

N,N-Ketenacetale als Synthone in der Nenitzescu-Reaktion

Inaugural-Dissertation

zur

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

vorgelegt von

Philipp Türk

aus Hannover

Februar 2006

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: 24.04.2006

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 26.04.2006

Philipp Türk

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer

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

Ich danke Herrn Prof. Dr. Kuckländer sehr herzlich für die großzügig gewährte Freiheit bei der Erstellung dieser Arbeit, für den offenen Austausch sowie eine Unterstützung auf die ich mich jederzeit verlassen konnte.

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

Inhalt

1	Einleitung und Problemstellung	6
1.1	Einleitung.....	6
1.2	Problemstellung.....	17
2	2-(Bis-(isopropylamino)-methylene)-cyclopentanon 44 als Enaminon-Komponente	20
2.1	Darstellung der Verbindung 44.....	20
2.2	Umsetzungen des Enaminons 44 mit Chinonen.....	21
2.2.1	Umsetzung mit p-Benzochinon.....	21
2.2.2	Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon.....	24
2.2.3	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	24
3	3-(Benzylaminomethylene)-dihydrofuran-2-on 45 als Enaminon-Komponente	26
3.1	Darstellung der Verbindung 45.....	26
3.2	Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon.....	27
3.2.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	30
3.2.2	Oxidation der Verbindung 57.....	32
4	2-(1-Methyl-1,3-dihydrobenzimidazo-2-yliden)-1-phenylethanon 39 als Enaminon-Komponente	34
4.1	Darstellung der Verbindung 39.....	35
4.2	Synthese der ringoffenen <i>Michael</i> -Addukte 60a-f.....	37
4.2.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	40
4.3	Synthese des Stickstoff-Addukts 69.....	43
4.3.1	Acetylierung des Stickstoff-Addukts 69.....	45
4.3.2	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	46
4.4	Darstellung des Benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-11-ons 73.....	47
4.4.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	49
4.4.2	Acetylierung der Verbindung 73.....	51
4.4.3	Oxidation der Verbindung 73.....	52
5	2-(1,3-Dihydrobenzimidazo-2-yliden)-1-phenylethanon 40 als Enaminon-Komponente	53
5.1	Darstellung der Verbindung 40.....	53
5.2	Darstellung des ringoffenen <i>Michael</i> -Addukts 80.....	55
5.2.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	56
5.3	Darstellung des Carbinolamins 81.....	57
5.3.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	58
5.4	Darstellung des N-Addukts 85.....	60
5.4.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	60

5.5	Darstellung des Benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-11-ons 86	61
5.5.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	61
5.6	Darstellung der 11-Methylbenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7,10-dione 89 und 90.....	62
5.6.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	64
5.7	Darstellung des 12-Benzoyl-5-methyl-4 <i>b</i> ,13-diaza-indeno[1,2- <i>b</i>]anthracen-6,11-dions 96	67
5.8	Darstellung der 11-Methyl-5,5 <i>a</i> ,6,11-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-11-ole 97 und 98	68
5.8.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	69
5.9	Darstellung des 5,6 <i>a</i> -Dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-9,11-dions 100	71
5.9.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	73
6	1-(1,3-Dihydrobenzimidazo-2-yliden)-propan-2-on 41 als Enaminon-Komponente	77
6.1	Darstellung der Verbindung 41	77
6.2	Darstellung des Carbinolamins 108 <i>a</i>	79
6.2.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	80
6.3	Darstellung des Bisaddukts 109	81
6.3.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	82
6.4	Darstellung des Benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-11-ons 113	84
6.4.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	86
6.5	Darstellung der 11-Methylbenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7,10-dione 116 und 117.....	88
6.5.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	89
6.6	Darstellung des 12-Acetyl-5-methyl-4 <i>b</i> ,13-diazaindeno[1,2- <i>b</i>]anthracen-6,11-dions 118	90
6.7	Darstellung des 11-Methyl-5,11-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-11-ols 119.....	91
6.7.1	Oxidation der Verbindung 119.....	92
6.7.2	Acetylierung der Verbindung 119	92
6.7.3	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	94
6.8	Darstellung des 5,6 <i>a</i> -Dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-9,11-dions 125	97
6.9	Überlegungen zum unterschiedlichen Migrationsverhalten der Acylsubstituenten der Enaminone 39/40 und 41.....	99
7	2-(Imidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon 42 als Enaminon-Komponente.....	100
7.1	Darstellung der Verbindung 42.....	100
7.2	Darstellung der 2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]indol-7-ole 127 und 128.....	102
7.2.1	Acetylierung des 2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]indol-7-ols 127	104
7.2.2	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	105
7.3	Darstellung des 9,10-Dihydro-8 <i>H</i> -8,10 <i>a</i> -diazapentaleno[1,2- <i>a</i>]naphthalins 134	108
7.3.1	Acetylierung der Verbindung 134	109
7.3.2	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	110

7.4	Darstellung des 2,3-Dihydroimidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-6,9-dions 137	112
7.4.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	113
7.5	Darstellung des 2,3-Dihydro[1,3- <i>a</i>]diazacyclo-penta[<i>b</i>]anthracen-5,10-dions 140	115
7.5.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	116
8	2-(1-Methylimidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon 43 als Enaminon-Komponente	117
8.1	Darstellung der Ausgangsverbindung 43.....	117
8.2	Darstellung des 2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]indols 143	119
8.2.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	120
8.3	Darstellung des 9,10-Dihydro-8 <i>H</i> -8,10 <i>a</i> -diazapentalen[1,2- <i>a</i>]naphthalens 146.....	122
8.4	Darstellung der 2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -imidazo-[1,2- <i>b</i>]isochinolin-5-one 147 und 148	123
8.4.1	Diskussion des Reaktionsverlaufs.....	124
8.5	Gegenüberstellung der Reaktionswege bei Umsetzung der Edukte 42 und 43 mit der Chinon-Komponente 87	126
9	Pharmakologische Untersuchungen.....	128
10	Übersicht und Zusammenfassung	132
10.1	Reaktionen des 2-(Bis-(isopropylamino)-methyl)-cyclopentanons 44 in der <i>Nenitzescu</i> -Reaktion	132
10.2	Reaktionen des 3-(Benzylamino-methyl)-dihydrofuran-2-ons 45 in der <i>Nenitzescu</i> -Reaktion.....	133
10.3	Reaktionen der Benzimidazolin-Enaminone 39, 40 und 41 in der <i>Nenitzescu</i> -Reaktion	134
10.4	Reaktionen der Imidazolidin-Enaminone 42 und 43 in der <i>Nenitzescu</i> -Reaktion	142
11	Experimenteller Teil.....	145
11.1	Allgemeine Angaben	145
11.1.1	Geräte und Hilfsmittel.....	145
11.1.2	Verzeichnis der Abkürzungen	147
11.1.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	149
11.2	Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	150
11.2.1	2-(Bis-(isopropylamino)-methyl)-cyclopentanon (44)	150
11.2.2	3-(Benzylamino-methyl)-dihydrofuran-2(3 <i>H</i>)-on (45)	152
11.2.3	(<i>E</i>)-2-(1'-Methyl-1' <i>H</i> -benzimidazo-2'(3' <i>H</i>)-yliden)-1-phenylethanon (39a)	154
11.2.4	2-(1' <i>H</i> -Benzimidazo-2'(3' <i>H</i>)-yliden)-1-phenylethanon (40a).....	156
11.2.5	1-(1' <i>H</i> -Benzimidazo-2'(3' <i>H</i>)-yliden)-propan-2-on (41a).....	158
11.2.6	2-(Imidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon (42).....	160
11.2.7	(<i>E</i>)-2-(1-Methylimidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon (43).....	162
11.3	Substanzcharakterisierungen	164
11.3.1	5-Hydroxy-1-isopropyl-2-(isopropylimino)-1,2,4',5'-tetrahydro-spiro[indol-3,2'-pyran]-6'(3' <i>H</i>)-on (52).....	164
11.3.2	6,7-Dimethyl-5-hydroxy-1-isopropyl-2-(isopropylimino)-1,2,4',5'-tetrahydro-spiro[indol-3,2'-pyran]-6'(3' <i>H</i>)-on (53).....	166

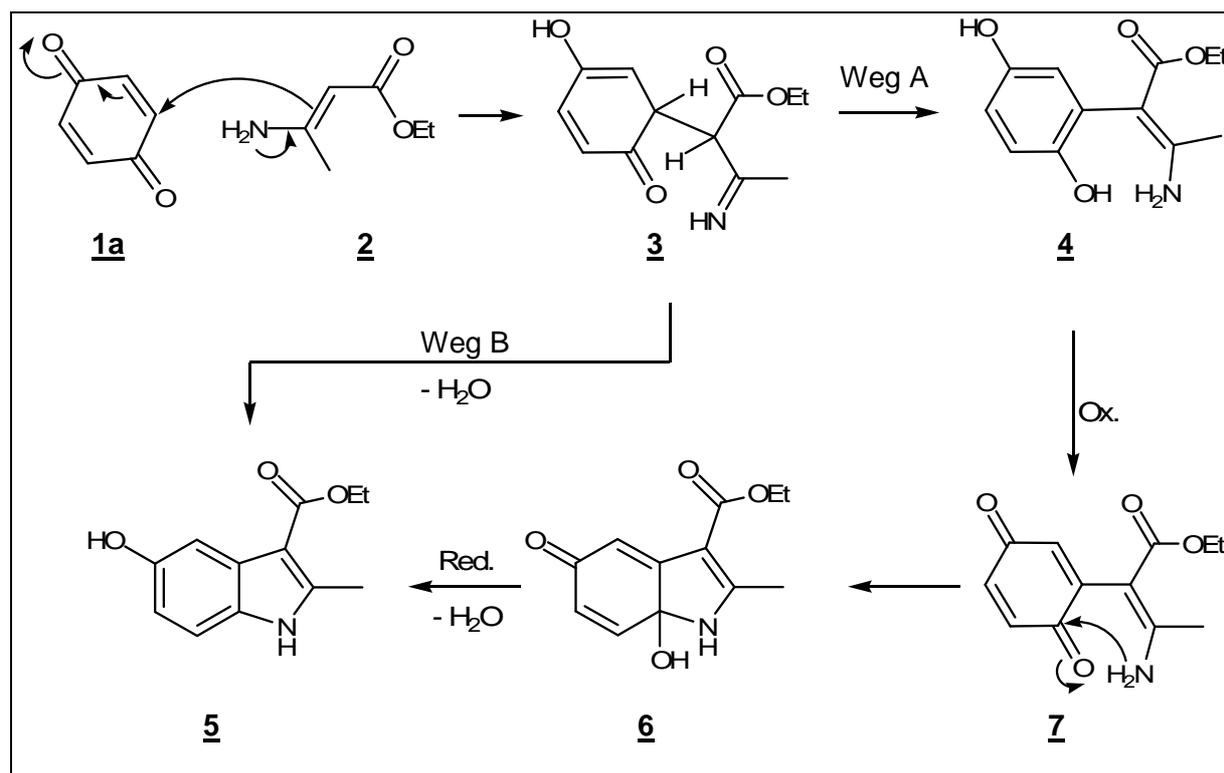
11.3.3	2-Benzylamino-5-hydroxy-6,7-dimethyl-4',5'-dihydrospiro[1-benzofuran-3,3'-furan]-2'-on (57a)	168
11.3.4	5-(3'-Benzyliminomethyl-2'-oxotetrahydrofuran-3'-yl)-2,3-dimethyl-1,4-benzochinon (59).....	170
11.3.5	4-Hydroxy-6-((1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (60a).....	172
11.3.6	4-Hydroxy-2,3-dimethyl-6-((1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazo-2-yl)-methyl)phenylbenzoat (60b)	174
11.3.7	4-Hydroxy-5-methyl-2-((1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (60c)	176
11.3.8	4-Hydroxy-2-methyl-6-((1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (60d)	176
11.3.9	4-Hydroxy-3,5-dimethyl-2-((1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazo-2-yl)-methyl)phenylbenzoat (60e)	178
11.3.10	2,3,5-Trimethyl-4-hydroxy-6-((1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (60f)	180
11.3.11	4-Acetoxy-2-((1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (61a)	182
11.3.12	4-Acetoxy-2,3-dimethyl-6-((1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (61b).....	184
11.3.13	(2 <i>Z</i>)-2-(1-(3',4'-Dihydroxy-1'-naphthyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -benzimidazo-2-yliden)-1-phenylethanon (69)	186
11.3.14	Essigsäure-(2'-acetoxy-4'-(2 <i>Z</i>)-2-(1-benzoyl-2-oxo-propyliden)-3-methyl-2,3-dihydrobenzimidazo-1-yl)-naphthalen-1'-yl)-ester (71).....	188
11.3.15	Benzoessäure-(10-hydroxy-5-methyl-11-oxo-5,11-dihydro-benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7-yl)-ester (73)	190
11.3.16	Benzoessäure-(10-acetoxy-5-methyl-11-oxo-10a,11-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7-yl)-ester (76).....	192
11.3.17	5-Methyl-5 <i>H</i> -benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7,10,11-trion (78).....	194
11.3.18	2-((1 <i>H</i> -Benzimidazo-2-yl)-methyl)-3,5,6-trimethyl-4-hydroxy-phenylbenzoat (80)	196
11.3.19	10-Benzoyl-4a-hydroxy-1,3,4-trimethyl-4a <i>H</i> ,9 <i>H</i> -4b,9-diaza-indeno[1,2- <i>a</i>]inden-2-on (81)	198
11.3.20	(2 <i>E</i>)-2-(1-(3',4'-Dihydroxy-1'-naphthyl)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -benzimidazo-2-yliden)-1-phenylethanon (85)	200
11.3.21	Benzoessäure-(10-hydroxy-11-oxo-5,11-dihydro-benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7-yl)-ester (86)	202
11.3.22	6-Benzoyl-8,11-dimethylbenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7,10-dion (89).....	204
11.3.23	6-Benzoyl-8,9,11-trimethylbenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7,10-dion (90).....	206
11.3.24	12-Benzoyl-5-methyl-4b,13-diaza-indeno[1,2- <i>b</i>]anthracen-6,11-dion (96).....	208
11.3.25	Benzoessäure-(10,11-dihydroxy-8,11-dimethyl-6,11-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7-yl)-ester (97).....	210
11.3.26	Benzoessäure-(10,11-dihydroxy-8,9,11-trimethyl-6,11-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7-yl)-ester (98).....	212
11.3.27	Methyl-6-benzoyl-6a-hydroxy-9,11-dioxo-5,6a,9,11-tetrahydro-benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-10-carboxylat (100).....	214
11.3.28	10-Acetyl-4a-hydroxy-1,3-dimethyl-4a <i>H</i> ,9 <i>H</i> -4b,9-diaza-indeno[1,2- <i>a</i>]inden-2-on (108a).....	216
11.3.29	Essigsäure-(10-acetyl-10a-(1 <i>H</i> -benzimidazo-2-ylmethyl)-2-hydroxy-3,4-dimethyl-9,10a-dihydro-4b,9-diaza-indeno[1,2- <i>a</i>]inden-4a-yl)-ester (109)	218
11.3.30	6-Acetyl-5 <i>H</i> -benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7,10,11-trion (113)	220
11.3.31	6-Acetyl-8,11-dimethylbenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7,10-dion (116).....	222
11.3.32	6-Acetyl-8,9,11-trimethylbenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7,10-dion (117).....	224
11.3.33	12-Acetyl-5-methyl-4b,13-diaza-indeno[1,2- <i>b</i>]anthracen-6,11-dion (118)	226
11.3.34	1-(7,10,11-Trihydroxy-8,11-dimethyl-5,11-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-6-yl)-ethanon (119)	228
11.3.35	Essigsäure-(10-acetoxy-5,6-diacetyl-8-methyl-11-methylen-5,11-dihydro-benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-7-yl)-ester (120).....	230
11.3.36	Methyl-6-acetyl-6a-hydroxy-9,11-dioxo-5,6a,9,11-tetrahydro-benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-10-carboxylat (125)	232
11.3.37	(7-Hydroxy-5,6-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]indol-9-yl)-phenyl-methanon (127)	234
11.3.38	(7-hydroxy-5,6,8-trimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]indol-9-yl)-phenylmethanon (128).....	236
11.3.39	Essigsäure-(1-acetyl-9-benzoyl-5,6-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]indol-7-yl)-ester (129).....	238
11.3.40	(5-Hydroxy-9,10-dihydro-8 <i>H</i> -8,10a-diaza-pentaleno[1,2- <i>a</i>]naphthalen-7-yl)-phenylmethanon (134)	240
11.3.41	Essigsäure-(7-benzoyl-9,10-dihydro-8 <i>H</i> -8,10a-diazapentaleno[1,2- <i>a</i>]naphthalen-5-yl)-ester (135).....	242
11.3.42	10-Benzoyl-5,7,8-trimethyl-2,3-dihydro-imidazo-[1,2- <i>b</i>]isochinolin-6,9-dion (137).....	244

11.3.43	11-Benzoyl-4-methyl-2,3-dihydro[1,3- <i>a</i>]diazacyclopenta[<i>b</i>]anthracen-5,10-dion (140).....	246
11.3.44	(7-Hydroxy-1,5,6-trimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]indol-9-yl)-phenylmethanon (143).....	248
11.3.45	(5-Hydroxy-8-methyl-9,10-dihydro-8 <i>H</i> -8,10a-diazapentaleno[1,2- <i>a</i>]naphthalen-7-yl)-phenylmethanon (146).....	250
11.3.46	Benzoessäure-(1,5,8-trimethyl-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydroimidazo[1,2- <i>b</i>]isochinolin-9-yl)-ester (147).....	252
11.3.47	Benzoessäure-(1,5,7,8-tetramethyl-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-imidazo [1,2- <i>b</i>]isochinolin-9-yl)-ester (148).....	254
12	Literaturverzeichnis.....	256

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Ursprünglich beschreibt die *Nenitzescu*-Reaktion die Umsetzung von Aminocrotonsäureestern mit p-Benzochinon. 1929 setzte Prof. *Costin D. Nenitzescu*¹ p-Benzochinon **1a** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2** um und erhielt auf diesem Weg das 5-Hydroxyindolderivat **5**. Der zugrunde liegende Reaktionsmechanismus ist im Schema 1.1 dargestellt.



Schema 1.1: Zwei Wege einer Nenitzescu-Indolsynthese

Im ersten Schritt dieser Umsetzung erfolgt ein nucleophiler Angriff des β -Kohlenstoffatoms der Enaminon-Komponente **2** an die Position 3 des Chinons **1a**. Dieser Schritt wird ermöglicht durch eine hohe Elektronendichte des angreifenden Kohlenstoffatoms, die durch die Substitution der Doppelbindung mit einer elektronenziehenden Carbonylgruppe einerseits und einem elektronschiebenden Amin andererseits gegeben ist.

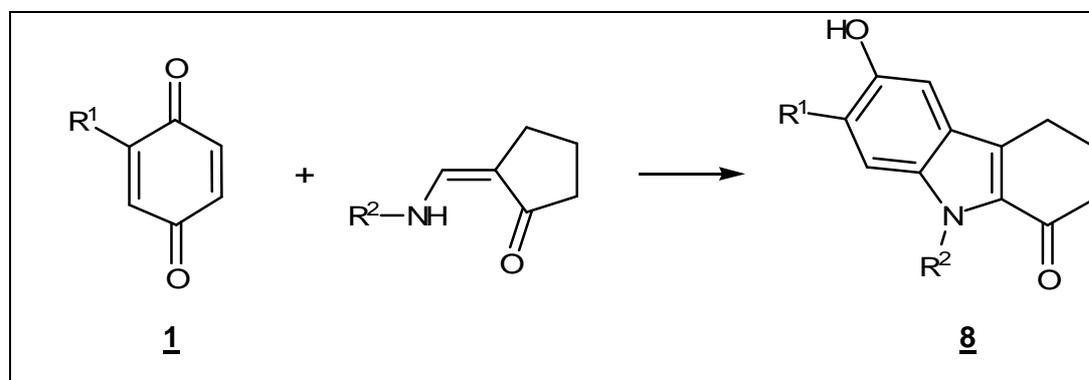
Der weitere Reaktionsverlauf ist auf zwei Wegen möglich, zum einen über einen Oxidations-Reduktions-Mechanismus (Schema 1.1, Weg A), zum anderen über eine direkte Cyclisierung (Weg B). Im ersten Fall enolisiert das entstandene Primäraddukt **3** zum Hydrochinon **4** und kann nun – in Anwesenheit überschüssigen Chinons – zum Chinonaddukt **7** oxidiert werden. Hier führt nun eine 1,2-Addition zu einer Cyclisierung zum Carbinolaminderivat **6**. Durch De-

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

hydratisierung und Reduktion erfolgt die Rearomatisierung zur 5-Hydroxyindolstruktur **5**. Alternativ zu diesem Weg ist auf der Zwischenstufe des Primäraddukts **3** eine direkte Cyclisierung möglich. In diesem Fall verläuft die Reaktion nicht über die beschriebene Enolisierung und Oxidation, sondern über einen direkten nucleophilen Angriff des Amins an die Carbonylgruppe des 1,4-Addukts. Unter Wasserabspaltung erfolgt anschließend der Ringchluss zum 5-Hydroxyindol **5**.

Im Laufe der Jahre wurde die *Nenitzescu*-Reaktion erweitert, indem zum einen die Chinonkomponente variiert und zum anderen an Stelle der Aminocrotonsäureester auch weitere Strukturen eingesetzt wurden, die über eine Enamin- oder Enaminon-Partialstruktur verfügen. Als Enaminon-Komponenten sind Verbindungen interessant, die eine ausreichend hohe Nucleophilie aufweisen, daher wurden bereits neben unterschiedlichen β -Aminocrotonsäureestern auch Aminochinone², β -Aminoacrylamide, β -Aminoacrylnitrile³ sowie Hydrazone⁴ eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Enaminon-Komponente einen wesentlichen Einfluss auf die Struktur der Endprodukte nimmt, indem sie in bestimmten Fällen zu einer Erweiterung des *Nenitzescu*-Reaktionsmechanismus führt.

*Töberich*⁵ isolierte 1987 durch den Einsatz von 2-(Aminomethylen)-cyclopentanonen als Ausgangsverbindung Carbazolon-Strukturen (**8**, Schema 1.2).



Schema 1.2: Darstellung der Carbazolon-derivate (Töberich, 1987)

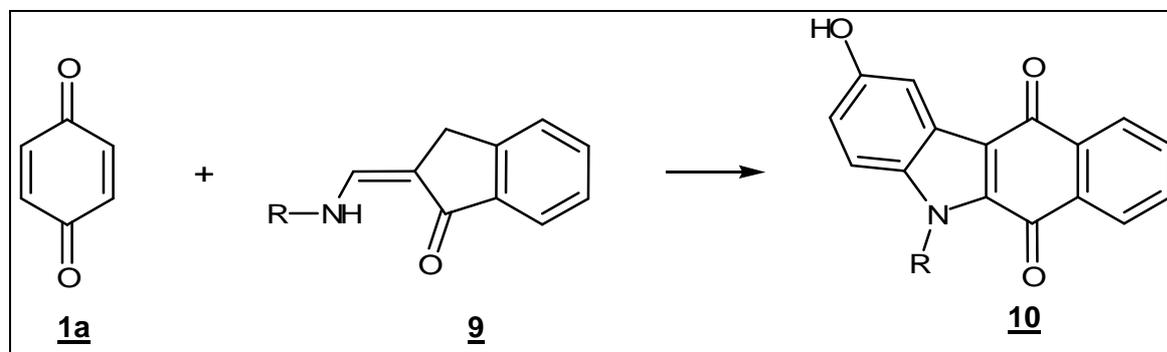
² S. Engel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1998**

³ G. R. Allen, *Org. Reactions*, **1973**, *20*, 337-455

⁴ H. Buff, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2001**

⁵ U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2238-2244

Die 1991 durch Pitzler⁶ durchgeführten Umsetzungen von p-Benzochinon **1a** mit Aminomethylenindanonen führten auf dem gleichen Weg zu den linear kondensierten Benzo[*b*]-carbazolen **10** (Schema 1.3).

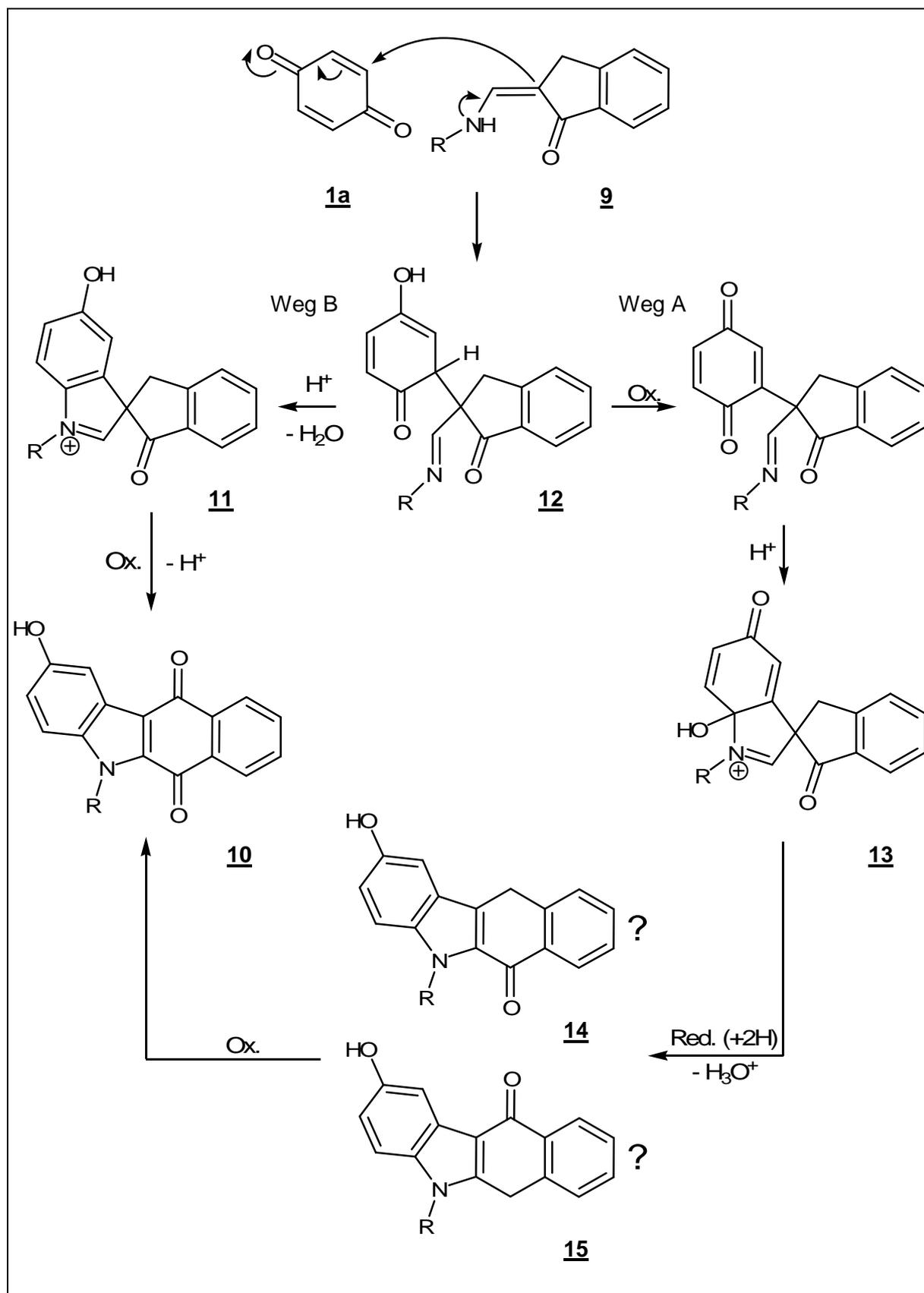


Schema 1.3: Darstellung der Benzo[*b*]carbazole (Pitzler, 1991)

Der Reaktionsweg, der zur Bildung des Carbazolon- und des Benzo[*b*]carbazol-Gerüsts führt, zeigt eine Besonderheit: die Cyclopentanon- bzw. Indanonstruktur wird im Laufe der Reaktion geöffnet und zu einem sechsgliedrigen Ringsystem erweitert.

Bei der Umsetzung mit p-Benzochinon bilden die Aminomethylenindanone zunächst, wie von den β -Aminocrotonsäureestern¹ bekannt, durch eine Additionsreaktion ein entsprechendes Primäraddukt aus (**12**, Schema 1.4). Anschließend erfolgt eine Cyclisierung durch einen nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms. Wie zu Beginn beschrieben, kann dieser Angriff entweder direkt auf der Zwischenstufe des Primäraddukts **12** erfolgen (Schema 1.4, Weg B) oder nach Enolisierung des Addukts und anschließender Oxidation zum Chinon (Weg A). Bei einer direkten Cyclisierung des Primäraddukts verläuft der Reaktionsweg über das aromatische Spiro-Addukt **11**, andernfalls über das Carbinolaminsystem **13**.

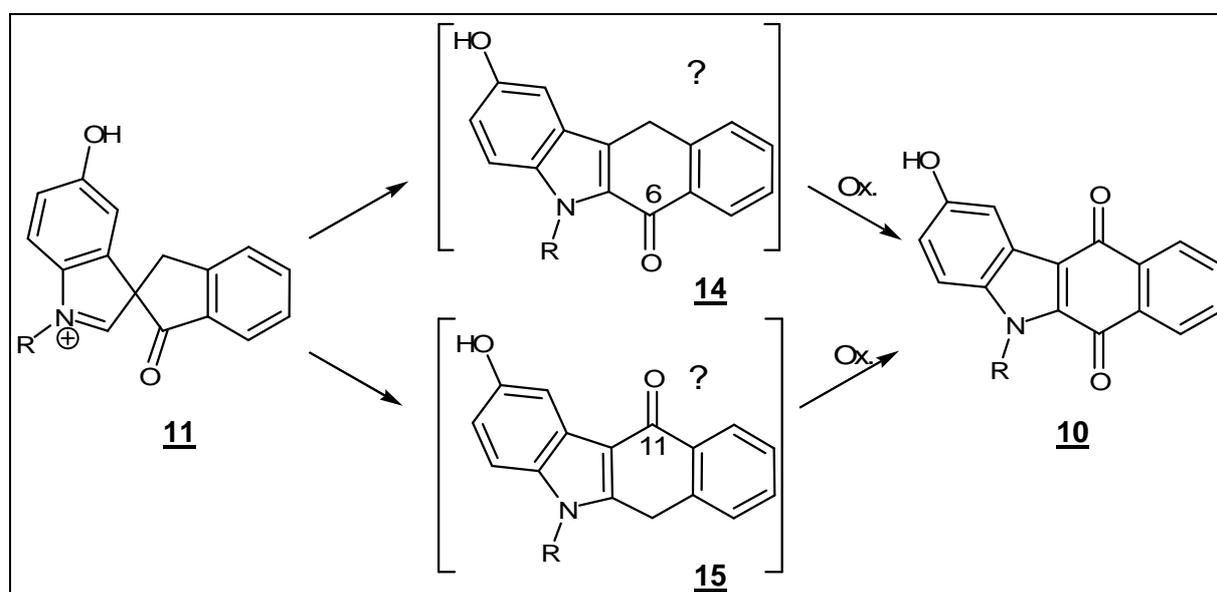
⁶ H. Pitzler, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1991



Schema 1.4: Mögliche Reaktionswege bei der Bildung der Benzo[b]carbazole **10**

Beide im Schema 1.4 dargestellten Reaktionswege führen zunächst zu einer spirocyclischen Zwischenstufe. Die Ausbildung des Carbazolon-Systems kann nur durch eine Öffnung und Erweiterung des Spirocyclus geschehen, die nach *Töberich* und *Pitzler* durch eine ionotrope Umlagerung erfolgt^{5,6}.

Bei den durch *Pitzler* dargestellten Benzo[*b*]carbazolchinonen **10** ist diese Ringerweiterung auf zwei Arten denkbar: durch Ringöffnung und Wanderung des Acylrests zur Position 2 des Indols entstünde intermediär das Carbazolderivat **14** mit einer Ketogruppe an Position 6, während durch Wanderung der Methylengruppe vorübergehend das Isomer **15** mit einer 11-Ketogruppe gebildet würde (Schema 1.5).

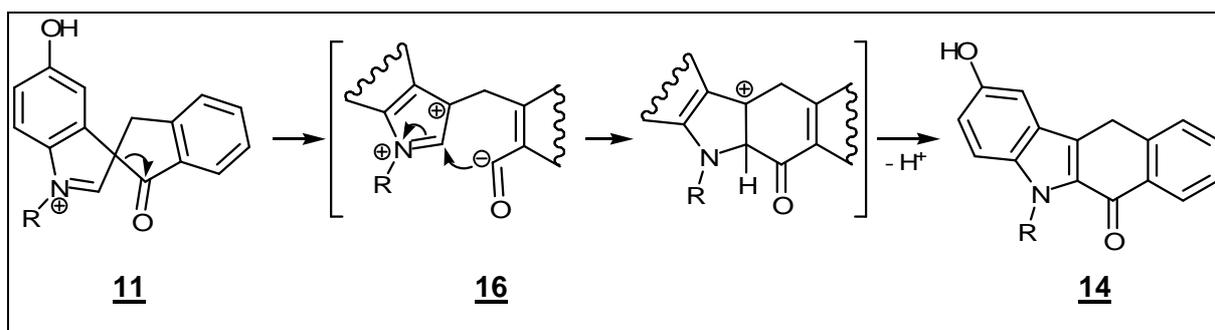


Schema 1.5

2001 konnte *Asche*⁷ konnte durch eine äquimolare Umsetzungen der Reaktanden unter Luftausschluss erstmals Benzo[*b*]carbazol-2,6-diole synthetisieren, die im Kristall in der entsprechenden 6-Keto-Form **14** vorliegen⁷. Diese Produkte beweisen, dass die Ringerweiterung über eine Wanderung der Acylgruppe erfolgt.

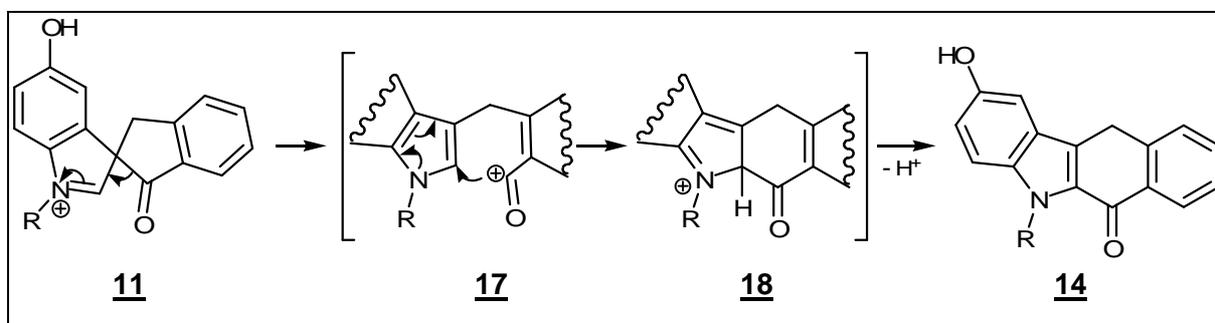
⁷ C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2001

Es bestehen zwei unterschiedliche Theorien zur Ringweiterung durch ionotrope Umlagerung. *Töberich*⁵ diskutiert anhand der Carbazolone eine *anionotrope Umlagerung*. Demnach erfolgt die Ringöffnung unter Übertragung des Bindungselektronenpaares auf das Acyl-Kohlenstoffatom. Die vorliegende positive Ladung wird durch die Carbenium-Iminium-Partialstruktur **16** stabilisiert, über die eine anschließende Cyclisierung zum Indolsystem **14** erfolgt (Schema 1.6).



Schema 1.6: Verlauf einer anionotropen Umlagerung (*Töberich*, 1981)

*N. Horst*⁸ beschreibt 1995 vergleichbare Reaktionen und diskutiert eine *kationotrope Umlagerung* nach einem Vorschlag von *Weber*⁹.



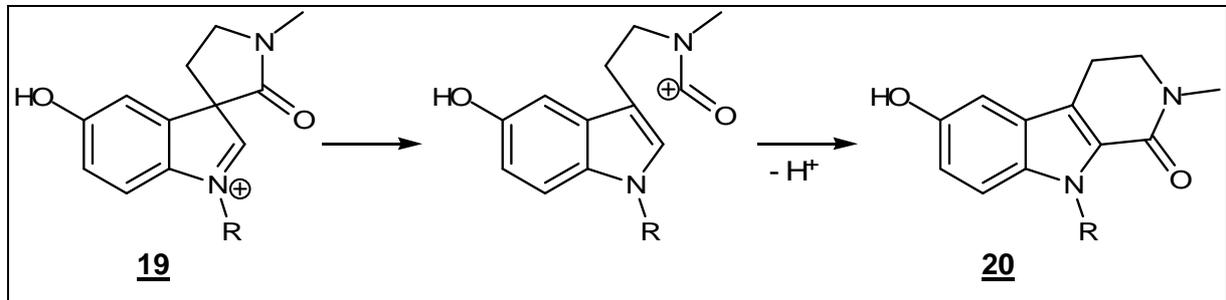
Schema 1.7: Verlauf einer kationotropen Umlagerung (*Horst / Weber*, 1995)

In diesem Fall erfolgt die Ringöffnung unter Verbleib der Bindungselektronen am Spiro-Kohlenstoffatom. Auf diese Weise wird bereits im ringoffenen Übergangszustand das Indolsystem **17** ausgebildet, welches durch das entstandene Carbeniumion an Position 2 elektrophil angegriffen wird und über **18** durch Deprotonierung zum 2-Hydroxybenzo[*b*]carbazolon **14** reagiert (Schema 1.7).

⁸ N. Horst, Dissertation Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf, 1995

⁹ Privatmitteilung H. Weber, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1995

1996 synthetisierte *Rosenberg*¹⁰ die Tetrahydro- β -carbolin-Derivate **20** durch Umsetzung von 3-Aminomethylenpyrrolidin-2-onen mit p-Benzochinon. Auch dieser Reaktionsweg verläuft über die Erweiterung einer spirocyclischen Zwischenstufe **19** (Schema 1.8).

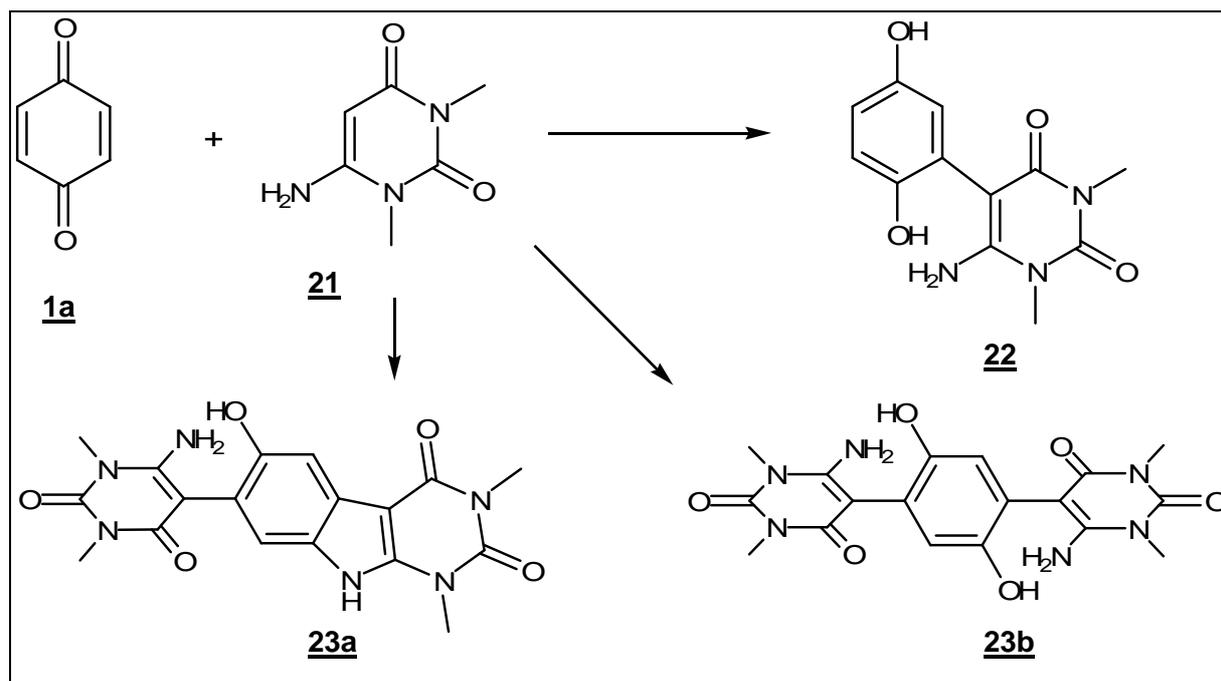


Schema 1.8: Verlauf einer kationotropen Umlagerung am Beispiel der Tetrahydro- β -carboline (*Rosenberg, 1996*)

Hier erscheint nun die Theorie der *kationotropen Umlagerung* plausibler, da in diesem Fall die positive Ladung des Acylkations über das Amidsystem stabilisiert wird.

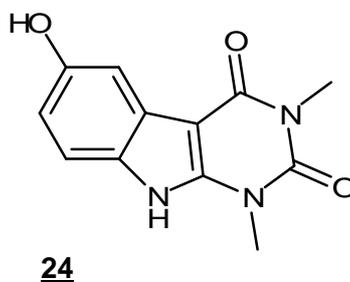
¹⁰ H. Rosenberg, Dissertation Heinrich-Heine Universität-Düsseldorf, 1996

Enaminon-Strukturen mit einer zweifachen Stickstoffsubstitution der Doppelbindung versprechen durch die hohe Elektronendichte eine gute Reaktivität in der *Nenitzescu*-Reaktion. Die ersten Verbindungen dieser Art, die mit Chinonen zur Reaktion gebracht wurden, stellten die Aminouracile dar. 1961 setzten *Pfleiderer, Grözinger* und *Sági*¹¹ 1,3-Dimethyl-6-aminouracil **21** mit p-Benzochinon **1a** um und konnten neben dem nicht-cyclisierten 1,4-Addukt **22** auch das p-Bisaddukt **23b** und das einseitig zum Tetrahydropyrimido[4,5-*b*]indol cyclisierte Bisaddukt **23a** isolieren (Schema 1.9).



Schema 1.9: Umsetzungen von 1,3-Dimethyl-6-aminouracil mit 1,4-Benzochinon (*Pfleiderer, Grözinger, Sági, 1961*)

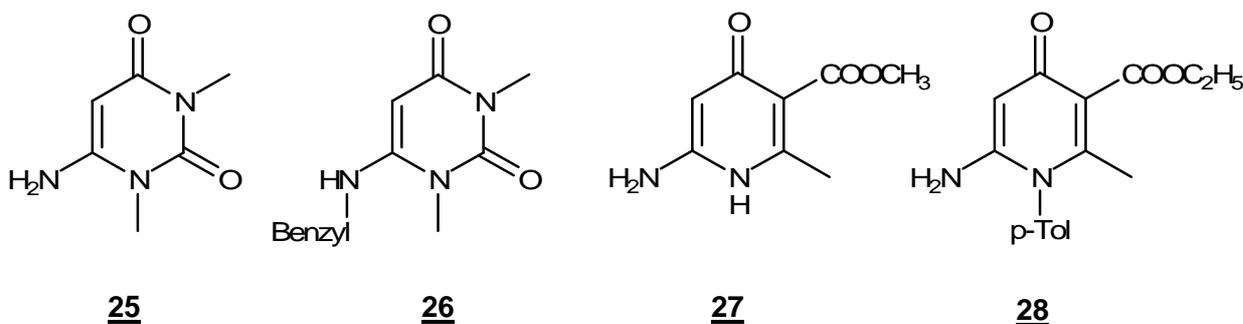
Das zu **23a** analoge cyclische 1:1-Addukt **24** wurde 1981 durch *Bernier* und *Hénichart*¹² synthetisiert, die die *Nenitzescu*-Reaktion mit dem Ziel nutzten polycyclische Verbindungen mit antitumoralen Eigenschaften herzustellen.



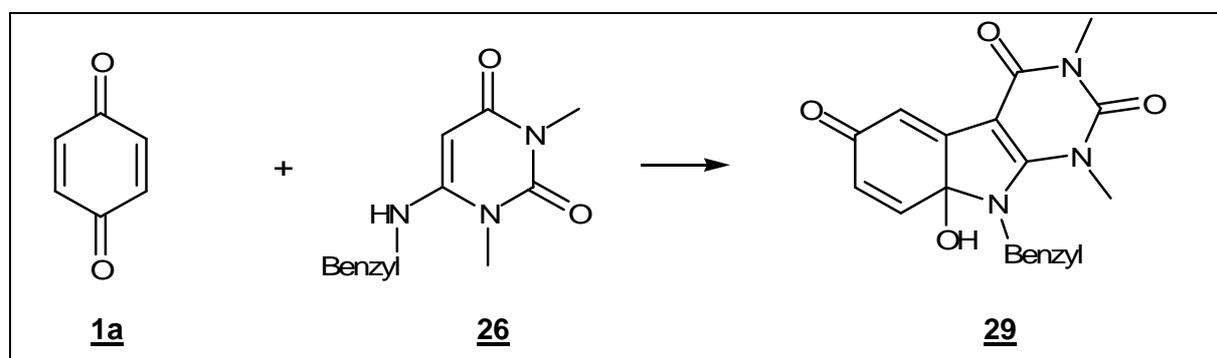
¹¹ W. Pfleiderer, L. Grözinger und F. Sági, *Chem. Ber.* **1966**, 3524-3529

¹² J.L. Bernier, J.P. Hénichart, *American Chem. Soc.*, **1981**, 22, 3263-3264

Die Reaktionen der Aminouracile als Edukte in der *Nenitzescu*-Reaktion wurden systematisch untersucht durch *Sadeghi*¹³. Bei Umsetzungen von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **25** und 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **26** mit Chinonen in verschiedenen Lösungsmitteln konnten neben primären *Michael*-Addukten und bis-Addukten auch 5-Hydroxyindol-Derivate isoliert werden.



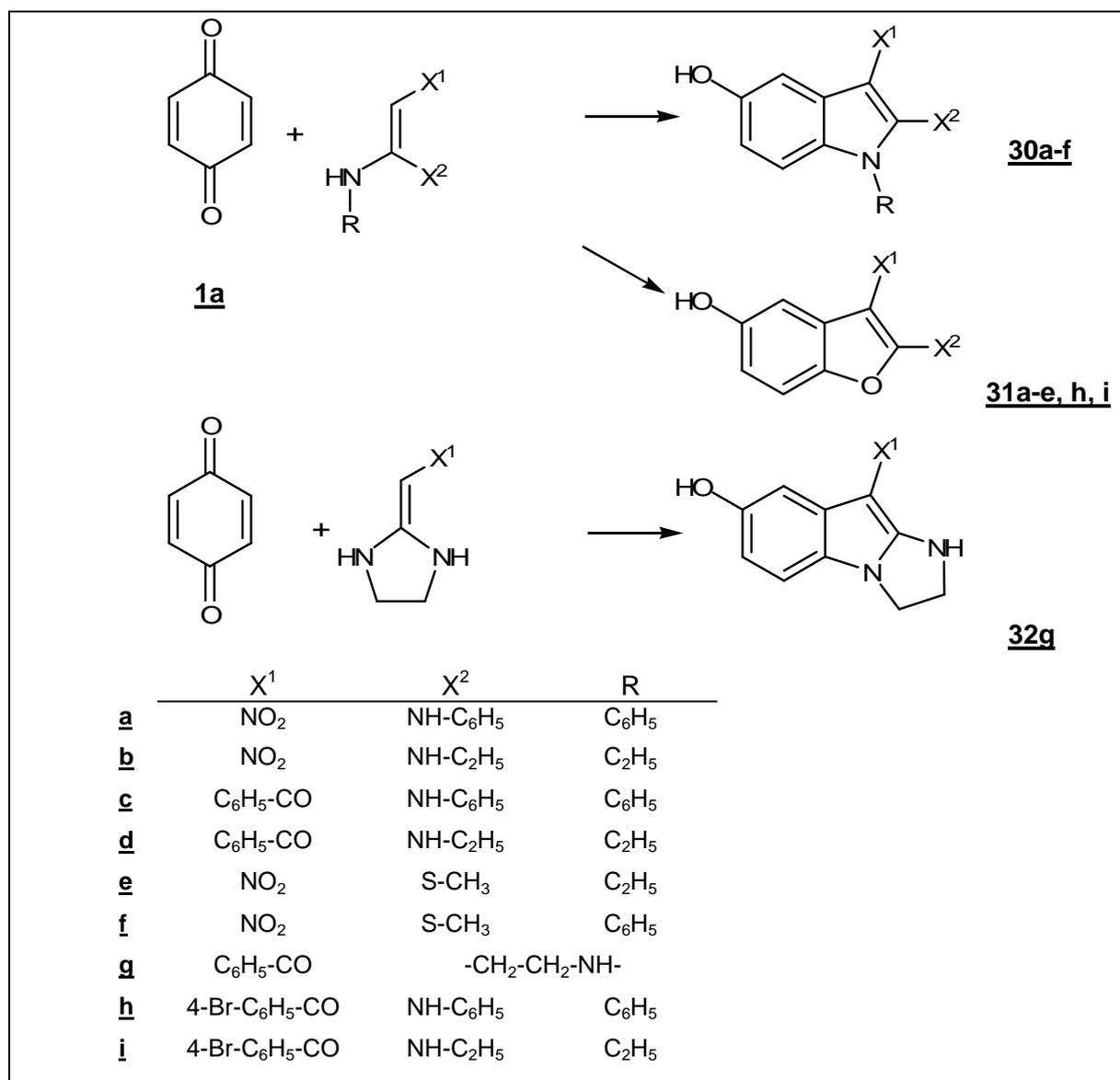
Die Umsetzung von 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **26** mit p-Benzochinon **1a** in Methanol führte zur Bildung des Carbinolamins **29**.



Bei Umsetzungen von 6-Amino-1,3-dimethyluracil mit p-Benzochinon konnte *Sadeghi* im Gegensatz zu *Pfleiderer*¹¹ ein o-Bisaddukt isolieren, dessen Struktur durch eine anschließende Cyclisierung bewiesen werden konnte. Als weitere Reaktanden wurden durch *Sadeghi* die 2-Keto-endiamine **27** und **28** eingesetzt, auch in diesen Fällen konnten Cyclisierungen zu Indolderivaten beobachtet werden.

¹³ P. Sadeghi, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2002

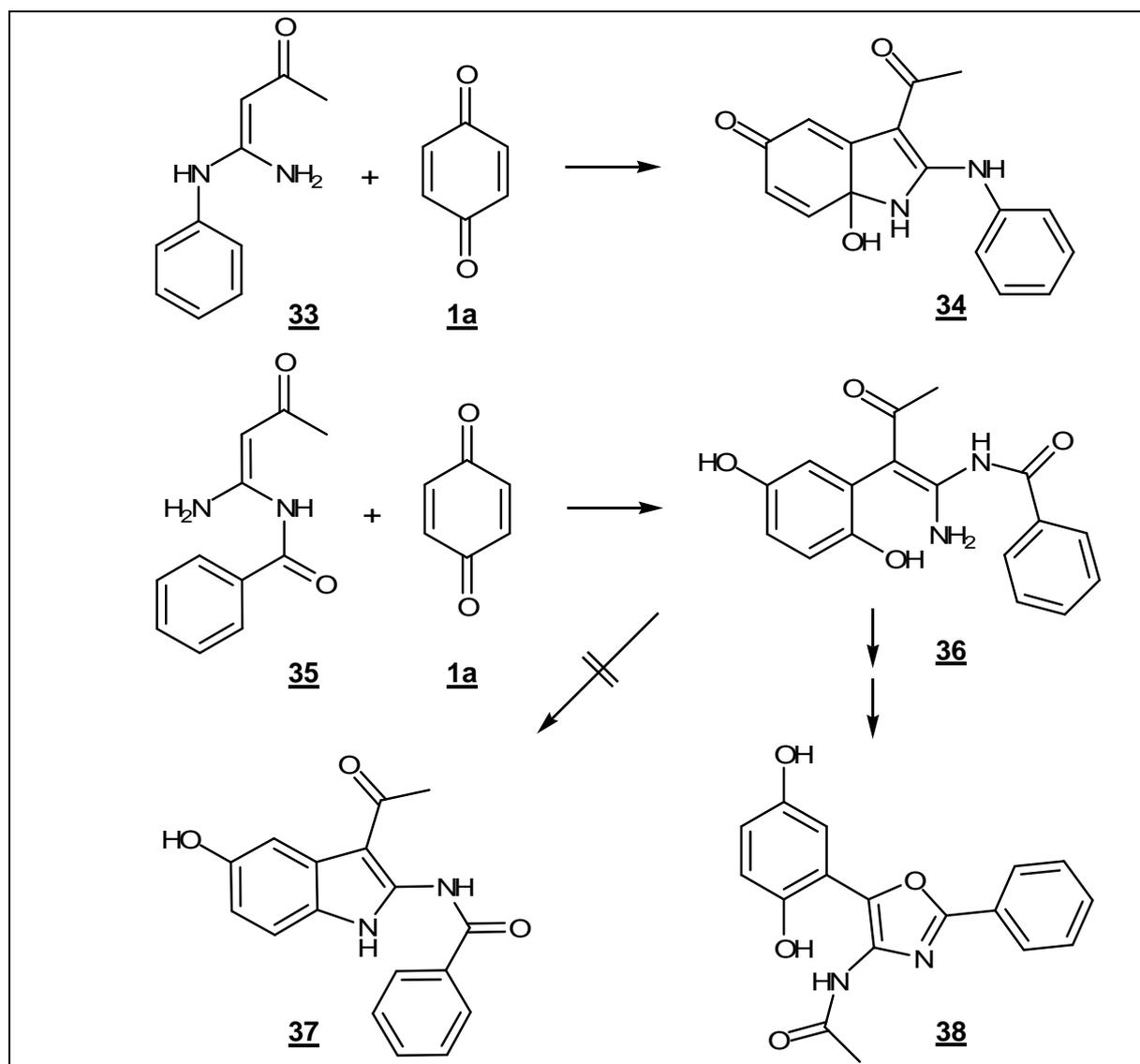
Die Auswirkungen der Substitution der Enone bei der *Nenitzescu*-Reaktion wurden nicht nur anhand der Uracil-Derivate erforscht. *Aggarwal, Kumar und Junjappa*¹⁴ untersuchten 1981 gezielt das Verhalten von N,N- und S,N-Acetalen bei Umsetzungen mit p-Benzochinon. Sie stellten fest, dass sich im Fall der cyclischen N,N-Acetale ausschließlich die Indolderivate **32** isolieren lassen, während bei Reaktionen der nicht-cyclischen Edukte neben den Indolen **30** auch die Benzofurane **31** bzw. nur Benzofurane entstehen (Schema 1.10).



Schema 1.10: Umsetzungen verschiedener N,N- und S,N-Ketenacetale mit p-Benzochinon (*Kumar, Aggarwal, Junjappa, 1981*)

¹⁴ V. Aggarwal, A. Kumar, H. Junjappa, *Synthesis*, **1981**, 157-158

Aufbauend auf diese Erkenntnisse untersuchten *Granik* und seine Mitarbeiter¹⁵ 1999 die Eignung der Endiamine als Enaminon-Komponente bei der *Nenitzescu*-Reaktion. Bei der Umsetzung von 2-Acetyl-1-amino-1-anilinoethen **33** mit *p*-Benzochinon **1a** konnte ein Carbinolamin-Derivat **34** mit einer relativ hohen Ausbeute von 37,5 % isoliert werden (Schema 1.11). *Granik* vermutete, dass die Isolierbarkeit dieser Zwischenstufe einer Indol-synthese durch die zweite elektronenschiebende Aminogruppe begünstigt würde. Einerseits führe dies zu einer beschleunigten Cyclisierung des Primäraddukts, andererseits würde die Reduktion zum Indol verhindert¹⁵. Das entsprechende 5-Hydroxyindolderivat entstand nach Vermutung der Autoren ebenfalls, wurde jedoch nicht isoliert.



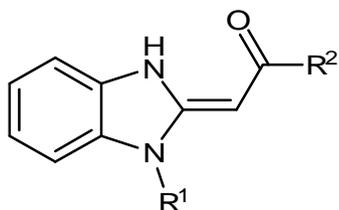
Schema 1.11: Umsetzungen von Endiamin-Strukturen mit *p*-Benzochinon (*Granik*, 1999)

¹⁵ L. M. Alekseeva, T. I. Mukhanova, V. A. Dorokhov, V. G. Granik, *Russ. Chem. Bull.* **1999**, *48*, 160-165

Bei den Umsetzungen von 2-Acetyl-1-amino-1-benzoylaminoethen **35** mit p-Benzochinon **1a** entstand das erwartete Hydrochinonaddukt **36**. Das 5-Hydroxyindol **37** konnten Granik und seine Mitarbeiter jedoch nicht gewinnen. Stattdessen wird ein weiteres Produkt beschrieben, bei dessen Synthese nach vorübergehender Addition eines zweiten Moleküls des p-Benzochinons und einer Acylwanderung über die Benzofuran-Zwischenstufe das Oxazolsystem **38** entsteht (Schema 1.11).

1.2 Problemstellung

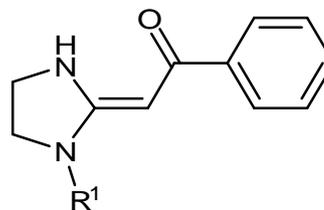
Es sollten nun neuartige Enaminon-Komponenten synthetisiert und mit Chinonen zur Reaktion gebracht werden, die sich durch eine hohe Nucleophilie des β -Kohlenstoffatoms auszeichnen (Verbindungen **39-43**).



39 $R^1 = \text{CH}_3$ $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$

40 $R^1 = \text{H}$ $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$

41 $R^1 = \text{H}$ $R^2 = \text{CH}_3$

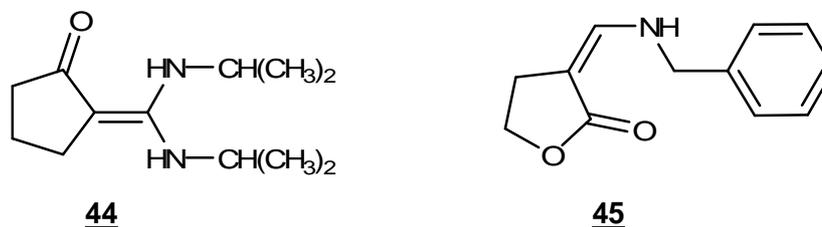


42 $R^1 = \text{H}$

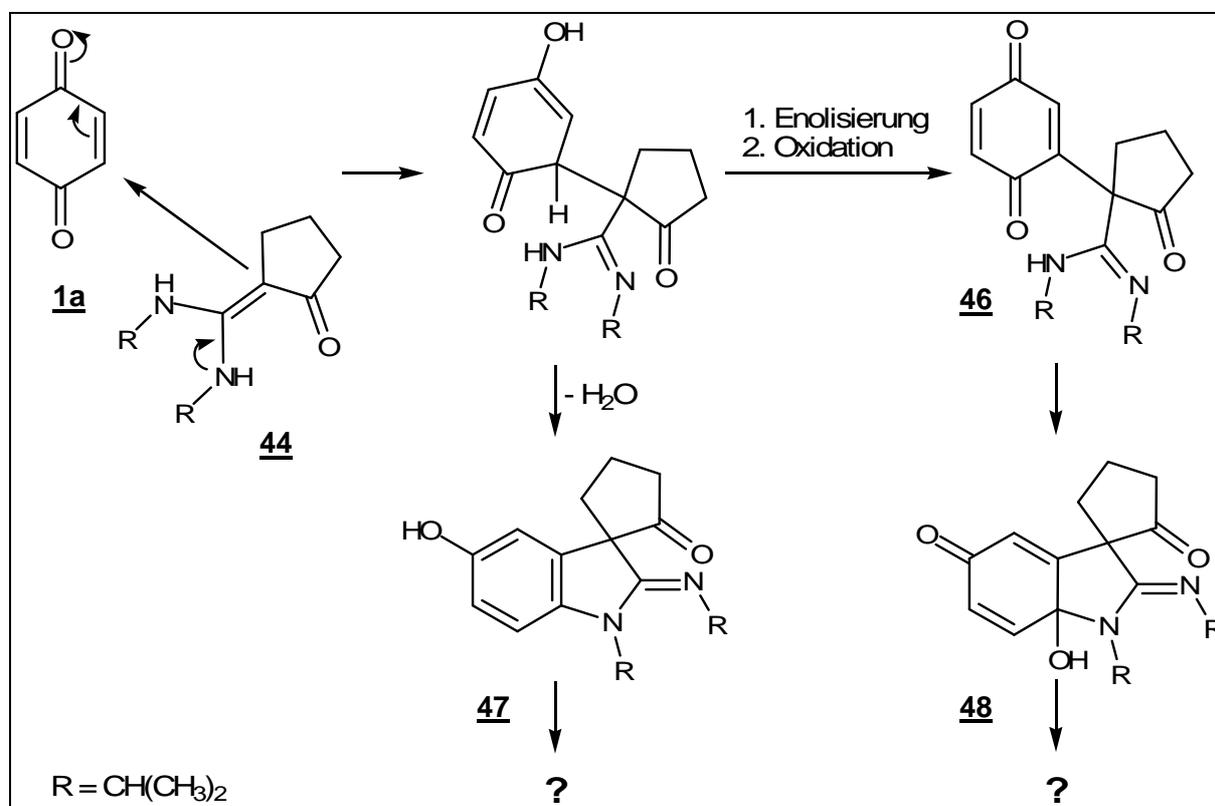
43 $R^1 = \text{CH}_3$

Cyclische N,N-Ketenacetale wurden, abgesehen von der Umsetzung von 2-(Imidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon mit p-Benzochinon durch *Aggarwal*¹⁴ (Schema 1.10), bislang nicht als Edukt im Rahmen einer *Nenitzescu*-Umsetzung eingesetzt. Wie die Untersuchungen durch *Aggarwal* zeigen, reagieren die cyclischen Endiaminone mit guten Ausbeuten zu 5-Hydroxyindol-Derivaten und nicht zu Benzofuranstrukturen oder Produktgemischen. So sollte es möglich sein, auf relativ einfachem Wege Ringsysteme darzustellen, die als anti-tumorale Wirkstoffe pharmazeutische Anwendung finden könnten.

Als weitere Ausgangsverbindungen sollten das 2-(Diaminomethylen)-cyclopentanon-Derivat **44** sowie das 3-(Benzylaminomethylen)-dihydrofuran-2-on **45** dargestellt und zur Reaktion gebracht werden. Bei beiden Strukturen ist die C=C-Doppelbindung an Position 1 disubstituiert, so dass eine direkte Cyclisierung zum Indol, wie sie im Fall der Cyclopentanon- und Indanon-Derivate beschrieben wurde, unterbunden sein sollte^{5,6}.

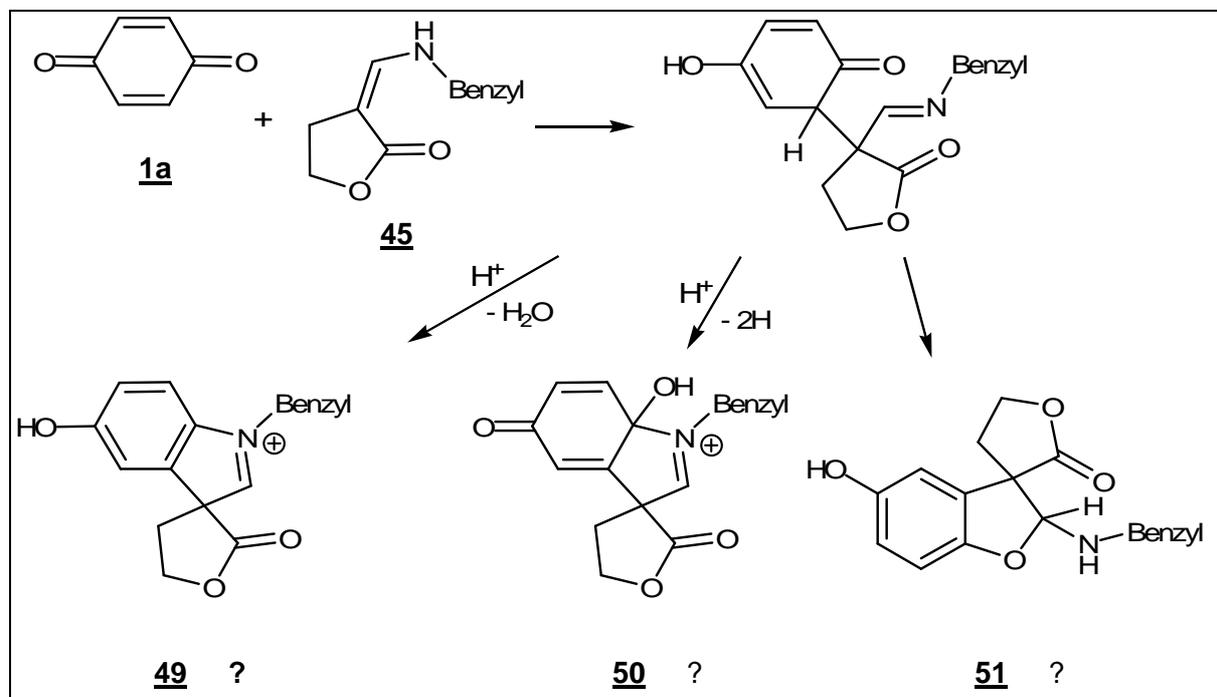


Bei Umsetzungen der Ausgangsverbindung **44** mit p-Benzochinon ist damit zu rechnen, dass die Reaktion nach einer Cyclisierung ebenfalls über eine spirocyclische Zwischenstufe verläuft (Schema 1.12). Erfolgt eine direkte Cyclisierung, so liegt auf dieser Stufe ein Indolin-System **47** vor, bei einer Cyclisierung nach Enolisierung und Oxidation zum Chinon **46** ist eine Carbinolamin-Form **48** anzunehmen. Eine Ringerweiterung zu einem Carbazol, wie sie durch *Töberich*⁵ und *Pitzler*⁶ beschrieben wurde, wird in diesem Fall durch den Isopropylimin-Substituenten an Position 2 des Indolins verhindert. Mögliche Reaktionsprodukte sollen zur Aufklärung der Ringerweiterung beitragen.



Schema 1.12: Zu erwartender Reaktionsweg bei einer Umsetzung von **44** mit p-Benzochinon **1a**

3-(Benzylaminomethylen)-dihydrofuran-2-on **45** stellt ein Enaminon mit einfacher Stickstoff-Substitution der Doppelbindung dar. Durch eine Cyclisierung bei Umsetzung mit Chinonen ist auch hier ein spirocyclisches Intermediat anzunehmen. Im Gegensatz zu Enaminonen mit zweifacher Stickstoff-Substitution ist hier jedoch neben der Bildung eines aromatischen Systems **49** und eines Carbinolamins **50** auch eine Benzofuran-Bildung (**51**) vorstellbar.

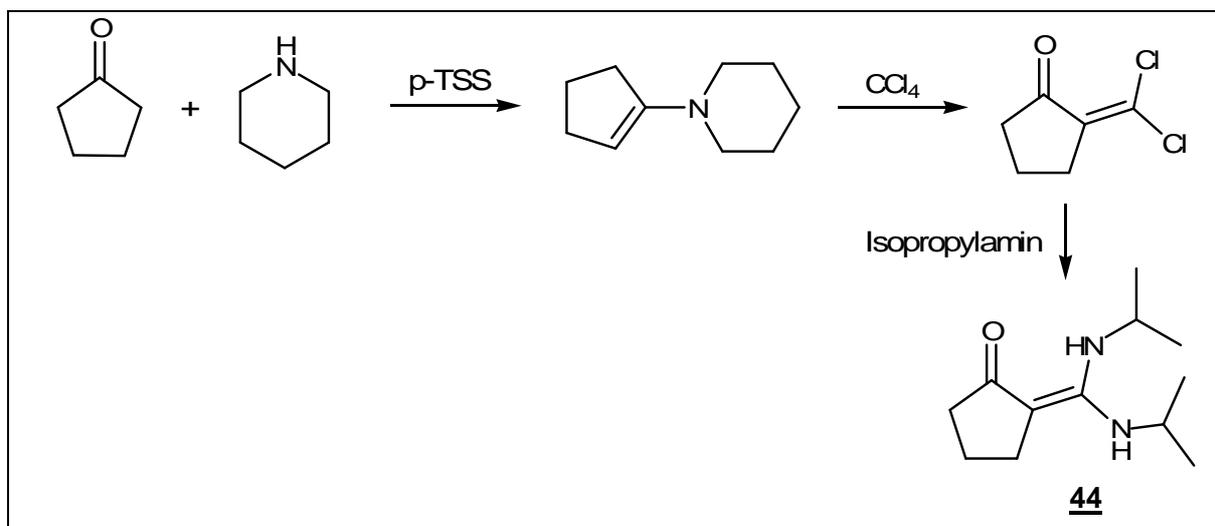


Schema 1.13: Zu erwartender Reaktionsweg bei einer Umsetzung von **45** mit p-Benzochinon **1a**

2 2-(Bis-(isopropylamino)-methylen)-cyclopentanon **44** als Enaminon-Komponente

2.1 Darstellung der Verbindung **44**

Die Synthese des 2-(Bis-(isopropylamino)-methylen)-cyclopentanons wird in der Literatur beschrieben^{16,17}. Zur Darstellung des Cyclopentenylpiperidins wird Cyclopentanon mit Piperidin in Anwesenheit von p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt, wodurch das Dichlormethylen-cyclopentanon entsteht. Dieses reagiert mit Isopropylamin zum Produkt **44** (Schema 2.1).



Schema 2.1: Darstellung der Ausgangsverbindung **44**

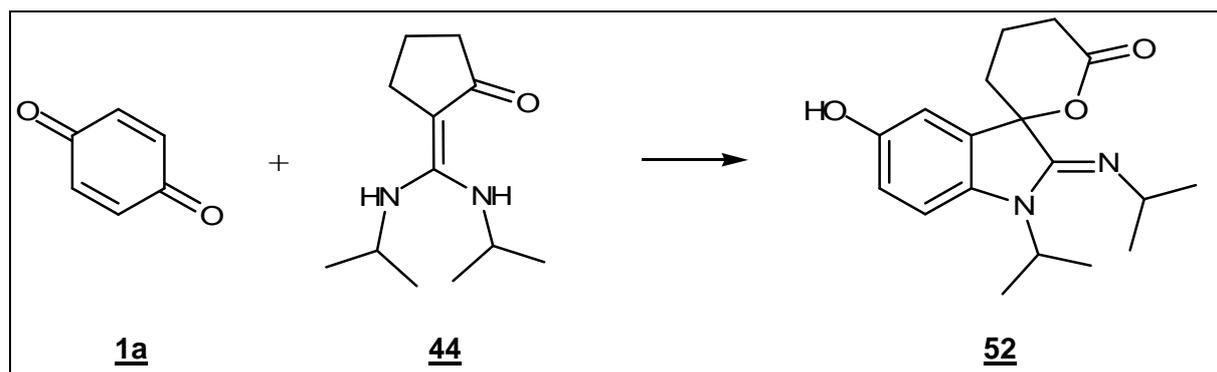
¹⁶ J. Wolinsky and D. Chan, *Chem. Comm.*, **1966**, 16, 567-568

¹⁷ J. Wolinsky and R. V. Kasubick, *Journ. of Org. Chem.*, **1970**, 4, 1211-1214

2.2 Umsetzungen des Enaminons **44** mit Chinonen

2.2.1 Umsetzung mit p-Benzochinon

Bei der Umsetzung des 2-(Bis-(isopropylamino)-methyl)-cyclopentanons **44** mit p-Benzochinon **1a** in Eisessig entsteht nach einer 24 stündigen Umsetzung bei Raumtemperatur das Produkt **52**, welches nach dem Entfernen des Lösungsmittels in Diethylether als farbloser Niederschlag auskristallisiert.



Schema 2.2: Umsetzung des Enaminons **44** mit p-Benzochinon

Eine Elementaranalyse des Umsetzungsprodukts sowie das Molekulargewicht von 316 g/mol weisen auf ein 1:1 -Addukt hin. Aus dem Infrarotspektrum geht eine C=O-Valenzschwingung bei $\tilde{\nu} = 1724 \text{ cm}^{-1}$ hervor, der Wellenzahlenbereich dieser Bande spricht für eine Ester- bzw. Lactonstruktur. Die Hydroxylgruppe der Verbindung erscheint im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 2.1) als austauschbares Signal bei $\delta = 9,42 \text{ ppm}$, die drei aromatischen Wasserstoffatome des Indolin-Systems erscheinen im Bereich von $\delta = 6,72$ bis $7,00 \text{ ppm}$. Die beiden Multipllett-Peaks mit der Intensität von je einem Wasserstoffatom bei etwa $\delta = 4,05$ und $\delta = 2,60 \text{ ppm}$ sowie insgesamt vier Singulett-Signale mit einer Intensität von zusammen zwölf Protonen, die im Bereich von $\delta = 1,00$ bis $1,20 \text{ ppm}$ teilweise übereinander gelagert auftreten, sind den zwei Isopropylsubstituenten des Produkts **52** zuzuschreiben. Die Protonen der Methylengruppen 3' und 5' ergeben ein Triplett-Signal, die der Position 4' werden aufgespalten zu zwei Multipllett-Peaks.

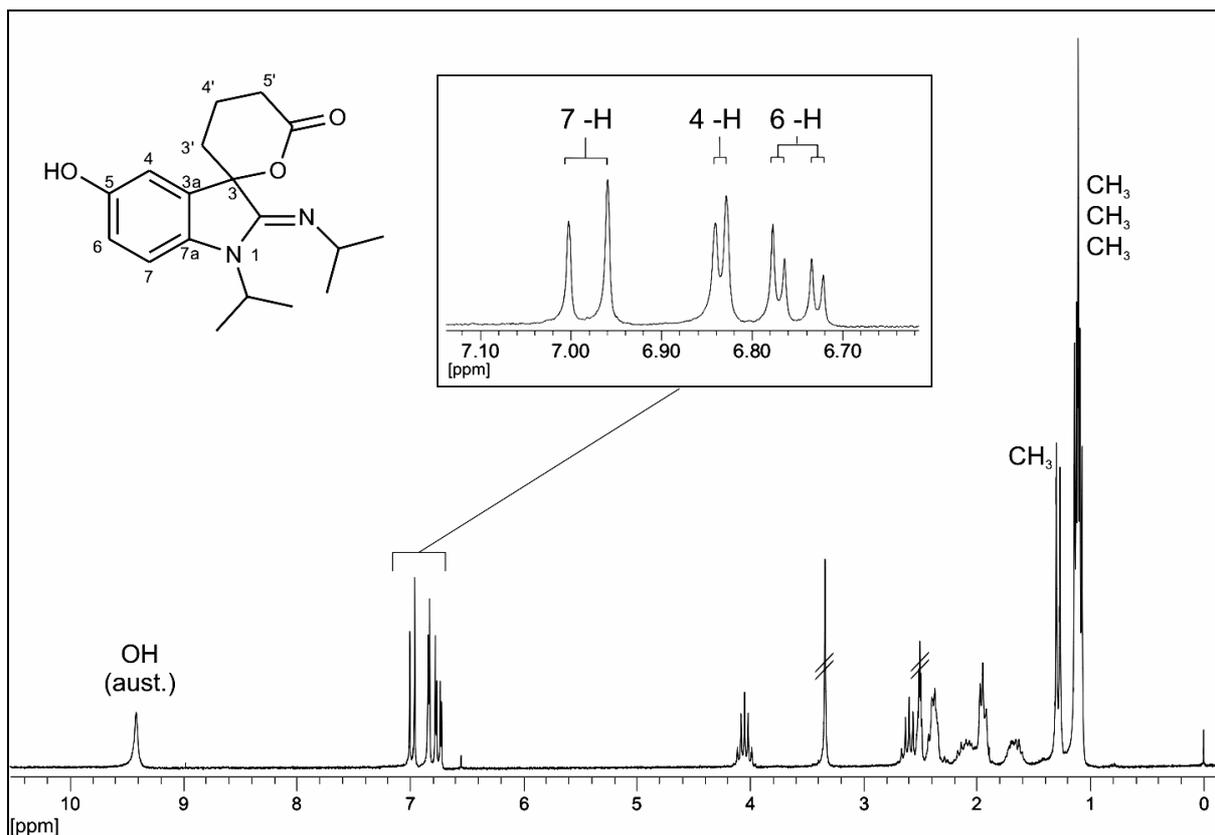


Abbildung 2.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **52** (200 MHz, $\text{DMSO-}D_6$)

Diese Zuordnungen können durch ein CH-Korrelationspektrum der Verbindung **52** belegt werden. Das Spirokohlenstoffatom erscheint im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 2.2, oben) im Bereich der sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatome bei $\delta = 67,7$ ppm und zeigt erwartungsgemäß keine Korrelation zu einem Signal des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (Abbildung 2.2, links).

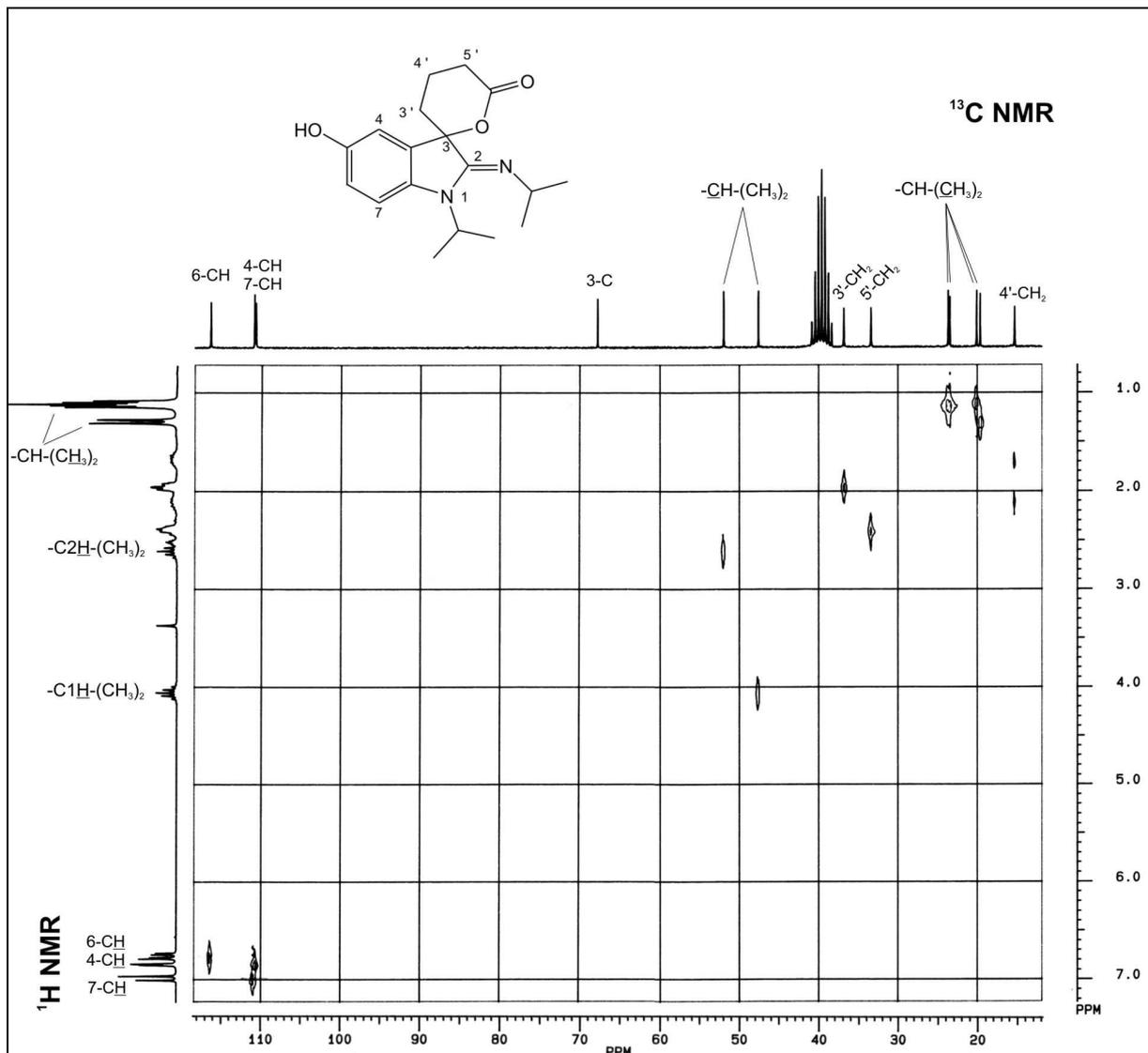
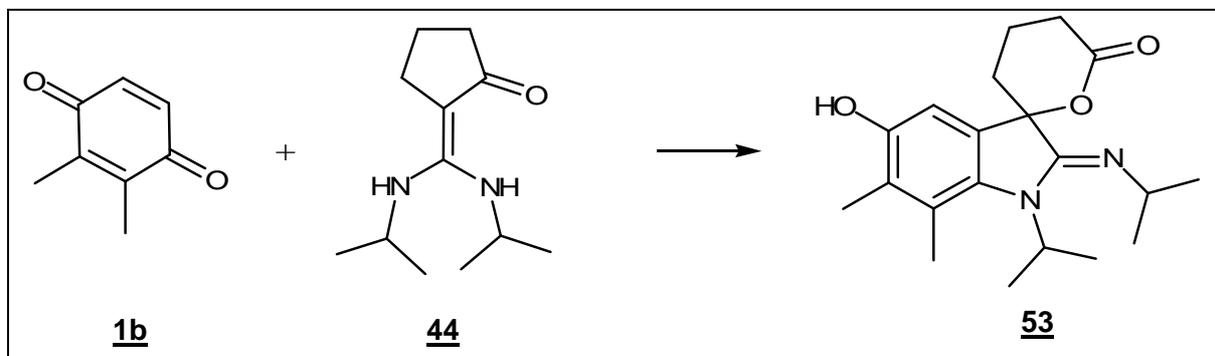


Abbildung 2.2: Ausschnitt eines CH-Korrelationsspektrums der Verbindung **52** (200 MHz / 40 Hz, DMSO-D₆)

2.2.2 Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon

Auf gleiche Weise wie die Umsetzung des Enaminons **44** mit p-Benzochinon **1a** erfolgt auch die Reaktion mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **1b**. Unter vergleichbaren Bedingungen entsteht die Verbindung **53** mit einer etwas höheren Ausbeute als Verbindung **52**.



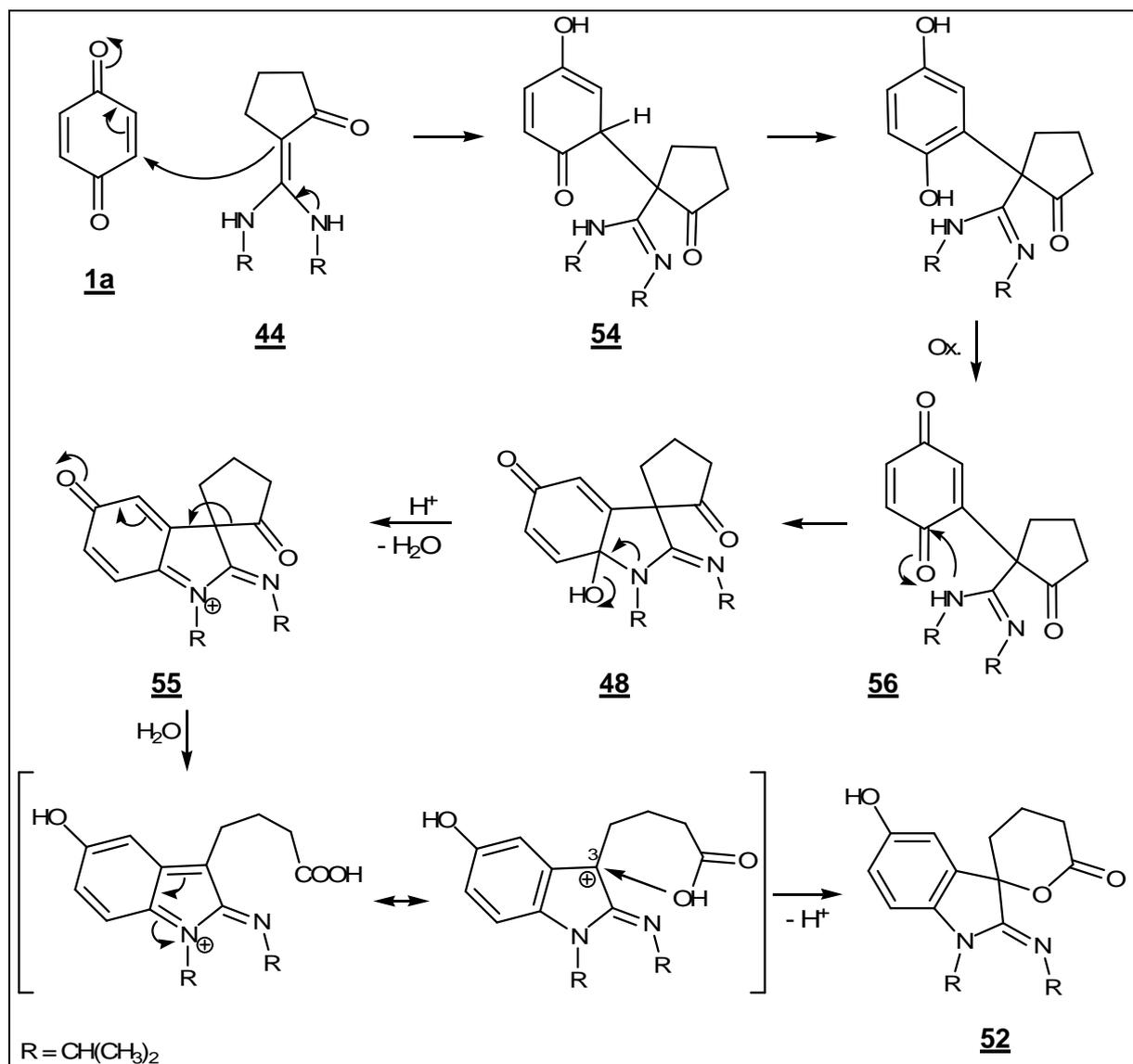
Schema 2.3: Umsetzung von **44** mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon

Im Vergleich zur Verbindung **52** (S. 21) fehlen in diesem Fall die $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Protonen der Positionen 6 und 7, dafür erscheinen bei $\delta = 2,07$ und $2,14$ ppm Singulett-Peaks mit einer Intensität dreier Wasserstoffatome, die den Methylsubstituenten an diesen Positionen zuzuordnen sind. Alle weiteren analytischen Ergebnisse weisen auf eine zur Verbindung **52** analoge Struktur hin.

2.2.3 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Wie bei den Reaktionen der Aminocrotonsäureester mit p-Benzochinon¹ (S. 6) ist auch hier im ersten Schritt von einem nucleophilen Angriff des β -Kohlenstoffatoms an Position 3 des Chinons, einer darauf folgenden Enolisierung und Oxidation des primären Addukts, und im zweiten Schritt von einer Cyclisierung durch Angriff eines der Stickstoffatome an das Carbonylkohlenstoffatom des Chinonsystems auszugehen. Ein solcher Reaktionsweg führt in diesem Fall zunächst zu einer spirocyclischen Zwischenstufe (vgl. Schema 1.12, S. 18, **46/47**).

Die Untersuchungen durch *Töberich*⁵ und *Pitzler*⁶ lassen vermuten, dass an dieser Stelle eine Weiterreaktion durch Öffnung des Spirocyclus möglich ist. Aus der Elementarzusammensetzung der Produkte geht hervor, dass bei der Synthese kein Sauerstoffatom freigesetzt wird obwohl eine Abspaltung der Hydroxylgruppe auf der Zwischenstufe des Carbinolamins anzunehmen ist. Die Lage der Carbonylbande bei $\tilde{\nu} = 1724 \text{ cm}^{-1}$ im Infrarotspektrum gibt einen Hinweis darauf, dass nach der Ringöffnung durch Aufnahme des zuvor abgespaltenen Sauerstoffatoms eine Recyclisierung zum δ -Valerolacton erfolgt ist.



Schema 2.4: Möglicher Reaktionsweg bei der Synthese der Verbindung **52**

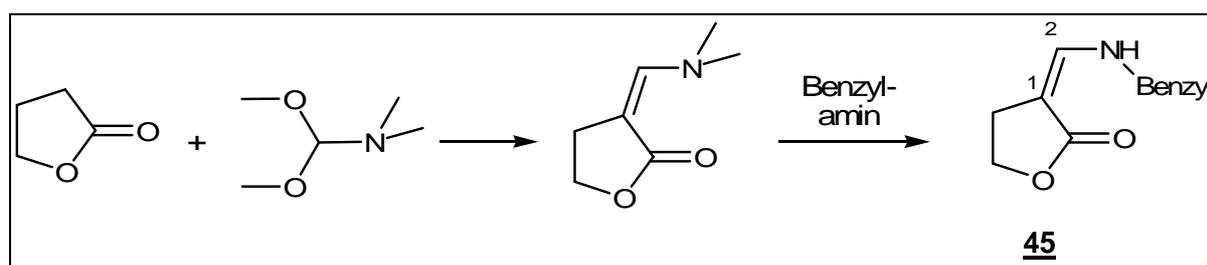
Nach einer *Michael*-Addition und einer anschließenden Enolisierung des Primäraddukts **54** zum Hydrochinon erfolgt, in Anwesenheit überschüssigen p-Benzochinons, eine Oxidation zum Chinonaddukt **56**, welches durch einen nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms cyclisiert (Schema 2.4). Bei dem so entstehenden Carbinolaminsystem **47** führt die Abspaltung der Hydroxylgruppe zum Chinoniminium-Kation **55**. Vermutlich wird hier durch den mesomeren Effekt der Carbonylfunktion des chinoiden Systems die Öffnung der Cyclopentanonstruktur herbeigeführt. Die Bindungselektronen gehen dabei in das Ringsystem über, wodurch eine teilweise Aromatisierung möglich ist. Die Acylgruppe des Pentanons reagiert mit dem zuvor freigesetzten Sauerstoffatom zur Carbonsäure. Durch einen nucleophilen Angriff der Säurefunktion an die positivierte Position 3 des Indolinsystems erfolgt ein Ringschluss zum spirocyclischen Tetrahydro- α -pyron **52**.

3 3-(Benzylaminomethylen)-dihydrofuran-2-on 45 als Enaminon-Komponente

Bei dieser Ausgangsverbindung handelt es sich um ein Enaminon, dessen Enonsystem durch lediglich ein elektronenschiebendes Amin substituiert ist. Wie auch im Fall des 2-(Bis-(isopropylamino)-methyl)-cyclopentanons 44 ist die polarisierten C=C-Doppelbindung an Position 1 zweifach substituiert. Im Rahmen einer *Nenitzescu*-Reaktion ist daher auch bei dieser Struktur zu erwarten, dass bei einer Umsetzung mit p-Benzochinon nach Ausbildung eines primären 1,4-Addukts eine ‚klassische‘ Indolsynthese nicht ablaufen kann, da die Position 3 des Indolin-Grundgerüsts daraufhin als Spirokohlenstoffatom vorliegt und somit eine Aromatisierung zum Indol verhindert wird. Eine Weiterreaktion würde auch hier durch eine Öffnung des Lactonrings ermöglicht (vgl. Schema 1.13, S. 19).

3.1 Darstellung der Verbindung 45

Ein Syntheseweg der Ausgangsverbindung 45 ist in der Literatur beschrieben^{18,19}. Im ersten Schritt wird γ -Butyrolacton mit Dimethylformamid-dimethylacetal unter Abspaltung von Methanol umgesetzt zu 3-Dimethylaminomethylen-dihydrofuran-2-on, welches anschließend durch Erhitzen mit Benzylamin zum 3-(Benzylaminomethylen)-dihydrofuran-2-on 45 reagiert (Schema 3.1).



Schema 3.1: Darstellung der Verbindung 45

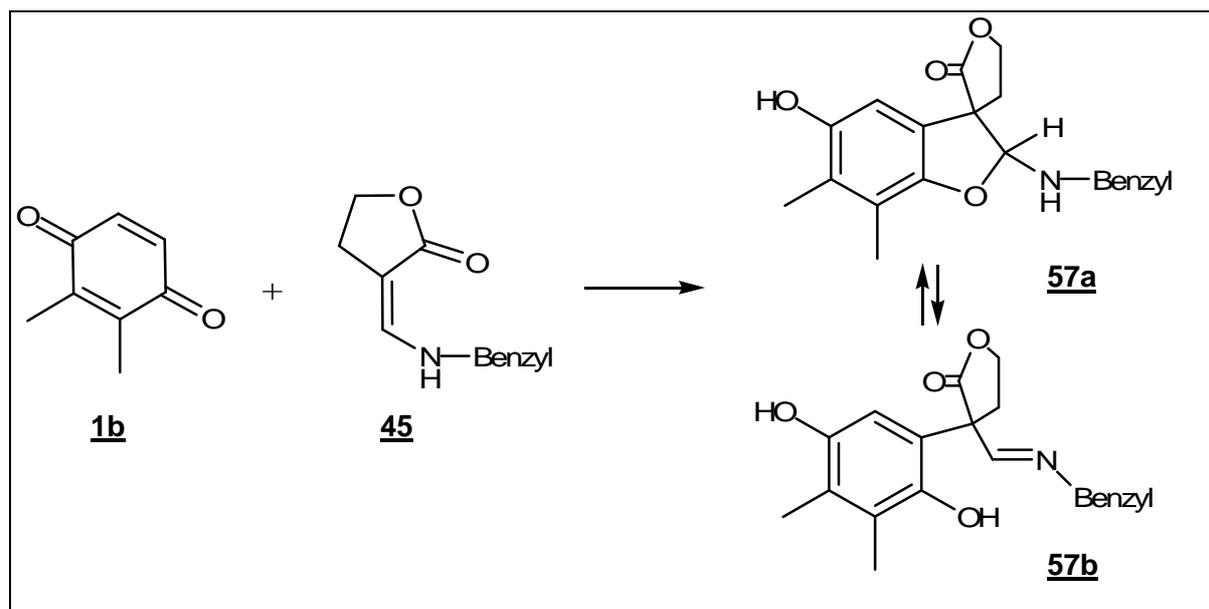
¹⁸ N. B. Marchenko V. G. Granik, Chem. *Heterocycl. Comp.*, **1982**, 18, 1, 58-61

¹⁹ A. R. Vaidya, V. N. Gogte, B. D. Tilak, *Indian Journal of Chemistry*, **1977**, 15B, 403-407

3.2 Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon

Einer Essigsäurelösung der Ausgangsverbindung **45** wird tropfenweise die Lösung eines äquimolaren Anteils 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons **1b** zugesetzt. Unter Rühren bei Raumtemperatur erfolgt die Reaktion zum farblosen Produkt **57**, welches überwiegend in Form des Benzofurans **57a** vorliegt (Schema 3.2).

Durch die Oxidation des Produkts **57** (Abschnitt 3.2.2, S. 32) zeigte sich, dass die cyclische Form **57a** im Gleichgewicht mit der ringoffenen Form **57b** vorliegt.



Schema 3.2: Darstellung der Verbindung **57**

Die Verbindung **57** stellt ein 1:1-Addukt dar, dies geht aus der Elementarzusammensetzung und einer massenspektrometrischen Analyse hervor. Das Infrarotspektrum zeigt die Carbonylbande der Lactonstruktur bei $\tilde{\nu} = 1734 \text{ cm}^{-1}$ sowie NH-Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu} = 3383 \text{ cm}^{-1}$. Letztere sprechen gegen eine Cyclisierung durch einen nucleophilen Angriff des Amins.

Statt der Bildung einer Indol- bzw. Indolinstruktur erfolgt in diesem Fall eine Cyclisierung über die Hydroxylgruppe zum Dihydrobenzofuran-Derivat. Eine Ringöffnung oder -Erweiterung ist nicht zu beobachten. Für das Proton der Iminstruktur der ringoffenen Form **57b** wäre im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein deutlich tieffeldverschobenes Signal zu erwarten. Die aufgenommenen Spektren (LM: DMSO- D_6 und CDCl_3) zeigen ein solches Signal jedoch nicht, so dass davon auszugehen ist, dass in diesen Lösungsmitteln nahezu quantitativ die cyclische Form **57a** vorliegt.

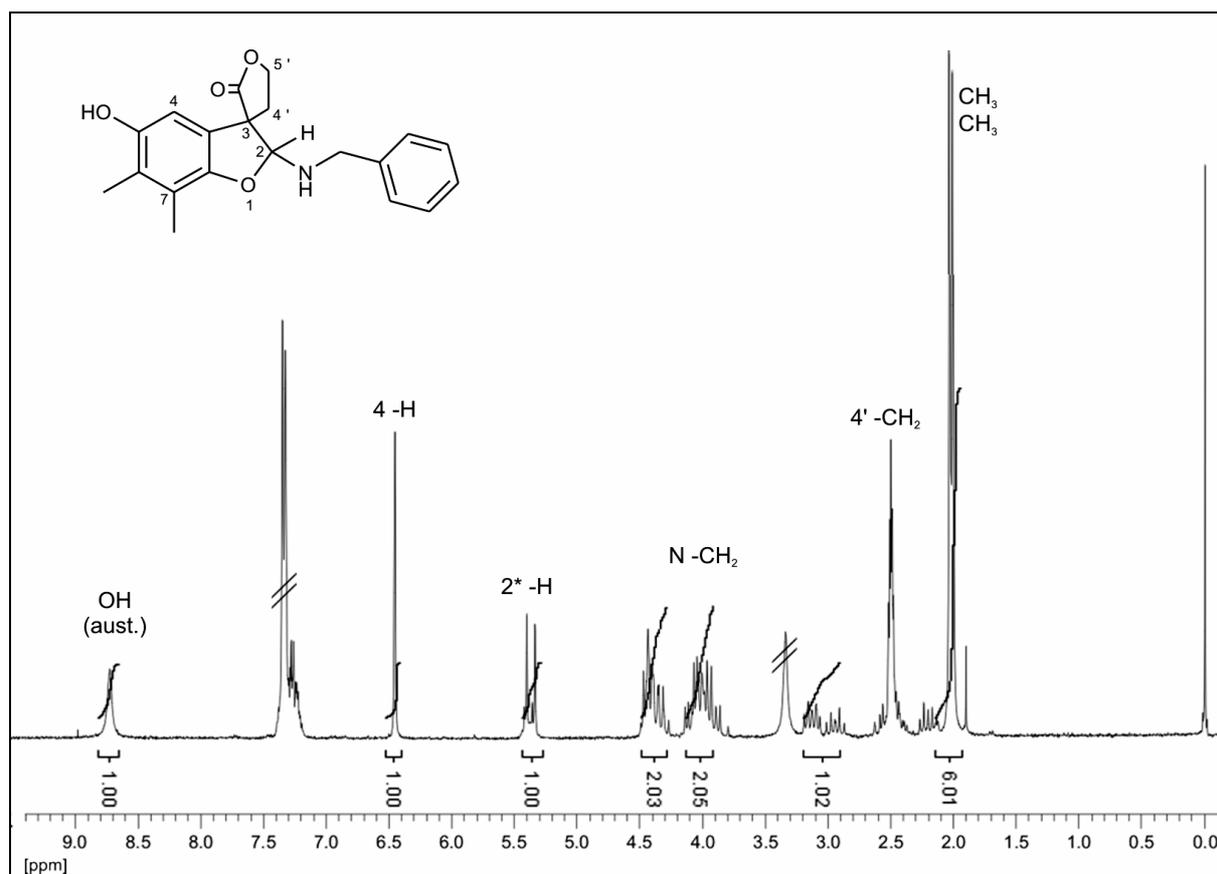


Abbildung 3.1: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **57** (200 MHz, DMSO-D_6)
 *die Protonen der Position 2 der zwei stereoisomeren Formen erscheinen mit unterschiedlichen Verschiebungen

Die fünf aromatischen Protonen des Benzylrests erscheinen im ^1H -Magnetresonanzspektrum (Abbildung 3.1) im Bereich von $\delta = 7,39$ bis $7,20$ ppm, das Proton der Position 4 bei $\delta = 6,46$ ppm. Die 5'-Methylengruppe ergibt ein doppeltes Triplet bei $\delta = 4,57$ ppm, die 4'-Methylengruppe ist dagegen im Bereich von $\delta = 2,10$ bis $3,02$ ppm zum Multipllett aufgespalten.

Die geminalen Wasserstoffatome des Benzylamins ergeben zwei übereinander liegende Multipllett-Signale im Bereich von $\delta = 3,80$ bis $4,14$ ppm. Sie zeigen eine Kopplung mit dem Proton des Amins (Abbildung 3.2, links). Diese Kopplung wird durch Zusatz von Deuteriumoxid aufgehoben (rechts). Dies verdeutlicht, dass in der vermessenen Lösung die cyclisierte Form **57a** vorliegt, die ringoffene Iminform **57b** würde die beschriebene Kopplung nicht zeigen.

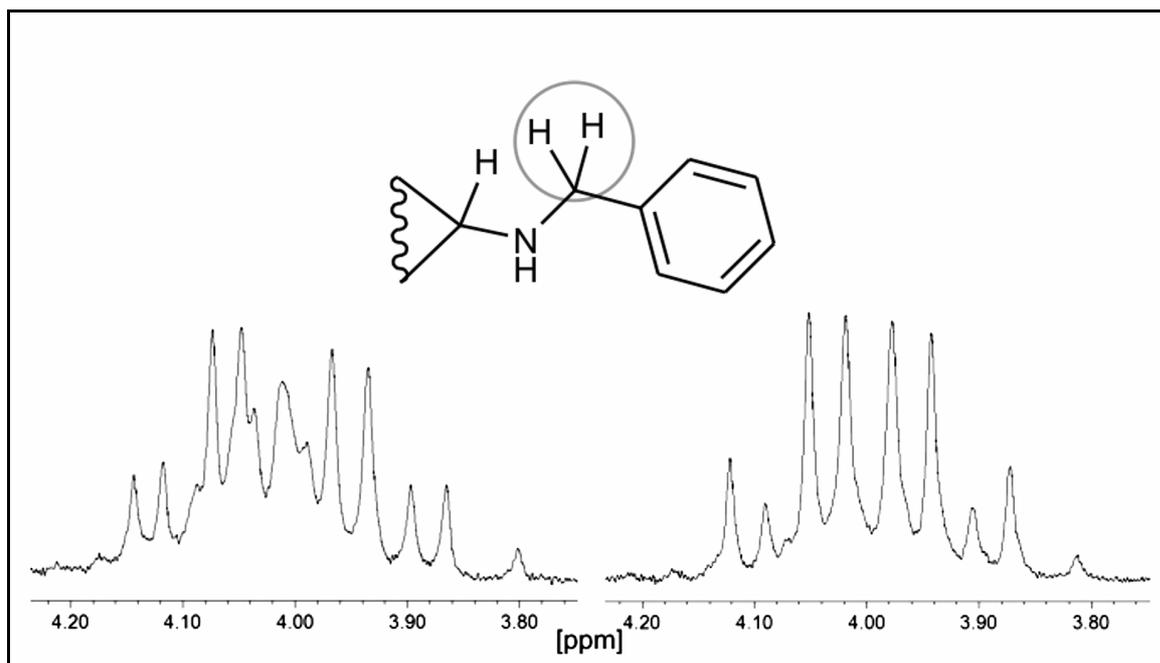


Abbildung 3.2: Ausschnitte aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindung **57** (200 MHz, DMSO-D_6)
links: ohne D_2O -Zusatz; rechts: mit D_2O -Zusatz

Das Proton der Position 2 erscheint zum einen als Singulett-Signal bei $\delta = 5,70$ ppm, zum anderen bei $\delta = 5,34$ ppm. Bei Spektren die aus einer CDCl_3 -Lösung aufgenommen wurden, fällt die Differenz der chemischen Verschiebungen noch deutlicher aus (Abbildung 3.4). Dies deutet darauf hin, dass **57a** in zwei diastereomeren Formen vorliegt.

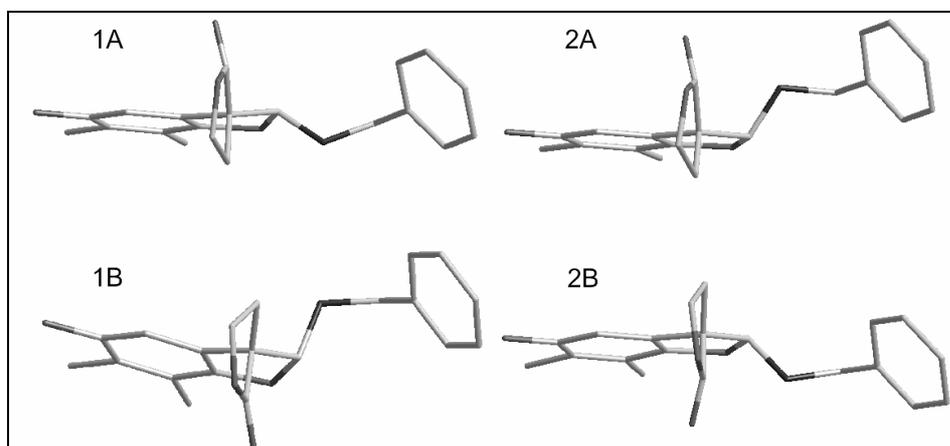


Abbildung 3.3: Vier mögliche stereoisomere Formen der Verbindung **57**

Die zwei chiralen Kohlenstoffatome der Positionen 2 und 3 lassen vier stereoisomere Formen zu, von denen jeweils zwei Formen zueinander enantiomer sind (1A /1B und 2A /2B, Abbildung 3.3) und somit Signale gleicher Verschiebung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ergeben. Bei den *Z*-Formen ist gegenüber den *E*-Formen von einem unterschiedlichen Magnetresonanzverhalten auszugehen.

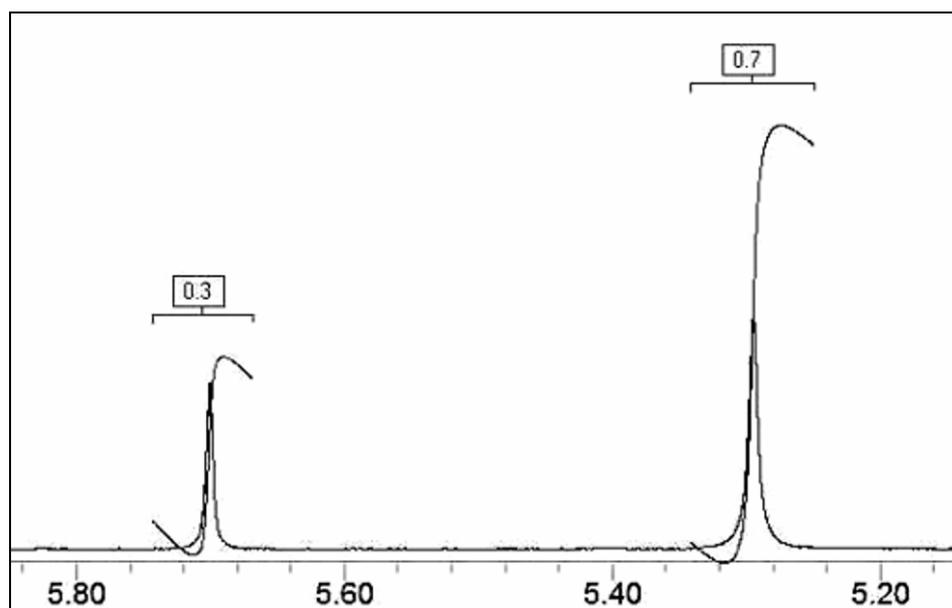
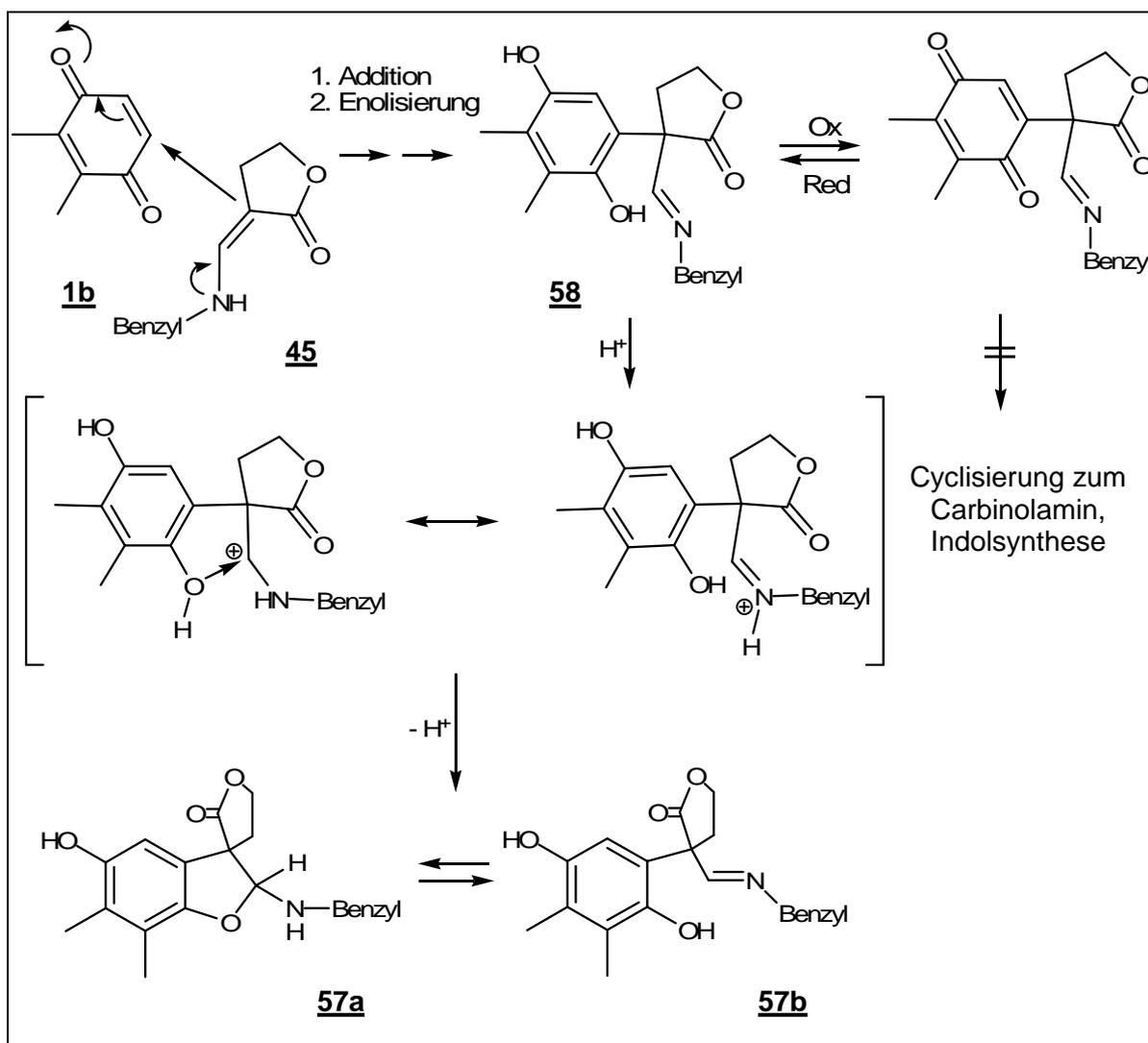


Abbildung 3.4: Ausschnitt eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung **57** (200 MHz, CDCl_3)

Die beiden Signale für das Proton der Position 2 weisen eine Intensität von 0,3 ($\delta = 5,70$ ppm) bzw. 0,7 ($\delta = 5,34$ ppm) Wasserstoffatomen auf. Daraus kann abgeleitet werden, dass das Verhältnis der beiden stereoisomeren Formen etwa 1:2,5 beträgt (Abbildung 3.4).

3.2.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

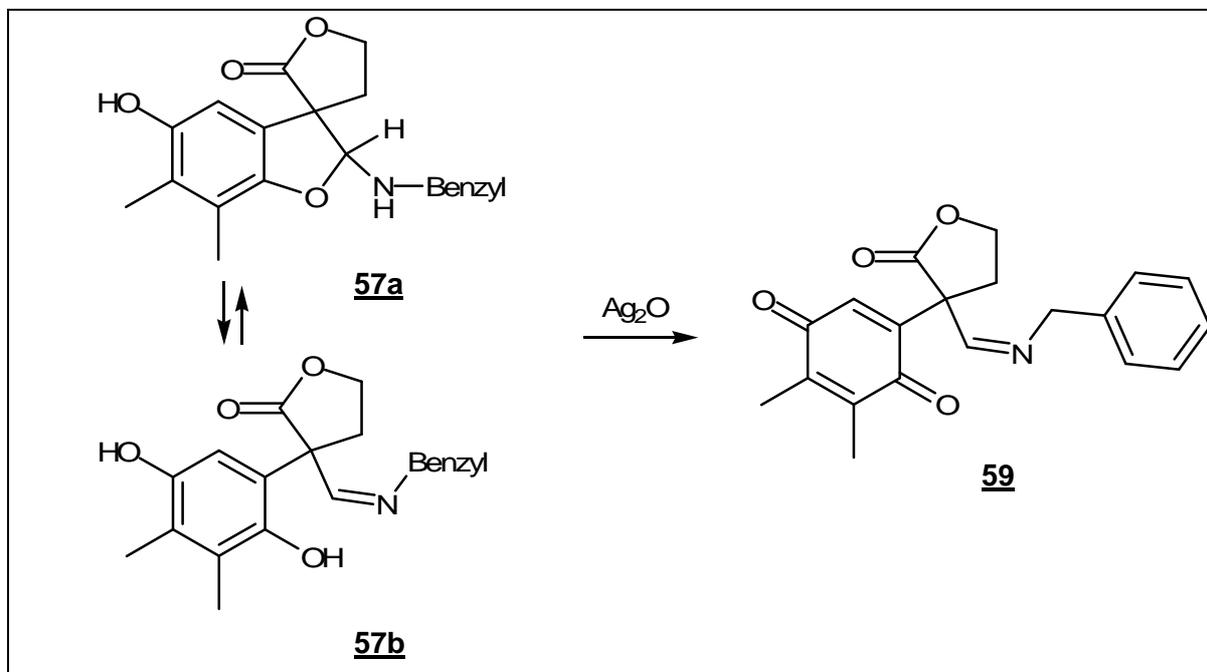
Bei der Reaktion des 3-(Benzylaminomethylen)-dihydrofuran-2-ons **45** mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **1b** ist mit dem ‚klassischen‘ Verlauf einer *Nenitzescu*-Indolsynthese, wie sie im Schema 1.1, (S. 6) dargestellt ist, nicht zu rechnen (vgl. Schema 1.13, S. 19). Durch *Töberich*⁵ wurden bereits strukturell ähnliche Enaminone mit einem Cyclopentanonring anstelle des γ -Butyrolactonrings der Verbindung **45** mit Chinonen zur Reaktion gebracht, dabei erfolgte auf dem Weg einer Indolsynthese über eine vorübergehende Ringöffnung eine Aromatisierung des Indolins zum Indol. Im hier vorliegenden Fall entsteht dagegen durch Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon ein Dihydrobenzofuran-Derivat. Das durch eine *Michael*-Addition und anschließende Enolisierung gebildete Hydrochinon-Addukt **58** cyclisiert durch einen nucleophilen Angriff der Hydroxylfunktion an das im essigsauren Milieu positivierte Kohlenstoffatom, dessen Ladung über das vorliegende Carbenium-Iminium-System delokalisiert werden kann (Schema 3.3).



Schema 3.3: Möglicher Reaktionsweg bei der Synthese der Verbindung **57**

3.2.2 Oxidation der Verbindung **57**

Die Verbindung **57** wird in trockenem Aceton gelöst und mit Silberoxid als Oxidationsmittel bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Das gelblich gefärbte Produkt **59** kristallisiert nach etwa 24 Stunden und wird abfiltriert.



Schema 3.4: Oxidation der Verbindung **57**

Das Massenspektrum zeigt den Molekularpeak bei $m/z = 337$, im Infrarotspektrum ist eine verbreiterte Bande bei $\tilde{\nu} = 1640 \text{ cm}^{-1}$ erkennbar, die das Spektrum der Ausgangsverbindung **57** nicht zeigte. Diese ist dem Chinonsystem zuzuordnen. Die $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingung des Lactons erscheint bei $\tilde{\nu} = 1760 \text{ cm}^{-1}$, eine NH -Valenzschwingung geht aus dem Spektrum der Verbindung **59** nicht hervor.

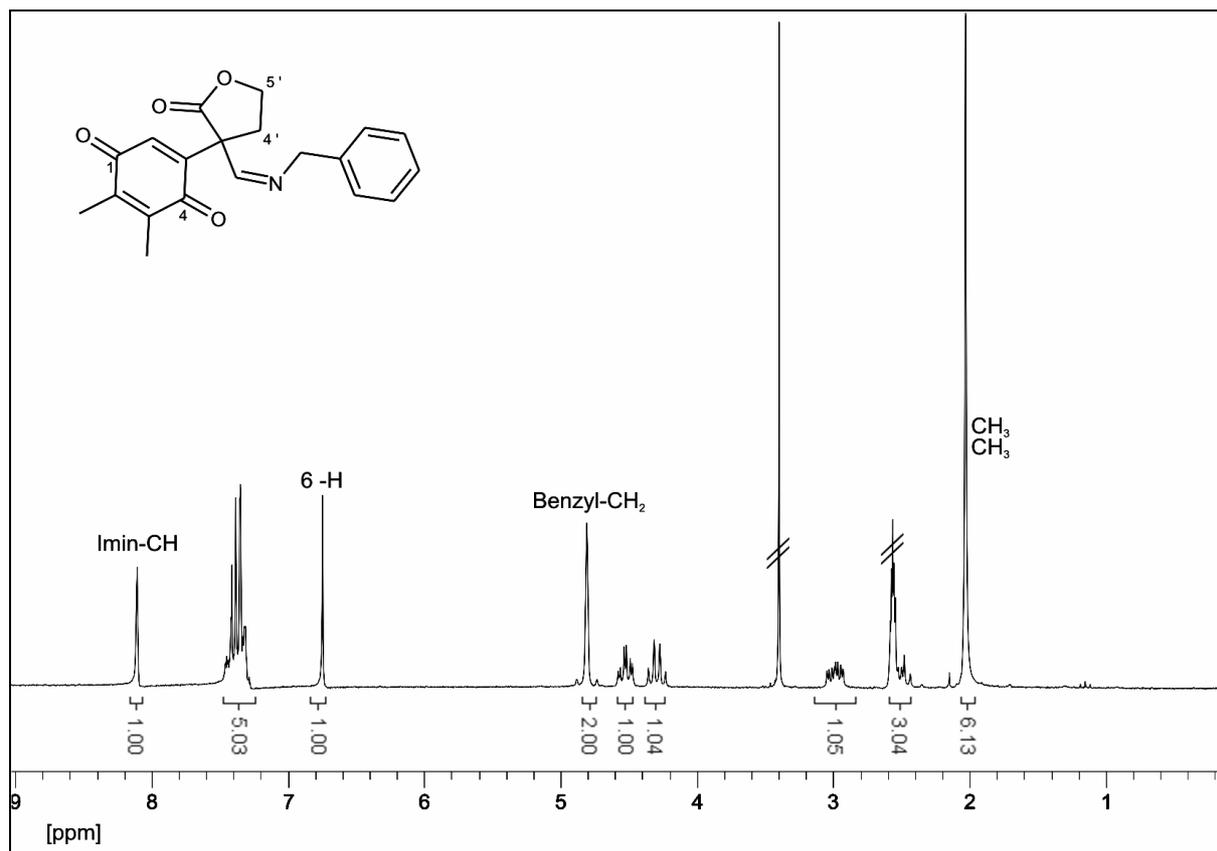


Abbildung 3.5: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **59** (200 MHz, DMSO-D_6)

Das Proton des Imins erscheint im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 3.5) tieffeldverschoben bei $\delta = 8,04$ ppm, austauschbare Signale sind nicht erkennbar.

Das Oxidationsprodukt **59** verdeutlicht, dass die isolierte Verbindung **57** nicht ausschließlich als Dihydrobenzofuran **57a**, sondern in einem Gleichgewicht zur ringoffenen Form **57b** vorliegt, die auf Zusatz des Oxidationsmittels zum Chinon reagiert. Eine direkte oxidative Umsetzung der Form **57a** zum Chinon **59** ist unwahrscheinlich.

4 2-(1-Methyl-1,3-dihydrobenzimidazo-2-yliden)-1-phenylethanon 39 als Enaminon-Komponente

Die Ausgangsverbindung 39 (Schema 4.1) stellt ein Enaminon dar, bei dem die C=C-Doppelbindung durch zwei Stickstoffatome substituiert ist, die in einem Benzimidazolin-System vorliegen. Die sich daraus ergebenden chemischen Eigenschaften wurden bereits in einigen Fällen untersucht und beschrieben^{20,21,22,23}. Die Substitution der Doppelbindung durch zwei Stickstoffatome erhöht durch den mesomeren Effekt die Elektronendichte des β -Kohlenstoffatoms und somit die Nucleophilie, was eine hohe Reaktivität bei der im ersten Schritt einer Chinonumsetzung zu erwartenden *Michael*-Addition verspricht. Das zweite Stickstoffatom bietet zudem eine zusätzliche Cyclisierungsmöglichkeit, die im Fall des N-Methyl-Derivats 39 jedoch durch die Stickstoffsubstitution verhindert wird. Nach einer Veröffentlichung von *Huang* und *Wang*^{21,24} fördert die Fixierung der beiden Stickstoffatome in einem Ringsystem die Delokalisierung der Stickstoffelektronen. Durch das Ringsystem liegen die Stickstoffatome fixiert in einer Ebene mit der Doppelbindung vor. Dies fördere nach Meinung der Autoren die Konjugation des Enaminonsystems, bei vergleichbaren ring-offenen Systemen sei aufgrund einer sterischen Abstoßung der Aminsubstituenten eine vollständige Konjugation nicht gegeben.

²⁰ M.-X. Wang et al., *Tetrahedron* **1999**, 55, 14611-14622

²¹ Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Heterocycles*, **1994**, 37,2,1233-1262

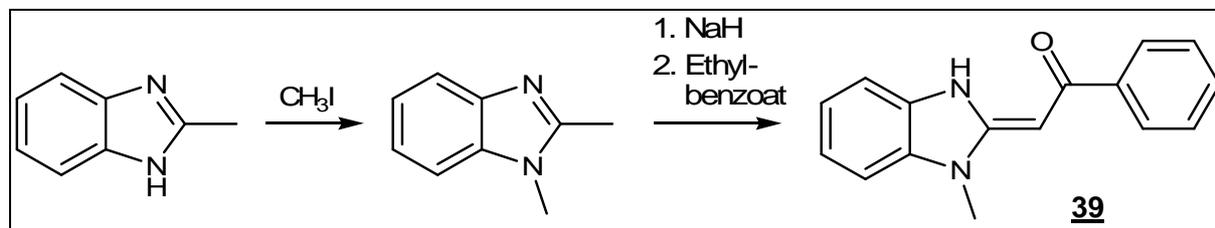
²² E. Ott, G. Dittus and H. Weisenberger, *Chem. Ber.*, **1943**, 76, 84

²³ S. M. McElrain and B. E. Tate, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 202

²⁴ U. Gruseck and M. Heuschmann, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6027-6030

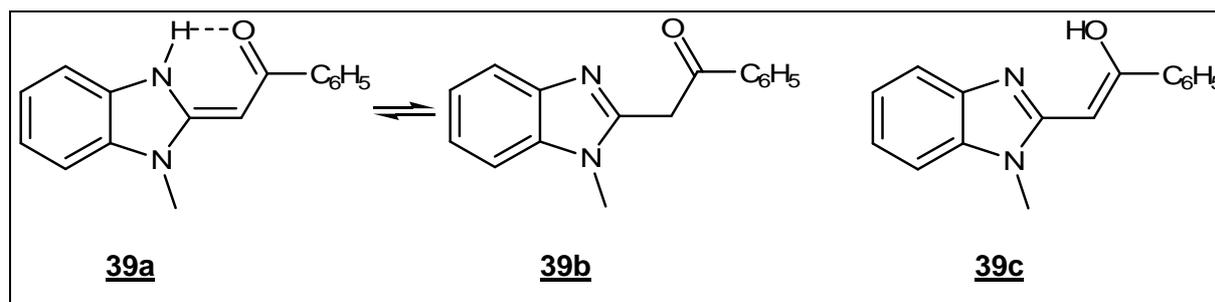
4.1 Darstellung der Verbindung **39**

Die Synthese des Endiaminons **39** erfolgt durch Methylierung von 2-Methylbenzimidazol zu 1,2-Dimethylbenzimidazol²⁵, welches anschließend mit Ethylbenzoat und Natriumhydrid acyliert wird²⁶. (Schema 4.1).



Schema 4.1: Darstellung der Ausgangsverbindung **39**

Die Ketenacetal-Struktur lässt ein tautomeres Gleichgewicht zwischen der Endiaminform **39a** und einer Amidinform **39b** zu:



Schema 4.2: Verbindung **39**: links: Enaminon-Form; Mitte: Amidin-Form; rechts: Enol-Form

Die Untersuchungen durch *Huang* und *Wang* zeigen, dass die Amidinform zwar bei einigen 1,1-Endiaminonen auftritt, die Enaminform jedoch generell überwiegt, da diese durch die Konjugation begünstigt und durch eine ausgebildete Wasserstoffbrücke stabilisiert wird^{26,20,21}. Bei der Synthese dieser Verbindung fällt die Amidinform **39b** in Form farbloser Kristalle neben der gelblich gefärbten kristallinen Enaminon-Form **39a** an. In Lösung stellt sich ein lösungsmittelabhängiges Gleichgewicht ein, welches mit Hilfe der NMR-Spektroskopie erkannt und analysiert werden kann.

²⁵ I. I. Popov, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **1996**, 6, 781-792

²⁶ Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 12, 2325-2332

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindung **39** zeigen stets die Signale beider Tautomere, so absorbiert das Proton der Position 2 des (*E*)-2-(1-Methyl-1*H*-benzimidazo-2(3*H*)-yliden)-1-phenylethanons **39a** in DMSO-D_6 bei $\delta = 6,30$ ppm, die zwei Methylenprotonen der Position 2 der Amidinform **39b** hingegen bei $\delta = 4,91$ ppm (Abbildung 4.1). Bei einem Integralverhältnis von 3:1 ergibt sich so ein Tautomerenverhältnis von etwa 6:1 zugunsten der Enaminform. Das Proton des Amins der Form **39a** erscheint durch die Wasserstoffbrücke deutlich tieffeldverschoben bei $\delta = 13,5$ ppm.

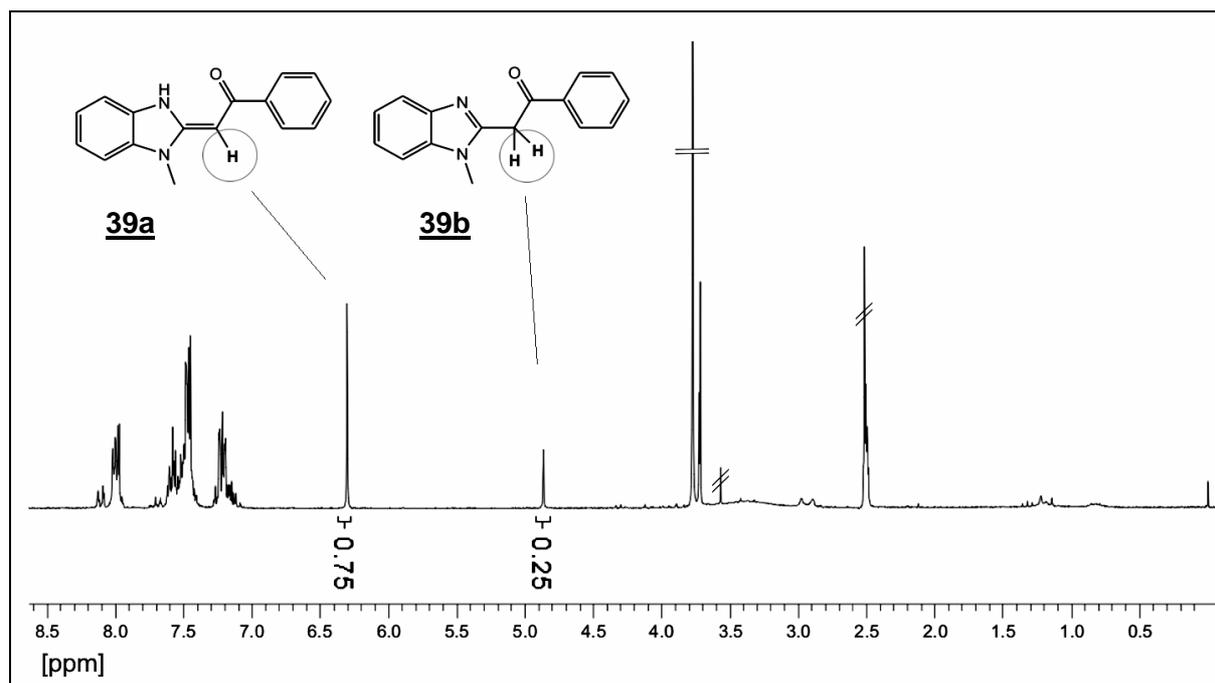


Abbildung 4.1: Ausschnitt eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung **39** (200 MHz, DMSO-D_6)

In deuteriertem Chloroform beträgt das Integral des Methin-Protons des Enaminons 0,87 H, das der geminalen Wasserstoffatome der Methylengruppe des Imins 0,26 H. In diesem Solvens überwiegt demnach **39a** mit einem Verhältnis von etwa 6,7:1. Diese Verhältnis stellt sich in Lösung relativ zügig ein und erfährt im Laufe der Zeit keine wesentliche Veränderung. Wird eine Probelösung der Substanz **39** nach 24 Stunden erneut vermessen, ergibt sich das gleiche Isomerenverhältnis, das auch unmittelbar nach dem Lösen der Substanz registriert wird. Eine weitere denkbare tautomere Form wäre die Amidinform **39c** (Schema 4.2), bei welcher der Acylsubstituent des β -Kohlenstoffatoms enolisiert ist. Ein solches Tautomer ergäbe im Gegensatz zu **39a** zwei austauschbare Signale im Protonenresonanzspektrum. Für die Methingruppe der Enol-Teilstruktur wäre im Gegensatz zur Amidinform **39b** im CH-gekoppelten $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ein Dublett-Signal im Bereich $\delta = 70 - 100$ ppm zu erwarten. Das Infrarotspektrum zeigt Carbonylbanden bei $\tilde{\nu} = 1616$ und 1632 cm^{-1} , die den Formen **39a** und **39b** zuzuordnen sind. Eine OH-Valenzschwingung, die für die Struktur **39c** anzunehmen wäre, geht aus dem Spektrum nicht hervor.

Im Fall der Ketenacetal-Form **39a** sind zwei Konfigurationisomere vorstellbar. Im Gegensatz zur *Z*-Form ist bei der *E*-Form die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Acylsauerstoffatom und dem Stickstoff-Proton möglich (Abbildung 4.2). Diese Stabilisierung lässt das Endiamin vermutlich *trans*-konfiguriert vorliegen.

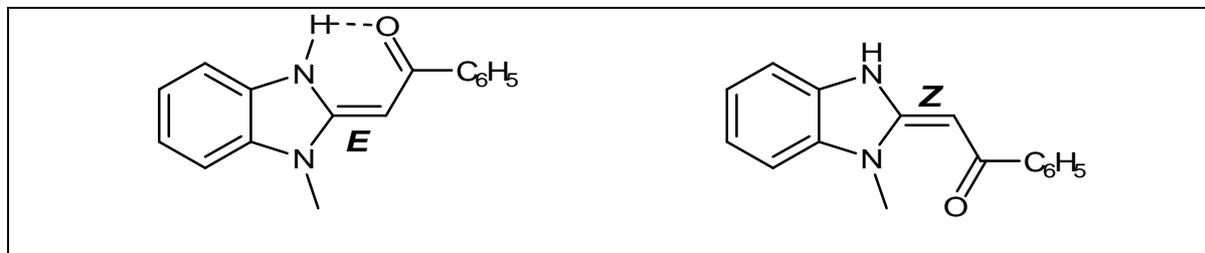


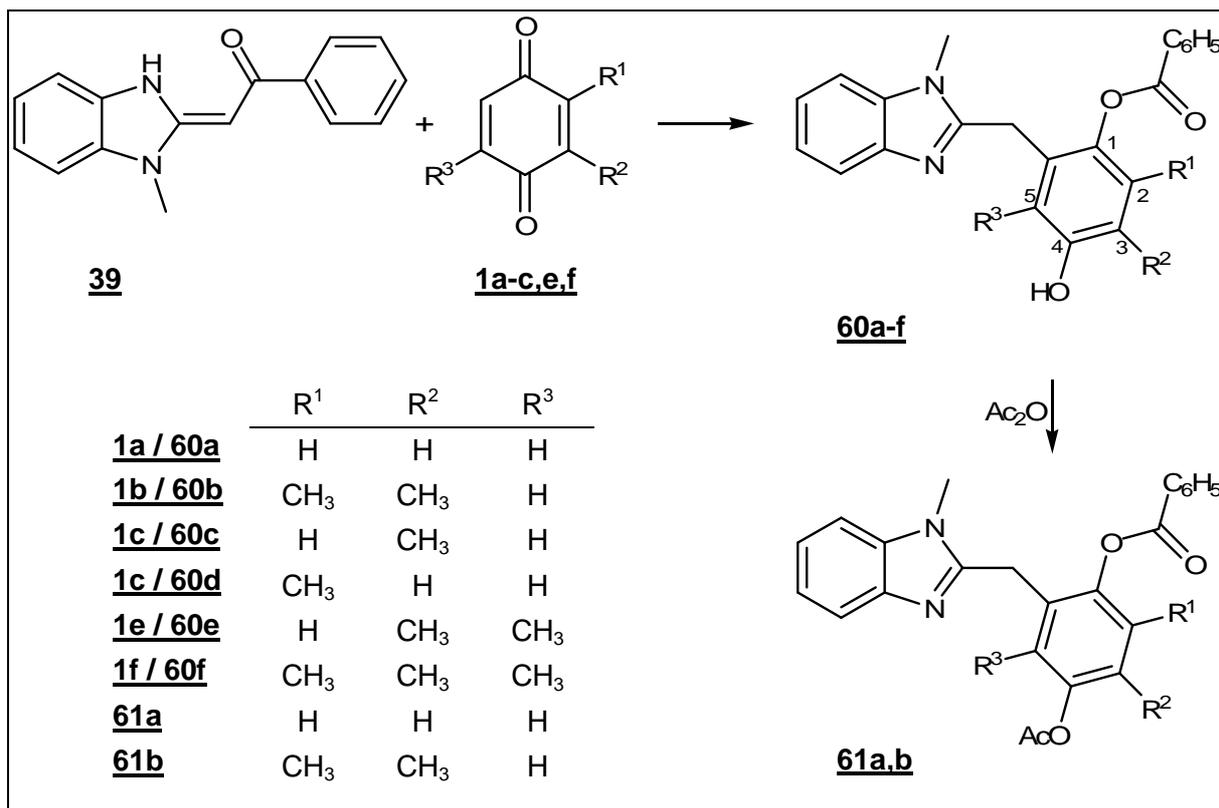
Abbildung 4.2: (*E*)- und (*Z*)-Form der Verbindung **39a**

4.2 Synthese der ringoffenen *Michael*-Addukte **60a-f**

Die Verbindung **39** reagiert mit den *p*-Benzochinon-Derivaten **1a-c,e,f** in Eisessig zu den farblosen Verbindungen **60a-f** (Schema 4.3). Nach Zusatz einer Lösung des jeweiligen Chinons zu einer Essigsäure-Lösung eines gleichen Anteils des Enaminons wird nach 24 Stunden Diethylether zugesetzt, was zur Kristallisation des jeweiligen Endprodukts führt.

Der Einsatz von Methyl-1,4-benzochinon **1c** als Chinon-Komponente führt zur Bildung der konfigurationsisomeren Produkte **60c** und **60d**. Im gemeinsamen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Isomere erscheinen die Methylgruppen der Position 2 bzw. 3 (Schema 4.3) mit unterschiedlichen Verschiebungen. Dem Integralverhältnis dieser Signale nach zu urteilen liegen die Isomere zu etwa gleichen Anteilen vor.

Bei Umsetzung der Produkte **60a** bzw. **60b** mit Acetanhydrid und einer katalytischen Menge Pyridin entstehen durch Acetylierung die Derivate **61a** bzw. **61b**. Dabei erfolgt, selbst bei erhöhter Reaktionstemperatur, lediglich eine Acetylierung der Hydroxylfunktion an Position 4, da das Sauerstoffatoms der Position 1 verestert vorliegt.



Schema 4.3: Darstellung der ringoffenen Addukte **60a-f** sowie der Acetylierungsderivate **61a** und **61b**

Während die durch Methylgruppen substituierten Produkte umgehend und mit hoher Ausbeute anfallen, kristallisiert die Verbindung **60a** nur sehr langsam und in geringerer Ausbeute. Ein Grund dafür könnte die Bildung von Nebenprodukten sein, bei denen ein Chinon-Molekül über beide Seiten mit jeweils einem Molekül des Enaminons reagiert. Massenspektrometrische Untersuchungen geben Hinweise auf die Entstehung entsprechender 2:1-Addukte, eine genaue Strukturaufklärung war jedoch nicht möglich.

Die Infrarot-Spektren zeigen C=O-Valenzschwingungen im Wellenzahlenbereich von $\tilde{\nu} = 1730 - 1734 \text{ cm}^{-1}$. Diese Carbonylbanden verdeutlichen die entstandene Ester-Teilstruktur. Signale der Massenspektren bei $m/z = 122$ können einem Benzoat-Fragment zugeordnet werden. Die Methylenbrücken der Verbindungen **60a-f** und **61a,b** erscheinen im ^{13}C -NMR-Spektrum als Triplett-Signal bei ca. $\delta = 28 \text{ ppm}$ (DMSO-D₆, CH-Kopplungen).

Die Substitution des Phenylrings wirkt sich auf die räumliche Anordnung der Ringsysteme und auf die Beweglichkeit des Moleküls aus. Dies zeigt sich in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren durch unterschiedliche Signalformen der geminalen Methylen-Protonen. Bei freier Drehbarkeit um die Einzelbindungen sind die Wasserstoffatome magnetisch äquivalent und ergeben ein verbreitertes Singulett-Signal, wie bei den Derivaten **60a,b,e** sowie **61a** und **61b** zu beobachten ist (Abbildung 4.3).

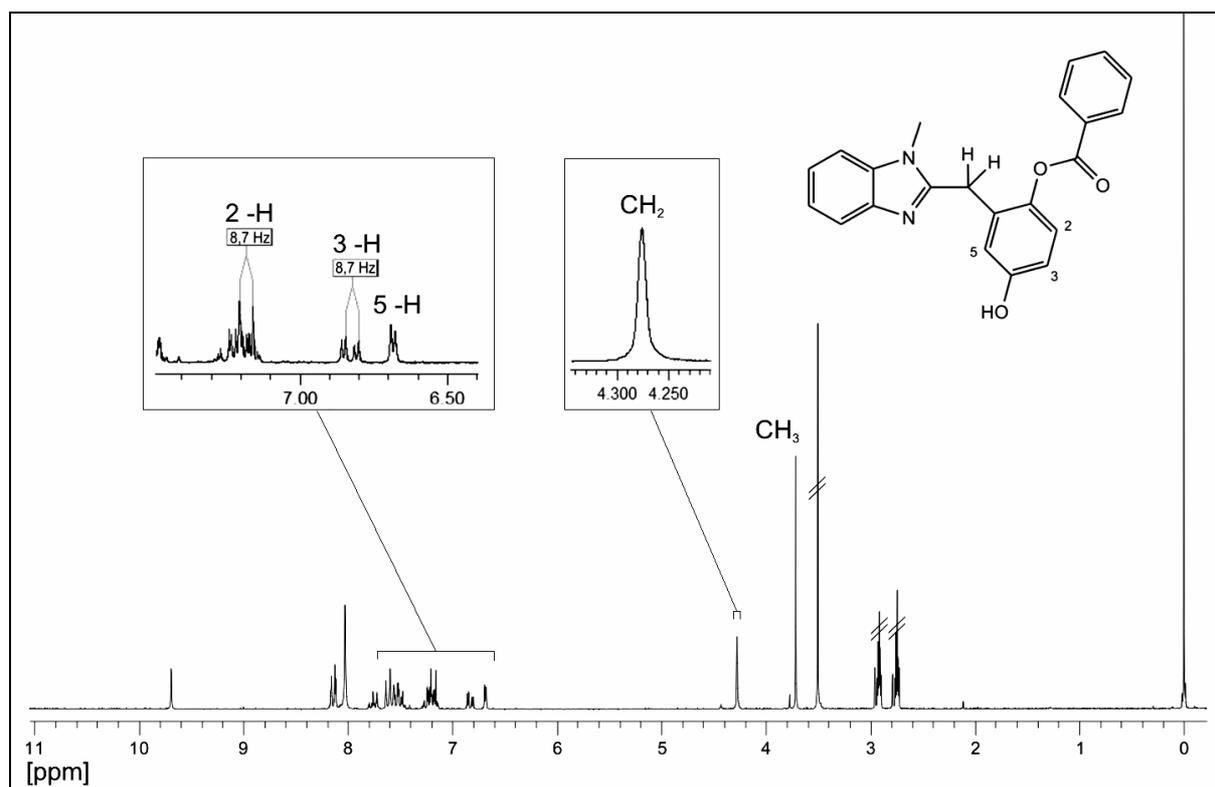


Abbildung 4.3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **60a** (200 MHz, DMF-D_7)

Bei Aufnahme eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bei erniedrigter Temperatur wird ein deutlich verändertes Signal dieser Methylenprotonen registriert. Abbildung 4.4 zeigt Ausschnitte von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindung **61b**. Links ist das beschriebene Singulett-Signal der geminalen Protonen bei Raumtemperatur (295 K) zu erkennen, durch Absenken der Temperatur auf 278 K wird die Beweglichkeit des Moleküls reduziert und die Äquivalenz der beiden Wasserstoffatome aufgehoben. Diese zeigen nun eine unterschiedliche Resonanz und erscheinen im NMR-Spektrum zum AB-Systems aufgespalten ($^2J = 12,1$ Hz).

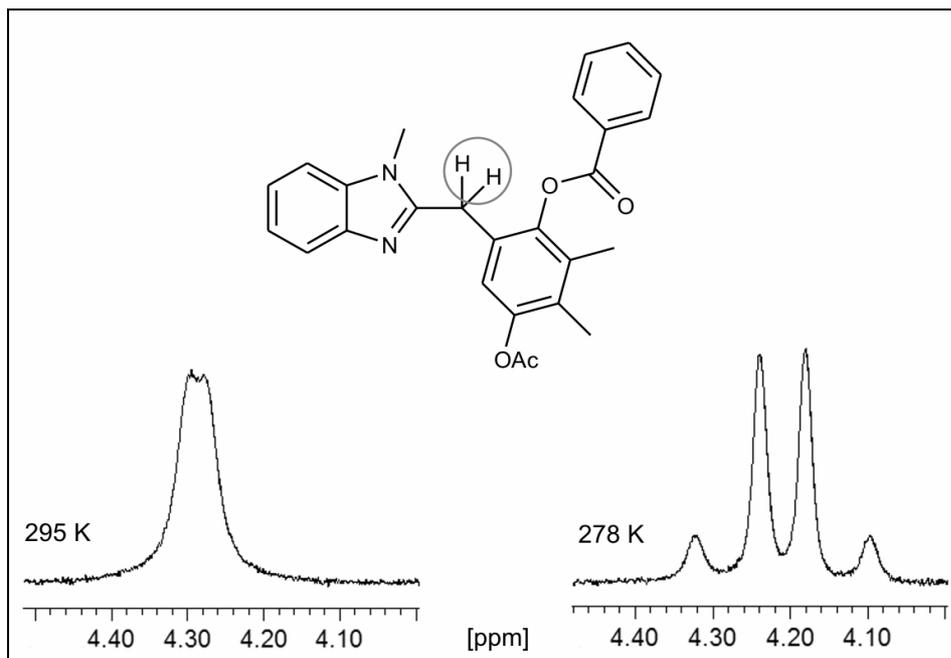
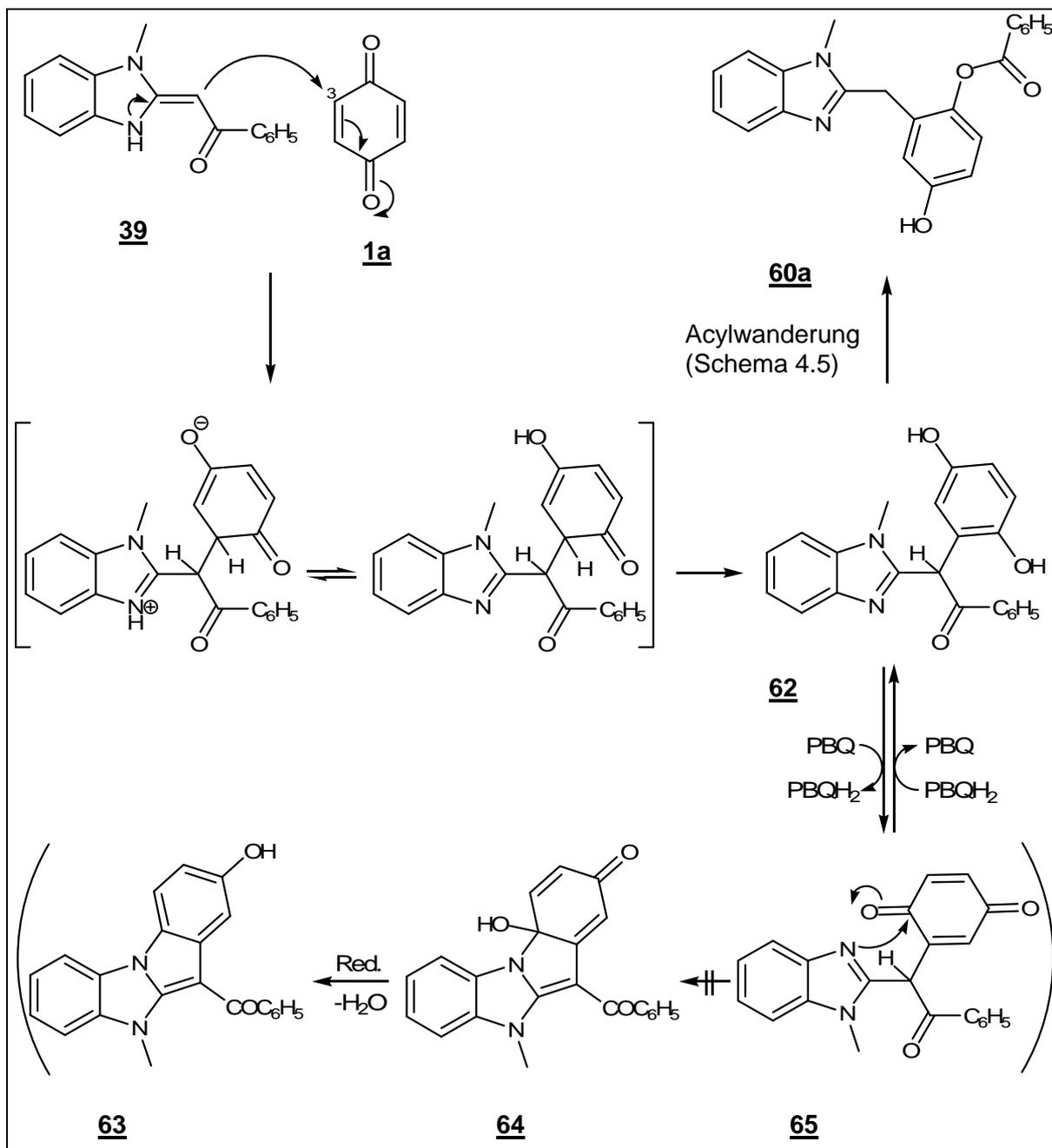


Abbildung 4.4: Ausschnitte aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindung **61b** (200 MHz, CDCl_3)
links: Messtemperatur 295 K
rechts: Messtemperatur 278 K

4.2.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Die Struktur des dargestellten 1,1-Endiaminons weist durch die zwei elektronenschiebenden Stickstoffsubstituenten sowie die elektronenziehende Carbonylgruppe eine erhöhte Elektronendichte am β -Kohlenstoffatom auf. Dieses kann, analog zu den Reaktionen der Aminocrotonsäureester¹, die polarisierte Doppelbindung des p-Chinons nucleophil an Position 3 angreifen und so eine C-C-Einfachbindung ausbilden (*Michael-Addition*).

Die in der Einleitung beschriebene Variante einer ‚direkten Cyclisierung‘ des Primäraddukts (Schema 1.1, S.6, Weg B) trifft vermutlich auf keine der durchgeführten Umsetzungsreaktion der Enaminon-Komponenten mit Benzimidazolin-Grundgerüst (**39-41**) zu. Stattdessen führten sämtliche Reaktionen mit p-Chinonen vermutlich zunächst zu einem entsprechenden Primäraddukt, welches durch Enolisierung in ein intermediäres Hydrochinonaddukt übergeht (**62**, Schema 4.4). Da zum Zeitpunkt des Auftretens dieser Zwischenstufe noch ein Teil des Chinons vorliegt, stellt sich ein Gleichgewicht zwischen einem Hydrochinonaddukt **62** und der oxidierten chinoiden Form **65** ein. Ein Chinonaddukt bietet aufgrund der Carbonylgruppen theoretisch die Möglichkeit, über das Amin des Benzimidazols einen Ringschluss zum Carbinolamin **64** auszuführen und im weiteren Verlauf unter Wasserabspaltung zum 5-Hydroxyindol **63** zu reagieren (vgl. Schema 1.1, S.6, Weg A). Mit einer Benzofuranbildung ist dagegen nicht zu rechnen, da in diesem Fall die Amine im Ringsystem eingebunden sind und keine geeigneten Abgangsgruppen darstellen¹⁴.

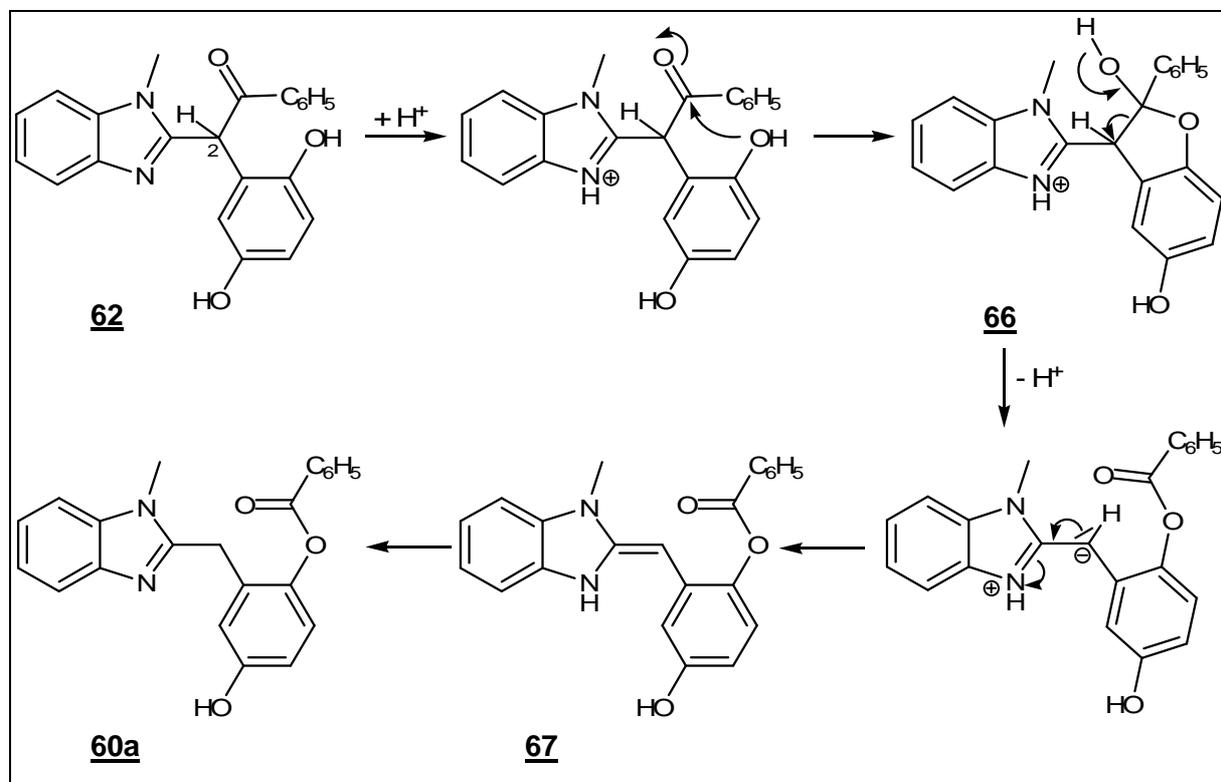


Schema 4.4: Ausbildung eines Primäraddukts am Beispiel der Verbindung **60a**

Bei keiner der durchgeführten Umsetzungen konnte ein Carbinolamin- **64** oder Indolderivat **65** isoliert werden. Durch langsames Zusetzen des gelösten Enaminons zur Chinonlösung wird die Oxidation eines intermediären Hydrochinonaddukts begünstigt. Auch in diesem Fall, selbst wenn zwei Äquivalente des Chinons vorgelegt wurden, konnten ausschließlich die beschriebenen ringoffenen Addukte **60a-f** isoliert werden. Untersuchungen der Mutterlaugen per Dünnschichtchromatografie ergaben keine Hinweise auf weitere Reaktionsprodukte.

Bei den Umsetzungen des Enaminons **39** mit den Chinon-Komponenten **1a-c,e,f** wurde in keinem Fall ein Hydrochinonaddukt, wie es die Struktur **62** darstellt, isoliert. Stattdessen entstanden die Produkte **60a-f**, bei denen durch eine Verschiebung des Benzylrests die benach-

barte Hydroxylgruppe verestert wurde. Ein möglicher Reaktionsweg einer solchen Acylwanderung ist im Schema 4.5 ausgehend vom Hydrochinon-Addukt **62** (Schema 4.4) dargestellt:



Schema 4.5: Möglicher Mechanismus der Acylwanderung am Beispiel der Verbindung **60a**

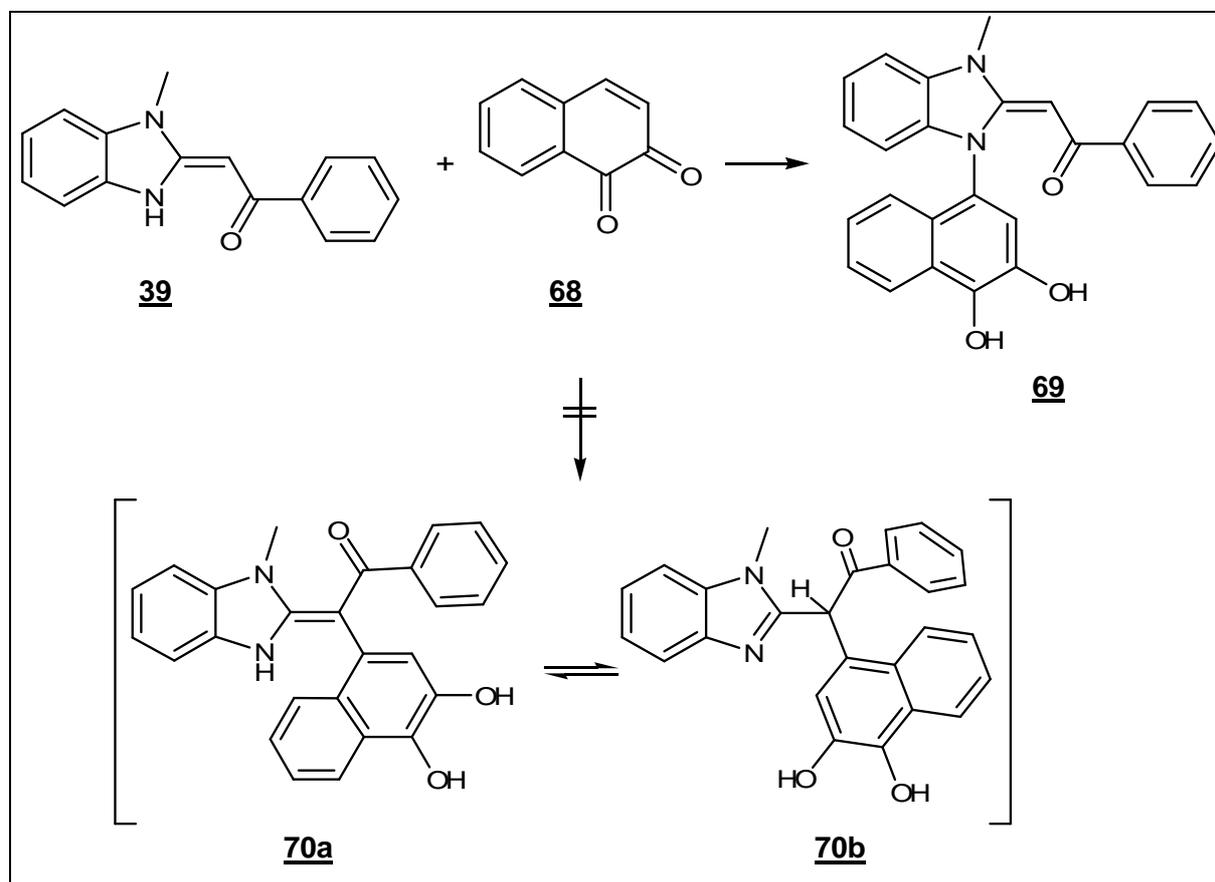
Ein nucleophiler Angriff der OH-Elektronen an das Acylkohlenstoffatom könnte zur Ausbildung des cyclischen Übergangszustandes **66** führen.

Durch den mesomeren Effekt der phenolischen Hydroxylgruppe erfolgt die Öffnung des Furanrings, wobei die Bindungselektronen der C-C-Bindung auf das Kohlenstoffatom der Position 2 übertragen werden und so ein Carbanion ausbilden. Die negative Ladung wird über das Iminsystem delokalisiert und gleicht die positive Ladung des protonierten Amins aus, wodurch wieder eine 1,1-Endiaminstruktur vorliegt (**67**). Diese kann anschließend zum isolierten Produkt **60a** tautomerisieren. Durch die Entstehung des Esters wird die Gleichgewichtsreaktion zur oxidierten Chinonform aufgehoben, was zur Folge hat, dass eine Cyclisierung zum Carbinolamin nicht mehr möglich ist.

Einerseits verhindert die Acylwanderung eine Oxidation des Hydrochinons und damit die Cyclisierung zum Carbinolamin, andererseits zeigen die folgenden Umsetzungsreaktionen, dass in einigen Fällen durch eine frühzeitige Oxidation des Primäraddukts eine Acylwanderung verhindert werden kann, da das Nucleophil daraufhin nicht mehr vorliegt (vgl. Abschnitt 5.3, S. 57).

4.3 Synthese des Stickstoff-Addukts **69**

Unter Rühren wird einer Essigsäurelösung der Verbindung **39** eine Lösung äquimolarer Menge 1,2-Naphthochinons **68** in Eisessig tropfenweise zugesetzt. Im Verlauf von 24 Stunden entsteht daraufhin ein gelblich gefärbter Niederschlag der Verbindung **69**.



Schema 4.6: Darstellung der Verbindung **69**, Alternativstrukturen **70a** und **70b**

Bei diesem Umsetzungsprodukt handelt es sich nicht um ein zu erwartendes Kohlenstoff-Addukt **70a** bzw. **70b** sondern um ein primäres Stickstoff-Addukt. Die Struktur lässt sich von den Alternativen **70a/b** anhand eines ^1H -Magnetresonanzspektrums abgrenzen (Abbildung 4.5). Im aufgenommenen Spektrum sind u. a. zwei austauschbare Signale sowie zwei Singulett-Peaks erkennbar, eines bei $\delta = 6,64$ ppm und eines bei $\delta = 7,26$ ppm. Diese Signale können im Fall der Struktur **69** dem Proton der Position 3 des Naphthalin-1,2-diols sowie dem Wasserstoffatom der Enonstruktur zugeordnet werden. Bei der Alternativstruktur **70b** könnte nur eines dieser Signale dem Naphthalin-Proton zugewiesen werden, das einzelne Proton des sp^3 -hybridisierten C-Atoms gäbe zwar ebenfalls ein Singulett-Signal, absorbierte jedoch in höherem Feld. Für die tautomere Ketenacetalform **70a** wäre ein zusätzliches austauschbares Signal zu erwarten.

Die eingesetzte Ausgangsverbindung **39** liegt in der *E*-Form vor, da diese im Gegensatz zur *Z*-Form durch eine Wasserstoffbrücke stabilisiert werden kann. Es ist anzunehmen, dass bei der Additionsreaktion des Stickstoffatoms die Enaminonstruktur nicht aufgehoben wird und daher keine Isomerisierung zur Amidinform stattfindet, wodurch das Produkt in der gleichen Konfiguration vorliegen sollte wie das Edukt (*Z*-Form bezogen auf das Produkt).

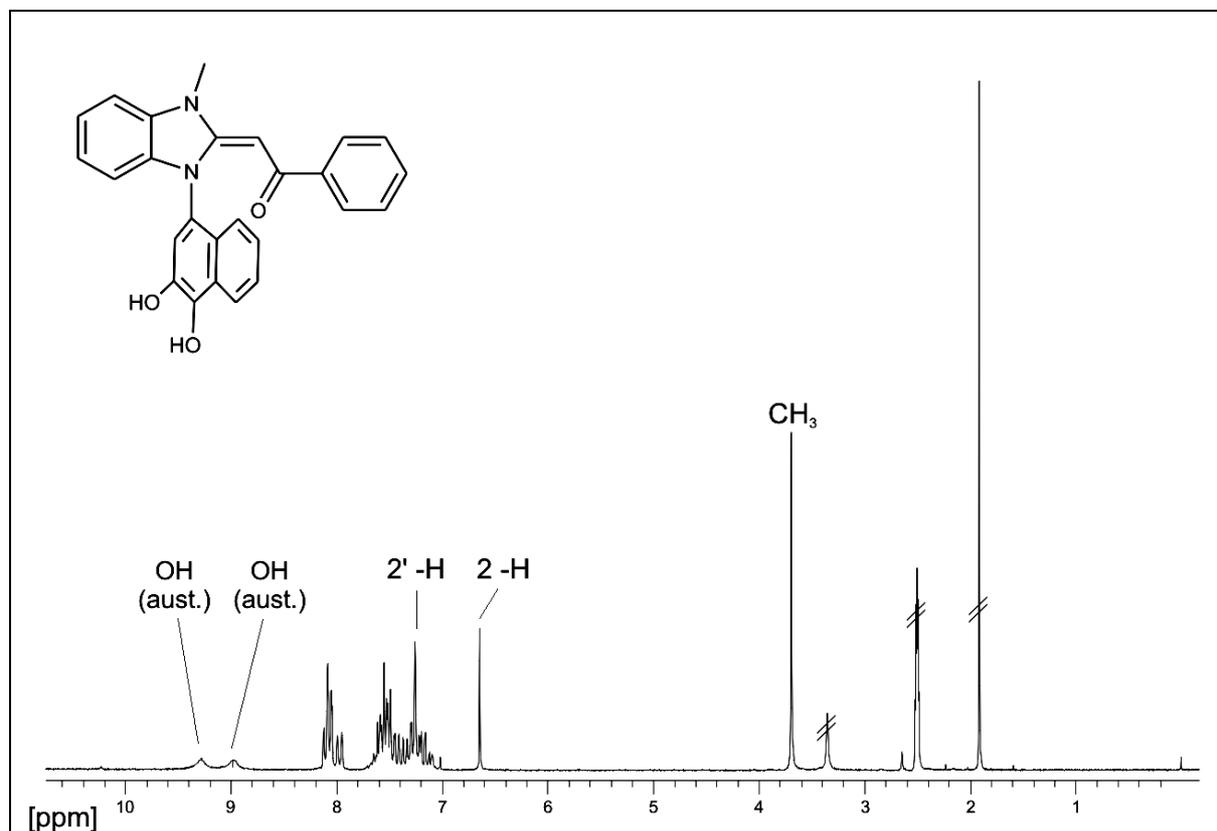
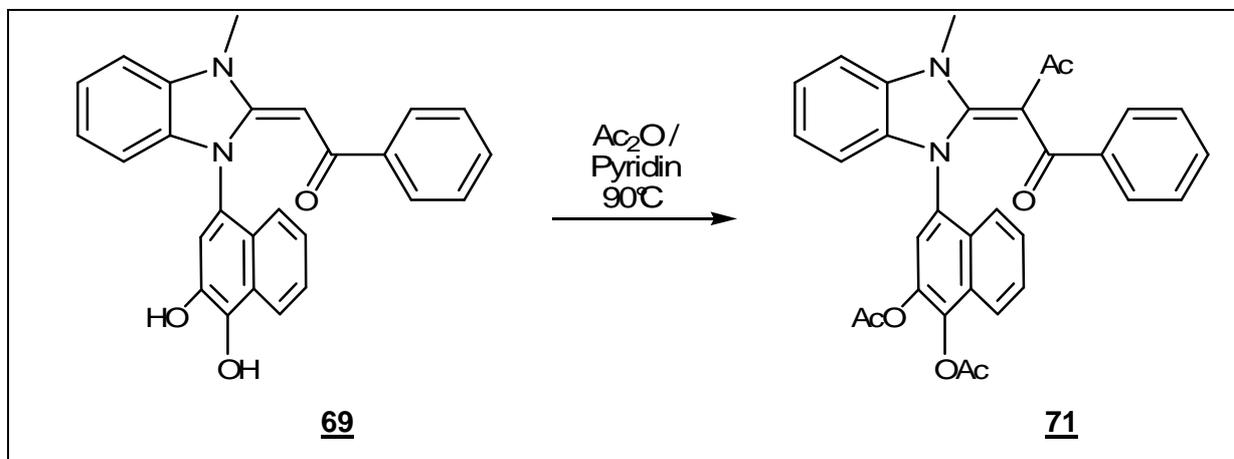


Abbildung 4.5: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **69** (200 MHz, DMSO-D_6)

Eine Acetonlösung des Produkts **69** zeigt bei Zusatz von Silberoxid eine deutliche violett-Verfärbung, was auf die Umsetzung des Naphthalindiols zum 1,2-Naphthochinon hinweist. Ein entsprechendes Oxidationsprodukt konnte jedoch nicht isoliert werden.

4.3.1 Acetylierung des Stickstoff-Addukts **69**

Durch Umsetzung der Verbindung **69** in Acetanhydrid unter Zusatz von Pyridin bei 90°C kann nach einer fünfstündigen Umsetzungszeit das Produkt **71** isoliert werden.



Schema 4.7: Acetylierung der Verbindung **69**

Der Molekularpeak der Verbindung **71** erscheint im Massenspektrum bei $m/z = 534$, somit um 126 gegenüber der Ausgangsverbindung **69** erhöht. Dies spricht für eine dreifache Acetylierung. Im ¹H-NMR-Spektrum treten keine Signale austauschbarer Protonen auf, ebenso fehlt gegenüber dem Spektrum des Edukts **69** das Singulett-Signal bei $\delta = 6,64$ ppm, welches der Enaminonstruktur zugeordnet ist.

Die Acetylierung der OH-Gruppen zeigt, dass die Verbindung **69** als Naphthalindiol vorliegt und nicht zum o-Chinon oxidiert wurde. Die dritte Acetylierung ist möglich, da durch die vorliegende Endiaminon-Struktur an Position 2 der Doppelbindung die Elektronendichte erhöht ist.

4.3.2 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Bei den durchgeführten Umsetzungen des Enaminons **39** mit den p-Benzochinonen **1a-c,e,f** wurden die Produkte **60a-f** (S. 37) isoliert, die durch einen nucleophilen Angriff der polarisierten Doppelbindung im ersten Reaktionsschritt entstehen. Dies erscheint erwartungsgemäß. *Huang* und *Wang* konnten durch Berechnungen anhand der Analogverbindung **40** (S. 17) zeigen, dass die Elektronendichte des β -Kohlenstoffatoms die der beiden Stickstoffatome übertrifft^{27,28}. Sie nehmen an, dass bei Reaktionen von Enaminonen dieser Art mit Elektronenmangelverbindungen der nucleophile Angriff stets von diesem β -C-Atom ausgeht. Nur die Verwendung starker Basen als Lösungsmittel führe nach Meinung der Autoren zu primären Stickstoff-Addukten^{27,29,30}. Das Produkt **69** entstand entgegen dieser Annahme durch nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms an Position 4 des 1,2-Naphthochinons in Essigsäure.

Die hohe Nucleophilie der angreifenden Partialstruktur ist eine Voraussetzung für diese Additionsreaktion, es spielen jedoch weitere Faktoren für die Reaktion mit dem Elektrophil eine Rolle. Das HSAB-Konzept nach *Pearson*^{31,32} basiert auf der Beobachtung, dass sogenannte harte Säuren vorrangig mit harten Basen reagieren und weiche Säuren bevorzugt mit weichen Säuren. Die Enaminonstruktur weist zwei basische Zentren auf, zum einen die Stickstoffatome, die als harte Basen einzuschätzen sind und zum anderen das β -Kohlenstoffatom, welches im Vergleich zu den Stickstoffatomen die weichere (Lewis-) Base darstellt. Bei den bislang beschriebenen Reaktionen mit p-Benzochinonen erfolgte, gemäß dieser Regeln, ein Angriff des ‚weicheren‘ β -Kohlenstoffatoms an die weiche ‚saure‘ Gruppe des Chinons, das Vinyl. Verglichen mit den Positionen 2 bzw. 3 eines 1,4-Benzochinons könnte die Position 4 des 1,2-Naphthochinons als eine härtere Säure angesehen werden. Dies würde begründen, weshalb die polarisierte Doppelbindung eines p-Chinons von dem β -Kohlenstoffatom angegriffen wird, während die Position 4 des o-Chinons bevorzugt mit dem Stickstoffatom reagiert.

²⁷ Z.-T.-Huang and M.-X.-Wang, *The Chemistry of Functional Groups, Part 2*, 1304-1363

²⁸ Z.-T.-Huang and J.-C.-Wang, unpublished results

²⁹ C. H. Tiemann, W. D. Kollmeyer and S. A. Steven, Ger. Offen, 2.445.421; *Chem. Abstr.*, **1975**, 83, 97297b

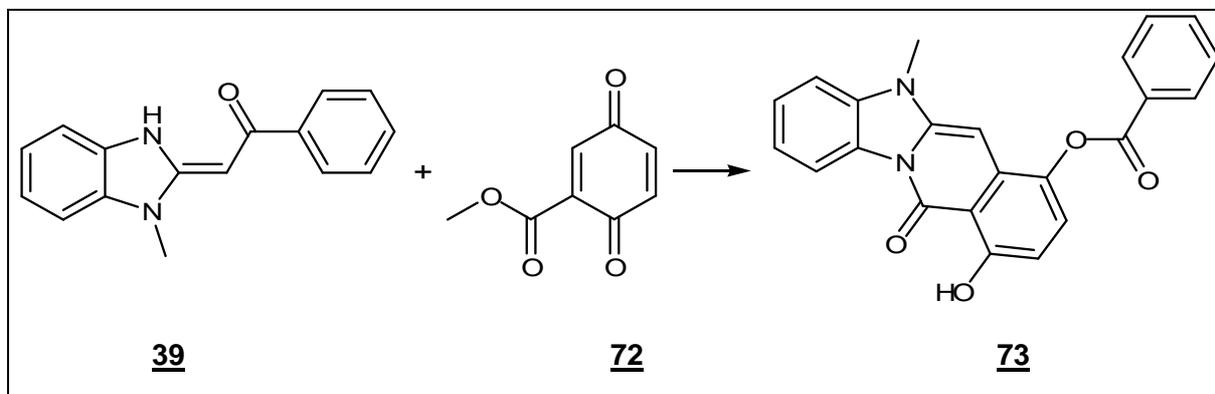
³⁰ K. Shiokawa, S. Tsuboi, S. Kagabu, K. Moriya and B. Baasner, Eur. Pat. Appl. EP 212600 **1987**; *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 7209m

³¹ R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533-3543

³² R. G. Pearson, Songstad, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1827-1836

4.4 Darstellung des Benzo[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-11-ons 73

Wird die Ausgangsverbindung 39 in Eisessig gelöst und tropfenweise mit einer Lösung äquivalenter Menge Methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-carboxylats 72 versetzt, kann nach 72 Stunden ein gelblich gefärbter Niederschlag der Verbindung 73 isoliert werden.



Schema 4.8: Darstellung der Verbindung 72

Der Molekularpeak wird im Massenspektrum bei $m/z = 384$ wiedergegeben, ein weiteres Signal bei $m/z = 122$ trifft auf ein Benzoat-Fragment zu und liefert einen Hinweis auf eine Acylwanderung, wie sie bereits bei der Synthese der ringoffenen *Michael*-Addukte (S. 37) beobachtet wurde. Die Elementarzusammensetzung entspricht der abgebildeten Struktur 73. Eine C=O-Valenzschwingung bei $\tilde{\nu} = 1731 \text{ cm}^{-1}$ im Infrarotspektrum bestätigt die Esterstruktur.

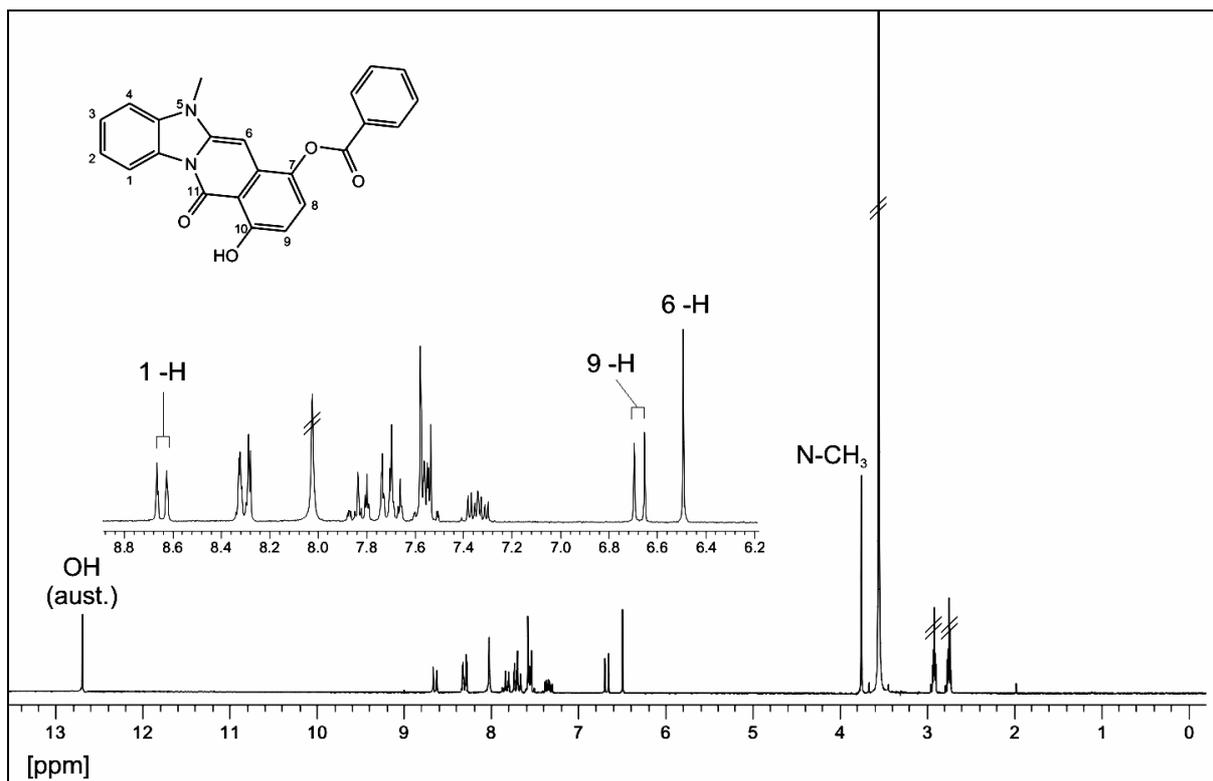


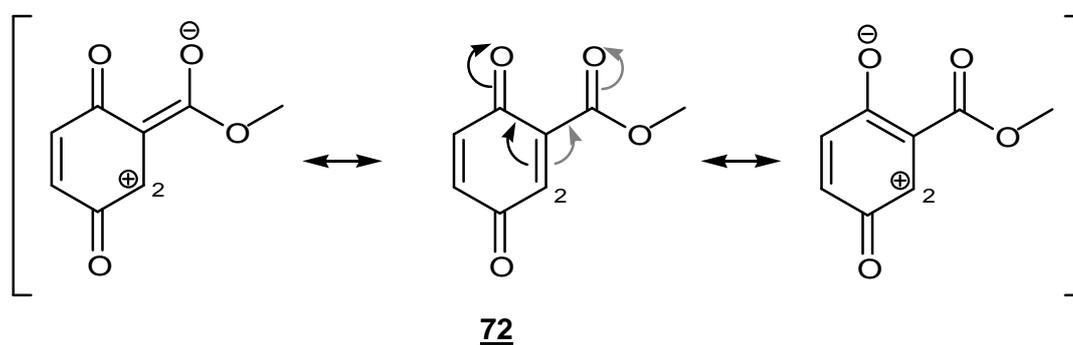
Abbildung 4.6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **73** (200 MHz, DMF-D_7)

Die vicinalen Protonen der Positionen 8 und 9 erscheinen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Form eines AB-Systems bei $\delta = 7,68$ bzw. $6,67$ ppm ($^3J_{AB} = 8,45$ Hz). Das Signal des Wasserstoffatoms der Position 6 tritt als Singulett-Signal bei $\delta = 6,49$ ppm auf, das Proton der Position 1 wird durch die Ketogruppe der Position 11 entschirmt und erscheint tieffeldverschoben bei $\delta = 8,64$ ppm. Die Hydroxylgruppe bildet eine Wasserstoffbrücke zum benachbarten Carbonylsauerstoffatom aus und ergibt daher ein tieffeldverschobenes austauschbares Signal bei $\delta = 12,69$ ppm.

4.4.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

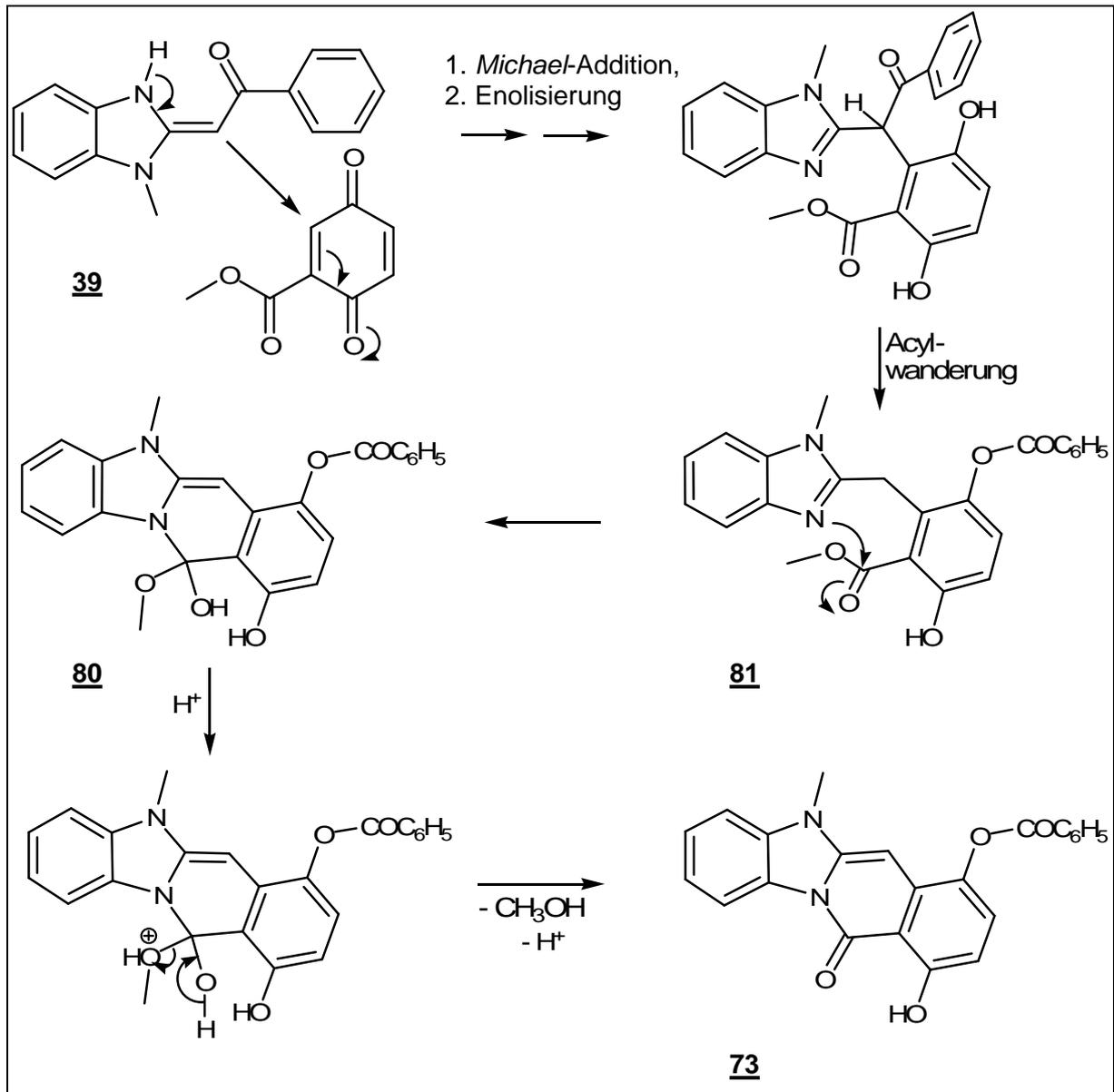
Bei der Umsetzung des Enaminons **39** mit den p-Chinonderivaten **1a-c,e,f** führte der erste Reaktionsschritt über eine *Michael*-Addition zu einem Primäraddukt, welches anschließend zum Hydrochinon **62** enolisierte (Schema 4.4, S. 41).

Im Gegensatz zu den dort eingesetzten p-Benzochinonen, bei denen die Kohlenstoffatome der Positionen 2,3,5 und 6 eine ähnliche Partialladung aufweisen, sollte die Position 2 des Methyl 3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-carboxylats **72** durch den mesomeren Effekt der zusätzlichen Seitenketten-Carbonylfunktion stärker aktiviert sein, so dass ein nucleophiler Angriff des Enaminonsystems an dieser Position des Chinons erfolgen sollte.



Im Fall des Hydrochinonaddukts **62** (S. 41) wird durch die beschriebene Acylwanderung eine Oxidation zum Chinon und dadurch eine Cyclisierung über das Chinonsystem verhindert (Schema 4.4, S. 41). Eine solche Acylverschiebung findet auch in diesem Fall statt und verhindert damit eine ‚klassische‘ Indolsynthese, die ein chinoides System erfordert.

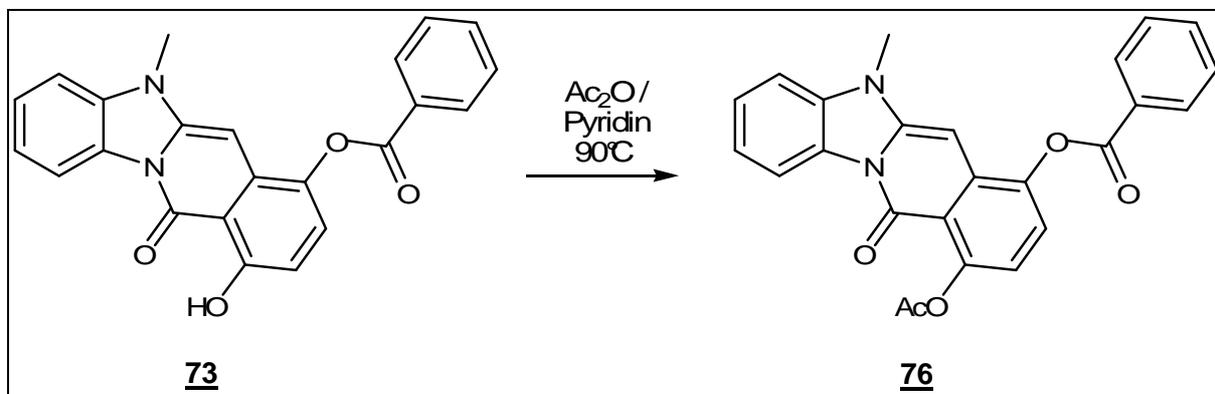
Der Methoxycarbonyl-Substituent der Zwischenstufe **81** (Schema 4.9) stellt jedoch ein zusätzliches Ziel für einen nucleophilen Angriff der Stickstoffelektronen dar. Durch einen Ringschluss über das Carbonylkohlenstoffatom dieser Seitenkette entsteht das Dihydroisochinolin-System **80**. Die gebildete Halbacetalstruktur ist säurelabil, daher erfolgt im essigsauren Milieu die Abspaltung von Methanol, was zur Ausbildung der Amidstruktur der Verbindung **73** führt.



Schema 4.9: Möglicher Reaktionsweg bei der Synthese der Verbindung **73**

4.4.2 Acetylierung der Verbindung **73**

Durch Umsetzung der Verbindung **73** in Acetanhydrid unter Zusatz einiger Tropfen Pyridin erfolgt bei 90°C während 5 Stunden eine Umsetzung zu dem Acetylierungsprodukt **76**.

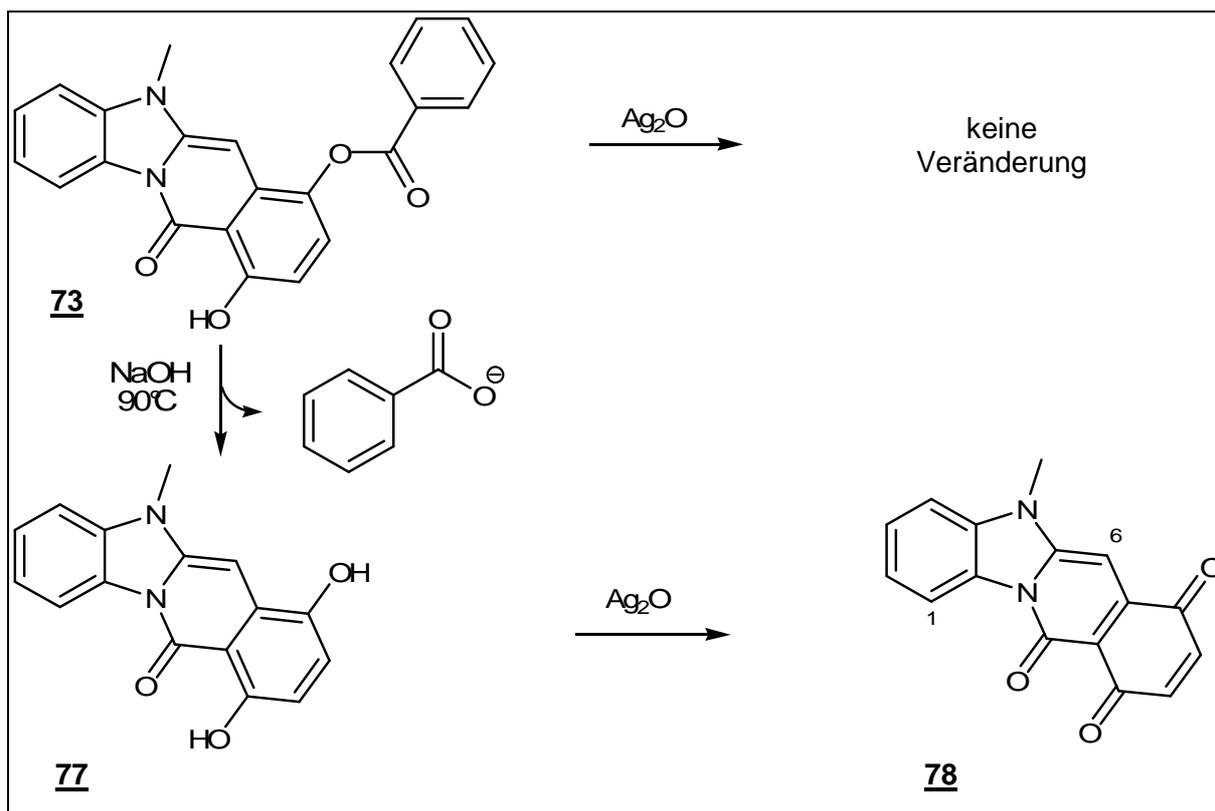


Schema 4.10: Acetylierung der Verbindung **73**

Durch eine einfache Acetylierung ist das Molekulargewicht des Produkts **76** mit 426 g/mol um 42 g/mol gegenüber dem des Edukts **73** erhöht. Im Infrarotspektrum erscheint die zusätzliche Carbonylbande der Acetoxygruppe bei $\tilde{\nu} = 1762 \text{ cm}^{-1}$. Das ¹H-NMR-Spektrum (LM: CDCl₃) des Produkts **76** zeigt im Gegensatz zu dem des Edukts **73** kein austauschbares Signal, dafür ein weiteres Singulett-Signal mit der Intensität dreier Wasserstoffatome bei $\delta = 2,54 \text{ ppm}$ (Acetyl-CH₃). Durch die einfache Acetylierung kann gezeigt werden, dass bei der Verbindung **73** eine Verschiebung des Acylrests auf die Hydroxylgruppe des Hydrochinons stattgefunden hat. Wäre diese Benzoylwanderung nicht aufgetreten, so läge anstatt der abgebildeten Struktur **73** ein Produkt mit einem unveresterten Hydrochinonsystem vor, bei dem eine zweifache Acetylierung zu erwarten wäre.

4.4.3 Oxidation der Verbindung **73**

Durch die Umsetzung der Verbindung **73** mit Silberoxid im Überschuss erfolgt während einer 24 stündigen Umsetzungszeit keine Veränderung der Ausgangssubstanz. Wird die Verbindung in Dioxan gelöst, mit äquimolarer Menge Natriumhydroxid versetzt und erhitzt, erfolgt eine hydrolytische Spaltung des Esters. Die Zwischenstufe **77** wird nach Extraktion durch eine anschließende Umsetzung mit Silberoxid zum Chinon **78** oxidiert (Schema 4.11).



Schema 4.11: Oxidation der Verbindung **73** nach Esterhydrolyse

Das Massenspektrum der Verbindung **78** entspricht mit einem Molpeak von $m/z = 278$ der erwarteten Struktur. Die Carbonylgruppen des Chinonsystems sind im Infrarotspektrum als verbreiterte Bande bei $\tilde{\nu} = 1684 \text{ cm}^{-1}$ zu erkennen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (LM: DMSO-D_6) erscheint das Singulett-Signal des Protons der Position 6 bei $\delta = 7,01 \text{ ppm}$. Das Wasserstoffatom der Position 1 wird gegenüber den weiteren Protonen des Benzimidazolins aufgrund der räumlichen Nähe zur benachbarten Ketogruppe tieffeldverschoben zu $\delta = 8,64 \text{ ppm}$ ($^3J = 8,05 \text{ Hz}$).

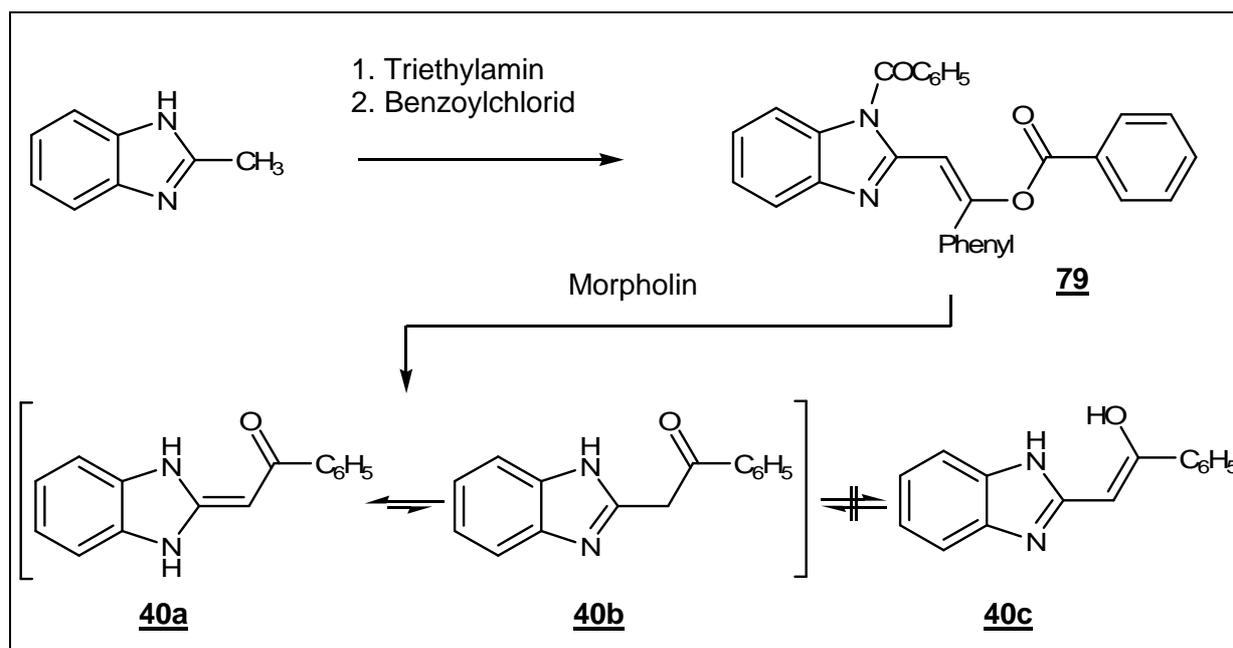
Das Verhalten der Verbindung **73** gegenüber dem Oxidationsmittel zeigt, dass auch in diesem Fall eine Verschiebung des Benzoylrests stattgefunden hat.

5 2-(1,3-Dihydrobenzimidazo-2-yliden)-1-phenylethanon **40** als Enaminon-Komponente

Die Ausgangsverbindung **40** (Schema 5.1) verfügt über ein Endiaminon-System, bei dem die zwei elektronenschiebenden Stickstoffatome in einem Ringsystem fixiert vorliegen. Die Auswirkungen auf das Verhalten dieser Teilstruktur bei Umsetzungen mit Chinonen ist im Abschnitt 4.2 (S. 37) am Beispiel der Verbindung **39** beschrieben. Das Enaminon **40** unterscheidet sich von **39** durch das Fehlen einer N-Methylgruppe. Dies sollte die Cyclisierung durch einen nucleophilen Angriff eines Stickstoffatoms erleichtern.

5.1 Darstellung der Verbindung **40**

Die Synthese der Verbindung **40** erfolgt in Anlehnung an einen in der Literatur³³ beschriebenen Weg. 2-Methylbenzimidazol wird zunächst durch Umsetzung mit Benzoylchlorid in Triethylamin mehrfach acyliert. Das Zwischenprodukt **79** reagiert anschließend durch Morpholinolyse zum Produkt **40**.



Schema 5.1: Darstellung der Ausgangsverbindung **40**

Auch die Verbindung **40** stellt ein Gemisch zweier tautomerer Formen dar, es liegt ein Gleichgewicht zwischen der Enaminonform **40a** und der Amidinform **40b** vor. Der Anteil der Amidinform wurde durch *Dzinchuk*, *Lozinskii* und *Vypirailenko* anhand der Intensitäten der entsprechenden ¹H-NMR-Peaks bestimmt und wird mit 21% angegeben³³.

³³ I.B.Dzinchuk, M.O.Lozinskii, A.V.Vypirailenko, *Russian Journal of Chemistry*, **1994**, 30, 6, 971-976

Die Integrale eines aufgenommenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (Abbildung 5.1) der synthetisierten Substanz bestätigen dieses Tautomerengenverhältnis. Das CH_2 -Signal der Amidinform erscheint bei $\delta = 4,68$ ppm, das CH -Signal der Enaminform bei $\delta = 6,09$ ppm, bei einem Integralverhältnis von 0,38:0,81 beträgt der Anteil der Amidinform **40b** in DMSO demnach etwa 23,5 % (Abbildung 5.1).

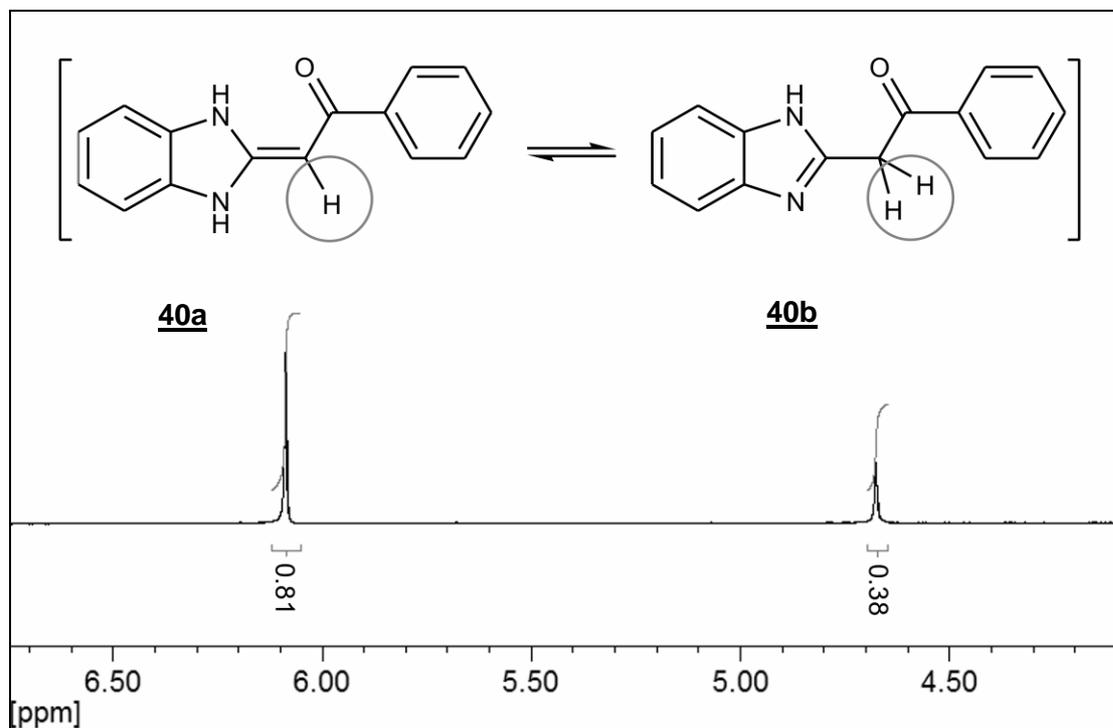
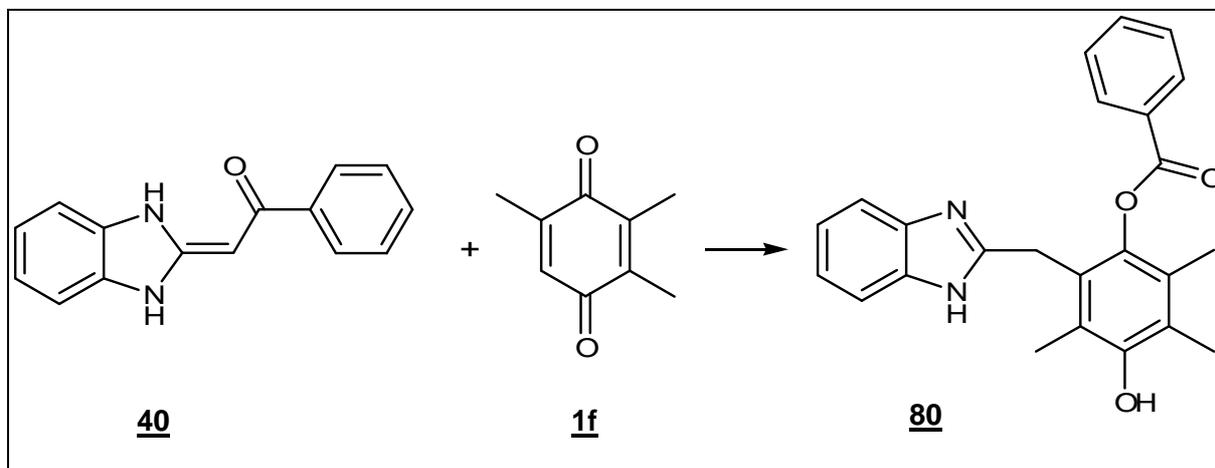


Abbildung 5.1: Ausschnitt eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung **40** (200 MHz, DMSO-D_6)

Eine denkbare Enolform **40c** (Schema 5.1) wird in der Literatur nicht beschrieben und kann bei der synthetisierten Substanz spektroskopisch nicht detektiert werden.

5.2 Darstellung des ringoffenen *Michael*-Addukts 80

Einer Essigsäurelösung des Enaminons 40 wird unter Rühren tropfenweise eine Lösung einer äquimolaren Menge Trimethylbenzochinons 1f in Eisessig zugesetzt. Während einer 24 stündigen Umsetzung bei Raumtemperatur entsteht daraufhin die farblose Verbindung 80.



Schema 5.2: Darstellung der Verbindung 80

Die spektrometrische Auswertung ergibt, dass das dargestellte Produkt 80 eine Analogverbindung zu den im Abschnitt 4.2 (S. 37) beschriebenen nicht-cyclisierten *Michael*-Addukten 60a-f darstellt.

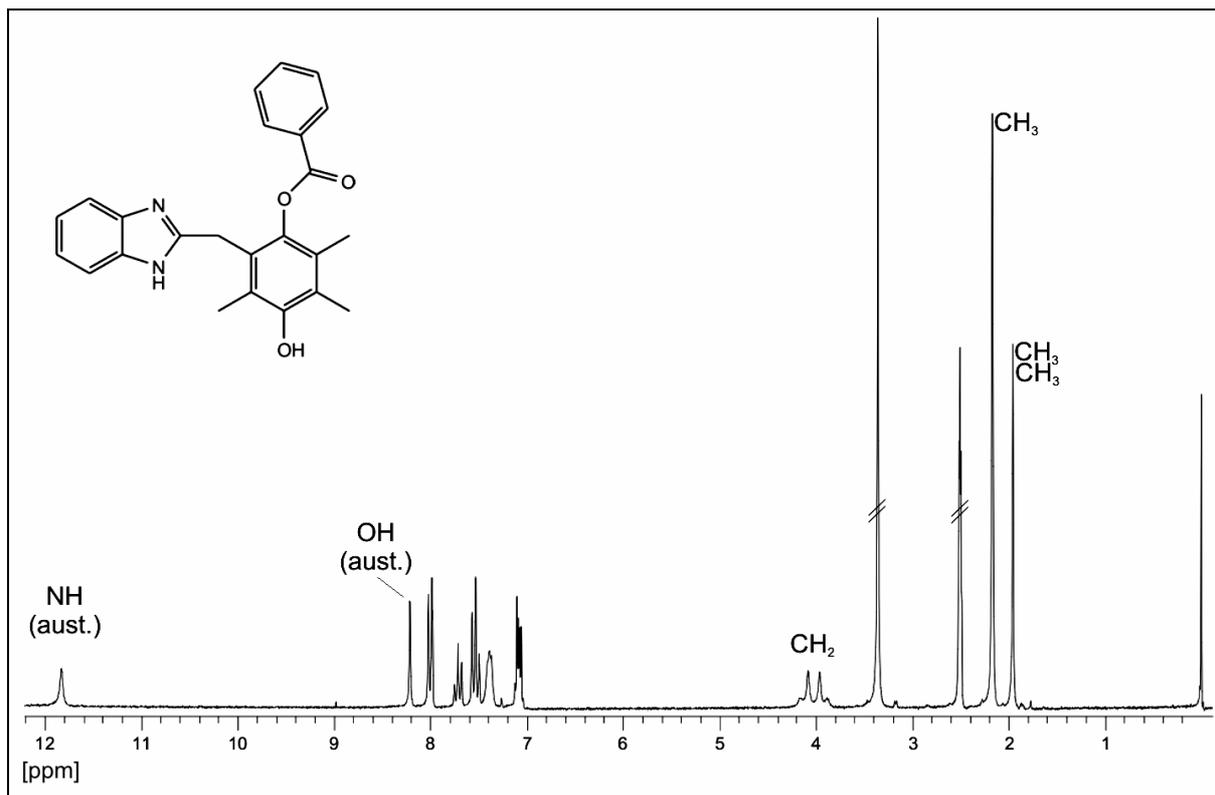


Abbildung 5.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **80** (200 MHz, DMSO-D_6)

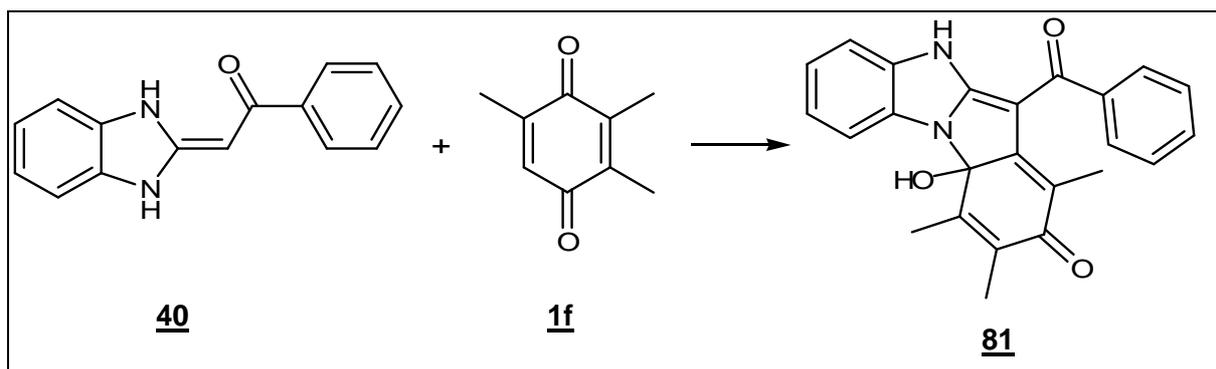
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **80** (Abbildung 5.2) entspricht weitgehend dem der Verbindung **60f**. Das zusätzliche austauschbare NH-Signal tritt bei $\delta = 11,83$ ppm auf. Wie im Spektrum der Verbindung **60f** ist auch hier eine Aufspaltung des Signals der geminalen Protonen der Methylenbrücke in ein AB-System bei $\delta = 4,02$ zu beobachten (vgl. Abbildung 4.4, S. 40).

5.2.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Die Enaminon-Komponente reagiert in der *Nenitzescu*-Reaktion, analog zu **39**, mit Trimethyl-1,4-benzochinon **1f** zu einem ringoffenen *Michael*-Addukt. Ein möglicher Mechanismus dieser Synthese wird im Abschnitt 4.2.1 am Beispiel der Verbindung **39** beschrieben (Schema 4.4/ Schema 4.5, S. 41/ 42). Durch die Wanderung des Acylrests wird auch in diesem Fall eine Cyclisierung zum Carbinolamin unterbunden, da die Oxidation zum Chinonaddukt verhindert wird.

5.3 Darstellung des Carbinolamins **81**

Wird eine Lösung von Trimethyl-1,4-benzochinon **1f** in Eisessig vorgelegt und tropfenweise eine Essigsäurelösung äquimolarer oder halb-molarer Menge des Enaminons **40** zugetropft, oder eine Lösung des Enaminons mit zwei Anteilen des Chinons zügig versetzt, so kann nach 24 Stunden die violett gefärbte Verbindung **81** isoliert werden. Ist der Anteil des Chinons geringer, so entsteht neben diesem Produkt zusätzlich das farblose ringoffene Addukt **80** (S. 55).



Schema 5.3: Darstellung der Verbindung **81**

In diesem Fall liefert das Infrarotspektrum keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Esters, der durch eine Benzoylverschiebung hätte entstehen können (vgl. Produkte **60a-f**, S. 38).

Zwei Wasserstoffatome zeigen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einen D_2O -Austausch, ein Signal für die geminalen Protonen einer Methylenbrücke fehlt im Vergleich zu **80**. Neben den Peaks der insgesamt 9 aromatischen Protonen des Benzimidazolins und des Phenylrings treten keine weiteren Signale auf.

Die Carbonylkohlenstoffatome erscheinen im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 5.3) bei $\delta = 183$ und 188 ppm, ein Singulett-Signal bei $\delta = 86$ ppm kann durch das Kohlenstoffatom der Position 4a erklärt werden. Das letztgenannte Signal ließe sich einer zu **80** analogen, ringoffenen Struktur nicht zuordnen.

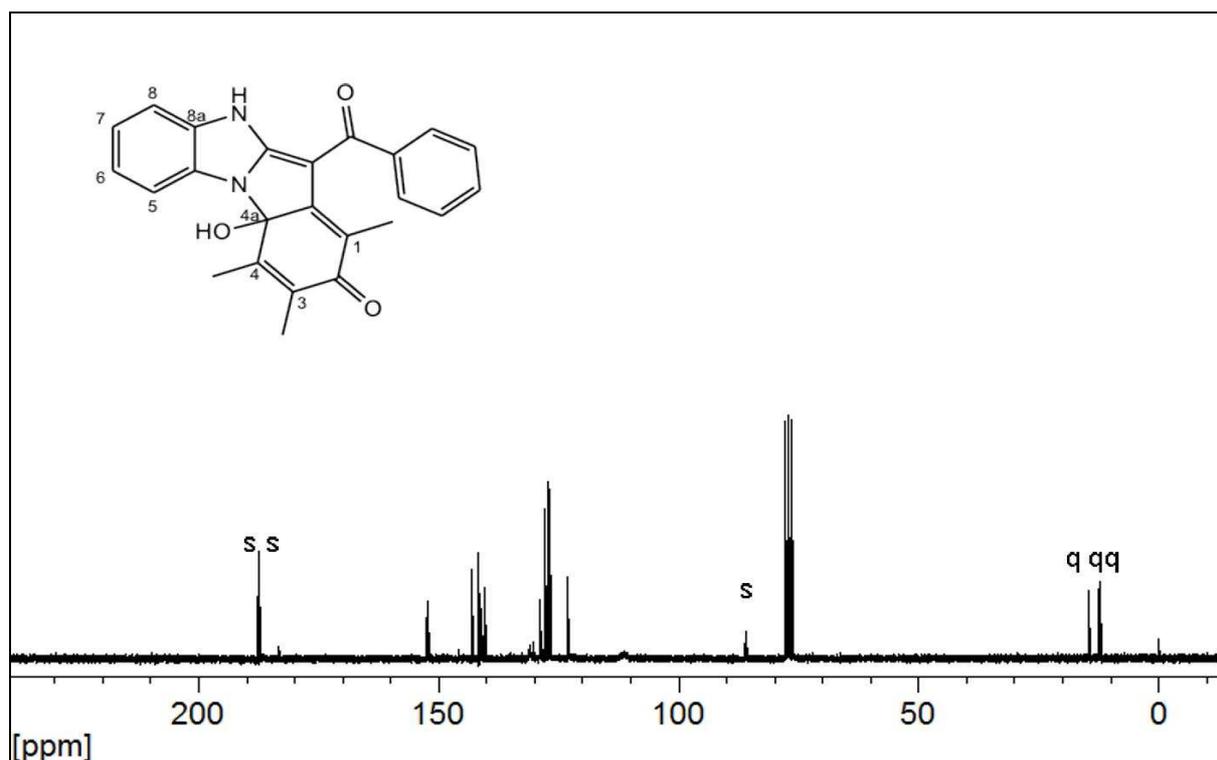
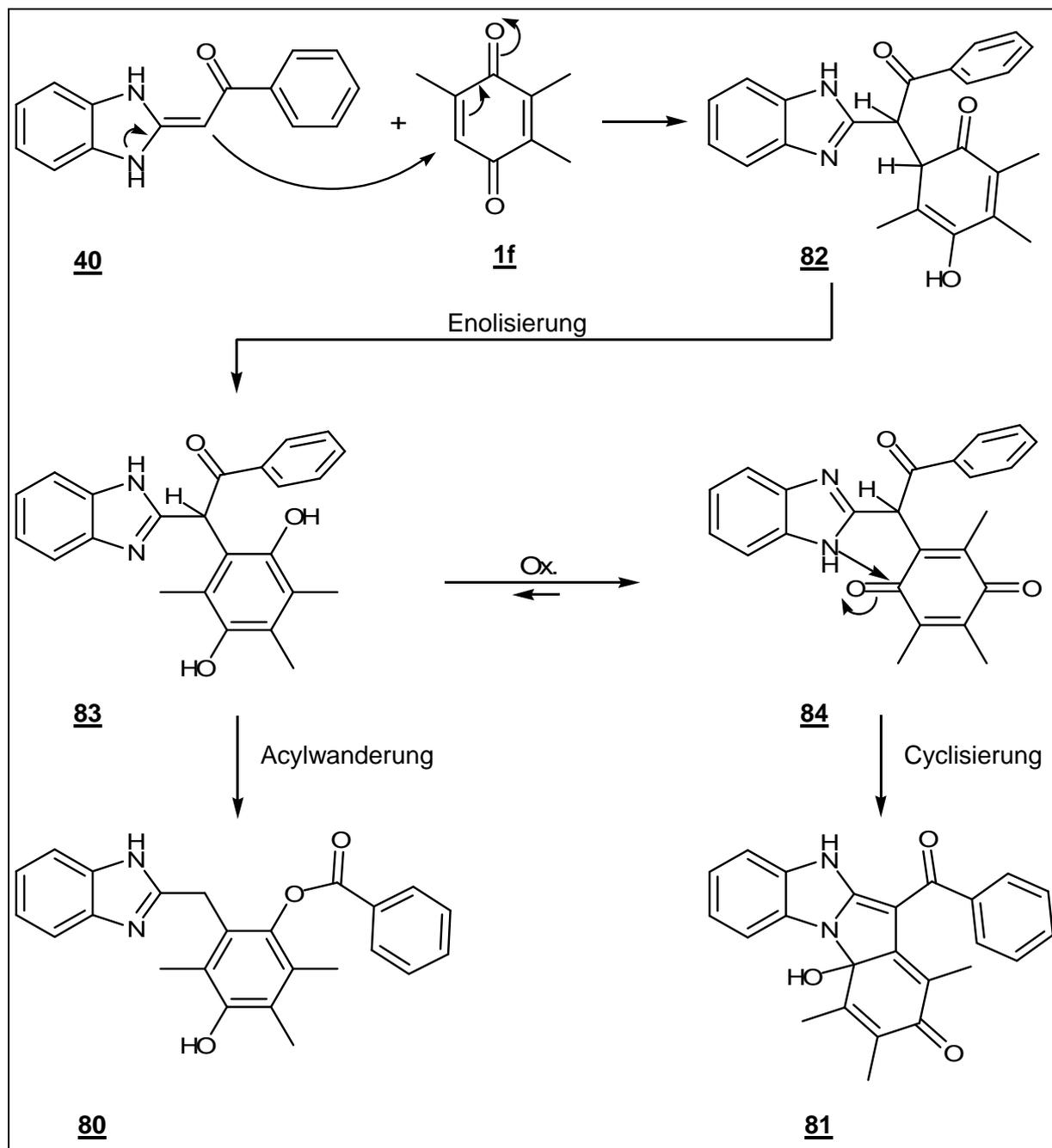


Abbildung 5.3: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **81** (40 MHz, CDCl_3 , rauschentkoppelt)

5.3.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Auch in diesem Fall führt der erste Reaktionsschritt zu einem Primäraddukt **82**, welches anschließend zu einer aromatischen Zwischenstufe **83** enolisiert (Schema 5.4). Durch den erhöhten Anteil des Chinons bzw. durch das Vorliegen überschüssigen Chinons bei Zusatz des Enaminons wird das Gleichgewicht zwischen dem Hydrochinonaddukt **83** und dem Chinonaddukt **84** auf die Seite der oxidierten Form verschoben. Das Carbonylkohlenstoffatom des Chinons kann daraufhin durch das Stickstoffatom des Benzimidazols nucleophil angegriffen werden, so dass ein Ringschluss zum Carbinolamin **81** erfolgt. Eine Benzoylverschiebung auf der Stufe des intermediären Hydrochinonaddukts erfolgt in diesem Fall nicht, da die Oxidation des Hydrochinons bei den gegebenen Reaktionsbedingungen bevorzugt abläuft und nach einer Oxidation die erforderliche phenolische Hydroxylgruppe nicht mehr vorliegt.

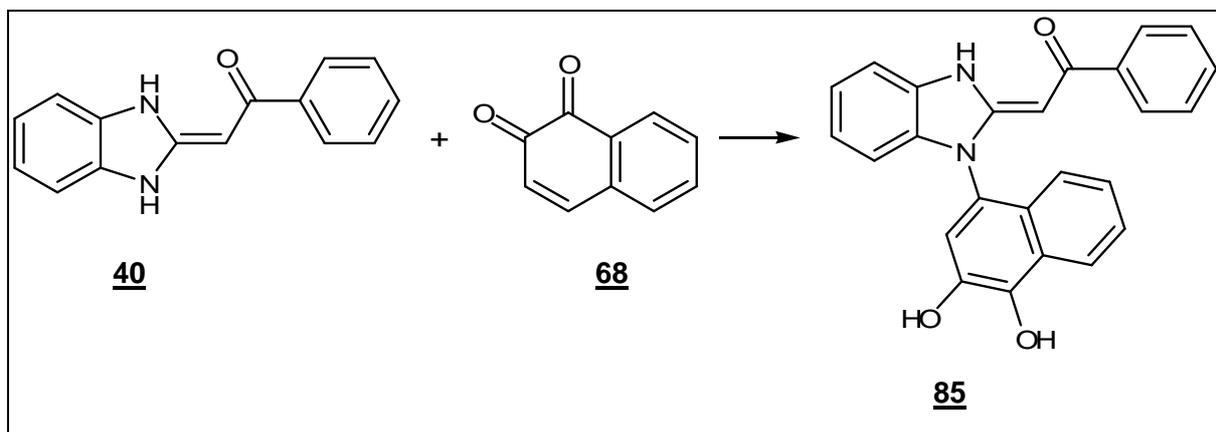


Schema 5.4: Möglicher Reaktionsweg bei der Synthese der Verbindungen **80** und **81**

Besteht hingegen kein Chinonüberschuss zu Beginn der Reaktion, so überwiegt das Hydrochinonaddukt **83**. Dies ermöglicht die Übertragung des Benzoylsubstituenten auf die benachbarte Hydroxylgruppe und verhindert auf diesem Wege eine Oxidation zum Chinon.

5.4 Darstellung des N-Addukts **85**

Das Enaminon **40** reagiert bei einer Umsetzung mit 1,2-Naphthochinon **68** in Eisessig in gleicher Weise wie die strukturell vergleichbare Ausgangsverbindung **39** (S. 43). Bei Umsetzung der beiden Reaktanden in gleichem Verhältnis entsteht das grünlich gefärbte Produkt **85**.



Schema 5.5: Darstellung der Verbindung **85**

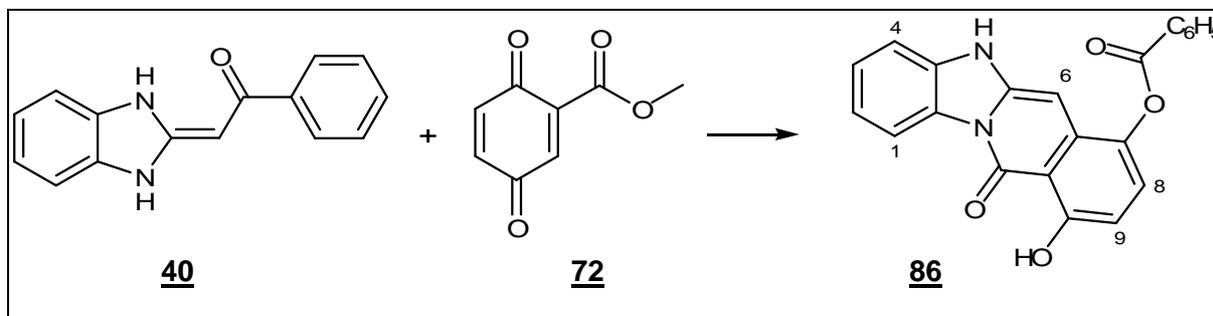
Die drei Protonen der Heteroatome erscheinen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als austauschbare Signale bei $\delta = 9,03$, $9,35$ und $11,10$ ppm. Die Methingruppe des Endiamins ergibt ein Singulett-Signal bei $\delta = 7,04$ ppm. Die weiteren analytischen Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der Verbindung **69**.

5.4.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Die Verbindung **85** ist mittels direktem nucleophilen Angriffs eines Stickstoffatoms des Enaminons an Position 4 des 1,2-Naphthochinons entstanden. Die Struktur erscheint analog zu der im Abschnitt 4.3 (S. 43) beschriebenen Verbindung **69**. Im Abschnitt 4.3 wird ein möglicher Reaktionsmechanismus am Beispiel des N-methylierten Derivats **69** erläutert, der auch auf den Syntheseweg der Verbindung **85** zutreffen sollte.

5.5 Darstellung des Benzo[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-11-ons **86**

Wird die Verbindung **40** mit Methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-carboxylat **72** im Verhältnis 1:1 zur Reaktion gebracht, so entsteht während einer 72 stündigen Umsetzung in Essigsäure die gelb gefärbte Verbindung **86**.



Schema 5.6: Darstellung der Verbindung **86**

Carbonylbanden bei $\tilde{\nu} = 1734 \text{ cm}^{-1}$ und 1668 cm^{-1} im Infrarotspektrum, sowie eine verbreiterte Bande bei $\tilde{\nu} = 3264 \text{ cm}^{-1}$ (OH-Valenzschwingung, H-Brücke) sprechen dafür, dass dieses Produkt ein Analogderivat zur Verbindung **73** (Abschnitt 4.4, S. 47) darstellt.

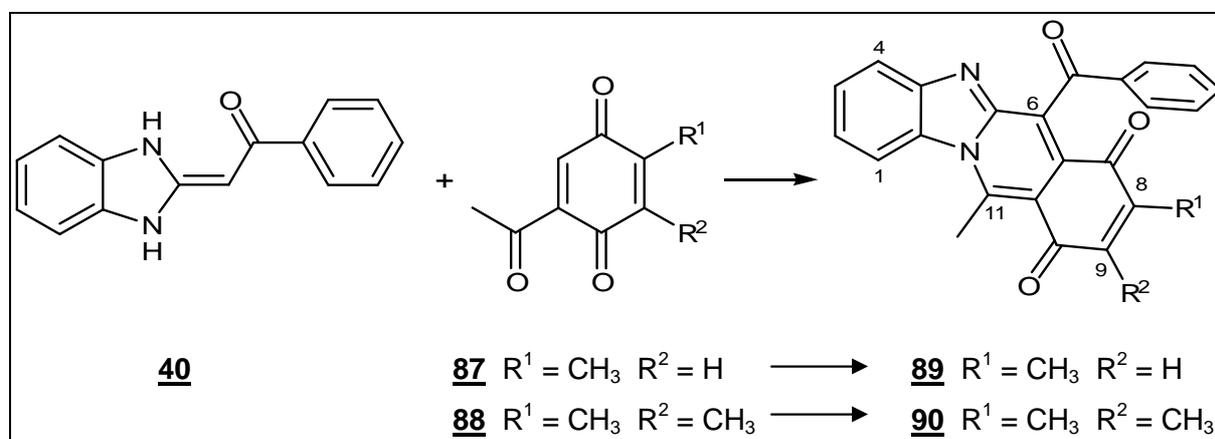
Das ^1H -Magnetresonanzspektrum (LM: DMF- D_7) verdeutlicht, dass auch in diesem Fall die beschriebene Acylwanderung abläuft. Bei $\delta = 6,39 \text{ ppm}$ erscheint das Singulett-Signal des Protons der Position 6. Ein gegenüber dem N-Methyl-Derivat **73** zusätzliches austauschbares Signal ist der NH-Gruppierung zuzuordnen.

5.5.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Der Reaktionsmechanismus wird anhand der Verbindung **73** im Abschnitt 4.4 (S. 49) erläutert. Das Fehlen des Stickstoffsubstituenten hat keine erkennbare Auswirkung auf den Reaktionsverlauf.

5.6 Darstellung der 11-Methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-7,10-dione **89** und **90**

Durch Umsetzung des 2-(1,3-Dihydrobenzimidazo-2-yliden)-1-phenylethanons **40** mit dem acetylsubstituierten p-Benzochinon **87** bzw. **88** in wasserfreier Essigsäure entsteht das Produkt **89** bzw. **90**. Um die Verbindung ohne Nebenprodukte isolieren zu können, ist ein Chinonüberschuss zu Beginn der Umsetzung erforderlich. Dies wird entweder durch ein zügiges Zusetzen zweier Anteile des Chinons zu einer Lösung eines Anteils des Enaminons oder durch Vorlegen einer Chinonlösung und langsames Zutropfen einer äquimolaren oder halbmolaren Menge des gelösten Enaminons erzielt. Die Reaktion verläuft deutlich exotherm, die Bildung des orangefarbenen Produkts **89** bzw. **90** beginnt bereits nach wenigen Minuten.



Schema 5.7: Darstellung der Verbindungen **89** und **90**

Die Massenspektren der Verbindungen zeigen einen Molekularpeak von $m/z = 380$ bzw. 394 , Signale bei $m/z = 122$, die für ein Benzoat-Fragment sprächen, sind nicht ersichtlich. Die C=O-Valenzschwingungen im Infrarotspektrum erscheinen im Bereich von $\tilde{\nu} = 1654 \text{ cm}^{-1}$ bis 1675 cm^{-1} . Sie sind der p-Chinon-Struktur zuzuschreiben, die Lage dieser Banden schließt eine Ester-Partialstruktur aus. NH-Valenzschwingungen gehen aus den Spektren nicht hervor.

Während die durch Umsetzung mit dem methoxycarbonyl-substituierten Chinon **72** entstandenen Verbindungen **73** und **86** (S. 47 / S. 61) als Folge der Benzoylverschiebung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Singulett für das Proton der Methingruppe (Position 6) zeigen (S. 48), fehlt ein solches Signal hier (Abbildung 5.4).

Bei der Verbindung **89** koppelt das Proton an Position 9 mit der benachbarten Methylgruppe und ergibt daher ein Quartett-Signal bei $\delta = 6,94$ ppm ($^4J = 1,39$ Hz). Die Protonen der Positionen 1 und 4 erscheinen gegenüber den weiteren Benzimidazol-Protonen tieffeldverschoben bei $\delta = 8,34$ und 8,02 ppm.

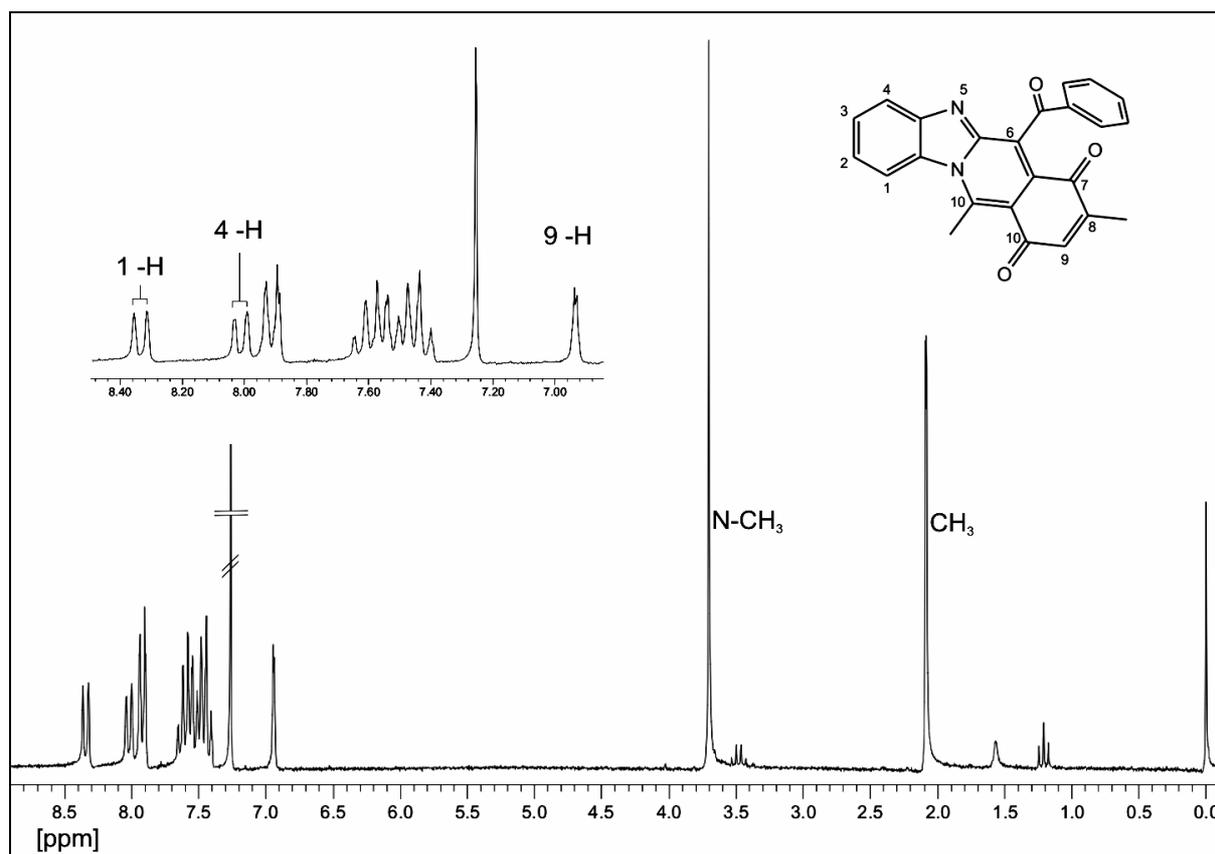
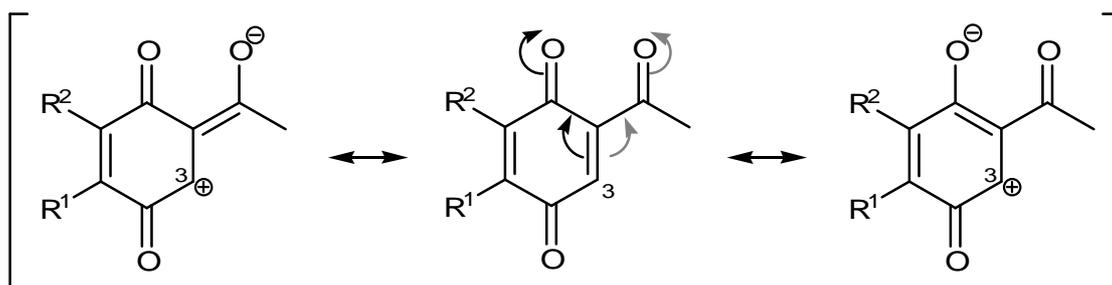


Abbildung 5.4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **89** (200 MHz, CDCl_3)

5.6.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

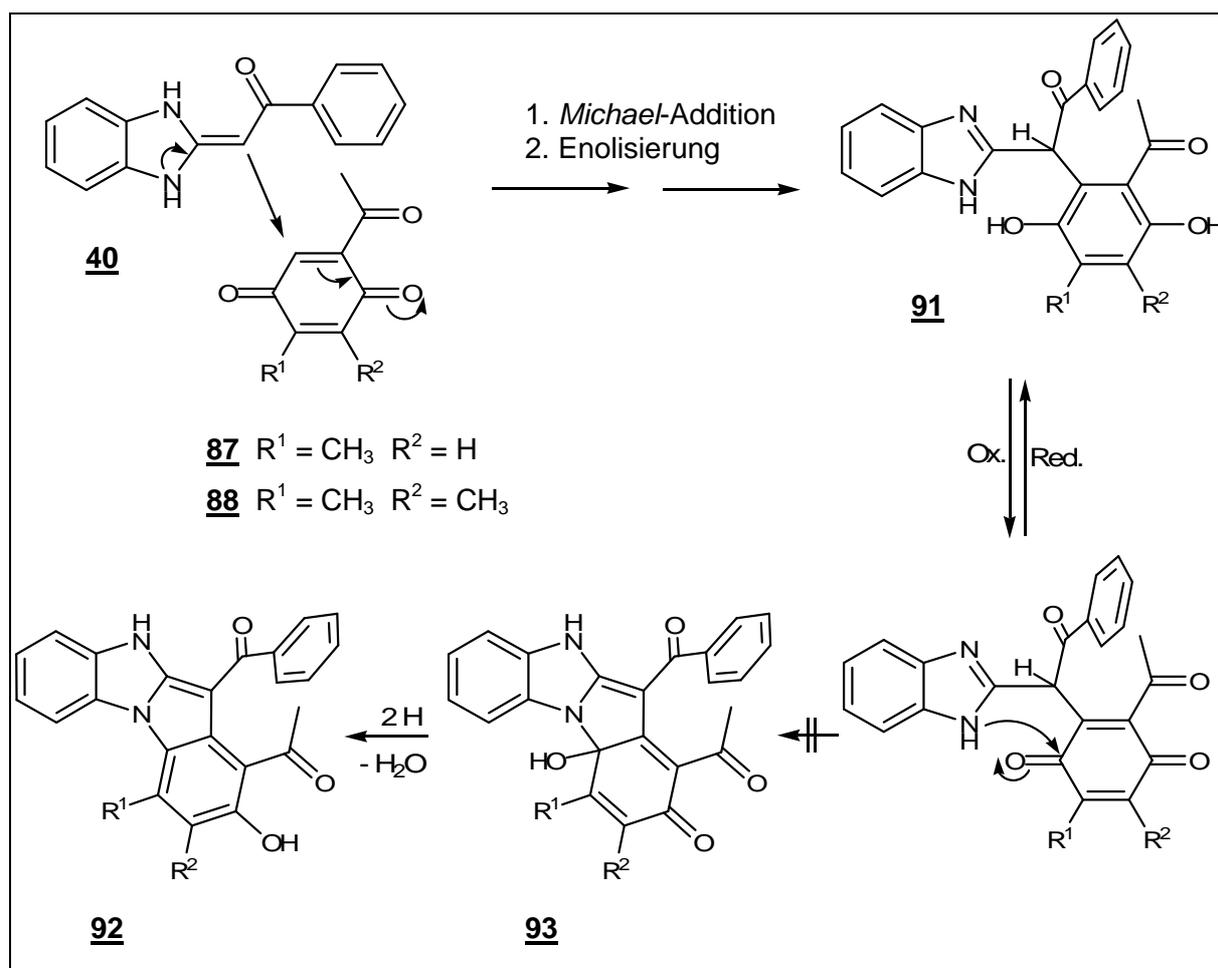
Ähnlich wie im Fall des Methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-carboxylats **72**, ist auch bei den hier eingesetzten 2-Acetyl-1,4-benzochinonen **87** und **88** aufgrund der speziellen Substitution eine bestimmte Position des Ringsystems für einen nucleophilen Angriff prädestiniert. Durch den mesomeren Effekt des Chinon-Carbonylsystems sowie des Acetylsubstituenten wird die Elektronendichte am Kohlenstoffatom der Position 3 deutlich herabgesetzt.



Im ersten Schritt der Umsetzungsreaktion erfolgt ein nucleophiler Angriff des Enaminons, der zur Ausbildung des Hydrochinonaddukts **91** führt (Schema 5.8). Ausgehend von dieser Stufe sind verschiedene Reaktionswege denkbar:

A Ringschluss über die Carbonylfunktion des Chinons

Da durch die Reaktionsbedingungen zu Beginn der Umsetzungsreaktion ein Chinonüberschuss vorgegeben ist, ist zu erwarten, dass das primäre Hydrochinonaddukt **91** zumindest teilweise zum Chinonaddukt oxidiert wird. Eine Cyclisierung über ein Carbonylkohlenstoffatom des Chinons könnte daraufhin zur Carbinolaminstruktur **93** führen, die mit der isolierten Verbindung **81** (Abschnitt 5.3, S. 57) vergleichbar wäre. Eine Weiterreaktion zum 5-Hydroxyindolderivat **92** wäre daraufhin theoretisch möglich. Die bei diesem Reaktionsverlauf zu erwartenden Strukturen sind jedoch mit den analytischen Ergebnissen nicht vereinbar. Im Fall eines Carbinolamins **93** oder eines 5-Hydroxyindols **92** wären austauschbare Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erwarten, desweiteren trifft die ermittelte Elementar-Zusammensetzung auf die Strukturalternative **93** nicht zu. Der ‚klassische‘ Verlauf einer *Nenitzescu*-Indolsynthese kann somit in diesem Fall ausgeschlossen werden.



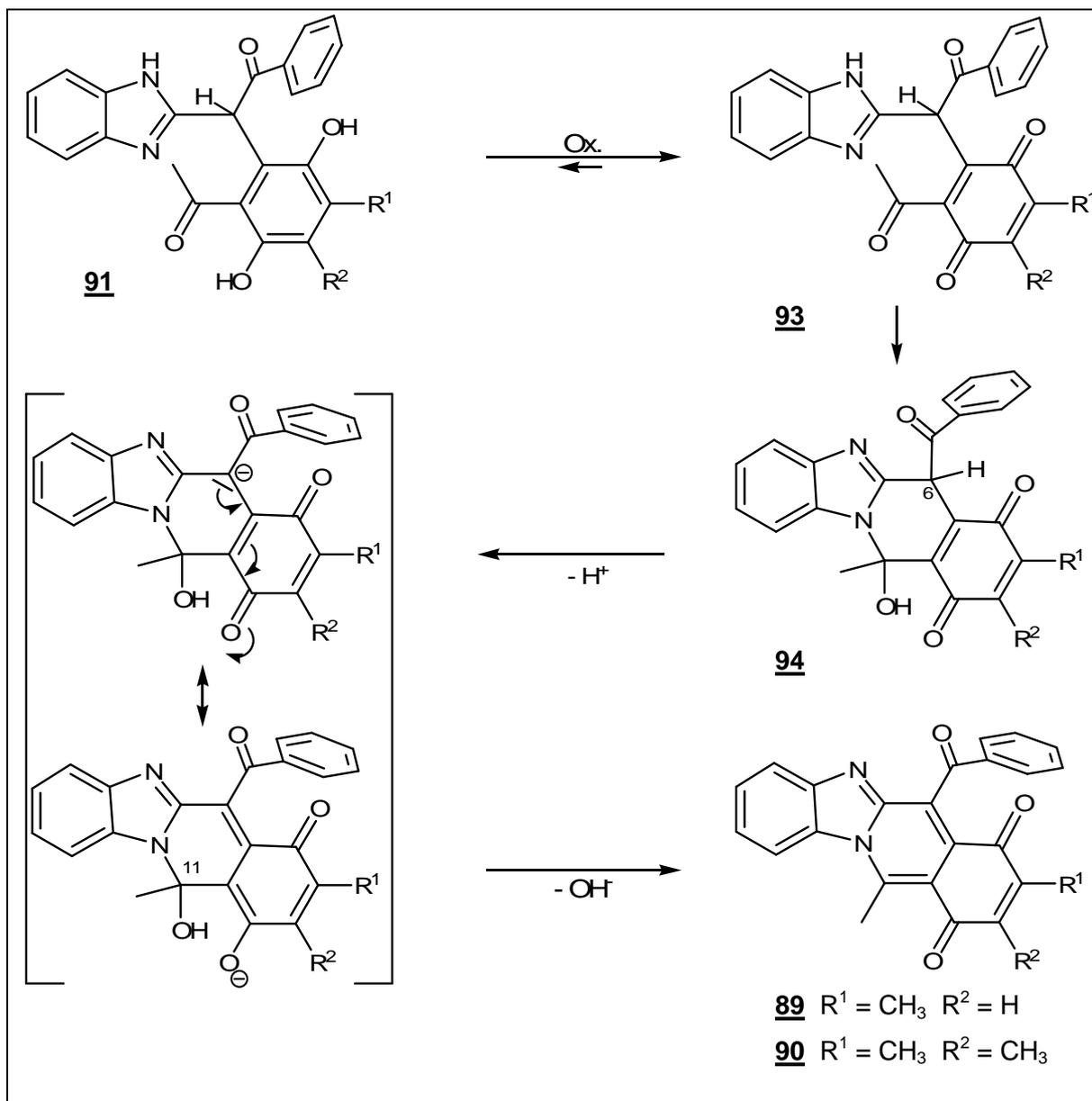
Schema 5.8: Reaktionsweg bei der Bildung der Zwischenstufe **91**, mögliche Bildung eines Carbinolamins oder eines 5-Hydroxyindols

B Benzoylwanderung

Eine Acylverschiebung auf der Stufe eines Hydrochinonaddukts **91** würde die benachbarte Hydroxylgruppe verestern und so eine Oxidation zum Chinon verhindern. Über diesen Weg würden ringoffene Addukte entstehen, wie sie bei der Umsetzung dieses Enaminons mit Trimethyl-1,4-benzochinon isoliert wurden (vgl. Struktur **80**, S. 55). Dieser Verlauf sollte durch die oxidativen Reaktionsbedingungen verhindert werden und kann anhand der NMR- und IR-spektrometrischen Ergebnisse der Endprodukte ausgeschlossen werden.

C Ringschluss über die Carbonylfunktion der Seitenkette

Wie das methoxycarbonyl-substituierte Chinon **72** bieten auch die hier eingesetzten Chinone durch die Carbonylfunktion der Seitenkette eine zusätzliche Cyclisierungsoption. Durch einen Ringschluss über die Acetylgruppe entsteht das Dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]isochinolin-7,10-dion **94**. Eine anschließende Eliminierung der Hydroxylgruppe führt zur Bildung der Benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]isochinolin-7,10-dione **89** und **90** (Schema 5.9).

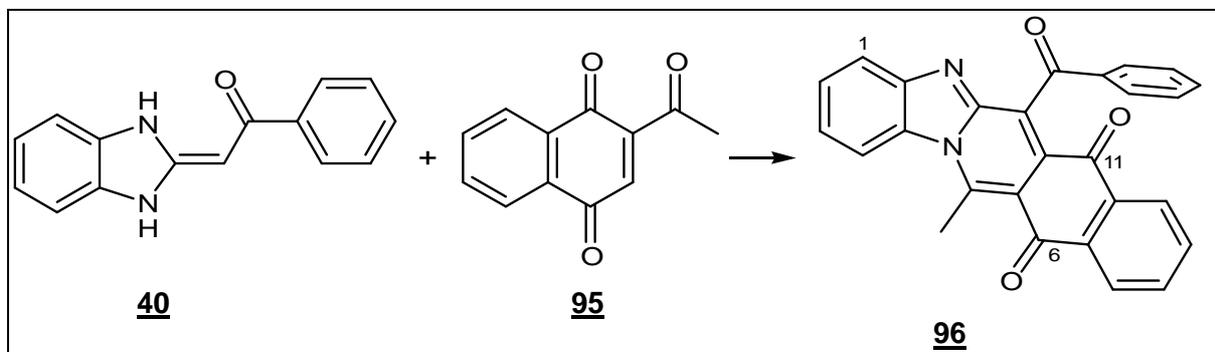


Schema 5.9: Möglicher Reaktionsweg bei der Synthese der Verbindungen **89** und **90**

Die Dehydratisierung wird vermutlich durch das vorliegende Chinonsystem begünstigt. Der -M-Effekt der Chinon-Carbonylgruppen erhöht die Acidität des Protons der Position 6, durch Deprotonierung an dieser Stelle entsteht ein Carbanion dessen negative Ladung über das Chinonsystem delokalisiert werden kann. Die anschließende Abspaltung der Hydroxylgruppe der Position 11 ermöglicht die Ausbildung der Isochinolindion-Struktur (Schema 5.9).

5.7 Darstellung des 12-Benzoyl-5-methyl-4b,13-diaza-indeno[1,2-*b*]anthracen-6,11-dions 96

Durch Umsetzung des Enaminons 40 mit 2-Acetyl-1,4-naphthochinon 95 wird ein Produkt erhalten, dessen Struktur mit 89 bzw. 90 vergleichbar ist (Abschnitt 5.6, S. 62).

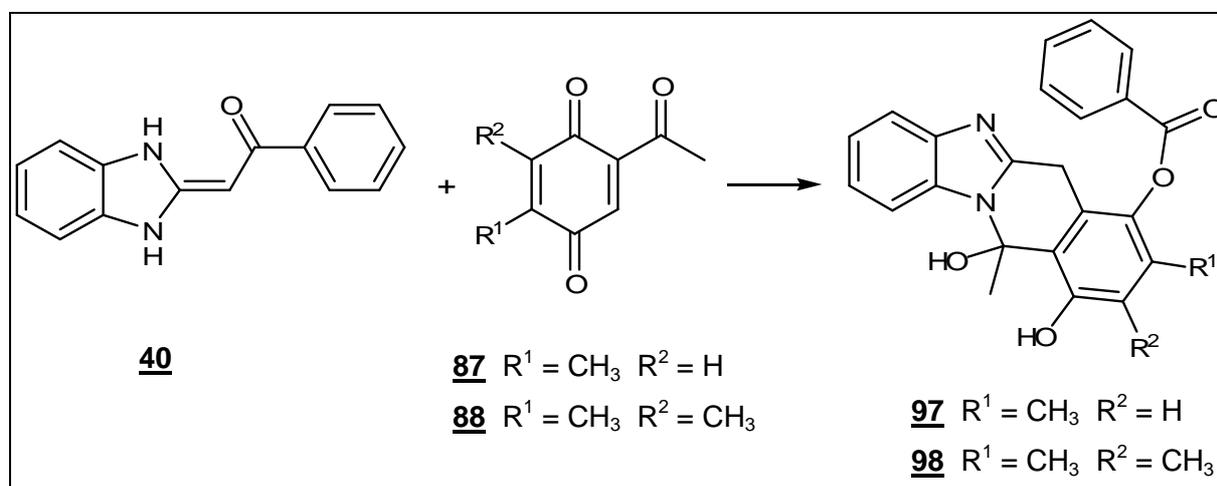


Schema 5.10: Darstellung der Verbindung 96

Zunächst wird durch nucleophilen Angriff des β -Kohlenstoffatoms des Enaminons ein Primäraddukt gebildet, welches zum Hydrochinon enolisiert. Durch die Oxidation des Hydrochinon-Addukts wird eine Acylwanderung verhindert, eine Cyclisierung erfolgt anschließend über die Acetyl-Seitenkette. Nach Abspaltung der Hydroxylgruppe kann das 4b,13-Diazaindeno[1,2-*b*]anthracen-6,11-dion 96 ausgebildet werden. Ein möglicher Reaktionsverlauf ist im Abschnitt 5.6.1 (S. 64) anhand der Strukturanaloga 89 und 90 aufgeführt.

5.8 Darstellung der 11-Methyl-5,5a,6,11-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]-isochinolin-11-ole 97 und 98

Wird die Ausgangsverbindung 40 mit 2-Acetyl-5-methyl-1,4-benzochinon 87 bzw. 5-Acetyl-2,3-dimethyl-1,4-benzochinon 88 unter Reaktionsbedingungen versetzt, bei denen ein zeitweiser Überschuss der Chinonkomponente und sonstige oxidierende Einflüsse vermieden werden, so erfolgt die Bildung des farblosen Produkts 97 bzw. 98. Hierzu wird eine Essigsäurelösung des Enaminons (1 Teil) vorgelegt und anschließend unter Rühren eine Lösung des Chinons 87 bzw. 88 (1/2 bis 1 Teil) zugetropft. Die Reaktion erfolgt unter Ausschluss von Luftsauerstoff. Teilweise entstehen bei einem äquimolaren Verhältnis der Reaktanden als Nebenprodukte die orange gefärbten Benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]isochinolin-7,10-dione 89 bzw. 90, die im Abschnitt 5.6 (S. 62) beschrieben wurden.



Schema 5.11: Darstellung der Verbindungen 97 und 98

Die isolierten Produkte unterscheiden sich deutlich von den chinoiden Strukturen 89 / 90. Die Molmasse von $M_r = 400$ bzw. 414 g/mol weist darauf hin, dass in diesem Fall eine Eliminierung der Hydroxylgruppe ausgeblieben ist. Die Infrarotspektren der Verbindungen zeigen OH-Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu} = 3300$ cm^{-1} , sowie Carbonylbanden bei Wellenzahlen von $\tilde{\nu} = 1730$ bis 1731 cm^{-1} . Letztere sprechen für das Vorliegen einer Esterstruktur. Ein Peak bei $m/z = 122$ im Massenspektrum kann einem Benzoat-Bruchstück zugeordnet werden.

Die zwei Hydroxylgruppen sind im ^1H -Magnetresonanzspektrum als austauschbare Signale zu erkennen. Im Fall der Verbindung 97 erscheint das aromatische Proton der Position 9 bei $\delta = 6,86$ ppm (LM: $\text{DMSO-}D_6$). Die geminalen Wasserstoffatome der Methylengruppe sind magnetisch nicht äquivalent, sie treten bei $\delta = 4,08$ ppm auf und zeigen eine Aufspaltung zum AB-System. Ein zur Struktur 81 (S. 55) analoges, ringoffenes Addukt wäre mit den ^1H -NMR-Spektren zwar bedingt vereinbar, die Lage der Carbonylbanden im Infrarotspektrum

treffen jedoch auf eine Acetyl-Seitenkette nicht zu. Zur Strukturaufklärung trägt ein ^{13}C -NMR der Verbindung **98** bei (Abbildung 5.5): das Singulett-Signal bei $\delta = 85$ ppm kann bei der angenommenen Struktur **97** / **98** dem Kohlenstoffatom der Position 11 zugeordnet werden. Es ist lediglich ein Peak im Bereich von 160-180 ppm zu erkennen, hierbei handelt es sich um das Carbonylkohlenstoffatom des Esters. Die Acetyl-Seitenkette eines ringoffenen Addukts ergäbe ein zusätzliches Singulett-Signal in diesem Bereich.

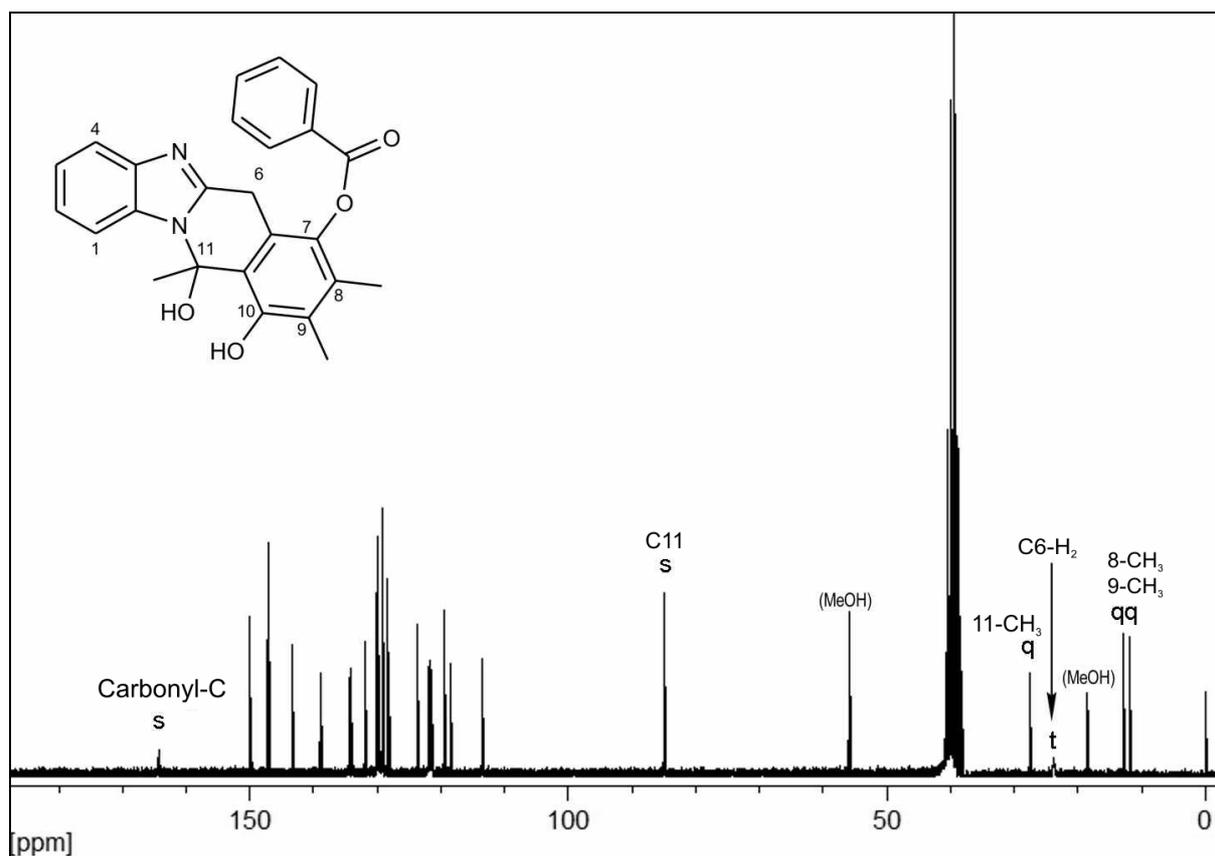
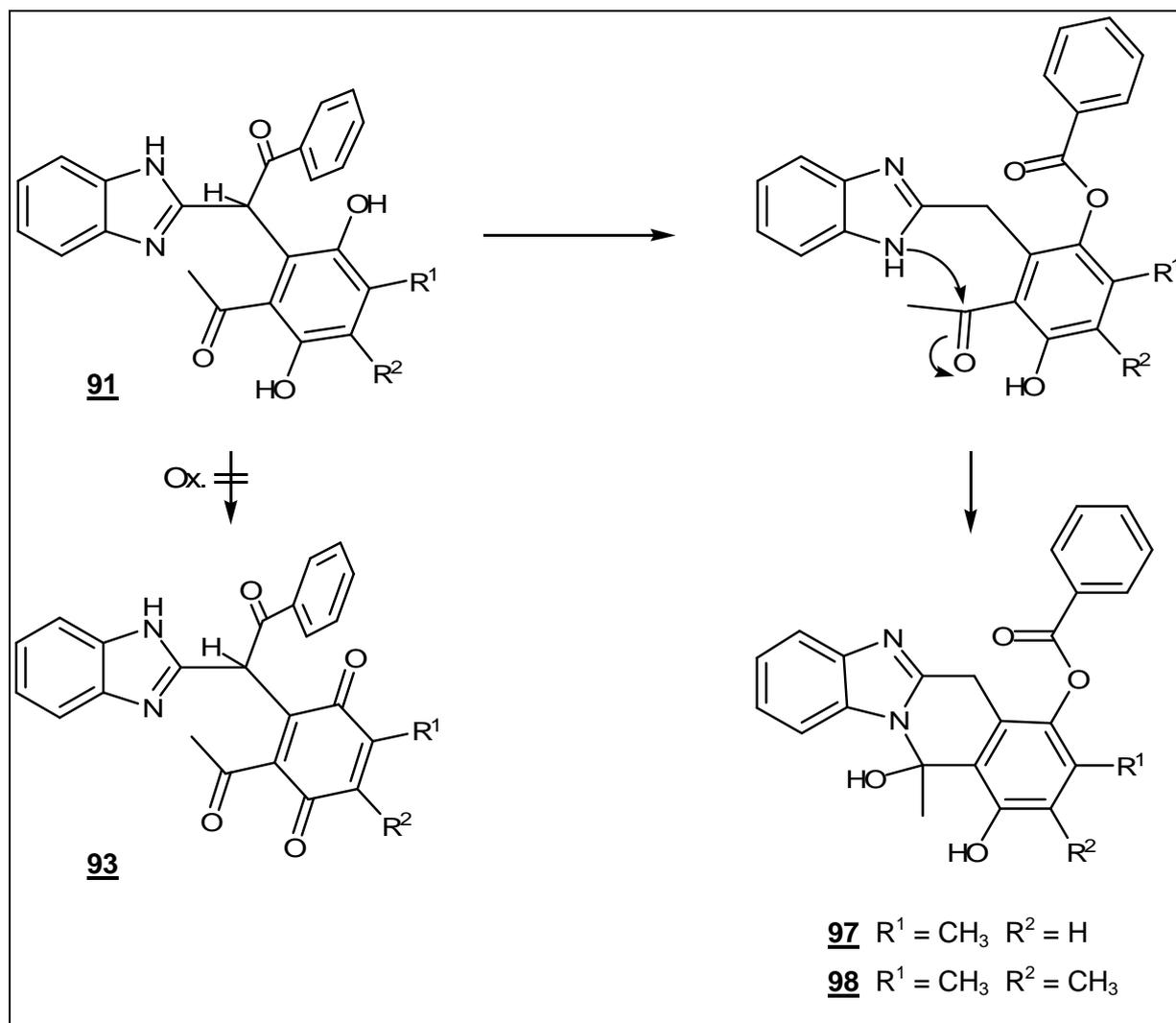


Abbildung 5.5: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **98** (40 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, rauschentkoppelt)

5.8.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Die Verbindungen **97** und **98** können nur dann isoliert werden, wenn oxidierende Einflüsse zu Reaktionsbeginn ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zum Reaktionsweg der Produkte **89** / **90** (S. 62) erfolgt in diesem Fall eine Benzoylverschiebung. Dies spricht dafür, dass nach primärer Bildung eines intermediären Hydrochinon-Addukts **91** (Schema 5.11) eine Oxidation zum Chinon **93** nicht bevorzugt ist. Nach der Acylwanderung ist eine nachträgliche Oxidation nicht mehr möglich, so dass ein Ringschluss lediglich über die Acetylgruppe der Seitenkette erfolgen kann.

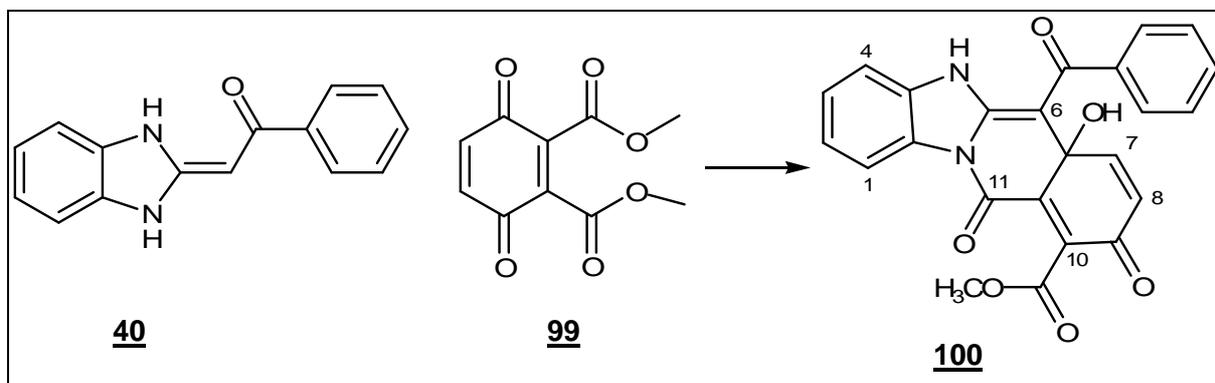


Schema 5.12: Möglicher Reaktionsweg bei der Synthese der Verbindungen **97** und **98**

Eine Eliminierung der Hydroxylgruppe bleibt in diesem Fall aus. Der Grund hierfür dürfte das Fehlen des Chinonsystems sein. Bei der Bildung der chinoiden Verbindungen **89** und **90** wird die Deprotonierung an Position 6 durch die Konjugation zu den Carbonylgruppen des Chinons und durch den Acylsubstituenten an Position 6 erleichtert (vgl. Schema 5.9, S. 66). Dieser Einfluss fehlt bei dieser Struktur. Die noch folgenden Umsetzungsreaktionen (Abschnitt 6.7.1, S. 92) zeigen, dass die beschriebene Dehydratisierung nachträglich abläuft sobald durch Oxidation das Chinonsystem gebildet wird.

5.9 Darstellung des 5,6a-Dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-9,11-dions 100

Wird das Enaminon 40 in Eisessig gelöst und durch tropfenweises Zusetzen einer Lösung von Dimethyl-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien)-1,2-dicarboxylat 99 zur Reaktion gebracht, kann nach 20 Stunden ein gelber kristalliner Niederschlag der Verbindung 100 isoliert werden.



Schema 5.13: Darstellung der Verbindung 100

Das Infrarotspektrum weist mit einer Carbonylbande bei $\tilde{\nu} = 1733 \text{ cm}^{-1}$ auf eine Ester-Partialstruktur hin. Da jedoch aus dem Massenspektrum ein Fragment von $m/z = 122$ nicht hervorgeht, scheint es sich bei dieser Teilstruktur nicht um eine durch Benzoylwanderung entstandene Benzoat-, sondern um eine Acetoxystruktur zu handeln. Aus dem Molekulargewicht ($M_r = 428 \text{ g/mol}$) kann abgeleitet werden, dass bei der Umsetzung der beiden Reaktanden ein Äquivalent Methanol freigesetzt wird.

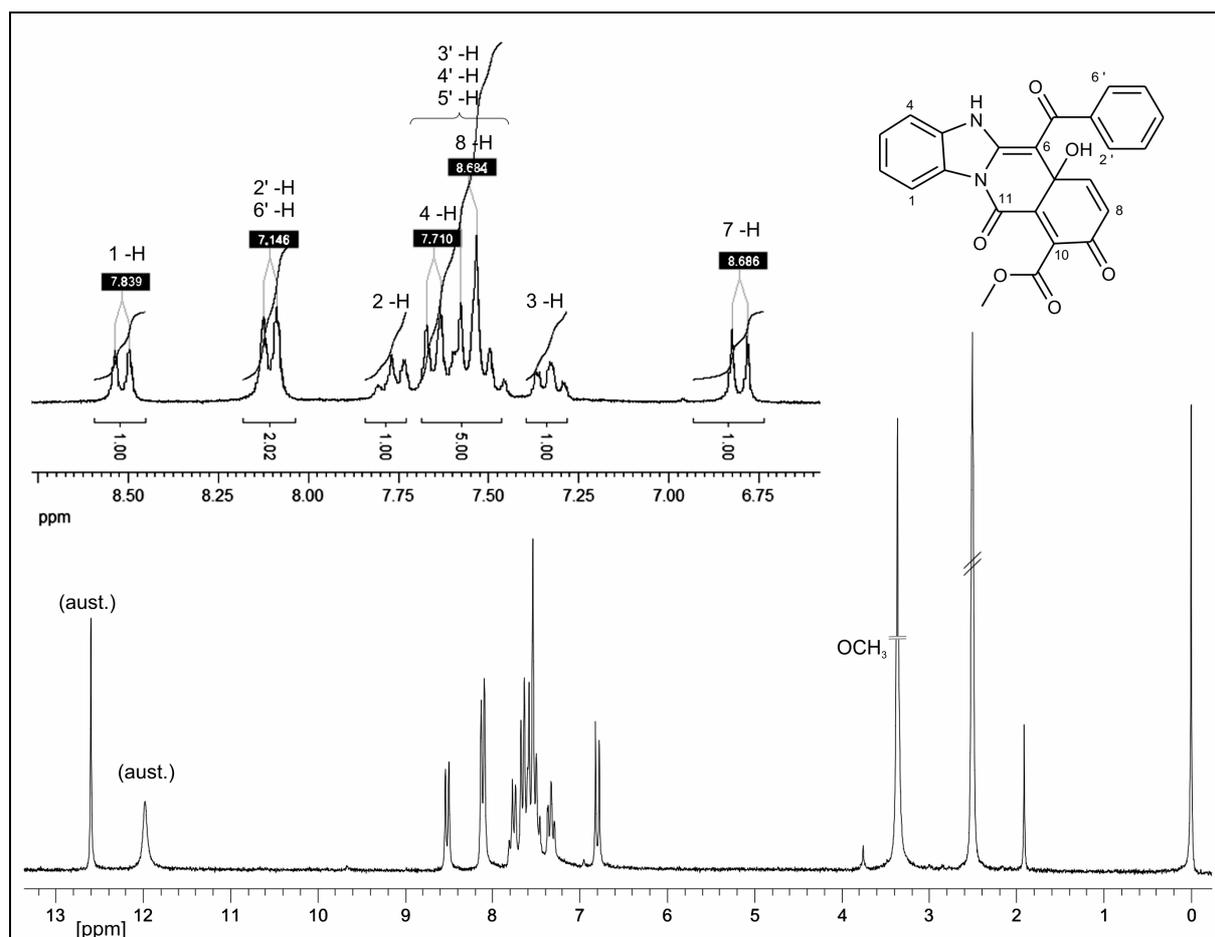


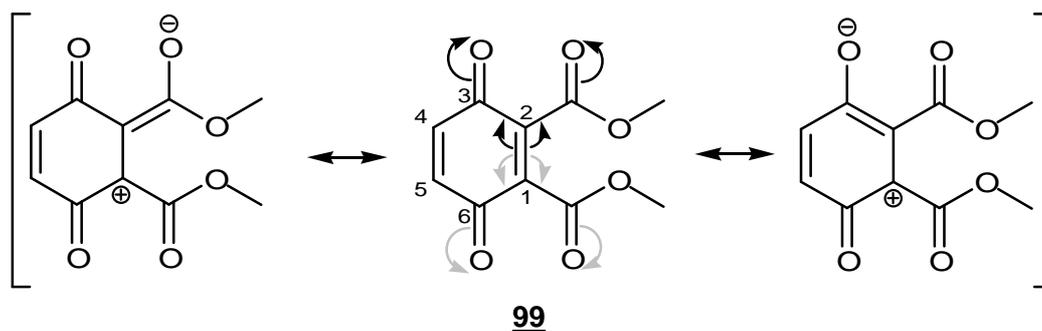
Abbildung 5.6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **100** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

Das Proton der Position 1 erscheint im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum tieffeldverschoben bei $\delta = 8,52$ ppm, was auf die räumliche Nähe zur Ketogruppe der Position 11 zurückzuführen ist. Den Protonen der Heteroatome können die austauschbaren Signale bei $\delta = 11,99$ und $12,60$ ppm zugeordnet werden, die Wasserstoffatome der Positionen 7 und 8 zeigen eine Aufspaltung zum AB-System und erscheinen bei $\delta = 6,79$ bzw. $7,53$ ppm ($^3J_{AB} = 8,7$ Hz). Das Singulett-Signal der Methyl-Protonen wird bei $\delta = 3,37$ ppm wiedergegeben und durch den Wasser-Peak teilweise überlagert. Durch Umsetzung des Chinons **99** mit dem strukturverwandten Enaminon **41** entsteht das Analogderivat **125**, welches durch ein $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum näher untersucht werden konnte und diesen Strukturvorschlag stützt (vgl. Abschnitt 6.8, S. 97).

5.9.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

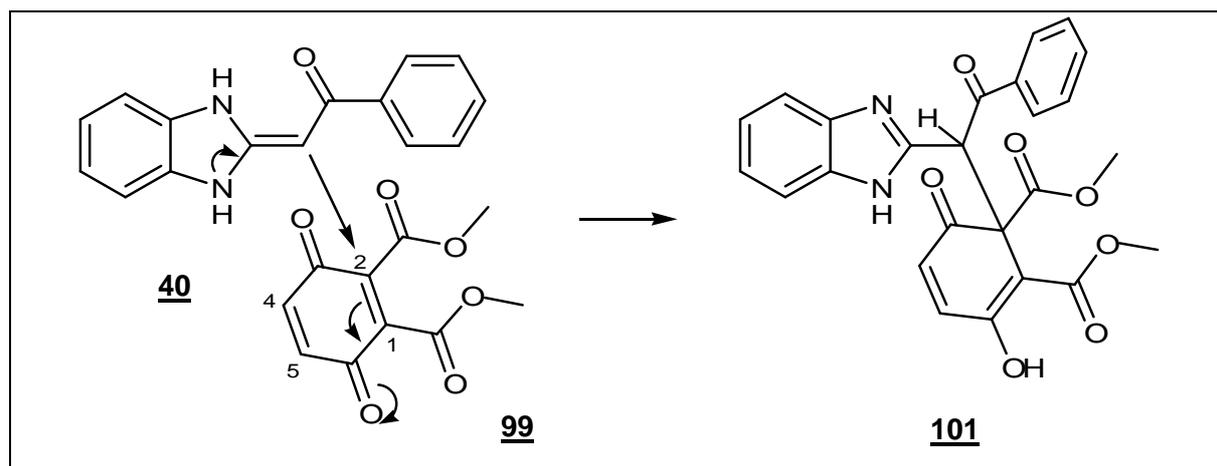
Bei der Umsetzungsreaktion des Enaminons **40** mit der Chinonkomponente **99** ist eine Vielzahl an Reaktionswegen denkbar, da das eingesetzte Chinon mehrere Ziele für einen nucleophilen Angriff des β -Kohlenstoffatoms oder eines Stickstoffatoms bietet:

Der -M-Effekt der beiden Carboxylsubstituenten und der Carbonylgruppen des Chinonsystems führt zu einer verringerten Elektronendichte an Position 1 bzw. 2 des Dimethyl-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien)-1,2-dicarboxylats **99**. Die Position 4 bzw. 5 steht mit den Carboxylsubstituenten zwar nicht in Konjugation, wird jedoch über das Chinonsystem aktiviert. Die durchgeführte Umsetzungsreaktion des Enaminons **40** mit Trimethyl-1,4-benzochinon **1f** konnte zeigen, dass in jenem Fall eine 1,4-Additionsreaktion über diese Position erfolgt (Abschnitt 5.2, S. 55). Neben dieser Reaktion sind auch 1,2-Additionsreaktionen denkbar, es könnte ein direkter Angriff an eines der Carbonylkohlenstoffatome des Chinonsystems oder der Seitenketten stattfinden.



Die drei möglichen Ziele einer Additionsreaktion unterscheiden sich nicht nur durch ihre unterschiedlichen Partialladungen. Während die Positionen 1 / 2 und 4 / 5 gemäß dem HSAB-Konzept^{31,32} eher ‚weiche‘ Zentren darstellen, sind die vier Carbonylkohlenstoffatome als ‚harte‘ Lewis-Säuren einzuschätzen. Die Stickstoffatome des Enaminons stellen ‚harte‘ Basen dar, durch die Konjugation zu den Aminen ist auch das β -Kohlenstoffatom als verhältnismäßig ‚hart‘ einzuschätzen, im Verhältnis zu den Stickstoffatomen ist das β -Kohlenstoffatom jedoch als das ‚weichere‘ Zentrum anzusehen. Demzufolge wäre ein Angriff des ‚weicheren‘ β -Kohlenstoffatoms an der C=C-Doppelbindung des Chinons oder ein Angriff des ‚harten‘ Stickstoffatoms an einem der Carbonylkohlenstoffatome zu erwarten.

Schenck³⁴ konnte zeigen, dass bei Umsetzungen des Chinons **99** mit Aminocrotonsäureestern als Enaminon-Komponente im ersten Schritt eine 1,4-Addition über die Position 4 bzw. 5 erfolgt. Zwar stellt das Kohlenstoffatom der Position 1 bzw. 2 vermutlich das stärkere Elektrophil dar, jedoch könnte das Cyclohexadienonsystem eines über das β -Kohlenstoffatom gebildeten Primäraddukts **101** (Schema 5.14) aufgrund des zweiten Substituentens weder zu einem Hydrochinon- noch zu einem Chinonaddukt stabilisiert werden. Der Verlauf über diese Zwischenform erscheint dadurch weniger günstig.



Schema 5.14

Somit ergibt sich eine Vielzahl möglicher konstitutionsisomerer Strukturen für die isolierte Substanz. Einige analytische Ergebnisse sind jedoch ausschließlich mit der dargestellten Struktur **100** vereinbar:

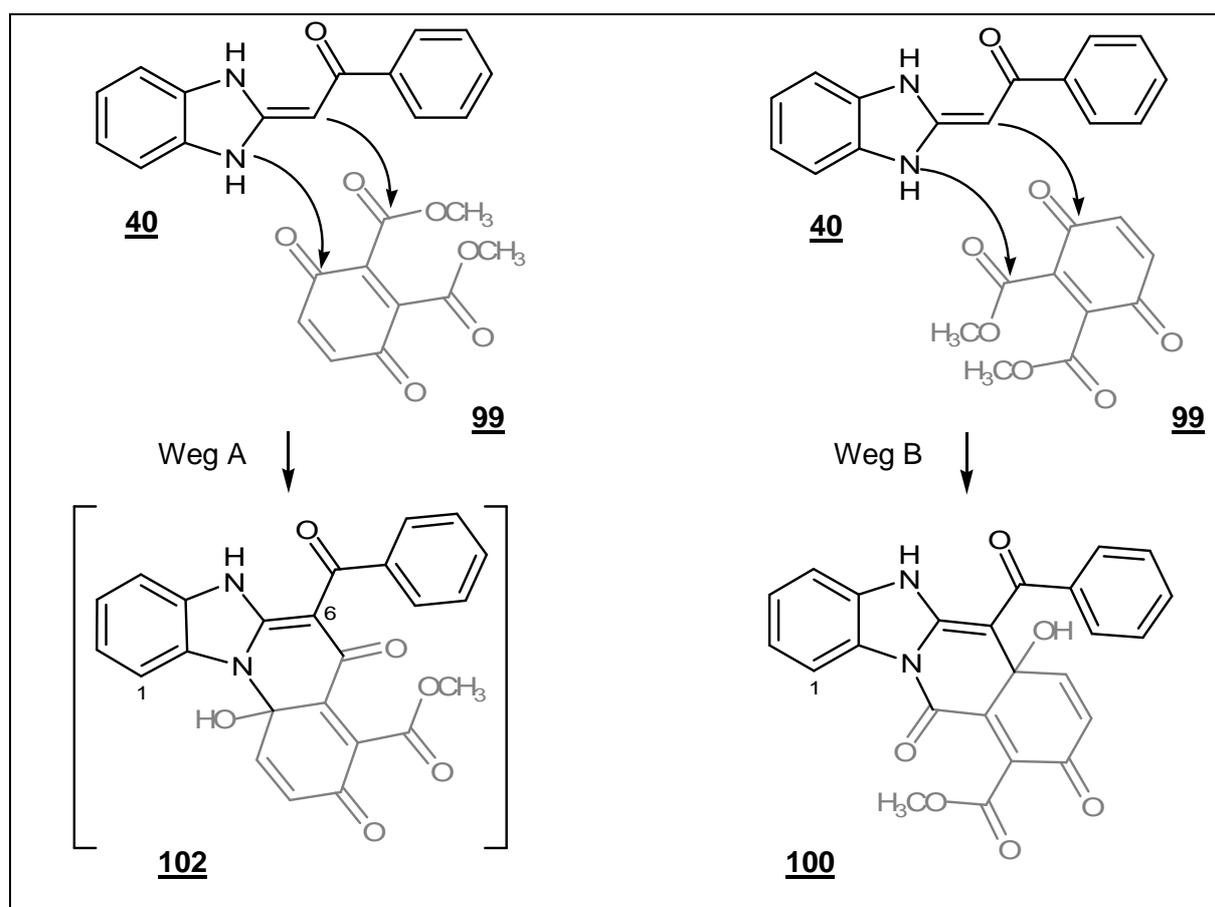
1. Das gekoppelte ¹³C-Magnetresonanzspektrum der Analogverbindung **125** (Abbildung 6.7, S. 98) zeigt ein Singulett-Signal bei $\delta = 83$ ppm. Dieses würde im Fall der Verbindung **100** bzw. **125** dem Kohlenstoffatom der Position 6a entsprechen.
2. Aus den massenspektrometrischen Untersuchungen geht die Abspaltung eines Moleküls Methanol hervor. Diese Eliminierung könnte aus einer instabilen Halbacetalstruktur erfolgen, die durch den Angriff eines Nucleophils an das Carbonylkohlenstoffatom einer Seitenkette, also durch eine 1,2-Additionsreaktion, entsteht (vgl. Schema 4.9, S. 50).
3. Eine 1,4-Addition über Position 4 bzw. 5 des Chinons **99** ergäbe Strukturen, die im ¹H-NMR-Spektrum ein Singulett-Peak eines einzelnen aromatischen Protons zeigten. Ein derartiges Signal tritt nicht auf.

³⁴ Lothar Werner Schenck, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2003**

Diese Hinweise sprechen dafür, dass in zwei Reaktionsschritten zum einen ein nucleophiler Angriff an das Chinon-Carbonylkohlenstoffatom und zum anderen an ein Seitenketten-Carbonyl-Kohlenstoffatom erfolgt. Dabei sind zwei Kombinationen denkbar (Schema 5.15):

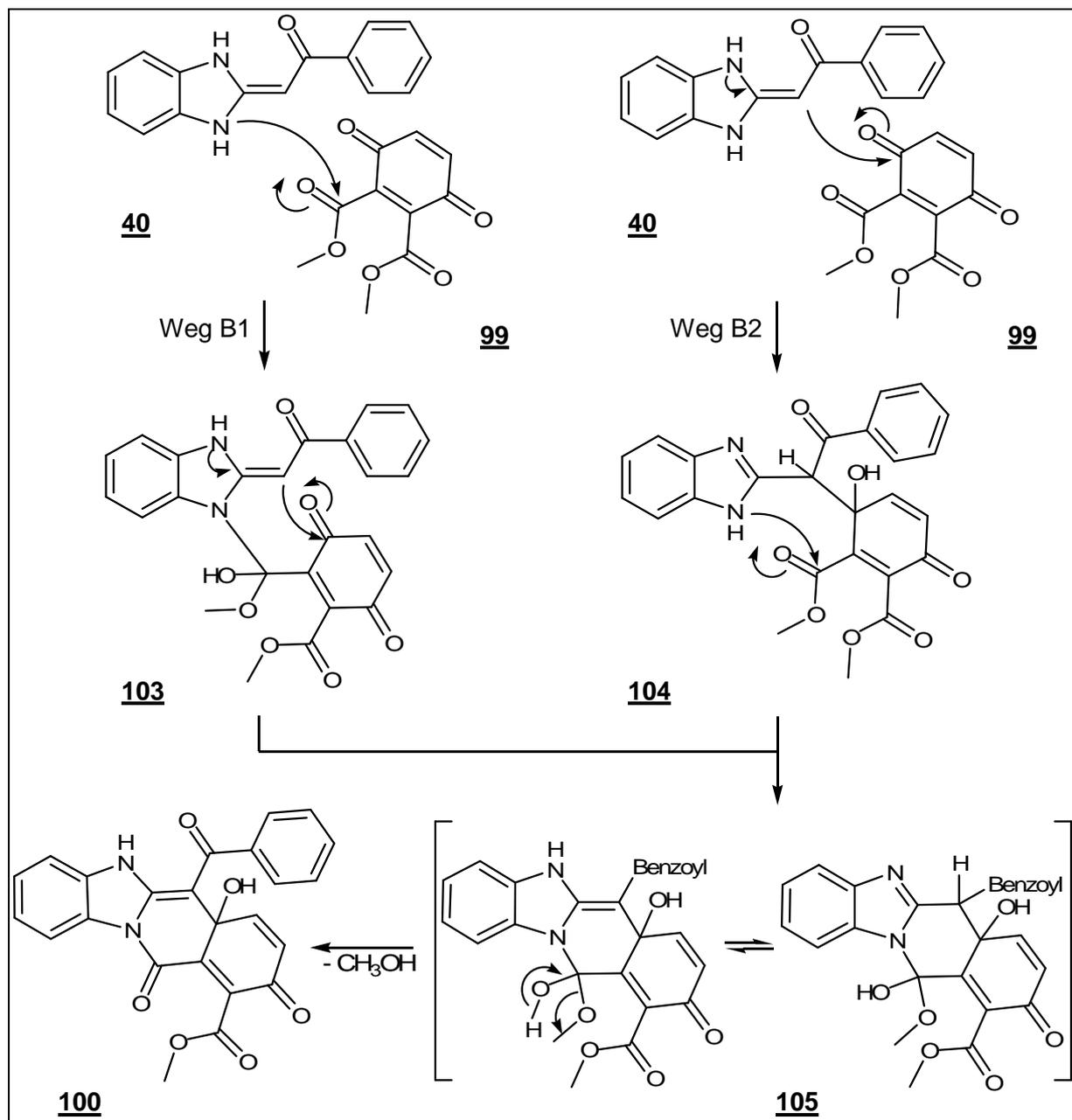
Weg A: Eines der Stickstoffatome greift am Chinon an, das β -Kohlenstoffatom reagiert über die Carboxylseitenkette

Weg B: Das β -Kohlenstoffatom greift am Chinon an, eines der Stickstoffatome reagiert über die Seitenkette



Schema 5.15: Mögliche Reaktionswege bei der Reaktion des Enaminons **40** mit der Chinonkomponente **99**

Ein aufgenommenes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum spricht eher für den Strukturvorschlag **100**: Es zeigt eine deutliche Tieffeldverschiebung des Signals des Protons der Position 1. Dies könnte im Fall der Verbindung **100** erklärt werden mit einer elektronischen Abschirmung durch das benachbarte Carbonylsauerstoffatom. Im Fall der Alternative **102** wäre dieses Magnetresonanzverhalten nicht zu erwarten. Die Reihenfolge der Reaktionsschritte kann nicht festgestellt werden. Beide möglichen Varianten sind in Schema 5.16 dargestellt.



Schema 5.16: Mögliche Reihenfolgen der Reaktionsschritte bei der Synthese der Verbindung **100**

Der dargestellte Weg B2 erscheint naheliegender, da bei sämtlichen durchgeführten Umsetzungsreaktionen mit p-Chinonderivaten das Enaminon **40** im ersten Schritt mit einem nucleophilen Angriff des β -Kohlenstoffatoms reagierte.

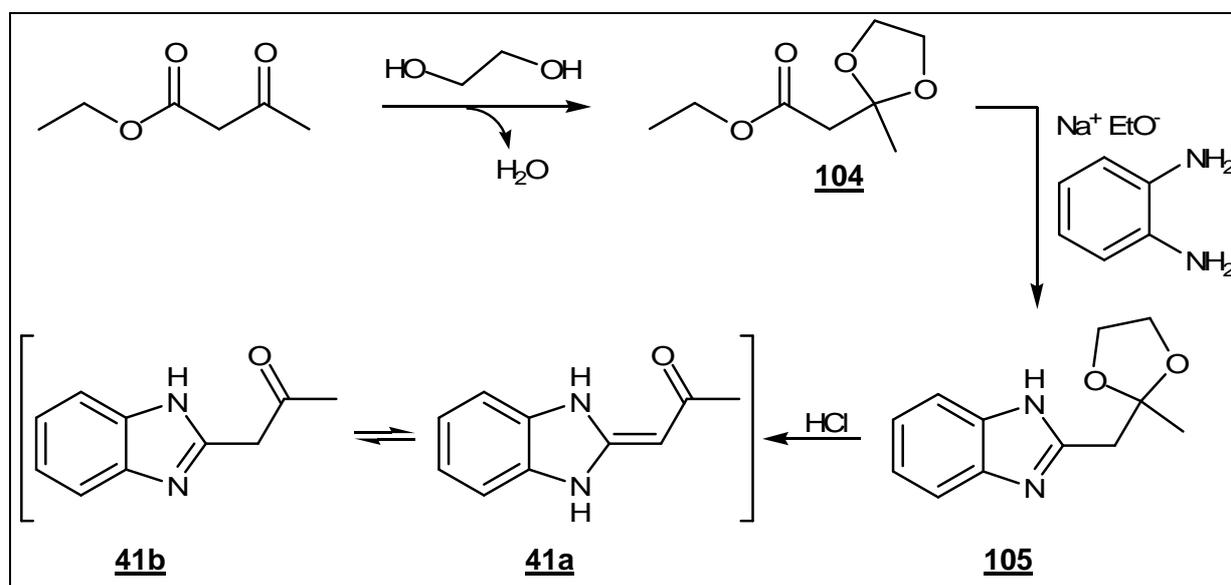
Anschließend erfolgt bei dem primären Kohlenstoff-Addukt **104** der Ringschluss über die Seitenketten-Carbonylfunktion, wodurch vorübergehend das säurelabile Halbacetal entsteht. Durch eine Methanolabspaltung entsteht die Carbonylgruppe an Position 11. Die umgekehrte Abfolge ist ebenfalls vorstellbar, der Reaktionsweg B1 verliefte dann über das intermediäre Stickstoff-Addukt **103**. Beide Wege führen zum Endprodukt **100**.

6 1-(1,3-Dihydrobenzimidazo-2-yliden)-propan-2-on **41** als Enaminon-Komponente

6.1 Darstellung der Verbindung **41**

In der Literatur wird eine Synthese für 2-Acetylbenzimidazol (**41b**, Schema 6.1), dem Amidin-Tautomer der gewünschten Ausgangsverbindung **41a**, beschrieben^{35,36}. Die bisherigen Erfahrungen legen nahe, dass die Verbindung **41b** in Lösung auch teilweise in der Enaminform **41a** vorliegt.

Die Synthese verläuft über die Zwischenstufe des Acetessigesterethylenketals **104**. Dazu wird Acetessigsäureethylester mit Ethylenglycol in Dichlormethan und einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider unter Rückfluss umgesetzt. Nach Destillation wird das Ketal einer Lösung von o-Phenylendiamin in Natriumethanolat zugesetzt und bei 175°C erhitzt bis das Lösungsmittel vollständig verdampft ist^{37,38}. Aus dem verbleibenden festen Rückstand kann durch Extraktion das 2-Acetylbenzimidazoethylenketal **105** gewonnen werden. Die Umsetzung zum 2-Acetylbenzimidazol erfolgt durch Spaltung des Acetals mit Hilfe einer verdünnten Salzsäurelösung. Die Gesamtausbeute beträgt etwa 10%.



Schema 6.1: Darstellung der Ausgangsverbindung **41**

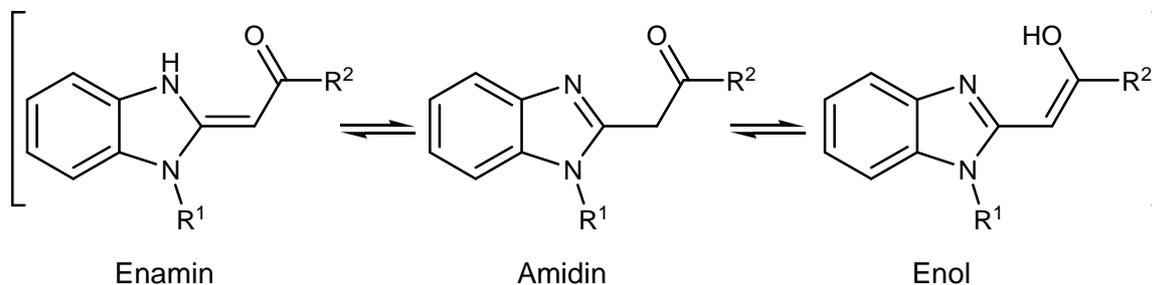
³⁵ E. J. Salmi, *Chem. Ber.*, **1938**, 1805-1809

³⁶ Organikum, 20. Auflage, 427

³⁷ A. Rossi et al, *Helv. Chim. Acta*, **1960**, 43, 1298-1313

³⁸ K. C. Desai C. M. Desai, *Journ. Indian Chem. Soc.*, **1977**, 54, 921-922

Die Untersuchungen der strukturanalogen Verbindungen **39** und **40** haben gezeigt, dass in den verwendeten Lösungsmitteln überwiegend die Enamin-, sowie teilweise die Amidinform vorliegt.



(**39**: R¹ = CH₃, R² = C₆H₅; **40**: R¹ = H, R² = C₆H₅; **41**: R¹ = H, R² = CH₃)

Rossi und Mitarbeiter³⁷ beschreiben in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1960 die Synthese von 2-Acetylbenzimidazol. Anhand von Infrarot- und UV-Analysen gelangen sie zu der Vermutung, dass in Säuren und Basen neben dieser Amidinform noch eine Enolform auftritt.

Die Untersuchungen durch Huang und Wang³⁹ aus dem Jahr 1992 sowie die spektrometrischen Untersuchungen der Verbindungen **39** und **40** sprechen jedoch dafür, dass bei Benzimidazol-Enaminonen überwiegend die Enaminform vorliegt, begleitet von dem entsprechenden Amidin-Tautomer. Eine Enolform tritt nach ihren Erkenntnissen nicht auf.

Aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der Verbindung **41** geht hervor, dass auch in diesem Fall ein Gemisch zweier tautomerer Formen vorliegt. Die Verschiebungen und Aufspaltungen der Peaks sprechen für eine Amidin- und eine Enaminform. Hinweise auf die von A. Rossi³⁷ beschriebene Enolform bestehen nicht.

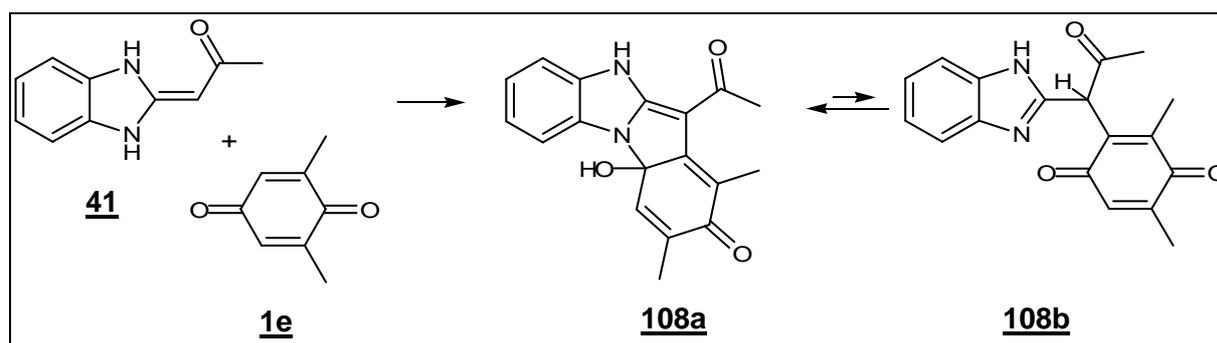
Die durchgeführten *Nenitzescu*-Umsetzungen zeigen, dass **41** in Eisessig zumindest teilweise als Enaminon **41a** vorliegt.

³⁹ Z.-T.-Huang M.-X.-Wang, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 2325-2332

6.2 Darstellung des Carbinolamins **108a**

Die eingesetzte Ausgangsverbindung **41** unterscheidet sich von **40** lediglich durch den Acylsubstituenten. Durch den Acetylrest sollte die Reaktivität bei der Bildung des Primäraddukts gegenüber **39** und **40** gesteigert werden. Aufgrund der deutlichen Analogie wären, bei Umsetzungen mit den gleichen Chinonkomponenten, vergleichbare Produkte zu erwarten. Es zeigt sich jedoch, dass der Acylsubstituent einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf ausübt, da sich die mit **41** dargestellten Strukturen mitunter deutlich von den bislang beschriebenen Produkten unterscheiden.

Bei äquimolarer Umsetzung mit 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon **1e** reagiert das Enaminon **41** in Essigsäure zu einem violett gefärbten Niederschlag. Bei äquimolarer Umsetzungen vergleichbarer Chinone mit den benzoyl-substituierten Endiaminen **39** und **40** entstanden unter diesen Bedingungen stets die ringoffenen *Michael*-Addukte **60a-f** (S. 38) und **80** (S. 55), bei denen eine Verschiebung des Acylrestes stattgefunden hatte. Nur durch einen Chinonüberschuss zu Reaktionsbeginn konnte die cyclischen Carbinolaminstruktur **81** (S. 57) ohne Nebenprodukt isoliert werden.

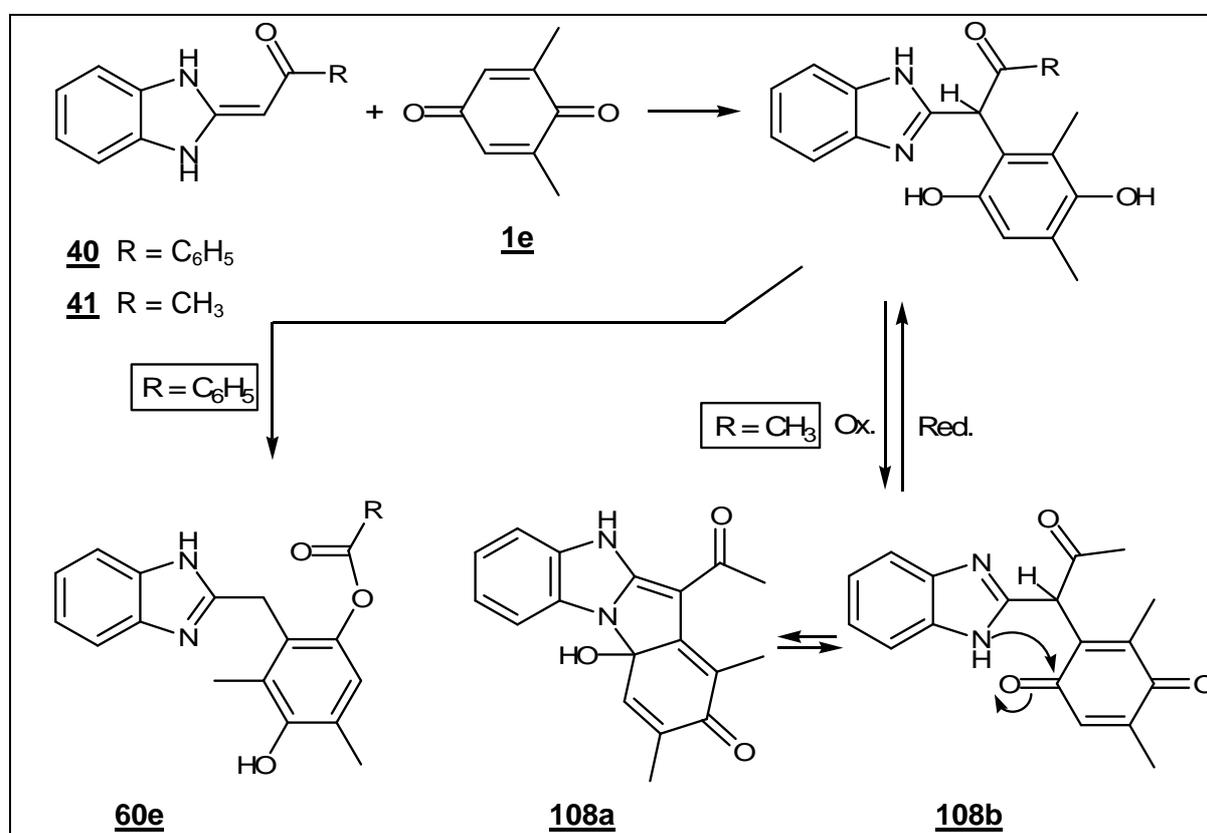


Schema 6.2: Darstellung der Verbindung **108**

Das IR-Spektrum spricht gegen eine Acylverschiebung, wie sie bei der Synthese der Produkte **60a-f** stattgefunden hat, da die Carbonylbanden bei Wellenzahlen von $\tilde{\nu} = 1646$ und 1586 cm^{-1} nicht einer Esterstruktur entsprechen. Desweiteren geht das von den isolierten *Michael*-Addukten **60a-f** bekannte Signal der geminalen Methylenprotonen (Abbildung 4.3, S. 39) aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser Verbindung nicht hervor. Eine Migration des Acetyl-Substituentens kann somit ausgeschlossen werden. Die Verbindung **108** liegt überwiegend in der Carbinolaminform **108a** vor, dafür sprechen zwei austauschbare Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sowie die zwei Carbonylbanden des Infrarotspektrums. Offenbar besteht in Lösung ein Gleichgewicht zur ringoffenen Form **108b**. Das Proton des Chinonrings der Form **108b** ergibt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Singulett-Signal bei $\delta = 6,55 \text{ ppm}$, das gleiche Proton der cyclisierten Form **108a** erscheint bei $\delta = 6,82 \text{ ppm}$ (LM: DMSO- D_6).

6.2.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Trotz der strukturellen Ähnlichkeit unterscheidet sich das Reaktionsverhalten des acetylsubstituierten Enaminons **41** von dem des benzoylsubstituierten Derivats **40**. Die äquimolare Umsetzung des Enaminons **40** mit dem Chinon **1e** führte unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen zu dem farblosen, nicht-cyclisierten *Michael*-Addukt **60e**, bei dem eine Verschiebung des Benzoylsubstituenten zur Hydroxylgruppe des Hydrochinons erfolgt war (Abschnitt 4.2, S. 37). Durch die Veresterung des Hydrochinons wurde die Gleichgewichtsreaktion zur oxidierten Chinonform unterbunden und somit eine Cyclisierung verhindert. Im Gegensatz dazu reagiert das acetyl-substituierte Enaminon **41** mit dem Chinon **1e** zum farbigen Carbinolamin-Derivat **108a**, welches im Gleichgewicht zur ringoffenen Form **108b** vorliegt (Schema 6.3).

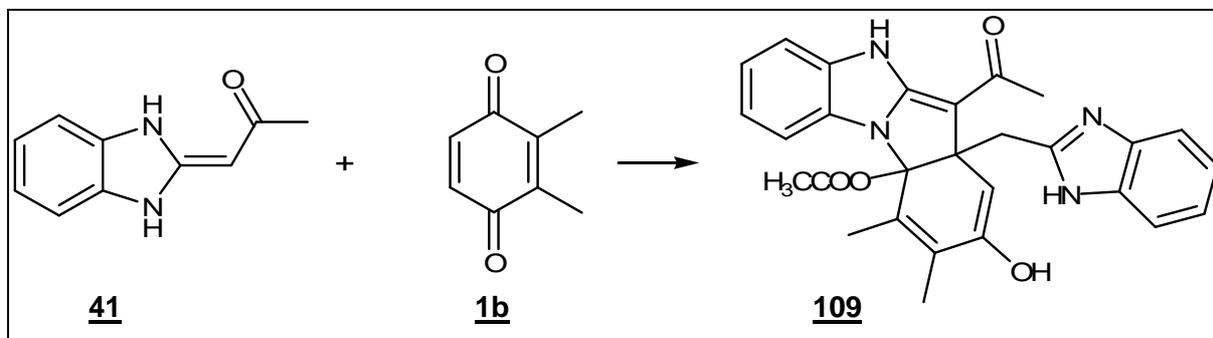


Schema 6.3: Unterschiedliche Reaktionswege bei der Synthese der Verbindungen **60e**, **108a** und **108b**.

Während der Benzoylsubstituent des Edukts **40** auf der Stufe eines Hydrochinon-Addukts auf die benachbarte Hydroxylfunktion verschoben wurde (S. 55), zeigt der Acetylsubstituent der Verbindung **41** in diesem Reaktionsabschnitt keine Migration. Dies ermöglicht eine Oxidation des Hydrochinonsystems und eine weiterführende Cyclisierung zum Carbinolamin-Derivat **108a**. Überlegungen zu Gründen für das unterschiedliche Migrationsverhalten der beiden Acylsubstituenten werden im Abschnitt 6.9 (S. 99) angeführt.

6.3 Darstellung des Bisaddukts **109**

Bei Umsetzung des Enaminons **41** mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **1b** im Verhältnis 1:1 in Essigsäure entsteht ein farbloses Endprodukt. Der Molekularpeak der Verbindung **109** erscheint bei $m/z = 482$, demzufolge handelt es sich hier um ein 2:1-Addukt.



Schema 6.4: Darstellung der Verbindung **109**

Im Gegensatz zum Umsetzungsprodukt **108** (Abschnitt 6.2, S. 79) zeigt das Infrarotspektrum dieser Verbindung die Carbonylschwingungen einer Esterstruktur bei $\tilde{\nu} = 1765 \text{ cm}^{-1}$. Die geminalen Wasserstoffatome der Methylenbrücke erscheinen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 6.1) als Singulett-Signal bei $\delta = 5,32 \text{ ppm}$, insgesamt treten drei Peaks austauschbarer Protonen auf.

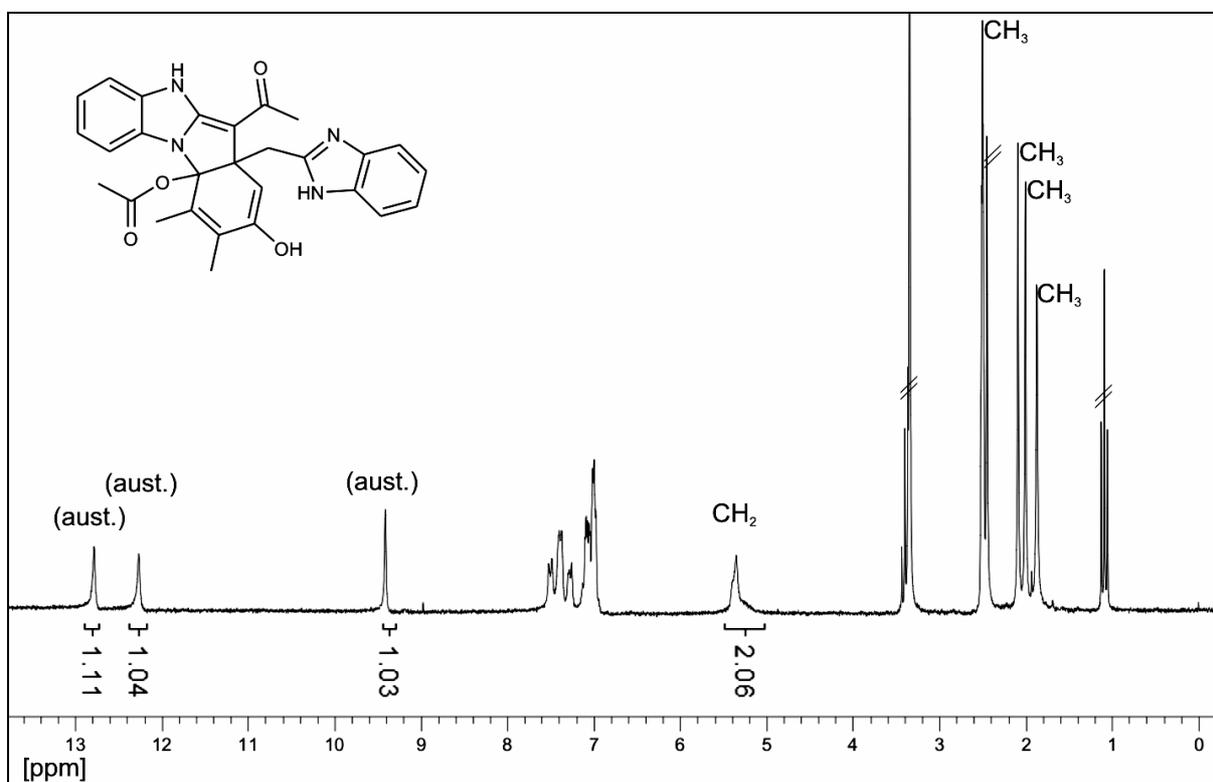


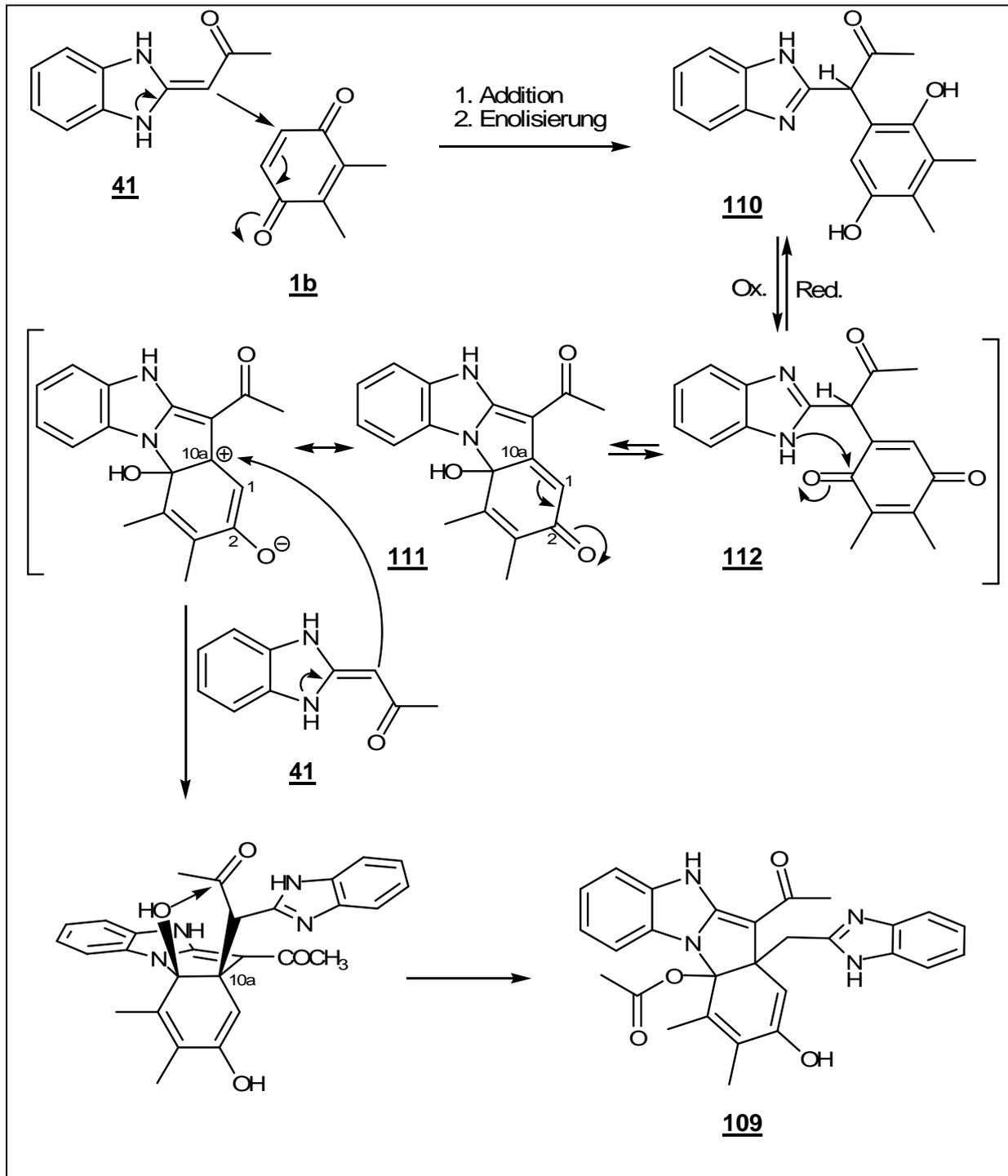
Abbildung 6.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **109** (200 MHz, DMSO-D_6)

6.3.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Im ersten Reaktionsschritt erfolgt ein nucleophiler Angriff des β -C-Atoms des Enaminons an die positiviert Position 5 des 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons (Schema 6.5). Im Anschluss enolisiert das primäre Addukt zum Hydrochinon. Wie die Umsetzung des Edukts **41** mit 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon **1e** (Abschnitt 6.2, S. 79) bereits zeigte, ist bei einem intermediären Hydrochinonaddukt **110** mit einer Verschiebung der Acetylgruppe nicht zu rechnen. Es kann sich daher ein Gleichgewicht mit der chinoiden Form **112** einstellen, welche über eine 1,2-Addition zum Carbinolaminsystem **111** cyclisieren kann. Bis zu dieser Zwischenstufe ist der Reaktionsverlauf identisch mit dem der Verbindung **108a** (S. 80).

Der -M-Effekt der Carbonylfunktion der Position 2 des Halbaminals **111** bewirkt eine Polarisierung der 1,10a-Doppelbindung, insbesondere im sauren Milieu führt dies zu einer Positionierung der Position 10a. In diesem Fall erfolgt daher eine Weiterreaktion, eine Addition eines zweiten Moleküls des Enaminons **41** an das positiviert Kohlenstoffatom der Position 10a. Durch einen nucleophilen Angriff der Hydroxylgruppe der Position 4a an die Acetylfunktion dieses Enaminon-Substituenten erfolgt im Anschluss eine Verschiebung des Acylrests.

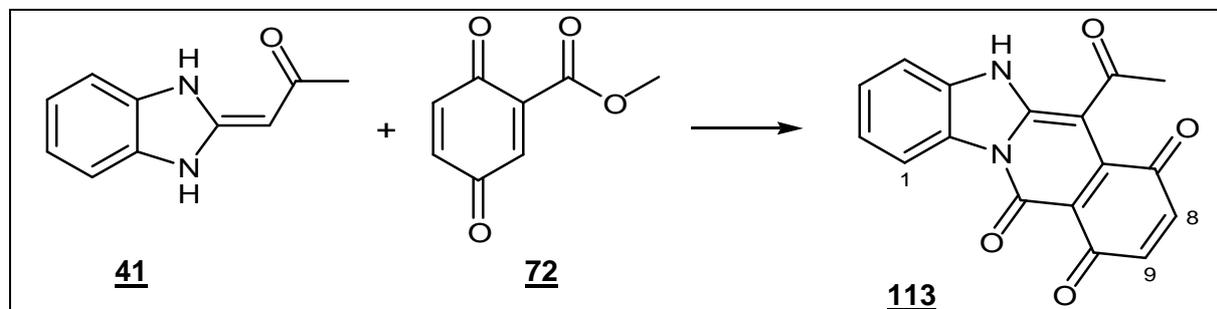
Die Ladungsverteilung ist bei der Verbindung **108a** (6.2, S. 79) vergleichbar, die Addition eines zweiten Enaminon-Moleküls an Position 10a erfolgte jedoch im dort beschriebenen Fall nicht. Grund dafür könnte eine sterische Hinderung durch die benachbarte Methylgruppe an Position 1 sein.



Schema 6.5: Möglicher Reaktionsweg bei der Synthese der Verbindung **109**

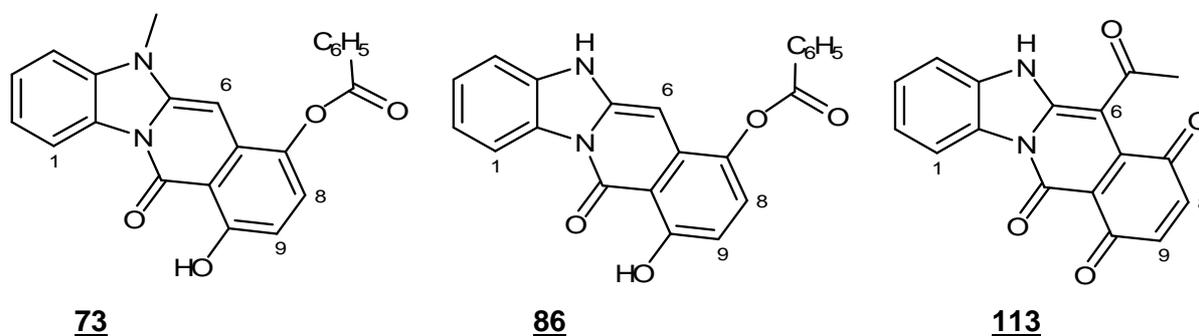
6.4 Darstellung des Benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]isochinolin-11-ons 113

Durch Umsetzung des Enaminons 41 mit einer äquimolaren Menge des Methyl-3,6-dioxy-cyclohexa-1,4-dien-1-carboxylats 72 in Eisessig entsteht während einer 24 stündigen Umsetzung die violett gefärbte Verbindung 113.



Schema 6.6: Darstellung der Verbindung 113

Reaktionen der benzoyl-substituierten Enaminone 39 und 40 mit dem Chinon 72 unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen führten im Gegensatz hierzu nicht zu chinoiden, sondern zu den gelblich gefärbten Phenolstrukturen 73 bzw. 86 (S. 47 / S. 61).



Die Verbindung 113 ergibt im Infrarotspektrum ausgeprägte Carbonylbanden bei $\tilde{\nu} = 1697$ und 1669 cm^{-1} . OH-Valenzschwingungen sind in diesem Fall nicht ersichtlich. Die Wasserstoff-Atome der Positionen 8 und 9 zeigen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 6.2) eine sehr ähnlich Verschiebungen und eine Aufspaltung zum AB-System ($^3J_{AB} = 6,9 \text{ Hz}$). Das Proton der Position 1 erscheint im $^1\text{H-NMR}$ durch den Einfluss der benachbarten Ketogruppe gegenüber den weiteren Benzimidazol-Protonen tieffeldverschoben bei $\delta = 8,75 \text{ ppm}$.

Die Verbindungen 73 und 86 ergeben ein Singulett bei $\delta = 6,49$ bzw. $6,39 \text{ ppm}$, welches der Methingruppe der Position 6 zuzuordnen ist. Ein vergleichbares Signal fehlt im Fall des Produkts 113.

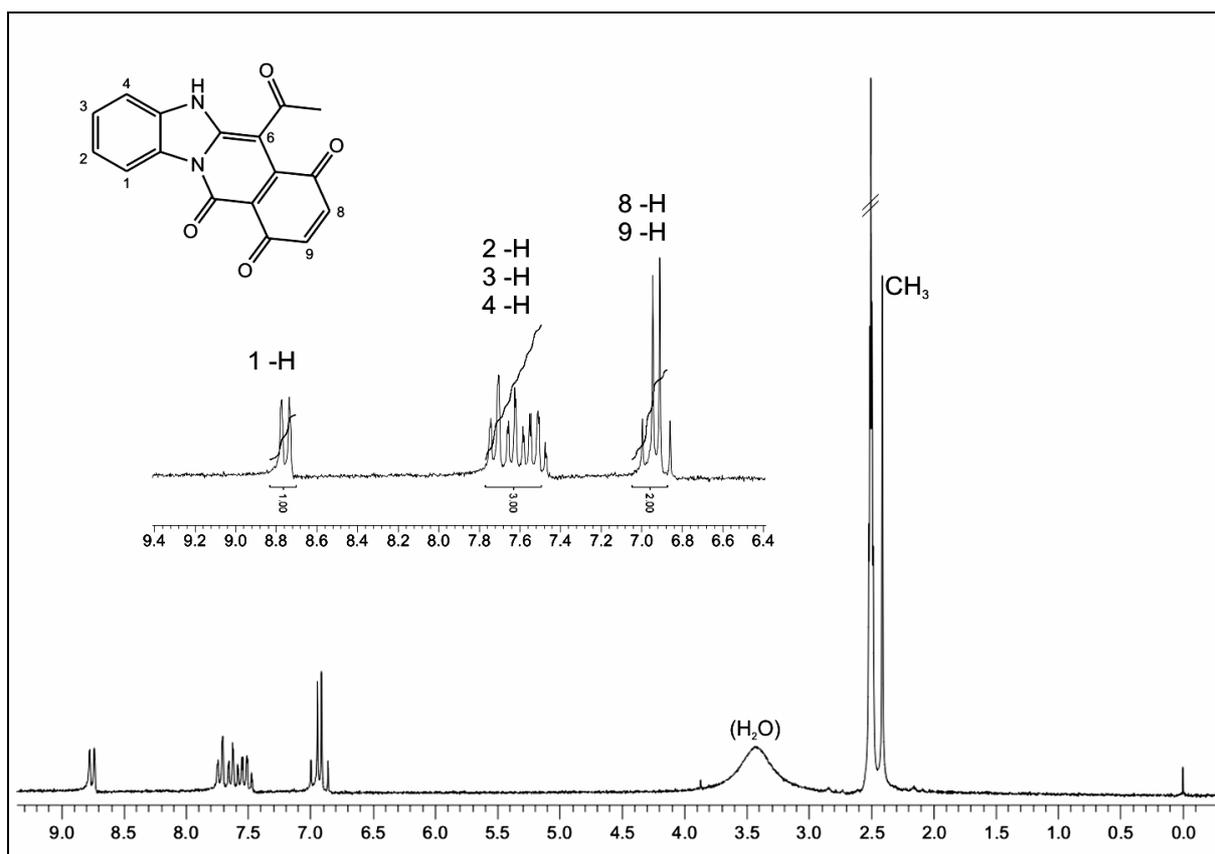
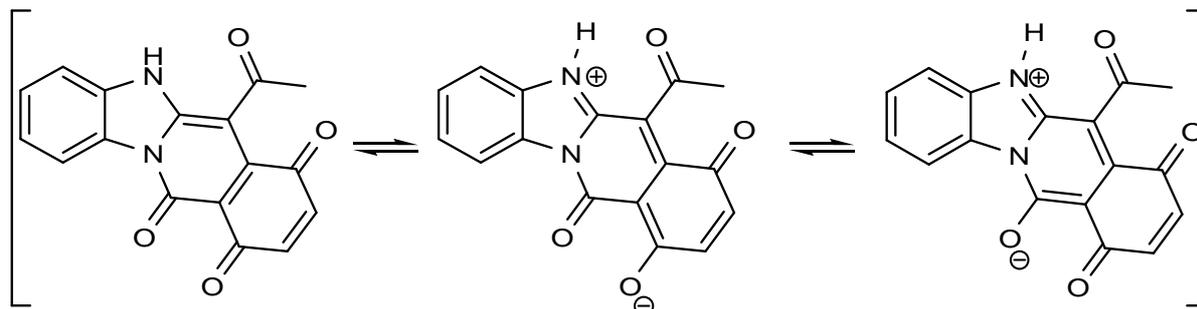


Abbildung 6.2: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **113** (200 MHz, DMSO-D_6)

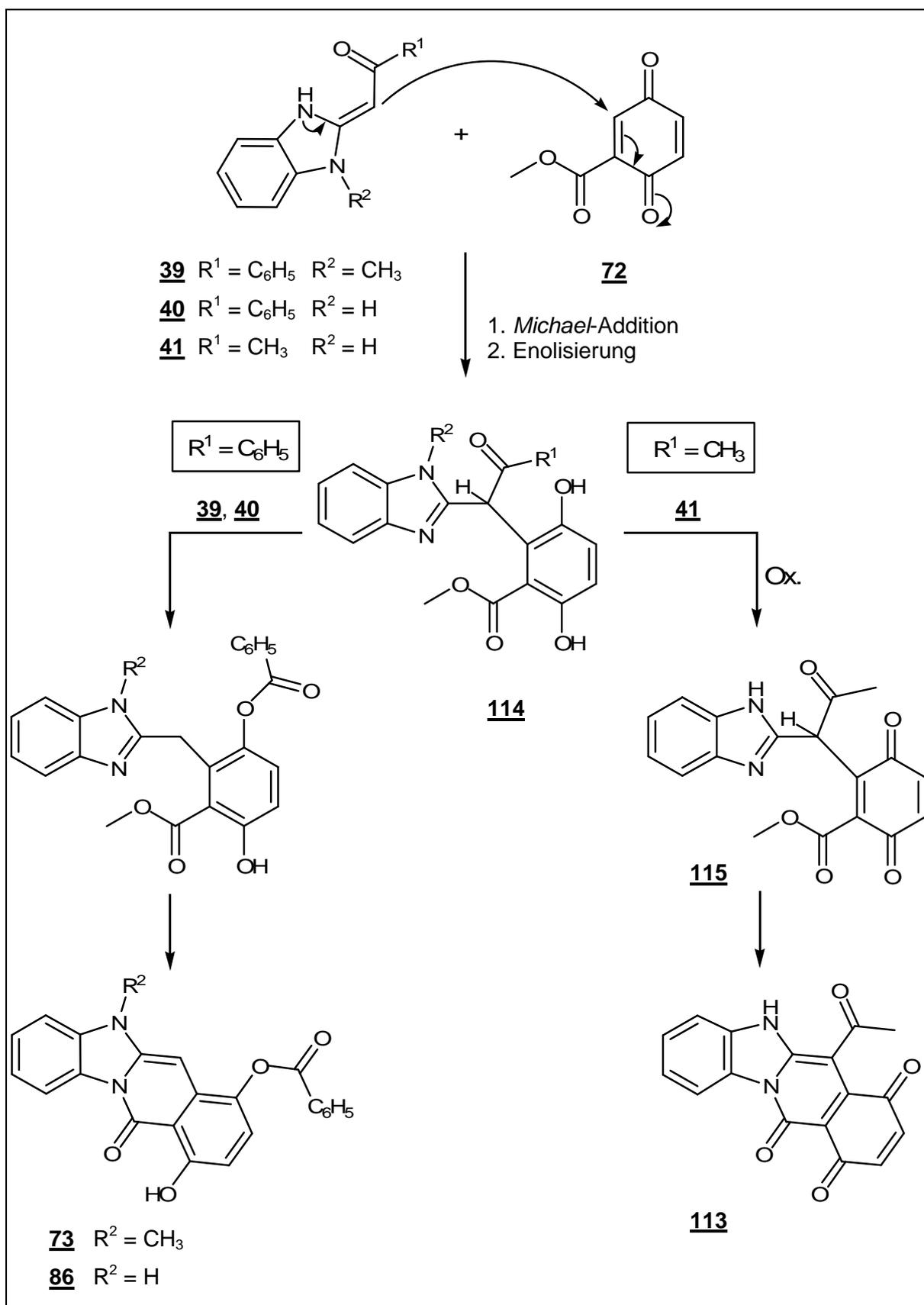
Die intensiv violette Farbe deutet auf ein konjugiertes Polymethinsystem hin, bei dem eine intramolekulare Ladungsverteilung eine Lichtabsorption im visuellen Bereich ermöglicht. Das konjugierte System zweier Stickstoffatome als Elektronendonatoren sowie der Carbonylgruppen als Akzeptoren stellt ein Quadropol-Merocyaninsystem dar.



6.4.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Auch bei einer Umsetzungen mit dem Chinon **72** führt das Enaminon **41** zu einer Verbindung, die sich von den Umsetzungsprodukten der Enaminone **39** und **40** unterscheidet.

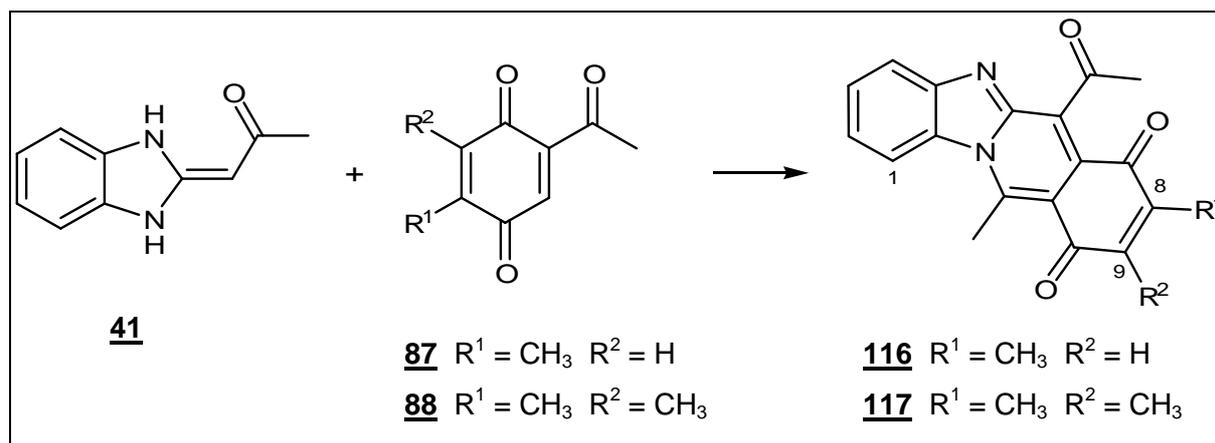
Zunächst führt eine 1,4-Addition nach anschließender Enolisierung zur Bildung des Hydrochinonaddukts **114** (Schema 6.7). Bei den Addukten der Enaminone **73** und **86** fand auf dieser Stufe durch Benzoylwanderung eine Veresterung des Hydrochinons statt, die eine Oxidation zum Chinonaddukt verhinderte. Der Acetylsubstituent erfährt hingegen keine Verschiebung. Dies ermöglicht die Oxidation von **114** zur chinoiden Form **115**. Der Ringschluss erfolgt auf gleichem Weg wie bei den Produkten **73** und **86** über die Carboxylstruktur der Seitenkette. Durch Abspaltung eines Moleküls Methanol entsteht eine Chinonstruktur (**113**), wie sie bereits durch Hydrolyse und anschließende Oxidation der Verbindung **73** dargestellt wurde (**78**, Schema 4.11, S. 52).



Schema 6.7: Mögliche Reaktionswege bei der Synthese der Verbindungen **73**, **86** und **113**

6.5 Darstellung der 11-Methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]isochinolin-7,10-dione **116** und **117**

Um bei der Reaktion des Enaminons **41** mit dem acetylsubstituierten Chinon **87** bzw. **88** die Entstehung von Nebenprodukten zu unterbinden, müssen Reaktionsbedingungen gewählt werden, die einen Chinonüberschuss zu Reaktionsbeginn gewährleisten. Nach einer 24 stündigen Umsetzung entsteht daraufhin das orange gefärbte Produkt **116** bzw. **117**.



Schema 6.8: Darstellung der Verbindungen **116** und **117**

Das Chinonsystem bewirkt im Infrarotspektrum C=O-Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu} = 1654 \text{ cm}^{-1}$, der Acetylsubstituent der Position 6 ergibt eine Carbonylbande bei $\tilde{\nu} = 1713 \text{ cm}^{-1}$. Der Molekularpeak von $m/z = 318$ bzw. 332 im Massenspektrum weist ebenfalls auf ein cyclisiertes Oxidationsprodukt hin. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **117** (Abbildung 6.3) sind dementsprechend neben den vier Methylgruppen lediglich die aromatischen Protonen des Benzimidazols ersichtlich. Die Verbindung **116** zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zusätzlich das Proton der Position 9 bei $\delta = 6,94 \text{ ppm}$, welches eine Kopplung zu den Wasserstoffatomen der Methylgruppe der Position 8 aufweist und daher zum Quartett aufspaltet ($^4J=1,41 \text{ Hz}$). Die Struktur der Produkte ist analog zu denen der Verbindungen **89** und **90** (S. 62).

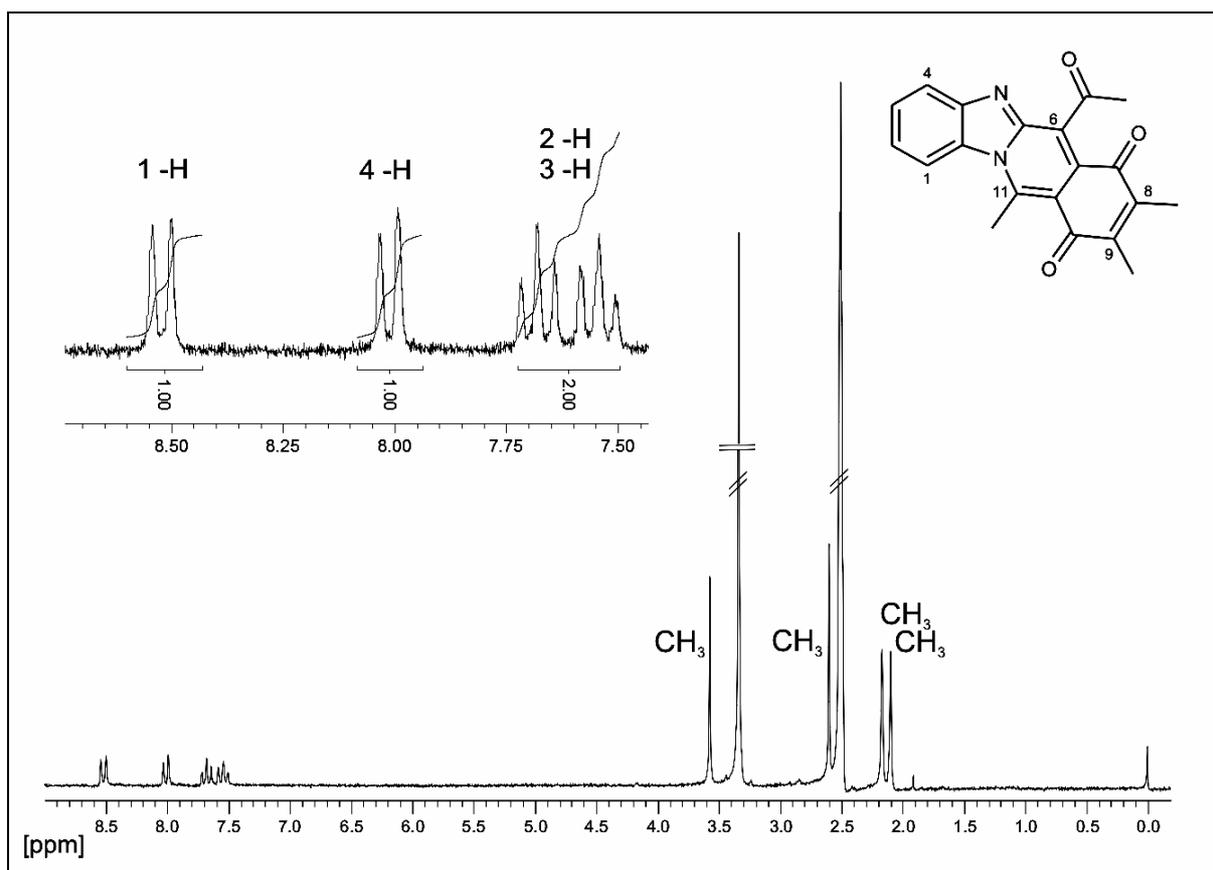


Abbildung 6.3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **117** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

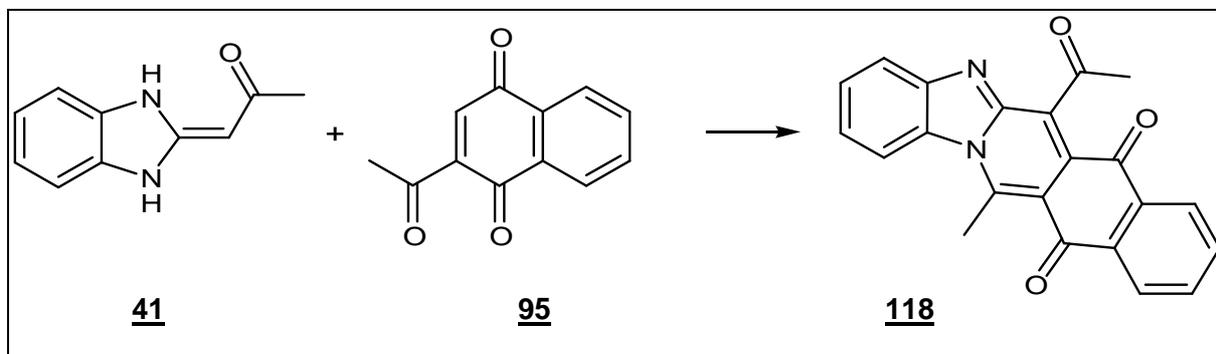
6.5.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Die acetylsubstituierte Ausgangsverbindung **41** reagiert bei diesen Reaktionsbedingungen mit den Chinonen **87** / **88** in gleicher Weise wie die benzoylsubstituierte Variante **40**. Durch eine primäre *Michael*-Addition und eine anschließende Enolisierung entsteht ein Hydrochinonaddukt, welches durch das überschüssige Chinon zum Chinonaddukt oxidiert wird. Anschließend folgt eine Cyclisierung durch einen nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms an das Carbonylkohlenstoffatom der Seitenkette.

Eine Acylverschiebung findet in diesem Fall nicht statt. Zum einen zeigen die weiteren Umsetzungen mit dem Enaminon **41**, dass eine Verschiebung des Acetyl-Rests wesentlich seltener abläuft als die Wanderung des Benzoylrestes der Verbindungen **39** und **40**, zum anderen fehlt nach der Oxidation des Hydrochinons das angreifende Nucleophil. Ein vergleichbarer Reaktionsmechanismus ist im Schema 5.9 (S. 66) dargestellt.

6.6 Darstellung des 12-Acetyl-5-methyl-4b,13-diazaindeno[1,2-*b*]anthracen-6,11-dions 118

Durch die Reaktion der Enaminon-Komponente 41 mit 2-Acetyl-1,4-naphthochinon entsteht während einer 24 stündigen Umsetzung in Eisessig die Verbindung 118.

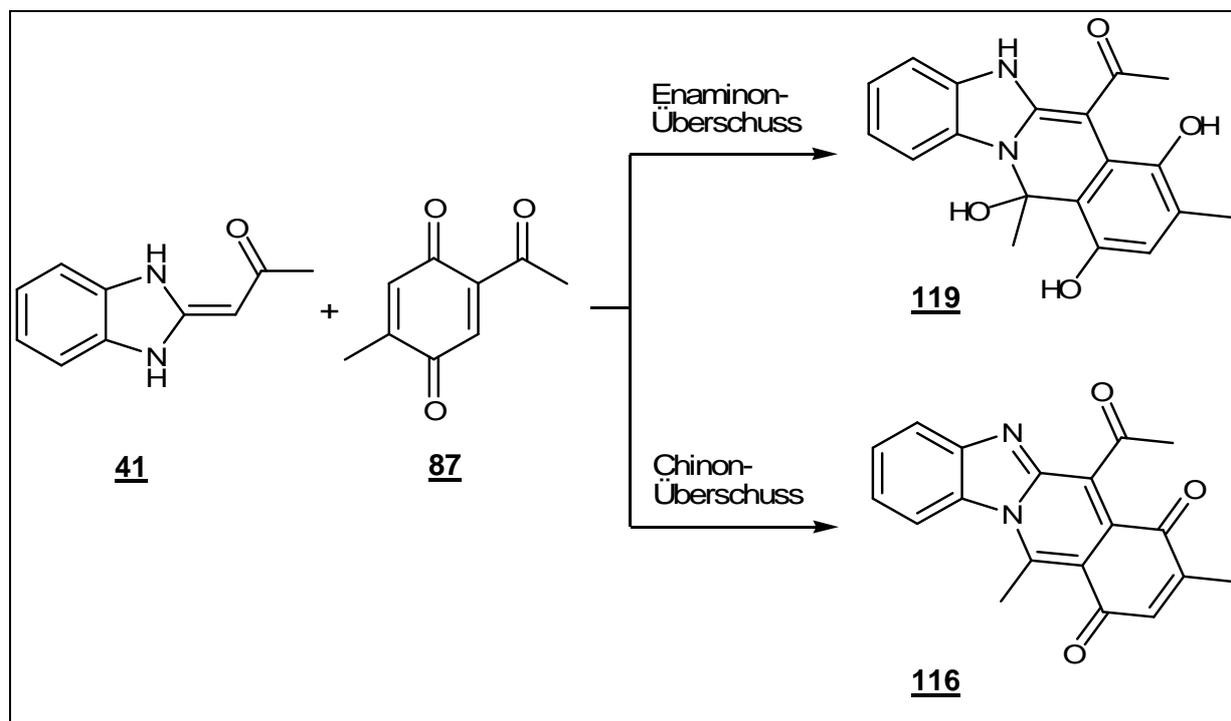


Schema 6.9: Darstellung der Verbindung 118

Das eingesetzte Acetylnaphthochinon 95 hat bereits bei der Reaktion mit dem Enaminon 40 gezeigt, dass sein Reaktionsverhalten unter den gegebenen Bedingungen dem der acetylsubstituierten *p*-Benzochinonderivate 87 / 88 gleicht (Abschnitt 5.7, S. 67). Das Produkt 118 erweist sich aufgrund der analytischen Ergebnisse als strukturanalog zu den Derivaten 116 und 117. Ein möglicher Reaktionsweg wird im Abschnitt 6.5 (S. 88) anhand dieser Verbindungen beschrieben.

6.7 Darstellung des 11-Methyl-5,11-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-11-ols 119

Durch Umsetzung des Enaminons 41 mit dem acetylsubstituierten Chinon 87 unter Reaktionsbedingungen, die einen Chinonüberschuss ausschließen, kann das farblose Endprodukt 119 dargestellt werden. Dazu werden zwei Teile des Enaminons in Essigsäure gelöst vorgelegt und eine Lösung eines Teils des Chinons tropfenweise zugesetzt. Bei einer äquimolaren Umsetzung entsteht die Verbindung 119 neben dem chinoiden Produkt 116, welches bereits aus der Umsetzung dieser Reaktanden unter Chinonüberschuss-Bedingungen bekannt ist (Abschnitt 6.5, S. 88).

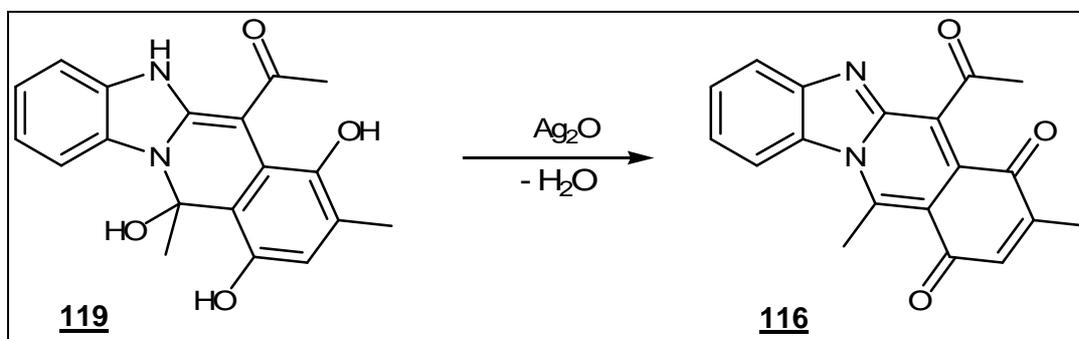


Schema 6.10: Darstellung der Verbindung 119

Im Gegensatz zur Verbindung 116 zeigt das Produkt 119 im Infrarotspektrum eine OH-Bande. Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu} = 1628 \text{ cm}^{-1}$ können dem Acetylsubstituenten zugeordnet werden. Die Lage dieser Carbonylbande spricht gegen eine Ester-Partialstruktur, so dass die bei Umsetzung dieses Chinons mit dem benzoylsubstituierten Enaminon 40 beobachtete Acylmigration ausgeschlossen werden kann (vgl. Abschnitt 5.8, S. 68). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind vier austauschbare Signale ersichtlich; diese Hinweise sprechen ebenfalls gegen eine Veresterung der benachbarten Hydroxylgruppe.

6.7.1 Oxidation der Verbindung **119**

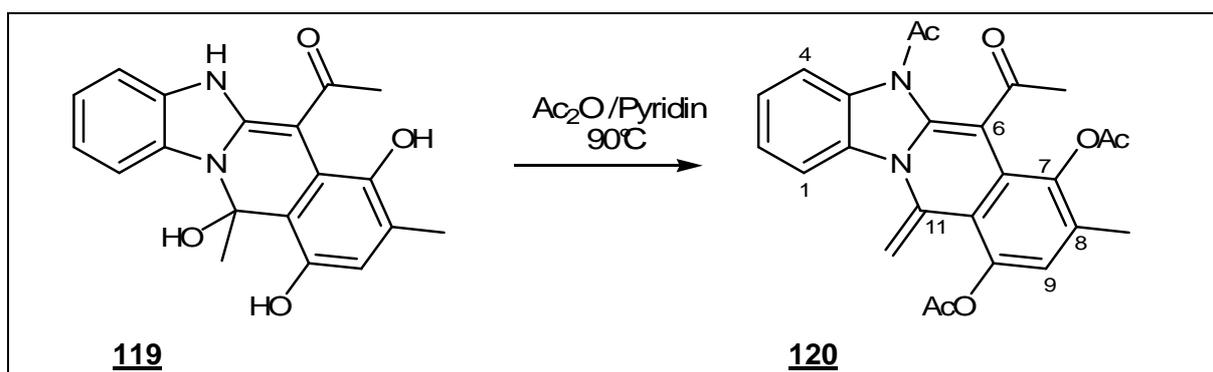
Bereits durch den Einfluss von Luftsauerstoff zeigt **119** eine oxidative Veränderung und verfärbt sich. Durch Umsetzung mit Silberoxid kann dieser Prozess beschleunigt, und **119** sehr rasch und quantitativ in **116** überführt werden.



Schema 6.11: Oxidation der Verbindung **119**

6.7.2 Acetylierung der Verbindung **119**

Wird die Verbindung **119** in Acetanhydrid mit einer katalytischen Menge Pyridin erhitzt, so erfolgt eine Acetylierung der beiden Hydroxylgruppen des Hydrochinons sowie des sekundären Amins. Die molekulare Masse des Produkts beträgt $M_r = 446$ g/mol. Abzüglich des Molgewichts der drei Acetylgruppen (insgesamt 126 g/mol) ergibt sich ein Wert von 320 g/mol, der nicht mit dem Molekulargewicht der Ausgangsverbindung ($M_r(\mathbf{119}) = 338$ g/mol) übereinstimmt. Demnach wird die Verbindung **119** beim Erhitzen mit Acetanhydrid nicht nur acetyliert, sondern auch dehydratisiert.



Schema 6.12: Acetylierung der Verbindung **119**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 6.4) der Verbindung **120** erscheinen fünf Singulett-Signale der Intensität dreier Protonen im tiefen Feld, diese sind den Methylgruppen zuzuordnen. Das aromatische Proton der Position 9 erzeugt ein Singulett-Signal bei $\delta = 7,08$ ppm.

Die geminalen Protonen der exocyclischen Methylengruppe sind nicht äquivalent und weisen somit ein unterschiedliches Magnetresonanzverhalten auf. Sie ergeben zwei Signal-Signale bei $\delta = 5,75$ und $5,89$ ppm.

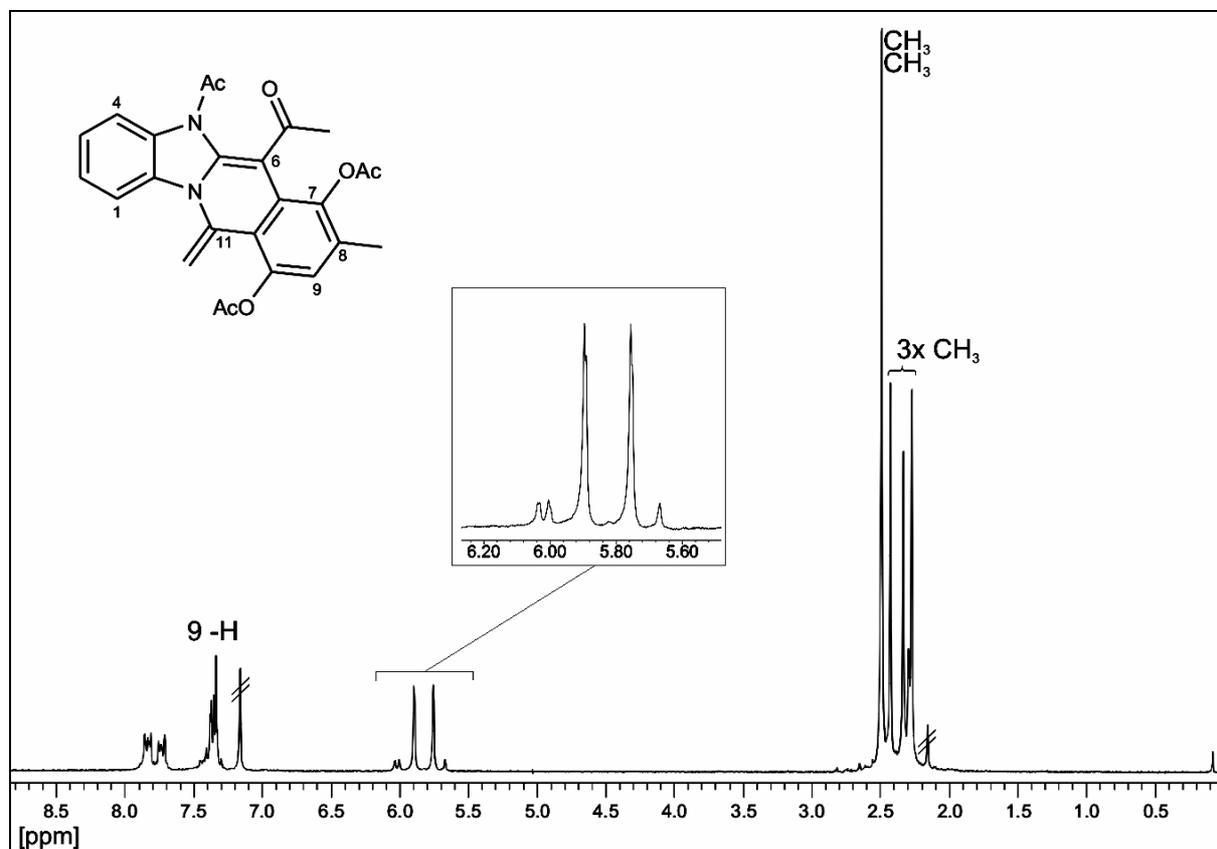


Abbildung 6.4: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **120** (200 MHz, CDCl_3)

Die Annahme dieser Partialstruktur wird unterstützt durch ein aufgenommenes ^{13}C -NMR-Spektrum, welches für die CH_2 -Gruppe ein Triplett-Signal bei $\delta = 105,5$ ppm wiedergibt (Abbildung 6.5).

Diese Beobachtungen entsprechen den Beschreibungen durch *Asche*⁷, der unter anderem eine Substanz mit einer exocyclischen Methylengruppe darstellte.

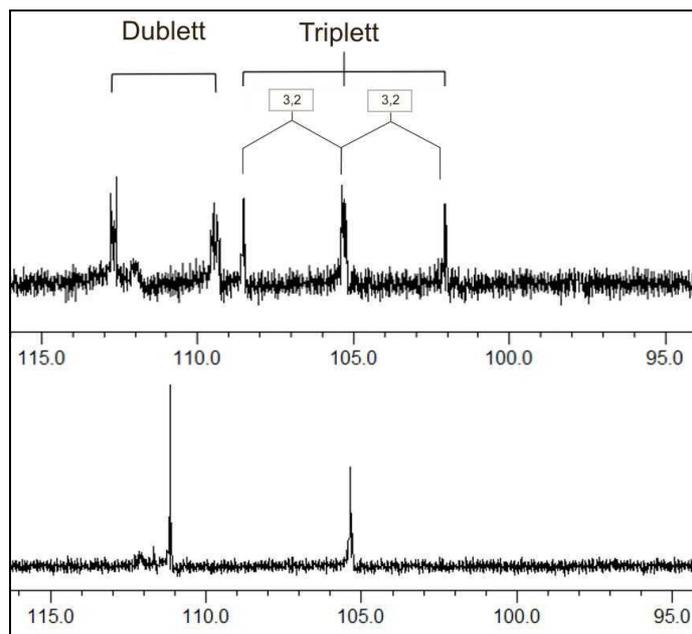


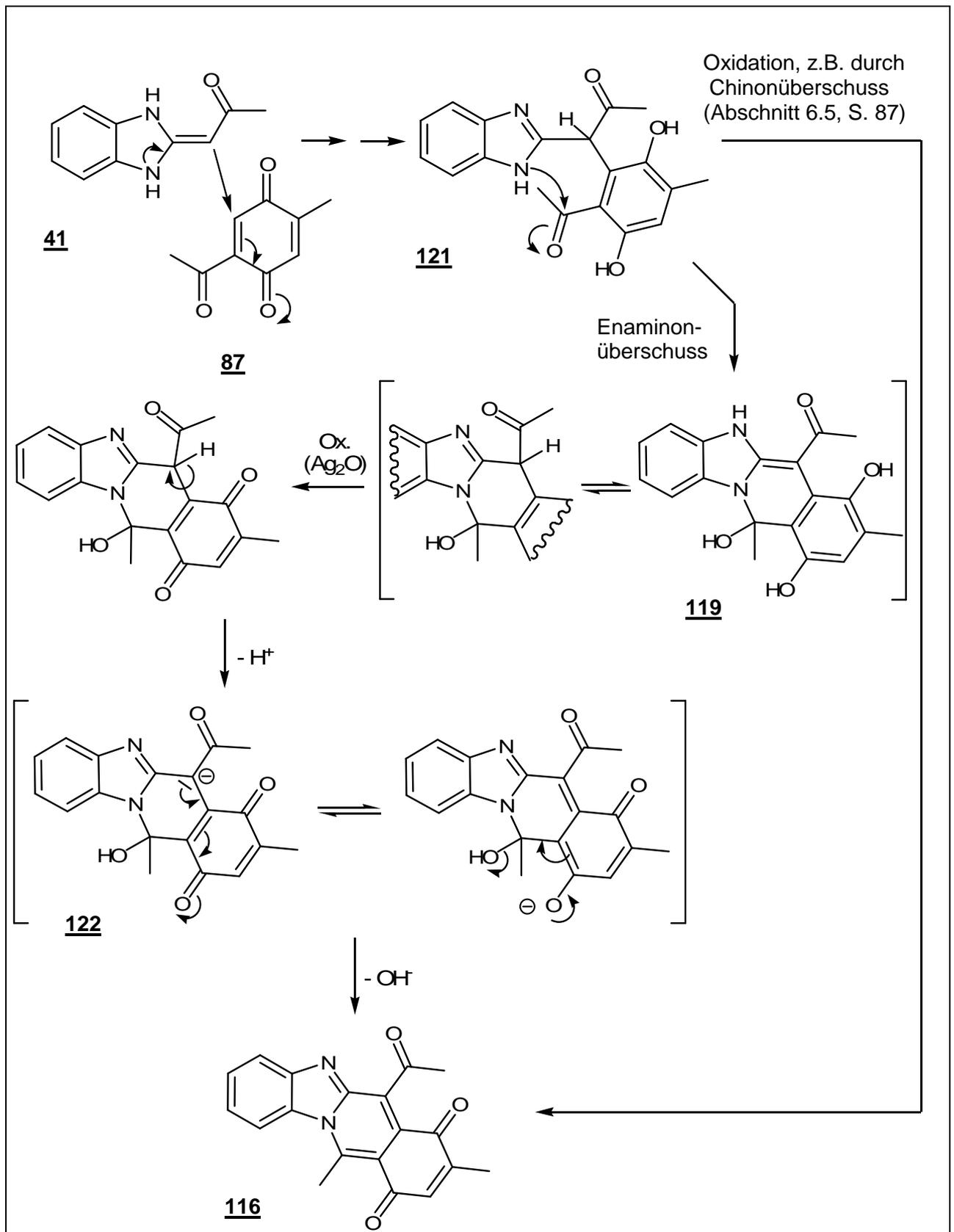
Abbildung 6.5:
 ^{13}C -NMR-Spektrum
 der Verbindung **120**
 (40 MHz, CDCl_3)
 oben: CH-Kopplungen
 unten: rauschentkoppelt

6.7.3 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Zu Beginn der Umsetzung entsteht durch eine *Michael*-Addition ein Primäraddukt, welches zum Hydrochinon **121** enolisiert (Schema 6.13). Da die gegebenen Reaktionsbedingungen eine anschließende Oxidation zum Chinonaddukt verhindern, entsteht durch einen Ringschluss über das Carbonylkohlenstoffatom der Seitenkette die Verbindung **119**. Gleiches ist auch bei Umsetzungen des benzoylsubstituierten Enamins **40** mit diesem Chinon zu beobachten (S. 68). Im Gegensatz zur dort beschriebenen Reaktion erfolgt in diesem Fall jedoch keine Verschiebung des Acylrests. Dadurch bleibt bei der Verbindung **119** eine unveresterte Hydrochinonstruktur erhalten, die leicht zum Chinon oxidiert werden kann.

Oxidation der Verbindung 119

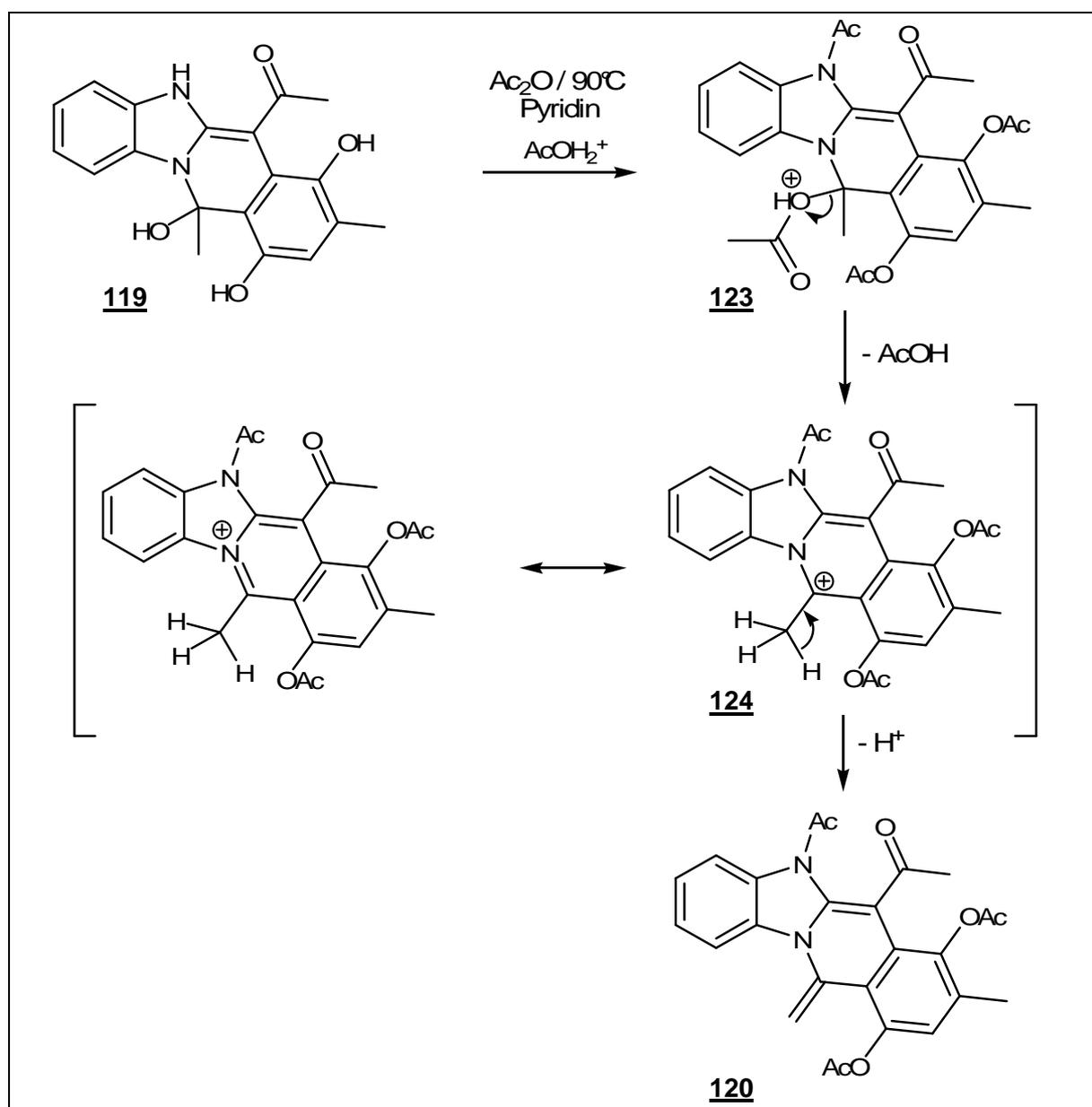
Bei der Umsetzung des Produkts **119** mit Silberoxid findet nicht nur eine Oxidation statt, sondern zusätzlich die Eliminierung eines Moleküls Wasser. Diese Dehydratisierung führt zu einer stabileren, konjugierten Form und findet in gleicher Weise während der Synthese der Analogverbindungen **89** / **90** statt (Schema 5.9, S. 66). Im dort beschriebenen Fall ist die Voraussetzung für die Dehydratisierung eine ausreichende Acidität des primär abzuspaltenden Protons der Position 6, die durch den mesomeren Effekt des Chinonsystems erreicht wird. Diese Mesomerie ist während der Synthese der Verbindung **119** nicht gegeben, daher entsteht zunächst das 5,11-Dihydro-benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]isochinolin-11-ol. Durch die Oxidierbarkeit der Verbindung kann jedoch nachträglich das Chinonsystem **122** erzeugt werden, welches die Deprotonierung der Position 6 ermöglicht. Die Oxidation von **119** führt daher unter Wasserabspaltung zur Verbindung **116**.



Schema 6.13: Möglicher Reaktionsweg der Synthese der Verbindung **119** und der Umsetzung zum Oxidationsprodukt **116**

Acetylierung der Verbindung **119**

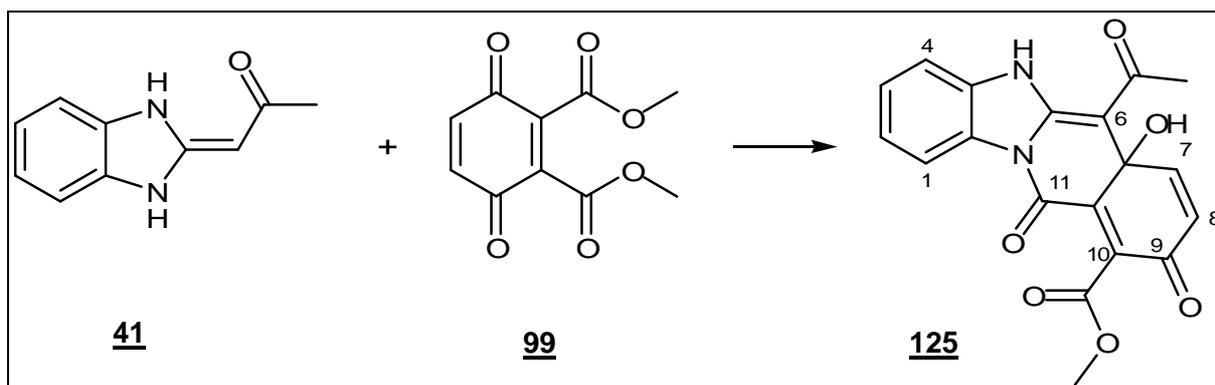
Aus den massenspektrometrischen Untersuchungen der Verbindung **120** geht hervor, dass durch Erhitzen mit Acetanhydrid und Pyridin nicht nur die vorgesehene Acetylierung des Stickstoffatoms und der Sauerstoffatome erzielt wird (vgl. **123**, Schema 6.14), sondern zusätzlich eine Dehydratisierung stattfindet. In diesem Fall liegt das Chinonsystem, welches die Abspaltung des Protons der Position 6 erleichtern würde, nicht vor. Bei den gewählten Reaktionsbedingungen ist nicht anzunehmen, dass intermediär ein Chinonsystem gebildet wird. An dieser Stelle ist eine Dehydratisierung nach einem E1-Mechanismus denkbar (Schema 6.14): säurekatalysiert erfolgt die Abspaltung der Hydroxylfunktion, es verbleibt ein Carbokation **124**, welches durch das Carbenium-Iminium-System stabilisiert wird. Durch Deprotonierung wird die Alkenstruktur der Verbindung **120** ausgebildet.



Schema 6.14: Möglicher Reaktionsweg der Bildung der Verbindung **120**

6.8 Darstellung des 5,6a-Dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-9,11-dions 125

Wird 1-(1*H*-Benzimidazo-2(3*H*)-yliden)-propan-2-on 41 in Eisessig gelöst und mit einer Lösung äquimolarer Menge Dimethyl-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien)-1,2-dicarboxylats 99 in Eisessig versetzt, so kann nach etwa 20 Stunden das gelblich gefärbte Umsetzungsprodukt 125 isoliert werden.



Schema 6.15: Darstellung der Verbindung 125

Das Infrarotspektrum der Verbindung 125 zeigt vier Carbonylbanden bei $\tilde{\nu} = 1755, 1720, 1678$ und 1653 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 6.6) ist neben dem Singulett-Signal der Acetylgruppe bei $\delta = 2,25 \text{ ppm}$ das AB-System der vicinalen Wasserstoffatome der Positionen 7 und 8 zu erkennen ($^3J_{\text{AB}} = 8,7 \text{ Hz}$). Die Protonen der Hydroxylgruppe und des Stickstoffatoms geben austauschbare Signale bei $\delta = 11,99$ und $12,55 \text{ ppm}$. Das Wasserstoffatom der Position 1 erscheint tieffeldverschoben bei $\delta = 8,50 \text{ ppm}$.

Ausschlaggebend für diesen Strukturvorschlag ist ein $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 125 (Abbildung 6.7). Es zeigt bei $\delta = 21$ und 52 ppm die Peaks der sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatome der Acetyl- und der Esterstruktur. Ein weiteres Signal in diesem Bereich kann dem Kohlenstoffatom der Position 6a zugeordnet werden. Das C-atom der Position 6 erscheint mit einer Verschiebung von $\delta = 105,5 \text{ ppm}$, die vier Peaks im Bereich von $\delta = 158 - 170 \text{ ppm}$ geben die Carbonylkohlenstoffatome wieder. Carbonylgruppen zeigen üblicherweise $^{13}\text{C-NMR}$ -Verschiebungen von etwa $\delta = 174 - 210 \text{ ppm}$. In diesem Fall erscheint das Acetyl-Kohlenstoffatom bei $\delta = 169 \text{ ppm}$. Dieses abweichende Resonanzverhalten könnte erklärt werden durch eine Wasserstoffbrücke, die zwischen dem Carbonylsauerstoffatom und der benachbarten NH-Funktion ausgebildet werden kann.

Insgesamt zeigen sich deutliche Übereinstimmungen mit dem Umsetzungsprodukt 100. Der im Abschnitt 5.9.1, (S. 73) diskutierte Reaktionsmechanismus sollte auf diese Struktur übertragbar sein.

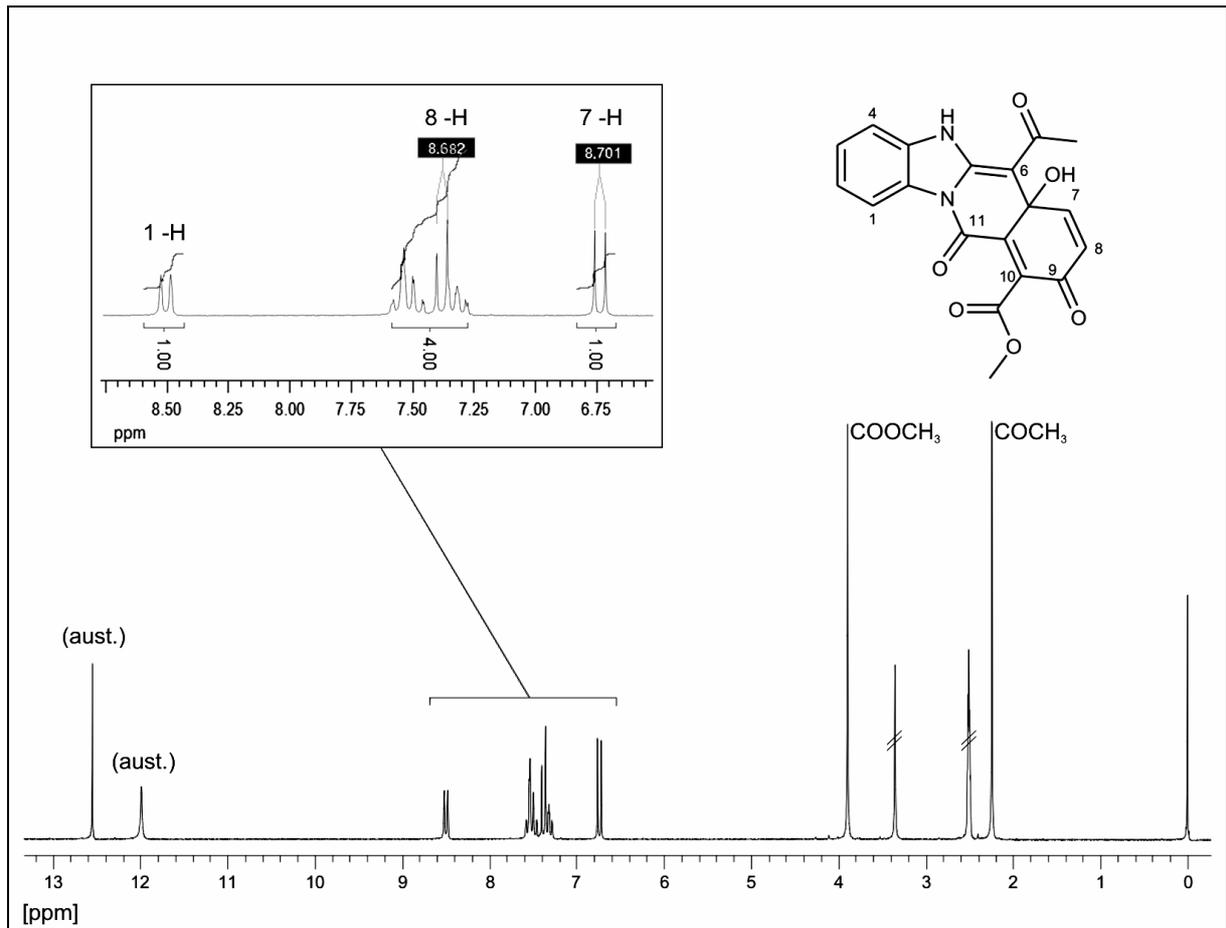


Abbildung 6.6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **125** (200 MHz, DMSO-D_6)

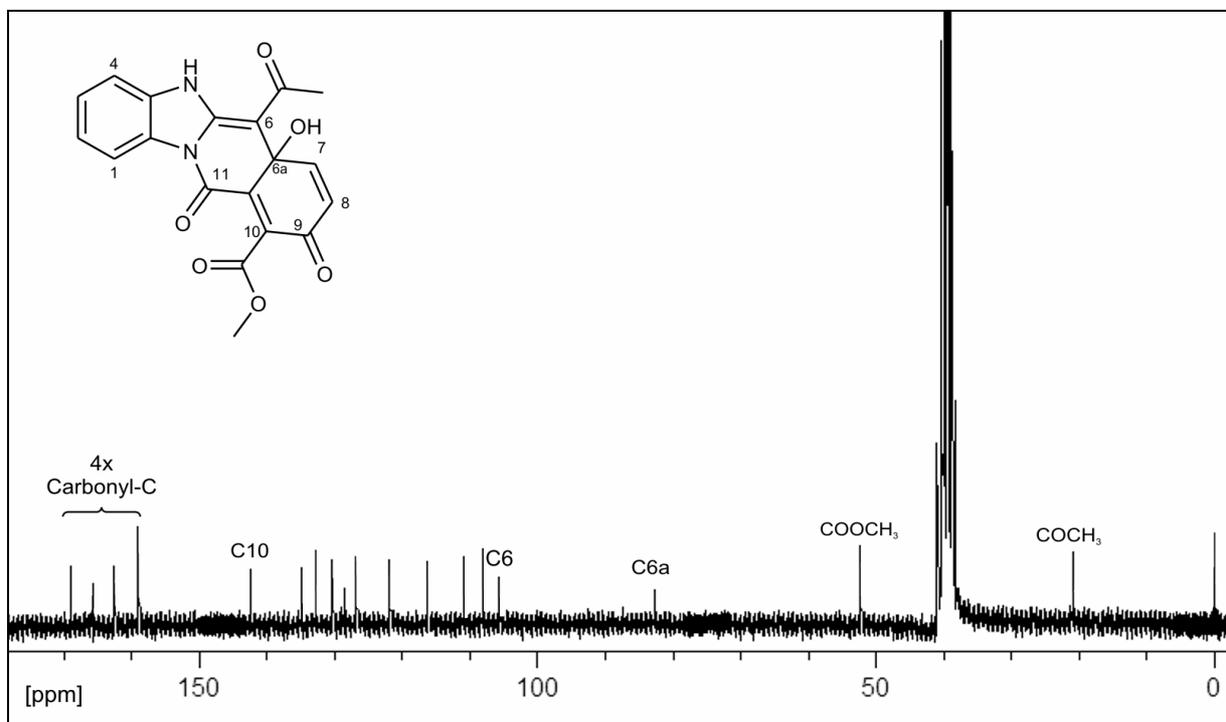
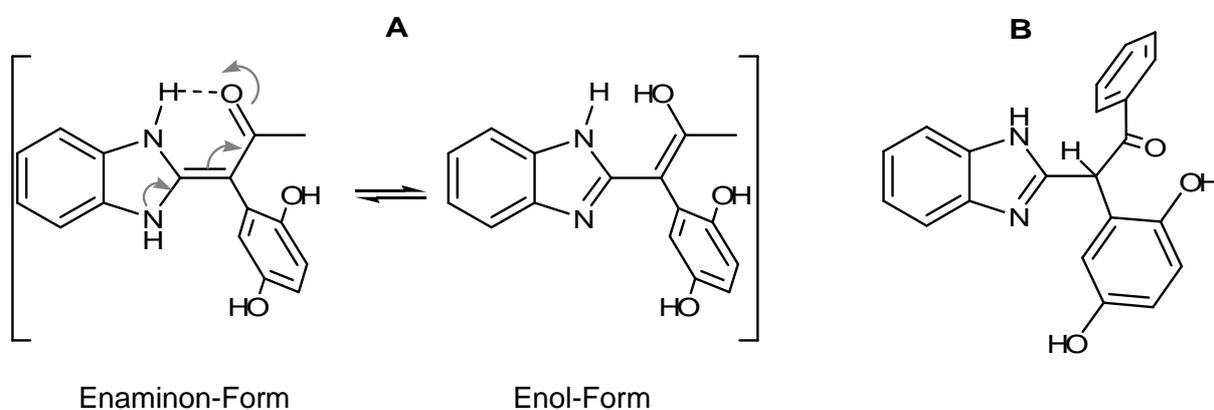


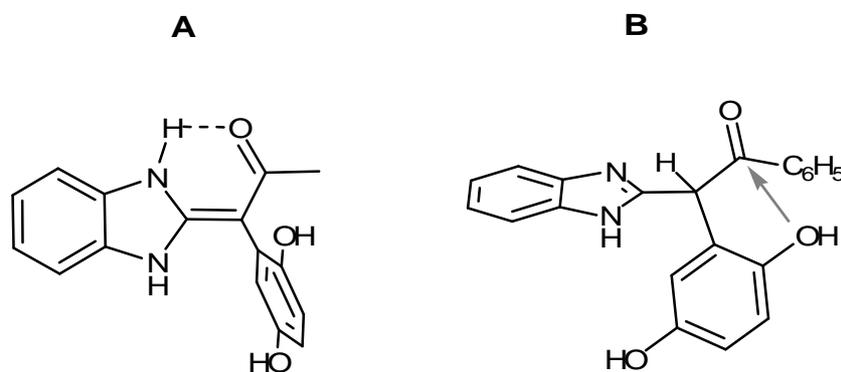
Abbildung 6.7: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **125** (40 MHz, rauschentkoppelt, DMSO-D_6)

6.9 Überlegungen zum unterschiedlichen Migrationsverhalten der Acylsubstituenten der Enaminone 39/40 und 41

Der Acylsubstituent der Enaminonkomponente nimmt Einfluss auf den Reaktionsverlauf bei den beschriebenen *Nenitzescu*-Umsetzungen. Möglicherweise kann das unterschiedliche Verhalten durch die räumliche Anordnung der Ringsysteme zueinander erklärt werden: der weniger voluminöse Acetylrest könnte sich - auf der Stufe eines Primäraddukts - in einer Ebene mit dem Benzimidazol-System anordnen, wodurch eine Stabilisierung durch die H-Brückenbildung möglich würde (A). In diesem Fall wäre die Ausbildung eines konjugierten Enaminon-Systems möglich. Die Acylgruppe läge so als Teil eines vinylogenen Säureamids vor, wodurch die Carbonylaktivität herabgesetzt sein sollte. Der nucleophile Angriff einer Hydroxylgruppe an das Carbonylkohlenstoffatom des Acetyls würde weniger wahrscheinlich.



Der Benzoylrest hingegen könnte eher aus der Ebene des Benzimidazolinsystems gedreht werden, wodurch die Planarität aufgehoben würde. Die Konjugation des Enaminonsystems entfielen, die Carbonylaktivität der Benzoylgruppe bliebe erhalten (B).



Durch die räumliche Lage im Fall B könnte das Hydrochinonsystem in einer günstigeren Konformation zum Benzoylrest vorliegen, die einen nucleophilen Angriff der phenolischen Hydroxylgruppe senkrecht zur Carbonylgruppe begünstigt.

7 2-(Imidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon **42** als Enaminon-Komponente

Die Verbindungen **39**, **40** und **41** (S. 17), bei denen die Stickstoffatome Bestandteile eines Benzimidazolin-Ringsystems darstellen, haben sich als Synthone in der modifizierten *Nenitzescu*-Reaktion bewährt. Nun sollten Edukte dargestellt werden, die anstelle des Benzimidazolinrings über ein Imidazolidinsystem verfügen. Die Struktur des 2-(Imidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanons **42** (Schema 7.1) verspricht eine hohe Reaktivität bei der Umsetzung mit Chinonen. Gegenüber den Benzimidazolin-Systemen **39** und **40** sollte die Reaktivität durch den aliphatischen Charakter der Stickstoffatome weiter gesteigert sein. In einem Fall wurde diese Verbindung bereits als Edukt im Rahmen einer *Nenitzescu*-Reaktion eingesetzt: *Aggarwal, Kumar, Ila* und *Junjappa* setzten dieses Endiaminon 1981 mit p-Benzochinon in siedender Essigsäure um und erhielten ein 5-Hydroxyindol-Derivat mit einer Ausbeute von 9%⁴⁰.

7.1 Darstellung der Verbindung **42**

Eine Synthese dieser und vergleichbarer Verbindungen wird in der Literatur beschrieben^{41,42,43,44,45,46}. Die Darstellung erfolgt über die Dithioacetal-Zwischenstufe **126** (Schema 7.1). Acetophenon wird mit einer Suspension von Natriumhydrid in Dimethylformamid zwei Stunden bei 90°C zur Reaktion gebracht, anschließend wird mit Jodmethan methyliert. In einem zweiten Schritt wird das 3,3-Bis-(methylthio)-1-phenylprop-2-en-1-on **126** mit 1,2-Ethandiamin erhitzt, unter Freisetzung von Mercaptan entsteht daraufhin das 2-(Imidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon **42**^{47,48,49,50}.

⁴⁰ V. Aggarwal, A. Kumar, H. Ila, H. Junjappa, *Synthesis*, **1981**, 2, 157-158

⁴¹ A. Thuillier, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim.* **1962**, 2182-2186

⁴² A. Thuillier, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim.* **1962**, 2187-2193

⁴³ M. Augustin, Ch. Groth, *J. Prakt. Chem.*, **1979**, 321, 2, 215-225

⁴⁴ M. Saquet, A. Thuillier, *Bull. Soc. Chim.* **1966**, 1582-1587

⁴⁵ Z.-T. Huang, X. Shi, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 541-547

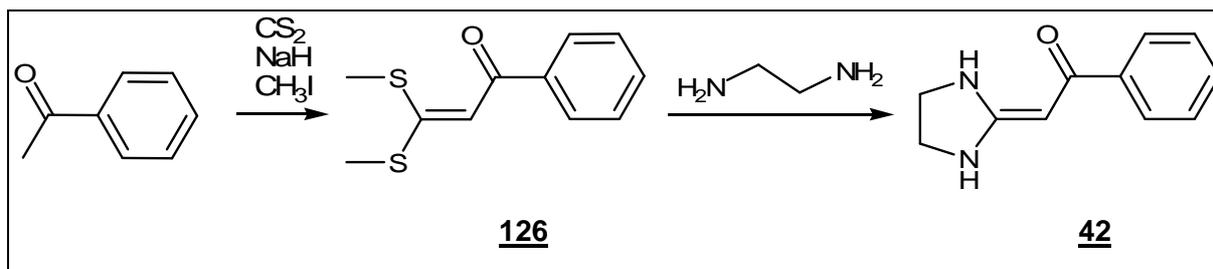
⁴⁶ D. Villemin, A. B. Alloum, *Synthesis*, **1991**, 4, 301-303

⁴⁷ X.-J. Wang / Z.-T. Huang, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2141-2145

⁴⁸ Z.-T. Huang, X.-J. Wang, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 1803-1807

⁴⁹ R. K. Dieter, Y. J. Lin, J. W. Dieter, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3183-3195

⁵⁰ M. D. Nair, J. A. Desai, *Indian J. Chem.*, **1982**, 21, 1, 4-7



Schema 7.1: Darstellung der Ausgangsverbindung **42**

Die Benzimidazolin-Enaminone **39**, **40** und **41** (S. 17) liegen nicht ausschließlich in der Enaminform, sondern im gelösten Zustand auch anteilig in der tautomeren Amidinform vor. Im Gegensatz dazu ist eine derartige Tautomerie bei diesen Imidazolidin-Enaminonen nicht zu beobachten. Alle im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 7.1) erscheinenden Peaks können der Enaminform zugeordnet werden. Ein Signal der Intensität zweier Protonen, das eine Methylengruppe einer Amidinform gäbe, ist nicht ersichtlich. Zwei durch Deuterium-Zusatz austauschbare Signale sind den Aminen des Imidazolidinrings zuzuordnen. Sie zeigen, entgegen der Erwartung, keine Kopplung mit den benachbarten Wasserstoffatomen.

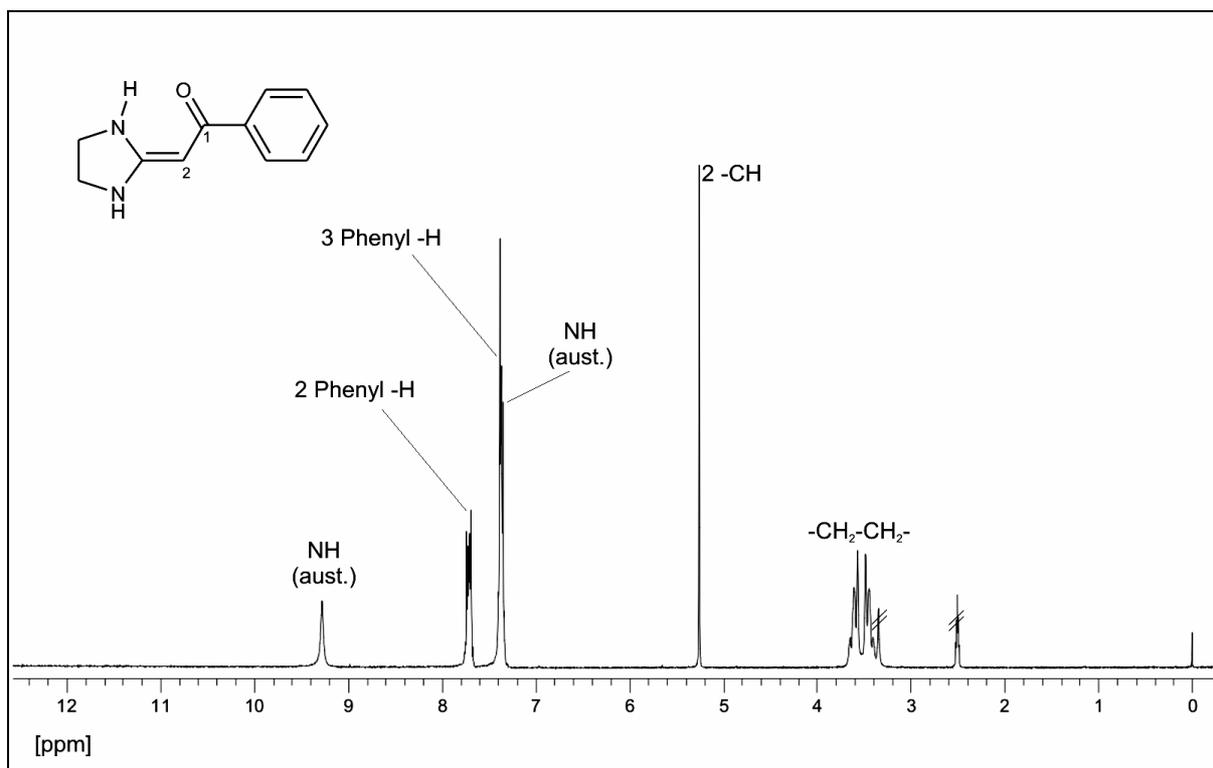
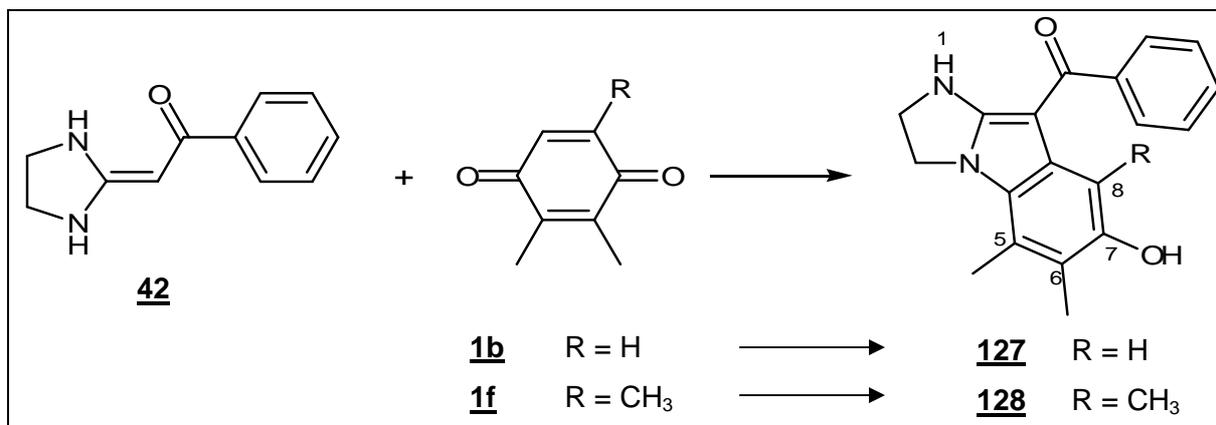


Abbildung 7.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Ausgangsverbindung **42** (200 MHz, DMSO-D_6)

Aus dem Infrarotspektrum der Verbindung **42** gehen NH-Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu} = 3166 \text{ cm}^{-1}$ hervor, die Carbonylbande erscheint bei $\tilde{\nu} = 1605 \text{ cm}^{-1}$. Dieser unerwartet niedrige Wellenzahlenbereich entspricht in etwa dem in der Literatur angegebenen Wert von $\tilde{\nu} = 1595 \text{ cm}^{-1}$ für die Carbonylschwingung der Verbindung **42**⁴⁷.

7.2 Darstellung der 2,3-Dihydro-1H-imidazo[1,2-a]indol-7-ole **127** und **128**

Zur Darstellung der Verbindung **127** bzw. **128** wird das Enaminon **42** zunächst in einem Gemisch von Essigsäure und Chloroform (1:1) gelöst. Eine äquimolare Menge des 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons **1b** bzw. Trimethyl-1,4-benzochinons **1f** wird anschließend, gelöst im gleichen Solvens, tropfenweise bei 0 °C zugesetzt. Die Umsetzung erfolgt in den ersten 5 Stunden unter Eiskühlung, nach weiteren 19 Stunden bei Raumtemperatur kann ein gelblicher Niederschlag der Verbindung **127** bzw. **128** isoliert werden. Ohne Kühlung zu Reaktionsbeginn führt die Umsetzung zu einem Produktgemisch, aus dem keine einheitliche Verbindung isoliert werden kann.



Schema 7.2: Darstellung der Verbindungen **127** und **128**

Aus den Infrarotspektren der Verbindungen gehen NH-Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu} = 3354 \text{ cm}^{-1}$ bzw. 3424 cm^{-1} sowie Carbonylbanden bei $\tilde{\nu} = 1687 \text{ cm}^{-1}$ bzw. 1602 cm^{-1} hervor. Die OH-Valenzbanden im Wellenzahlenbereich von $\tilde{\nu} = 3300 - 3400 \text{ cm}^{-1}$ werden teilweise durch NH- und CH-Valenzschwingungen überdeckt. Die massenspektrometrische Analyse ergibt Molekularpeaks bei $m/z = 306$ bzw. $m/z = 320$. Ein Signal bei $m/z = 122$, das auf ein Benzoylfragment zuträfe, geht aus den Spektren nicht hervor. Diesen Ergebnissen nach zu urteilen, findet im Verlauf der Synthese eine Dehydratisierung statt, eine Veresterung durch Verschiebung der Benzoylgruppe hingegen nicht.

Die Verbindung **127** zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Singulett-Signal des Protons der Position 8 bei $\delta = 6,71$ ppm. Die Verschiebung dieses Signals deutet darauf hin, dass die benachbarte Acylgruppe der Position 9 eine Wasserstoffbrücke zum Proton des Stickstoffatoms (Position 1) ausbildet, da hierdurch die Carbonylgruppe die chemische Verschiebung des Protons weniger beeinflusst. Das austauschbare Wasserstoffatom der NH-Funktion erscheint mit nahezu gleichem Wert. In Abbildung 7.2 ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sowie eine vergrößerte Darstellung dieser zwei Signale dargestellt. Die Wasserstoffatome des Imidazolidinsystems werden in Form zweier Triplettsignale bei $\delta = 4,37$ und $3,92$ ppm wiedergegeben.

Die Analogverbindung **128** liefert ein vergleichbares $^1\text{H-Magnetresonanzspektrum}$, durch die Methylgruppe an Position 8 erscheint ein zusätzliches Singulett mit der Intensität dreier Wasserstoffatome, dafür fehlt im Vergleich zur Substanz **127** das Singulett-Signal eines aromatischen Protons.

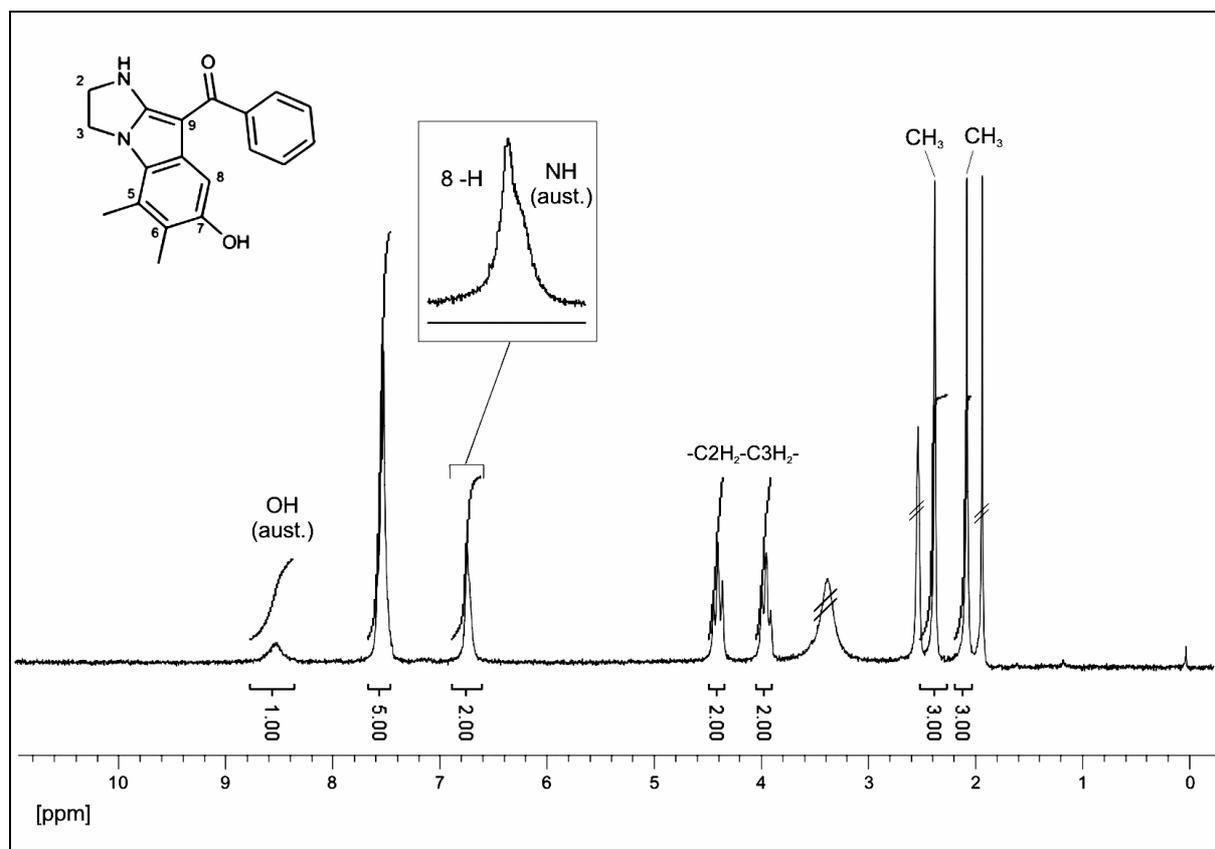
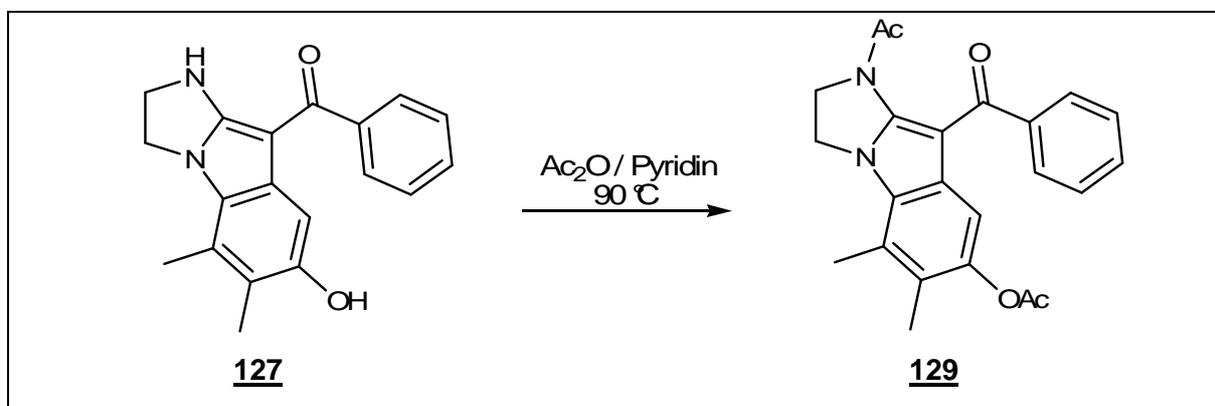


Abbildung 7.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **127** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

7.2.1 Acetylierung des 2,3-Dihydro-1H-imidazo[1,2-a]indol-7-ols 127

Wird die Verbindung 127 mit Acetanhydrid und einer katalytischen Menge Pyridin versetzt, erfolgt während einer fünfstündigen Umsetzung bei 90°C eine zweifache Acetylierung des Edukts.



Schema 7.3: Acetylierung der Verbindung 127

Dementsprechend ist das Molekulargewicht des Umsetzungsprodukts 129 um 84 g/mol gegenüber der Ausgangsverbindung 127 erhöht. Das Infrarotspektrum der Verbindung 129 zeigt weder eine NH- noch eine OH-Valenzbande, dafür die Carbonylbande eines Esters bei $\tilde{\nu} = 1743\text{ cm}^{-1}$.

Das Proton der Position 8 erscheint bei $\delta = 7,15\text{ ppm}$ und somit gegenüber der nicht-acetylierten Form tieffeldverschoben (Abbildung 7.3). Dies kann begründet werden durch die Aufhebung der Wasserstoffbrücke zwischen dem Benzoylsubstituenten und dem Proton des Stickstoffatoms. Während sich die Verschiebungen der Protonen der beiden Imidazolin-Methylengruppen der nicht-acetylierten Substanz deutlich voneinander unterscheiden (vgl. 127 Abbildung 7.2), sind sie nun nahezu gleich. Die zwei Triplett-Signale erscheinen überlagert im Bereich von $\delta = 4,50\text{ bis }4,80\text{ ppm}$. Austauschbare Signale treten nicht auf.

Das Acetylierungsprodukt bestätigt die angenommene Struktur der Verbindung 127. Die zweifache Acetylierung deutet auf zwei an Heteroatome gebundene Protonen hin, von denen eines die NH-Gruppe des Imidazolin darstellt, da durch die Acylierung des Stickstoffatoms die $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebung der geminalen Methyleneinheiten der Position 2 deutlich verändert wird. Eine Acetylierung bei Raumtemperatur führt zu einem Produkt, bei dem lediglich die Hydroxylgruppe acetyliert wurde.

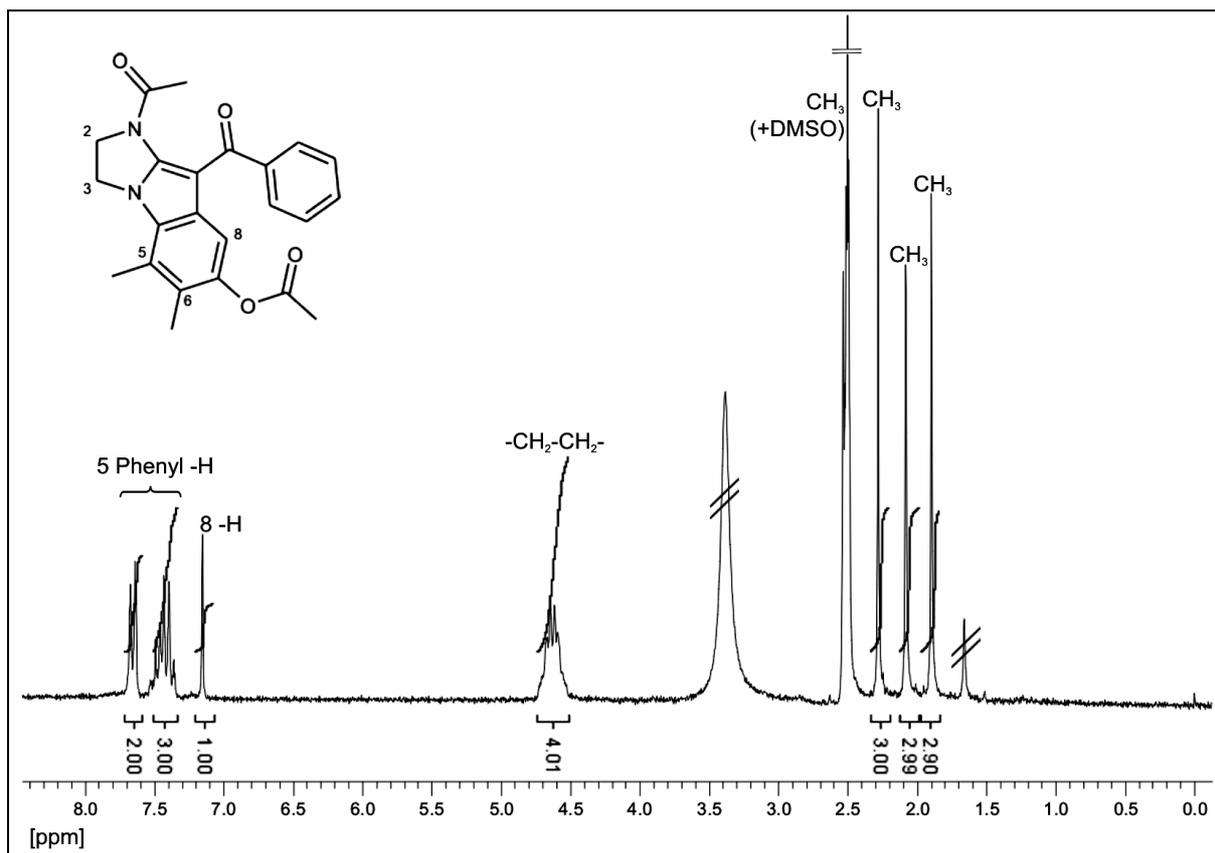
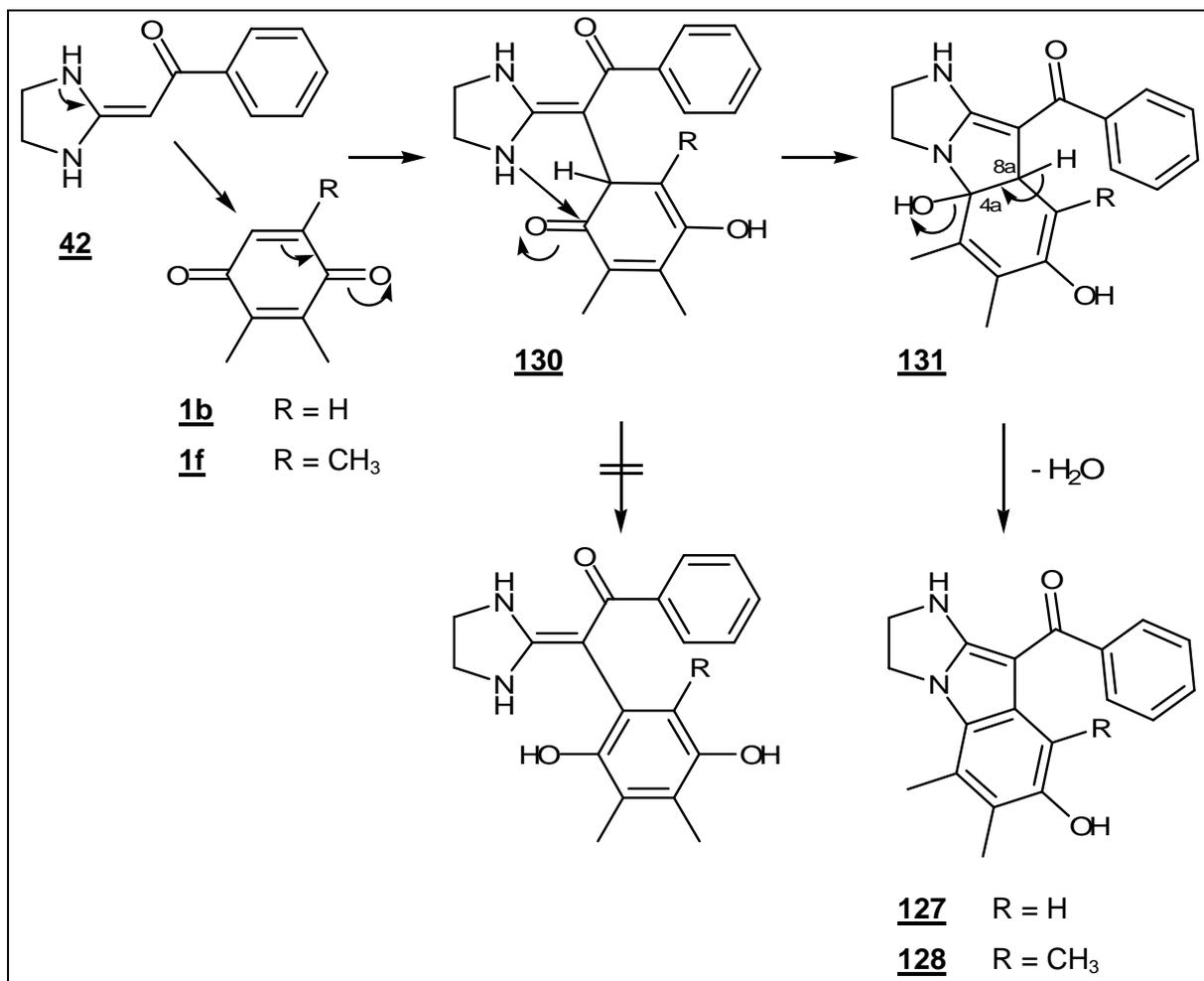


Abbildung 7.3: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **129** (200 MHz, $\text{DMSO-}D_6$)

7.2.2 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Durch Umsetzung des Enaminons **42** mit den Chinon-Komponenten **1b** bzw. **1f** werden Strukturen erhalten, die nicht vergleichbar sind mit den isolierten *Michael*-Addukten (S. 37 / S. 55) oder den Carbinolaminderivaten (S. 57 / S. 79) aus den Umsetzungen dieser Chinone mit den Benzimidazolin-Enaminonen **39**, **40** und **41**. Der erste Reaktionsschritt sollte in allen Fällen gleich sein: durch einen nucleophilen Angriff des β -Kohlenstoffatoms an die polarierte Doppelbindung des Chinons erfolgt die Bildung eines primären Addukts **130** (Schema 7.4).

Während die Benzimidazolin-Addukte **39-41** daraufhin enolisierten und in einigen Fällen zum Chinonaddukt oxidierten, läuft bei diesen Imidazolidin-Addukten vermutlich eine direkte Cyclisierungsreaktion bevorzugt ab (vgl. Schema 1.1, S. 6, Weg B): Durch einen nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms an das Carbonylkohlenstoffatom des Cyclohexadienons **130** entsteht die Carbinolamin-Zwischenstufe **131**, die unter Wasserabspaltung zum 2,3-Dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]indol-7-ol **127** bzw. **128** weiterreagiert.

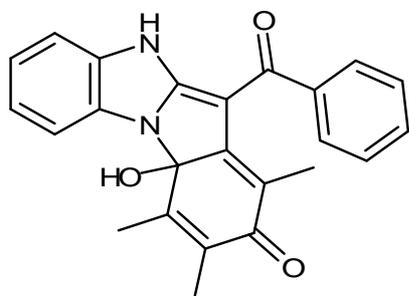
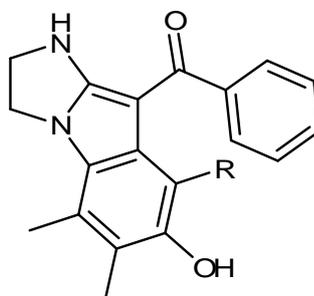
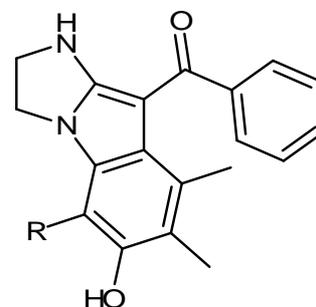


Schema 7.4: Möglicher Reaktionsweg bei der Synthese der Verbindungen **127** und **128**

Im Fall der Benzimidazolin-Enaminone erfolgte die Cyclisierung durch einen nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms an das Carbonylkohlenstoffatom erst im Anschluss an eine Enolisierung und Oxidation des Hydrochinons zum Chinon (vgl. Schema 5.4, S. 59).

Der Grund dafür, dass hier eine direkte Cyclisierung bevorzugt abläuft, dürfte eine im Vergleich zu den Benzimidazolin-Stickstoffatomen höhere Nucleophilie der Imidazolin-Stickstoffatome sein.

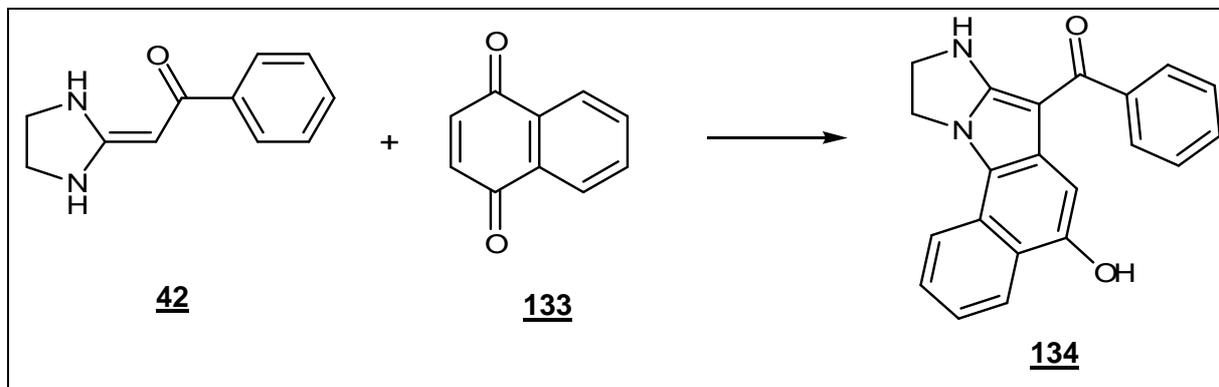
Auf der Zwischenstufe der Carbinolaminstruktur **131** wird die Hydroxylgruppe der Position 4a abgespalten. Diese Dehydratisierung setzt ein Proton an Position 8a voraus. Im Fall der Verbindung **81** blieb daher diese Dehydratisierung aus, so dass sie als chinoides Hemiaminal isoliert wurde.

**81****127** R = H**128** R = CH₃**132** R = H / CH₃

Es ist ebenso denkbar, dass die zwei Additionsschritte in umgekehrter Anordnung stattfinden, dass das β -C-Atom das Carbonylkohlenstoffatom angreift und das Stickstoffatom die polarisierte Doppelbindung. Auf diesem Weg entstünde die konstitutionsisomere Verbindung **132**, die sich anhand eines ¹H- oder ¹³C-NMR-Spektrums nicht von **127/128** differenzieren ließe. Die Struktur **132** wird jedoch widerlegt durch die zu **127/128** analoge Verbindung **134**, die durch spätere Umsetzung des Enaminons **42** mit 1,4-Naphthochinon **133** synthetisiert wurde und deren Struktur durch ein aufgenommenes NOE-NMR-Spektrum eindeutig aufgeklärt werden konnte (Abschnitt 7.3, S. 108).

7.3 Darstellung des 9,10-Dihydro-8H-8,10a-diaza-pentaleno[1,2-a]naphthalins **134**

Durch Umsetzung des Enaminons **42** mit 1,4-Naphthochinon **133** zu gleichen Teilen in einem Chloroform-Essigsäure-Gemisch entsteht unter Eiskühlung nach 24 Stunden das Produkt **134**.



Schema 7.5: Darstellung der Verbindung **134**

Dieses Produkt stellt eine Analogverbindung zu den im Abschnitt 7.4 beschriebenen Verbindungen **127** und **128** dar. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt die bekannte Aufspaltung der Methylenprotonen zu zwei Triplett-Signalen (Abbildung 7.4).

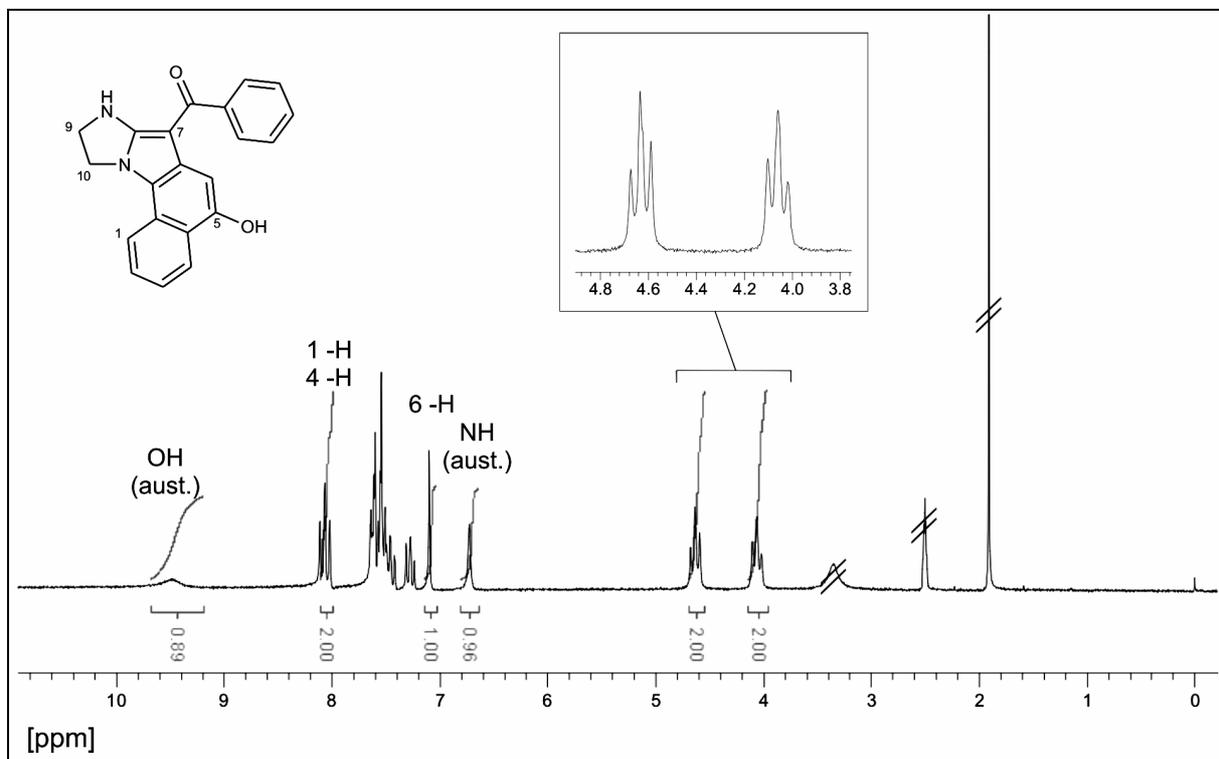


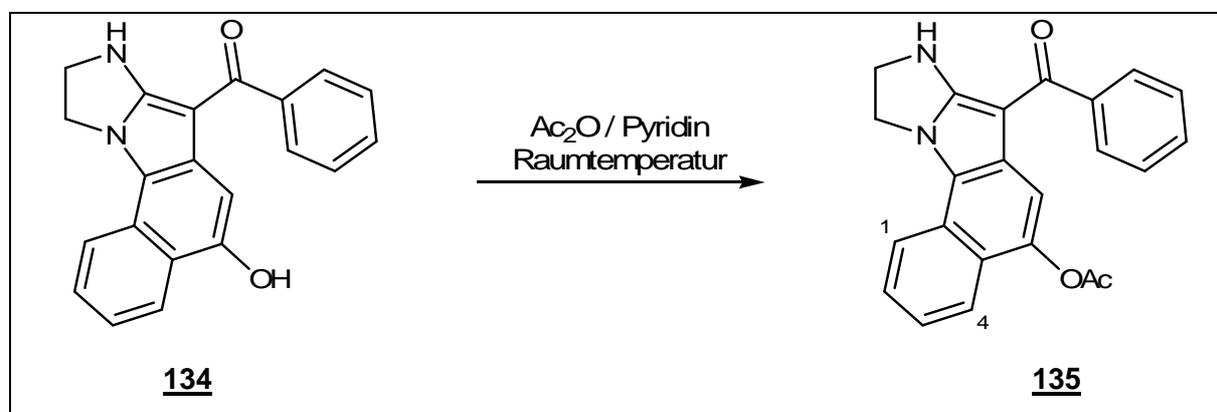
Abbildung 7.4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **134** (200 MHz, DMSO-D_6)

Das aromatische Proton der Position 6 erscheint als Singulett-Signal bei $\delta = 7,09$ ppm, die Wasserstoffatome der Positionen 1 und 4 sind ergeben ein pseudo-Triplett-Signal bei $\delta = 8,15$ ppm.

7.3.1 Acetylierung der Verbindung **134**

Die Umsetzung der Verbindung **134** mit Acetanhydrid und einigen Tropfen Pyridin bei Raumtemperatur führt zu dem einfach acetylierten Produkt **135**.

Die Acetylierung der analogen Verbindung **127** bei einer Umsetzungstemperatur von 90 °C ergab das zweifach acetylierte Produkt **129**. Es ist anzunehmen, dass durch Umsetzung bei erhöhter Temperatur auch in diesem Fall eine zweifache Acetylierung erzielt würde.



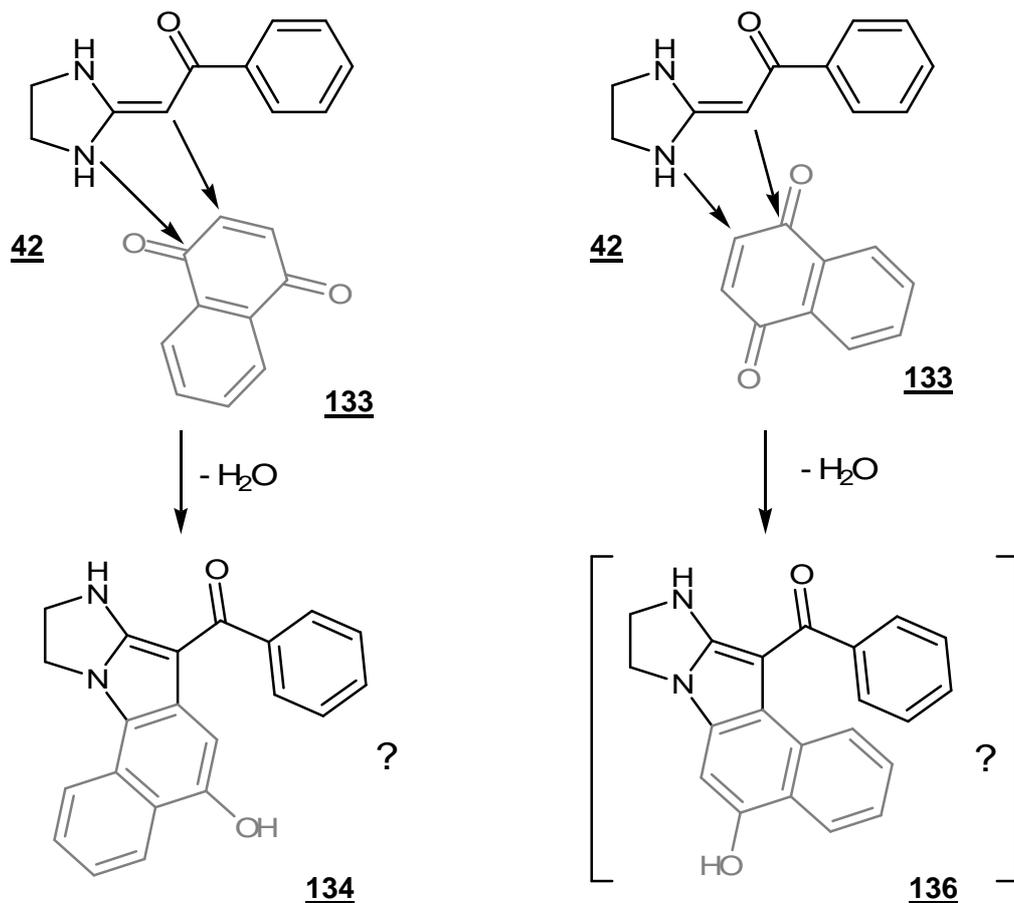
Schema 7.6: Acetylierung der Verbindung **134**

Der Unterschied der Resonanzfrequenzen der Methylenprotonen im ¹H-NMR-Spektrum bleibt erhalten. Daraus kann gefolgert werden, dass in diesem Fall die Hydroxylgruppe und nicht die NH-Funktion acyliert wurde. Durch Acetylierung des Stickstoffatoms der analogen Verbindung **127** (S. 104) wurde dieser Unterschied aufgehoben. Dem entspricht das Infrarotspektrum der Verbindung **135** welches eine Carbonylbande bei $\tilde{\nu} = 1751$ cm⁻¹ wiedergibt, die mit einer Esterstruktur vereinbar ist, nicht jedoch mit einer Amidstruktur.

Das Proton des Stickstoffatoms erscheint als austauschbares Signal bei $\delta = 6,93$ ppm. Während im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **134** die Wasserstoffatome der Positionen 1 und 4 mit nahezu gleicher Verschiebung erscheinen, ist dies nach Acetylierung der Hydroxylgruppe **135** aufgrund der Entschirmung des Protons an Position 4 durch den elektronenreichen Acetoxysubstituenten nicht mehr der Fall.

7.3.2 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Der Reaktionsweg dieser Umsetzungsreaktion sollte mit dem im Abschnitt 7.2.2 (S. 105) beschriebenen Mechanismus vergleichbar sein. Wie dort beschrieben, ist es ebenso denkbar, dass die beiden Additionsreaktionen in umgekehrter Kombination ablaufen, dass somit ein Angriff des β -Kohlenstoffatoms an das Carbonylkohlenstoffatom und eine 1,4-Additionsreaktion des Stickstoffatoms zu der konstitutionsisomeren Strukturvariante **136** geführt haben.



Anhand der bislang aufgeführten eindimensionalen 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren kann eine sichere Entscheidung zwischen den Strukturen **134** und **136** nicht erfolgen, auch die massen- und infrarotspektrometrischen Untersuchungen dürften in beiden Fällen zu ähnlichen Ergebnissen führen.

Eine Unterscheidung wird ermöglicht durch ein Doppelresonanzexperiment, welches die nuklearen *Overhauser*-Effekte, die Intensitätsänderungen die durch dipolare Relaxation räumlich benachbarter Wasserstoffatomkerne entstehen, ermittelt. Diese gegenseitigen Wechselwirkungen werden im zweidimensionalen NOE-Spektrum (Abbildung 7.5) als Cross-peaks grafisch dargestellt.

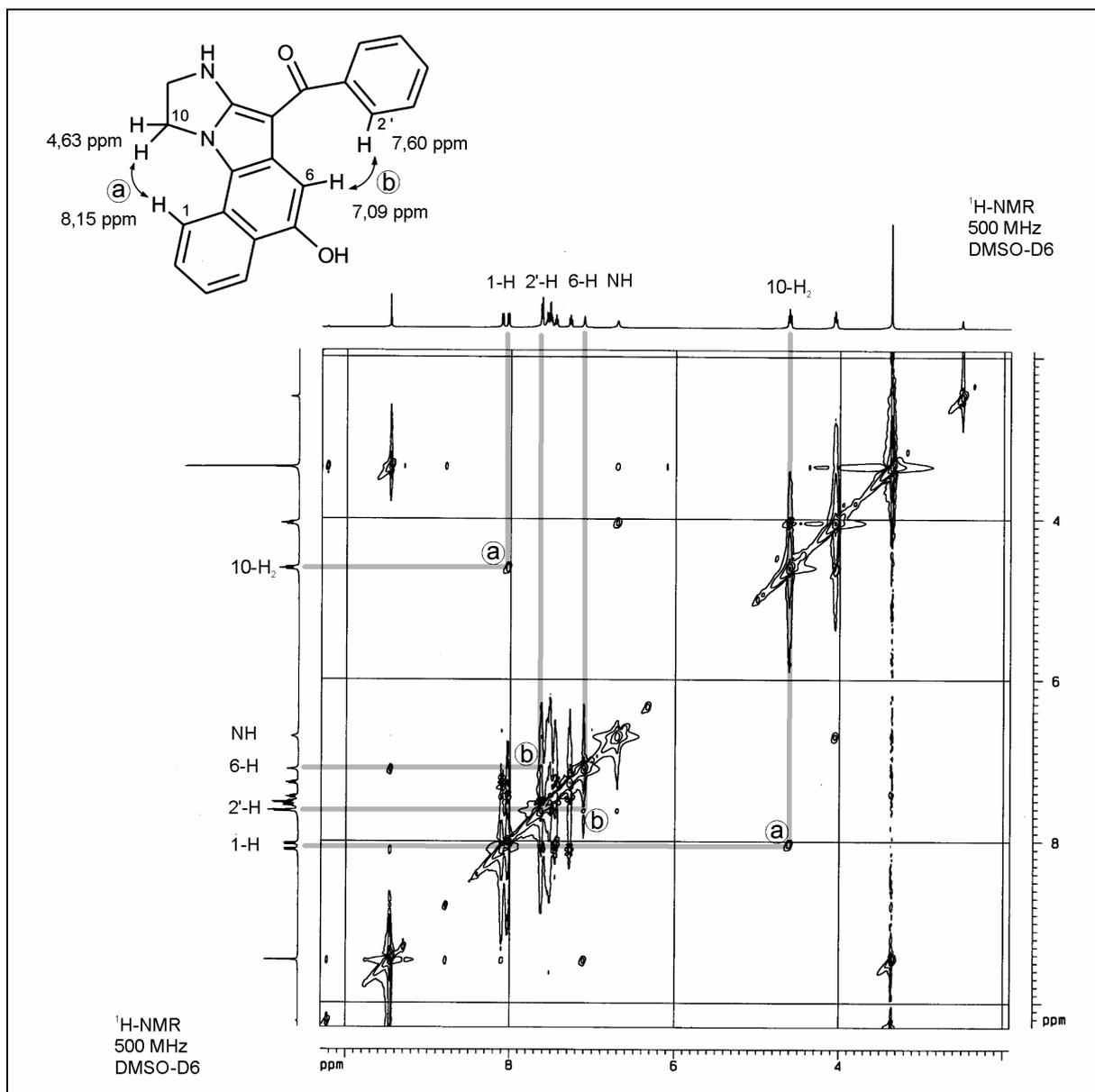
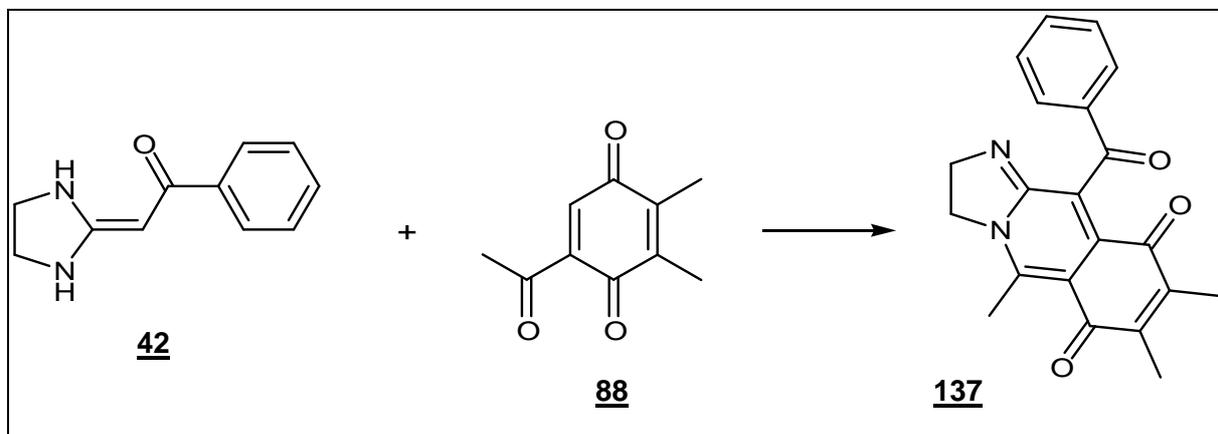


Abbildung 7.5: ¹H-NOE-NMR-Spektrum der Verbindung **134** (500 MHz, DMSO-D₆)

Die mit (a) gekennzeichneten Peaks zeigen übereinstimmende *Overhauser*-Effekte der ¹H-NMR-Signale bei $\delta = 8,15$ und $4,63$ ppm an. Der Peak bei $\delta = 8,15$ ppm ist dem Proton der Position 1 zugeordnet, das Triplettsignal bei $\delta = 4,63$ ppm gibt die Methylenprotonen der Position 10 wieder. Die mit (b) gekennzeichneten Crosspeaks belegen die räumliche Nähe des aromatischen Protons der Position 6 ($\delta = 7,09$ ppm) zum Proton der Position 2' ($\delta = 7,60$ ppm). Im Fall der Struktur **136** wären umgekehrte Beeinflussungen zu erwarten: Das einzelne aromatische Proton des Naphthalins ($\delta = 7,09$ ppm) sollte mit den Wasserstoffatomen der Methylengruppe ($\delta = 4,63$ ppm) in Wechselwirkung stehen. Hier zeigt sich keine Übereinstimmung im 2D-NOE-Spektrum, so dass die Struktur **136** durch dieses Spektrum widerlegt wird.

7.4 Darstellung des 2,3-Dihydroimidazo[1,2-*b*]isochinolin-6,9-dions 137

Die Verbindung 137 entsteht als rötlich gefärbter Niederschlag nach 24 stündiger Umsetzung eines Anteils des Enaminons 42 mit zwei Anteilen 5-Acetyl-2,3-dimethyl-1,4-benzochinons 88 in Eisessig.



Schema 7.7: Darstellung der Verbindung 137

Das Infrarotspektrum der Verbindung 137 zeigt weder Banden einer OH-Valenz- noch einer NH-Valenzschwingung. Carbonylbanden bei $\tilde{\nu} = 1674$ und 1653 cm^{-1} können dem Chinon-system zugeordnet werden und zeigen, dass in diesem Fall keine Veresterung eines primären Hydrochinonaddukts durch eine Acylmigration erfolgt ist. Die Protonen der Methylengruppen des Imidazolinrings ergeben Triplettsignale bei $\delta = 3,91$ bzw. $4,29$ ppm, die Methylgruppen erscheinen als Singulett-Signale bei $\delta = 2,78$, $2,06$ und $1,76$ ppm (Abbildung 7.6). Abgesehen von den fünf aromatischen Protonen des Benzoylrings treten keine Signale aromatischer Wasserstoffatome auf. Keines der Wasserstoffsignale zeigt einen H/D-Austausch.

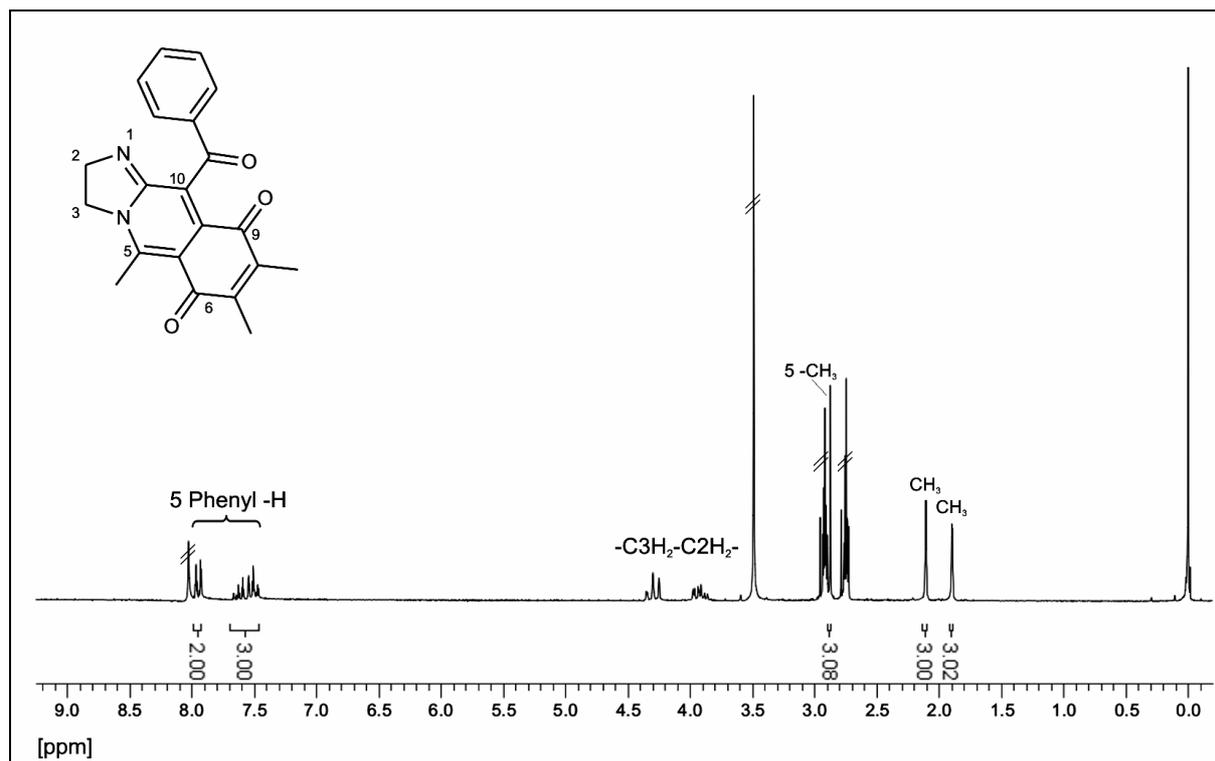
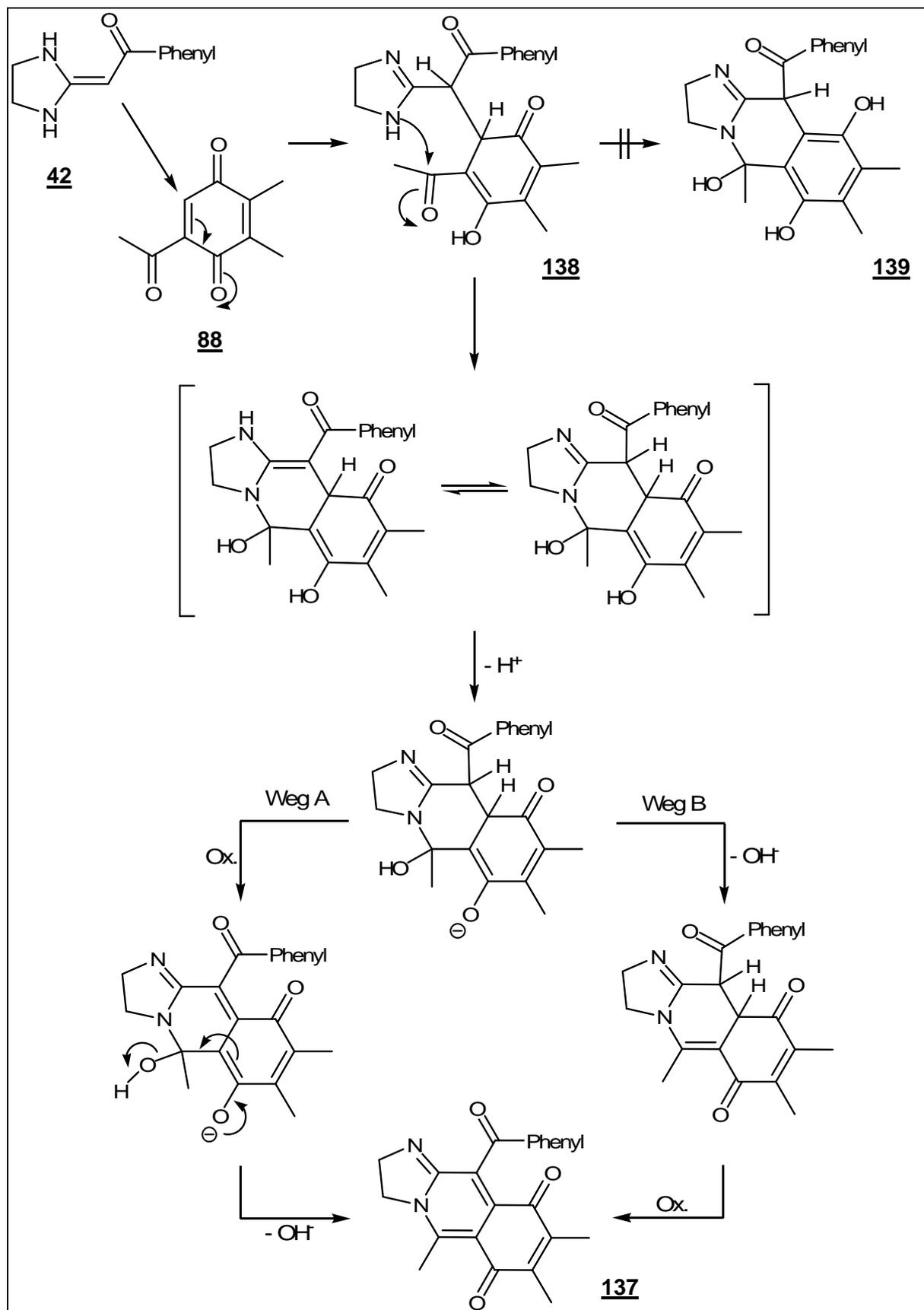


Abbildung 7.6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **137** (200 MHz, DMF-D_7)

7.4.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Bereits bei den Umsetzungsreaktionen des Imidazolidin-Enaminons **42** mit den p-Benzochinonderivaten **1b/1f** und 1,4-Naphthochinon **133** zeigte sich, dass der Reaktionsweg anders verläuft als im Fall der Benzimidazolin-Enaminone **39-41**. Nach der Bildung eines primären Addukts **138** findet offenbar keine Enolisierung zum Hydrochinonaddukt **139** und somit auch keine Oxidation zu einer chinoiden Form statt, da umgehend nach Bildung dieses Intermediats ein nucleophiler Angriff des Imidazolin-Stickstoffatoms an das Carbonylkohlenstoffatom des Cyclohexadienons unter Dehydratisierung zur Cyclisierung zum 2,3-Dihydroimidazo[1,2-*b*]isochinolin-6,9-dion **137** führt (Schema 7.8).

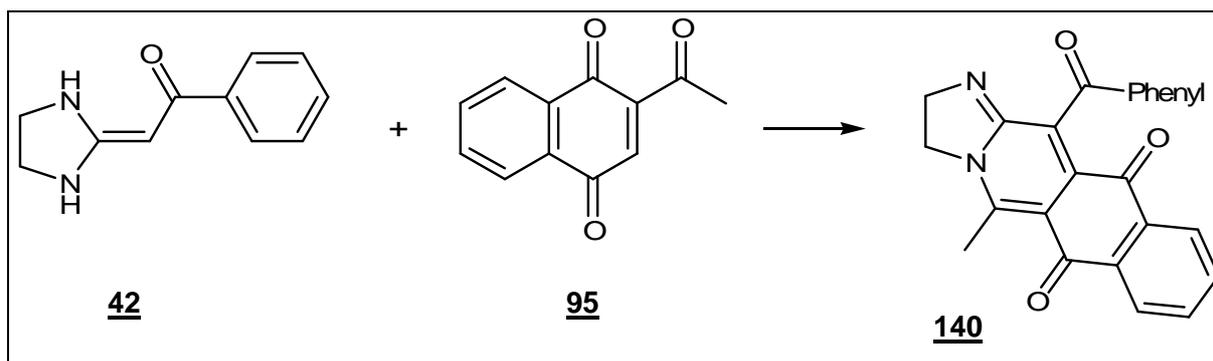
Dabei sind zwei Wege denkbar: entweder findet zunächst eine Oxidation und daraufhin die Dehydratisierung zum Chinon **137** statt (Weg A), oder die Abspaltung der Hydroxyfunktion wird gefolgt von einer Oxidation (Weg B).



Schema 7.8: Möglicher Reaktionsverlauf bei der Synthese der Verbindung **137**

7.5 Darstellung des 2,3-Dihydro[1,3-a]diazacyclopenta[b]anthracen-5,10-dions **140**

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt auf analoge Weise wie die Synthese des 2,3-Dihydroimidazo[1,2-b]isochinolin-6,9-dions **137**. Eine Lösung zweier Äquivalente des Acetylnaphthochinons **95** in Eisessig werden zügig einer Essigsäurelösung des Enaminons **42** zugesetzt. Nach einer 24 stündigen Umsetzungszeit kann daraufhin ein Niederschlag der Verbindung **140** isoliert werden.



Schema 7.9: Darstellung der Verbindung **140**

Aus dem Infrarotspektrum gehen C=O-Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu} = 1672$ und 1635 cm^{-1} hervor, NH- oder OH- Valenzschwingungen hingegen nicht. Die Protonen der Positionen 7 und 8 erscheinen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Schema 7.7) erwartungsgemäß bei gleicher Frequenz ($\delta = 7,39 \text{ ppm}$). Im Gegensatz dazu ergeben die Protonen der Positionen 6 und 9 Signale unterschiedlicher Verschiebung bei $\delta = 7,91 \text{ ppm}$ (Pos. 6-H, $^3J=7,7 \text{ Hz}$) bzw. $\delta = 8,22 \text{ ppm}$ (Pos. 9-H, $^3J=7,7 \text{ Hz}$). Die Methylenprotonen des Imidazolinsystems werden bei $\delta = 4,16 \text{ ppm}$ (Pos. 2-H₂) bzw. $\delta = 4,90 \text{ ppm}$ (Pos. 3-H₂) wiedergegeben.

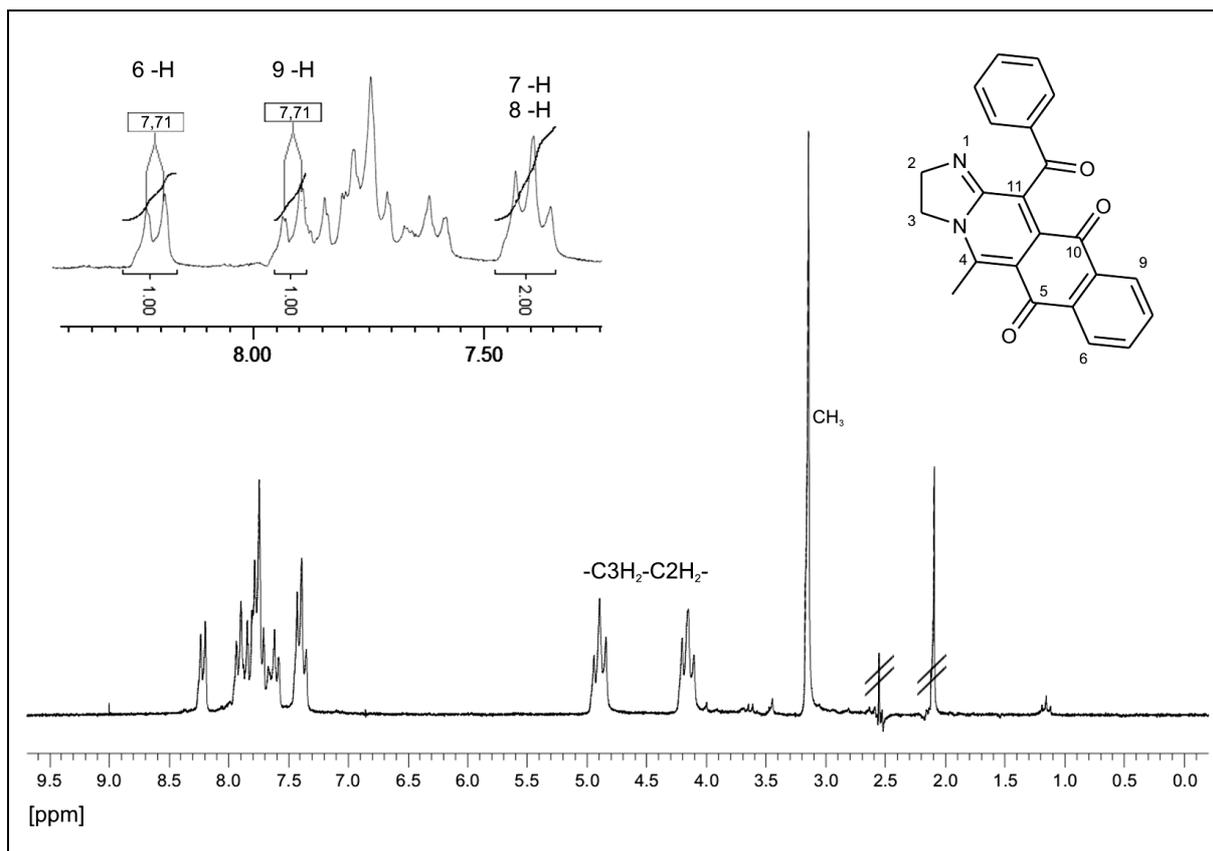


Abbildung 7.7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **140** (200 MHz, CF_3COOD)

7.5.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

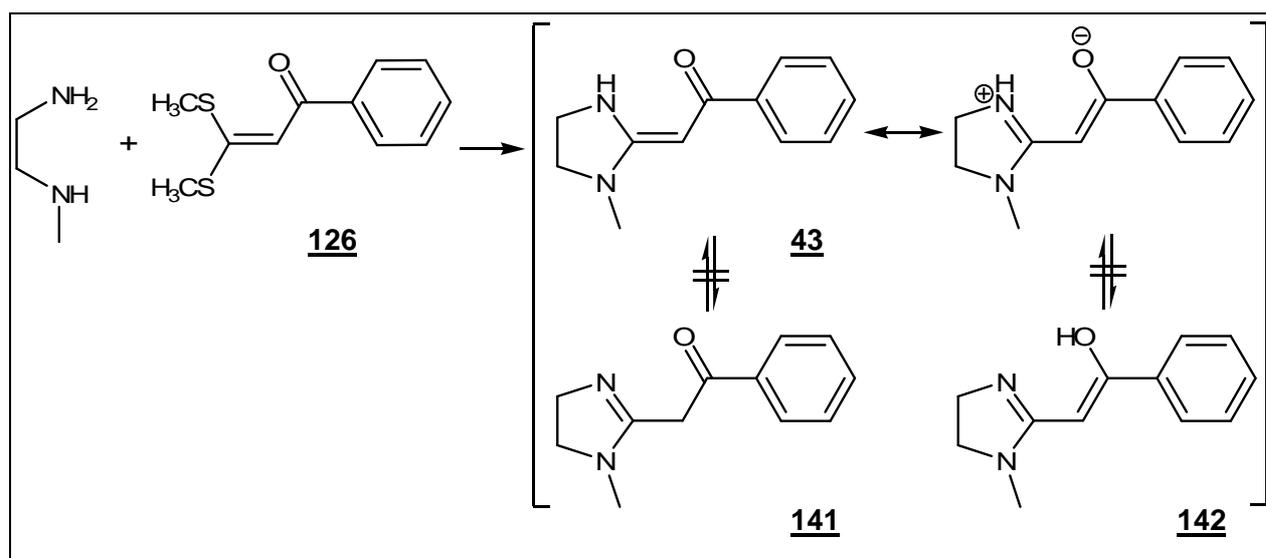
Das Produkt **140** zeigt strukturelle Übereinstimmungen zu der im Abschnitt 7.4 (S. 112) beschriebenen Verbindung **137**. Für beide Derivate ist ein einheitlicher Reaktionsweg anzunehmen, ein möglicher Verlauf ist im Abschnitt 7.4.1, S. 113 am Beispiel der Verbindung **137** dargestellt.

8 2-(1-Methylimidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon **43** als Enaminon-Komponente

Die chemischen Eigenschaften des N-methylierten Imidazolidin-Enaminons **43** sollten mit denen des NH-Derivats **42** (Abschnitt 7, S. 100) in etwa vergleichbar sein. Während im Fall der Benzimidazolin-Enaminone, abgesehen von den N-Addukten **69** und **85**, alle isolierten Produkte aus einem primären Hydrochinonaddukt hervorgegangen sind, wurden die Produkte aus den Umsetzungen mit dem Imidazolidin-Enaminon **42** durch eine direkte Cyclisierung ohne vorherige Enolisierung und Oxidation gebildet. Der letztere Weg ist auch für das N-Methyl-Derivat **43** zu erwarten, da auch hier eine hohe Nucleophilie der Stickstoffatome anzunehmen ist, welche eine Voraussetzung für einen bevorzugten Angriff des Stickstoffatoms darstellt. Bei Umsetzung des Benzimidazolin-Enaminons **39** mit p-Benzochinonderivaten wurde durch den N-Methyl-Substituenten eine Cyclisierung verhindert, so dass die nicht-cyclisierten *Michael*-Addukte **60a-f** anfielen (S. 34). Dies wäre auch im Fall des N-Methyl-substituierten Imidazolidinderivats **43** vorstellbar.

8.1 Darstellung der Ausgangsverbindung **43**

Der Syntheseweg des Enaminons **43** ist mit dem der Verbindung **42** vergleichbar und erfolgt in Anlehnung an beschriebene Synthesen⁴⁰⁻⁴⁹ über die Zwischenstufe des 3,3-Bis-methylthio-1-phenylprop-2-en-1-ons **126** (vgl. Abschnitt 7.1, S. 100). Dieses Dithioacetal wird durch Umsetzung mit N-Methylethan-1,2-diamin bei 90°C während zwei Stunden mit hoher Ausbeute in das N-Methyl-Imidazolidinderivat⁵¹ **43** überführt.



Schema 8.1: Darstellung der Ausgangsverbindung **43**

⁵¹ Z.-T. Huang, Z.-R. Liu, *Synth. Comm.*, **1989**, 38, 5, 943-958

Neben der Enaminon-Form ist auch die Formulierung eines tautomeren Amidins **141** sowie einer Enol-Form **142** möglich. Dem ^1H -Magnetresonanzspektrum nach zu urteilen liegt in Dimethylsulfoxid jedoch ausschließlich die dargestellte Enaminon-Form **43** vor (Abbildung 8.1).

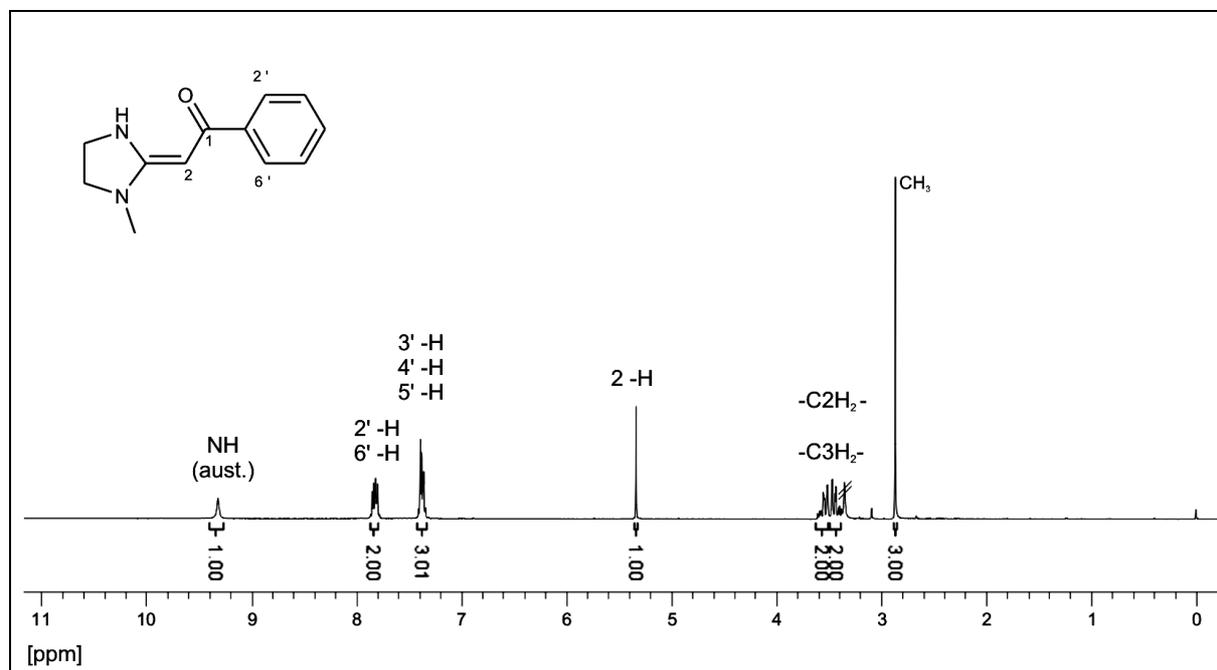
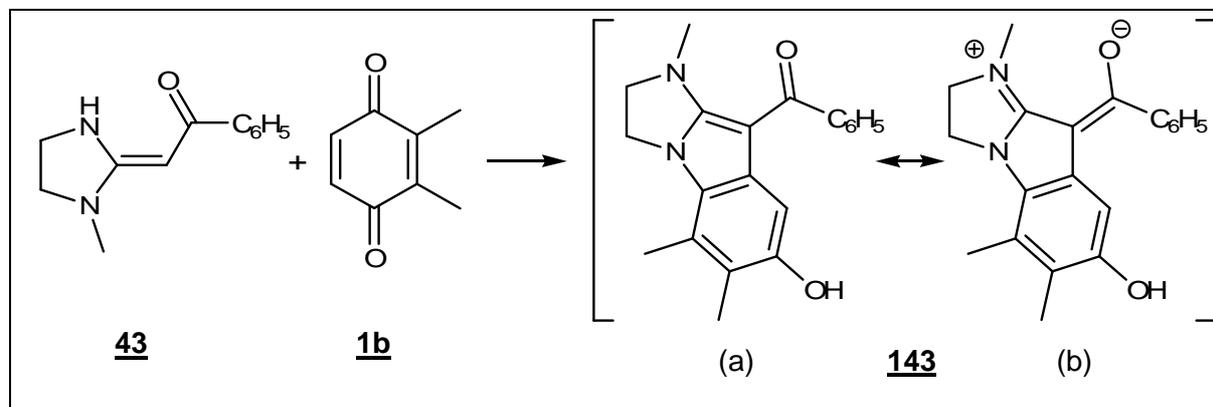


Abbildung 8.1: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **43** (200 MHz, DMSO-D_6)

Das Proton des Stickstoffatoms erscheint als austauschbares Signal bei $\delta = 9,32$ ppm, die Methingruppe der Position 2 als Singulett-Signal bei $\delta = 5,35$ ppm, die N-Methylgruppe gibt ein Singulett-Signal bei $\delta = 2,87$ ppm. Die infrarotspektrometrische Analyse zeigt NH-Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu} = 3334$ cm^{-1} , eine für die Enolform **142** zu erwartende OH-Valenzbande ist nicht ersichtlich. Wie auch im Fall des Enaminons **42** erscheint die Carbonylbande in sehr niedrigem Wellenzahlenbereich bei $\tilde{\nu} = 1593$ cm^{-1} . Diese Bandenlage entspricht den Beobachtungen durch *Huang* und *Wang*⁴⁷.

8.2 Darstellung des 2,3-Dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]indols 143

Eine Essigsäurelösung des Chinons 1b wird tropfenweise einer Lösung gleicher molarer Menge des Enaminons 43 zugesetzt. Nach einer 24 stündigen Umsetzung bei Raumtemperatur entsteht ein gelb gefärbter Niederschlag der Verbindung 143.



Schema 8.2: Darstellung der Verbindung 143

Bei der dünnschichtchromatografischen Untersuchung offenbart sich ein sehr niedriger Retentionsfaktor der Verbindung 143 bei Verwendung einer polaren stationären Phase (Kieselgel) und gängigen Fließmitteln (Fließmittel 1 und 2, s. S. 145). Dies, sowie die gute Löslichkeit der Substanz in polaren Solvenzien, verdeutlicht die Mesomerie der Struktur 143 (a) zur zwitterionischen Form (b).

Im Infrarotspektrum erscheint im Bereich von $\tilde{\nu} = 1600 - 1750 \text{ cm}^{-1}$ keine Bande, die für den Acylsubstituenten zu erwarten wäre. Eine deutlich ausgeprägte Bande ist erst bei $\tilde{\nu} = 1580 \text{ cm}^{-1}$ zu erkennen. Eine Verschiebung der Carbonylbande zu niedrigen Wellenzahlen wird auch bei dem eingesetzten Enaminon 43 beobachtet ($\tilde{\nu}_{\text{C=O}} = 1593 \text{ cm}^{-1}$) und kann durch die Enaminonstruktur begründet werden, in der die Carbonylgruppe als Teil eines vinylogenen Amids vorliegt.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (LM: CF_3COOD) erscheinen neben dem Singulett-Signal des Protons der Position 8 bei $\delta = 6,46 \text{ ppm}$, den Peaks der drei Methylgruppen sowie einem erwartungsgemäßen Aufspaltungsmuster des Phenylrings, ein Multiplett-Signal der vier Imidazolidin-Wasserstoffatome im Bereich von $\delta = 4,57$ bis $4,36 \text{ ppm}$ (Abbildung 8.2).

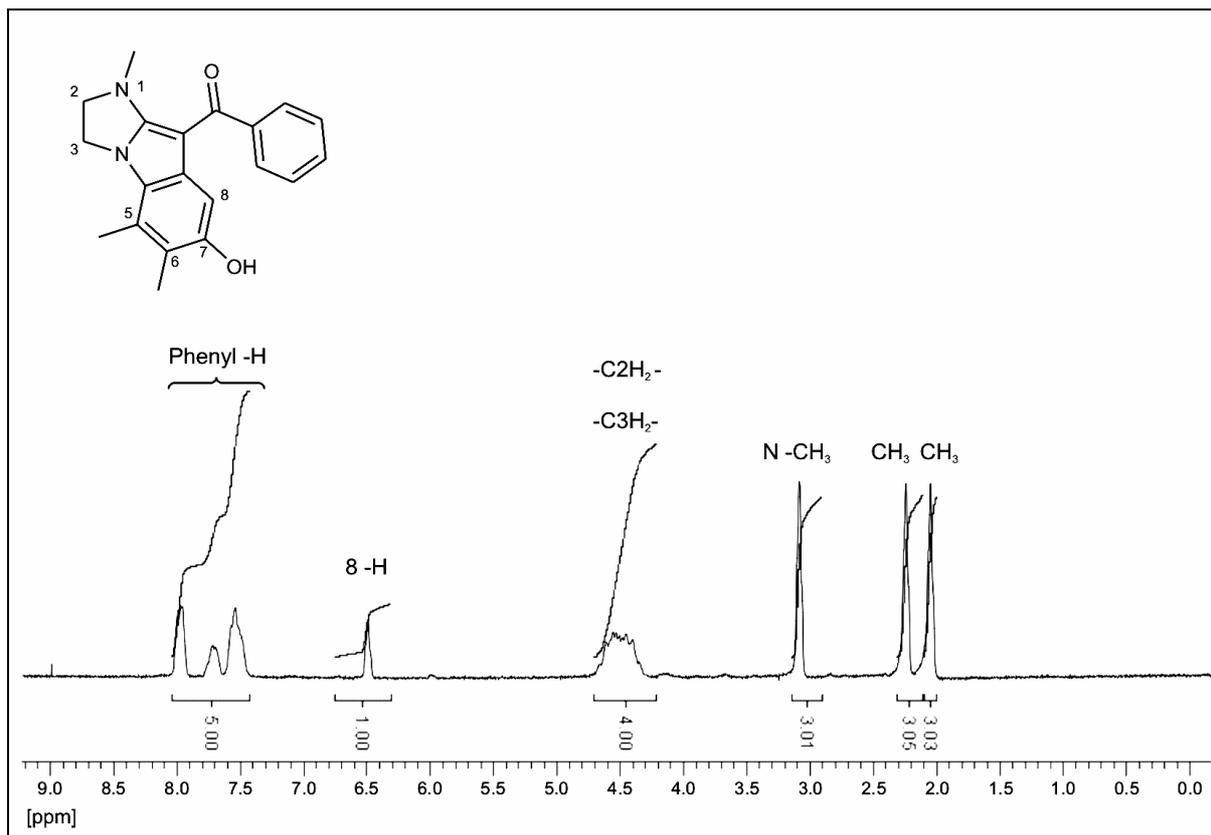
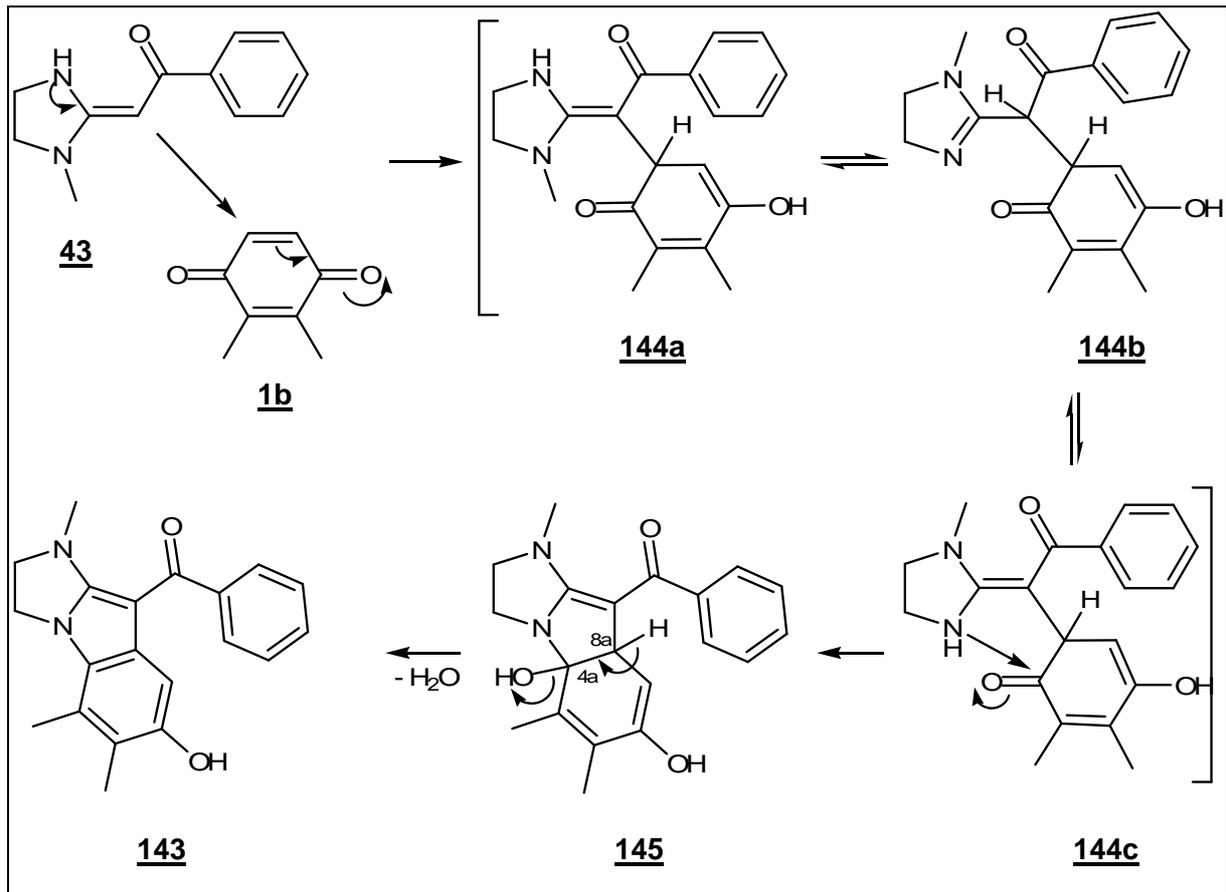


Abbildung 8.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **143** (200 MHz, CF_3COOD)

8.2.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Wie sich zeigt, wird im Fall des Imidazolidin-Edukts **43** eine Cyclisierung über das Carbonyl-Kohlenstoffatom durch die N-Methylgruppe nicht verhindert. Die isolierte Verbindung **143** zeigt strukturelle Übereinstimmungen mit der Verbindung **127** (S. 102), welche durch eine Umsetzungsreaktion des gleichen Chinons mit dem analogen NH-Derivat **42** synthetisiert wurde.

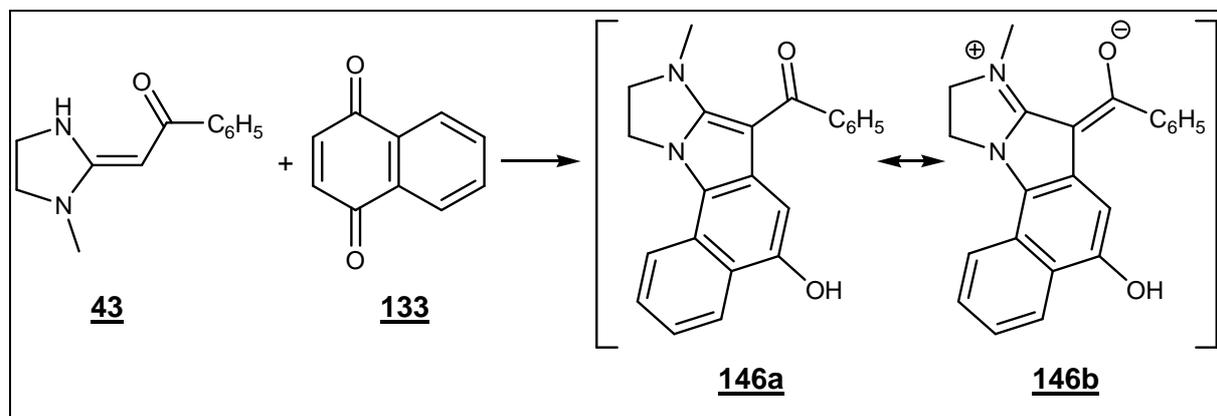
Zunächst erfolgt die Bildung des Primäraddukts **144** durch einen nucleophilen Angriff des β -Kohlenstoffatoms der Enaminon-Komponente **43** an Position 5 des 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinons **1b** (Schema 8.3). Auf dieser Zwischenstufe ist eine Tautomerie zwischen einer *E*-konfigurierten Enaminform **144a** sowie einer Amidinform **144b** gegeben, so dass eine Isomerisierung in die *Z*-konfigurierten Enaminform **144c** möglich ist. Durch eine 1,2-Additionsreaktion des Stickstoffatoms entsteht die Hemiaminalstruktur **145**, die durch eine Dehydratisierung in das 2,3-Dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]indol **143** überführt wird.



Schema 8.3: Möglicher Reaktionsweg bei der Synthese der Verbindung **143**

8.3 Darstellung des 9,10-Dihydro-8*H*-8,10a-diaza-pentaleno[1,2-*a*]naphthalens 146

Durch den Zusatz einer äquimolaren Menge des Chinons 133 zu einer Essigsäurelösung des Enaminons 43 erfolgt während einer Reaktionszeit von 24 Stunden die Bildung des Produkts 146.



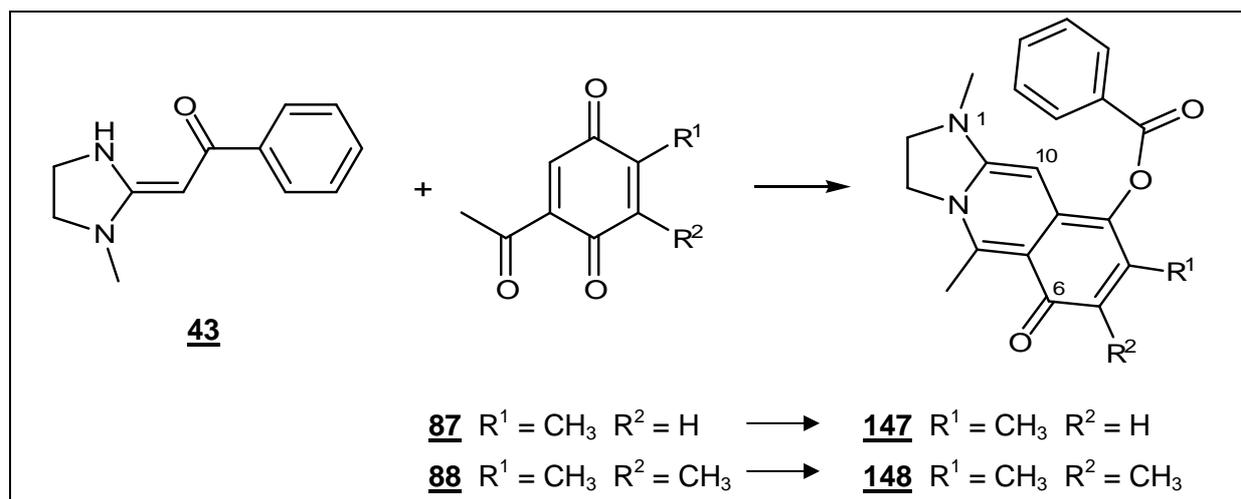
Schema 8.4: Darstellung der Verbindung 146

Diese gelb gefärbte Verbindung ist strukturell vergleichbar mit dem im Abschnitt 8.2 beschriebenen Umsetzungsprodukt 143 (S. 119). In diesem Fall erscheinen die geminalen Protonen der Methylengruppen jedoch mit unterschiedlichen Verschiebungen bei $\delta = 4,84$ ppm (10-H₂) und $\delta = 4,57$ ppm (9-H₂, LM: CF₃COOD).

Der Reaktionsverlauf ist vermutlich analog zu dem im Abschnitt 8.2.1 (S. 120) diskutierten Bildungsweg der Verbindung 143.

8.4 Darstellung der 2,3-Dihydro-1*H*-imidazo-[1,2-*b*]isochinolin-5-one 147 und 148

Wird einer Essigsäurelösung des Enaminons 43 tropfenweise eine Lösung eines gleichen molaren Anteils des Chinons 87 bzw. 88 zugesetzt, so kann nach einer 24 stündigen Umsetzung bei Raumtemperatur ein bräunlich-rot gefärbter Niederschlag der Verbindung 147 bzw. 148 isoliert werden.



Schema 8.5: Darstellung der Verbindungen 147 und 148

Beide Verbindungen ergeben in den Massenspektren charakteristische Peaks bei $m/z = 105$ und $m/z = 122$, die einem Benzoyl- bzw. einem Benzoatfragment zugeordnet werden können. Die Infrarotspektren bestätigen die Carboxylstrukturen durch Carbonylbanden bei $\tilde{\nu} = 1712$ bzw. 1722 cm^{-1} . Die Valenzschwingungen der vinylogenen Amid-Carbonylgruppen (Position 6) werden bei $\tilde{\nu} = 1658$ bzw. 1654 cm^{-1} verzeichnet. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 147 (Abbildung 8.3) erscheint das Wasserstoffatom der Position 10 zusammen mit dem Proton der Position 7 als Singulett-Signal bei $\delta = 5,85 \text{ ppm}$ (LM: DMSO-D_6), erst durch Spreizung des Peaks werden zwei einzelne Signale erkennbar. Die Methylenprotonen zeigen eine Aufspaltung zu zwei Triplett-Signalen. Das Singulett-Signal der Methingruppe der Position 10 erscheint im Fall der Verbindung 148 bei $\delta = 6,09 \text{ ppm}$ (LM: Pyridin-D_5).

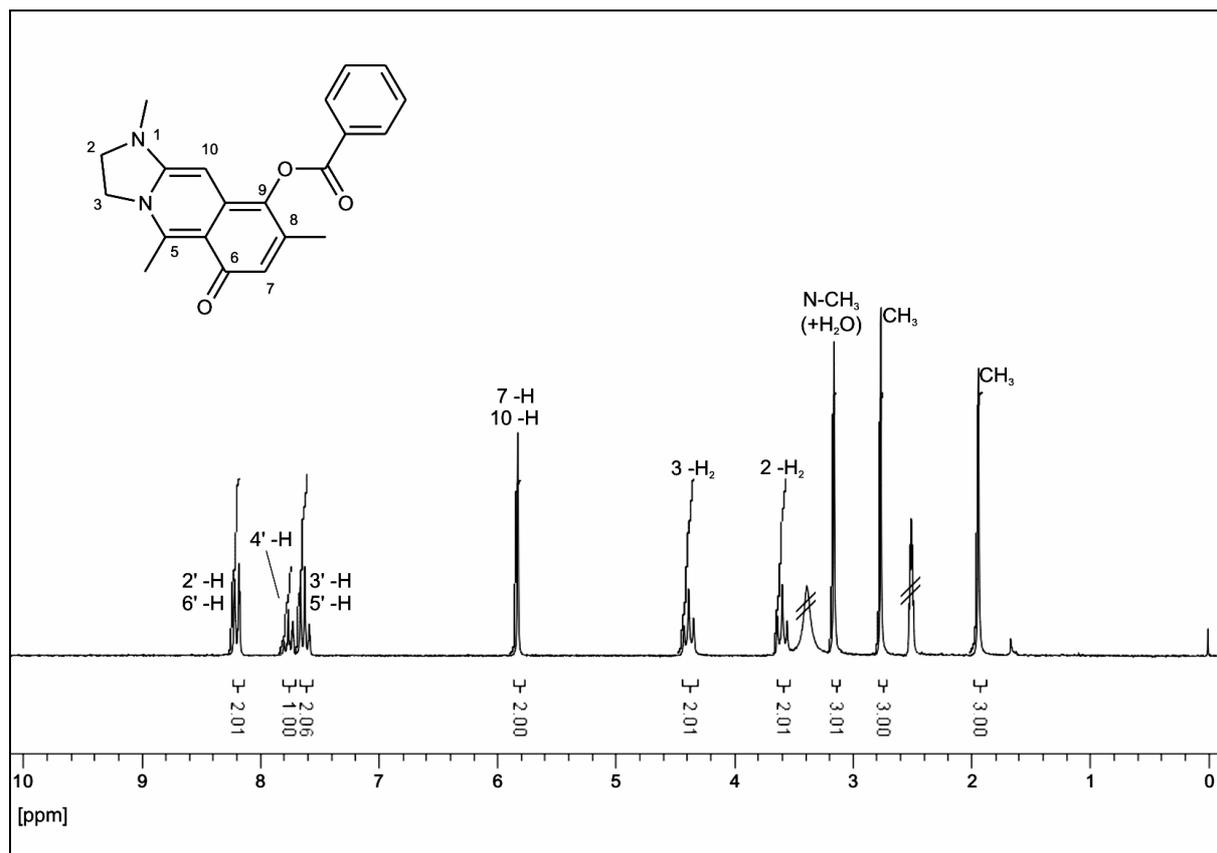
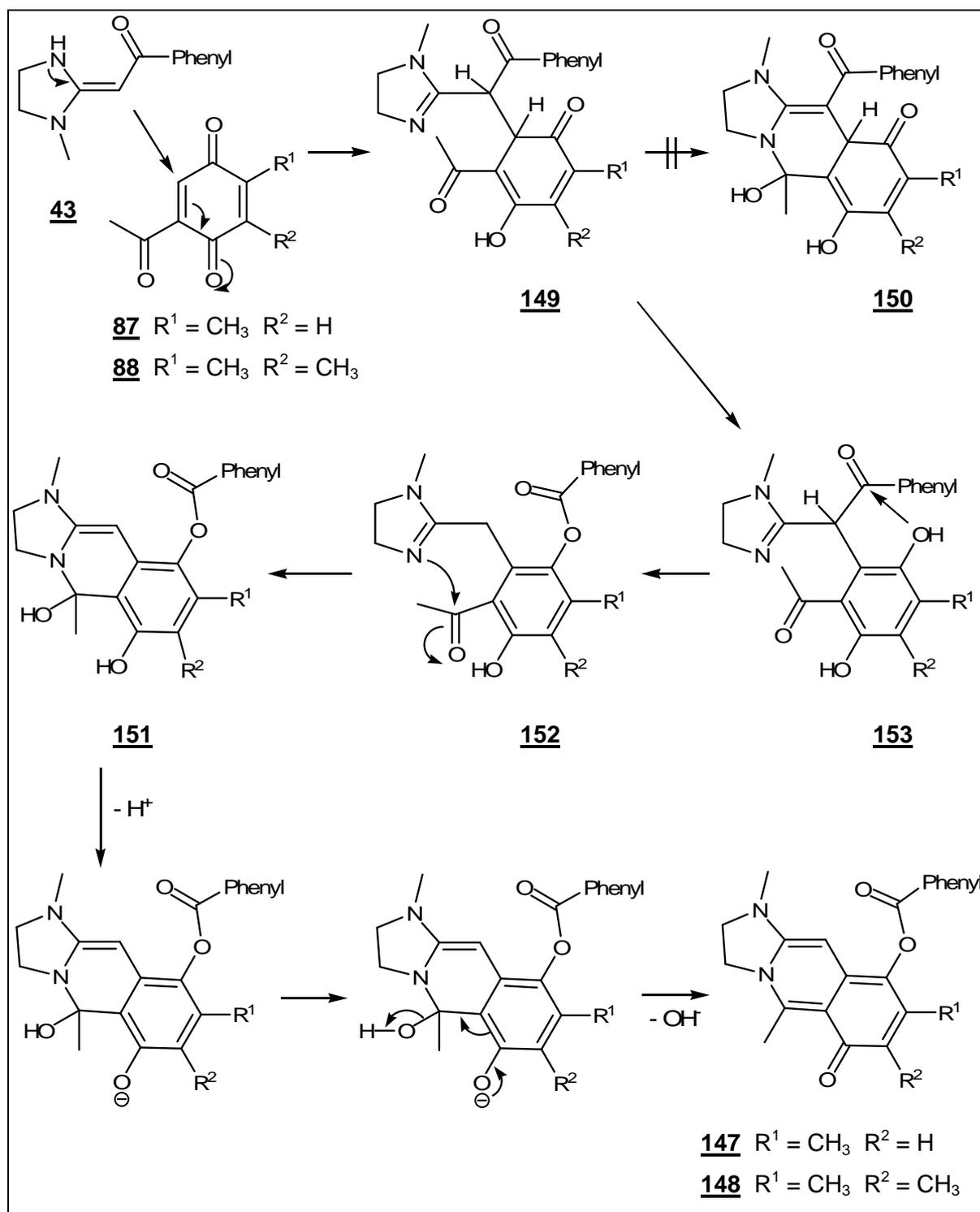


Abbildung 8.3: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **147** (200 MHz, DMSO-D₆, D₂O-Zusatz)

8.4.1 Diskussion des Reaktionsverlaufs

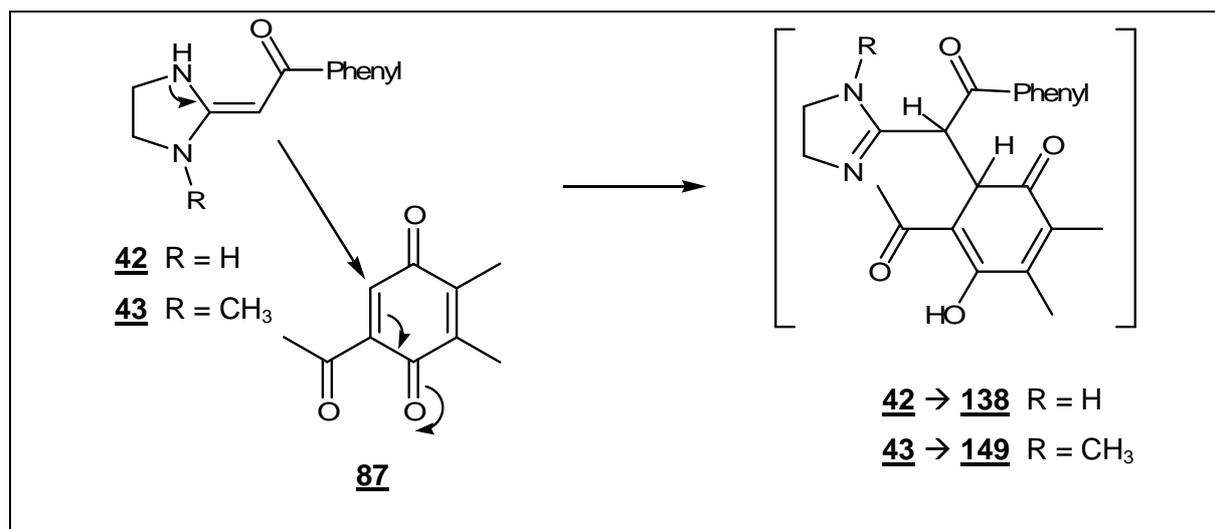
Der erste Schritt des Reaktionswegs führt über einen nucleophilen Angriff des β -Kohlenstoffatoms an Position 6 des 5-Acetyl-1,4-benzochinons **87** bzw. **88** zum primären Addukt **149** (Schema 8.6). Eine analoge Reaktion wurde ebenfalls für das NH-Derivat **42** (Schema 7.8, S. 114) angenommen. Der weitere Reaktionsverlauf unterscheidet sich von dem der Ausgangsverbindung **42**, da in diesem Fall ein direkter Ringschluss zu einer Struktur **150** ausbleibt. Stattdessen läuft nun die Enolisierung zum Hydrochinon **153** bevorzugt ab, wodurch eine Verschiebung der Acylgruppe auf die benachbarte Hydroxylfunktion ermöglicht wird. Eine solche Acylmigration wäre im Fall des NH-Derivats **42** ebenso denkbar, vermutlich ist jedoch in jenem Fall die beschriebene Cyclisierung bevorzugt, da sie ohne den Stickstoffsubstituenten unbehindert ablaufen kann (Abschnitt 8.5, S. 126). Die Zwischenstufe **152** cyclisiert anschließend durch Angriff des Stickstoffatoms an das Carbonylkohlenstoffatom der Acetylseitenkette, unter Abspaltung eines Moleküls Wasser wird **151** in das 2,3-Dihydro-1*H*-imidazo-[1,2-*b*]isochinolin-5-on **147** bzw. **148** überführt.



Schema 8.6: Möglicher Reaktionsweg bei der Synthese der Verbindungen **147** und **148**

8.5 Gegenüberstellung der Reaktionswege bei Umsetzung der Edukte **42** und **43** mit der Chinon-Komponente **87**

Bei der Umsetzung der Enaminonderivate **42** und **43** mit 5-Acetyl-2,3-dimethyl-1,4-benzoquinon **87** werden Produkte isoliert, deren Strukturen einander nicht entsprechen. Der erste Reaktionsschritt führt in beiden Fällen zur Bildung eines einheitlichen intermediären Addukts **138** bzw. **149**.

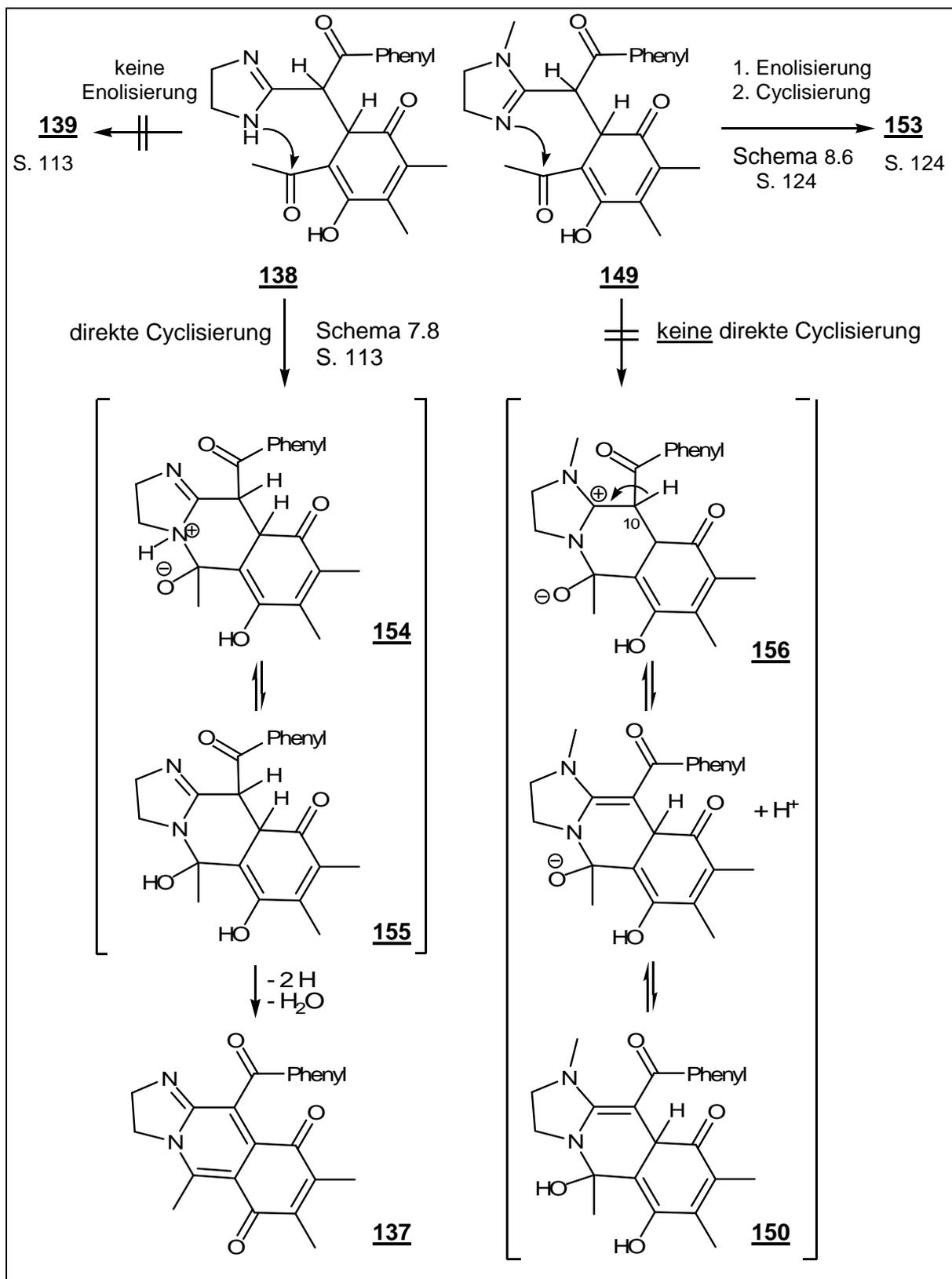


Schema 8.7

Im weiteren Verlauf (Schema 8.8) erfolgt sowohl im Fall des NH-Enamins **42** (s. Schema 7.8, S. 114) als auch des N-Methyl-Derivats **43** (Schema 8.6, S. 125), die Cyclisierung durch einen nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms an das Carbonylkohlenstoffatom der Acetylseitenkette. Für diese Reaktion ist es nicht entscheidend, ob das *Michael*-Addukt zum Hydrochinon enolisiert ist oder als Cyclohexadienon vorliegt, auch durch eine Acylverschiebung wird dieser Schritt nicht verhindert.

Vermutlich wird jedoch im Fall des N-Methyl-Derivats eine Cyclisierung verzögert, was eine Enolisierung ermöglicht und eine Acylverschiebung nach sich zieht. Das NH-Addukt hingegen cyclisiert umgehend, bevor eine Acylverschiebung stattgefunden hat.

Die Cyclisierung des NH-Addukts **138** führt zunächst über einen nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms zur zwitterionischen Halbaminolstruktur **154**, die zur ungeladenen Form **155** tautomerisiert. Bei der durch Cyclisierung des analogen N-Methyladdukts **149** entstehenden Form **156** wird der Ladungsausgleich dagegen erst durch eine Verschiebung des Protons der Position 10 ermöglicht. In diesem Fall läuft eine Enolisierung gegenüber diesem Ringchluss bevorzugt ab.



Schema 8.8: Unterschiedliche Reaktionswege der Primäraddukte **138** und **149**

9 Pharmakologische Untersuchungen

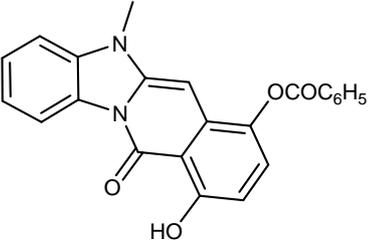
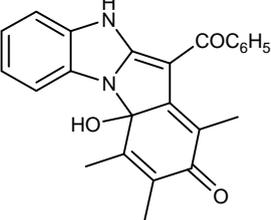
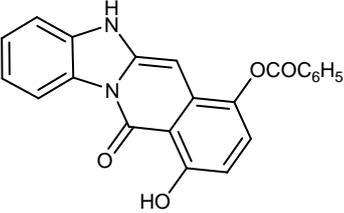
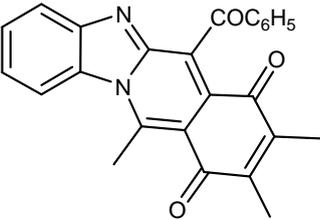
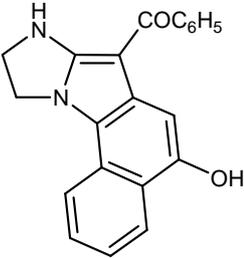
Die vorausgegangenen Arbeiten^{7,10,13,34} haben gezeigt, dass die unterschiedlichen Ringsysteme, die auf dem Weg einer modifizierten *Nenitzescu*-Reaktion synthetisiert wurden, ein cytotoxisches Potential aufweisen. Im Rahmen dieser Arbeit entstanden Verbindungen, deren Strukturen eine solche Aktivität ebenfalls zulassen sollten. Daher wurden einzelne Vertreter einiger Produktklassen durch das National Cancer Institute (USA) auf ihre antineoplastische Wirkung untersucht.

Bei dem aus einem Vor- und einem Haupttest bestehenden in-vitro-Testverfahren⁵² werden die cytotoxischen bzw. cytostatischen Auswirkungen der Verbindungen an verschiedenen Karzinomzelllinien ermittelt. Im Vortest werden die Probelösungen mit einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ 48 Stunden lang mit drei Karzinomzelllinien (Lungenkarzinom, Mamma-karzinom, ZNS-Karzinom) inkubiert, anschließend wird nach Sulforhodamin B -Anfärbung durch photometrische Auswertung die Hemmung des Zellwachstums gegenüber unbehandelten Zellen ermittelt. Bewirkt die untersuchte Verbindung bei mindestens einer dieser drei Zelltypen eine Wachstumsinhibition von 32% oder mehr, so wird sie im Haupttest an weiteren 60 humanen Karzinomzelllinien aus neun Kategorien (Leukämie, Lunge, Kolon, ZNS, Melanom, Ovar, Niere, Prostata, Mamma) in verschiedenen Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bis $1 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ untersucht. Wie im Vortest wird die Hemmung des Zellwachstums gegenüber einer unbehandelten Vergleichskultur ermittelt. In diesem Fall werden die Ergebnisse durch die Konzentrationsangaben GI_{50} , TGI und LC_{50} ausgedrückt. Der Wert GI_{50} (Growth Inhibition 50%) beschreibt die Konzentration, bei der eine Wachstumshemmung um 50% gegenüber der Vergleichskultur auftritt, TGI (Total Growth Inhibition) ist die Angabe einer Konzentration, bei der eine vollständige Wachstumshemmung auftritt. Der LC_{50} -Wert (Lethal Concentration 50%) gibt die Konzentration an, bei der 50% der Zellen im Vergleich zur Referenzpopulation abgetötet werden.

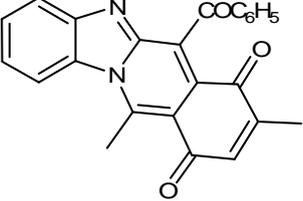
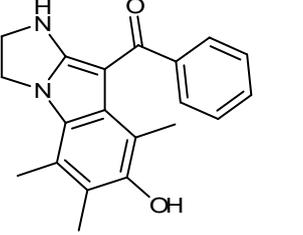
⁵² A. Monks et al., *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757-766

Übersicht über die getesteten Verbindungen

Von den zur Untersuchungen vorgeschlagenen Substanzen wurden die folgenden Strukturen durch das National Cancer Institute ausgewählt und getestet:

Substanz Nr./ Struktur	NCI-Code	Tests
<u>73</u> 	TID 27661	Vortest
<u>81</u> 	NSC 736917/1	Vortest, 60-Zellinientest
<u>86</u> 	NSC 734755/1	Vortest, 60-Zellinientest
<u>90</u> 	NSC 734756/1	Vortest, 60-Zellinientest
<u>134</u> 	NSC 736918/1	Vortest, 60-Zellinientest, erneuter 60-Zellinientest

Die Untersuchungsergebnisse folgender vom National-Cancer-Institute angeforderten Verbindungen stehen noch aus:

Substanz Nr./ Struktur	NCI-Code
89 	TID 27664
128 	TID 39700

Ergebnisse der Vortests

Prozentuales Wachstum der Testkultur in Relation zu einer unbehandelten Population.

Substanz Nr.	NCI-H460	MCF7	SF-268
73	97	71	92
81	Die Ergebnisse des Vortests wurden nicht mitgeteilt		
86	30	101	77
90	10	45	28
134	Die Ergebnisse des Vortests wurden nicht mitgeteilt		

Ergebnisse der 60-Zelllinien-Haupttests

Substanz Nr.	mittlere log GI ₅₀	mittlere log TGI	mittlere log LC ₅₀
81	-4,72	-4,34	-4,06
86	-4,82	-4,33	-4,06
90	-4,17	-4,02	-4,00
134	-5,43 -5,32*	-5,01 -4,87*	-4,61 -4,30*

* Ergebnisse des wiederholten 60-Zelllinien-Tests

Einige der getesteten Verbindungen zeigen deutlich vom Gesamtergebnis abweichende Messwerte bei einzelnen Zelllinien. So bewirkt die Verbindung **90** bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ einen Rückgang des Zellwachstums der Linie RXF393 (Renaltumorzellen) auf 6 %, während das durchschnittliche Zellwachstum in dieser Kategorie 84 % beträgt. Die Substanz **134** bewirkt dagegen bei mehreren Zelllinien in der Kategorie Mammakarzinom einen erheblichen Rückgang des Zellwachstums. Eine Verdünnung von $1 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt bei Zellkulturen der Kategorien Leukämie, ZNS-Karzinom, Melanom und Mammakarzinom noch eine Zytostase. Der mittlere $\log GI_{50}$ -Wert liegt im unteren Bereich der pharmazeutisch eingesetzter Chemotherapeutika, dennoch könnte die bislang nicht beschriebene Grundstruktur der Verbindung **134** als Leitstruktur für die Entwicklung weiterer Zytostatika dienen (Tabelle 9.1). Die Verbindung **73** erzielt im Vortest lediglich einen Wachstumsrückgang der Zellkultur NCI-H460 auf 97 % gegenüber der Vergleichskultur. Die am Stickstoffatom unsubstituierte Analogverbindung **86** hingegen bewirkt einen Wachstumsrückgang auf 30 %, die Methylierung des Stickstoffatoms scheint somit eine zytotoxische Wirkung abzuschwächen. Die Benzimidazol- bzw. Benzimidazolinsysteme erweisen sich insgesamt als weniger wirksam als die Verbindung **134**. Möglicherweise ist das erhöhte zelltoxische Potential des Imidazolidinsystems **134** dem Wegfall des Benzolrings zuzuschreiben.

Verbindung	mittlere $\log GI_{50}$
Daunorubicin	-7,13
Amsacrin	-6,36
Mitomycin	-6,13
134	-5,43
Cisplatin	-5,16

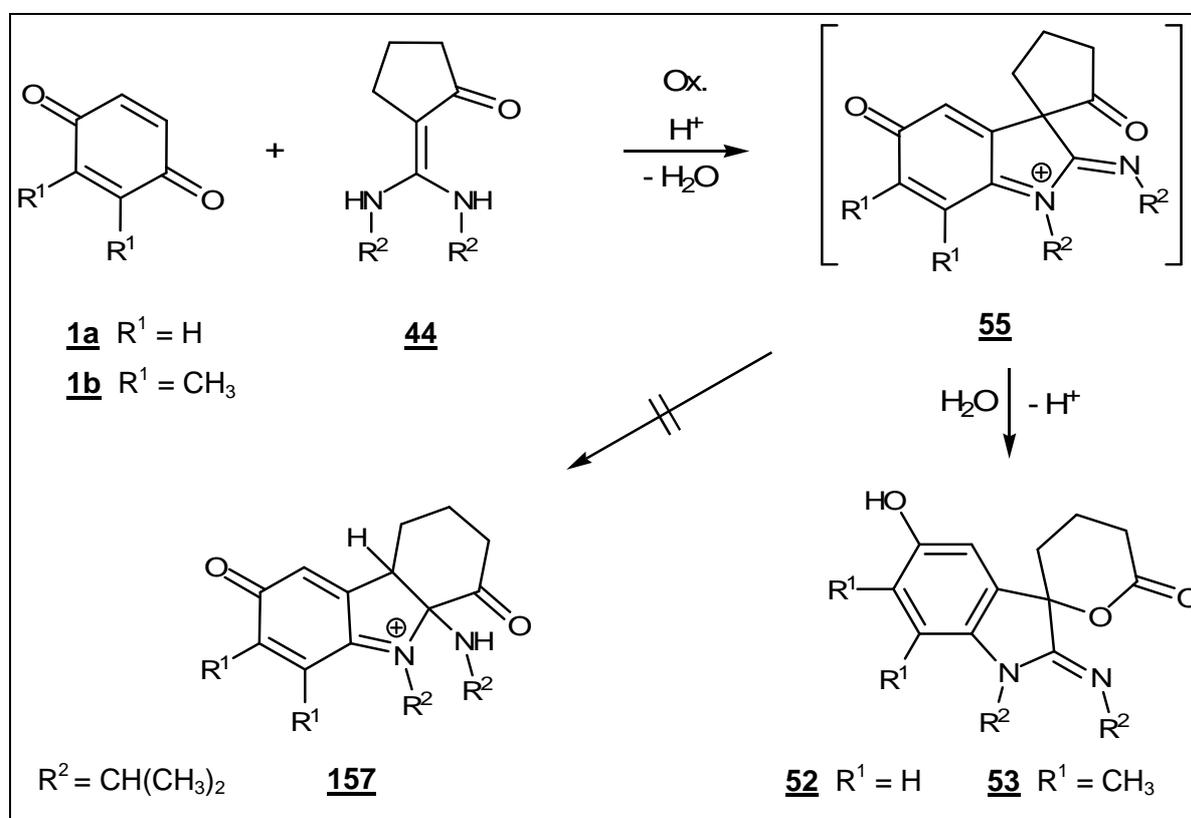
Tabelle 9.1: mittlerer - $\log GI_{50}$ -Wert der Verbindung **134** im Vergleich zu pharmazeutisch eingesetzten Zytostatika

10 Übersicht und Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Enaminonkomponenten dargestellt und mit Chinonen zur Reaktion gebracht, die sich durch eine hohe Nucleophilie des β -Kohlenstoffatoms auszeichnen und daher eine hohe Reaktivität in der *Nenitzescu*-Reaktion versprechen. Zunächst wurden mit **44** und **45** zwei Strukturen gewählt, die einen Reaktionsverlauf über eine spirocyclische Zwischenform erwarten lassen (vgl. S. 18/ 19). Bei den Verbindungen **39-43** ist die polarisierte Doppelbindung durch ein Imidazolidin- bzw. ein Benzimidazolinsystem substituiert. Eine derartige Struktur diente bislang nur in einem Fall als Edukt in der *Nenitzescu*-Reaktion¹⁴. Es zeigte sich, dass die dargestellten Enaminone **39-43** trotz struktureller Ähnlichkeit bei gleichen Chinonkomponenten zu unterschiedlichen Reaktionswegen führen. Dies ermöglichte die Isolierung von Strukturen unterschiedlicher Ringsysteme, die zum Teil bislang nicht auf ihr cytotoxisches Potential überprüft wurden.

10.1 Reaktionen des 2-(Bis-(isopropylamino)-methylen)-cyclopentanons **44** in der *Nenitzescu*-Reaktion

Die Ausgangsverbindung **44** reagiert mit p-Benzochinon **1a** bzw. 2,3-Dimethyl-1,4-benzoquinon **1b** zum 1,2,4',5'-Tetrahydrospiro-[indol-3,2'-pyran]-6'(3'*H*)-on **52** bzw. **53**, wobei auf der spirocyclischen Zwischenstufe **55** eine Ringöffnung erfolgt (Schema 2.4, S. 25).

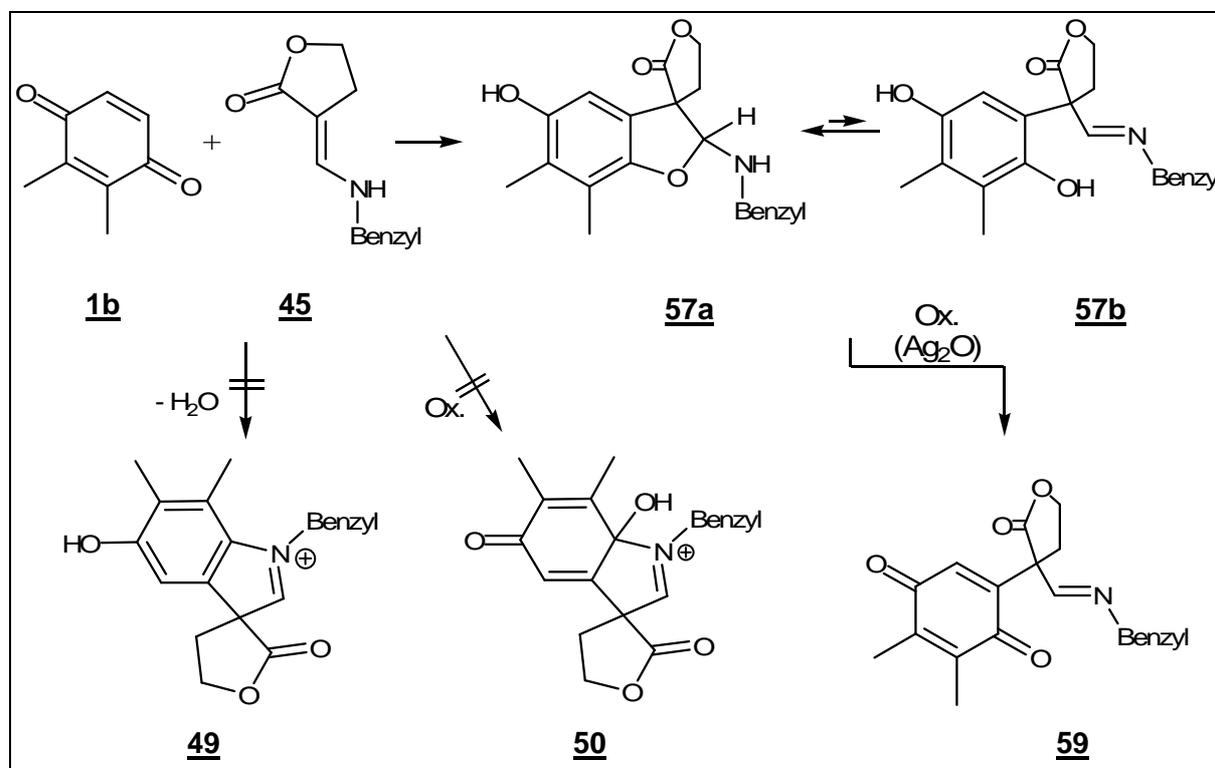


Schema 10.1: Umsetzungen des Enaminons **44** mit den p-Benzochinonderivaten **1a** und **1b**

Die Bildung von Spirocyclen als Zwischen- oder Endprodukt einer *Nenitzescu*-Reaktion wurde bereits früher beobachtet. Die dabei beschriebene Umlagerung^{5,6} ist auf diese Umsetzungen jedoch nicht übertragbar, da ein Ringschluss analog zu *Töberich*, der zu dem Tetrahydrocarbazolonderivat **157** (Schema 10.1) führen würde, durch die intermediäre Amidinstruktur **55** verhindert wird. Stattdessen erfolgt eine Ringerweiterung zum δ -Valerolacton durch Integration des aus der Carbinolaminstruktur freigesetzten Sauerstoffatoms. Diese Ringerweiterung untermauert die Theorie der kationotropen Umlagerung^{8,9} (Schema 1.7, S. 11). Die alternativ diskutierte anionotrope Umlagerung⁵ (Schema 1.6, S. 11) würde die Lactonbildung nicht erklären und ist auf den Bildungsweg der Produkte **52** und **53** nicht anwendbar.

10.2 Reaktionen des 3-(Benzylamino-methylen)-dihydrofuran-2-ons **45** in der *Nenitzescu*-Reaktion

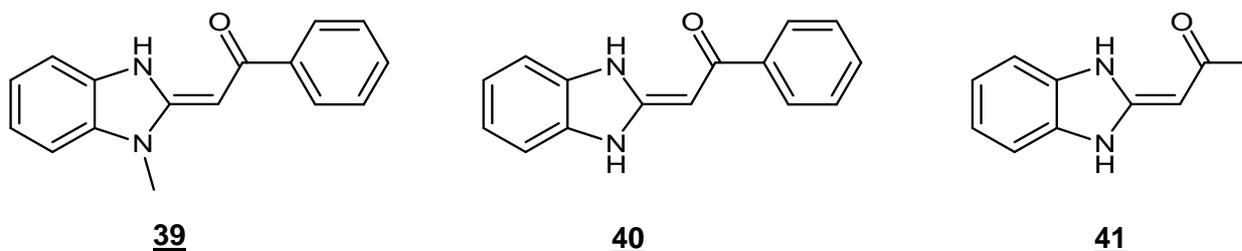
Auch die Umsetzung des Enaminons **45** sollte auf dem Reaktionsweg einer *Nenitzescu*-Indolsynthese zunächst zu einer spirocyclischen Struktur (**49** / **50**) führen. Als einziges der dargestellten Enaminone kann dieses Edukt jedoch zu einem Benzofuran-Derivat **57a** reagieren (Schema 3.3, S. 31). Bei einer solchen Struktur ist mit einer Ringerweiterung nicht zu rechnen.



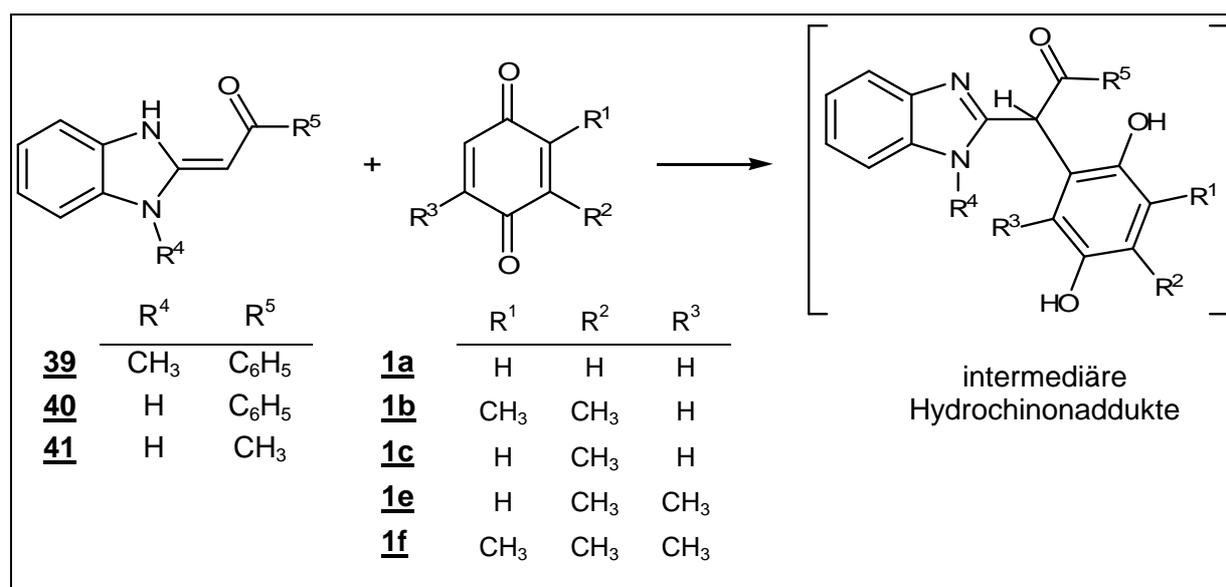
Schema 10.2: Umsetzung des Enaminons **45** mit der Chinonkomponente **1b**, anschließende Oxidation des Produkts **57** zum Chinon **59**

Durch Umsetzung mit Silberoxid kann die Verbindung **57** in das chinoide Produkt **59** überführt werden (S. 32). Dies zeigt, dass die isolierte Verbindung **57** nicht ausschließlich als Benzofuran **57a**, sondern im Gleichgewicht mit einer ringoffenen Form **57b** vorliegt.

10.3 Reaktionen der Benzimidazolin-Enaminone **39**, **40** und **41** in der *Nenitzescu*-Reaktion



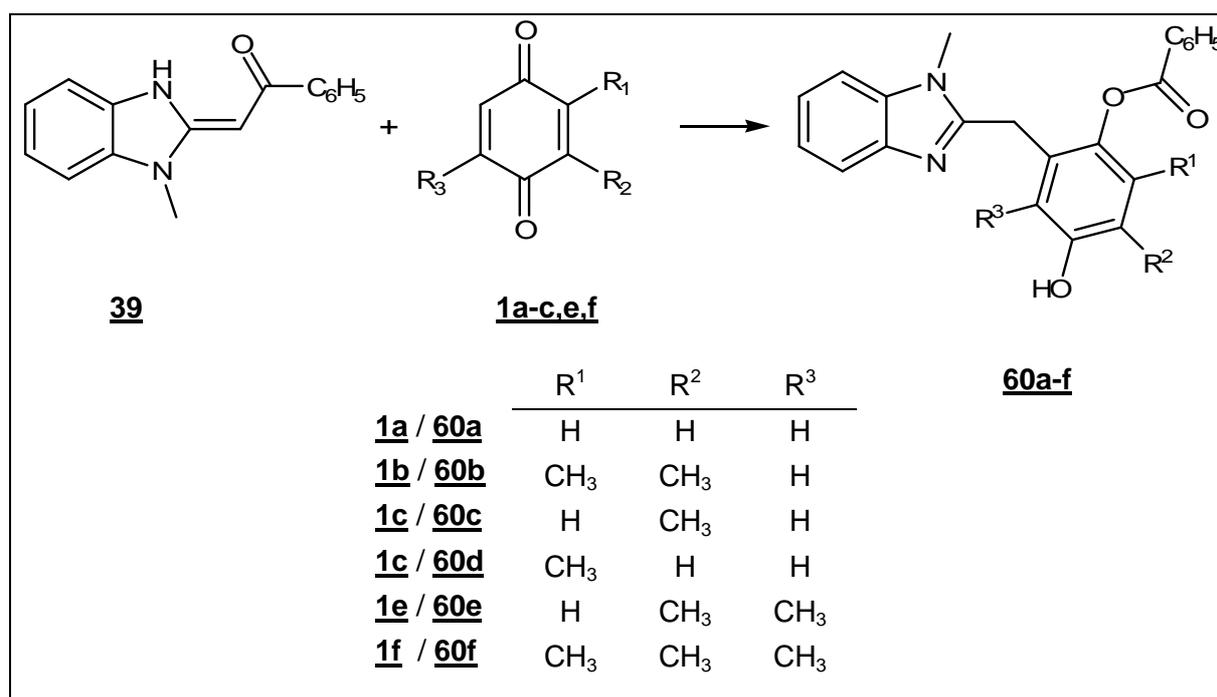
Diese Enaminonderivate reagieren bei den durchgeführten Umsetzungen mit Chinonkomponenten im ersten Reaktionsabschnitt vergleichbar: Durch einen nucleophilen Angriff des β -Kohlenstoffatoms an die C=C-Doppelbindung des Chinonsystems entsteht ein intermediäres 1,4-*Michael*-Addukt. Aufgrund der Substitution der Enonsysteme mit dem Heterocyclus ist der Benzofuranweg bei allen Benzimidazolin-Derivaten verhindert. Der Weg einer Indolsynthese kann nun entweder über eine direkte Cyclisierung (vgl. Schema 1.1, S. 6, Weg B) oder über eine Enolisierung und anschließende Oxidation (Weg A) verlaufen. Es ist anzunehmen, dass alle dargestellten Benzimidazolin-Enaminone bei den durchgeführten Umsetzungen zunächst zu Hydrochinonaddukten enolisieren (Schema 10.3).



Schema 10.3: Michael-Addition der Enaminone **39**, **40** und **41** mit den Chinonen **1a-c,e,f**

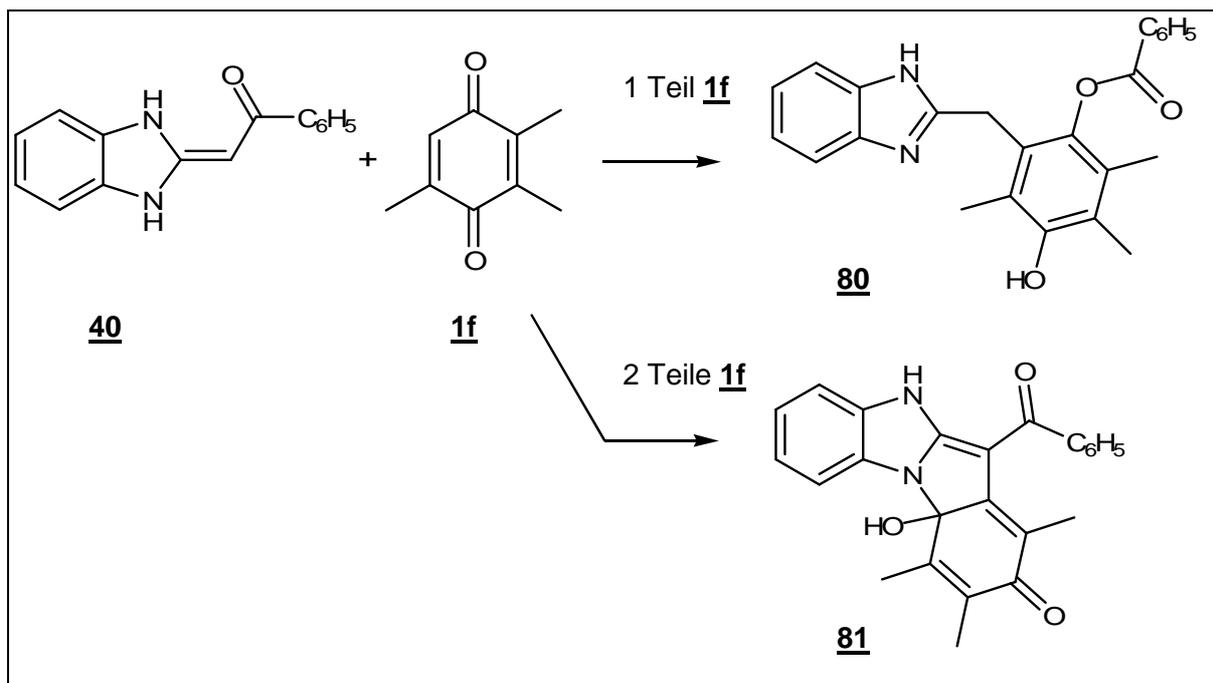
Für den weiteren Verlauf der Reaktionen ist maßgeblich der Acylsubstituenten verantwortlich:

Durch Umsetzung des Benzoyl-Derivats **39** mit den Chinonen **1a-c,e,f** wurden ausschließlich die nicht-cyclischen Addukte **60a-f** isoliert. Auf der Zwischenstufe der Hydrochinonaddukte erfolgt eine Verschiebung der Benzoylfunktion auf die benachbarte Hydroxylgruppe (Schema 4.5, S. 42). Diese Veresterung verhindert eine Oxidation des Hydrochinonsystems und somit eine Weiterreaktion des Addukts zum cyclischen Carbinolamin bzw. zum 5-Hydroxyindol-derivat.



Schema 10.4: Reaktionen des Enaminons **39** mit den Chinonderivaten **1a-c,e,f**

Die zu den Produkten **60a-f** analoge ringoffene Verbindung **80** wurde durch äquimolare Umsetzung des Enaminons **40** mit Trimethyl-1,4-benzochinon **1f** erhalten (Schema 5.4, S. 59). Liegt zu Beginn der Umsetzung dieser Reaktanden das Chinon im Überschuss vor, so läuft die Oxidation des Hydrochinonsystems gegenüber einer Acylverschiebung bevorzugt ab. Das dadurch entstehende Chinonaddukt kann durch einen nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms an die Carbonylstruktur des Chinons zum Halbaminol **81** cyclisieren (Schema 10.5).

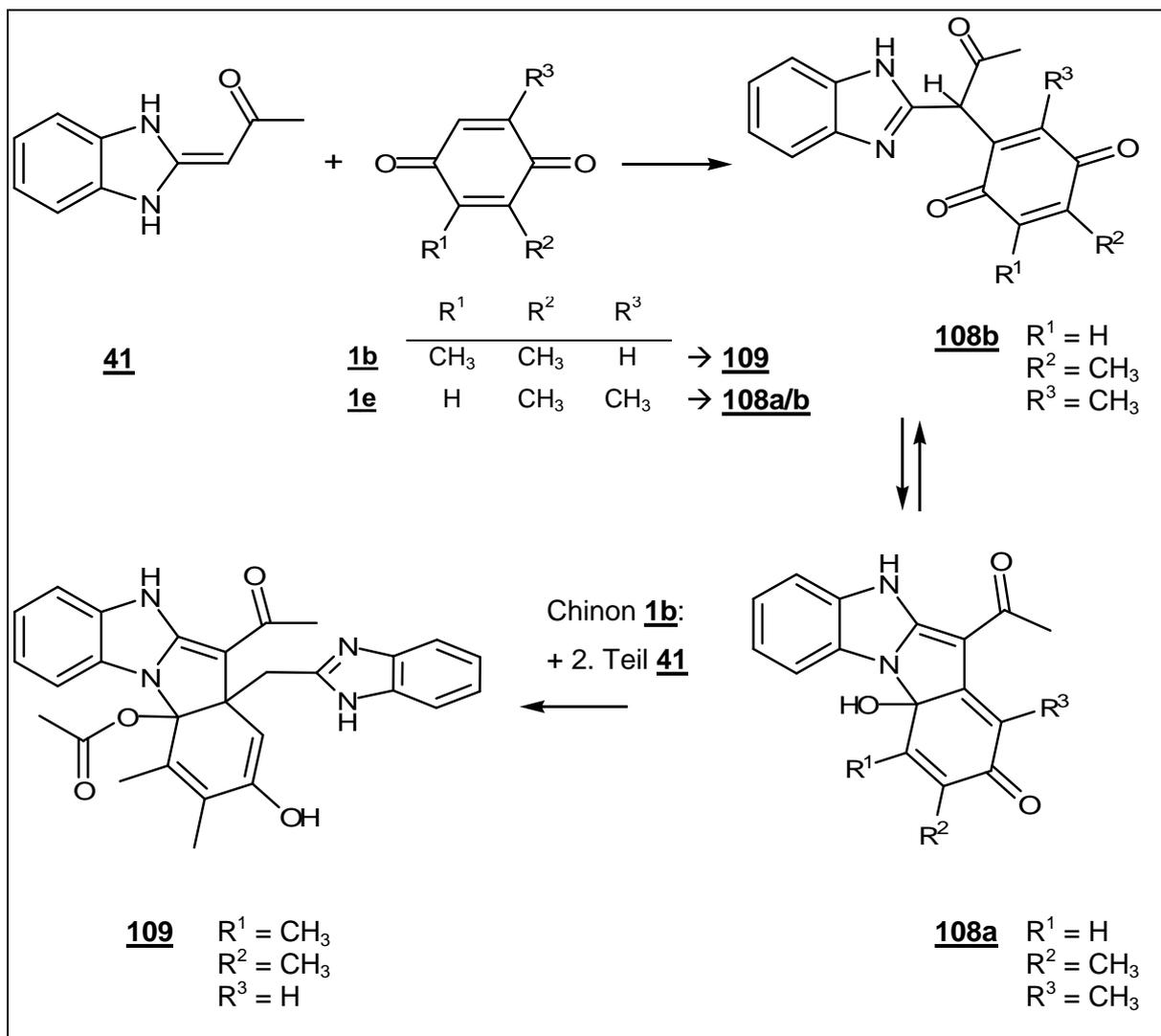


Schema 10.5: Reaktionen des Enaminons **40** mit Trimethyl-1,4-benzoquinon **1f**

Ein mit **81** vergleichbares cyclisches Produkt entsteht bei Umsetzung des N-methylierten Enaminons **39** (S. 134) mit p-Benzochinonen hingegen auch bei Anwesenheit überschüssigen Chinons nicht, da vermutlich aufgrund der Methylsubstitution des Stickstoffatoms die Cyclisierung beeinträchtigt wird.

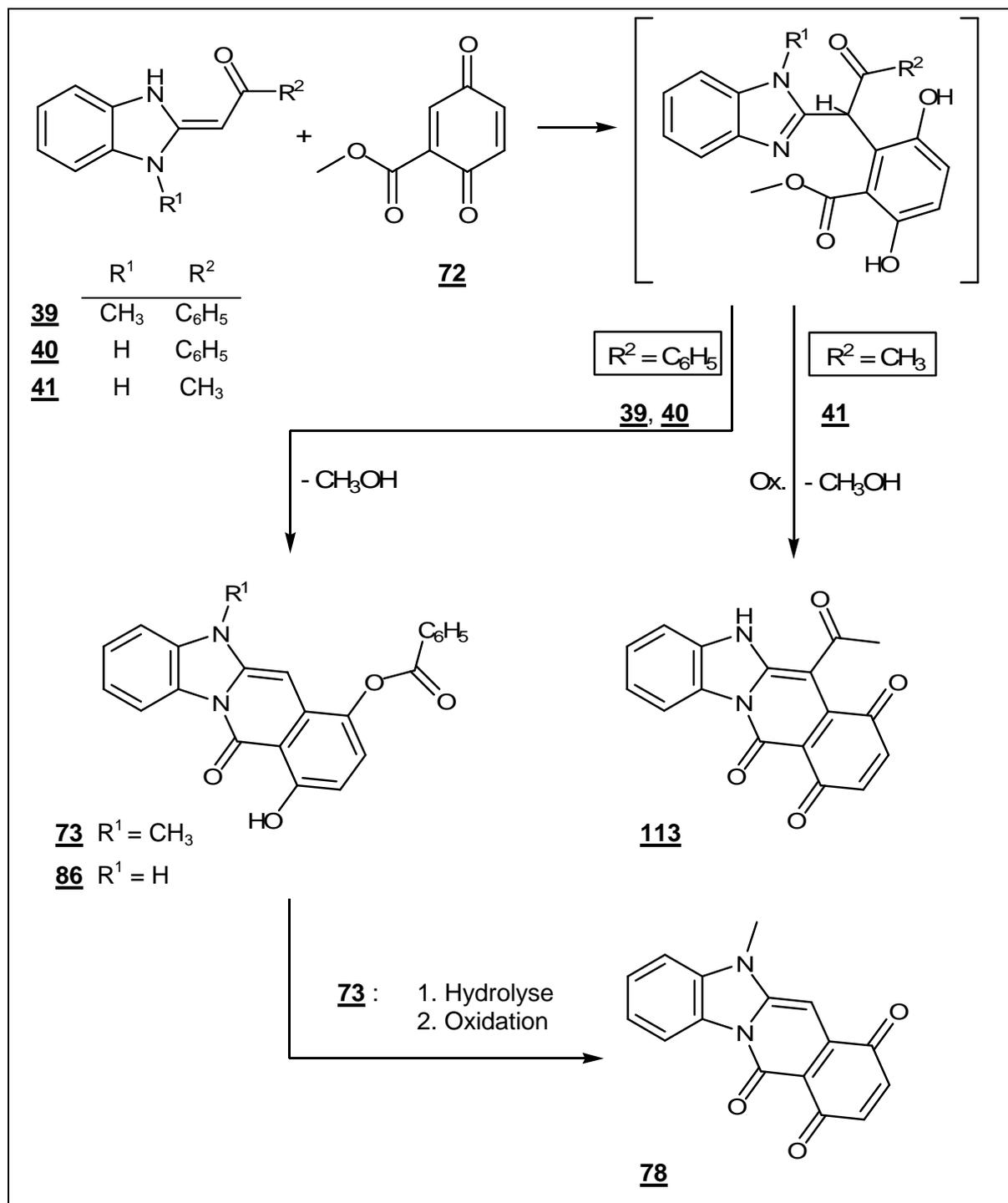
Der Einsatz des acetylsubstituierten Enaminons **41** führt bei Umsetzungen mit 2,6-Dimethyl-1,4-benzoquinon **1e** zu einem abweichenden Reaktionsweg (S. 80): zwar ist auch hier ein primäres Hydrochinonaddukt anzunehmen, jedoch unterbleibt in diesem Fall die beschriebene Acylmigration. Das freie Hydrochinonsystem wird leicht zum Chinonaddukt oxidiert, welches daraufhin über eine 1,2-Addition zum Carbinolaminderivat **108a** cyclisiert. Diese Struktur dürfte im Gleichgewicht mit der ringoffenen Form **108b** vorliegen (Schema 10.6).

Bei der Umsetzung des Enaminons **41** mit 2,3-Dimethyl-1,4-benzoquinon **1b** erfolgt eine nucleophile Addition eines zweiten Enaminon-Moleküls an das positiviertete Kohlenstoffatom der Position 10a, unter Acetylwanderung entsteht im weiteren Verlauf die Verbindung **109** (S. 82). Dies stabilisiert die Carbinolaminform, so dass ein Gleichgewicht zu einer ringoffenen Chinonaddukt-Form, vergleichbar mit **108b** nicht vorliegt.



Schema 10.6: Umsetzungen des Enaminons **41** mit den *p*-Benzochinonderivaten **1b** und **1e**

Die Chinon-Komponente Methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-carboxylat **72** (Schema 10.7) bietet durch die Carbonylfunktion der Seitenkette eine zusätzliche Cyclisierungsmöglichkeit. Auch dieses Chinon reagiert mit den Enaminonen **39**, **40** und **41** vermutlich zunächst zu intermediären Hydrochinonaddukten. Im Fall des Acetyl-Derivats **41** findet keine Acylmigration statt, das Hydrochinonsystem bleibt unverestert, so dass die Isolierung des oxidierten chinoiden Produkts **113** möglich wird. Bei den Ausgangsverbindungen **39** und **40** hingegen wird der Acylrests auf die benachbarte Hydroxylgruppe übertragen, wodurch die Benzoessäureester **73** und **86** entstehen (S. 86). Durch Hydrolyse der Verbindung **73** und anschließende Oxidation konnte auf alternativem Weg die zu **113** strukturanaloge Verbindung **78** dargestellt werden (S. 52 und Schema 10.7).



Schema 10.7: Umsetzungen der Enaminone **39**, **40** und **41** mit dem Chinon **72**; Oxidation der Verbindung **73** nach Hydrolyse

Bei Umsetzung der N,N-Ketenacetale **39**, **40** und **41** mit den acetylsubstituierten Chinonen **87**, **88** und **95** (Schema 10.8) konnte im Fall des N-Methyl-Enaminons **39** kein Produkt isoliert werden.

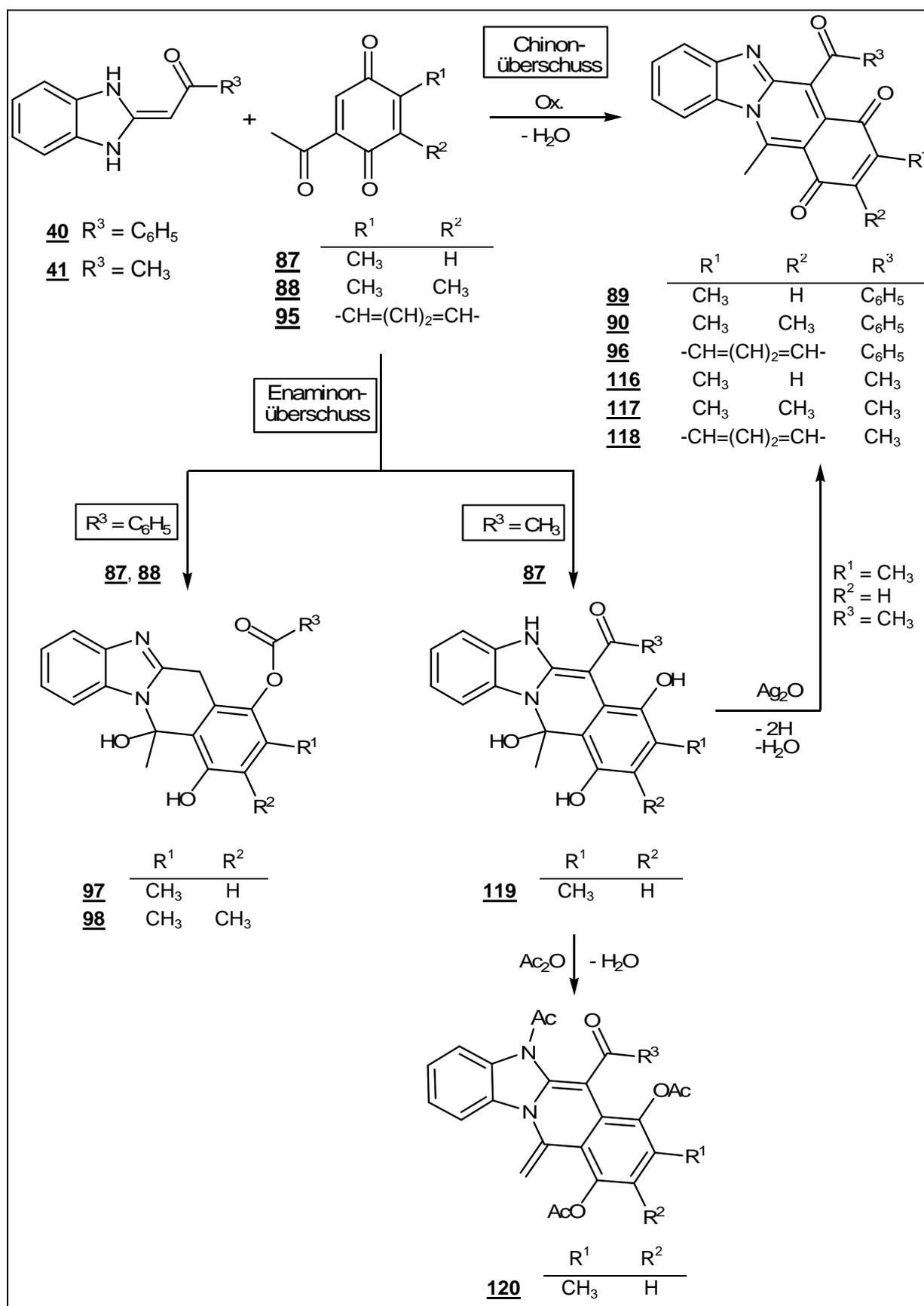
Die Ausgangsverbindungen **40** und **41** reagieren hingegen mit allen drei Chinonderivaten erwartungsgemäß zunächst zu intermediären Hydrochinonaddukten, die bei vorliegendem Chinonüberschuss unmittelbar zu Chinonsystemen oxidiert werden.

Über die Carbonylfunktion der Acetylseitenkette erfolgt anschließend die Cyclisierung zu den Benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]isochinolin-7,10-dionen **89**, **90**, **96**, **116**, **117** und **118**. Da durch die frühe Oxidation des primären Hydrochinonsystems eine Acylverschiebung verhindert wird, führen in diesem Fall das benzoyl- und das acetylsubstituierte Enaminon zu strukturanalogen Produkten.

Liegt dagegen zu Reaktionsbeginn das Enaminon überschüssig vor, so unterbleibt die Oxidation des intermediären Hydrochinonaddukts zum Chinon, was zu unterschiedlichen Reaktionswegen der Enaminone **40** und **41** führt. Auch in diesem Fall erfährt der Benzoylrest der Verbindung **40** eine Verschiebung zur benachbarten Hydroxylgruppe, der Acetylrest der Verbindung **41** hingegen nicht. Nach Ringschluss über die Acetylseitenkette liegen daher unterschiedliche Strukturen vor:

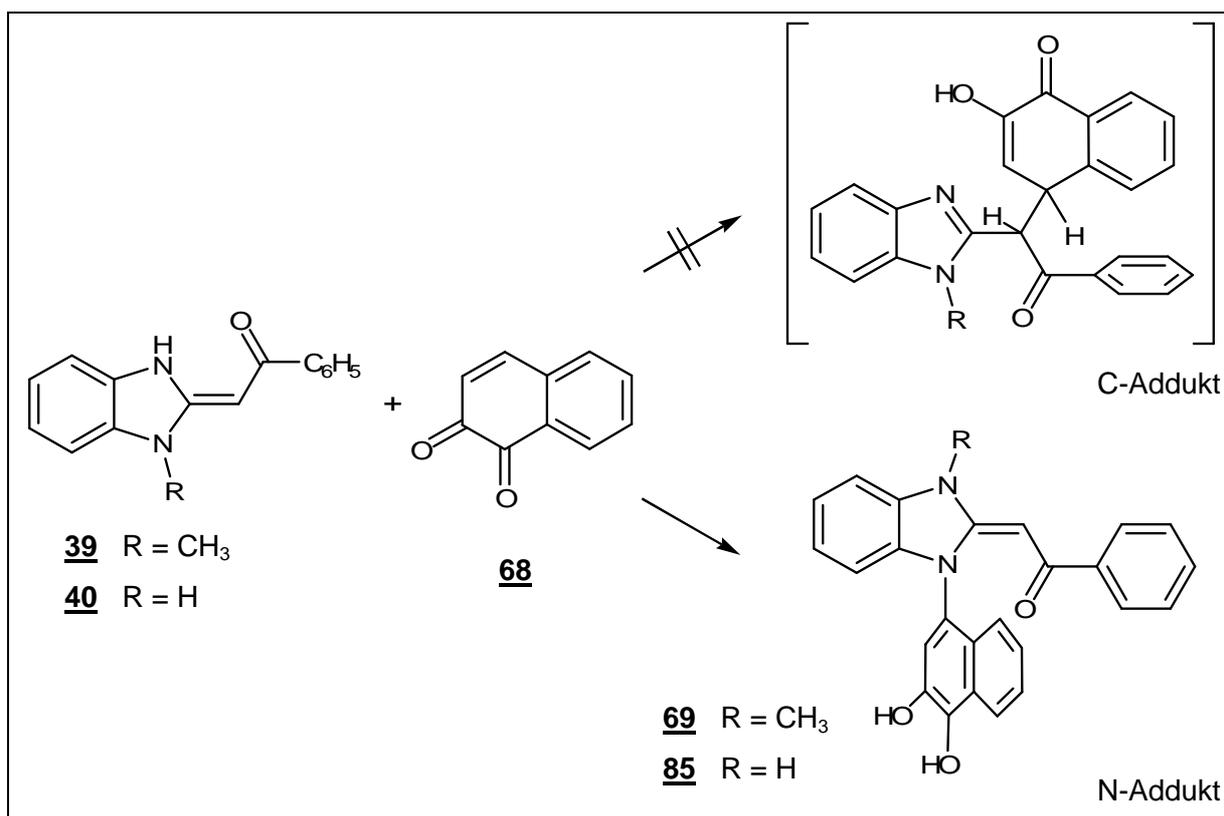
41 führt zum acetylsubstituierten Derivat **119**, dessen freies Hydrochinonsystem leicht oxidierbar ist. Durch Oxidation mit Silberoxid lässt sich **119** unter Wasserabspaltung nachträglich in das Benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]isochinolin-7,10-dion **116** überführen. Die Umsetzung des Derivats **119** mit Acetanhydrid führt neben der Acylierung der Sauerstoffatome und des sekundärenamins zu einer nachträglichen Dehydratisierung und zur Ausbildung der exocyclischen Methylengruppe der Verbindung **120** (S. 92).

Bei dem intermediären Hydrochinonaddukt des Enaminons **40** führt die Benzoylverschiebung zur Veresterung des Hydrochinonsystems. Dies ermöglicht die Isolierung der oxidationsstabileren Produkte **97** und **98**.



Schema 10.8: Reaktionen der Enaminone **40** und **41** mit den acetylsubstituierten Chinonen **87**, **88** und **95**

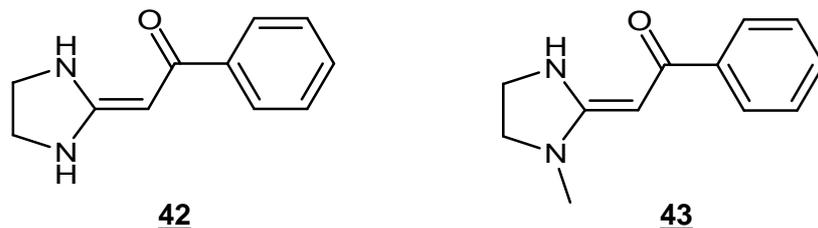
Während die Enaminon-Komponenten **39**, **40** und **41** mit allen eingesetzten p-quinoiden Ausgangsverbindungen zunächst durch einen nucleophilen Angriff des β -Kohlenstoffatoms zu einem Kohlenstoffaddukt reagieren, führen Umsetzungen der Edukte **39** und **40** mit dem o-Chinon **68** zu den Stickstoffaddukten **69** bzw. **85** (Schema 10.9). Das Enaminon **41** reagiert anscheinend analog, jedoch wurde das vergleichbare Produkt nicht einheitlich isoliert.



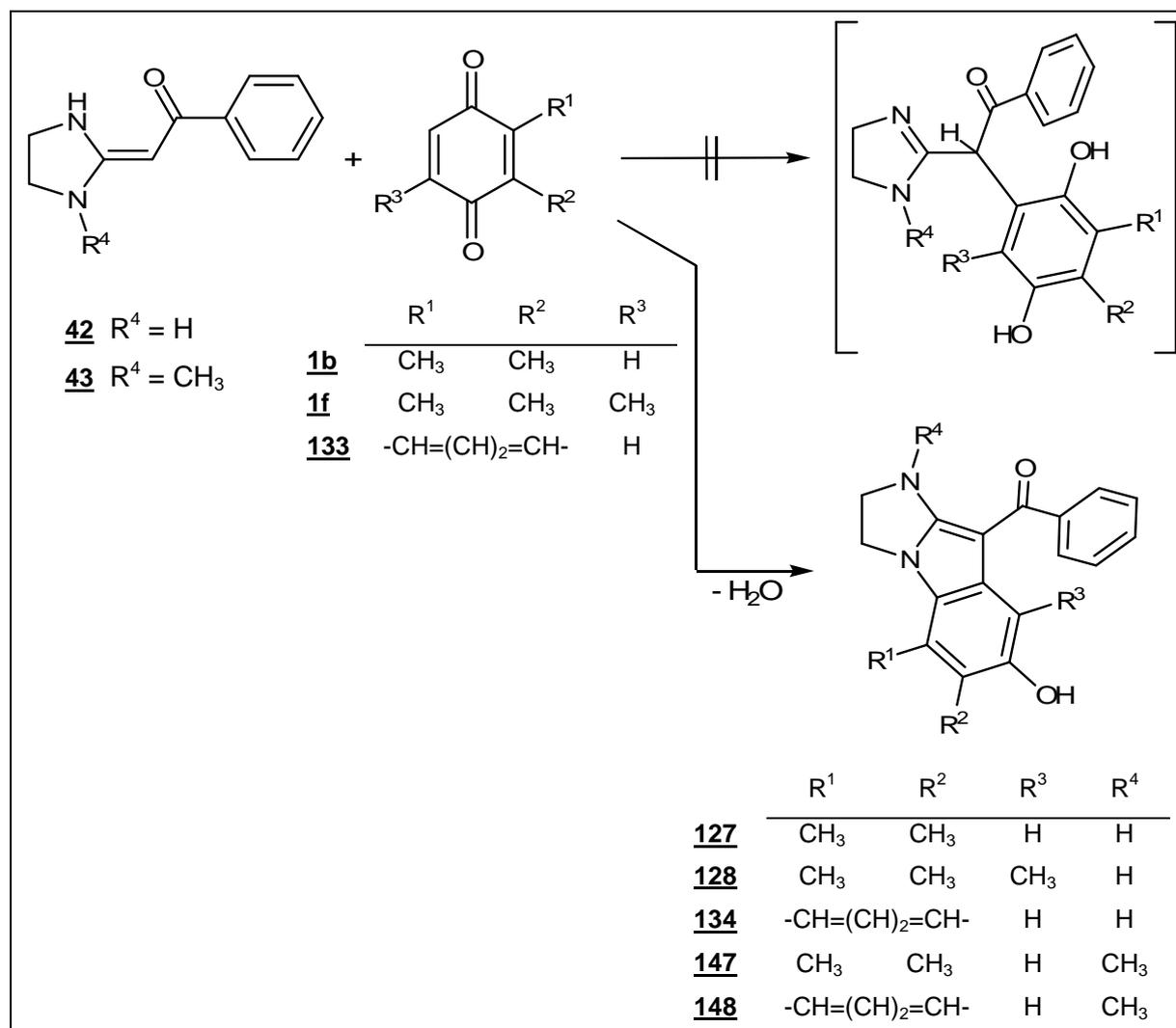
Schema 10.9: Reaktionen der Enaminone **39** und **40** mit 1,2-Naphthochinon **68**

Bei diesen Umsetzungsreaktionen beeinflussen scheinbar die Art des Acylrests und die Substitution des Stickstoffatoms ($R = \text{CH}_3$ oder $R = \text{H}$) den Reaktionsweg nicht. Da bei einer Additionsreaktion des Stickstoffatoms die Enaminonform erhalten bleiben kann, liegt das Produkt **69** vermutlich in der gleichen Konfiguration vor (*Z*-Form bezogen auf das Addukt) wie die Ausgangsverbindung **39**.

10.4 Reaktionen der Imidazolidin-Enaminone **42** und **43** in der *Nenitzescu*-Reaktion



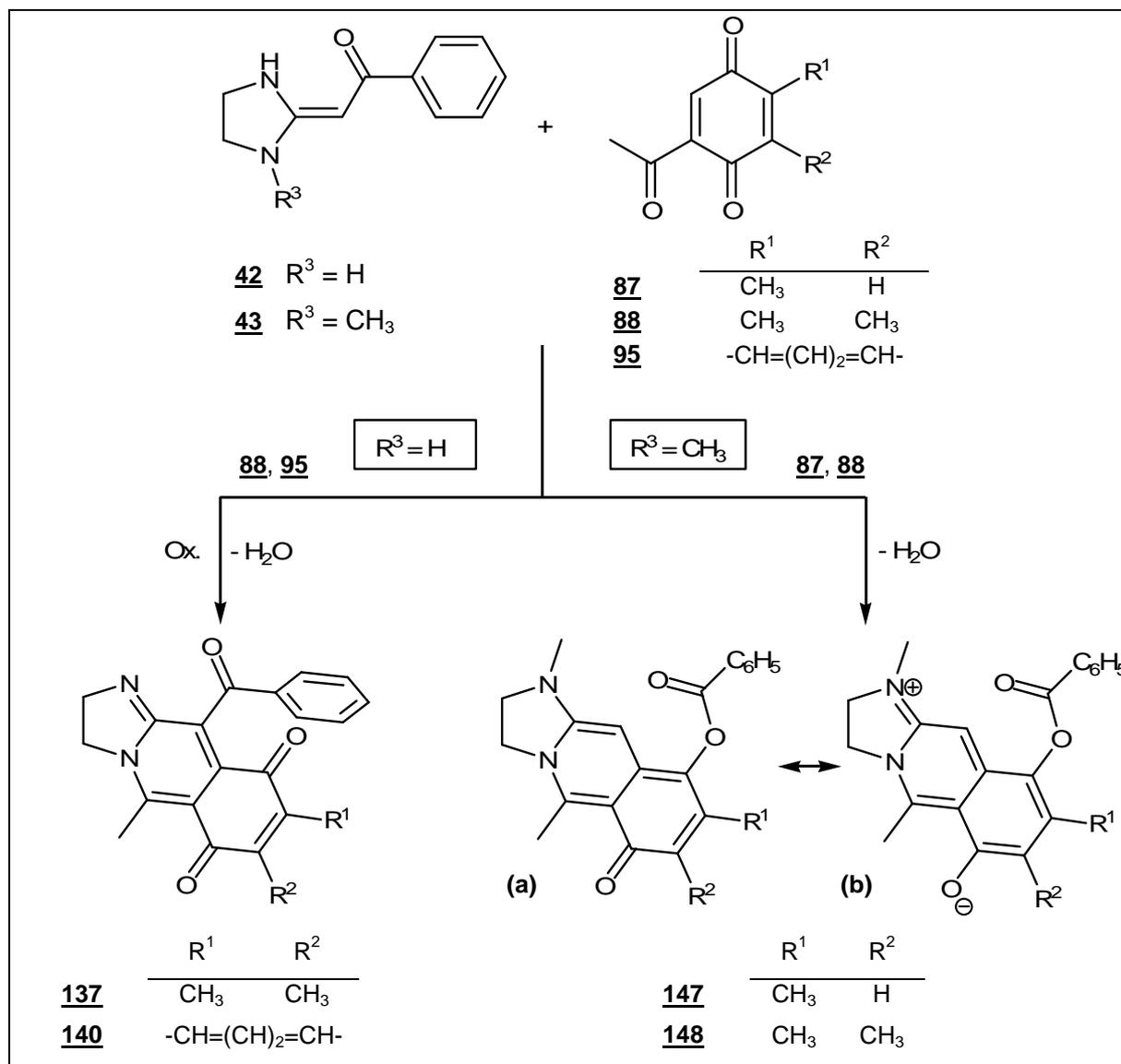
Bereits zu Beginn verlaufen die Umsetzungsreaktionen der Imidazolidinsysteme **42** und **43** mit Chinonen vermutlich auf einem anderen Weg als die der Benzimidazoline **39**, **40** und **41**. Bei der Reaktion mit *p*-Chinonen erfolgt, vermutlich aufgrund der erhöhten Nucleophilie der Stickstoffatome des Imidazolidins, ein direkter Angriff an das Carbonylkohlenstoffatom des Cyclohexadienonsystems eines primären *Michael*-Addukts (vgl. Schema 1.1, S. 6, Weg B).



Schema 10.10: Reaktionen der Enaminone **42** und **43** mit den Chinonen **1b**, **1f** und **133**

Dies führt bei Umsetzungsreaktionen mit den p-Benzochinonderivaten **1b**, **1f** und **133** unter Dehydratisierung zu den 2,3-Dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]indol-7-ol-Strukturen **127**, **128**, **134**, **147** und **148** (Schema 10.10). Der direkte Ringschluss des primären Cyclohexadienons läuft vermutlich gegenüber einer Enolisierung zum Hydrochinon bevorzugt ab. Dies würde erklären, weshalb im Fall der Enaminone **42** und **43** eine Verschiebung des Benzoylrests nicht erfolgt. Die Ausbildung dieses Ringsystems wird durch den N-Methylsubstituenten des Enaminons **43** offenbar nicht verhindert.

Bei Umsetzungsreaktionen mit den acetylsubstituierten Chinonen **87** bzw. **88** entstehen auf beschriebene Weise zunächst primäre Cyclohexadienon-Addukte (vgl. **138**, S. 114). Ein Ringschluss erfolgt in diesem Fall jedoch – wie auch bei den Reaktionen der Enaminone **39**, **40** und **41** beobachtet – über die Carbonylfunktion der Seitenkette (Schema 10.11).



Schema 10.11: Reaktionen der Enaminone **42** und **43** mit den Chinonen **87**, **88** und **95**

Im Fall des Enaminons **42** läuft die direkte Cyclisierung gegenüber einer Enolisierung des Primäraddukts bevorzugt ab, unter anschließender Oxidation und Abspaltung der Hydroxylgruppe entstehen die 2,3-Dihydroimidazo[1,2-*b*]isochinolin-6,9-dione **137** und **140**. Durch die Stickstoffsubstitution des Enaminons **43** wird vermutlich die Cyclisierung des Primäraddukts verzögert, so dass ein Hydrochinonsystem ausgebildet werden kann, welches durch eine Verschiebung des Acylsubstituenten verestert wird. Nach Ringschluss über die Acetylseitenkette entstehen daraufhin unter Wasserabspaltung die 2,3-Dihydro-imidazo[1,2-*b*]isochinolin-6(1*H*)-on-Strukturen (a) **147** und **148** die vermutlich in einem Gleichgewicht zur zwitterionischen Form (b) vorliegen.

11 Experimenteller Teil

11.1 Allgemeine Angaben

11.1.1 Geräte und Hilfsmittel

Folgende Geräte und Hilfsmittel wurden zur Charakterisierung und Analyse der Produkte herangezogen:

Schmelztemperaturen:

Gallenkamp Melting Point Apparatus, Angaben in °C, unkorrigiert

Dünnschichtchromatographie:

DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck 5554

Detektion: Löschung von Licht der Wellenlänge 254 nm, Fluoreszenz bei 366 nm

Fließmittel 1: Chloroform / Aceton (1:1)

Fließmittel 2: Toluol / Methanol (9:1)

Elementaranalyse

Perkin Elmer PE 2400 CHN

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

IR-Spektren

Perkin Elmer IR Spektralphotometer 1600 FT-IR

Angaben der Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹], gemessen als KBr-Pressling

UV / VIS-Spektren:

Perkin Elmer Lambda 16

Angaben der Wellenlänge λ [nm], ($\log \epsilon$)

Massenspektrometrie

Finnigan 4000: Elektronenstoßionisationsverfahren; Ionisierungsenergie 70 eV

Varian MAT311a: Elektronenstoßionisationsverfahren; Ionisierungsenergie 70 eV

MAT 8200: Elektronenstoßionisationsverfahren; Ionisierungsenergie 70 eV

FAB-Spektren wurden aufgenommen mit MAT 8200, Glycerol-Matrix

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

¹H-NMR-Spektrometrie

Bruker AC 200, Messfrequenz 200 MHz

Varian VXR 300, Messfrequenz 500 MHz

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

¹³C-NMR-Spektrometrie

Bruker AC 200, Messfrequenz 50 MHz

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

11.1.2 Verzeichnis der Abkürzungen

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Acetanhydrid
AcOH	Essigsäure
aliphat.	aliphatisch(e)
aromat.	aromatisch(e)
aust.	austauschbar
ber.	berechnet
br	breit
bzw.	beziehungsweise
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Doppeldublett, Dublett eines Dubletts
d. Th.	ber Theorie
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett eines Triplets
Et	Ethyl
FAB	Fast atom bombardment
FM	Fließmittel
gef.	befunden
h	Stunde(n)
H	Proton
Hz	Hertz
Int.	Intensität
IR	Infrarot
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
m	Multiplett (NMR), medium (mittelstark)
m/z	Masse-Ladung-Verhältnis
M ⁺	Molekülion
mc	breiteres Multiplett, Angabe der chemischen Verschiebung des Zentrums
min.	Minute(n)
NBA	3-Nitrobenzylalkohol
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
Ox.	Oxidation
Pos.	Position
ppm	parts per million
PTSS	p-Toluolsulfonsäure
q	Quadruplett
Red.	Reduktion

Rf	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett, strong (stark)
s.	siehe
S.	Seite
t	Triplett
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche
w	weak (schwach)
z.B.	zum Beispiel
δ	chemische Verschiebung
ϵ	Molarer Absorptionskoeffizient
λ	Wellenlänge
“ “	Signal erscheint als

11.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Umsetzung der Enaminone mit Chinonen

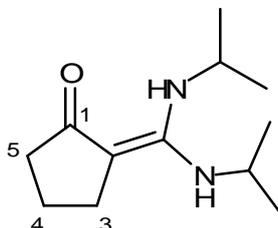
Die angegeben Menge des entsprechenden Enaminons wird in Eisessig gelöst bzw. suspendiert (1,5 ml Lösungsmittel pro mmol Enaminon). Sofern nicht anders angegeben wird eine äquimolare Menge der Chinonkomponente in Eisessig gelöst bzw. suspendiert (1,5 ml Lösungsmittel pro mmol Chinon). Die Chinonlösung wird innerhalb von 10 Sekunden tropfenweise unter Rühren zugesetzt. Sind die Reaktionsbedingungen nicht angegeben, so erfolgt eine 24 stündige Umsetzung unter Rühren bei Raumtemperatur.

AAV 2: Acetylierung

Das zu acetylierende Edukt wird in Acetanhydrid gelöst oder suspendiert (10 ml Acetanhydrid pro mmol Edukt sofern nicht anders angegeben), nach Zusatz einer katalytischen Menge Pyridin wird der Ansatz bei 90°C 5 Stunden lang gerührt, der entstehende Niederschlag wird in dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

11.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen

11.2.1 2-(Bis-(isopropylamino)-methylen)-cyclopentanon (44)



Darstellung:

Die Darstellung erfolgt wie in der Literatur^{17,18} beschrieben:

84,1 g (1 mol) Cyclopentanon wird mit 103,0 g (1,2 mol) Piperidin und 50 mg p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt, bis die Wasserabscheidung vollständig ist. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird durch fraktionierte Destillation unter vermindertem Druck 1-Cyclopentenylpiperidin isoliert. (Ausbeute: 85,2 g, entspricht 56,3 % d. Th.).

Eine 18 stündige Umsetzung von 20,0 g (0,13 mol) des Reaktionsprodukts mit 26,5 g (0,26 mol) Triethylamin in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff bei 85°C führt zur Bildung von 2-(Dichlormethylen)-cyclopentanon (Ausbeute: 13,0 g, entspricht 60,6 % d. Th.).

1,0 g (6,06 mmol) des 2-(Dichlormethylen)-cyclopentanons wird 15 Minuten lang mit 15 ml Isopropylamin bei Raumtemperatur umgesetzt, anschließend wird das überschüssige Amin bei vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mit Hexan extrahiert. Aus der organischen Phase kristallisiert 2-(Bis-(isopropylamino)-methylene)-cyclopentanon **44** (Ausbeute: 820 mg, entspricht 64,3 % d. Th.).

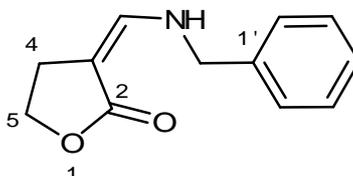
Schmelzpunkt: 80°C (Lit.¹⁷: 81 - 82 °C)

IR-Spektrum:

3300-3400 cm ⁻¹ (w)	NH -Valenz
2934 cm ⁻¹ (s)	CH -Valenz (aliph.)
1725 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz

Massenspektrum: 210 (15; M⁺), 181 (5), 167 (6), 151 (8), 109 (38), 81 (40), 70 (6), 55 (100) (Finnigan 4000)

11.2.2 3-(Benzylamino-methylen)-dihydrofuran-2(3H)-on (45)



Darstellung:

Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an eine in der Literatur^{18,19} beschriebene Synthese dieser Verbindung:

In einem ersten Schritt wird 100 ml N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal mit 43,0 g (0,5 mol) γ -Butyrolacton im Versuchsautoklaven bei 210 °C umgesetzt. Nach zwei Stunden wird der Ansatz gekühlt, der teilweise kristalline Rückstand mit Diethylether versetzt und abfiltriert (Ausbeute: 14,0 g 3-((Dimethylamino)-methylen)-dihydrofuran-2(3H)-on entspricht 19,8 % d. Th.).

9,0 g (63,8 mmol) des Zwischenprodukts wird mit 7,3 g (68,1 mmol) Benzylamin bis zum Ende der Dimethylaminfreisetzung bei 160°C umgesetzt. Der Rückstand wird gekühlt und mit Diethylether extrahiert, aus wenig Toluol wird das Endprodukt **45** umkristallisiert (Ausbeute: 5,3 g entspricht 40,9 % d. Th.).

Schmelzpunkt: 101°C (Lit. ¹⁸: 99 - 100 °C)

IR-Spektrum:

3405 cm ⁻¹ (w)	NH -Valenz
2912 cm ⁻¹ (m)	CH -Valenz (aliph.)
1709 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz

Massenspektrum: 203 (32; M⁺), 157 (37), 144 (20), 91 (43), 54 (100)
(Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
7,32	M	7 H	5 Phenyl-H / Enamin-CH / NH (aust.)
4,37	"d"	2 H	Benzyl-CH ₂
4,21	"t"	2 H	5 -H ₂
2,66	"t"	2 H	4 -H ₂

¹³C-NMR-Spektrum (40 MHz, DMSO-D₆, CH-Kopplungen):

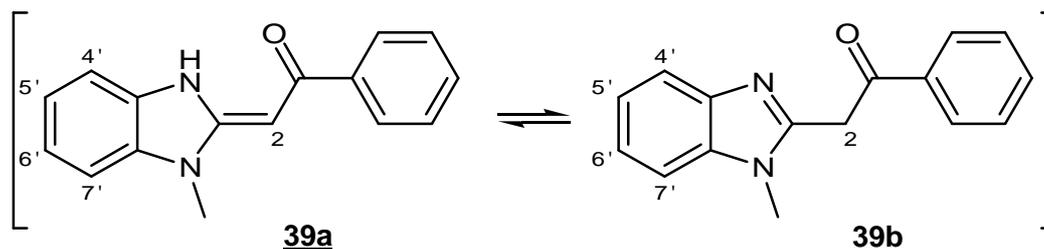
174,47* (s, Carbonyl-C); 174,11 (s, Carbonyl-C); 146,68 (d, Enamin-CH); 143,93* (d, Enamin-CH); 138,19 (s); 129,87 (s, 1'-C); 128,70 (s, Phenyl); 127,81 (s, Phenyl); 127,58 (s, Phenyl); 127,27 (s, Phenyl); 127,08 (s, Phenyl); 90,73 (s, 3-C); 87,70* (s, 3-C); 66,42* (t, 5-CH₂); 64,83 (t, 5-CH₂); 51,93 (s, Benzyl-CH₂); 25,69* (t, 4-CH₂); 24,26 (t, 4-CH₂)

* Peak der konfigurationsisomeren Form mit geringerer Signalintensität

Summenformel: C₁₂H₁₃NO₂ (M_r = 203,24 g/mol)

Rf -Werte:
 Fließmittel 1: 0,920
 Fließmittel 2: 0,250

11.2.3 **(E)-2-(1'-Methyl-1'H-benzimidazo-2'(3'H)-yliden)-1-phenylethanon (39a)**
2-(1'-Methyl-1'H-benzimidazo-2'-yl)-1-phenylethanon (39b)



Darstellung:

Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an eine in der Literatur^{25,26} beschriebene Synthese dieser Verbindung:

15,9 g (0,12 mol) 2-Methylbenzimidazol wird mit einer Verreibung von 8,2 g Kaliumhydroxid und 13,9 g Natriumchlorid sowie mit 0,3 g Benzyltriethylammoniumchlorid in 20 ml Aceton suspendiert. Der Ansatz wird auf 20°C temperiert und anschließend tropfenweise mit 17,0 g (0,12 mol) Methyljodid versetzt. Nach zwei Stunden wird 40 ml Wasser zugegeben, der entstehende feste Rückstand abfiltriert und getrocknet (Ausbeute: 9,1 g 1,2-Dimethylbenzimidazol entspricht 51,9 % d. Th.).

7,3 g (50 mmol) des Zwischenprodukts wird in 250 ml 1,4-Dioxan und 12,3 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1,2 g (50 mmol) Natriumhydrid (2,0 g bei 60% Mineralöldispersion), welches zuvor mit Petrolether gewaschen wurde, versetzt. Nach einstündiger Umsetzung bei 85°C erfolgt nach Zusatz von 7,5 g (50 mmol) Ethylbenzoat eine neunstündige Umsetzung unter Rückfluss. Der Ansatz wird gekühlt, anschließend mit 370 ml Wasser versetzt und mit Ethylbenzoat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet (Ausbeute: 4,8 g entspricht 38,4 % d. Th.). Die Enaminform **39a** kristallisiert in Form gelber Prismen, die Iminform **39b** in Gestalt farbloser Nadeln.

Schmelzpunkt: 149 °C (**39a**) (Lit.²⁶: 150 - 151 °C)
 134 °C (**39b**) (Lit.²⁶: 134 - 134,5 °C)

IR-Spektrum: 3431 cm⁻¹ (w) NH -Valenz
 3051 cm⁻¹ (w) CH -Valenz (aromat.)
 2947 cm⁻¹ (w) CH -Valenz (aliphat.)
 1632 cm⁻¹ (s) C=O -Valenz

Massenspektrum: 250 (64; M⁺), 235 (7), 222 (70), 173 (40), 145 (39), 105 (100),
 77 (12) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum* (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
13,50	s, verbreitert	0,87 H	NH (aust.) <u>39a</u>
8,03	m	2 H	5' / 6' <u>39a</u> / <u>39b</u>
7,55	m	5 H	5 Phenyl-H <u>39a</u> / <u>39b</u>
7,20	m	2 H**	4' / 7' <u>39a</u> / <u>39b</u>
6,30	s	0,87 H	2 -CH <u>39a</u>
4,86	s	0,26 H	2 -CH ₂ <u>39b</u>
3,77	s	2,61 H	CH ₃ <u>39a</u>
3,72	s	0,39 H	CH ₃ <u>39b</u>

* Das Verhältnis von Enamin- zu Amidinform beträgt 6,69:1; Ein Proton der Enaminonform **39a** ergibt eine Intensität von 0,87 Wasserstoffatomen, ein Proton der Amidinform **39b** gibt ein Integral der Intensität 0,13 Wasserstoffatome bezogen auf die Summenformel

** teilweise überlagert durch Lösungsmittelpeak

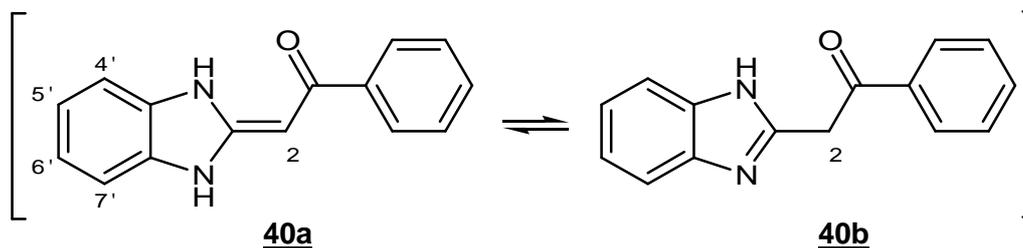
¹³C-NMR-Spektrum (40 MHz, DMSO-D₆):

195,15 (Carbonyl-C, **39b**); 170,75 (Carbonyl-C, **39a**); 153,77 (2-C, **39a**); 142,22 (2-C, **39b**); 137,41 (3a'-C, **39b** / 7a'-C, **39b**); 135,46; 133,17; 129,74 (3a'-C, **39a** / 7a'-C, **39a**); 128,21; 125,81; 122,19; 121,94; 121,20; 120,91; 118,41; 117,97; 114,23; 109,17; 78,05 (1-CH **39a**); 29,84 (N-CH₃); 29,11 (N-CH₃); 13,30 (1-CH₂, **39b**)

Summenformel: C₁₆H₁₄N₂O (M_r = 250,30 g/mol)

Rf -Werte: Fließmittel 1: 0,955
Fließmittel 2: 0,796

11.2.4 **2-(1'*H*-Benzimidazo-2'(3'*H*)-yliden)-1-phenylethanon (40a)**
2-(1'*H*-Benzimidazo-2'-yl)-1-phenylethanon (40b)



Darstellung:

Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an eine in der Literatur³³ beschriebene Synthese dieser Verbindung:

Zu einer Mischung von 9,9 g 2-Methylbenzimidazol (75 mmol) und 30,3 g (300 mmol) Triethylamin in 30 ml Diethylenglycoldimethylether wird 42,0 g (300 mmol) Benzoylchlorid zugesetzt und 10 Minuten bei 100°C umgesetzt. Nach Zusatz von 225 ml Wasser kann Benzoessäure-(2-(1-benzoyl-1*H*-benzimidazo-2-yl)-1-phenylvinyl)-ester **79** (S. 53) abfiltriert werden (Ausbeute: 32,7 g entspricht 98,0 % d. Th.).

8,9 g (20 mmol) **79** wird in 34 ml Methanol gelöst und mit 5,2 g (60 mmol) Morpholin 5 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Durch Zugabe von 34 ml Wasser kristallisiert das Produkt **40** (Ausbeute: 4,5 g, entspricht 95,3 % d. Th.).

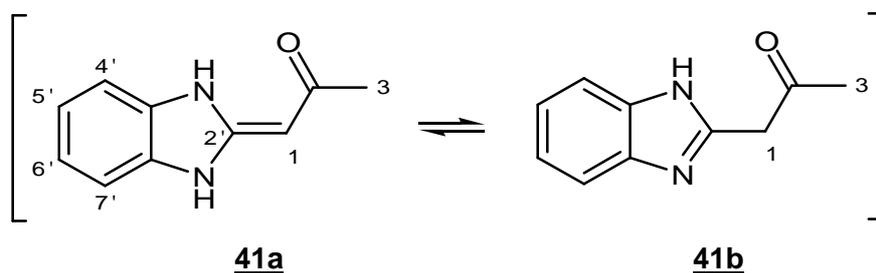
Schmelzpunkt: 177 °C (Lit. ³³: 178 - 178,5 °C)

IR-Spektrum:

3297 cm ⁻¹ (m)	NH -Valenz
3053 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2928 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1684 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1616 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz

Massenspektrum: 236 (24; M⁺), 208 (55), 159 (9), 131 (11), 105 (100), 77 (68) (Finnigan 4000)

11.2.5 **1-(1'*H*-Benzimidazo-2'(3'*H*)-yliden)-propan-2-on (41a)**
1-(1'*H*-Benzimidazo-2'-yl)-propan-2-on (41b)



Darstellung:

Die Synthese erfolgt in Anlehnung an eine in der Literatur³⁵⁻³⁸ beschriebene Synthese für diese Verbindung:

130,1 g (1 mol) Acetessigsäureethylester wird mit 74,4 g Ethylenglykol (1,2 mol) in 150 ml Dichlormethan und 150 mg p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider umgesetzt bis die Wasserabscheidung vollständig ist. Anschließend wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch fraktionierte Destillation des Ansatzes wird Acetessigesterethylenketal **104** (S. 53) isoliert (Ausbeute: 111,5 g entspricht 64,0 % d. Th.).

5,0 g Natrium wird in 133 ml Ethanol 96 % gelöst. Anschließend wird 21,6 g (200 mmol) o-Phenylendiamin zugesetzt, sowie, nach einer Stunde, 38,3 g (220 mmol) des Zwischenprodukts **104**. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden lang bei 175 °C ohne Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der feste Rückstand mit einem Ethylacetat-Wasser-Gemisch (1:1) gelöst, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene einrotiert. Nach erneuter Extraktion mit Ethylacetat und Umkristallisieren mit einer Mischung aus Ethylacetat und Petrolether (60/80) (1:1) kristallisiert 2-((2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methyl)-1*H*-benzimidazol **105** (Ausbeute: 21,1 g entspricht 44,0 %).

Durch zweistündiges Erhitzen von 13,5 g (62 mmol) der Verbindung **105** in Salzsäurelösung (7 %) erfolgt die Umsetzung zum Produkt **41** (Ausbeute: 8,4 g entspricht 77,8 % d. Th.).

Schmelzpunkt: 148 °C (Lit. ³⁸: 148 °C)

IR-Spektrum:

3420 cm ⁻¹ (s)	NH -Valenz
3051 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2910 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliphat.)
1624 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz

Massenspektrum: 174 (66; M⁺), 159 (51), 132 (100), 104 (24), 77 (60), 73 (16)
(Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum* (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
12,30	s, verbreitert	1 H	NH (aust.)
7,50	m	2 H	5' / 6' 41a / 41b
7,13	m	2 H	4' / 7' 41a / 41b
5,34	s	0,33 H	1 -CH 41a
4,05	s	1,67 H	1 -CH ₂ 41b + NH (aust.)
2,23	s	2 H	CH ₃ 41a **
2,00	s	1 H	CH ₃ 40b **

* Das Spektrum lässt keine eindeutige Aussage zum quantitativen Verhältnis der Enaminonform **41a** zur Amidinform **41b** zu.

** können vertauscht sein

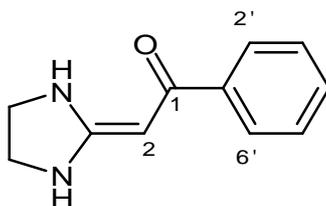
¹³C-NMR-Spektrum (40 MHz, DMSO-D₆):

203,41 (s, 2-C **41b**); 171,08 (s, 2-C **41a**); 153,50 (s, C-2' **41a**); 148,48 (s, C-2' **41b**); 138,81 (s, C-3a' / C-7a' **41a**); 134,80 (s, C-3a' / C-7a' **41b**); 121,60 (d, C-5' / C-6' **41a**); 121,33 (d, C-5' / C-6' **41b**); 114,61 (d, C-4' / C-5' **41b**); 112,61 (d, C-4' / C-5' **41a**); 83,73 (d, 1-C **41a**); 43,77 (t, 1-C **41b**); 29,65 (q, 3-C **41b**); 22,89 (q, 3-C **41a**)

Summenformel: C₁₅H₁₂N₂O (M_r = 174,2 g/mol)

R_f -Werte: Fließmittel 1: 0,477
Fließmittel 2: 0,269

11.2.6 2-(Imidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon (42)



Darstellung:

Die Synthese erfolgt in Anlehnung an eine in der Literatur⁴¹⁻⁴⁹ beschriebene Synthese für diese Verbindung:

4,8 g Natriumhydrid (0,2 mol) (8,0 g bei Mineralöldispersion, 60 %) wird in 100 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert. Bei 0 °C wird tropfenweise ein Gemisch von 12,0 g (0,1 mol) Acetophenon und 7,6 g (0,1 mol) Schwefelkohlenstoff zugesetzt. Nach zweistündiger Umsetzung bei 0 °C wird während einer Stunde 28,4 g (0,2 mol) Methyljodid tropfenweise zugesetzt und nach weiteren drei Stunden das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben. Der kristalline Anteil wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert (Ausbeute: 13,9 g 3,3-Bis(methylthio)-1-phenylprop-2-en-1-on **126** entspricht 62,1 % d. Th.).

5,61 g (25 mmol) des Dithioacetals wird in 50 ml siedendem Toluol 5 Stunden lang unter Rückfluss mit 3,01 g (50 mmol) Ethan-1,2-diamin umgesetzt, was zur Bildung des 2-(Imidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanons **42** führt (Ausbeute: 2,26 g entspricht 48,0 % d. Th.).

Schmelzpunkt: 208 °C (Lit.⁵⁰: 208 - 212 °C)

IR-Spektrum:

3304 cm ⁻¹ (m)	NH -Valenz
3166 cm ⁻¹ (w)	CH- Valenz
2968 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1605 cm ⁻¹ (w)	C=O -Valenz

Massenspektrum: 188 (51; M⁺), 159 (14), 131 (6), 111 (42), 105 (32), 80 (11), 77 (53), 52 (100) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
9,27	s	2 H	NH (aust.)
7,71	"d"	2 H	Phenyl: 2'-H / 6'-H
7,38	m	3 H	Phenyl: 3'-H / 4'-H / 5'-H
5,25	s	1 H	2 -H
3,61	"t"	2 H	Imidazolidin -CH ₂ (³ J=7,45 Hz)
3,45	"t"	2 H	Imidazolidin -CH ₂ (³ J=7,45 Hz)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CD₃COOD):

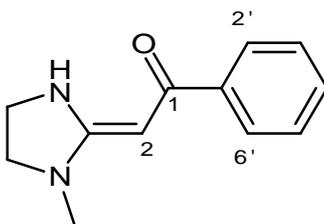
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,01	"d"	2 H	Phenyl: 3'-H / 5'-H
7,67	"t"	1 H	Phenyl: 4'-H
7,53	"t"	2 H	Phenyl: 2'-H / 6'-H
4,04	m	4 H	2 Imidazolidin -CH ₂
3,52	s	1 H	2 -H

Summenformel:C₁₁H₁₂N₂O (M_r = 188,23 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,420

Fließmittel 2: 0,157

11.2.7 (E)-2-(1-Methylimidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon (43)



Darstellung:

Die Synthese erfolgt in Anlehnung an eine in der Literatur⁴¹⁻⁴⁹ beschriebene Synthese für diese Verbindung:

4,8 g (0,2 mol) Natriumhydrid (8,0 g bei Mineralölldispersion, 60%) wird in 100 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert. Bei 0 °C erfolgt tropfenweise der Zusatz einer Mischung von 12,0 g (0,1 mol) Acetophenon und 7,6 g (0,1 mol) Schwefelkohlenstoff. Nach zweistündiger Umsetzung bei 0 °C wird während einer Stunde 28,4 g (0,2 mol) Methyljodid zugetropft und nach weiteren drei Stunden das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben. Der kristalline Anteil wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert (Ausbeute: 13,91 g 3,3-Bis(methylthio)-1-phenylprop-2-en-1-on **126** entspricht 62,1 % d. Th.). 5,61 g (25 mmol) des Dithioacetals wird in 50 ml siedendem Toluol 5 Stunden lang unter Rückfluss mit 3,70 g (50 mmol) N-Methylethan-1,2-diamin umgesetzt, was zur Bildung des (E)-2-(1-Methylimidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanons **43** führt (Ausbeute: 2,17 g entspricht 43 % d. Th.).

Schmelzpunkt: 98 °C (Lit. ⁵¹: 98 - 100 °C)

IR-Spektrum:

3334 cm ⁻¹ (m)	NH -Valenz
3011 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2869 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1593 cm ⁻¹ (w)	C=O -Valenz

Massenspektrum: 202 (13; M⁺), 173 (7), 125 (43), 105 (36), 77 (70), 56 (100) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
9,32	s	1 H	NH (aust.)
7,81	"d"	2 H	Phenyl: 2'-H / 6'-H
7,49	m	3 H	Phenyl: 3'-H / 4'-H / 5'-H
5,34	s	1 H	2 -H
3,48	mc	4 H	4 Imidazolidin -H

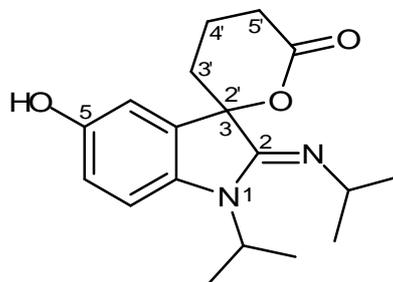
Summenformel: $C_{12}H_{14}N_2O$ ($M_r = 202,25$ g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,614

Fließmittel 2: 0,287

11.3 Substanzcharakterisierungen

11.3.1 5-Hydroxy-1-isopropyl-2-(isopropylimino)-1,2,4,5'-tetrahydro-spiro[indol-3,2'-pyran]-6'(3'H)-on (52)



Darstellung:

Nach AAV 1:

210 mg 2-(Bis-(isopropylamino)-metylen)-cyclopentanon **44** (1 mmol) wird mit 108 mg p-Benzochinon **1a** (1 mmol) in Essigsäure umgesetzt. Nach 24 Stunden entsteht ein farb- loser Niederschlag der Verbindung **52** der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 133 mg (42,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 249 °C

IR-Spektrum:

3177 cm ⁻¹ (m)	OH -Valenz
2967 cm ⁻¹ (m)	CH -Valenz
1724 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1620 cm ⁻¹ (s)	C=N -Valenz
1468 cm ⁻¹ (s)	CH -Deformation

Massenspektrum: 316 (12; M⁺), 247 (100), 230 (16), 205 (92), 188 (14), 162 (21), 160 (11), 58 (9), 43 (15) (MAT 8200)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
9,42	s	1H	5 -OH (aust.)
6,96	d	1H	7 -H ($^3J=8,6$ Hz)
6,83	dd	1H	6 -H ($^3J=8,6$ Hz; $^4J=2,6$ Hz)
6,72	d	1H	4 -H ($^4J=2,6$ Hz)
4,05	m	1H	1 - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
2,60	m	1H	2 - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
2,37	"t"	2H	5' - CH_2
1,92	"t"	2H	3' - CH_2
1,70 und 2,14	2 m	1H + 1H	4' - CH_2
1,30 - 1,07	4 s	12H	2 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

 $^{13}\text{C-NMR-Spektrum (40 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

169,19 (s, Carbonyl-C6'); 158,65 (s); 153,51 (s); 146,14 (s); 129,87 (s); 116,38 (d); 110,88 (d); 110,70 (d); 67,70 (s, Spiro-C); 51,88 (d, Isopropyl-CH); 47,52 (d, Isopropyl-CH); 36,76 (t, C3'); 33,34 (t, C5'); 23,60 (q, Isopropyl- CH_3); 23,39 (q, Isopropyl- CH_3); 20,02 (q, Isopropyl- CH_3); 19,57 (q, Isopropyl- CH_3); 15,25 (t, C6')

Summenformel:

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M_r = 316,39$ g/mol)

Rf -Werte:

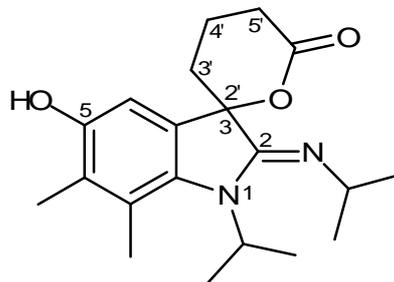
Fließmittel 1: 0,475

Fließmittel 2: 0,256

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	68,33	7,65	8,85
gefunden	68,25	8,00	8,76

11.3.2 **6,7-Dimethyl-5-hydroxy-1-isopropyl-2-(isopropylimino)-1,2,4',5'-tetrahydro-spiro[indol-3,2'-pyran]-6'(3'H)-on (53)**



Darstellung:

Nach AAV 1:

210 mg 2-(Bis-(isopropylamino)-methylen)-cyclopentanon **44** (1 mmol) wird mit 136 mg 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **1b** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach 24 Stunden entsteht ein farbloser der Verbindung **53**, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 185 mg (53,7 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 238°C

IR-Spektrum:

3175 cm ⁻¹ (m)	OH -Valenz
2967 cm ⁻¹ (m)	CH -Valenz
1724 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1616 cm ⁻¹ (s)	C=N -Valenz
1467 cm ⁻¹ (s)	CH -Deformation

Massenspektrum: 344,8 (3,3 ; M⁺), 274,8 (100), 232,8 (85), 189,8 (15), 137,9 (21,2), 123 (10) (MAT 311A)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
9,6	s	1H	5 -OH (aust.)
6,67	s	1H	4 -H
4,10	m	1H	1 -CH(CH ₃) ₂
2,51	m	1H	2 -CH(CH ₃) ₂
2,37	"t"	2H	5' -CH ₂
2,14	s	3H	6 -CH ₃
2,07	s	3H	7 -CH ₃
1,90	"t"	2H	3' -CH ₂
1,67 und 2,1	2 „m“	1H + 1H	4' -CH ₂
1,10-1,30	4 s	12H	2 CH(CH ₃) ₂

Summenformel:C₂₀H₂₈N₂O₃ (Mr = 344,45 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,488

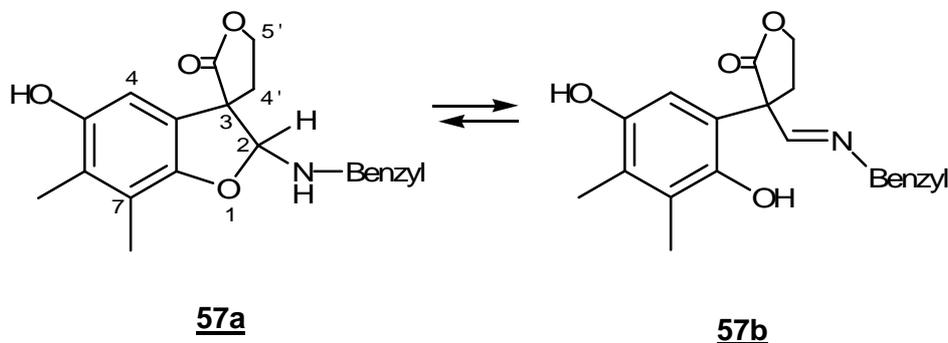
Fließmittel 2: 0,281

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot \frac{1}{2}$ H ₂ O)	67,96	8,27	7,93
gefunden	68,39	8,12	7,93

11.3.3 **2-Benzylamino-5-hydroxy-6,7-dimethyl-4',5'-dihydrospiro[1-benzofuran-3,3'-furan]-2'-on (57a)**

3-(Benzyliminomethyl)-dihydro-3-(2,5-dihydroxy-3,4-dimethylphenyl)-furan-2(3H)-on (57b)



Darstellung:

Nach AAV 1:

203 mg 3-(Benzylamino-methylen)-dihydrofuran-2-on **45** (1 mmol) wird mit 136 mg 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **1b** (1 mmol) in Essigsäure umgesetzt. Nach 24 Stunden entsteht ein farbloser Niederschlag, der abgerittet und mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 115 mg (33,9 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 143°C

IR-Spektrum:

3383 cm ⁻¹ (m)	NH -Valenz
3038 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2920 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1734 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1452 cm ⁻¹ (w)	CH -Deformation

Massenspektrum: 339 (17; M⁺), 222 (24), 204 (78), 175 (67), 135 (64), 106 (28), 91 (100), 79 (28), 65 (26) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum* (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,73	s	1 H	OH (aust.)
7,30	m	5 H	5 Phenyl -H
6,46	s	1 H	4 -H
5,70 / 5,34	s / s	0,3 H / 0,7 H	2 -H**
4,57	“dt”	2 H	5' -CH ₂
3,97	m	2 H	Benzyl -CH ₂
3,09	m	1 H	NH (aust.)
3,02 – 2,10	“dt”	2 H	4' -CH ₂
2,03	s	3 H	CH ₃
2,01	s	3 H	CH ₃

* Alle Zuordnungen beziehen sich auf Struktur **57a**; Signale der Form **57b** gehen aus den dargestellten IR- und ¹H-NMR-Spektren nicht hervor.

** Das Proton der Position C-2 erscheint in Form zweier Singulett-Signale

Summenformel: C₂₀H₂₁N₁O₄ (Mr = 339,39 g/mol)

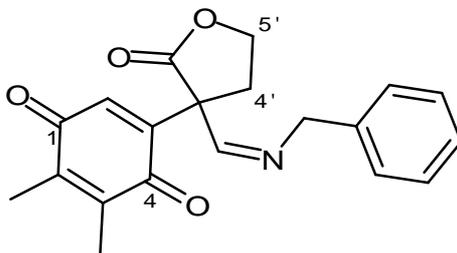
Rf -Werte: Fließmittel 1: 0,769

Fließmittel 2: 0,363

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	70,78	6,24	4,13
gefunden	70,58	6,12	4,19

11.3.4 **5-(3'-Benzyliminomethyl-2'-oxotetrahydrofuran-3'-yl)-2,3-dimethyl-1,4-benzochinon (59)**



Darstellung:

100 mg **57** (0,295 mmol) wird in 20 ml Aceton gelöst, nach Zusatz von 137 mg Silberoxid (0,590 mmol) wird die Verbindung 24 Stunden unter Rühren zur Reaktion gebracht. Nach Reduktion des Volumens entsteht ein gelblicher Niederschlag, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 38 mg (38,2 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 128 °C

IR-Spektrum:

3062 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2934 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliphat.)
1760 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Lacton)
1642 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1640 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz

Massenspektrum: 337 (12; M⁺), 252 (17), 223 (10), 220 (10), 135 (28), 134 (12), 106 (22), 91 (100) (MAT 311A)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

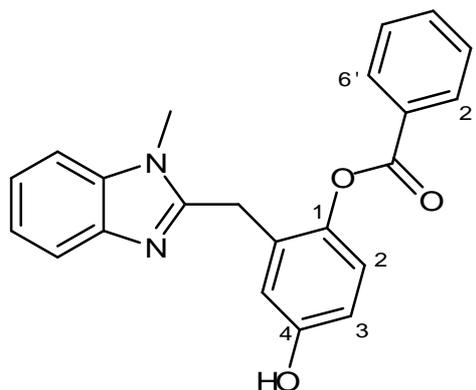
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,04	s	1 H	Imin -CH
7,35	m	5 H	5 Phenyl -H
6,68	s	1 H	6 -H
4,75	s	2 H	Benzyl -CH ₂
4,49	“dt”	1 H	5' -H
4,22	“dt”	1 H	5' -H
2,98 – 2,37	m	2 H	4' -CH ₂
1,97	s	6 H	2 -CH ₃ / 3 -CH ₃

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_4$ (Mr = 337,37 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,844

Fließmittel 2: 0,550

11.3.5 4-Hydroxy-6-((1-methyl-1H-benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (60a)



Darstellung:

Nach AAV 1:

250 mg der Ausgangsverbindung **39** (1 mmol) wird mit 108 mg p-Benzochinon **1a** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach 24 Stunden wird dem Reaktionsgemisch Diethylether zugesetzt, was zum Kristallisieren der Verbindung **60a** führt.

Ausbeute: 64 mg (17,8 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 237 °C

<u>IR-Spektrum:</u>	3000 - 3200 cm ⁻¹ (m, b)	OH -Valenz
	3063 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
	2944 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
	1726 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
	1602 cm ⁻¹ (m)	C=N -Valenz oder C=C -Valenz
	1449 cm ⁻¹ (w)	CH -Deformation

Massenspektrum: 359 (100; M⁺), 289 (20), 253 (18), 237 (22)
(MAT 8200 FAB + NBA)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMF-D₇):

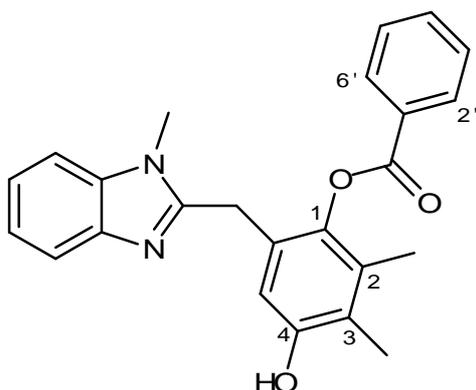
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
9,69	s	1 H	OH (aust.)
8,14	"d"	2 H	Benzoat: 2' -H / 6' -H
7,40	mc	8 H	4 Benzimidazol -H / 3 Benzoat -H / 2 -H (³ J=8,63 Hz)
6,83	"dd"	1 H	3 -H (³ J=8,63 Hz, ⁴ J=2,80 Hz)
6,68	"d"	1 H	5 -H (⁴ J=2,80 Hz)
4,28	s	2 H	CH ₂
3,72	s	3 H	N -CH ₃

Summenformel:C₂₂H₁₈N₂O₃ (Mr = 358,59 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,713

Fließmittel 2: 0,275

11.3.6 4-Hydroxy-2,3-dimethyl-6-((1-methyl-1*H*-benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (60b)



Darstellung:

Nach AAV 1:

250 mg der Ausgangsverbindung **39** (1 mmol) wird mit 136 mg 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **1b** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach 24 Stunden wird dem Reaktionsgemisch Diethylether zugesetzt, was zum Kristallisieren der Verbindung **60b** führt.

Ausbeute: 239 mg (61,8 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 250 °C unter Zersetzung

<u>IR-Spektrum:</u>	3420 cm ⁻¹ (w)	OH -Valenz
	3059 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
	2934 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
	1733 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
	1599 cm ⁻¹ (m)	C=C -Valenz
	1449 cm ⁻¹ (w)	CH -Deformation

Massenspektrum: 387 (100; M⁺), 281 (26), 265 (16), 176 (10), 136 (43), 105 (70),
89 (26), 77, (42) (MAT 8200; FAB, NBA-Matrix)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
9,24	s	1 H	OH (aust.)
8,12	"d"	2 H	Benzoat 2' -H / 6' -H
7,47	mc	7 H	4 Benzimidazol -H / 3 Benzoat -H
6,38	s	1 H	5 -H
4,05	s, verbreitert	2 H	CH ₂
3,57	s	3 H	N -CH ₃
2,10	s	3 H	2 -CH ₃ oder 3 -CH ₃
1,99	s	3 H	2 -CH ₃ oder 3 -CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (40 MHz, DMSO-D₆):

164,38 (s, Carbonyl-C); 152,75 (2x s); 152,39 (s), 142,1 (s) 139,42 (s); 135,82 (s); 133,79 (d); 129,64 (d); 129,58 (d); 128,77 (d); 128,63 (d); 126,08 (s); 122,15 (s); 121,48 (d); 121,07 (d); 118,31 (d); 112,44 (d); 109,63 (d); 29,55 (q, N -CH₃); 27,99 (t, CH₂); 12,85 (q, C2 -CH₃ oder C3 -CH₃); 11,72 (C2 -CH₃ oder C3 -CH₃)

Summenformel: C₂₄H₂₂N₂O₃ (Mr = 386,44 g/mol)

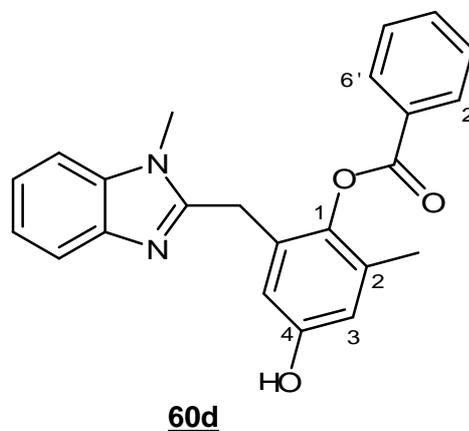
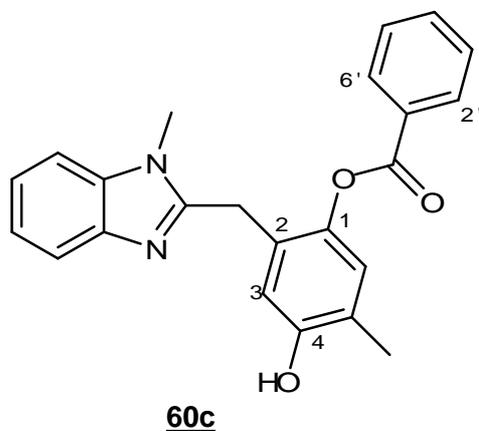
Rf -Werte: Fließmittel 1: 0,600
Fließmittel 2: 0,513

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	74,59	5,74	7,25
gefunden	74,32	5,62	7,34

11.3.7 **4-Hydroxy-5-methyl-2-((1-methyl-1*H*-benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (60c)**

11.3.8 **4-Hydroxy-2-methyl-6-((1-methyl-1*H*-benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (60d)**



Darstellung:

Nach AAV 1:

250 mg der Ausgangsverbindung **39** (1 mmol) wird mit 122 mg Methyl-1,4-benzochinon **1c** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach 24 Stunden wird dem Reaktionsgemisch Diethylether zugesetzt, was zum Kristallisieren der Isomere **60c** und **60d** führt.

Ausbeute: 141 mg (gesamt) (37,9 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 236 °C unter Zersetzung

IR-Spektrum:

3418 cm ⁻¹ (w)	OH -Valenz
3059 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2924 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1726 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1600 cm ⁻¹ (m)	C=C -Valenz (aromat.)

Massenspektrum: 372 (100; M⁺), 318 (23), 301 (31), 272 (35), 267 (88), 251 (93), 184 (19), 105 (100) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
9,35	s	1 H	OH (aust.)
8,12	"d"	2 H	Benzoat: 2' -H / 6' -H
7,47	mc	7 H	4 Benzimidazol -H / 3 Benzoat -H
6,98	s	0,5 H	Phenyl: 3 -H oder 6 -H (60c)
6,61	"d"	0,5 H	Phenyl: 5 -H oder 3 -H (60d) (⁴ J=2,68 Hz)
6,52	s	0,5 H	Phenyl: 3 -H oder 6 -H (60c)
6,38	"d"	0,5 H	Phenyl: 5 -H oder 3 -H (60d) (⁴ J=2,68 Hz)
4,05	s, verbreitert	2 H	CH ₂
3,57	s	3 H	N -CH ₃
2,10	s	1,5 H	2 -CH ₃ oder 3 -CH ₃
1,99	s	1,5 H	2 -CH ₃ oder 3 -CH ₃

Summenformel:C₂₃H₂₀N₂O₃ (Mr = 372,42 g/mol)**Rf -Werte:**

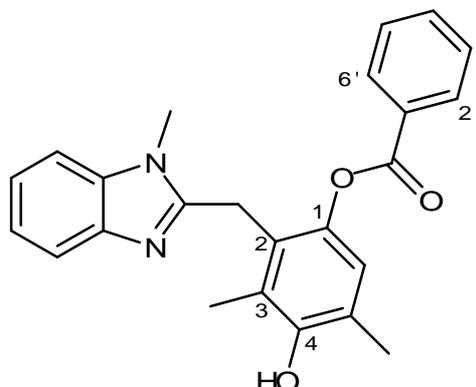
Fließmittel 1: 0,656

Fließmittel 2: 0,388

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	74,18	5,41	7,52
gefunden	73,94	5,30	7,69

11.3.9 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-2-((1-methyl-1*H*-benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (60e)



Darstellung:

Nach AAV 1:

250 mg der Ausgangsverbindung **39** (1 mmol) wird mit 136 mg 2,6-Dimethyl-1,4-benzo-
chinon **1e** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach 24 Stunden wird dem Reaktionsgemisch
Diethylether zugesetzt, was zum Kristallisieren der Verbindung **60e** führt.

Ausbeute: 212 mg (54,9 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 241°C

IR-Spektrum:

3568 cm ⁻¹ (w)	OH -Valenz
3060 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2944 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1721 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1664 cm ⁻¹ (m)	C=C -Valenz

Massenspektrum: 386 (7; M⁺), 281 (73), 265 (100), 105 (41), 77 (32)
(Finnigan 4000)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,28	s	1 H	OH (aust.)
7,89	"d"	2 H	Benzoat: 2' -H / 6' -H
7,40	mc	7 H	4 Benzimidazol -H / 3 Benzoat -H
6,85	s	1 H	6 -H
4,12	s, verbreitert	2 H	CH_2
3,63	s	3 H	N - CH_3
2,21	s	3 H	3 - CH_3 oder 5 - CH_3
2,14	s	3 H	3 - CH_3 oder 5 - CH_3

Summenformel:
 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (Mr = 386,44 g/mol)
Rf -Werte:

Fließmittel 1: 0,650

Fließmittel 2: 0,294

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	74,59	5,74	7,25
gefunden	74,37	5,40	7,52

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,18	s	1 H	OH (aust.)
7,95 – 7,90	“d”	2 H	Benzoat: 2' -H / 6' -H
7,44 – 7,06	m	7 H	4 Benzimidazol -H / 3 Benzoat -H
4,14 – 3,99	“m”	2 H	CH ₂
3,58	s	3 H	N -CH ₃
2,18	s	3 H	Phenyl: 3 -CH ₃ oder 5 -CH ₃
2,15	s	3 H	Phenyl: 3 -CH ₃ oder 5 -CH ₃
1,96	s	3 H	Phenyl: 2 -CH ₃

Summenformel:C₂₅H₂₄N₂O₃ (Mr = 400,47 g/mol)**R_f -Werte:**

Fließmittel 1: 0,663

Fließmittel 2: 0,313

Elementaranalyse:

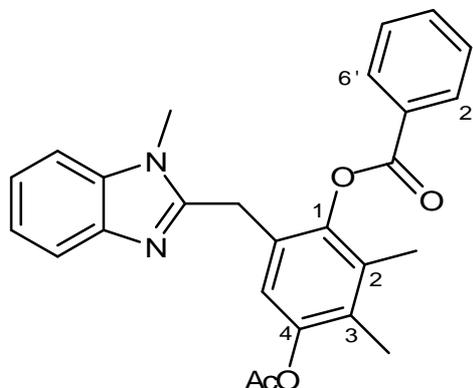
	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	74,98	6,04	7,00
gefunden	74,79	6,07	7,03

Massenspektrum: 400 (5, M⁺), 296 (15), 279 (87), 253 (42), 133 (18), 105 (100),
77 (43) (MAT 311A)

Summenformel: C₂₄H₂₀N₂O₄ (Mr = 400,43 g/mol)

Rf -Werte: Fließmittel 1: 0,725
Fließmittel 2: 0,425

11.3.12 **4-Acetoxy-2,3-dimethyl-6-((1-methyl-1*H*-benzimidazo-2-yl)-methyl)-phenylbenzoat (61b)**



Darstellung:

Nach AAV 2:

300 mg **60b** (0,777 mmol) wird in 5 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 2 Tropfen Pyridin 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende farblose Niederschlag wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 193 mg (58,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 193 °C

IR-Spektrum:

3041 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2933 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1761 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1734 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Benzoyl)
1515 cm ⁻¹ (m)	C=C -Valenz
1476 cm ⁻¹ (w)	CH -Deformation

Massenspektrum: 428 (16; M⁺), 323 (31), 307 (28), 281 (19), 105 (100), 77 (29) (MAT 311A)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃, 295 K):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,19	"d"	2 H	Benzoat: 2' -H / 6' -H
7,48	mc	7 H	4 Benzimidazol -H / 3 Benzoat -H
6,53	s	1 H	5 -H
4,21	s, verbreitert	2 H	CH ₂
3,54	s	3 H	N -CH ₃
2,24	s	3 H	COCH ₃
2,23	s	3 H	2 -CH ₃ *
2,13	s	3 H	3 -CH ₃ *

* können vertauscht sein

Summenformel:

C₂₆H₂₄N₂O₄ (Mr = 428,48 g/mol)

Rf -Werte:

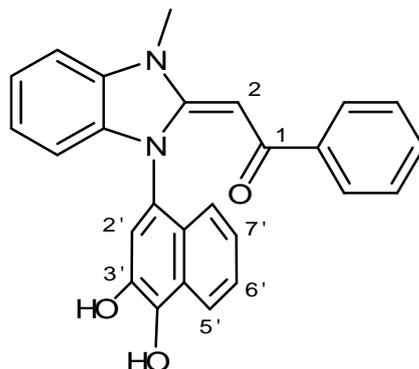
Fließmittel 1: 0,775

Fließmittel 2: 0,519

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	72,88	5,65	6,54
gefunden	72,64	5,53	6,62

11.3.13 (2Z)-2-(1-(3',4'-Dihydroxy-1'-naphthyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazo-2-yliden)-1-phenylethanon (69)



Darstellung:

Nach AAV 1:

250 mg der Ausgangsverbindung **39** (1 mmol) wird mit 158 mg 1,2-Naphthochinon **68** (1 mmol) in Eisessig bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 24 Stunden entsteht ein Niederschlag der Verbindung **69**, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 102 mg (25,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 127 °C

IR-Spektrum:

3279 cm ⁻¹ (b)	OH -Valenz
3063 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2923 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliphat.)
1677 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1580 cm ⁻¹ (m)	C=C -Valenz (aromat.)

Massenspektrum: 409 (4; M⁺), 329 (5), 303 (3), 107 (26), 89 (31), 77 (31)
(MAT 8200; FAB, NBA-Matrix)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
9,27	s	1 H	OH (aust.)
8,97	s	1 H	OH (aust.)
7,66	mc	13 H	5 Phenyl-H/ 4 Benzimidazolin-H/ 4 Naphthyl-H
7,26	s	1 H	2' -H
6,64	s	1 H	2 -H
3,69	s	3 H	N -CH ₃

Summenformel:C₂₆H₂₀N₂O₃ (Mr = 408,45 g/mol)**Rf -Werte:**

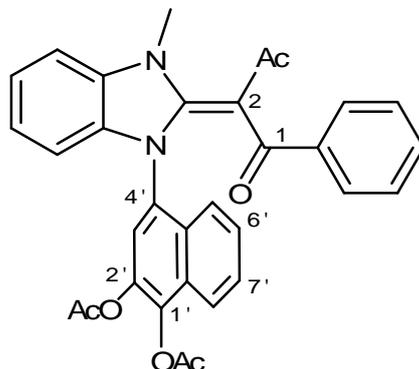
Fließmittel 1: 0,669

Fließmittel 2: 0,388

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot 1 \text{ CH}_3\text{COOH}$)	71,78	5,16	5,98
gefunden	71,75	4,92	6,17

11.3.14 Essigsäure-(2'-acetoxy-4'-((2Z)-2-(1-benzoyl-2-oxo-propyliden)-3-methyl-2,3-dihydrobenzimidazo-1-yl)-naphthalen-1'-yl)-ester (71)



Darstellung:

Nach AAV 2:

300 mg **69** (0,735 mmol) wird in 5 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 2 Tropfen Pyridin 5 Stunden lang bei 90°C umgesetzt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 165 mg (42,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 192 °C

IR-Spektrum:

3064 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2933 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1769 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Acetyl)

Massenspektrum: 534 (32; M⁺), 492 (100), 450 (56), 410 (55), 378 (13), 292 (13), 71 (25) (MAT 8200)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,10	"d"	1 H	8' -H
7,86	"d"	1 H	5' -H
7,53	mc	11 H	6' -H / 7' -H / 5 Benzoyl -H / 4 Benzimidazolidin -H
7,41	s	1 H	3' -H
3,52	s	3 H	N -CH ₃
2,46	s	3 H	CH ₃
2,43	s	3 H	CH ₃
1,84	s	3 H	CH ₃

Summenformel:C₃₂H₂₆N₂O₆ (Mr = 534,56 g/mol)**Rf -Werte:**

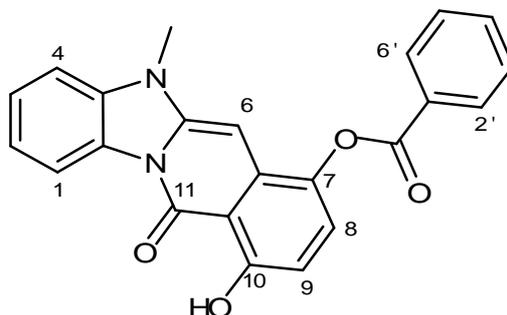
Fließmittel 1: 0,825

Fließmittel 2: 0,400

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot 1$ CH ₃ COOH)	68,68	5,09	4,71
gefunden	68,28	4,80	5,07

11.3.15 Benzoessäure-(10-hydroxy-5-methyl-11-oxo-5,11-dihydro-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-7-yl)-ester (73)



Darstellung:

Nach AAV 1:

250 mg der Ausgangsverbindung **39** (1 mmol) wird mit 166 mg Methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-carboxylat **72** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach 72 Stunden entsteht ein gelber Niederschlag der Verbindung **73**, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 134 mg (34,9 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 248 °C unter Zersetzung

IR-Spektrum:

3427 cm ⁻¹ (b, w)	OH -Valenz
3064 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
1732 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Ester)
1660 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Amid)
1589 cm ⁻¹ (s)	C=C -Valenz (aromat.)

Massenspektrum: 384 (30; M⁺), 279 (100), 105 (12), 60 (16), 45 (16) 43 (19)
(MAT 311A)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMF-D}_7\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
12,69	s	1 H	OH (aust.)
8,64	"d"	1 H	1 -H
8,30	"d"	2 H	Benzoat: 2' -H / 6' -H
7,55	mc	6 H	2 -H / 3 -H / 4 -H / 3 Benzoat -H /
7,68	d	1 H	8 -H ($^3J=8,45$ Hz)
6,67	d	1 H	9 -H ($^3J=8,45$ Hz)
6,49	s	1 H	6 -H
3,75	s	3 H	N -CH ₃

Summenformel:C₂₃H₁₆N₂O₄ (Mr = 384,38 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,881

Fließmittel 2: 0,700

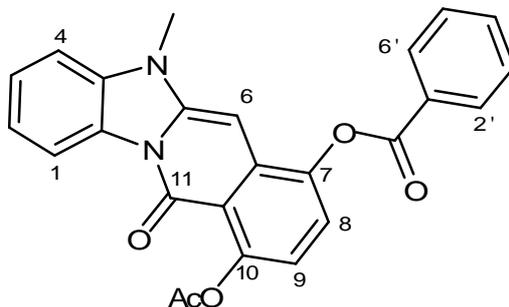
UV/Vis-Spektrum:

(Methanol)

 $\lambda = 230$ nm $\log \epsilon = 4,09$ $\lambda = 333$ nm $\log \epsilon = 3,84$ $\lambda = 428$ nm $\log \epsilon = 3,56$ **Elementaranalyse:**

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	71,87	4,20	7,29
gefunden	71,61	4,33	7,31

11.3.16 Benzoessäure-(10-acetoxy-5-methyl-11-oxo-10a,11-dihydro-5H-benzo-[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-7-yl)-ester (76)



Darstellung:

Nach AAV 2:

300 mg **73** (0,781 mmol) wird unter Zusatz von 2 Tropfen Pyridin in 5 ml Acetanhydrid 5 Stunden lang bei 90 °C gerührt; der farblose Niederschlag der Verbindung **76** wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 120 mg (36,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 202 °C

IR-Spektrum:

3059 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2938 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliphat.)
1762 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Acetoxy)
1735 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Benzoat)
1670 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1620 cm ⁻¹ (s)	C=C -Valenz
1197 cm ⁻¹ (s)	C-O -Valenz

Massenspektrum: 426 (6; M⁺), 279 (100), 254 (10), 149 (6), 105 (7)
(MAT 311A)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
8,77	"d"	1 H	1 -H
8,33	"d"	2 H	Benzoat: 2' -H / 6' -H
7,43	mc	7 H	3 Benzimidazolin -H / 3 Benzoat -H / 9 -H (³ J=8,28 Hz)
6,88	d	1 H	8 -H (³ J=8,28 Hz)
5,99	s	1 H	6 -H
3,51	s	3 H	N -CH ₃
2,54	s	3 H	COCH ₃

Summenformel:C₂₅H₁₈N₂O₅ (Mr = 426,42 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,863

Fließmittel 2: 0,700

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	70,42	4,25	6,57
gefunden	70,23	4,41	6,34

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

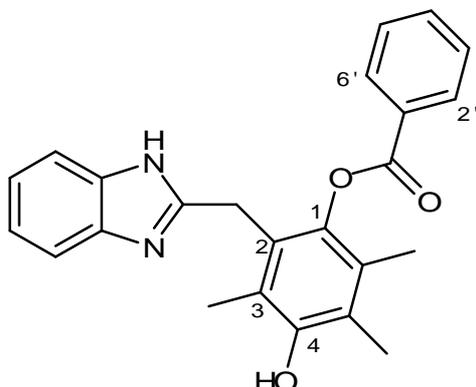
δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
8,80	"d"	1 H	1 -H
7,35	mc	5 H	2 -H / 3 -H / 4 -H / 8 -H / 9 -H
7,01	s	1 H	6 -H
4,02	s	3 H	N -CH ₃

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (Mr = 278,26 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,388

Fließmittel 2: 0,163

11.3.18 2-((1*H*-Benzimidazo-2-yl)-methyl)-3,5,6-trimethyl-4-hydroxy-phenylbenzoat (80)



Darstellung:

Nach AAV 1:

236 mg der Ausgangsverbindung **40** (1 mmol) wird mit 150 mg Trimethyl-1,4-benzochinon **1f** (1 mmol) in Essigsäure umgesetzt. Nach 24 Stunden wird dem Reaktionsgemisch Diethylether zugesetzt, was zur Kristallisation der Verbindung **80** führt.

Ausbeute: 93 mg (24,1 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 265 °C

IR-Spektrum:

3319 cm ⁻¹	(m)	NH -Valenz
3200 - 3300 cm ⁻¹	(b)	OH -Valenz
3058 cm ⁻¹	(w)	CH -Valenz (aromat.)
2936 cm ⁻¹	(w)	CH -Valenz (aliph.)
1733 cm ⁻¹	(s)	C=O -Valenz (Ester)
1529 cm ⁻¹	(m)	C=N -Valenz oder C=C-Valenz

Massenspektrum: 386 (4; M⁺), 281 (17), 276 (11), 122 (10), 105 (57), 77 (62), 51 (100) (Finnigan 4000)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
11,83	s	1 H	NH (aust.)
8,21	s	1 H	OH (aust.)
8,00	"d"	2 H	Benzoat: 2' -H / 6' -H
7,39	mc	7 H	4 Benzimidazol -H / 3' -H / 4' -H / 5' -H
4,02	s, verbreitert	2 H	CH_2
2,51	s	6 H	3 - CH_3 / 5 - CH_3
1,96	s	3 H	6 - CH_3

Summenformel:
 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (Mr = 386,44 g/mol)
Rf -Werte:

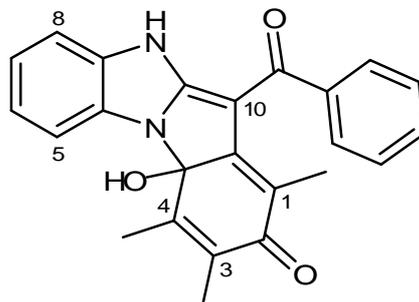
Fließmittel 1: 0,616

Fließmittel 2: 0,225

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	74,59	5,74	7,25
gefunden	74,62	5,61	7,09

11.3.19 **10-Benzoyl-4a-hydroxy-1,3,4-trimethyl-4aH,9H-4b,9-diaza-indeno[1,2-a]-inden-2-on (81)**



Darstellung:

300 mg Trimethyl-1,4-benzochinon **1f** (2 mmol) wird in 1 ml Eisessig gelöst, anschließend wird eine Lösung von 236 mg der Ausgangsverbindung **40** (1 mmol) in gleichem Solvens tropfenweise zugesetzt. Nach einer 24 stündigen Umsetzungszeit bei Raumtemperatur wird 1 ml Diethylether zugegeben. Nach wenigen Minuten beginnt die Kristallisation eines violett-farbenen Niederschlags, der nach 24 Stunden abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird. Das Produkt **81** wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 77 mg (20,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 174 °C

IR-Spektrum:

3080 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2922 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1648 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1566 cm ⁻¹ (s)	C=C -Valenz, + evtl. NH-Valenz

Massenspektrum: 384 (9, M⁺), 380 (32), 351 (28), 282 (100), 265 (59), 105 (57), 77 (77) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
14,04	s	1 H	OH oder NH (aust.)
11,63	s	1 H	OH oder NH (aust.)
7,40	mc	9 H	4 Benzimidazolin -H / 5 Phenyl -H
2,51	s	3 H	CH ₃
2,50	s	3 H	CH ₃
2,49	s	3 H	CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (40 MHz, CDCl₃):

187,91 (s); 183,41 (s); 183,13 (s); 152,51 (s); 152,42 (s); 143,09 (s); 143,06 (s); 141,91 (s); 141,83 (s); 141,69 (s); 141,26 (s); 140,26 (s); 131,08 (s); 130,20 (s); 128,98; 128,98 - 127,06 (4x d, Benzoyl); 123,14 (2x d, Benzimidazolin); 86,1 (s, HO-C); 14,46 (q, CH₃); 12,5 (q, CH₃); 12,21 (q, CH₃)

Summenformel: C₂₄H₂₀N₂O₃ (Mr = 384,43 g/mol)

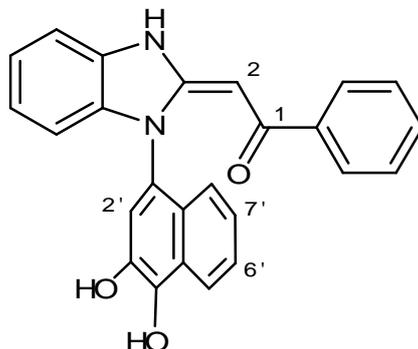
R_f -Werte: Fließmittel 1: 0,871
 Fließmittel 2: 0,167

UV/Vis-Spektrum: (Methanol)
 $\lambda = 247$ nm log $\epsilon = 4,00$
 $\lambda = 347$ nm log $\epsilon = 4,10$
 $\lambda = 550$ nm log $\epsilon = 2,78$

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot \frac{1}{2}$ CH ₃ OH)	73,48	5,54	7,00
gefunden	73,18	5,13	7,32

11.3.20 (2E)-2-(1-(3',4'-Dihydroxy-1'-naphthyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazo-2-yliden)-1-phenylethanon (85)



Darstellung:

Nach AAV 1:

236 mg der Ausgangsverbindung **40** (1 mmol) wird mit 158 mg 1,2-Naphthochinon **68** (1 mmol) in Eisessig bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 24 Stunden entsteht ein Niederschlag der Verbindung **85**, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 138 mg (35,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 239 °C

IR-Spektrum:

2800 - 3500 cm ⁻¹	(s, b)	OH -Valenz
3261 cm ⁻¹	(s)	NH -Valenz
3066 cm ⁻¹	(m)	CH -Valenz (aromat.)
1686 cm ⁻¹	(m)	C=O -Valenz
1555 cm ⁻¹	(s)	NH -Deformation

Massenspektrum: 394 (16; M⁺), 390 (19), 362 (16), 287 (15), 107 (25), 104 (17), 77 (19), 63,(19) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
11,10	s	1 H	NH (aust.)
9,35	s	1 H	OH (aust.)
9,03	s	1 H	OH (aust.)
8,12	“d”	1 H	8' -H
7,63	“t”	1 H	6' -H
7,60	“d”	1 H	5' -H
7,37	“t”	1 H	7' -H
7,14	mc	9 H	5 Phenyl -H / 4 Benzimidazolin -H
7,10	s	1 H	2' -H
7,04	s	1 H	2 -H

Summenformel:C₂₅H₁₈N₂O₃ (Mr = 394,42 g/mol)**Rf -Werte:**

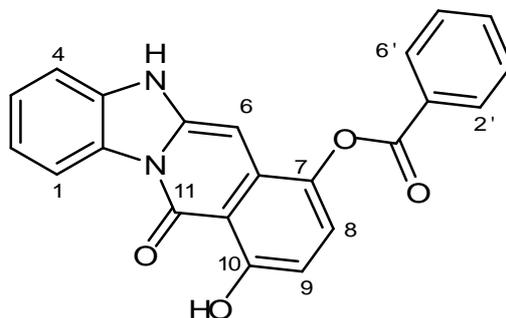
Fließmittel 1: 0,762

Fließmittel 2: 0,213

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet (·1 CH ₃ COOH)	71,35	4,88	6,16
gefunden	71,52	4,54	6,22

11.3.21 **Benzoessäure-(10-hydroxy-11-oxo-5,11-dihydro-benzo[4,5]imidazo-[1,2-b]isochinolin-7-yl)-ester (86)**



Darstellung:

Nach AAV 1:

236 mg der Ausgangsverbindung **40** (1 mmol) wird mit 166 mg Methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-carboxylat **72** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach 72 Stunden entsteht ein gelb gefärbter Niederschlag der Verbindung **86**, der abgefrittet und mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 200 mg (54,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 250 °C unter Zersetzung

IR-Spektrum:

3264 cm ⁻¹	(b, m)	OH -Valenz
3061 cm ⁻¹	(w)	CH -Valenz (aromat.)
1734 cm ⁻¹	(s)	C=O -Valenz (Benzoat)
1668 cm ⁻¹	(s)	C=O -Valenz (Amid)
1584 cm ⁻¹	(s)	C=C -Valenz (aromat.)

Massenspektrum: 370 (16; M⁺), 265 (10), 122 (6), 118 (10), 105 (100), 77 (23) (MAT 311A)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMF-D₇):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
12,72	s	1 H	OH (aust.)
12,04	s	1 H	NH (aust.)
8,65	“d”	1 H	1 -H
8,30	“d”	2 H	2' -H / 6' -H
7,84	“t”	1 H	3 -H
7,71	“t”	2 H	3' -H / 5' -H
7,54	d	1 H	8 -H (³ J=8,39 Hz)
6,64	d	1 H	9 -H (³ J=8,39 Hz)
7,55	mc	3 H	2 -H / 4 -H / 4' -H
6,39	s	1 H	6 -H

Summenformel:C₂₂H₁₄N₂O₄ (Mr = 370,36 g/mol)**R_f -Werte:**

Fließmittel 1: 0,875

Fließmittel 2: 0,556

UV/Vis-Spektrum:

(Methanol)

 $\lambda = 230$ nm $\log \epsilon = 4,40$ $\lambda = 333$ nm $\log \epsilon = 4,11$ $\lambda = 428$ nm $\log \epsilon = 3,80$ **Elementaranalyse:**

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet (·½ CH ₃ COOH)	68,99	4,03	7,00
gefunden	69,37	3,22	7,20

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
8,34	“d”	1 H	1 -H (³ J=8,20 Hz)
8,02	“d”	1 H	4 -H (³ J=8,20 Hz)
7,92	“d”	2 H	2' -H / 6' -H
7,40	mc	5 H	2 -H / 3 -H / 3 Phenyl -H
6,94	q	1 H	9 -H (⁴ J=1,39 Hz)
3,70	s	3 H	11 -CH ₃
2,09	d	3 H	8 -CH ₃ (⁴ J=1,39 Hz)

¹³C-NMR-Spektrum (40 MHz, CDCl₃):

193,12 (s, Carbonyl); 184,42 (s, Carbonyl); 183,40 (s, Carbonyl); 147,87 (s); 147,58 (s); 147,05 (s); 145,76 (s); 140,24 (d, C9); 136,31 (s); 133,48 (d, Benzoyl C4'); 130,70 - 128,75 (4x d, Benzoyl); 127,68 (s); 127,18 (d); 124,07 (d); 124,07 (d); 122,06 (d); 116,43 (d); 113,61 (s); 18,58 (q, CH₃); 15,93 (q, CH₃)

Summenformel: C₂₄H₁₆N₂O₃ (Mr = 380,40 g/mol)

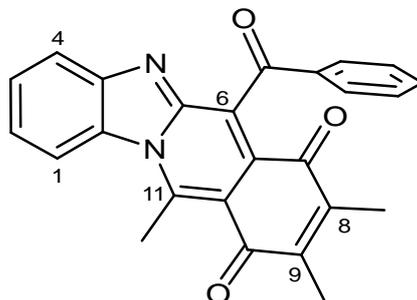
Rf -Werte: Fließmittel 1: 0,915
Fließmittel 2: 0,618

UV/Vis-Spektrum: (Methanol)
 $\lambda = 250$ nm $\log \epsilon = 4,32$
 $\lambda = 280$ nm $\log \epsilon = 4,01$
 $\lambda = 435$ nm $\log \epsilon = 3,52$

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet (·1 CH ₃ COOH)	70,90	4,58	6,36
gefunden	70,70	4,98	6,90

11.3.23 **6-Benzoyl-8,9,11-trimethylbenzo[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-7,10-dion (90)**



Darstellung:

Nach AAV 1:

236 mg der Ausgangsverbindung **40** (1 mmol) wird mit 356 mg 5-Acetyl-2,3-dimethyl-1,4-benzochinon **88** (2 mmol) in Eisessig umgesetzt. Während 24 Stunden entsteht ein orange-farbener Niederschlag der Verbindung **90**, der abgefrittet und aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 135 mg (34,3 % d. Th.)

Schmelzbereich: ca. 300 °C unter Zersetzung

IR-Spektrum:

3061 cm ⁻¹	(w)	CH-Valenz (aromat.)
2919 cm ⁻¹	(w)	CH-Valenz (aliph.)
1675 cm ⁻¹	(s)	C=O-Valenz
1654 cm ⁻¹	(s)	C=O-Valenz (Chinon)

Massenspektrum: 394 (100; M⁺), 365 (41), 351 (18), 323 (7), 291 (5), 105 (17), 77 (31), 44, (19) (MAT 311A)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D}_5\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
7,98	mc	9 H	4 Benzimidazol -H / 5 Phenyl -H
3,60	s	3 H	11 -CH ₃
2,12	s	3 H	8 -CH ₃
1,87	s	3 H	9 -CH ₃

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (Mr = 394,42 g/mol)

Rf -Werte: Fließmittel 1: 0,850

Fließmittel 2: 0,525

UV/Vis-Spektrum: (Methanol)

$\lambda = 251 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 4,27$

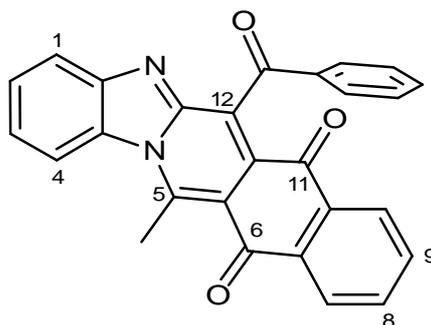
$\lambda = 280 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,97$

$\lambda = 439 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,48$

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	76,13	4,60	7,10
gefunden	75,97	4,52	7,19

11.3.24 12-Benzoyl-5-methyl-4b,13-diaza-indeno[1,2-b]anthracen-6,11-dion (96)



Darstellung:

Nach AAV 1:

236 mg der Ausgangsverbindung **40** (1 mmol) wird mit 400 mg 2-Acetyl-1,4-naphthochinon **95** (2 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach einer Stunde beginnt die Bildung eines gelblich gefärbten Niederschlags der Verbindung **96**, dieser wird nach 24 Stunden abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 93 mg (22,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 304 °C

IR-Spektrum:

3063 cm ⁻¹ (w)	C-H -Valenz
1678 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1674 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz

Massenspektrum: 416 (87; M⁺), 387 (100), 359 (25), 339 (10), 283 (4), 255 (4), 77 (12) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CF₃COOD):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,62	"d"	1 H	4 -H
8,28	"d"	1 H	1 -H
8,00	"t"	1 H	3 -H*
7,83	mc	7 H	7 -H / 10 -H / 5x Phenyl -H
7,66	"t"	1 H	2 -H*
7,38	"t"	2 H	8 -H / 9 -H
3,88	s	3 H	5 -CH ₃

* können vertauscht sein

Summenformel:

C₂₇H₁₆N₂O₃ (Mr = 416,44 g/mol)

Rf -Werte:

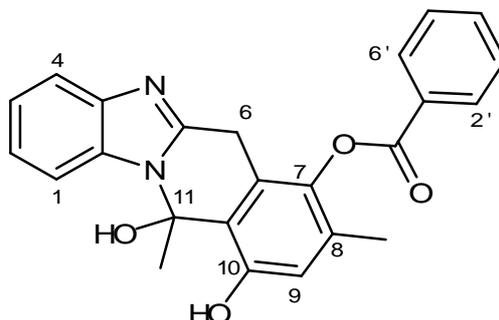
Fließmittel 1: 0,878

Fließmittel 2: 0,596

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot \frac{1}{2}$ H ₂ O)	76,22	4,03	6,59
gefunden	76,40	3,45	6,36

11.3.25 Benzoessäure-(10,11-dihydroxy-8,11-dimethyl-6,11-dihydrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-b]isochinolin-7-yl)-ester (97)



Darstellung:

472 mg der Ausgangsverbindung **40** (2 mmol) wird, in 1 ml Essigsäure gelöst, vorgelegt. Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung von 164 mg 2-Acetyl-5-methyl-1,4-benzochinon **87** (1 mmol) in 3 ml Essigsäure zugetropft. Während 24 Stunden entsteht ein farbloser Niederschlag der Verbindung **97**, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird. Aus Ethanol wird umkristallisiert.

Ausbeute: 63 mg (15,7 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 114 °C unter Zersetzung

IR-Spektrum:

2989 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1731 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1451 cm ⁻¹ (m)	CH -Deformation
1405 cm ⁻¹ (m)	CH -Deformation / OH -Deformation
1264 cm ⁻¹ (s)	OH -Deformation

Massenspektrum: 400 (1; M⁺), 382 (7), 277 (14), 249 (5), 180 (2), 122 (3), 105 (100), 77 (38) (MAT 311A)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
11,72	s	1 H	OH (aust.)
9,58	s	1 H	OH (aust.)
8,27	"d"	2 H	2' -H / 6' -H
7,76	mc	5 H	3 Phenyl -H / 2 Benzimidazol -H
7,22	m	2 H	2 Benzimidazol -H
6,86	s	1 H	9 -H
4,08	s, verbreitert	2 H	6 -H ₂
2,08	s	3 H	11 -CH ₃ *
1,96	s	3 H	8 -CH ₃ *

* können vertauscht sein

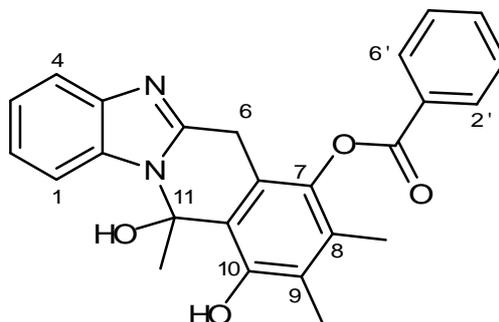
Summenformel: $C_{24}H_{20}N_2O_4$ (Mr = 400,44 g/mol)

Rf -Werte: Fließmittel 1: 0,823
Fließmittel 2: 0,371

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	71,99	5,03	7,00
gefunden	72,28	4,20	6,97

11.3.26 **Benzoessäure-(10,11-dihydroxy-8,9,11-trimethyl-6,11-dihydrobenzo-[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-7-yl)-ester (98)**



Darstellung:

472 mg der Ausgangsverbindung **40** (2 mmol) wird, in 1 ml Essigsäure gelöst, vorgelegt. Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung von 178 mg 5-Acetyl-2,3-dimethyl-1,4-benzochinon **88** (1 mmol) in 3 ml Essigsäure zugetropft. Während 24 Stunden entsteht ein farbloser Niederschlag der Verbindung **97**, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird. Aus Ethanol wird umkristallisiert.

Ausbeute: 81 mg (19,5 % d. Th.)

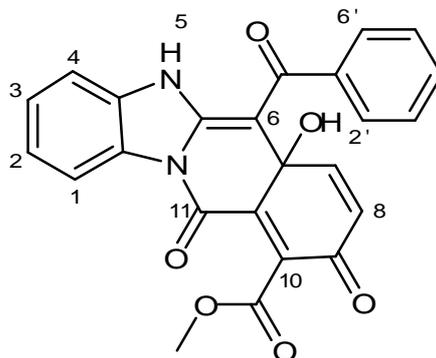
Schmelzpunkt: 192 °C

IR-Spektrum:

3421 cm ⁻¹	(m, b)	OH -Valenz
3060 cm ⁻¹	(w)	CH -Valenz (aromat.)
2929 cm ⁻¹	(w)	CH -Valenz (aliph.)
1731 cm ⁻¹	(s)	C=O -Valenz

Massenspektrum: 415 (15; M⁺), 289 (8), 176 (23), 136 (76), 124 (9), 105 (48), 89 (31), 77 (38) (MAT 8200 FAB + NBA)

11.3.27 **Methyl-6-benzoyl-6a-hydroxy-9,11-dioxo-5,6a,9,11-tetrahydro-benzo[4,5]-imidazo[1,2-b]isochinolin-10-carboxylat (100)**



Darstellung:

Nach AAV 1:

236 mg der Ausgangsverbindung **40** (1 mmol) wird mit 224 mg Dimethyl-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien)-1,2-dicarboxylat **99** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach 20 Stunden entsteht ein gelber Niederschlag, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 40 mg (9,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 142 °C

IR-Spektrum:

3296 cm ⁻¹ (m)	NH -Valenz
3063 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
2951 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1733 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Ester)
1683 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1649 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1591 cm ⁻¹ (s)	C=C -Valenz

Massenspektrum: 428 (7, M⁺), 353 (8), 352 (40), 292 (27), 264 (13), 107 (88), 78 (92), 50 (100) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
12,60	s	1 H	OH oder NH (aust.)
11,99	s	1 H	OH oder NH (aust.)
8,52	"d"	1 H	1 -H ($^3J=7,9$ Hz)
8,11	"d"	2 H	2' -H / 6' -H ($^3J=7,15$ Hz)
7,30	mc	6 H	2 -H / 3 -H / 4 -H / 3 Phenyl -H
7,53	d	1 H	8 -H ($^3J=8,69$ Hz)
6,79	d	1 H	7 -H ($^3J=8,69$ Hz)
3,37	s	3 H	COOCH ₃

Summenformel:C₂₄H₁₆N₂O₆ (Mr = 428,39 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,902

Fließmittel 2: 0,663

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot 1$ H ₂ O)	64,57	4,06	6,28
gefunden	64,58	3,67	6,28

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Zuordnungen
13,8	s	OH (108a) (aust.)
11,50	s	NH (108a) (aust.)
7,38	mc	4 Benzimidazolin -H
6,82	s	4 -H (108a)
6,55	s	6 -H (108b)
4,05	s	1' -H (108b)
2,20 – 1,70	6x s	3x CH ₃ (108a) / 3x CH ₃ (108b)

Summenformel: C₁₈H₁₆N₂O₃ (Mr = 308,33 g/mol)

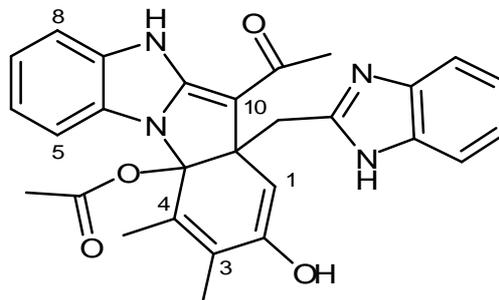
Rf -Werte: Fließmittel 1: 0,512
 Fließmittel 2: 0,163

UV/Vis-Spektrum: (Methanol)
 $\lambda = 251$ nm $\log \epsilon = 4,20$
 $\lambda = 331$ nm $\log \epsilon = 4,31$
 $\lambda = 560$ nm $\log \epsilon = 2,70$

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	70,12	5,23	9,09
gefunden	69,80	5,54	8,88

11.3.29 Essigsäure-(10-acetyl-10a-(1*H*-benzimidazo-2-ylmethyl)-2-hydroxy-3,4-dimethyl-9,10a-dihydro-4*b*,9-diazaindeno[1,2-*a*]inden-4*a*-yl)-ester (109)



Darstellung:

Nach AAV1:

174 mg der Ausgangsverbindung **41** (1 mmol) wird mit 136 mg 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **1b** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach 24 Stunden wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen, der Rückstand wird in 1 ml Methanol aufgenommen und gekühlt. Der farblose kristalline Niederschlag der Verbindung **109** wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 19 mg (7,9 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 203 °C

IR-Spektrum:

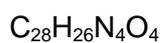
3361 cm ⁻¹ (m)	OH-Valenz
3054 cm ⁻¹ (w)	CH-Valenz (aromat.)
2976 cm ⁻¹ (w)	CH-Valenz (aliphat.)
1765 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenz (Ester)
1715 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenz
1439 cm ⁻¹ (m)	OH-Deformation / CH-Deformation
1189 cm ⁻¹ (s)	C-O -Valenz

Massenspektrum: 483 (93, M⁺), 439 (31), 397 (13), 267 (88), 175 (26), 136 (85), 107 (43), 89 (70), 77 (83), 63 (59), 51 (67)
(MAT 8200; FAB-Spektrum, NBA-Matrix)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
12,78	s	1 H	NH (aust.)*
12,26	s	1 H	NH (aust.)*
9,412	s	1 H	OH (aust.)*
7,23	mc	8 H	4 Benzimidazolin -H, 4 Benzimidazol -H
7,43	s	1 H	1 -H
5,32	m	2 H	CH_2
2,45	s	3 H	COCH_3^*
2,09	s	3 H	COOCH_3^*
2,01	s	3 H	CH_3
1,87	s	3 H	CH_3

* können vertauscht sein

Summenformel:

(Mr = 482,53 g/mol)

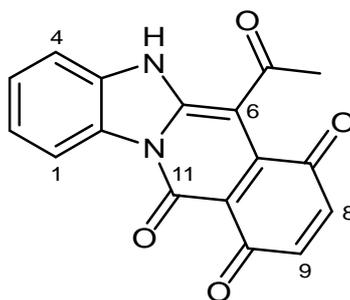
Rf -Werte:

Fließmittel 1: 0,378

Fließmittel 2: 0,202

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot 1 \text{ CH}_3\text{OH}$)	67,69	5,88	10,89
gefunden	67,45	5,61	10,56

11.3.30 6-Acetyl-5*H*-benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]isochinolin-7,10,11-trion (113)**Darstellung:**

nach AAV1:

174 mg der Ausgangsverbindung **41** (1 mmol) wird mit 166 mg Methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-carboxylat **72** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Nach 15 Minuten beginnt die Bildung eines violett gefärbten Niederschlags, der nach 24 Stunden abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 119 mg (38,9 % d. Th.)

Schmelzpunkt: ab 210 °C unter Zersetzung

IR-Spektrum:

3565 cm ⁻¹ (w)	NH-Valenz
3088 cm ⁻¹ (w)	CH-Valenz (aromat.)
1697 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenz
1669 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenz
1506 cm ⁻¹ (s)	C=C-Valenz

Massenspektrum: 306 (14; M⁺), 290 (23), 168 (8), 91 (7), 75 (20), 60 (62),
45 (100) (Finnigan 4000)

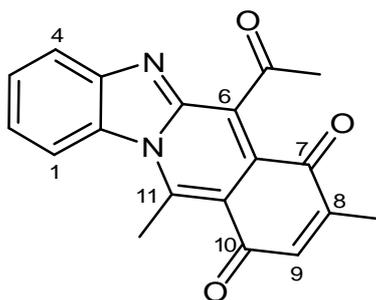
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMF-D₇):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
8,75	"d"	1 H	1 -H (³ J=7,75)
7,61	m	3 H	2 -H / 3 -H / 4 -H
6,97	d	1 H	8 -H* (³ J=6,93)
6,89	d	1 H	9 -H* (³ J=6,93)
2,41	s	3 H	CH ₃

* können vertauscht sein

Summenformel: C₁₇H₁₀N₂O₄ (Mr = 306,27 g/mol)**Rf -Werte:**
Fließmittel 1: 0,220
Fließmittel 2: 0,011**UV/Vis-Spektrum:** (Methanol)
 $\lambda = 248 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,92$
 $\lambda = 560 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,36$ **Elementaranalyse:**

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	66,67	3,29	9,15
gefunden	66,58	3,29	8,85

11.3.31 6-Acetyl-8,11-dimethylbenzo[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-7,10-dion (116)**Darstellung:**

328 mg 2-Acetyl-5-methyl-1,4-benzochinon **87** (2 mmol) wird in 2 ml Essigsäure gelöst. 174 mg der Ausgangsverbindung **41** (1 mmol) wird in 1 ml Eisessig gelöst und tropfenweise der Chinonlösung zugesetzt. Nach einer Stunde wird der entstehende orange gefärbte Niederschlag der Verbindung **116** abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 84 mg (26,4 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 325 °C (unter Zersetzung)

<u>IR-Spektrum:</u>	3032 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
	2918 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
	1710 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Acetyl)
	1651 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Chinon)
	1653 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Chinon)
	1338 cm ⁻¹ (m)	CH -Deformation

Massenspektrum: 318 (41; M⁺), 303 (77), 290 (24), 276 (21), 247 (19), 151 (21), 105 (12), 90 (51), 76 (61), 51 (10) (Finnigan 4000)

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

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
8,31	"d"	1 H	1 -H
8,09	"d"	1 H	4 -H
7,64	"dt"	2 H	2 -H*
7,51	"dt"	2 H	3 -H*
6,94	q	1 H	9 -H ($^4J=1,41$ Hz)
3,64	s	3 H	11 -CH ₃
2,80	s	3 H	Acetyl -CH ₃
2,19	d	3 H	8 -CH ₃ ($^4J=1,41$ Hz)

* können vertauscht sein

Summenformel:C₁₉H₁₄N₂O₃ (Mr = 318,33 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,872

Fließmittel 2: 0,503

UV/Vis-Spektrum:

(Methanol)

 $\lambda = 251$ nm $\log \epsilon = 4,29$ $\lambda = 301$ nm $\log \epsilon = 3,86$ $\lambda = 447$ nm $\log \epsilon = 3,58$ **Elementaranalyse:**

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$)	69,71	4,62	8,56
gefunden	69,92	4,19	8,19

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMF-D₇):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
8,52	"d"	1 H	1 -H
8,01	"d"	1 H	4 -H
7,71 - 7,54	2 "t"	2x 1 H	2 -H / 3 -H
3,56	s	3 H	11 -CH ₃
2,60	s	3 H	COCH ₃
2,49	s	3 H	CH ₃
2,09	s	3 H	CH ₃

Summenformel:C₂₀H₁₆N₂O₃ (Mr = 332,35 g/mol)**R_f -Werte:**

Fließmittel 1: 0,878

Fließmittel 2: 0,523

UV/Vis-Spektrum:

(Methanol)

 $\lambda = 249$ nm log $\epsilon = 4,25$ $\lambda = 298$ nm log $\epsilon = 3,79$ $\lambda = 451$ nm log $\epsilon = 3,49$ **Elementaranalyse:**

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	72,28	4,85	8,43
gefunden	72,26	4,87	8,28

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CF₃COOD):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,52	"d"	1 H	4 -H
8,70	m	7 H	1 -H / 2 -H / 3 -H / 7 -H / 8 -H / 9 -H / 10 -H
3,77	s	3 H	5 -CH ₃
2,71	s	3 H	Acetyl-CH ₃

Summenformel:C₂₂H₁₄N₂O₃ (Mr = 354,37 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,878

Fließmittel 2: 0,528

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot \frac{1}{2}$ H ₂ O)	72,72	4,16	7,71
gefunden	72,51	3,48	7,47

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
12,28	s	2 H	2 OH (aust.)
12,02	s	1 H	OH* (aust.)
10,20	s	1 H	NH* (aust.)
7,52	mc	4 H	4 Benzimidazolin -H
6,75	s	1 H	9 -H
2,26	s	3 H	11 -CH ₃
2,19	s	3 H	COCH ₃
1,15	s	3 H	8 -CH ₃

* können vertauscht sein

Summenformel:

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (Mr = 338,37 g/mol)

Rf -Werte:

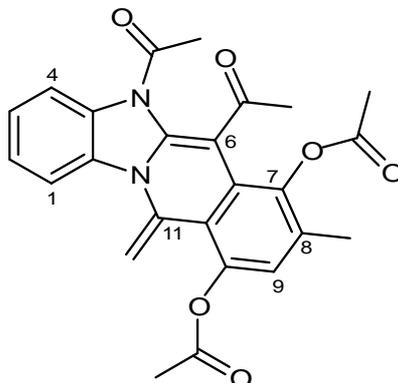
Fließmittel 1: 0,524

Fließmittel 2: 0,129

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot 1,5 \text{ CH}_3\text{COOH}$)	61,67	5,65	6,54
gefunden	61,70	5,47	6,80

11.3.35 Essigsäure-(10-acetoxy-5,6-diacetyl-8-methyl-11-methylen-5,11-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-b]isochinolin-7-yl)-ester (120)



Darstellung:

100 mg **119** (0,32 mmol) wird in 4 ml Acetanhydrid gelöst, nach Zusatz von 2 Tropfen Pyridin wird bei 90°C 5 Stunden lang gerührt. Der entstehende farblose Niederschlag wird abfiltriert und aus wenig Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 71 mg (49,7 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 184 °C

<u>IR-Spektrum:</u>	3020 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
	2926 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
	1771 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Ester)
	1769 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Ester)
	1669 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
	1370 cm ⁻¹ (m)	CH -Deformation

Massenspektrum: 446 (19; M⁺), 404 (96), 362 (35), 345 (25), 319 (61), 302 (45), 277 (38), 219 (10), 43 (100) (MAT 311A)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
7,77 - 7,15	2 "d" / 2 "t"	4 H	1 -H / 2 -H / 3 -H / 4 -H
7,08	s	1 H	9 -H
5,89	s	1 H	11 =CH ₂
5,75	s	1 H	11 =CH ₂
2,41	s	6 H	2 CH ₃
2,34	s	3 H	CH ₃
2,25	s	3 H	CH ₃
2,19	s	3 H	CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (40 MHz, DMSO-D₆):

169,83 (s, Carbonyl); 168,69 (s, Carbonyl); 167,75 (s, Carbonyl); 146,67 (s); 144,63 (s); 144,37 (2x s); 143,26 (s); 133,76 (2x s); 133,59 (s); 131,60 (s); 126,38 (s); 125,31 (d); 124,49 (s); 123,26 (d); 122,76 (d); 120,46 (d); 111,14 (d); 105,32 (t, CH₂); 21,28 (q); 21,21(2x q); 20,55 (q); 16,71 (q)

Summenformel: C₂₅H₂₂N₂O₆ (Mr = 446,46 g/mol)

R_f -Werte: Fließmittel 1: 0,872
 Fließmittel 2: 0,360

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot \frac{1}{2}$ CH ₃ COOH)	65,54	5,08	5,88
gefunden	65,43	4,85	6,33

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen, Kopplungen
12,55	s	1 H	OH oder NH (aust.)
11,99	s	1 H	OH oder NH (aust.)
8,50	“d”	1 H	1 -H
7,50	mc	3 H	2 -H / 3 -H / 4 -H
7,38	d	1 H	8 -H ($^3J=8,7$ Hz)
6,74	d	1 H	7 -H ($^3J=8,7$ Hz)
3,89	s	3 H	COOCH ₃
2,24	s	3 H	COCH ₃

 $^{13}\text{C-NMR-Spektrum (40 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

168,94 (COCH₃); 165,78; 162,39; 158,80; 142,39; 134,95; 132,65; 130,13; 128,62; 126,77; 126,711; 121,68; 116,08; 110,94; 108,09; 105,5 (6); 83 (6a); 52,07 (COOCH₃); 20,84 (COCH₃)

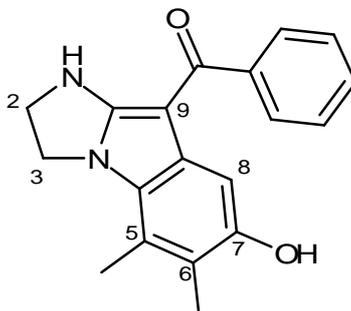
Summenformel: C₁₉H₁₄N₂O₆ (Mr = 366,33 g/mol)

Rf -Werte: Fließmittel 1: 0,841
Fließmittel 2: 0,399

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	62,30	3,85	7,65
gefunden	62,19	3,86	7,64

11.3.37 **(7-Hydroxy-5,6-dimethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]indol-9-yl)-phenylmethanon (127)**



Darstellung:

188 mg 2-Imidazolidin-2-yliden-1-phenylethanon **42** (1 mmol) wird in 3 ml einer Mischung aus Essigsäure und Chloroform zu gleichen Teilen gelöst. Anschließend wird 136 mg 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **1b** (1 mmol), gelöst in 3 ml des gleichen Lösungsmittelgemischs, zutropft. Die Umsetzung erfolgt während der ersten 5 Stunden bei 0 °C. Nach weiteren 20 Stunden Umsetzungszeit bei Raumtemperatur wird der gelbe Niederschlag der Verbindung **127** abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 120 mg (39,2 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 244 °C

<u>IR-Spektrum:</u>	3353 cm ⁻¹ (s)	NH -Valenz
	2901 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
	1687 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
	1608 cm ⁻¹ (m)	C=C -Valenz (aromat.) + NH-Deformation
	1500 cm ⁻¹ (w)	C=C -Valenz (aromat.) + NH-Deformation

Massenspektrum: 306 (100; M⁺), 277 (7), 229 (50), 201 (8), 146 (27), 105 (56), 77 (80), 51 (48) (Finnigan 4000)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,50	s	1 H	OH (aust.)
7,49	m	5 H	5 Phenyl-H
6,72	s	1 H	8 -H
6,72	s	1 H	NH (aust.)
4,37	"t"	2 H	3 -H ₂
3,92	"t"	2 H	2 -H ₂
2,35	s	3 H	5 -CH ₃ *
2,05	s	3 H	6 -CH ₃ *

* können vertauscht sein

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (Mr = 306,36 g/mol)**Rf -Werte:**

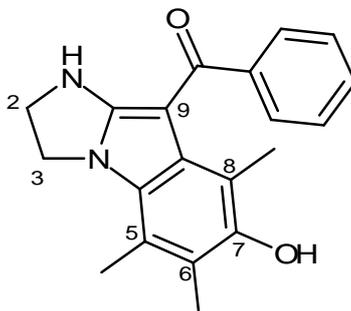
Fließmittel 1: 0,524

Fließmittel 2: 0,180

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{OH}$)	72,92	6,43	8,79
gefunden	73,18	5,58	8,79

11.3.38 (7-hydroxy-5,6,8-trimethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]indol-9-yl)-phenylmethanon (128)



Darstellung:

188 mg 2-Imidazolidin-2-yliden-1-phenylethanon **42** (1 mmol) wird in 3 ml einer Mischung aus Essigsäure und Chloroform zu gleichen Teilen gelöst. Anschließend wird 150 mg Trimethyl-1,4-benzochinon **1b** (1 mmol), gelöst in 3 ml des gleichen Lösungsmittelgemischs, zugegeben. Die Umsetzung erfolgt während der ersten 5 Stunden lang bei 0 °C. Nach weiteren 20 Stunden Umsetzungszeit bei Raumtemperatur wird der gelbe Niederschlag der Verbindung **128** abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 90 mg (28,1 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 238 °C

IR-Spektrum:

3424 cm ⁻¹ (m)	OH -Valenz
2921 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1602 cm ⁻¹ (s)	C=C -Valenz (aromat.)
1506 cm ⁻¹ (s)	CH -Deformation

Massenspektrum: 320 (43; M⁺), 304 (5), 243 (8), 213 (6), 152 (6), 114 (8), 105 (100), 77 (95) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
10,10	s	1 H	OH (aust.)
7,42	m	5 H	5 Phenyl -H
6,56	s	1 H	NH (aust.)
4,44	"t"	2 H	3 -H ₂
3,90	"t"	2 H	2 -H ₂
2,37	s	3 H	5 -CH ₃ *
2,12	s	3 H	6 -CH ₃ *
1,62	s	3 H	8 -CH ₃ *

* können vertauscht sein

Summenformel:C₂₀H₂₀N₂O₂ (Mr = 320,38 g/mol)**Rf -Werte:**

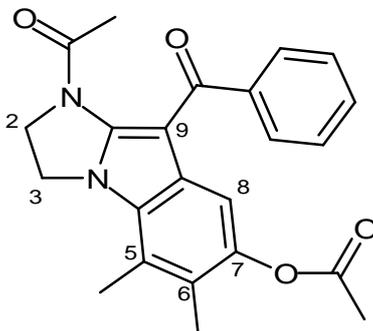
Fließmittel 1: 0,591

Fließmittel 2: 0,191

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot \frac{1}{2}$ CHCl ₃)	64,78	5,44	7,37
gefunden	64,77	5,45	7,51

11.3.39 Essigsäure-(1-acetyl-9-benzoyl-5,6-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]-indol-7-yl)-ester (129)



Darstellung:

Nach AAV 2: Acetylierung

100 mg der Verbindung **127** (0,327 mmol) wird in 5 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 2 Tropfen Pyridin gelöst und 5 Stunden bei 90°C zur Reaktion gebracht. Beim Abziehen des Lösungsmittels entsteht ein farbloser Niederschlag der Verbindung **129**, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 43 mg (33,7 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 234 °C

<u>IR-Spektrum:</u>	2916 cm ⁻¹ (w)	CH-Valenz (aliph.)
	1761 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenz (Ester)
	1623 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenz (Amid)
	1450 cm ⁻¹ (s)	CH-Deformation

Massenspektrum: 390 (6; M⁺), 348 (50), 306 (100), 277 (8), 229 (14), 105 (16)
(MAT 8200)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
7,65	"d"	2 H	Phenyl: 2' -H / 6' -H
7,43	m	3 H	Phenyl: 3' -H / 4' -H / 5' -H
7,15	s	1 H	8 -H
4,61	"dt"	4 H	2 -H ₂ / 3 -H ₂
2,50	s	3 H*	CH ₃
2,28	s	3 H	CH ₃
2,08	s	3 H	CH ₃
1,90	s	3 H	CH ₃

* teilweise Überlagert durch DMSO-D₆-Lösungsmittelpeak

Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (Mr = 390,44 g/mol)

Rf -Werte:
Fließmittel 1: 0,661
Fließmittel 2: 0,160

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 Mhz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
9,50	s	1 H	OH (aust.)
8,15	"dd"	2 H	1 -H / 4 -H
7,45	m	7 H	2 -H / 3 -H / 5x Phenyl -H
7,09	s	1 H	6 -H
6,72	s	1 H	NH (aust.)
4,63	"t"	2 H	10 -H ₂
4,06	"t"	2 H	9 -H ₂

Summenformel:C₂₁H₁₆N₂O₂ (Mr = 328,37 g/mol)**Rf -Werte:**

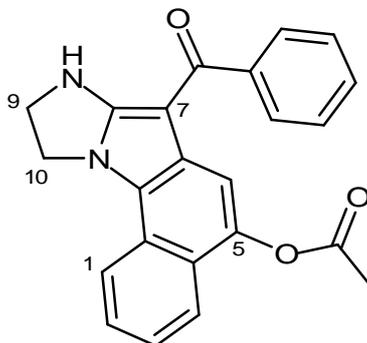
Fließmittel 1: 0,622

Fließmittel 2: 0,236

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet	76,81	4,91	8,53
gefunden	76,70	4,92	8,47

11.3.41 **Essigsäure-(7-benzoyl-9,10-dihydro-8H-8,10a-diazapentalen[1,2-a]naphthalen-5-yl)-ester (135)**



Darstellung:

50 mg (0,152 mmol) **134** wird in 5 ml Acetanhydrid gelöst und unter Zusatz von 2 Tropfen Pyridin 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Methanol aufgenommen und bis zur Kristallisation gekühlt. Der gelbliche Niederschlag der Verbindung **135** wird abfiltriert.

Ausbeute: 20 mg (35,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 248 °C

IR-Spektrum:

3057 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aromat.)
1751 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz (Ester)
1669 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz
1208 cm ⁻¹ (s)	C-O -Valenz

Massenspektrum: 370 (13; M⁺), 328 (42), 309 (3), 251 (6), 222 (6), 105 (39), 77 (100), 57 (44) (Finnigan 4000)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D}_6\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,19	"d"	1 H	1 -H
7,81	"d"	1 H	4 -H
7,50	mc	7 H	2 -H / 3 -H / 5x Phenyl -H
7,31	s	1 H	6 -H
6,93	s	1 H	NH (aust.)
4,73	"t"	2 H	10 -H ₂
4,11	"t"	2 H	9 -H ₂
2,40	s	3 H	CH ₃

Summenformel:C₂₃H₁₈N₂O₃ (Mr = 370,40 g/mol)**Rf -Werte:**

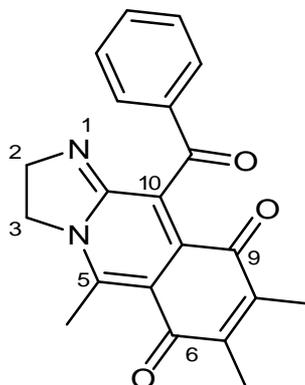
Fließmittel 1: 0,739

Fließmittel 2: 0,304

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{COOH}$)	71,99	5,03	7,00
gefunden	71,90	4,90	6,75

11.3.42 **10-Benzoyl-5,7,8-trimethyl-2,3-dihydro-imidazo-[1,2-b]-isochinolin-6,9-dion (137)**



Darstellung:

188 mg 2-Imidazolidin-2-yliden-1-phenylethanon **42** (1 mmol) wird in 1 ml Essigsäure gelöst. Eine Lösung von 356 mg 5-Acetyl-2,3-dimethyl-1,4-benzochinon **88** (2 mmol) in 1 ml Eisessig wird zügig zugesetzt. Der Ansatz wird 24 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach dem vollständigen Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in wenig Ethanol aufgenommen, bei Zusatz von Diethylether entsteht ein rot gefärbter kristalliner Niederschlag der Verbindung **137**.

Ausbeute: 52 mg (15,0 % d. Th.)

Schmelzpunkt: > 325 °C

IR-Spektrum:

3059 cm ⁻¹ (w)	CH-Valenz (aromat.)
2920 cm ⁻¹ (w)	CH-Valenz (aliph.)
2870 cm ⁻¹ (w)	CH-Valenz (aromat.)
1675 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenz
1653 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenz

Massenspektrum: 346 (18; M⁺), 317 (13), 275 (4), 105 (16), 77 (100), 51 (83) (Finnigan 4000)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D}_5\text{):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,39	"d"	2 H	Phenyl: 2' -H / 6' -H
7,51	mc	3 H	Phenyl: 3' -H / 4' -H / 5' -H
4,30	"t"	2 H	3 -H ₂
3,88	"t"	2 H	2 -H ₂
2,78	s	3 H	5 -CH ₃
2,06	s	3 H	CH ₃
1,76	s	3 H	CH ₃

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (Mr = 346,39 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,591

Fließmittel 2: 0,191

UV/Vis-Spektrum:

(Methanol)

 $\lambda = 251 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 4,38$ $\lambda = 390 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,66$ $\lambda = 510 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,62$

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CF₃COOD):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungenen, Kopplungen
8,22	"d"	1 H	9 -H* (³ J=7,70 Hz)
7,91	"d"	1 H	6 -H* (³ J=7,70 Hz)
7,77	mc	5 H	5 Phenyl -H
7,39	"t"	2 H	8 -H / 7 -H
4,90	"t"	2 H	3 -H ₂
4,16	"t"	2 H	2 -H ₂
3,12	s	3 H	CH ₃

* können vertauscht sein

Summenformel:

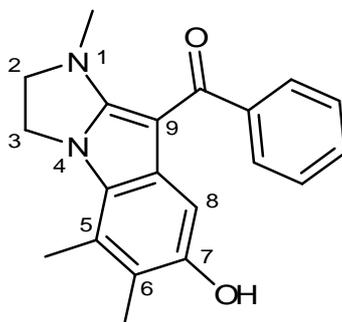
C₂₃H₁₆N₂O₃ (Mr = 368,38 g/mol)

Rf -Werte:

Fließmittel 1: 0,449

Fließmittel 2: 0,173

11.3.44 (7-Hydroxy-1,5,6-trimethyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]indol-9-yl)-phenylmethanon (143)



Darstellung:

Nach AAV 1:

202 mg 2-(1-Methylimidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon **43** (1 mmol) wird mit 136 mg 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon **1b** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Während einer 24 stündigen Umsetzungszeit entsteht bei Raumtemperatur ein gelb gefärbter Niederschlag, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 110 mg (34,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: > 325 °C

IR-Spektrum:

3142 cm ⁻¹ (m)	OH-Valenz
3054 cm ⁻¹ (w)	CH-Valenz (aromat.)
2926 cm ⁻¹ (w)	CH-Valenz (aliph.)

Massenspektrum: 320 (100; M⁺), 291 (13), 243 (31), 217 (67), 191 (19), 152 (37), 131 (38), 105 (68) (MAT 8200)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CF₃COOD):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
7,96	m	2 H	Phenyl: 2' -H / 6' -H
7,68	m	1 H	Phenyl: 4' -H
7,50	m	2 H	Phenyl: 3' -H / 5' -H
6,46	s	1 H	8 -H
4,46	mc	4 H	2 -H ₂ / 3 -H ₂
3,05	s	3 H	N -CH ₃
2,21	s	3 H	CH ₃
2,01	s	3 H	CH ₃

Summenformel:C₂₀H₂₀N₂O₂ (Mr = 320,38 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,00

Fließmittel 2: 0,00

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet (·½ CH ₃ OH)	75,40	5,62	7,82
gefunden	75,83	5,14	7,86

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200 MHz, CF}_3\text{COOD):$

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,02	m	3 H	1 -H / 4 -H / 6 -H
7,73	m	2 H	2 -H / 3 -H
7,54	m	5 H	5 Phenyl -H
4,84	"t"	2 H	9 -H ₂
4,57	"t"	2 H	10 -H ₂
3,14	s	3 H	N -CH ₃

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (Mr = 342,39 g/mol)

Rf -Werte:
 Fließmittel 1: 0,000
 Fließmittel 2: 0,036

Elementaranalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{OH}$)	75,40	5,62	7,82
gefunden	75,83	5,14	7,86

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,19	"d"	2 H	Phenyl: 2' -H / 6' -H
7,78	"t"	1 H	Phenyl: 4' -H
7,72	"t"	2 H	Phenyl: 3' -H / 5' -H
5,85	2 s	1 H / 1 H	7 -H / 10 -H
4,38	"t"	2 H	2 -H ₂
3,59	"t"	2 H	3 -H ₂
3,10	s	3 H	N -CH ₃
2,75	s	3 H	5 -CH ₃
1,94	s	3 H	8 -CH ₃

Summenformel:C₂₁H₂₀N₂O₃ (Mr = 348,41 g/mol)**Rf -Werte:**

Fließmittel 1: 0,000

Fließmittel 2: 0,000

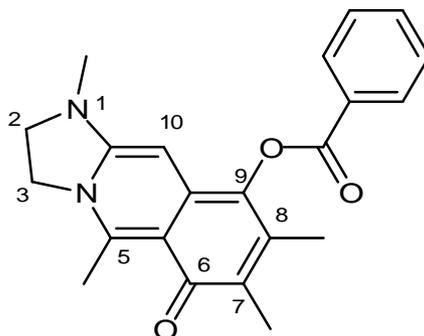
UV/Vis-Spektrum:

(Methanol)

 $\lambda = 247 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 4,58$ $\lambda = 309 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 4,05$ $\lambda = 482 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 4,58$ **Elementaranalyse:**

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet ($\cdot 1,5 \text{ CH}_3\text{OH}$)	68,16	6,61	7,07
gefunden	68,33	5,75	7,46

11.3.47 Benzoessäure-(1,5,7,8-tetramethyl-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydroimidazo[1,2-b]isochinolin-9-yl)-ester (148)



Darstellung:

Nach AAV1:

202 mg 2-(1-Methylimidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanon **43** (1 mmol) wird mit 178 mg 5-Acetyl-2,3-dimethyl-[1,4]benzochinon **88** (1 mmol) in Eisessig umgesetzt. Während 24 Stunden entsteht ein rot-braun gefärbter Niederschlag der Verbindung **148**, der abgefrittet und aus Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 30 mg (8,3 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 233 °C

IR-Spektrum:

2921 cm ⁻¹ (w)	CH -Valenz (aliph.)
1722 cm ⁻¹ (m)	C=O -Valenz (Ester)
1654 cm ⁻¹ (s)	C=O -Valenz

Massenspektrum: 362 (4; M⁺), 258 (56), 241 (6), 122 (10), 105 (29), 77 (65), 51 (100) (Finnigan 4000)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D₅):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnungen
8,50	"d"	2 H	Phenyl: 2' -H / 6' -H
7,63	mc	3 H	Phenyl: 3' -H / 4' -H / 5' -H
6,09	s	1 H	10 -H
3,93	"t"	2 H	2 -H ₂
3,32	s	3 H	N -CH ₃
3,21	"t"	2 H	3 -H ₂
2,53	s	3 H	5 -CH ₃
2,44	s	3 H	7 -CH ₃ *
2,27	s	3 H	8 -CH ₃ *

* können vertauscht sein

Summenformel:

$C_{22}H_{22}N_2O_3$ (Mr = 362,43 g/mol)

R_f -Werte:

Fließmittel 1: 0,100

Fließmittel 2: 0,012

UV/Vis-Spektrum:

(Methanol)

$\lambda = 245$ nm $\log \epsilon = 4,78$

$\lambda = 311$ nm $\log \epsilon = 4,61$

$\lambda = 502$ nm $\log \epsilon = 4,21$

12 Literaturverzeichnis

- 1 C. D. Nenitzescu, *Bul. Soc. Chim. Romania*, **1929**, 11, 37-43
- 2 S. Engel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1998**
- 3 G. R. Allen, *Org. Reactions*, **1973** 20, 337-455
- 4 H. Buff, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2001**
- 5 U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2238-2244
- 6 H. Pitzler, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1991**
- 7 C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2001**
- 8 N. Horst, Dissertation Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf, **1995**
- 9 Privatmitteilung H. Weber, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1995**
- 10 H. Rosenberg, Dissertation Heinrich-Heine Universität-Düsseldorf, **1996**
- 11 W. Pfeleiderer, L. Grözinger und F. Sági, *Chem. Ber.* **1966**, 3524-3529
- 12 J.L. Bernier, J.P. Hénichart, *American Chem. Soc.*, **1981**, 22, 3263-3264
- 13 P. Sadeghi, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2002**
- 14 V. Aggarwal, A. Kumar, H. Junjappa, *Synthesis*, **1981**, 157-158
- 15 L. M. Alekseeva, T. I. Mukhanova, V. A. Dorokhov, V. G. Granik, *Russ. Chem. Bull.* **1999**, 48, 160-165
- 16 J. Wolinsky and D. Chan, *Chem. Comm.*, **1966**, 16, 567-568
- 17 J. Wolinsky and R. V. Kasubick, *Journ. of Org. Chem.*, **1970**, 4, 1211-1214
- 18 N.B. Marchenko V.G. Granik, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **1982**, 18, 1, 58-61
- 19 A.R. Vaidya, V.N. Gogte, B.D. Tilak, *Indian Journal of Chemistry*, **1977**, 15B, 403-407
- 20 M.-X. Wang et al., *Tetrahedron* **1999**, 55, 14611-14622
- 21 Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Heterocycles*, **1994**, 37,2,1233-1262
- 22 E. Ott, G. Dittus and H. Weisenberger, *Chem. Ber.*, **1943**, 76, 84
- 23 S. M. McElrain and B. E. Tate, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 202
- 24 U. Gruseck and M. Heuschmann, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6027-6030
- 25 I.I. Popov, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **1996**, 6, 781-792
- 26 Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 12, 2325-2332
- 27 Z.-T.-Huang and M.-X.-Wang, *The Chemistry of Functional Groups, Part 2*, 1304-1363
- 28 Z.-T.-Huang and J.-C.-Wang, unpublished results
- 29 C. H. Tiemann, W. D. Kollmeyer and S. A. Steven, Ger. Offen, 2.445.421; *Chem. Abstr.*, **1975**, 83, 97297b
- 30 K. Shiokawa, S. Tsuboi, S. Kagabu, K. Moriya and B. Baasner, Eur. Pat. Appl. EP 212600 **1987**; *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 7209m
- 31 R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533-3543
- 32 R. G. Pearson, Songstad, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1827-1836
- 33 I.B.Dzinchuk, M.O.Loizinskii, A.V.Vypirailenko, *Russian Journal of Chemistry*, **1994**, 30, 6, 971-976

- 34 Lothar Werner Schenck, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2003**
- 35 E. J. Salmi, *Chem. Ber.*, **1938**, 1805-1809
- 36 Organikum, 20. Auflage, 427
- 37 A. Rossi et al, *Helv. Chim. Acta*, **1960**, 43, 1298-1313
- 38 K. C. Desai C. M. Desai, *Journ. Indian Chem. Soc.*, **1977**, 54, 921-922
- 39 Z.-T.-Huang M.-X.-Wang, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 2325-2332
- 40 V. Aggarwal, A. Kumar, H. Ila, H. Junjappa, *Synthesis*, **1981**,2, 157-158
- 41 A. Thuillier, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim.* **1962**, 2182-2186
- 42 A. Thuillier, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim.* **1962**, 2187-2193
- 43 M. Augustin, Ch. Groth, *J. Prakt. Chem.*, **1979**, 321, 2, 215-225
- 44 M. Saquet, A. Thuillier, *Bull. Soc. Chim.* **1966**, 1582-1587
- 45 Z.-T. Huang, X. Shi, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 541-547
- 46 D. Villemin, A. B. Alloum, *Synthesis*, **1991**,4, 301-303
- 47 X.-J. Wang / Z.-T.Huang, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2141-2145
- 48 Z.-T.Huang, X.-J. Wang, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 1803-1807
- 49 R. K. Dieter, Y. J. Lin, J. W. Dieter, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3183-3195
- 50 M. D. Nair, J. A. Desai, *Indian J. Chem.*, **1982**, 21, 1, 4-7
- 51 Z.-T. Huang, Z.-R. Liu, *Synth. Comm.*, **1989**, 38, 5, 943-958
- 52 A. Monks et al., *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757-766