminocrotonsäureethylester als Reaktanden eingesetzt. Bei den verschiedenen N-Alkyl- und N-Arylamino-crotonsäureethylestern sind ebenfalls in Eisessig die dimeren Hydroxyindole und in Dichlorethan bzw. in Nitromethan die monomeren Hydroxyindole entstanden (Schema 16). Mit elektronenziehenden N-Substituenten lief die Reaktion langsamer und mit geringerer Ausbeute ab.



**Schema 16:** N-substituierte Hydroxyindole aus 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

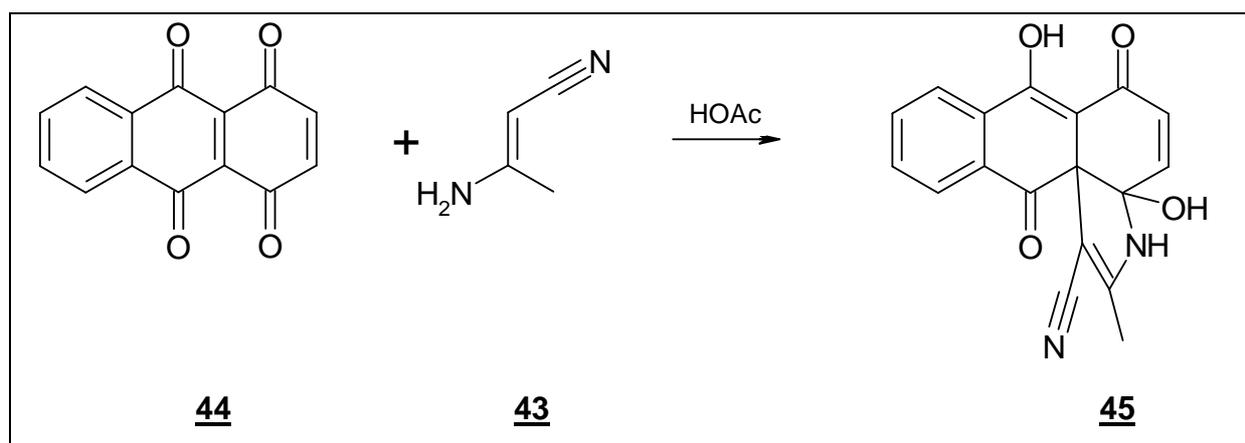
*Lyubchanskaya et al.*<sup>30</sup> veröffentlichten schon die Umsetzung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit drei verschiedenen Aminocrotonsäureestern **2c,d,i**. Sie isolierten die entsprechenden Hydroxyindole nach Umsetzung in Nitromethan. Die von *Lyubchanskaya et al.* veröffentlichten experimentellen Daten stimmen mit den hier gefundenen überein. Jedoch ist in jener Veröffentlichung auch eine Umsetzung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit N-Methylaminocrotonsäureethylester **2c** in Eisessig beschrieben, wobei dort angeblich auch das entsprechende Hydroxyindol **18c** nur in geringerer Ausbeute entstanden sein soll. Wie schon erwähnt führte *Grinev*<sup>53</sup> schon früher genau diese Umsetzung durch, wobei auch er davon ausging ein monomeres Hydroxyindol **18c** synthetisiert zu haben. *Lyubchanskaya et al.*<sup>30</sup> führten also die gleiche Umsetzung durch, welche *Grinev* schon 29 Jahre früher für die Reaktion von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit N-Methylaminocrotonsäureethylester **2c** in Eisessig veröffentlichte. In beiden Veröffentlichungen werden die hier gefundenen dimeren Verbindungen **39** nicht erwähnt, und somit sind die dort aufgeführten Strukturen falsch. Die Existenz der dimeren Strukturen **39** wird in der vorliegenden Arbeit durch die jeweiligen spektroskopischen Daten eindeutig bewiesen.

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

Um weitere strukturell unterschiedliche Hydroxyindole im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** als Edukt zu synthetisieren, wurden weitere  $\beta$ -Ketoenamine als Enaminkomponente mit diesem Chinon umgesetzt.

### 2.3.1 Umsetzung mit 3-Aminocrotonsäurenitrilen

Aminocrotonsäurenitrile sind den Aminocrotonsäureestern strukturell sehr ähnlich, lediglich die Esterfunktion ist durch eine Cyanogruppe ersetzt. Dadurch sind diese Enamine weniger reaktiv als die Aminocrotonsäureester. Trotzdem sind die Aminocrotonsäurenitrile in der Lage eine *Nenitzescu*-Reaktion einzugehen, was von *Schenck*<sup>55</sup> auch mit Erfolg durchgeführt wurde (Schema 17). Das N-unsubstituierte 3-Aminocrotonsäurenitril **43** setzte *Schenck* mit einem Anthradichinonderivat unter den Bedingungen der *Nenitzescu*-Reaktion um, woraus eine Verbindung entstand, die eine vergleichsweise hohe zytotoxische Aktivität aufwies.



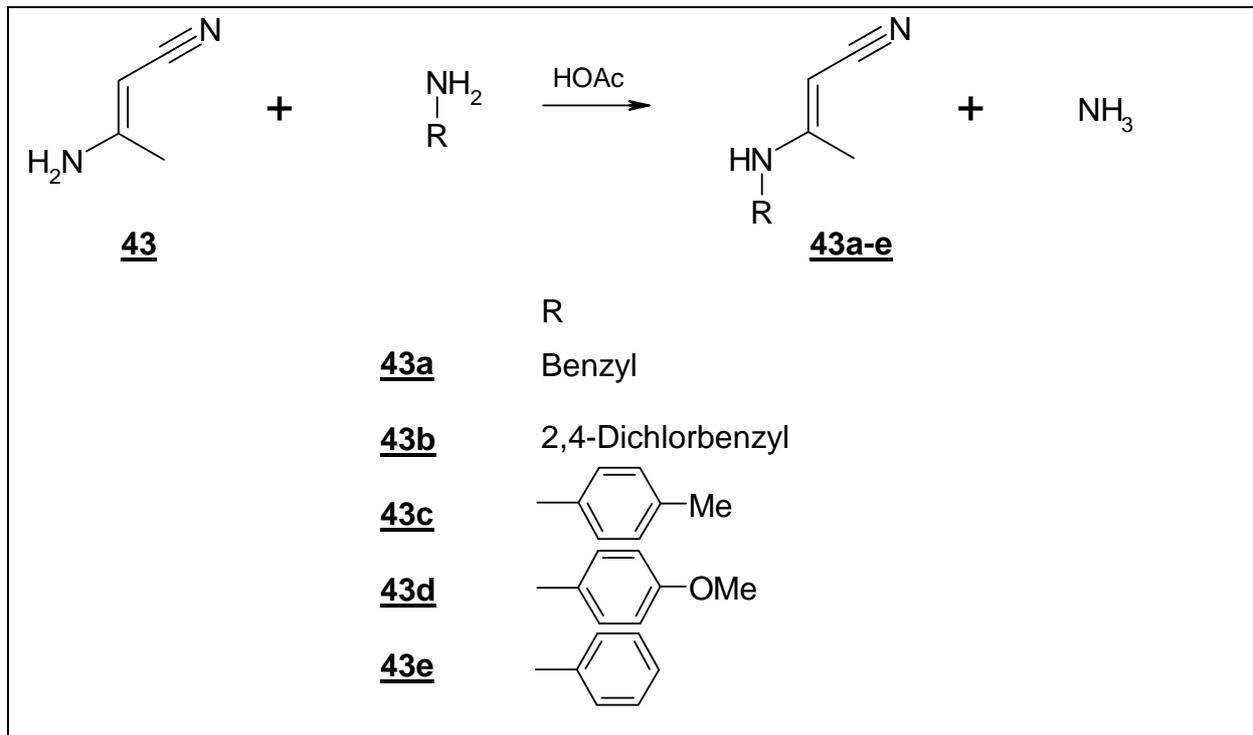
**Schema 17:** Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons **44** mit 3-Aminocrotonsäurenitril **43**

Daher sollten nun auch N-substituierte Aminocrotonsäurenitrile hergestellt und mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** umgesetzt werden. In der Literatur<sup>56</sup> wird die Synthese solcher Verbindungen beschrieben, indem die entsprechenden Amine mit dem unsubstituierten 3-Aminocrotonsäurenitril **43** im essigsaurigen Milieu versetzt werden. Es entstehen die N-substituierten 3-Aminocrotonsäurenitrile **43a-e** (Schema 18), wobei die Verbindungen **43b** und **43d** hier erstmalig beschrieben werden. Am Beispiel des p-Tolylaminocrotonsäurenitrils **43c** findet man im Massenspektrum einen Molpeak  $m/z = 172$ . Das IR-Spektrum zeigt eine Nitrilvalenzschwingung bei  $2197\text{ cm}^{-1}$ , und eine Bande bei  $3300\text{ cm}^{-1}$  repräsentiert die Aminogruppe. Im  $^1\text{H-NMR}$  (Abbildung 8) in deuteriertem Chloroform findet man zunächst ein austauschbares Proton bei 6,52 ppm. Ein AA'BB'-System bei 7,00-7,12 ppm deutet auf

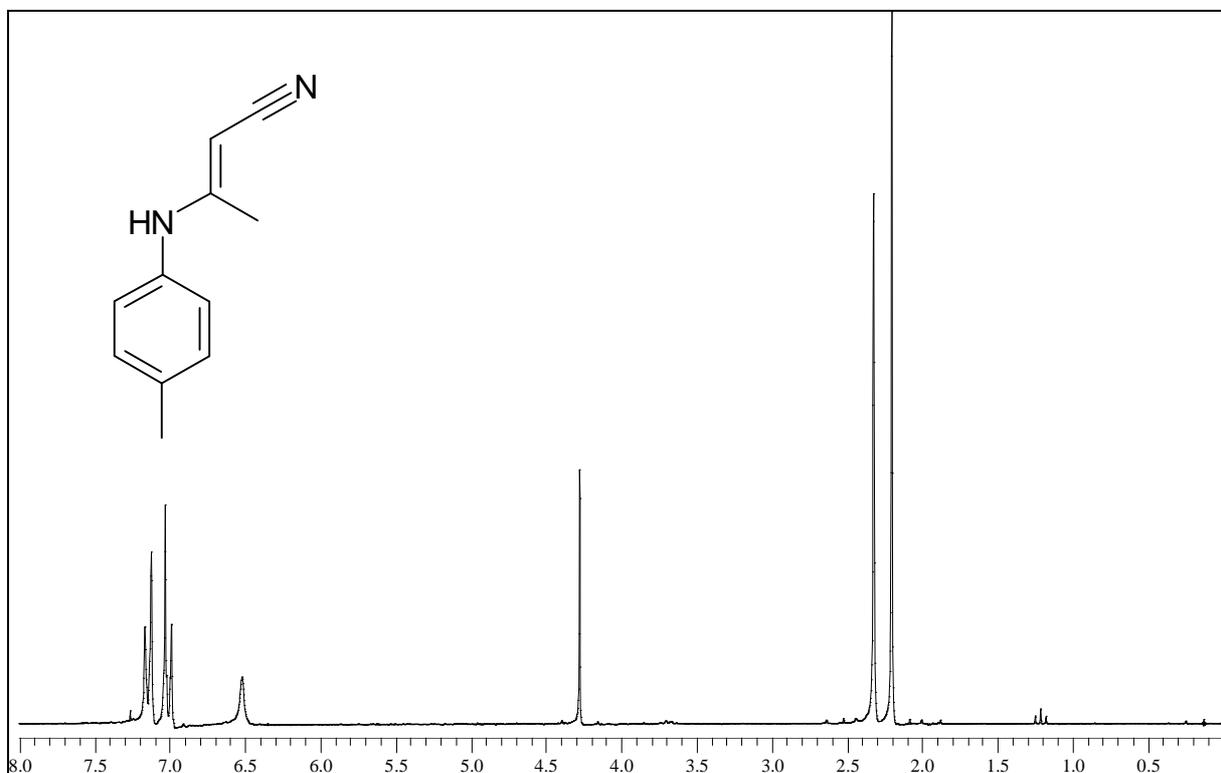
<sup>55</sup> L. W. Schenck, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2003**

<sup>56</sup> E. v. Meyer, *J. Prakt. Chem.* **1908**, 78, 499-501

einen p-substituierten Aromaten hin. Ein einzelnes Proton bei 4,30 ppm und Signale für zwei Methylgruppen im hohen Feld bestätigen die vermutete Struktur.



**Schema 18:** Synthese von N-substituierten 3-Aminocrotonsäurenitrilen **43a-e**

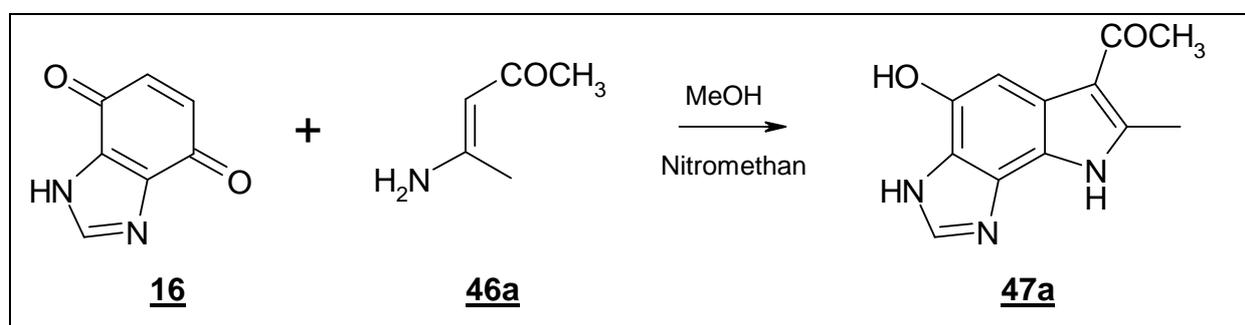


**Abbildung 8:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von p-Tolylaminocrotonsäurenitrils **43c** (200MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

Bei der Umsetzung aller Aminocrotonsäurenitrile mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** in verschiedenen Lösungsmitteln konnten jedoch keine Produkte isoliert werden. Offensichtlich ist die Reaktivität dieser Enamine zu gering, um mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** zu reagieren, dessen Reaktivität wie erwähnt auch herabgesetzt ist.

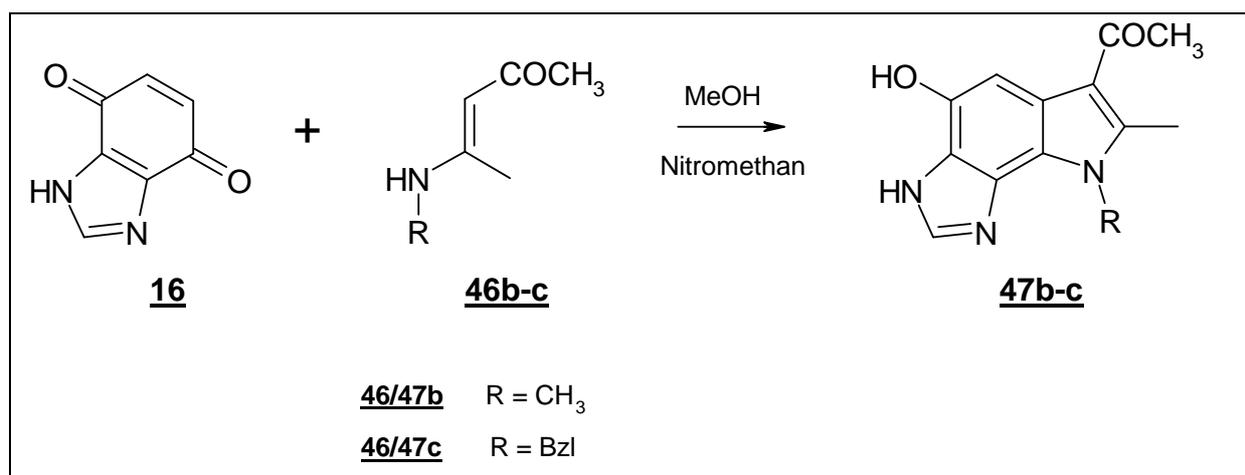
### 2.3.2 Umsetzung mit 3-Aminopent-2-en-1-onen

Beim Einsatz von 3-Aminopent-2-en-1-on **46a** als Enaminkomponente in der *Nenitzescu*-Reaktion mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** in Nitromethan oder Methanol entsteht analog der Umsetzung mit N-unsubstituierten Aminocrotonaten **2a-b** ein 7-Methylimidazo[4,5-g]indol-6-ylethanon **47a** (Schema 19).



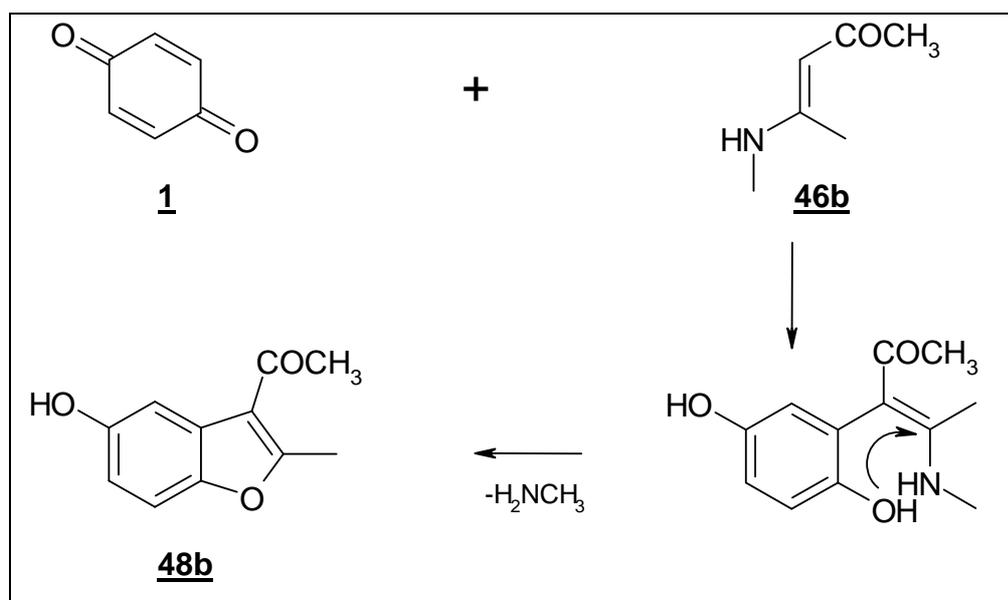
**Schema 19:** Reaktion von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit 3-Aminopent-2-en-1-on **46a**

Eine Alkylsubstitution des Enamin-Stickstoffs bei **46b-c** führt ebenfalls zur Bildung der entsprechenden Hydroxyindole **47b-c** (Schema 20).



**Schema 20:** Reaktion von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit 3-Alkylaminopent-2-en-1-onen **47b-c**

Interessant ist, dass man beim Einsatz von unterschiedlich substituierten Aminopentenonen als Enaminkomponente in der *Nenitzescu*-Reaktion häufig lediglich die Bildung von Benzofuranderivaten beobachten konnte. Dies fanden schon *Grinev* und Mitarbeiter<sup>57,58</sup> heraus, als sie Umsetzungen von Benzo- und Naphthochinonen mit Aminopentenonen durchführten. Sie machten für die Tatsache, dass in manchen Fällen Indolderivate, in anderen Fällen Benzofuranderivate gebildet wurden, hauptsächlich die Chinonkomponente verantwortlich. Enthielt das Chinon elektronenziehende Substituenten wie z.B. Chloratome, so entstanden Benzofurane, bei elektronenschiebenden Substituenten z.B. Methylgruppen wurden Indolderivate gebildet<sup>57</sup>. Liegt die Chinonkomponente unsubstituiert vor, so soll der Stickstoffsubstituent des Aminopentenons entscheidend sein. Resultierte der Stickstoffsubstituent aus einem stark basischen Amin, so bildeten sich ausschließlich Benzofuranderivate **48** (Schema 21), bei N-arylsubstituierten Enaminen wurden hingegen Indolderivate gebildet. Bei Aminopentenonen, die aus Aminen mit mittlerer Basizität entstanden waren, bildeten sich Gemische aus Indol- und Benzofuanderivaten<sup>58</sup>. Diese empirischen Regeln würden bei 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** zutreffen, da dieses Chinon elektronenschiebende Substituenten trägt, und sich demzufolge Indolderivate bilden.



**Schema 21:** Reaktion von 1,4-Benzochinon **1** mit 3-Methylaminopent-2-en-1-on **46b**

<sup>57</sup> A.N.Grinev, V.L.Florent'ev, V.L.Shvedov, A.P.Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30, 2313-2315

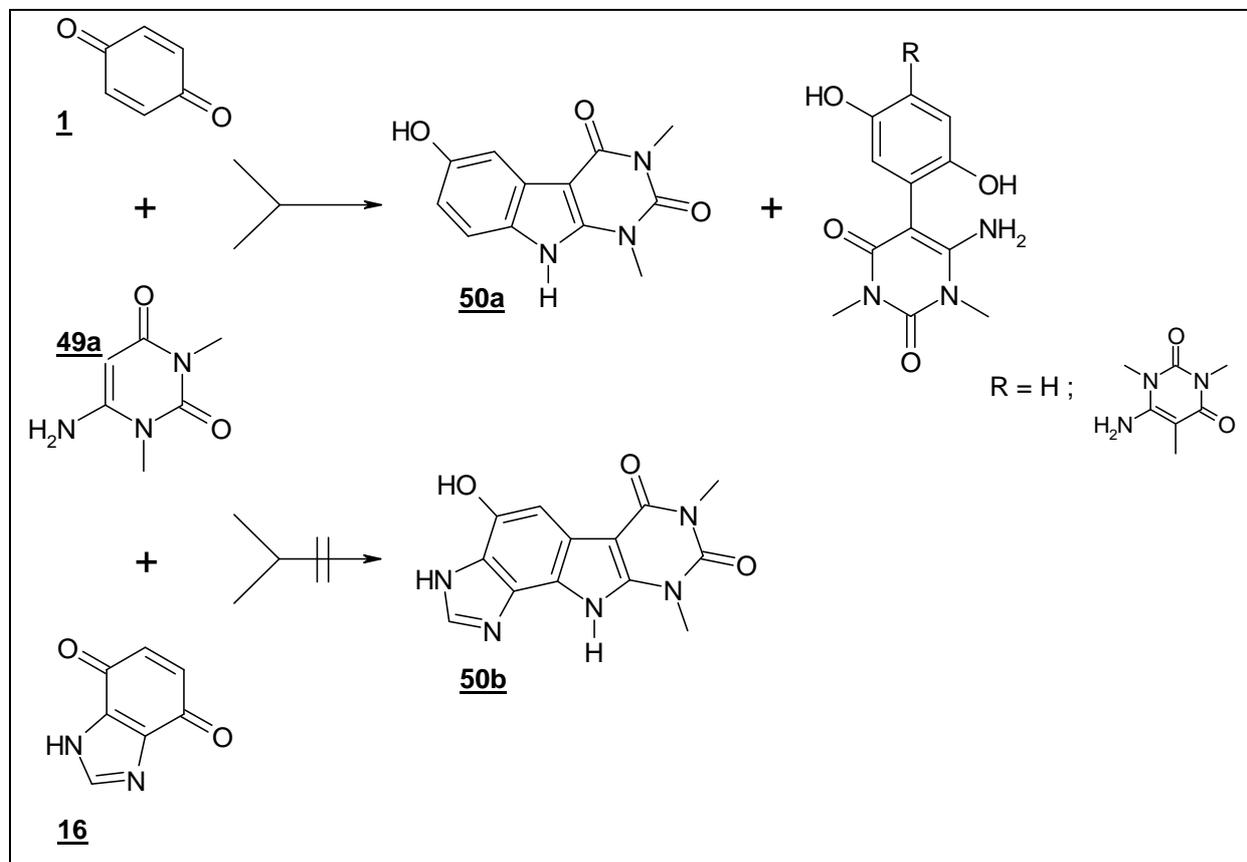
<sup>58</sup> A.N.Grinev, V.I.Shvedov, I.P.Sugrobova, *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 2298-2303

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

Die Umsetzung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit cyclischen  $\beta$ -Ketoenaminen als Enaminkomponente sollte tetracyclische Ringsysteme hervorbringen, welche aufgrund ihrer Struktur ebenfalls zytotoxisches Potential besitzen könnten.

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

Bei der Reaktion von p-Benzochinon **1** mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **49a** isolierten *Bernier* und *Henichart*<sup>59</sup> neben den Mono- und Bishydrochinonaddukten auch ein Pyrimidoindolderivat **50a** (Schema22).



**Schema 22:** Reaktion von 1,4-Benzochinon **1** und 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **49a**

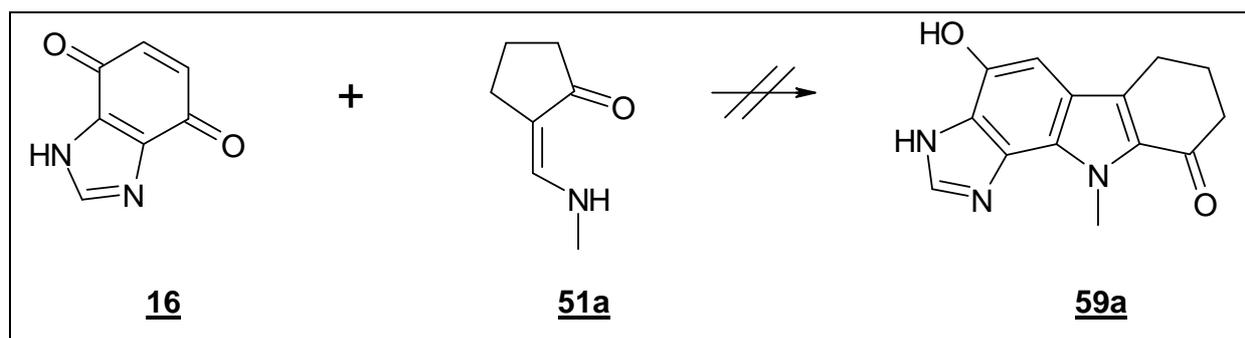
Dies sollte auf die Reaktion von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **49a** übertragbar sein, wobei hier natürlich keine Bildung von Bisaddukten zu erwarten ist, da dies durch die Imidazolkondensation des Chinons nicht möglich ist. Bei der Umsetzung war jedoch kein Produkt isolierbar. Unter Umständen ist dies auch wieder auf die herabgesetzte Reaktivität des Enamins

<sup>59</sup> J.-L. Bernier, J.-F. Henichart, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4197-4198

zurückzuführen. Durch Substitution des Aminstickstoffs sollte nun eine Reaktion mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** ermöglicht werden. Daher wurde **49a** durch Amintausch in das 6-Benzylaminoderivat **49b**<sup>60</sup> überführt. Dieses Enamin wurde schon von *Sadeghi*<sup>61</sup> näher untersucht. Aber auch beim Einsatz dieses Enamins konnte nach Umsetzung mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** kein Produkt isoliert werden.

### 2.3.5 Umsetzung mit Aminomethylencyclopentanonen

Aminomethylencyclopentanone **51** wurden erstmalig von *Töberich*<sup>62</sup> unter den Bedingungen der *Nenitzescu*-Reaktion mit 1,4-Benzochinon zu N-substituierten Tetrahydrocarbazolonen **58** umgesetzt. Weitere Untersuchungen von *Kuckländer et al.*<sup>63</sup> und *Rosenberg*<sup>64</sup> zeigten, dass die Tetrahydrocarbazolone **58** durch folgenden Mechanismus (Schema 24) entstehen: zunächst addiert das Enamin **51** an das Chinon **1** worauf nach Oxidation das Chinonaddukt **53** entsteht. Anschließend bildet sich unter Säurekatalyse ein spirocyclisches Iminiumion **54** und nach darauffolgender Reduktion und Dehydratisierung entsteht ein Indolderivat **55**. Schließlich bildet sich Verbindung **57** durch eine kationotrope Umlagerung der Acylgruppe worauf nach Abspaltung eines Protons das Tetrahydrocarbazolon **58** entsteht. Als Enaminkomponente können bei dieser auch als modifizierte *Nenitzescu*-Reaktion bezeichneten Umsetzung analog sowohl Cyclohexanon- als auch Cycloheptanonderivate eingesetzt werden<sup>65</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass die cyclischen Enamine mit fünfgliedrigen Ringsystemen die besten Ausbeuten lieferten. Daher wurde zunächst ein am Stickstoff methylsubstituiertes Aminomethylencyclopentanon **51a** mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion zur Reaktion gebracht (Schema 23).



**Schema 23:** mögliche Bildung des Hydroxyimidazocarbazolons **59a**

<sup>60</sup> H. Goldner, G. Dietz, E. Carstens, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 691, 142-158

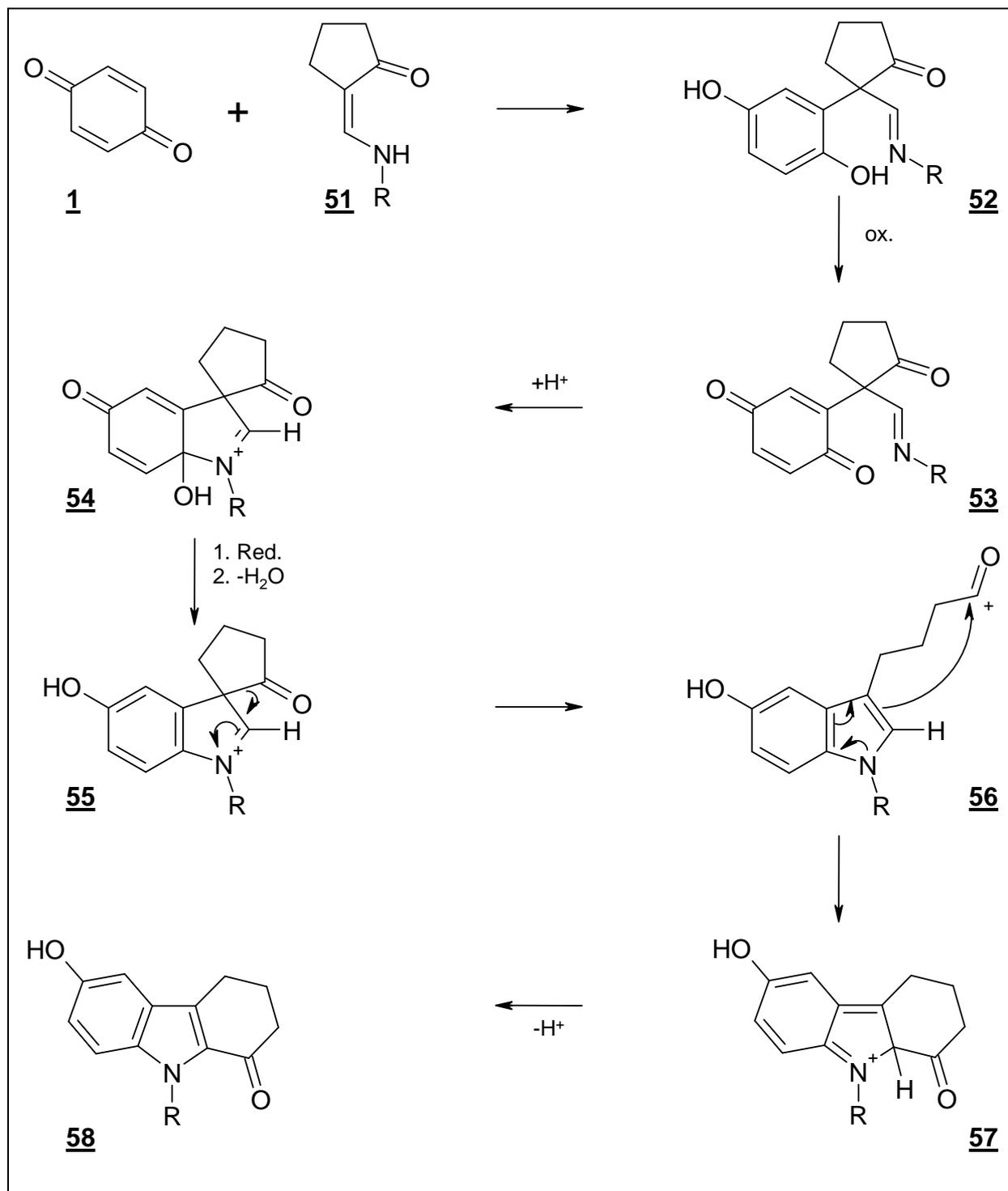
<sup>61</sup> P. Sadeghi, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2002**

<sup>62</sup> H. Töberich, Dissertation Philipps-Universität Marburg **1982**

<sup>63</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, 320, 312-317

<sup>64</sup> H. Rosenberg, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1996**

<sup>65</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, 320, 308-312

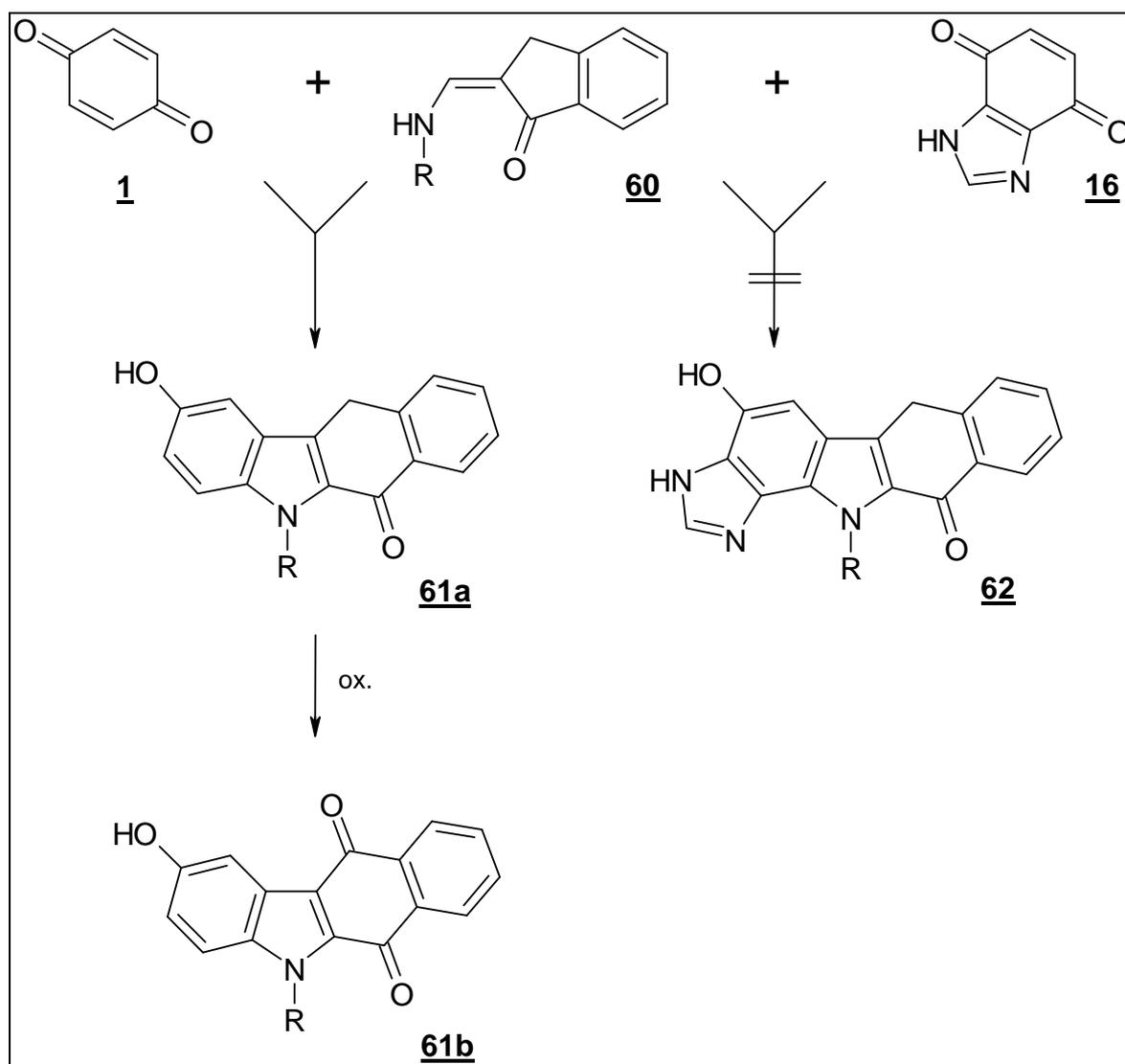


**Schema 24:** Mechanismus der modifizierten *Nenitzescu*-Reaktion mit Aminomethylcyclopentanonen **51**

Leider konnte aus keinem der oben genannten Lösungsmittel ein Produkt isoliert werden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Reaktion mit Aminomethylcyclopentanonen säurekatalysiert abläuft und somit in lipophilen Lösungsmitteln nicht stattfindet. In Eisessig findet sehr wahrscheinlich keine kationotrope Umlagerung statt, da die drei Stickstoffe im Molekül die positive Ladung übernehmen können und somit das intermediär gebildete Iminiumion stabilisieren. Die Ringöffnung findet dann nicht mehr statt.

### 2.3.6 Umsetzung mit Methylaminomethylenindanon

Weitere Untersuchungen zur modifizierten *Nenitzescu*-Reaktion führte *Pitzler*<sup>66</sup> durch, indem sie die den Aminomethylencyclopentanenonderivaten strukturell ähnlichen Aminomethylenindanon **60** mit 1,4-Benzochinon umsetzte (Schema 25). Hierbei entstanden die entsprechenden benzokondensierten Carbazolone **61**, welche sich durch Oxidation in Benzo[*b*]carbazoldionderivate **62** überführen ließen, für die *Asche*<sup>66</sup> später ein großes zytotoxisches Potential feststellen konnte.

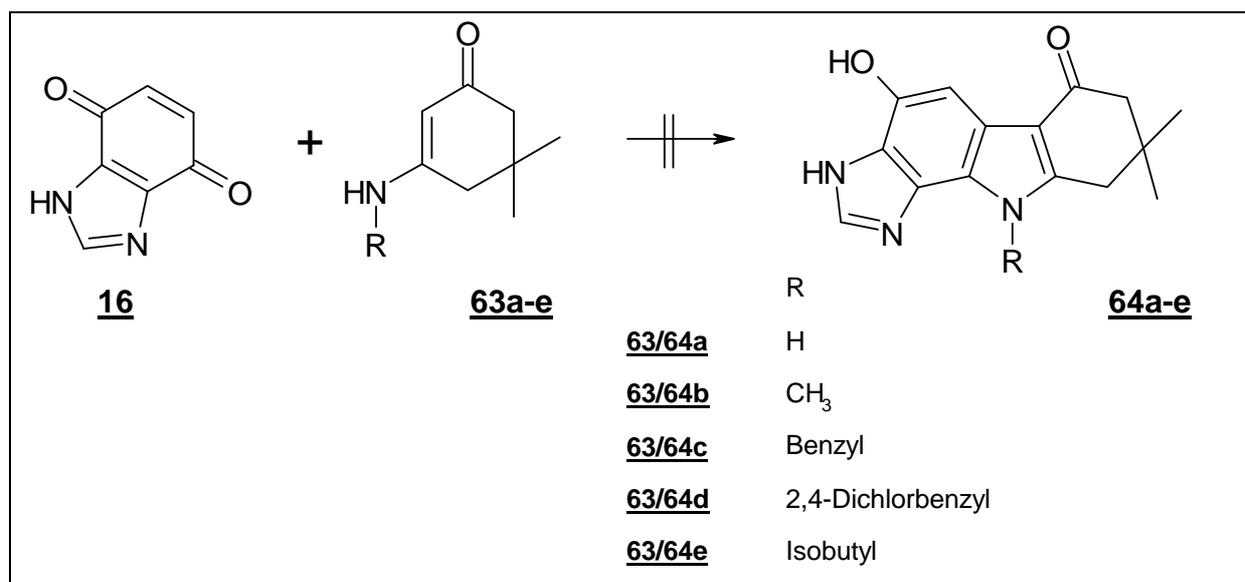


**Schema 25:** modifizierte *Nenitzescu*-Reaktion von 1,4-Benzochinon **1** und 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit Aminomethylenindanon **60**

Diese Umsetzung lässt sich auch auf 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** als Chinonkomponente übertragen. Bei der Reaktion mit Methylaminomethylenindanon **60a** konnten jedoch keine Produkte isoliert werden. Hierfür dürften die gleichen Faktoren verantwortlich sein wie bei den Aminomethylencyclopentanenonen **51**.

<sup>66</sup> C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2002

### 2.3.7 Umsetzung mit 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enonen



**Schema 26:** Reaktion von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enonen **63a-e**

Bei der Umsetzung von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit verschiedenen 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enonen **63a-e** sollten Hydroxydimethylimidazocarbazolone **64a-e** entstehen, analog der Reaktion mit Aminocrotonsäureestern (Schema 26). Jedoch konnten leider auch hier keine Produkte isoliert werden. Bis auf einen auf die gewünschte Struktur passenden Molpeak im Massenspektrum eines erhaltenen Produktgemisches, konnten keine weiteren Rückschlüsse auf das entstandene, nicht auftrennbare, Stoffgemisch gezogen werden. Die Gründe hierfür werden wieder in der herabgesetzten Reaktivität des Enamins zu suchen sein. Die beiden 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enonderivate **63d** und **63e** wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmalig synthetisiert und beschrieben.

### 3 Oxidation der Hydroxyimidazo[g]indole

Eine mögliche Verbesserung des zytotoxischen Potentials der Substanzen durch Einführung einer o-Chinonstruktur<sup>27</sup> in die Moleküle sollte erreicht werden, indem versucht wurde, die dargestellten Hydroxyimidazo[g]indole **18** und **47** zu oxidieren.

In der Literatur sind schon vielfältige Verfahren zur Oxidation von Phenol- und 5-Hydroxyindolderivaten beschrieben worden, darunter die Verwendung von Fremy's Salz<sup>38</sup>, Chromsäure<sup>39</sup>, Ammoniumcer-(IV)-nitrat<sup>67</sup> oder Salpetersäure<sup>68</sup>. Bei der Oxidation von am Stickstoff unsubstituierten 5-Hydroxypyrrolochinolinen zu den entsprechenden o-Chinonen erzielte Hon<sup>27</sup> mit Salpetersäure gute Ergebnisse, mit Fremy's Salz jedoch nicht. Die Versuche von Grinev<sup>68</sup> zeigten, dass die Oxidation mit Salpetersäure höhere Ausbeuten liefert als der Einsatz von Chromsäure. Da bei der Oxidation mit Salpetersäure die entstandenen Produkte direkt im Reaktionsansatz ausfallen sollen, ist diese Methode auch praktisch gut anwendbar. Daher wurde zunächst versucht, die erhaltenen Hydroxyimidazo[g]indole **18** in Eisessig mit Salpetersäure zu oxidieren. Nach kurzer Zeit färbte sich die Lösung dunkel und anhand einer Dünnschichtchromatographie ließ sich die Zersetzung in verschiedene Verbindungen feststellen. Auch die Oxidationsversuche mit Ammoniumcer-(IV)-nitrat schlugen fehl. Bei der Verwendung von Fremy's Salz ließ sich endlich eine tiefviolette Chloroformphase ausschütteln. Die violetten Kristalle wurden nach ihrer Aufarbeitung spektroskopisch untersucht.

Die Verbindung **65d** besitzt im Massenspektrum einen Molpeak von  $m/z = 363$ . Dies spricht für die Bildung des gewünschten o-Chinons. Das IR-Spektrum weist neben einer Bande bei  $3121\text{ cm}^{-1}$ , welche auf eine Aminogruppe hindeutet, auch noch drei Carbonylvalenzschwingungen auf. Auch die Elementaranalyse deutet auf die Bildung der gewünschten Substanz hin. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in deuteriertem Chloroform (Abbildung 9) bestätigt die Anwesenheit eines austauschbaren Protons. Das Signal bei 13,42 ppm ist nach Zusatz von D<sub>2</sub>O nicht mehr sichtbar. Ein nicht aufgespaltenes Signal bei 7,99 ppm weist auf ein einzelnes aromatisch gebundenes Proton hin. Das Quartett bei 4,39-4,28 ppm und das Triplett bei 1,42-1,35 ppm sind dem Ethylester zuzuordnen. Das Singulett bei 5,81 ppm und das Multiplett bei 7,37-7,14 ppm gehören zum Benzylsubstituenten des Stickstoffs. Schließlich erscheint im hohen Feld bei 2,30 ppm noch das verbleibende Singulett der Methylgruppe.

Diese Daten lassen darauf schließen, dass tatsächlich das angestrebte o-Chinon bei der Umsetzung mit Kaliumnitrosodisulfonat (Fremy's Salz) entstanden ist (Schema 27).

---

<sup>67</sup> S.Itoh, Y.Fukui, M.Ogino et al., *J.Org.Chem.* **1992**, 57, 2788-2793

<sup>68</sup> A.N.Grinev, Khun'Shchi-tsyun', A.P.Terent'ev, *Zh.Obshch.Khim.* **1962**, 32, 1951-1957

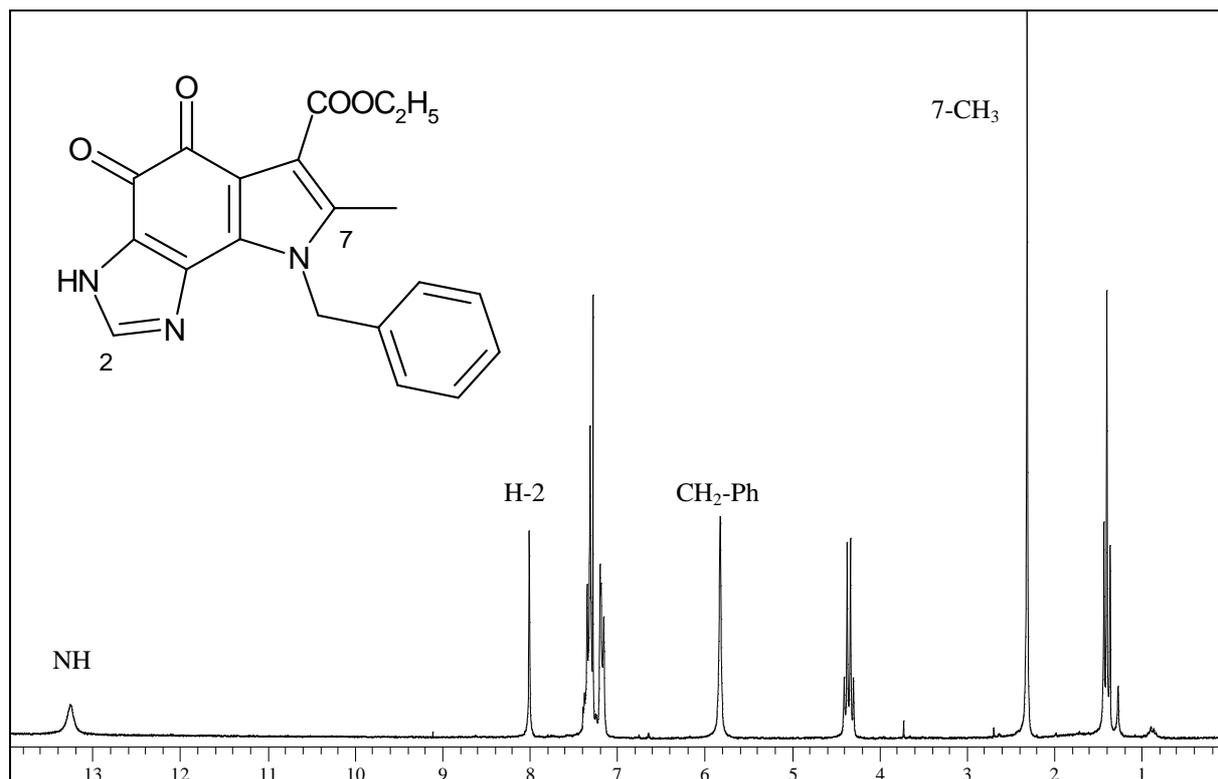
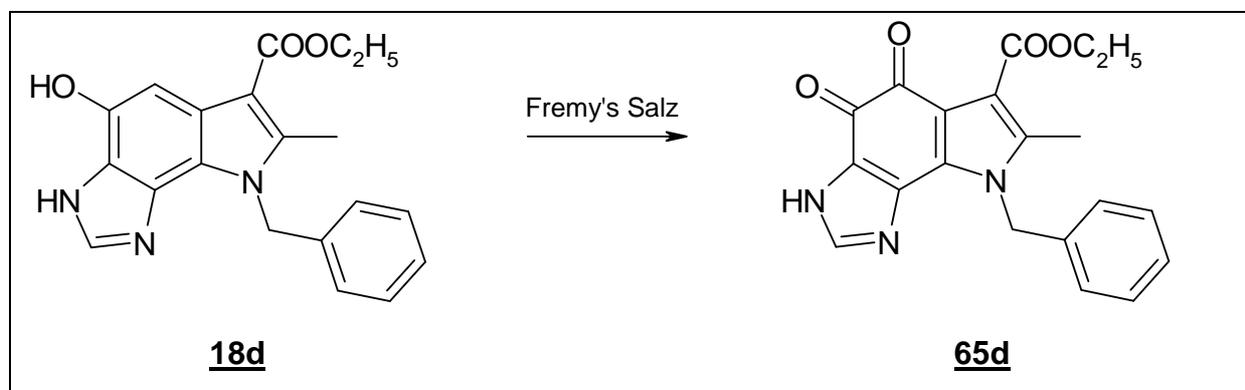


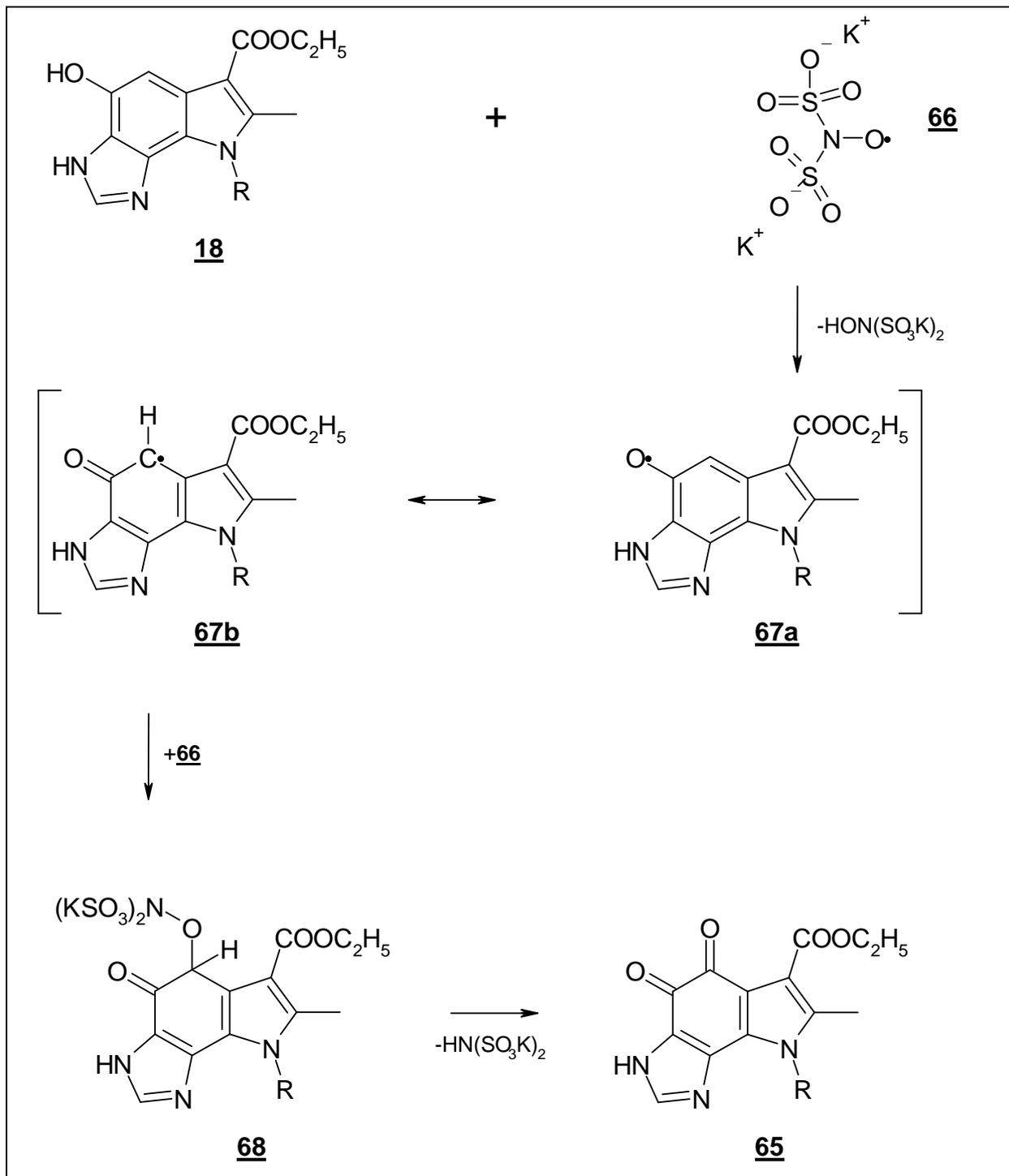
Abbildung 9:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **65d** (200MHz;  $\text{CDCl}_3$ )



Schema 27: Oxidation von Ethyl-8-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18d**

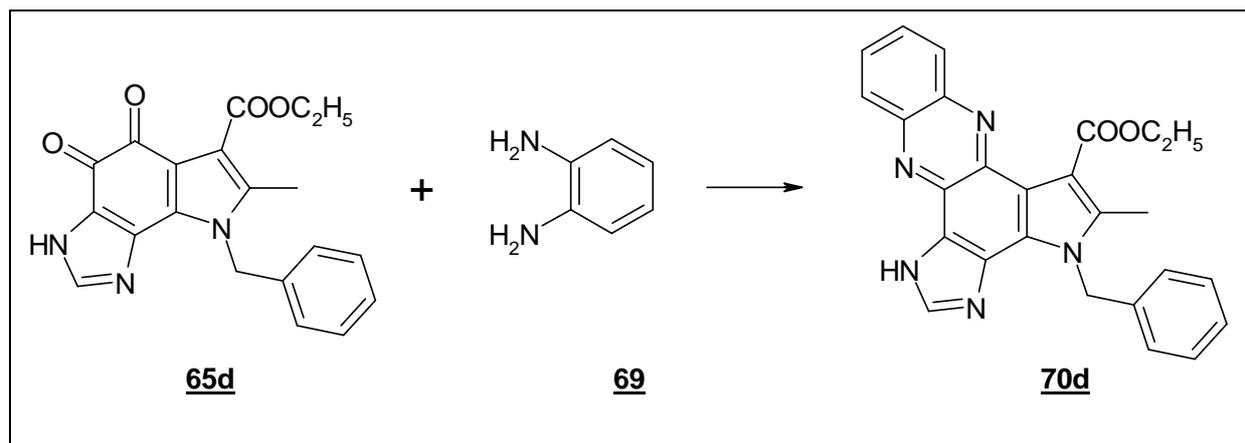
Der Mechanismus dieser Oxidation stellt sich wie folgt dar (Schema 28):

Zunächst wird die Hydroxylgruppe radikalisch aktiviert. Das entstehende Radikal kann über mesomere Grenzformeln **67** stabilisiert werden. In  $\beta$ -Position des Carbonylkohlenstoffs der Grenzstruktur **67b** lagert sich nun ein zweites Molekül Kaliumnitrosodisulfonat an. Schließlich bildet sich aus Verbindung **68** unter Abspaltung des Aminodisulfonatrestes das o-Chinon **65**.



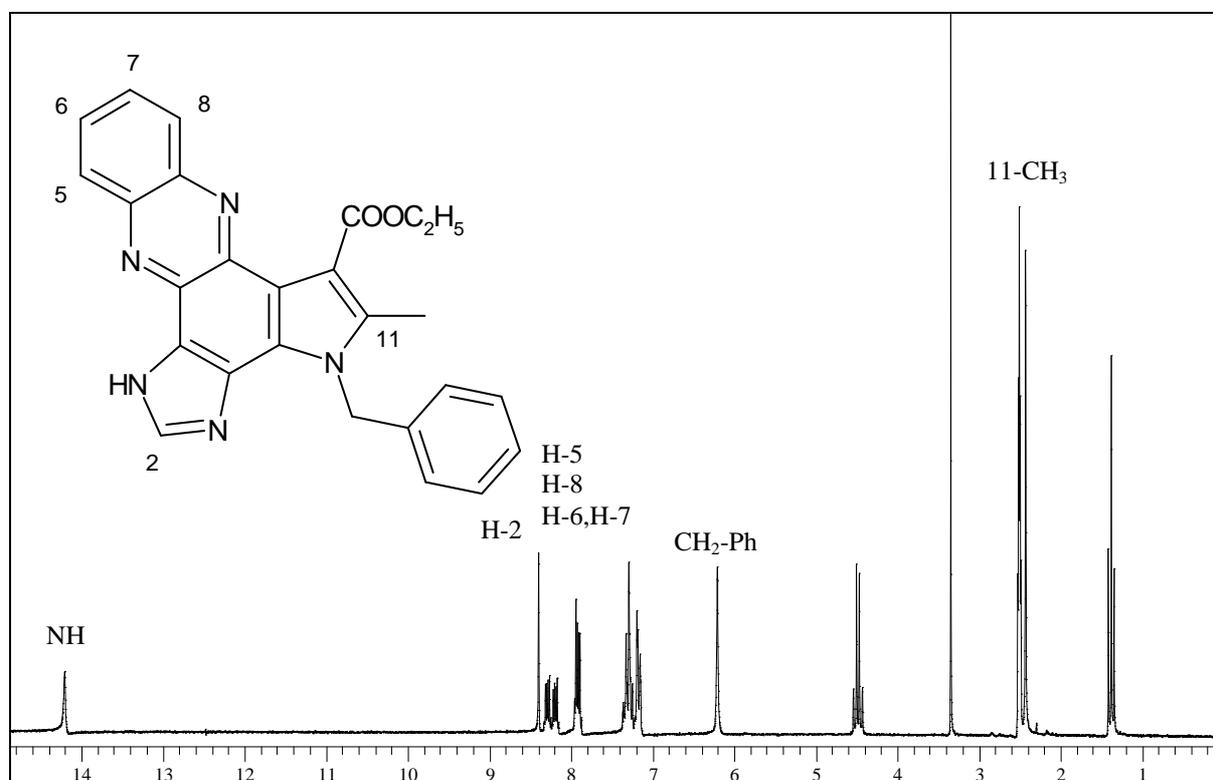
**Schema 28:** Mechanismus der Oxidation mit Fremy's Salz

Zusätzlich zu den spektroskopischen Verfahren wurde zum Nachweis der o-Chinonstruktur noch die Derivatisierung von **65d** mit o-Phenylendiamin **69** durchgeführt. Das dabei entstehende Phenazinderivat **70d** bestätigt das Vorliegen einer o-Chinonstruktur des Oxidationsproduktes von **18d** (Schema 29).



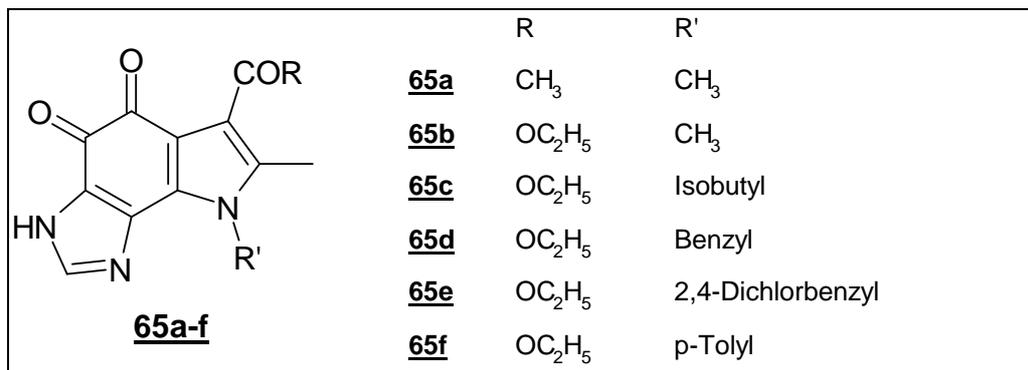
**Schema 29:** Umsetzung des o-Chinonderivates **65d** mit o-Phenylendiamin **69**

Zum Strukturbeweis des Phenazinderivates **70d** wurden auch hier wieder die üblichen spektroskopischen Methoden angewendet. Das Massenspektrum mit einem bei Molpeak  $m/z = 435$  sowie die Elementaranalyse sprechen für das Phenazinderivat. Im IR-Spektrum ist wie zu erwarten nur noch die Carbonylbande des Esters bei  $1696\text{ cm}^{-1}$  zu finden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt das Signal eines austauschbaren Protons bei 14,21 ppm. Im Vergleich zum <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des entsprechenden o-Chinons **65d** erscheinen im Bereich von 8,32 bis 7,88 ppm zusätzlich vier aromatische, untereinander koppelnde Protonen, was auch eindeutig für die Phenazinstruktur **70d** spricht (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **70d** (200MHz; DMSO)

Auch andere Hydroxyimidazo[g]indole **18** und **47** ließen sich auf diese Weise zu den entsprechenden o-Chinonderivaten oxidieren ( Abbildung 11).



**Abbildung 11:** o-chinoide Imidazo[g]indole **65a-f**

Die o-Chinone **65a** und **65f** wurden ebenfalls in die entsprechenden Phenazinderivate **70a** und **70f** überführt.

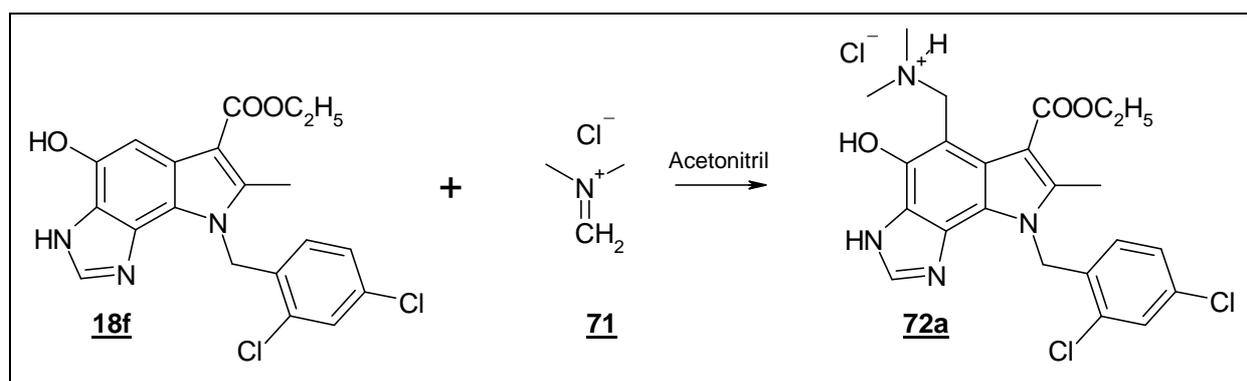
## 4 Weitere Strukturvariationen der Hydroxyimidazo[g]indole

### 4.1 Mannich-Basen der Hydroxyimidazo[g]indole **18**

Eine weitere Möglichkeit zur Wirkungsverstärkung zytotoxisch wirksamer Substanzen ist die Einführung von Dialkylaminoalkylseitenketten in ein Molekül<sup>69,25</sup>. Außerdem führt das Einführen einer solchen basischen Seitenkette zu einer Erhöhung der Hydrophilie und somit zu einer Verbesserung der Löslichkeit in wässrigen Systemen<sup>70</sup>.

Indol reagiert bei elektrophilen Substitutionen fast ausschließlich am C-3-Atom. Wenn diese Position jedoch besetzt ist, so kommt es zur Substitution am Benzolring<sup>71</sup>. Bei den Hydroxyimidazo[g]indolen **18** ist die einzig mögliche Position für einen elektrophilen Angriff das C-5-Atom. Dies ist eine sterisch anspruchsvolle Angriffsstelle für ein Elektrophil, so dass die Einführung einer Seitenkette schwierig werden könnte.

So wurde zunächst versucht die Hydroxyimidazo[g]indole **18** mit einem Überschuss Bis-(dimethylamino)-methan in Dioxan mit Eisessig als Katalysator umzusetzen. Der Reaktionsansatz färbte sich ziemlich schnell rot und wurde nach kurzer Zeit braun. Hieraus waren keine Produkte zu isolieren, und laut Dünnschichtchromatographie hatte sich der Ansatz in eine Vielzahl von Verbindungen zersetzt. Auch der Versuch der Umsetzung mit einem Gemisch aus Dimethylamin und Formaldehyd in Ethanol brachte keine Ergebnisse. Schließlich wurde versucht das Hydroxyimidazo[g]indol **18f** mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid **71** in Acetonitril umzusetzen (Schema 30). Nach kurzer Zeit fiel im Reaktionsansatz ein weißer Niederschlag aus.



**Schema 30:** Darstellung der Mannich-Base **72a** aus dem Hydroxyimidazo[g]indol **18f**

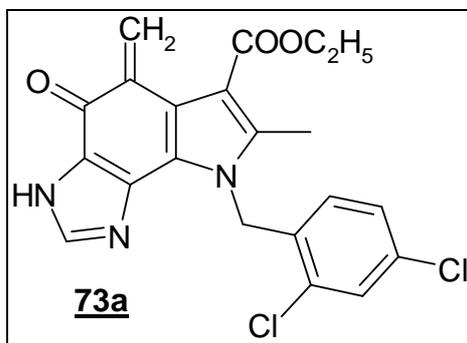
Dieser weiße Niederschlag wurde isoliert und spektroskopisch untersucht. Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 429$ . Das Molekulargewicht der gewünschten Verbindung ist jedoch 475

<sup>69</sup> C.Rivalle, F.Wendling, P.Tambourin, J.-M.Lhoste et al., *J.Med.Chem.* **1983**, 26, 181-185

<sup>70</sup> M.J.Luzzio, J.M.Besterman, D.L.Emerson, M.G.Evans et al., *J.Med.Chem.* **1995**, 38, 395-401

<sup>71</sup> H.Beyer, W.Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 22.Auflage, S.Hirzel Verlag Stuttgart **1991**, 725

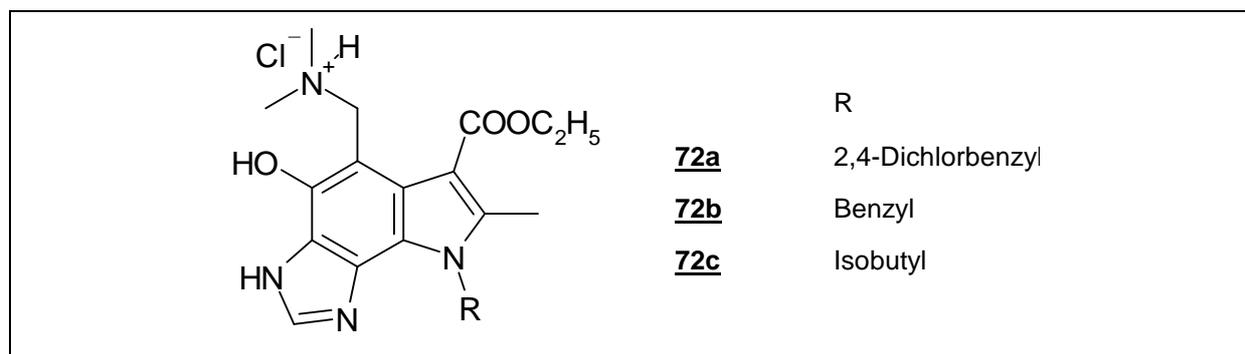
g/mol. Das gleiche Phänomen trat auch schon bei *Czwalinna*<sup>28</sup> auf. Es ist davon auszugehen, dass das Molekül bei der Elektronenstoßionisation sofort zum entsprechenden Chinonmethid **73a** (Abbildung 12) umgesetzt wird, und dann dessen Molekulargewicht erfasst wird.



**Abb. 12:** Struktur des Chinomethids **73a**

Wählt man bei der Erstellung des Massenspektrums die FAB-Methode zur Ionisierung, so lässt sich auch der gewünschte Molpeak von  $m/z = 475$  detektieren. Das IR-Spektrum zeigt eine stark verbreiterte Bande im Bereich um  $3000\text{ cm}^{-1}$ , welche im Vergleich zu Verbindung **18f** für die Anwesenheit einer weiteren Aminogruppe spricht. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO zeigt zunächst drei Signale von austauschbaren Protonen bei 12,98, 10,24 bzw. 8,78 ppm, welche nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  nicht mehr zu sehen sind. Im Vergleich zum Spektrum der Substanz **18f** erscheint hier zusätzlich noch ein Signal für zwei Protonen bei 4,89 ppm, welches die Methylengruppe am eingefügten Stickstoff repräsentiert. Das Singulett für die beiden N-Methylgruppen wird bei 2,82 ppm angezeigt.

Damit sprechen alle spektroskopischen Daten für das Entstehen von Verbindung **72a**. Auch andere Hydroxyimidazo[g]indole **18** ließen sich durch diese Methode in *Mannich*-Basen überführen (Abbildung 13).

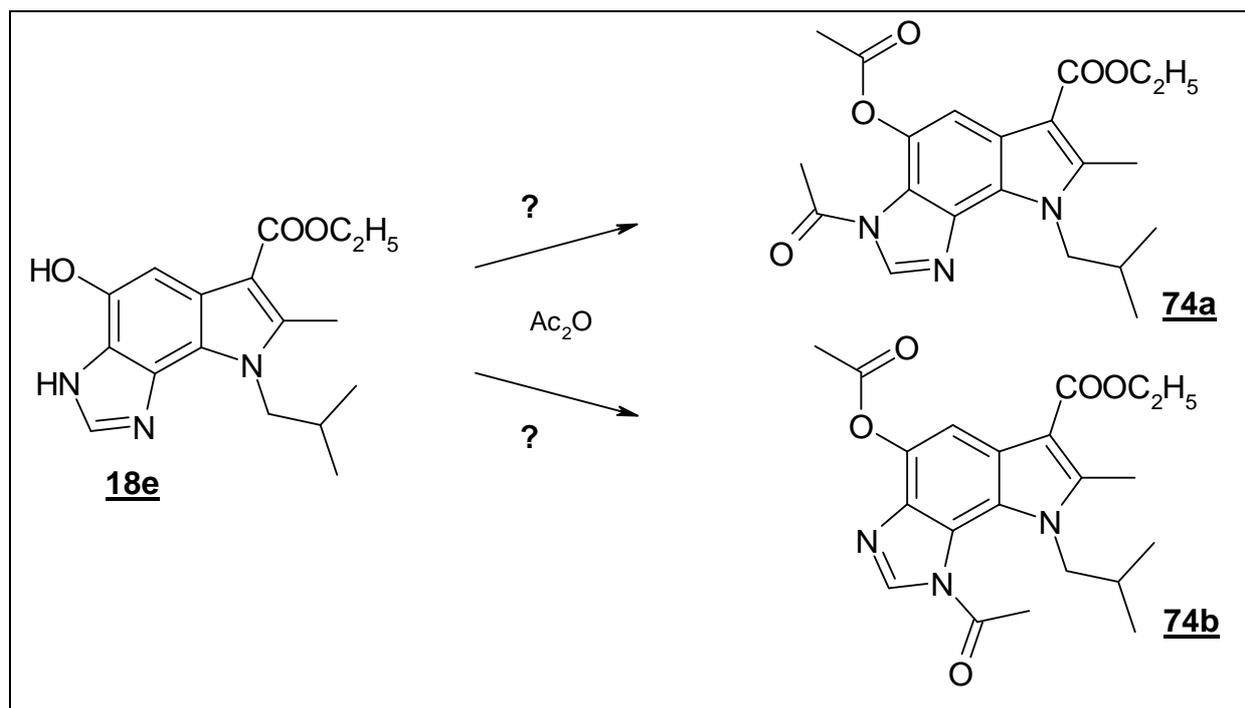


**Abbildung 13:** *Mannich*-Basen der Hydroxyimidazo[g]indole **72a-c**

Die Darstellung der freien *Mannich*-Base gelang leider nicht, da alle Versuche der Deprotonierung aufgrund der Basenempfindlichkeit dieser Substanzen fehl schlugen.

## 4.2 Acetylierung eines Hydroxyimidazo[g]indols

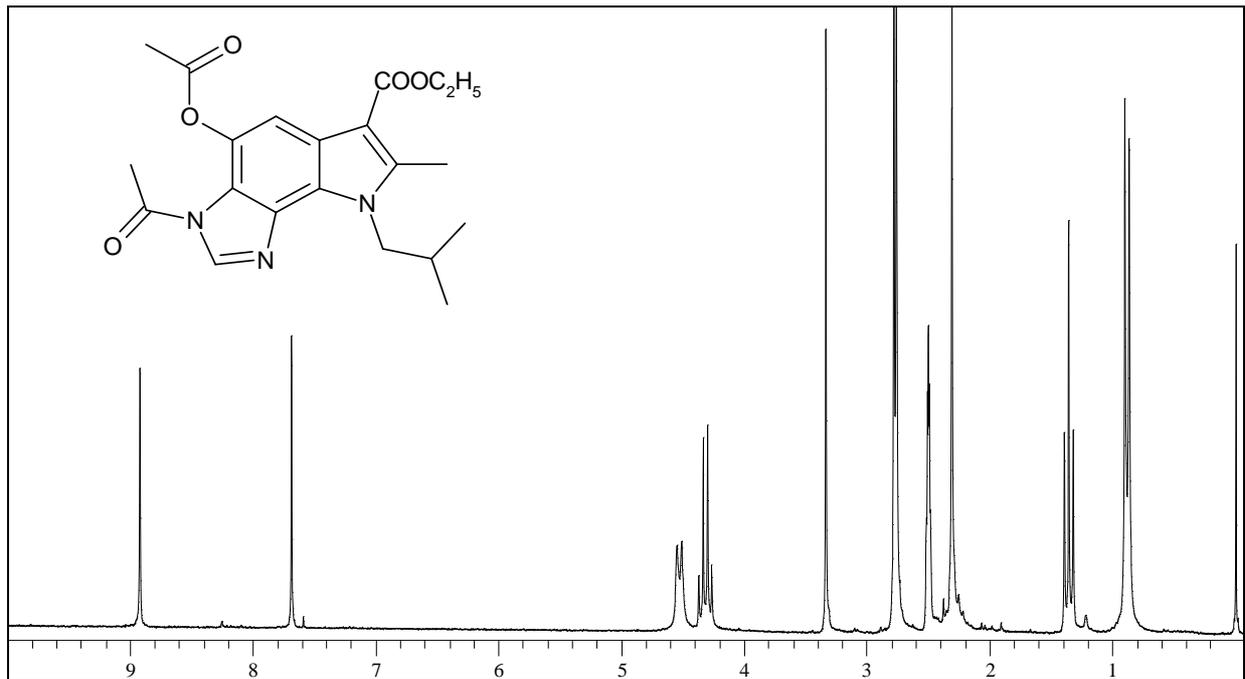
Um die Löslichkeit der bei der *Nenitzescu*-Reaktion entstehenden Hydroxyindole zu verbessern, wurde in der Vergangenheit oft versucht die im Molekül vorhandenen Hydroxylgruppen mit Acetanhydrid und einer katalytischen Menge Pyridin zu acetylieren, wodurch die Lipophilie des Moleküls erhöht wurde. Im Falle der Hydroxyimidazo[g]indole sollte außerdem untersucht werden, ob sich neben der Hydroxylgruppe auch die Aminogruppe des Imidazolringes auf diese Art acetylieren lässt. Sollte sich die Aminogruppe acetylieren lassen, so könnten eventuell auch Rückschlüsse auf die Position der NH-Gruppe im Imidazolring (s.S. 44, Abbildung 16) gezogen werden (Schema 31).



**Schema 31:** Darstellung des acetylierten Hydroxymethylimidazoindols **74**

Der entstehende Niederschlag wurde isoliert und spektroskopisch untersucht. Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molpeak bei  $m/z = 399$ . Im IR-Spektrum taucht eine stark verbreiterte Carbonylbande bei  $1738\text{ cm}^{-1}$  auf, wogegen die Banden der Hydroxyl- bzw. Aminogruppe nicht mehr vorhanden sind. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO zeigt keine Signale für austauschbaren Protonen mehr. Im Vergleich zum Hydroxyimidazo[g]indol **18e** sind hier nun die zwei Signale der Methylgruppen der Acetylfunktionen bei 2,31 ppm bzw. 2,79 ppm hinzugekommen. Die chemische Verschiebung der anderen Signale ist nahezu unverändert (Abbildung 14). Somit ist eine Acetylierung sowohl am phenolischen Sauerstoff, als auch am Imidazol-Stickstoff erfolgt.

Diese Daten sprechen für das Entstehen der Verbindung **74a**, da sich die Verschiebungen der Signale des Isobutylrestes im Vergleich zu denen des Hydroxyimidazo[g]indol **18e** kaum verändert haben. Genau dies würde man jedoch erwarten, wenn Verbindung **74b** entstanden wäre, da dann die Protonen der N-Acetylgruppe die Verschiebungen der Signale der Protonen des Isobutylrestes beeinflussen würden.



**Abb. 14:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Acetylderivates **74** (200 MHz; DMSO)

### 4.3 Darstellung von Oxazindionderivaten der Hydroxyimidazo[g]indole 18

Bei Benzimidazolen bzw. bei Imidazolen allgemein gibt es wie schon erwähnt theoretisch immer zwei tautomere Formen, die miteinander im Gleichgewicht stehen (Abbildung 15).

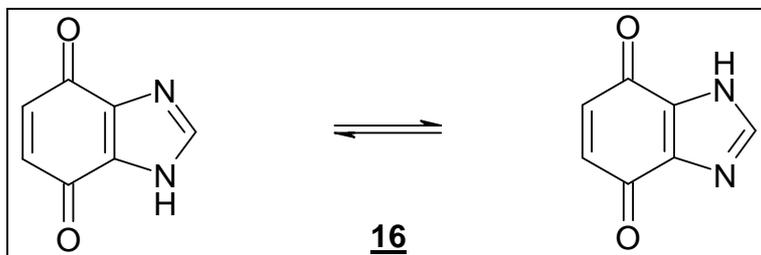


Abbildung 15: Tautomerie des 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16

Bei symmetrischen Molekülen ist dies auch nicht interessant, aber bei unsymmetrisch gebauten Molekülen, wie z.B. den Hydroxyimidazo[g]indolen 18, wäre es interessant herauszufinden, ob eine der beiden isomeren Formen, oder beide Formen im Gleichgewicht vorliegen. Da in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen 18a-k jeweils unabhängig vom Substituenten am Indolstickstoff immer nur ein Signal für das Proton am Imidazolstickstoff vorhanden ist, kann dies nur bedeuten, dass nur eine isomere Form vorliegt. Die beiden möglichen Formen besitzen jeweils die Voraussetzungen zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke (Abbildung 16).

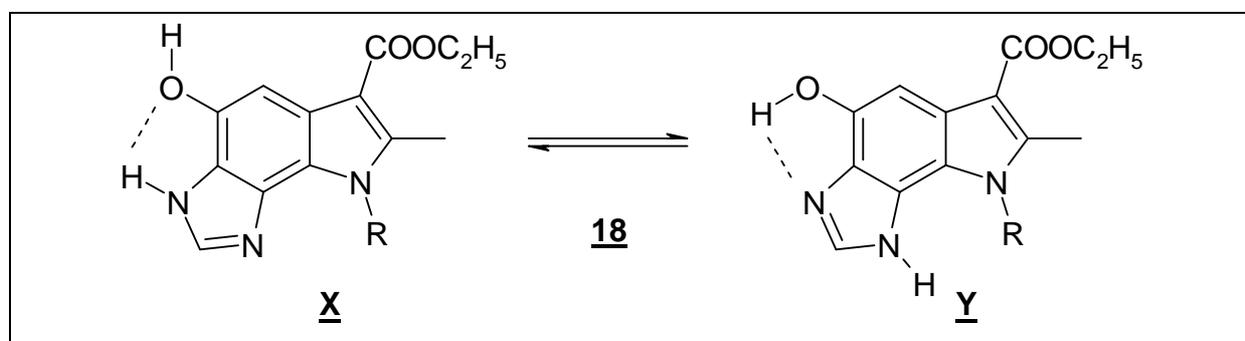
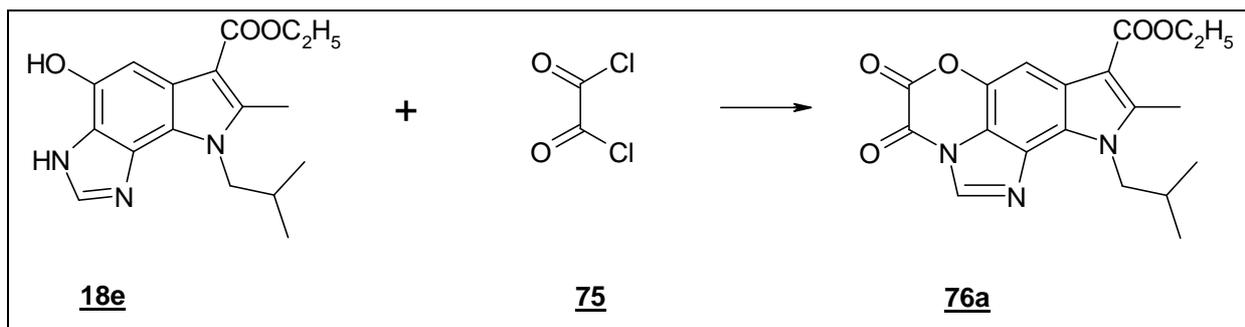


Abbildung 16: mögliche Wasserstoffbrückenbildung bei Hydroxyimidazo[g]indolen 18

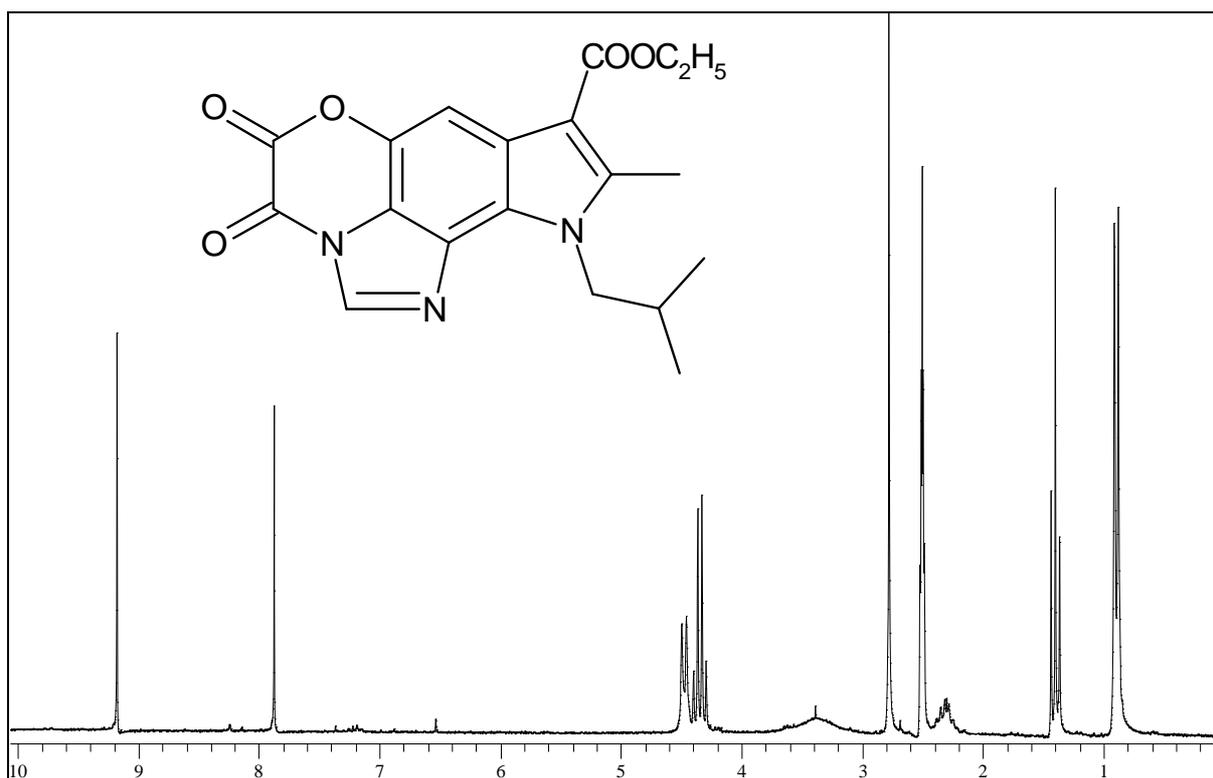
Für die Struktur X spricht, wie schon erwähnt, dass im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Acetylderivates 74 keine Veränderung der Verschiebungen der Protonen des Isobutylrestes im Vergleich zum Spektrum des Hydroxyimidazo[g]indolderivates 18e zu erkennen sind.

Um einen weiteren Nachweis hierfür zu erbringen, wurde Verbindung 18e mit Oxalylchlorid 75 in Dioxan umgesetzt. Es entstand eine gelbe, kristalline Substanz, ein Oxazindionderivat 76a, welches durch die Anlagerung des Oxalsäuredichlorids an das Hydroxyindol 18e unter Abspaltung zweier Moleküle Salzsäure entstanden ist (Schema 32). Zusätzlich weist diese Verbindung eine große, planare Fläche auf und könnte somit auch eine erhöhte zytotoxische Aktivität besitzen.



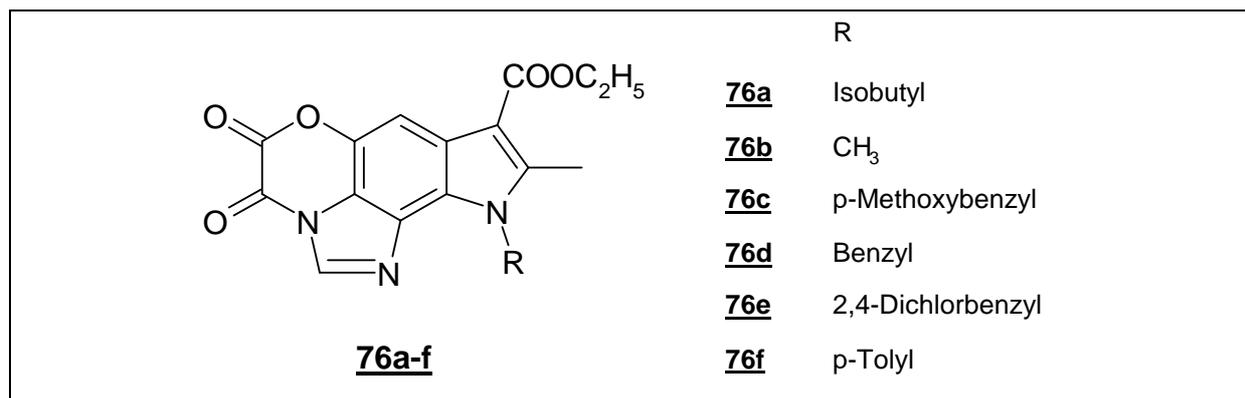
**Schema 32:** Darstellung des Oxazindionderivates **76a**

Die Verbindung wurde daraufhin spektroskopisch untersucht. Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 369$ , was auf die erwartete Struktur hindeutet. Im IR-Spektrum sind nun sehr deutlich drei scharfe Carbonylbanden zu erkennen, während die Banden für Hydroxyl- bzw. Aminogruppen nicht mehr auftreten. Auch im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO erscheinen im Vergleich zu Verbindung **18e** keine Signale für austauschbare Protonen. Die Verschiebungen der Signale der Protonen des Isobutylrestes haben sich wiederum nicht geändert (Abbildung 17). Die spektroskopischen Daten sprechen somit eindeutig für die Verbindung **76a**.



**Abbildung 17:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Oxazindionderivates **76a** (200 MHz; DMSO)

Auch andere Hydroxyimidazo[g]indole **18** ließen sich auf diese Weise zu den entsprechenden Oxazindionderivaten **76a-f** umsetzen (Abbildung 18).



**Abb. 18:** Oxazindionderivate **76a-f**

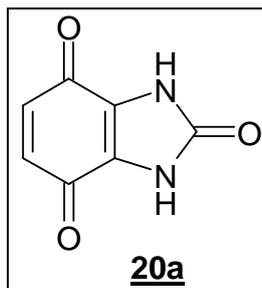
Diese Ergebnisse untermauern die Vermutung, dass die Struktur **18X** (s.S. 44, Abbildung 16) vorliegt, bei der das Wasserstoffatom am Imidazol-Stickstoff eine Wasserstoffbrücke zum Sauerstoffatom der phenolischen Hydroxylgruppe ausbilden kann.

## 5 Darstellung und Umsetzung der Benzimidazoltrione

### 5.1 Synthese, Struktur und Eigenschaften von 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a

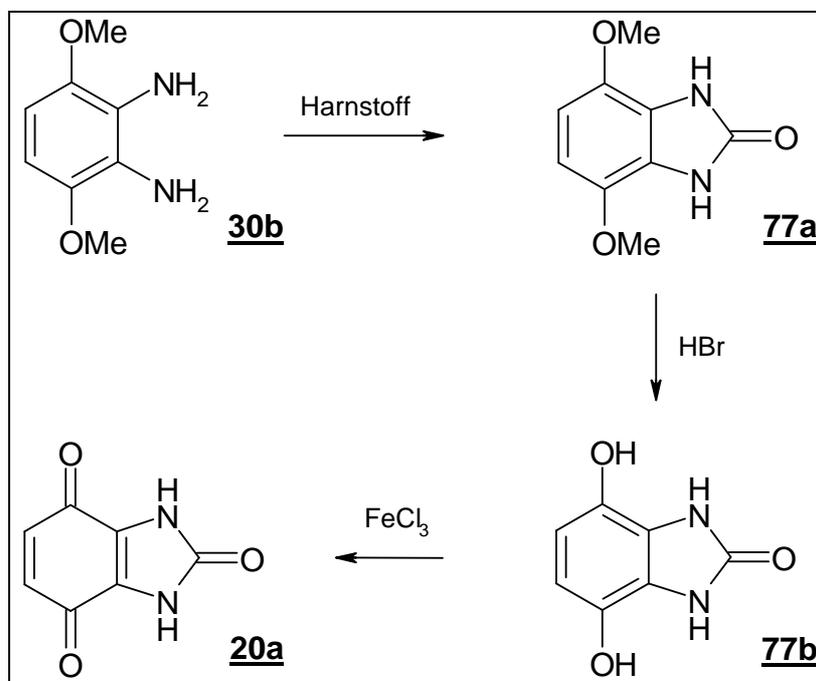
#### 5.1.1 Darstellung von 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a

Die Darstellung des 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a (Abbildung 19) ist in der Literatur beschrieben.



**Abb. 19:** 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a

Die von *March* und *Joullié*<sup>72a</sup> vorgeschlagene Synthese geht auch wieder vom 2,3-Diamino-1,4-dimethoxybenzol 30b aus. Dieses wurde darauf mit Phosgen umgesetzt, um die daraus entstehende Verbindung 77a mit Bromwasserstoffsäure zu demethylieren und schließlich mit Silberoxid zu oxidieren. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch die Synthesevorschrift von *El'tsov et al*<sup>72b</sup> verwendet (Schema 33).



**Schema 33:** Darstellung von 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a

<sup>72a</sup> L.C.March, M.M.Joullié, *J.Heterocycl.Chem.* **1970**, 7, 39-42

<sup>72b</sup> A.V.El'tsov, V.S.Kuznetsov, L.S.Efros, *J.Gen.Chem. USSR* **1963**, 33, 3901-3907

Hier wurde das 2,3-Diamino-1,4-dimethoxybenzol **30b** zunächst mit Harnstoff in der Schmelze umgesetzt, woraus Verbindung **77a** resultierte. Nach der Demethylierung mit Bromwasserstoffsäure fielen zwar nur sehr geringe Ausbeuten des Hydrochinons **77b** an, aber nach Oxidation mit Silber-(I)-oxid konnte das Chinon **20a** isoliert werden.

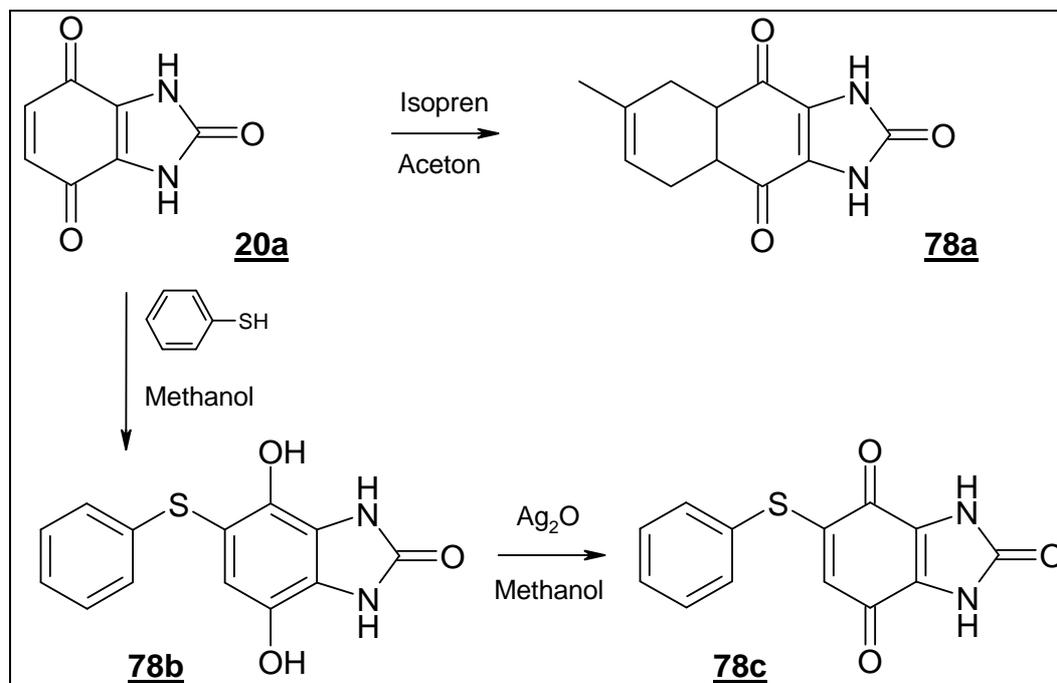
Die Gesamtausbeute beträgt ca. 8%.

### 5.1.2 Struktur von 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a**

Im Zuge der spektroskopischen Untersuchungen wurde die Struktur des 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** bestätigt. Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 164$ , der mit der errechneten Bruttoformel übereinstimmt. Im IR-Spektrum erscheinen zwei deutliche Carbonylbanden bei  $1652\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $1709\text{ cm}^{-1}$ , welche auf zwei verschiedene Arten von Carbonylfunktionen hindeuten. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist ebenfalls Signale gemäß der gewünschten Struktur aus. Es werden zwei Signale bei 6,55 ppm von zwei aromatische Protonen bzw. bei 11,18 ppm von zwei austauschbare Protonen angezeigt, die bei Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  verschwinden und somit auf die Anwesenheit von zwei NH-Gruppen hindeuten.

### 5.1.3 Eigenschaften von 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a**

Wie schon erwähnt, sollte das 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** eine höhere Reaktivität aufgrund des geringeren elektronenschiebenden Effektes der Stickstoffatome im Vergleich zum 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** besitzen.



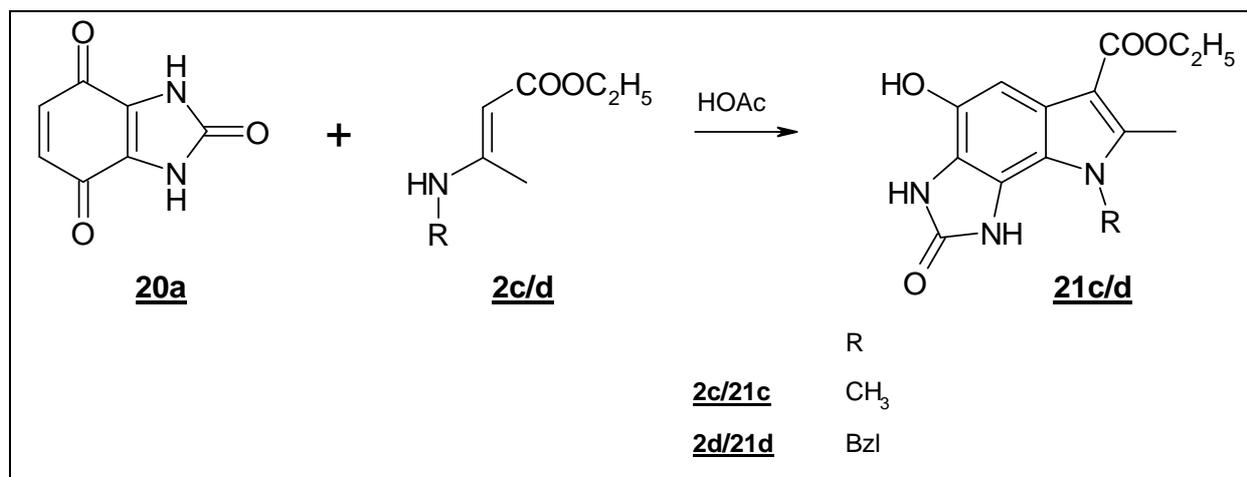
**Schema 34:** Reaktionen von 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a**

Auch hier führten *March* und *Joullie*<sup>72</sup> sowohl eine Additionsreaktion, als auch eine *Diels-Alder*-Reaktion mit dem 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** erfolgreich durch (Schema 34). Die *Diels-Alder*-Reaktion mit Isopren in Aceton brachte das 4a,5,8,8a-Tetrahydro-6-methylnaphth[2,3-*d*]imidazolin-2,4,9-trion **78a** hervor. Die Additionsreaktion mit Thiophenol in Methanol führte zum erwarteten Hydrochinonaddukt **78b**, welches sich mittels Silberoxid zum Chinonaddukt **78c** oxidieren ließ. Dies lässt darauf schließen, dass auch 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** reaktiv genug ist, um als Chinonkomponente in der *Nenitzescu*-Reaktion zu fungieren.

## 5.2 Umsetzung von 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a**

### 5.2.1 Umsetzung in Eisessig

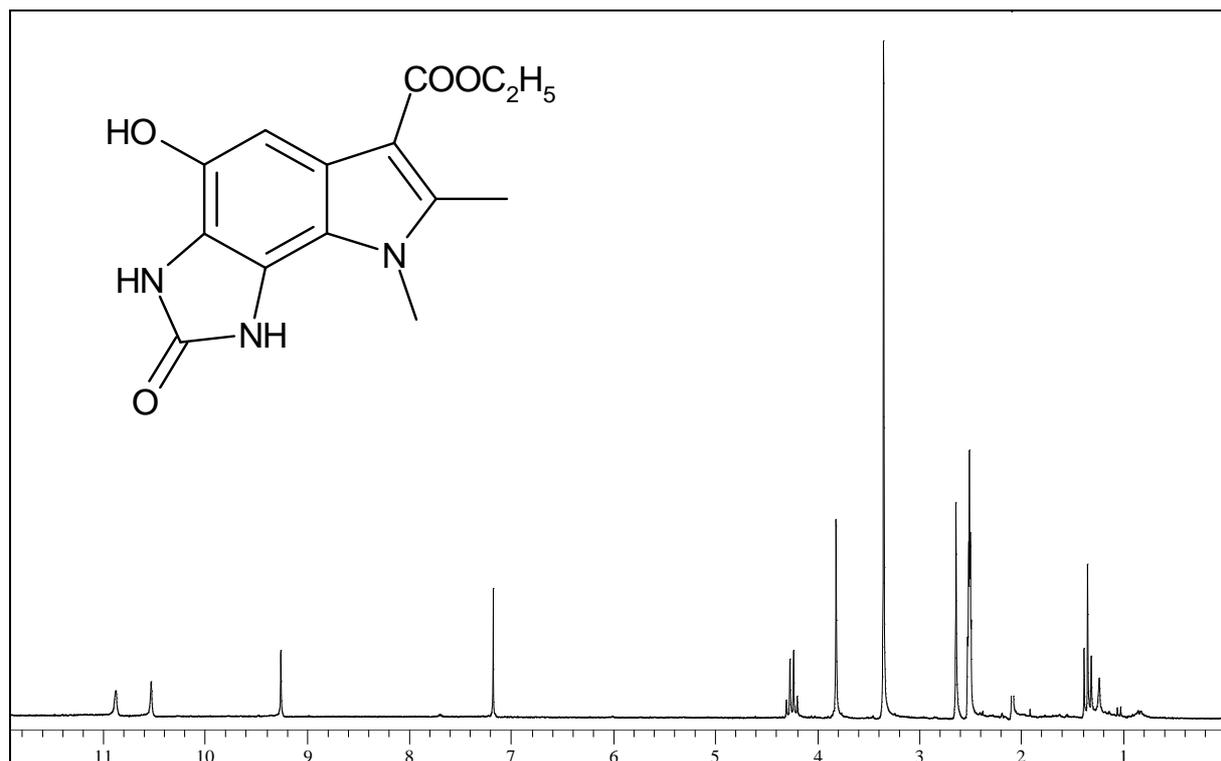
2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** wurde unter den gleichen Bedingungen wie Benzimidazol-4,7-dion **16** in Eisessig mit den N-substituierten Aminocrotonsäureestern **2c** und **2d** umgesetzt. Da sich das 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** im Gegensatz um Benzimidazol-4,7-dion **16** sehr gut in Eisessig löste, konnte man nach kurzer Zeit das Entstehen eines Niederschlags beobachten. Dieser wurde isoliert und spektroskopisch untersucht.



**Schema 35:** Umsetzung von 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** mit den Aminocrotonsäureestern **2c** und **2d**

Nach der Umsetzung mit 3-Methylaminocrotonsäureethylester **2c** zeigte das Massenspektrum einen Molpeak bei  $m/z = 289$ , welcher mit der errechneten Bruttoformel für das erwartete Produkt **21c** übereinstimmt. Im IR-Spektrum lassen sich deutliche Carbonylbanden bei  $1672\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $1712\text{ cm}^{-1}$  erkennen.

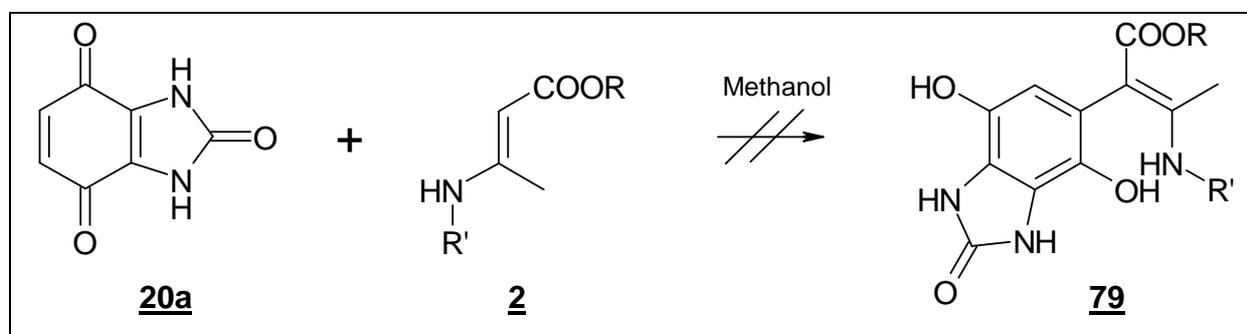
Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO (Abbildung 20) zeigt zunächst einmal drei Signale für austauschbare Protonen im tiefen Feld. Bei 7,17 ppm erscheint ein Signal für ein einzelnes aromatisch gebundenes Proton, und zwei Singulets bei 3,81 ppm bzw. 2,63 ppm repräsentieren die beiden Methylgruppen. Ein Quartett bei 4,25 ppm und ein Triplett bei 1,35 ppm deuten schließlich auf eine Ethylesterfunktion hin. Die spektroskopischen Daten sprechen somit eindeutig für das Entstehen von Verbindung **21c**. Bei der Umsetzung mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester **2d** entstand analog die Verbindung **21d** (Schema 35).



**Abb. 20:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **21c** (200MHz; DMSO)

### 5.2.2 Umsetzung in Methanol

Um bei der *Neritzescu*-Reaktion von 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** mit N-substituierten Aminocrotonsäureethylestern eventuelle Zwischenprodukte zu isolieren wurde diese Umsetzung auch in Methanol durchgeführt, da in diesem Reaktionsmedium häufig die entsprechenden Hydrochinonaddukte entstehen<sup>73</sup>. Aber weder bei Raumtemperatur, noch unter Eiskühlung konnten aus Methanol definierte Produkte isoliert werden (Schema 36), da kein Niederschlag entstand und die Mutterlauge laut DC-Analyse aus einem präparativ nicht trennbaren Gemisch mehrerer Verbindungen einschließlich des jeweils eingesetzten Enamins bestand.



**Schema 36:** Versuch der Bildung der Hydrochinonaddukte **79**

<sup>73</sup> V.M.Lyubchanskaya, L.M.Alekseeva, V.G.Granik, *Khim.Farm.Zh.* **1992**, 26, 55-57

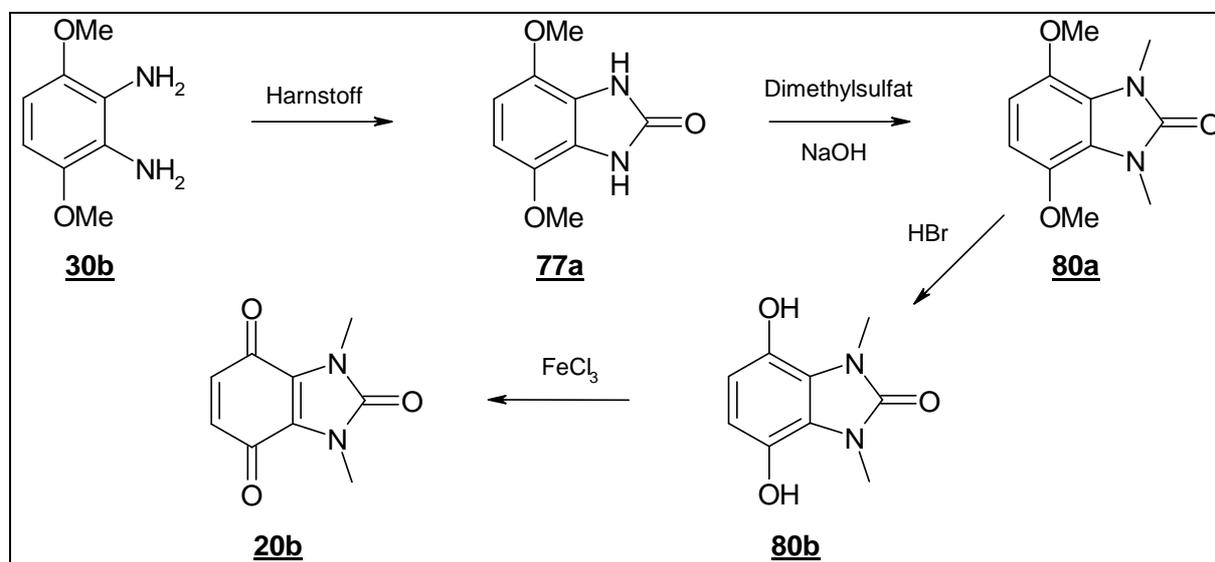
### 5.3 Synthese, Struktur und Eigenschaften von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion 20b

Die Versuche mit 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a zeigen zwar, dass sich dieses Chinon unter den Bedingungen der *Nenitzescu*-Reaktion mit Aminocrotonsäureestern umsetzen lässt, und dass auch die entsprechenden Hydroxyindole entstehen, jedoch lässt sich die Verbindung 20a nur in so geringen Ausbeuten darstellen, dass versucht wurde, durch leichte Strukturvariation die Ausbeute des Eduktes zu verbessern. Hierzu sollten die beiden Stickstoffatome im Molekül methyliert werden, wobei auch die Symmetrie im Molekül erhalten bliebe.

#### 5.3.1 Synthese von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion 20b

Auch hier wurde wieder auf die von *El'tsov et al*<sup>72b</sup> vorgeschlagene Synthese zurückgegriffen. Allerdings wurde Verbindung 77a zunächst mittels Dimethylsulfat methyliert und dann anschließend mit Bromwasserstoffsäure die Etherspaltung vorgenommen. Das entstandene Hydrochinon 80b wurde schließlich wieder mit Eisen-(III)-chlorid zum Chinon 20b oxidiert (Schema 37).

Die Gesamtausbeute liegt bei ca. 32%.



**Schema 37:** Darstellung von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion 20b

### 5.3.2 Struktur von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion 20b

Durch die üblichen spektroskopischen Untersuchungen konnte die Struktur von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion 20b eindeutig bestätigt werden. Im Massenspektrum wird ein Molpeak bei  $m/z = 192$  analysiert, der mit der errechneten Bruttoformel übereinstimmt. Das IR-Spektrum zeigt zwei deutliche Carbonylbanden bei  $1651\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $1712\text{ cm}^{-1}$ , welche auf zwei verschiedene Arten von Carbonylfunktionen hindeuten. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt ebenfalls Signale gemäß der gewünschten Struktur. Bei 6,62 ppm erscheinen Signale von zwei aromatischen Protonen und bei 3,34 ppm wird ein Signal von sechs aliphatische Protonen angezeigt, welches den beiden Methylgruppen zuzuordnen ist.

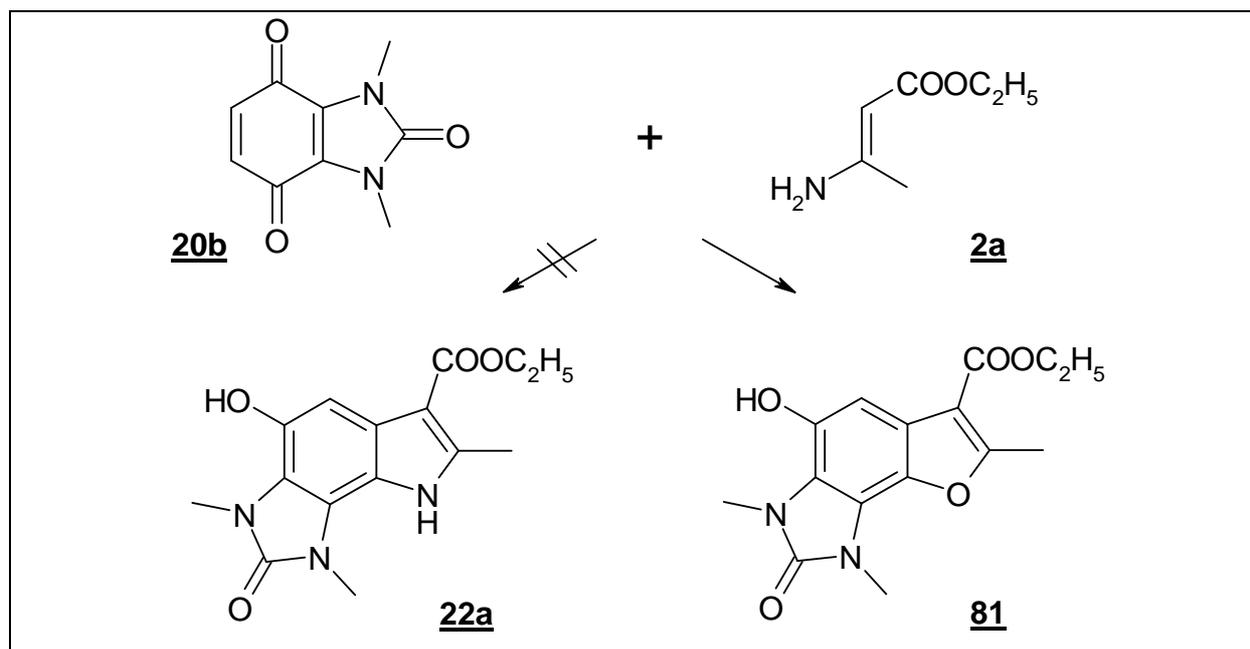
### 5.3.3 Eigenschaften von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion 20b

Das Chinon 20b ist in der Literatur noch nicht beschrieben, und daher sind auch noch keine Untersuchungen über chemische Eigenschaften verfügbar. Da sich das 2,4,7-Benzimidazoltrion 20a und das 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion 20b strukturell sehr ähnlich sind, sind bei Verbindung 20b ähnliche chemische Eigenschaften zu erwarten.

## 5.4 Umsetzung von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b**

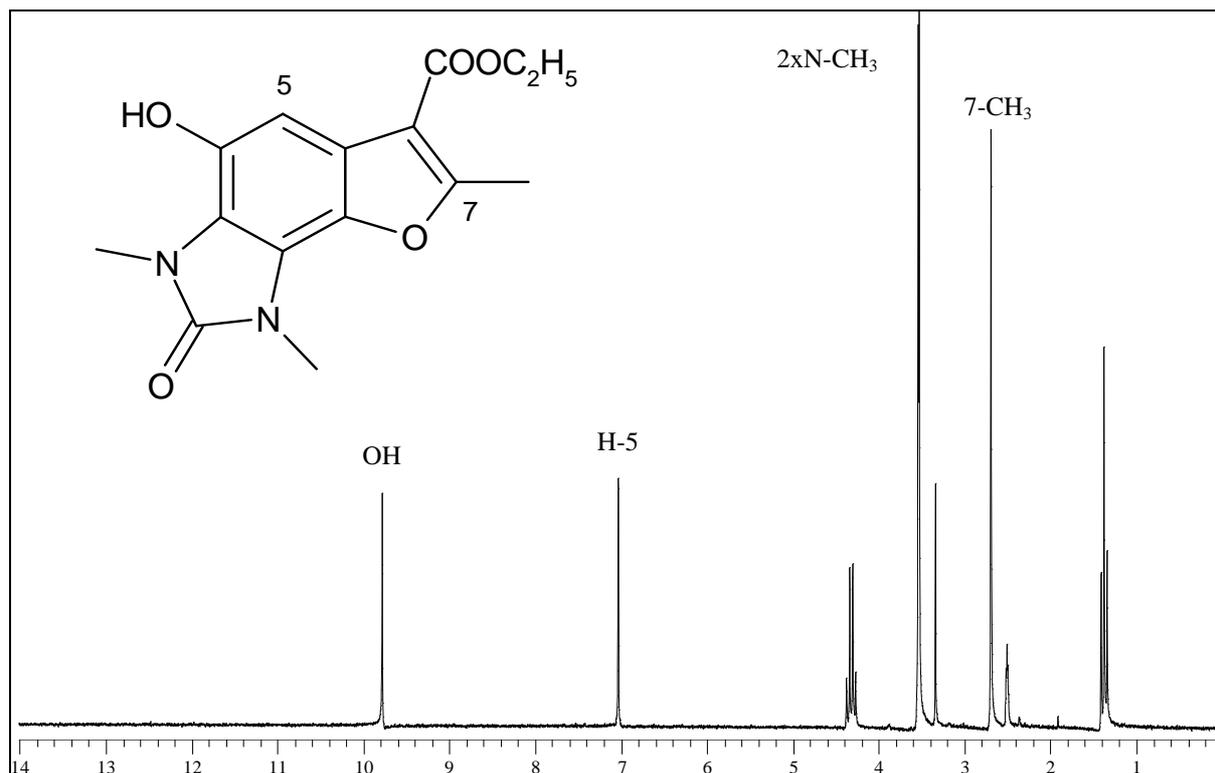
### 5.4.1 Umsetzung in Eisessig

Auch 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** wurde unter den gleichen Bedingungen wie 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** in Eisessig mit Ethyl-3-aminocrotonat **2a** umgesetzt. Da sich auch hier nicht nur das Enamin, sondern auch das Chinon sehr gut in Eisessig löste, war schon nach kurzer Zeit die Bildung eines weißen Niederschlags zu beobachten. Dieser wurde isoliert und spektroskopisch untersucht.



**Schema 38:** *Nenitzescu*-Reaktion von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2a** in Eisessig

Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 304$ , welcher nicht mit der auf  $303 \text{ g/mol}$  errechneten Bruttoformel übereinstimmt. Das IR-Spektrum weist eindeutig zwei Carbonylbanden bei  $1667 \text{ cm}^{-1}$  bzw.  $1702 \text{ cm}^{-1}$  auf. Eine stark verbreiterte Bande um  $3648 \text{ cm}^{-1}$  könnte für das Vorhandensein von Hydroxyl- bzw. Aminogruppen sprechen. Die Verbrennungsanalyse stimmt nicht mit der errechneten Elementarzusammensetzung überein. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO (Abbildung 21) zeigt zunächst einmal nur ein Signal für ein austauschbares Proton bei  $9,78 \text{ ppm}$ , welches nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  verschwindet. Ein einzelnes Signal bei  $7,03 \text{ ppm}$  deutet auf ein einzelnes aromatisches Proton hin. Das Quartett bei  $4,32 \text{ ppm}$  und das Triplett bei  $1,38 \text{ ppm}$  repräsentieren die Ethylesterfunktion. Bei  $2,69 \text{ ppm}$  erscheint das Signal einer einzelnen Methylgruppe und bei  $3,54$  bzw.  $3,53 \text{ ppm}$  schließlich erscheinen die Signale der beiden N-Methylgruppen. Diese spektroskopischen Daten sprechen insgesamt gegen das erwartete Hydroxyindol **22a** und für das Entstehen des entsprechenden Benzofuranderivates **81** (Schema 38).



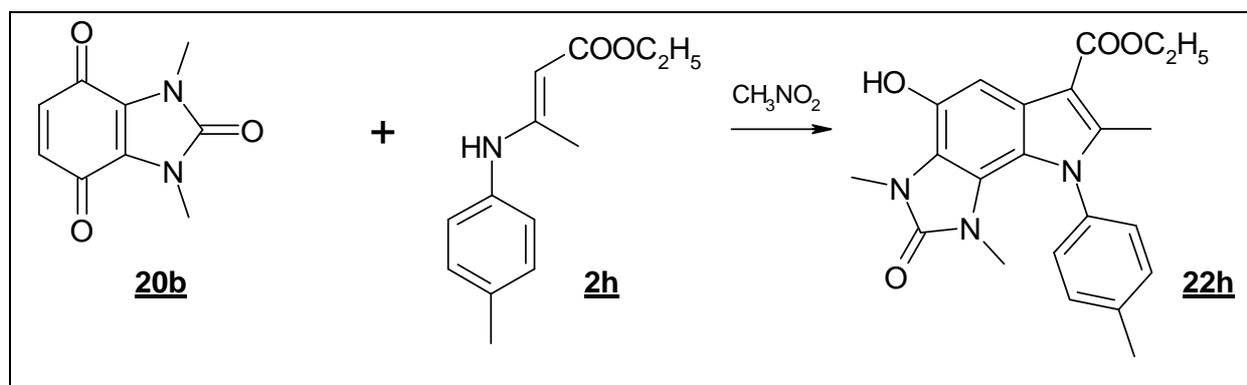
**Abb. 21:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **81** (200 MHz; DMSO)

Daraufhin wurden weitere Versuche, diesmal mit den N-substituierten Aminocrotonsäureestern **2a,c-f,h,i,k**, durchgeführt, die jedoch alle zum gleichen Ergebnis führten. Die Umsetzung von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** in Eisessig mit einem beliebig substituierten Aminocrotonsäureester führte unter Abspaltung des entsprechendenamins immer zum Benzofuranderivat **81**.

Beim Einsatz von anderen Enaminen als Aminocrotonsäureestern konnten im Rahmen der *Neritzescu*-Reaktion in Eisessig mit 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** als Chinonkomponente keine eindeutigen Produkte, weder Indol- noch Furanderivate, nachgewiesen werden. Laut DC-Analyse fanden zwar immer Reaktionen statt, jedoch waren in keinem Fall eindeutige Verbindungen zu isolieren.

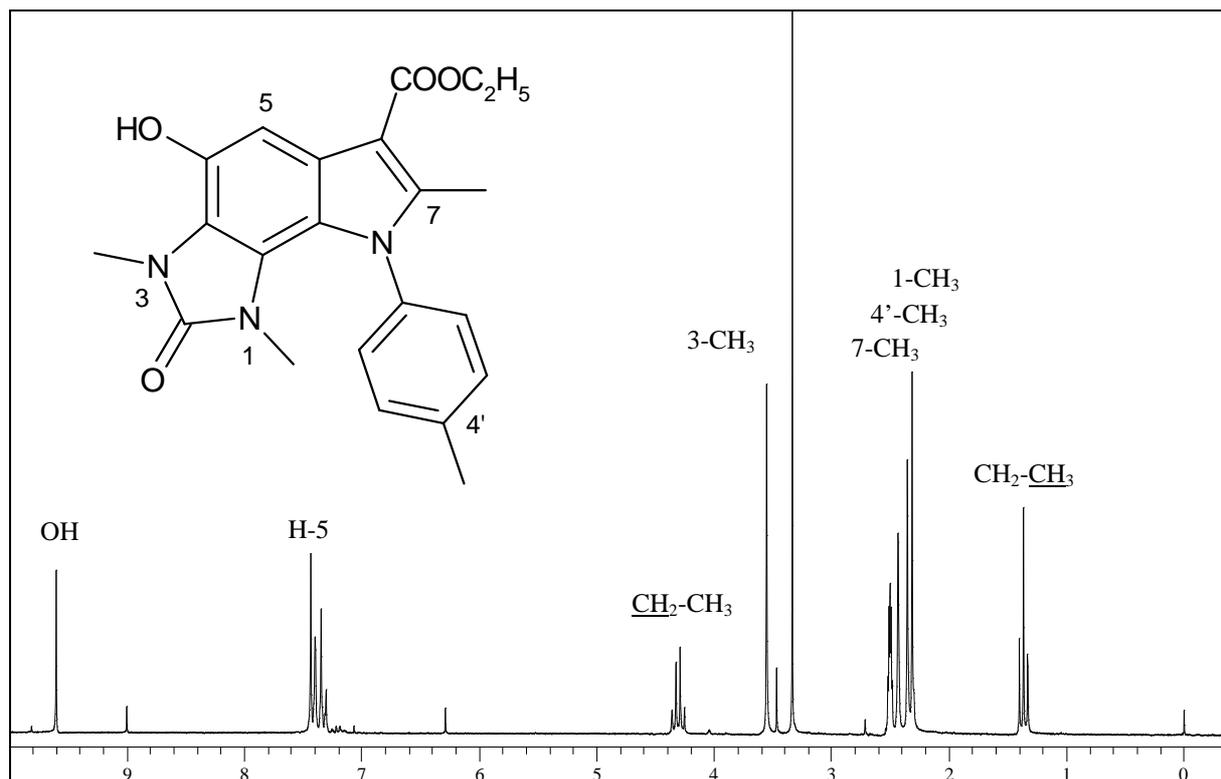
#### 5.4.2 Umsetzung in Nitromethan

Da mit 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** als Chinonkomponente analog dem Versuch mit 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** ebenfalls keine Produkte der *Nenitzescu*-Reaktion aus Methanol zu isolieren waren, wurde wiederum auf Nitromethan als Reaktionsmedium zurückgegriffen. Bei der Umsetzung von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** mit Ethyl-3-(p-tolylamino)-crotonat **2h** in Nitromethan bei Raumtemperatur entstand nach einigen Stunden ein heller Niederschlag, der isoliert und spektroskopisch untersucht wurde.



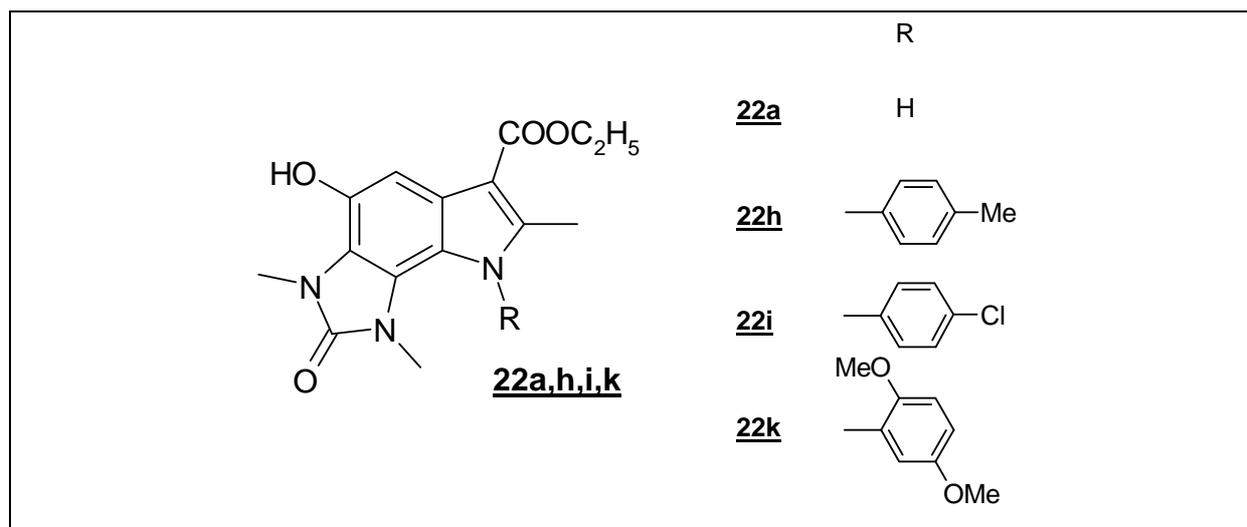
**Schema 39:** Synthese des Trimethoxyimidazo[g]indolderivates **22h**

Das Massenspektrum zeigt den Molpeak bei  $m/z = 393$ , welcher mit der errechneten Bruttoformel des gewünschten Hydroxyindolderivates **22h** übereinstimmt (Schema 39). Das IR-Spektrum zeigt zwei verschiedene Carbonylbanden bei  $1668\text{ cm}^{-1}$  und  $1666\text{ cm}^{-1}$ . Auch die Verbrennungsanalyse passt zu der erwarteten Struktur. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO (Abbildung 22) erscheint ein Signal für ein austauschbares Proton bei 9,60 ppm. Ein Quartett um 7,34 ppm repräsentiert den p-substituierten Aromaten. Das Singulett bei 7,43 ppm steht für ein aromatisches Proton, und das Quartett bei 4,29 ppm in Verbindung mit dem Triplett bei 1,36 ppm markieren eine Ethylesterfunktion. Schließlich zeigt das Spektrum noch vier Signale von Methylgruppen im hohen Feld.



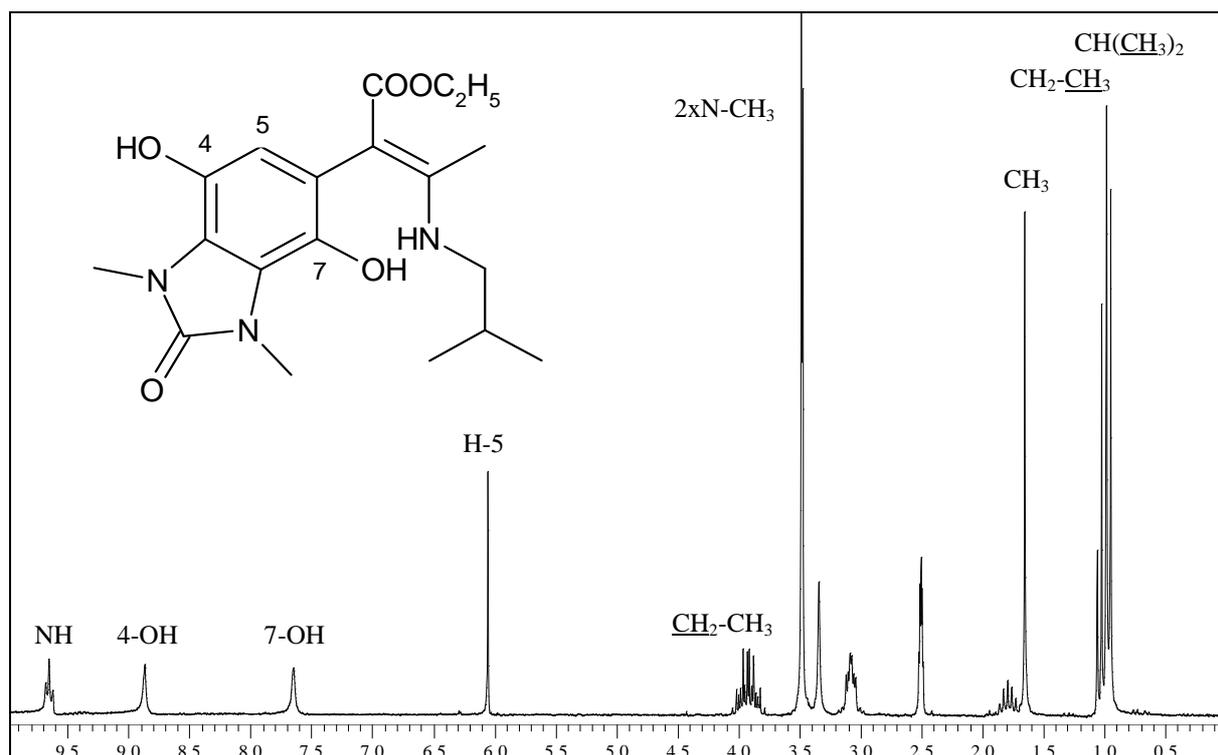
**Abbildung 22:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **22h** (200MHz; DMSO)

Analoge Ergebnisse erhält man auch beim Einsatz einiger anderer Aminocrotonsäureester als Enaminkomponente in der *Nenitzescu*-Reaktion mit 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** als Reaktionspartner (Abbildung 23).



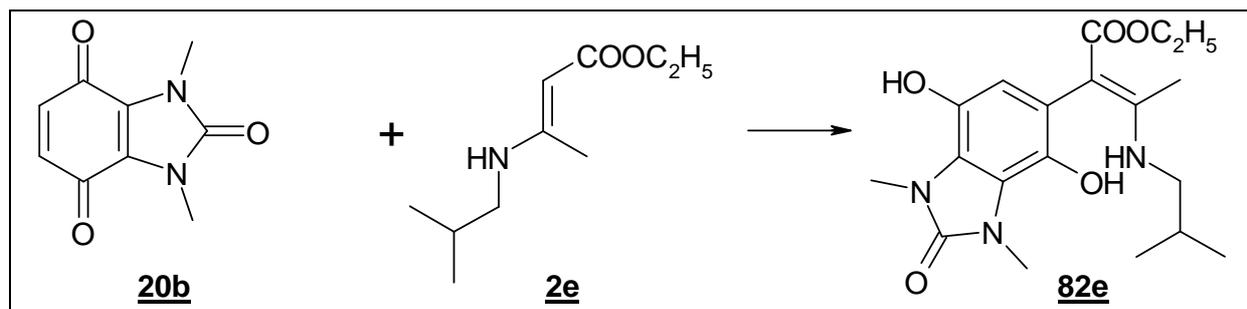
**Abb. 23:** Trimethoxyimidazo[*g*]indolide **22a,h,i,k**

Wird nun die Umsetzung im gleichen Reaktionsmedium mit dem Isobutylaminocrotonsäureethylester **2e** durchgeführt, so entstehen trotz gleichbleibender Reaktionsbedingungen andere, von der Hydroxyindolstruktur abweichende Produkte. Der Rückstand, der hier ebenfalls nach einigen Stunden ausfällt, zeigt im Massenspektrum einen Molpeak von  $m/z = 377$ , die berechnete Bruttoformel ergibt jedoch ein Molekulargewicht von 359 g/mol. Dies würde auf das Entstehen des entsprechenden Hydrochinonadduktes (Schema 40) hindeuten. Auch im IR-Spektrum erscheint neben den beiden Carbonylvalenzen eine deutlich verbreiterte OH-Schwingung bei  $3260\text{ cm}^{-1}$ . Die Verbrennungsanalyse spricht ebenfalls für das Hydrochinonaddukt.



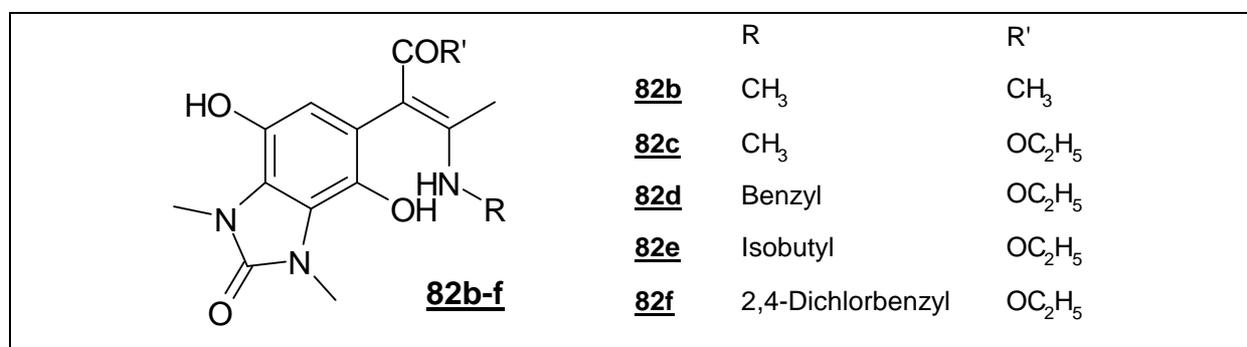
**Abb. 24:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Hydrochinonadduktes **82e** (200MHz; DMSO)

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, aufgenommen in deuteriertem DMSO (Abbildung 24), lassen sich drei Signale für austauschbare Protonen detektieren, von denen eines bei 9,65 ppm zum Triplet aufspaltet, was eindeutig für die ringoffene Form der Aminogruppe spricht. Mit den übrigen Signalen von fünf Methylgruppen im hohen Feld und den zwei Signalen des Ethylesters deuten die aufgenommenen Spektren insgesamt eindeutig auf das Entstehen des entsprechenden Hydrochinonadduktes **82e** hin.



**Schema 40:** Umsetzung von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** mit Isobutylaminocrotonsäureethylester **2e**

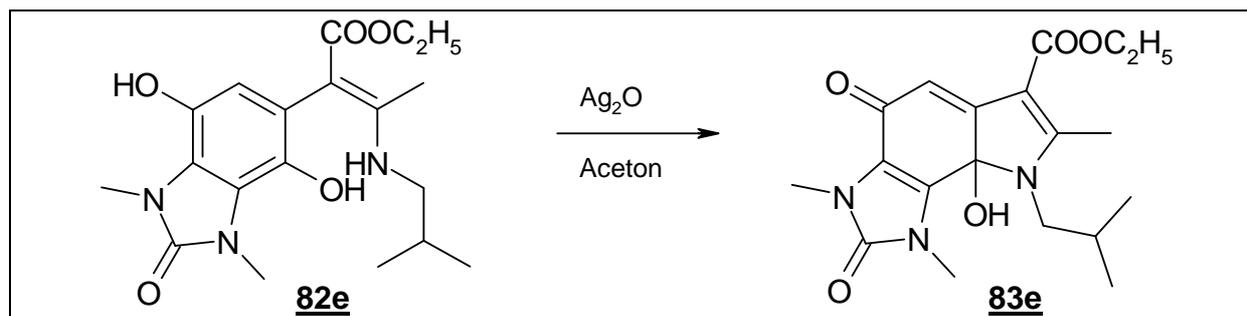
Ebenfalls in Nitromethan ließen sich beim Einsatz anderer N-alkylierter Aminocrotonsäureethylester **2c,d,f** und des 3-Methylaminopent-2-en-1-on **46b** die analogen Produkte isolieren (Abbildung 25).



**Abb. 25:** Hydrochinonaddukte **82b-f**

Auffällig ist, dass die Enamine mit Alkylsubstituenten nur zu Hydrochinonaddukten reagieren, während die Enamine mit Arylsubstituenten sich zu den entsprechenden Indolderivaten umsetzen lassen. Ein ähnliches Phänomen wurde von *Grinev et al.*<sup>58</sup> beschrieben, die herausgefunden haben, dass Enamine, die aus stark basischen Aminen gebildet wurden, die *Nenitzescu*-Reaktion oft in eine andere Richtung lenken als Enamine, die aus arylsubstituierten und damit nicht so stark basischen Aminen resultierten. Allerdings ging es dabei um die Konkurrenz zwischen Benzofuran- und Indolbildung.

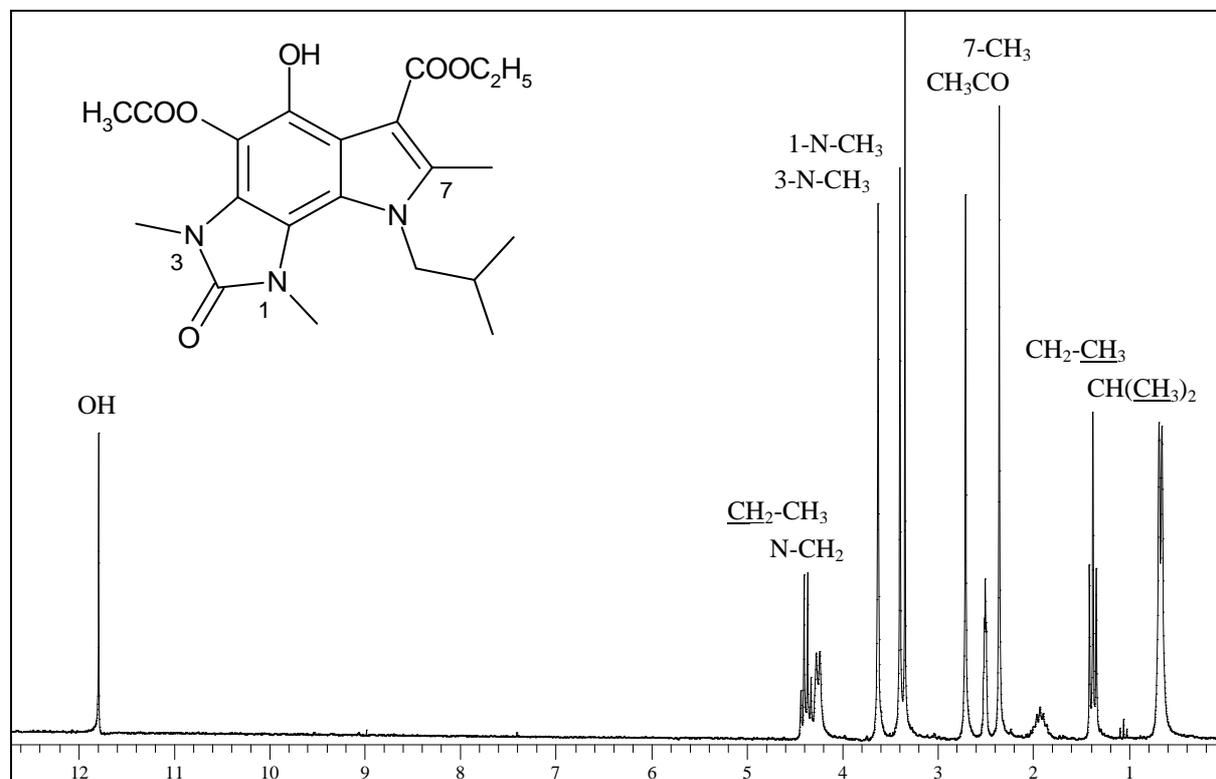
Im nächsten Schritt sollten die Hydrochinonaddukte nun zum entsprechenden Chinonaddukt oxidiert werden. Hierzu wurde die Verbindung **82e** mit Silber(I)-oxid versetzt, und das entstandene Produkt daraufhin spektroskopisch untersucht. Die Spektren deuteten auf das Entstehen des Carbinolaminderivates **83e** hin (Schema 41).



**Schema 41:** Synthese des Carbinolaminderivates **83e**

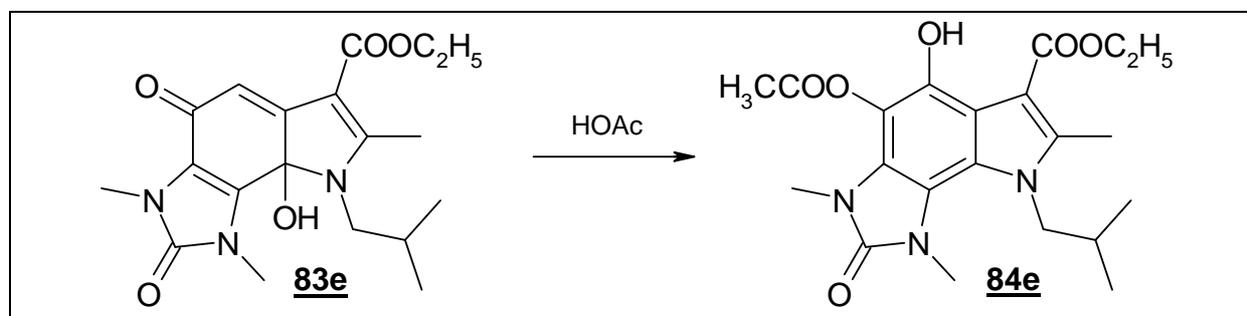
Somit wäre bewiesen, dass auch die hier synthetisierten Hydrochinonaddukte zum Ringschluss befähigt sind. Aber anscheinend ist das Redoxpotenzial des 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** nicht groß genug um die N-alkylierten Hydrochinonaddukte **82b-f** zum entsprechenden Chinonaddukt zu oxidieren. Daher bleibt die *Neritzescu*-Reaktion in diesen Fällen auf der Stufe der Hydrochinonaddukte stehen.

Um nun doch noch zum gewünschten Hydroxyindolderivat **84e** zu gelangen, wurde das Carbinolaminderivat **83e** in Eisessig erhitzt, nachdem der Versuch der reduktiven Dehydratisierung mittels Zink und Salzsäure fehlgeschlagen war. Eine Hydrierung unter Wasserstoffatmosphäre wurde aufgrund der geringen Ausbeute bei der Synthese des Carbinolaminderivates **83e** nicht durchgeführt. Der bei der Reaktion mit Eisessig entstandene Rückstand wurde isoliert und den üblichen analytischen Strukturaufklärungen unterzogen.



**Abb. 26:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Hydroxyindolderivates **84e** (200 MHz; DMSO)

Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 417$ . Im IR-Spektrum erscheinen drei verschiedenen Carbonylvalenzschwingungen, aber auch eine scharfe Bande bei  $2960\text{ cm}^{-1}$ , welche auf eine Hydroxylgruppe hindeutet. Ein Singulett im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO (Abbildung 26) bei  $11,79\text{ ppm}$  weist auf ein austauschbares Proton hin. Die vorhandenen Signale des Ethylesters als Quartett bei  $4,38\text{ ppm}$  und als Triplett bei  $1,38\text{ ppm}$  sowie die Signale des Isobutylrestes lassen auf die erwartete Hydroxyindolbildung schließen. Die beiden Signale bei  $3,63\text{ ppm}$  und  $3,35\text{ ppm}$  stehen für die Methylgruppen des ursprünglichen Chinons an den Positionen 1 und 3. Das Signal bei  $2,71\text{ ppm}$  repräsentiert die eingeführte Acetoxygruppe, und das Signal bei  $2,36\text{ ppm}$  steht schließlich für die Methylgruppe an Position 7. Diese spektroskopischen Daten sprechen für das Entstehen der Verbindung **84e** (Schema 42). Die Tatsache, dass die sich die Hydroxylgruppe nach dieser Umsetzung in Position 5 befindet, wurde schon von *Czwalinna*<sup>28</sup> genau untersucht und bewiesen.



**Schema 42:** Bildung des Hydroxyindolderivates **84e**

Außerdem wurde sowohl in Nitromethan, als auch in Dichlorethan als Reaktionsmedium versucht 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** mit weiteren Enaminen umzusetzen. Aber alle weiteren eingesetzten Enamine, sowohl 3-Aminocrotonsäurenitrile **43** und 3-Aminopent-2-en-1-one **46**, als auch die cyclischen Vertreter 6-Amino-1,3-dimethyluracile **49**, Aminomethylen-cyclopentanone **51**, Aminomethylenindanone **60** und 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enone **63**, gingen mit 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2,4,7-trion **20b** keine *Nenitzescu*-Reaktion ein. Auch eventuelle Zwischenprodukte konnten nicht isoliert bzw. nachgewiesen werden.

### 5.4.3 Strukturvariationen

Wie schon bei den Hydroxyimidazo[g]indolen **18**, so sollte auch hier durch entsprechende Strukturvariationen versucht werden, die potentiell zytotoxische Wirkung der entstandenen Trimethyloxoimidazo[g]indolderivate **22a,h,i,k** zu erhöhen. Da die Ausbeuten bei den Hydrochinonaddukten **82b-f** sehr gering waren, wurde hier von Derivatisierungen abgesehen. Die Trimethyloxoimidazoindolderivate **22a,h,i,k** ließen sich jedoch weder in die entsprechenden *Mannich*-Basen, noch in o-Chinonderivate überführen.

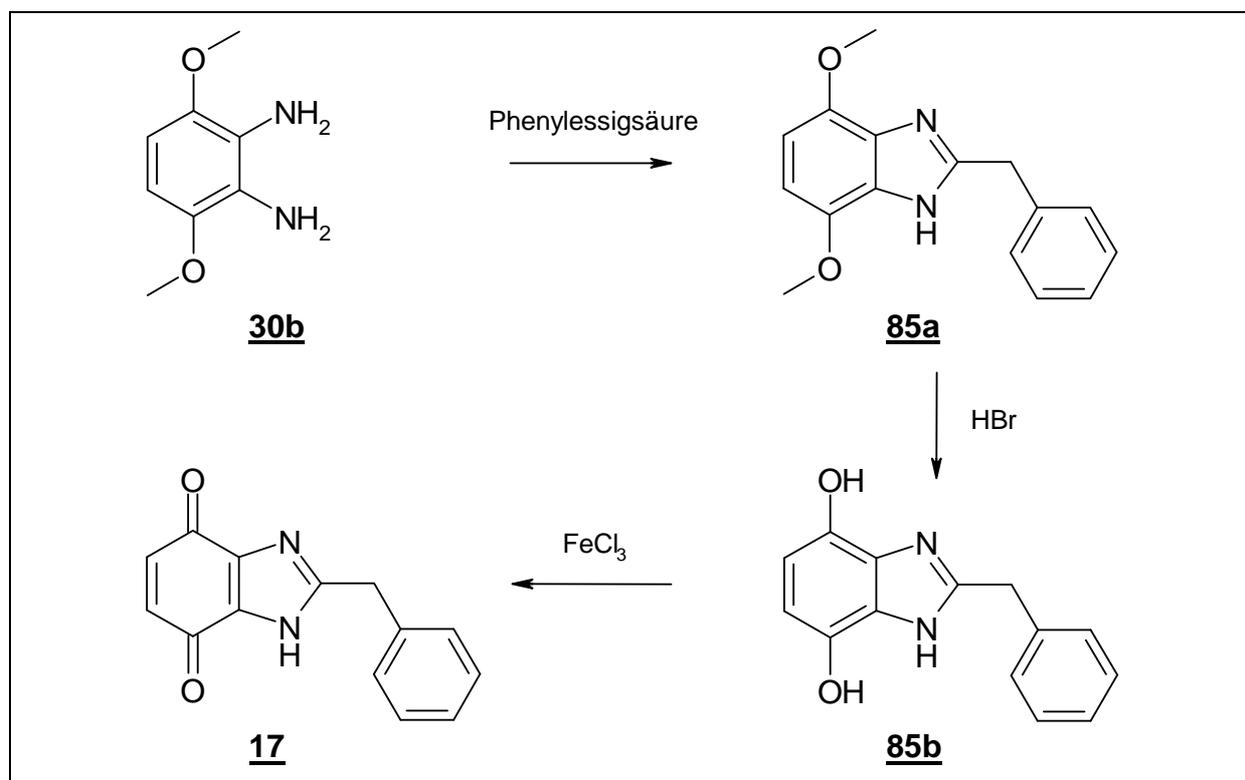
## 6 Umsetzung von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion

Wie schon vorher erwähnt, führte die Einfügung von Benzylgruppen in zytotoxisch aktive Moleküle meistens noch zu einer Verstärkung dieser Aktivität. Daher sollte nun das 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** an Position 2 formal benzyliert werden.

### 6.1 Synthese, Struktur und Eigenschaften von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**

#### 6.1.1 Darstellung von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**

Die Synthese des 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** geht von den gleichen Edukten aus, wie die Synthese des 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**. Allerdings wird hier das intermediär gebildete o-Diamin **30b** nicht mit Ameisensäure, sondern mit Phenyllessigsäure umgesetzt. Die entstehende Dimethoxyverbindung **85a** wird mittels Bromwasserstoffsäure zum entsprechenden Hydrochinon **85b** demethyliert. Dieses wird schließlich mit Eisen-(III)-chlorid zum Chinon **17** oxidiert (Schema 43)<sup>53</sup>.



**Schema 43:** Darstellung von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**

Die Gesamtausbeute nach fünf Stufen beträgt 35%.

### 6.1.2 Struktur von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17

Die Struktur des 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17 wurde durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt. Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei  $m/z=238$ , welcher der berechneten Bruttoformel entspricht. Im IR-Spektrum erscheint eine starke, nicht aufgespaltene Carbonylbande bei  $1662\text{ cm}^{-1}$ . Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt das Signal für das austauschbare Proton bei 13,78 ppm an, welches nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Zugabe verschwindet. Die Signale der beiden Vinylprotonen erscheinen bei 6,67 ppm, und das Singulett der beiden Protonen der Methylengruppe bei 4,09 ppm. Das Signal bei 7,30 ppm repräsentiert die fünf übrigen aromatischen Protonen.

### 6.1.3 Eigenschaften von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17

Über die chemischen Eigenschaften von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17 ist wenig bekannt. Da aber eine sehr große strukturelle Ähnlichkeit zum 1H-Benzimidazol-4,7-dion 16 besteht, kann man wohl davon ausgehen, dass die Erkenntnisse von *March* und *Joullié*<sup>51</sup> bezüglich dieses Chinons auch auf das 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17 anwendbar sind. Somit dürfte auch die Verbindung 17 ein reaktionsfähiges Edukt in der *Nenitzescu*-Reaktion darstellen.

## 6.2 Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern

Da Aminocrotonsäureester sehr leicht zu synthetisieren sind und in der *Nenitzescu*-Reaktion, wie erwähnt, auch schon weitgehend erforscht wurden, sind sie hier zunächst als Enaminkomponente mit 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** umgesetzt worden.

### 6.2.1 Umsetzung in Eisessig

Wie bei den Umsetzungen mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** wurde auch hier zunächst die *Nenitzescu*-Reaktion mit Eisessig als Reaktionsmedium durchgeführt. Als Enaminkomponente wurde der N-Benzylaminocrotonsäureethylester **2d** gewählt. Der entstandene weiße Niederschlag sollte nach seiner Isolierung mit den üblichen Methoden spektroskopisch untersucht werden.

Auch hier lag der Schmelzpunkt sehr hoch und war aufgrund von Zersetzung nicht zu bestimmen. Im EI-Massenspektrum findet sich wieder der gewünschte Molpeak bei  $m/z = 439$ . Wird hier wiederum ein Massenspektrum mit der FAB-Methode zur Ionisierung angefertigt, so wird ein Molpeak bei  $m/z = 876$  detektiert, was wieder für das Entstehen der dimeren Verbindung **86d** (Abbildung 27) spricht. Aufgrund der schlechten Löslichkeit konnte von dieser Verbindung kein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen werden. Nach den Erfahrungen mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** als Chinonkomponente war jedoch die Bildung des Dimers **86d** zu erwarten.

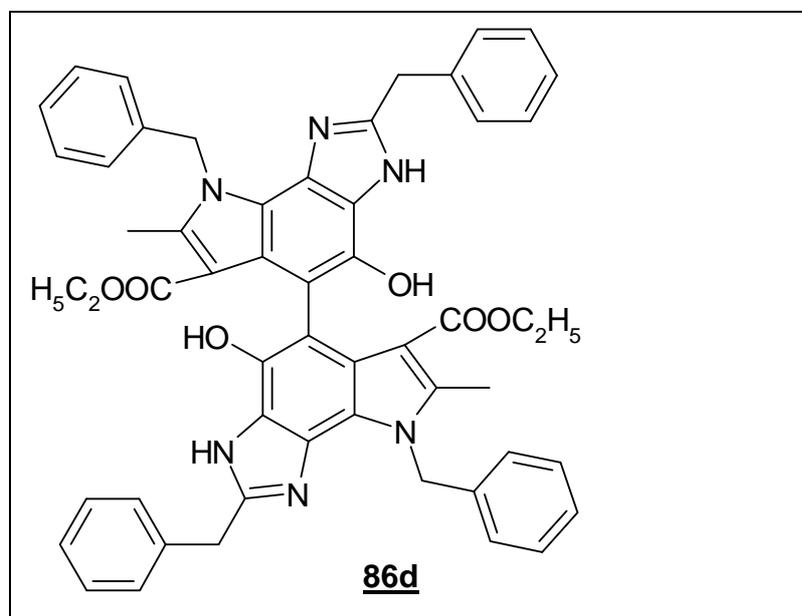


Abb. 27: dimeres Produkt **86d**

## 6.2.2 Umsetzung in Nitromethan

Um die Bildung von dimerisierten Produkten zu unterbinden wurde wieder Nitromethan als Reaktionsmedium ausgewählt. Bei der Umsetzung von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit Methylaminocrotonsäureethylester **2c** in Nitromethan fiel nach einigen Stunden Reaktionszeit ein weißgrauer Niederschlag aus. Dieser wurde isoliert und spektroskopisch analysiert.

Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 363$ , welcher mit der errechneten Bruttoformel übereinstimmt. Im IR-Spektrum erscheinen zwei breite Banden bei  $3250\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $2979\text{ cm}^{-1}$ , welche auf die Anwesenheit von einer Hydroxylgruppe und einer Aminogruppe hindeuten. Die Elementaranalyse stimmt ebenfalls mit der errechneten Elementarzusammensetzung überein. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO (Abb.28) zeigt zunächst die Anwesenheit von zwei austauschbaren Protonen bei 12,47 ppm und 9,46 ppm. Ein Singulett bei 7,35 ppm zeigt ein einzelnes aromatisches Proton am Indolgerüst an. Der Ethylester zeigt sich durch ein Quartett bei 4,27 ppm und ein Triplett bei 1,37 ppm. Diese analytische Daten sprechen eindeutig für das Entstehen von Verbindung **19c** (Schema 44).

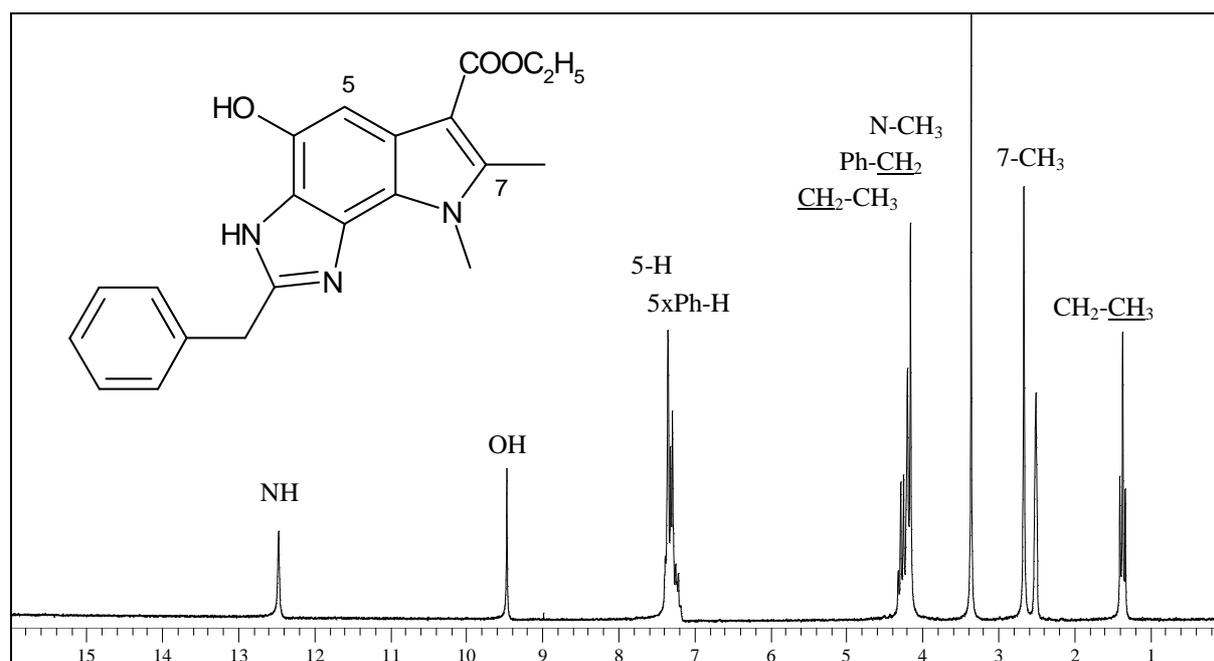
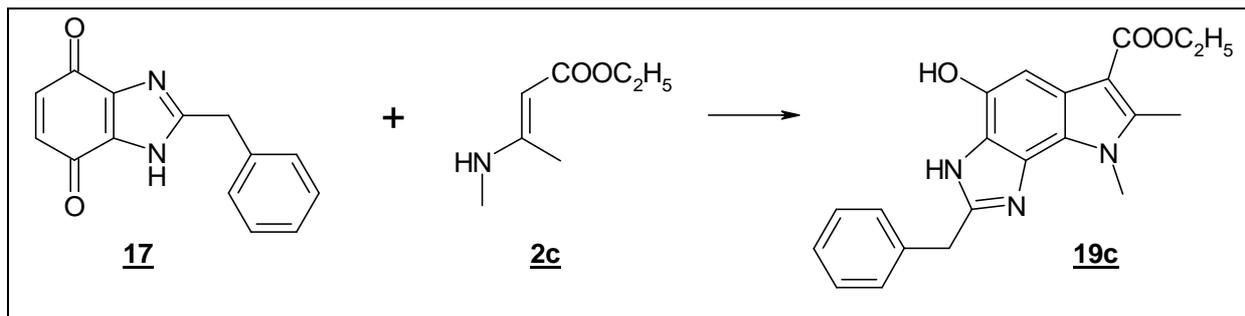
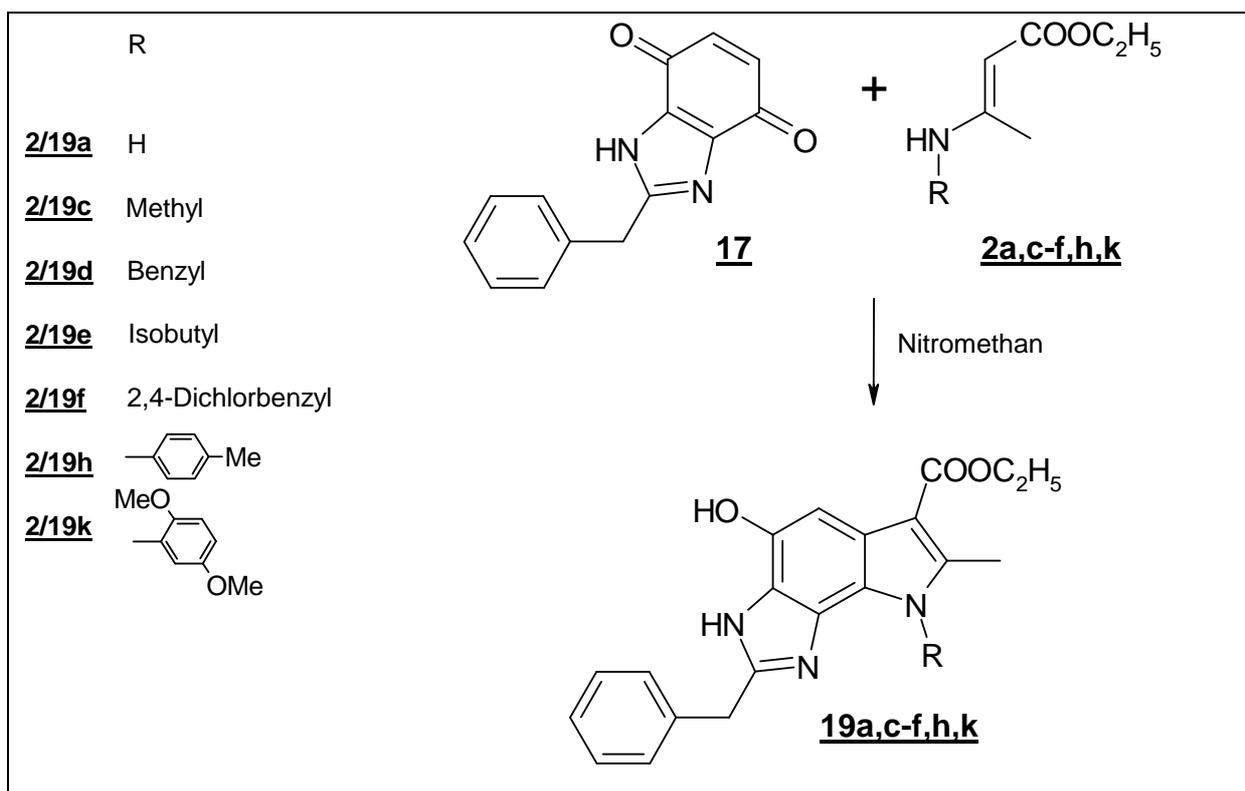


Abb. 28:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Hydroxyindol **19c** (200MHz; DMSO)



**Schema 44:** Reaktion von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit Methylaminocrotonsäureethylester **2c**

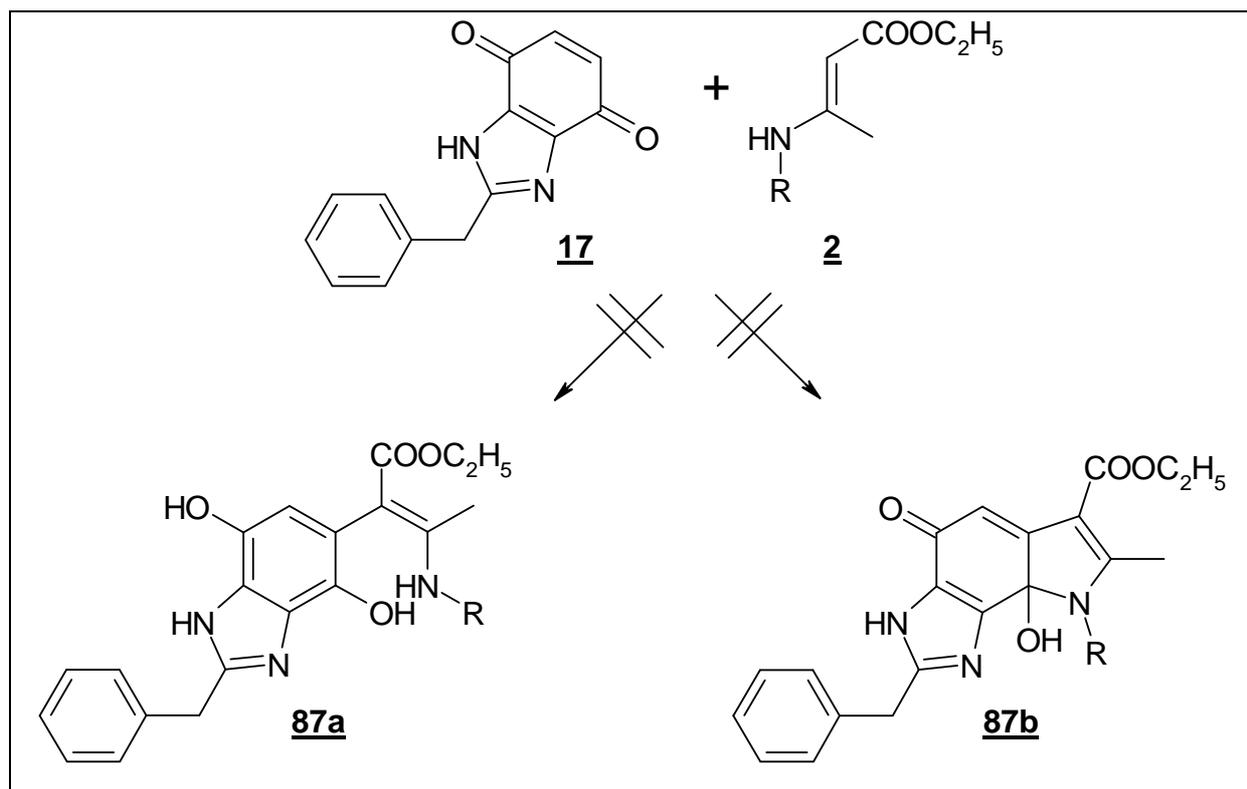
Darauffin wurden weitere Aminocrotonsäureester als Enaminkomponente eingesetzt. Bei der Umsetzung in Nitromethan entstanden analog die jeweiligen Benzylhydroxymethylimidazoindole **19** (Schema 45).



**Schema 45:** Benzylhydroxyimidazo[g]indole **19** aus 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**

### 6.2.3 Umsetzung in Methanol

Da die *Nenitzescu*-Reaktion mit 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** in Nitromethan immer direkt bis zur Stufe des Hydroxyindols abließ, sollte nun durch Umsetzung in Methanol versucht werden eventuelle Zwischenprodukte, wie z.B. Hydrochinonaddukte oder Carbinolamine, zu isolieren. Das 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** reagierte jedoch mit Aminocrotonsäureethylestern **2** in Methanol nicht zu einem einheitlichen, isolierbaren Produkt ( Schema 46).



**Schema 46:** Versuch der Umsetzung von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit Aminocrotonsäureethylestern **2** in Methanol

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

Wie schon bei den Umsetzungen mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** als Chinonkomponente in der *Nenitzescu*-Reaktion, so sollte auch 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit weiteren  $\beta$ -Ketoenaminen zur Reaktion gebracht werden.

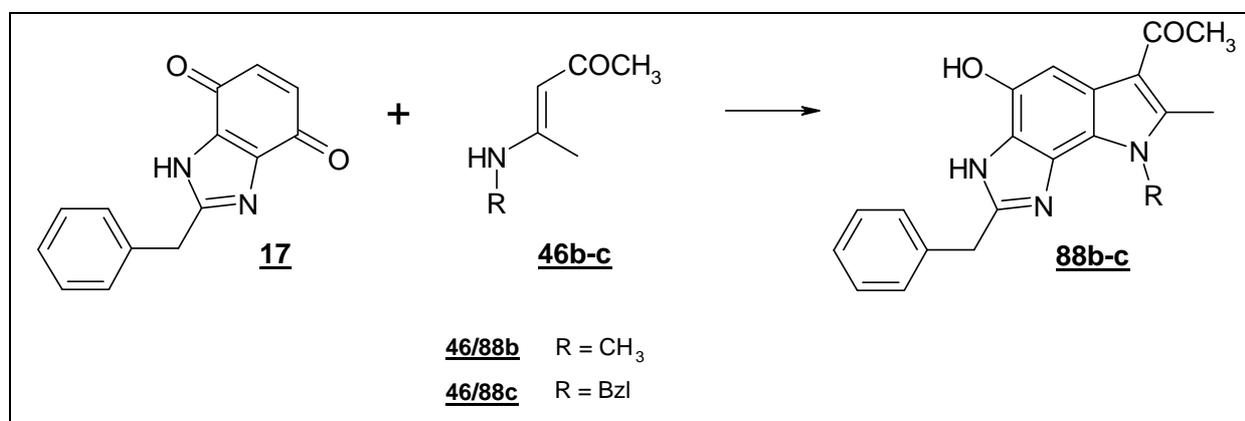
#### 6.3.1 Umsetzung mit 3-Aminocrotonsäurenitrilen

Auch hier wurden zunächst die N-substituierten 3-Aminocrotonsäurenitrile **43a-e** als Enaminkomponente getestet, und die Umsetzung wurde in Nitromethan und in Eisessig durchgeführt. Aber wie nach den Erfahrungen mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** zu erwarten war, konnte man auch nach der Umsetzung von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit Aminocrotonsäurenitrilen keine Produkte isolieren. Als Rückstand fiel nur das Chinon **17**, also eines der Edukte an.

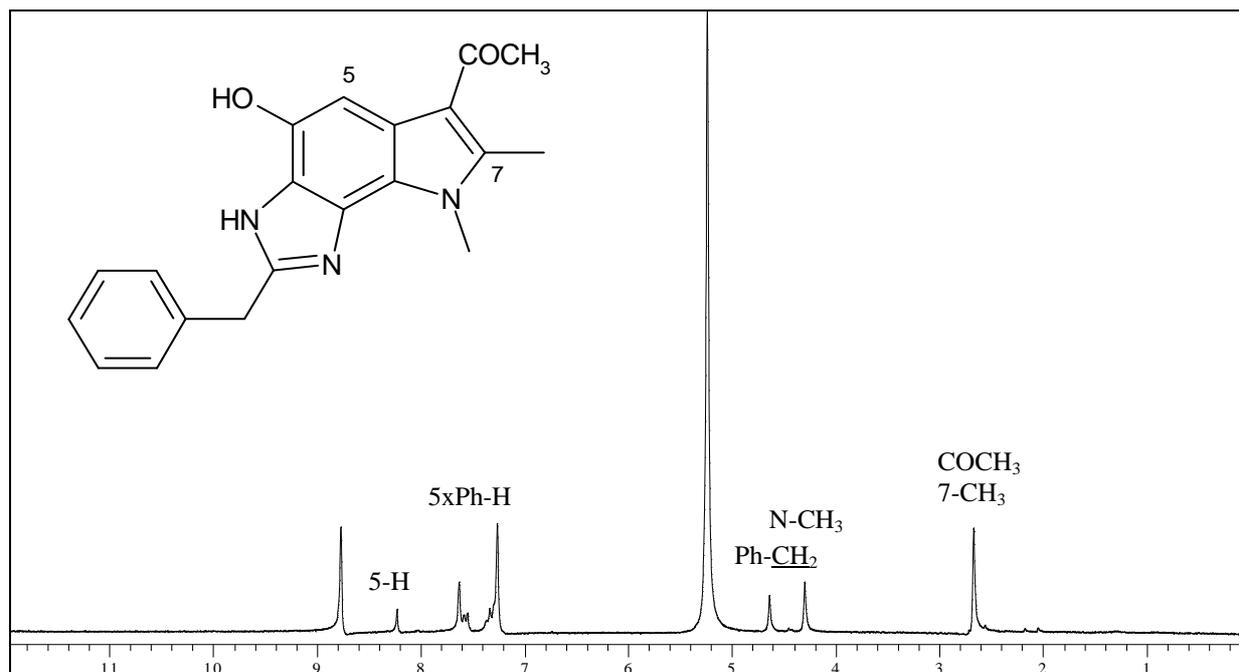
#### 6.3.2 Umsetzung mit 3-Aminopent-2-en-1-onen

Danach wurde versucht 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit N-substituierten 3-Aminopent-2-en-1-onen **46b-c** als Enaminkomponente in Nitromethan umzusetzen. Der bei dieser Umsetzung entstehende weiße Rückstand wurde daraufhin spektroskopisch untersucht.

Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 333$ , welcher zu der gewünschten Struktur passt. Im IR-Spektrum erscheint erwartungsgemäß auch nur eine Carbonylbande bei  $1592\text{ cm}^{-1}$ . Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in deuteriertem DMSO zeigt wie zu erwarten Signale für zwei austauschbare Protonen bei 12,49 ppm und bei 9,52 ppm. Da sich die anderen Signale teilweise überlagerten, wurde noch ein zweites Spektrum, diesmal in deuteriertem Pyridin (Abbildung 29), aufgenommen.



**Schema 47:** Reaktion von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit 3-Aminopent-2-en-1-onen **47b-c**

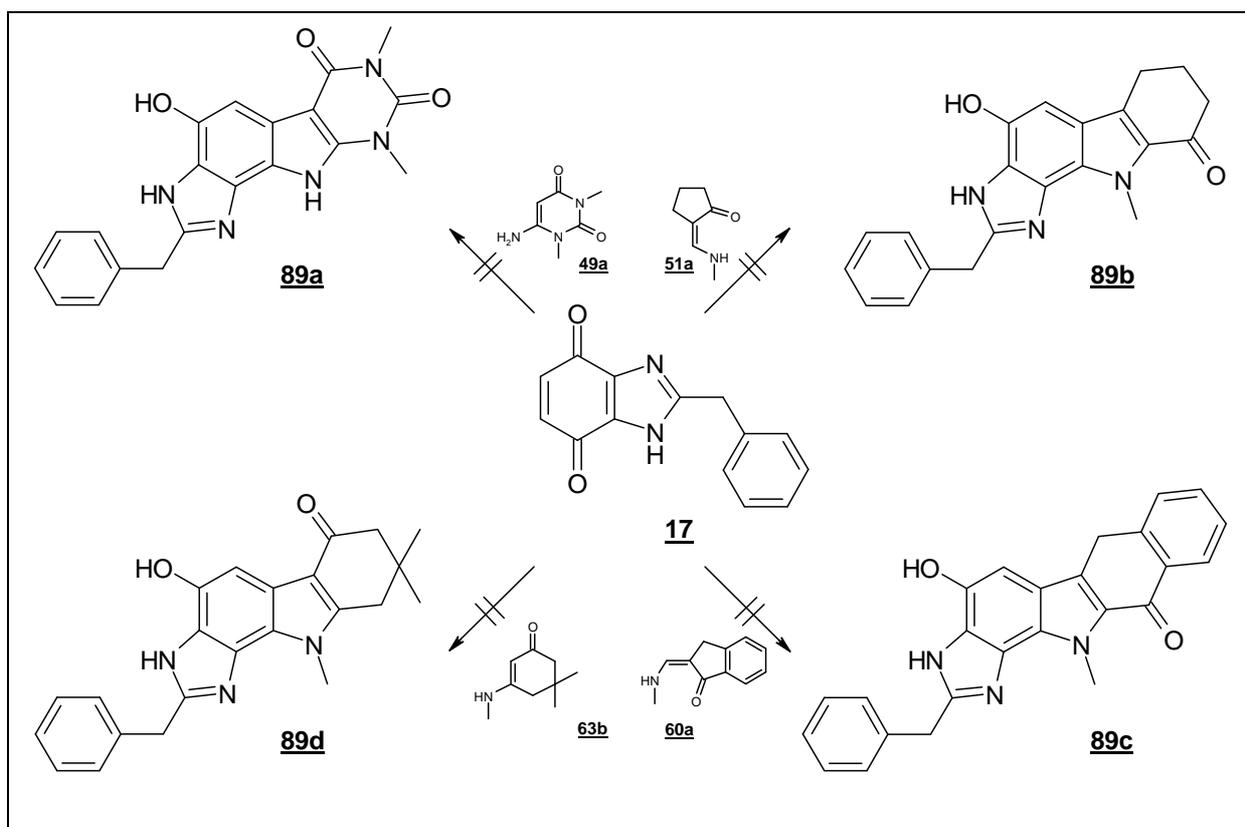


**Abbildung 29:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **88b** (200 MHz; Pyridin)

Die beiden Signale für die austauschbaren Protonen sind in Pyridin nicht zu erkennen. Hier erscheint ein Singulett eines isoliertes aromatisches Protonen bei 8,21 ppm, sowie zum Multipllett aufspaltende Signale für die fünf aromatischen Protonen der Benzylgruppe bei 7,56 ppm bis 7,29. Die übrigen Signale erscheinen bei den erwarteten Verschiebungen. Damit wäre bewiesen, dass die Reaktion von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit 3-Aminopent-2-en-1-onen **47b-c** nach dem Mechanismus der *Nenitzescu*-Reaktion zu den erwarteten Hydroxyinolen **88b-c** führt, da auch die Umsetzung mit dem benzylsubstituierten 3-Aminopent-2-en-1-on **88c** zum analogen Ergebnis führte (Schema 47).

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

Um noch weitere, strukturell verschiedene, Hydroxyindolderivate aus 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** zu synthetisieren, wurde dieses Chinon ebenfalls mit cyclischen  $\beta$ -Ketoenaminen unter den Bedingungen der *Nenitzescu*-Reaktion umgesetzt. Wie jedoch nach den Erfahrungen mit 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** zu erwarten war, konnten auch mit 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** als Chinonkomponente keine Produkte nach Umsetzungen mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **49a**, Aminomethylcyclopentanon **51a**, Methylaminomethylenindanon **60a** oder 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enon **63b** isoliert werden ( Schema 48).



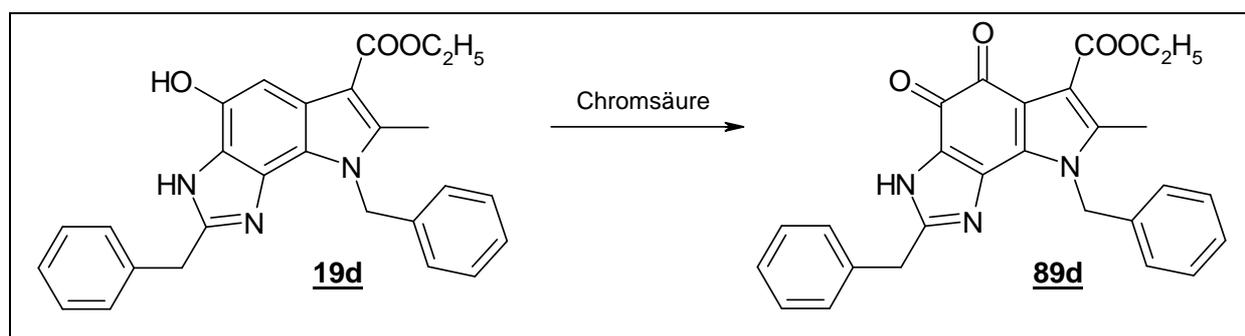
**Schema 48:** Reaktion von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit cyclischen Enaminen

## 7 Oxidation der Benzylhydroxyimidazo[g]indole

Wie schon bei den aus 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** entstandenen Hydroxyimidazo[g]indolen **18** mit Erfolg durchgeführt, so sollten auch die Benzylhydroxyimidazo[g]indole **19** mittels Oxidation in die entsprechenden o-Chinonderivate überführt werden, um so eventuell eine Verbesserung des cytotoxischen Potentials zu erzielen.

Analog der Oxidation der Hydroxyimidazo[g]indole **18** zu den Dioxoimidazo[g]indolen **65** wurde zunächst versucht die Reaktion mit Fremy's Salz durchzuführen. Hierbei war jedoch keine Oxidation zum entsprechenden o-Chinonderivat zu beobachten. Auch die Versuche mit Salpetersäure und Ammoniumcer-(IV)-nitrat führten wieder nicht zum gewünschten Ergebnis. Daraufhin wurde die Methode von *Holmes et al.*<sup>74</sup> aufgegriffen, in der Chromsäure als Oxidationsmittel verwendet wird. Dem jeweiligen Hydroxyindolderivat **19** wurde in verdünnter Essigsäure Schwefelsäure und Chrom-(VI)-oxid zugesetzt. Die dabei gewonnene, blauviolette Substanz wurde anschließend spektroskopisch untersucht.

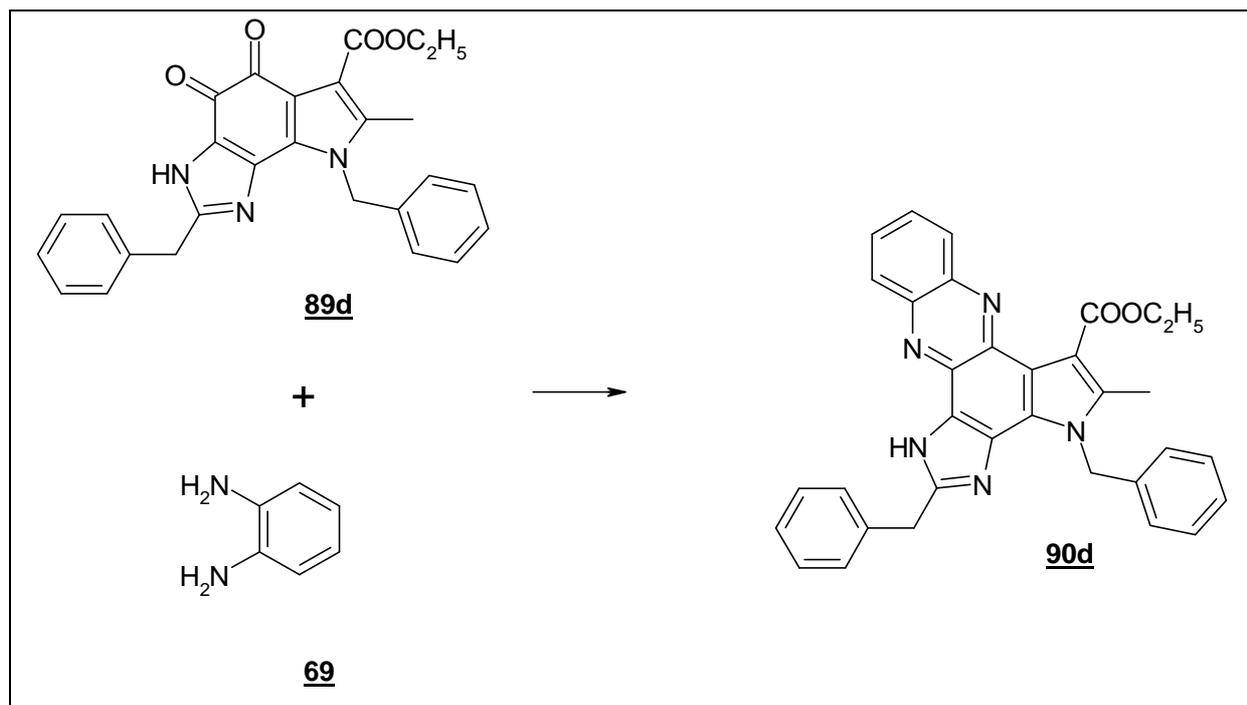
Beim Einsatz von N-Benzyl-benzylhydroxymethylimidazoindole **19d** besitzt die entstandene Verbindung **89d** im Massenspektrum einen Molpeak von  $m/z = 453$ , welcher dem erwarteten o-Chinonderivat entsprechen würde. Im IR-Spektrum lassen sich drei Carbonylvalenzschwingungen bei  $1700\text{ cm}^{-1}$ ,  $1684\text{ cm}^{-1}$  und  $1652\text{ cm}^{-1}$  erkennen, sowie eine stark verbreiterte Bande bei  $3029\text{ cm}^{-1}$ , die auf eine Aminogruppe hindeutet. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Deuteriochloroform zeigt nur noch ein Signal für ein austauschbares Proton bei 10,25 ppm. Im Vergleich zum  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **19d** fehlt das Signal eines einzelnen aromatischen Protons am Indolgerüst. Da die Signale der übrigen Protonen im Vergleich zum Spektrum der Verbindung **19d** weitgehend unverändert sind, lassen diese Daten darauf schließen, dass nach Oxidation von Hydroxyindol **19d** mit Chromsäure tatsächlich das o-Chinonderivat **89d** entstanden ist (Schema 49).



**Schema 49:** Herstellung des o-Chinonderivates **89d**

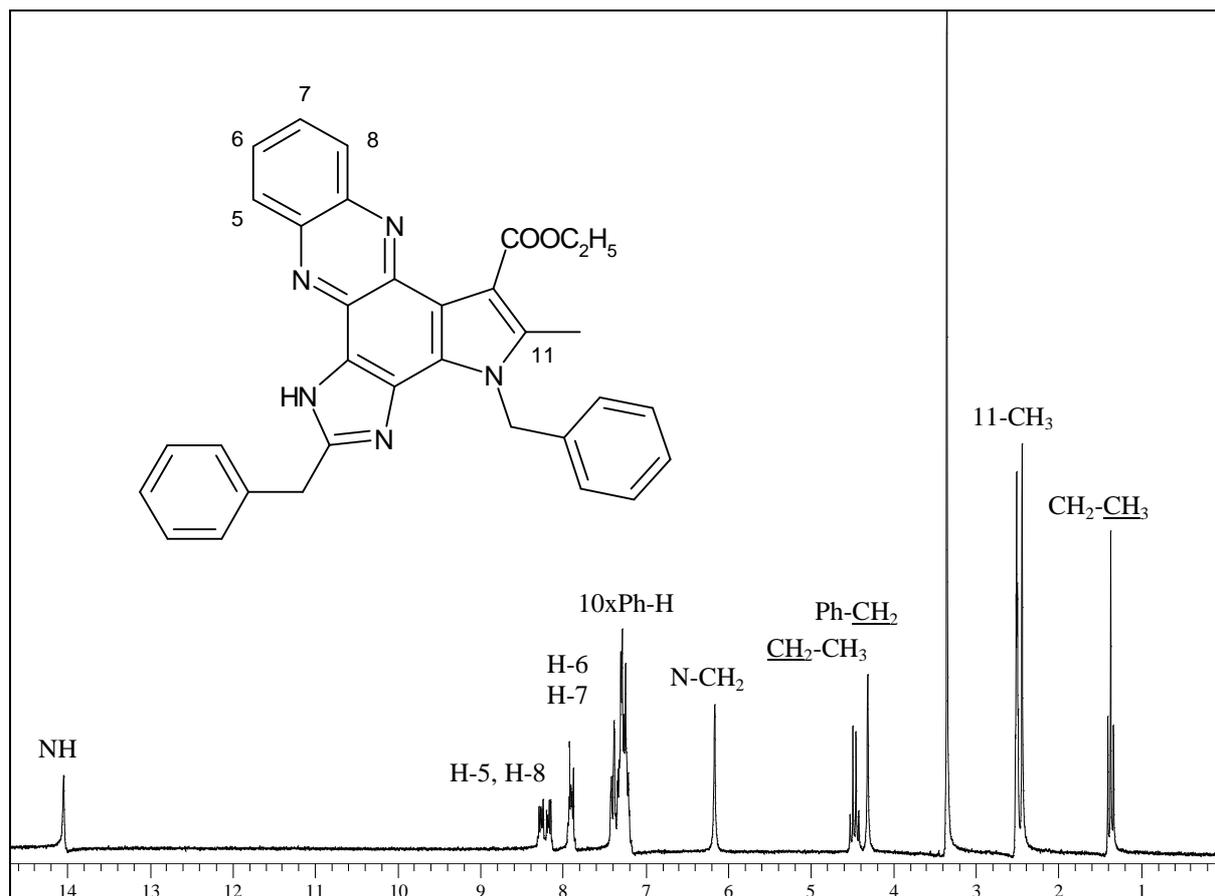
Auch mit dem o-Chinonderivat **89d** wurde analog der Umsetzung des Dioxoimidazo[g]indol **65d** mit o-Phenylendiamin **69** eine Derivatisierung zum Phenazinderivat **90d** durchgeführt, um die entstandene o-Chinonstruktur eindeutig zu beweisen (Schema 50).

<sup>74</sup> R.R.Holmes, J.Conrady, J.Guthrie, R.McKay, *J.Amer.Chem.Soc.* **1954**, 76, 2400 ff.



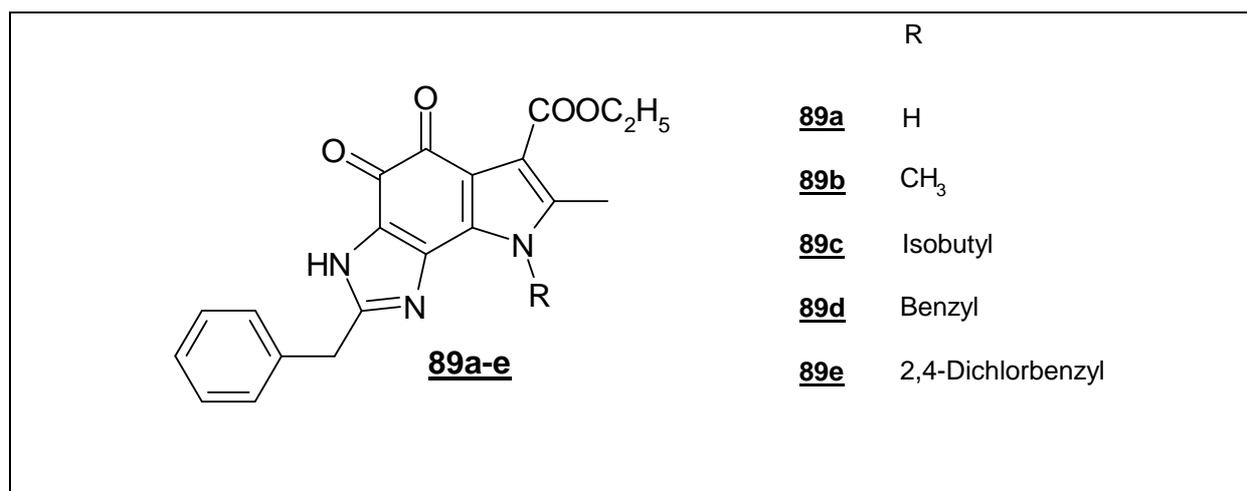
**Schema 50:** Umsetzung des o-Chinonderivates **89d** mit o-Phenylendiamin **69**

Zum Strukturbeweis des Phenazinderivates **90d** wurden wieder die üblichen spektroskopischen Analyseverfahren angewendet. Das Massenspektrum weist einen Molpeak von  $m/z = 525$  aus, der mit dem errechneten Molekulargewicht von Verbindung **90d** übereinstimmt. Im Vergleich zu Verbindung **89a** erscheint nur noch eine Carbonylbande bei  $1700\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum, was auf die Derivatisierung der beiden Carbonylfunktionen der o-Chinonstruktur hindeutet. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO (Abbildung 30) erscheint zunächst bei  $14,04\text{ ppm}$  das Signal eines austauschbaren Protons, welches der NH-Funktion des Imidazolringes zuzuordnen ist. Das stark aufspaltende Multipllett bei  $8,29\text{ ppm}$  bis  $7,87\text{ ppm}$  mit der Intensität von vier Protonen ist den vier aromatischen Protonen des angelagerten o-Phenylendiaminaramaten zuzuordnen. Die Lage der Signale der übrigen Protonen sind im Vergleich zum  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **89d** kaum verändert. Mit Hilfe dieser spektroskopischen Daten wurde sowohl die Struktur der Verbindung **90d**, als auch endgültig die Struktur des o-Chinonderivates **89d** eindeutig bewiesen.



**Abbildung 30:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Phenazinderivates **90d** (200 MHz; DMSO)

Neben dem oben erwähnten o-Chinonderivat **89d** sind auch noch weitere o-Chinonderivate **89a-c** aus den entsprechenden Hydroxyindolen **19** synthetisiert worden (Abbildung 31).



**Abbildung 31:** o-Chinonderivate **89a-d**

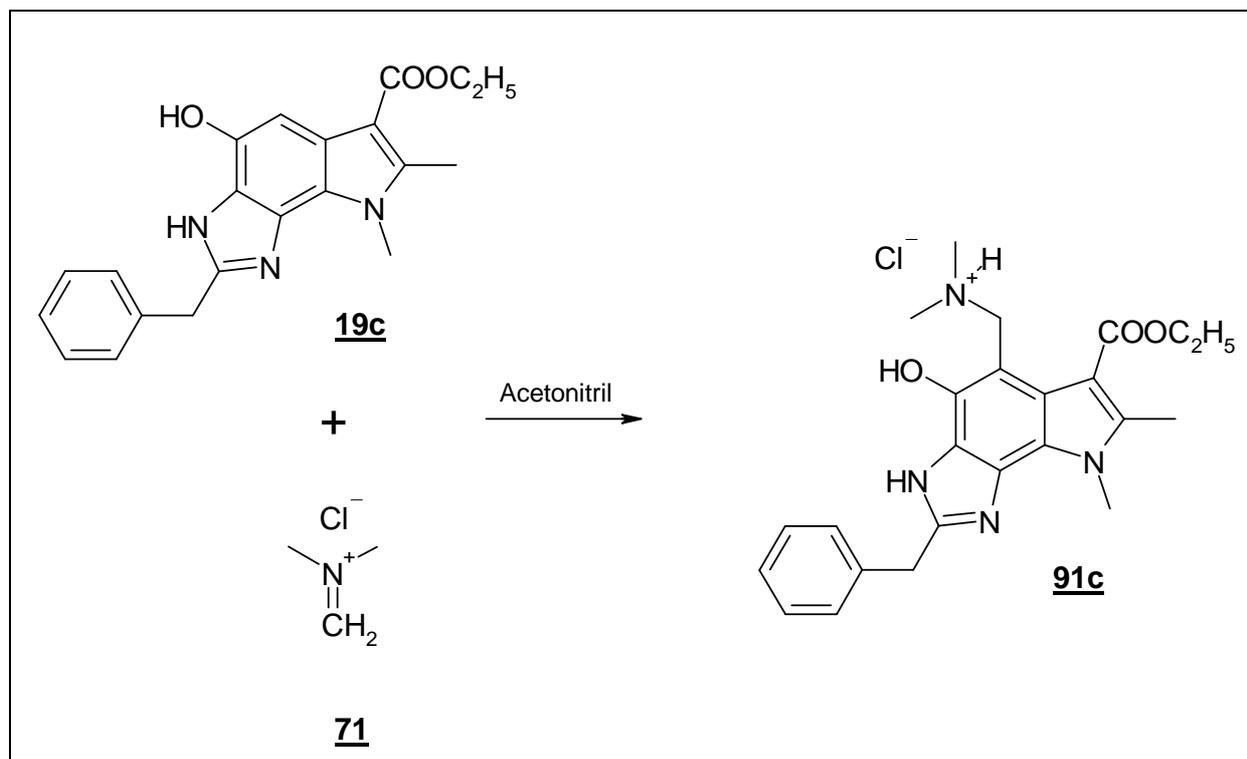
Das o-Chinonderivat **89e** wurde ebenfalls zum Phenazinderivat **90e** umgesetzt.

## 8 Weitere Strukturvariationen der Benzylhydroxyimidazo[g]indole

### 8.1 Mannich-Basen der Benzylhydroxyimidazo[g]indole 19

Zur Steigerung der potentiell cytotoxischen Wirksamkeit der Hydroxyindole 19 sollte nun wieder versucht werden durch Einführung von Dialkylaminoseitenketten die entsprechenden *Mannich*-Basen 91 zu synthetisieren.

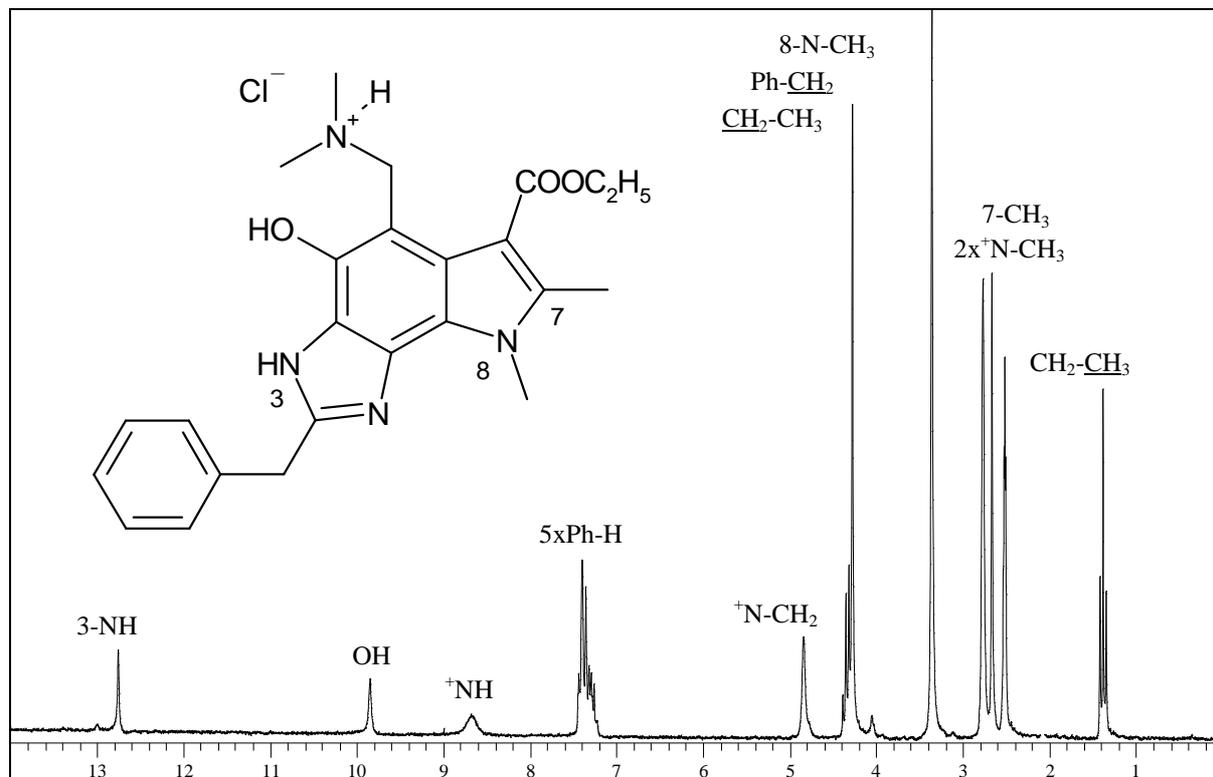
Nachdem die Einführung einer Dimethylaminoseitenkette mittels N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid 71 bei einigen Hydroxyimidazo[g]indolen 18 mit Erfolg durchgeführt wurde, sollte das gleiche Verfahren nun auch bei den Benzylhydroxyimidazo[g]indole 19 zum Einsatz kommen. Nach Umsetzung des Hydroxyindols 19c mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid 71 in Acetonitril sollte die entsprechende *Mannich*-Base 91c entstehen (Schema 51). Auch hier fiel nach kurzer Zeit ein weißer Niederschlag im Reaktionsansatz aus. Dieser wurde isoliert und spektroskopisch untersucht.



**Schema 51:** Darstellung der *Mannich*-Base 91c aus dem Benzylhydroxymethylimidazoindol 19c

Das Massenspektrum, bei welchem zur Ionisierung wieder die FAB-Methode herangezogen wurde, zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 421$ , was genau der berechneten Bruttoformel entspricht. Im IR-Spektrum erscheint wieder eine sehr stark verbreiterte Bande bei  $2976\text{ cm}^{-1}$ , welche wohl durch die zusätzliche Aminogruppe hervorgerufen wurde. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO (Abbildung 32) zeigt zunächst drei Signale für austauschbare Protonen bei 12,74 ppm, 9,83 ppm und bei 8,68 ppm. Das Signal bei 4,83 ppm zeigt die zwei aliphatischen Protonen der Methylengruppe der

an. Schließlich erscheinen im hohen Feld noch vier Signale von Methylgruppen. Durch diese spektroskopischen Daten wurde insgesamt eine eindeutige Identifizierung der gewünschten *Mannich*-Base **91c** ermöglicht.



**Abbildung 32:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **91c** (200 MHz; DMSO)

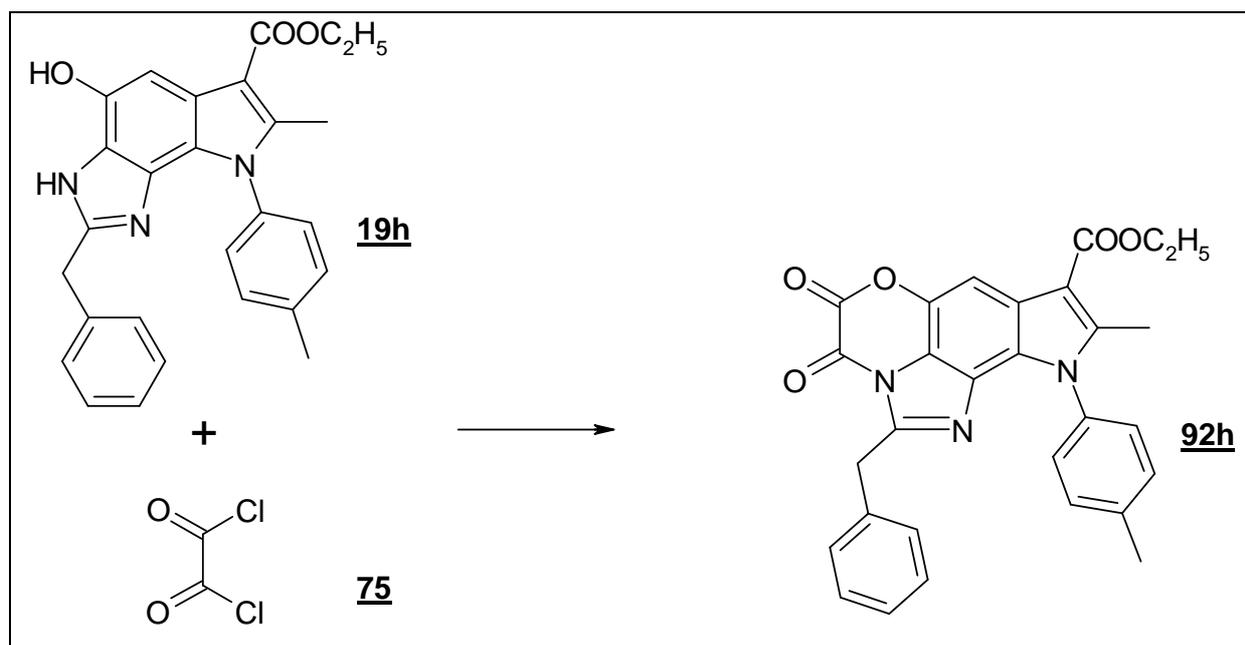
Auf die gleiche Art wurde auch das Hydroxyindol **19d** in die entsprechende *Mannich*-Base **91d** überführt.

Wie schon bei den Hydroxyindolen **18**, so scheiterte auch hier jeder weitere Versuch die *Mannich*-Basen auf einem anderen Syntheseweg darzustellen.

## 8.2 Darstellung von Oxazindionderivaten der Benzylhydroxyimidazo[g]indole

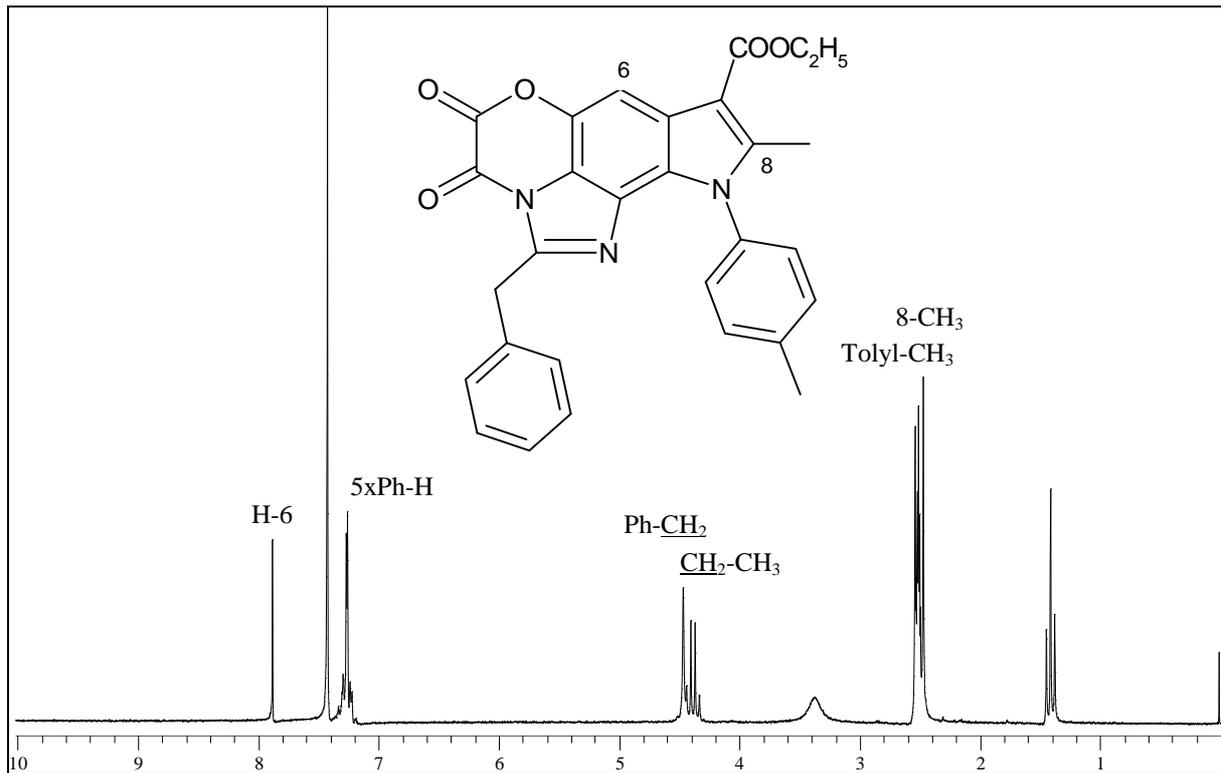
### 19

Eine weitere etablierte Strukturvariation der Hydroxyimidazo[g]indole **18** ist die Darstellung eines Oxazindionderivates. Dies sollte sich auf die Benzylhydroxyimidazo[g]indole **19** übertragen lassen. Einer Suspension von Hydroxyindol **19h** in wasserfreiem Dioxan wurde Oxalylchlorid zugesetzt. Es entstand wieder eine gelbe, kristalline Substanz, welches sehr wahrscheinlich das Oxazindionderivat **92h** des Hydroxyindols **19h** sein dürfte (Schema 52).



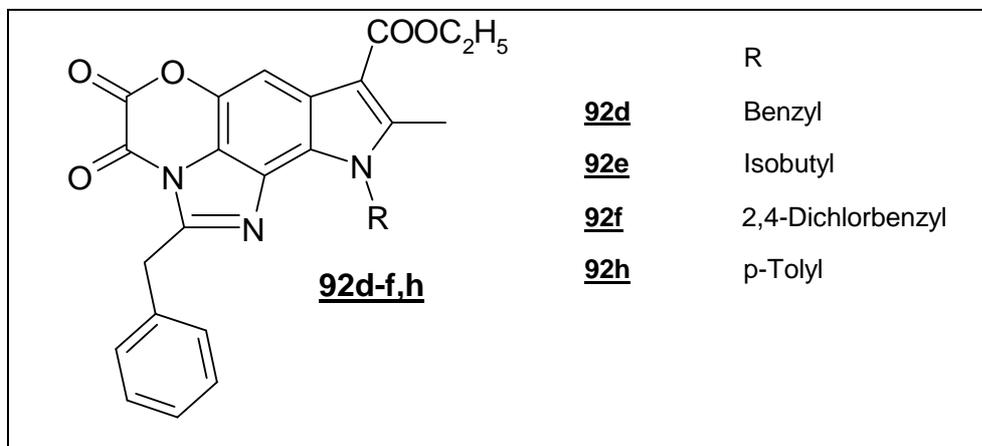
**Schema 52:** Darstellung des Oxazindionderivates **92h**

Die entstandene Verbindung wurde daraufhin spektroskopisch untersucht. Das Massenspektrum weist einen Molpeak von  $m/z = 493$  aus, welcher genau mit dem errechneten Molekulargewicht übereinstimmt. Im IR-Spektrum sind nun sehr deutlich drei scharfe Carbonylbanden bei  $1767\text{ cm}^{-1}$ ,  $1748\text{ cm}^{-1}$  und bei  $1675\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen, während keine Banden mehr für Hydroxyl- bzw. Aminogruppen zu sehen sind. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO (Abbildung 33) erscheinen im Vergleich zu Verbindung **19h** nun keine austauschbaren Protonen mehr. Bei  $7,87\text{ ppm}$  lässt sich ein Signal für ein einzelnes aromatisches Proton erkennen. Die Lage der Signale der übrigen Protonen sind im Vergleich zum  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **19h** kaum verändert. Damit wäre die Bildung des Oxazindionderivates **92h** analytisch bewiesen.



**Abbildung 33:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **92h** (200 MHz; DMSO)

Auch andere Benzylhydroxyimidazo[g]indole **19** ließen sich auf diese Weise zu den entsprechenden Oxazindionderivaten **92d-f** umsetzen (Abbildung 34).

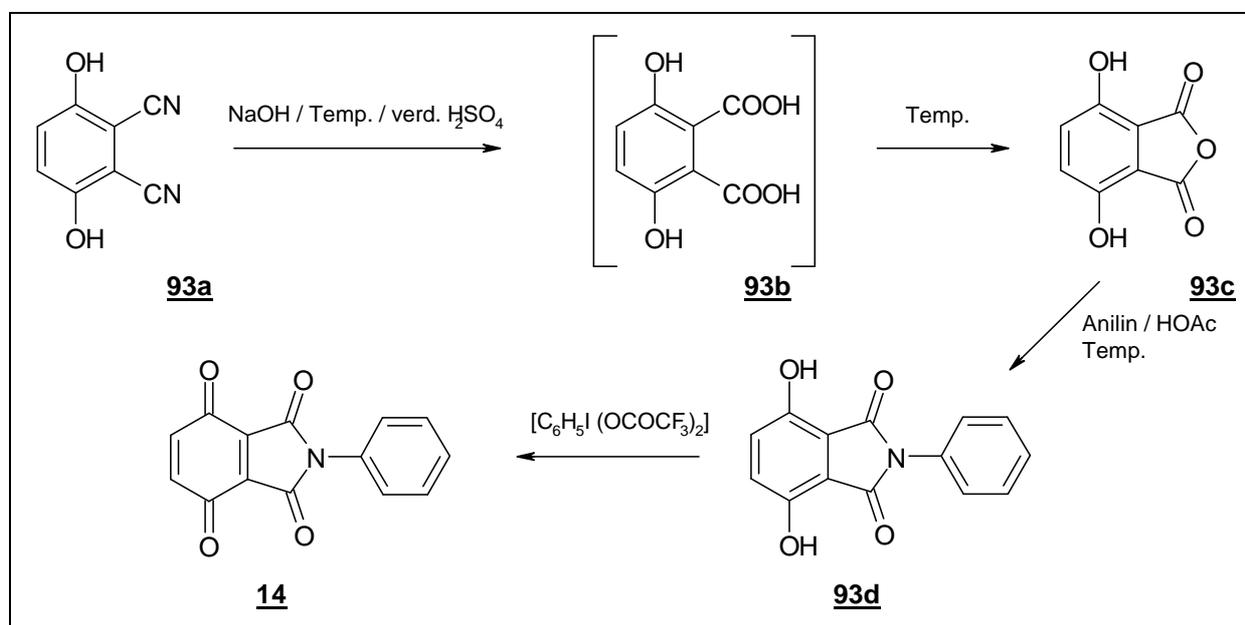


**Abb. 34:** Oxazindionderivate **92d-f,h**

## 9 Umsetzung der 3-Aminocrotonsäurenitrile

Wie früher schon erwähnt, sind Aminocrotonsäurenitrile **43** den Aminocrotonsäureestern **2** strukturell sehr ähnlich, dennoch wurden sie bisher nur sehr wenig als Enaminkomponente in der *Neritzescu*-Reaktion untersucht. Da sie aber offensichtlich wie bei *Schenck*<sup>55</sup> nur mit Chinonen mit einer hohen Carbonyllaktivität reagieren, wurden sie mit einem weiteren Chinon umgesetzt, dass diese Voraussetzung erfüllt.

Das von *Sippel*<sup>29</sup> untersuchte 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **14** ist ebenfalls ein p-Chinon mit einem kondensierten 5-Ring-Heterocyclus. Die Synthese von 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **14** ist in der Literatur beschrieben<sup>75a,75b</sup> und ausgehend vom 2,3-Dicyanhydrochinon **93a** ist es in drei Stufen zugänglich (Schema 53).



**Schema 53:** Darstellung von 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **14**

Neben der Tatsache, dass das 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **14** aufgrund seiner zwei zusätzlichen Carbonylfunktionen eine erhöhte Carbonyllaktivität besitzt, ist noch die Struktur selbst erwähnenswert. 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **14** ist als Partialstruktur in Thalidomid (Contergan<sup>®</sup>) **94** enthalten (Abbildung 35). Thalidomid wurde 1956 als Hypnoticum eingeführt und 1961 wegen teratogener Nebenwirkungen vom Markt genommen. Heute wird es noch zur Behandlung von Lepra, Malaria und AIDS eingesetzt, da es neben der sedativen auch antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung zeigt<sup>76,77,78,79</sup>. Besonders interessant ist auch seine inhibierende Wirkung auf die Produktion

<sup>75a</sup> J.Thiele, F.Günther, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1906**, 349, 45-66

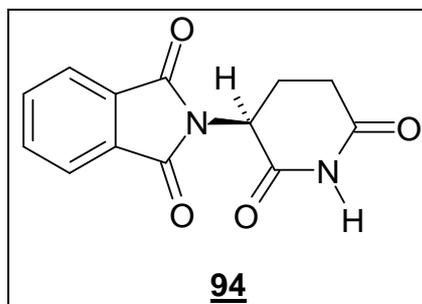
<sup>75b</sup> K.Kanematsu, S.Morita, S.Fukushima, E.Osawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5211-5215

<sup>76</sup> J.Knabe, *Pharmazie in unserer Zeit* **1998**, 2, 66-67

<sup>77</sup> K.Sasaki, Y.Shibata, Y.Hashimoto, S.Iwasaki, *Biol.Pharm.Bull.* **1995**, 18 (9), 1228-1233

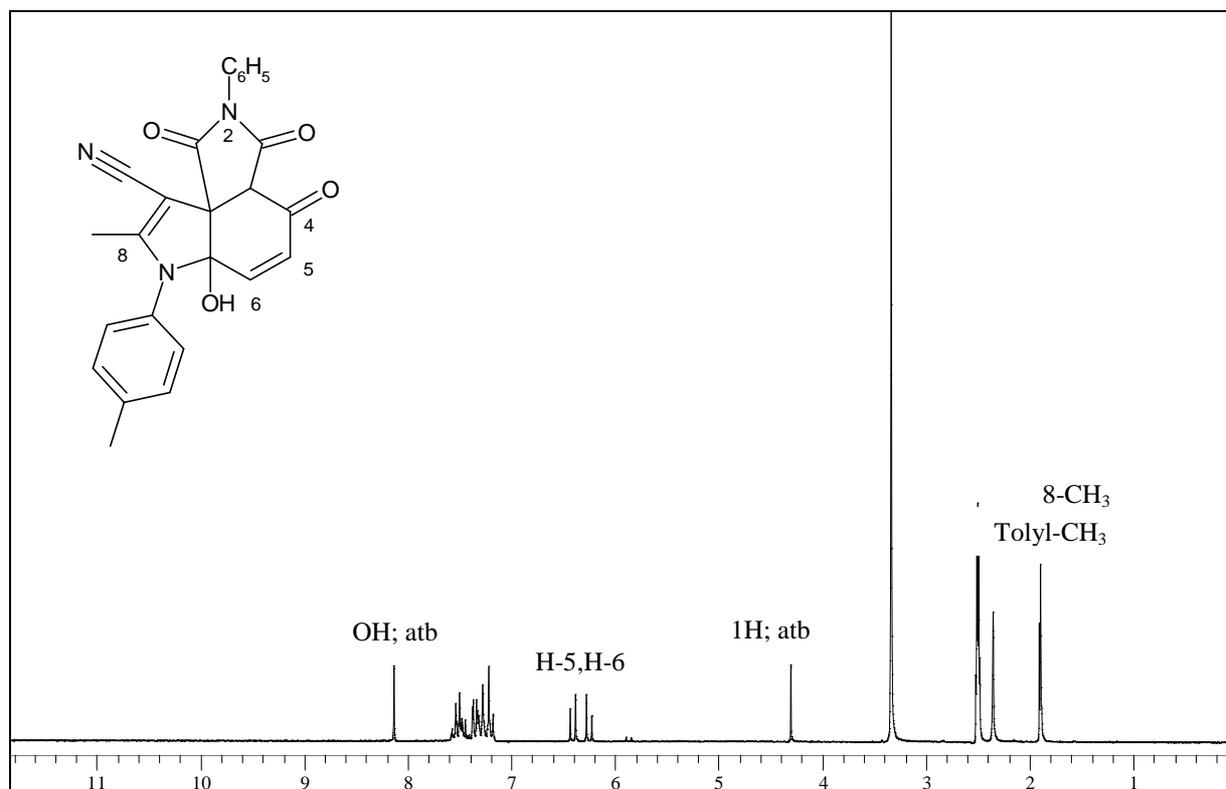
<sup>78</sup> Y.Shibata, K.Sasaki, Y.Hashimoto, S.Iwasaki, *Chem.Pharm.Bull.* **1996**, 44 (1), 156-162

des Tumor-Nekrose-Faktors  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  ist zum Einen in der Lage Tumorzelllinien spontan abzutöten, zum Anderen bewirkt TNF- $\alpha$  eine Stimulation des Immunsystems<sup>80</sup>. Im Rahmen der chemotherapeutischen Krebsbekämpfung wurde Thalidomid **94** vielfach modifiziert, indem z.B. der Glutarimid-Ring durch einen Phenylring ersetzt wurde, wodurch die Wirkung auf TNF- $\alpha$  erhalten blieb<sup>79</sup>. Veränderungen am Isoindol-Aromaten führten teilweise zu einer deutlichen Steigerung der genannten inhibierenden Wirkung von TNF- $\alpha$ <sup>81</sup>.



**Abb. 35:** Thalidomid **94**

Daher kann man davon ausgehen, dass die bei der Umsetzung von Aminocrotonsäurenitrilen **43** mit 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **14** darstellbaren Verbindungen pharmakologisch sehr interessant sein sollten.



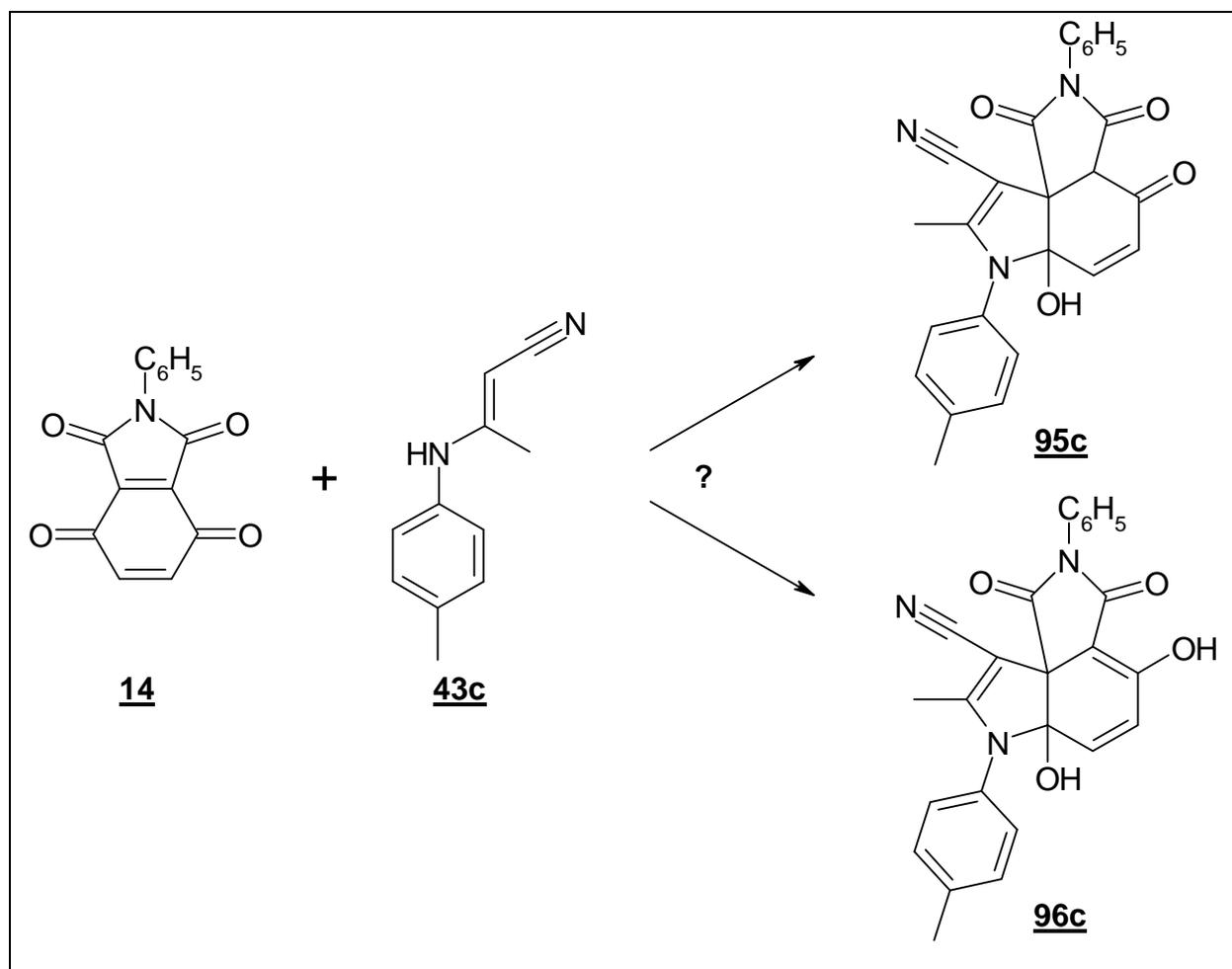
**Abbildung 36:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **95c** (200 MHz; DMSO)

<sup>79</sup> H.Miyachi, A.Ogasawara, A.Azuma, Y.Hashimoto, *Bioorg. & Med.Chem.* **1997**, 5 (11), 2095-2102

<sup>80</sup> A.Azuma, H.Miyachi, Y.Shibata, Y.Hashimoto, S.Iwasaki, *Biol.Pharm.Bull.* **1996**, 19 (7), 1001-1003

<sup>81</sup> S.Niwayama, B.E.Turk, J.O.Liu, *J.Med.Chem.* **1996**, 39, 3044-3045

Das p-Tolyl-aminocrotonsäurenitril **43c** wurde in Eisessig mit 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **14** bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach den Erfahrungen von *Sippel*<sup>29</sup> sollte bei dieser Umsetzung das kondensierte Indolderivat **95c** oder die tautomere Verbindung **96c** entstehen (Schema 54).



**Schema 54:** mögliche Reaktion von 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **14** mit p-Tolyl-aminocrotonsäurenitril **43c**

Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak von  $m/z = 425$ , was mit dem für die Struktur **95c** errechneten Molekulargewicht übereinstimmt. Im IR-Spektrum erscheint bei  $2210\text{ cm}^{-1}$  die Valenzschwingung der Nitrilgruppe. Bei  $3204\text{ cm}^{-1}$  lässt sich eine stark verbreiterte Bande erkennen, die auf die Anwesenheit mindestens einer Hydroxylgruppe hinweist. Außerdem werden wie erwartet zwei Carbonylbanden bei  $1736\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $1732\text{ cm}^{-1}$  angezeigt. Die Verbrennungsanalyse entspricht ebenfalls der erwarteten Elementarzusammensetzung. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO (Abbildung 36) erscheinen zwei Signale für austauschbare Protonen bei 8,13 ppm und bei 4,31 ppm. Im Bereich von 7,58 ppm bis 7,18 ppm lässt sich ein Multiplett detektieren, welches die neun aromatischen Protonen der beiden Phenylreste repräsentiert. Ein zum AB-System aufspaltendes Signal zeigt die beiden übrigen aromatischen Protonen an. Die Signale der beiden Methylgruppen erscheinen schließlich im hohen Feld. Die Daten des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums lassen daher eher den Schluss zu, dass Verbindung **96c** entstanden ist (Schema 54).

Um die Existenz der beiden Hydroxylgruppen auch noch chemisch zu beweisen, sollte Verbindung **96c** acetyliert werden.

Das Massenspektrum der acetylierten Verbindung zeigt einen Molpeak bei  $m/z = 467$ , was nur für eine einfache Acetylierung spricht. Im IR-Spektrum erscheinen bei  $1768\text{ cm}^{-1}$ ,  $1720\text{ cm}^{-1}$  und  $1688\text{ cm}^{-1}$  auch nur drei Carbonylbanden. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO (Abbildung 38) erscheint noch immer ein Signal für ein für ein austauschbares Proton bei  $7,63\text{ ppm}$ . Ansonsten erscheint im hohen Feld noch ein zusätzliches Signal für eine Methylgruppe, welches hier die Acetylfunktion repräsentiert.

Im Vergleich mit dem Spektrum der Verbindung **96c** lässt sich eindeutig feststellen, dass nur ein Signal eines austauschbaren Protons verschwunden ist. Um eine Begründung für die Monoacetylierung zu finden, sollte nun durch ein  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die Existenz der Enolstruktur der Verbindung **96c** bewiesen werden. Die Daten dieses  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums zeigen jedoch, dass bei der *Nenitzescu*-Reaktion von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **14** mit p-Tolyl-aminocrotonsäurenitril **43c** doch die Verbindung **95c** entstanden ist, da im Spektrum ein eindeutiges Dublett als Signal für das C-3a erscheint. Das zweite austauschbare Proton im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **95c** muss für das H-3a stehen, da nur dieses Proton aufgrund seiner durch die beiden benachbarten Carbonylgruppen hervorgerufene CH-Acidität noch zu einem Protonenaustausch befähigt ist.

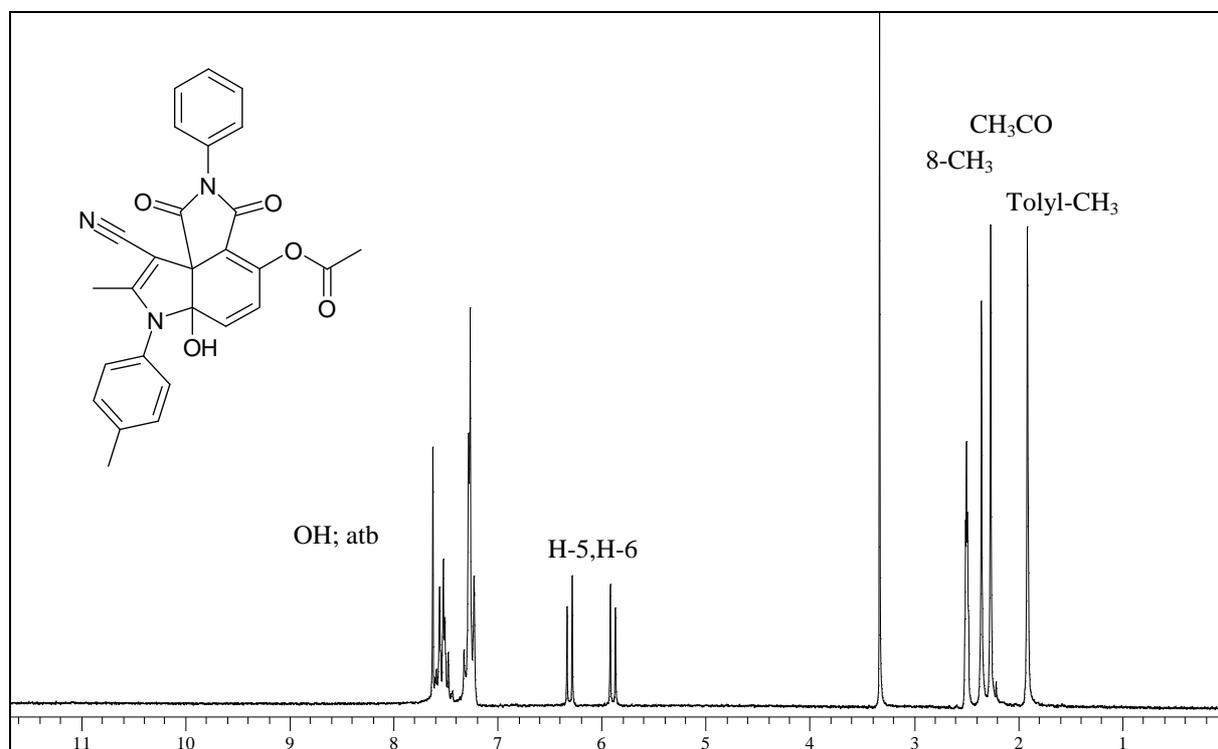
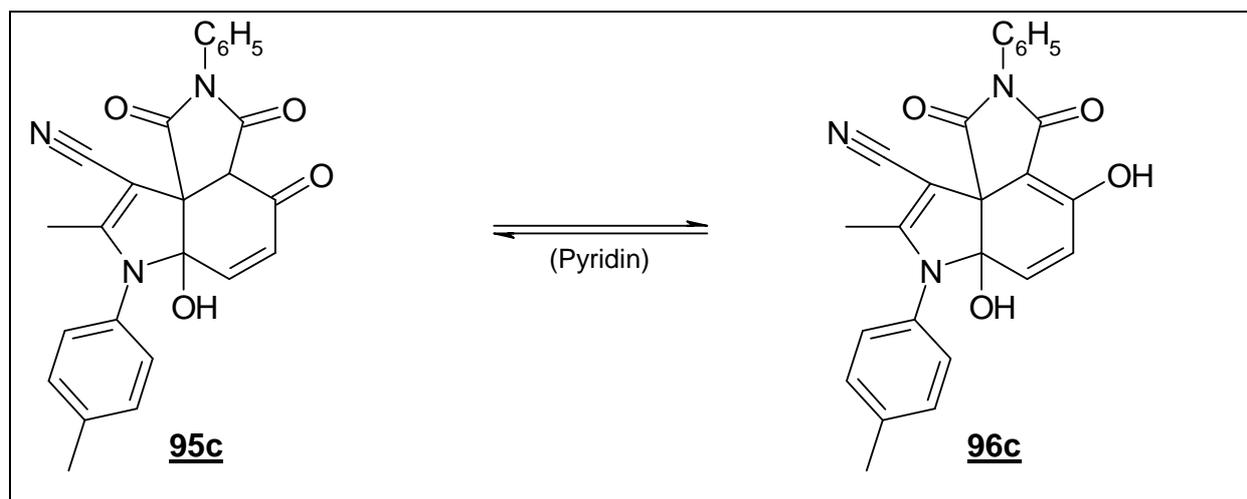


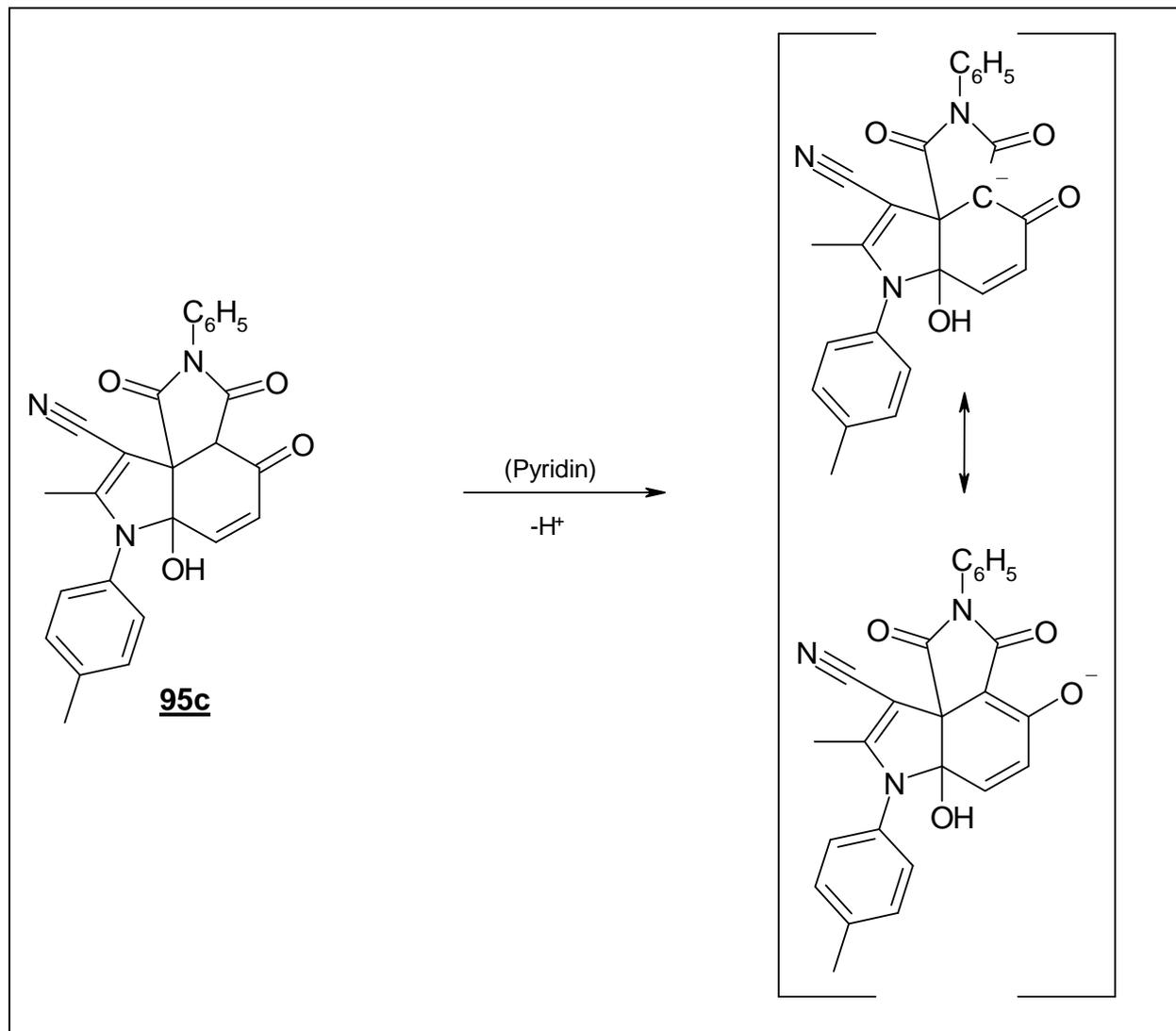
Abbildung 38:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **97c** (200 MHz; DMSO)

Auffällig ist im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Acetylderivates **97c** jedoch, dass das Signal des aciden H-3a im Vergleich zum  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **95c** verschwunden ist. Dies kann nur bedeuten, dass in Verbindung **97c** immer noch eine freie Hydroxylgruppe vorhanden ist. Dies ist nur möglich über eine durch Pyridin katalysierte Enolisierung der Ketofunktion an C-4 zu Verbindung **96c** (Schema 55).



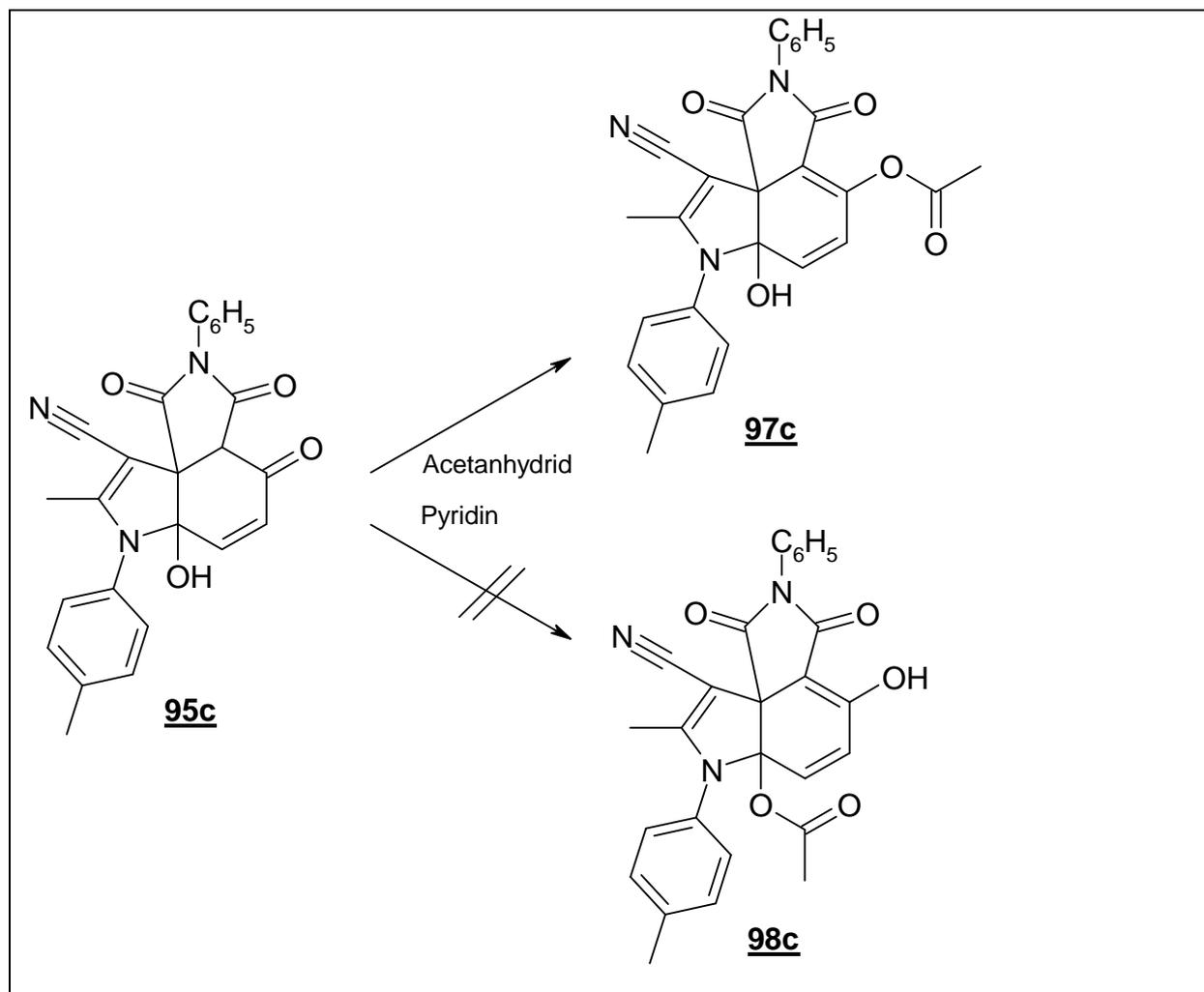
**Schema 55:** Keto-Enol-Tautomerie der Verbindungen **95c** und **96c**

Welche der beiden Hydroxylgruppen durch die Umsetzung mit Acetanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur acetyliert worden ist, lässt sich durch die üblichen spektroskopischen Verfahren nicht sicher klären. Wahrscheinlicher ist jedoch die Acetylierung der Hydroxylgruppe an C-4. Zum Einen besteht die Möglichkeit, dass die Verbindung **95c** nach der Reaktion mit Pyridin als Anion bzw. als Enolat-Ion vorliegt, wodurch eine Veresterung mit Acetanhydrid ermöglicht wird (Schema 56).



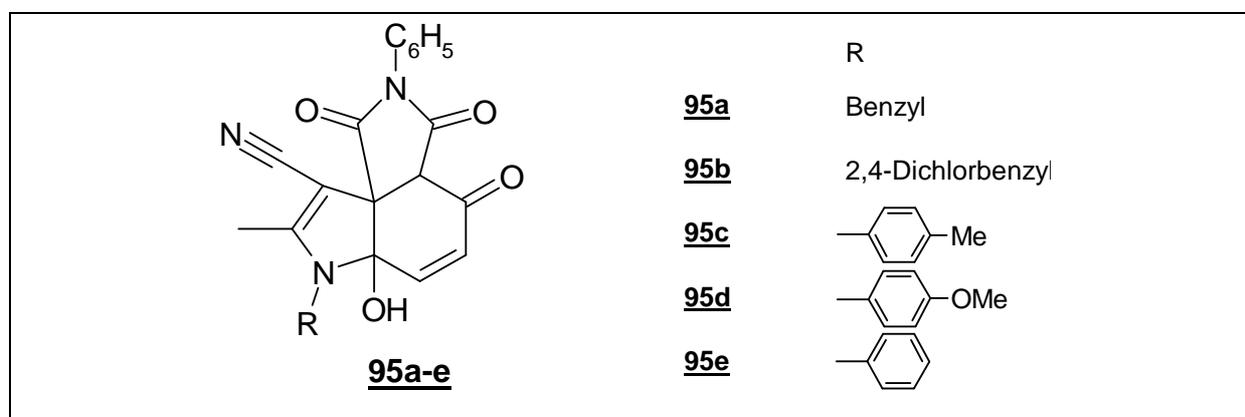
**Schema 56:** Deprotonierung von Dihydroxydioxophenylpyrroloindolcarbonitril **95c** in Pyridin

Zum Anderen ist die Carbinolaminstruktur an C-6a anscheinend durch solch milde Bedingungen nicht zu verestern. Ferner könnte auch noch eine sterische Hinderung durch die Aromaten eine Rolle spielen. Daher kann das Entstehen der Verbindunge **95c** als bewiesen und das Entstehen der Verbindung **97c** als sehr wahrscheinlich angesehen werden, während die Entstehung von Verbindung **98c** eher unwahrscheinlich ist (Schema 57).



**Schema 57:** Acetylierung der Verbindung **95c**

Die Umsetzung mit 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **14** wurde auch mit den anderen synthetisierten Aminocrotonsäurenitrilen **43a,b,d,e** durchgeführt, wobei jeweils das analoge Produkt **95** isoliert werden konnte (Abbildung 37).



**Abb.37:** Dihydroxydioxophenylpyrroloindolcarbonitrile **95a-e**

Verbindung **95d** wurde unter den gleichen Bedingungen zu Verbindung **97d** acetyliert.

## 10 Pharmakologische Untersuchungen

Die Anti-Tumortherapie mit Chemotherapeutika ist heutzutage ein wichtiger Faktor der Krebsbekämpfung. Daher wird in der Krebs-Forschung versucht immer neue Zytostatika zu finden, welche dann möglichst selektiv auf Krebszellen wirken sollen.

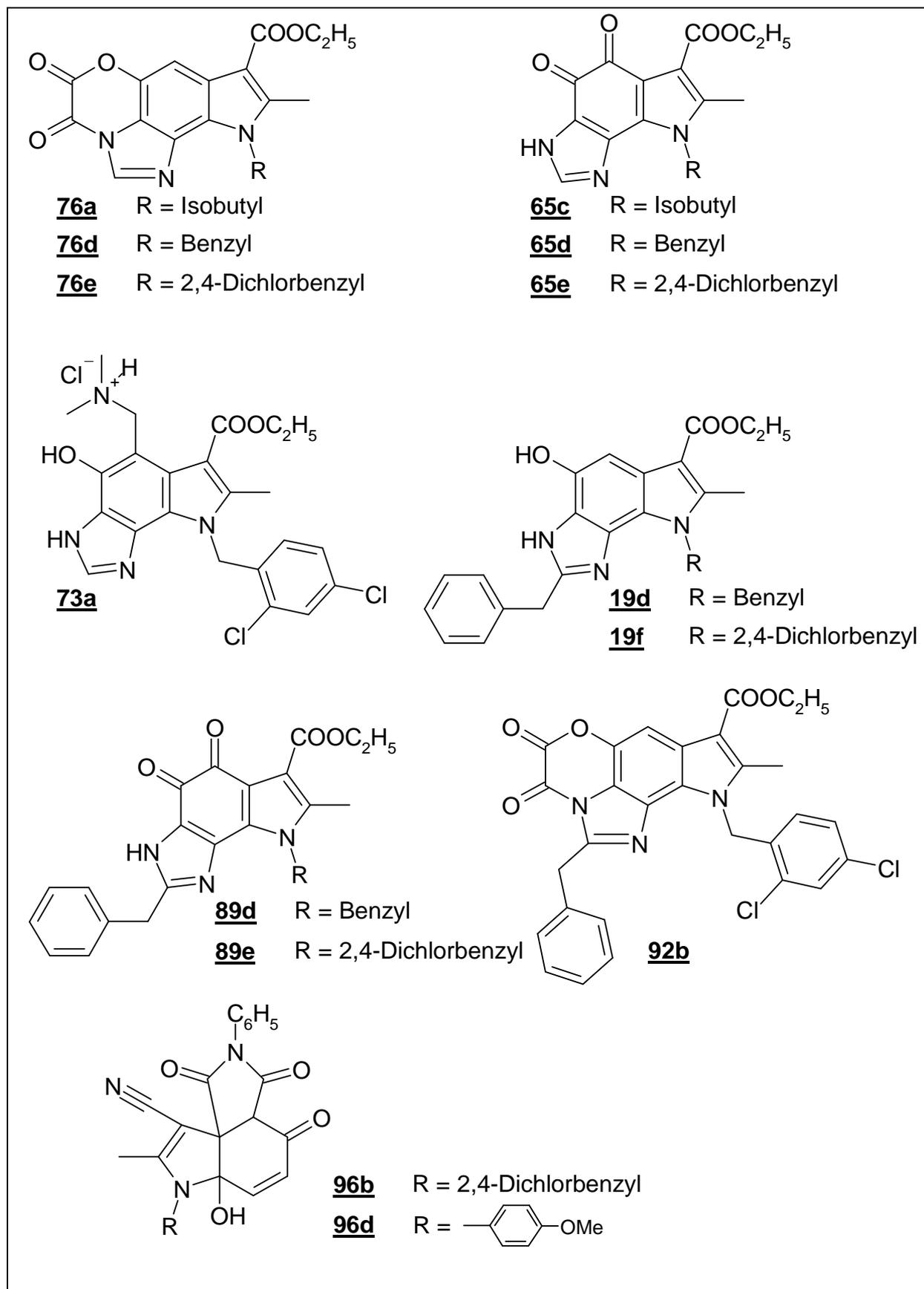
### 10.1 Pharmakologischer Vortest

Einige der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden hinsichtlich ihres zytotoxischen Potentials bereits untersucht, die Ergebnisse einiger anderer Verbindungen stehen noch aus (Abbildung 39). Dazu wurden sie einem Vortest des National Cancer Instituts (NCI) in Maryland (USA) unterzogen. Das Prinzip dieses Vortests ist die Ermittlung der Zellwachstumshemmung einer Substanz mit einer Konzentration von  $c = 1 \times 10^{-4}$  mol/l gegenüber drei Zelllinien (**NCI-H460** = Lungenkarzinomzellen; **MCF7** = Mamakarzinomzellen; **SF-268** = ZNS-Karzinomzellen). Mit Hilfe dieses Vortests können mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p = 95\%$  Verbindungen erkannt werden, die auch im Haupttest ihre zytotoxische Wirkung zeigen<sup>82</sup>.

Bei der Untersuchung selbst werden die zu untersuchenden Substanzen zunächst mit den Karzinomzellen 48 Stunden inkubiert. Danach werden die Zellen mit Trichloressigsäure fixiert und mit einem proteinbindenden Farbstoff, in diesem Falle Sulforhodamin B, angefärbt, um das Zellwachstum detektieren zu können, wobei die Auswertung dann mittels UV/VIS-Photometrie durchgeführt wird. Das Wachstum dieser behandelten Zellen wird daraufhin mit dem Wachstum von unbehandelten Zellen verglichen, und aus diesem Verhältnis die prozentuale Wachstumshemmung errechnet. Daraus folgt, dass Ergebnisse von 1% bis 99% eine Verringerung des Zellwachstums bedeuten, während ein Wert von 0% für eine totale Wachstumshemmung steht. Negative Werte bedeuten, dass die untersuchte Substanz nicht nur zytostatische, sondern sogar zytotoxische Eigenschaften besitzt. Als Eintrittskriterium einer zu prüfenden Substanz für den Haupttest ist eine Wachstumshemmung auf 32% bei mindestens einer der oben genannten Zelllinien festgelegt worden. Erfüllt eine Substanz dieses Kriterium, so stuft das NCI diese Substanz als „aktiv“ ein, worauf sie dann einem Test an 60 humanen Krebszelllinien unterzogen wird (siehe Haupttest). Erfüllt eine Substanz dieses Kriterium nicht, so wird sie als „inaktiv“ eingestuft und wird nicht weiter untersucht. Substanzen, deren Struktur laut NCI nicht auf ein zytotoxisches Potential hindeutet, werden erst gar nicht zum Vortest ausgewählt. Die aus der vorliegenden Arbeit eingeschickten und bereits getesteten Imidazo[g]indolderivate **65c-e**, **73a** und **76a,d,e** wurden im Vortest alle als „aktiv“ eingestuft. Die anderen in Abbildung 39 aufgeführten Substanzen befinden sich zur Zeit beim NCI in der Testphase. Die Ergebnisse stehen bis zum heutigen Tag leider noch aus.

---

<sup>82</sup> A.Monks, D.Scudiero, P.Skehan, R.Shoemaker et al., *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757-766



**Abbildung 39:** ausgewählte Imidazo[g]indolderivate und Dihydroxydioxophenylpyrroloindolcarbonitrile

Die aus dem pharmakologischen Vortest ermittelten Daten sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Verbindung	Zellwachstum [%]			
	NCI-H460	MCF7	SF-268	
<u>19d</u> *				
<u>19f</u> *				
<u>65c</u>	-100	-100	-100	aktiv
<u>65d</u>	-100	nicht gemessen	-97	aktiv
<u>65e</u>	-100	nicht gemessen	-100	aktiv
<u>73a</u>	-100	nicht gemessen	-100	aktiv
<u>76a</u>	3	-4	14	aktiv
<u>76d</u>	6	3	14	aktiv
<u>76e</u>	-100	nicht gemessen	-77	aktiv
<u>89d</u> *				
<u>89e</u> *				
<u>92b</u> *				
<u>96b</u> *				
<u>96d</u> *				

**Tabelle 1:** Wachstumshemmung humaner Karzinomzellen durch verschiedene Imidazo[g]indolderivate und Dihydroxydioxophenylpyrroloindolcarbonitrile (eingesetzte Konzentration der Substanzen:  $1 \times 10^{-4}$  mol/l)

\* Testergebnisse liegen zur Zeit noch nicht vor

## 10.2 Pharmakologischer Haupttest

Im pharmakologischen Haupttest des NCI werden 60 verschiedene humane Karzinomzellen mit der zu untersuchenden Substanz versetzt, um festzustellen, gegen welche Untergruppen (subpanels) bzw. Krebsarten die jeweilige Substanz eventuell selektiv wirkt. Die neun verschiedenen Untergruppen der jeweiligen Krebsarten sind:

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

Im diesem Haupttest werden die potentiell zytotoxischen Substanzen in fünf unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt ( $1 \times 10^{-4}$  bis  $1 \times 10^{-8}$  mol/l). Nach einer Inkubationszeit von 48 Stunden unter definierten Bedingungen (5% CO<sub>2</sub>, 100% Luftfeuchtigkeit), werden die mit den zu untersuchenden Substanzen versetzten Zellsuspensionen wie schon im Vortest auf ihre konzentrationsabhängige Wachstumshemmung. Die im Haupttest ermittelten Werte sind die **GI<sub>50</sub>**, die **TGI** und die **LC<sub>50</sub>**. Die **GI<sub>50</sub>** (**G**rowth **I**nhibition **50%**) ist die Konzentration, bei der das Zellwachstum gegenüber dem Vergleichsmedium nur noch 50% beträgt. Bei der **TGI** (**T**otal **G**rowth **I**nhibition) wird die Konzentration angegeben, bei der eine 100%-ige Wachstumshemmung auftritt, und unter **LC<sub>50</sub>** (**L**ethal **C**oncentration **50%**) versteht man die Konzentration, bei der 50% der Zellen gegenüber der Ausgangspopulation abgetötet sind. Die Darstellung der Werte erfolgt logarithmisch (Tabelle 2).

Verbindung	mittlere log <b>GI<sub>50</sub></b>	mittlere log <b>TGI</b>	mittlere log <b>LC<sub>50</sub></b>
<b><u>19d</u></b>			
<b><u>19f</u></b>			
<b><u>65c</u></b>	-4,92	-4,58	-4,28
<b><u>65d</u></b>	-4,96	-4,57	-4,24
<b><u>65e</u></b>	-5,15	-4,74	-4,38
<b><u>73a</u></b>	-4,92	-4,57	-4,24
<b><u>76a</u></b>	-4,84	-4,41	-4,31
<b><u>76d</u></b>	-4,80	-4,37	4,30

<b><u>76e</u></b>	-4,95	-4,53	-4,20
<b><u>89d</u></b> *			
<b><u>89e</u></b> *			
<b><u>92b</u></b> *			
<b><u>96b</u></b> *			
<b><u>96d</u></b> *			

**Tabelle 2:** durchschnittliche Konzentrationen für **GI<sub>50</sub>**, **TGI** und **LC<sub>50</sub>** an 60 humanen Karzinomzelllinien

\* Testergebnisse liegen zur Zeit noch nicht vor

Der Vergleich der einzelnen Derivate zeigt, dass das zytotoxische Potential der o-Chinonderivate **65** offensichtlich das der anderen Verbindungen übertrifft. Innerhalb der jeweiligen Gruppen von Strukturanaloga **65** und **76** ist festzustellen, dass auch der Substituent am Indolstickstoff einen maßgeblichen Anteil an der Größe des zytotoxischen Potentials besitzt. Während die Derivate mit Isobutyl- oder Benzylsubstituenten vergleichbare Werte in den drei Parametern liefern, so zeigen die beiden Derivate mit dem Dichlorbenzylsubstituenten eine deutliche Verstärkung des zytotoxischen Potentials. Auffällig ist weiterhin, dass alle hier untersuchten Verbindungen eine gewisse Selektivität gegenüber den Leukämie-Zelllinien zeigen. Alle Werte für die Leukämie-Zelllinien liegen über den jeweiligen Durchschnittswerten.

Der Vergleich des zytotoxischen Potentials der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen mit klinisch etablierten Zytostatika zeigt jedoch, dass die mittleren log **GI<sub>50</sub>**-Werte der sich im klinischen Einsatz befindlichen Zytostatika deutlich höher sind als die der hier untersuchten Verbindungen (Tabelle 3).

Verbindung	mittlere log <b>GI<sub>50</sub></b>
Daunorubicin	-7,13
Amsacrin	-6,36
Mitomycin C	-6,13
Cisplatin	-5,61

**Tabelle 3:** mittlere log **GI<sub>50</sub>**-Werte einiger klinisch etablierter Zytostatika

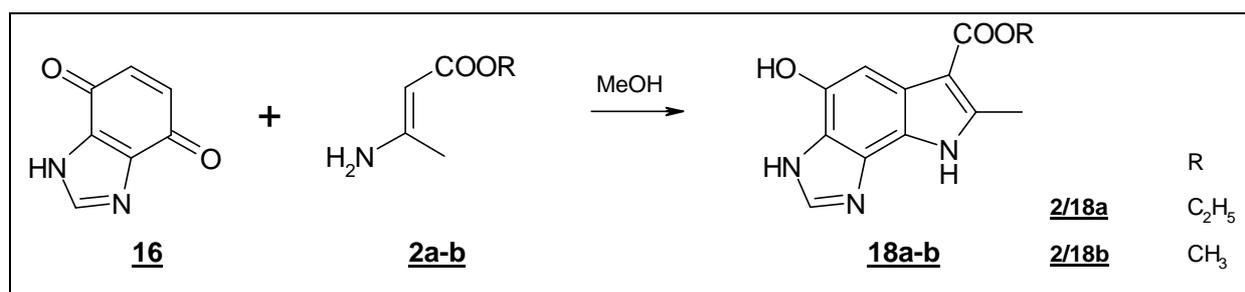
Daher wurden die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten und auf zytotoxische Aktivität getesteten Verbindung nach dem 60-Zellinientest des NCI nicht für weitere Untersuchungen herangezogen.

## 11 Zusammenfassung

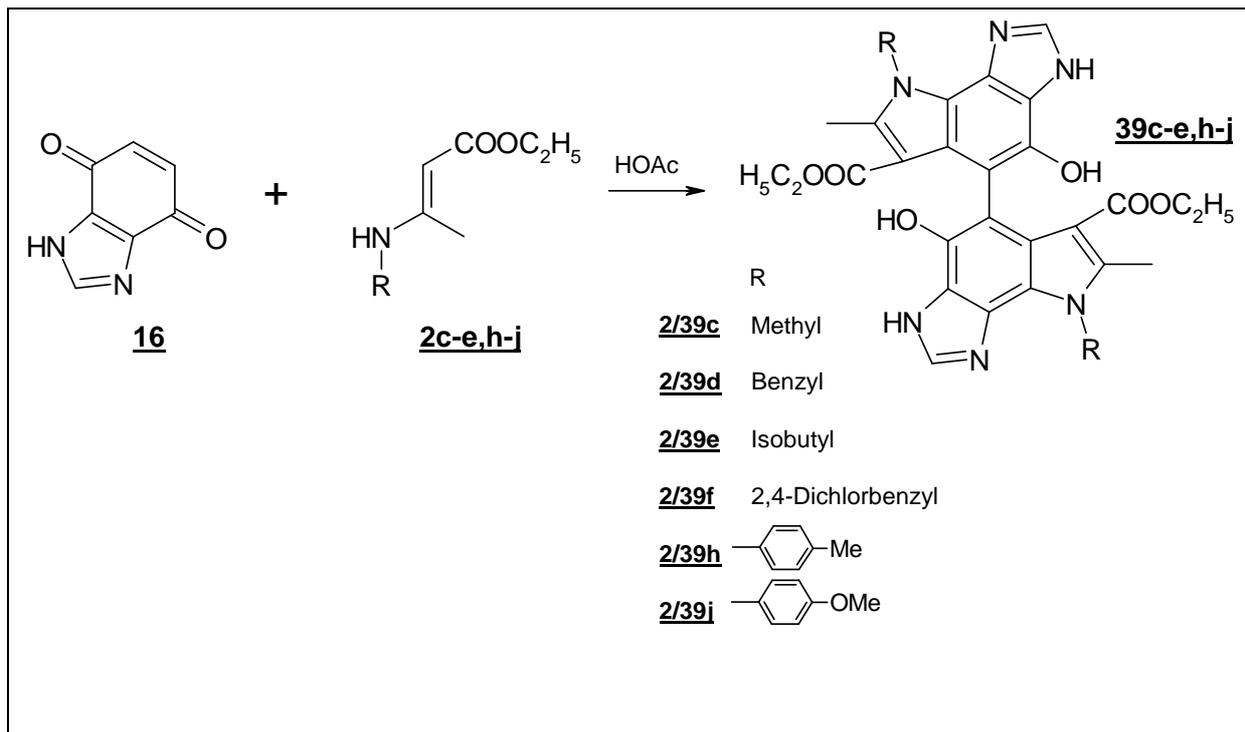
In der seit 1929 in der Literatur bekannten *Nenitzescu*-Reaktion<sup>1</sup> ist der Einsatz heterocyclisch kondensierter Chinone bisher noch wenig erforscht. Daher wurde im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit untersucht, inwiefern p-chinoide Benzimidazolderivate als Chinonkomponente in der *Nenitzescu*-Reaktion geeignet sind, mit dem Ziel, neuartige Hydroxyindolderivate zu synthetisieren.

Die aus der *Nenitzescu*-Reaktion hervorgehenden Heterocyclen könnten im Falle eines nachgewiesenen zytotoxischen Potentials von pharmazeutischem Interesse sein. Außerdem vorhanden ist eine strukturelle Verwandtschaft zu einigen pharmakologisch aktiven Hydroxyindolderivaten, wie z.B. Indometacin, oder Benzimidazolderivaten, wie z.B. Clemizol und Droperidol, welche die potentiellen Endprodukte der *Nenitzescu*-Reaktion mit Benzimidazolderivaten als eingesetzte Chinonkomponente zu pharmakologisch interessanten Verbindungen macht.

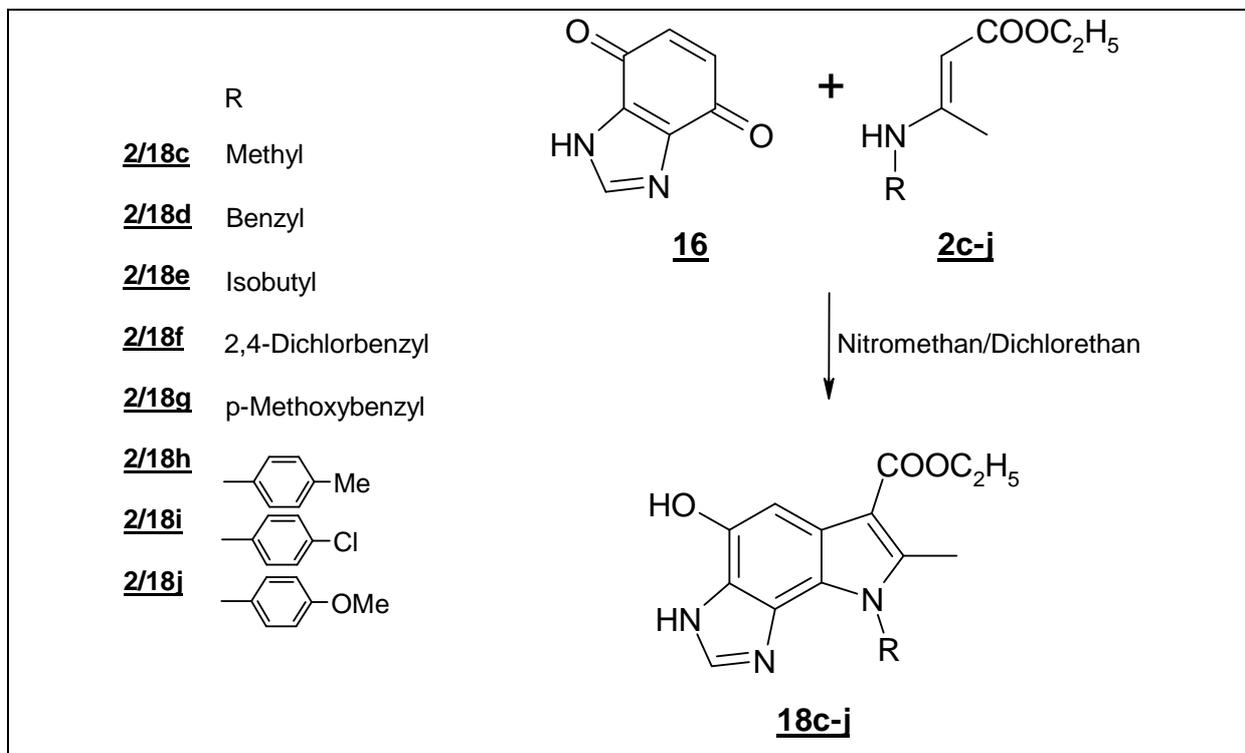
1. Bei der *Nenitzescu*-Synthese von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit N-unsubstituierten Aminocrotonsäureestern **2a-b** entstehen in Methanol die angestrebten Hydroxyimidazo[g]indolderivate **18a-b**, die im Verlauf des für p-Benzochinon bekannten Reaktionsmechanismus gebildet werden.



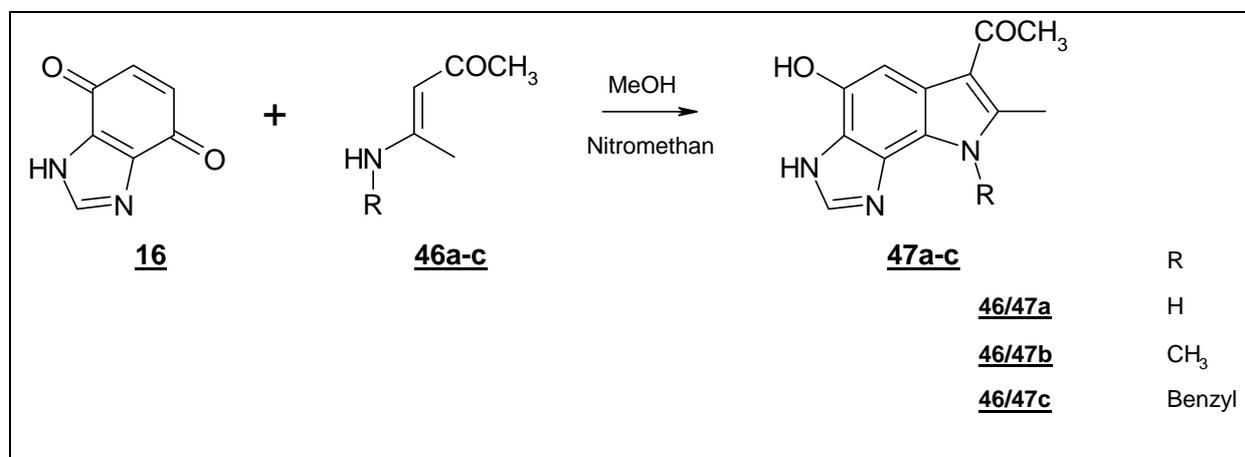
Eine Substitution des Enamin-Stickstoffs führt je nach Reaktionsmedium zu unterschiedlichen Produkten. Bei der Verwendung von Eisessig als Reaktionsmedium reagiert 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit N-substituierten Aminocrotonsäureethylestern **2c-e,h-j** zu den dimeren Hydroxyindolderivaten **39c-e,h-j**. Die Dimerisierung der Hydroxyindole **39c-e,h-j** wurde sowohl massenspektrometrisch, als auch durch Aufnahme von <sup>1</sup>H-NMR-Spektren belegt.



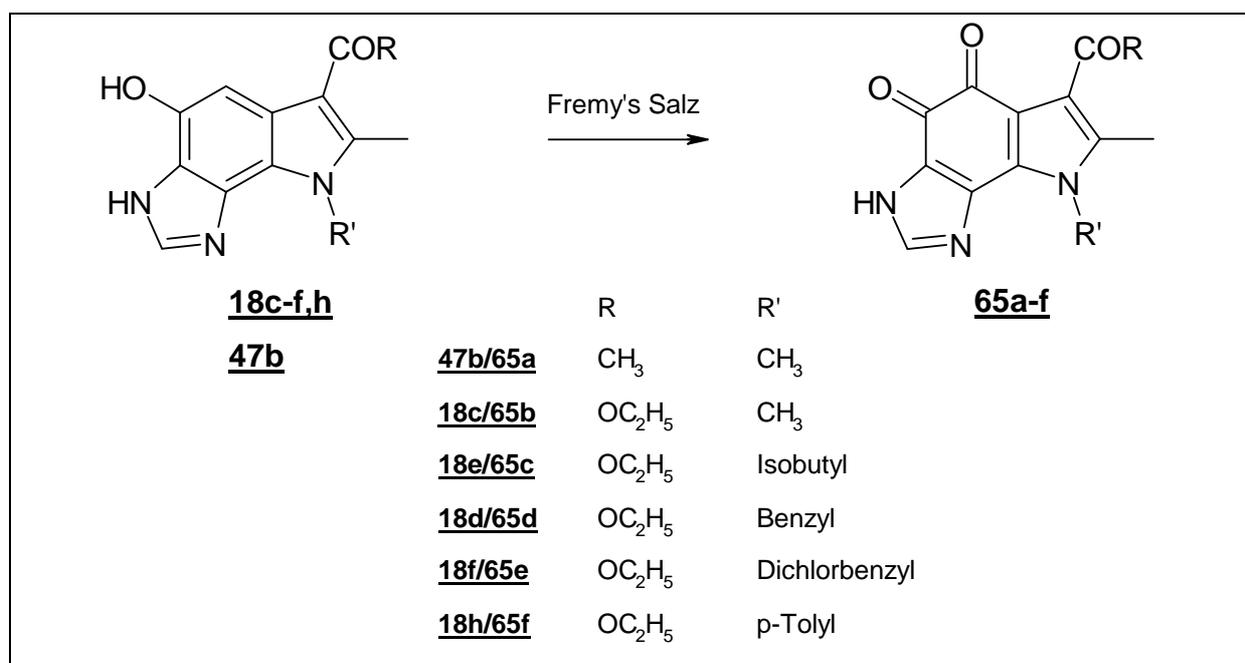
Wird hingegen Nitromethan oder Dichlorethan als Lösungsmittel gewählt, so wird keine Dimerisierung beobachtet, und die *Nenitzescu*-Reaktion verläuft wie erwartet. Bei den dabei entstehenden Produkten handelt es sich um die monomeren Hydroxyindole **18c-j**, was wiederum durch die üblichen spektroskopischen Analysen bewiesen wurde.



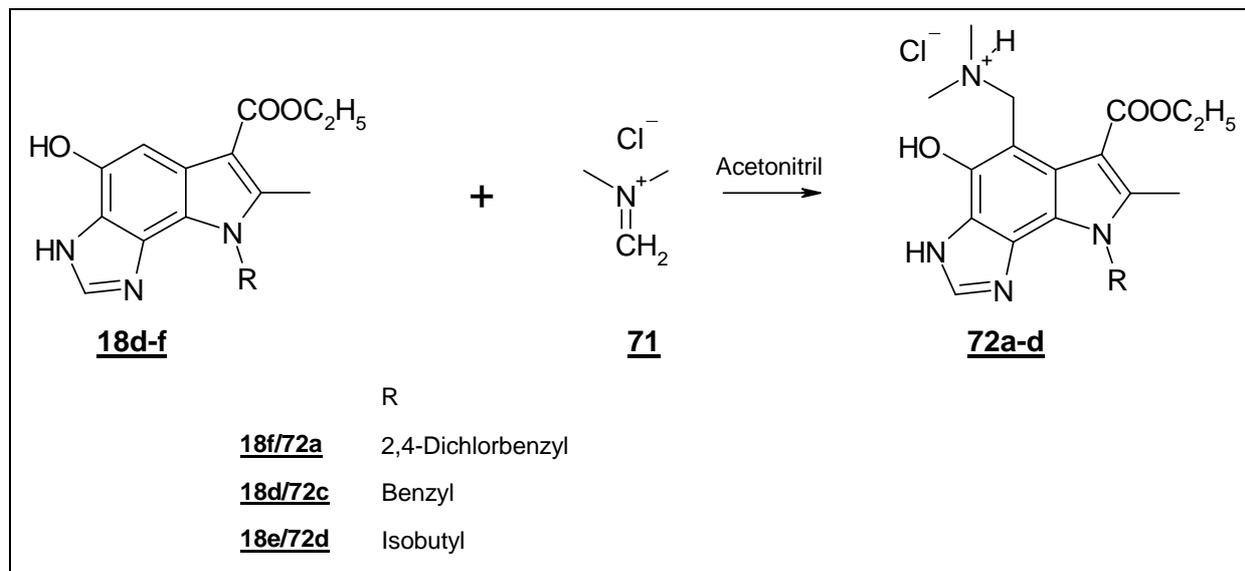
2. Die Reaktion von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** mit anderen Enaminen als Aminocrotonsäureestern führte nur im Falle der 3-Aminopent-2-en-1-one **46a-c** zu den gewünschten Produkten. Hier wurden sowohl in Methanol, als auch in Nitromethan wie erwartet die Hydroxyindole **47a-c** gebildet.



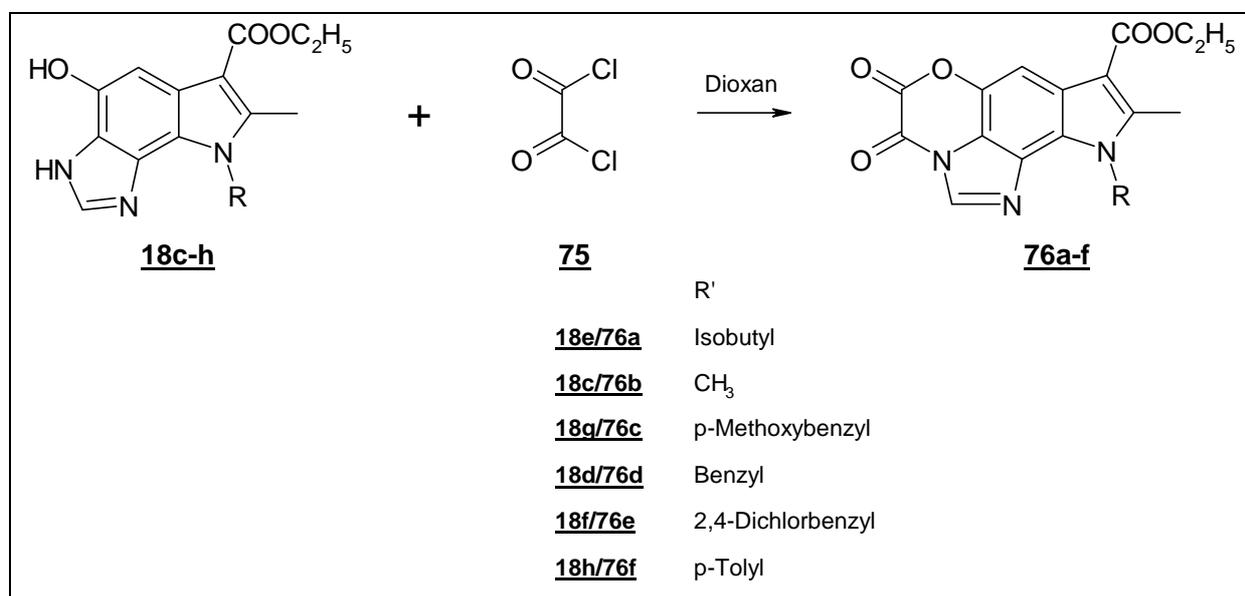
3. Zur eventuellen Verbesserung des zytotoxischen Potentials der synthetisierten Verbindungen sollte durch Oxidation der Hydroxyindolderivate **18** und **47** eine o-Chinonpartialstruktur in die Moleküle eingeführt werden. Diese Oxidation wurde mit Hilfe des Kaliumnitrosodisulfonat (Fremy's Salz) als Oxidationsmittel durchgeführt. Neben den üblichen spektroskopischen Verfahren wurde zum Strukturbeweis einiger o-Chinone die Derivatisierung mit o-Phenylendiamin herangezogen. Die dabei entstehenden Phenazinderivate bestätigen das Vorliegen einer o-Chinonstruktur der Oxidationsprodukte von **18** und **47**.



4. Einige Hydroxyindolderivate **18** wurden zur weiteren Strukturvariation in *Mannich*-Basen überführt. Durch elektrophile Substitution an C-5 können die *Mannich*-Basen **72** synthetisiert werden.

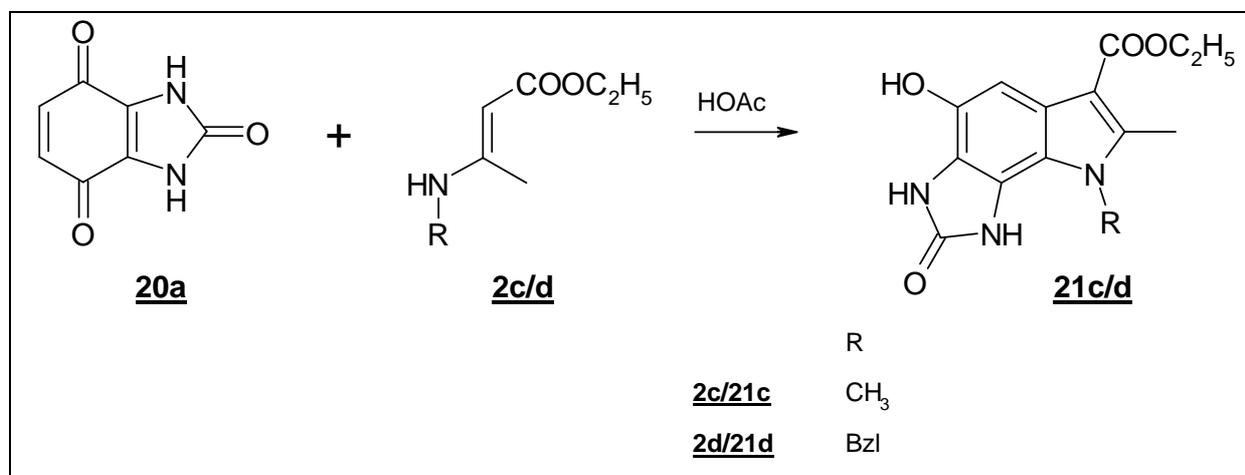


Die Umsetzung der Hydroxyimidazo[g]indole **18** mit Oxalylchlorid **75** ergab eine weitere Strukturvariation. In Dioxan wurden Oxazindionderivate **76** unter Abspaltung von Salzsäure gebildet.

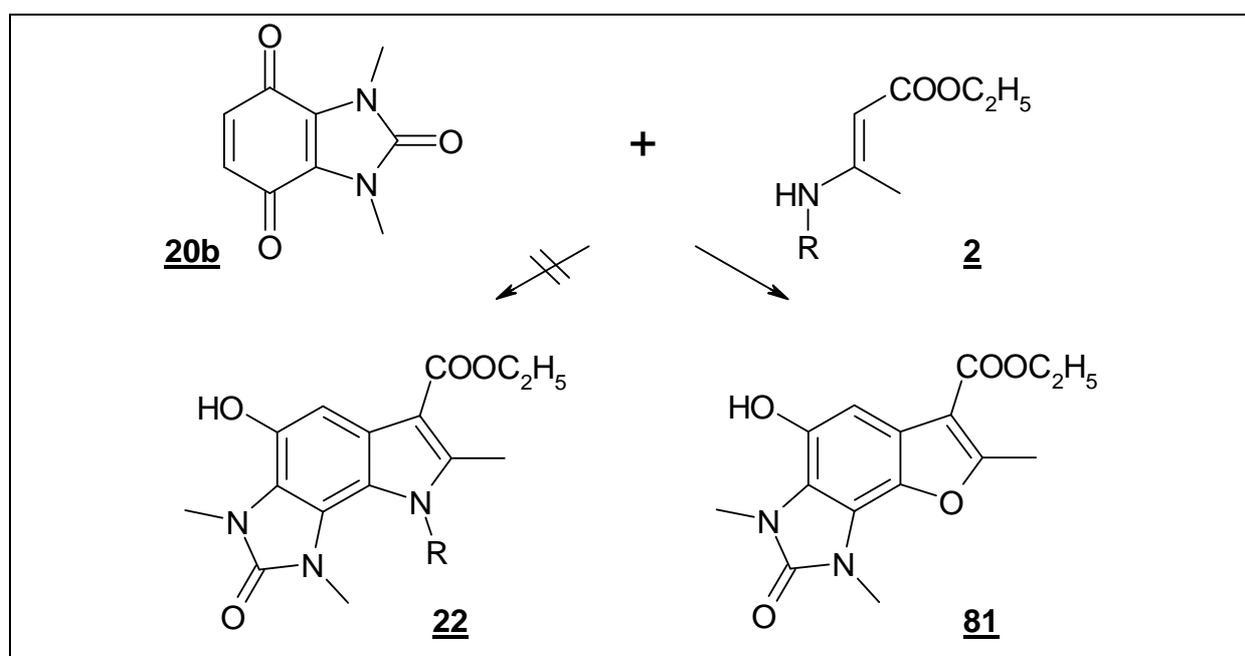


Die Entstehung dieser Oxazindionderivate **76** ist zugleich der Beweis für die Abwesenheit der alternativen tautomeren Struktur der Hydroxyindole **18**. Durch den Vergleich der spektroskopischen Eigenschaften wurde die Position des Wasserstoffatoms am N-3 des Imidazolsystems eindeutig bewiesen.

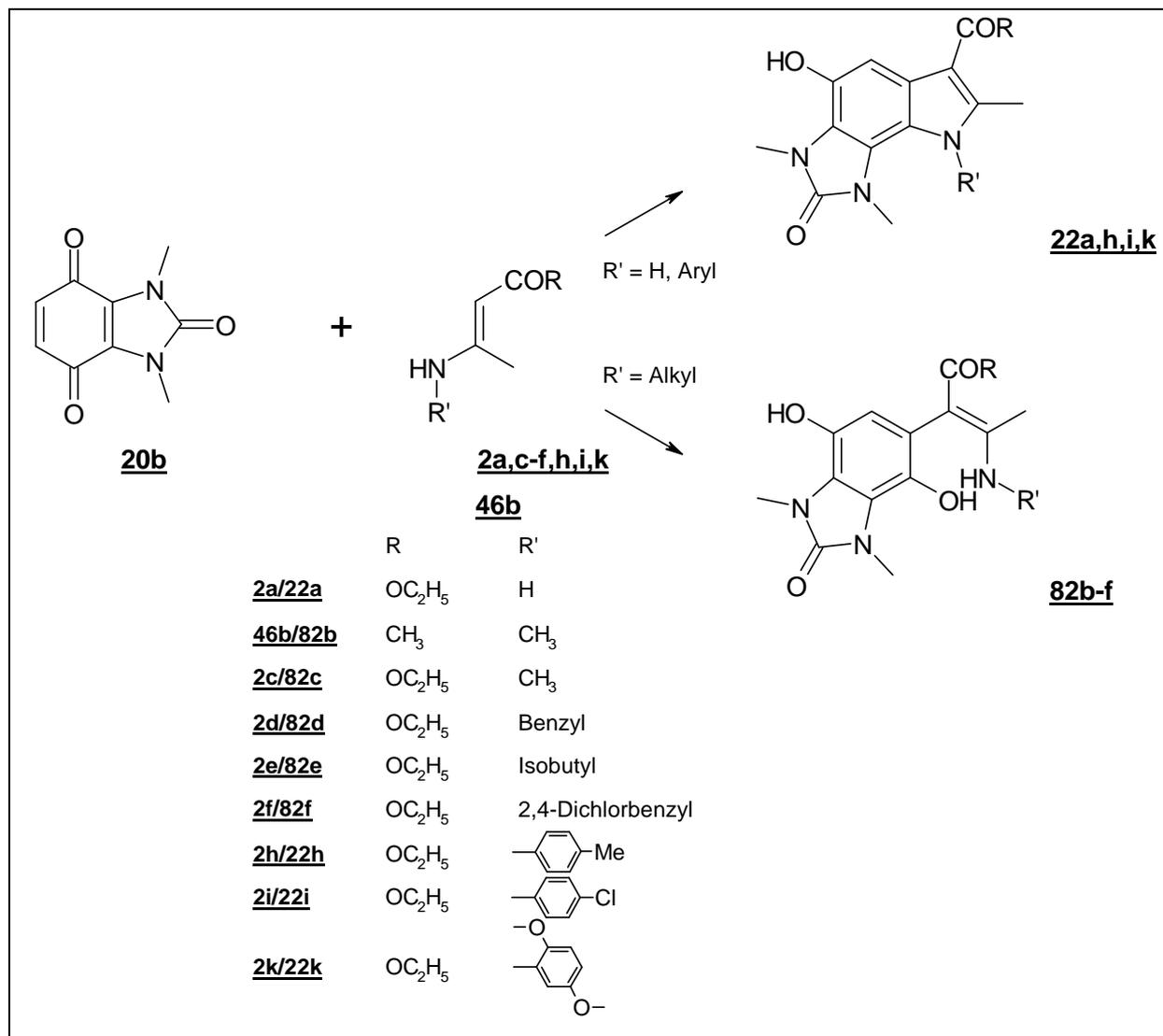
5. Bei der *Nenitzescu*-Reaktion von 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a** mit zwei N-substituierten Aminocrotonsäureethylesterderivaten **2c,d** in Essigsäure entstehen die erwarteten Hydroxyindolderivate **21c,d**.



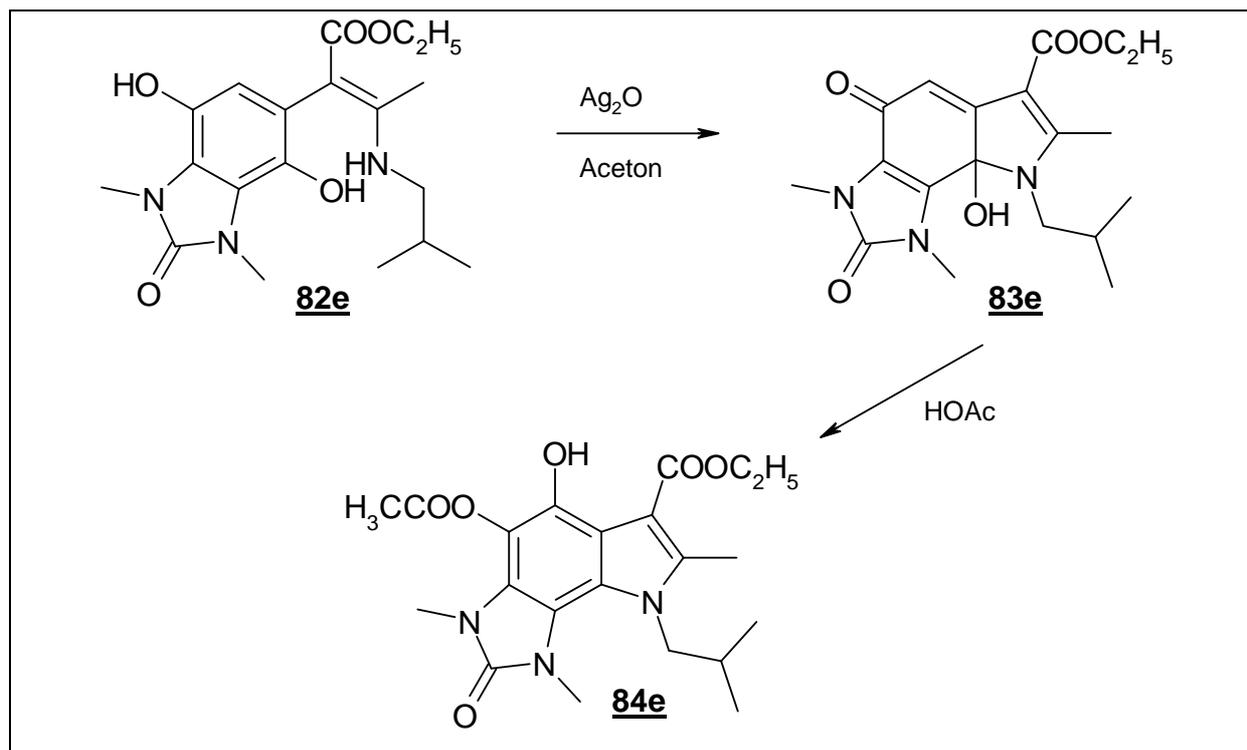
6. Bei der Umsetzung von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b** mit Aminocrotonsäureethylestern **2a,c-f,h,i,k** nach *Nenitzescu* in Eisessig entstehen nicht die erwarteten Hydroxyindolderivate **22**, sondern unabhängig vom jeweiligen N-Substituenten das Benzofuranderivat **81**.



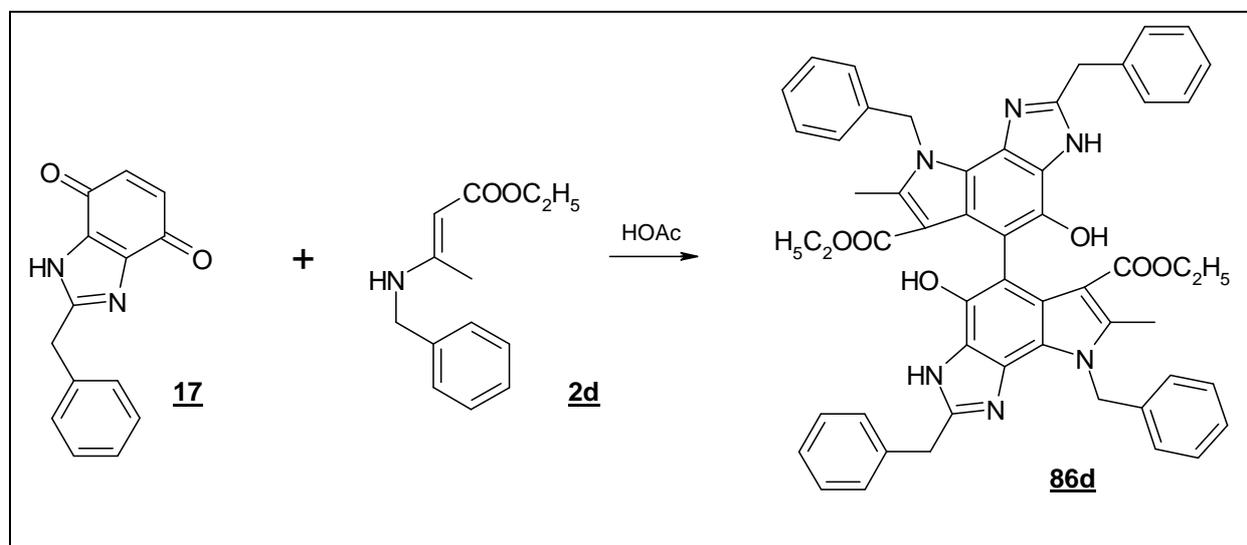
Die Umsetzung in Nitromethan führt zu uneinheitlichen Produkten. Bei der *Nenitzescu*-Umsetzung von 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b** mit den Aminocrotonsäureethylestern **2a,h,i,k** in Nitromethan entstehen die erwarteten Hydroxyindolderivate **22a,h,i,k**. Mit den Aminocrotonsäureethylestern **2c-f** sowie mit dem Aminopentenonderivat **46b** entstanden hingegen die ringoffenen Hydrochinonaddukte **82b-f**.



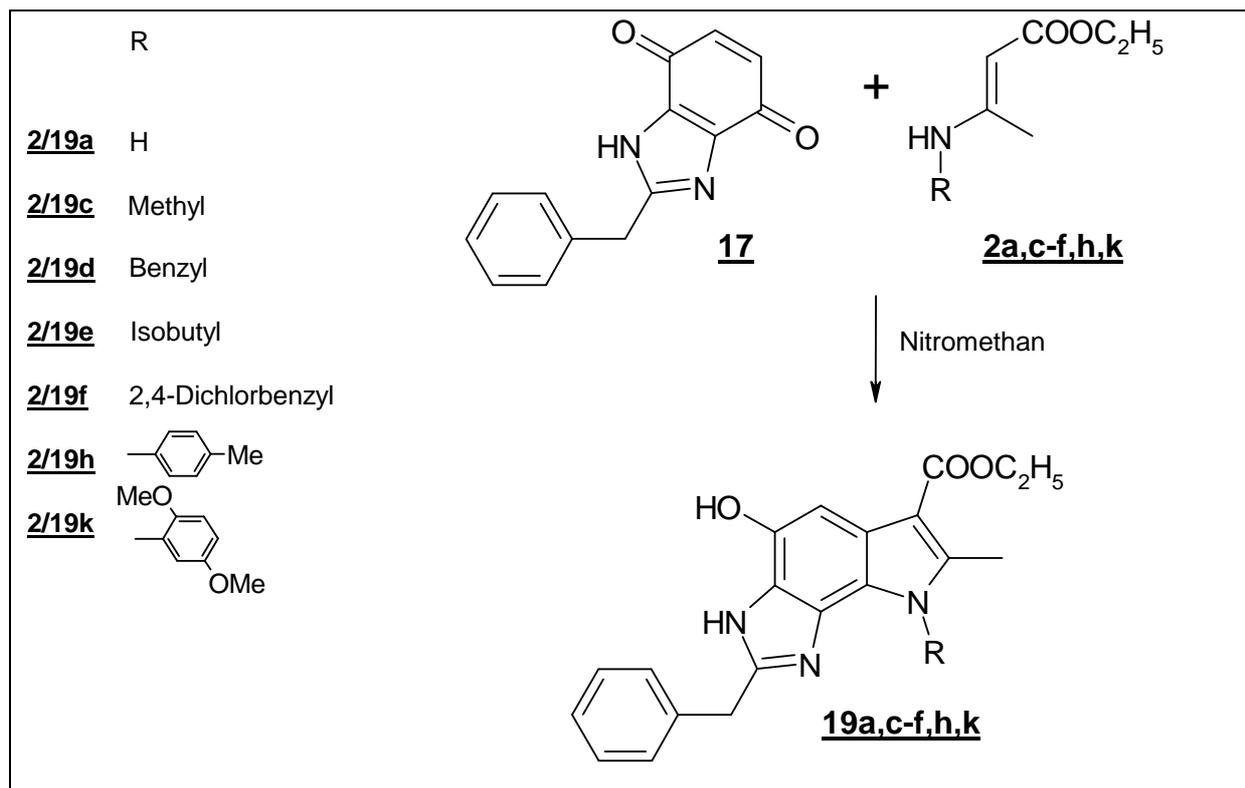
Das entsprechende Hydroxyindolderivat **84e** konnte durch schrittweise Synthese aus dem Hydrochinonaddukt **82e** über die Zwischenstufe des Carbinolamins **83e** dargestellt werden. Das in Nitromethan entstandene Hydrochinonaddukt **82e** wurde mit Silber-(I)-oxid zum Chinonaddukt oxidiert, welches vollständig zum Carbinolamin **83e** cyclisiert. Die darauffolgende Umsetzung mit Eisessig liefert das Hydroxyindolderivat **84e**.



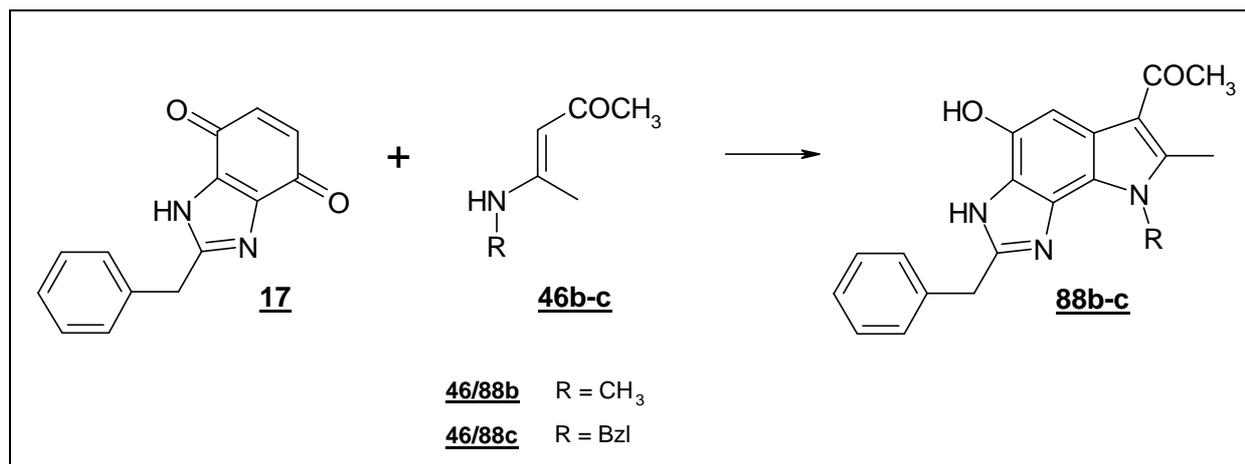
7. Die *Nenitzescu*-Reaktion von 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit N-Benzylaminocrotonsäureethylester **2d** führt analog zu den Umsetzungen von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** als Chinonkomponente in Eisessig zum dimerisierten Hydroxyindolderivat **86d**.



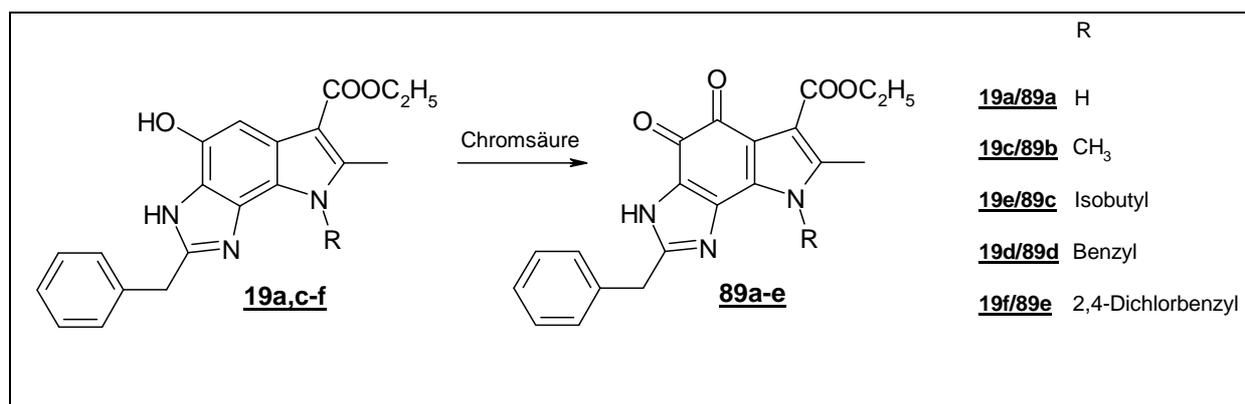
Beim Einsatz von Nitromethan als Reaktionsmedium verläuft die *Nenitzescu*-Synthese mit 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** als Chinonkomponente und Aminocrotonsäureethylestern **2** als Enaminkomponente wie erwartet. Analog der Umsetzungen von 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16** in Nitromethan entstehen die monomeren Hydroxyindolderivate **19**.



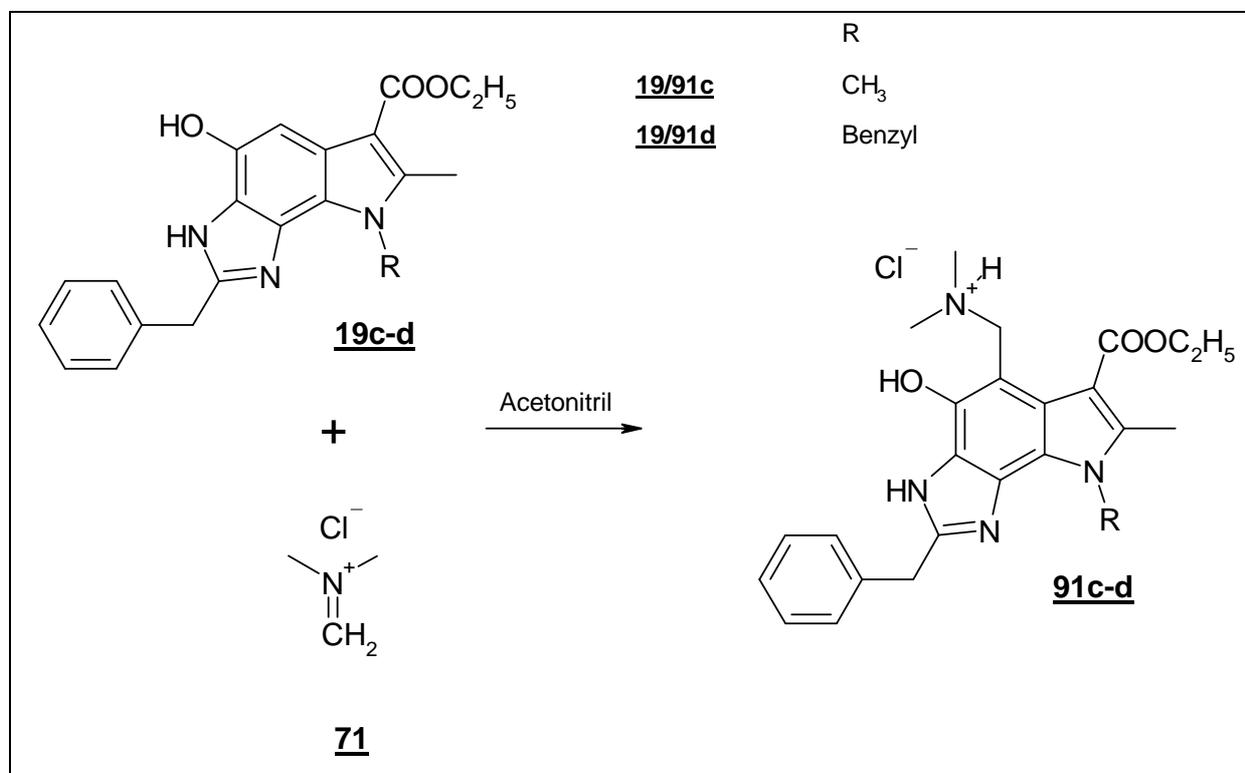
8. Der Einsatz von anderen Enaminen als Aminocrotonsäureestern führte nur im Falle der Aminopentenone **46b-c** zu isolierbaren Verbindungen. Wird 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17** mit den Aminopentenonen **46b-c** in Nitromethan umgesetzt, so entstehen ebenfalls die erwarteten Hydroxyindolderivate **88b-c**.



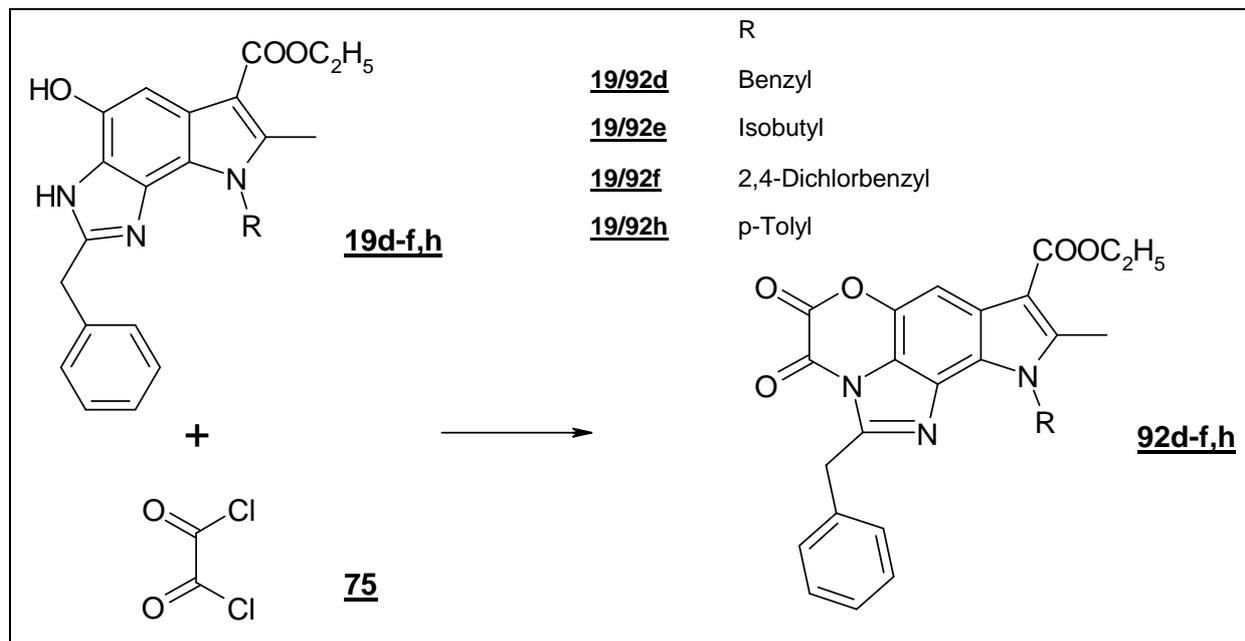
9. Durch Oxidation der Hydroxyindolderivate **19** sollten die entsprechenden o-Chinonderivate **89** synthetisiert werden, da das Einführen einer o-Chinonpartialstruktur, wie schon erwähnt, möglicherweise das zytotoxische Potential der Substanzen verbessern könnte. Als Oxidationsmittel wurde in diesem Fall Chromsäure verwendet. Auch bei den o-Chinonderivaten **89** wurde zusätzlich zu den spektroskopischen Verfahren die Derivatisierung mit o-Phenylendiamin zur Identifizierung herangezogen. Das Vorliegen einer o-Chinonstruktur wurde durch die Bildung der dabei entstehenden Phenazinderivate **90** bestätigt.



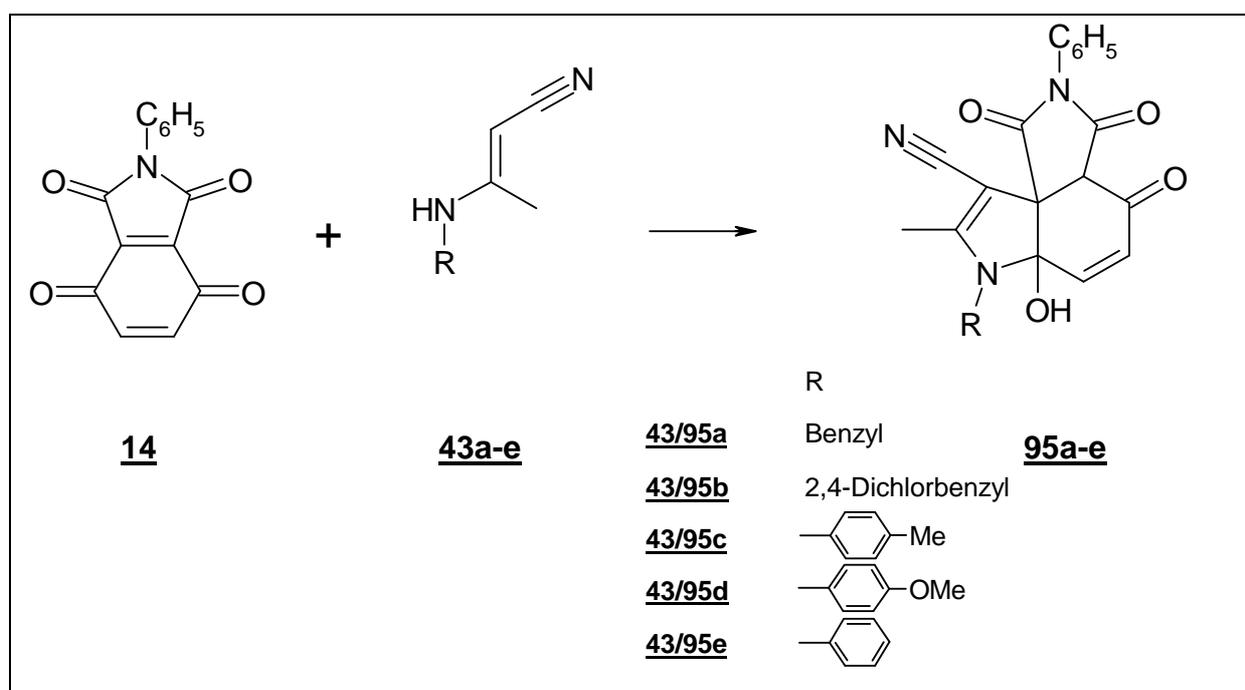
10. Zur weiteren Strukturvariation der Hydroxyindolderivate **19** wurden *Mannich*-Basen **91** durch elektrophile Substitution an C-5 synthetisiert.



Ebenso ergab die Umsetzung der Hydroxyindolderivate **19** mit Oxalsäuredichlorid **75** in Dioxan wieder die entsprechenden Oxazindionderivate **92** als weitere Strukturvariation.



11. Die *Nenitzescu*-Reaktion von 3-Aminocrotonsnitrilen **43** als Enaminkomponente mit 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **14** als Chinonkomponente führt in Eisessig zu den Dihydroxydioxophenylpyrroloindolcarbonitrilen **95**.



12. Einige der dargestellten Verbindungen wurden hinsichtlich ihrer Zytotoxizität untersucht. Die Analyse des NCI zeigt bei fast allen untersuchten Substanzen in Konzentrationen von  $10^{-4}$ - $10^{-5}$  mol/l eine 50%-ige Wachstumshemmung von humanen Krebszellen. Als die Substanzen mit dem größten zytotoxischen Potential fallen hier die o-Chinonderivate **65** auf. Auch die neuartigen Oxazindionderivate **76** zeigen zytotoxische Aktivität. Die Derivate mit einer Dichlorbenzylgruppe als Substituent am Indolstickstoff zeigen jeweils stärkere zytotoxische Aktivitäten als die Verbindungen mit anderen N-Substituenten. Einige weitere im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisierte Verbindungen befinden sich derzeit noch im Test.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch Benzimidazolchinonderivate geeignete Chinonkomponenten zur Durchführung der *Nenitzescu*-Reaktion sind. Die aus der Reaktion hervorgehenden Hydroxyindolderivate zeigen nach Oxidation bzw. nach Derivatisierung teilweise zytotoxisches Potential. Außerdem konnte gezeigt werden, dass auch N-substituierte Aminocrotonsäurenitrile geeignete Enaminkomponenten darstellen, jedoch nur mit Chinonen mit sehr hoher Carbonylaktivität im Sinne einer *Nenitzescu*-Reaktion reagieren.

## 12 Experimenteller Teil

### 12.1 Allgemeine Angaben

#### 12.1.1 Geräte und Hilfsmittel

##### Dünnschichtchromatographie:

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

Fließmittel: FM1: Dichlormethan/Aceton50/50

FM2: Toluol/Methanol 90/10

Detektion: UV-Löschung bei 254 nm

##### Elementaranalysen:

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

Angaben in % (Molekulargewicht in g/mol)

##### IR-Spektren:

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

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

##### Massenspektren:

*Finnigan 4000*: Elektronenstoßionisationsverfahren, Ionisierungsenergie 70 eV;

*MAT 8200*: FAB-Spektren, Matrix: Nitrobenzylalkohol

*INCOS 50 Finnigan MAT*: DCI-Verfahren, Reaktandengas  $\text{NH}_3$ , Verdampfungstemperatur 200°C

Angaben als m/z (relative Intensitäten in %)

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

200 MHz-Spektren: Bruker AC 200

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

**Schmelztemperaturen:**

Gallenkamp, halbautomatisches Schmelzpunktmessgerät (unkorrigiert);

Angabe der Temperatur in  $^{\circ}\text{C}$

**UV/VIS-Spektren:**

Perkin Elmer Lambda 16

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

**12.1.2 Verzeichnis der Abkürzungen**

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
aliph.	aliphatisch
Ar	Aryl
arom.	aromatisch
atb	austauschbar durch D <sub>2</sub> O
ber.	berechnet
br	breit
Bzl	Benzyl
d	Dublett
d. Th.	der Theorie
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl
Fa.	Firma
FM	Fließmittel
Fp	Schmelzpunkt
gef.	gefunden
ggf.	gegebenenfalls
i. V.	im Vakuum
Int.	Intensität
IR	Infrarot
Isoprop.	Isopropanol
J	Betrag der Kopplungskonstanten [Hz]
konz.	konzentriert

---

Lit.	Literatur
m	mittel (IR), Multiplett (NMR)
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
M <sup>+</sup> •	Molekülion
Me	Methyl
min	Minute
N	normal
NMR	Kernresonanz
NOE	Nuclear-Overhouser-Effekt
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
q	Quartett
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
rel.	Relativ
RT	Raumtemperatur
s	stark (IR), Singulett (NMR)
t	Triplett
TMS	Tetramethylsilan
Tr.	Tropfen
UV	Ultraviolett
vs	sehr stark (IR)
w	schwach (IR)
Zers.	unter Zersetzung
δ	chemische Verschiebung
ε	molarer Absorptionskoeffizient
λ	Wellenlänge
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
“ “	Signal erscheint als

### 12.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### **AAV 1:** Umsetzung der Chinone mit Enaminonen

Die angegebene Menge an Chinon wird in 3 ml Eisessig suspendiert. Die angegebene Menge Enaminon wird in 3 ml Eisessig gelöst und zu der Suspension gegeben, wodurch zunächst eine klare Lösung entsteht. Dieser Ansatz wird die angegebene Zeit bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und umkristallisiert.

#### **AAV 2:** Umsetzung der Chinone mit Enaminonen

Die angegebene Menge Enaminon wird in 10 ml Methanol gelöst. Unter Rühren wird die angegebene Menge Chinon hinzugegeben. Nach der angegebenen Reaktionszeit wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

#### **AAV 3:** Umsetzung der Chinone mit Enaminonen

Eine Lösung der angegebenen Menge Enaminon in 30 ml Dichlorethan wird unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Eine Suspension der angegebenen Menge Chinon in 200 ml Dichlorethan wird nach und nach hinzugegeben, sodass die Lösung nicht aufhört zu sieden. 200 ml der entstandenen Lösung werden danach über einen Zeitraum von 1 Stunde abdestilliert, und der Ansatz anschließend über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und umkristallisiert.

#### **AAV 4:** Umsetzung der Chinone mit Enaminonen

Die angegebene Menge Chinon wird mit der angegebenen Menge Enaminon zusammen in 20 ml Nitromethan suspendiert. Der Ansatz wird 1 Stunde lang unter Rückfluss erhitzt und anschließend 6 Stunden bei RT rühren lassen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und umkristallisiert.

#### **AAV 5:** Umsetzung der Chinone mit Enaminonen

Wie AAV 4, nur hier wird die gesamte Umsetzung bei RT durchgeführt.

#### **AAV 6:** Acetylierung der Hydroxyindolderivate

Die angegebene Menge Hydroxyindol wird in 10 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 1 Tropfen Pyridin gerührt. Nach 3 Stunden wird die Lösung in 50 ml Eiswasser gegossen und 30 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

#### **AAV 7:** Oxidation der Hydroxyindolderivate

Die angegebene Menge Hydroxyindol wird in 20 ml Methanol suspendiert. Diese Suspension wird tropfenweise über 30 min zu einer eisgekühlten Lösung von 300 mg Kaliumnitrosodisulfonat (Fremy's Salz) und 140 mg Dinatriumhydrogenphosphat in 75 ml H<sub>2</sub>O gegeben. Die entstandene Suspension wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und danach 3 mal mit 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und i. V. zur Trockne eingedampft.

**AAV 8: Oxidation der Hydroxyindolderivate**

Die angegebene Menge Hydroxyindol wird in einer Mischung aus 6 ml Eisessig, 3 ml H<sub>2</sub>O und 0,2 g Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung wird nach Abkühlen auf ca. 40°C eine Lösung von 150 mg Chromtrioxid in 5 ml H<sub>2</sub>O gegeben. Nach 2 min wird die entstandene Suspension im Eisbad gekühlt, und der entstandene Niederschlag anschließend filtriert. Der Niederschlag wird in Chloroform aufgenommen und gegen Wasser geschüttelt. Die Chloroformphase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. V. einrotiert.

**AAV 9: Darstellung der Mannich-Basen**

Die angegebene Menge Hydroxyindol wird mit 35 mg N,N-Dimethylaminomethyleniminiumchlorid in 50 ml Acetonitril versetzt. Nach 5-stündigem Rühren wird der entstandene Niederschlag isoliert, oder ggf. das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

**AAV 10: Darstellung der Oxazindionderivate**

Die angegebene Menge Hydroxyindol wird in 30 ml Dioxan gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Rühren 50 mg Oxalsäuredichlorid getropft und 3 Stunden nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wird isoliert, oder ggf. das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert.

#### 12.1.4 Darstellung der Ausgangsverbindungen

3-Aminocrotonsäurenitril **43** bezogen von der Fa. Acros

3-Amino-5,5-dimethyl-cyclohex-2-enon **63a** nach Lit.<sup>83</sup>

6-Amino-1,3-dimethyluracil **49a** bezogen von der Fa. Fluka

4-Aminopent-3-en-2-on **46a** nach Lit.<sup>52</sup>

6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **49b** nach Lit.<sup>60</sup>

3-Benzylamino-5,5-dimethyl-cyclohex-2-enon **63c** nach Lit.<sup>52</sup>

4-Benzylaminopent-3-en-2-on **46c** nach Lit.<sup>84</sup>

1,4-Dimethoxy-2,5-dinitrobenzol **29a** und 1,4-Dimethoxy-2,3-dinitrobenzol **29b** nach Lit.<sup>28</sup>

Ethyl-3-aminocrotonat **2a** bezogen von der Fa. Acros

Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2d** nach Lit.<sup>85</sup>

Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)-crotonat **2i** nach Lit.<sup>86</sup>

Ethyl-3-(2,5-dimethoxyamino)-crotonat **2k** nach Lit.<sup>52</sup>

Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2e** nach Lit.<sup>87</sup>

Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)-crotonat **2g** nach Lit.<sup>88</sup>

Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)-crotonat **2j** nach Lit.<sup>89</sup>

Ethyl-3-methylaminocrotonat **2c** nach Lit.<sup>52</sup>

Ethyl-3-(p-tolylamino)-crotonat **2h** nach Lit.<sup>90</sup>

Methyl-3-aminocrotonat **2b** bezogen von der Fa. Merck

3-Methylamino-5,5-dimethyl-cyclohex-2-enon **63b** nach Lit.<sup>52</sup>

2-Methylaminomethylencyclopentanon **51a** nach Lit.<sup>52</sup>

2-Methylaminomethylen-1-indanon **60a** nach Lit.<sup>66</sup>

4-Methylaminopent-3-en-2-on **46b** nach Lit.<sup>84</sup>

3-Phenylaminocrotonsäurenitril **43e** nach Lit.<sup>56</sup>

---

<sup>83</sup> P.G.Baraldi, D.Simoni, S.Manfredini, *Synthesis* **1983**, 902-903

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

<sup>85</sup> R.Möhlau, *Chem.Ber.* **1894**, 27, 3376-3380

<sup>86</sup> G.J.Jadhav, *J.Indian Chem. Soc.* **1930**, 7, 669-676

<sup>87</sup> M.A.Sukari, J.M.Vernon, *Tetrahedron* **1983**, 39, 793-796

<sup>88</sup> A.N.Grinev, K.A.Sklobovskii, *Chem. of Heterocycl.Comp.* **1969**, 5, 79-81

<sup>89</sup> M.Conrad, L.Limpach, *Chem.Ber.* **1888**, 21, 1649-1657

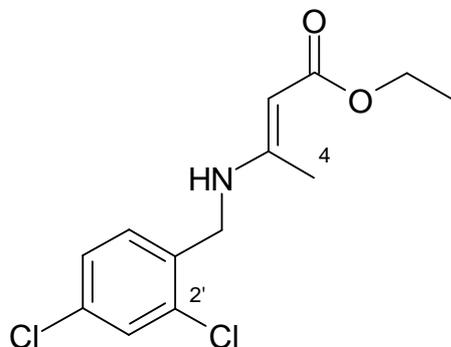
<sup>90</sup> W.Werner, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1755-1760

---

2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **14** nach Lit.<sup>29</sup>

## 12.2 Darstellung und Charakterisierung der Substanzen

Ethyl-3-(2,4-dichlorbenzylamino)-crotonat (2f)



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

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

Ausbeute: 7,1 g (49% d. Th.); farblose Kristalle

Schmelzpunkt: 69,0 °C (MeOH)

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

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3306 m	NH-Valenz
	3066 w	CH-Valenz (arom.)
	2986, 2936, 2904 w	CH-Valenz (aliph.)
	1648 s	C=O-Valenz
	1609, 1562, 1505 s	C=C-Valenz

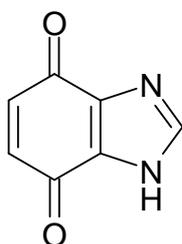
Massenspektrum (EI): 287 (12; M<sup>+</sup>•), 252 (24; M<sup>+</sup>-Cl), 242 (23; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 214 (15; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 180 (25; C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NCl<sup>+</sup>), 159 (100; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+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

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{):$ 

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8,96-8,93	m	1H	NH; atb
7,38-7,34	m	1H	H-3'
7,26-7,24	m	2H	H-5', H-6'
4,58	s	1H	H-2
4,46	d	2H	NH-CH <sub>2</sub>
4,11	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
1,89	s	3H	4-H <sub>3</sub>
1,26	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

Elementaranalyse: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Mr = 288,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	54,18	5,25	4,86
gefunden	54,17	5,34	4,83

**1H-Benzimidazol-4,7-dion (16)**

Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>49</sup>):

2,0 g (9 mmol) 4,7-Dihydroxybenzimidazol **32** (als Hydrobromid) werden in 30 ml Wasser gelöst und mit 30 ml einer Lösung von 11,36 g (0,7 N) Eisen-(III)-chlorid in Wasser versetzt. Nach 15 min wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und aus DMF umkristallisiert.

Ausbeute: 1,2 g (92% d. Th.); gelbes Pulver

Schmelzpunkt: >320,0 °C (Zers.) (DMF) (> 340°C unter Zers. laut Lit.<sup>49</sup>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3240 m	NH-Valenz
	2917 w	C=CH-Valenz (aliph.)
	1660 s	C=O-Valenz
	1589, 1564, 1507 m-w	C=N-, C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 148 (100; M<sup>+</sup>•), 120 (37; M<sup>+</sup>-CO), 94 (45), 67 (68), 65 (19), 54 (7), 44 (7)

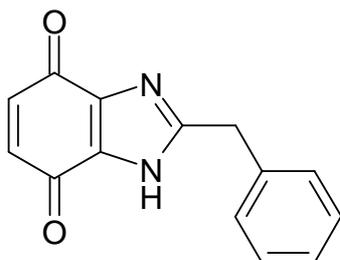
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
13,93	s	1H	NH; atb
8,21	s	1H	H-2
6,74	s	2H	H-5, H-6

Elementaranalyse: C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Mr = 148,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	56,76	2,72	18,91
gefunden	56,55	2,56	19,13

### 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion (17)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>53</sup>):

1,0 g (3 mmol) 2-Benzyl-4,7-dihydroxybenzimidazol **85b** als Hydrobromid werden in 10 ml Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1,6 g (0,01 mol) Eisen-(III)-chlorid in 5 ml Wasser versetzt. Nach 1 Stunde wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,6 g (68% d. Th.); gelbes Pulver

Schmelzpunkt: 213,5 °C (Zers.) (DMF) (213-214°C unter Zers. laut Lit.<sup>53</sup>)

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

IR-Spektrum (KBr):

3450 s	NH-Valenz
3083,3027 w	CH-Valenz (arom.)
2946, 2898 w	CH-Valenz (aliph.)
1662 s	C=O-Valenz
1594, 1523, 1458 m	C=N-, C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 238 (96; M<sup>+</sup>•), 136 (24), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (11), 67 (13), 65 (31), 51 (13)

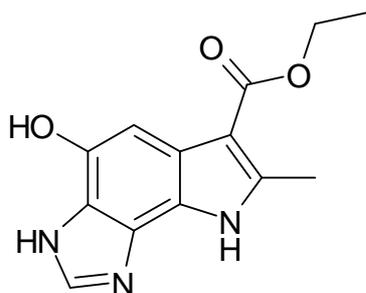
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
13,75	s	1H	NH; atb
7,37-7,20	m	5H	Ph-H
6,67	s	2H	H-5, H-6
4,09	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Mr = 238,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	70,58	4,23	11,75
gefunden	68,79	3,43	11,18

**Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (18a)**



Darstellung (nach AAV 2):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,30 g (2,3 mmol) Ethyl-3-aminocrotonat **2a**

Ausbeute: 0,22 g (61% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 299,0 °C (Zers.) (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,13 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3298 s	NH-Valenz
	3254 s	OH-Valenz
	3118 w	CH-Valenz (arom.)
	2979, 2930 w	CH-Valenz (aliph.)
	1654 s	C=O-Valenz
	1570, 1558, 1547 w	C=N-, C=C-Valenz

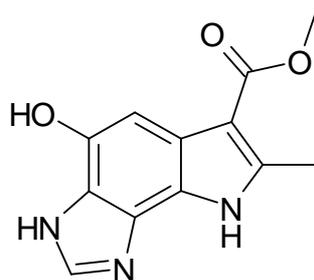
Massenspektrum (EI): 259 (100; M<sup>+</sup>•), 230 (61; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 214 (35; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 186 (15; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 131 (3), 107 (6), 65 (5), 39 (4)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,53	s	1H	8-NH; atb	
12,06	s	1H	3-NH; atb	
9,46	s	1H	OH; atb	
8,04	s	1H	H-2	
7,30	s	1H	H-5	
4,26	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 6,3
2,63	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,36	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 6,3

Elementaranalyse: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 259,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	60,22	5,05	16,21
gefunden	59,49	4,76	15,82

**Methyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**18b**)**

Darstellung (nach AAV 2):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,30 g (2,6 mmol) Methyl-3-aminocrotonat **2b**

Ausbeute: 0,19 g (55% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 276,0 °C (Zers.) (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,09 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3241 s	OH-Valenz
3119, 3086, 3022 w	CH-Valenz (arom.)
2951 w	CH-Valenz (aliph.)
1655 s	C=O-Valenz
1611, 1570, 1558 w	C=N-, C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 245 (100; M<sup>+</sup>), 230 (40; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 214 (66; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O), 186 (28; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 156 (7), 131 (7), 76 (13), 51 (25)

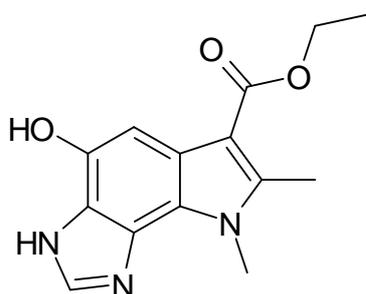
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
12,49	s	1H	8-NH; atb
12,03	s	1H	3-NH; atb
9,46	s	1H	OH; atb
8,04	s	1H	H-2
7,27	s	1H	H-5
3,79	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,62	s	3H	7-CH <sub>3</sub>

Elementaranalyse:  $C_{12}H_{11}N_3O_3 \times \frac{1}{2} H_2O$  (Mr = 253,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	56,69	4,76	16,53
gefunden	56,90	4,31	16,10

**Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**18c**)**



Darstellung (nach AAV 3):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,30 g (2,1 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2c**

Ausbeute: 0,23 g (60% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 283,0 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,2 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3125 s	OH-Valenz
	2974, 2924 m	CH-Valenz (aliph.)
	1656 s	C=O-Valenz
	1613 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 273 (100; M<sup>+</sup>•), 245 (87; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 228 (82; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 200 (93; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 155 (12), 144 (18), 92 (35), 51 (61)

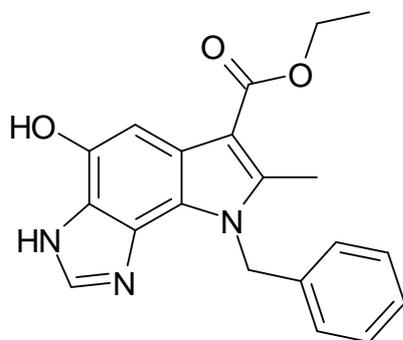
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,62	s	1H	3-NH; atb	
9,70	s	1H	OH; atb	
8,31	s	1H	H-2	
7,39	s	1H	H-5	
4,28	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
4,15	s	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2,68	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,37	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> x 1H<sub>2</sub>O (Mr = 291,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	57,72	5,88	14,42
gefunden	57,37	5,36	14,98

**Ethyl-8-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (18d)**



Darstellung (nach AAV 3):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,50 g (2,3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2d**

Ausbeute: 0,30 g (61% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 289,0 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3322 w	OH-Valenz
	3133 w	NH-Valenz
	3046 w	CH-Valenz (arom.)
	2959, 2920 w	CH-Valenz (aliph.)
	1655 s	C=O-Valenz
	1616 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 349 (100; M<sup>+</sup>•), 304 (16; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 276 (19; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 258 (13; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 212 (19), 148 (14), 120 (10), 91 (42; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 44 (38)

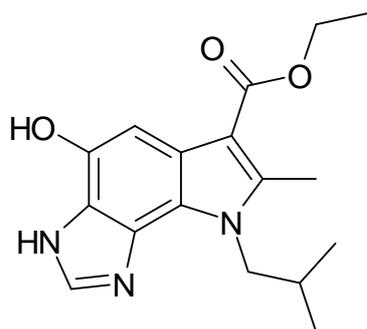
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,66	s	1H	3-NH; atb	
9,63	s	1H	OH; atb	
8,04	s	1H	H-2	
7,40	s	1H	H-5	
7,31-7,03	m	5H	Ph-H	
6,04	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
4,28	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
2,58	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,37	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1

Elementaranalyse: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 349,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	68,75	5,48	12,03
gefunden	70,41	5,77	12,04

**Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**18e**)**



Darstellung (nach AAV 3):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,50 g (2,7 mmol) Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2e**

Ausbeute: 0,32 g (73% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 285,0 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3252 m	OH-Valenz
	3118 m	NH-Valenz
	2962, 2871 m	CH-Valenz (aliph.)
	1653 s	C=O-Valenz
	1610 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 315 (84; M<sup>+</sup>•), 272 (100), 270 (17; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 259 (26), 244 (29), 214 (17), 200 (17), 171 (45), 41 (6)

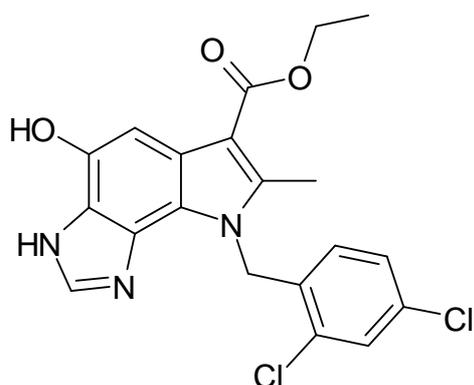
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,59	s	1H	3-NH; atb	
9,54	s	1H	OH; atb	
8,07	s	1H	H-2	
7,35	s	1H	H-5	
4,40	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 7,5
4,27	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,2
2,68	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
2,31-2,29	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
1,37	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,2
0,86	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,7

Elementaranalyse: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 315,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	64,74	6,71	13,32
gefunden	64,71	6,79	12,13

**Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (18f)**



Darstellung (nach AAV 3):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**0,60 g (2,2 mmol) Ethyl-3-(2,4-dichlorbenzylamino)-crotonat **2f**

Ausbeute: 0,26 g (44% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 274,6 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3133 m	OH-Valenz
3045 m	NH-Valenz
2977, 2923 m	CH-Valenz (aliph.)
1682 s	C=O-Valenz
1615 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 417 (24; M<sup>+</sup>•), 382 (13; M<sup>+</sup>-Cl), 352 (12), 308 (8), 230 (9), 212 (18), 159 (35; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 94 (21), 67 (100)

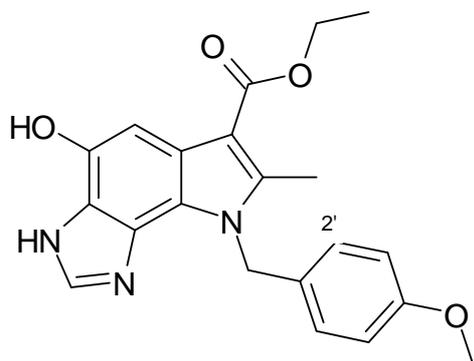
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,65	s	1H	3-NH; atb	
9,66	s	1H	OH; atb	
7,99	s	1H	H-2	
7,71	s	1H	H-5	
7,41-7,14	m	3H	Ar-H	
6,03	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ar	
4,31	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
2,56	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,39	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (Mr = 417,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	57,43	4,10	10,05
gefunden	57,45	4,38	9,82

**Ethyl-8-(4-methoxybenzyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat  
(18g)**



Darstellung (nach AAV 3):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

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

Ausbeute: 0,30 g (57% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 282,0 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3246 w	OH-Valenz
	3133 w	NH-Valenz
	2975, 2834 m	CH-Valenz (aliph.)
	1655 s	C=O-Valenz
	1612 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 379 (22; M<sup>+</sup>), 334 (2; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 306 (1; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 121 (100; C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sup>+</sup>)

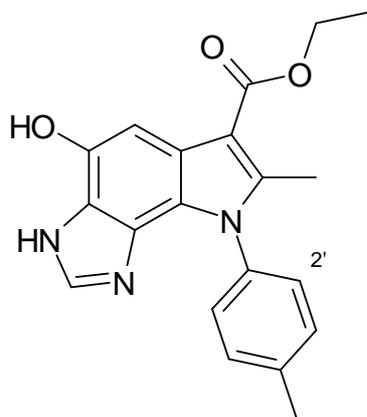
$^1\text{H-NMR-Spektrum (DMSO-d}_6\text{):$ 

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,66	s	1H	3-NH; atb	
9,60	s	1H	OH; atb	
8,05	s	1H	H-2	
7,37	s	1H	H-5	
7,04	"d"	2H	H-3', H-5'	
6,81	"d"	2H	H-2', H-6'	
5,95	s	2H	$\text{CH}_2\text{-Ar}$	
4,27	q	2H	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	$^3\text{J} = 7,0$
3,67	s	3H	O- $\text{CH}_3$	
2,59	s	3H	7- $\text{CH}_3$	
1,36	t	3H	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	$^3\text{J} = 7,0$

Elementaranalyse:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$  (Mr = 379,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	66,48	5,58	11,08
gefunden	66,31	5,73	10,71

**Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methyl-8-p-tolylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**18h**)**



Darstellung (nach AAV 3):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,50 g (2,3 mmol) Ethyl-3-(p-tolylamino)-crotonat **2h**

Ausbeute: 0,15 g (31% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 279,0 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3322 w	OH-Valenz
	3133 w	NH-Valenz
	3046 w	CH-Valenz (arom.)
	2959, 2920 m	CH-Valenz (aliph.)
	1658 s	C=O-Valenz
	1590 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 349 (12; M<sup>+</sup>•), 320 (4; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 304 (3; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 260 (2), 92 (15)

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

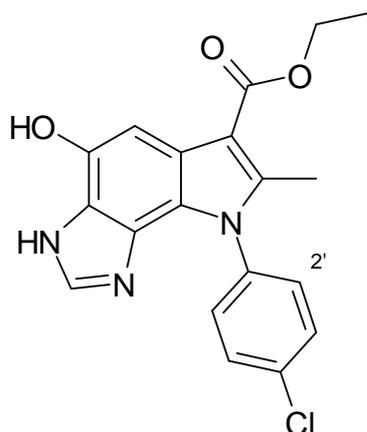
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,52	s	1H	3-NH; atb	
9,61	s	1H	OH; atb	
7,81	s	1H	H-2	
7,42	s	1H	H-5	
7,39-7,29	m	4H	Ar-H	
4,32	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
2,52	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
2,49	s	3H	Tolyl-CH <sub>3</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 349,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	68,75	5,48	12,03
gefunden	68,50	5,49	11,93

**Ethyl-8-(4-chlorphenyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**18i**)**



Darstellung (nach AAV 4):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,60 g (2,5 mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)-crotonat **2i**

Ausbeute: 0,12 g (23% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 284,0 °C (Toluol)

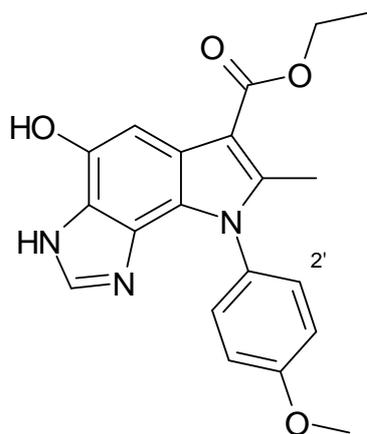
R<sub>f</sub>-Wert: 0,33 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3046 w	CH-Valenz (arom.)
	1654 s	C=O-Valenz
	1590 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 369 (100; M<sup>+</sup>•), 340 (29; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 324 (26; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 260 (35), 120 (25), 67 (67)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,55	s	1H	3-NH; atb	
9,67	s	1H	OH; atb	
7,84	s	1H	H-2	
7,64-7,48	m	4H	Ar-H	
7,42	s	1H	H-5	
4,32	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
2,47	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,39	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl (Mr = 369,1 g/mol)**Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-(4-methoxyphenyl)-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (18j)**Darstellung (nach AAV 4):0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**0,55 g (2,3 mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)-crotonat **2j**Ausbeute: 0,27 g (53% d. Th.); farbloses PulverSchmelzpunkt: 280,0 °C (Toluol)R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3323 w	OH-Valenz
	3134 w	NH-Valenz
	3046 m	CH-Valenz (arom.)
	2922 w	CH-Valenz (aliph.)
	1657 s	C=O-Valenz
	1590, 1565 w	C=C-Valenz

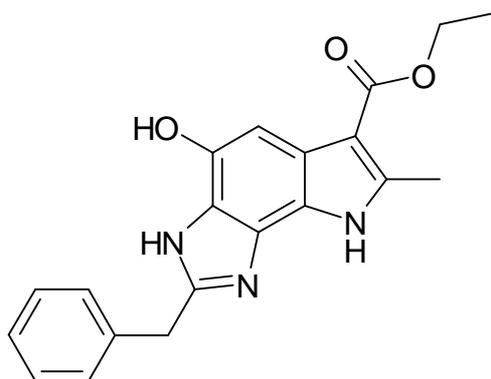
Massenspektrum (EI): 365 (100; M<sup>+</sup>•), 336 (28; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 320 (27; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 292 (15; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 260 (17), 145 (5), 108 (4)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,53	s	1H	3-NH; atb	
9,64	s	1H	OH; atb	
7,81	s	1H	H-2	
7,41	s	1H	H-5	
7,35	"d"	2H	H-3', H-5'	
7,08	"d"	2H	H-2', H-6'	
4,31	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
3,86	s	3H	O-CH <sub>3</sub>	
2,44	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Mr = 365,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	65,74	5,24	11,50
gefunden	65,62	5,18	11,35

**Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (19a)**

Darstellung (nach AAV 4):

0,20 g (0,8 mmol) 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17

0,30 g (2,3 mmol) Ethyl-3-aminocrotonat 2a

Ausbeute: 0,15 g (54% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 256,2 °C (Toluol) (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 in FM1

<u>IR-Spektrum</u> (KBr):	3292 s	NH-Valenz
	2977 m	CH-Valenz (aliph.)
	1659 s	C=O-Valenz
	1522 w	C=C-Valenz

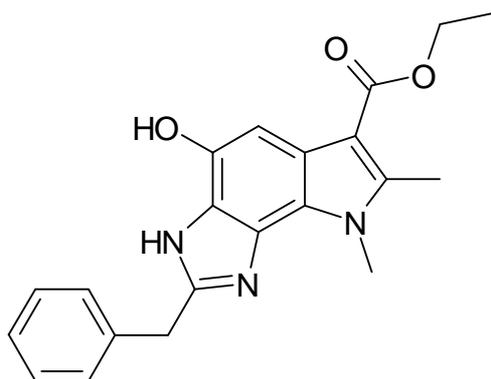
Massenspektrum (EI): 349 (100; M<sup>+</sup>•), 320 (61; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 304 (22; M<sup>+</sup>- C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 275 (18; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 152 (16), 91 (31; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,43	s	1H	8-NH; atb	
11,99	s	1H	3-NH; atb	
9,39	s	1H	OH; atb	
7,35	s	1H	H-5	
7,32-7,19	m	5H	Ph-H	
4,24	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
4,18	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,59	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,35	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 349,1 g/mol)

**Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (19c)**



Darstellung (nach AAV 4):

0,20 g (0,8 mmol) 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17

0,30 g (2,1 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat 2c

Ausbeute: 0,19 g (66% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 210,0 °C (Toluol)

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

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3250 m	NH-Valenz
	2979 m	CH-Valenz (aliph.)
	1658 s	C=O-Valenz
	1617 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 363 (100; M<sup>+</sup>), 334 (46; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 318 (17; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 291 (11; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 289 (4), 91 (4; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>)

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

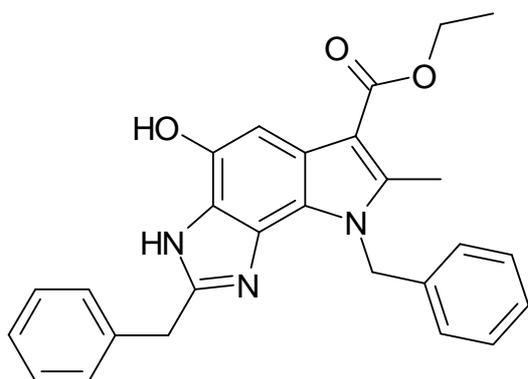
$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,47	s	1H	3-NH; atb	
9,46	s	1H	OH; atb	
7,35	s	1H	H-5	
7,31-7,18	m	5H	Ph-H	
4,26	q	2H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
4,20	s	2H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph	
4,16	s	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2,66	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,37	t	3H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Pyridin-d<sub>5</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,25	s	1H	H-5	
7,56-7,28	m	5H	Ph-H	
4,62	s	2H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph	
4,39	q	2H	<u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,2
4,28	s	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2,79	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,76	t	3H	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,2

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 363,2 g/mol)

**Ethyl-2,8-dibenzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**19d**)**



Darstellung (nach AAV 4):

0,20 g (0,8 mmol) 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**

0,50 g (2,3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2d**

Ausbeute: 0,23 g (66% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 225,2 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,73 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3164 m	NH-Valenz
	3030 m	CH-Valenz (arom.)
	2980 m	CH-Valenz (aliph.)
	1670 s	C=O-Valenz
	1610 m	C=C-Valenz

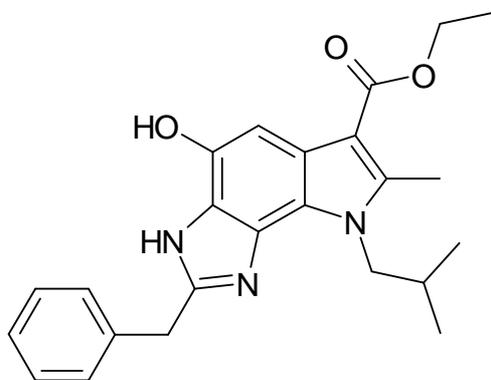
Massenspektrum (EI): 439 (100; M<sup>+</sup>•), 410 (7; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 394 (9; M<sup>+</sup>- C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 366 (8; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 348 (11), 91 (13; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,50	s	1H	3-NH; atb	
9,53	s	1H	OH; atb	
7,32-7,09	m	11H	10xPh-H, H-5	
5,99	s	2H	N-CH <sub>2</sub> -Ph	
4,27	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
4,15	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,58	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,35	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

Elementaranalyse: C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 439,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	73,78	5,73	9,56
gefunden	73,59	5,64	9,50

Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**19e**)

Darstellung (nach AAV 4):

0,20 g (0,8 mmol) 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**0,30 g (1,6 mmol) Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2e**Ausbeute: 0,21 g (65% d. Th.); farbloses PulverSchmelzpunkt: 230,5 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3188 m	NH-Valenz
	2958 m-s	CH-Valenz (aliph.)
	1666 s	C=O-Valenz
	1612 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 405 (100; M<sup>+</sup>), 376 (11; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 362 (72), 360 (11; M<sup>+</sup>- C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 349 (28; M<sup>+</sup>-Isobutyl), 334 (16; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 277 (12)

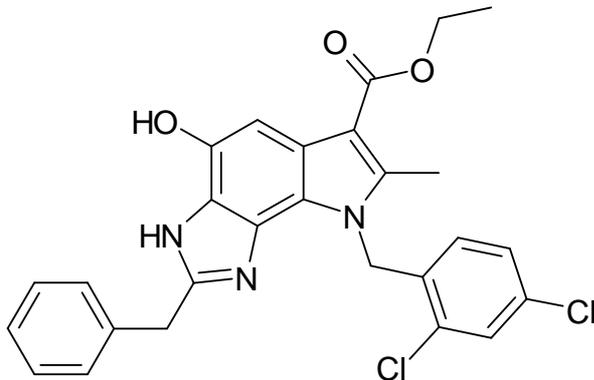
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,42	s	1H	3-NH; atb	
9,46	s	1H	OH; atb	
7,38-7,30	m	6H	5xPh-H, H-5	
4,35	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 7,5
4,25	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
4,19	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,67	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
2,30-2,25	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
1,37	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
0,93	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,6

Elementaranalyse: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 405,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	71,09	6,71	10,36
gefunden	71,03	6,46	10,41

**Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**19f**)**



Darstellung (nach AAV 4):

0,20 g (0,8 mmol) 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**

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

Ausbeute: 0,25 g (62% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 219,8 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,84 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3179 m	NH-Valenz
	2977 m	CH-Valenz (aliph.)
	1652 s	C=O-Valenz
	1614 m	C=C-Valenz

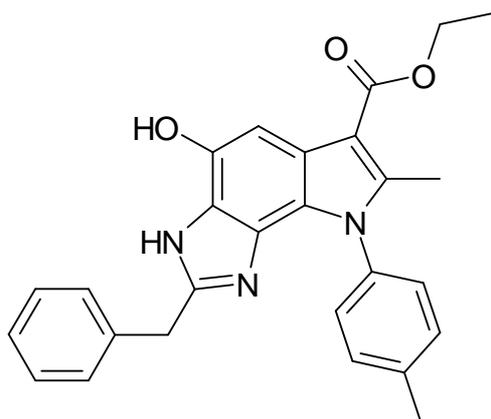
Massenspektrum (EI): 507 (100; M<sup>+</sup>•), 478 (5; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 473 (57; M<sup>+</sup>-Cl), 462 (14; M<sup>+</sup>- C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 444 (20), 434 (16; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 399 (18), 348 (41), 159 (13; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,48	s	1H	3-NH; atb	
9,58	s	1H	OH; atb	
7,73	s	1H	H-5	
7,34-7,18	m	8H	8xAr-H	
6,00	s	2H	N-CH <sub>2</sub> -Ar	
4,29	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
4,07	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,57	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

Summenformel: C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (Mr = 507,1 g/mol)

**Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methyl-8-p-tolylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (19h)**



Darstellung (nach AAV 4):

0,20 g (0,8 mmol) 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**

0,50 g (2,3 mmol) Ethyl-3-(p-tolylamino)-crotonat **2h**

Ausbeute: 0,19 g (54% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 232,6 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3340 m-s	OH-Valenz
	2977 m	CH-Valenz (aliph.)
	1682 s	C=O-Valenz
	1586 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 439 (100; M<sup>+</sup>•), 410 (20; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 394 (13; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 366 (8; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 350 (9)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,31	s	1H	3-NH; atb	
9,53	s	1H	OH; atb	
7,37-7,15	m	10H	9xAr-H, H-5	
4,30	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
3,99	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,45	s	6H	Tolyl-CH <sub>3</sub> , 7-CH <sub>3</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

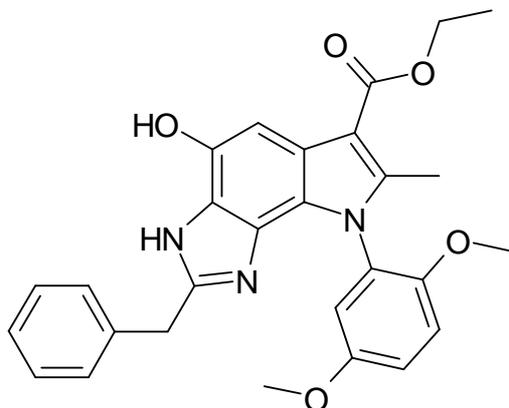
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,38	s	1H	H-5	
7,61-7,21	m	9H	9xAr-H	
4,45	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
4,30	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,72	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
2,18	s	3H	Tolyl-CH <sub>3</sub>	
1,24	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

Elementaranalyse: C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 439,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	73,78	5,73	9,56
gefunden	73,61	5,80	9,48

**Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-(2,5-dimethoxyphenyl)-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**19k**)**



Darstellung (nach AAV 4):

0,20 g (0,8 mmol) 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**

0,60 g (2,2 mmol) Ethyl-3-(2,5-dimethoxyamino)-crotonat **2k**

Ausbeute: 0,14 g (36% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 240,3 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,61 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3268 m	OH-Valenz
	2933 m	CH-Valenz (aliph.)
	1687 s	C=O-Valenz
	1601 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 485 (54; M<sup>+</sup>), 457 (11; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 440 (13; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 412 (3; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 381 (20), 322 (11), 239 (17), 153 (43), 138 (100; C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>)

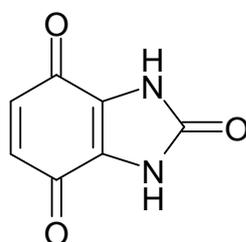
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,28	s	1H	3-NH; atb	
9,49	s	1H	OH; atb	
7,34-7,10	m	9H	8xAr-H, H-5	
4,30	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
3,98	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
3,71	s	3H	2'-OCH <sub>3</sub>	
3,54	s	3H	5'-OCH <sub>3</sub>	
2,49	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> x 1 H<sub>2</sub>O (Mr = 503,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	66,79	5,80	8,34
gefunden	67,02	5,15	8,58

**2,4,7-Benzimidazoltrion (20a)**

Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>72</sup>):

1,0 g (6,0 mmol) des Hydrochinons **77b** werden in 100 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 4,0 g (17,2 mmol) Silber-(I)-oxid wird der Ansatz ca. 75 min unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Rückstand abfiltriert und das klare Filtrat i. V. zur Trockne eingedampft. Der dunkelrote Rückstand wird aus Dioxan/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,60 g (60% d. Th.); rotes Pulver

Schmelzpunkt: 240,0 °C (Zers.) (Dioxan/Petrolether) (> 240°C unter Zers. laut Lit.<sup>72</sup>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,27 in FM1

IR-Spektrum (KBr):      3234 m                      NH-Valenz  
                                  1709,1653 s                C=O-Valenz  
                                  1579 m                      C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 164 (88; M<sup>+</sup>•), 136 (27; M<sup>+</sup>-CO), 97 (18), 81 (27), 44 (100)

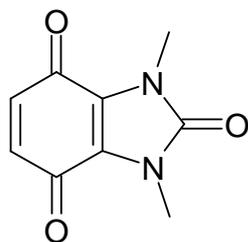
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
11,18	s	2H	2xNH; atb
6,55	s	2H	H-5, H-6

Elementaranalyse:      C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>      (Mr = 164,0 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	51,23	2,46	17,07
gefunden	49,63	4,37	17,32

**1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion (20b)**



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>73</sup>):

5,0 g (0,026 mol) des Hydrochinons **80b** werden in 500 ml Wasser und 80 ml Eisessig gelöst. Diese Lösung wird bei 90°C unter Rückfluss mit 20,0 g (0,124 mol) Eisen-(III)-chlorid versetzt. Bei 60°C – 90°C wird 30 min nachgerührt und dann abkühlen lassen. Die Lösung wird 3x mit Chloroform ausgeschüttelt. Anschließend werden die vereinigten Chloroformphasen 2x zügig mit einer Lösung von 70 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 300 ml Wasser gegengeschüttelt. Die Chloroformphase wird über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der dunkelrote bis violette Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,10 g (83% d. Th.); violettes Pulver

Schmelzpunkt: 195,0 °C (Zers.) (Ethanol) (195-196°C unter Zers. laut Lit.<sup>73</sup>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 in FM2

IR-Spektrum (KBr):

3407 m	NH-Valenz
1712,1651 s	C=O-Valenz
1597, 1567 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 192 (100; M<sup>+</sup>•), 164 (30; M<sup>+</sup>-CO), 121 (5), 82 (17), 67 (25), 54 (17)

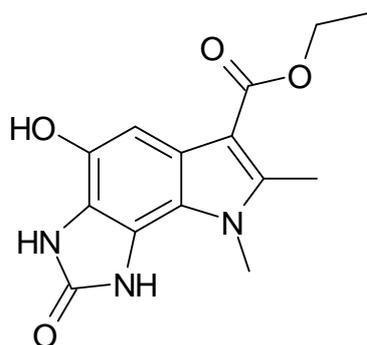
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
6,62	s	2H	H-5, H-6	
3,34	s	6H	2xN-CH <sub>3</sub>	

Elementaranalyse: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 192,0 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	56,25	4,20	14,58
gefunden	54,93	4,13	14,26

**Ethyl-1,2,3,8-tetrahydro-4-hydroxy-7,8-dimethyl-2-oxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**21c**)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,15 g (0,9 mmol) 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a**

0,30 g (2,1 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2c**

Ausbeute: 0,15 g (50% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 315,0 °C (Zers.) (CHCl<sub>3</sub>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,20 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3236 m	NH-Valenz
	2987 m	CH-Valenz (aliph.)
	1713,1674 s	C=O-Valenz
	1558, 1540 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 289 (100; M<sup>+</sup>), 260 (54; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 244 (39; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 216 (12; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 149 (9), 122 (7), 77 (7), 44 (45)

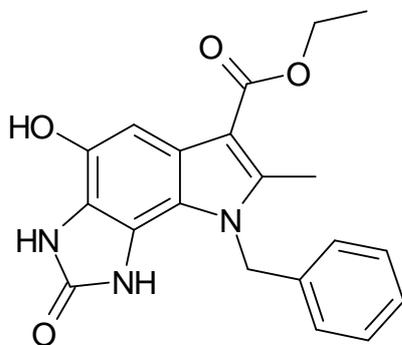
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,87	s	1H	3-NH; atb	
10,52	s	1H	1-NH; atb	
9,25	s	1H	OH; atb	
7,17	s	1H	H-5	
4,25	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
3,81	s	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2,63	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,35	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> x ¼ CHCl<sub>3</sub> (Mr = 318,6 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	53,63	4,82	13,17
gefunden	53,26	4,43	13,27

**Ethyl-8-benzyl-1,2,3,8-tetrahydro-4-hydroxy-7-methyl-2-oxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (21d)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,15 g (0,9 mmol) 2,4,7-Benzimidazoltrion **20a**0,50 g (2,3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2d**

Ausbeute: 0,17 g (52% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 310,0 °C (Zers.) (CHCl<sub>3</sub>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,13 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3220 m	NH-Valenz
2980 m	CH-Valenz (aliph.)
1694 s	C=O-Valenz
1540 m	C=C-Valenz

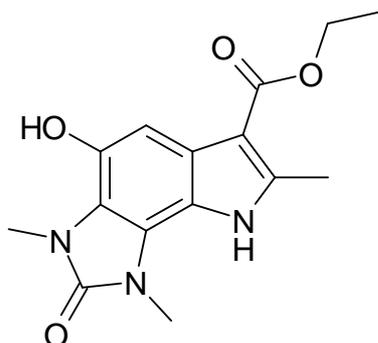
Massenspektrum (EI): 365 (100; M<sup>+</sup>•), 336 (4; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 320 (7; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 292 (4; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 274 (55; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 218 (13), 202 (6), 91 (83; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,75	s	1H	3-NH; atb	
10,56	s	1H	1-NH; atb	
9,34	s	1H	OH; atb	
7,32-6,86	m	5H	Ph-H	
7,25	s	1H	H-5	
5,60	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,27	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
2,57	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,36	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Mr = 365,1 g/mol)

**Ethyl-1,2,3,8-tetrahydro-4-hydroxy-1,3,7-trimethyl-2-oxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (22a)**



Darstellung (nach AAV 5):

0,15 g (0,8 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b**

0,30 g (2,3 mmol) Ethyl-3-aminocrotonat **2a**

Ausbeute: 0,12 g (50% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 319,9 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,49 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3272 s	NH-Valenz
2978 m	CH-Valenz (aliph.)
1721, 1649 s	C=O-Valenz
1558 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 303 (88; M<sup>+</sup>), 274 (51; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 258 (28; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 246 (49), 230 (46; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 187 (16), 177 (16), 122 (28), 53 (38)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
11,36	s	1H	NH; atb	
9,40	s	1H	OH; atb	
7,21	s	1H	H-5	
4,26	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
3,61	s	3H	3-CH <sub>3</sub>	
3,56	s	3H	1-CH <sub>3</sub>	
2,65	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,35	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1

Elementaranalyse: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> × ½ CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (Mr = 333,7 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	55,77	5,59	14,69
gefunden	55,24	5,31	12,73



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

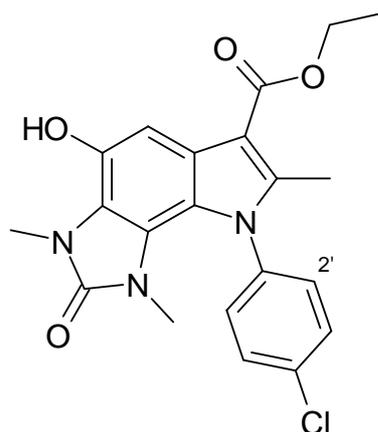
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,60	s	1H	OH; atb	
7,43	s	1H	H-5	
7,41	"d"	2H	H-3', H-5'	
7,32	"d"	2H	H-2', H-6'	
4,30	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
3,55	s	3H	3-CH <sub>3</sub>	
2,43	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
2,35	s	3H	Tolyl-CH <sub>3</sub>	
2,31	s	3H	1-CH <sub>3</sub>	
1,36	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Mr = 393,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	67,16	5,89	10,68
gefunden	66,94	6,06	10,59

**Ethyl-8-(4-chlorphenyl)-1,2,3,8-tetrahydro-4-hydroxy-1,3,7-trimethyl-2-oxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**22i**)**



Darstellung (nach AAV 5):

0,15 g (0,8 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b**

0,50 g (2,1 mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)-crotonat **2i**

Ausbeute: 0,14 g (42% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 258,5 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 in FM1

IR-Spektrum (KBr):      3217 s                      OH-Valenz  
                                  1650 s                      C=O-Valenz  
                                  1625, 1526 s-m          C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 413 (18; M<sup>+</sup>•), 382 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 368 (11; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 340 (22; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 285 (14), 216 (15), 192 (50), 131 (56), 45 (51)

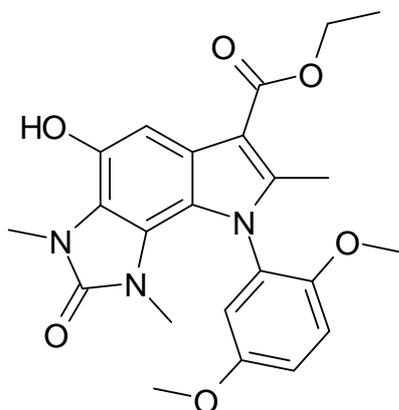
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,66	s	1H	OH; atb	
7,69	"d"	2H	H-3', H-5'	
7,52	"d"	2H	H-2', H-6'	
7,44	s	1H	H-5	
4,32	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
3,56	s	3H	3-CH <sub>3</sub>	
2,38	s	6H	1-CH <sub>3</sub> , 7-CH <sub>3</sub>	
1,37	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse:      C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl x 1½ H<sub>2</sub>O              (Mr = 440,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	57,21	5,26	9,53
gefunden	56,91	4,86	12,73

**Ethyl-1,2,3,8-tetrahydro-4-hydroxy-8-(2,5-dimethoxyphenyl)-1,3,7-trimethyl-2-oxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**22k**)**



Darstellung (nach AAV 5):

0,15 g (0,8 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b**

0,60 g (2,2 mmol) Ethyl-3-(2,5-dimethoxyamino)-crotonat **2k**

Ausbeute: 0,15 g (43% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 220,0 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3230 s	OH-Valenz
	2973 m	CH-Valenz (arom.)
	2835 w	CH-Valenz (aliph.)
	1697, 1666 s	C=O-Valenz
	1624, 1557 s-m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 439 (100; M<sup>+</sup>•), 411 (25; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 395 (9; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 334 (7), 304 (10), 194 (49), 163 (15), 138 (11), 53 (31)

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

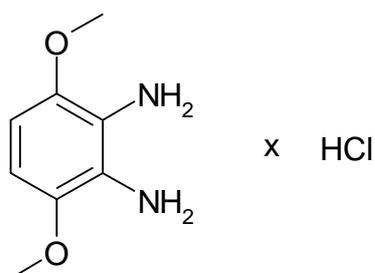
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,56	s	1H	OH; atb	
7,44	s	1H	H-5	
7,28-6,99	m	3H	Ar-H	
4,31	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
3,73	s	3H	2'-OCH <sub>3</sub>	
3,68	s	3H	5'-OCH <sub>3</sub>	
3,56	s	3H	3-CH <sub>3</sub>	
2,44	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
2,30	s	3H	1-CH <sub>3</sub>	
1,37	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> x 1 CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (Mr = 500,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	57,59	5,64	11,19
gefunden	57,73	5,53	10,57

### 3,6-Dimethoxyphenylen-1,2-diaminhydrochlorid (30b)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>49</sup>):

5,0 g (0,022 mol) Dinitrogemisch **29** werden in ca. 150 ml Ethanol gelöst. Diese Lösung wird bei Normaldruck unter Zusatz von 0,75 g Palladium/Kohle (10%) hydriert. Nach abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat durch Zusatz von konz. HCl stark sauer gestellt, und das ausgefallene Hydrochlorid abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 2,15 g (41% d. Th.); farblose, watteartige Substanz

Schmelzpunkt: 253,0 °C (85-87°C als freie Base laut Lit. <sup>49</sup>)

IR-Spektrum (KBr):

3437, 3317 m	NH-Valenz
3050 m	CH-Valenz (arom.)
2994 m	CH-Valenz (aliph.)
1642, 1620, 1562 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 168 (100; M<sup>+</sup>•), 153 (94; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 138 (41; 153-CH<sub>3</sub>), 125 (34), 110 (82), 82 (11), 67 (10), 54 (19)

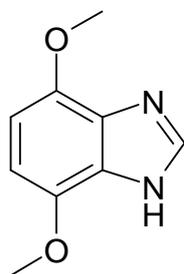
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8,42	s	5H	NH; atb
6,45	s	2H	H-4, H-5
3,71	s	6H	3-OCH <sub>3</sub> , 6-OCH <sub>3</sub>

Elementaranalyse: C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> x HCl (Mr = 204,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	46,95	6,40	13,69
gefunden	46,74	6,24	13,50

#### 4,7-Dimethoxybenzimidazol (31)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>49</sup>):

Eine Lösung von 4,0 g (20,0 mmol) Diaminhydrochlorid **30b** in 30 ml Ameisensäure (98%) wird 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Ammoniaklösung (25%) alkalisiert. Der hellbraune Rückstand wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 3,1 g (88% d. Th.); hellbraune Substanz

Schmelzpunkt: 226,5 °C (218-222°C laut Lit. <sup>49</sup>)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3420 w	NH-Valenz
	3073, 3001 m	CH-Valenz (arom.)
	2954, 2833 m	CH-Valenz (aliph.)
	1630, 1529 s-m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 178 (74; M<sup>+</sup>), 163 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 149 (35; 163-CH<sub>3</sub>), 135 (13), 120 (12), 109 (10), 94 (10), 77 (11), 67 (10)

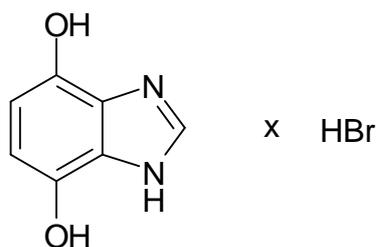
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMF-d<sub>7</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,75	s	1H	NH; atb	
8,14	s	1H	H-2	
6,68	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J <sub>(5,6)</sub> =8,3
6,60	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J <sub>(6,5)</sub> =8,3
3,95	s	3H	7-OCH <sub>3</sub>	
3,91	s	3H	4-OCH <sub>3</sub>	

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Mr = 178,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	60,67	5,66	15,72
gefunden	60,67	5,51	15,90

**4,7-Dihydroxybenzimidazolhydrobromid (32)**

Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>49</sup>):

4,0 g (22,0 mmol) Dimethoxybenzimidazol **31** werden 1 Stunde in 38 ml Bromwasserstoffsäure (48%) unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt das Hydrobromid in quantitativer Ausbeute aus, wird abgesaugt und aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 5,2 g (100% d. Th.); grünlichblaue Kristalle

Schmelzpunkt: 305,5 °C (Ethanol/Ether) (285-325°C laut Lit. <sup>49</sup>)

IR-Spektrum (KBr):

3674 w	NH-Valenz
3145 s	OH-Valenz
1616, 1547, 1511 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 150 (72; M<sup>+</sup>•), 120 (24), 105 (10), 82 (54), 67 (58), 44 (100)

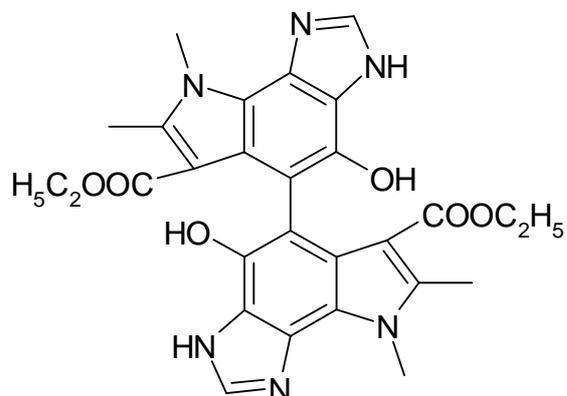
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9,16	s	1H	H-2
6,74	s	2H	H-5, H-6

Elementaranalyse: C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> x HBr (Mr = 230,0 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	36,39	3,05	12,12
gefunden	36,61	3,02	12,27

**Ethyl-5-(6-(ethoxycarbonyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-5-yl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**39c**)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,30 g (2,1 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2c**

Ausbeute: 0,30 g (79% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 332,0 °C (Zers.)

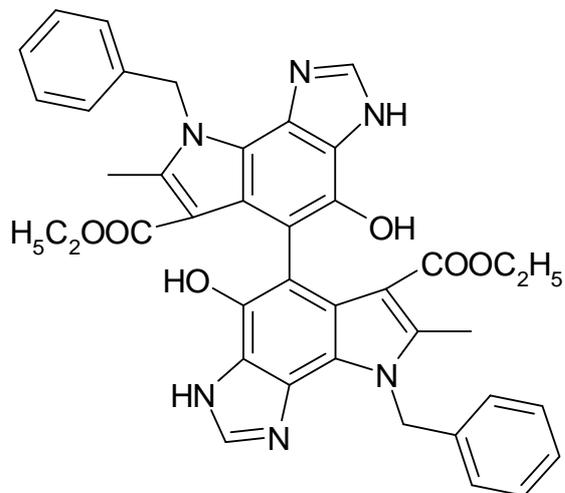
R<sub>f</sub>-Wert: 0,0 in FM1/FM2

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3320 m	NH-Valenz
	2972 m	CH-Valenz (aliph.)
	1662 s	C=O-Valenz
	1601, 1558 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (FAB): 545 (2; M<sup>+</sup>•), 544 (2; M<sup>+</sup>•), 273 (11; Monomer)

Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (Mr = 544,2 g/mol)

**Ethyl-5-(6-(ethoxycarbonyl)-8-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-5-yl)-8-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**39d**)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,50 g (2,3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2d**

Ausbeute: 0,31 g (64% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 320,0 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,0 in FM1/FM2

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3228 m-w	NH-Valenz
	3028 m-w	CH-Valenz (arom.)
	2975, 2928 m	CH-Valenz (aliph.)
	1670 s	C=O-Valenz
	1602, 1558 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 349 (75; M<sup>+</sup>(Monomer)), 304 (8; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 212 (9), 186 (4), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 44 (26)

Massenspektrum (FAB): 696 (44; M<sup>+</sup>•), 651 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 604 (83; 651-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 349 (13; Monomer)

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

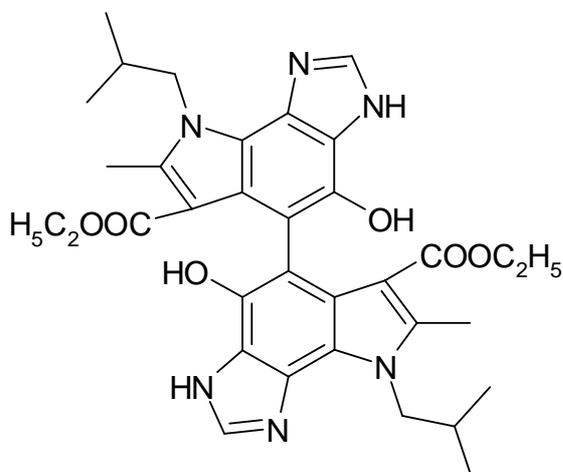
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,41	s	2H	2xNH; atb	
8,04	s	2H	2xH-2	
7,94	s	2H	2xOH; atb	
7,32-7,12	m	10H	10xPh-H	
6,21	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 16,4
5,93	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 16,4
3,24-3,11	m	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
2,46-2,33	m	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
2,27	s	6H	2x7-CH <sub>3</sub>	
0,42	t	6H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

\* Methylengruppe des Esters spaltet in zwei Multipletts auf

Elementaranalyse: C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> x 3 H<sub>2</sub>O (Mr = 759,3 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	63,99	5,64	11,19
gefunden	63,44	5,23	10,53

Ethyl-5-(6-(ethoxycarbonyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-5-yl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**39e**)

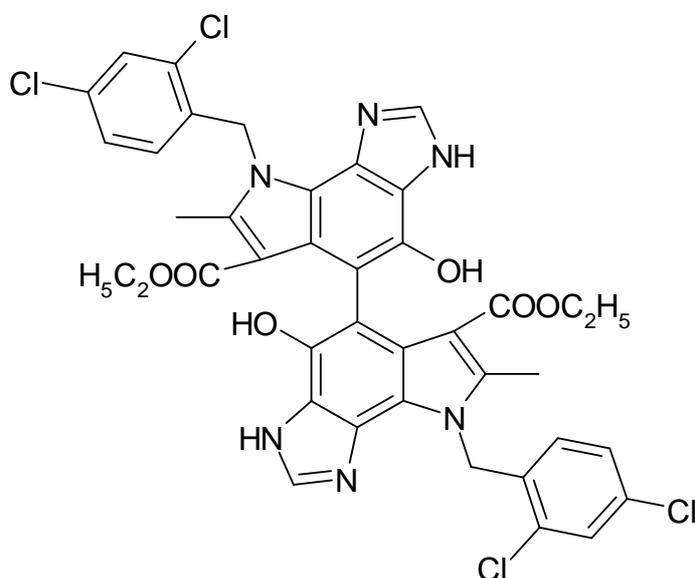


Darstellung (nach AAV 1):0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**0,50 g (2,7 mmol) Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2e**Ausbeute: 0,30 g (68% d. Th.); farbloses PulverSchmelzpunkt: 328,0 °C (Zers.)R<sub>f</sub>-Wert: 0,0 in FM1/FM2

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3566 w	OH-Valenz
	3234 m-w	NH-Valenz
	2957 m	CH-Valenz (aliph.)
	1670 s	C=O-Valenz
	1599, 1570 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 315 (20; M<sup>+</sup>(Monomer)), 272 (8; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 259 (3), 186 (1), 91 (5), 44 (100)Massenspektrum (FAB): 628 (36; M<sup>+</sup>), 583 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 536 (68; 583-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 315 (44; Monomer)Summenformel: C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (Mr = 628,3 g/mol)

**Ethyl-5-(6-(ethoxycarbonyl)-8-(2,4-dichlorbenzyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-5-yl)-8-(2,4-dichlorbenzyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**39f**)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

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

Ausbeute: 0,36 g (62% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 314,0 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,0 in FM1/FM2

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3484, 3440 w	OH-Valenz
	3340, 3252 m-w	NH-Valenz
	2975 m	CH-Valenz (aliph.)
	1685 s	C=O-Valenz
	1646, 1590 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 418 (24; M<sup>+</sup>(Monomer)), 382 (59; M<sup>+</sup>-Cl), 352 (45), 309 (19), 258 (24), 212 (37), 159 (62; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 55 (100)

Massenspektrum (FAB): 628 (36; M<sup>+</sup>•), 583 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 536 (68; 583-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 315 (44; Monomer)

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

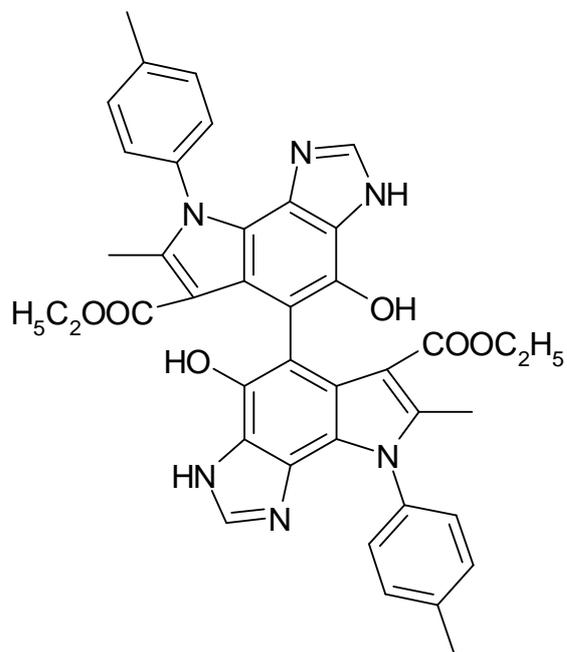
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,46	s	2H	2xNH; atb	
8,17	s	2H	2xOH; atb	
8,02	s	2H	2xH-2	
7,72	s	2H	2xH-3'	
7,27-7,21	m	2H	2xH-6'	
6,39-6,22	m	4H	2xH-5', N-CH <sub>2</sub> *	
5,86-5,71	m	2H	N-CH <sub>2</sub> *	
2,45-2,30	m	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
2,24	s	6H	2x7-CH <sub>3</sub>	
2,19-1,99	m	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
0,47	t	6H	2xCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 6,2

\* Methylengruppen spalten in zwei Multipletts auf

Elementaranalyse: C<sub>40</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub> x 3 H<sub>2</sub>O (Mr = 888,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	54,07	4,31	9,46
gefunden	53,63	3,38	9,26

**Ethyl-5-(6-(ethoxycarbonyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methyl-8-p-tolylimidazo[4,5-g]indol-5-yl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methyl-8-p-tolylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**39h**)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,50 g (2,3 mmol) Ethyl-3-(p-tolylamino)-crotonat **2h**

Ausbeute: 0,32 g (66% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 318,0 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,0 in FM1/FM2

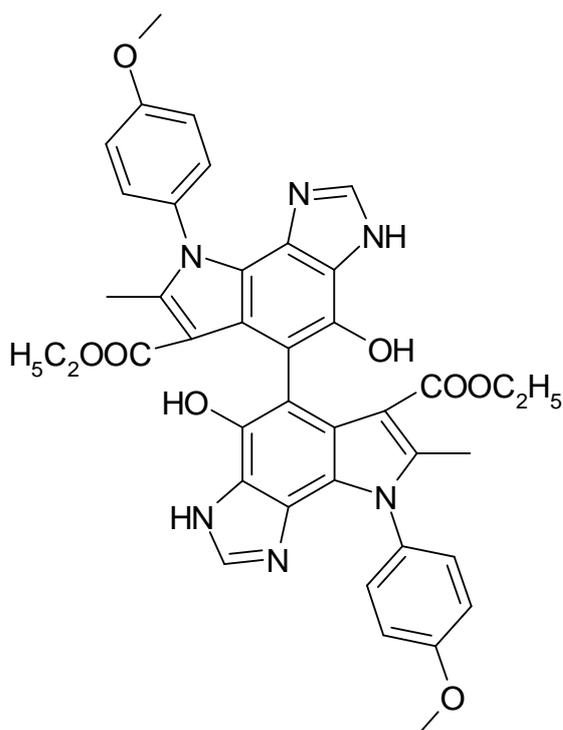
<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3540, 3470 m	OH-Valenz
	3319 m	NH-Valenz
	3116 m	CH-Valenz (arom.)
	2971 m	CH-Valenz (aliph.)
	1678 s	C=O-Valenz
	1601, 1558 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 349 (6;  $M^{+\bullet}$ (Monomer)), 276 (1), 205 (1), 141 (1), 91 (7;  $C_7H_7^+$ ), 64 (16), 44 (100)

Massenspektrum (FAB): 697 (3;  $M^{+\bullet}$ ), 651 (19;  $M^+-C_2H_5O$ ), 605 (47), 578 (11), 349 (31; Monomer), 91 (32;  $C_7H_7^+$ )

Summenformel:  $C_{40}H_{36}N_6O_6$  (Mr = 696,3 g/mol)

**Ethyl-5-(6-(ethoxycarbonyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-(4-methoxyphenyl)-7-methylimidazo[4,5-g]indol-5-yl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-(4-methoxyphenyl)-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**39j**)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,55 g (2,3 mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)-crotonat **2j**

Ausbeute: 0,34 g (67% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 316,0 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,0 in FM1/FM2

IR-Spektrum (KBr):

3336 m	NH-Valenz
2973, 2934 m	CH-Valenz (aliph.)
1685 s	C=O-Valenz
1608, 1586 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 365 (100; M<sup>+</sup>(Monomer)), 336 (24; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 320 (21; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 260 (13), 160 (5), 111 (5), 44 (59)

Massenspektrum (FAB): 728 (19; M<sup>+</sup>), 683 (15; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 636 (18), 592 (8), 365 (9; Monomer)

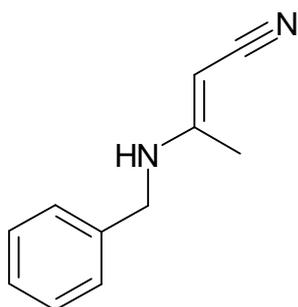
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,26	s	2H	2xNH; atb	
7,88	s	2H	2xOH; atb	
7,83	s	2H	2xH-2	
7,32	"d"	4H	2xH-3', 2xH-5'	
7,12	"d"	4H	2xH-2', 2xH-6'	
3,88	s	6H	2xOCH <sub>3</sub>	
3,16-3,12	m	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
2,78-2,75	m	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
2,17	s	6H	2x7-CH <sub>3</sub>	
0,49	t	6H	2xCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1

\* Methylengruppe des Esters spaltet in zwei Multipletts auf

Elementaranalyse: C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> x 3 H<sub>2</sub>O (Mr = 782,3 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	61,37	5,41	10,74
gefunden	61,63	4,91	10,52

**3-Benzylaminocrotonsäurenitril (43a)**

Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>56</sup>):

4,1 g (0,05 mol) 3-Aminocrotonsäurenitril **43** werden unter leichtem Erwärmen in 15 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus 5,35 g (0,05 mol) Benzylamin in 5 ml Eisessig gegeben. Nach dem Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 4,0 g (47% d. Th.); beiges Pulver

Schmelzpunkt: 78,5 °C (Ethanol) (79°C laut Lit. <sup>56</sup>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,6 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3308 s	NH-Valenz
	3092 m	CH-Valenz (arom.)
	2196 s	CN-Valenz
	1595 s	C=C-Valenz

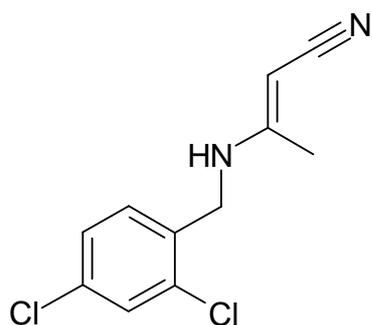
Massenspektrum (EI): 172 (20; M<sup>+</sup>), 149 (1), 132 (1), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (14), 51 (6)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
7,41	t	1H	NH; atb	
7,35-7,23	m	5H	Ph-H	
4,13	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 5,7
3,79	s	1H	H-2	
2,02	s	3H	4-CH <sub>3</sub>	

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (Mr = 172,1 g/mol)

### 3-(2,4-Dichlorbenzyl)-aminocrotonsäurenitril (**43b**)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>56</sup>):

4,1 g (0,05 mol) 3-Aminocrotonsäurenitril **43** werden unter leichtem Erwärmen in 15 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus 8,75 g (0,05 mol) Dichlorbenzylamin in 5 ml Eisessig gegeben. Nach dem Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 8,5 g (71% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 316,0 °C (Ethanol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,72 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3312 s	NH-Valenz
	3086 w	CH-Valenz (arom.)
	2202 s	CN-Valenz
	1606 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 240 (6; M<sup>+</sup>), 205 (34; M<sup>+</sup>-Cl), 159 (100; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 123 (10), 89 (10), 63 (8), 50 (6)

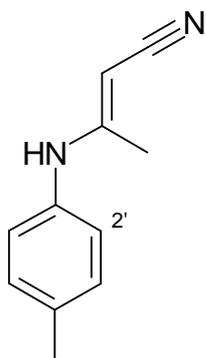
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
7,65-7,33	m	3H	Ar-H	
7,37	t	1H	NH; atb	
4,18	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 5,6
3,77	s	1H	H-2	
2,04	s	3H	4-CH <sub>3</sub>	

Elementaranalyse:  $C_{11}H_{10}N_2Cl_2$  (Mr = 240,0 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	54,79	4,18	11,62
gefunden	54,77	3,92	11,75

### 3-(p-Tolylamino)-crotonsäurenitril (**43c**)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>56</sup>):

4,1 g (0,05 mol) 3-Aminocrotonsäurenitril **43** werden unter leichtem Erwärmen in 15 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus 5,35 g (0,05 mol) Toluidin in 5 ml Eisessig gegeben. Nach dem Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 6,2 g (72% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 101,0 °C (Ethanol) (102°C laut Lit. <sup>56</sup>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,8 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3300 s	NH-Valenz
	3068 m	CH-Valenz (arom.)
	2197 s	CN-Valenz
	1615 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 172 (100; M<sup>+</sup>•), 156 (18), 131 (66), 91 (33; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (24), 51 (19)

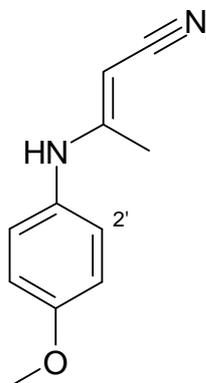
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7,17	"d"	2H	H-3', H-5'
7,02	"d"	2H	H-2', H-6'
5,83	s	1H	NH; atb
4,30	s	1H	H-2
2,34	s	3H	4-CH <sub>3</sub> *
2,24	s	3H	Tolyl-CH <sub>3</sub> *

\* Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (Mr = 172,1 g/mol)

### 3-(4-Methoxyphenylamino)-crotonsäurenitril (**43d**)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>56</sup>):

4,1 g (0,05 mol) 3-Aminocrotonsäurenitril **43** werden unter leichtem Erwärmen in 15 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus 6,15 g (0,05 mol) Anisidin in 5 ml Eisessig gegeben. Nach dem Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 6,1 g (65% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 316,0 °C (Ethanol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,71 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3279 s	NH-Valenz
3040, 2950 m	CH-Valenz (arom.)
2194 s	CN-Valenz
1599, 1508 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 188 (100; M<sup>+</sup>•), 173 (26; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 148 (45; 173-CN), 132 (42; 148-O), 92 (9), 77 (20), 52 (20)

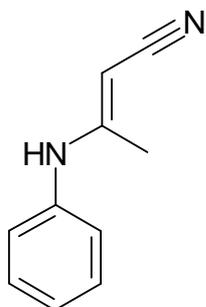
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7,06	m	2H	H-3', H-5'
6,89	m	2H	H-2', H-6'
5,76	s	1H	NH; atb
4,13	s	1H	H-2
3,81	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,23	s	3H	4-CH <sub>3</sub>

Elementaranalyse: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (Mr = 188,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	70,19	6,43	14,88
gefunden	70,02	6,18	15,01

### 3-Phenylaminocrotonsäurenitril (43e)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>56</sup>):

4,1 g (0,05 mol) 3-Aminocrotonsäurenitril **43** werden unter leichtem Erwärmen in 15 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus 4,65 g (0,05 mol) Anilin in 5 ml Eisessig gegeben. Nach dem Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 5,3 g (67% d. Th.); weißes Pulver

Schmelzpunkt: 113,5 °C (Ethanol) (115°C laut Lit. <sup>56</sup>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 in FM2

IR-Spektrum (KBr):

3268 s	NH-Valenz
3126, 3067 m	CH-Valenz (arom.)
2199 s	CN-Valenz
1610, 1587 s	C=C-Valenz

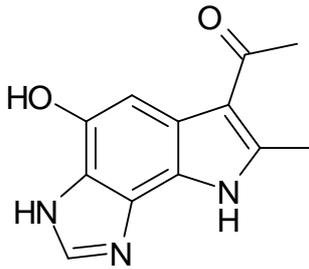
Massenspektrum (EI): 158 (88; M<sup>+</sup>•), 143 (23), 132 (10; M<sup>+</sup>-CN), 118 (79), 90 (20), 77 (100), 51 (84)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8,84	s	1H	NH; atb
7,40-7,07	m	5H	Ph-H
4,42	s	1H	H-2
2,15	s	3H	4-CH <sub>3</sub>

Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (Mr = 158,1 g/mol)

**1-(3,8-Dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-yl)ethanon (47a)**



Darstellung (nach AAV 2):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,30 g (3,0 mmol) 4-Aminopent-3-en-2-on **46a**

Ausbeute: 0,1 g (31% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 303,0 °C (Zers.) (CHCl<sub>3</sub>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,16 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3239 s	NH-Valenz
	3133 s	OH-Valenz
	3050 m	CH-Valenz (arom.)
	2988, 2852 m	CH-Valenz (aliph.)
	1655 s	C=O-Valenz
	1613, 1533 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 229 (68; M<sup>+</sup>•), 214 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 186 (23; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 131 (7), 114 (8), 65 (33), 51 (24)

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

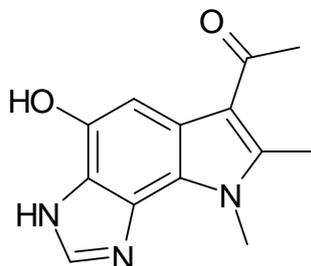
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
12,54	s	1H	3-NH <sup>+</sup> ; atb
12,07	s	1H	8-NH <sup>+</sup> ; atb
9,47	s	1H	OH; atb
8,07	s	1H	H-2
7,47	s	1H	H-5
2,46	s	6H	COCH <sub>3</sub> , 7-CH <sub>3</sub>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> x ½ CHCl<sub>3</sub> (Mr = 288,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	51,96	4,01	14,54
gefunden	52,25	3,90	15,35

1-(3,8-Dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-yl)ethanon (**47b**)



Darstellung (nach AAV 2):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,30 g (2,7 mmol) 4-Methylaminopent-3-en-2-on **46b**

Ausbeute: 0,15 g (44% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 256,0 °C (Nitromethan)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3500 m, b	NH-Valenz
	3150 m, b	OH-Valenz
	3098 s	CH-Valenz (arom.)
	2859 m	CH-Valenz (aliph.)
	1650 s	C=O-Valenz
	1570 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 243 (52; M<sup>+</sup>•), 228 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 200 (5; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 149 (7), 100 (10), 71 (29), 55 (58)

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

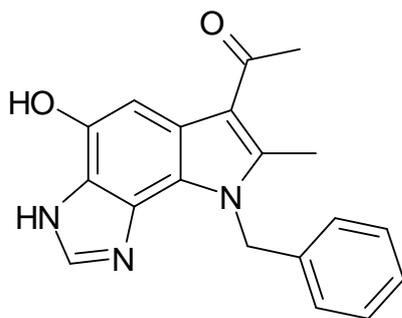
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
12,64	s	1H	NH; atb
9,58	s	1H	OH; atb
8,08	s	1H	H-2
7,41	s	1H	H-5
4,20	s	3H	N-CH <sub>3</sub>
2,67	s	3H	7-CH <sub>3</sub>
2,09	s	3H	COCH <sub>3</sub>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (Mr = 243,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	64,19	5,39	17,27
gefunden	63,58	5,59	15,73

**1-(8-Benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-yl)ethanon (47c)**



Darstellung (nach AAV 2):

0,20 g (1,4 mmol) 1H-Benzimidazol-4,7-dion **16**

0,40 g (2,1 mmol) 4-Benzylaminopent-3-en-2-on **46c**

Ausbeute: 0,22 g (49% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 300,0 °C (Zers.) (Nitromethan)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3383 m	NH-Valenz
	3133 w	OH-Valenz
	3046 w	CH-Valenz (arom.)
	2955, 2921 w	CH-Valenz (aliph.)
	1656 s	C=O-Valenz
	1609, 1583 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 319 (84; M<sup>+</sup>•), 304 (62; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 276 (12; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 228 (20), 200 (9), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (41)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
12,69	s	1H	NH; atb
9,66	s	1H	OH; atb
8,06	s	1H	H-2
7,48	s	1H	H-5
7,39-7,01	m	5H	Ph-H
6,09	s	2H	N-CH <sub>2</sub>
2,59	s	6H	COCH <sub>3</sub> , 7-CH <sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Pyridin-d<sub>5</sub>):

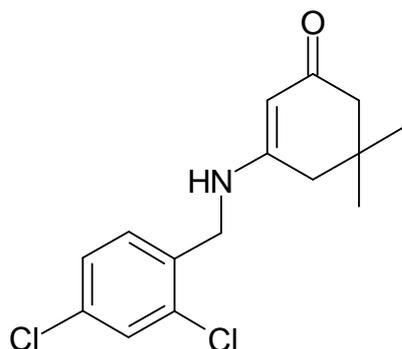
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8,50	s	1H	H-2
8,29	s	1H	H-5
7,39-7,22	m	5H	Ph-H
6,39	s	2H	N-CH <sub>2</sub>
2,69	s	3H	COCH <sub>3</sub>
2,64	s	3H	7-CH <sub>3</sub>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse:  $C_{19}H_{17}N_3O_2 \times 1\frac{1}{2} CH_3NO_2$  (Mr = 410,7 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	59,92	5,27	15,34
gefunden	60,52	3,47	15,97

### 3-(2,4-Dichlorbenzylamino)-5,5-dimethylcyclohex-2-enon (**63d**)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>52</sup>):

14 g Dimedon (0,1 mol) werden mit 21 g 2,4-Dichlorbenzylamin (0,12 mol) und 0,05 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Toluol suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt, bis kein Reaktionswasser mehr abgeschieden wird. Zur Beseitigung der p-Toluolsulfonsäure wird die entstandene Toluollösung zweimal gegen Wasser ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. V. wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 10,0 g (34% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 184,4 °C (Ethanol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3250 s	NH-Valenz
	3066 w	CH-Valenz (arom.)
	2949 m	CH-Valenz (aliph.)
	1573 s	C=O-Valenz (Amid)
	1526 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 297 (10;  $M^{+\bullet}$ ), 262 (91;  $M^+ - Cl$ ), 240 (10), 206 (100), 159 (81;  $C_7H_5Cl_2^+$ ), 123 (13), 83 (13), 55 (15)

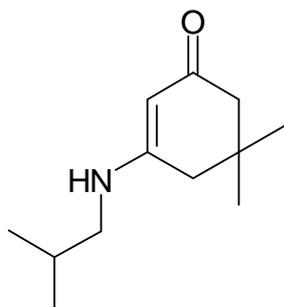
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
7,41-7,21	m	3H	Ar-H	
5,07	s	1H	H-2	
5,00	t	1H	NH; atb	
4,33	d	2H	HN- $CH_2$	$^3J = 5,8$
2,24	s	2H	2xH-6	
2,17	s	2H	2xH-4	
1,08	s	6H	2x $CH_3$	

Elementaranalyse:  $C_{15}H_{17}NOCl_2$  (Mr = 297,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	60,41	5,75	4,70
gefunden	60,34	5,60	4,49

### 3-(Isobutylamino)-5,5-dimethylcyclohex-2-enon (**63e**)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>52</sup>):

14 g Dimedon (0,1 mol) werden mit 8,8 g Isobutylamin (0,12 mol) und 0,05 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Toluol suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt, bis kein Reaktionswasser mehr abgeschieden wird. Zur Beseitigung der p-Toluolsulfonsäure wird die entstandene Toluollösung zweimal gegen Wasser ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. V. wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,7 g (34% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 148,2 °C (Ethanol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,33 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3256 s	NH-Valenz
3076 m	CH-Valenz (arom.)
2954 s	CH-Valenz (aliph.)
1598 s	C=O-Valenz (Amid)
1538 s	C=C-Valenz

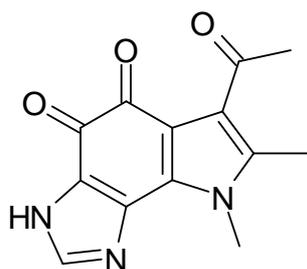
Massenspektrum (EI): 195 (100; M<sup>+</sup>•), 180 (26; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 152 (62; 180-CO), 124 (48), 83 (84), 67 (49), 53 (18)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
5,10	s	1H	H-2	
4,81	t	1H	NH; atb	
2,93-2,87	m	2H	HN-CH <sub>2</sub>	
2,19	s	2H	2xH-6	
2,17	s	2H	2xH-4	
1,96-1,82	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
1,06	s	6H	2x5-CH <sub>3</sub>	
0,93	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,6

Elementaranalyse: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO (Mr = 195,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	73,80	10,84	7,17
gefunden	73,99	10,85	7,09

**6-Acetyl-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-4,5(3H,8H)-dion (65a)**

Darstellung (nach AAV 7):

100 mg (0,4 mmol) 1-(3,8-Dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-yl)ethanon **47b**

Ausbeute: 0,05 g (49% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 523 (2,33), 366 (3,40), 263 (3,21), 208 (3,42)

Schmelzpunkt: 189,0 °C

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

IR-Spektrum (KBr):

3446 w	NH-Valenz
3158, 3114 m	CH-Valenz (arom.)
2955 m	CH-Valenz (aliph.)
1681, 1652, 1626 s-m	C=O-Valenz
1580 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 257 (100; M<sup>+</sup>•), 229 (19; M<sup>+</sup>-CO), 214 (40; 229-CH<sub>3</sub>), 173 (21), 131 (15), 104 (14), 65 (39), 56 (99)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
13,75	s	1H	NH; atb
8,08	s	1H	H-2
3,94	s	3H	N-CH <sub>3</sub>
2,46	s	3H	7-CH <sub>3</sub> * (teilweise von DMSO überlagert)
2,23	s	3H	COCH <sub>3</sub>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

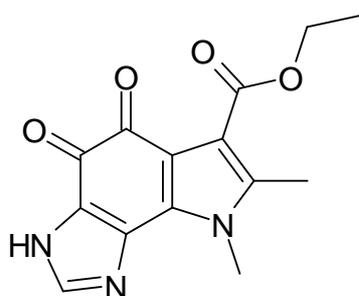
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8,34	s	1H	H-2
3,93	s	3H	N-CH <sub>3</sub>
2,86	s	3H	7-CH <sub>3</sub>
2,29	s	3H	COCH <sub>3</sub>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 257,1 g/mol)

**Ethyl-3,4,5,8-tetrahydro-7,8-dimethyl-4,5-dioximidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (65b)**



Darstellung (nach AAV 8):

100 mg (0,4 mmol) Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18c**

Ausbeute: 0,06 g (52% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 530 (2,93), 326 (3,44), 269 (3,32), 210 (3,57)

Schmelzpunkt: 231,7 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,13 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3440 w, b	NH-Valenz
	3123 m	CH-Valenz (arom.)
	2920 w	CH-Valenz (aliph.)
	1658 s	C=O-Valenz
	1452 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 287 (9; M<sup>+</sup>), 243 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 213 (9), 187 (17), 159 (19), 149 (12), 109 (9), 97 (8), 81 (18), 44 (80)

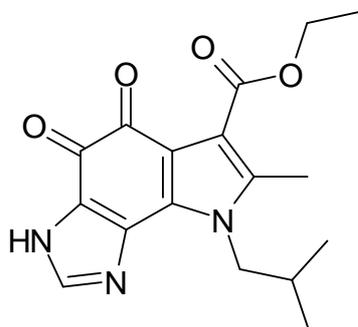
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
13,71	s	1H	NH; atb	
8,09	s	1H	H-2	
4,13	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
3,97	s	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2,32	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,27	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> x 3 CH<sub>3</sub>COOH (Mr = 467,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	51,39	5,39	8,99
gefunden	51,24	5,34	10,15

**Ethyl-3,4,5,8-tetrahydro-8-isobutyl-7-methyl-4,5-dioximidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (65c)**



Darstellung (nach AAV 7):

100 mg (0,3 mmol) Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat

**18e**

Ausbeute: 0,055 g (53% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 533 (2,86), 327 (3,49), 261 (3,33), 210 (3,61)

Schmelzpunkt: 197,2 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3446 m, b	NH-Valenz
	3128 m	CH-Valenz (arom.)
	2963 m	CH-Valenz (aliph.)
	1700,1662 s	C=O-Valenz
	1576 w	C=C-Valenz

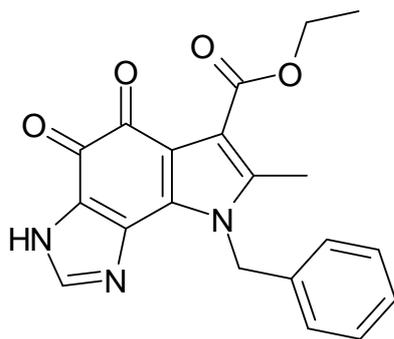
Massenspektrum (EI): 329 (44; M<sup>+</sup>), 300 (25; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 283 (93; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 255 (21; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 227 (100; 255-CO), 199 (65), 173 (53), 145 (16), 91 (38), 57 (100)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
13,73	s	1H	NH; atb	
8,10	s	1H	H-2	
4,29	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,7
4,22	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
2,33	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
2,17-2,11	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
1,28	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
0,90	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,6

Elementaranalyse: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> x ½ CH<sub>3</sub>OH (Mr = 345,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	60,86	6,13	12,17
gefunden	60,47	5,62	11,66

**Ethyl-8-benzyl-3,4,5,8-tetrahydro-7-methyl-4,5-dioxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (65d)**

Darstellung (nach AAV 7):

100 mg (0,3 mmol) Ethyl-8-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18d**

Ausbeute: 0,065 g (60% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 527 (3,04), 327 (3,56), 260 (3,13), 214 (3,49)

Schmelzpunkt: 203,1 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,37 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3121 m	CH-Valenz (arom.)
	2980 m	CH-Valenz (aliph.)
	1704,1657 s	C=O-Valenz
	1604 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 363 (29; M<sup>+</sup>•), 334 (17; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 319 (52; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 289 (5; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 261 (7; 289-CO), 228 (51; 319-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (16), 44 (31)

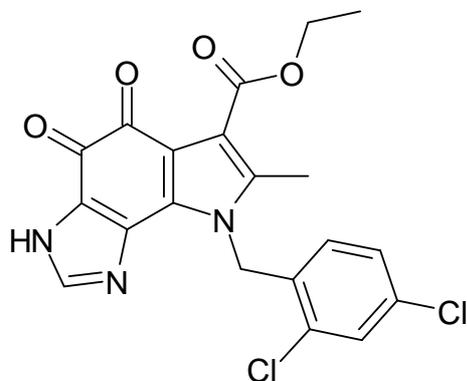
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
13,25	s	1H	NH; atb	
7,99	s	1H	H-2	
7,37-7,14	m	5H	Ph-H	
5,81	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,34	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
2,30	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1

Elementaranalyse: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Mr = 363,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	66,11	4,72	11,56
gefunden	66,04	4,92	11,37

**Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-3,4,5,8-tetrahydro-7-methyl-4,5-dioximidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (65e)**

Darstellung (nach AAV 7):

100 mg (0,24 mmol) Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18f**

Ausbeute: 0,063 g (61% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 523 (3,09), 327 (3,62), 268 (3,44), 211 (3,79)

Schmelzpunkt: 215,3 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3122 m	CH-Valenz (arom.)
2979 m	CH-Valenz (aliph.)
1702, 1662 s	C=O-Valenz
1632, 1588 m	C=C-Valenz

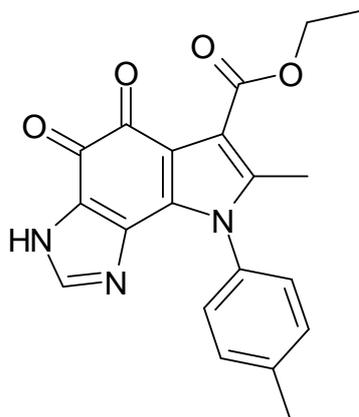
Massenspektrum (EI): 431 (21; M<sup>+</sup>), 387 (34; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 359 (9; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 350 (45), 296 (30), 228 (100), 198 (54), 159 (96; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 123 (14), 89 (16), 45 (12)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,79	s	1H	NH; atb	
7,80-7,77	m	1H	H-3'	
7,46	s	1H	H-2	
7,14-7,10	m	1H	H-5'	
6,79-6,74	m	1H	H-6'	
5,77	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,31	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 6,7
2,29	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,34	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 6,7

Elementaranalyse: C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> x ½ H<sub>2</sub>O (Mr = 440,0 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	54,44	3,65	9,52
gefunden	54,36	3,71	8,96

**Ethyl-3,4,5,8-tetrahydro-7-methyl-4,5-dioxo-8-p-tolylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (65f)**

Darstellung (nach AAV 7):

100 mg (0,3 mmol) Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methyl-8-p-tolylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18h**

Ausbeute: 0,04 g (37% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 523 (2,98), 328 (3,56), 259 (3,28), 215 (3,57)

Schmelzpunkt: 255,7 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,36 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3062 m	CH-Valenz (arom.)
	1656 s, b	C=O-Valenz
	1632 w	C=C-Valenz

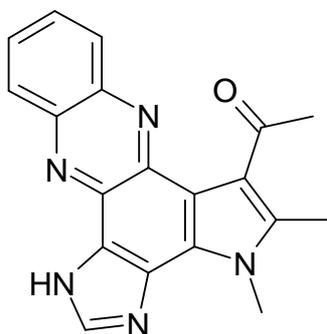
Massenspektrum (EI): 363 (52; M<sup>+</sup>), 334 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 318 (47; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 290 (36; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 262 (44; 290-CO), 234 (69; 262-CO), 192 (14), 132 (16), 91 (36; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (33)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,59	s	1H	NH; atb	
7,80	s	1H	H-2	
7,35-7,27	m	4H	Ar-H	
4,34	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
2,45	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
2,15	s	3H	Tolyl-CH <sub>3</sub>	
1,27	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Mr = 363,1 g/mol)

**1-(4,5-Dimethyl-1,4-dihydro-1,3,4,7,12-pentaaza-dicyclopenta[a,c]anthracen-6-yl)-ethanon (70a)**



Darstellung:

50 mg (0,19 mmol) 6-Acetyl-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-4,5(3H,8H)-dion **65a** werden in 5 ml absolutem Ethanol erhitzt und mit 40 mg (0,35 mmol) o-Phenylendiamin **69** in 2 ml absolutem Ethanol versetzt. Nach kurzem Sieden wird der Reaktionsansatz abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

Ausbeute: 0,030 g (48% d. Th.); gelbes Pulver

Schmelzpunkt: 283,7 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3405 w	NH-Valenz
	3054 w	CH-Valenz (arom.)
	2970 w	CH-Valenz (aliph.)
	1609 s	C=O-Valenz
	1474, 1460 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 235 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N), 194 (5), 178 (8), 117 (26), 76 (17), 50 (31)

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

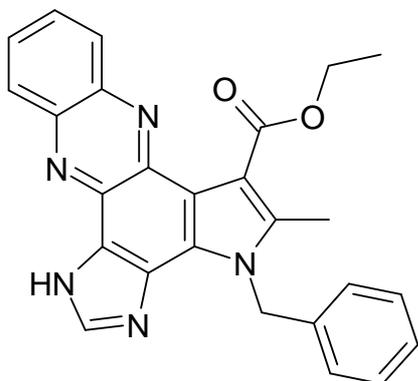
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
14,18	s	1H	NH; atb
8,43	s	1H	H-2
8,32-8,22	m	2H	H-8, H-11
7,95-7,86	m	2H	H-9, H-10
7,37-7,16	m	5H	Ph-H
4,33	s	3H	N-CH <sub>3</sub>
2,89	s	3H	7-CH <sub>3</sub>
2,46	s	3H	COCH <sub>3</sub>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O (Mr = 329,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	69,29	4,59	21,26
gefunden	69,85	4,20	21,17

**Ethyl-4-benzyl-5-methyl-1,4-dihydro-1,3,4,7,12-pentaaza-dicyclopenta[a,c]anthracen-6-carboxylat (70d)**



Darstellung:

50 mg (0,14 mmol) Ethyl-8-benzyl-3,4,5,8-tetrahydro-7-methyl-4,5-dioxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **65d** werden in 5 ml absolutem Ethanol erhitzt und mit 40 mg (0,35 mmol) o-Phenylendiamin **69** in 2 ml absolutem Ethanol versetzt. Nach kurzem Sieden wird der Reaktionsansatz abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

Ausbeute: 0,045 g (74% d. Th.); gelbes Pulver

Schmelzpunkt: 283,7 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,6 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3363 s	NH-Valenz
	3059 w	CH-Valenz (arom.)
	2979 w	CH-Valenz (aliph.)
	1696 s	C=O-Valenz
	1623, 1594 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 435 (100; M<sup>+</sup>•), 389 (55; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 360 (14), 298 (35), 270 (23), 244 (3), 195 (3), 98 (6), 91 (58; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 41 (11)

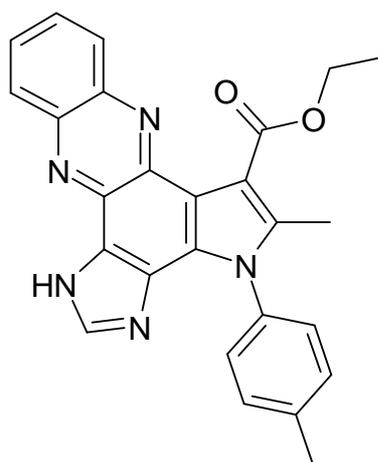
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
14,21	s	1H	NH; atb	
8,40	s	1H	H-2	
8,32-8,25	m	1H	H-8	
8,22-8,17	m	1H	H-11	
7,96-7,88	m	2H	H-9, H-10	
7,37-7,16	m	5H	Ph-H	
6,21	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,49	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	$^3\text{J} = 7,05$
2,43	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	$^3\text{J} = 7,05$

Elementaranalyse:  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  (Mr = 435,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	71,71	4,86	16,08
gefunden	71,92	4,80	15,93

**Ethyl-5-methyl-4-p-tolyl-1,4-dihydro-1,3,4,7,12-pentaaza-dicyclopenta[a,c]anthracen-6-carboxylat (70f)**



Darstellung:

50 mg (0,14 mmol) Ethyl-3,4,5,8-tetrahydro-7-methyl-4,5-dioxo-8-p-tolylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **65f** werden in 5 ml absolutem Ethanol erhitzt und mit 40 mg (0,35 mmol) o-Phenylendiamin **69** in 2 ml absolutem Ethanol versetzt. Nach kurzem Sieden wird der Reaktionsansatz abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

Ausbeute: 0,030 g (49% d. Th.); gelbes Pulver

Schmelzpunkt: 280,3 °C (Toluol)

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

IR-Spektrum (KBr):

3363 s	NH-Valenz
3288 w	CH-Valenz (arom.)
1699 m	C=O-Valenz
1634, 1592 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 435 (37; M<sup>+</sup>•), 389 (42; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 360 (51), 346 (100), 195 (24), 180 (25), 91 (2; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>)

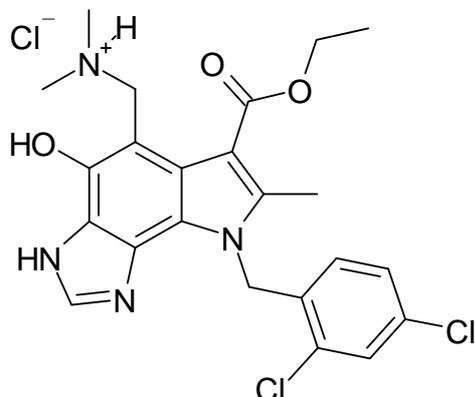
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
14,05	s	1H	NH; atb	
8,30-8,25	m	1H	H-8	
8,23-8,18	m	1H	H-11	
8,15	s	1H	H-2	
7,94-7,89	m	2H	H-9, H-10	
7,50-7,38	m	4H	Tolyl-H	
4,52	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
2,48	s	3H	7-CH <sub>3</sub> (teilweise von DMSO überlagert)	
2,30	s	3H	Tolyl-CH <sub>3</sub>	
1,39	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1

Elementaranalyse: C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (Mr = 435,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	71,71	4,86	16,08
gefunden	71,22	4,34	15,45

**Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-5-((dimethylamino)methyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylathydrochlorid (**72a**)**



Darstellung (nach AAV 9):

100 mg (0,24 mmol) Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18f**

Ausbeute: 0,080 g (70% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 239,5 °C (Toluol)

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

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3142 s, b	NH-Valenz
	3015 s	CH-Valenz (arom.)
	2979 s	CH-Valenz (aliph.)
	1686 s	C=O-Valenz
	1591, 1562 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 429 (67; M<sup>+</sup>•), 384 (16; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 348 (11), 321 (11), 224 (67), 214 (20), 159 (100; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 45 (57)

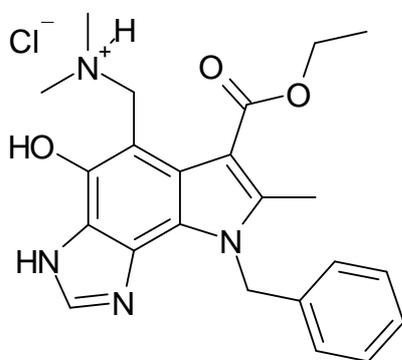
Massenspektrum (FAB): 475 (43; M<sup>+</sup>•), 430 (55; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N), 386 (12), 289 (15), 154 (94), 136 (86), 89 (92), 77 (100)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,98	s	1H	3-NH; atb	
10,24	s	1H	OH; atb	
8,78	m	1H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; atb	
8,19	s	1H	H-2	
7,73	s	1H	Ar-H	
7,24	d	1H	Ar-H	
6,14	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
6,10	s	1H	Ar-H	
4,90	s	2H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
4,36	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 6,3
2,82	s	6H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
2,08	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,37	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 6,3

Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> x 1 HCl (Mr = 510,1 g/mol)

**Ethyl-8-benzyl-5-((dimethylamino)methyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylathydrochlorid (72b)**



Darstellung (nach AAV 9):

100 mg (0,29 mmol) Ethyl-8-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat  
**18d**

Ausbeute: 0,085 g (72% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 246,9 °C (Toluol)

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

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3169 s, b	NH-Valenz
	3085 s	CH-Valenz (arom.)
	2977 m	CH-Valenz (aliph.)
	1674 s	C=O-Valenz
	1593 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 361 (29; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N), 226 (10), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 55 (25), 45 (47)

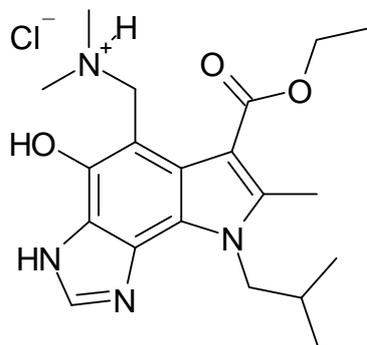
Massenspektrum (FAB): 406 (1; M<sup>+</sup>), 333 (1), 304 (1), 214 (1), 181 (1), 131 (5), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 45 (90)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,98	s	1H	3-NH; atb	
10,21	s	1H	OH; atb	
8,73	m	1H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; atb	
8,24	s	1H	H-2	
7,31-7,03	m	5H	Ph-H	
6,19	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,88	d	2H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 2,1
4,32	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
2,81	d	6H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 1,9
2,56	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,35	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> x 1 HCl (Mr = 442,2 g/mol)

**Ethyl-5-((dimethylamino)methyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylathydrochlorid (**72c**)**



Darstellung (nach AAV 9):

100 mg (0,3 mmol) Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18e**

Ausbeute: 0,080 g (71% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 228,1 °C (Toluol)

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

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3146 s, b	NH-Valenz
	3070 m	CH-Valenz (arom.)
	2961 m	CH-Valenz (aliph.)
	1678 s	C=O-Valenz
	1592 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 327 (91; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N), 283 (11), 225 (39), 199 (14), 85 (12), 58 (100; Isobutyl)

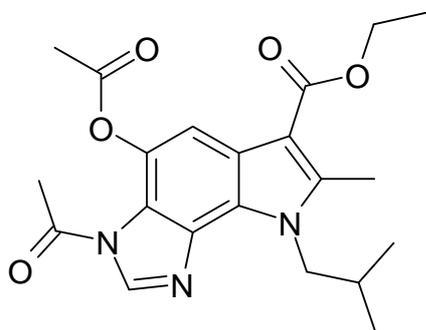
Massenspektrum (FAB): 373 (89; M<sup>+</sup>), 328 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N), 284 (10), 226 (9), 154 (22), 136 (19), 89 (17)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,89	s	1H	3-NH; atb	
10,08	s	1H	OH; atb	
8,68	m	1H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; atb	
8,27	s	1H	H-2	
4,84	d	2H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 4,3
4,61	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 5,2
4,33	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
2,79	d	6H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 4,7
2,66	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
2,35-2,17	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
0,87	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,4

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> x 1 HCl (Mr = 408,2 g/mol)

**Ethyl-4-acetoxy-3-acetyl-3,8-dihydro-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (74a)**



Darstellung (nach AAV 6):

100 mg (0,3 mmol) Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18e**

Ausbeute: 0,070 g (58% d. Th.); beiges Pulver

Schmelzpunkt: 280,3 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3446 w	NH-Valenz
	3127 w	CH-Valenz (arom.)
	2958 m	CH-Valenz (aliph.)
	1738, 1682 s	C=O-Valenz
	1627, 1570 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 399 (25; M<sup>+</sup>), 357 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 315 (73; 357-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 272 (28), 230 (10), 200 (7), 104 (10), 45 (50)

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

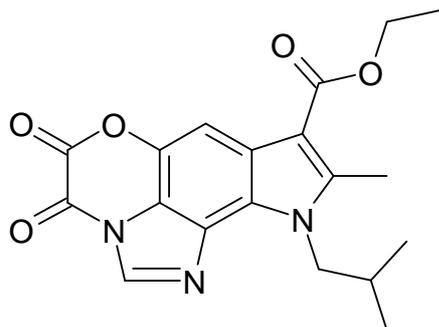
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,93	s	1H	H-2	
7,69	s	1H	H-5	
4,53	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 7,4
4,32	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
2,79	s	3H	NCOCH <sub>3</sub>	
2,77	s	3H	OCOCH <sub>3</sub>	
2,43-2,17	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
2,31	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,33	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
0,89	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,6

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> x ½ H<sub>2</sub>O (Mr = 408,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	61,75	6,42	10,29
gefunden	62,22	6,01	11,46

**Ethyl-9-isobutyl-8-methyl-3,4-dioxo-3,4-dihydro-9H-5-oxa-1,2a,9-triazacyclopenta[d]acenaphthylen-7-carboxylat (76a)**



Darstellung (nach AAV 10):

100 mg (0,3 mmol) Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat  
**18e**

Ausbeute: 0,085 g (77% d. Th.); gelbes Pulver

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 364 (4,03), 212 (3,66)

Schmelzpunkt: 226,4 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,39 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3446 w	NH-Valenz
3129 w	CH-Valenz (arom.)
2964 w	CH-Valenz (aliph.)
1771, 1754, 1682 s	C=O-Valenz
1654, 1636 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 369 (100; M<sup>+</sup>•), 326 (78; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 298 (10), 257 (13), 241 (13), 212 (10), 196 (13), 156 (7), 91 (17), 41 (43)

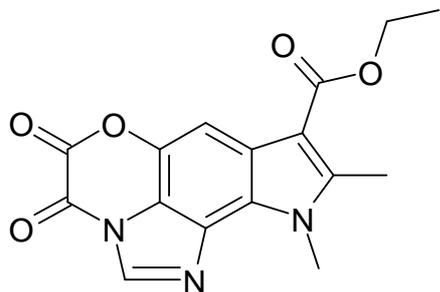
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,18	s	1H	H-2	
7,87	s	1H	H-6	
4,48	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 7,7
4,35	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
2,78	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2,35-2,28	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
1,40	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
0,89	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,7

Elementaranalyse: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> x ½ H<sub>2</sub>O (Mr = 378,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	60,31	5,33	11,11
gefunden	60,06	5,07	11,09

**Ethyl-8,9-dimethyl-3,4-dioxo-3,4-dihydro-9H-5-oxa-1,2a,9-triaza-cyclopenta[d]acenaphthylen-7-carboxylat (**76b**)**



Darstellung (nach AAV 10):

100 mg (0,4 mmol) Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18c**

Ausbeute: 0,090 g (69% d. Th.); gelbes Pulver

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 363 (4,09), 212 (3,65)

Schmelzpunkt: 219,0 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3446 w	NH-Valenz
	3110 m	CH-Valenz (arom.)
	2985 w	CH-Valenz (aliph.)
	1771, 1748, 1682 s	C=O-Valenz
	1653, 1646 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 327 (89; M<sup>+</sup>•), 282 (67; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 258 (9), 230 (15), 203 (2), 175 (2), 123 (3), 94 (3), 56 (100), 42 (9)

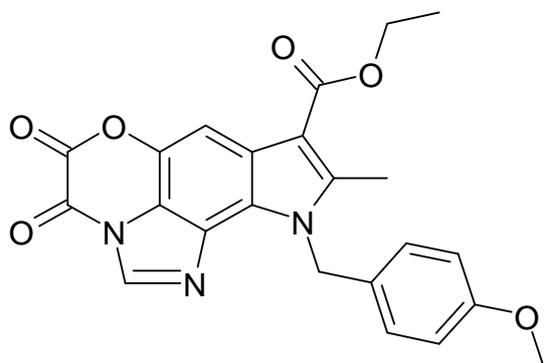
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,18	s	1H	H-2	
7,86	s	1H	H-6	
4,36	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
4,21	s	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2,78	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	
1,41	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

Elementaranalyse: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> x ½ H<sub>2</sub>O (Mr = 336,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	60,31	5,33	11,11
gefunden	60,06	5,07	11,09

**Ethyl-9-(4-methoxybenzyl)-8-methyl-3,4-dioxo-3,4-dihydro-9H-5-oxa-1,2a,9-triazacyclopenta[d]acenaphthylen-7-carboxylat (**76c**)**



Darstellung (nach AAV 10):

100 mg (0,26 mmol) Ethyl-8-(4-methoxybenzyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18g**

Ausbeute: 0,060 g (53% d. Th.); gelbes Pulver

UV/VS-Spektrum (Aceton): 362 (3,22), 213 (3,40)

Schmelzpunkt: 191,9 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3430 w, b	NH-Valenz
3106 w	CH-Valenz (arom.)
2926 m	CH-Valenz (aliph.)
1772, 1760, 1685 s	C=O-Valenz
1654, 1611 m	C=C-Valenz

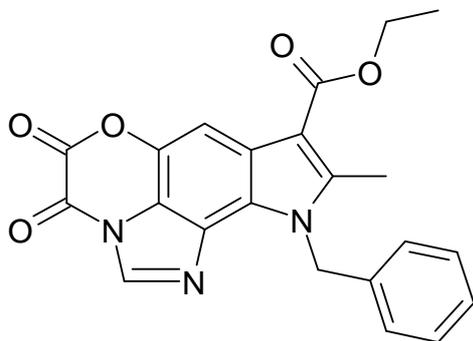
Massenspektrum (EI): 433 (34; M<sup>+</sup>), 379 (5), 123 (100; C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>), 78 (20), 50 (15)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,15	s	1H	H-2	
7,90	s	1H	H-6	
7,02-6,83	m	4H	Ar-H	
5,91	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,34	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
3,68	s	3H	OCH <sub>3</sub>	
2,71	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	
1,39	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (Mr = 433,1 g/mol)

**Ethyl-9-benzyl-8-methyl-3,4-dioxo-3,4-dihydro-9H-5-oxa-1,2a,9-triazacyclopenta[d]acenaphthylen-7-carboxylat (**76d**)**



Darstellung (nach AAV 10):

100 mg (0,3 mmol) Ethyl-8-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18d**

Ausbeute: 0,090 g (74% d. Th.); gelbes Pulver

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 363 (4,46), 213 (3,91)

Schmelzpunkt: 243,2 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3424 w, b	NH-Valenz
	3116 w	CH-Valenz (arom.)
	2980 w	CH-Valenz (aliph.)
	1778, 1756, 1685 s	C=O-Valenz
	1654, 1646 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 403 (44; M<sup>+</sup>•), 331 (9), 258 (17), 244 (5), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 51 (19)

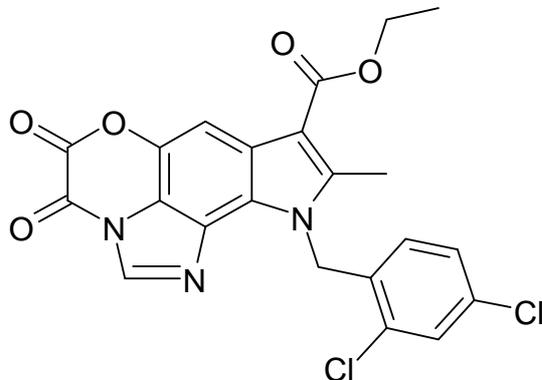
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,13	s	1H	H-2	
7,91	s	1H	H-6	
7,34-7,03	m	5H	Ph-H	
5,99	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,35	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
2,70	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	
1,40	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> x ½ H<sub>2</sub>O (Mr = 412,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	64,07	4,40	10,19
gefunden	64,38	4,34	10,24

**Ethyl-9-(2,4-dichlorbenzyl)-8-methyl-3,4-dioxo-3,4-dihydro-9H-5-oxa-1,2a,9-triazacyclopenta[d]acenaphthylen-7-carboxylat (**76e**)**



Darstellung (nach AAV 10):

100 mg (0,24 mmol) Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18f**

Ausbeute: 0,075 g (66% d. Th.); gelbes Pulver

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 359 (3,88), 210 (3,61)

Schmelzpunkt: 260,3 °C (Toluol)

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

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3415 w, b	NH-Valenz
	3120 w	CH-Valenz (arom.)
	2984 w	CH-Valenz (aliph.)
	1778, 1745, 1678 s	C=O-Valenz
	1590, 1558 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 471 (15; M<sup>+</sup>), 364 (10), 306 (5), 205 (13), 159 (100; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 91 (50), 44 (41)

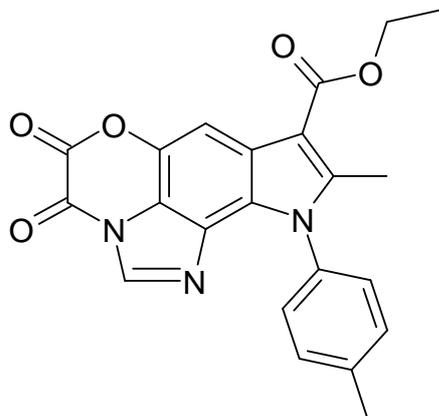
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,07	s	1H	H-2	
7,93	s	1H	H-6	
7,76	d	1H	H-3'	
7,26-7,19	m	1H	H-5'	
6,11	d	1H	H-6'	
5,98	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,38	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
2,68	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	
1,42	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub> x ½ H<sub>2</sub>O (Mr = 480,0 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	54,90	3,35	8,73
gefunden	54,88	3,23	8,41

**Ethyl-8-methyl-3,4-dioxo-9-p-tolyl-3,4-dihydro-9H-5-oxa-1,2a,9-triazacyclopenta[d]acenaphthylen-7-carboxylat (76f)**



Darstellung (nach AAV 10):

100 mg (0,3 mmol) Ethyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methyl-8-p-tolylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **18h**

Ausbeute: 0,070 g (58% d. Th.); gelbes Pulver

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 358 (3,75), 217 (3,64)

Schmelzpunkt: 238,3 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,16 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3421 w, b	NH-Valenz
3131 w	CH-Valenz (arom.)
2975 w	CH-Valenz (aliph.)
1770, 1681 s	C=O-Valenz
1517 w	C=C-Valenz

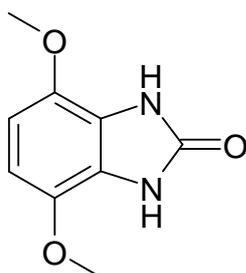
Massenspektrum (EI): 403 (50; M<sup>+</sup>•), 349 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 302 (42), 275 (55), 210 (32), 178 (14), 129 (26), 91 (47; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (52)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,90	s	1H	H-2	
7,94	s	1H	H-6	
7,43	s	4H	Tolyl-H	
4,39	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
2,54	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2,47	s	3H	Tolyl-CH <sub>3</sub>	
1,41	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

Elementaranalyse: C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> x 1½ H<sub>2</sub>O (Mr = 430,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	61,39	4,68	9,76
gefunden	61,21	4,16	9,76

**4,7-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2(3H)-on (77a)**

Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>73</sup>):

15 g (0,074 mol) 3,6-Dimethoxyphenylen-1,2-diaminhydrochlorid (**30b**) mit 15 g Harnstoff bei gemischt und bei 200-220°C für 1 Stunde geschmolzen. Die Schmelze wird nach dem Abkühlen in 125 ml heißer 7%iger Natronauge gelöst und filtriert. Zu dieser Lösung wird festes Natriumhydroxid hinzugefügt, sodass eine 20%ige Natronlauge entsteht. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag des Dinatriumsalzes abfiltriert und mit kalter 20%iger Natronlauge gewaschen. Anschließend wird der Rückstand in Wasser gelöst, filtriert, und die entstehende Lösung mit HCl neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 7,83 g (61% d. Th.); hellbraunes Pulver

Schmelzpunkt: 251,0 °C (Butanol) (252°C laut Lit. <sup>73</sup>)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3330, 3138 s-m	NH-Valenz
	3007 s	CH-Valenz (arom.)
	2959 s	CH-Valenz (aliph.)
	1694 s	C=O-Valenz
	1530 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 194 (74; M<sup>+</sup>•), 179 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 164 (24; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>), 136 (26), 120 (4), 108 (9), 80 (9), 67 (5), 41 (10)

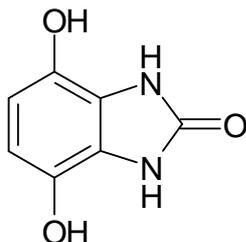
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
10,70	s	2H	2xNH; atb
6,52	s	2H	H-5, H-6
3,77	s	6H	2xOCH <sub>3</sub>

Elementaranalyse: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 194,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	55,67	5,19	14,43
gefunden	55,80	4,95	14,44

#### 4,7-Dihydroxy-1H-benzimidazol-2(3H)-on (**77b**)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>73</sup>):

7g (0,036 mol) Dimethoxyverbindung **77a** wird in 60 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure 5 Stunden bei ca. 125°C unter Rückfluss erhitzt. Der nach dem Abkühlen entstandene Niederschlag wird mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,96 g (16% d. Th.); rosa Kristalle

Schmelzpunkt: 310,0 °C (Eisessig/H<sub>2</sub>O)

<u>IR-Spektrum</u> (KBr):	3418, 3358 s-m	NH-Valenz
	3299, 3172 m	OH-Valenz
	3048 m	CH-Valenz (arom.)
	1693 s	C=O-Valenz
	1665, 1620 s	C=C-Valenz

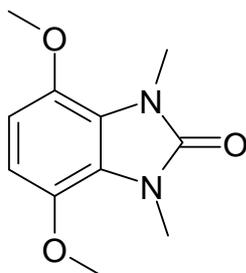
Massenspektrum (EI): 166 (100; M<sup>+</sup>•), 138 (5; M<sup>+</sup>-CO), 110 (16), 83 (9), 44 (29)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
10,23	s	2H	2xNH; atb
8,78	s	2H	2xOH; atb
6,22	s	2H	H-5, H-6

Summenformel:  $C_7H_6N_2O_3$  (Mr = 166,0 g/mol)

**4,7-Dimethoxy-1,3-dimethyl-1H-benzimidazol-2(3H)-on (80a)**



Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>73</sup>):

Eine Lösung von 7g (0,036 mol) Dimethoxyverbindung **77a** in 90 ml 9%iger Natronlauge wird bei 75-85°C langsam über 15 min mit 8 ml Dimethylsulfat versetzt. Anschließend wird bei 90°C weitere 25 min gerührt, und danach werden 9 g festes Natriumhydroxid hinzugegeben und 30 min gerührt. Über 20 min werden dann bei 95°C weitere 8 ml Dimethylsulfat hinzugegeben, und der Ansatz anschließend bei 100°C 30 min reagieren lassen. Nach dem Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird.

Ausbeute: 7,9 g (98% d. Th.); hellbraune Substanz

Schmelzpunkt: 119,0 °C (CCl<sub>4</sub>) (120,5°C laut Lit.<sup>73</sup>)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3008 w	CH-Valenz (arom.)
	2973 w	CH-Valenz (aliph.)
	1698 s	C=O-Valenz
	1616, 1525 s	C=C-Valenz

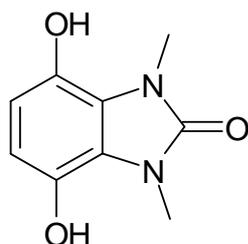
Massenspektrum (EI): 222 (85; M<sup>+</sup>), 207 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 192 (49; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>), 164 (24), 149 (22), 67 (7), 43 (8)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
6,49	s	2H	H-5, H-6
3,84	s	6H	2xOCH <sub>3</sub>
3,63	s	6H	2xNCH <sub>3</sub>

Elementaranalyse: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 222,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	59,45	6,35	12,60
gefunden	59,17	6,39	12,34

**4,7-Dihydroxy-1,3-dimethyl-1H-benzimidazol-2(3H)-on (80b)**Darstellung:

1g (4,5 mmol) Dimethoxyverbindung **80a** werden in 12 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure für 6 Stunden unter Rückfluss auf 120-125°C erhitzt. Der abgekühlte Ansatz wird mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt, und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 0,76 g (87% d. Th.); rosa Kristalle

Schmelzpunkt: 245,0 °C (Eisessig)

IR-Spektrum (KBr):

3263 s, b	OH-Valenz
1662 s	C=O-Valenz
1524 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 194 (100;  $M^{+\bullet}$ ), 179 (19;  $M^+ - CH_3$ ), 163 (10;  $M^+ - C_2H_6$ ), 136 (6), 82 (10), 67 (13), 54 (10)

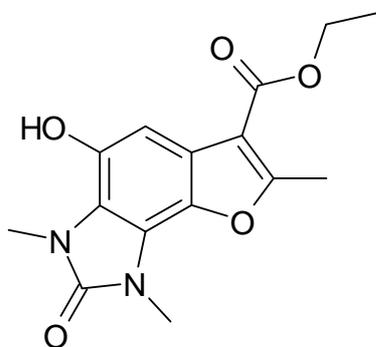
$^1H$ -NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
9,02	s	2H	2xOH; atb
6,29	s	2H	H-5, H-6
3,47	s	6H	2xNCH <sub>3</sub>

Elementaranalyse: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Mr = 194,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	55,67	5,19	14,43
gefunden	55,47	5,14	14,23

**Ethyl-2,3-dihydro-4-hydroxy-1,3,7-trimethyl-2-oxo-1H-benzofuro[7,6-d]imidazol-6-carboxylat (81)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,15 g (0,8 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b**  
 ~ 2mmol eines beliebigen Aminocrotonsäureethylesters

Ausbeute: 0,15 g (62% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 273,8 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,13 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3195 s, b	OH-Valenz
	2982 m	CH-Valenz (aliph.)
	1702, 1667 s	C=O-Valenz
	1621 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 304 (100; M<sup>+</sup>•), 275 (36; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 259 (10; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 231 (5; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 201 (2), 129 (3), 44 (5)

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

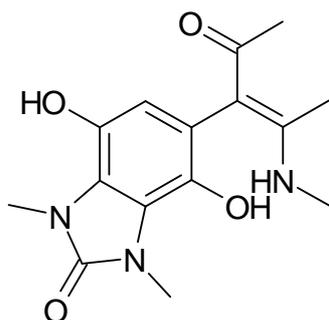
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,78	s	1H	OH; atb	
7,03	s	1H	H-5	
4,32	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,15
3,54	s	3H	1-NCH <sub>3</sub>	
3,53	s	3H	3-NCH <sub>3</sub>	
2,69	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,15

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (Mr = 304,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	59,21	5,30	9,21
gefunden	59,20	5,16	8,91

**4,7-Dihydroxy-1,3-dimethyl-5-((E)-2-(methylamino)-4-oxopent-2-en-3-yl)-1H-benzimidazol-2(3H)-on (82b)**



Darstellung (nach AAV 5):

0,15 g (0,8 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b**

0,30 g (2,7 mmol) 4-Methylaminopent-3-en-2-on **46b**

Ausbeute: 0,16 g (66% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 312,2 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,61 in FM1

IR-Spektrum (KBr):      3262 m, b                      OH-Valenz  
                                  1698 s                              C=O-Valenz  
                                  1597 s                              C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 305 (5; M<sup>+</sup>), 274 (100; M<sup>+</sup>-NCH<sub>4</sub>), 231 (44), 217 (7), 159 (5), 130 (15), 95 (5), 56 (100)

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

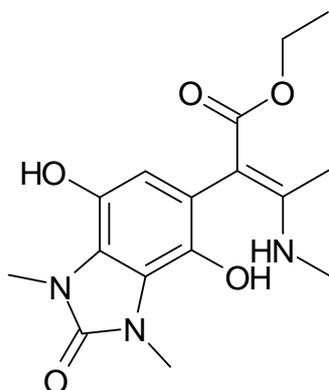
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
11,74	m	1H	NH; atb	
9,03	s	1H	7-OH; atb	
7,81	s	1H	4-OH; atb	
6,09	s	1H	H-6	
3,50	s	3H	1-NCH <sub>3</sub>	
3,48	s	3H	3-NCH <sub>3</sub>	
2,93	d	3H	HNCH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 5,1
1,65	s	6H	=C-CH <sub>3</sub> , COCH <sub>3</sub>	

\* Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse:      C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> x 1½ H<sub>2</sub>O      (Mr = 332,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	54,21	6,67	12,64
gefunden	53,69	5,16	13,06

**Ethyl-2-(2,3-dihydro-4,7-dihydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-benzimidazol-5-yl)-3-(methylamino)but-2-enoat (**82c**)**



Darstellung (nach AAV 5):

0,15 g (0,8 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b**

0,30 g (2,1 mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2c**

Ausbeute: 0,18 g (67% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 245,0 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 in FM1

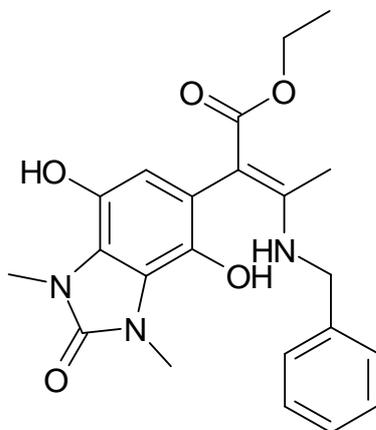
<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3377 m, b	OH-Valenz
	2953 w	CH-Valenz (aliph.)
	1678 s	C=O-Valenz
	1636, 1589 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 335 (5; M<sup>+</sup>), 304 (15; M<sup>+</sup>-HNCH<sub>3</sub>), 289 (20; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 260 (53), 201 (5), 122 (9), 79 (6), 56 (100)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,43	m	1H	NH; atb	
8,88	s	1H	7-OH; atb	
7,62	s	1H	4-OH; atb	
6,06	s	1H	H-6	
3,98-3,87	m	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
3,49	s	3H	1-NCH <sub>3</sub>	
3,48	s	3H	3-NCH <sub>3</sub>	
2,91	s	3H	HN-CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 5,0
1,65	s	3H	=C-CH <sub>3</sub>	
1,02	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (Mr = 335,2 g/mol)**Ethyl-3-(benzylamino)-2-(2,3-dihydro-4,7-dihydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-benzimidazol-5-yl)but-2-enoat (**82d**)**Darstellung (nach AAV 5):0,15 g (0,8 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b**0,50 g (2,3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2d**Ausbeute: 0,18 g (67% d. Th.); farbloses PulverSchmelzpunkt: 180,9 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,79 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3292 m, b	OH-Valenz
2978 w	CH-Valenz (aliph.)
1678 s	C=O-Valenz
1644, 1582 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 411 (26; M<sup>+</sup>), 365 (34; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 304 (77), 274 (35), 233 (14), 91 (100), 65 (8), 42 (12)

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

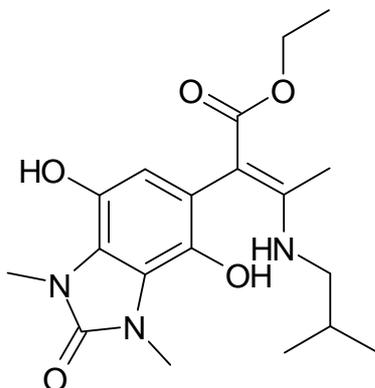
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,80	t	1H	NH; atb	<sup>3</sup> J = 5,85
8,89	s	1H	7-OH; atb	
7,73	s	1H	4-OH; atb	
7,45-7,30	m	5H	Ph-H	
6,07	s	1H	H-6	
4,51	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 5,85
4,05-3,79	m	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
3,49	s	3H	1-NCH <sub>3</sub>	
3,47	s	3H	3-NCH <sub>3</sub>	
1,68	s	3H	=C-CH <sub>3</sub>	
1,02	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1

\* Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (Mr = 411,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	64,22	6,21	10,21
gefunden	63,63	5,59	10,04

**Ethyl-2-(2,3-dihydro-4,7-dihydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-benzimidazol-5-yl)-3-(isobutylamino)but-2-enoat (**82e**)**



Darstellung (nach AAV 5):

0,15 g (0,8 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b**

0,25 g (1,35 mmol) Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2e**

Ausbeute: 0,20 g (66% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 223,5 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,73 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3260 s, b	OH-Valenz
	2959 m	CH-Valenz (aliph.)
	1682 s	C=O-Valenz
	1640, 1616 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 377 (45; M<sup>+</sup>•), 331 (84; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 304 (100), 288 (15), 258 (6), 232 (10), 105 (6), 98 (8), 57 (38), 42 (36)

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

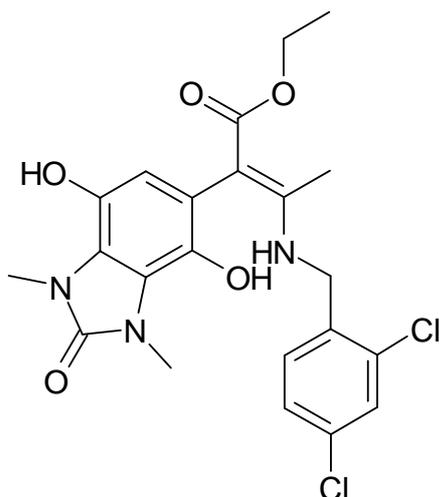
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,65	t	1H	NH; atb	<sup>3</sup> J = 5,5
8,87	s	1H	7-OH; atb	
7,65	s	1H	4-OH; atb	
6,05	s	1H	H-6	
4,02-3,82	m	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
3,48	s	3H	1-NCH <sub>3</sub>	
3,47	s	3H	3-NCH <sub>3</sub>	
3,12-3,04	m	2H	N-CH <sub>2</sub>	
1,86-1,69	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
1,65	s	3H	=C-CH <sub>3</sub>	
1,02	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
0,96	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,8

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (Mr = 377,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	60,46	7,21	11,13
gefunden	60,26	7,18	12,20

**Ethyl-3-(2,4-dichlorbenzylamino)-2-(2,3-dihydro-4,7-dihydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-benzimidazol-5-yl)but-2-enoat (82f)**



Darstellung (nach AAV 5):

0,15 g (0,8 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2,4,7-trion **20b**0,60 g (2,2 mmol) Ethyl-3-(2,4-dichlorbenzylamino)-crotonat **2f**

Ausbeute: 0,21 g (55% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 171,5 °C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,75 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3262 m, b	OH-Valenz
2940 w	CH-Valenz (aliph.)
1678 s	C=O-Valenz
1614, 1586 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 479 (9; M<sup>+</sup>), 433 (10; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 304 (100), 276 (32), 233 (10), 194 (34), 159 (76; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 140 (38), 123 (10), 91 (13), 45 (38)

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

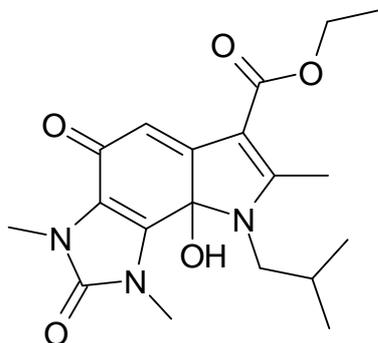
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,81	t	1H	NH; atb	<sup>3</sup> J = 6,2
8,89	s	1H	7-OH; atb	
7,77	s	1H	4-OH; atb	
7,67-7,46	m	3H	Ar-H	
6,07	s	1H	H-6	
4,55	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,2
4,04-3,84	m	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
3,49	s	3H	1-NCH <sub>3</sub>	
3,47	s	3H	3-NCH <sub>3</sub>	
1,63	s	3H	=C-CH <sub>3</sub>	
1,04	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

\* Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub> (Mr = 479,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	55,01	4,83	8,75
gefunden	55,27	4,74	8,52

**Ethyl-1,2,3,4,8,8a,hexahydro-8a-hydroxy-8-isobutyl-1,3,7-trimethyl-2,4-dioxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**83e**)**



Darstellung:

0,1 g (0,27 mmol) Hydrochinonaddukt **82e** werden in 20 ml Aceton unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Dem Ansatz wird dann 0,1 g Silberoxid hinzugefügt und 1 Stunde nachgerührt. Anschließend wird der Ansatz filtriert und i. V. zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 0,1 g (99% d. Th.); dunkle Substanz

Schmelzpunkt: 80°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 in FM1

Massenspektrum (EI): 375 (58; M<sup>+</sup>•), 329 (57; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 302 (83), 271 (55), 246 (84), 231 (35), 201 (20), 149 (57), 83 (37), 57 (100)

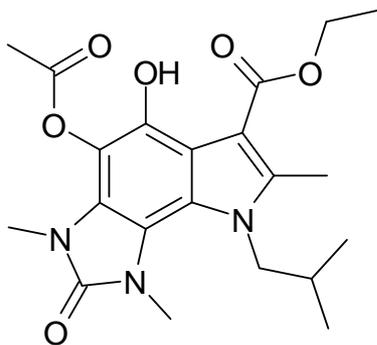
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,75	s	1H	OH; atb	
6,23	s	1H	H-6	
4,01	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
3,50	s	3H	1-NCH <sub>3</sub>	
3,49	s	3H	3-NCH <sub>3</sub>	
3,21	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	
2,01	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,98-1,81	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
1,09	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
1,01	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,7

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Summenformel:  $C_{19}H_{25}N_3O_5$  (Mr = 375,2 g/mol)

**Ethyl-4-acetoxy-1,2,3,8-hexahydro-5-hydroxy-8-isobutyl-1,3,7-trimethyl-2-oxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**84e**)**



Darstellung:

0,1 g (0,27 mmol) Carbinolamin **83e** werden in 20 ml Eisessig unter Rückfluss über 2 Stunden gekocht. Der Ansatz wird dann i. V. zur Trockne eingedampft, und der Rückstand in 5 ml Ethanol aufgenommen. Der Ansatz wird über Nacht in den Kühlschrank gestellt, und der entstandene Niederschlag am nächsten Tag abfiltriert.

Ausbeute: 0,065 g (58% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 222,3°C (Zers.)

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

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	2960 m	CH-Valenz (aliph.)
	1778, 1702 s	C=O-Valenz
	1698 s	C=O-Valenz (Amid)
	1633 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 417 (20; M<sup>+</sup>), 375 (13), 329 (100), 272 (50), 216 (6), 146 (11), 57 (29), 43 (61), 41 (18)

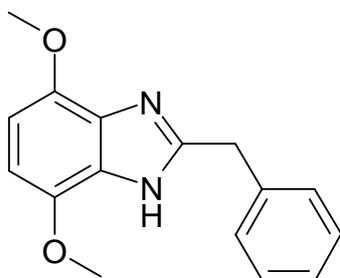
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO- $d_6$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
11,79	s	1H	OH; atb	
4,38	q	2H	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	$^3J = 7,05$
4,26	d	2H	$\text{N-CH}_2$	$^3J = 7,6$
3,63	s	3H	$\text{OCH}_3$	
3,40	s	3H	1- $\text{NCH}_3$	
2,71	s	3H	3- $\text{NCH}_3$	
2,36	s	3H	7- $\text{CH}_3$	
1,97-1,90	m	1H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
1,38	t	3H	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	$^3J = 7,05$
0,67	d	6H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$^3J = 6,4$

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse:  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$  (Mr = 426,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	59,14	6,62	9,85
gefunden	58,67	6,39	9,78

**2-Benzyl-4,7-dimethoxy-1H-benzimidazol (85a)**Darstellung:

24,1 g (0,12 mol) Diaminhydrochlorid **30b** werden in 100 ml 4N-Salzsäure gelöst. Zu dieser Lösung werden 20,4 g (0,15 mol) Phenylessigsäure gegeben und 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Ammoniaklösung alkalisiert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und umkristallisiert.

Ausbeute: 14,4 g (54% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 181°C (Ethanol/ $\text{H}_2\text{O}$ )

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3446 w	NH-Valenz
	3086, 3001 w	C-H-Valenz (arom.)
	2932, 2831 m	C-H-Valenz (aliph.)
	1534, 1512 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 268 (100; M<sup>+</sup>•), 253 (63; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 238 (24; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>), 175 (15), 147 (10), 119 (23), 91 (56; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 51 (7)

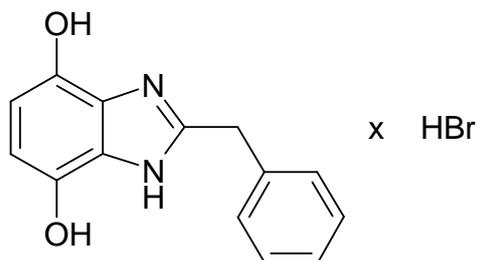
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
12,58	s	1H	NH; atb
7,31-7,18	m	5H	Ph-H
6,54	s	2H	H-5, H-6
4,09	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph
3,84	s	6H	2xOCH <sub>3</sub>

Elementaranalyse: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Mr = 268,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	71,62	6,01	10,44
gefunden	71,52	6,01	10,38

### 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-diolhydrobromid (**85b**)



Darstellung:

1,0 g (3,7 mmol) Dimethoxyverbindung **85a** werden in 10 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Der nach dem Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert.

Ausbeute: 0,75 g (75% d. Th.); grüne Kristalle

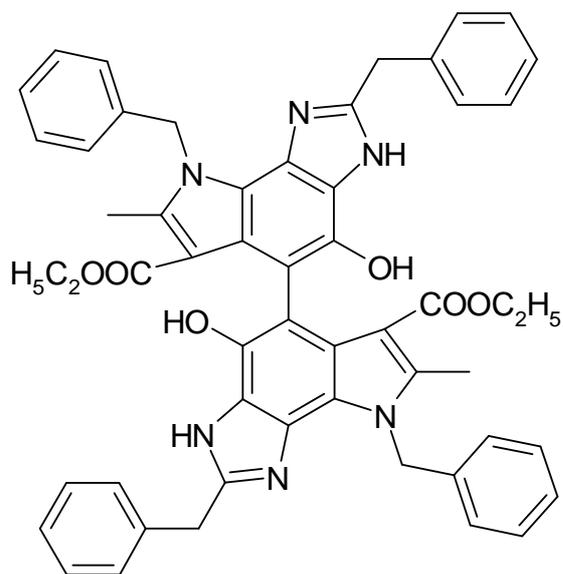
Schmelzpunkt: 180°C (Zers.)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3314 m	NH-Valenz
	3242 m	OH-Valenz
	3063, 3010 m	C-H-Valenz (arom.)
	2925 m	C-H-Valenz (aliph.)
	1566, 1545 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 240 (100; M<sup>+</sup>), 162 (13), 149 (8), 118 (6), 91 (58; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (18)

Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> x HBr (Mr = 320,0 g/mol)

**Ethyl-5-(6-(ethoxycarbonyl)-2,8-dibenzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-5-yl)-2,8-dibenzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**86d**)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,20 g (0,8 mmol) 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**

0,50 g (2,3 mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2d**

Ausbeute: 0,30 g (43% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 327,0 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,0 in FM1/FM2

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3566 m-w	NH-Valenz
	3254 m-w	OH-Valenz
	3062 m-w	CH-Valenz (arom.)
	2932 m-w	CH-Valenz (aliph.)
	1666 s	C=O-Valenz
	1616, 1596 w	C=C-Valenz

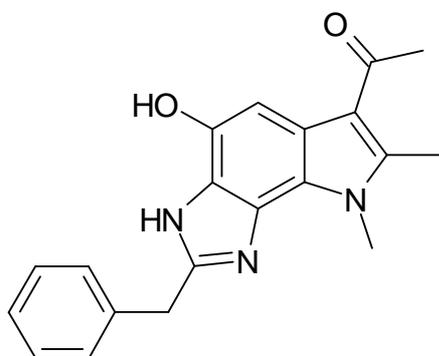
Massenspektrum (EI): 439 (100; M<sup>+</sup>(Monomer)), 394 (6; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 348 (10), 302 (7), 276 (3), 91 (45; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 45 (4)

Massenspektrum (FAB): 876 (82; M<sup>+</sup>), 831 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 784 (82; 831-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 757 (47), 665 (39), 573 (29), 547 (48), 438 (86; Monomer)

Elementaranalyse: C<sub>54</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (Mr = 876,4 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	73,95	5,52	9,58
gefunden	73,80	5,65	9,56

**1-(2-Benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-yl)ethanon (88b)**



Darstellung (nach AAV 4):

0,20 g (0,8 mmol) 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion 17

0,30 g (2,7 mmol) 4-Methylaminopent-3-en-2-on 46b

Ausbeute: 0,14 g (53% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 320,0°C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 in FM1

IR-Spektrum (KBr):      3088 s, b                      OH-Valenz  
                                  1650 m                              C=O-Valenz  
                                  1592 s                                C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 333 (82; M<sup>+</sup>\*), 318 (100; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 91 (6; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 51 (5)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
12,53	s	1H	NH; atb
9,52	s	1H	OH; atb
7,69-7,04	m	6H	Ph-H, H-5
4,19	s	5H	<u>CH<sub>2</sub>-Ph</u> , NCH <sub>3</sub>
2,65	s	3H	7-CH <sub>3</sub>
2,59	s	3H	OCH <sub>3</sub>

\* Zuordnung könnte auch vertauscht sein

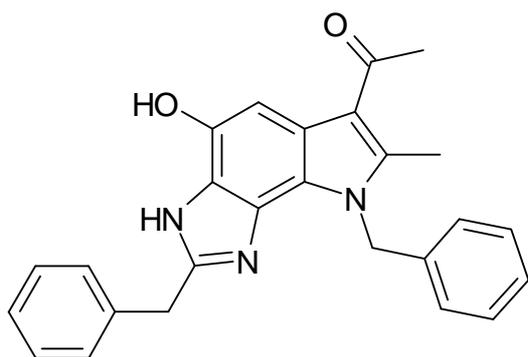
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8,21	s	1H	H-5
7,56-7,29	m	5H	Ph-H
4,63	s	2H	<u>CH<sub>2</sub>-Ph</u>
4,30	s	3H	NCH <sub>3</sub>
2,67	s	6H	7-CH <sub>3</sub> , OCH <sub>3</sub>

Elementaranalyse:      C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> x 1 H<sub>2</sub>O      (Mr = 351,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	68,36	6,02	11,96
gefunden	68,50	5,72	12,18

**1-(2,8-Dibenzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-yl)ethanon (**88c**)**



Darstellung (nach AAV 4):

0,20 g (0,8 mmol) 2-Benzyl-1H-benzimidazol-4,7-dion **17**

0,40 g (2,1 mmol) 4-Benzylaminopent-3-en-2-on **46c**

Ausbeute: 0,15 g (46% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 221,8°C (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3111 s, b	OH-Valenz
	3028 s	CH-Valenz (arom.)
	1673 m	C=O-Valenz
	1603 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 409 (80; M<sup>+</sup>), 394 (32; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 366 (9), 318 (31), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 51 (5)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
12,54	s	1H	NH; atb
9,58	s	1H	OH; atb
7,44-7,13	m	11H	10xPh-H, H-5
6,05	s	2H	N-CH <sub>2</sub>
4,16	s	5H	CH <sub>2</sub> -Ph
2,60	s	3H	7-CH <sub>3</sub>
2,58	s	3H	OCH <sub>3</sub>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Pyridin-d<sub>5</sub>):

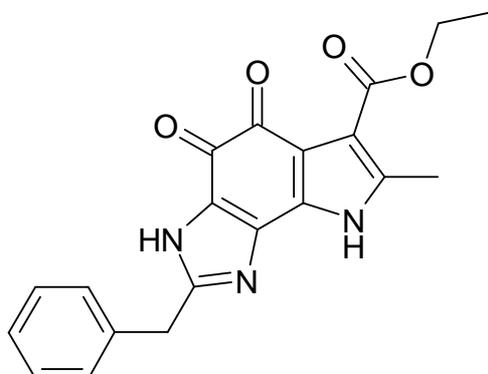
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8,22	s	1H	H-5
7,45-7,26	m	10H	Ph-H
6,34	s	2H	N-CH <sub>2</sub>
4,46	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph
2,70	s	3H	7-CH <sub>3</sub>
2,62	s	6H	OCH <sub>3</sub>

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> x 1½ H<sub>2</sub>O (Mr = 436,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	71,54	6,00	9,63
gefunden	71,42	4,73	10,32

**Ethyl-2-benzyl-3,4,5,8-tetrahydro-7-methyl-4,5-dioximidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (89a)**



Darstellung (nach AAV 8):

0,1 g (0,29 mmol) Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **19a**

Ausbeute: 0,05 g (46% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 527 (2,96), 327 (3,68), 268 (3,57), 213 (3,84)

Schmelzpunkt: 203,0°C (CHCl<sub>3</sub>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,0 in FM1/FM2

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3167 s, b	NH-Valenz
	2975, 2926 m	CH-Valenz (aliph.)
	1697, 1682 s	C=O-Valenz
	1657, 1558 s-m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 363 (50; M<sup>+</sup>•), 319 (63; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 261 (82), 235 (17), 204 (16), 131 (25), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 57 (86)

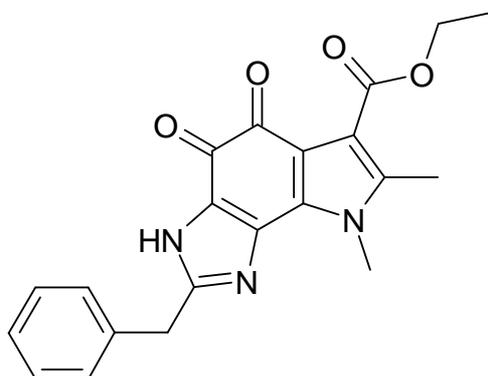
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
14,10	s	1H	NH; atb	
7,52-7,30	m	5H	Ph-H	
4,47	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
4,30	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,65	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> x 1½ H<sub>2</sub>O (Mr = 390,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	61,53	5,16	10,76
gefunden	61,97	5,17	9,13

**Ethyl-2-benzyl-3,4,5,8-tetrahydro-7,8-dimethyl-4,5-dioxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (89b)**



Darstellung (nach AAV 8):

0,1 g (0,28 mmol) Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat  
**19c**

Ausbeute: 0,055 g (52% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 536 (3,03), 327 (3,76), 262 (3,51), 215 (3,65)

Schmelzpunkt: 206,3°C (CHCl<sub>3</sub>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3167 s, b	NH-Valenz
	2923 s	CH-Valenz (aliph.)
	1681 s	C=O-Valenz
	1644, 1549 s-m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 377 (57; M<sup>+</sup>•), 331 (58; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 275 (100), 247 (30), 220 (11), 159 (13), 91 (44; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 56 (96)

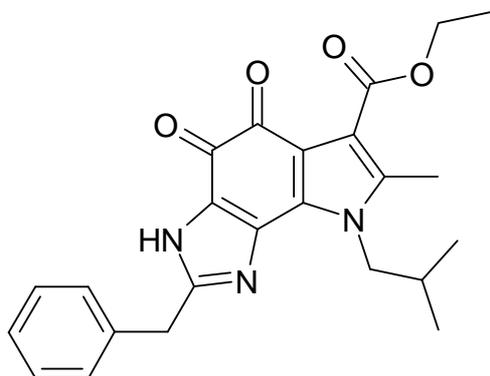
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
9,93	s	1H	NH; atb	
7,43-7,28	m	5H	Ph-H	
4,34	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1
4,16	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
3,99	s	3H	NCH <sub>3</sub>	
2,41	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,39	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,1

Elementaranalyse: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Mr = 377,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	66,83	5,07	11,13
gefunden	67,27	6,20	8,91

**Ethyl-2-benzyl-3,4,5,8-tetrahydro-8-isobutyl-7-methyl-4,5-dioxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (89c)**



Darstellung (nach AAV 8):

0,1 g (0,25 mmol) Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **19e**

Ausbeute: 0,065 g (63% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Ethanol): 544 (2,90), 317 (3,81), 253 (4,27), 205 (4,41)

Schmelzpunkt: 212,8°C (CHCl<sub>3</sub>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3140 m	NH-Valenz
	3086 m	CH-Valenz (arom.)
	2960 m	CH-Valenz (aliph.)
	1698, 1684 s	C=O-Valenz
	1653, 1573 s-m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 419 (24; M<sup>+</sup>•), 375 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 318 (38), 263 (29), 188 (8), 159 (6), 91 (55; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 45 (14)

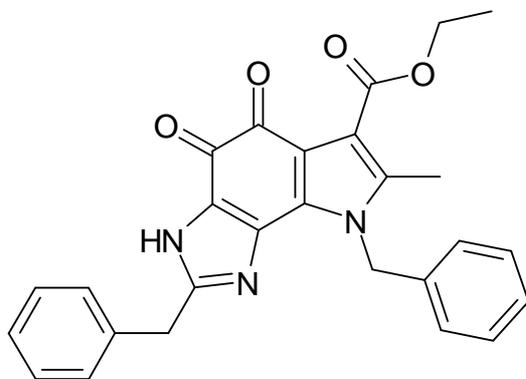
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,23	s	1H	NH; atb	
7,40-7,29	m	5H	Ph-H	
4,35	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
4,24	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 7,5
4,16	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,41	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
2,20-2,14	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
1,40	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
0,97	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,6

Elementaranalyse: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> × ½ H<sub>2</sub>O (Mr = 428,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	67,27	6,12	9,81
gefunden	67,68	6,09	9,56

**Ethyl-2,8-dibenzyl-3,4,5,8-tetrahydro-7-methyl-4,5-dioxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (**89d**)**



Darstellung (nach AAV 8):

0,1 g (0,23 mmol) Ethyl-2,8-dibenzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **19d**

Ausbeute: 0,060 g (58% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 533 (4,01), 327 (3,61), 270 (3,37), 212 (3,78)

Schmelzpunkt: 217,2°C (CHCl<sub>3</sub>)

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

IR-Spektrum (KBr):

3140 m, b	NH-Valenz
3082, 3029 m	CH-Valenz (arom.)
2982 m	CH-Valenz (aliph.)
1700, 1684 s	C=O-Valenz
1652, 1544 s-m	C=C-Valenz

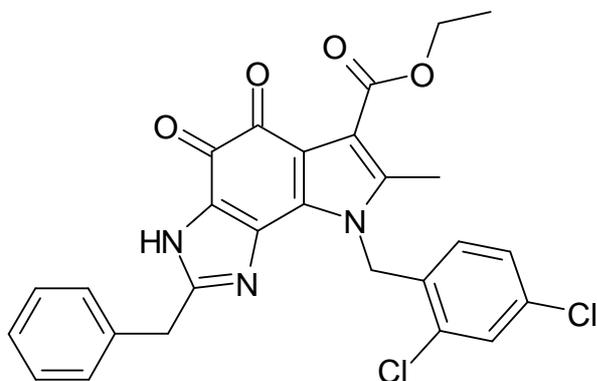
Massenspektrum (EI): 453 (11; M<sup>+</sup>•), 409 (41; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 352 (9), 318 (42), 288 (14), 116 (5), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 45 (23)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,25	s	1H	NH; atb	
7,47-7,09	m	10H	Ph-H	
5,78	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,33	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
4,09	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,30	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,38	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

Summenformel: C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Mr = 453,2 g/mol)

**Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-2-benzyl-3,4,5,8-tetrahydro-7-methyl-4,5-dioxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat (89e)**



Darstellung (nach AAV 8):

0,1 g (0,2 mmol) Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **19f**

Ausbeute: 0,055 g (53% d. Th.); violette Kristalle

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 524 (3,04), 326 (3,77), 267 (3,55), 214 (3,76)

Schmelzpunkt: 226,0°C (CHCl<sub>3</sub>)

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

IR-Spektrum (KBr):      3195 m, b                  NH-Valenz  
                                  1694 s                        C=O-Valenz  
                                  1661, 1588 s-m            C=C-Valenz

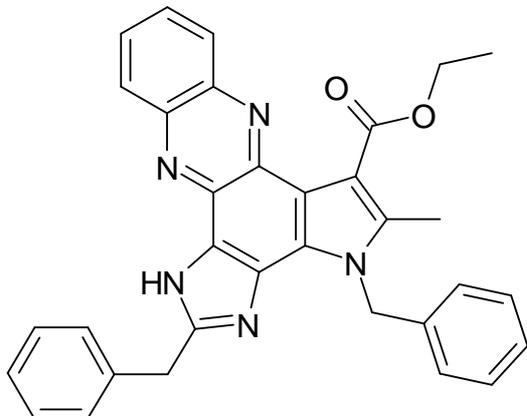
Massenspektrum (EI): 521 (8; M<sup>+</sup>), 478 (64; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 442 (11), 362 (21), 318 (52), 275 (17), 159 (50; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 45 (43)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,14	s	1H	NH; atb	
7,56-7,18	m	8H	Ar-H	
5,89	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,44	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 6,9
4,14	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,36	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,48	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 6,9

Summenformel:      C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>                  (Mr = 521,1 g/mol)

**Ethyl-2,4-dibenzyl-5-methyl-1,4-dihydro-1,3,4,7,12-pentaaza-dicyclopenta[a,c]anthracen-6-carboxylat (**90d**)**



Darstellung:

50 mg (0,11 mmol) Ethyl-2,8-dibenzyl-3,4,5,8-tetrahydro-7-methyl-4,5-dioxoimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **89d** werden in 5 ml absolutem Ethanol erhitzt und mit 40 mg (0,35 mmol) o-Phenylendiamin **69** in 2 ml absolutem Ethanol versetzt. Nach kurzem Sieden wird der Reaktionsansatz abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

Ausbeute: 0,050 g (69% d. Th.); orange Substanz

Schmelzpunkt: 210,0°C (Ethanol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,80 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3446 m, b	NH-Valenz
	1700 s	C=O-Valenz
	1597, 1540 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 525 (29; M<sup>+</sup>•), 479 (29; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 388 (46), 360 (17), 282 (6), 217 (13), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 51 (4)

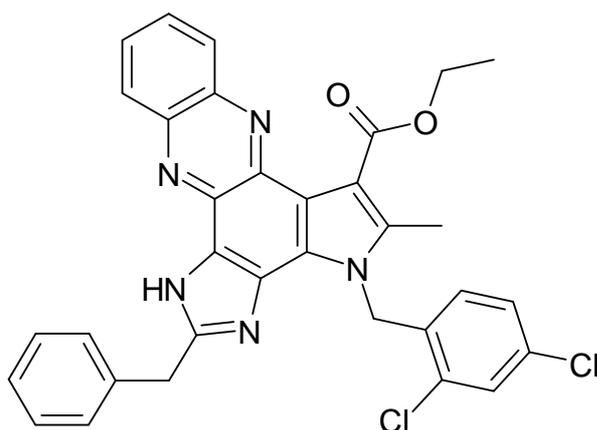
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
10,04	s	1H	NH; atb	
8,29-8,25	m	1H	H-8	
8,24-8,15	m	1H	H-11	
7,92-7,87	m	2H	H-9, H-10	
7,42-7,19	m	10H	Ph-H	
6,16	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,47	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
4,31	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,44	s	3H	5-CH <sub>3</sub>	
1,37	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> × 1 H<sub>2</sub>O (Mr = 543,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	72,91	5,38	12,88
gefunden	72,67	5,40	12,79

**Ethyl-2benzyl-4-(2,4-dichlorbenzyl)-5-methyl-1,4-dihydro-1,3,4,7,12-pentaaza-dicyclopenta[a,c]anthracen-6-carboxylat (**90e**)**

Darstellung:

50 mg (0,096 mmol) Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-2-benzyl-3,4,5,8-tetrahydro-7-methyl-4,5-dioximidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **89e** werden in 5 ml absolutem Ethanol erhitzt und mit 40 mg (0,35 mmol) o-Phenylendiamin **69** in 2 ml absolutem Ethanol versetzt. Nach kurzem Sieden wird der Reaktionsansatz abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

Ausbeute: 0,040 g (70% d. Th.); orange Substanz

Schmelzpunkt: 221,5°C (Ethanol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,80 in FM1

IR-Spektrum (KBr): 3262 s                      NH-Valenz  
 1701 s                                      C=O-Valenz  
 1590, 1546 m                          C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 593 (34; M<sup>+</sup>•), 548 (14; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 512 (84), 485 (37), 388 (100), 360 (37), 243 (13), 217 (19), 159 (20; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 91 (29; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>)

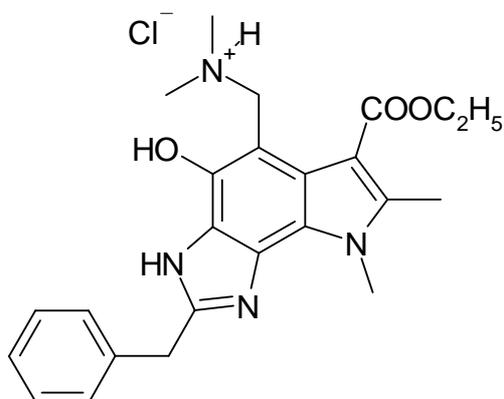
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
13,97	s	1H	NH; atb	
8,23-8,21	m	2H	H-8, H-11	
7,92-7,88	m	2H	H-9, H-10	
7,79-6,30	m	8H	Ar-H	
6,15	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,50	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
4,22	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,45	s	3H	5-CH <sub>3</sub>	
1,40	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> x 1 H<sub>2</sub>O                      (Mr = 611,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	64,71	4,44	11,43
gefunden	64,64	4,19	11,44

**Ethyl-2-benzyl-5-((dimethylamino)methyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylathydrochlorid (**91c**)**



Darstellung (nach AAV 9):

0,1 g (0,28 mmol) Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7,8-dimethylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **19c**

Ausbeute: 0,065 g (55% d. Th.); farblose Substanz

Schmelzpunkt: 242,7°C (Acetonitril)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,0 in FM1/FM2

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	2976 s, b	CH-Valenz (aliph.)
	2590 m, b	Ammonium-Valenz
	1690 s	C=O-Valenz
	1653, 1606 m	C=C-Valenz

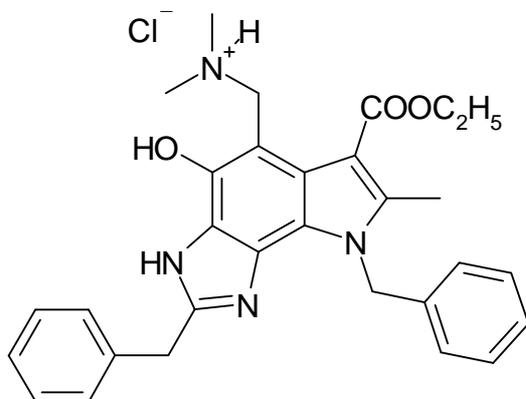
Massenspektrum (FAB): 421 (45; M<sup>+</sup>•), 376 (63; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 346 (4), 307 (11), 289 (8), 176 (17), 154 (100), 136 (76), 120 (14), 89 (32), 77 (32)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,74	s	1H	3-NH; atb	
9,83	s	1H	OH; atb	
8,67	m	1H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; atb	
7,42-7,24	m	5H	Ph-H	
4,83	s	2H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
4,32	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
4,26	s	5H	CH <sub>2</sub> -Ph, NCH <sub>3</sub>	
2,75	s	6H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
2,65	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,37	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> x 1 HCl (Mr = 456,2 g/mol)

**Ethyl-2,8-dibenzyl-5-((dimethylamino)methyl)-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylathydrochlorid (91d)**



Darstellung (nach AAV 9):

0,1 g (0,23 mmol) Ethyl-2,8-dibenzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **19d**

Ausbeute: 0,060 g (58% d. Th.); farblose Substanz

Schmelzpunkt: 226,1°C (Acetonitril)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,0 in FM1/FM2

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3132 s	OH-Valenz
	1677 s	C=O-Valenz
	1597, 1529 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 453 (20; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N), 439 (21), 408 (33), 381 (27), 290 (100), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>)

Massenspektrum (FAB): 497 (40; M<sup>+</sup>), 452 (100; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N), 439 (2), 408 (6), 378 (3), 289 (7)

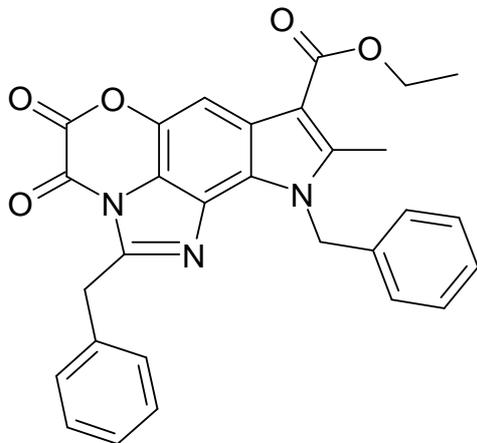
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
12,68	s	1H	3-NH; atb	
9,85	s	1H	OH; atb	
8,68	m	1H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; atb	
7,37-7,08	m	10H	Ph-H	
6,17	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,85	d	2H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
4,30	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
4,22	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
2,78	d	6H	5-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
2,57	s	3H	7-CH <sub>3</sub>	
1,34	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

Elementaranalyse: C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl x ½ H<sub>2</sub>O (Mr = 541,3 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	66,47	6,32	10,34
gefunden	66,34	6,34	10,42

**Ethyl-2,9-dibenzyl-8-methyl-3,4-dioxo-3,4-dihydro-9H-5-oxa-1,2a,9-triazacyclopenta[d]acenaphthylen-7-carboxylat (92d)**



Darstellung (nach AAV 10):

0,1 g (0,23 mmol) Ethyl-2,8-dibenzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **19d**

Ausbeute: 0,030 g (27% d. Th.); gelbes Pulver

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 355 (3,64), 213 (3,92)

Schmelzpunkt: 216,2°C (Zers.) (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3435 w	NH-Valenz
	2974 w	CH-Valenz (aliph.)
	1776, 1750 s	C=O-Valenz
	1682 s	C=O-Valenz (Amid)
	1558, 1540 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 493 (100; M<sup>+</sup>•), 439 (51), 421 (15), 363 (9), 302 (5), 91 (27; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (6)

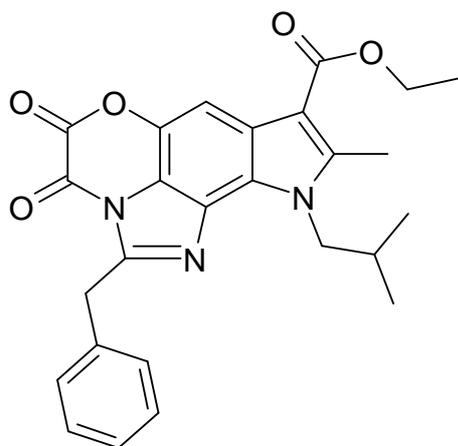
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
7,82	s	1H	H-6	
7,36-7,07	m	10H	Ph-H	
5,94	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,60	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
4,34	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
2,72	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	
1,39	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05

Elementaranalyse: C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> x 1½ H<sub>2</sub>O (Mr = 520,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	66,91	5,03	8,07
gefunden	66,66	4,94	7,57

**Ethyl-2-benzyl-9-isobutyl-8-methyl-3,4-dioxo-3,4-dihydro-9H-5-oxa-1,2a,9-triazacyclopenta[d]acenaphthylen-7-carboxylat (92e)**



Darstellung (nach AAV 10):

0,1 g (0,25 mmol) Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-8-isobutyl-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **19e**

Ausbeute: 0,070 g (61% d. Th.); gelbes Pulver

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 360 (3,68), 216 (3,78)

Schmelzpunkt: 230,2°C (Zers.) (Toluol)

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

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3446 w	NH-Valenz
	2959 w	CH-Valenz (aliph.)
	1775, 1755 s	C=O-Valenz
	1681 s	C=O-Valenz (Amid)
	1540, 1497 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 459 (100; M<sup>+</sup>), 416 (73; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 388 (17; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 331 (9), 275 (7), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 45 (5)

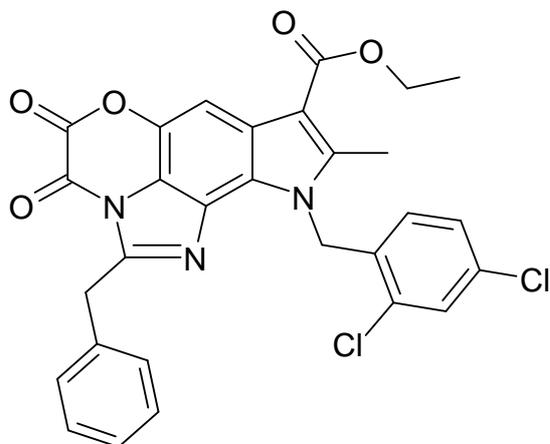
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
7,79	s	1H	H-6	
7,45-7,22	m	5H	Ph-H	
4,65	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
4,44	d	2H	N-CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 7,4
4,33	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
2,76	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2,32-2,19	m	1H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
1,39	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,05
0,87	d	6H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 6,7

Elementaranalyse: C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> × 1 H<sub>2</sub>O (Mr = 477,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	65,40	5,70	8,80
gefunden	65,85	5,32	8,55

**Ethyl-2-benzyl-9-(2,4-dichlorbenzyl)-8-methyl-3,4-dioxo-3,4-dihydro-9H-5-oxa-1,2a,9-triazacyclopenta[d]acenaphthylen-7-carboxylat (92f)**



Darstellung (nach AAV 10):

0,1 g (0,2 mmol) Ethyl-8-(2,4-dichlorbenzyl)-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **19f**

Ausbeute: 0,050 g (44% d. Th.); gelbes Pulver

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 355 (3,69), 209 (3,80)

Schmelzpunkt: 219,0°C (Zers.) (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,73 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3514 w	NH-Valenz
	3066 w	CH-Valenz (arom.)
	2978 w	CH-Valenz (aliph.)
	1769, 1753 s	C=O-Valenz
	1688 s	C=O-Valenz (Amid)
	1589, 1530 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 561 (14; M<sup>+</sup>•), 490 (7; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 417 (2), 346 (3), 300 (4), 159 (57; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 63 (5)

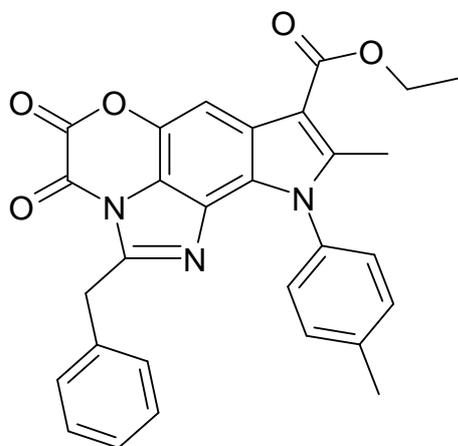
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
7,83	s	1H	H-6	
7,79-6,11	m	8H	5xPh-H, 3xAr-H	
5,69	s	2H	N-CH <sub>2</sub>	
4,53	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
4,37	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0
2,71	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	
1,41	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,0

Elementaranalyse: C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub> (Mr = 561,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	61,93	3,76	7,47
gefunden	61,73	3,59	7,42

**Ethyl-2-benzyl-8-methyl-3,4-dioxo-9-p-tolyl-3,4-dihydro-9H-5-oxa-1,2a,9-triazacyclopenta[d]acenaphthylen-7-carboxylat (**92h**)**



Darstellung (nach AAV 10):

0,1 g (0,23 mmol) Ethyl-2-benzyl-3,8-dihydro-4-hydroxy-7-methyl-8-p-tolylimidazo[4,5-g]indol-6-carboxylat **19h**

Ausbeute: 0,050 g (44% d. Th.); gelbes Pulver

UV/VIS-Spektrum (Aceton): 357 (3,60), 208 (3,85)

Schmelzpunkt: 234,8°C (Zers.) (Toluol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,52 in FM1

IR-Spektrum (KBr):

3446 w	NH-Valenz
2985 w	CH-Valenz (aliph.)
1767, 1748 s	C=O-Valenz
1675 s	C=O-Valenz (Amid)
1540, 1516 w	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 493 (64; M<sup>+</sup>•), 421 (26; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>), 332 (16), 285 (9), 206 (8), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (26)

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

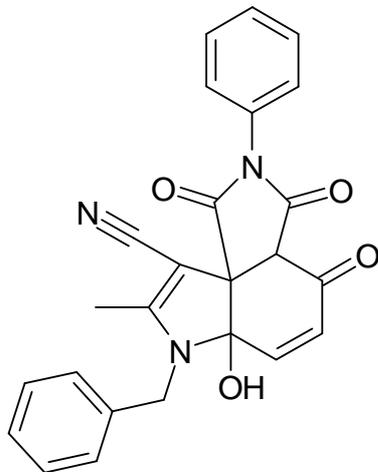
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
7,87	s	1H	H-6	
7,42-7,21	m	9H	Ph-H	
4,46	s	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	
4,38	q	2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,2
2,53	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2,46	s	3H	Tolyl-CH <sub>3</sub>	
1,40	t	3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7,2

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (Mr = 493,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	70,58	4,70	8,51
gefunden	70,52	4,42	8,38

**7-Benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-2,7-diazacyclopenta[d]indol-9-carbonitril (95a)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,31 g (1,8 mmol) 3-Benzylaminocrotonsäurenitril **43a**

0,3 g (1,2 mmol) 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **14**

Ausbeute: 0,25 g (49% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 196°C (Ethanol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 in FM1

<u>IR-Spektrum</u> (KBr):	3352 m	OH-Valenz
	2191 s	CN-Valenz
	1788, 1724 s-w	C=O-Valenz
	1619, 1597 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 425 (1; M<sup>+</sup>), 414 (1), 396 (1), 306 (1), 255 (35), 211 (9), 172 (12), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 51 (13)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (DMSO-d}_6\text{):$ 

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,21	s	1H	OH; atb	
7,58-7,21	m	10H	Ph-H	
6,87	d	1H	H-6	$^3\text{J} = 10,5$
6,28	d	1H	H-5	$^3\text{J} = 10,5$
4,61	q	2H	$\text{CH}_2\text{-Ph}$	$^3\text{J} = 17,4$
4,25	s	1H	H-3a; atb	
1,89	s	3H	8- $\text{CH}_3$	

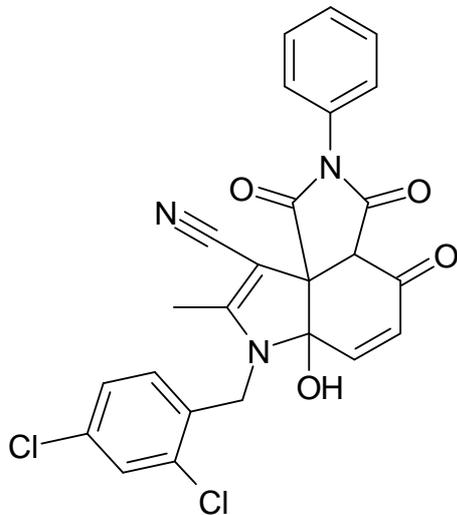
 $^{13}\text{C-NMR-Spektrum (DMSO-d}_6\text{):$ 

$\delta$ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
187,8	s	C-4	
172,1	s	C-3	
168,3	s	C-1	
163,6	s	C-8	
141,8	d	C-6	$^1\text{J} = 101,7$
138,4-126,3	m	Phenylringe, C-5	
117,4	s	CN	
90,4	s	C-9	
73,8	s	C-6a	
60,6	s	C-9a	
51,3	d	C-3a	$^1\text{J} = 136,3$
43,6	t	Ph- $\text{CH}_2$	
13,1	q	$\text{CH}_3$	$^1\text{J} = 129,9$

Elementaranalyse:  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  (Mr = 425,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	70,58	4,50	9,88
gefunden	70,35	4,24	9,93

**7-(2,4-Dichlorbenzyl)-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-2,7-diaza-cyclopenta[d]indol-9-carbonitril (95b)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,43 g (1,8 mmol) 3-(2,4-Dichlorbenzyl)-aminocrotonsäurenitril **43b**

0,3 g (1,2 mmol) 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **14**

Ausbeute: 0,33 g (56% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 155°C (Ethanol)

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

<u>IR-Spektrum</u> (KBr):	3316 m	OH-Valenz
	2186 s	CN-Valenz
	1732, 1682 s-m	C=O-Valenz
	1593, 1563 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 493 (1; M<sup>+</sup>), 430 (4), 255 (60), 205 (21), 159 (100; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), 119 (12), 93 (21), 51 (19)

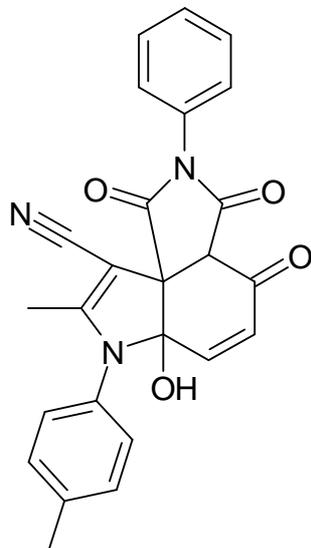
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,17	s	1H	OH; atb	
7,65-7,21	m	10H	Ph-H	
6,96	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 10,55
6,29	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J = 10,55
4,65	q	2H	CH <sub>2</sub> -Ph	<sup>3</sup> J = 18,6
4,28	s	1H	H-3a; atb	
1,95	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	

Elementaranalyse: C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O (Mr = 529,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	56,62	3,99	7,92
gefunden	56,92	4,20	8,10

**6a-Hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-7-p-tolyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-2,7-diazacyclopenta[d]indol-9-carbonitril (95c)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,31 g (1,8 mmol) 3-(p-Tolylamino)-crotonsäurenitril **43c**

0,3 g (1,2 mmol) 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **14**

Ausbeute: 0,33 g (56% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 155°C (Ethanol)

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

IR-Spektrum (KBr):

3204 s	OH-Valenz
2210 s	CN-Valenz
1736, 1731 s	C=O-Valenz
1686, 1597 s-m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 425 (9; M<sup>+</sup>), 407 (13), 343 (11), 306 (47), 255 (86), 211 (21), 172 (40), 132 (81), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 65 (63), 51 (44)

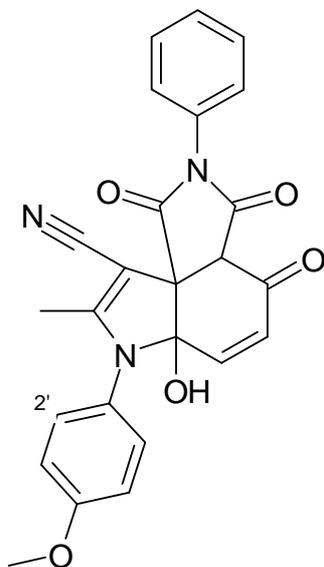
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,13	s	1H	OH; atb	
7,58-7,18	m	9H	Ph-H	
6,41	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 10,5
6,25	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J = 10,5
4,31	s	1H	H-3a; atb	
2,35	s	3H	Tolyl-CH <sub>3</sub>	
1,90	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	

Elementaranalyse: C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Mr = 425,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	70,58	4,50	9,88
gefunden	69,81	4,26	9,91

**6a-Hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-2,7-diaza-cyclopenta[d]indol-9-carbonitril (95d)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,34 g (1,8 mmol) 3-(4-Methoxyphenylamino)-crotonsäurenitril 43d

0,3 g (1,2 mmol) 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon 14

Ausbeute: 0,30 g (57% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 190°C (Ethanol)

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

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3224 m	OH-Valenz
	2210 s	CN-Valenz
	1732 s	C=O-Valenz
	1687, 1613 s-m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 441 (2; M<sup>+</sup>), 322 (3), 255 (100), 188 (48), 148 (23), 132 (26), 93 (34), 77 (39; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>)

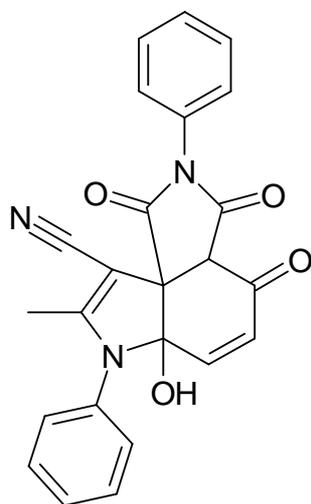
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,09	s	1H	OH; atb	
7,57-7,28	m	5H	2-N-Ph-H	
7,24	"d"	2H	H-3', H-5'	
7,03	"d"	2H	H-2', H-6'	
6,42	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 10,5
6,26	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J = 10,5
4,30	s	1H	H-3a; atb	
3,80	s	3H	OCH <sub>3</sub>	
1,88	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	

Elementaranalyse: C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (Mr = 441,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	68,02	4,34	9,52
gefunden	67,86	4,38	9,29

**6a-Hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2,7-diphenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-2,7-diazacyclopenta[d]indol-9-carbonitril (95e)**



Darstellung (nach AAV 1):

0,28 g (1,8 mmol) 3-Phenylaminocrotonsäurenitril **43e**0,3 g (1,2 mmol) 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **14**Ausbeute: 0,40 g (54% d. Th.); farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 176°C (Ethanol)

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

IR-Spektrum (KBr):

3418 m	OH-Valenz
2194 s	CN-Valenz
1732 s	C=O-Valenz
1671, 1606 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 411 (24; M<sup>+</sup>), 329 (12), 292 (80), 255 (95), 183 (25), 158 (34), 118 (79), 77 (100; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 51 (75)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
8,19	s	1H	OH; atb	
7,59-7,31	m	10H	Ph-H	
6,42	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 10,6
6,27	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J = 10,6
4,32	s	1H	H-3a; atb	
1,92	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	

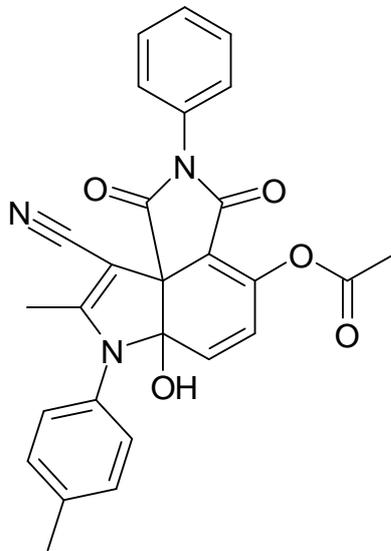
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
188,0	s	C-4	
172,0	s	C-3	
168,4	s	C-1	
162,6	s	C-8	
142,2	d	C-6	<sup>1</sup> J = 166,6
134,5-126,7	m	Phenylringe, C-5	
117,0	s	CN	
90,7	s	C-9	
76,0	s	C-6a	
61,0	s	C-9a	
52,0	d	C-3a	<sup>1</sup> J = 140,2
13,8	q	CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> J = 130,2

Elementaranalyse: C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> x 1½ H<sub>2</sub>O (Mr = 438,2 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	65,75	4,60	9,58
gefunden	65,79	3,73	9,51

**9-Cyano-2,3,6a,7-tetrahydro-6a-hydroxy-8-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-7-p-tolyl-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-4-yl-acetat (**97c**)**



Darstellung (nach AAV 6):

0,10 g (0,24 mmol) 6a-Hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-7-p-tolyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-2,7-diaza-cyclopenta[d]indol-9-carbonitril **95c**

Ausbeute: 0,60 g (54% d. Th.); gelbes Pulver

Schmelzpunkt: 207°C (Ethanol)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,71 in FM1

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3446 m	C-N-Valenz (Amid)
	2190 s	CN-Valenz
	1768, 1720, 1688 s	C=O-Valenz
	1606, 1512 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 467 (2; M<sup>+</sup>•), 425 (14; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 381 (6), 306 (100), 255 (13), 200 (19), 132 (53), 91 (75; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (18; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 51 (18)

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

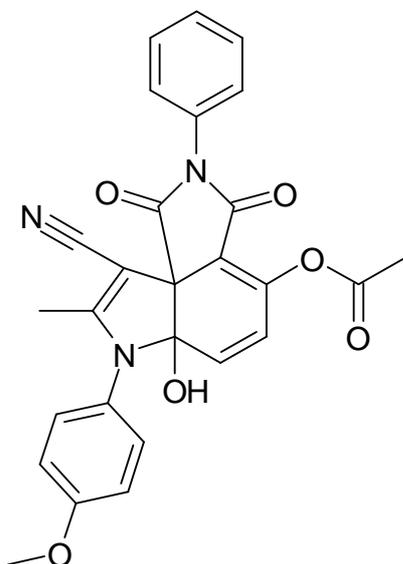
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
7,62	s	1H	OH; atb	
7,60-7,23	m	9H	Ph-H	
6,31	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 10,0
5,90	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J = 10,0
2,36	s	3H	Tolyl-CH <sub>3</sub> *	
2,27	s	3H	COCH <sub>3</sub>	
1,92	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	

\*Zuordnung könnte auch vertauscht sein

Elementaranalyse: C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (Mr = 467,1 g/mol)

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	69,37	4,53	8,99
gefunden	69,21	4,49	8,82

**9-Cyano-2,3,6a,7-tetrahydro-6a-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-4-yl-acetat (97d)**



Darstellung (nach AAV 6):

0,10 g (0,23 mmol) 6a-Hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-2,7-diaza-cyclopenta[d]indol-9-carbonitril 95d

Ausbeute: 0,60 g (54% d. Th.); gelbes Pulver

Schmelzpunkt: 240°C (Ethanol)

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

IR-Spektrum (KBr):

3445 m	C-N-Valenz (Amid)
2184 s	CN-Valenz
1766, 1721, 1688 s	C=O-Valenz
1607, 1594 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 483 (4; M<sup>+</sup>•), 441 (11; M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 423 (23), 358 (6), 322 (94), 255 (57), 165 (34), 148 (100), 108 (81; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sup>+</sup>), 77 (73; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 51 (52)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
7,59	s	1H	OH; atb	
7,56-7,01	m	9H	Ph-H	
6,31	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 10,0
5,90	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J = 10,0
3,80	s	3H	Ar-OCH <sub>3</sub>	
2,27	s	3H	COCH <sub>3</sub>	
1,90	s	3H	8-CH <sub>3</sub>	

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

δ (ppm)	Mult.	Zuordnung	Kopplung (Hz)
170,7	s	C-3	
167,1	s	C-1	
163,4	s	CH <sub>3</sub> CO	
159,1	s	C-8	
147,8	d	C-4	<sup>1</sup> J = 13,8
134,6-116,8	m	Phenylringe, C-3a, C-6	
114,3	d	C-5	<sup>1</sup> J = 162,3
107,8	s	CN	
93,2	s	C-9	
80,0	s	C-6a	
58,3	s	C-9a	
55,4	q	OCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> J = 144,6
20,4	q	CH <sub>3</sub> CO	<sup>1</sup> J = 130,7
13,7	q	CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> J = 130,2

Elementaranalyse:     $C_{27}H_{21}N_3O_6$     ( $M_r = 483,1 \text{ g/mol}$ )

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	67,07	4,38	8,69
gefunden	67,02	4,20	8,56

### 13 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> C. D. Nenitzescu, *Bul. Soc. Chim. Romania* **1929**, 11, 37-43
- <sup>2</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1972**, 28, 5251-5259
- <sup>3</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1973**, 29, 921-927
- <sup>4</sup> D. Raileanu, C. D. Nenitzescu, *Rev.Roum.Chim* **1965**, 10, 339 [C.A. **1965**, 63,9903f]
- <sup>5</sup> R. J. S. Beer, K. Clarke, H. F. Davenport, A. Robertson, *J.Chem.Soc.* **1951**, 2029-2032
- <sup>6</sup> G. Domschke, H. Fürst, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 3244-3246
- <sup>7</sup> D. Raileanu, M. Palaghita, C. D. Nenitzescu, *Tetrahedron* **1971**, 27, 5031-5047
- <sup>8</sup> G. R. Allen, Jr., *Org. React. NY* **1973**, 20, 337-455
- <sup>9</sup> J. B. Patrick, E. K. Saunders, *Tetrahedron Letters* **1979**, 42, 4009-4012
- <sup>10</sup> A. N. Grinev, T. Y. Il'yuchenok, K. A. Shadurskii, *Khim.Farm.Zh.* **1967**, 6, 60-62
- <sup>11</sup> F. Eiden, U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1971**, 304, 57-64
- <sup>12</sup> J. F. Poletto, G.R. Allen, Jr., A. E. Cloboda, M.J. Weiss, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 757-765
- <sup>13</sup> J. Pawlak, V. V. Khan, D. R. Hutchinson, M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9055-9059
- <sup>14</sup> H. Buff, U. Kuckländer, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5137-5145
- <sup>15</sup> V. G. Granik, V. M. Lyubchynskaya, T. I. Mukhanova, *Khim.Farm.Zh.* **1993**, 27, 37-55
- <sup>16</sup> U. Kuckländer, H. Pitzler, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1994**, 327, 137-142
- <sup>17</sup> G. R. Allen, Jr., C. Pidacks, M. J. Weiss, *J.Am.Chem.Soc.* **1966**, 88, 2536-2544
- <sup>18</sup> G. R. Allen, Jr., M. J. Weiss, *J.Org.Chem.* **1968**, 33, 198-200
- <sup>19</sup> U. Kuckländer, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1989**, 322, 183-184
- <sup>20</sup> A. N. Grinev, N. K. Kul'bovskaya, A. P. Terent'ev, *Zh.Obshch.Khim.* **1955**, 25, 135 [C.A. **1956**,50,4903g]
- <sup>21</sup> U. Kuckländer, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 129-139
- <sup>22</sup> G. Domschke, G. Heller, U. Natzeck, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 939-943
- <sup>23</sup> E. A. Titov, A. S. Grishchenko, L. A. Gura, A. N. Kost, *Khim.Geterotsikl.Soedin.* **1973**, 11, 1451-1454
- <sup>24</sup> H. Pitzler, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1991**
- <sup>25</sup> J.-D. Kreul, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1997**
- <sup>26</sup> W. Diepenbrock, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2000**
- <sup>27</sup> I. Honl, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**
- <sup>28</sup> S. Czwalinna, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2001**
- <sup>29</sup> A. Sippel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2002**
- <sup>30</sup> V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, S. A. Savina, V. G. Granik, *Khim.Geterotsikl.Soedin.*, **2003**, 1, 65-68
- <sup>31</sup> J. Drews, *Grundlagen der Chemotherapie*, Springer-Verlag Wien New York **1979**, 121-128
- <sup>32</sup> U. Pindur, *Pharmazie in unserer Zeit* **1987**, 47-52
- <sup>33</sup> V. K. Kansal, S. Funakoshi, P. Mangeney, B. Gillet, E. Guittet, J.-Y. Lallemand, P.Potier, *Tetrahedron* **1985**,41(22),5107-5120
- <sup>34</sup> U. Pindur, M. Haber, K. Sattler, *Pharmazie in unserer Zeit* **1992**, 21-36
- <sup>35</sup> K. J. Miller, J. Macrea, *Biopolymers* **1980**, 19, 2067-2089

- <sup>36</sup> P. D'Arpa, L. F. Liu, *Biochim. Biophysica Acta* **1989**, 989, 163-177
- <sup>37</sup> C. Asche, W. Frank, A. Albert, U. Kuckländer, *Bioorganic & Medical Chemistry* **2005**, 13, 819-837
- <sup>38</sup> H.-J. Teuber, G. Thaler, *Chem.Ber.* **1959**, 92, 667-673
- <sup>39</sup> A. N. Grinev, H. Shih-chun, A. P. Terent'ev, *Zh.Obshch.Khim.* **1960**, 30, 501-505
- <sup>40</sup> H.-J. Bauch, *Med. Monatsschr. Pharm.* **1989**, 12, 8-20
- <sup>41</sup> J. A. Duine, J. Frank, *TIBS* **1981**, 6, 278-280
- <sup>42</sup> R. Smidt, F. M. Steinberg, R. B. Rucker, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1991**, 197, 19-26
- <sup>43</sup> A. Watanabe, N. Hobara, T. Tsuji, *Curr. Ther. Res.* **1988**, 44, 896-901
- <sup>44</sup> Z. Zhang, L. M. V. Tillekeratne, R. A. Hudson, *Synthesis* **1996**, 377-382
- <sup>45</sup> F. Xu, C. P. Mack, K. S. Quandt et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, 193, 434-439
- <sup>46</sup> I. Antonini, F. Claudi, G. Cristalli, P. Franchetti, M. Grifantini, S. Martelli, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1, 260-264
- <sup>47</sup> G. Atassi, H. J. Tagnon, *Eur. J. Canc.* **1975**, 11, 9, 599-607
- <sup>48</sup> P. N. Preston, *Synthesis, Reactions and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles*, *Chem. Rev.*, **1974**, 279
- <sup>49</sup> Weinberger, Day, *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 1451-1455
- <sup>50</sup> W. F. Gum, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 53-59
- <sup>51</sup> L. C. March, M. M. Joullié, *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, 7, 249-256
- <sup>52</sup> Organikum, 19. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin **1993**, 409-411
- <sup>53</sup> A. N. Grinev, S. A. Zotova, N. S. Bogdanova, I. S. Nikolaeva, G. N. Pershin, *Khim. Farm. Zh.* **1974**, 8, 5-6
- <sup>54</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1631-1639
- <sup>55</sup> L. W. Schenck, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2003**
- <sup>56</sup> E. v. Meyer, *J. Prakt. Chem.* **1908**, 78, 499-501
- <sup>57</sup> A. N. Grinev, V. L. Florent'ev, V. L. Shvedov, A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30, 2313-2315
- <sup>58</sup> A. N. Grinev, V. I. Shvedov, I. P. Sugrobova, *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 2298-2303
- <sup>59</sup> J.-L. Bernier, J.-F. Henichart, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4197-4198
- <sup>60</sup> H. Goldner, G. Dietz, E. Carstens, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 691, 142-158
- <sup>61</sup> P. Sadeghi, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2002**
- <sup>62</sup> H. Töberich, Dissertation Philipps-Universität Marburg **1982**
- <sup>63</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, 320, 312-317
- <sup>64</sup> H. Rosenberg, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1996**
- <sup>65</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, 320, 308-312
- <sup>66</sup> C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2002**
- <sup>67</sup> S. Itoh, Y. Fukui, M. Ogino et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2788-2793
- <sup>68</sup> A. N. Grinev, Khun'Shchi-tsyun', A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, 32, 1951-1957
- <sup>69</sup> C. Rivalle, F. Wendling, P. Tambourin, J.-M. Lhoste et al., *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 181-185
- <sup>70</sup> M. J. Luzzio, J. M. Besterman, D. L. Emerson, M. G. Evans et al., *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 395-401
- <sup>71</sup> H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 22. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart **1991**, 725
- <sup>72a</sup> L. C. March, M. M. Joullié, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 39-42
- <sup>72b</sup> A. V. El'tsov, V. S. Kuznetsov, L. S. Efros, *J. Gen. Chem. USSR* **1963**, 33, 3901-3907
- <sup>73</sup> V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Khim. Farm. Zh.* **1992**, 26, 55-57

- <sup>74</sup> R.R.Holmes, J.Conrady, J.Guthrie, R.McKay, *J.Amer.Chem.Soc.* **1954**, 76, 2400 ff.
- <sup>75a</sup> J.Thiele, F.Günther, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1906**, 349, 45-66
- <sup>75b</sup> K.Kanematsu, S.Morita, S.Fukushima, E.Osawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5211-5215
- <sup>76</sup> J.Knabe, *Pharmazie in unserer Zeit* **1998**, 2, 66-67
- <sup>77</sup> K.Sasaki, Y.Shibata, Y.Hashimoto, S.Iwasaki, *Biol.Pharm.Bull.* **1995**, 18 (9), 1228-1233
- <sup>78</sup> Y.Shibata, K.Sasaki, Y.Hashimoto, S.Iwasaki, *Chem.Pharm.Bull.* **1996**, 44 (1), 156-162
- <sup>79</sup> H.Miyachi, A.Ogasawara, A.Azuma, Y.Hashimoto, *Bioorg. & Med.Chem.* **1997**, 5 (11), 2095-2102
- <sup>80</sup> A.Azuma, H.Miyachi, Y.Shibata, Y.Hashimoto, S.Iwasaki, *Biol.Pharm.Bull.* **1996**, 19 (7), 1001-1003
- <sup>81</sup> S.Niwayama, B.E.Turk, J.O.Liu, *J.Med.Chem.* **1996**, 39, 3044-3045
- <sup>82</sup> A.Monks, D.Scudiero, P.Skehan, R.Shoemaker et al., *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757-766
- <sup>83</sup> P.G.Baraldi, D.Simoni, S.Manfredini, *Synthesis* **1983**, 902-903
- <sup>84</sup> G.O.Dudek, R.H.Holm, *J.Am.Chem.Soc.* **1962**, 84, 2691-2696
- <sup>85</sup> R.Möhlau, *Chem.Ber.* **1894**, 27, 3376-3380
- <sup>86</sup> G.J.Jadhav, *J.Indian Chem. Soc.* **1930**, 7, 669-676
- <sup>87</sup> M.A.Sukari, J.M.Vernon, *Tetrahedron* **1983**, 39, 793-796
- <sup>88</sup> A.N.Grinev, K.A.Sklobovskii, *Chem. of Heterocycl.Comp.* **1969**, 5, 79-81
- <sup>89</sup> M.Conrad, L.Limpach, *Chem.Ber.* **1888**, 21, 1649-1657
- <sup>90</sup> W.Werner, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1755-1760

## 14 Danksagung

Mein erster Dank geht an Sonja, meine Eltern, meine Schwester und meine Familie, sowie an alle Freunde und Kollegen, die mir fachlich und persönlich bei der Fertigstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden haben.

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische und Medizinische Chemie danke ich herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit sowie die Anfertigung von Spektren und Analysen, insbesondere

Frau K. Christoph für die Aufnahme der IR-Spektren,

Frau G. Zerta für die Anfertigung der Elementaranalysen,

Herrn H. Jansen für die Aufnahmen von Massespektren,

Herrn H. Mathew für die Aufnahme von NMR-Spektren,

Herrn Dr. G. Waldheim für die Bereitstellung von Chemikalien.

Herrn Dr. H.-J. Hemmerling für die Klärung von Nomenklaturfragen.

Frau Krystina Kuna danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Darstellung von Ausgangsverbindungen, aber auch für die vielen wertvollen Tipps und Hilfe bei kniffligen Aufgaben.

Frau Petra Stahlke danke ich ebenfalls für die tatkräftige Unterstützung bei der Darstellung von Ausgangsverbindungen.

Mein besonderer Dank den Kollegen des Arbeitskreises Kuckländer für die jahrelange gegenseitige Unterstützung und die lebhaften Fachgespräche.

Ein weiterer Dank geht an die Studierenden Carolyn Peters, Sarah Falk, Jae-Yung Ko und Jörn Weißenfeld, die mich im Rahmen Ihrer Famulatur bzw. im Rahmen Ihres Wahlpflichtpraktikums bei der Synthese neuer und interessanter Verbindungen unterstützt haben.

Den Herren Dr. P. Tommes und R. Bürgel, Abteilung Massenspektrometrie der Anorganischen und Organischen Chemie der Heinrich-Heine- Universität, danke ich herzlich für die Anfertigung von Massenspektren.

**15 Lebenslauf**

Name	Stefan Beyen
Geburtsdatum	22. März 1975
Geburtsort	Neuss
Wohnort:	41464 Neuss, Am Strickmorgen 4
Eltern	Uwe Beyen Christiane Beyen geb. Schmidt
Familienstand	ledig
Schul Ausbildung	1981 – 1985 Dreikönigen-Grundschule, Neuss 1985 – 1994 Alexander von Humboldt Gymnasium, Neuss
Schulabschluss:	Abitur 06.1994
Grundwehrdienst:	07.1994 – 06.1995
Studium:	WS 1995 – SS 2000 Studium der Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Pharmaziepraktikum:	12.2000 – 12.2001 Apotheke am Neumarkt, Neuss
Pharmazeutische Prüfung:	01.2002
Approbation:	02.2002
Beginn der vorliegenden Arbeit:	01.2002
Assistententätigkeit:	01.01.2002 – 31.01.2002 wissenschaftliche Hilfskraft 01.02.2002 – 31.01.2006 wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf