

**Synthese von neuen kondensierten Heterocyclen via
Nenitzescu-Reaktion als potentielle Cytostatika**

Inaugural-Dissertation

zur

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

**vorgelegt von Daniel Philipp Neuser
aus Wuppertal**

Januar 2007

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. Dr. h.c. H.- D. Höltje

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2007

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer

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

Ich danke Herrn Prof. Dr. U. Kuckländer sehr herzlich für die großzügig gewährte Freiheit, sowie seine engagierte Förderung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Hans-Dieter Höltje danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Für Marie und meine Familie

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 19.01.2007

(Daniel Neuser)

Inhalt

1	Einleitung und Problemstellung	1
1.1	Einleitung.....	1
1.2	Problemstellung.....	13
2	Umsetzung von 4-Methyl-1<i>H</i>-chinolin-2,5,6-trion mit β-Keto-enaminen	15
2.1	Synthese und Eigenschaften von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion.....	15
2.2	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit Morpholin.....	17
2.3	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit 3-Benzylamino-crotonsäureethylester	20
2.3.1	Umsetzung von 60 mit Acetanhydrid.....	24
2.3.2	Oxidation von 60 mit Blei(IV)-acetat.....	25
2.3.3	Oxidationsversuche von 60 mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ).....	27
2.4	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit aliphatisch substituierten Aminocrotonsäureethylestern.....	30
2.4.1	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit 3-Methylaminocrotonsäureethylester und 3-Isobutylaminocrotonsäureethylester.....	30
2.4.2	Oxidationsversuche von 65.....	32
2.4.3	Umsetzung von Verbindung 65 mit Acetanhydrid.....	32
2.5	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit Aminopent-3-enonen.....	33
2.5.1	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit 4-Benzylaminopent-3-en-2-on und 4-Methylamino-pent-3-en-2-on.....	33
2.5.2	Umsetzung von Verbindung 67 mit Acetanhydrid.....	34
2.5.3	Oxidationsversuche von 67.....	34
2.6	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit 3-Aminozimtsäureethylestern.....	36
2.6.1	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit 4-Benzylaminozimtsäureethylester und 4-Phenylaminozimtsäureethylester.....	36
2.6.2	Oxidationsversuche von 71.....	37
2.7	Diskussion des Reaktionsverlauf der Bildung der Pyrrololchinoline 60, 67 und 71.....	38
2.8	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit cyclischen Enaminen.....	40
2.8.1	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit 3-Aminocyclopent-2-enonen und 3-Aminocyclohex-2-enonen..	40
2.8.2	Umsetzungen von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit 3-(2,4-Dichlorbenzyl)amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enon ..	41
2.8.3	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit 3-Benzylaminocyclohept-2-enon.....	44
2.8.4	Diskussion des Reaktionsverlaufs zur Bildung von 83 und 86.....	45
2.9	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit 4-Benzylamino-1,3-dimethyluracil.....	47
2.10	Umsetzung von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit 3-Aminocrotonsäurenitrilen.....	50
2.11	Versuche zur Blockierung des Lactamstickstoffatoms von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion.....	50
3	Umsetzungen von Isochinolin-7,8-dion mit β-Keto-enaminen	53
3.1	Darstellung und Eigenschaften von Isochinolin-7,8-dion.....	53
3.1.1	Darstellung von Isochinolin-7,8-dion 41.....	53
3.1.2	Eigenschaften von Isochinolin-7,8-dion.....	56

3.2	Umsetzungen von Isochinolin-7,8-dion mit 3-Aminocrotonsäureethylestern	57
3.3	Oxidation von 114d zum Chinon.....	59
4	Umsetzungen von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon mit β-Keto-enaminen	61
4.1	Darstellung und Eigenschaften von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon.....	61
4.1.1	Darstellung von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon	61
4.1.2	Eigenschaften von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon.....	61
4.2	Umsetzung von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon mit 3-Aminocrotonsäureethylestern.....	62
4.2.1	Umsetzung von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester und 3-Methylaminocrotonsäureethylester.....	62
4.2.2	Diskussion des Reaktionsverlaufs	66
4.2.3	Versuche zur Phenazinbildung von 119b und 119e	67
4.3	Umsetzung von 4-tert.-Butyl-1,2-dion mit 3-Aminozimtsäureethylestern.....	68
4.3.1	Umsetzung von 4-tert.-Butyl-1,2-dion mit 3-Phenylaminozimtsäureethylester und 3-(4-Methoxyphenyl)aminozimtsäureethylester	68
4.3.2	Diskussion des Reaktionsverlaufs	70
4.3.3	Umsetzung von 127i mit Acetanhydrid	71
4.3.4	Oxidation von 127i zum o-Chinon.....	71
5	Umsetzungen von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit β-Keto-enaminen	75
5.1	Darstellung und Eigenschaften von 1H-Chinolin-2,5,8-trion.....	75
5.1.1	Darstellung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion.....	75
5.1.2	Eigenschaften von 1H-Chinolin-2,5,8-trion	76
5.2	Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester.....	77
5.3	Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit 3-Isobutylaminocrotonsäureethylester	79
5.4	Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil.....	83
5.5	Diskussion des Reaktionsverlaufs zur Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion 45 mit Enaminen	86
5.6	Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit 4-Benzylaminopent-3-en-2-on und 4-Methylaminopent-3-en-2-on.....	88
6	Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion mit β-Keto-enaminen	91
6.1	Darstellung und Eigenschaften von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion.....	91
6.1.1	Darstellung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion	91
6.1.2	Eigenschaften von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion.....	92
6.2	Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion mit β -Keto-enaminen	92
6.2.1	Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester	92
6.2.2	Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion mit 3-Benzylaminozimtsäureethylester.....	94
7	Pharmakologische Untersuchungen.....	97
7.1	Pharmakologischer Vortest	99
7.1.1	Bedingungen des pharmakologischen Vortests	99
7.1.2	Ergebnisse des pharmakologischen Vortestes.....	100
7.2	Pharmakologischer Haupttest.....	101

Inhalt

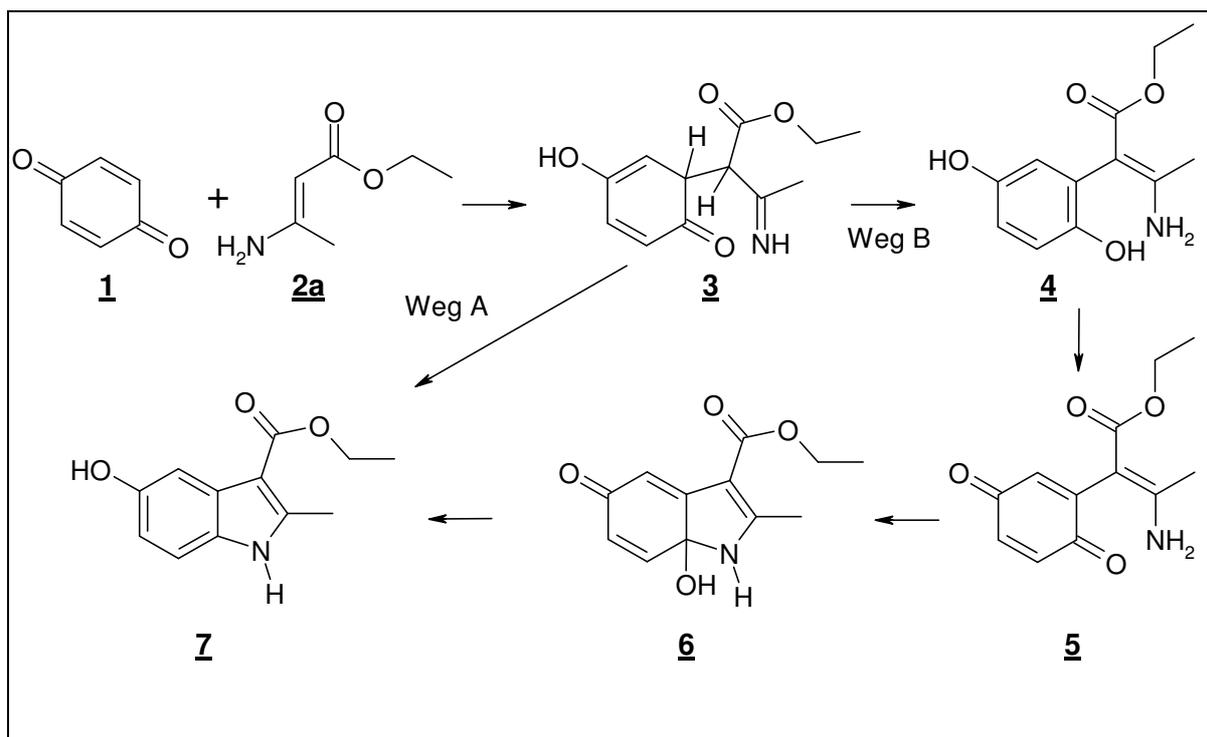
7.2.1	Bedingungen des pharmakologischen Haupttests	101
7.2.2	Ergebnisse des pharmakologischen Haupttests.....	102
7.2.3	Diskussion der pharmakologischen Ergebnisse	103
8	Übersicht und Zusammenfassung	105
8.1	Reaktionen von 4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion mit Enaminen.....	105
8.2	Reaktionen von Isochinolin-7,8-dion mit Enaminen.....	108
8.3	Reaktionen von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon mit Enaminen.....	109
8.4	Reaktionen von 1 <i>H</i> -Chinolin-2,5,8-trion mit Enaminen.....	110
8.5	Reaktionen von 4-Methyl-1 <i>H</i> -Chinolin-2,5,8-trion mit Enaminen.....	111
8.6	Pharmakologische Untersuchungen.....	112
9	Experimenteller Teil.....	113
9.1	Allgemeine Angaben	113
9.1.1	Verzeichnis der Abkürzungen.....	114
9.1.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	116
9.2	Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	116
9.3	Charakterisierung der Substanzen	118
9.3.1	4-tert.-Butyl-o-benzochinon 26	118
9.3.2	Isochinolin-7,8-dion 41.....	119
9.3.3	4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion 44	120
9.3.4	1- <i>H</i> -Chinolin-2,5,6-trion 45	122
9.3.5	4-Methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,8-trion 46	123
9.3.6	6-Methoxy-4-methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2-on 50	124
9.3.7	6-Hydroxy-4-methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2-on 51.....	125
9.3.8	5,6-Dihydroxy-4-methyl-8-morpholin-4-yl-1 <i>H</i> -chinolin-2-on 55.....	127
9.3.9	4-Methyl-8-morpholin-4-yl-1 <i>H</i> -chinolin-2,5,6-trion 56	128
9.3.10	5,6-Dihydroxy-4-methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2-on 57	131
9.3.11	5-Acetoxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl-acetat 57a	132
9.3.12	7,8-Dihydroxy-2,6-dimethyl-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-1-carbonsäureethylester 60.....	134
9.3.13	7,8-Acetoxy-2,6-dimethyl-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-1-carbonsäureethylester 62.....	136
9.3.14	2,6-Dimethyl-4,7,8-trioxo-7,8-dihydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-1-carbonsäureethylester 63	138
9.3.15	Dimer von 60: 64	139
9.3.16	2-(5,6-Dihydroxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-8-yl-3-isobutylamino-but-2-ensäureethylester 65.....	142
9.3.17	1-Acetyl-7,8-dihydroxy-2,6-dimethyl-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on 67	143
9.3.18	7-Acetoxy-1-acetyl-2,6-dimethyl-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-8-yl-acetat 68	145
9.3.19	7,8-Dihydroxy-6-methyl-4-oxo-2-phenyl-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-1-carbonsäureethylester 71.....	146
9.3.20	6-Methyl-4,7,8-trioxo-2-phenyl-7,8-dihydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-1-carbonsäureethylester 73.....	148
9.3.21	3-Isobutylamino-cyclopent-2-enon 78c.....	149
9.3.22	3-Benzylamino-cyclopent-2-enon 78e	151
9.3.23	3-(2,4-Dichlorbenzylamino)cyclopent-2-enon 77h.....	152
9.3.24	10-(2,4-Dichlorbenzyl)-5-hydroxy-4,8,8-trimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[2,3- <i>b</i>]carbazol-2,6-dion 83	154
9.3.25	3-Benzylaminocyclohept-2-enon 85	155
9.3.26	11-Benzyl-5-hydroxy-4-methyl-1,7,8,9,10,11-hexahydro-1,11-diaza-naphtho[2,3- <i>a</i>]azulen-2,6-dion 86	157
9.3.27	2,3-Dihydroxy-4,7,9-trimethyl-6 <i>H</i> -7,8,9,10-tetrahydro-6a,7,9-triazafluoranthren-6,8,10-trion 94	158

9.3.28	2,3-Diacetoxy-4,7,9-trimethyl-6 <i>H</i> -7,8,9,10-tetrahydro-6a,7,9, triazafluoranthren-6,8,10-trion 95.....	159
9.3.29	3-(3,4-Dimethylphenyl)-aminocrotonsäurenitril 96g.....	161
9.3.30	6-Methoxy-1,4-dimethyl-1 <i>H</i> -chinolin-2-on 99.....	162
9.3.31	6-Hydroxy-1,4-dimethyl-1 <i>H</i> -chinolin-2-on 100.....	164
9.3.32	(2,3-Dimethoxy-benzyliden)-(2,2-dimethoxyethyl)amin 104.....	165
9.3.33	(2,3-Dimethoxybenzyl)-(2,2-dimethoxyethyl)amin 105.....	167
9.3.34	N-(2,3-Dimethoxybenzyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methyl-benzosulfonamid 106.....	168
9.3.35	7,8-Dimethoxyisochinolin 107.....	170
9.3.36	2,3-Dibenzoyloxybenzaldehyd 108.....	171
9.3.37	(2,3-Bis-benzoyloxy-benzyliden)-(2,2-dimethoxy-ethyl)-amin 109.....	172
9.3.38	(2,3-Bis-benzoyloxy-benzyl)-(2,2-dimethoxyethyl)-amin 110.....	174
9.3.39	N-(2,3-Bis-benzoyloxy-benzyl)-(2,2-dimethoxyethyl)-4-toluolsulfonamid 111.....	175
9.3.40	4-Hydroxy-2-methyl-1-isobutyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>g</i>]isochinolin-3-carbonsäureethylester 114c.....	177
9.3.41	4-Hydroxy-2-methyl-1- <i>p</i> -tolyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>g</i>]isochinolin-3-carbonsäureethylester 114d.....	178
9.3.42	2-Methyl-4,9-dioxo-1- <i>p</i> -tolyl-4,9-dihydro-1 <i>H</i> - pyrrolo[2,3- <i>g</i>]isochinolin-3-carbonsäureethylester 115d.....	180
9.3.43	1-Methyl-4-tert.-butyl-2-methyl-6,7-dioxo-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäureethylester 119b.....	181
9.3.44	1-Benzyl-4-tert.-butyl-2-methyl-6,7-dioxo-6,7-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäureethylester 119e.....	183
9.3.45	6-tert.-Butyl-4-hydroxy-1-phenyl-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäureethylester 127f.....	184
9.3.46	6-tert.-Butyl-4-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäureethylester 127i.....	186
9.3.47	4-Acetoxy-6-tert.-butyl-1-(methoxyphenyl)-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäureethylester 130i.....	188
9.3.48	6-tert.-Butyl-1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-dioxo-2-phenyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -indol-3-carbonsäureethylester 131i.....	189
9.3.49	3-Benzylamino-2-(5,8-dihydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)-but-2-ensäureethylester 137e.....	191
9.3.50	5-Hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>f</i>]chinolin-3-carbonsäureethylester 138c.....	192
9.3.51	6-Benzylamino-5-(5,8-dihydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)-1,3-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrimidin-2,4-dion 141.....	194
9.3.52	3-Acetyl-5-hydroxy-2-methyl-6 <i>H</i> -furo[2,3- <i>f</i>]chinolin-7-on 147.....	196
9.3.53	3-oxobutyr-(2,5-dimethoxy)anilid 150.....	197
9.3.54	5,8-Dimethoxy-4-methyl-1 <i>H</i> -chinolin-2-on 151.....	199
9.3.55	5-Hydroxy-2,9-dimethyl-7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3- <i>f</i>]chinolin-3-carbonsäureethylester 152.....	200
9.3.56	3-Benzylamino-2-(4-methyl-2,5,8-trioxo-1,2,5,8-tetrahydrochinolin-6-yl)-3-phenylacrylsäureethylester 154e.....	202
10	Literaturverzeichnis.....	205

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Unter dem Begriff *Nenitzescu*-Reaktion werden die Umsetzungen von Chinonen mit Enaminen zusammengefasst. Sie geht auf die Arbeiten von *C.D. Nenitzescu* zurück, in denen *p*-Benzochinon **1** mit 3-Aminocrotonsäureethylester **2a** in Aceton zu einem 5-Hydroxyindolderivat **7** umgesetzt wurde¹.



Schema 1: Hydroxyindolsynthese nach *Nenitzescu*

Erster Schritt dieser Umsetzung ist eine *Michael*-Addition, bei der das β -Kohlenstoffatom der Enamin-Komponente nucleophil an die Position C-2 des Benzochinons addiert wird. Im weiteren Verlauf der Reaktion ist die Bildung des Hydroxyindols **7** über zwei verschiedene Wege denkbar. Zum einen kann eine direkte Cyclisierung über die Carbonylgruppe unter Eliminierung von Wasser erfolgen (Weg A). Ebenso ist eine Enolisierung des Primäradduktes **3** zum Hydrochinon **4** mit anschließender Oxidation zum Chinon **5** möglich, welches über ein Carbinolamin **6** zum Hydroxyindol **7** reagiert (Weg B).

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

Im Laufe der Jahre wurde diese Reaktion mehrfach hinsichtlich der Reaktionsbedingungen und Reaktanden variiert, wobei in der Regel Indol- oder Furanderivate entstanden und neuartige Erkenntnisse über den Verlauf der Reaktion erhalten werden konnten. Neben den 3-Aminocrotonsäureestern wurden als Enaminkomponenten unter anderem 3-Aminopent-2-enone, 3-Aminoarylamide, Hydrazone², 3-Aminozimtsäureethylester und 3-Aminocrotonitrile³ eingesetzt. Ebenfalls ließen sich alicyclische Enaminone wie Aminomethylenindanone⁴ oder 2-(Aminomethylen)-cyclopentanone⁵ umsetzen.

Eine weitere Strukturvariation der Enaminkomponente ist der Einsatz von 6-Aminouracilen⁶ und N,N-Ketenacetalen⁷. Durch die Umsetzung von Chinonylalkyl-enaminonen konnten intramolekulare Reaktionen beobachtet werden.

Die verwendeten Chinonkomponenten sind in der Regel p-chinoid.

Ein weites Spektrum an Produkten lieferte die Umsetzung von benzokondensierten 1,4-Chinonen. So ließen sich durch den Einsatz von 1,4-Naphthochinon in Analogie zur ursprünglichen *Nenitzescu*-Reaktion 5-Hydroxybenzo[g]indole herstellen⁸. Ähnlich verläuft die Umsetzung von heterocyclisch kondensierten p-Chinonen wie Chinolin-1,4-dion **8**⁹, wobei sich mit Aminocrotonsäureethylestern **2**, wie erwartet, Pyridoindole bilden, die allerdings als Isomerengemisch aus **9** und **10** anfallen.

² H. Buff, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2001**

³ G.R. Allen, *Org. Reactions*, **1973**, *20*, 337-445

⁴ H. Pitzler, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1991**

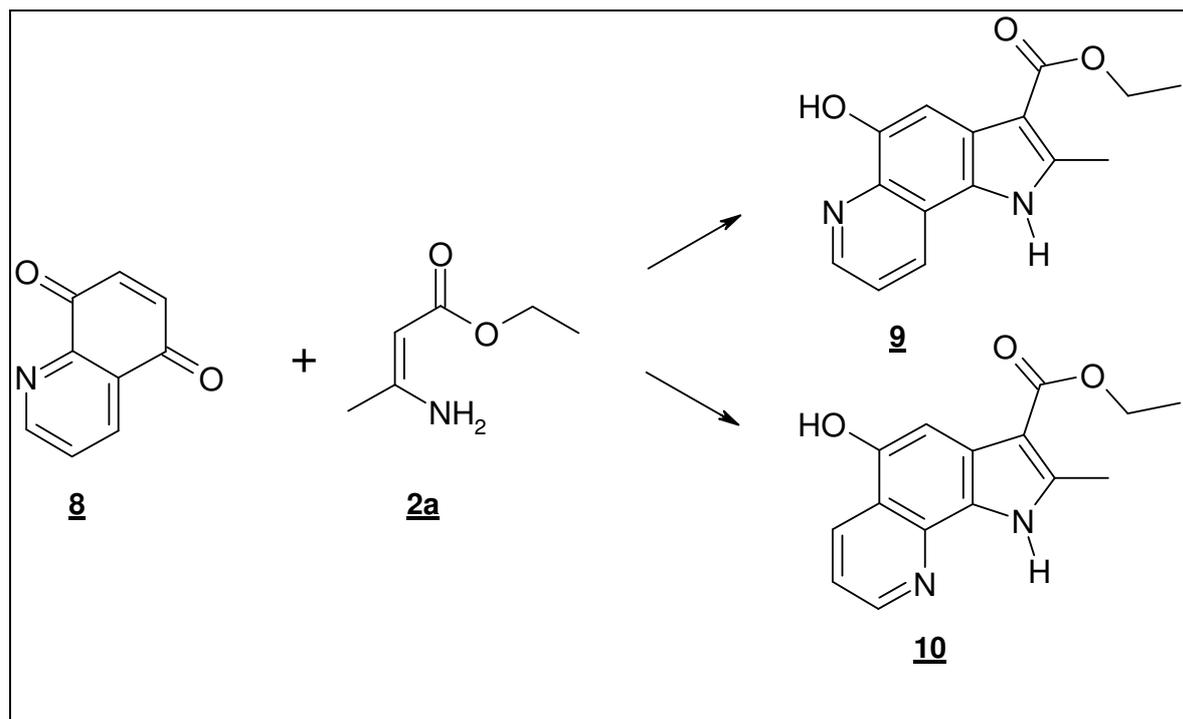
⁵ H. Töberich, U. Kuckländer, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2238-2244

⁶ P. Sadeghi, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2002**

⁷ P. Türk, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2006**

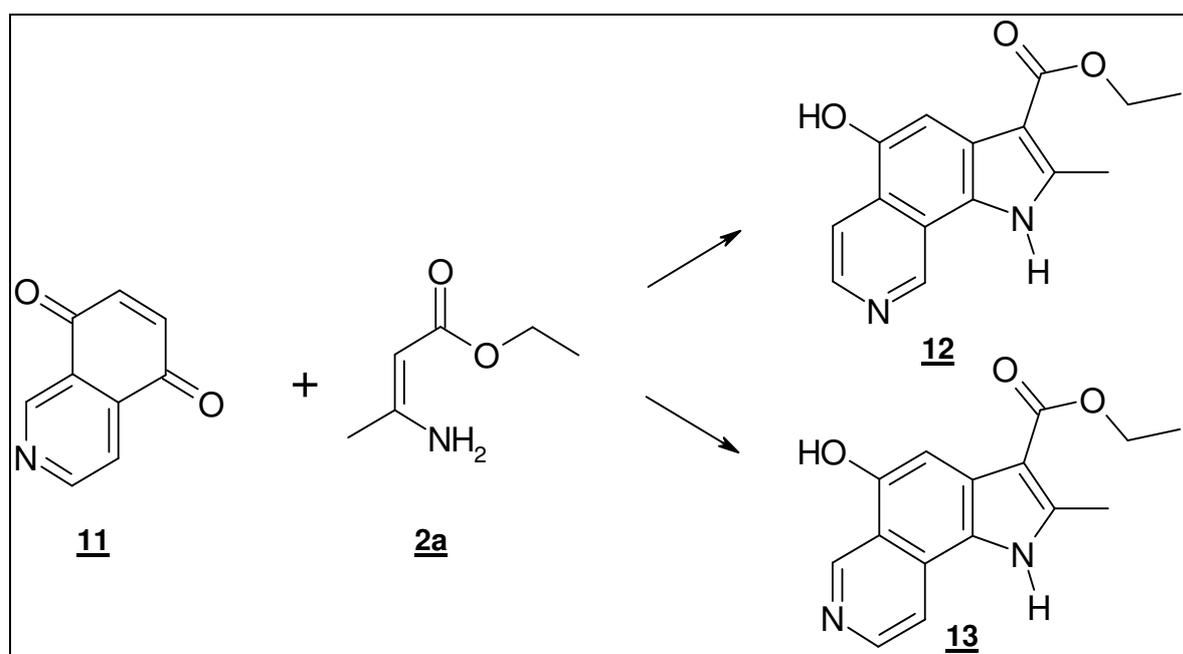
⁸ A.N. Grinev N.K. Kul'bovskaya, A.P. Terentév, *Zh.Obshch. Khim.* **1955**, *25*, 1355
[C.A. **1956** *50*, 4903g]

⁹ I. Honl, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**



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

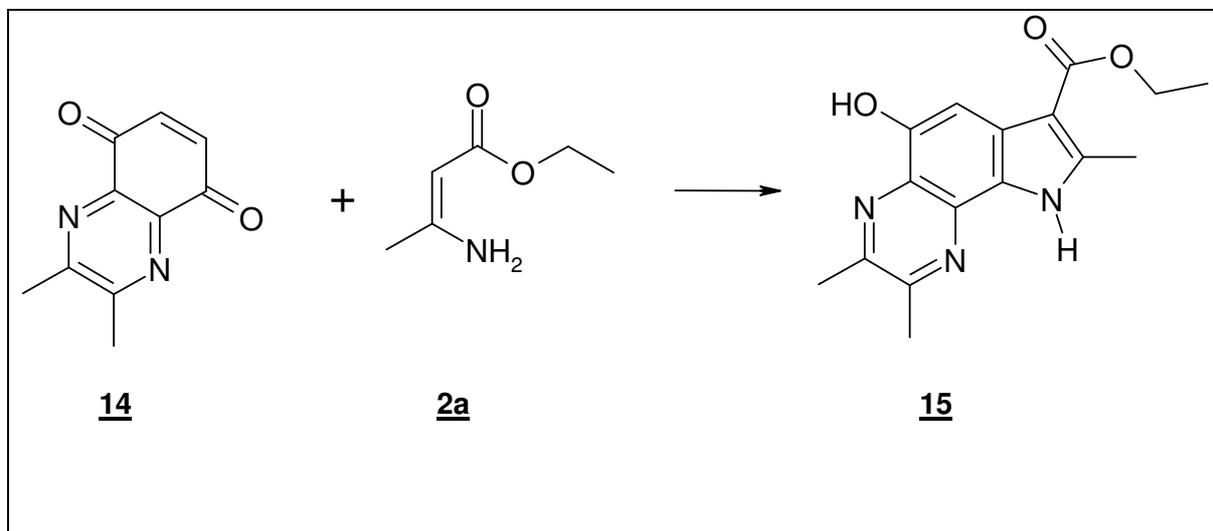
Isochinolin-1,4-dion **11**¹⁰ reagiert mit Aminocrotonaten **2** ebenfalls unter Bildung von Hydroxypyridoindolen **12** und **13**, die genauso als Isomerengemische anfallen, deren Trennung nur mit erheblichem Aufwand und in geringer Ausbeute möglich war.



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

¹⁰ S. Czwalinna, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2001

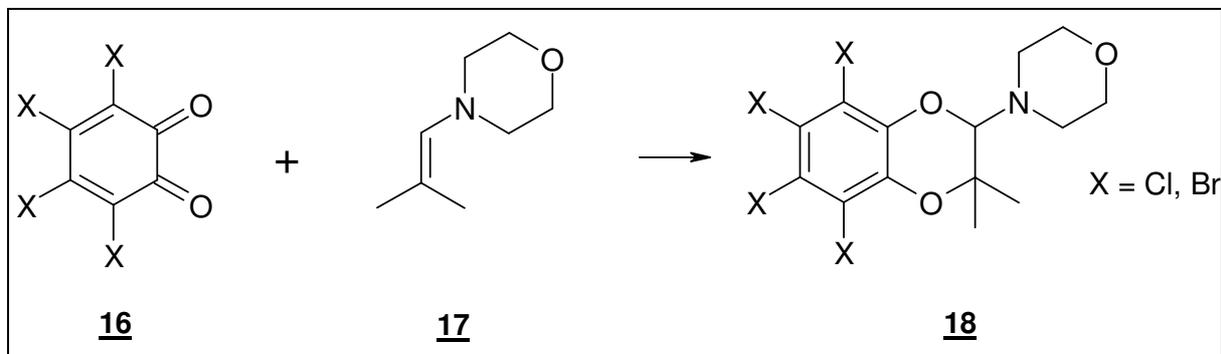
Dieses Problem ließ sich durch Einsatz symmetrisch substituierter Chinoxalin-5,8-dione umgehen. Die Verwendung von 2,3-Dimethylchinoxalin-5,8-dion **14** lieferte einheitlich das Pyrrolochinoxalin **15**



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

Analoge Verbindungen ließen sich durch den Einsatz von p-chinoiden Benzimidazolderivaten als Chinonkomponente erhalten¹¹.

Über das Verhalten von o-Chinonen in der *Nenitzescu*-Reaktion gibt es vergleichsweise wenig Erfahrung, vermutlich auf Grund der komplizierten Darstellungsweise und chemischen Instabilität der ortho-chinoiden Ausgangsverbindungen. Beschriebene Umsetzungen von 1,2-Benzochinonen mit Enaminen sind Reaktionen von Tetrachlor- und Tetrabrom-1,2-benzochinon **16** mit N-Morpholino-isobuten **17**¹².



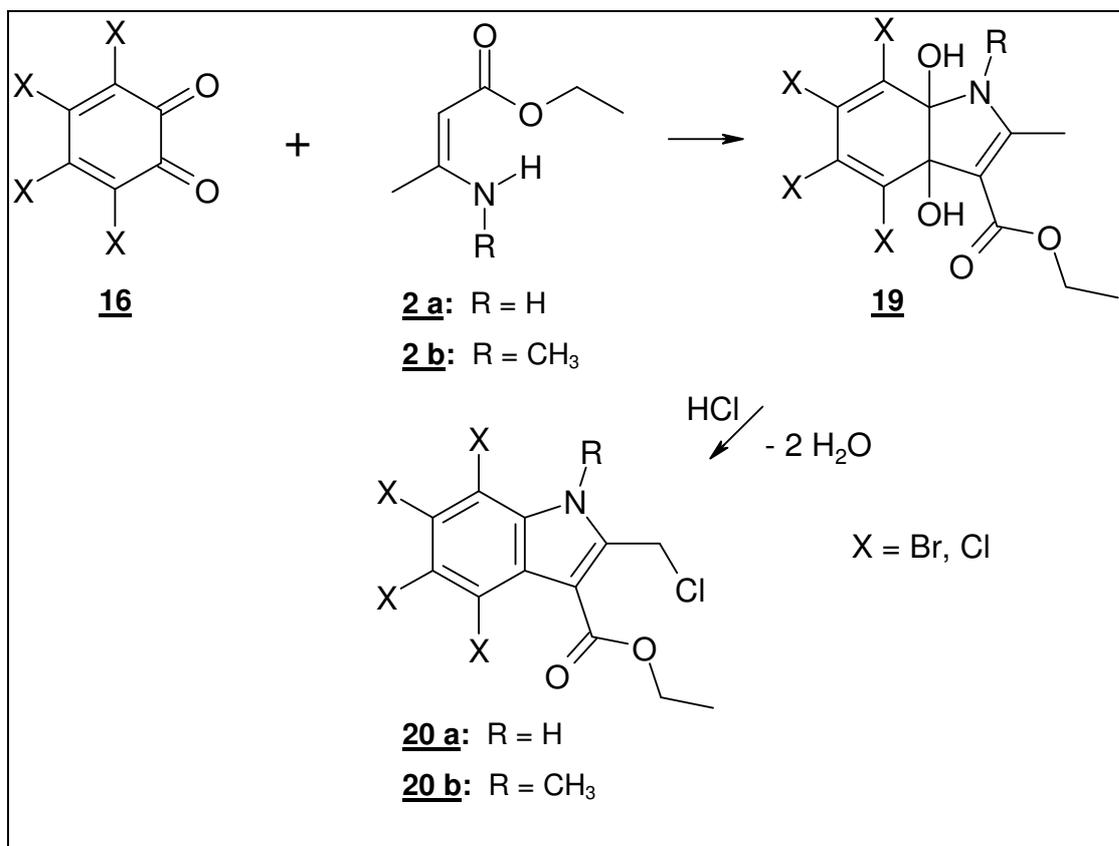
Schema 5: Umsetzung der Tetrahalogen-o-Benzochinone mit Enaminen

¹¹ S. Beyen, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2006

¹² W. Ried, E. Torok, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 687, 187-190

Hierbei kommt es zu einer Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion, in deren Verlauf es zu einer Addition vom o-Benzochinon **16** über die Doppelbindung des Enamins **17** kommt und Benzo-2,3-dihydro-1,4-dioxine **18** gebildet werden.

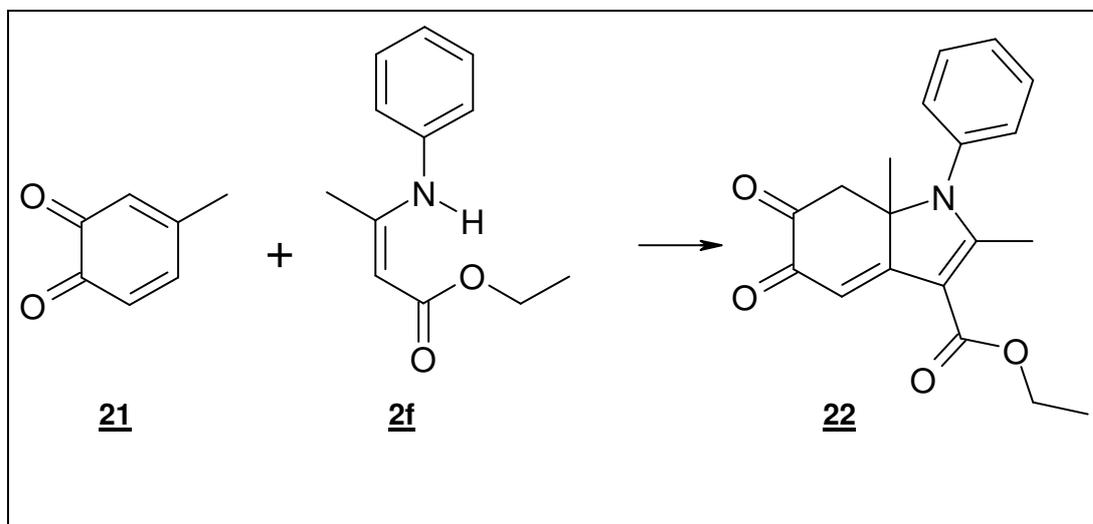
Anders verläuft die Reaktion von tetrahalogenierten o-Benzochinonen mit Ethyl-3-amino-crotonaten. Hierbei ließen sich instabile diolartige 1:1-Addukte **19** erzeugen, die unter Zugabe von Chlorwasserstoffgas unter Abspaltung von Wasser zum tetra-halogenierten Indol **20** weiterreagieren¹³.



Schema 6: Umsetzung der Tetrahalogen-o-Benzochinone **16** mit Aminocrotonaten **2**

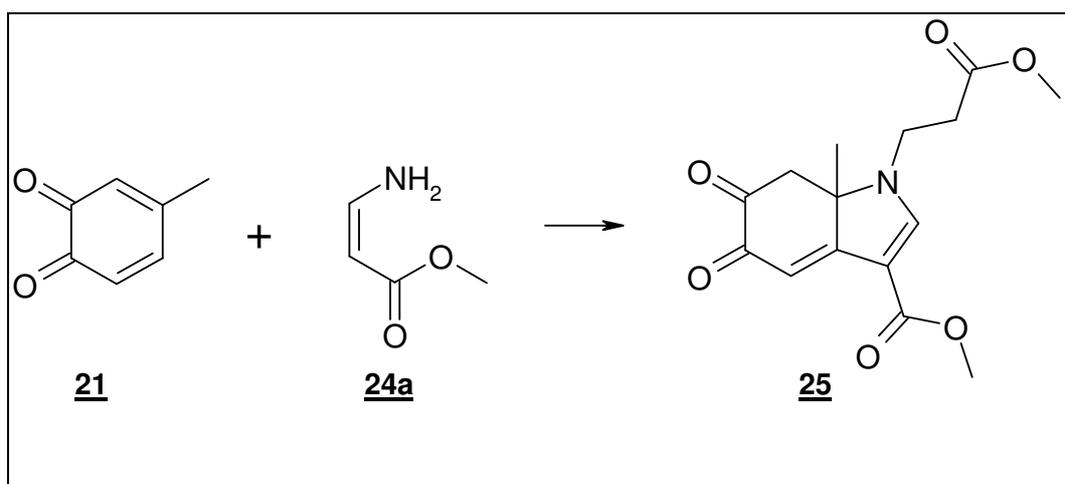
¹³ W. Ried, P. Weidemann, *Chem.Ber.* **1969**, 102, 2684-2687

Weitere Umsetzungen mit o-Benzochinonderivaten ließen sich mit 4-Methyl-o-benzochinon **21** durchführen¹⁴. Das Chinon **19** wurde durch Oxidation von 4-Methyl-brenzcatechin mit Silber(I)-oxid erzeugt und reagierte in statu nascendi mit 3-Phenylaminocrotonsäureethylester **2f** in geringen Ausbeuten (5,8%) vermutlich zum Dihydroindol **22**.



Schema 7: Umsetzung von 4-Methyl-1,2-benzochinon **21** mit Anilincrotonat **2f**

Ein ähnliches Produkt ließ sich durch die Reaktion von 4-Methyl-o-benzochinon **21** mit Methyl-3-aminoacrylat **24a**, welches ebenfalls durch Oxidation von β -Alaninmethylester mit Silber(I)-oxid in situ erzeugt wird, darstellen, wobei in ebenfalls geringer Ausbeute vermutlich Verbindung **25** entstand.

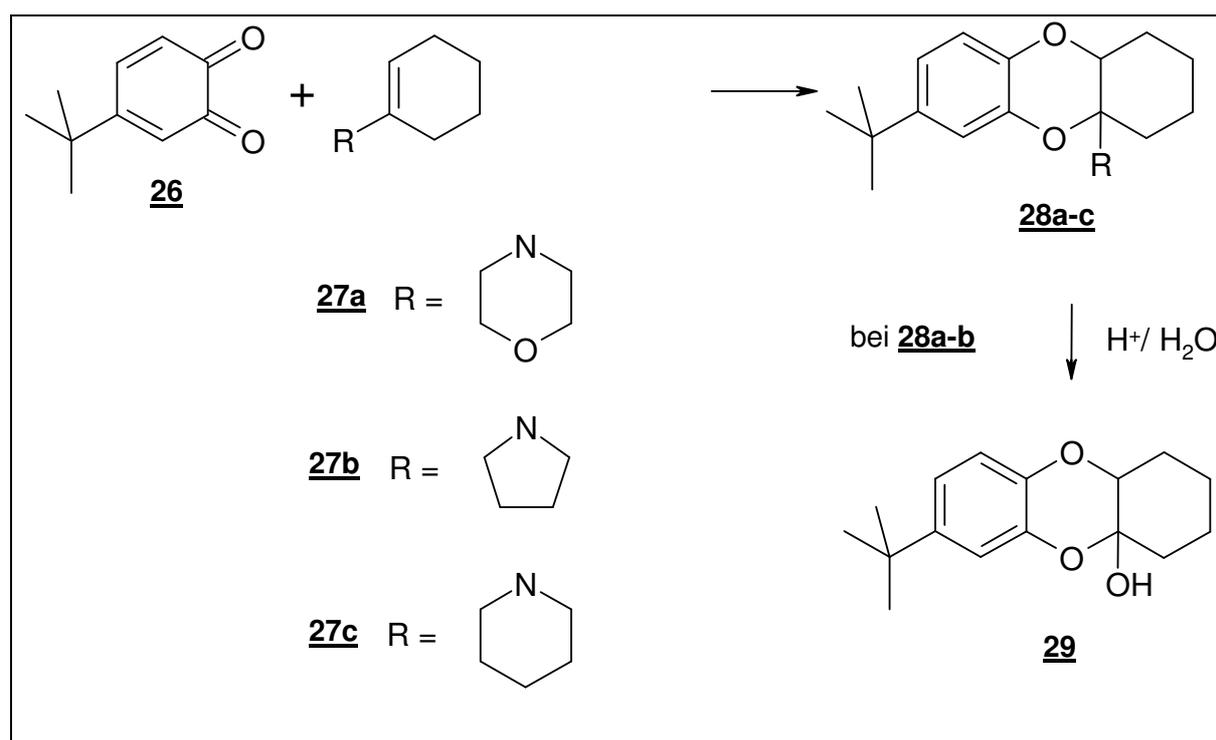


Schema 8: Umsetzung von 4-Methyl-1,2-benzochinon **21** mit Methyl-aminoacrylat **24**

¹⁴ M.G. Peter, F. Speckenbach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1279-1284

Im Gegensatz zu den Tetrahalogen-o-benzochinonen erfolgt die Reaktion nicht durch eine Cyclisierung über die Sauerstofffunktionen des Chinons. Es wird angenommen, dass die Reaktion analog der *Nenitzescu*-Reaktion der p-Chinone über eine initiale *Michael*-Addition des Aminoacrylats an die 5-Position des Chinons erfolgt, wobei dieses Addukt nach Addition eines Moleküls Alaninmethylester an die Position C-4 unter Eliminierung von Ammoniak zum Dihydroindol **25** weiterreagiert.

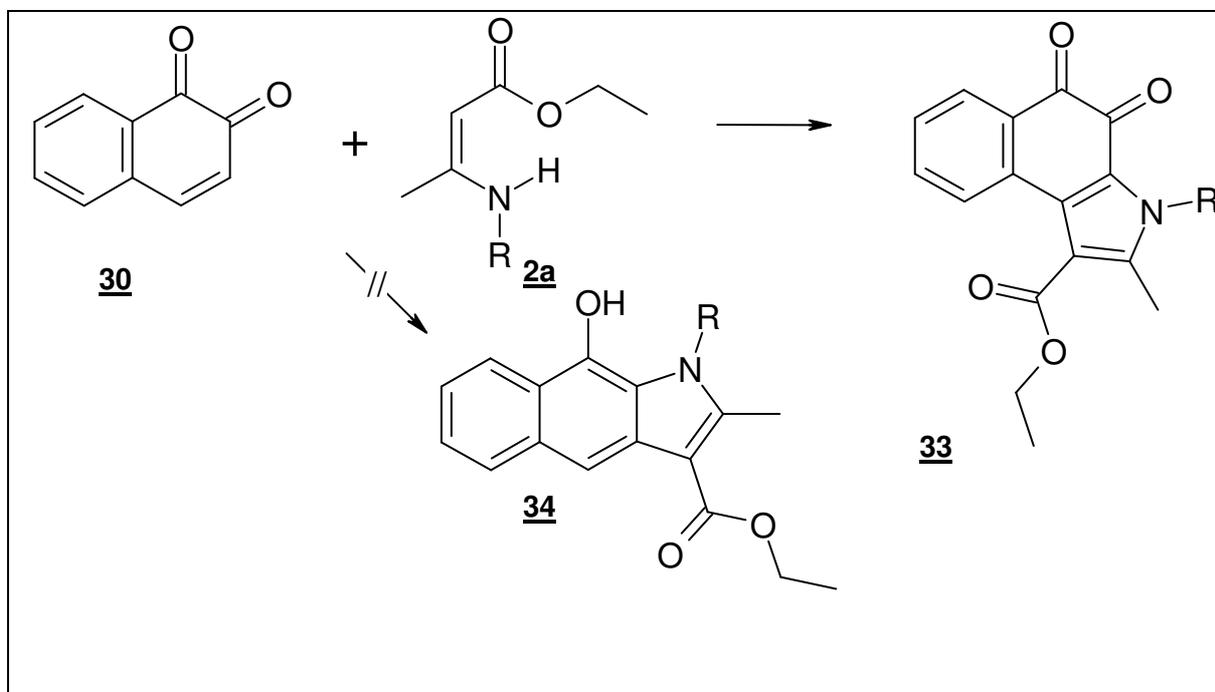
Omote et al. setzten 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon **26** mit cyclischen Enaminen wie Morpholino-cyclohexen **27a**, Pyrrolidinocyclohexen **27b** und Piperidinocyclohexen **27c** um¹⁵. Das Chinon wurde durch Oxidation von 4-tert.-Butylbrenzcatechin mit Cersulfat in verdünnter Schwefelsäure erzeugt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde direkt mit dem Enamin umgesetzt. Entstanden sind hierbei die 2-Hydroxy-2,3-dihydro-1,4-dioxine **29**, die vermutlich aus den 2-Aminoderivaten **28** durch Hydrolyse entstehen.



Schema 9: Umsetzung von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon **26** mit Enaminen **27**

¹⁵ Y. Omote, A. Tomotake, C. Kashima, *J.Chem. Soc. Perkin Trans.I*, **1988**, 151-157

Diepenbrock setzte anstelle der instabilen 1,2-Benzochinone 1,2-Naphthochinon **30** mit 3-Aminocrotonsäureethylestern **2** um, wobei jedoch nicht unter Verlust einer Sauerstofffunktion Hydroxybenzoindeole **34** entstanden, sondern Benzo[e]indol-4,5-dione **33**¹⁶.



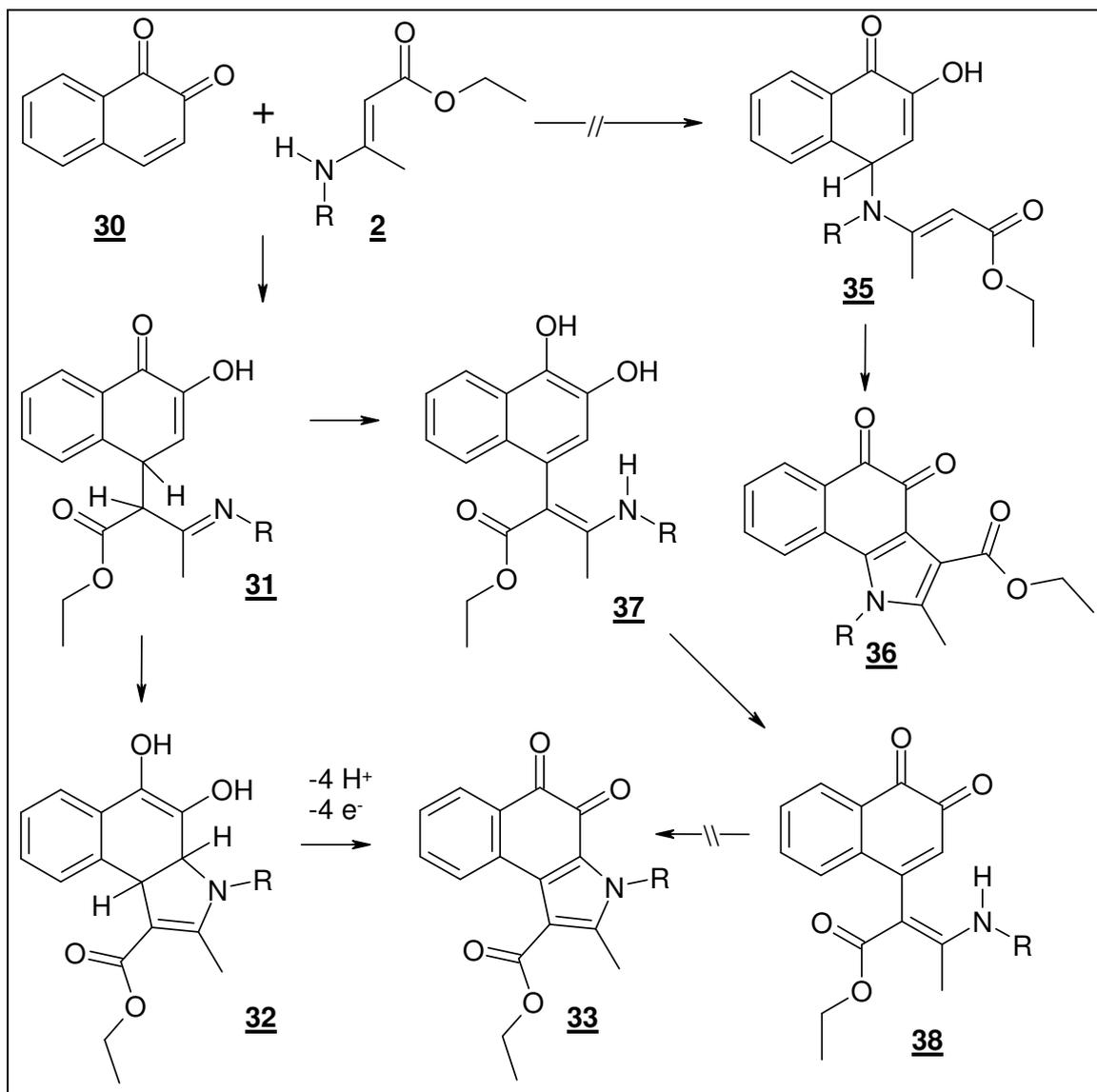
Schema 10: Umsetzung von 1,2-Naphthochinon **30** mit 3-Aminocrotonsäureethylestern **2**

Die Anlagerung des Enaminons erfolgte nicht über die Carbonylgruppen wie bei den halogenierten 1,2-Benzochinonen.

Diskutiert wurde, ob eine *Michael*-Addition des β -Kohlenstoffatoms des Enaminons am C-4-Atom des Naphthochinons erfolgt und anschließend eine Cyclisierung des Adduktes **31** zum Indol **33**, oder ein primärer nucleophiler Angriff des Aminstickstoffs am C-4-Atoms mit Ringschluss des Adduktes **35** zum Indol **36** stattfindet. Durch Gegensynthese von **36** und spektroskopische Vergleiche ließ sich dem erhaltenen Produkt zweifelsfrei die Struktur **33** zuordnen. Als Nebenprodukt fiel das o-chinoide Produkt **38** an, welches sich aus dem Primäraddukt **31** nach Rearomatisierung zum Brenzcatechin **37** bildet.

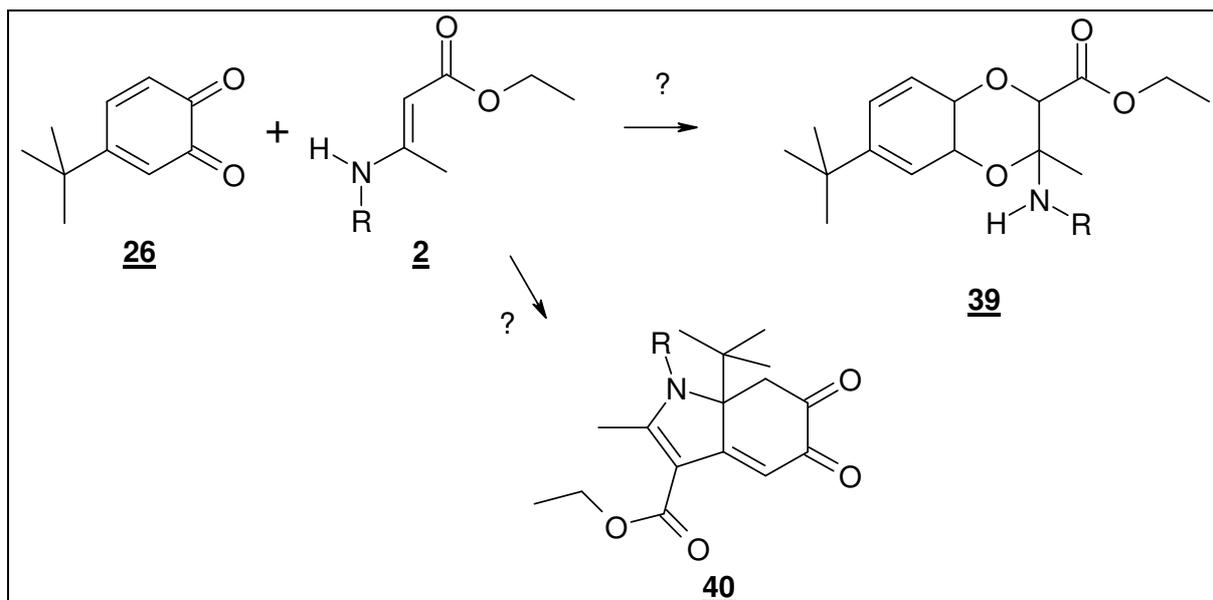
Versuche, die Verbindung **38** zum Indol **33** zu cyclisieren verliefen erfolglos.

¹⁶ W. Diepenbrock, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2000



Schema 11: Mechanismus der Bildung von **33** und **38**

Reaktionen des tert.-Butyl-o-benzoquinons **26** mit Enaminen wie Aminocrotonsäureestern oder Aminozimtsäureestern wurden bisher noch nicht in der Literatur beschrieben und könnten neue Erkenntnisse über das Reaktionsverhalten dieses Chinons bringen. Möglich wäre vergleichbar mit 4-Methyl-1,2-benzoquinon eine Bildung von 1,4-dioxinen **39** oder von tert.-Butyl-dihydro-4,5-benzoquinonen **40**.



Schema 12: Mögliche Reaktion von **26** mit Aminocrotonsäureethylestern **2**

Über die Reaktion von heterocyclischen o-Chinonen mit Enaminen und Enaminonen ist unseren Wissens noch nicht berichtet worden. Da die von *Diepenbrock* gefundenen Verbindungen teilweise hohe zytostatische Aktivität aufweisen, ist eine Synthese von zu **33** heteroanalogen Verbindungen von pharmazeutisch-chemischen Interesse.

Problematisch ist die vergleichsweise hohe chemische Instabilität zahlreicher heterocyclischen o-Chinone sowie ihre aufwendige präparative Darstellung mit meist geringen Ausbeuten. Ein Edukt, welches in der Literatur als vergleichsweise stabil beschrieben wurde, ist Isochinolin-7,8-dion **41**¹⁷.

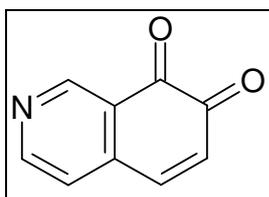
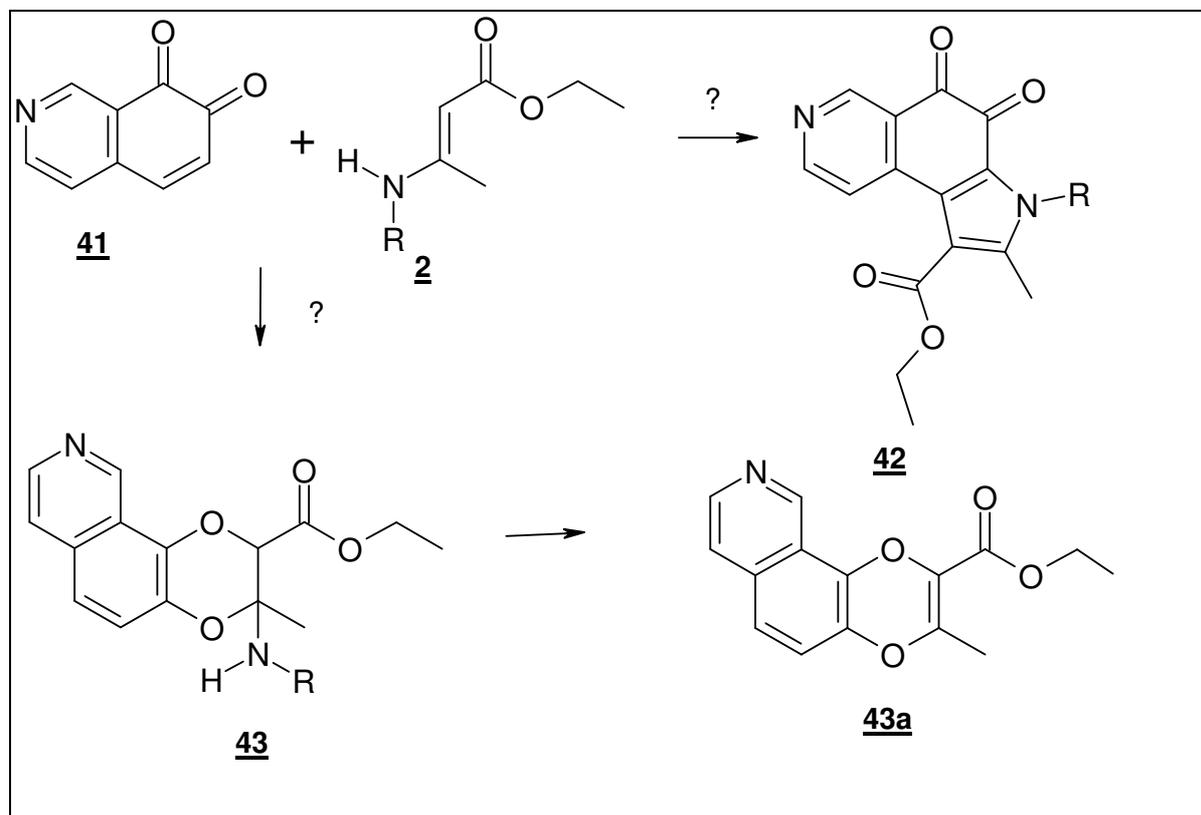


Abbildung 1: Isochinolin-7,8-dion **41**

¹⁷ Y. Kitahara, T. Nakai, S. Nakahara, M. Akazawa, M. Shimizu, A. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 2256-2263

Als mögliches Reaktionsergebnis der Umsetzung von **41** mit Aminocrotonaten wäre die Reaktion zu Pyrrolo[3,2-f]isochinolinen **42** analog zum Reaktionsverhalten des o-Naphthochinons denkbar. Ebenso möglich ist die Bildung von 1,4-Dioxo-aza-phenanthrenen **43**, welches unter Eliminierung des Aminorestes zum Dioxin **43a** weiterreagieren könnte.



Schema 13: Mögliche Reaktion von **41**

Ebenfalls interessant für die Umsetzung nach *Nenitzescu* ist 4-Methyl-1*H*-chinolin-2,5,6-trion **44**¹⁸, wobei die Lactamstruktur das Elektronensystem des Chinons hinsichtlich der Möglichkeit nucleophiler Angriffe in Position C-7 erhöht.

¹⁸ R. Holmes, J. Konrad, J. Guthrie, R. McKay, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2400-2407

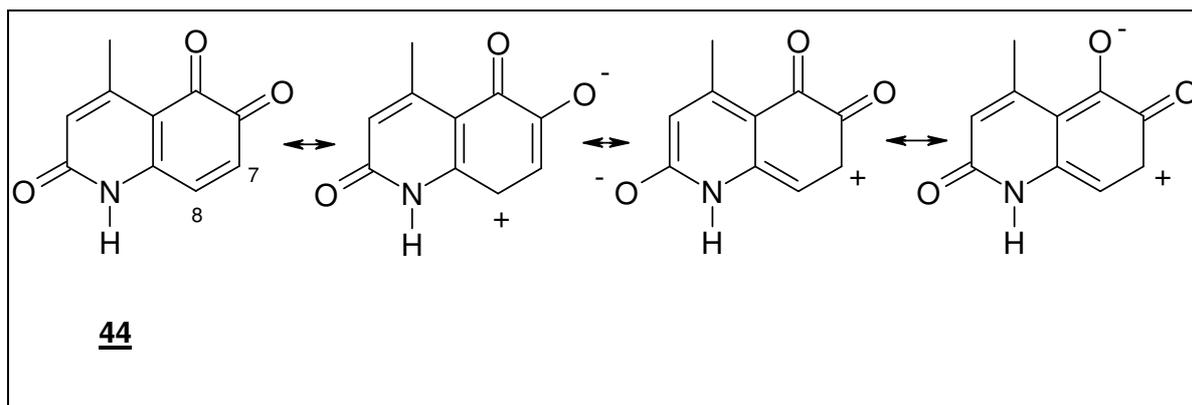
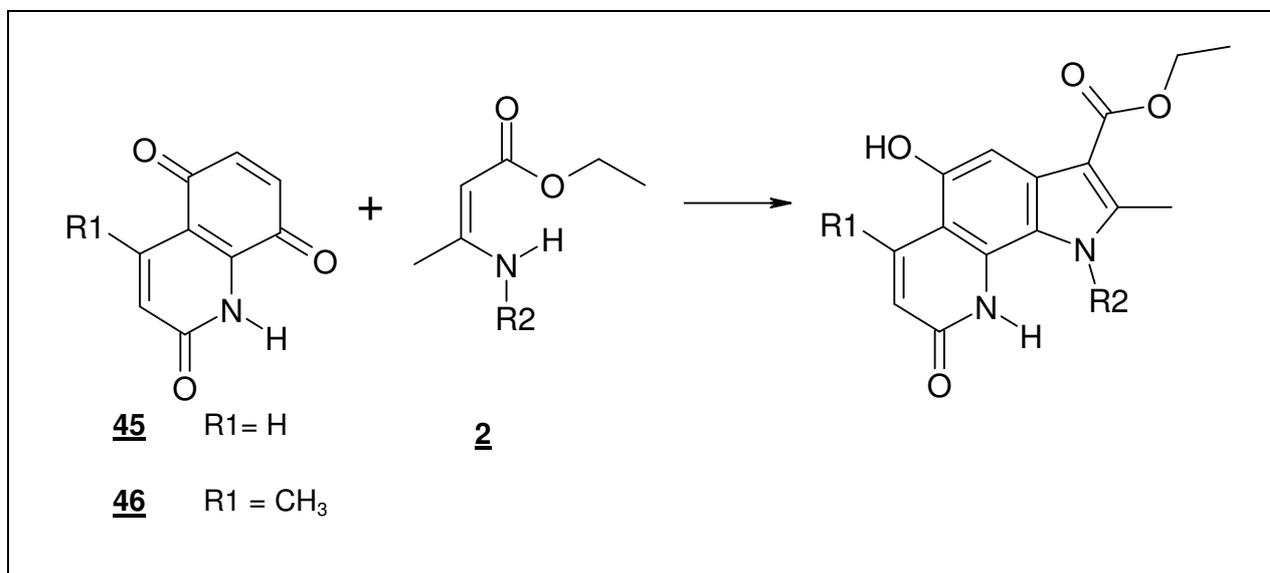


Abbildung 2: Mögliche mesomere Grenzformen von **44**

Denkbares Produkt der Umsetzung kann daher sowohl ein Pyridoindol sein, welches sich in Analogie zu den von *Diepenbrock* synthetisierten Benzoidolen bildet, oder aber wie bei *Omote* die Bildung eines Dioxins.

Da allgemein in der Literatur keine Berichte über die Umsetzung von Chinonen mit zusätzlichen Substituenten mit elektronenziehenden Eigenschaften existieren, dürfte auch eine Umsetzung von p-chinoiden 1H-Chinolintrionen interessant sein. In der Literatur beschrieben sind die Synthesen für 1H-Chinolin-2,5,8-trion **45**¹⁹ und 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion **46**²⁰.



Schema 14: Mögliche Reaktion der Chinone **45** und **46** mit Aminocrotonaten **2**

Hier wäre bei der Umsetzung mit Enaminen wie Aminocrotonaten **2** eine Hydroxyindolbildung im Sinne einer klassischen *Neritzescu*-Reaktion denkbar.

¹⁹ G. Pettit, W. Fleming, K. Paull, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33,1089-1092

²⁰ C. Avendaño, E. de la Cuesta, C. Gesto, *Synthesis*, **1991**, 727-730

1.2 Problemstellung

Die Ziele der vorliegenden Arbeit lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Untersuchung des Reaktionsverhaltens von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon **26** mit Enaminonen vom Typ der Ethyl-3-aminocrotonate und Ethyl-3-aminocinnamate.

Darstellung und Optimierung der Synthese von Isochinolin-7,8-dion **41**, 4-Methyl-1*H*-chinolin-2,5,6-trion **44**, sowie von 1-*H*-Chinolin-2,5,8-trion **45** und 4-Methyl-1*H*-chinolin-2,5,8-trion **46** und Umsetzung mit verschiedenen β -Ketoenaminen. Die erhaltenen Produkte sollen Aufschluss geben über den Reaktionsverlauf von Enaminonen mit heterocyclischen *o*-Chinonen, sowie heterocyclischen Chinonen mit zusätzlich elektronenziehenden Strukturelementen.

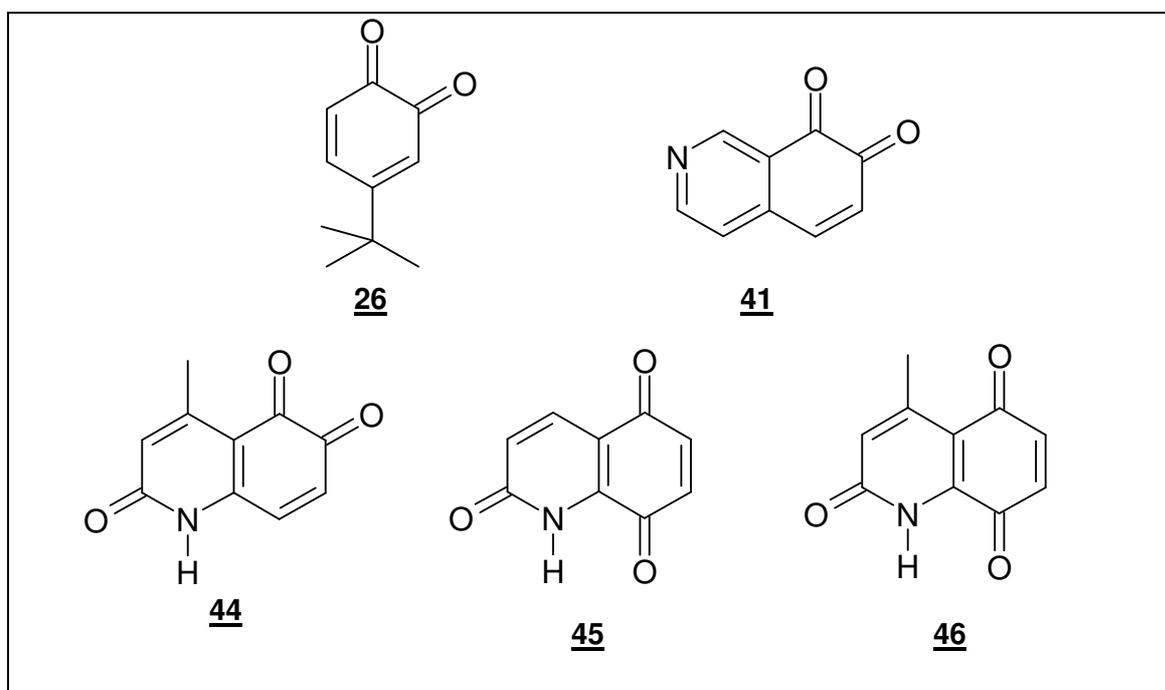


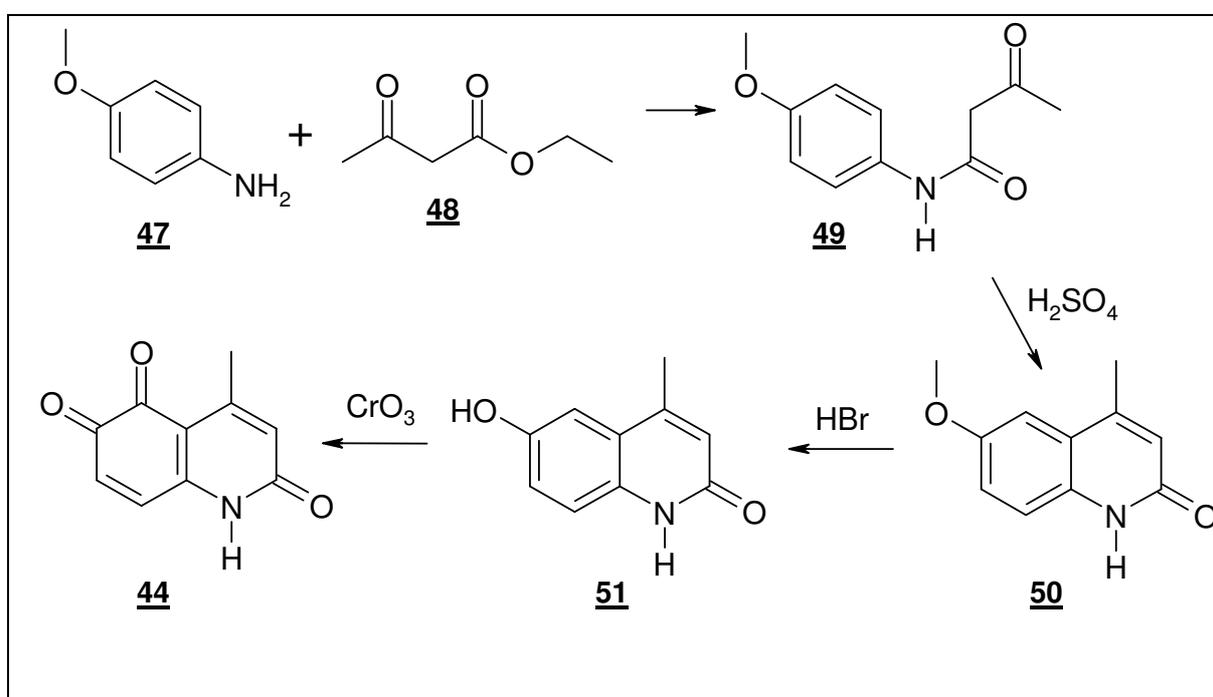
Abbildung 3

Es sollten ferner Versuche zur Strukturvariation der erhaltenen Verbindungen durch Acetylierung oder Oxidation und eine pharmakologische Untersuchung der dargestellten Verbindungen auf antitumorale Wirkung durchgeführt werden.

2 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit β -Keto-enaminen

2.1 Synthese und Eigenschaften von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion

Die Darstellung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** erfolgte nach Literatur¹⁸ und wird im Folgenden näher beschrieben.



Schema 15: Darstellung von **44**

p-Anisidin **47** wird mit Acetessigsäureethylester **48** zum Anilid **49** umgesetzt²¹, welches sich mit konzentrierter Schwefelsäure zum 1H-Chinolin **50** cyclisieren lässt. Eine anschließende Etherspaltung mit 48%iger wässriger Bromwasserstoffsäure liefert das Phenol **51**. Die Oxidation mit Chromtrioxid in einer Essigsäure-Schwefelsäure-Mischung ergab das erwartete Chinon **44**.

²¹ K.N. Campbell, R. Stuart Tipson, R.C. Elderfield, B.K. Campbell, M. Clapp, W.J. Gensler, D. Morrison, W.J. Moran, *J. Org. Chem.*, **1946**, 11, 803-805

Da für diese Substanz außer einer CHN-Elementaranalyse keine Charakterisierung vorhanden ist, soll kurz auf die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen eingegangen werden.

Das Massenspektrum zeigt, wie erwartet, einen Molpeak bei $m/z = 189$; Signale von typischen Fragmenten, wie z.B. bei $m/z = 161$ (Elimination von CO) bestätigen ebenfalls die Bildung des Chinons.

Im IR-Spektrum verursachen die Lactamgruppe und die Chinonstruktur einen sehr intensiven Peak bei 1650 cm^{-1} .

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten ebenfalls die für die Struktur zu erwartenden Signale auf. Besonders deutlich erkennbar ist das stark tieffeldverschobene Signal für das Lactamproton bei $12,46\text{ ppm}$, welches durch D_2O -Zusatz verschwindet.

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass diese Struktur in zwei verschiedenen tautomeren Formen vorliegen kann. Neben der Lactamstruktur **44** ist auch die Iminolform **52** möglich. Rechnergestützte Untersuchungen vergleichbarer Strukturen mit 1-*H*-Chinolin-2-on-Grundgerüst kommen zu dem Schluss, dass das Gleichgewicht größtenteils auf der Seite des Lactams liegt²².

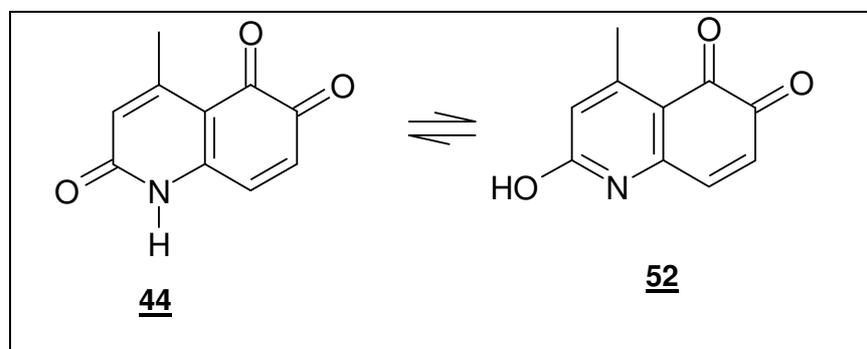


Abbildung 4: Tautomere von **44**

²² W. Fabian, K. Niederreiter, G. Uray, W. Stadlbauer, *J. Mol. Struct.*, **1999**, 477,209-220

2.2 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit Morpholin

Die Frage, an welcher der bei Betrachtung der mesomeren Grenzformen des 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion für einen Angriff von Ketoenaminen in Frage kommenden Positionen eine Addition von Nucleophilen tatsächlich stattfindet, sollte zunächst mit einem sekundären Amin experimentell geklärt werden.

Hierzu wurde das Chinon **44** mit Morpholin **53** in Essigsäure umgesetzt.

Die spektroskopische Untersuchung, auf die im folgenden eingegangen wird, ergab, dass es sich bei der erhaltenen Verbindung um das *Michael*-Addukt **55** handelt.

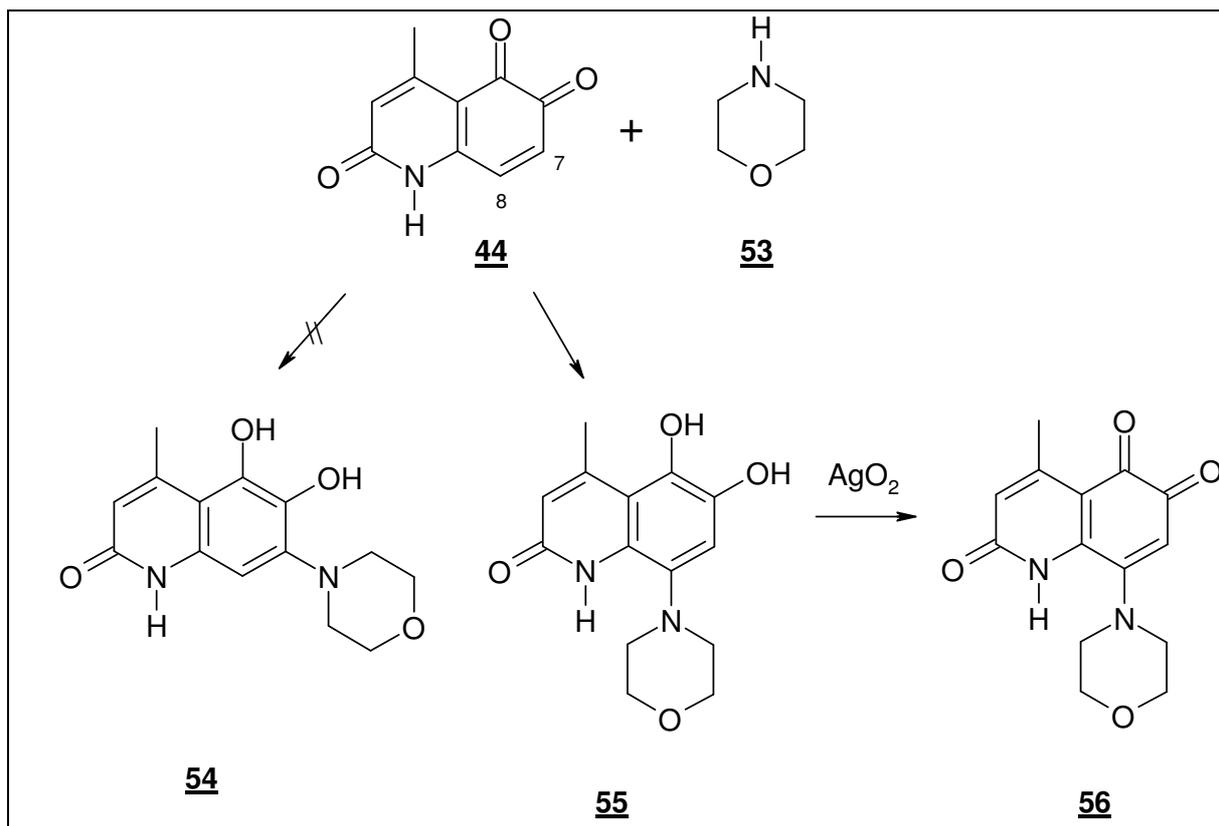
Das IR-Spektrum zeigt im Bereich der OH- und NH-Valenzschwingungen eine intensive Bande bei 3404 cm^{-1} . Ferner tritt lediglich die Carbonylbande des Lactams bei 1636 cm^{-1} auf.

Der Molpeak im Massenspektrum bei $m/z = 276$ bestätigt die Bildung des Adduktes.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt, wie zu erwarten war, die NH-Funktion und Brenzcatechinstruktur mit austauschbaren Protonen als tieffeldverschobene Signale bei 9,56 ppm, bzw. bei 9,10 ppm, sowie zwei Signale für die aromatischen Protonen an C-3 und C-8 und zwei breite Signale für die aliphatischen Wasserstoffatome des Morpholinylrestes.

Interessant war die Verschiebung der aromatischen Protonen, da hierüber Rückschlüsse über deren chemische Umgebung und damit über die Position der Morpholin-Addition möglich sein sollten.

Neben dem Signal für das Proton an C-3 war ein weiterer Peak bei 7,03 ppm erkennbar. Das zum Vergleich herangezogene Brenzcatechinderivat **57** (vgl. Abb. 5) zeigt die Verschiebungen der beiden aromatischen Protonen von C-7 mit 6,61 und von C-8 mit 6,97 ppm an. Diese Tatsache spricht dafür, dass die Addition in Position C-8 stattgefunden hat.



Schema 16: Umsetzung von **44** mit Morpholin

Das *Michael*-Addukt mit seiner Brenzcatechin-Struktur **55** wurde bei Raumtemperatur mit Silber(I)-oxid in Aceton zum entsprechenden o-Chinon **56** oxidiert. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und es entstand eine tiefrote Substanz.

Im IR-Spektrum fällt die Bildung des Chinons durch eine breite Carbonylbande bei 1636 cm^{-1} entsprechend der zweifach vinylogenen Amidstruktur auf.

Der Molpeak sowie der Abbau im Massenspektrum treffen auf das Chinon **56** zu.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt die Abwesenheit der OH-Protonen des Brenzcatechins.

Das aromatische Proton an C-7 erscheint bei einer Verschiebung von 5,89 ppm. Das vergleichbare Proton bei **44** ist bei 6,67 ppm erkennbar. Der Grund für die Verschiebung in das hohe Feld liegt an der elektronenschiebenden Wirkung des Morpholinstickstoffs an C-8. Auch dies ist ein Anhaltspunkt, dass der Angriff des Nucleophils an der Position C-8 stattgefunden hat.

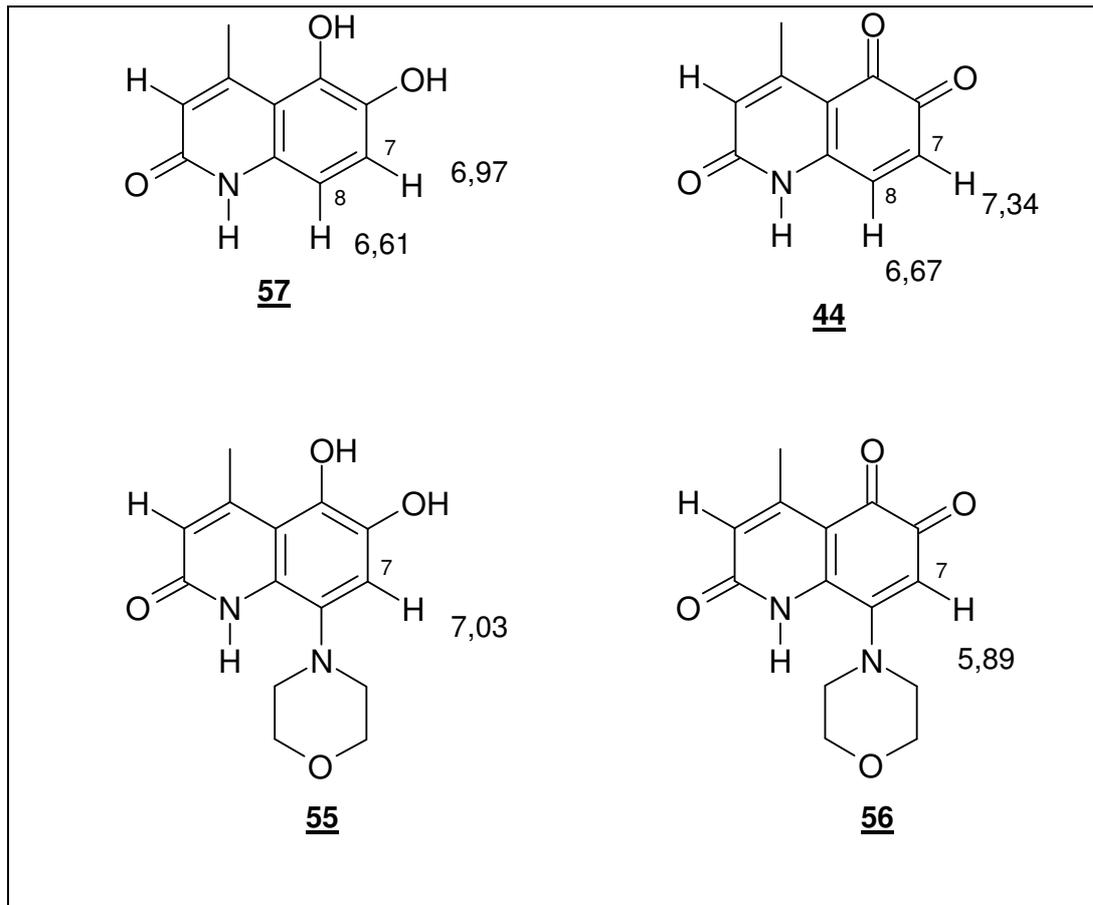


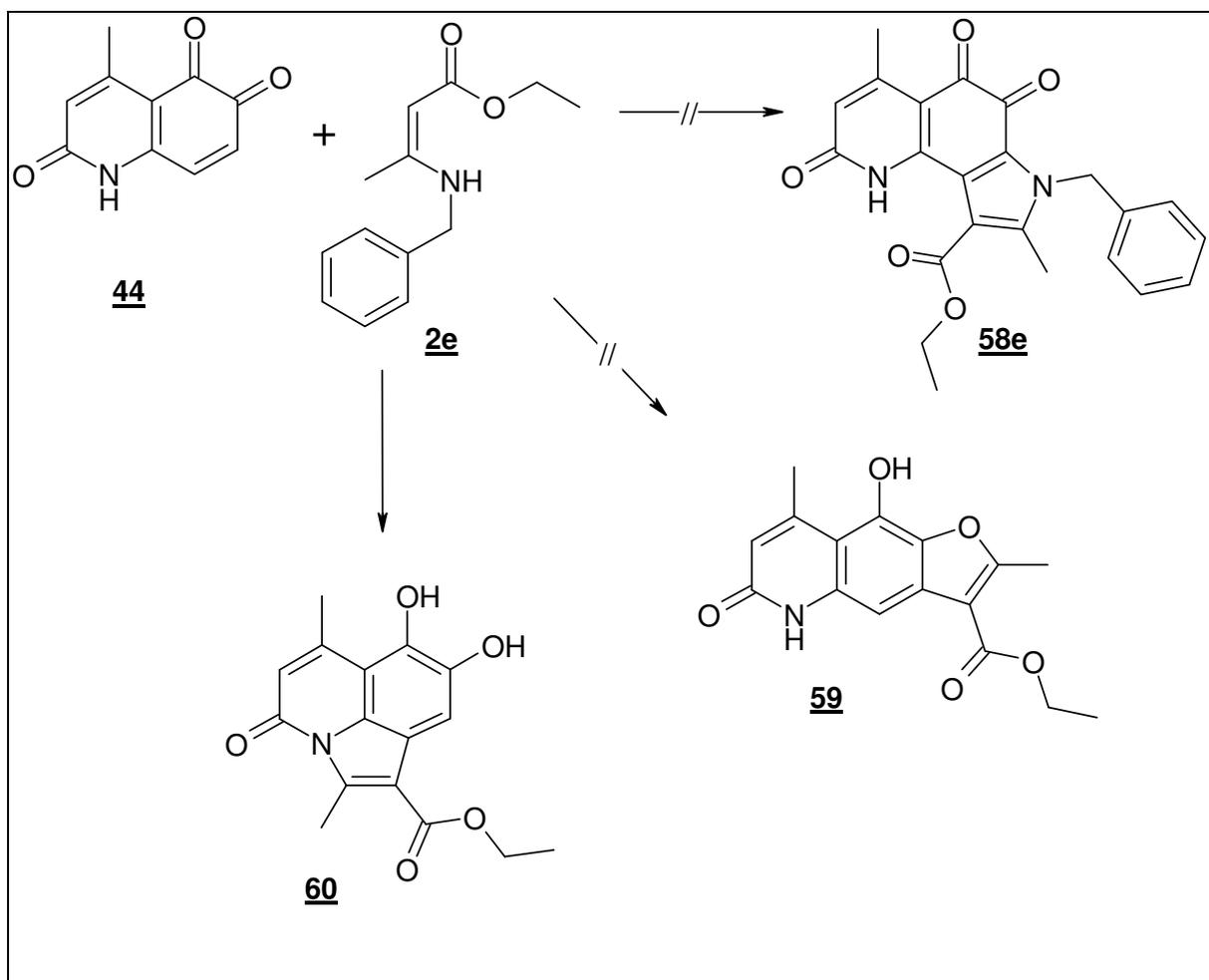
Abbildung 5 Vergleich der chemischen Verschiebungen ausgewählter Signale in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 44, 55, 56, 57 (Lösungsmittel: DMSO-D_6)

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erscheinen zwei Signale bei 179,65 ppm und 178,17 ppm für die Carbonylkohlenstoffe des Chinons. Das Signal für den Carbonylkohlenstoff der Lactamgruppe wurde bei 168,92 ppm registriert. Vorhanden sind auch die Signale der aromatischen Kohlenstoffatome der Anellierungsstellen und das Signal für das Kohlenstoffatom C-4, welches mit der Methylgruppe verbunden ist. Der Peak für C-3 erschien bei 114,28 ppm, C-7 kam bei 105,52 ppm zur Resonanz. C-8 erzeugte ein Signal bei 153,02 ppm. Auch dieses lässt sich dadurch erklären, dass der Morpholinstickstoff aufgrund seiner mesomeren Effekte die Elektronendichte an C-8 erhöht und dessen Signal dadurch hochfeldverschoben zur Resonanz kommt.

2.3 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit 3-Benzylamino-crotonsäureethylester

Die Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** mit 3-Benzylaminocrotonsäureethyl-ester **2e** in äquimolaren Mengen in Essigsäure verlief unter Bildung eines gelben Niederschlags.

Als Produkt waren einerseits ein Pyrrolochinolin **58e** denkbar, vergleichbar mit den von *Diepenbrock* aus 1,2-Naphthochinon und 3-Benzylamino-crotonsäureethylestern gebildeten Benzindolen. Ebenso möglich war die Bildung eines Furochinolins **59** unter Verlust der Sauerstofffunktion.



Schema 17: Umsetzung von **44** mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester **2e**

Die spektroskopische Untersuchung ergab, dass es sich bei der entstandenen Verbindung nicht um das erwartete Pyrrolochinolin oder Furochinolin, sondern um das ortho-perianellierte Pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin **60** handelt.

Das IR-Spektrum zeigt im Bereich von $3493\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ eine breite Bande, die als O-H-Valenzschwingung gedeutet werden kann. Ebenso deutlich sind Carbonylvalenzschwingungen, die bei 1706 cm^{-1} , sowie bei 1658 cm^{-1} auftreten. Diese Befunde würden sowohl auf das Furochinolin **59**, als auch auf das Pyrrolochinolin **60** zutreffen.

Massenspektrometrisch lässt sich ein Molpeak bei $m/z = 301$ feststellen, was gegen die Bildung von **58e** sprechen würde.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte ein Singulett für zwei austauschbare Protonen bei 9,85 ppm, ferner zwei Singulett-Signale bei 7,68 ppm und bei 6,30 ppm für die aromatische Protonen an C-3 und C-7, sowie die Signale der Methylen- und der Methylgruppe des Ethylesters, sowie je ein Singulett für die Methylgruppen bei 3,03 ppm und bei 2,62 ppm (vgl. Abb. 5).

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich das Enaminon an das Chinon addiert hat und unter Verlust der N-Benzylamin-Funktion eine Cyclisierung entweder über den Sauerstoff der Carbonylgruppe an C-6 zum Furan **59**, oder aber über den Lactam-Stickstoff zum Pyrrolochinolin **60** erfolgt ist.

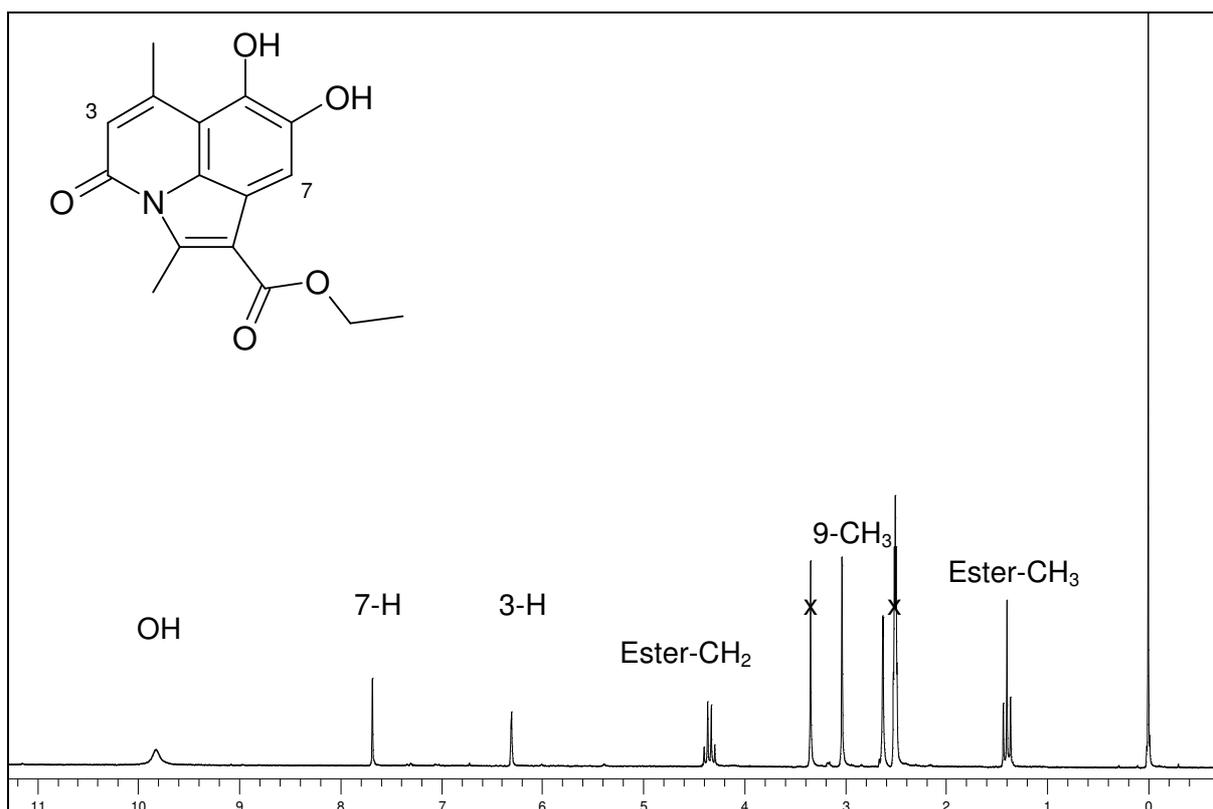


Abbildung 6: ^1H -NMR-Spektrum von **60** (200 MHz, Lösungsmittel: $\text{DMSO-}D_6$)

Zur Klärung der Frage, ob bei dieser Umsetzung das Furan **59** entstanden ist, wurde ein UV-Spektrum aufgenommen und mit dem einer Substanz verglichen, die ein mit **59** vergleichbares Chromophor enthält. Hierfür eignet sich das von Kawase beschriebene 2,3,8-Tri-methylfuro[2,3-g]6(5H)-chinolinon **61**²³, welches sowohl die Furan-, als auch die Carbostyryl-struktur beinhaltet.

61 zeigt im UV-Spektrum zeigte Absorptionsmaxima bei 342, 322 und 227 und bei 252 nm. Diese Absorptionsmaxima waren jedoch im Vergleichsspektrum von **60** nicht erkennbar. Hier lagen die Absorptionsmaxima bei 333 und 230 nm. Auch daraus lässt sich schließen, dass es sich bei der synthetisierten Verbindung nicht um das Furochinolin **59**, sondern um das Pyrrolochinolin **60** handeln sollte.

²³ Y. Kawase, S. Kondô, *Bulletin.Chem. Soc.Japan*, **1970**, *43*, 3268-3271

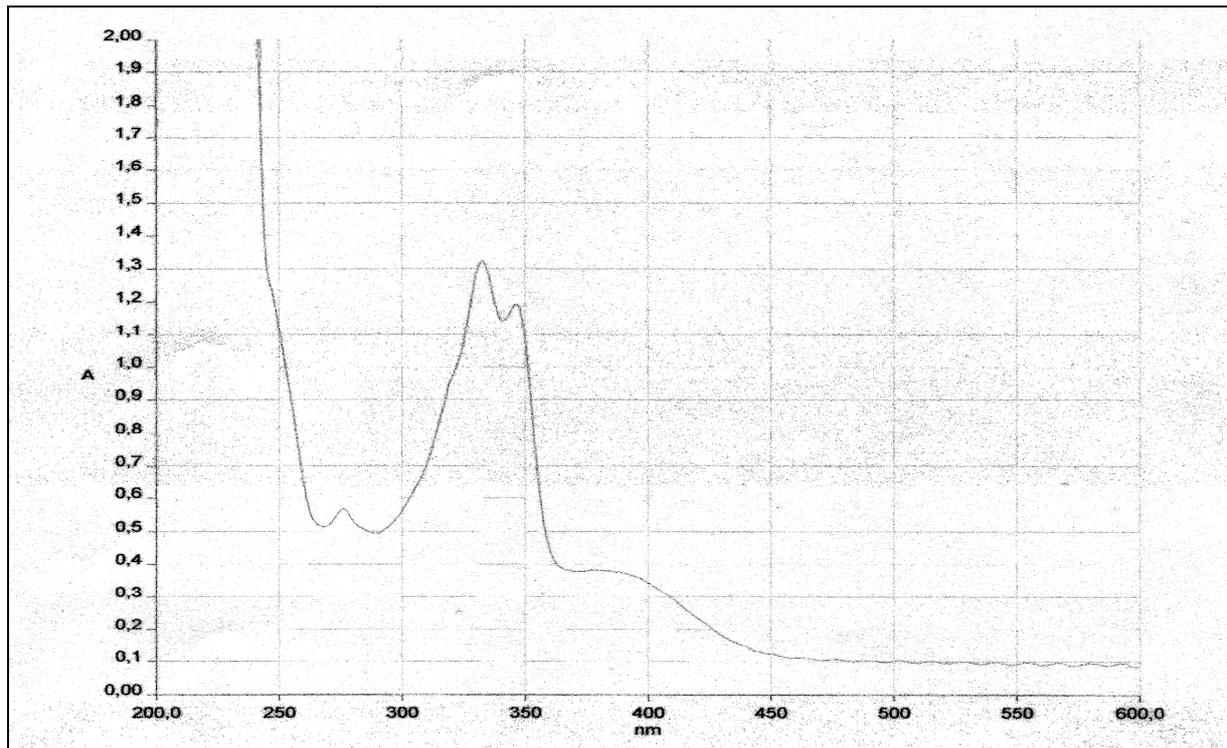


Abbildung 7: UV-VIS-Spektrum von 60 (Lösungsmittel Essigsäure/Diethylether)

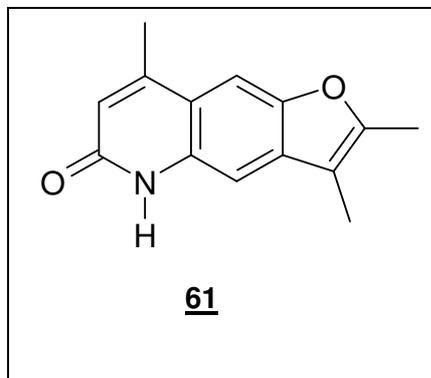
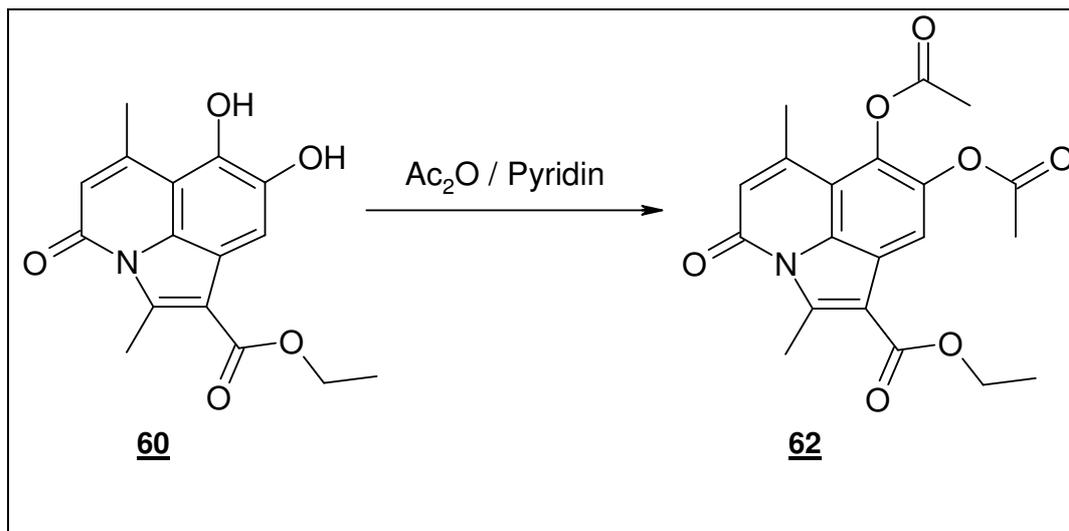


Abbildung 8

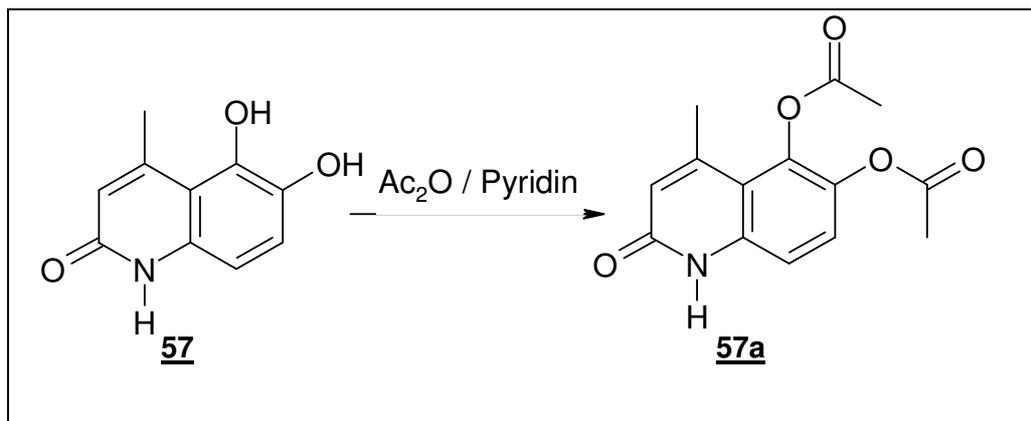
2.3.1 Umsetzung von **60** mit Acetanhydrid

Zum weiteren Beweis der Brenzcatechinstruktur der Verbindung **60** wurde diese mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen Pyridin umgesetzt. Es entstand das Diacetylprodukt **62**, welches sich spektroskopisch belegen lässt. Diese Tatsache beweist die Bildung von **60** und widerlegt die Bildung von **59**, dessen Struktur nur eine acetylierbare phenolische OH-Gruppe enthält und eine Acetylierung von Lactamen unter den durchgeführten Bedingungen erfahrungsgemäß nicht möglich ist (vgl. 2.11).



Schema 18: Acetylierung von **60**

Dieses wird durch einen Acetylierungsversuch des Brenzcatechinderivats **44a** deutlich, dessen Ergebnis das Diacetylprodukt **44b** war, bei dessen Bildung eine Veresterung der beiden phenolischen Hydroxylgruppen, nicht jedoch eine Amidbildung am Lactamstickstoff stattfand, was unter anderem aus dem IR-Spektrum von **44b** hervorging. Hier war neben der Carbonylbande der Lactamstruktur bei 1670 cm^{-1} eine intensive C-O-Valenzschwingung bei 1769 cm^{-1} erkennbar, welche charakteristisch für Carbonsäureester ist. Darüber hinaus war die N-H-Valenzschwingung der Lactamgruppe durch eine breite Bande bis hin zu 2817 cm^{-1} vorhanden.



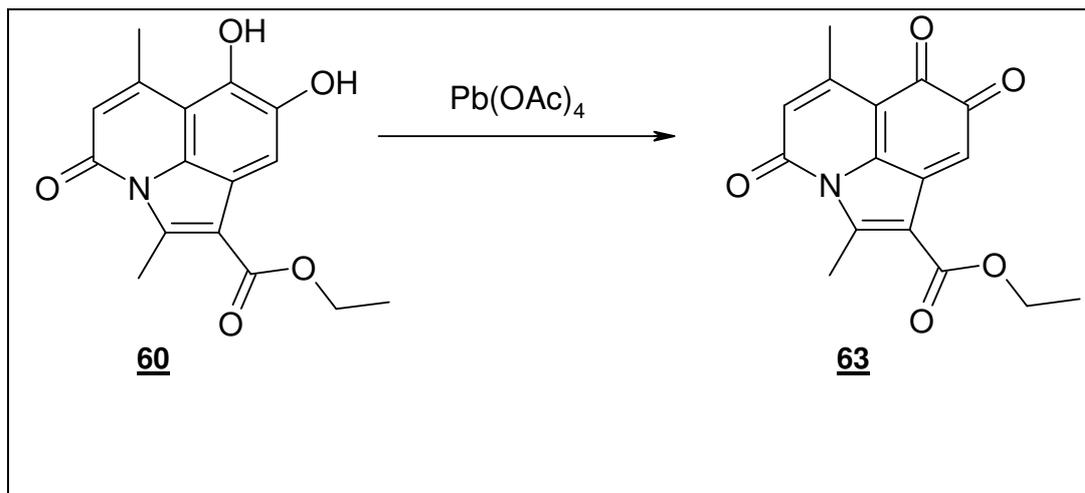
Schema 19: Acetylierung von **57**

2.3.2 Oxidation von **60** mit Blei(IV)-acetat

Eine interessante Strukturvariation von **60** ist eine Oxidation der Brenzcatechinstruktur zum o-Chinon **63**. Für diese Umsetzung boten sich die Oxidationsmittel Silber(I)-oxid und Eisen(III)-chlorid an, die sich aber als ungeeignet erwiesen, da sie mit der Verbindung nicht reagierten. Eine Oxidation liess sich mit Blei(IV)-acetat einem Essigsäure-Diethylether-Gemisch unter Eiskühlung durchführen, wobei sich das gebildete Chinon **63** als extrem instabil herausstellte.

Das IR-Spektrum zeigt deutliche Signale von CO-Valenzschwingungen im Bereich von 1720 cm^{-1} für die Estergruppe, 1664 cm^{-1} für das Chinon, sowie 1623 cm^{-1} für die Lactamstruktur, ferner fehlt im erwarteten Bereich eine OH-Valenzschwingung.

Massenspektrometrisch lässt sich der Molpeak bei $m/z = 299$ erkennen, ebenso lässt die Fragmentierung den Schluss zu, dass es sich bei der erhaltenen Verbindung um das erwartete Chinon handelt. Schlüsselbruchstücke waren insbesondere bei $m/z = 272$ (Abspaltung von CO) und bei 242 (Abspaltung von 2 Mol CO).



Schema 20: Oxidation von **60** mit Blei(IV)-acetat

Die erhaltene Substanz war aufgrund ihrer chemischen Instabilität nicht für eine $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und CHN-Elementaranalyse zugänglich.

Die Bildung des Chinons sollte auch durch UV-VIS-Spektroskopie belegt werden. Hierzu wurde ein Teil des Reaktionsansatzes nach Verdünnung mit dem zur Synthese verwendeten Lösungsmittelgemisch vermessen. Das Absorptionsmaximum im UV-Bereich liegt bei 542 nm, was ebenfalls die Bildung des Chinons **63** belegt.

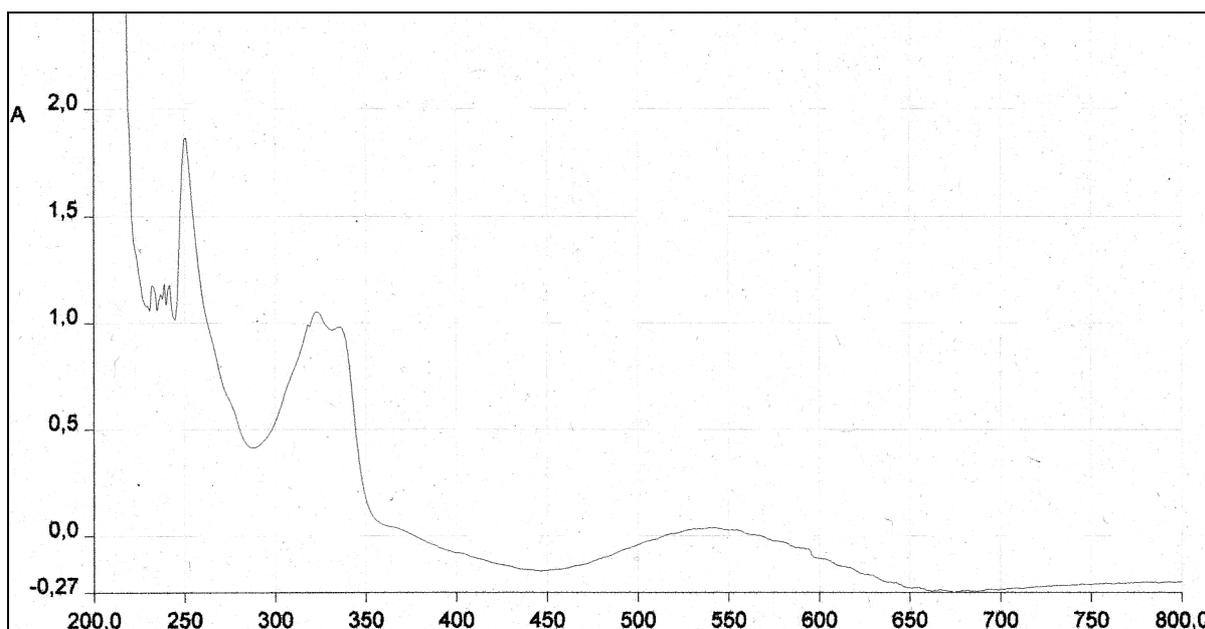
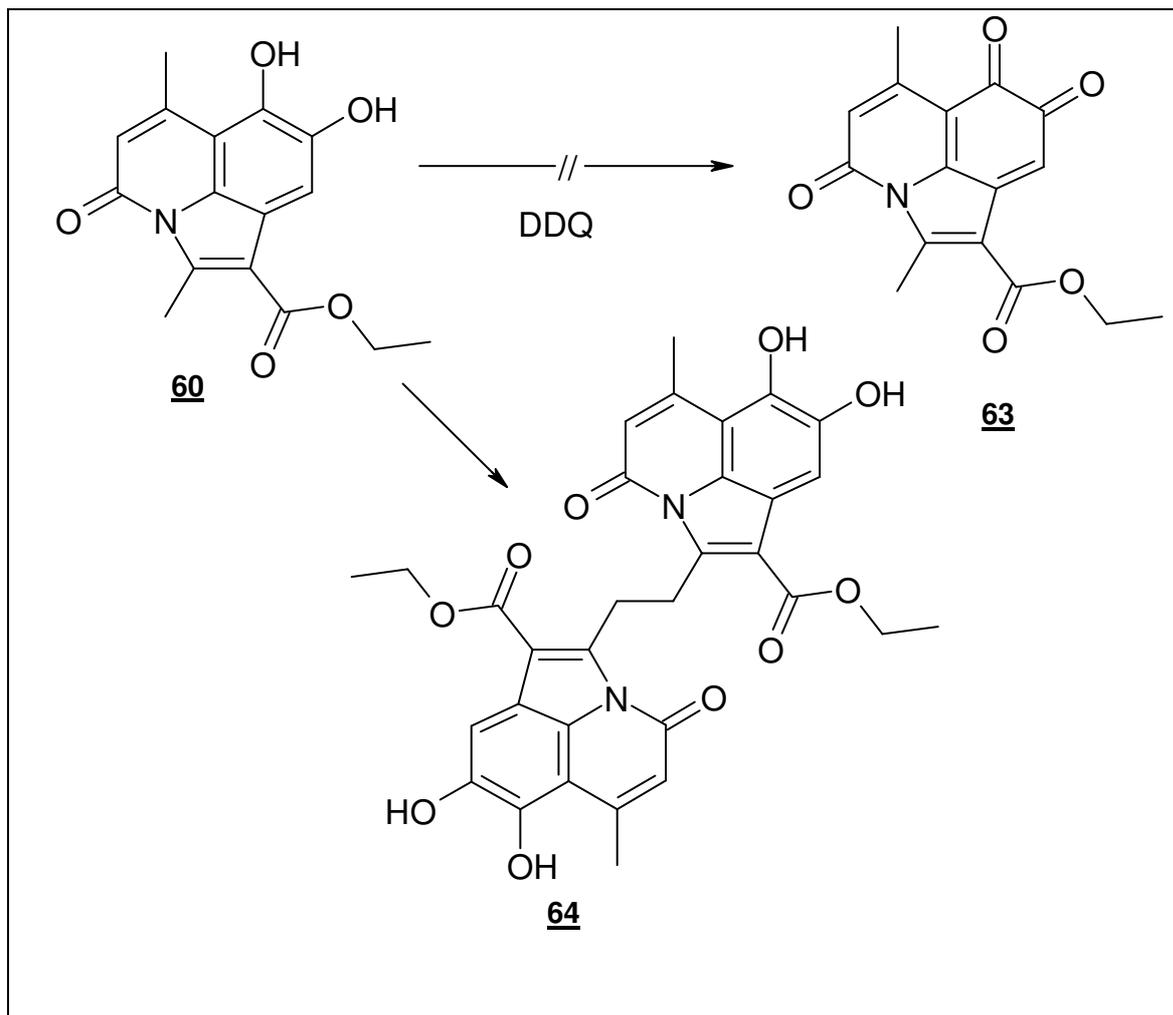


Abbildung 9: UV-VIS-Spektrum von **63** (Lösungsmittel: Essigsäure/Diethylether)

2.3.3 Oxidationsversuche von **60** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ)

Ein weiteres Oxidationsmittel, welches insbesondere zur Oxidation von mehrwertigen Phenolen bekanntermassen geeignet ist, ist DDQ. Als Lösemittel wurde Dioxan verwendet, weil das korrespondierende Hydrochinon des DDQ's in Dioxan unlöslich ist und durch Filtration vom Ansatz abgetrennt werden konnte, während das Oxidationsprodukt in Lösung blieb und nach Entfernen des Solvens isoliert werden konnte.

Die spektroskopische Untersuchung des Produktes liess den Schluss zu, dass die Umsetzung der Substanz mit DDQ zu der Bildung eines Dimers **64** geführt hat.



Schema 21: Bildung von **64**

IR-spektroskopisch ist **64** mit der Ausgangsverbindung **60** weitgehend identisch.

Massenspektroskopisch war der Molpeak bei $m/z = 600$ erkennbar, der 100%-Peak entspricht mit $m/z = 301$ genauso wie die Fragmentierung der Verbindung **60** als Monomer.

Bei einer FAB-MS-Messung zeigte den Molpeak bei 622, was dem Kation $M+Na-H$ entspricht.

Das 1H -NMR-Spektrum unterschied sich von dem von **60** darin, dass das Signal der Methylgruppe an C-9 verschwunden war und statt dessen ein tieffeldverschobenes Signal bei 4,05 ppm mit der Intensität von 4 Protonen erschien. Die OH-Gruppen der Brenzcatechinstruktur traten als zwei austauschbare Signale bei 9,65 und 9,85 ppm auf. Die Signale der Methylen- und der Methylgruppe des Estersubstituenten waren im Vergleich zu **60** mit 3,42 ppm, bzw 0,88 ppm zum höheren Feld verschoben.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist ein Signal für die die Monomere verbrückenden Methylengruppen tieffeldverschoben bei 25,1 ppm erkennbar, welches im C-H-gekoppelten Spektrum als Triplett detektiert wird. Auch die übrigen Signale passen auf die angenommene Struktur **64**. Diese Befunde wurden auch durch ein zweidimensionales $^1H/^{13}C$ -Korrelationspektrum belegt, bei dem die Korrelationssignale mit der Struktur in Einklang zu bringen sind. Hervorzuheben ist, dass das Signal im 1H -NMR-Spektrum bei 4,05 ppm mit dem Signal bei 25,1 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum korreliert (siehe Kreis in Abb. 10).

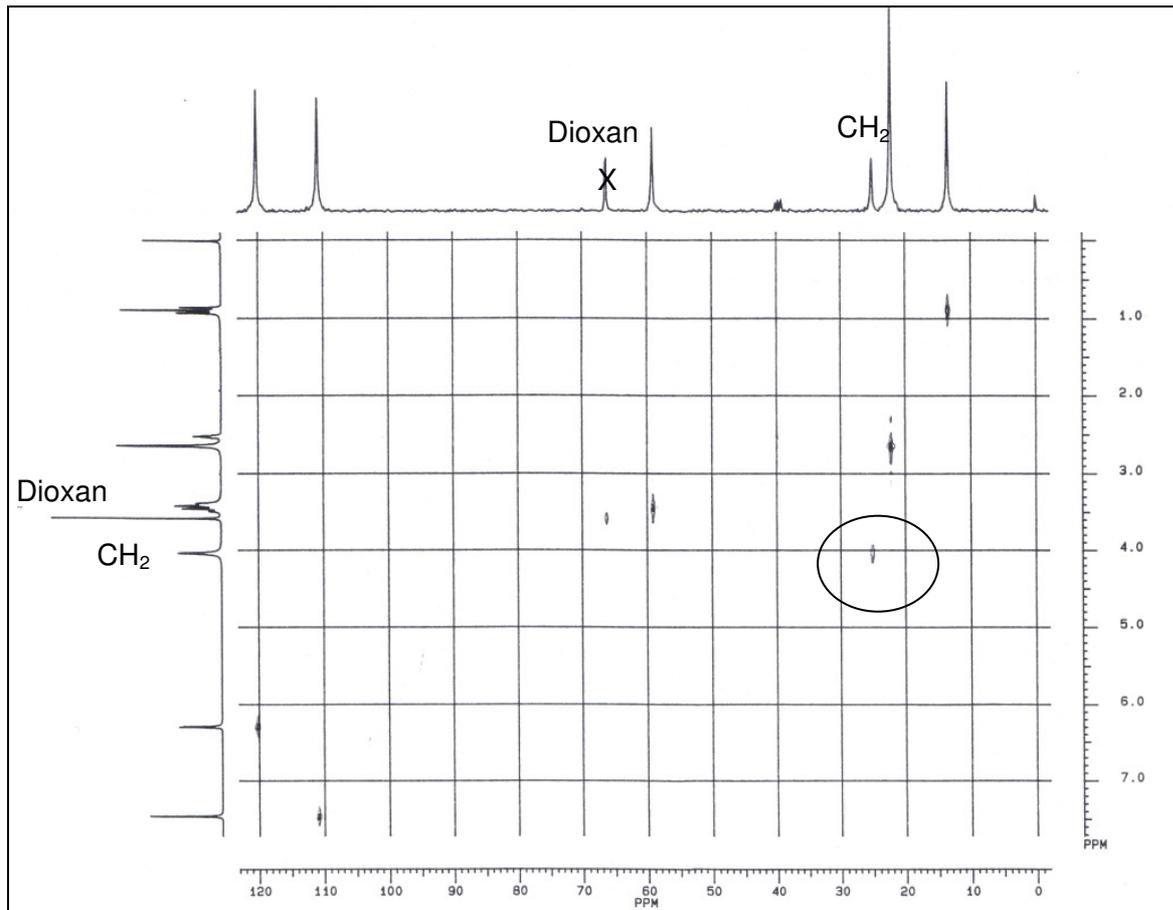


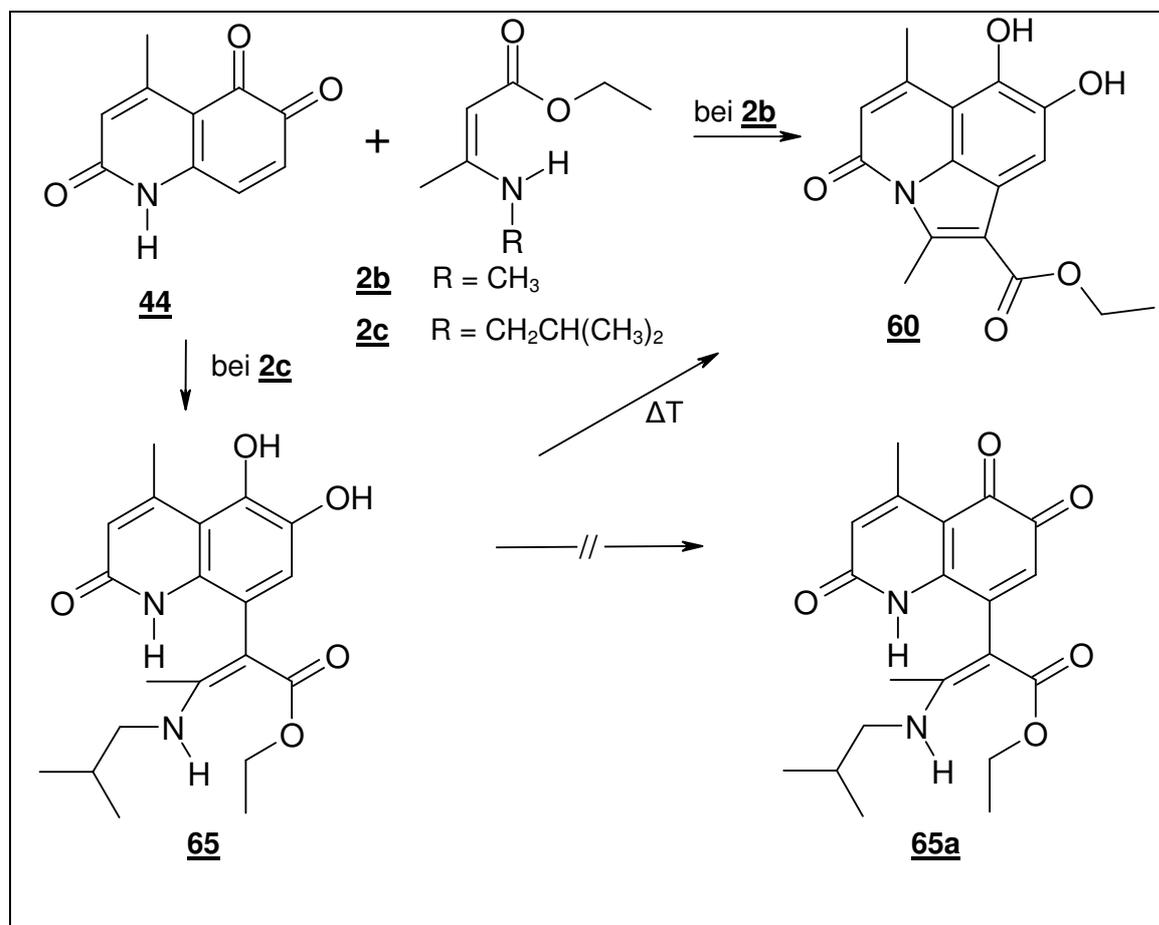
Abbildung 10: $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -COSY-NMR-Spektrum von **64** (200 MHz, Lösungsmittel DMSO- D_6)

2.4 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit aliphatisch substituierten Aminocrotonsäureethylestern

2.4.1 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit 3-Methylaminocrotonsäureethylester und 3-Isobutylaminocrotonsäureethylester

Die Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion wurde ebenfalls mit 3-Methylaminocrotonsäureethylester **2b** und 3-Isobutylaminocrotonsäureethylester **2c** durchgeführt, um das Reaktionsverhalten dieses Chinons mit anderen Aminocrotonestern zu untersuchen.

Ebenso wie bei der Umsetzung mit Benzylaminocrotonestern wurde das Chinon mit dem entsprechenden Enamin in wasserfreier Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt.



Schema 22: Umsetzung von **44** mit Aminocrotonaten **2**

Bei der Umsetzung von Methylaminocrotonester fiel nach einiger Zeit ein gelber Niederschlag aus, der optisch an das Pyrrolochinolin **60** erinnerte.

Die spektroskopische Untersuchung des umkristallisierten, wie auch acetylierten Produkts ergab, dass die bei dieser Reaktion entstandene Substanz identisch war mit **60**. Ebenfalls vergleichbar waren Schmelztemperatur und Ergebnis der Elementaranalyse.

Anders als bei der Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester **2e** und 3-Methylaminocrotonsäureethylester **2b** kommt es bei der Umsetzung von 3-Isobutylaminocrotonsäureethylester **2c** unter gleichen Reaktionsbedingungen zur Bildung einer blassgelben Substanz, die sich optisch, sowie dünnschichtchromatographisch von **60** unterschied.

Durch spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes konnte die erhaltene Verbindung als *Michael*-Addukt **65** identifiziert werden.

IR-spektroskopisch auffällig war bei Struktur **65** eine im Vergleich zu **60** breitere und intensivere Bande im Bereich von 3200 bis 3100 cm^{-1} für die OH- und auch N-H-Valenzschwingungen.

Im EI-Massenspektrum deutete ein Molpeak von $m/z = 301$ und die Signale der Abbauverbindungen darauf hin, dass die Substanz bei der Ionisation zur Verbindung **60** cyclisiert. Eine Umkristallisation führte durch Ringschluss zur Verbindung **60**.

Eine FAB-MS-Messung zeigte bei $m/z = 375$ den M+1-Peak.

Die Bildung der Struktur **65** wurde durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigt. Ein Signal bei 9,05 ppm deutete auf die Brenzcatechinstruktur hin, deren Protonen gegen D_2O austauschbar waren. Das Triplet bei 9,75 ppm, sowie ein Singulett bei 12,00 ppm zeigten, dass sowohl das Lactam-Proton, als auch der Isopropylaminrest der Enaminteilstruktur im Molekül vorhanden waren und die Verbindung nicht cyclisiert vorlag. Ein weiterer Hinweis für das Vorliegen des Isobutylaminrestes war ein Dublett bei 1,00 ppm mit insgesamt 6 Protonen für die Methylgruppen, überlagert mit dem Signal für die Methylgruppe der Ethylesterteilstruktur, ein Multiplett mit einem Proton bei 1,83 ppm, sowie ein Triplet mit zwei Protonen für die Methylengruppe bei 3,11 ppm.

Die leichte Cyclisierung von **65** zu **60** unter Aminabspaltung machte die Bestimmung der Elementarzusammensetzung mittels Verbrennungsanalyse unmöglich.

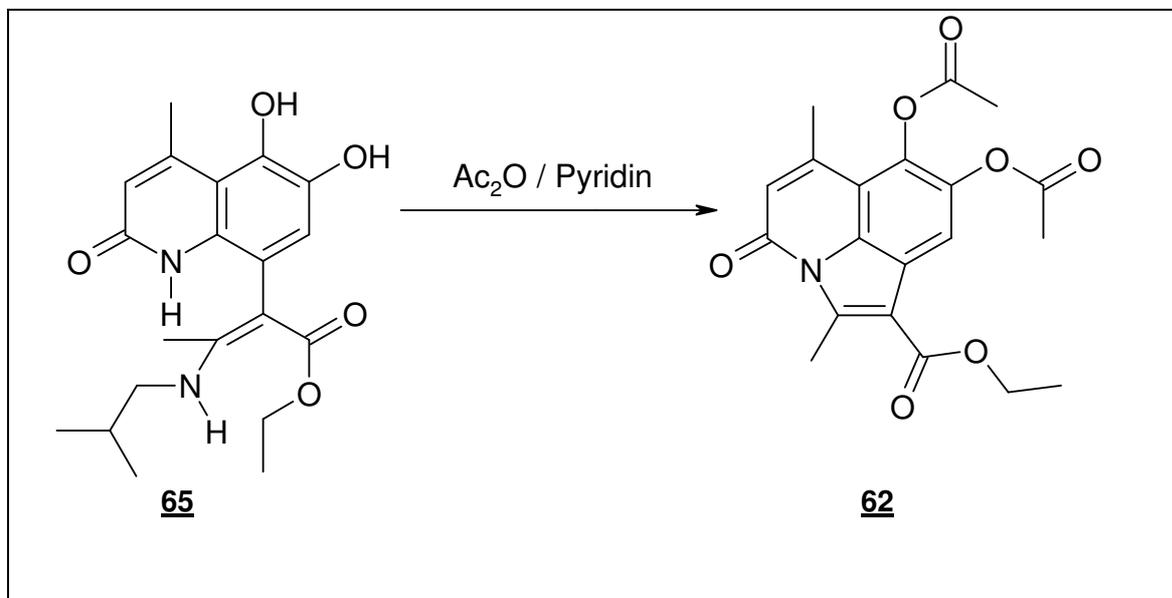
Versuche, auch bei der Umsetzung von anderen Aminocrotonaten durch Variation der Versuchsbedingungen diese *Michael*-Addukte gezielt herzustellen, verliefen erfolglos.

2.4.2 Oxidationsversuche von 65

Es wurde versucht, 65 in das korrespondierende Chinon 65a zu überführen. Als Oxidationsmittel wurden Silber(I)-oxid, Eisen(III)-chlorid und Mangan(II)-oxid eingesetzt. Die Umsetzungen führten zu komplexen Gemischen, aus denen keine reine Verbindung isoliert werden konnte (vgl. Schema 21).

2.4.3 Umsetzung von Verbindung 65 mit Acetanhydrid

Um die Brenzcatechinstruktur der Verbindung 65 zu beweisen wurde diese mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen Pyridin umgesetzt. Das erhaltene Acetylierungsprodukt entsprach dünnenschichtchromatographisch und spektroskopisch der Verbindung 62, die bereits vorher aus 60 hergestellt wurde (vgl. Schema 57). Durch Umsetzung der Verbindung 65 bei Raumtemperatur liess sich die Gewinnung eines ringoffenen Acetylierungsproduktes nicht erreichen.



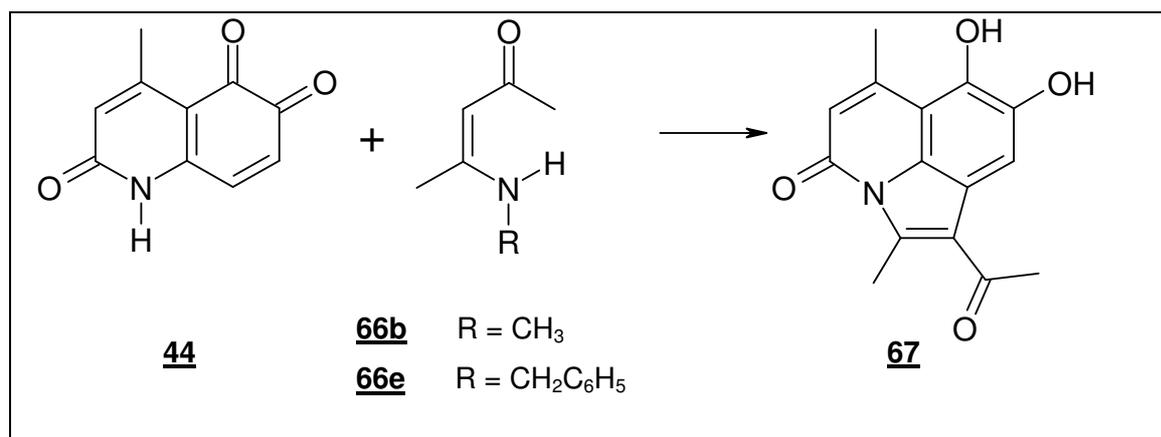
Schema 23: Acetylierung von 65

2.5 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit Aminopent-3-enonen

2.5.1 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit 4-Benzylaminopent-3-en-2-on und 4-Methylaminopent-3-en-2-on

Zur Klärung der Frage, ob das Reaktionsverhalten von **44** auch auf strukturverwandte Enaminone zutrifft, wurde das Chinon mit 4-Methylaminopent-3-en-2-on **66b** und 4-Benzylaminopent-3-en-2-on **66e** zur Reaktion gebracht. Die Umsetzung erfolgte auch hier durch Rühren der Edukte in wasserfreier Essigsäure bei Raumtemperatur. Der Ansatz wurde filtriert, am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und der Rückstand mit Isopropylalkohol zur Kristallisation gebracht. Es entstand ein gelbes Pulver, welches eine optische Ähnlichkeit mit **60** hatte.

Durch spektroskopische Untersuchung konnte bewiesen werden, dass es sich bei dem Produkt um das erwartete Pyrrolochinolin **67** handelte.



Schema 24: Umsetzung von **44** mit Aminopentenonen

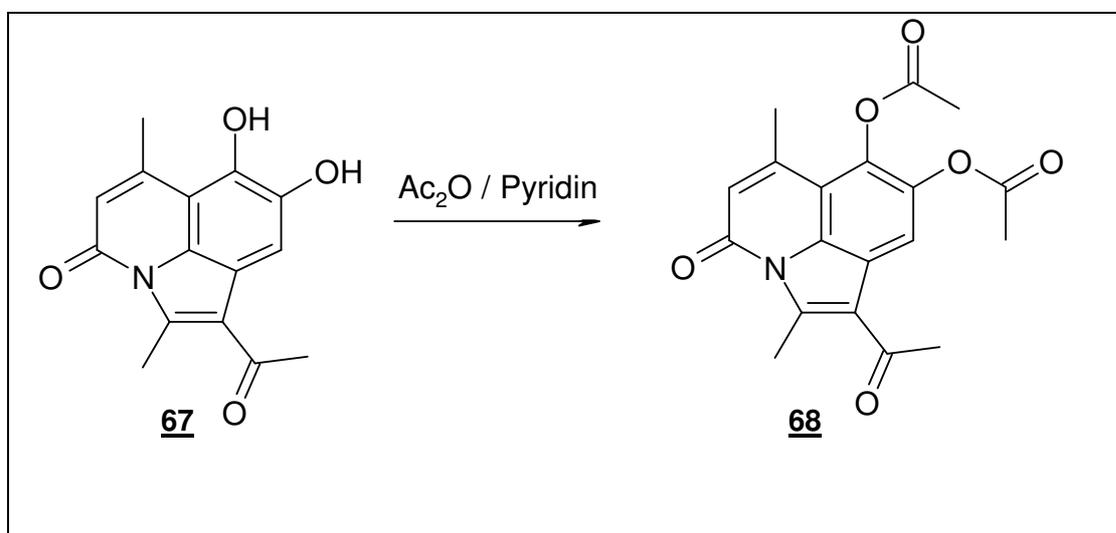
Das IR-Spektrum zeigte bei 3254 cm⁻¹ eine starke Bande für die OH-Valenzschwingung, ferner zwei ausgeprägte Signale bei 1659 und 1650 cm⁻¹ für die Carbonylgruppen des Lactams und des Acetylrestes.

Massenspektroskopisch war der Molpeak bei m/z = 271 erkennbar, ferner der 100%-Peak bei m/z = 256 für den Verlust der Methylgruppe des Acetylrestes.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **67** erinnert an Verbindung **60**. Ein tauschbares Signal mit der Intensität für 2 Protonen erschien bei 9,85 ppm für die Brenzcatechinteilstruktur, die Signale für die beiden aromatischen Protonen und die drei Methylgruppen erschienen im jeweils zu erwartenden Bereich.

2.5.2 Umsetzung von Verbindung **67** mit Acetanhydrid

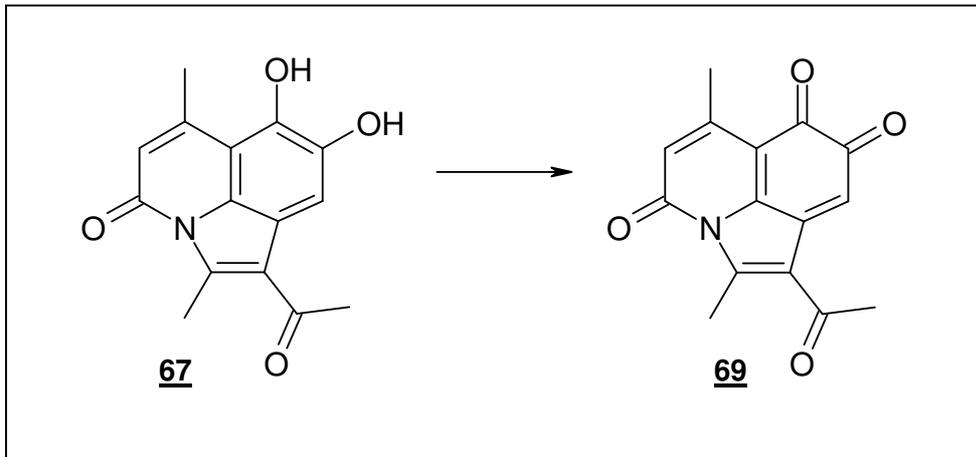
Zur Derivatisierung des Brenzcatechins wurde auch Verbindung **67** mit Acetanhydrid mit katalytischen Mengen Pyridin erhitzt. Die erhaltene weiße Substanz wurde spektroskopisch untersucht und stellte sich als das erwartete Acetylierungsprodukt **68** heraus.



Schema 25: Acetylierung von **67**

2.5.3 Oxidationsversuche von **67**

Wie bei Struktur **60** sollte auch hier versucht werden, durch Oxidation der Brenzcatechinstruktur **67** das Chinon **69** darzustellen. Die Oxidation erfolgte mit Blei(IV)-acetat in Essigsäure/Diethylether bei Eiskühlung. Der Reaktionsansatz verfärbte sich schnell von gelb nach rot-violett.



Schema 26: Oxidation von **67**

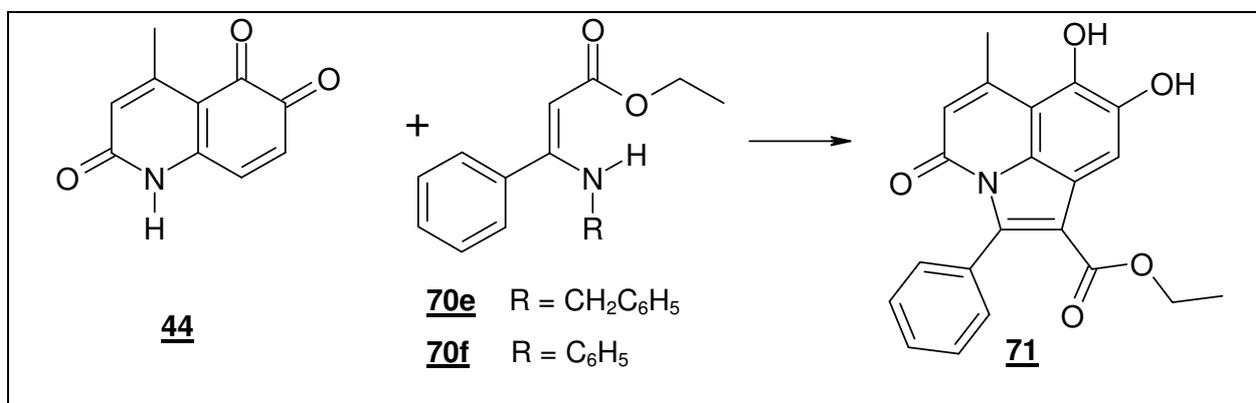
Da die Substanz **69** aufgrund ihrer chemischen Labilität nicht isoliert werden konnte, erfolgte zur Charakterisierung eine UV-VIS-spektroskopische Untersuchung. Die Verbindung **69** zeigte ein Absorptionsmaximum bei 525 nm, wodurch die Chinonbildung belegt werden konnte.

2.6 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit 3-Aminozimtsäureethylestern

2.6.1 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit 4-Benzylaminozimtsäureethylester und 4-Phenylaminozimtsäureethylester

Als weitere Enaminkomponente für die Umsetzung mit **44** schienen aminosubstituierte Zimtsäureester geeignet zu sein, da sie im Gegensatz zu den Crotonestern an Position C-3 phenylsubstituiert sind. Interessant war hierbei die Frage, ob der im Vergleich zur Methylgruppe voluminösere Phenylrest das Reaktionsverhalten mit dem Chinon beeinflusst. Eingesetzt wurden 4-Benzylaminozimtsäureethylester **70e** und 4-Phenylaminozimtsäureethylester **70f**. Die Umsetzung erfolgte auch hier bei Raumtemperatur in wasserfreier Essigsäure.

Als Produkt konnte in beiden Fällen das Pyrrolochinolin **71** isoliert werden.

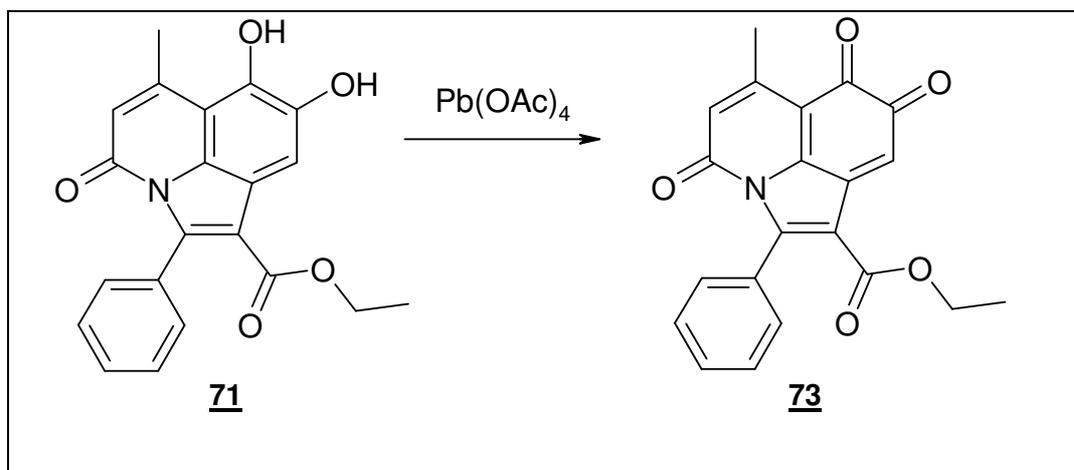


Schema 27: Umsetzung von **44** mit Aminozimtsäureethylestern

Das Massenspektrum bestätigte die Bildung von **71** durch den Molpeak $m/z = 363$, im ¹H-NMR-Spektrum lagen die Signale für die Brenzcatechinstruktur, die aromatischen Protonen, sowie die Signale der Ethylesterfunktion und die Methylgruppe an C-4 an den erwarteten Verschiebung.

2.6.2 Oxidationsversuche von 71

Auch die Brenzcatechinstruktur 71 sollte durch Oxidation in das entsprechende, möglicherweise im Vergleich zu 62 stabilere o-Chinon 73 überführt werden. Hierzu wurde 71 in Essigsäure/Diethylether mit Bleitetraacetat bei 0°C gerührt und anschliessend der Ansatz vom Lösungsmittel befreit. Die spektroskopische Untersuchung bestätigte die Bildung des Chinons 73.



Schema 28: Oxidation von 71

Auch diese Verbindung erwies sich als sehr instabil. Die Zersetzung der Substanz, welche sich violett in Essigsäure, Diethylether und Aceton löst, konnte in Lösung am Verblässen der Farbe verfolgt werden.

Im IR-Spektrum ist eine kräftige C-O-Valenzschwingung bei 1698 cm^{-1} deutlich erkennbar.

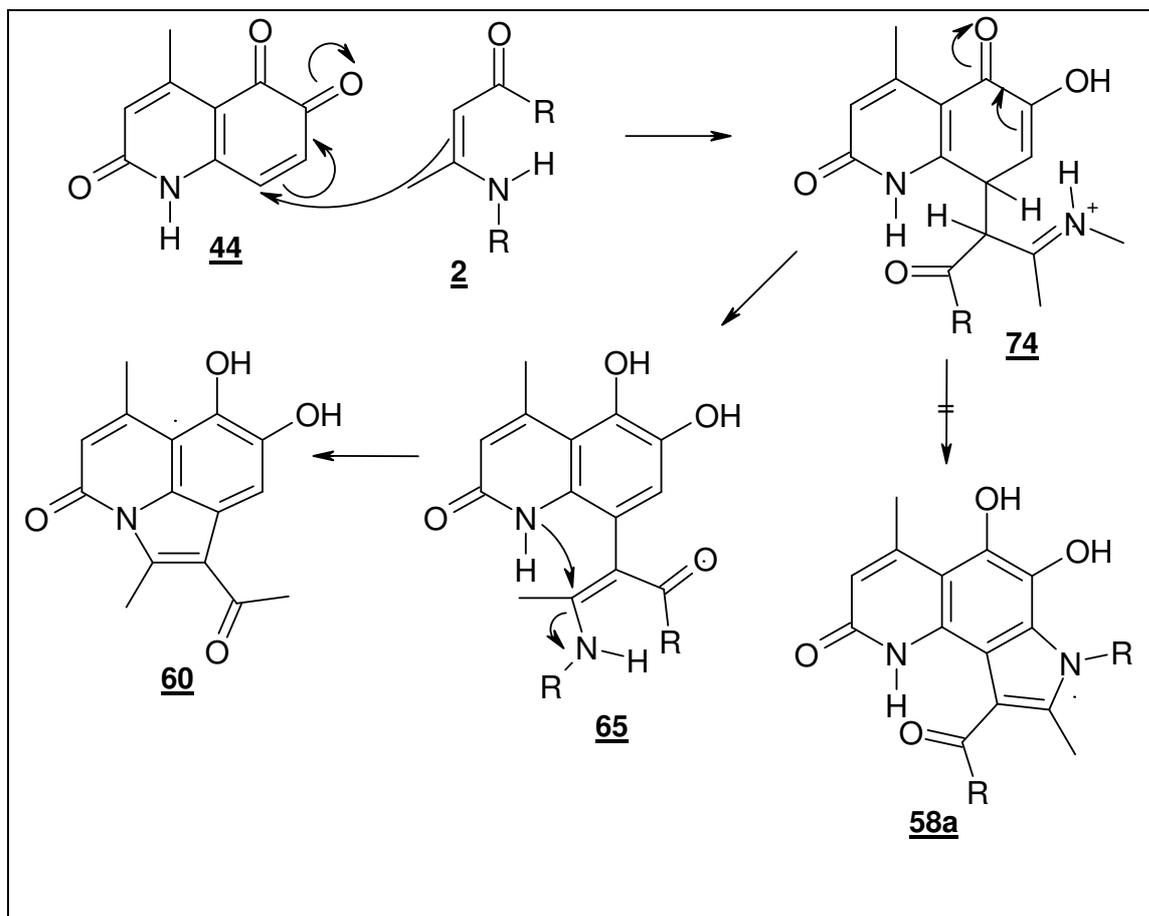
Das Massenspektrum zeigte den Molpeak von 73 bei $m/z = 361$.

Im UV-VIS-Spektrum, welches wie bei 62 direkt aus dem Ansatz nach Verdünnung gemessen wurde, konnte ein Absorptionsmaximum bei 545 nm registriert werden.

2.7 Diskussion des Reaktionsverlauf der Bildung der Pyrrololchinoline 60, 67 und 71

Mit Hilfe von spektroskopischen Untersuchungen der bei den Umsetzungen entstandenen Produkte konnte bewiesen werden, dass die Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion 44 mit Enaminen 2 vom Typ Aminocrotonsäureethylester, Aminopentenon oder Aminozimtsäureethylester nicht zur Bildung von Pyrrolo[h]chinolinen 58a führt. Deren Bildung wäre denkbar gewesen, wenn nach Angriff des Enamins nucleophil an der positivierten Stelle C-8 des Chinons 44 angegriffen hätte und im weiteren Verlauf das Addukt 74 eine Cyclisierung über die Position C-7 zum Pyrrolochinolin 58a eingegangen wäre.

In diesem Fall wäre jedoch nicht beim Einsatz verschieden N-substituierter Enamine das gleiche Produkt 60 entstanden, sondern der Amins substituent des Enamins wäre als Stickstoffsubstituent des Indols 58a erhalten geblieben, was durch spektroskopische Untersuchungen beweisbar gewesen wäre.



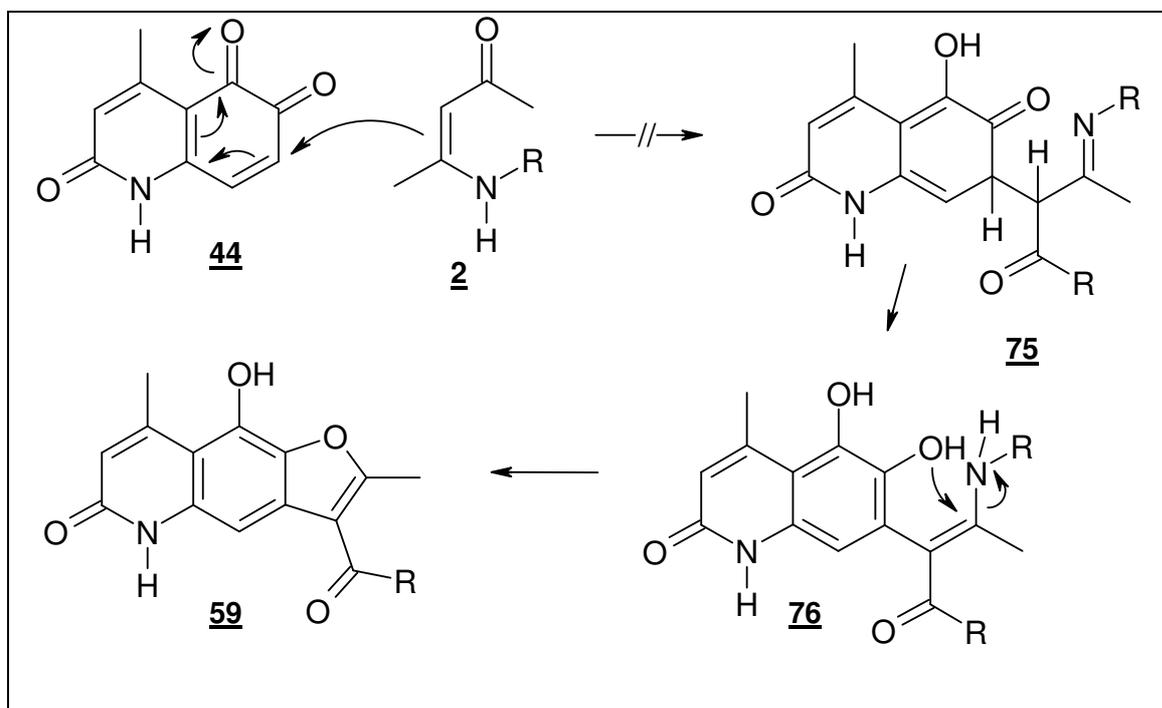
Schema 29: Mechanismus der Bildung von 60

Stattdessen erfolgte eine Cyclisierung des *Michael*-Adduktes **65** zum ortho-peri-anellierten Pyrrolochinolin **60**.

Ebenfalls möglich war die Bildung eines Furochinolins **59**, wenn der Angriff des Enamins nicht an Position C-8, sondern an Position C-7 des Chinons zum Primäraddukt **75** stattgefunden hätte und es im weiteren Verlauf bei Struktur **76** zu einem Ringschluss des Phenolsauerstoffs über das zum Stickstoff der Enaminteilstruktur in α -Position stehende Kohlenstoffatom unter Eliminierung des Amins gekommen wäre.

Das hierbei entstandene Furan wäre auf Grund der massenspektroskopischen Untersuchung schwierig vom Pyrrolochinolin **60** zu unterscheiden gewesen, da beide Verbindungen eine Molmasse von 301 g/mol besitzen.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wäre eine Unterscheidung der Signale der Protonen der Brenzcatechinstruktur aus **60** von den Signalen der Phenol- und Lactamprotonen des Furochinolins **59** schwierig, da sie bei ähnlichen Verschiebungen registriert werden und sich möglicherweise überdecken könnten. Eine Entscheidungshilfe war die Aufnahme eines UV/VIS-Spektrums und dessen Vergleich mit dem Spektrum von Struktur **61**. Auch das unterschiedliche Acetylierungsverhalten (vgl. Kap. 2.11) der beiden in Frage kommenden Strukturen lässt den Schluss zu, dass die Struktur des Furans **59** nicht auf das erhaltene Produkt zutrifft.



Schema 30: Mögliche Bildung von **59**

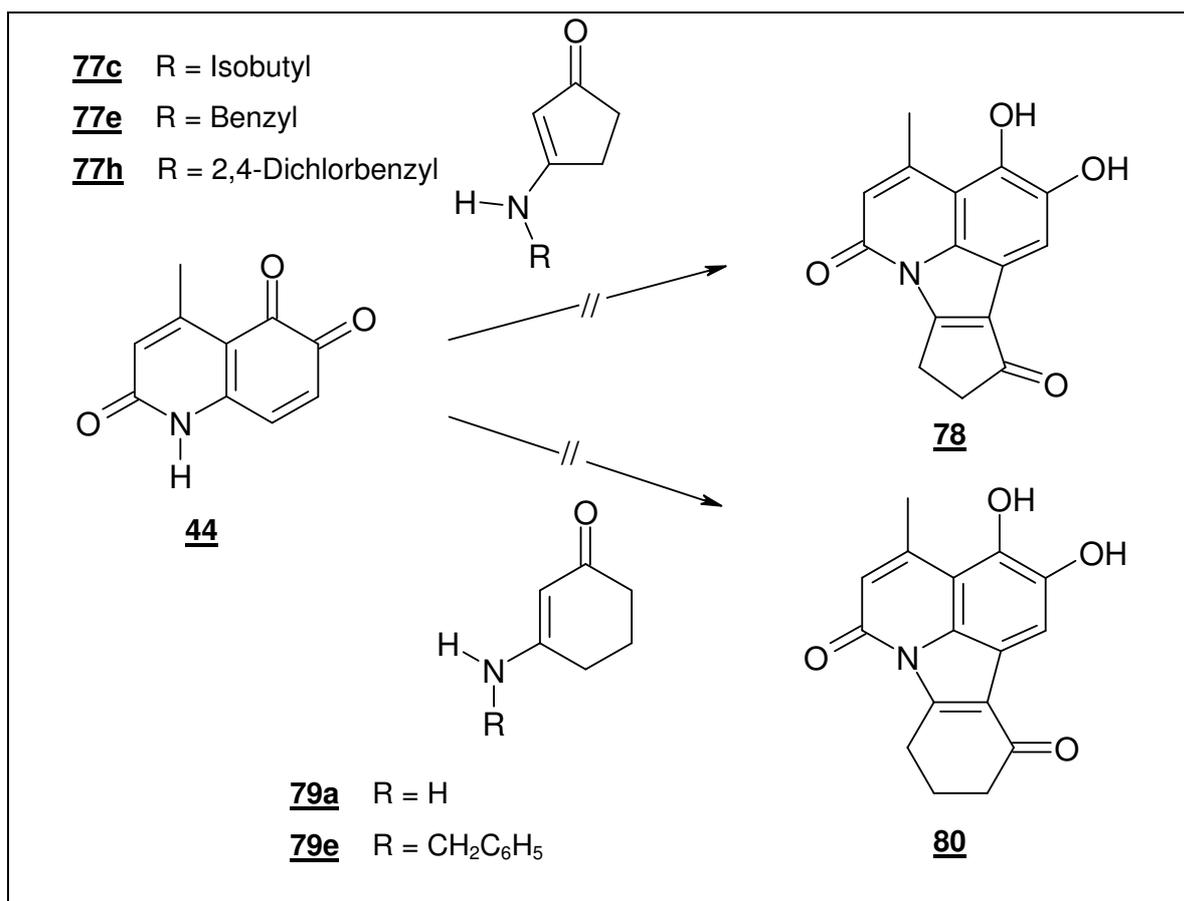
2.8 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit cyclischen Enaminen

Zur Klärung der Frage, ob sich auch cyclische Enamine mit 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion zur Reaktion zu bringen sind, wurden als Enaminkomponenten auch 3-Aminocyclopentenone, 3-Aminocyclohexenone, 3-Aminocycloheptenone, sowie 3-Amino-5,5-dimethylcyclohexenone und 1,3-Dimethyl-4-aminouracile eingesetzt. Interessant war hierbei, ob der Enaminangriff am Chinon wie bei den offenkettigen Enaminen vom Amino-crotonat, -cinnamat oder -pentenon-Typ an der Position C-8 erfolgt oder ob für die Addition auch die in Frage kommende Position C-7 möglich ist.

2.8.1 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit 3-Aminocyclopent-2-enonen und 3-Aminocyclohex-2-enonen

Hierbei wurden sowohl 3-Benzylaminocyclopent-2-enon und 3-Isobutylaminocyclopent-2-enon²⁴, als auch 3-Aminocyclohex-2-enon und 3-Benzylamino-cyclohex-2-enon unter den gleichen Bedingungen wie die offenkettigen aminocrotonate und -cinnamate, sowie die Aminopentenone umgesetzt. Diese Enamine liessen sich nicht zu dem erwarteten Cyclopenta-pyrrolochinolin-dion **78**, bzw. zum Pyridocarbazol **80** umsetzen, sondern gingen aus der Reaktion unverändert wieder hervor.

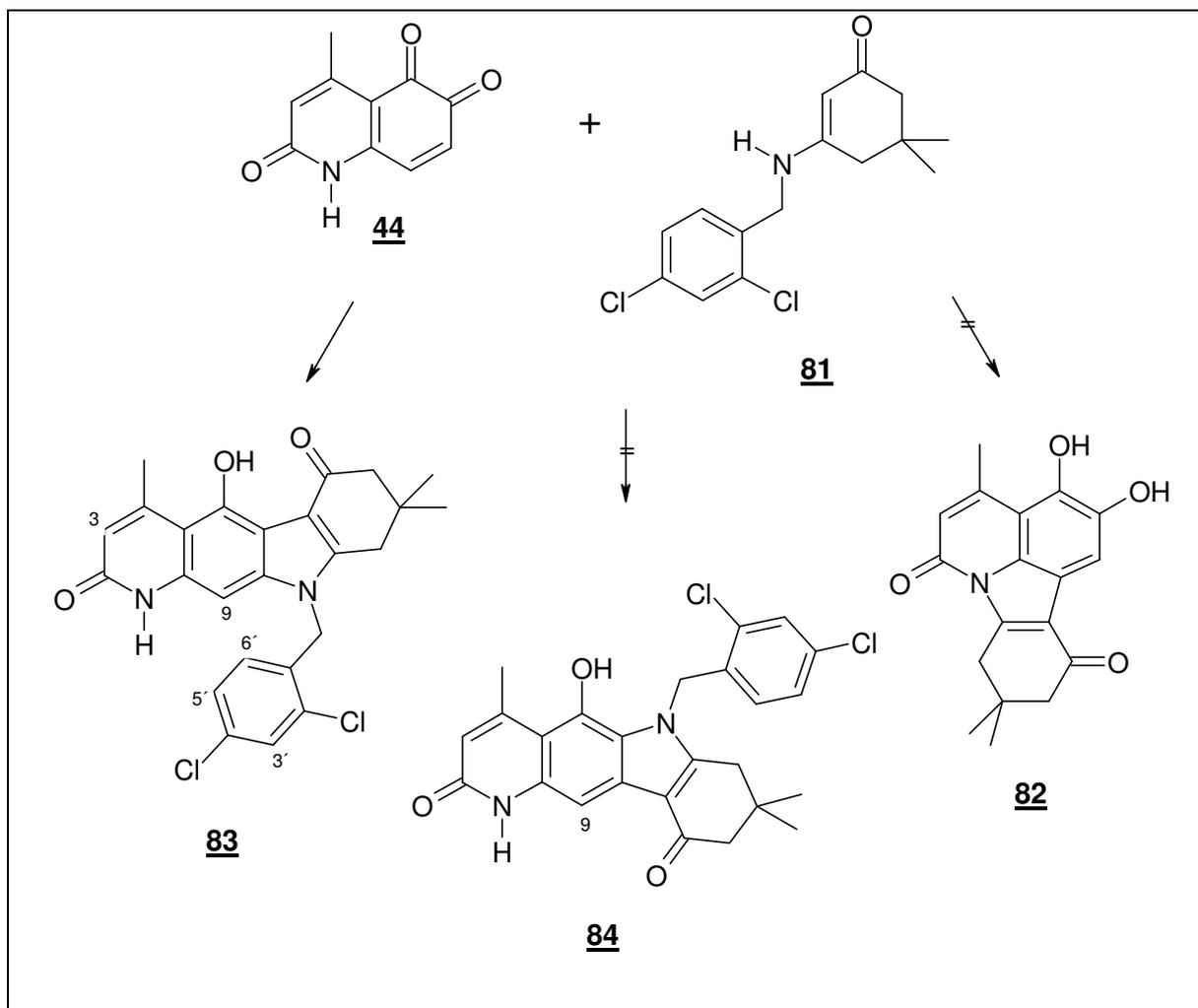
²⁴ In Anlehnung an: B. Kikani, J. McKee, M. Zanger, *Synthesis*, **1990**, 176



Schema 31: Versuch der Umsetzung von **44** mit **77** und **79**

2.8.2 Umsetzungen von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit 3-(2,4-Dichlorbenzyl)-amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enon

Anders verhielten sich 3-(2,4-Dichlorbenzyl)-amino-5,5-dimethyl-cyclohex-2-enon **81**. Bei der Reaktion liess es sich im Gegensatz zu anders substituierten Amino-5,5-dimethylcyclohexenonen umsetzen und reagierte mit dem Chinon **44** nicht wie erwartet zum ortho-peri anellierten Pyridocarbazol **82**, sondern zum linearen Carbazol **83**.



Schema 32: Reaktion von **44** mit **81**

Aus dem Massenspektrum ist durch den Molpeak bei $m/z = 468$ bereits ersichtlich, dass es nach der Enaminaddition nicht zu einer Cyclisierung über den Lactamstickstoff unter Amineliminierung gekommen sein konnte und das Produkt die Struktur **83** oder **84** besitzen musste. Ebenfalls dafür sprach das Muster des Molpeaks, welcher die Isotopenintensitäten für Verbindungen mit zwei Chloratomen wiedergab. Darüber hinaus entstand im Rahmen der Fragmentierung Dichlortoluol mit $m/z = 159$.

Eine endgültige Aussage über die Struktur des Produktes liess das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu. Deutlich erkennbar waren die Signale der aromatischen Protonen sowie die Methylengruppe des Dichlorbenzylrestes. Stark tieffeldverschoben bei 7,78 ppm erschien das Signal für das Proton an C-3', die Signale für die Protonen an C-5' und C-6' waren als AB-System bei 7,35 ppm und 6,55 ppm zu erkennen. Letzteres Signal war überlagert von dem Singulett bei 6,50 ppm vom Proton an C-11. Der C-3-Wasserstoff erschien als Signal bei 6,04 ppm. Ebenfalls stark tieffeldverschoben bei 11,19 ppm war das Signal für die phenolische OH-Gruppe. Diese

Tatsache lässt den Schluss zu, dass es sich bei dem Umsetzungsprodukt nicht um die Verbindung **84** handelte, da hierbei das Proton an C-11 durch den benachbarten Carbonylsauerstoff chelatisiert wäre und damit stärker tieffeldverschoben zu registrieren wäre. Für die Bildung von **83** sprach, dass durch die Nachbarschaft der phenolischen OH-Gruppe mit der Carbonylgruppe dieses phenolische Proton chelatisiert vorlag und daher im tiefen Feld bei 11,16 ppm zu detektieren war.

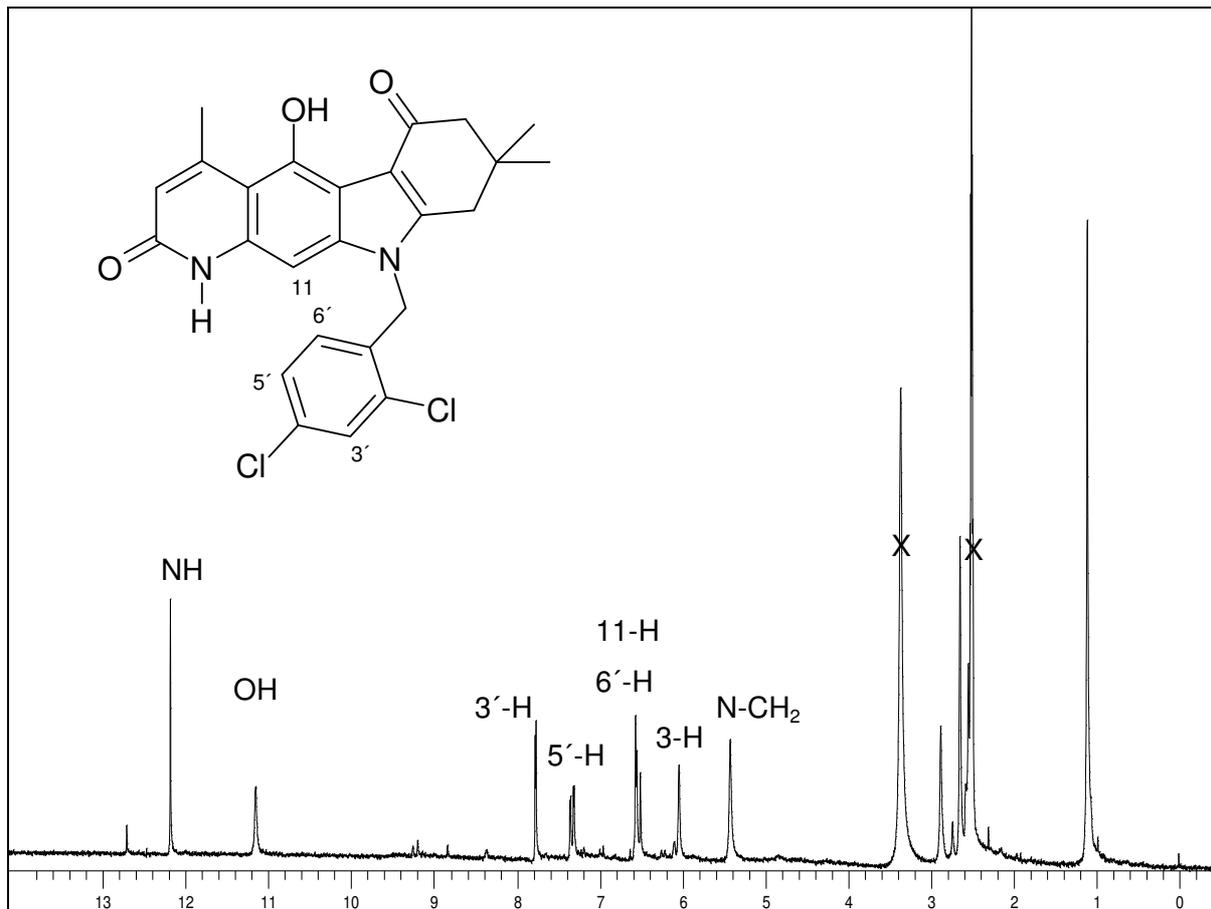
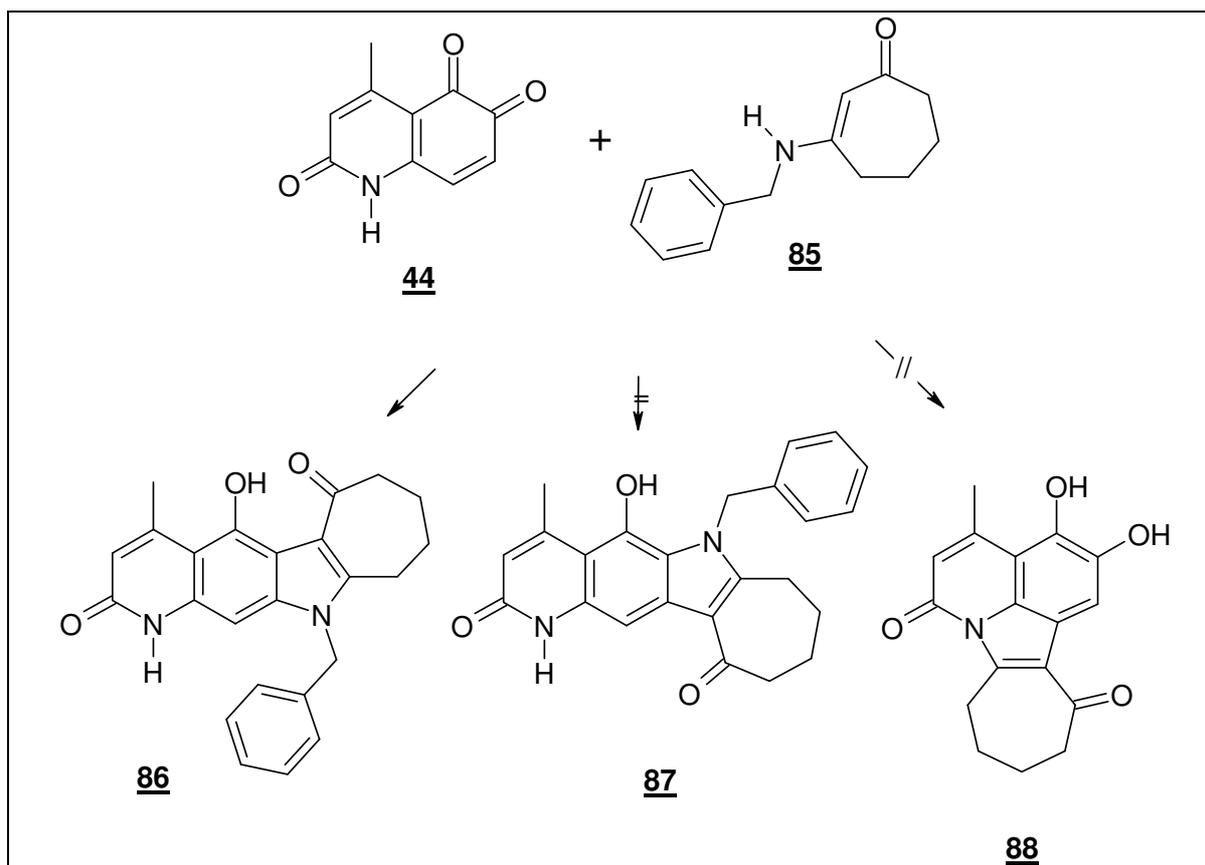


Abbildung 11: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **83** (200 MHz, Lösungsmittel: DMSO- D_6)

2.8.3 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit 3-Benzylaminocyclohept-2-enon

In gleicher Weise wie **81** liess sich 3-Benzylaminocyclohept-2-enon **85**²⁵ mit 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion in wasserfreier Essigsäure umsetzen. Es entstand, wie erwartet, das linear-annelierte Pyridocarbazol **86**.



Schema 33: Umsetzung von **44** mit **85**

Auch in diesem Fall konnte die Bildung eines Pyrrolochinolins **88** aufgrund des massenspektroskopischen Ergebnisses ausgeschlossen werden. Der gefundene Molpeak bei $m/z = 386$ liess vermuten, dass sich entweder Verbindung **86**, oder Verbindung **87** gebildet hatte.

Eine Möglichkeit, **86** von **87** zu unterscheiden, war auch hier die Tatsache, dass bei **86** das Proton der phenolischen OH-Gruppe durch die Nachbarschaft zur Carbonylgruppe chelatisiert vorlag.

²⁵ In Anlehnung an: W. Dammert, E. Reimann, *Arch.Pharm.*, **1977**, 310, 172-175

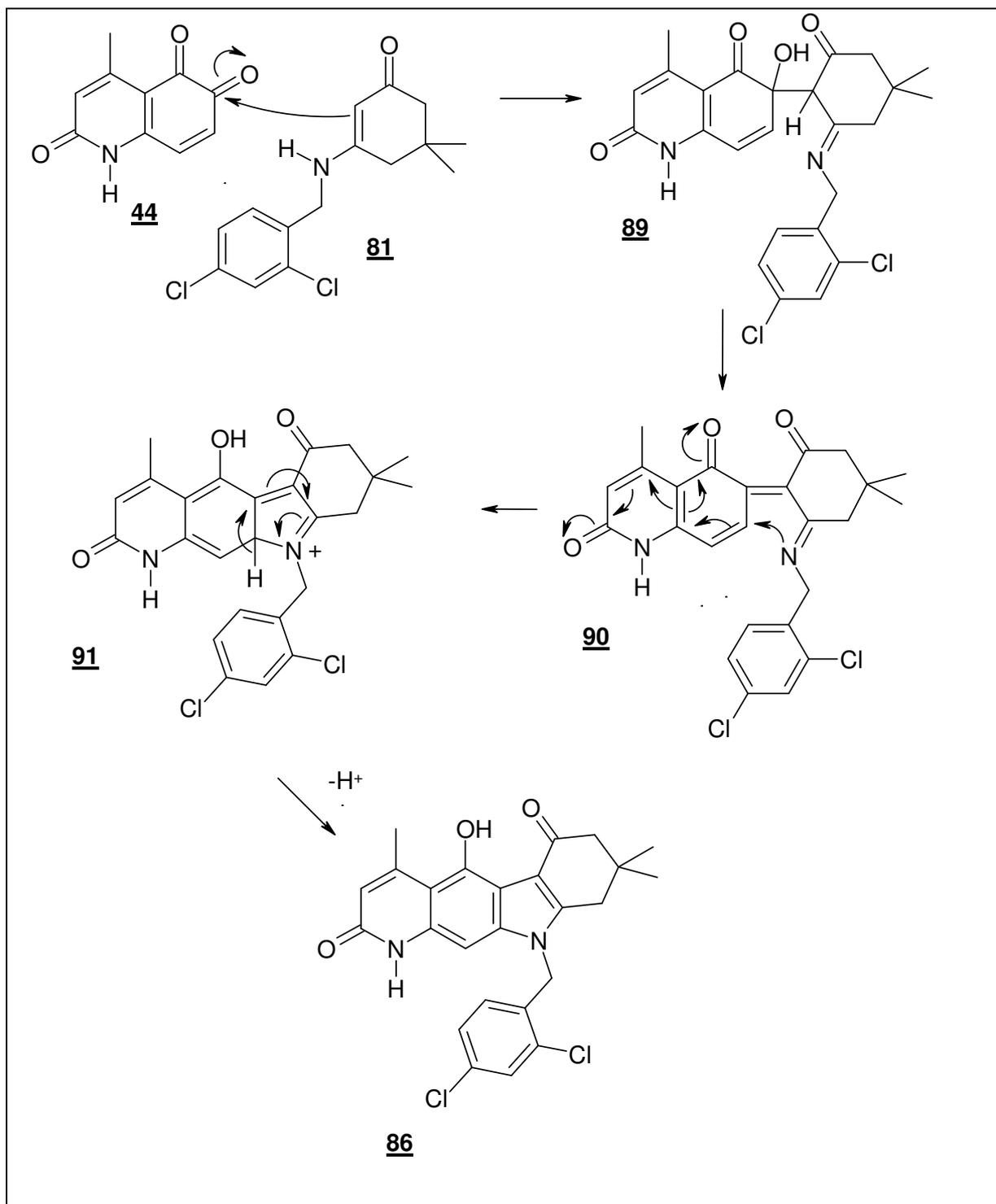
Da die Substanz sehr schlecht löslich ist, konnte eine Charakterisierung nicht mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie vorgenommen werden. Daher war es unmöglich, dass oben genannte Phänomen im Protonenresonanzspektrum zu erkennen.

Eine Möglichkeit, die Chelatisierung des Protons dennoch zu beweisen, war die Aufnahme eines IR-Spektrums, in dem bei 2960 cm^{-1} eine sehr breite Bande für die OH-Valenzschwingung zu erkennen war. Derartig breite Banden sind charakteristisch für OH-Chelate, da Wasserstoffbrücken dazu führen, dass die O-H-Valenzschwingung des Phenols bei kleineren Wellenzahlen, wie hier bei Struktur **86**, erfolgt. So erscheint die Struktur **86** als wahrscheinlich, obwohl sie nicht mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie aufgeklärt werden konnte.

2.8.4 Diskussion des Reaktionsverlaufs zur Bildung von **83 und **86****

Im Gegensatz zu den offenkettigen Enaminen vom Aminocrotonat-, -cinnamat- und -pentenon-Typ reagierten die Verbindungen **81** und **85** nicht zu Pyrrolochinolinen, sondern zu linear kondensierten Pyridocarbazolen.

Der Reaktionsmechanismus der Bildung dieser Strukturen wird im Folgenden am Beispiel des Enamins **81** diskutiert.



Schema 34: Mechanismus zur Bildung von **86**

Der Initialschritt der Reaktion war die Addition des Enamins an den Carbonylkohlenstoff C-6. Aus der resultierenden Zwischenstufe **89** entstand nach Eliminierung von Wasser Struktur **90**, welche mit dem Aminrest über den Kohlenstoff C-7 der Chinonteilstruktur zum Carbazoliniumion **91** cyclisierte und nach Protonenabspaltung Verbindung **86** lieferte.

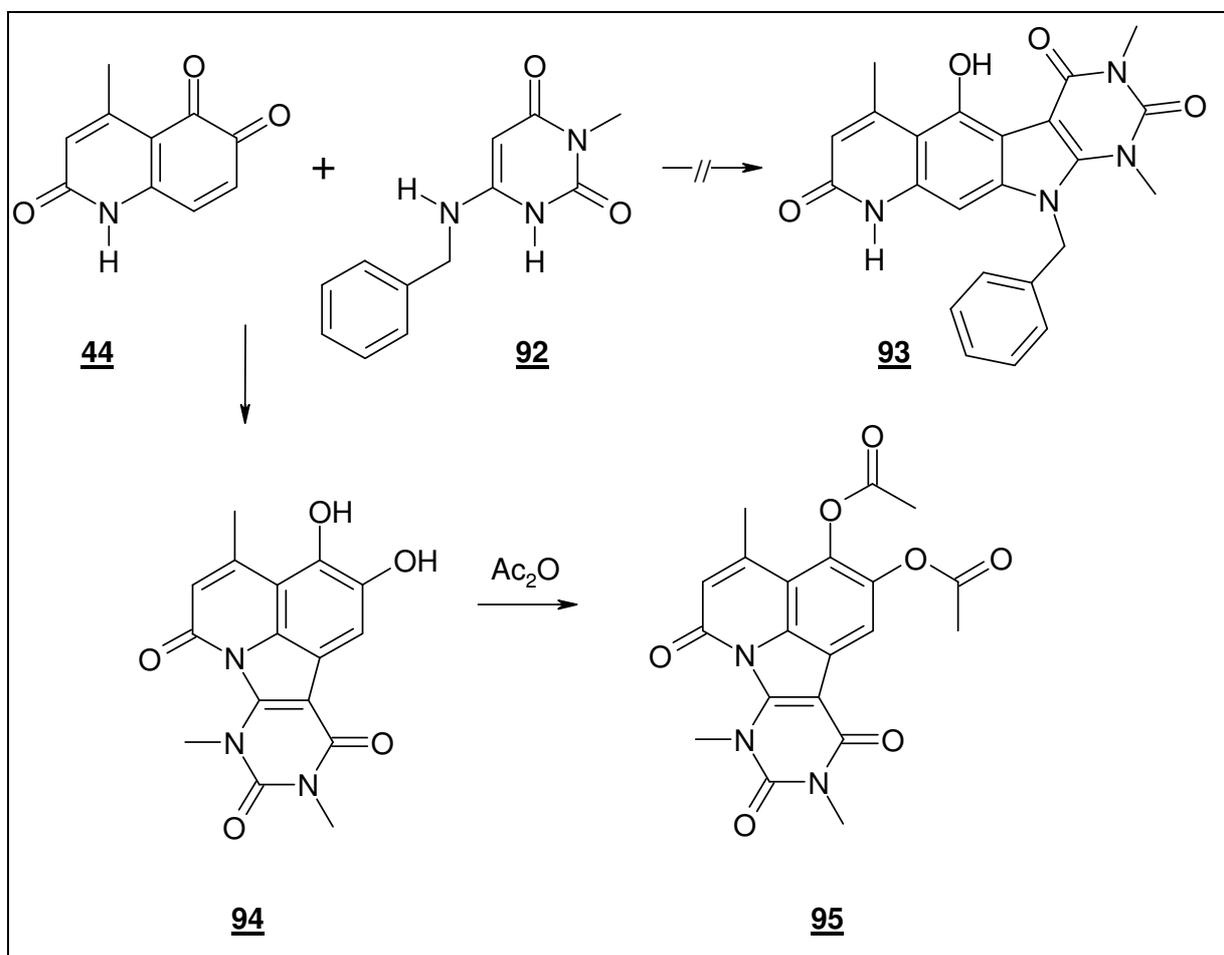
Eine mögliche Ursache dafür, dass die beiden cyclischen Enaminone **81** und **85** nicht wie die offenkettigen Enaminone die über den Lactamstickstoff ringgeschlossenen Pyrrolochinoline

gebildet hatten, war die Tatsache, dass **81** und **85** als cyclische Verbindungen sehr voluminös sind und es zusätzlich an der Lactamstruktur des Chinons zur Abstossung mit den Benzylstrukturen des Enamins, welche eine hohe Elektronendichte besitzen, kommt. Dadurch war ein Angriff in der Position C-8 des Chinons ungünstig, so dass die Addition des Enamins an der ebenfalls geeigneten Position C-7 erfolgte. Ein weiterer entscheidender Unterschied ist die Tatsache, dass Enamine von cyclischen Typ in ihrer Konfiguration grundsätzlich in der E-Form fixiert vorliegen, während sich bei Enaminonen vom Typ der Aminocrotonate, Aminocinnamate und Aminopentenone ein Gleichgewicht zwischen E- und Z-Form einstellen kann. Beim Vorliegen der Z-Form können Abstossungseffekte der N-Substituentenseitenkette zur elektronenreichen Lactamgruppierung auftreten, sodass der Angriff des Enamins energetisch günstiger an der Carbonylgruppe an C-6 erfolgt.

2.9 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit 4-Benzylamino-1,3-dimethyluracil

Als weiteres cyclisches Enamin wurde 4-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **92** mit 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion in wasserfreier Essigsäure bei Raumtemperatur umgesetzt.

Bei dem entstandenen Niederschlag handelte es sich um des Triazafluoranthren **94**, und nicht, wie zu erwarten war, das Tetraazabenzofluoren **93**.



Schema 35: Reaktion von **44** mit **92**

Im IR-Spektrum waren je eine Bande für C-O-Valenzschwingungen für die Lactamstrukturen bei 1694 cm^{-1} und bei 1636 cm^{-1} für das Imid der Uracilkomponente deutlich erkennbar.

Im Massenspektrum war der Molpeak bei $m/z = 327$ zu registrieren, die Abspaltung von Benzyl konnte als 100%-Peak bei $m/z = 91$ beobachtet werden.

Eine Reinigung der Verbindung **94** gelang nur durch Überführung in das Acetylderivat **95**. Hierzu wurde **94** mit Acetanhydrid mit katalytischen Mengen Pyridin unter Rückfluss erhitzt. Auch das daraus entstandene Derivat wurde zur Strukturaufklärung herangezogen, da eine spektroskopische Untersuchung von **94** durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie wegen der schlechten Löslichkeit nicht möglich war.

Deutlich waren im IR-Spektrum drei stark ausgeprägte Carbonylbanden erkennbar. Die C-O-Valenz der Acetylfunktionen konnte bei 1778 cm^{-1} angeregt werden, während die Lactamfunktionen bei 1713 cm^{-1} und das Uracilimid bei 1660 cm^{-1} angezeigt wurden.

Die Bildung des Brenzcatechindiesters wurde auch massenspektroskopisch belegt. Charakteristisch hierfür waren insbesondere der Molpeak bei $m/z = 411$, sowie der 100%-Peak bei $m/z = 327$, welcher auf die zweifach deacetylierte Verbindung schliessen lässt.

Im Protonenresonanzspektrum erschienen die Signale der aromatischen Protonen an C-1 bei $7,92\text{ ppm}$, sowie an C-5 bei $6,71\text{ ppm}$. Die Methylgruppen der Acetylreste werden bei $3,33\text{ ppm}$, die der Uracilteilstruktur bei $3,67$ und $2,49\text{ ppm}$, sowie die CH_3 -Gruppe an C-4 bei $2,33\text{ ppm}$ zur Resonanz gebracht.

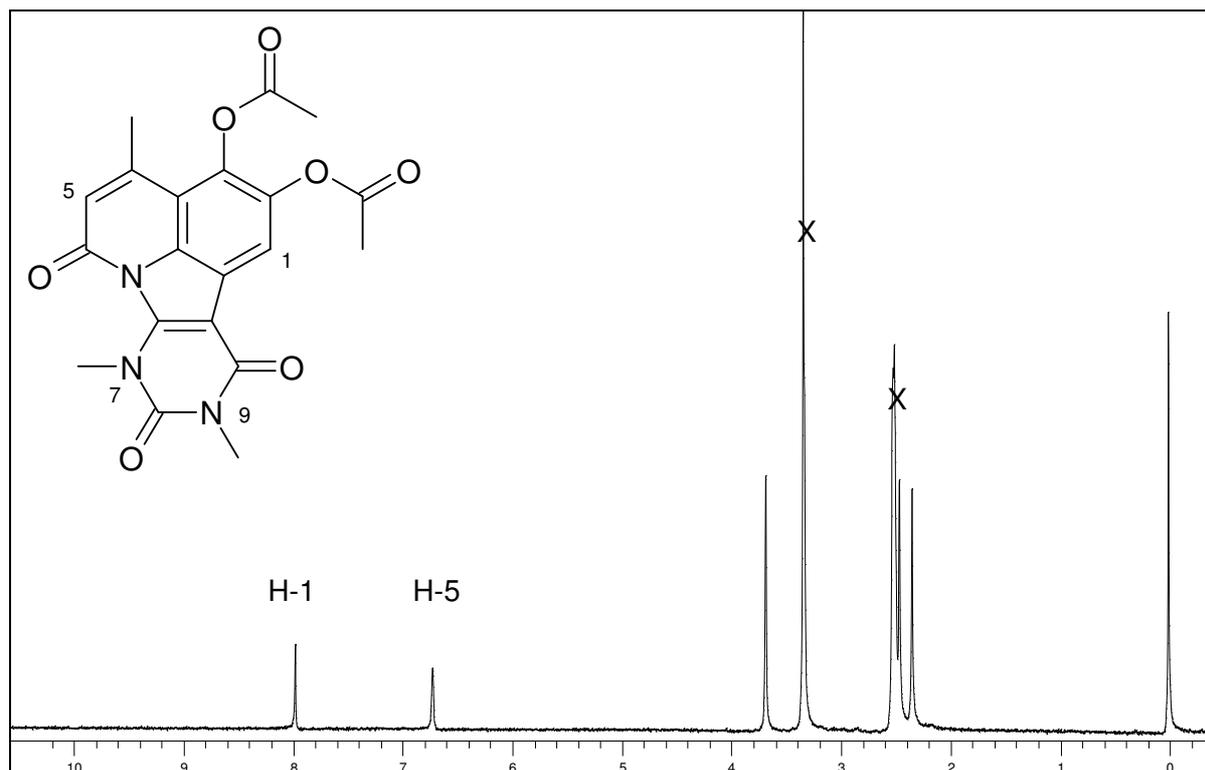


Abbildung 12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **95** (200 MHz, Lösungsmittel: DMSO-D_6)

Aufgrund der Ergebnisse der Umsetzung von Chinon **44** mit den cyclischen Enaminen **81** und **85** war eine Bildung des Tetraazabenzofluoren **93** denkbar (vgl. Schema 34). Es wurde jedoch das Triazafluoranthen **94** gebildet, was vermuten lässt, dass die Reaktion von Chinon **44** mit 4-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **92** nach dem selben Mechanismus verläuft wie die Bildung der Pyrrolochinoline **60**, **67** und **71** (vgl. Schema 29).

Bei der Reaktion des Chinon **44** mit der Enaminkomponente **2**, wie auch bei Umsetzung von den Enaminen **66** und **70** erfolgte im ersten Schritt ein nucleophiler Angriff des β -Kohlenstoffatoms des Enamins an Position-C-8 des Chinons. Dieser Angriff entspricht dem HSAB-Konzept von Pearson, welches besagt, dass harte (Lewis)-basen bevorzugt mit harten (Lewis)-säuren reagieren und, wie in diesem Fall, weiche Nucleophile mit weichen Zentren.

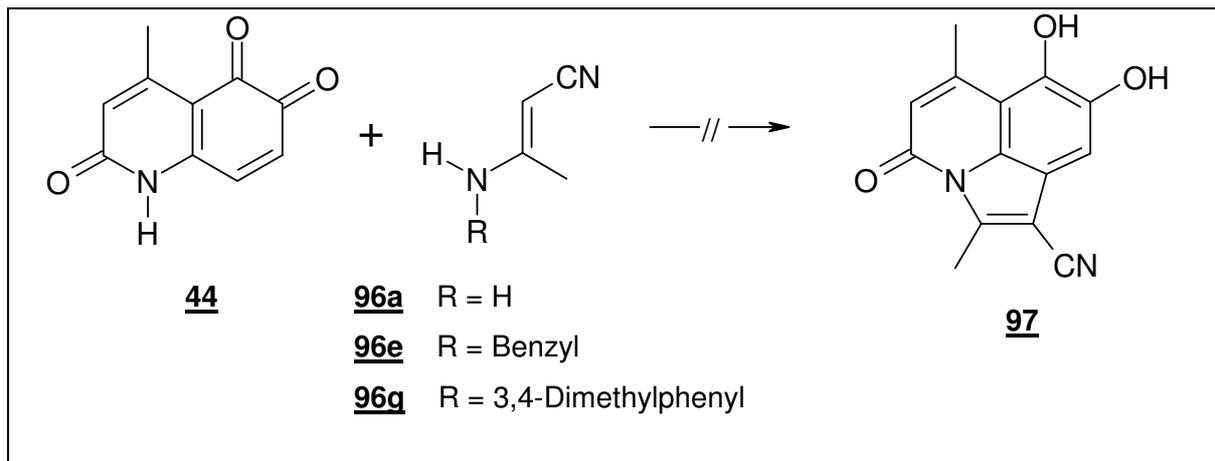
Im Fall der Enaminkomponenten **81** und **85** ist ein abweichendes Verhalten zu beobachten (vgl. Schema 34). In diesem Fall erfolgt der Angriff des weichen Nucleophils an das harte Carbonylkohlenstoffatom des o-Chinons, bevor eine Cyclisierung über eine 1,4-Addition, also einen nucleophilen Angriff des Amins an das weiche konjugierte Kohlenstoffatoms des Chinons erfolgt. Der Abstand des β -Kohlenstoffatoms zu dem Heteroatom ist im Fall der Enamine **2**, **81** und **85** in etwa vergleichbar. Somit sollte die Härte des Nucleophils in beiden Fällen ähnlich sein.

Der Verdacht liegt also nahe, dass auch im Fall der Verbindung **81** und **85** zusätzlich zu **83** ein mit **60** vergleichbares Produkt **82** entsteht, welches dem HSAB-Konzept entspricht.

Jedoch wurde ein solches Derivat nicht isoliert.

2.10 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit 3-Aminocrotonsäurenitrilen

Als weitere Enaminkomponente wurden verschiedene N-substituierte Aminocrotonsäurenitrile eingesetzt. Sie liessen sich jedoch nicht mit dem Chinon zur Reaktion bringen.

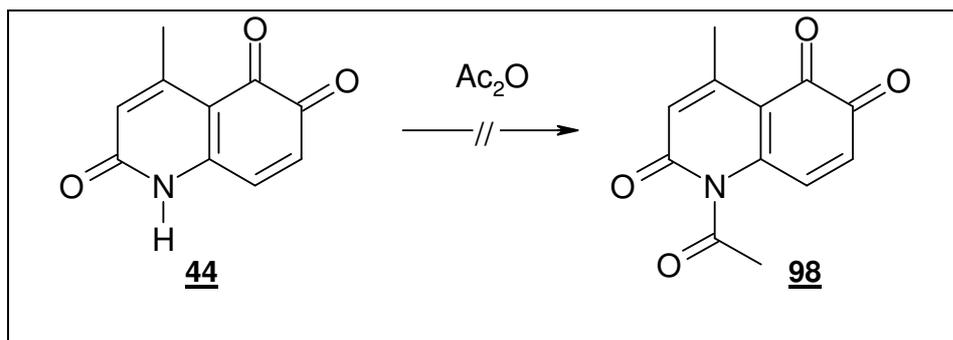


Schema 36: Versuch zur Darstellung von **97**

2.11 Versuche zur Blockierung des Lactamstickstoffatoms von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion

Um die Bildung von Ringsystemen, die über den Lactamstickstoff geschlossen werden und mit Eliminierung des variablen Aminrestes des Enamins einhergehen, zu verhindern, wurden Versuche unternommen, diese Position durch N-Substitution zu blockieren.

Als einfachste Möglichkeit bot sich zunächst die Acetylierung des Chinons **44** mit Acetanhydrid zum Imid **98** an. Diese Umsetzung liess sich auch durch drastische Bedingungen wie mehrstündiges Erhitzen von **44** mit Acetanhydrid mit katalytischen Mengen Pyridin nicht erzielen.

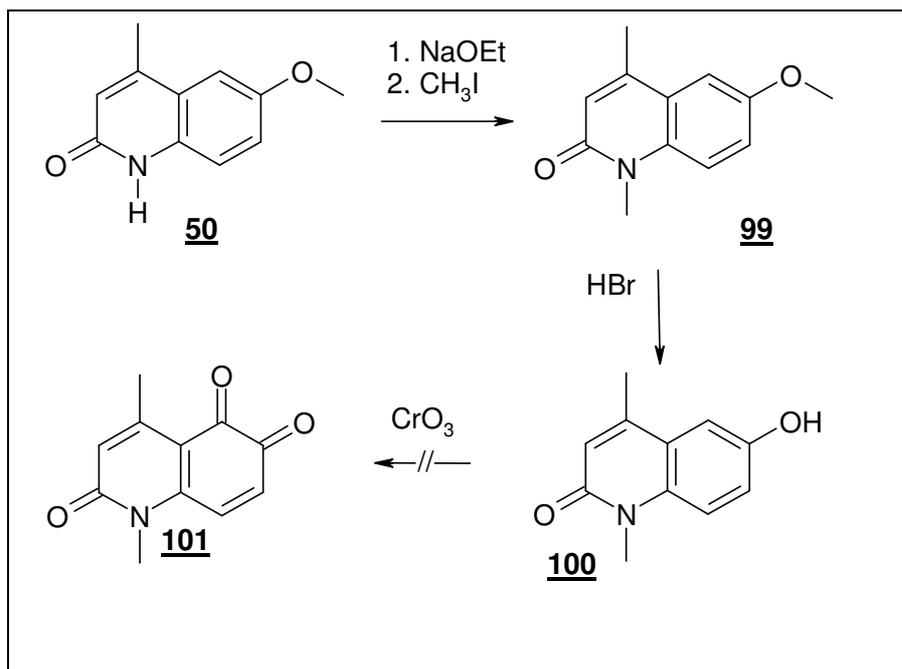


Schema 37: Mögliche Bildung von **98**

Eine weitere Möglichkeit, den Lactamstickstoff zu blockieren, bestand darin, ihn durch nucleophile Substitution mit Methyljodid zu alkylieren. Die Schwierigkeit hierbei war, dass bei einer initialen Deprotonierung des Lactams mit starken Basen wie Natriumamid oder Alkoholaten das so erzeugte Lactamanion an den positivierten Stellen C-7 und C-8 „mit sich selbst“ in Form von Additionsreaktionen reagieren konnte.

Daher wurde 6-Hydroxy-1H-chinolin-2-on **50** mit Natriummethanolat deprotoniert werden und mit Methyljodid zur Struktur **99** umgesetzt werden, dessen Synthese in Anlehnung an Literatur ²⁶ erfolgte. **99** wird analog der Synthese von **44** nach Spaltung des Methylethers zum Phenol **100** mit Chromtrioxid zum Chinon **101** oxidiert.

²⁶ R. González, M.T. Ramos, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Heterocycles*, **1993**, 36, 315-319



Schema 38: Mögliche Synthese von **101**

Bis zur Stufe von **100** war die Synthese gelungen.

Im IR-Spektrum ist die Phenolfunktion durch eine intensive Bande bei 3230 cm^{-1} erkennbar. Ebenso charakteristisch ist die Carbonylbande bei 1639 cm^{-1} , welche die Lactamstruktur bewies.

Die Bildung von **100** wurde auch massenspektroskopisch mit einem Molpeak bei $m/z = 189$ belegt.

Das Protonenresonanzspektrum zeigte einen Peak bei $9,53\text{ ppm}$ für die Phenolfunktion. Die aromatischen Protonen an C-3, C-5, C-7 und C-8 erschienen als Signale zwischen $7,40$ und $6,48\text{ ppm}$, die N-Methylierung war durch ein Singulett bei $3,55\text{ ppm}$ zu erkennen. Die Methylgruppe an C-4 erzeugte ein Signal bei $2,35\text{ ppm}$.

Das Phenol **100** liess sich mit Chromtrioxid nicht zum Chinon **101** oxidieren. Versuche, diese Reaktion durch andere Oxidationsmittel zu erzielen verliefen ebenfalls erfolglos.

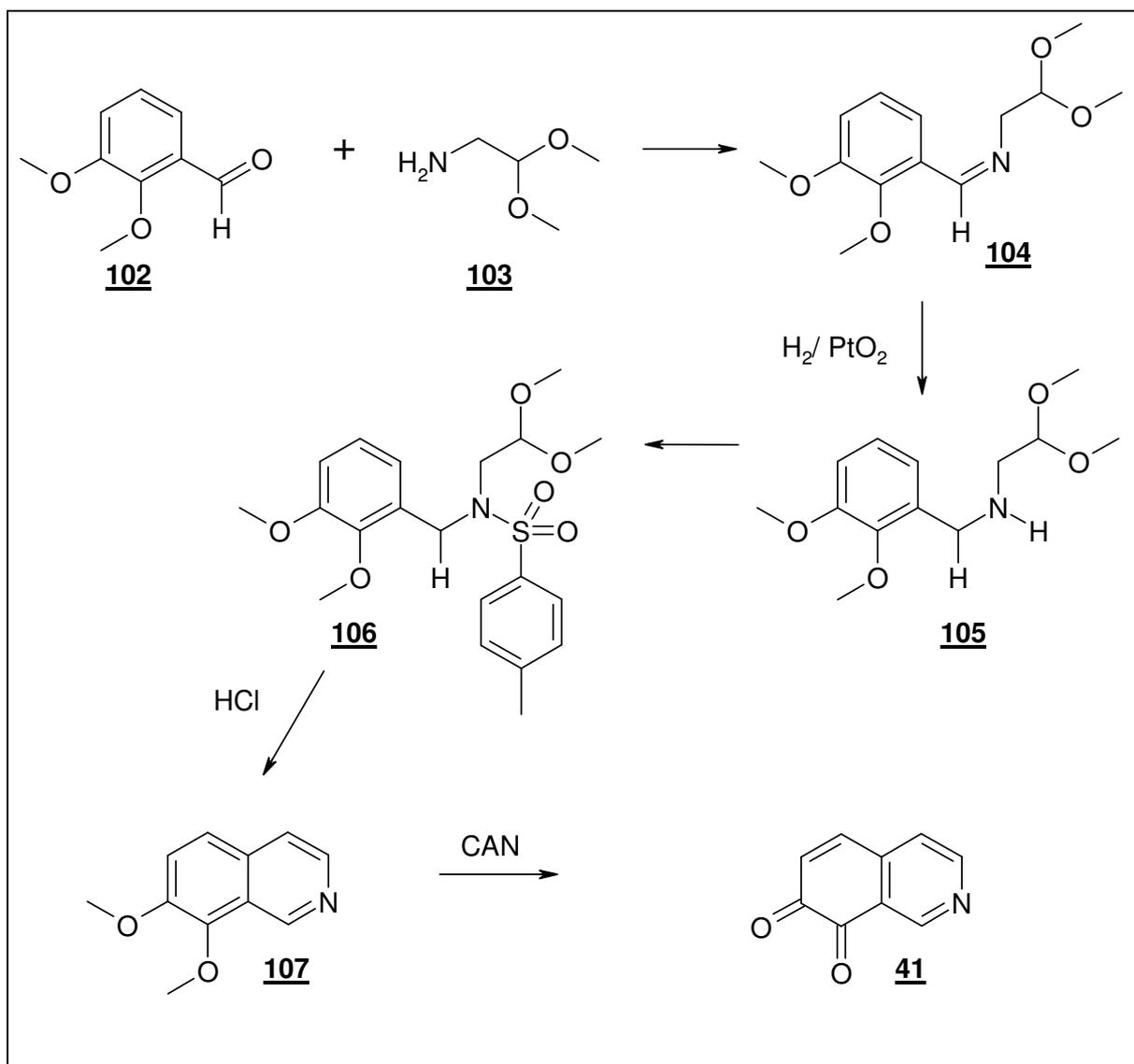
3 Umsetzungen von Isochinolin-7,8-dion mit β -Keto-enaminen

Als weitere heterocyclische Chinone waren insbesondere solche von Interesse, bei denen es nach Angriff des Enamins nicht, wie beim Chinon **44**, zu einer Cyclisierung unter Abspaltung von Aminen aus der Enaminteilstruktur kommt. Als Chinonkomponente bot sich daher Isochinolin-7,8-dion an, da ein gebildetes Primärprodukt nicht über die Stickstofffunktion cyclisieren kann, worauf im folgenden eingegangen werden soll.

3.1 Darstellung und Eigenschaften von Isochinolin-7,8-dion

3.1.1 Darstellung von Isochinolin-7,8-dion **41**

Die Synthese von Isochinolin-7,8-dion **41** ist in der Literatur¹⁷ beschrieben. Ausgehend von 2,3-Dimethoxybenzaldehyd **102** wird das Chinon in fünf Stufen hergestellt.

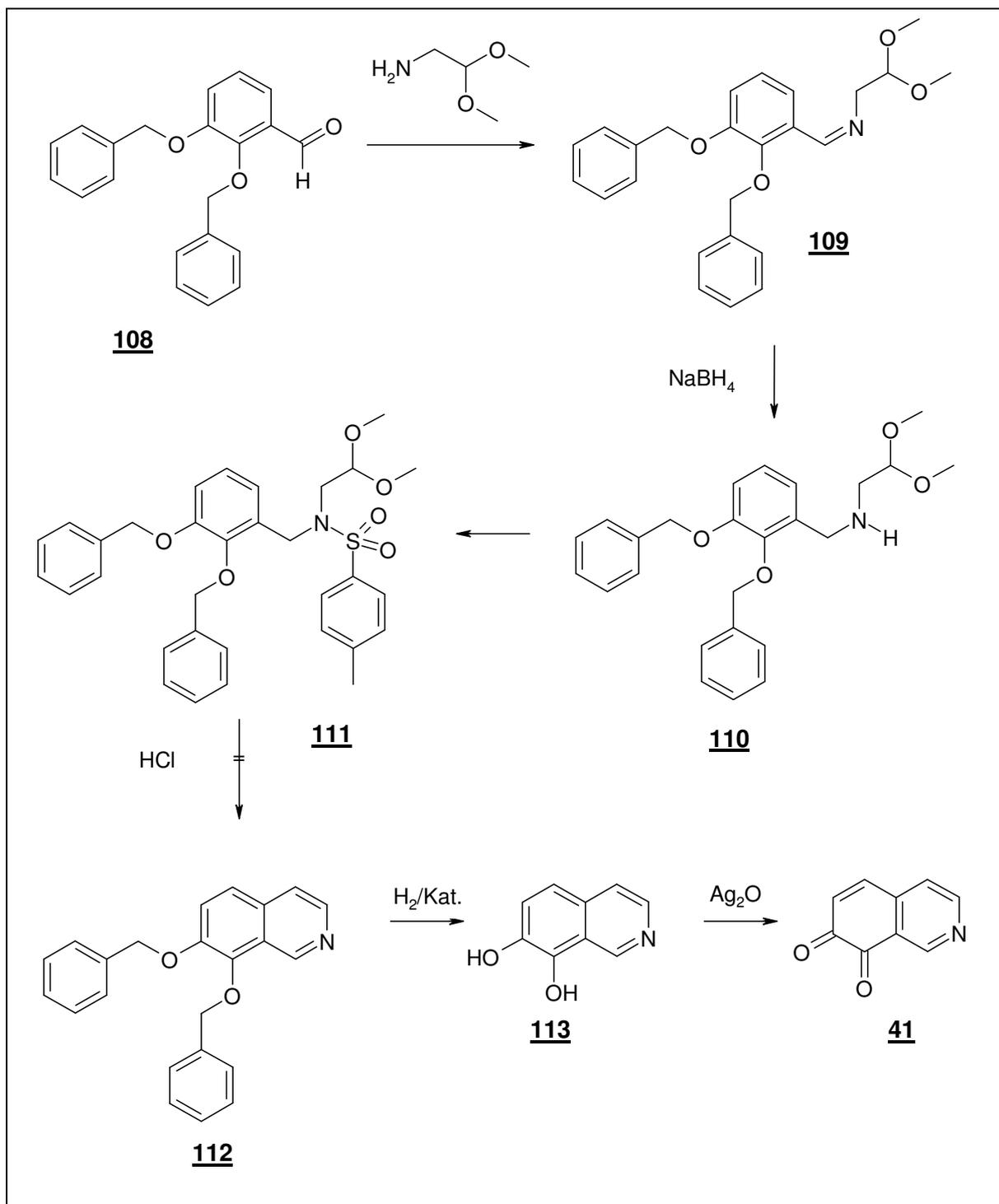


Schema 39: Darstellung von Isochinolin-7,8-dion **41**

Das 2,3-Dimethoxybenzaldehyd **102** wird mit Aminoacetaldehyddimethylacetal **103** zur Schiff'schen Base **104** kondensiert, welche durch katalytische Hydrierung zum sekundären Amin **105** reduziert wird. Es schliessen sich Umsetzung mit p-Toluolsulfochlorid zum Sulfonamid **106** und Cyclisierung mit Salzsäure zum Dimethoxyisochinolin **107** an²⁷. Dieser Diether wird mit Cerammoniumnitrat in Anwesenheit von Pyridin-2,6-dicarbonensäure-N-oxid als Elektronenüberträger zum Chinon **41** oxidiert.

Da diese Herstellungsweise experimentell sehr aufwendige Schritte beinhaltet und die Ausbeute über die fünf Stufen nur 35% beträgt, wurde versucht, eine alternative Synthese zu entwickeln.

²⁷ A. Birch, A. Jackson, P. Shannon, *J.Chem.Soc. Perkin I*, **1974**, 2185-2190



Schema 40: Möglich erscheinende Alternativsynthese von **41**

Hierzu wurde 2,3-Dibenzoyloxybenzaldehyd **108**²⁸ mit Aminoacetaldehyddimethylacetal zur Reaktion gebracht, das entstandene Imin **109** wurde mit Natriumborhydrid zum Amin **110** reduziert und anschliessend mit p-Toluolsulfochlorid zum Sulfonamid **111** umgesetzt. Im Anschluss daran sollte eine Cyclisierung zum Dibenzoyloxyisochinolin **112** erfolgen, welches

²⁸ H. Merz, G. Pfäffle, *Arch.Pharm.***1955**, 288, 97-104

durch katalytische Hydrierung zum Dihydroxyisochinolin **113** debenzyliert und anschliessend mit Silber(I)-oxid zum Chinon **41** oxidiert werden sollte.

Da sich die Umsetzung zum Zwischenprodukt **112** als nicht durchführbar herausgestellt hatte, wurde dieses Synthesekonzept verworfen und das Edukt nach dem in der Literatur beschriebenen Weg synthetisiert.

3.1.2 Eigenschaften von Isochinolin-7,8-dion

Das Isochinolinchinon **41** besitzt mehrere Positionen, an denen ein Enaminangriff wahrscheinlich ist. Sie sind in Abbildung 13 dargestellt.

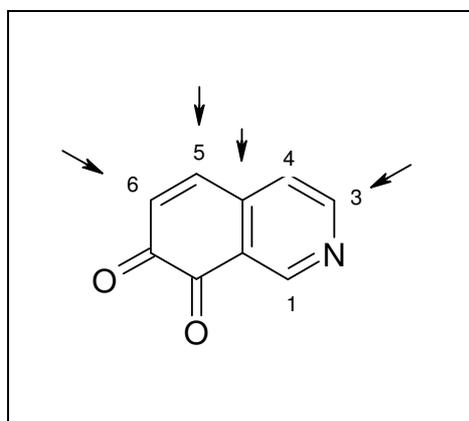


Abbildung 13

Anders als das Chinolintrion **44** besitzt Isochinolin-7,8-dion **41** keine zusätzlichen Substituenten mit Elektronenzug, welche die Position eines Enaminangriffs beeinflussen könnten.

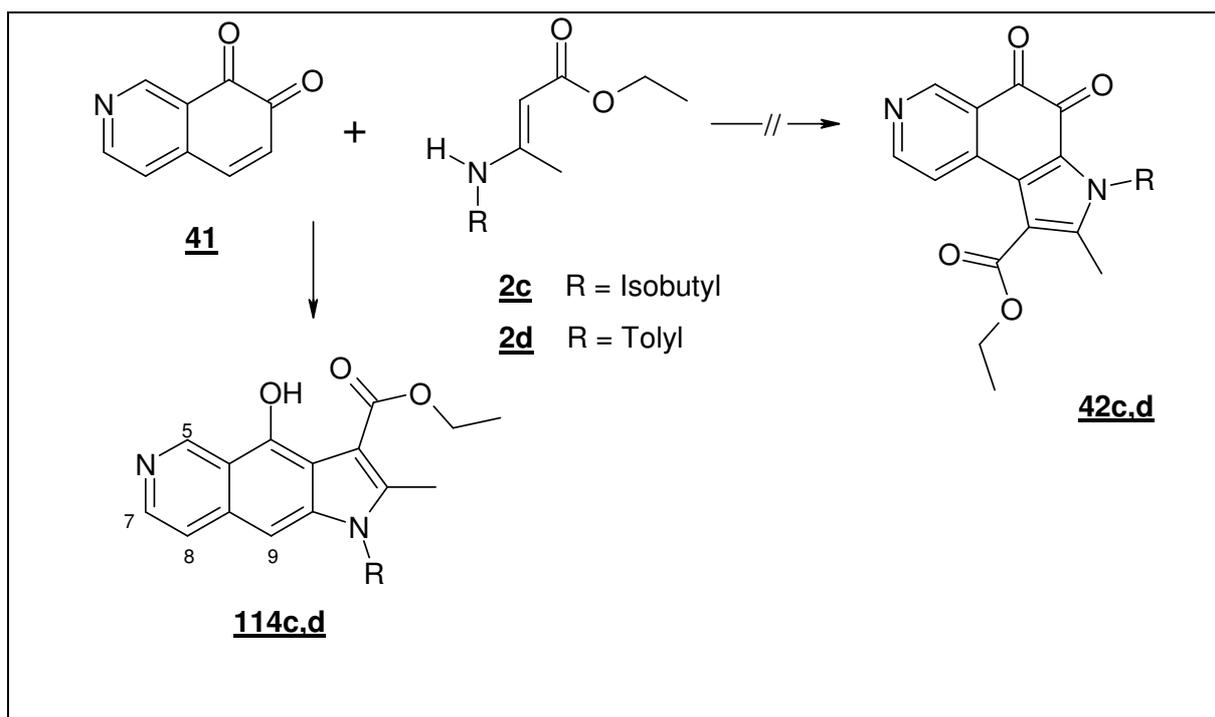
Da der Angriff des Enamins nur an den Positionen C-3, C-4, C-4a, C-5 und C-6 zu erwarten ist, sollte eine Reaktion der Enaminstruktur mit dem Isochinolin-Stickstoff aufgrund der räumlichen Entfernung ausgeschlossen sein. Wie schon in der Einleitung erwähnt ist es dadurch durchaus möglich, dass dieses Chinon in vergleichbarer Weise reagiert wie 1,2-Naphthochinone, welche unter Ausbildung von Benzo[e]indolen mit Aminocrotonaten reagiert haben. Als Produkte kämen hierbei Pyridoindole von Typ **42** in Frage.

Eine weitere Möglichkeit ist die Bildung von Dioxinen **43a**.

3.2 Umsetzungen von Isochinolin-7,8-dion mit 3-Aminocrotonsäureethyl-estern

Im Gegensatz zu 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** liess sich Isochinolin-7,8-dion **41** mit Aminocrotonaten in wasserfreier Essigsäure nicht zu einem einheitlichen Produkt umsetzen. Daher wurde als Lösungsmittel Methanol verwendet. Das Enamin 3-Tolylaminocrotonsäureethylester **2d** wurden in Methanol vorgelegt und das Chinon portionsweise zugegeben. Im Anschluss wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit Petrolether geschüttelt, die organische Phase abdekantiert und das Produkt nach Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch gereinigt.

Die spektroskopische Untersuchung der Umsetzungsprodukte ergab, dass auch hierbei nicht die o-chinoiden Pyridoindole **42** entstanden waren, sondern sich Pyrroloisochinoline vom Typ **114** gebildet hatten.



Schema 41: Umsetzung von **41** mit **2c,d**

Das Massenspektrum zeigt den zu **114d** passenden Molpeak bei $m/z = 360$ an.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war das Signal für das Phenolproton bei 12,56 ppm deutlich erkennbar. Bei 9,77 ppm erschien ein Singulett für das Proton an C-9, es folgt zwei Dubletts bei 8,28 ppm und 7,42 ppm für das AB-System der Wasserstoffatome an C-7 und C-8. Überlagert war dieses Signal durch die Peaks des Tolyrests, die als Dublets bei 7,26 und 7,22 ppm registriert wurden. Das Proton an C-5 erschien als Singulett bei 6,72 ppm. Ein Quartett bei 4,49 ppm und ein Triplett bei 1,45 ppm zeigten die Anwesenheit der Ethylesterteilstruktur an.

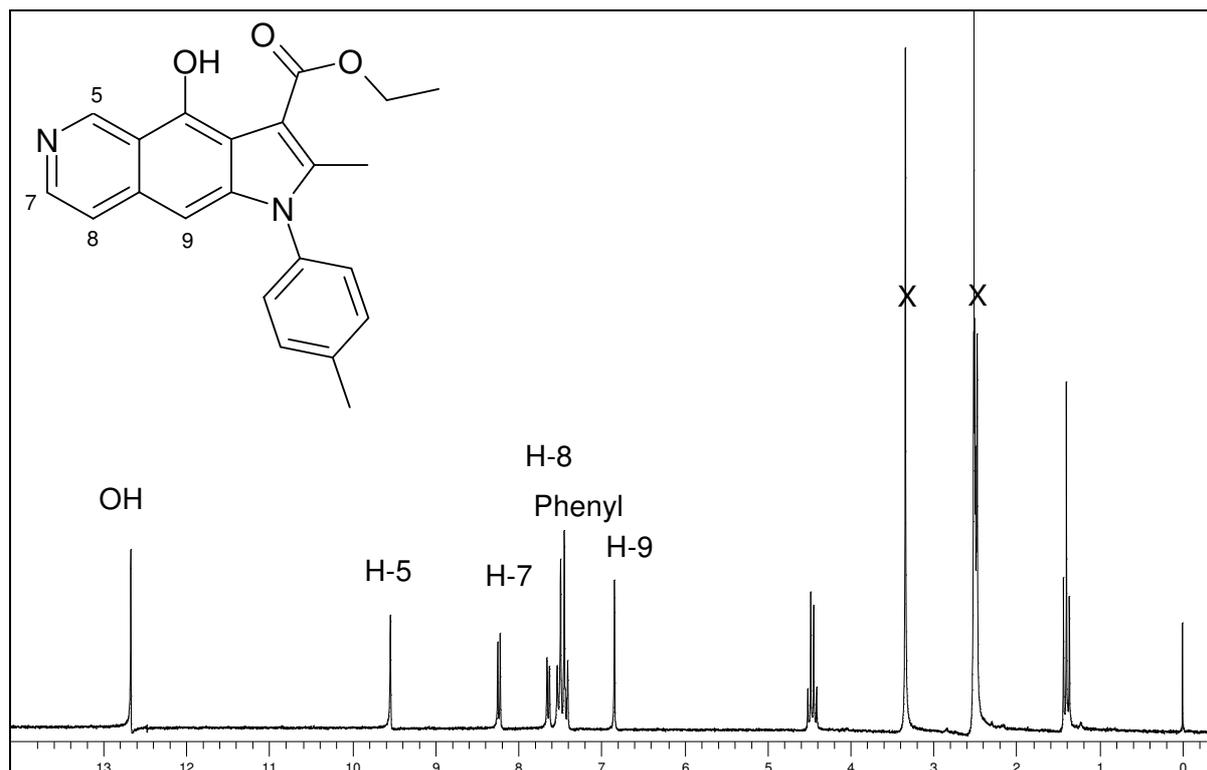


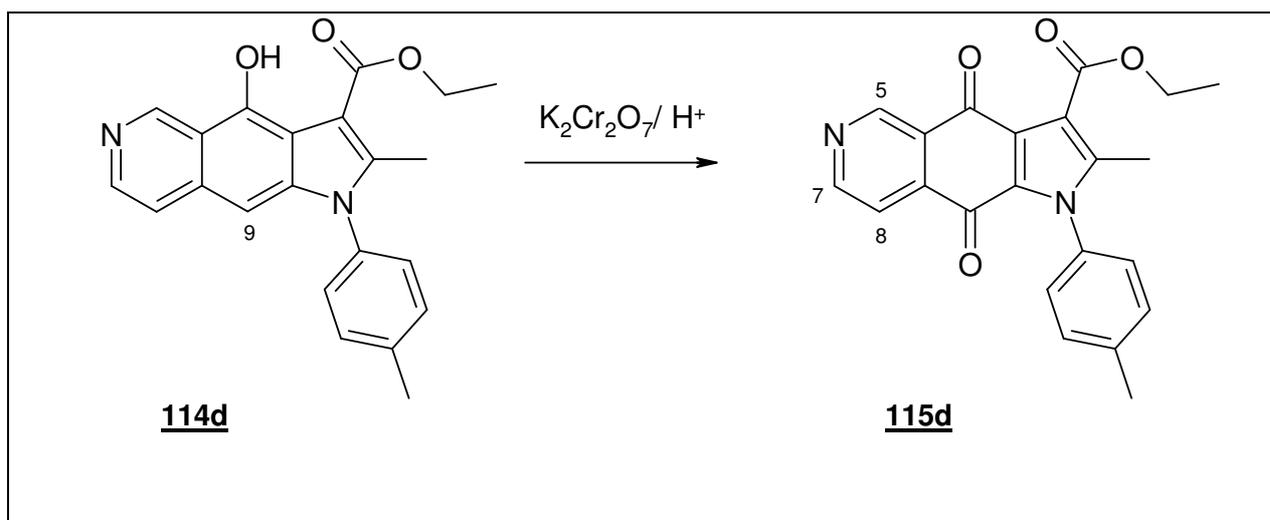
Abbildung 14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **114d** (200 MHz, Lösungsmittel: DMSO-D_6)

Durch den Einsatz von 3-Isobutylaminocrotonsäureethylester **2c** ließ sich die analoge Verbindung **114c** darstellen, deren Struktur ebenfalls spektroskopisch bewiesen werden konnte.

3.3 Oxidation von **114d** zum Chinon

Mit dem Ziel, das korrespondierende p-Chinon **115d** darzustellen, wurde das Produkt **114d** mit Kaliumdichromat in Essigsäure-Schwefelsäure-Mischung umgesetzt.

Es entstand ein gelb gefärbtes Produkt, welches sich nach spektroskopischer Untersuchung als das erwartete Chinon **115d** herausstellte.



Schema 42: Oxidation von **114d** zu **115d**

Deutlich war im IR-Spektrum eine sehr intensive Bande bei 1669 cm^{-1} erkennbar, welche durch die C-O-Valenzschwingung des Chinons verursacht wurde.

Der Molpeak im Massenspektrum bei $m/z = 374$ zeigte deutlich, dass bei der Umsetzung von **114f** eine zusätzliche Sauerstofffunktion eingeführt worden war.

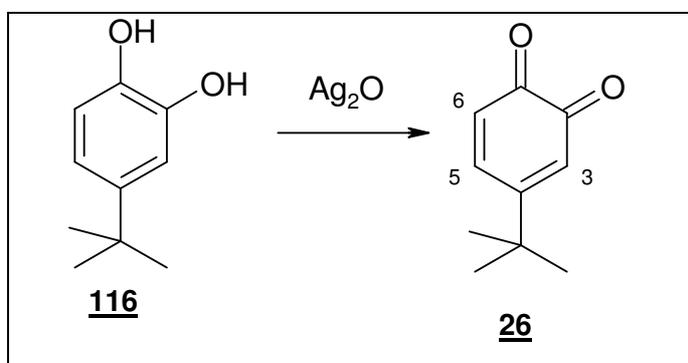
Bestätigt wurde die Chinonbildung auch durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum am Fehlen von Signalen von austauschbaren Protonen. Das Signal für das Proton an C-9 bei der Struktur **114f** fehlte. Tieffeldverschoben erschienen die Signale für die Wasserstoffatome an C-5 als Singulett bei 9,40 ppm, die Protonen von C-7 und C-8 konnten als AB-System mit je einem Dublett bei 8,96 ppm ,bzw. 7,77 ppm registriert werden. Als AA'-BB'-System erschienen die Protonen des Tolyrestes bei 7,38 ppm und bei 7,14 ppm.

4 Umsetzungen von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon mit β -Keto-enaminen

4.1 Darstellung und Eigenschaften von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon

4.1.1 Darstellung von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon

Die Synthese von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon **26** ist in der Literatur¹⁵ beschrieben. Sie verläuft als Einstufensynthese ausgehend von 4-tert.-Butylbrenzcatechin **116** über Oxidation mit Cer(IV)-sulfat zum Chinon **26**. Eigene Versuche ergaben, dass sich als Oxidationsmittel auch Silber(I)-oxid eignet. Daher erfolgte die Synthese von **26** durch Umsetzung mit Silber(I)-oxid mit 4-tert.-Butylbrenzcatechin in trockenem Diethylether.



Schema 43: Darstellung von **26**

4.1.2 Eigenschaften von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon

Im allgemeinen sind o-Benzochinone als chemisch sehr instabil bekannt. Umsetzungen von benzoiden 1,2-Chinonen sind daher selten in der Literatur zu finden. Teilweise wird bei derartigen Reaktionen das Chinon in situ aus dem entsprechenden Brenzcatechin oxidativ freigesetzt, oder ohne weitere Isolation aus dem Syntheseansatz oder Aufreinigung eingesetzt¹⁴.

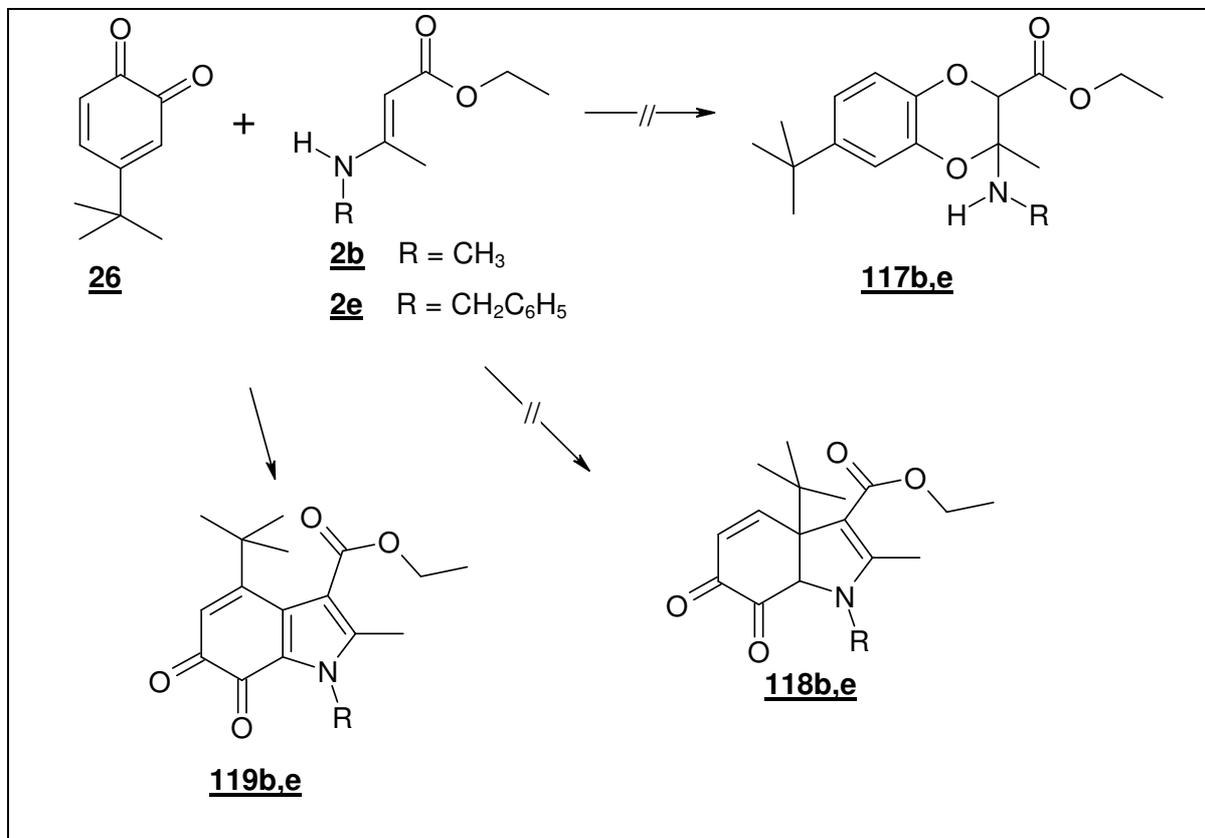
Alkylsubstituierte o-Benzochinone sind durch den elektronenschiebenden Einfluss des Alkylrestes stabiler. Der tert.-Butylsubstituent ist darüber hinaus sehr voluminös. Daher sind auch abschirmende Effekte an Ringpositionen C-3 und C-5 in seiner Nachbarschaft wahrscheinlich.

4.2 Umsetzung von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon mit 3-Aminocrotonsäureethylestern

4.2.1 Umsetzung von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester und 3-Methylaminocrotonsäureethylester

Von Interesse war zunächst wieder das chemische Reaktionsverhalten von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon mit 3-Aminocrotonsäureethylestern. Die Umsetzung des Chinons erfolgte in absolutem Diethylether bei Eiskühlung, wobei das Enamin, im Lösungsmittel gelöst vorgelegt, und das Chinon portionsweise zugegeben wurde.

Bei der Umsetzung des Chinons **26** mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester konnte beobachtet werden, dass sich die Farbe des Reaktionsansatzes von grün-braun nach gelb-orange veränderte. Nachdem der Reaktionsansatz keine Änderung des dünnschichtchromatographischen Profils mehr zeigte wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch präparative Schichtchromatographie aufgetrennt. Hauptprodukt war eine gelb gefärbte, ölige Verbindung, die sich nach der spektroskopischen Untersuchung als Indolchinon **119** herausstellte. Es wurde also nicht, wie ursprünglich vermutet, ein Dioxin **117** gebildet (vgl. Schema 9) .



Schema 44: Reaktion von **26** mit Aminocrotonaten **2**

Anders als bei Literatur¹⁴ vermutet wurde, erfolgte der Angriff des Enamins nicht an der Position C-4 des Chinons, sodass es nicht zur Ausbildung eines 3a-alkylierten Indolchinons **118** kam, was bei der Position des sterisch anspruchsvollen tert.-Butylsubstituenten auch nicht verwunderlich war. Demnach ist offenbar ein Angriff an C-5 erfolgt.

Die Carbonylfunktionen der Chinonstruktur waren im IR-Spektrum in Chloroform gelöst als Bande bei 1648 cm^{-1} deutlich erkennbar. Ebenso vorhanden war die Carbonylbande des Esters bei 1701 cm^{-1} .

Auch das Massenspektrum mit Molpeak von $m/z = 379$ lässt auf die Bildung des Chinons **119d** schließen.

Im Protonenresonanzspektrum waren die Signale des Benzylrestes erkennbar. Die aromatischen Wasserstoffatome des Benzylsubstituenten erschienen als Multipllett bei 7,43 ppm, die Methylengruppe kam bei 5,73 ppm als breites Singulett zur Resonanz. Das Signal des Protons an C-5 erschien bei 6,46 ppm. Die Signale bei 4,40 und 1,42 ppm wurden durch die Methylen- bzw die Methylgruppe des Ethylesters verursacht, die Methylgruppe an C-2 erzeugte ein Singulett bei 2,40 ppm, die Methylgruppen des tert.-Butylrestes erschienen als Signal bei 1,30 ppm.

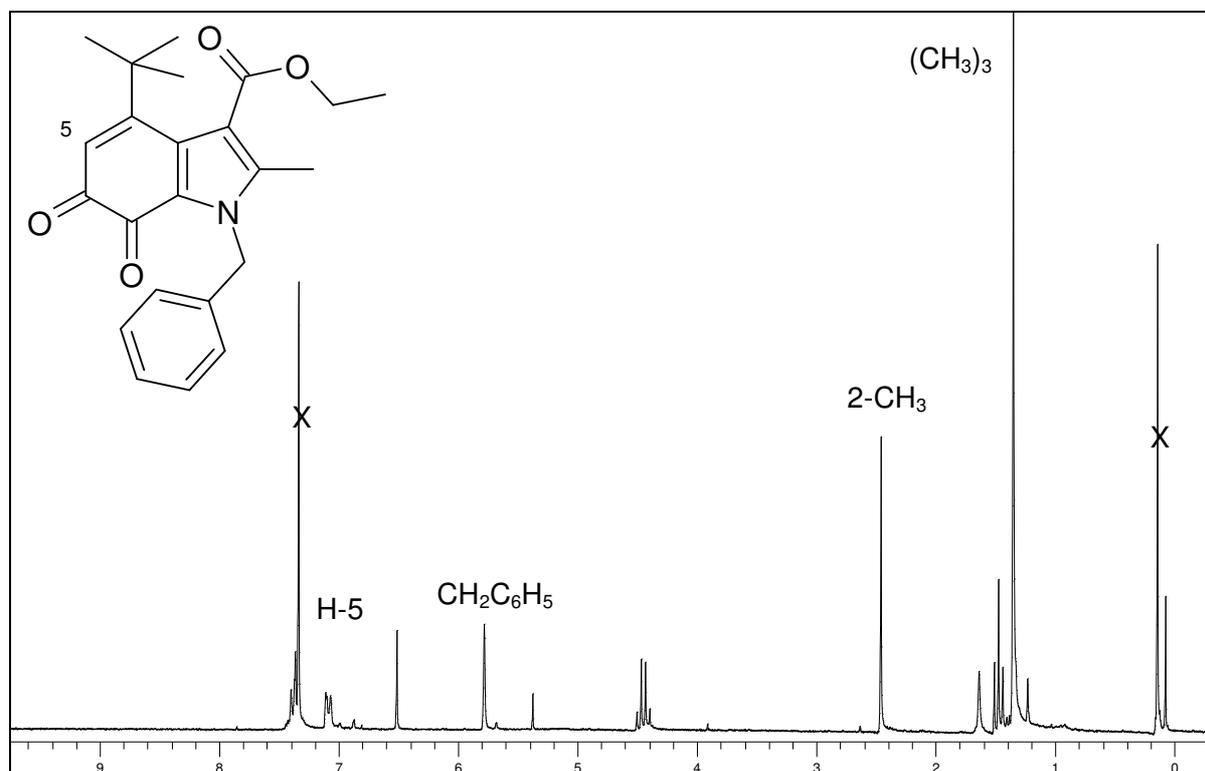


Abbildung 15: ^1H -NMR-Spektrum von **119e** (200 MHz, Lösungsmittel: Chloroform- D_1)

Unklar war jedoch trotz der vorliegenden spektroskopischen Ergebnisse, ob die Konstitution des gebildeten Produktes der Struktur **119** entsprach oder ob es sich um das Konstitutionsisomer **120** handelte.

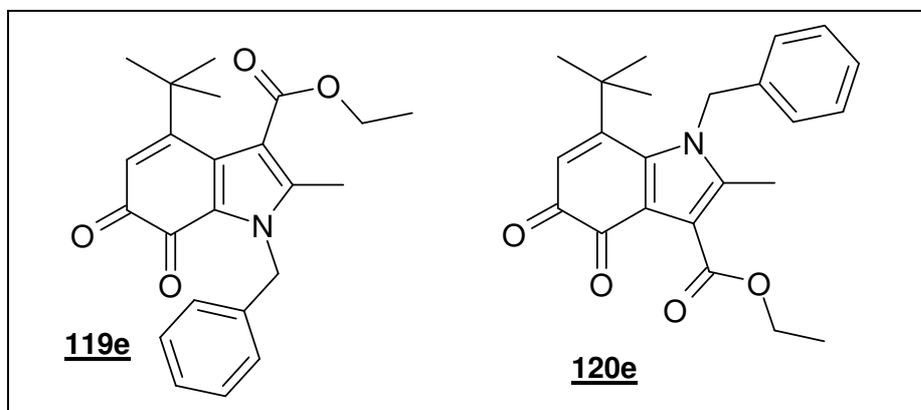


Abbildung 16

Zur Klärung dieser Fragestellung wurde von dem Produkt ein Protonen-korreliertes NOE-NMR-Spektrum aufgenommen, um über die Interaktion benachbarter Gruppen Rückschlüsse auf deren räumliche Distanz zu erhalten. Handelt es sich bei der dargestellten Verbindung um Struktur **119e**, dann stünden die Methylgruppe des tert.-Butylrestes und die Benzylmethylengruppe in räumlicher Nachbarschaft zu einander, was durch ein Korrelationssignal erkennbar wäre. Im Falle von Struktur **120e** würde diese Phänomen zwischen der Benzylmethylengruppe und einer Methylgruppe des tert.-Butylsubstituenten auftreten.

Bei der untersuchten Substanz war ein Korrelationspeak zwischen dem Signal für die C-2-Methylgruppe bei 2,40 ppm und der Methylengruppe des Benzylrestes bei 5,73 ppm erkennbar (siehe Kreis Abb. 17). Im Falle von Struktur **120e** wäre ein Korrelationssignal zwischen der Benzylmethylengruppe und der Methylgruppe des tert.-Butylrestes bei 1,30 ppm zu erwarten. Da dies nicht der Fall war konnte durch dieses Experiment die Bildung von **119e** bewiesen werden.

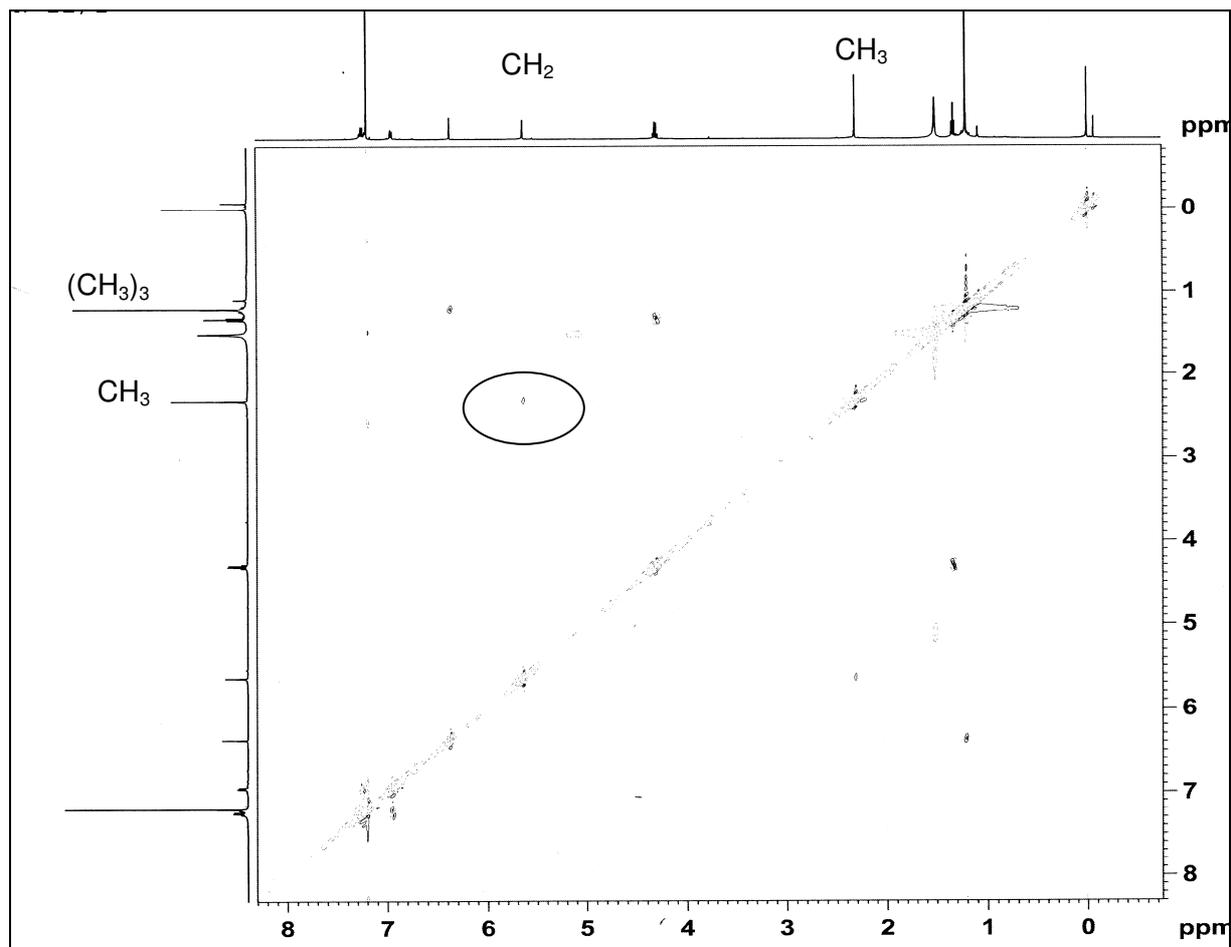


Abbildung 17: $^1\text{H}/^1\text{H}$ -korreliertes NOE-NMR-Spektrum von **119e**
(200 MHz, Lösungsmittel: CDCl_3)

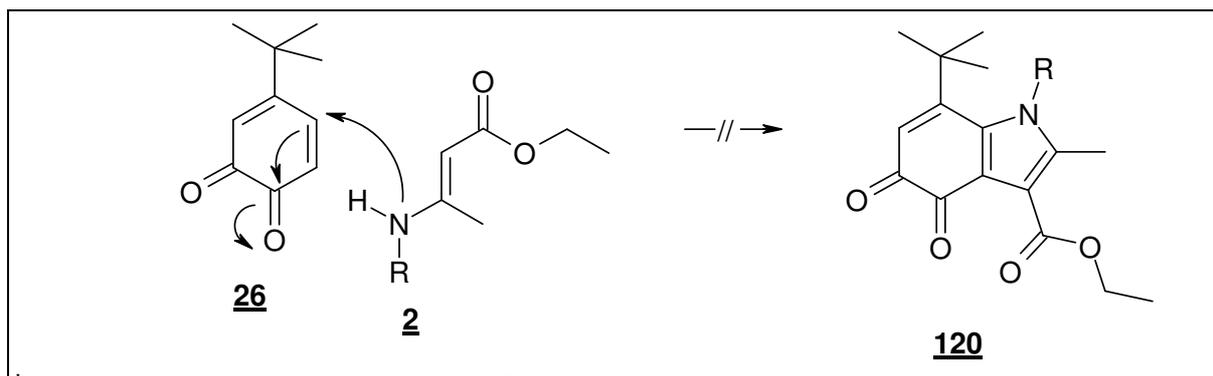
Durch den Einsatz von 3-Methylaminocrotonsäureethylester **2b** konnte unter den gleichen experimentellen Bedingungen die N-methylsubstituierte analoge Verbindung **119b** dargestellt werden.

4.2.2 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Von Interesse war die Klärung der Frage, ob der Angriff des Enamins am aromatischen Kern des Chinons auf Grund des voluminösen tert.-Butylsubstituenten möglich war. Denkbar wäre im Falle der Unmöglichkeit eine Dioxinbildung unter Einbeziehung der Carbonylfunktionen des Chinons. Eine derartige Reaktion konnte nach spektroskopischer Untersuchung des erhaltenen Produktes ausgeschlossen werden.

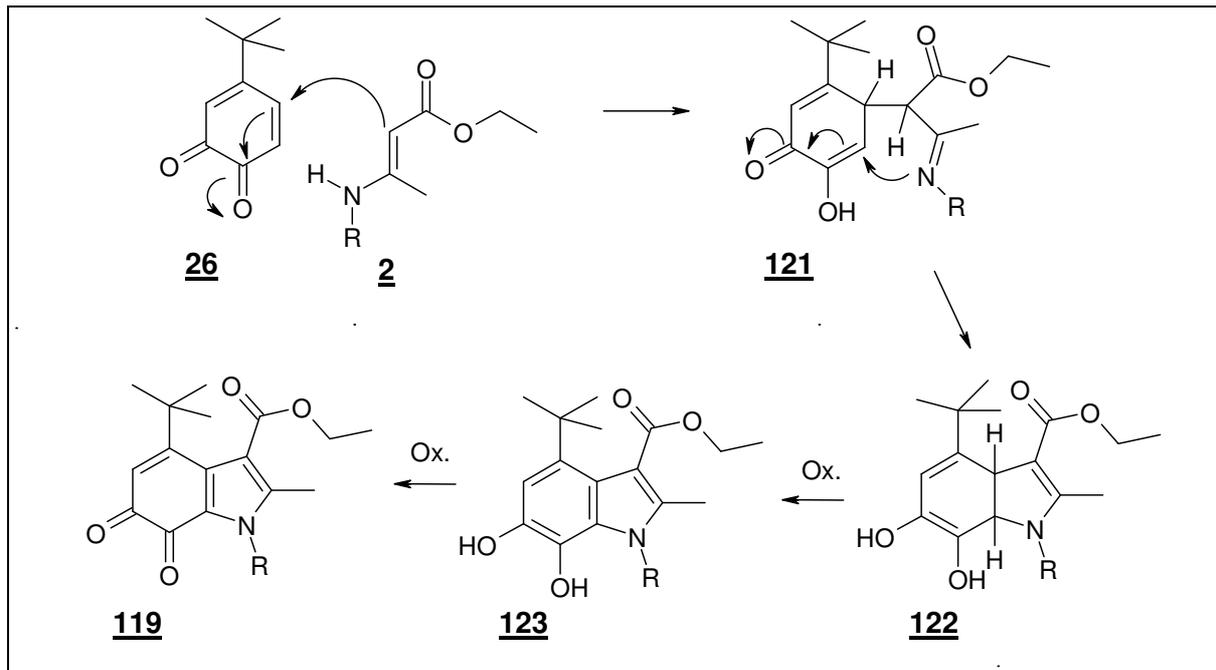
Problematisch war die Klärung der Angriffsposition des Enamins am aromatischen Teil des Chinons. Möglich war ein nucleophiler Angriff des Enaminstickstoffs an die Position C-5 und eine Cyclisierung über C-6. Diese Variante erschien jedoch wenig wahrscheinlich, da es höchstwahrscheinlich zu Abstossungseffekten zwischen der Chinonstruktur und der Carbonylgruppe des Ethylesters gekommen wäre.

Es kam offenbar trotz sterischer Hinderung zu einem Angriff des Enamins in ortho-Stellung zum tert.-Butylrestes. Ein vergleichbares Reaktionsverhalten in der Literatur¹⁴ ebenfalls beobachtet worden.



Schema 45: Mögliche Bildung von **120**

Durch die Durchführung des NOE-NMR-Experiments konnte bewiesen werden, dass der Angriff des Enamins an C-5 stattfand. Es bildete sich Zwischenstufe **121**, welche nach Umwandlung in **122** anschliessend unter Beteiligung der Aminseitenkette zu **123** cyclisierte. Anschliessende Deprotonierung lieferte das Indolchinon **119**.

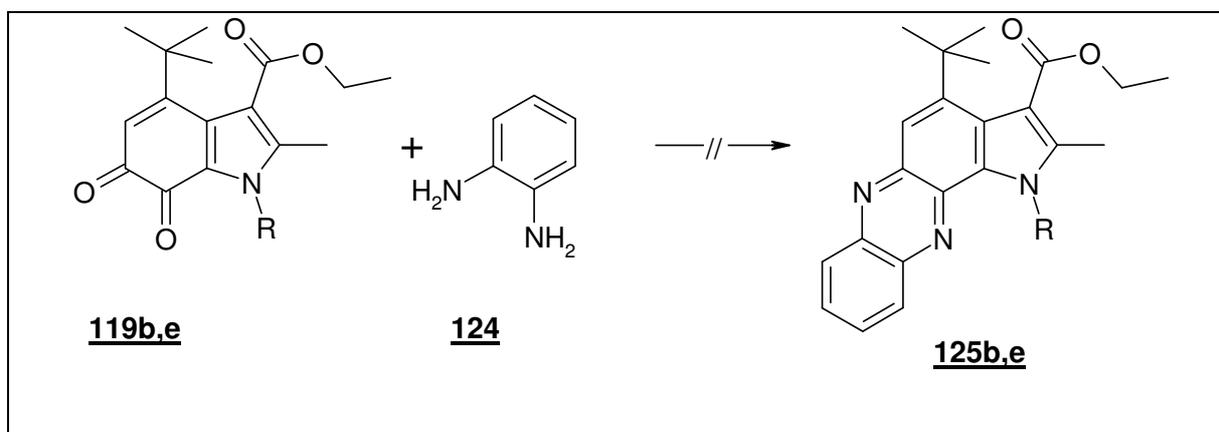


Schema 46: Mechanismus der Bildung von **119**

4.2.3 Versuche zur Phenazinbildung von **119b** und **119e**

Zur Derivatisierung der o-Chinonstruktur sollten die Verbindungen **119b** und **119e** mit o-Phenylendiamin zu den entsprechenden Phenazin-Derivaten **125b** und **125e** umgesetzt werden.

Aus dem Reaktionsansatz liess sich jedoch keine reine Verbindung isolieren.



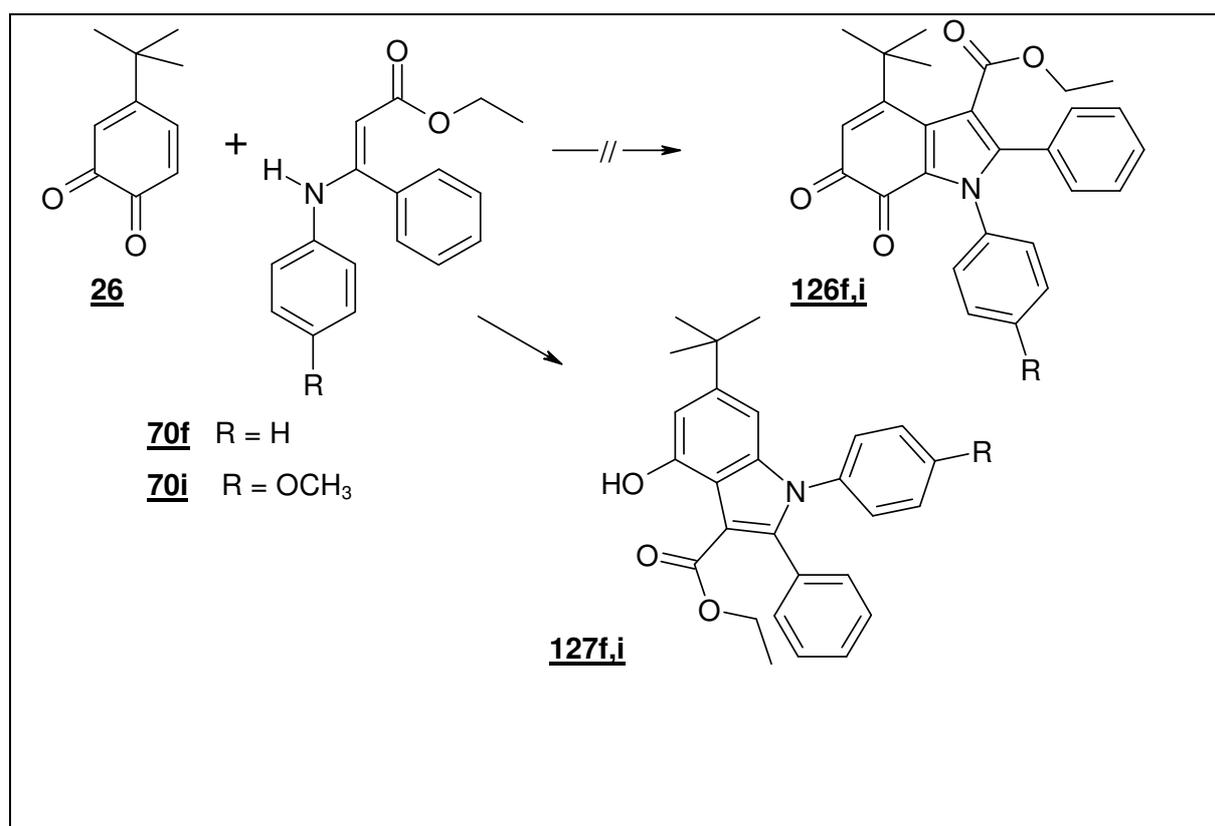
Schema 47: Versuch zur Bildung von **125**

4.3 Umsetzung von 4-tert.-Butyl-1,2-dion mit 3-Aminozimtsäureethylestern

4.3.1 Umsetzung von 4-tert.-Butyl-1,2-dion mit 3-Phenylaminozimtsäureethylester und 3-(4-Methoxyphenyl)aminozimtsäureethylester

Anders als die Aminocrotonate liessen sich N-phenylsubstituierte 3-Aminozimtsäureethylester mit 4-tert.-Butyl-1,2-dion **26** nicht in Diethylether unter Eiskühlung zur Reaktion bringen. Bei der Umsetzung von 3-Phenylaminozimtsäureethylester **70f** wurde wasserfreie Essigsäure als Lösungsmittel verwendet, wobei das Produkt ausfiel und charakterisiert wurde.

Im Gegensatz zu den Umsetzungen mit Aminocrotonaten entstand hier nicht, wie erwartet, das Indolochinon **126f**, sondern das 4-Hydroxyindol **127f**.



Schema 48: Bildung von **127**

Beachtenswert ist im IR-Spektrum die Carbonylschwingung des Esters, welche ungewöhnlicherweise bei 1647 cm^{-1} registriert wurde, was für die Bildung einer Wasserstoffbrücke mit dem Phenolproton spricht.

Das Massenspektrum bestätigt mit einem Molpeak bei $m/z = 413$ die vermutete Struktur.

Den selben Schluss liess das Protonenresonanzspektrum zu. Hier wurde bei $11,16\text{ ppm}$ für das phenolische Proton ein Singulett registriert, welches durch D_2O -Austausch an Intensität verlor. Diese für OH-Protonen ungewöhnliche Tieffeldverschiebung kann ebenfalls als Hinweis dafür dienen, dass die Hydroxylgruppe mit der benachbarten Carbonylgruppe des Ethylesters eine Wasserstoffbrückenbindung eingegangen war. Auch die übrigen Signale trafen auf die vermutete Struktur zu. Die Wasserstoffatome der beiden Phenylsubstituenten kamen bei $7,38\text{ ppm}$ und bei $7,29\text{ ppm}$ jeweils als Multipllett zur Resonanz. Ebenfalls charakteristisch waren die Signale für die aromatischen Protonen an C-5 bei $6,71\text{ ppm}$ und an C-7 mit $6,41\text{ ppm}$. Die Methylengruppe des Esters zeigte ein Quartett bei $4,02\text{ ppm}$, die Methylgruppen der tert.-Butylgruppe ein Singulett bei $1,20\text{ ppm}$, sowie die Methylgruppe des Ethylesters ein Triplet bei $0,79\text{ ppm}$.

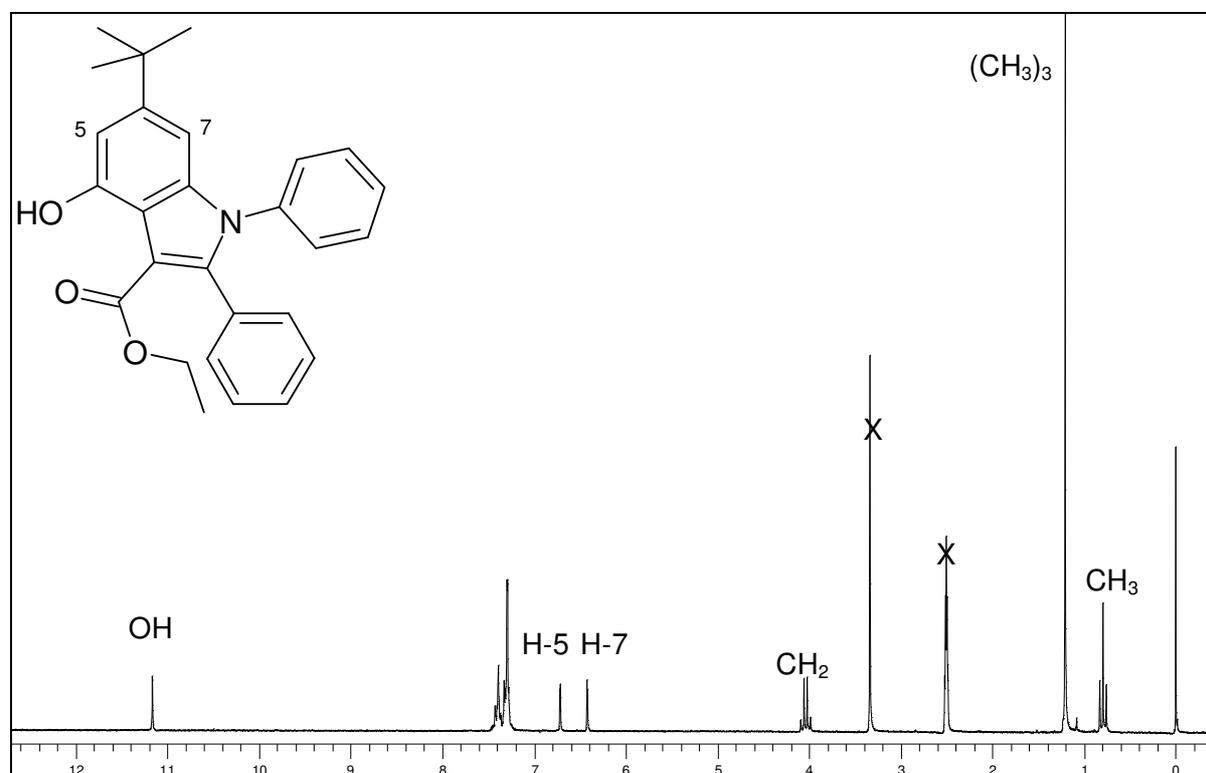


Abbildung 18: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **127f** (200 MHz, Lösungsmittel: DMSO-D_6)

Diese ungewöhnliche Hochfeldverschiebung des Signals der Estermethylgruppe lässt sich durch ihre räumliche Nähe zum 2-Phenylrest erklären.

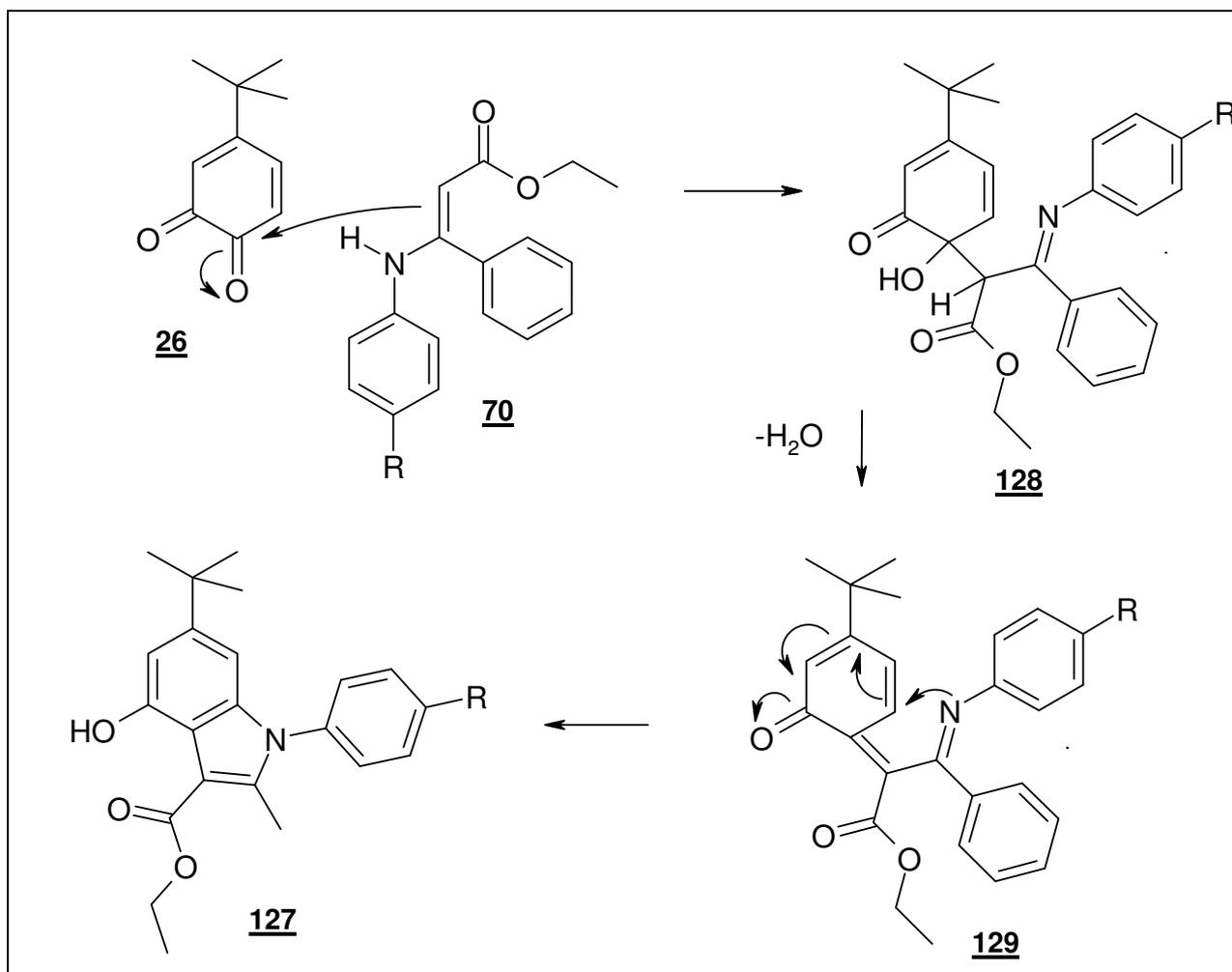
Umsetzungen von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon **26** mit 3-(4-Methoxyphenyl)-aminozimtsäureethylester **70i** lieferte bei gleichen Reaktionsbedingungen das analoge Produkt **127i**.

4.3.2 Diskussion des Reaktionsverlaufs

Bei der Umsetzung von tert.-Butyl-o-benzochinon **26** mit Aminozimtsäureethylestern **70** war die Bildung eines Indolchinons **126** oder eines Hydroxyindols **127** wahrscheinlich.

Struktur **126** hätte sich gebildet, wenn das Enamin **69**, wie bei der Bildung von **119** (vgl. Schema 42) an der Position C-5 angegriffen hätte. Dies war nicht der Fall, da der voluminöse tert.-Butylrest des Chinons einen Angriff des Enamins an der Position C-5 sterisch behinderte

Statt dessen erfolgte der Angriff des Enamins am Chinon **26** an dem Carbonylkohlenstoff C-1. Aus dem gebildeten Addukt **128** entstand nach Eliminierung von Wasser Zwischenstufe **129**, welche über den Kohlenstoff C-6 zum Indol **127** cyclisierte.

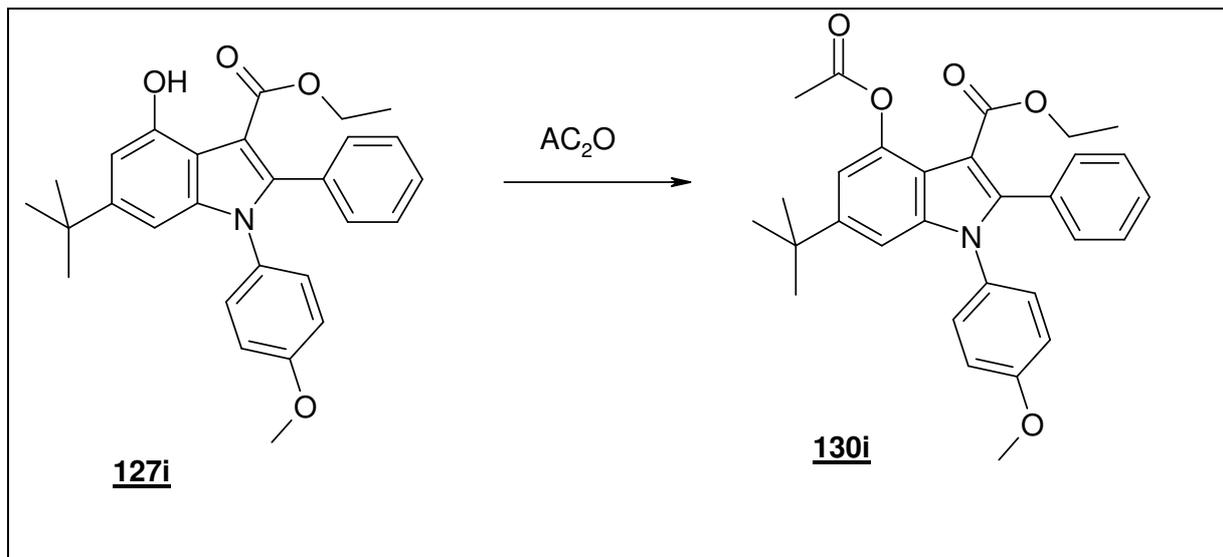


Schema 49: Mechanismus der Bildung von **127**

4.3.3 Umsetzung von **127i** mit Acetanhydrid

Zur Derivatisierung der Phenolstruktur sollte **127i** exemplarisch mit Acetanhydrid mit katalytischen Mengen Pyridin als Hilfsbase umgesetzt werden.

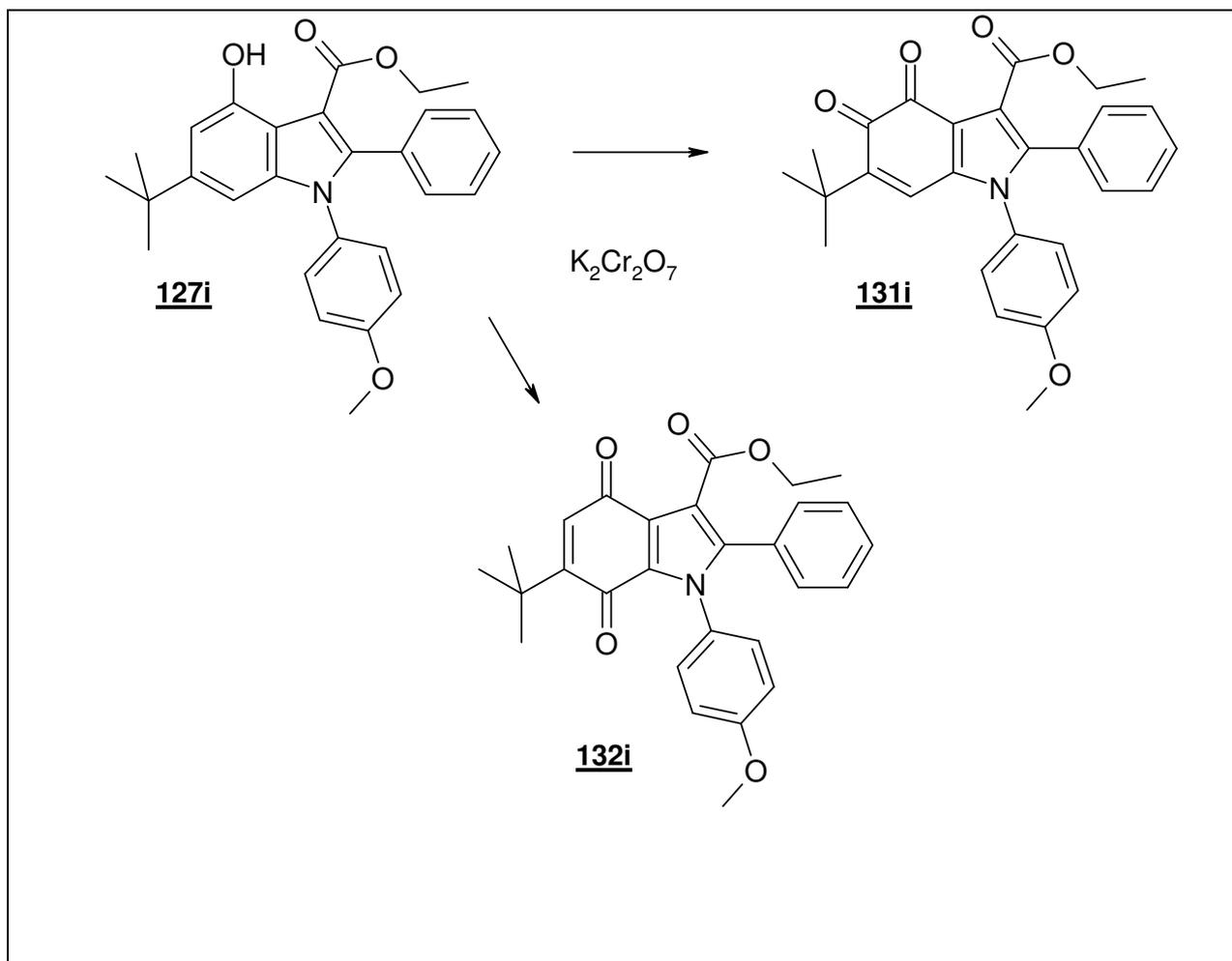
Es entstand, wie erwartet, der Essigsäureester **130i**.



Schema 50: Acetylierung von **127i**

4.3.4 Oxidation von **127i** zum o-Chinon

Von besonderem Interesse war der Versuch, aus der Phenolstruktur von **127i** durch Oxidation ein Chinon zu erhalten. Dazu wurde **127i** in Essigsäure erhitzt und nach Zugabe von Schwefelsäure mit wässriger Kaliumdichromatlösung versetzt.



Schema 51: Oxidation von **127i**

Die Bildung der Chinonstruktur wurde im IR-Spektrum durch zwei intensive Carbonylbanden deutlich, wobei die Esterfunktion durch das Signal bei 1714 cm^{-1} und die Chinonstruktur bei 1656 cm^{-1} erkennbar waren.

Der Molpeak von $m/z = 457$ im Massenspektrum liess den Schluss zu, dass durch die Reaktion eine zusätzliche Sauerstofffunktion in die Phenolstruktur eingeführt worden war.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war das Fehlen von Signalen austauschbarer Protonen auffällig, sodass davon ausgegangen werden konnte, dass die Phenolstruktur zu einem Chinon oxidiert wurde.

Die Protonen der Phenylsubstituenten erschien als Multipllett bei $7,29\text{ ppm}$, die Protonen 2' und 6' des Methoxyphenylrestes waren als Teil eines AA'-BB'-Systems bei $6,88\text{ ppm}$ als Dublett erkennbar. Das chinoide Proton erschien als Singulett bei $6,44\text{ ppm}$.

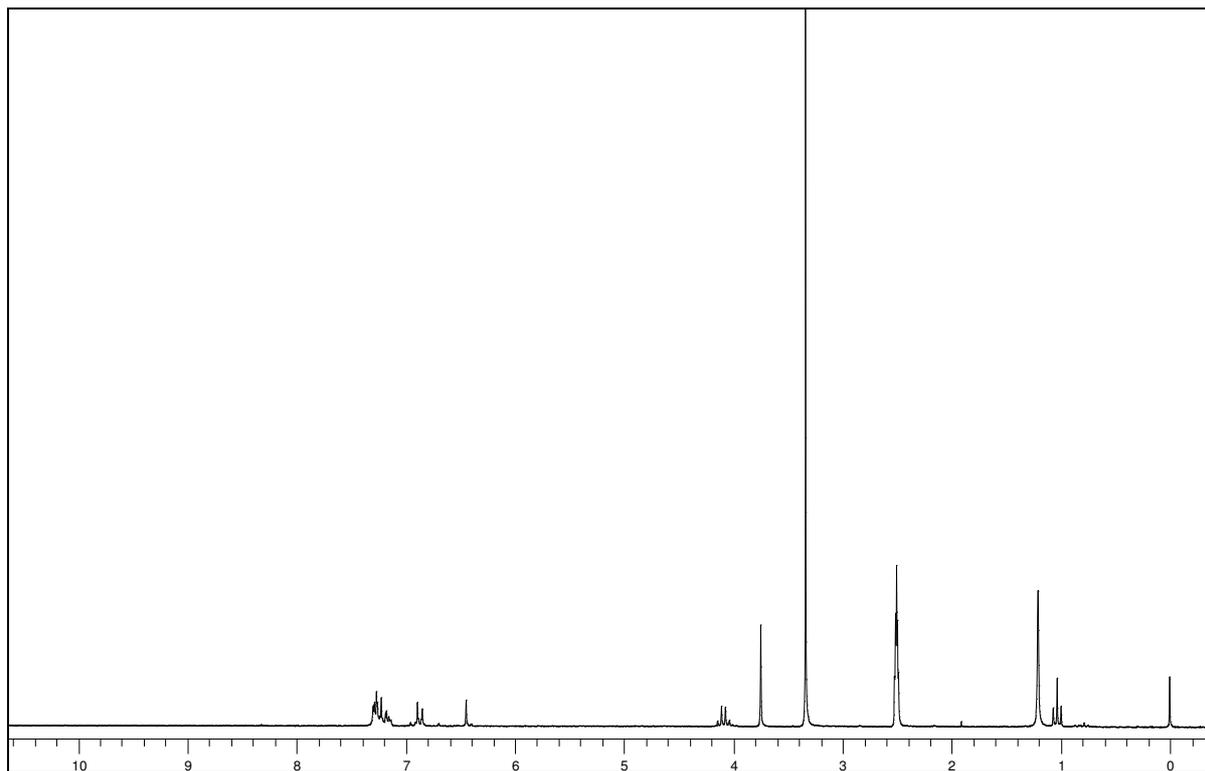


Abbildung 19: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom Oxidationsprodukt von **127i**
(200MHz, Lösungsmittel: DMSO-D_6)

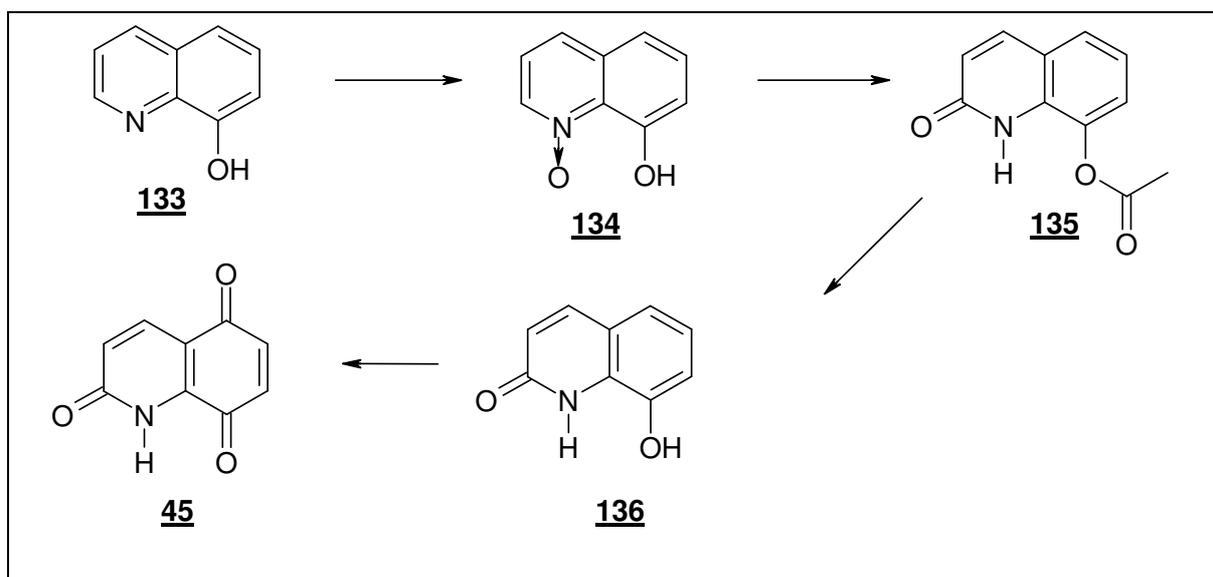
Durch diese Befunde konnte nicht eindeutig entschieden werden, ob bei der Oxidation das o-Chinon **131i**, oder das p-Chinon **132i** entstanden ist.

5 Umsetzungen von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit β -Keto-enaminen

5.1 Darstellung und Eigenschaften von 1H-Chinolin-2,5,8-trion

5.1.1 Darstellung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion

Die Synthese von 1-H-Chinolin-2,5,8-trion **45** ist in der Literatur¹⁹ beschrieben und erfolgte ausgehend von 8-Hydroxychinolin **133**.



Schema 52: Darstellung von **45**

8-Hydroxychinolin **133** wurde mit 30%iger Wasserstoffperoxidlösung in Essigsäure zum N-Oxid **134** umgesetzt²⁹, aus welchem sich durch Erhitzen in Acetanhydrid 8-Acetoxycarbostyryl **135** bildete. Dieses wurde nach Hydrolyse des Esters zum Phenol **136** durch Oxidation mit Kaliumdichromat in das Chinon **45** überführt.

²⁹ A.M. Khaletskii, V.G. Pesin, C. Ts'in, *Zh.obsc. Chim.*, engl. Übers., **1958**, 28, 2286-2329

5.1.2 Eigenschaften von 1-H-Chinolin-2,5,8-trion

Das p-quinonide 1-H-Chinolin-2,5,8-trion weist drei Carbonylgruppen auf. Die para-Chinon-Struktur macht einen Angriff eines Enamins an den Positionen C-6 oder C-7 wahrscheinlich, wie es bei einer klassischen *Nenitzescu*-Reaktion zu erwarten wäre. Hinzu kommen jedoch die elektronischen Effekte der Lactamteilstruktur in Ring A. Der Stickstoff wäre in der Lage, durch Beisteuerung des freien Elektronenpaares die Bildung des Tautomers 5-Hydroxychinolin-2,8-dion **45a** zu begünstigen. Bei dieser Form wäre der Angriff eines Enamins an Position C-6 oder C-7 zu erwarten.

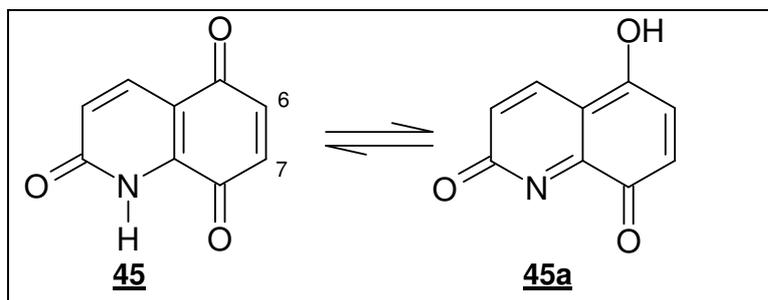


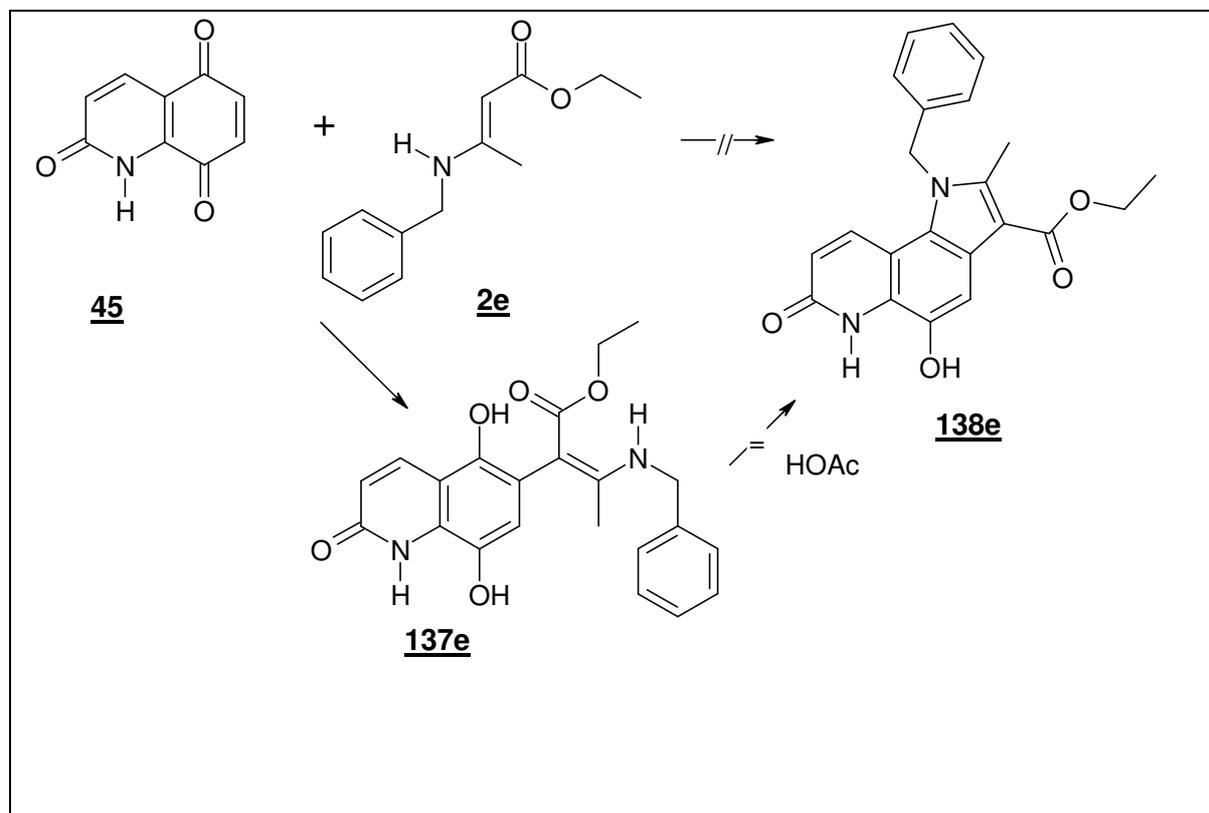
Abbildung 20

Nach vergleichender Bewertung dieser Effekte wäre demnach die Addition des Enamins an der Position C-6 am wahrscheinlichsten.

Wie in der Einleitung erwähnt, wurde unseren Wissens noch nicht über Umsetzungen von Chinonen mit Substituenten berichtet, die in der Lage sind, mit der Chinonstruktur konjugierte Systeme zu bilden. Um die Frage zu klären, ob und in welchem Umfang ein derartiger Substituenteneinfluss das Reaktionsverhalten von p-Chinonen mit β -Ketoenaminen beeinflusst, war die Umsetzung dieser Verbindung **45** von besonderem chemischen Interesse.

5.2 Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester

Wie Edukt **44** wurde auch 1H-Chinolin-2,5,8-trion **45** mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester **2d** in Essigsäure bei Raumtemperatur umgesetzt. Aus dem Ansatz konnte das *Michael*-Addukt **134d**, und nicht, wie erwartet, das Hydroxyindol **135d** isoliert werden.



Schema 53: Umsetzung von **45** mit **2e**

Die Bildung von **137e** wurde durch Massenspektroskopie bestätigt. Im FAB-MS-Spektrum war der Molpeak von Struktur **137e** bei $m/z = 395$ zu erkennen, was der Bildung von $M^+ + H^+$ entsprach. Im EI-MS-Spektrum war der Molpeak bei $m/z = 394$ nicht erkennbar, da die Verbindung **137e** durch die Ionisation eine Cyclisierung zu Struktur **138e** einging. Typische Fragmentierungen dieser Verbindung **138e** waren als Abspaltung von Ethanol von der Esterfunktion als Peak bei $m/z = 348$ und die Abspaltung von Benzyl als Signal bei $m/z = 287$ und $m/z = 91$ deutlich zu erkennen.

Auffällig war im Protonenresonanzspektrum die stark unterschiedliche chemische Verschiebung der beiden Phenolprotonen der Hydrochinonteilstruktur. Das Wasserstoffatom der OH-Gruppe an C-8 kam bei 8,39 ppm zur Resonanz, während das Signal der Hydroxylgruppe an C-5 bei einer Verschiebung von 9,29 ppm erschien. Ein Triplet bei 9,83 ppm, welches bei Zusatz von D_2O verschwindet, sowie ein Multiplett bei 7,38 ppm und ein

Dublett bei 4,50 ppm zeigen das Vorhandensein der Benzylaminteilstruktur. Weitere wichtige Signale sind das N-H-Signal der Lactamstruktur bei 10,22 ppm, welches ebenfalls durch Deuteriumoxid-Zugabe an Intensität verliert, sowie das AB-System der aromatischen Protonen C-2 bei 6,37 ppm und C-3 bei 8,03. Das Proton an C-7 lässt sich bei 6,54 ppm anregen. Die übrigen Signale wurden von der Methylengruppe des Esters bei 3,96 ppm, der Methylgruppe des Enamins bei 1,68 ppm und die Methylgruppe des Esters bei 1,01 ppm erzeugt. Dies deutet darauf hin, dass die Verbindung **137e**, zumindest im Lösungsmittel DMSO, als Z-Isomer vorliegt.

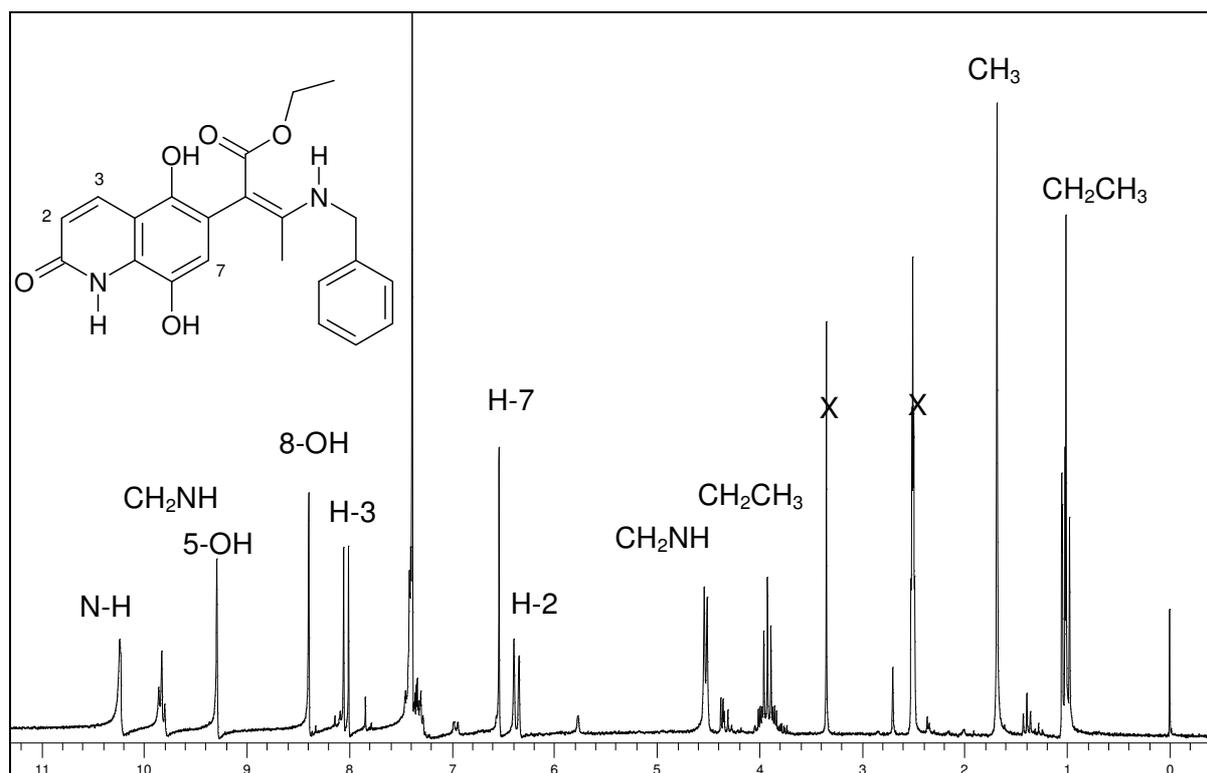
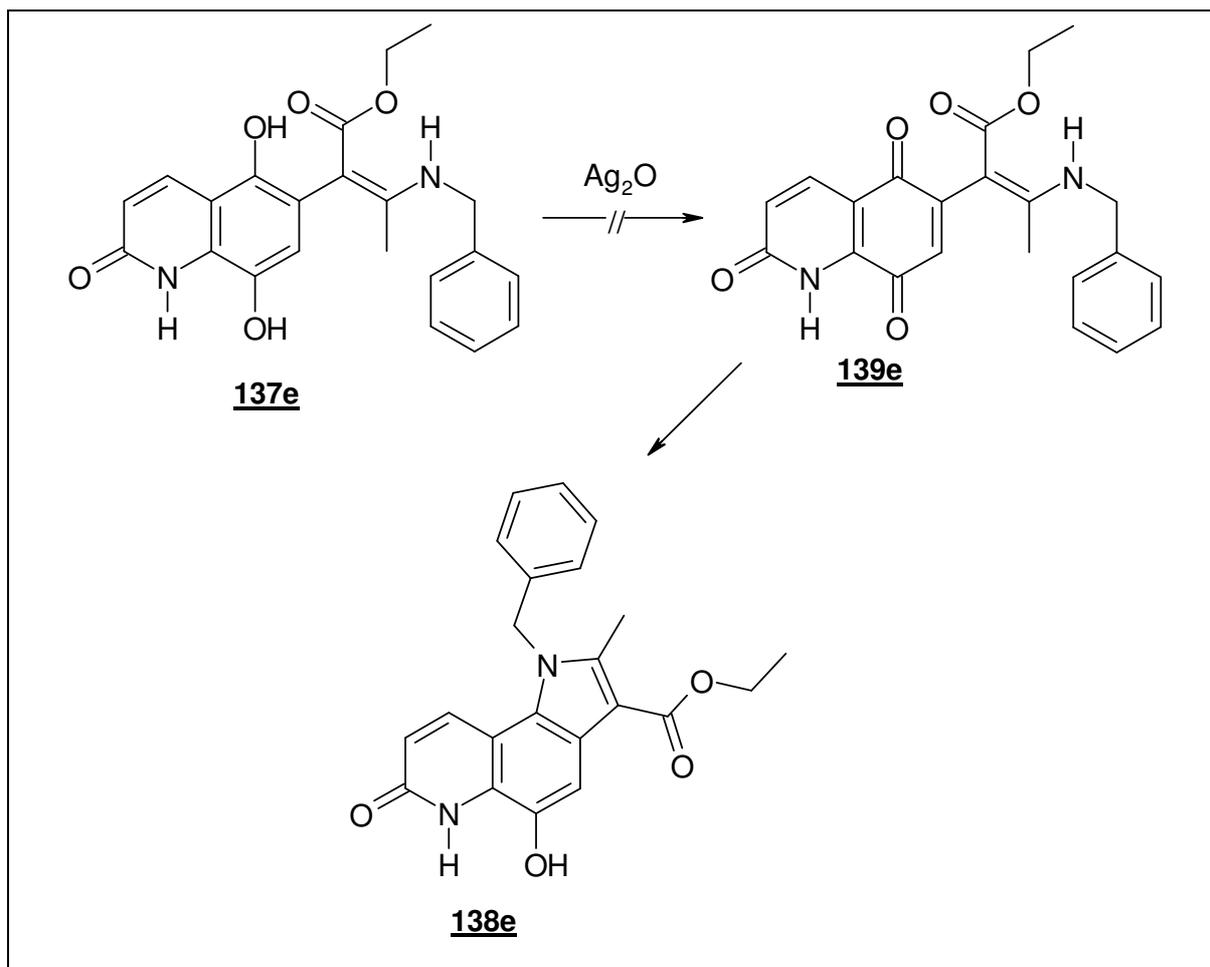


Abbildung 21: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **137e** (200 MHz, Lösungsmittel: DMSO- D_6)

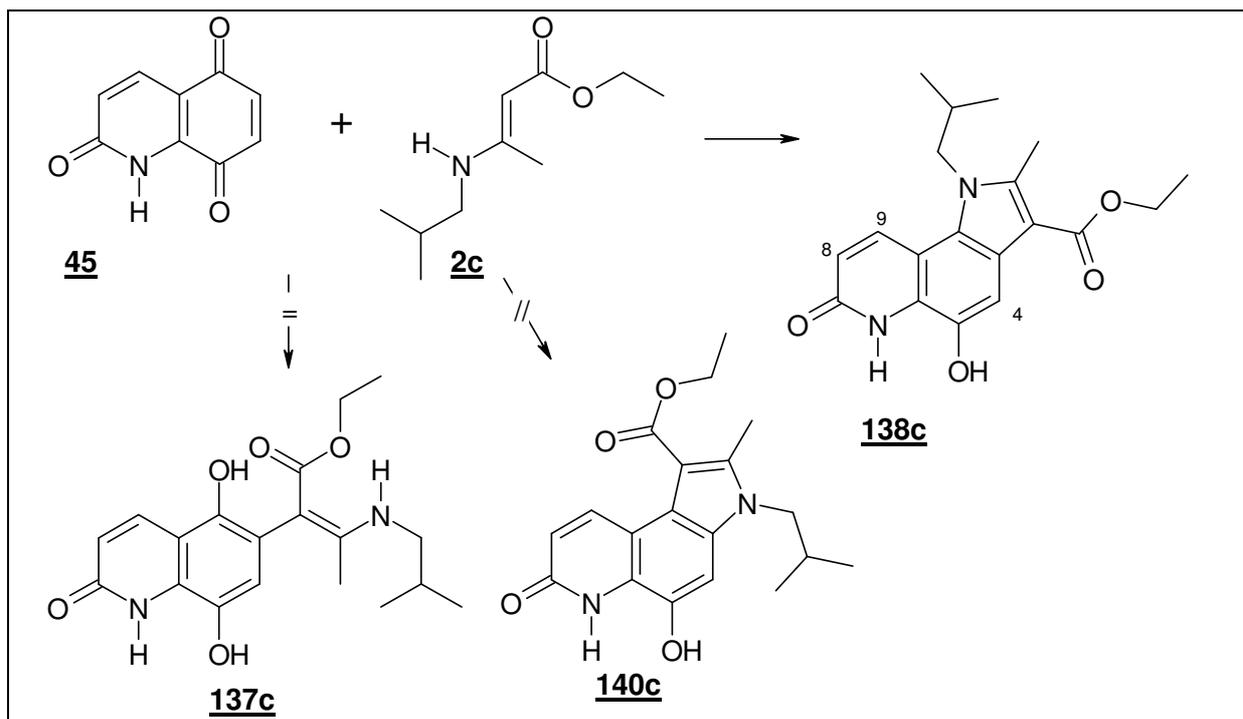
Der Versuch, **137e** in das entsprechende Chinon **139e** zu überführen, um diese Struktur anschliessend in das Indol **138e** zu überführen, verlief erfolglos. Die Oxidation mit Silber(I)-oxid in Diethylether, sowie in Aceton führten zur Zersetzung der Substanz.



Schema 54: Versuch der Darstellung von **138e** und **139e**

5.3 Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit 3-Isobutylaminocrotonsäureethylester

Ebenso wie 3-Benzylaminocrotonsäureethylester **2e** sollte auch 3-Isobutylaminocrotonsäureethylester **2c** mit 1H-Chinolin-2,5,8-trion **45** in Essigsäure umgesetzt werden. Das Ergebnis der Reaktion war in diesem Fall nicht das *Michael*-Addukt **137c**, sondern das Hydroxyindol **138c**.



Schema 55: Reaktion von **45** mit **2c**.

Das Massenspektrum zeigte einen Molpeak bei $m/z = 342$, was gegen die Bildung des *Michael*-Adduktes **137c** sprach. Vielmehr traf dieser Molpeak auf das Molekulargewicht von Struktur **138c** zu.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **138c** erschien das Proton des Lactams zusammen mit dem Phenolwasserstoff als breites Singulett bei 10,25 ppm. Das Proton an C-8 wurde als Dublett bei 8,31 ppm registriert, während der Wasserstoff an C-9 bei 6,62 ppm zur Resonanz kam. Auch dieses Signal erschien als Dublett und war zusammen mit dem Dublett von C-8 Teil eines AB-Systems. Die Verschiebung des C-4-Protons betrug 7,82 ppm. Deutlich erkennbar war auch die Isobutylsubstitution des Indolstickstoffs. Die Methylengruppe des Isobutyls erzeugte zusammen mit der Methylengruppe des Ethylesters ein Signal bei 4,29 ppm, welches als Pseudotriplett erschien und eine Intensität von 4 Protonen hatte. Charakteristisch waren ferner das bei 2,06 ppm als Multiplett erscheinende Proton zwischen den beiden Methylgruppen, welche bei 0,87 ppm erschienen. Weitere Signale waren die der Methylgruppe an C-2 bei 2,72 ppm, sowie das Triplett der Estermethylgruppe bei 1,38 ppm.

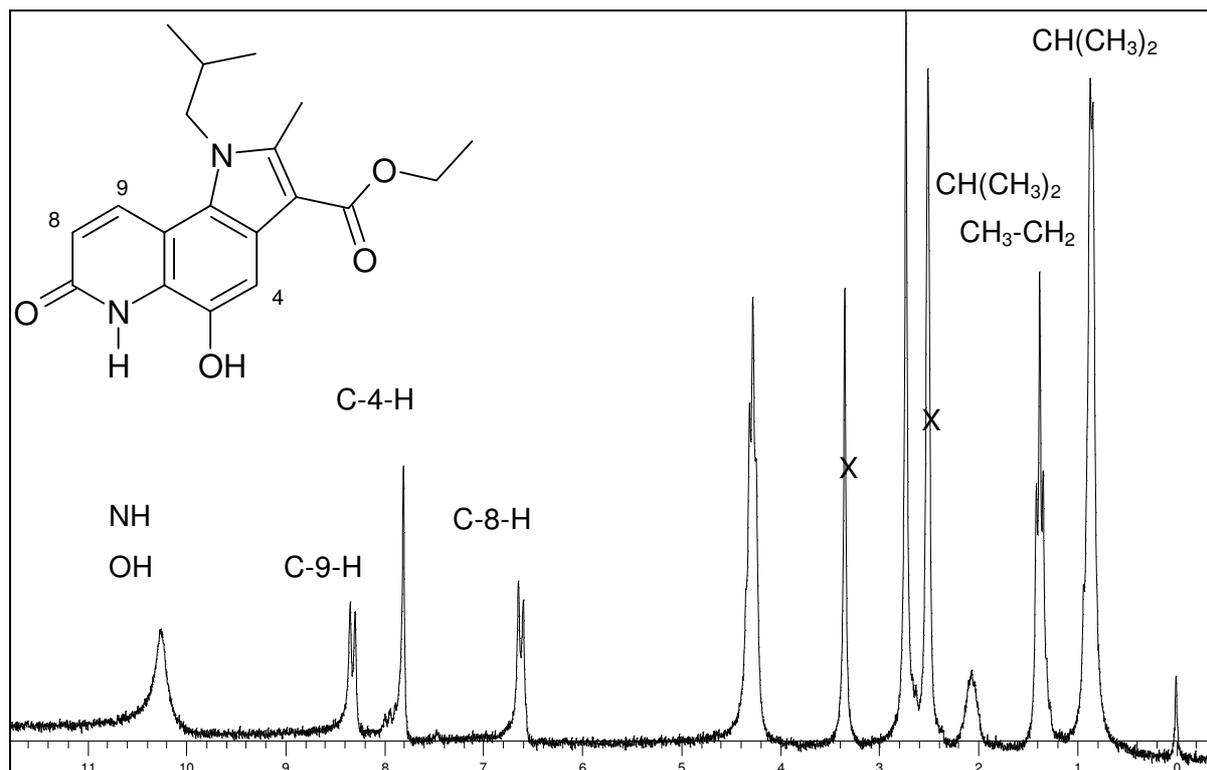


Abbildung 22: ^1H -NMR-Spektrum von **138c** (200 MHz, Lösungsmittel: DMSO-D_6)

Ein weiterer Beweis dafür, dass **138c** in der angegebenen Struktur vorliegt, wurde durch Aufnahme eines protonenkorrelierten NOE-NMR-Spektrums erbracht.

Bei Struktur **138c** liegen die Methylgruppen des Isobutylsubstituenten in räumlicher Nähe zum Proton an C-9, während bei Struktur **140c** die Methylgruppen des Isobutylrestes in der Nähe des Protons an C-4 liegen. Die NOE-Messung ergab ein Korrelationspeak zwischen dem Proton an C-9 und den Isobutyl-Methylgruppen, sowie dem Wasserstoffatom zwischen diesen Methylgruppen und H-9. Ferner ergab sich ein solches Signal zwischen dem Proton an C-4 und einer Methylengruppe, welche zum Ethylester gehören muss (vgl. Kreise in Abb. 23). Würde das Produkt Struktur **140c** sein müsste das Proton an C-4 mit den Methylgruppen des Isobutyls interagieren und der Wasserstoff an C-9 mit einer der Methylengruppen. Dies war jedoch nicht der Fall. Daher kann Struktur **138c** als erwiesen angesehen werden.

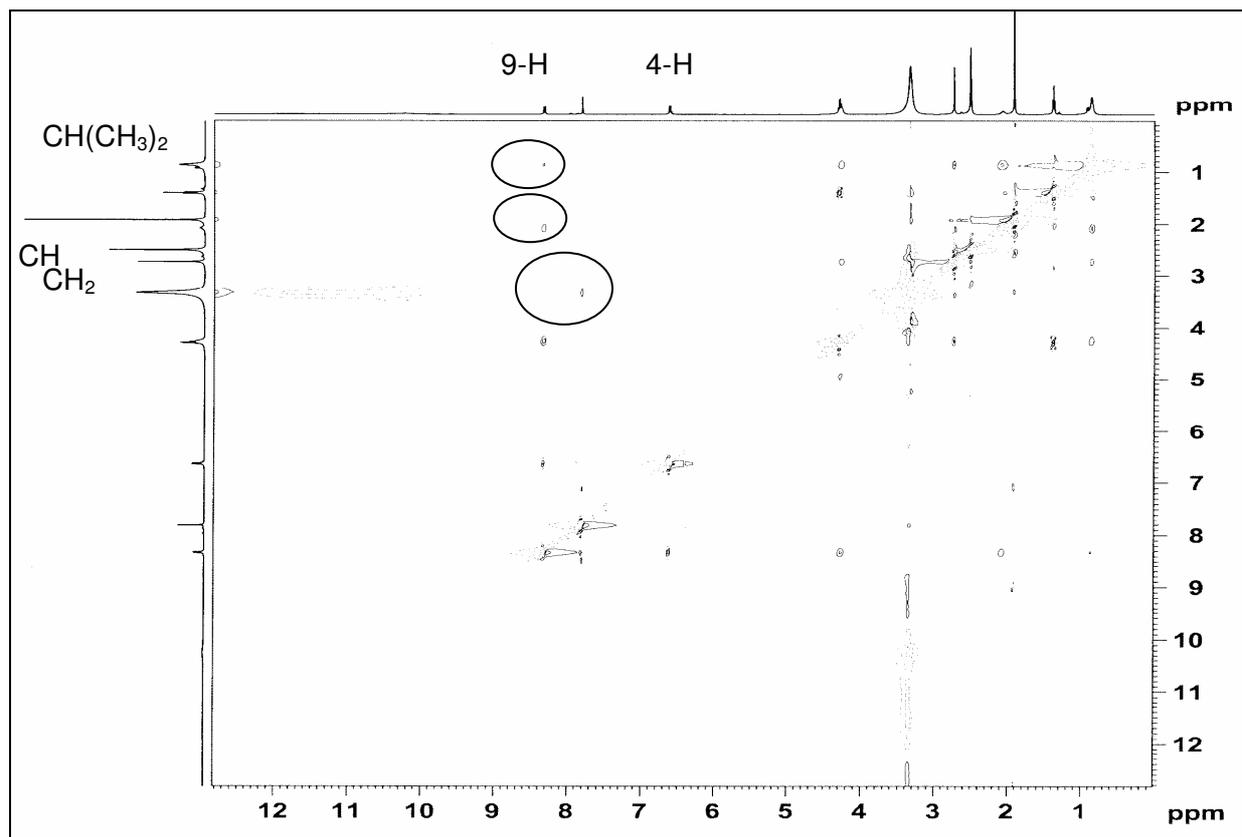
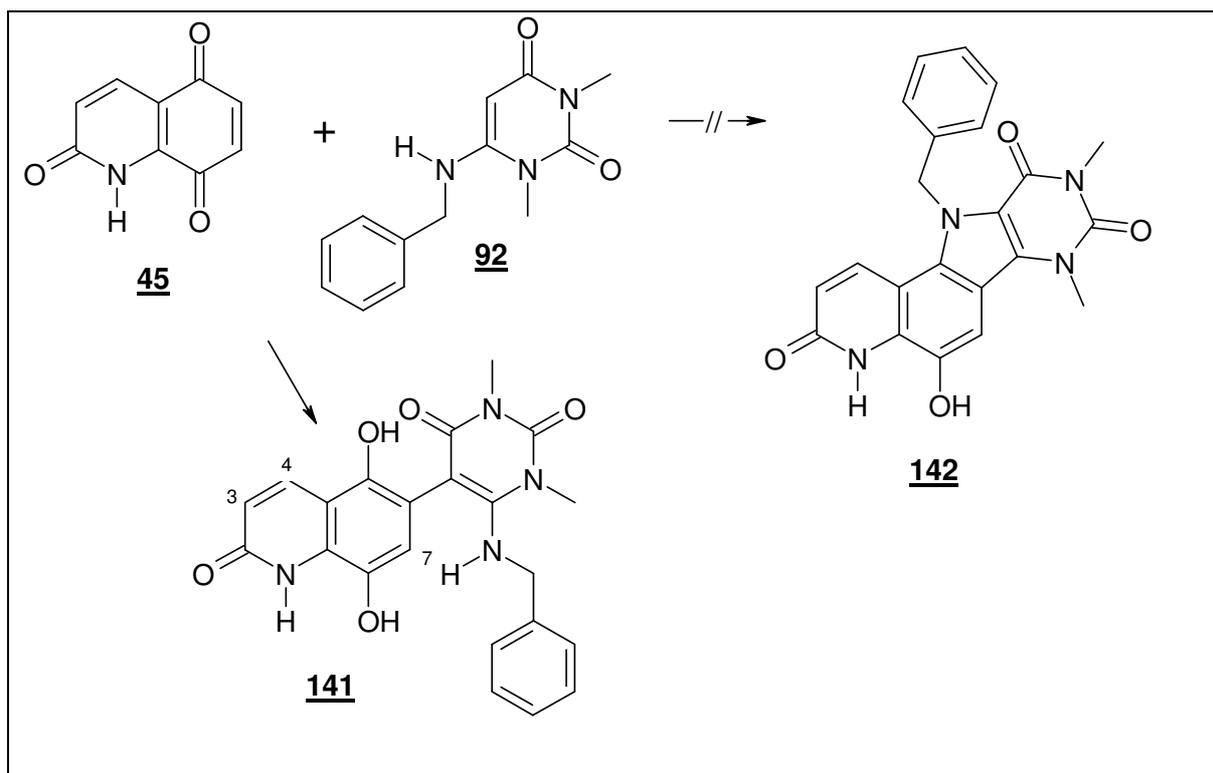


Abbildung 23: ¹H/¹H-korreliertes NOE-NMR-Spektrum von **138c**
(200 MHz, Lösungsmittel: DMSO-D₆)

5.4 Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil

Neben Aminocrotonsäureethylestern sollte auch 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **92** als Enamin mit 1H-Chinolin-2,5,8-trion **45** umgesetzt werden. Wie bei den Aminocrotonaten wurde auch diese Umsetzung in wasserfreier Essigsäure durchgeführt.

Das Reaktionsprodukt stellte sich als *Michael*-Addukt **137** heraus; die Bildung des Tetra-aza-benzofluorens **138** konnte nicht beobachtet werden.



Schema 56: Reaktion von **45** mit **92**

Die Lactam-, Amin- und Hydrochinonstruktur verursacht im IR-Spektrum eine breite Bande bei 3368 cm^{-1} . Ebenfalls deutlich erkennbar sind zwei Carbonylbanden zwischen 1700 und 1616 cm^{-1} für das Lactamcarbonyl, sowie die Imid- und Amidstruktur des Uracils.

Massenspektroskopisch war der Molpeak bei $m/z = 420$ zu finden, was die Bildung von Struktur **142** widerlegt und das Produkt als *Michael*-Addukt **141** bestätigt.

NMR-spektroskopisch bietet sich ein ähnlicher Befund wie bei Struktur **137e**. Bei $10,29\text{ ppm}$ weit tieffeldverschoben wurde das Lactamproton registriert. Ähnlich wie bei Verbindung **137e** erschien das Signal für die phenolische OH-Gruppe an C-5 stark tieffeldverschoben als Singulett bei $9,33\text{ ppm}$, die Hydroxylgruppe an C-8 lieferte ein Singulett bei einer chemischen Verschiebung von $8,40\text{ ppm}$. Die aromatischen Protonen erschienen ebenfalls im erwarteten

Bereich, C-3-H als Dublett bei 7,99 ppm, C-4-H als Dublett bei 6,37 ppm. Das Proton an C-7 erschien bei 6,49 ppm als scheinbares Triplet, was darauf zurückzuführen war, dass dieses Signal sich mit dem der NH-Gruppe des Benzylaminrestes überlagerte. Beim Austausch mit D₂O erschien dieses Signal als Singulett. Die aromatischen Protonen des Benzylaminrestes wurden als Multipllett bei 7,17 ppm und bei 6,97 registriert. Weitere Signale waren ein Multipllett für die Benzyl-Methylengruppe bei 3,87 ppm, welches bei D₂O-Austausch zum AB-System wird, sowie zwei Singulettts bei 3,42 ppm und bei 3,15 ppm für die beiden Methylgruppen der Uracilstruktur.

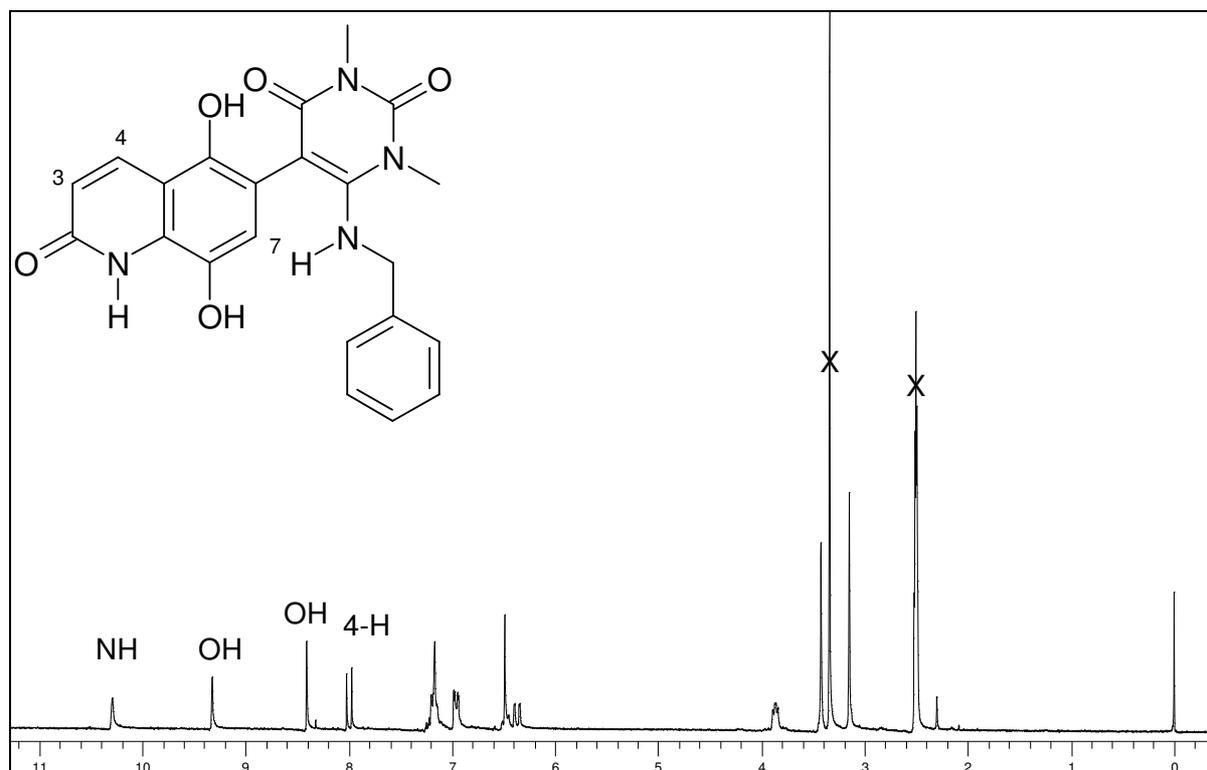
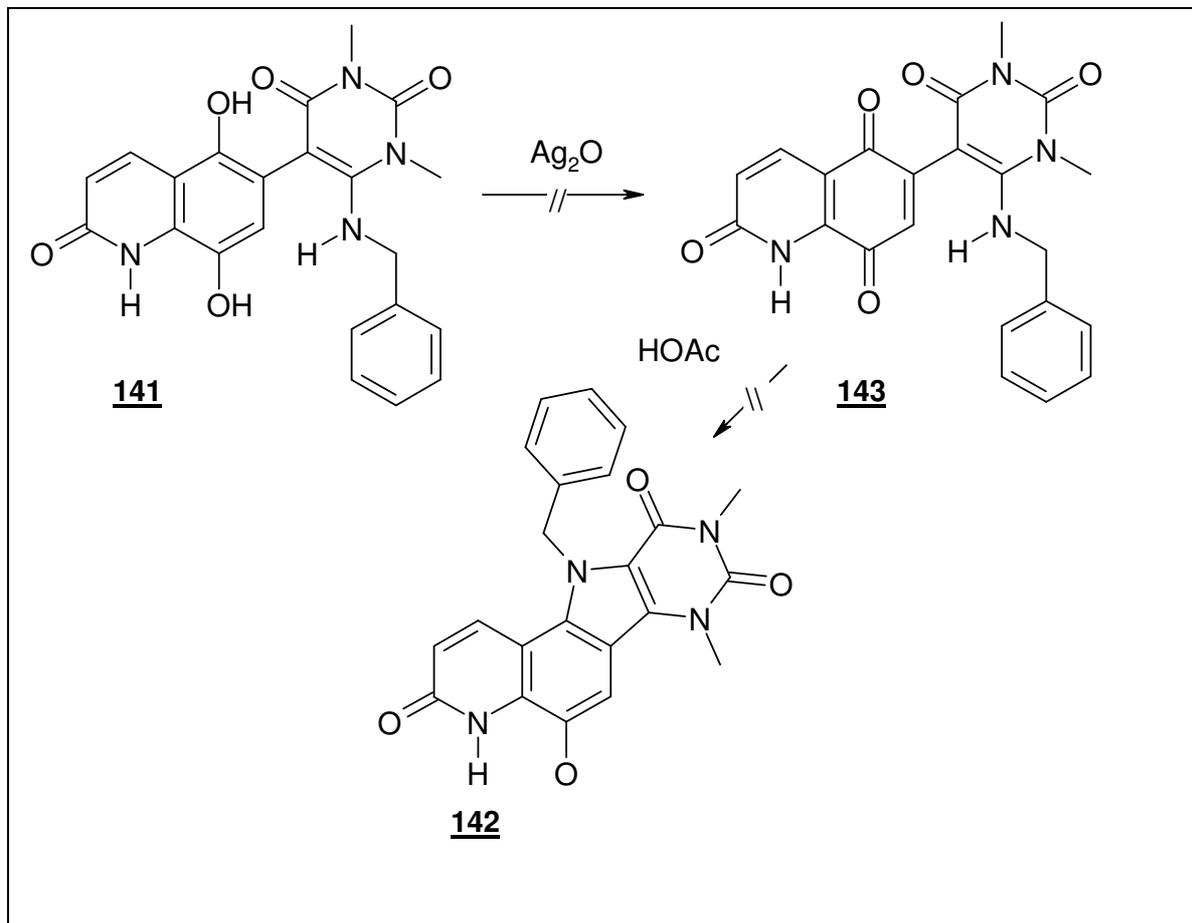


Abbildung 24: ¹H-NMR-Spektrum von **141** (200 MHz, Lösungsmittel: DMSO-D₆)

Wie **137e** war auch **141** nicht mit Silber(I)-oxid zum Chinon **143** zu oxidieren und mit Essigsäure zum Ringschluss zur Struktur **142** zu bringen.

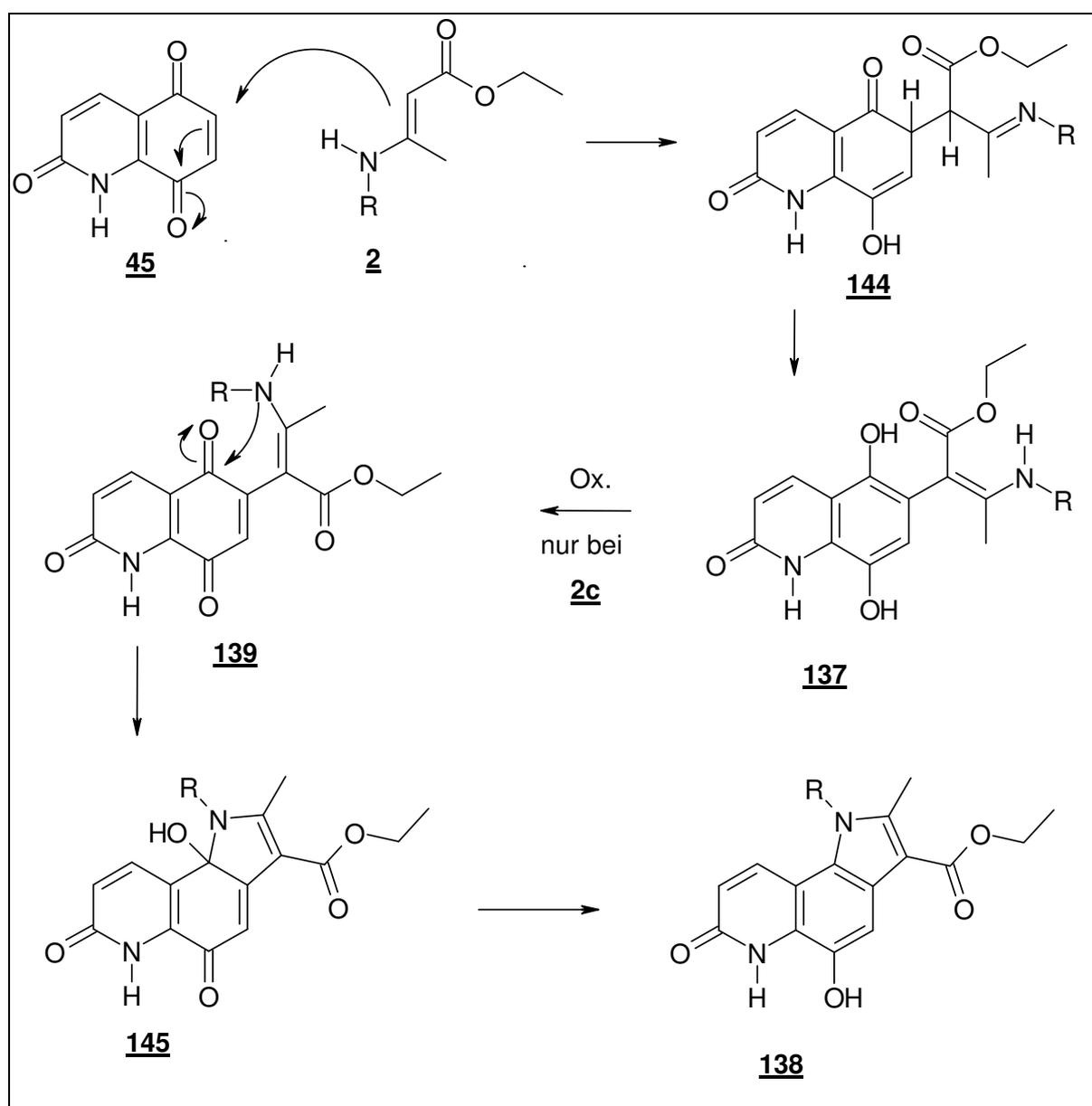


Schema 57: Versuch der Darstellung von **142** und **143**

5.5 Diskussion des Reaktionsverlaufs zur Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion **45** mit Enaminen

Die Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion **45** mit 3-Isobutylaminocrotonsäureethylester **2c**, 3-Benzylaminocrotonsäureethylester **2e** und 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **91** in wasserfreier Essigsäure haben, wie ursprünglich vermutet, einen Angriff des Enamins an der Position C-6 des Chinons zur Folge gehabt, wobei bei der Reaktion von **2d** und **91** die Reaktion auf der Stufe der *Michael*-Addukte **137**, bzw. **141** stehengeblieben ist und **2c** zum erwarteten Hydroxyindol **138c** reagierte.

Der Mechanismus der ablaufenden Reaktion sei am Beispiel von **2** erläutert.



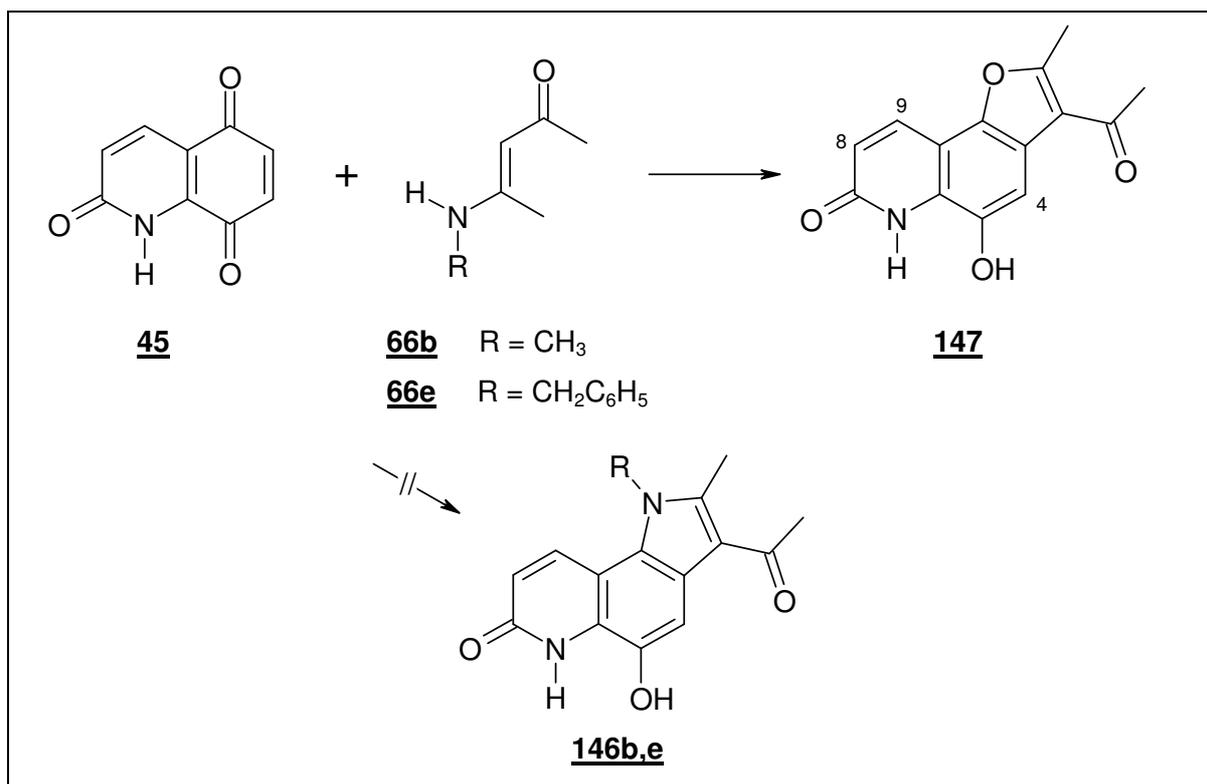
Schema 58: Möglicher Mechanismus der Bildung von **138**

Nach erfolgtem Angriff des Enamins **2** an der Position C-6 des Chinons **45** wurde das Addukt **144** gebildet, welches sich zu **137** rearomatisierte und dabei eine Hydrochinonstruktur ausbildete. Im Falle des 3-Isobutylaminocrotonsäureethylesters **2c** kam es nach Oxidation des Hydrochinonadduktes **137** zum Chinon **139** zu einer nucleophilen Addition des Aminstickstoffs an den Carbonylkohlenstoff C-5. Das so gebildete Carbinolamin **145** reagierte unter Wasserabspaltung und Reduktion zum Hydroxyindol **138**.

1H-Chinolin-2,5,8-trion **45** scheint daher eine klassische *Nenitzescu*-Reaktion einzugehen. Erstaunlich ist, dass diese Reaktion, anders als bei Literatur ⁹ und ¹⁰, nicht unter Bildung von Isomerengemischen verläuft, sondern zu einheitlichen Produkten verläuft. Eine Erklärung hierfür könnte der anfangs erwähnte Einfluss der Lactamteilstruktur auf die Position des Angriffs des Enamins liefern, wobei die Position C-6 des Chinons über die Effekte der Chinoncarbonylgruppen hinaus durch die Bildung des Tautomeren **45a** für einen nucleophilen Angriff begünstigt ist (vgl. Abb 20).

5.6 Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit 4-Benzylaminopent-3-en-2-on und 4-Methylaminopent-3-en-2-on

Als weitere nichtcyclische Enamine wurden 4-Methylaminopent-3-en-2-on **66b** und 4-Benzylaminopent-3-en-2-on **66e** mit 1H-Chinolin-2,5,8-trion **45** in wasserfreier Essigsäure bei Raumtemperatur umgesetzt. Es entstanden nicht, wie erwartet, die 3-acetylsubstituierten Hydroxyindole **146b,e**, sondern in beiden Fällen das Furochinolin **147**.



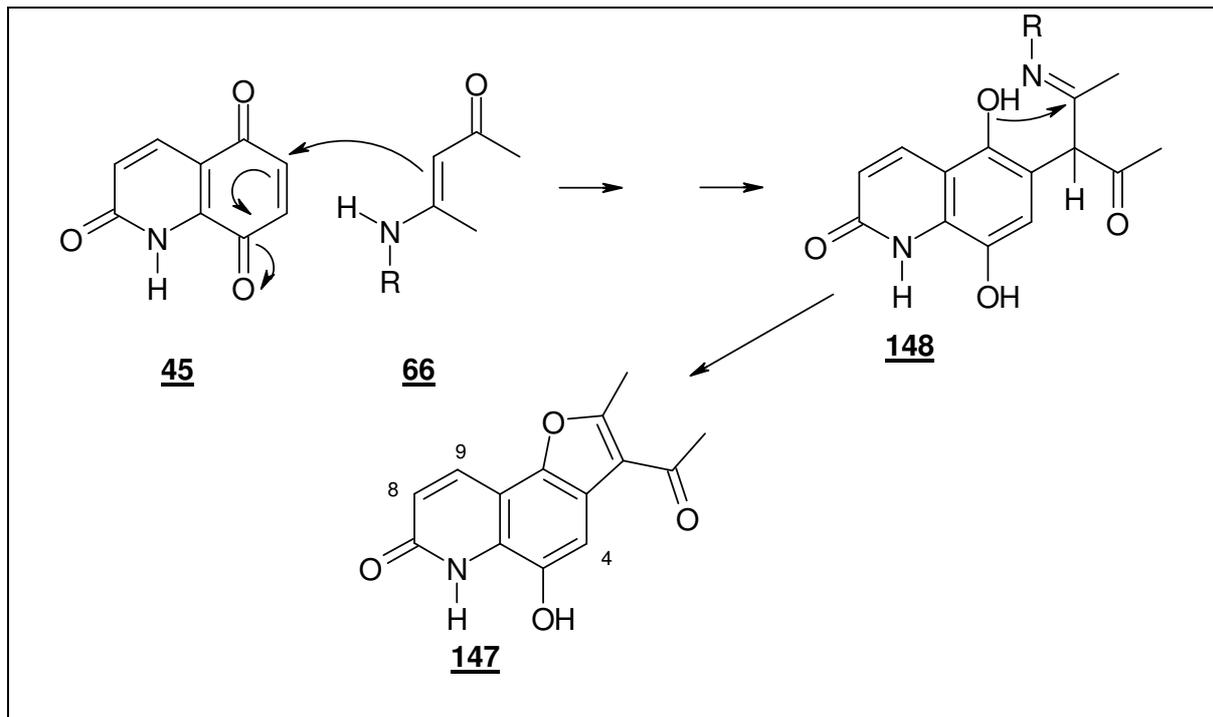
Schema 59: Reaktion von **45** mit **66**

Das IR-Spektrum lässt die Anwesenheit der Lactam- und der Phenolstruktur durch eine breite Bande bei 3170 cm⁻¹ erkennen. Ebenfalls deutlich ist die Carbonylbande bei 1656 cm⁻¹, die von der Acetylgruppe an C-3 verursacht wird.

Das Massenspektrum bestätigt die Bildung des Furans durch den Molpeak bei m/z = 257.

Die Verbindung **147** zeigte sich im ¹H-NMR-Spektrum wie folgt. Phenolproton und Lactamwasserstoff erschienen als breites Signal bei 10,50 ppm, welches bei Zugabe von D₂O verschwand. Die Signale der Protonen an C-8 und C-9 erschienen als AB-System bei 8,14 und 6,62 ppm, der Wasserstoff an C-4 erzeugte ein Singulett bei 7,59 ppm. Die Methylgruppe des Acetylrests zeigte sich durch ein Singulett bei 2,80 ppm, ein weiteres Singulett für die Methylgruppe an C-2 erschien bei 2,56 ppm.

Als möglicher Bildungsmechanismus kann angenommen werden, dass das primär gebildete Addukt **148** nicht wie **137** zum Indol cyclisiert, sondern, dass der Phenolsauerstoff nucleophil am α -Kohlenstoffatom des Enaminrestes angreift und es unter Eliminierung des Amins zur Bildung des Furans **147** kommt.



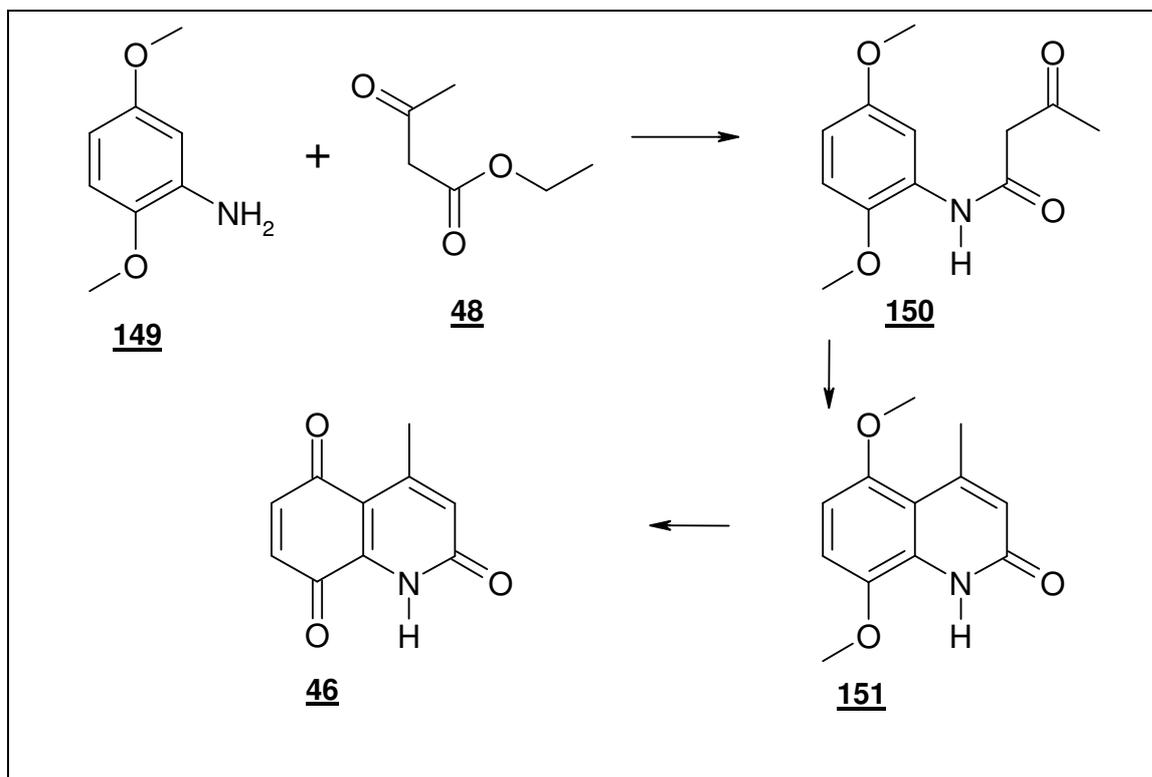
Schema 60: Darstellung von **147**

6 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion mit β -Keto-enaminen

6.1 Darstellung und Eigenschaften von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion

6.1.1 Darstellung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion

Die Synthese von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion **46** erfolgte in Anlehnung an Literatur¹⁸.



Schema 61: Darstellung von **46**

Anders als in der Literatur¹⁸ beschrieben erfolgte die Synthese von der Zwischenstufe **150** nicht durch Umsetzung von 2,5-Dimethoxyanilin **151** mit 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on, sondern durch Kondensation des Anilins mit Acetessigsäureethylester **48**. Das erhaltene Produkt **152** entsprach in seinen physikalisch-chemischen und spektroskopischen Eigenschaften denen, die in der Literatur für diese Verbindung berichtet wurden. Das Anilid wurde mit Schwefelsäure zum Carbostryl **151** cyclisiert und im Anschluss daran mit Ammoniumcernitrat zum p-Chinon **46** oxidiert.

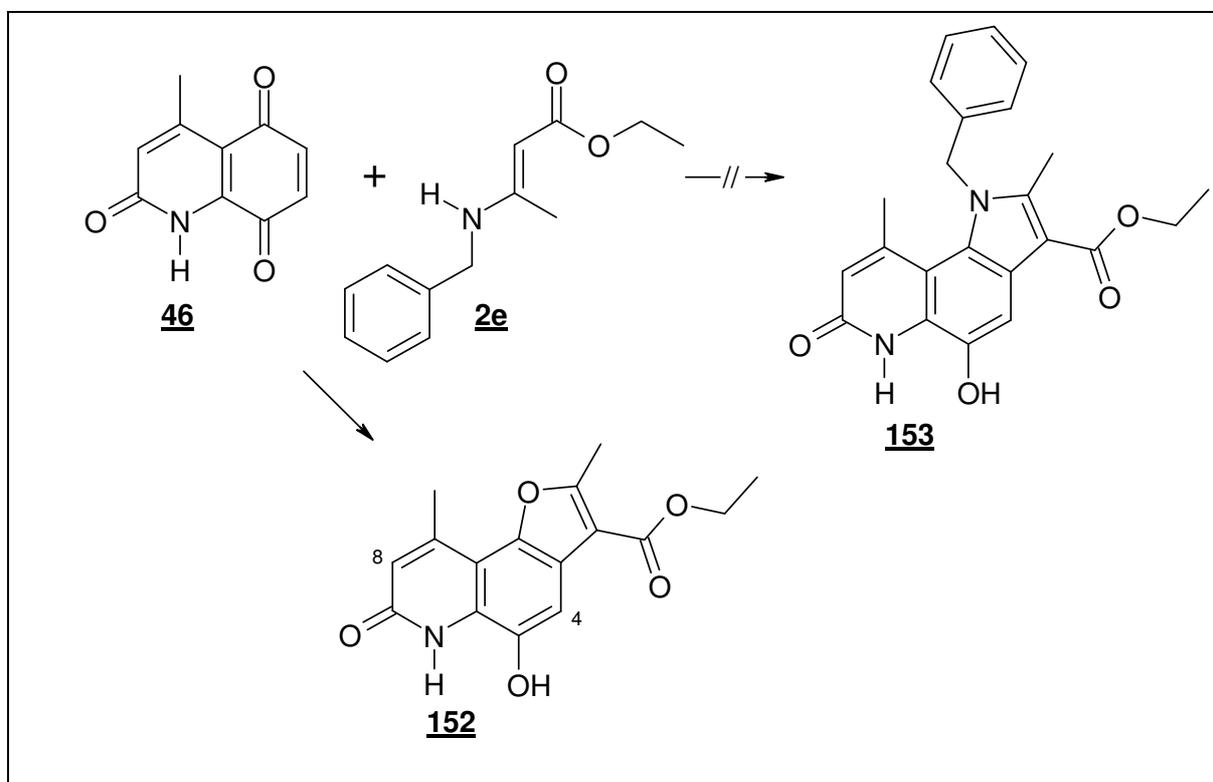
6.1.2 Eigenschaften von 4-Methyl-1*H*-chinolin-2,5,8-trion

In seinen elektronischen Eigenschaften dürfte sich das Chinon **46** weitgehend genauso verhalten wie die nicht methylierte Verbindung **45**. Durch die Einführung einer Methylgruppe in Position C-4 lässt sich eine weitere Strukturvariation erreichen.

6.2 Umsetzung von 4-Methyl-1*H*-chinolin-2,5,8-trion mit β -Keto-enaminen

6.2.1 Umsetzung von 4-Methyl-1*H*-chinolin-2,5,8-trion mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester

Die Umsetzung von 4-Methyl-1*H*-chinolin-2,5,8-trion **46** mit 3-Benzylaminocrotonsäureethylester **2e** erfolgte in wasserfreier Essigsäure bei Raumtemperatur. Der ausgefallenen Niederschlag wurde spektroskopisch untersucht und stellte sich als ein mit Struktur **147** vergleichbares Furochinolon **152** heraus. Die Bildung eines Pyridoindols **153** konnte nicht beobachtet werden.



Schema 62: Umsetzung von **46** mit **2e**

Das IR-Spektrum zeigte die NH- und OH-Valenzschwingungen der Phenol- und Lactamteilstrukturen als Bande bei 3258 cm^{-1} an. Deutlich war auch die Carbonylbande des Lactams bei 1651 cm^{-1} , sowie die des Esters bei 1705 cm^{-1} .

Die Bildung des Furans wurde auch massenspektroskopisch bestätigt. Der Molpeak bei $m/z = 301$ traf genau auf die Molmasse der Struktur **152** zu.

Im Kernresonanzspektrum deutlich erkennbar sind die Signale für die aromatischen Protonen an C-4 bei 7,98 ppm und an C-8 bei 6,84 ppm. Weiterhin vorhanden sind das Quartett der Ester-Methylengruppe bei 4,31 ppm und die Ester-Methylgruppe als Triplet bei 1,15 ppm. Die beiden Methylgruppen erzeugten Singulets bei 2,76 ppm und bei 2,66 ppm. Die Signale für die Lactam- und Phenolprotonen waren nicht erkennbar, da sie wahrscheinlich in dem basischen Lösungsmittel Pyridin deprotoniert wurden.

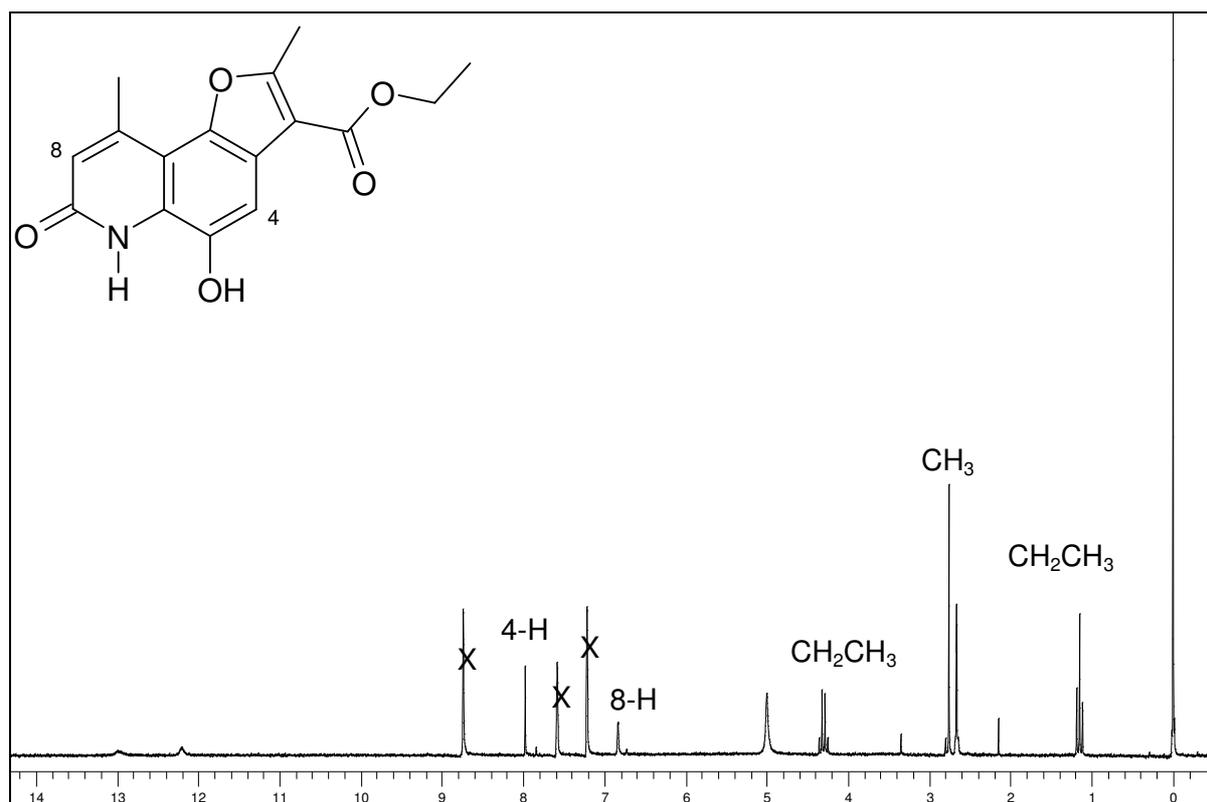
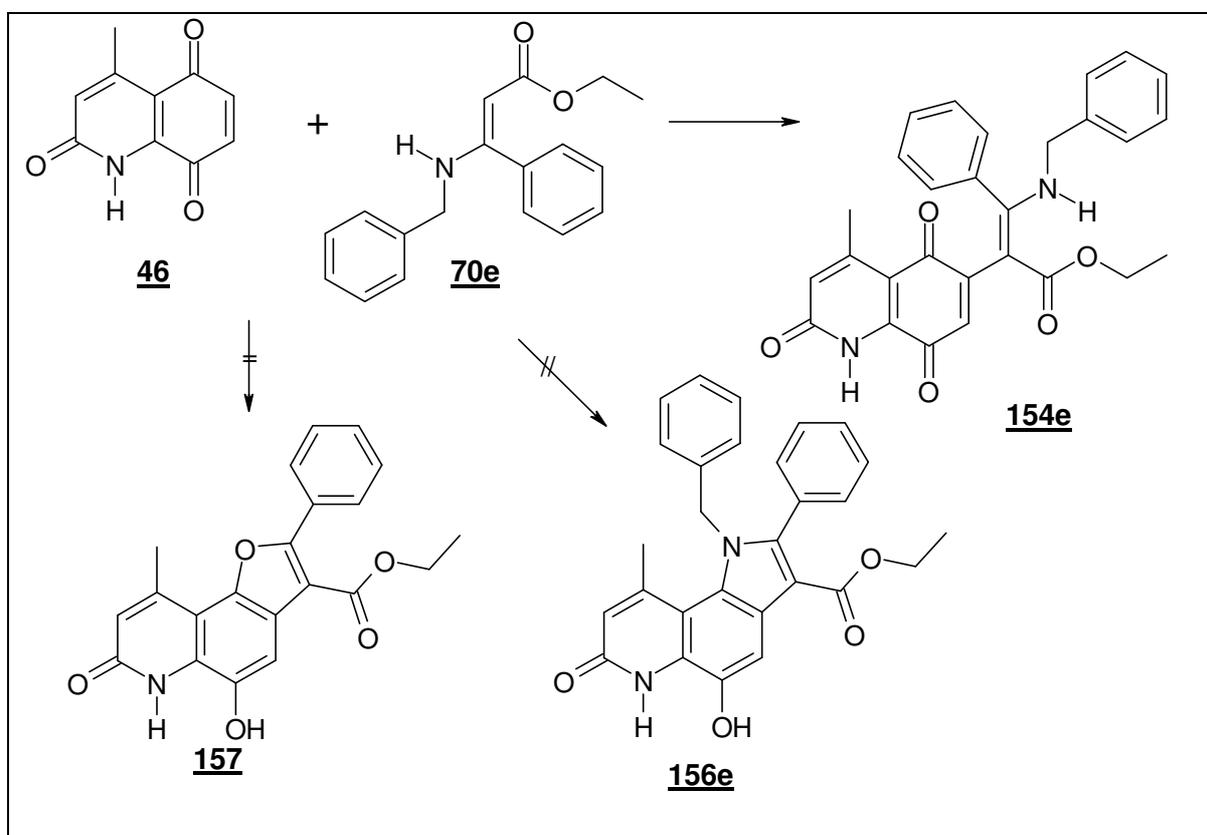


Abbildung 25: ^1H -NMR-Spektrum von **152** (200 MHz, Lösungsmittel: Pyridin- D_5)

Die Bildung dieser Struktur **152** dürfte in analoger Weise wie **147** erfolgen (vgl. Schema 60)

6.2.2 Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion mit 3-Benzylaminozimtsäureethylester

Ebenso wie 3-Benzylaminocrotonsäureethylester **2e** sollte auch 3-Benzylaminozimtsäureethylester **70e** mit 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion **46** in wasserfreier Essigsäure bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht werden. Nach Beendigung der Reaktion konnte aus dem Ansatz ein blau-violettes Produkt isoliert werden, welches sich als zum p-Chinon oxidiertes *Michael*-Addukt **154** herausstellte. Ein cyclisiertes Produkt wie das Furochinolin **155** oder Pyridoindol **156** konnte nicht gefunden werden.



Schema 63: Umsetzung von **46** mit **70e**

Im IR-Spektrum tritt eine sehr breite Carbonylbande bei 1642 cm^{-1} auf.

Auch das Massenspektrum bestätigt die Bildung von Struktur **154**. Der angezeigte Molpeak bei $m/z = 468$ trifft auf die Molmasse von **154e** zu.

Im Protonenresonanzspektrum erscheinen die Wasserstoffatome der Benzylaminfunktion als Triplett bei 10,16 ppm, sowie das Lactamproton bei 9,26 ppm. Die Protonen des Benzyl- und Phenylrestes werden als Multipletts bei 7,33 ppm und bei 7,16 ppm registriert, gefolgt von je einem Singulett für das Proton an C-7 bei 6,50 ppm und an C-3 bei 6,20 ppm. Die Methylengruppe des Benzylaminrestes erscheint als Dublett bei 4,23 ppm, wobei dieses bei D_2O -Zusatz zu einem Singulett wird. Die C-4-Methylgruppe zeigte sich als Singulett bei 2,42 ppm; der Ester erschien als Quartett bei 4,12 ppm und als Triplett bei 1,21 ppm.

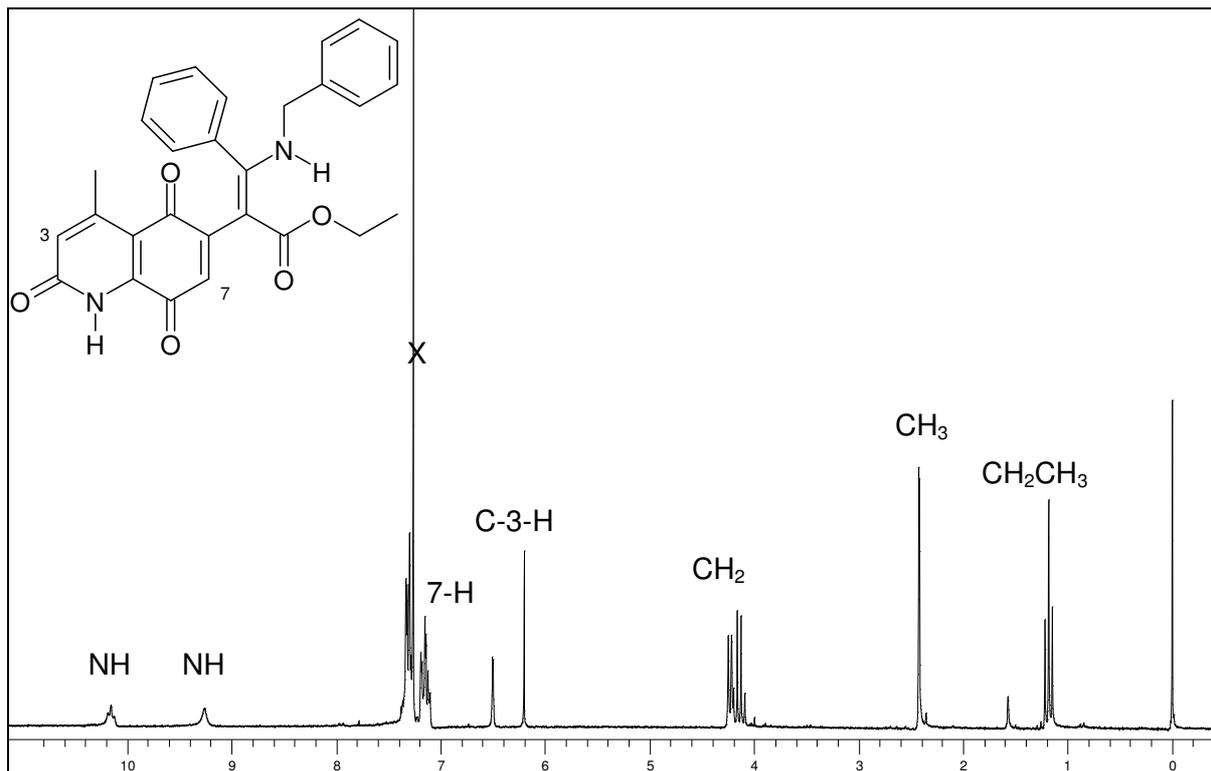


Abbildung 26: 1H -NMR-Spektrum von **154e** (200 MHz, Lösungsmittel: $CDCl_3$)

Eine Cyclisierung zum Indol **156e** durch Umsetzung mit Essigsäure war auch in diesem Falle erfolglos.

7 Pharmakologische Untersuchungen

In der modernen Onkologie sind neben chirurgischen und nuclearmedizinischen Arbeitstechniken antineoplastisch wirksame Pharmaka ein unverzichtbarer Bestandteil der Krebstherapie. Neben biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen wie monoklonale Antikörper zählen niedermolekulare Verbindungen nach wie vor zu den wichtigsten Chemotherapeutika. Da sich gegen sie teilweise sehr schnell Resistenzen ausbilden ist die Suche nach neuen Leitstrukturen, welche idealerweise selektiv gegen Carcinomzellen wirken, von grosser Bedeutung.

Daher wurden einige der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen dem *National Cancer Institute* in Bethesda MD, USA übergeben. Die Untersuchung erfolgte in einem *in vitro*-Test mit humanen Carcinom-Zelllinien und gliederte sich in einen Vortest und einen Haupttest.

Abbildung 25 zeigt die zur Untersuchung eingesandten Verbindungen.

Substanz	NCI-interne Bezeichnung
<u>44</u>	NSC 727574
<u>56</u>	NSC 731369
<u>60</u>	NSC 734757
<u>62</u>	NSC 741209
<u>65</u>	NSC 741203
<u>67</u>	NSC 741204
<u>71</u>	NSC 741205
<u>83</u>	NSC 740555
<u>95</u>	TID 57766
<u>114d</u>	TID 51142
<u>115d</u>	TID 57765
<u>138c</u>	TID 57767

Tabelle 1: Testsubstanzen mit NCI-interner Bezeichnung

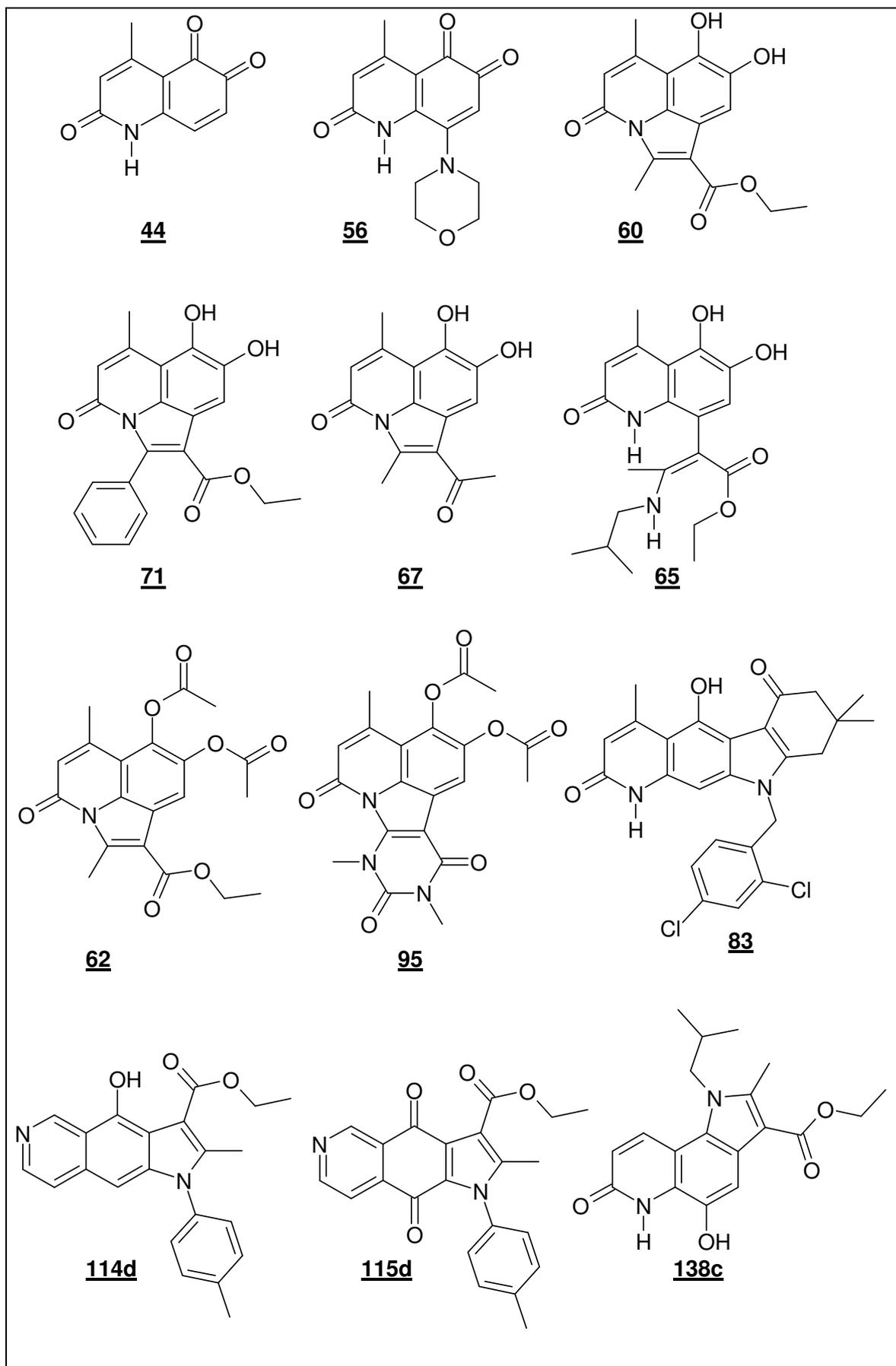


Abbildung 25: Übersicht der Testsubstanzen

7.1 Pharmakologischer Vortest

7.1.1 Bedingungen des pharmakologischen Vortests

In diesem Vortest wird die Zellteilungshemmung der zu untersuchenden Substanz gegenüber den drei Zelllinien NCI-H460 (nicht-kleinzelliges Lungencarcinom), MCF7 (Mamacarcinom) und SF-268 (ZNS-Carcinom) ermittelt. Die Untersuchungssubstanzen werden je nach Löslichkeit in Wasser oder DMSO in einer Konzentration gelöst, die der 400-fachen maximalen Testkonzentration von 10^{-4} M entspricht. Diese sog. Stocklösungen werden mit Gentamicin konserviert, bei -70°C gelagert und unmittelbar vor dem Einbringen in die Zellkultur auf die benötigte Konzentration verdünnt. Die Zellen werden in einer Suspension mit RPMI-1640-Medium mit 5% fetalen Rinderserum, sowie 2 mM Glutamin kultiviert und mit der Untersuchungssubstanz in einer Konzentration von 10^{-4} M 48h inkubiert (100% Luftfeuchtigkeit, 5% Kohlendioxidgehalt), anschliessend wurden die Zellen mit Trichloressigsäure fixiert und mit Sulforhodamin B angefärbt. Die Auswertung der Farbintensität, und damit der Grösse der Zellpopulation, erfolgt UV-VIS-photometrisch. Die Wachstumshemmung ergibt sich aus dem Vergleich der behandelten Zellen mit den unbehandelten Zellen und wird als prozentuelle Wachstumshemmung angegeben. Eine Wachstumshemmung liegt vor, wenn ein Zellwachstum von 1% - 99% vorliegt. Ergeben sich negative Werte, deutet dies darauf hin, dass die Substanz nicht nur zellwachstumshemmend, sondern cytotoxisch ist.

Zeigt eine Substanz in diesem Vortest eine Wachstumsreduktion auf 32% oder weniger im Vergleich zu einer unbehandelten Vergleichskultur für mindestens eine Zelllinie, so wird diese Verbindung als aktiv eingestuft und einem pharmakologischen Haupttest mit 60-Zelllinien unter gleichen Bedingungen wie denen des Vortests unterzogen.

Die statistische Wahrscheinlichkeit, mit Hilfe dieses Vortestes Substanzen zu erkennen, die auch im Haupttest aktiv sind, liegt laut *NCI* bei $p=95\%$.

7.1.2 Ergebnisse des pharmakologischen Vortestes

Struktur	NCI-H460	MCF7	SF-268	Ergebnis
<u>44</u>	0	0	4	aktiv
<u>56</u>	55	55	98	inaktiv
<u>60</u>	1	23	68	aktiv
<u>62</u> *				
<u>65</u> *				
<u>67</u> *				
<u>71</u> *				
<u>83</u> *				
<u>95</u> *				
<u>114d</u> *				
<u>115d</u> *				
<u>138c</u> *				

* = Ergebnis liegt zur Zeit noch nicht vor, obwohl die Substanzen teilweise vor 12 Monaten beim *NCI* eingegangen sind.

Tabelle 2: Ergebnisse des pharmakologischen Vortests

Auf Grund der Ergebnisse dieses Vortestes wurden bisher die Substanzen 44 und 60 für den 60-Zelllinien-Haupttest ausgewählt.

7.2 Pharmakologischer Haupttest

7.2.1 Bedingungen des pharmakologischen Haupttests

Das Verfahren der pharmakologischen Haupttestung entspricht bezüglich der Methoden dem Vortest. Hier werden, im Gegensatz zum Vortest, 60 Zelllinien zur Untersuchung verwendet, die sich in neun Untergruppen für unterschiedliche Krebsarten einteilen lassen. Es handelt sich dabei um

Leukämie

Lungenkrebs

Coloncancerin

ZNS-Krebs

Melanom

Ovarialcancerin

Nierencancerin

Prostatacancerin

Mamacancerin

Der Vorteil dieses Verfahrens besteht in der Möglichkeit, aus unterschiedlichen Empfindlichkeiten der Zelllinien gegen die Testsubstanz eine Selektivität gegen eine bestimmte Zelllinie bzw. Krebsart festzustellen.

Die zu testende Substanz wird in fünf unterschiedlichen Konzentrationen (10^{-4} bis 10^{-8} M) eingesetzt. Nach einer Inkubation von 48h erfolgt die Auswertung der Kulturen wie im Vortest. Aus der konzentrationsabhängigen Wachstumshemmung werden drei Parameter für die Beurteilung der zellwachstumshemmenden Wirkung ermittelt. Es handelt sich dabei um die **GI₅₀**, die **TGI**, und die **LC₅₀**. Die **GI₅₀** stellt diejenige Konzentration dar, bei der die behandelten Zellen eine 50%ige Wachstumshemmung im Vergleich zur Vergleichskultur zeigen. Die **TGI** ist die Konzentration, bei der eine 100%ige Wachstumshemmung auftritt. Unter der **LC₅₀** versteht man diejenige Konzentration, bei der die Hälfte der behandelten Zellen, verglichen mit der Kontrollkultur, abgetötet wurde.

7.2.2 Ergebnisse des pharmakologischen Haupttests

Struktur	mittlere log GI ₅₀	mittlere log TGI	mittlere log LC ₅₀
<u>44</u>	-4,43	-4,14	-4,02
<u>60</u>	-5,14	-4,29	-4,0
<u>62</u> *			
<u>65</u> *			
<u>67</u> *			
<u>71</u> *			
<u>83</u> *			
<u>95</u> *			
<u>114d</u> *			
<u>115d</u> *			
<u>138c</u> *			

* = Ergebnis liegt zur Zeit noch nicht vor, obwohl die Substanzen teilweise vor 12 Monaten beim *NCI* eingegangen sind.

Tabelle 3: Ergebnisse des pharmakologischen Haupttests

7.2.3 Diskussion der pharmakologischen Ergebnisse

Die cytostatische Aktivität von Verbindung **44** ist so gering, dass sie seitens des *NCI* nicht zu weiteren Untersuchungen herangezogen wurde.

Im Gegensatz dazu liegt die cytostatische Aktivität von Verbindung **60** in der Grössenordnung von etablierten Cytostatika (siehe Tabelle 4).

Verbindung	mittlere log GI ₅₀
Daunorubicin	-7,13
Amsacrin	-6,36
Mitomycin C	-6,13
Cisplatin	-5,55
60	-5,14

Tabelle 4: Vergleich der log-GI₅₀-Werte von etablierten Cytostatika mit **60**

Bemerkenswert ist bei Verbindung **60** die Selektivität gegenüber Leukämiezellen. Im Gegensatz zu den anderen getesteten Zelllinien liegen die GI₅₀-Werte bei den Leukämiezelllinien deutlich unterhalb der ermittelten mittleren GI₅₀.

Zelllinie	log GI ₅₀
CCRF-CEM	-6,13
HL-60 (TM)	-5,53
K-562	-5,46
MOLT-4	-5,87
RPMI-8226	-5,72
SR	-6,14
Mittelwert	-5,81
Vergleich: Mitomycin C, Mittelwert für diese Zelllinien ³⁰	-6,09

Tabelle 5: log GI₅₀-Werte von **60** gegenüber Leukämiezelllinien

Aufgrund noch ausstehender Testergebnisse des *NCI* können zum derzeitigen Zeitpunkt

³⁰ L.W. Schenk, K. Kuna, W. Frank, A. Albert, C. Asche, U. Kuckländer, *Bioorg.Med.Chem.* **2006**, *14*, 3599-3614

noch keine Aussagen bezüglich der pharmakologischen Wirksamkeit der übrigen Verbindungen getroffen werden. Insbesondere lassen sich noch keine Erkenntnisse über Struktur-Wirkungsbeziehungen ableiten. Dies gilt vorallem für die mit Substanz **60** strukturell verwandten Verbindungen **62**, **65**, **71** und **95**. In diesen Verbindungen kann auf Grund der Untersuchungsergebnisse von Verbindung **60** ein interessanter Ansatz für die Synthese neuartiger Antineoplastika gesehen werden.

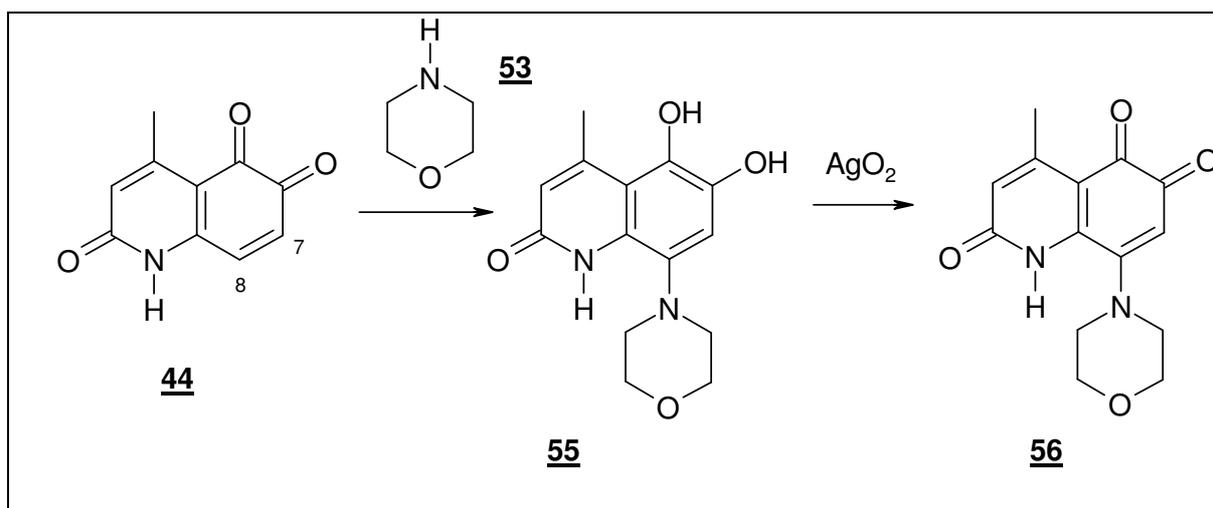
8 Übersicht und Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig das Reaktionsverhalten von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon, Isochinolin-7,8-dion, sowie chinoiden 1H-Chinolintrionen gegenüber verschiedenen Enaminen im Rahmen der *Nenitzescu*-Reaktion untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass oftmals trotz chemisch ähnlicher Strukturen der Edukte völlig unterschiedliche Umsetzungsprodukte resultieren. Die erhaltenen Reaktionsprodukte liessen sich teilweise zur Strukturvariation acetylieren oder zu einem korrespondierenden Chinon oxidieren.

Die bei der Umsetzung entstandenen heterocyclischen Systeme sind als potentiell cytostatisch aktive Verbindungen von pharmazeutisch-chemischen Interesse. Ausgewählte Reaktionsprodukte wurden auf ihre pharmakologische Wirkung gegen humane Krebszelllinien untersucht.

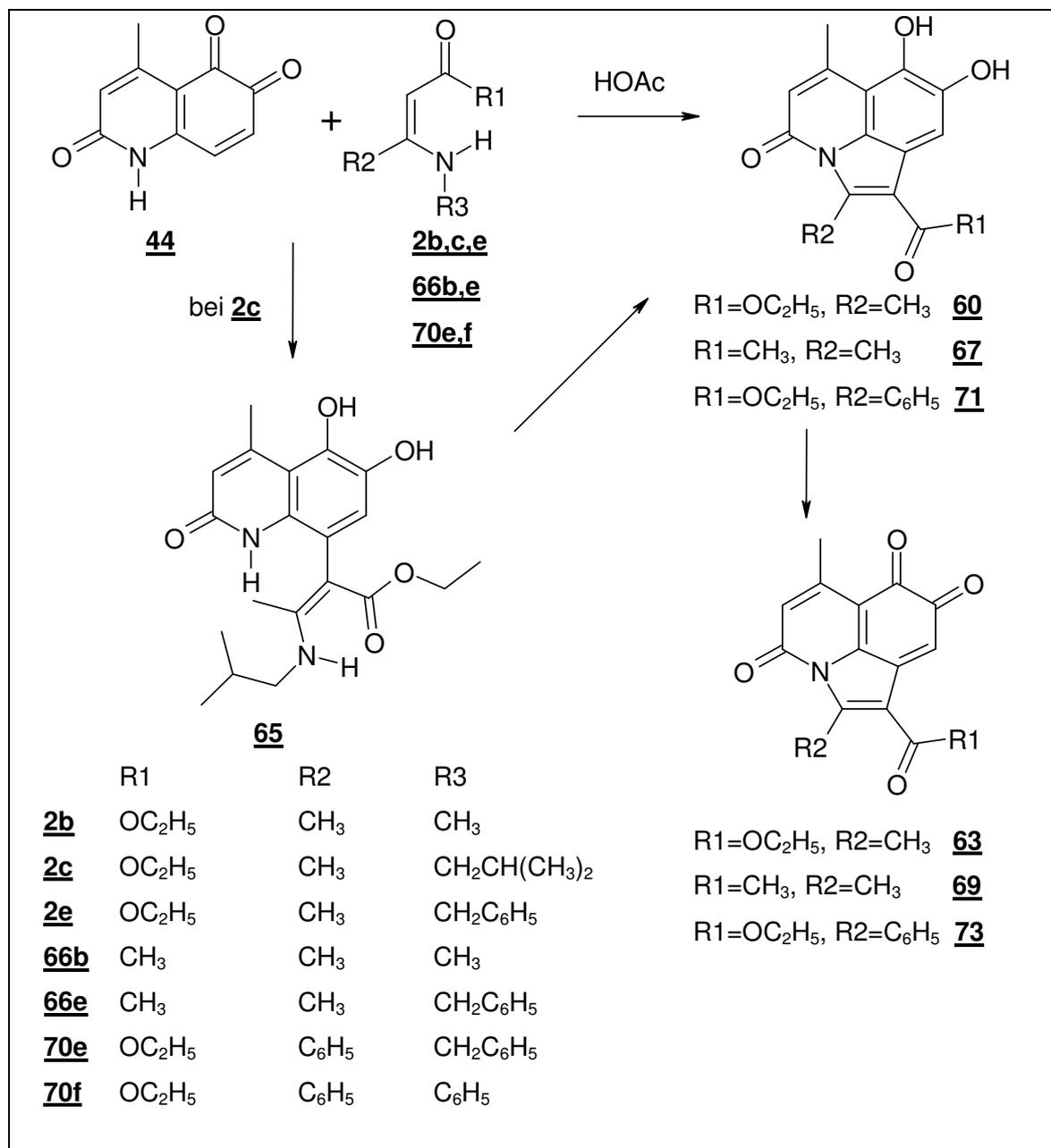
8.1 Reaktionen von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion mit Enaminen

Zur Bestimmung der Angriffsposition von Enaminen an 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** wurde eine Addition mit Morpholin **53** durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass die Addition an Position C-8 stattgefunden hatte und nicht, wie ebenfalls möglich, an C-7. Das erhaltene *Michael*-Addukt **55** konnte mit Silber(I)-oxid zum o-Chinon **56** oxidiert werden.



Schema 64: Bildung von **56**

Bei der Umsetzung von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** mit 3-Aminocrotonsäureethyl-
estern **2**, 4-Aminopentenonen **66** und 3-Aminozimtsäureethylestern **70** entstanden in
Essigsäure ortho-peri-annelierte Pyrrolo[3,2,1-ij]chinoline **60**, **67** und **71**.



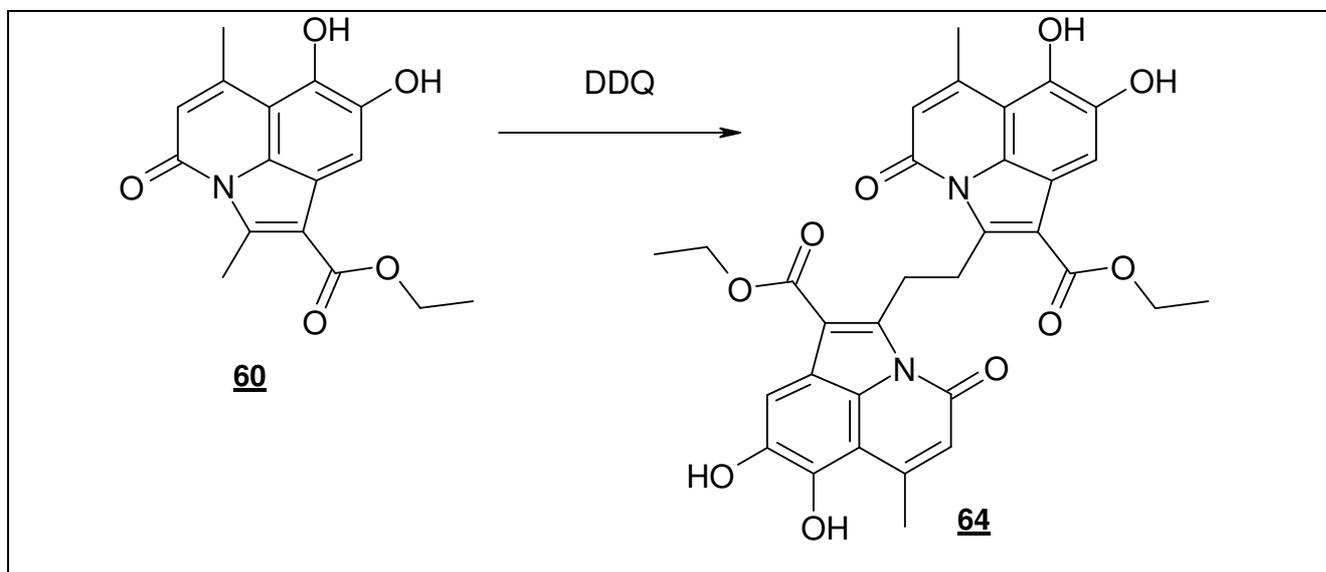
Schema 65: Bildung von **60**, **63**, **67**, **69**, **71** und **73**

Bei Verwendung von 3-Isobutylaminocrotonsäureethylester **2d** konnte als Zwischenstufe das ringoffene *Michael*-Addukt **65** isoliert werden. Durch Wärmezufuhr konnte der Ringschluss zu Verbindung **60** erzielt werden. Die Dihydroxypyrrolochinoline **60**, **67** und **71** konnten durch Blei(IV)-acetat zu den entsprechenden o-Chinonen oxidiert werden, wobei eine Isolierung der chemisch extrem instabilen Produkte nur im Fall von **63** und **73** gelang.

Ferner konnten die Substanzen **60** und **71** mit Acetanhydrid zu den entsprechenden

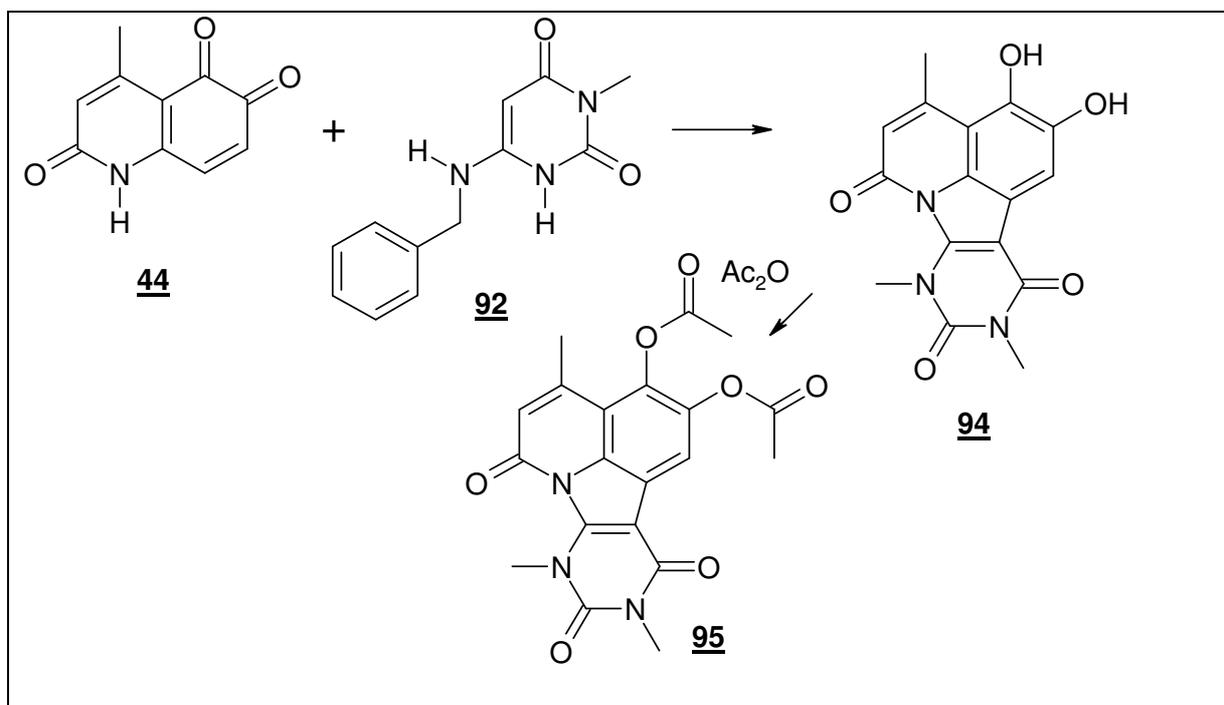
Acetylderivaten umgesetzt werden.

Bei dem Versuch, Substanz **60** mit DDQ in Dioxan zum Chinon **63** zu oxidieren, entstand das Dimer **65**.



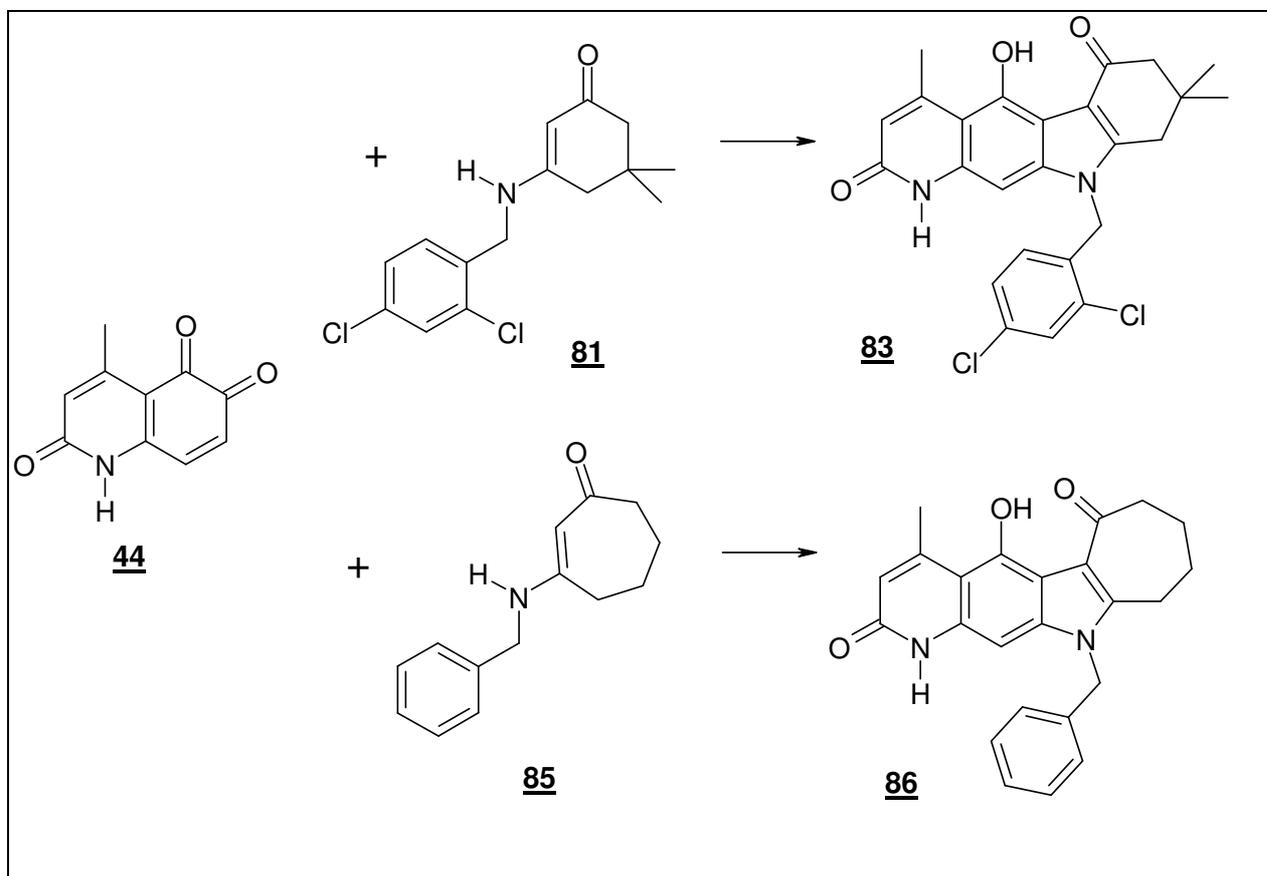
Schema 66: Bildung von **64**

Ein ähnliches Reaktionsverhalten zeigte das cyclische Enamin Benzylaminodimethyluracil **92**. Es resultierte hierbei das Triazafluoranthen **94**. Da die Verbindung nicht rein dargestellt werden konnte, erfolgte die Strukturaufklärung durch Überführung in das entsprechende Acetylderivat **95**.



Schema 67: Bildung von **94** und **95**

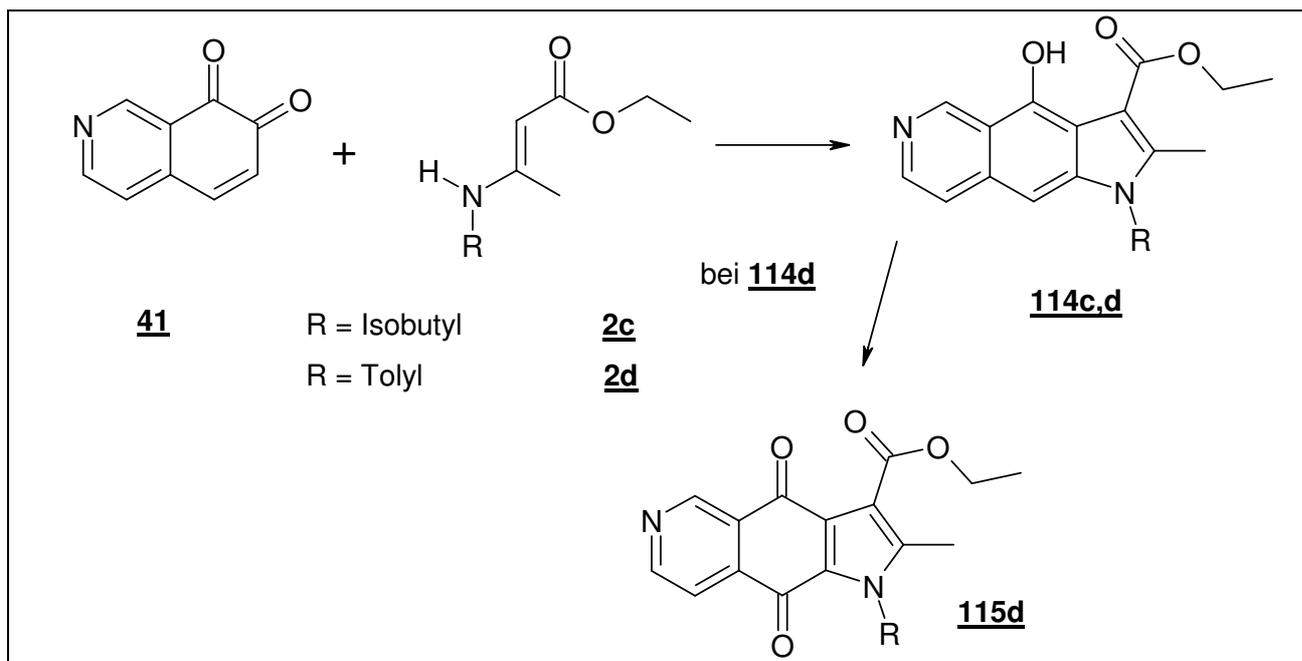
Die Reaktion von 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** mit anderen cyclischen Enaminen verlief erfolglos. Lediglich 4(2,4-Dichlorbenzyl)amino-5,5-dimethyl-cyclohexenon **81** und 4-Benzylaminocycloheptenon **85** liessen sich mit Essigsäure umsetzen. Die Reaktionsprodukte waren das Pyridocarbazol **83** und das Diazanaphthoazulen **86**.



Schema 68: Bildung von **83** und **86**

8.2 Reaktionen von Isochinolin-7,8-dion mit Enaminen

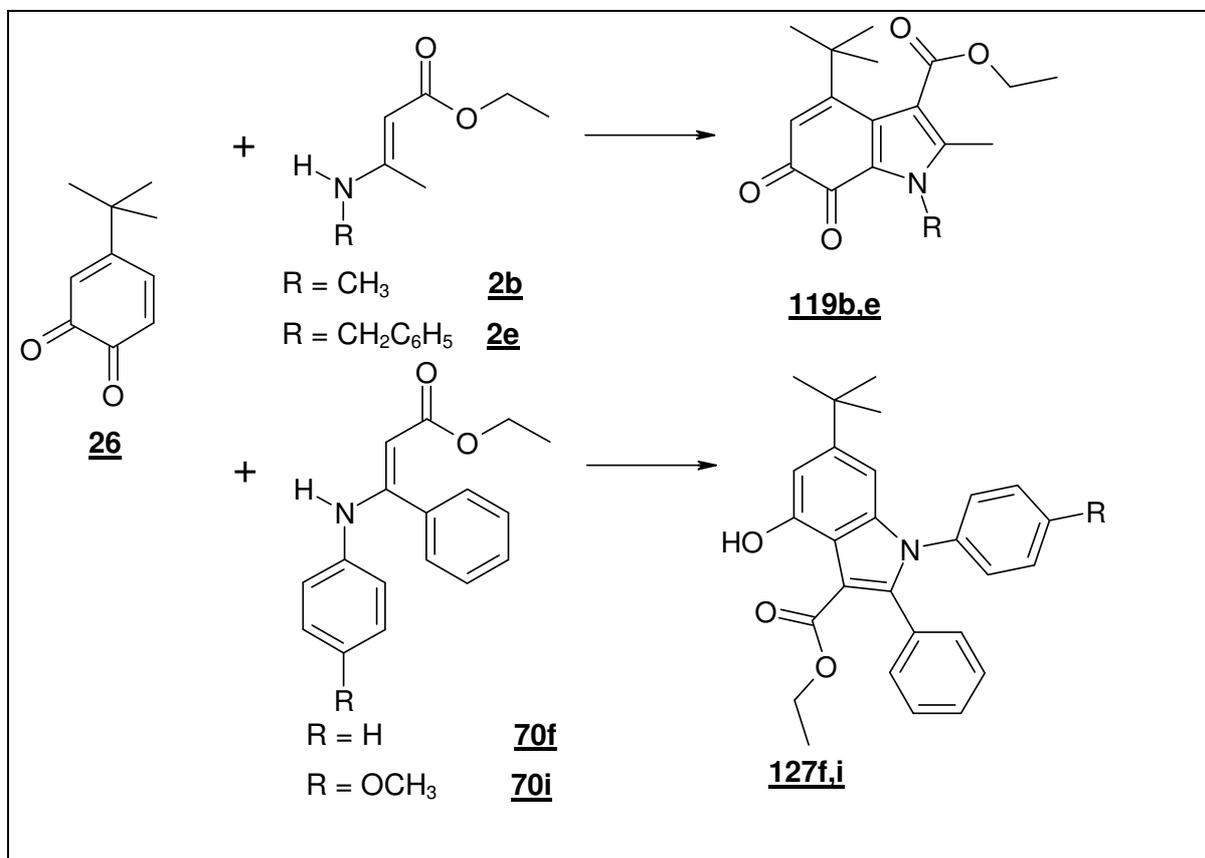
Die erstmalige Umsetzung von Isochinolin-7,8-dion **41** mit Aminocrotonsäureethylestern **2** führte zur Bildung von Pyrroloisochinolinen **114**, von denen sich **114d** mit Kaliumdichromat in das entsprechende p-Chinon **115d** umsetzen liess.



Schema 69: Bildung von **114** und **115**

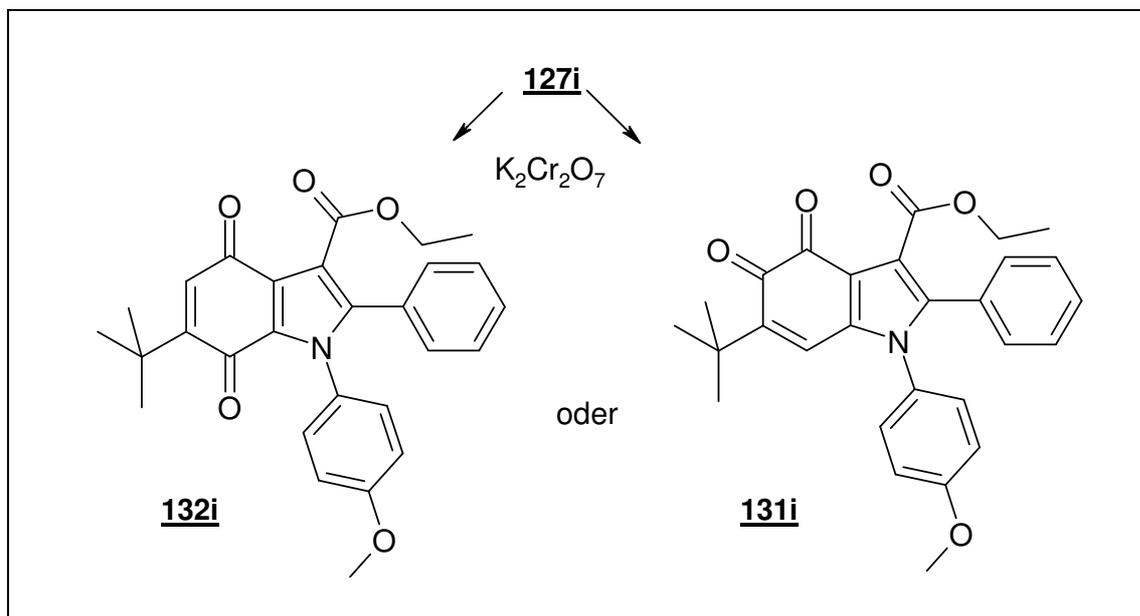
8.3 Reaktionen von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon mit Enaminen

Die Reaktion von 4-tert.-Butyl-1,2-benzochinon **26** mit Aminocrotonsäureethylestern **2** führte zur Bildung von Indochinonen **119**. Beim Einsatz von Aminozimtsäureethylestern **70** als Enaminkomponente entstanden Hydroxyindole **127**.



Schema 70: Bildung von **119** und **127**

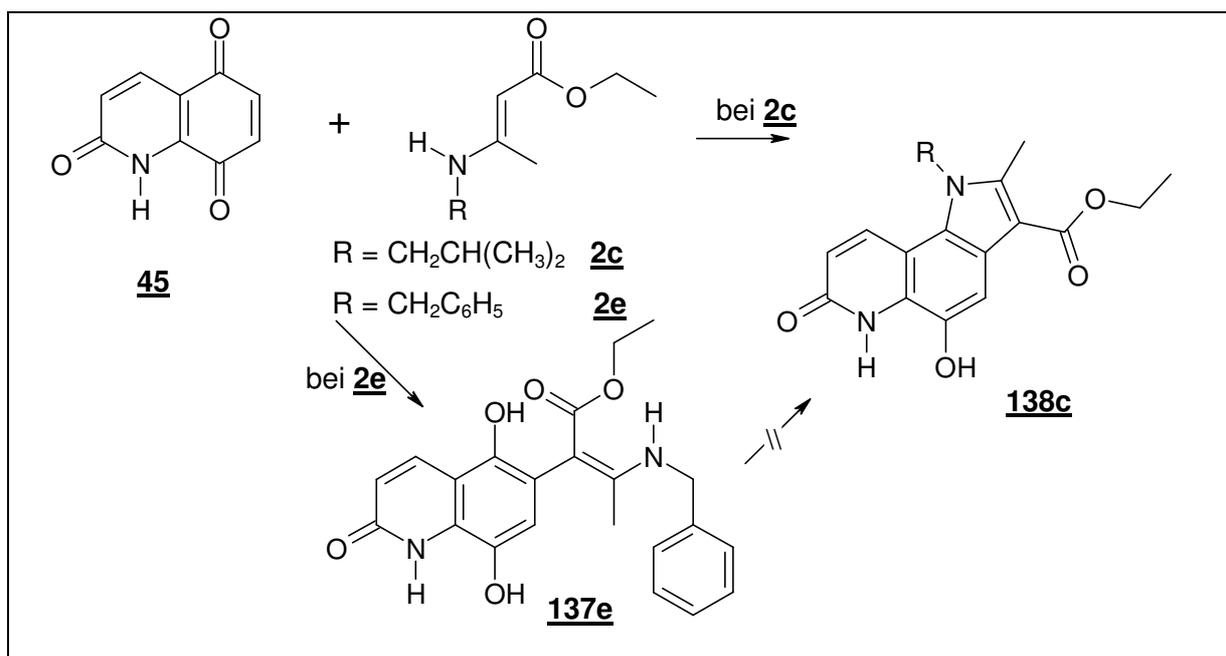
127i konnte mit Kaliumdichromat zum Chinon oxidiert werden, wobei jedoch auf Grund der spektroskopischen Ergebnisse nicht festgestellt werden konnte, ob bei der Reaktion das o-Chinon **131i**, oder das p-Chinon **132i** entstanden war.



Schema 71: Oxidation von **127i**

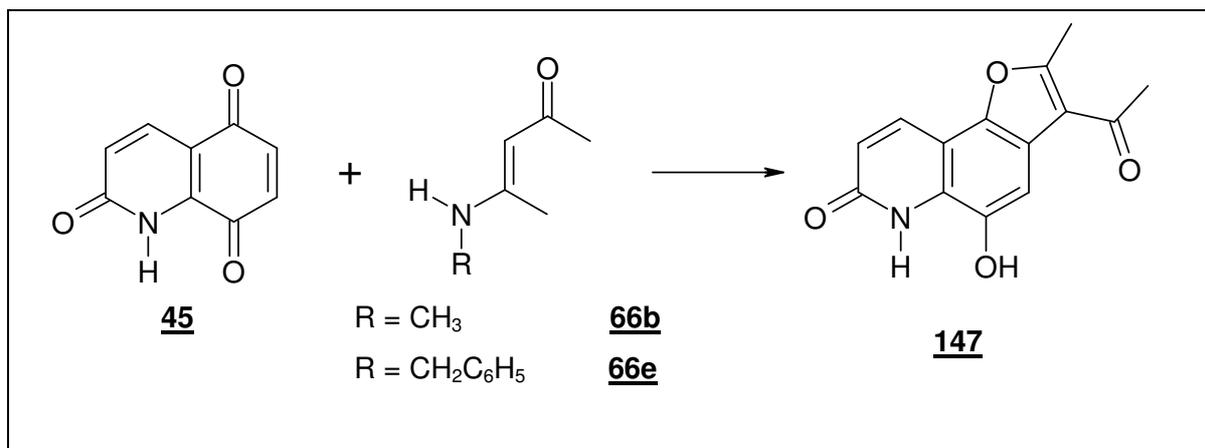
8.4 Reaktionen von 1H-Chinolin-2,5,8-trion mit Enaminen

Die Umsetzung von 1H-Chinolin-2,5,8-trion **45** mit Aminocrotonsäureethylestern **2** führte zur Bildung des Pyrrolochinolins **138**, wobei die Reaktion bei Verwendung von Benzylaminocrotonsäureethylester **2e** auf der Stufe des *Michael*-Adduktes **137** abbrach. Eine Oxidation zum entsprechenden p-Chinon mit Silberoxid und eine anschließende Cyclisierung zu **138e** liess sich nicht durchführen.



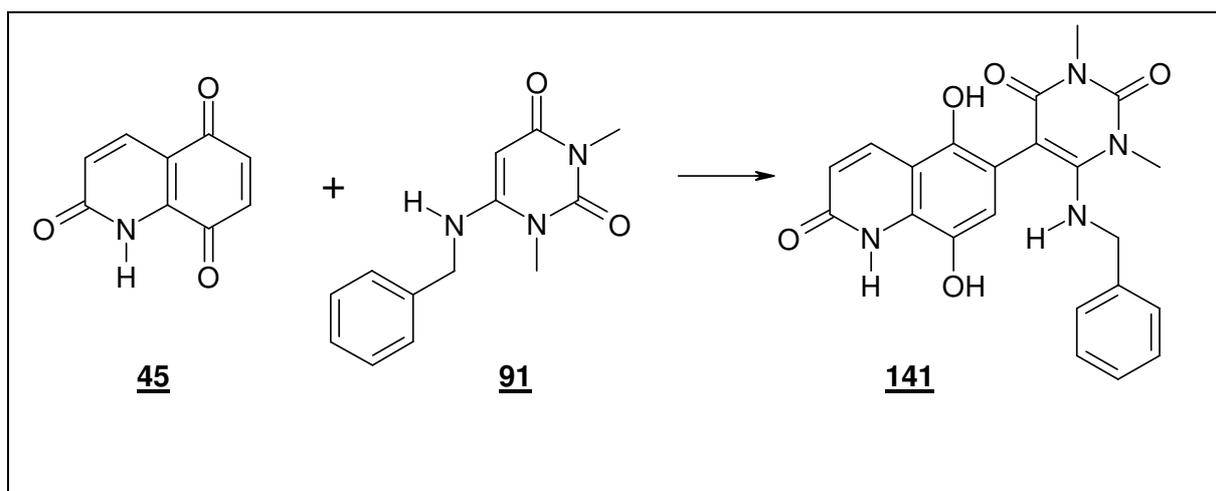
Schema 72: Bildung von **137** und **138**

Die Verwendung von Aminopentenonen **66** zeigte ein anderes Reaktionsverhalten. Hierbei kam es nicht zur Bildung von Pyrrolochinolinen, sondern es entstand das Furochinolin **147**.



Schema 73: Bildung von **147**

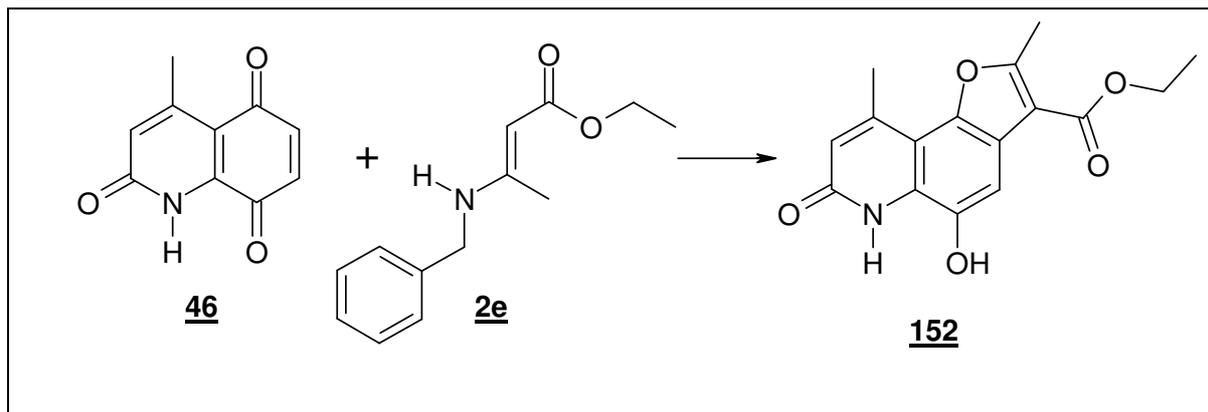
Ähnlich wie Benzylaminocrotonsäureethylester **2e** führte die Verwendung von Benzylaminodimethyluracil **91** zur Ausbildung eines *Michael*-Adduktes **141**. Hierbei war eine Oxidation der Hydrochinonstruktur und eine Cyclisierung nicht zu erreichen.



Schema 74: Bildung von **141**

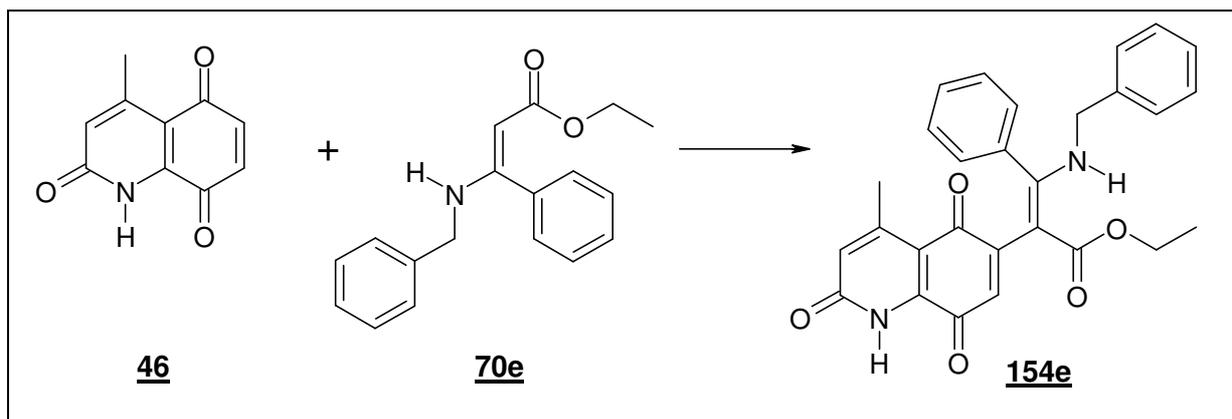
8.5 Reaktionen von 4-Methyl-1H-Chinolin-2,5,8-trion mit Enaminen

4-Methyl-1H-Chinolin-2,5,8-trion **44** liess sich mit Benzylaminocrotonsäureethylester **2e** zum Furochinolin **152**.



Schema 75: Bildung von **152**

Wurde als Enaminkomponente Benzylaminozimtsäureethylester **70e** eingesetzt, entstand die zum p-Chinon **154e** oxidierte Form des *Michael*-Adduktes. Auch in diesem Fall war ein Versuch, diese Verbindung zu cyclisieren, erfolglos.



Schema 76: Bildung von **155**

8.6 Pharmakologische Untersuchungen

Ausgewählte Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden, wurden *in vitro* beim *National Cancer Institute* in Bethesda, USA auf ihre antitumorale Wirksamkeit hin untersucht. Verbindung **60** zeigt eine signifikante Hemmung des Wachstums von Krebszellen. Hervorzuheben ist hierbei eine Selektivität gegenüber Leukämiezellen.

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeine Angaben

Zur Charakterisierung und Analyse der Verbindungen wurden folgende Geräte und Methoden verwendet:

Schmelztemperaturen:

Gallenkamp-Apparatur, Kapillarmethode, Werte unkorrigiert in °C

Infrarotspektroskopie:

Perkin Elmer IR-Spektralphotometer 1600 FT-IR

Angaben in ν (cm^{-1}), Aufnahme­medium: Kaliumbromid

Massenspektroskopie:

Finnigan 4000, Elektronenstossionisations-Verfahren, Ionisierungsenergie: 70 eV

^1H -NMR-Spektroskopie:

Bruker AC200, Messfrequenz 200 MHz, Angaben der chemischen Verschiebung δ in ppm gegen Tetramethylsilan als interner Standard, Lösemittel angegeben

^{13}C -NMR-Spektroskopie:

Bruker AC200, Messfrequenz 50 MHz, Angaben der chemischen Verschiebung δ in ppm gegen Tetramethylsilan als interner Standard, Lösemittel angegeben

UV-VIS-Spektroskopie:

Perkin Elmer Lambda 16, Angaben der Wellenlänge λ in nm ($\log \epsilon$), Lösemittel angegeben

C,H,N-Elementaranalytik:

Perkin Elmer PE 2400 CHN Elemental Analysator, Angaben in %

Dünnschichtchromatographie:

DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F_{254} (Merck 1.05554.0001), Detektion durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm und Fluoreszenz bei 366 nm, Fließmittel angegeben

Präparative Schichtchromatographie:

PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} (Merck 1.05745.0001), Fließmittel angegeben

Säulenchromatographie:

Stationäre Phase: Kieselgel, Korngröße 0,063 – 0,20 mm, Fließmittel angegeben

9.1.1 Verzeichnis der Abkürzungen

AVV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
absol.	absolut
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Acetanhydrid
aliph.	aliphatisch(e)
aromat.	aromatisch(e)
br.	breit
Bzl	Benzyl
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDCl ₃	Deuteriochloroform
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett eines Doppeldubletts
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie
FM	Fließmittel
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
i.Vak.	im Vakuum
J	Betrag der Kopplungskonstanten in Hertz
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
LM	Lösemittel
m	Multiplett (NMR), mittel (IR)
M ⁺	Molekülkation
ppm	parts per million
q	Quartett

RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR), stark (IR)
SC	Säulenchromatographie
Sdt	Siedetemperatur
sh	Schulter
t	Triplet
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
u. Zers.	unter Zersetzung
verd.	verdünnt
vs	sehr stark
w	schwach
z.B.	zum Beispiel
Zers.	Zersetzung
“	Signal erscheint als

9.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AVV 1: Umsetzung der Chinone mit Enaminonen

Eine äquimolare Menge des Chinons und des jeweiligen Enamins werden in ca. 3 ml Essigsäure z.A. 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das feste Reaktionsprodukt wird abfiltriert und durch Umkristallisation gereinigt.

AVV 2: Darstellung der Acetylderivate

100 mg der umzusetzenden Substanz werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid z.A. und 2 Tropfen Pyridin z.A. 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt das Reaktionsprodukt aus und wird durch Umkristallisation gereinigt.

9.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen

3-Methylamino-crotonsäureethylester **2b**, nach Lit.³¹

3-Isobutylamino-crotonsäureethylester **2c**, nach Lit.³²

3-(4-Tolylamino)-crotonsäureethylester **2d**, nach Lit.³³

3-Benzylamino-crotonsäureethylester **2e**, nach Lit.³⁴

3-Phenylamino-crotonsäureethylester **2f**, nach Lit.³³

3-(2,4-Dichlorbenzyl)amino-crotonsäureethylester **2h**, nach Lit.³⁴

4-Methylamino-pent-3-en-2-on **66b**, nach Lit.³⁵

4-Benzylamino-pent-3-en-2-on **66e**, nach Lit.³⁵

3-Benzylamino-zimtsäureethylester **70e**, nach Lit.³⁶

3-Phenylamino-zimtsäureethylester **70f**, nach Lit.³⁶

6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **94**, nach Lit.³⁷

3-(4-Methoxyphenyl)amino-zimtsäureethylester **70i**, nach Lit.³³

³¹ *Organikum*, 20.Auflage, Wiley-VCH, Weinheim 1999, 432

³² M.A.Sukari, J.M.Vernon, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 739-796

³³ W.Werner, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 1755-1760

³⁴ R.Möhlau, *Chem.Ber.* **1894**, 27, 3376-3380

³⁵ G.O.Dudek, R.H.Holm, *J.Am.Chem.Soc.*, **1962**, 84, 2691-2696

³⁶ G.S. Gadaginamath, L.D. Basanagoudar, S. Siddappa, *J.Ind.Chem.Soc.* **1977**, 44, 709-712

³⁷ H.Goldner, G.Dietz, E.Carstens, *Liebigs Ann.Chem.*, **1966**, 691, 142-158

3-Aminocrotonitril **96a**, bezogen von der Fa. Lancaster

3-Benzylamino-crotonitril **96e**, nach Lit.¹¹

3-Amino-cyclohex-2-enon **79a**, nach Lit.³⁸

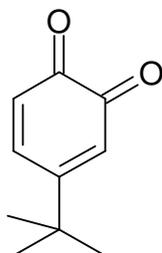
3-Benzylamino-cyclohex-2-enon **79e**, nach Lit.³⁸

p-Acetoacetanisidin **49**, bezogen von der Fa. Sigma-Aldrich

³⁸ I. Jirkovsky, *Can.J.Chem.*, **1974**, *52*, 55-65

9.3 Charakterisierung der Substanzen

9.3.1 4-tert.-Butyl-o-benzochinon 26



Darstellung:

In Anlehnung an Lit.¹⁵

0,013 mol (2,1 g) 4-tert.-Butylbrenzcatechin werden mit 0,015 mol (3,5 g) Silber(I)-oxid in 50 ml Diethylether gerührt. Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Am Ende der Reaktion wird der Ansatz durch Kieselgur filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Petrolether gewaschen.

Rot-braune Kristalle aus Hexan

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

Schmelztemperatur: 48 °C

IR-Spektrum:

3059 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (arom.)
2969 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (aliph.)
1658 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Chinon)
1562 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

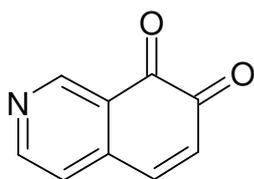
164 (13, M⁺), 150 (27, M⁺-CH₃), 135 (22, M⁺- 2CH₃, M⁺-CO), 120 (30, M⁺-3 CH₃), 106 (55, M⁺- tert.-Butyl), 93 (73, 150-2 CO), 77 (43, 93- CH₃), 49 (100, C₄H₃)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

7,22	dd	1H	6-H, ³ J = 10,30, ⁵ J = 2,4
7,17	dd	1H	5-H, ³ J = 10,30, ⁵ J = 2,4
6,42	s	1H	3-H
1,24	s	9H	tert.-Butyl

Summenformel:C₁₀H₁₂O₂

164,21 g/mol

9.3.2 Isochinolin-7,8-dion 41**Darstellung:**Nach Lit.¹⁷**IR-Spektrum:**

3048 cm ⁻¹	w	C-H-Valenz (arom.)
2984 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1679 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Chinon)
1588 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

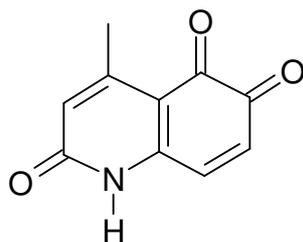
Massenspektrum:159 (7, M⁺), 131 (80, M⁺-CO), 103 (55, M⁺- 2 CO), 76 (100, 103 – C₂H₅)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆)

9,01	s	1H	Aryl-1-H
8,89	d	1 H	Aryl-6-H, J = 4,4 Hz
7,64	„q“	2H	Aryl-5-H, J = 4,4 Hz Aryl-3-H,
6,63	d	1H	Aryl-4-H

Summenformel:C₉H₅NO₂

159,15 g/mol

9.3.3 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion 44**Darstellung:**Nach Lit. ¹⁸:

0,01 mol (2 g) 6-Hydroxy-4-methyl-1H-chinolin-2-on werden mit 20 ml Essigsäure, 10 ml Wasser und 2g Schwefelsäure 98% bis zur Lösung erwärmt, anschließend auf 40 °C abgekühlt. Anschließend werden unter kräftigem Rühren 0,015 mol (1,5 g) Chromtrioxid in 2 ml Wasser zugesetzt und die Lösung nach 2 min. im Eisbad gekühlt.

Rote Kristalle aus Essigsäure

Ausbeute: 1,08g (51% d.Th.)

Schmelztemperatur: 181 °C u.Z.

IR-Spektrum:

3381 cm ⁻¹	m	N-H-Valenz
2978 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1712 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1653 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)

Massenspektrum:

189 (25, M⁺), 161 (100, M⁺-CO), 133 (86, 161-CO)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆)

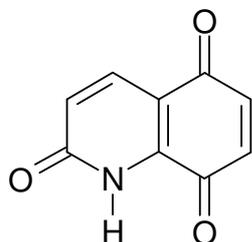
9,84	s	1 H	OH (austauschbar)
9,63	s	1H	OH (austauschbar)
7,46	s	1H	Aryl-3-H
6,31	s	1H	Aryl-7-H
4,05	s	2H	CH ₂
3,42	q	2H	CH ₂ -Ester
2,63	s	3H	C ₄ -CH ₃
0,88	t	3H	CH ₃ -Ester

Summenformel:

C₁₀H₇NO₃

198,17 g/mol

9.3.4 1-H-Chinolin-2,5,6-trion 45



Darstellung:

Nach Lit.¹⁹:

3,4 mmol (0,5 g) 8-Hydroxycarbostryl **136** werden in 50 ml Chloroform und 100 ml Schwefelsäure 20% vorgelegt und mit Kaliumdichromatlösung (2g/ 50 ml) geschüttelt. Nach zwei Minuten wird die organische Phase abgelassen. Das Ausschütteln wird solange wiederholt, bis sich die organische Phase nicht mehr gelb färbt. Die vereinigten Chloroformextrakte werden mmit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Oranges Pulver aus Chloroform

Ausbeute: 267 mg (51% d. Th.)

Schmelztemperatur: 212 °C

IR-Spektrum:

3100 cm ⁻¹	m	N-H--Valenz
3060 cm ⁻¹	vs	C-H-Valenz (arom.)
1799 cm ⁻¹	w	C=O-Valenz (Lactam)
1650 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Chinon)

Massenspektrum:

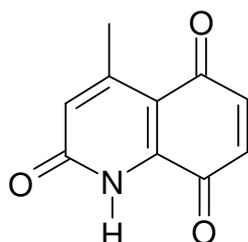
175 (100, M⁺), 147 (23, M⁺- CO), 119 (33, M⁺- 2 CO), 91 (18, 119 - CO)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

9,69	s	1H	N-H (austauschbar)
7,95	d	1H	3-H
6,88	m	3H	Arom.-H

Summenformel:C₉H₅NO₃

175,15 g/mol

9.3.5 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,8-trion 46**Darstellung:**In Anlehnung Lit.²⁰:

4,6 mmol (1 g) **151** werden 1h lang bei Raumtemperatur mit 7,5 g Cerammoniumnitrat in einer Mischung aus 10 ml Wasser und 25 ml Acetonitril gerührt. Anschließend werden 25 ml Wasser zugesetzt und die Lösung mit Chloroform (3 mal 75 ml) extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Braunes Pulver aus Aceton

Ausbeute: 580 mg (67% d. Th.)

Schmelztemperatur: > 310°C

IR-Spektrum:

3440 cm ⁻¹	m	N-H-Valenz
2964 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph)
1660cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)

Massenspektrum:

189 (100, M⁺), 161 (27, M⁺ - CO), 133 (33, M⁺ - 2 CO), 104 (14, M⁺ - 3 CO)

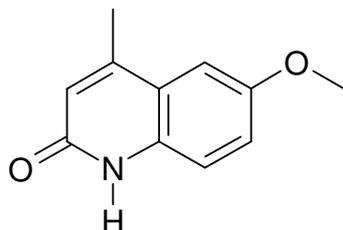
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

11,86	s	1H	N-H (austauschbar)
6,97	d	1H	6-H, J = 10,25
6,84	d	1H	5-H, J = 10,23
6,54	s	1H	3-H
2,46	s	3H	CH ₃

Summenformel:

C₁₀H₇NO₃

189,17 g/mol

9.3.6 6-Methoxy-4-methyl-1H-chinolin-2-on 50**Darstellung:**

Nach Lit.¹⁸:

0,12 mol (25 g) **49** wurden mit 13,8 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde die Mischung 2,5 h bei 95°C erhitzt. Die Mischung wurde anschliessend in 250 ml Wasser gegeben und das Produkt abfiltriert.

Braune Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 18,2 g (79% d. Th.)

Schmelztemperatur: 267°C

IR-Spektrum:

3441 cm ⁻¹	m	N-H-Valenz
2850 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph)
1650 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1622 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz

Massenspektrum:

189 (100, M⁺), 174 (90), 146 (57)

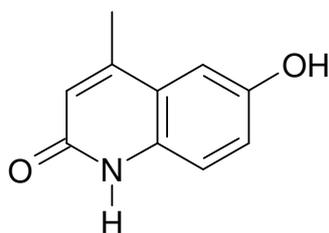
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

11,49	s	1H	N-H (austauschbar)
9,40	s	1H	5-H
7,18	„m“	2H	7-H, 8-H
6,40	s	1H	3-H
3,81	s	3H	OCH ₃
2,41	s	3H	CH ₃

Summenformel:

C₁₁H₁₁NO₂

189,22 g/mol

9.3.7 6-Hydroxy-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on 51

Darstellung:

Nach Lit.¹⁸:

0,16 mol (30g) **50** wurden mit 150 ml Bromwasserstoffsäure 48% und 100 ml Essigsäure 12 h lang unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz mit 150 ml Wasser verdünnt. Das entstandene Hydrobromid von **51** wurde mit 500 ml Ammoniaklösung 5% 2 h lang gerührt und die freie Base abfiltriert.

Graue Kristalle aus Essigsäure

Ausbeute: 23 g (81% d. Th.)

Schmelztemperatur: 327°C

IR-Spektrum:

3418 cm ⁻¹	m	N-H-, OH-Valenz
1661 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1605 cm ⁻¹	m	C=O-Valenz

Massenspektrum:

175 (100, M⁺), 146 (91)

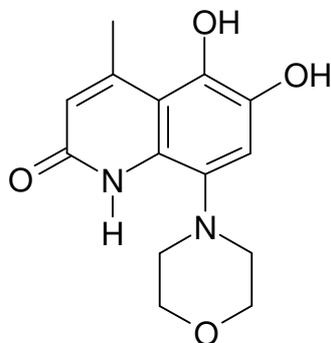
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

11,39	s	1H	N-H (austauschbar)
9,40	s	1H	O-H (austauschbar)
7,16	d	1H	7-H, J= 9,53
7,00	d	2H	8-H, 5-H, J= 9,45
6,35	s	1H	3-H
2,34	s	3H	CH ₃

Summenformel:

C₁₀H₉NO₂

175,19 g/mol

9.3.8 5,6-Dihydroxy-4-methyl-8-morpholin-4-yl-1H-chinolin-2-on 55**Darstellung:**

1 mmol (189 mg) 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** werden mit 1 mmol (87 mg) Morpholin in 3 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit Essigsäure, anschließend mit Diethylether gewaschen.

Weiss-gelbes Pulver aus Isopropanol

Ausbeute: 215 mg (78% d.Th.)

Schmelztemperatur: 273°C

IR-Spektrum:

3404 cm ⁻¹	m	N-H-, OH-Valenz
3161 cm ⁻¹	m	C-H- Valenz (arom.)
2958 cm ⁻¹	m	C-H- Valenz (aliph.)
1635 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Lactam)
1590 cm ⁻¹	s	N-H- Deformation

Massenspektrum:

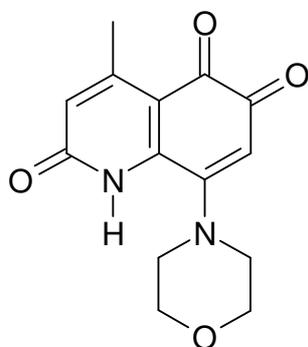
276 (73, M⁺), 243 (44,), 230 (58,), 217 (100,)

¹H-NMR-Spektrum: (200 MHz, DMSO-D₆)

9,56	s	1 H	N-H (austauschbar)
9,10	s	2H	O-H (austauschbar)
7,03	s	1H	Aryl-3-H
6,19	s	1H	Aryl-7-H
3,80	s	4H	Morpholin-2,6-H
2,68	s	4H	Morpholin -3,5-H
2,60	s	3H	CH ₃

Summenformel:C₁₄H₁₆N₂O₄

276,29 g/mol

9.3.9 4-Methyl-8-morpholin-4-yl-1*H*-chinolin-2,5,6-trion 56**Darstellung:**

1 mmol (276 mg) **55** werden mit 1 mmol (231 mg) Silber(I)-oxid in 15 ml wasserfreien Aceton bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz durch Kieselgur filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Rotes Pulver aus Aceton

Ausbeute: 264 mg (96% d.Th.)

Schmelztemperatur: 205 °C

IR-Spektrum:

3427 cm ⁻¹	m	N-H- Valenz
3061 cm ⁻¹	m	C-H- Valenz (arom.)
2966 cm ⁻¹	m	C-H- Valenz (aliph.)
1636 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz
1597 cm ⁻¹	s	N-H- Deformation

Massenspektrum:

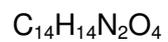
274 (9, M⁺), 216 (20, M⁺- 2 CO), 191 (47, 216-Morpholin), 51 (100,)

¹H-NMR-Spektrum: (200 MHz, DMSO-D₆)

11,85	s	1 H	N-H (austauschbar)
6,63	s	1H	Aryl-3-H
5,89	s	1H	Aryl-7-H
3,76	d	2H	Morpholin-2,6-H, J = 5,10 Hz
3,67	d	2H	Morpholin-3,5-H, J = 4,71 Hz
2,49	s	4H	CH ₃

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, DMF-D₇):

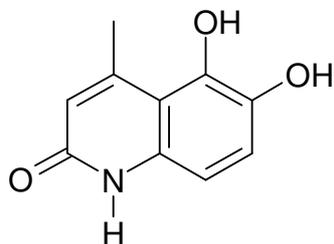
180	s	Carbonyl-C
178	s	Carbonyl-C
169	s	Carbonyl-C
160	s	C-8a
153	s	C-8
152	s	C-4
117	s	C-4a
114	d	C-3
105	d	C-7
66	t	O-CH ₂
65	t	O-CH ₂
51	t	N-CH ₂
44	t	N-CH ₂
22	q	CH ₃

Summenformel:

274,28 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	61,31	5,14	10,21
Gefunden %	61,26	5,26	10,00

9.3.10 5,6-Dihydroxy-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on 57**Darstellung:**

1 mmol (189 mg) **44** werden mit Zinkpulver in 5 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 h fällt das Produkt aus.

Hell-braunes Pulver aus Ethanol

Ausbeute: 103 mg (54% d. Th.)

Schmelztemperatur: 251 °C

IR-Spektrum:

3471 cm ⁻¹	s	N-H-Valenz
2939 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (aliph.)
1650 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1594 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

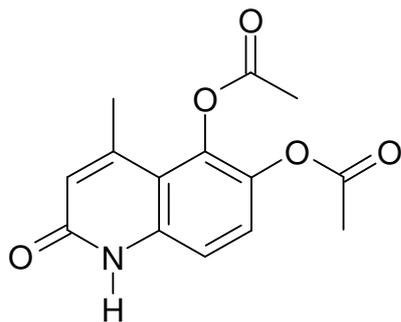
191 (100, M⁺), 161 (38, M⁺ - C₂H₅), 133 (21, 161-CO)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

11,85	s	1 H	N-H (austauschbar)
9,28	s	1H	O-H (austauschbar)
8,82	s	1H	O-H (austauschbar)
6,97	d	1H	7-H, J = 8,63
6,61	d	1H	8-H, J = 8,62
6,10	s	1H	3 H
2,58	s	3H	CH ₃

Summenformel:C₁₀H₉NO₃

191,19 g/mol

9.3.11 5-Acetoxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl-acetat 57a**Darstellung:**

Nach AVV 2

Ansatzgröße: 0,5 mmol (100 mg)

Ausbeute: 90 mg (65% d.Th.)

Schmelztemperatur: 245 °C

IR-Spektrum:

2817 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (aliph.)
1769 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1670 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)

Massenspektrum:

275 (3, M⁺), 223 (13, M⁺- Ac), 191 (100, M⁺- 2 Ac)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

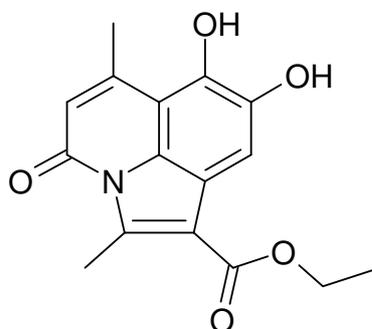
11,85	s	1 H	N-H (austauschbar)
7,43	d	1H	7-H, J = 8,99
7,25	d	1H	8-H, J = 9,00
6,43	s	1H	3-H
2,43	s	3H	6-CH ₃ -Acetyl
2,39	s	3H	5-CH ₃ -Acetyl
2,28	s	3H	4-CH ₃

Summenformel:

C₁₄H₁₃NO₅

275,26 g/mol

9.3.12 7,8-Dihydroxy-2,6-dimethyl-4-oxo-4*H*-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-carbonsäureethylester 60



Darstellung:

Nach AVV 1:

1 mmol (189 mg) 4-Methyl-1*H*-chinolin-2,5,6-trion **44** werden mit 1 mmol (219 mg) Ethyl-3-*N*-Benzylaminocrotonat **2e** in 3 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit Essigsäure, anschließend mit Diethylether gewaschen.

Gelbes Pulver aus Methanol

Ausbeute: 166 mg (88% d.Th)

Schmelztemperatur: 234 °C u.Z.

IR-Spektrum:

3420 cm ⁻¹	m,b	O-H-Valenz
2984 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1706 cm ⁻¹	s	C=O Valenz (Ester)
1658 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Lactam)

Massenspektrum:

301 (100, M⁺), 272 (92, M⁺ - C₂H₅), 256 (19, M⁺ - O C₂H₅)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆):

9,89	s	2 H	OH (austauschbar)
7,68	s	1H	Aryl-3-H
6,30	s	1H	Aryl-7-H
4,33	q	2H	CH ₂ -Ester
3,03	s	3H	CH ₃ -C ₉
2,62	s	3H	CH ₃ -C ₄
1,39	t	3H	CH ₃ -Ester

¹³C-NMR-Spektrum (50 MHz, DMF-D₇):

172	s	Carbonyl-C-Ester
166	s	Carbonyl-C-Lactam
161	s	C-1
151	s	C-6*
145	s	C-7*
144	s	C-6
143	s	C-2
127	s	C-6a
121	d	C-9
116	s	C-3a
112	d	C-5
107	s	C-9a
61	t	CH ₂ CH ₃
23	q	2-CH ₃
21	q	6-CH ₃
14	q	CH ₂ CH ₃

* = Zuordnung könnte vertauscht sein

UV-Vis-Spektrum (Methanol):

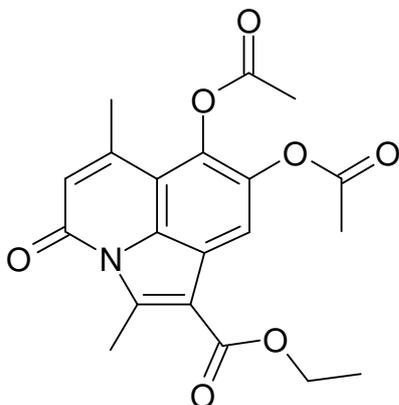
333 (4,30), 230 (4,83)

Summenformel:C₁₆H₁₅NO₅

301,30 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	63,78	4,98	4,65
Gefunden %	63,98	4,92	4,65

9.3.13 7,8-Acetoxy-2,6-dimethyl-4-oxo-4*H*-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-carbonsäure-ethylester 62**Darstellung:**

Nach AVV 2

Weisses Pulver aus Toluol

Ausbeute: 91 mg (91% d.Th.)

Schmelztemperatur: 205°C u.Z.

IR-Spektrum:

2979 cm ⁻¹	w	C-H-Valenz (aliph.)
1769 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Ester)
1715 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Ester)
1687 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Lactam)

Massenspektrum:

385 (2, M⁺), 343 (14, M⁺-COC₂H₅), 301 (100, M⁺-2 COC₂H₅), 272 (35, 301-C₂H₅), 43 (31, COC₂H₅)

¹H-NMR-Spektrum: (200 MHz, DMSO-D₆)

7,99	s	1 H	Aryl-3-H
6,63	s	1H	Aryl-7H
4,37	q	2H	CH ₂ -Ester
3,07	s	3H	CH ₃ -C ₉
2,48	s	6H	CH ₃ -Ester, Acetyl
2,34	s	3H	CH ₃ -C ₄
1,38	t	3H	CH ₃ -Ester

Summenformel:

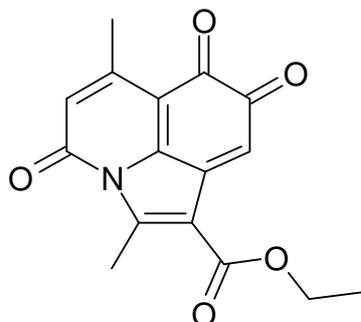
C₁₆H₁₅NO₅

301,30 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	62,34	4,94	3,64
Gefunden %	62,21	4,72	3,89

9.3.14 2,6-Dimethyl-4,7,8-trioxo-7,8-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-carbonsäureethylester 63



Darstellung:

0,04 mmol (120 mg) **60** werden mit 192 mg Bleitretraacetat, 1,9 ml Essigsäure und 1,2 ml Diethylether 15 Minuten bei 0°C gerührt. Der Ansatz wird filtriert.

Violette Kristalle

Ausbeute: 160 mg (54% d.Th.)

Schmelztemperatur: 115°C u.Z.

IR-Spektrum:

3060 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (arom.)
2981 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1720 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)
1664 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam,Chinon)

Massenspektrum:

299 (26, M⁺), 272 (32, M⁺-CO), 242 (26, M⁺-2 CO), 45 (100, C₂H₆O)

UV-Vis-Spektrum:

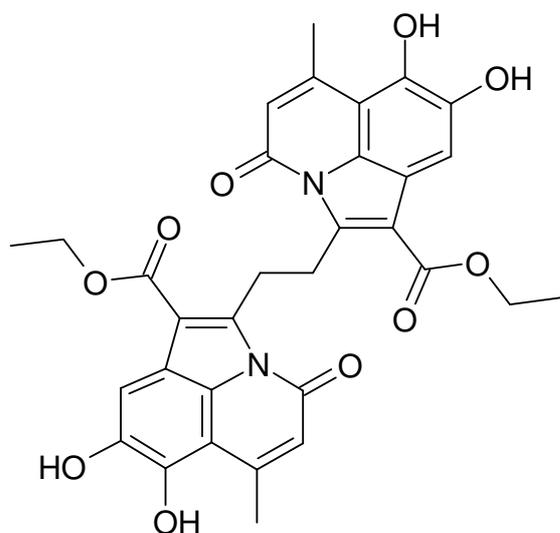
542, 322, 250

Lösungsmittel: Essigsäure 61,3%, Diethylether 38,7%

Es wurde direkt der Reaktionsansatz nach Verdünnung vermessen.

Summenformel: $C_{16}H_{13}NO_5$

299,29 g/mol

9.3.15 Dimer von 60: 64**Darstellung:**

0,36 mmol (96 mg) 60 werden 3 min. lang in 5 ml wasserfreiem Dioxan mit 0,37 mmol (84 mg) DDQ bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz verfärbt sich von gelb nach violett. Anschliessend wird der Ansatz filtriert und das Produkt aus dem Filtrat nach Entfernen des Lösungsmittels isoliert.

Violettes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 54 mg (25% d. Th.)

Schmelztempertur: 217°C

IR-Spektrum:

3381 cm ⁻¹	m	O-H-Valenz
2978 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1712 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)
1653 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)

Massenspektrum:

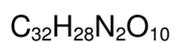
600 (0,5, M⁺), 301(61, Monomer), 44 (100, C₂H₆O)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆)

9,84	s	1 H	OH (austauschbar)
9,63	s	1H	OH (austauschbar)
7,46	s	1H	Aryl-9-H
6,31	s	1H	Aryl-5-H
4,05	s	2H	CH ₂
3,42	q	2H	CH ₂ -Ester
2,63	s	3H	C ₄ -CH ₃
0,88	t	3H	CH ₃ -Ester

¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-D₆):

163	s	Carbonyl-C-Ester
160	s	Carbonyl-C-Lactam
150	s	C-COOC ₂ H ₅
144	s	C-OH
143	s	C-OH
142	s	C-CH ₃
126	s	C-CH ₂
120	d	CH-arom.
115	s	C(C-CH ₃)(C-OH)
112	s	C-N
111	d	CH-arom.
105	s	C(CH)(C-COOC ₂ H ₅)
59	t	CH ₂ CH ₃
25	t	CH ₂ -CH ₂
22	q	CH ₃
14	q	CH ₂ CH ₃

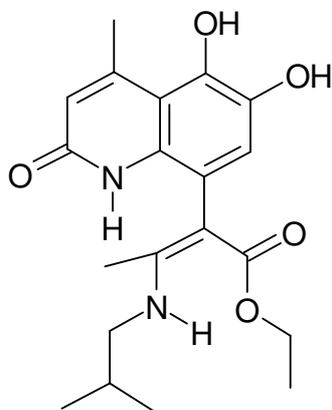
Summenformel:

600,59 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	64,00	4,70	4,67
Gefunden %	63,88	4,84	4,69

9.3.16 2-(5,6-Dihydroxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-8-yl-3-isobutylamino-but-2-ensäureethylester 65



Darstellung:

Nach AVV 1:

1 mmol (189 mg) 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** werden mit 1 mmol (185 mg) Ethyl-3-N-isobutylaminocrotonat **2c** in 3 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit Essigsäure, anschließend mit Diethylether gewaschen.

Blassgelbes Pulver

Ausbeute: 265 mg (71 % d.Th.)

Schmelztemperatur: 249°C

IR-Spektrum:

3364 cm ⁻¹	m	N-H- Valenz
3269 cm ⁻¹	m	O-H- Valenz
2959 cm ⁻¹	m	C-H- Valenz (aliph.)
1643 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz
1582 cm ⁻¹	s	N-H- Deformation

Massenspektrum:

EI: Das EI-Spektrum entspricht dem von Substanz **60**

FAB (Matrix: 3-Nitrobenzylalkohol):

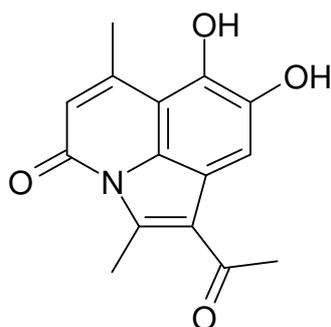
375,5 (41, M⁺+1), 302 (100)

¹H-NMR-Spektrum: (200 MHz, DMSO-D₆)

11,90	s		N-H (austauschbar)
9,75	t	1H	N-H (austauschbar)
9,05	s	2H	O-H (austauschbar)
6,71	s	1H	Aryl-3-H
6,12	s	1H	Aryl-7-H
3,89	„m“	2H	CH ₂ -Ester
3,11	t	2H	CH ₂ -Isobutyl
2,61	s	3H	NH-C-CH ₃ -C-CO
1,83	m	1H	CH ₂ -CHCC
1,60	s	3H	C ₄ -CH ₃
1,00	„t“	9H	CH ₃ -Ester, CH ₃ -Isobutyl

Summenformel:C₂₀H₂₆N₂O₅

374,44 g/mol

9.3.17 1-Acetyl-7,8-dihydroxy-2,6-dimethyl-pyrrollo[3,2,1-ij]chinolin-4-on 67**Darstellung:**

1 mmol (189 mg) 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** werden mit 1 mmol (189 mg) 4-Benzylamino-pent-3-en-2-on in 5 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 h wird der Ansatz filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt und das Produkt aus dem erhaltenen Öl mit Isopropanol ausgefällt.

Gelbes Pulver aus Isopropanol

Ausbeute: 10 mg (39% d.Th.)

Schmelztemperatur: 250 °C

IR-Spektrum:

3254 cm ⁻¹	s	N-H- Valenz
1659 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz
1602cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz

Massenspektrum:

272 (10, M⁺), 256 (100, M⁺- CH₃), 288 (15, M⁺- Acetyl)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆)

9,81	s	2 H	OH (austauschbar)
7,73	s	1H	Aryl-3-H
6,31	s	1H	Aryl-7-H
3,05	s	3H	CH ₃ -C ₉
2,62	„s“	6H	CH ₃ -C ₄ , CH ₃ - Acetyl

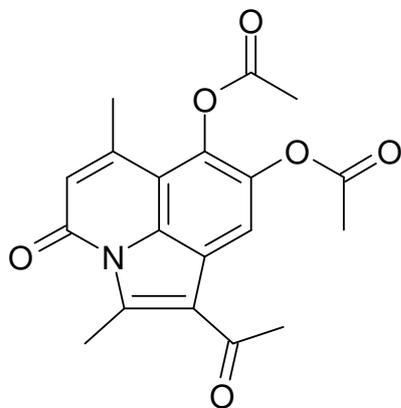
Summenformel:

C₁₅H₁₃NO₄

271,28 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	66,41	4,83	5,16
Gefunden %	65.36	4,66	5,34

9.3.18 7-Acetoxy-1-acetyl-2,6-dimethyl-4-oxo-4*H*-pyrrolo[3,2,1-ij]-chinolin-8-yl-acetat
68**Darstellung:**

Nach AAV 2

Ansatz: 1 mmol (271 mg)

Weisses Pulver aus Methanol

Ausbeute: 287 mg (81% d.Th.)

Schmelztemperatur: 235 °C

IR-Spektrum:

2997 cm ⁻¹	w	C-H-Valenz (aliph.)
1769 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Ester)
1697 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Ester)
1662 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Lactam)

Massenspektrum:

355(6, M⁺), 313 (14, M⁺- COC₂H₅), 271(100, M⁺-2 COC₂H₅)

¹H-NMR-Spektrum: (200 MHz, DMSO-D₆)

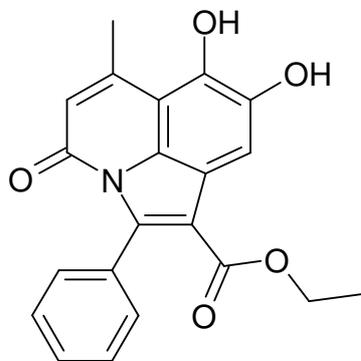
8,06	s	1 H	Aryl-9-H
6,47	s	1H	Aryl-5H
3,18	s	3H	CH ₃ -Acetyl
3,07	s	3H	CH ₃ -Ester, Acetyl
2,48	s	3H	CH ₃ -Ester, Acetyl
2,34	s	3H	CH ₃ -C ₉
1,38	t	3H	CH ₃ -C ₄

Summenformel:C₁₉H₁₇NO₆

355,35 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet % (0,5 mol MeOH)	63,07	5,16	3,77
Gefunden %	62,96	4,49	3,82

9.3.19 7,8-Dihydroxy-6-methyl-4-oxo-2-phenyl-4*H*-pyrrolol[3,2,1-*ij*]chinolin-1-carbonsäureethylester 71

Darstellung:

Nach AVV 1:

1 mmol (189 mg) 4-Methyl-1H-chinolin-2,5,6-trion **44** werden mit 1 mmol (267 mg) Ethyl-3-N-phenylaminocinnamat in 3 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit Essigsäure, anschließend mit Diethylether gewaschen.

Gelbes Pulver aus Aceton

Ausbeute: 251 mg (69 % d.Th.)

Schmelztemperatur: 271 °C

IR-Spektrum:

3256 cm ⁻¹	s	O-H- Valenz
2977 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1689 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1665 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)

Massenspektrum:

363 (100, M⁺), 334 (28, M⁺- C₂H₅), 318 (25, M⁺- C₂H₆O)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆)

10,00	s	2 H	OH (austauschbar)
7,76	s	1H	Aryl-3-H
7,39	m	5H	Aryl-H-Phenyl
6,22	s	1H	Aryl-7-H
4,10	q	2H	CH ₂ -Ester
2,63	s	3H	CH ₃ -C ₄
1,06	t	3H	CH ₃ -Ester

Summenformel:

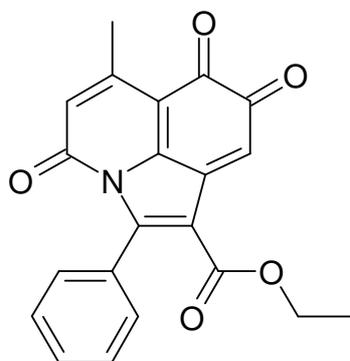
C₂₁H₁₇NO₅

363,37 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	69,41	4,72	3,85
Gefunden %	69,27	4,56	3,94

9.3.20 6-Methyl-4,7,8-trioxo-2-phenyl-7,8-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-carbonsäureethylester 73

**Darstellung:**

0,04 mmol (145 mg) **71** werden mit 192 mg Bleitretraacetat, 1,9 ml Essigsäure und 1,2 ml Diethylether 15 Minuten bei 0°C gerührt. Der Ansatz wird filtriert.

Violette Kristalle

Ausbeute: 79 mg (55% d.Th.)

Schmelztemperatur: 115°C u.Z.

IR-Spektrum:

2981 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1698 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1662 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)
1636 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Chinon)

Massenspektrum:

361 (4, M⁺), 280 (100)

UV-Vis-Spektrum:

550, 331,320

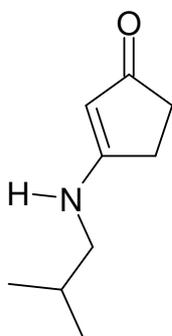
Lösemittel: Essigsäure 61,3%, Diethylether 38,7%

Es wurde direkt der Reaktionsansatz nach Verdünnung vermessen.

Summenformel:

C₂₁H₁₅NO₅

361,36 g/mol

9.3.21 3-Isobutylamino-cyclopent-2-enon 78c**Darstellung:**

Analog Lit.²⁴:

5,1 mmol (0,5 g) 1,3-Cyclopentandion werden mit 5,1 mmol (0,37 g) Isobutylamin in 50 ml Benzol gelöst und 4 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Benzolphase mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt fällt hierbei aus.

Weisses Pulver aus Benzol

Ausbeute: 1,20 g (95 % d. Th.)

Schmelztemperatur: 145°C

IR-Spektrum:

3192 cm ⁻¹	vs	N-H-Valenz
2923 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1635 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz
1577 cm ⁻¹	s	C=C-Valenz

Massenspektrum:

153 (67, M⁺), 110 (100, M⁺ - 43), 82 (52, M⁺ - Isobutylamin)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

5,23	s	1H	N-H (austauschbar)
5,01	s	1H	2-H
2,96	t	2H	CH ₂
2,55	m	2H	5-H
2,37	m	2H	4-H
1,88	m	1H	CH(CH ₃)
0,97	s	3H	CH ₃
0,93	s	3	CH ₃

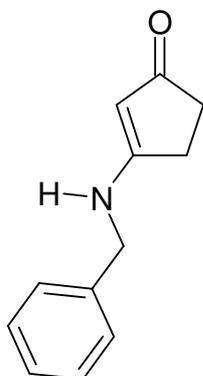
Summenformel:

C₉H₁₅NO

152,23 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	70,55	9,87	9,14
Gefunden %	70,62	10,01	8,91

9.3.22 3-Benzylamino-cyclopent-2-enon 78e**Darstellung:**

Analog Lit.²⁴:

5,1 mmol (0,5 g) 1,3-Cyclopentandion werden mit 5,1 mmol (0,55 g) Benzylamin in 50 ml Benzol gelöst und 4 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Benzolphase mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt fällt hierbei aus.

Hell-braunes Pulver aus Benzol

Ausbeute: 0,66 g (69 % d. Th.)

Schmelztemperatur: 145 °C

IR-Spektrum:

3215 cm ⁻¹	vs	N-H-Valenz
3037 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz
2956 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1643 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz
1570 cm ⁻¹	s	C=C-Valenz

Massenspektrum:

187 (34, M⁺), 158 (16, Benzylamin, M⁺-CO), 91 (100, Bzl)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

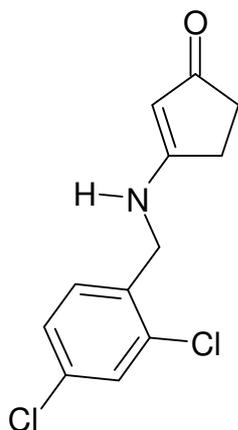
7,36	m	5 H	Bzl-H (überlagert von CHCl ₃)
5,73	„s“	1H	N-H (austauschbar)
5,09	s	1H	2-H
4,32	d	2H	CH ₂ , J = 5,34
2,62	„t“	2H	5-H
1,77	m	2H	4-H

Summenformel:C₁₂H₁₃NO

187,24 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	76,98	7,00	7,48
Gefunden %	76,76	7,07	7,36

9.3.23 3-(2,4-Dichlorbenzylamino)cyclopent-2-enon 77h

Darstellung:

Analog Lit.²⁵:

5,1 mmol (0,5 g) 1,3-Cyclopentandion werden mit 5,1 mmol (0,90 g) 2,4-Dichlor-benzylamin in 50 ml Toluol gelöst und 4 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Toluolphase mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt fällt hierbei aus.

Hell-braunes Pulver aus Benzol

Ausbeute: 0,64 g (82 % d. Th.)

Schmelztemperatur: 147°C

IR-Spektrum:

3236 cm ⁻¹	vs	N-H-Valenz
3061 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (arom)
2927 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph)
1644 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz
1568 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

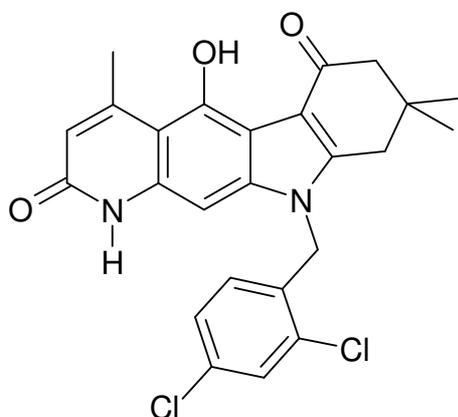
255 (5, M⁺), 220 (100, M⁺ - Cl), 192 (14, 220 - CO), 159 (73, Dichlor-Bzl)

Summenformel:

C₁₂H₁₁NOCl₂

256,13 g/mol

9.3.24 10-(2,4-Dichlorbenzyl)-5-hydroxy-4,8,8-trimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b]carbazol-2,6-dion 83



Darstellung:

1 mmol (189 mg) **44** werden mit 1 mmol (297 mg) 3-(2,4-Dichlorbenzylamino)-5,5-dimethylcyclohex-enon in 5 ml Essigsäure 12h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt und der erhaltene Rückstand mit Isopropanol versetzt.

Beiges Pulver aus Toluol

Ausbeute: 98 mg (21% d. Th.)

Schmelztemperatur: < 330 °C

IR-Spektrum:

3301 cm ⁻¹	s	N-H-Valenz
1669 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Chinon)
1644 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Laktam)
1644 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)
1612 cm ⁻¹	vs	C=N-Valenz
1588 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

469 (39, M⁺), 434 (100, M⁺-Cl), 309 (55), 159 (25, Dichlorbenzyl)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆):

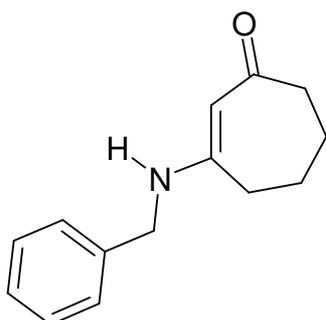
12,19	s	1H	NH (austauschbar)
11,16	s	1H	OH (austauschbar)
7,77	„s“	1H	5'-H, J = 2,0
7,35	d	1H	3'-H, J = 8,35
6,55	„d“	2H	3-H, 2'-H, J = 8,51
6,04	s	1H	11-H
5,42	s	2H	N-CH ₂
2,88	s	2H	CH ₂
2,65	s	3H	4-CH ₃
2,54	s	2H	CH ₂
1,11	s	6H	8-CH ₃

Summenformel:C₂₅H₂₂N₂O₃Cl₂

469,37 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet % (1 mol HOAc)	61,25	4,95	5,29
Gefunden %	61,25	4,95	5,81

9.3.25 3-Benzylaminocyclohept-2-enon 85

Darstellung:

Analog Lit. ²⁵:

3,9 mmol (0,5 g) 1,3-Cycloheptadion werden mit 3,9 mmol (0,42 g) Benzylamin in 50 ml Benzol gelöst und 4 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Toluolphase mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt fällt hierbei aus.

Hell-braunes Pulver aus Benzol

Ausbeute: 0,4 g (49 % d. Th.)

Schmelztemperatur: 134 °C

IR-Spektrum:

3253 cm ⁻¹	vs	N-H-Valenz
3061 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (arom.)
2942 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1604 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz

Massenspektrum:

215 (8, M⁺), 187 (16, M⁺- CO), 158 (8, Benzylamin), 91 (100, Bzl)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

7,31	m	5 H	Bzl-H (überlagert von CHCl ₃)
5,14	s	1H	2-H
5,03	„s“	1H	N-H (austauschbar)
4,14	d	2H	CH ₂ , J = 5,06
2,52	„t“	4H	4-H, 7-H
1,77	m	4H	5-H, 6-H

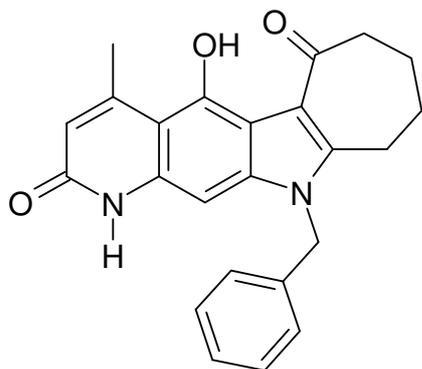
Summenformel:

C₁₄H₁₇NO

215,30 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	78,10	7,96	6,51
Gefunden %	78,12	8,18	6,70

9.3.26 11-Benzyl-5-hydroxy-4-methyl-1,7,8,9,10,11-hexahydro-1,11-diaza-naphtho-[2,3-a]azulen-2,6-dion 86**Darstellung:**

1 mmol (189 mg) 44 werden mit 1 mmol (215 mg) 85 in 5 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 h wird das Produkt abfiltriert.

Graues Pulver aus Dimethylsulfoxid

Ausbeute: 255mg (66% d. Th.)

Schmelztemperatur: > 310°C

IR-Spektrum:

3441 cm ⁻¹	vs	N-H-Valenz
1658 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1635 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)

Massenspektrum:

EI:

386 (100, M⁺), 357 (10, M⁺ - C₂H₅), 295 (73, M⁺ - Bzl), 267 (78, M⁺ - C₂H₅), 91 (92, Bzl)

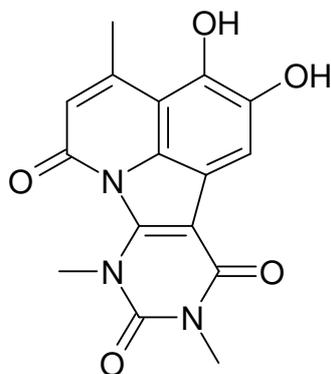
FAB (Matrix: 3-Nitrobenzylalkohol):

387 (15, M⁺ +1)**¹H-NMR-Spektroskopie:**

Die Substanz konnte auf Grund ihrer schlechten Löslichkeit nicht vermessen werden.

Summenformel:C₂₄H₂₂N₂O₃

386,45 g/mol

9.3.27 2,3-Dihydroxy-4,7,9-trimethyl-6H-7,8,9,10-tetrahydro-6a,7,9-triazafluoranthren-6,8,10-trion 94**Darstellung:**

Nach AVV 1

1 mmol (189 mg) **44** werden mit 1 mmol (245 mg) **91** in 2 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 h wird das Produkt abfiltriert.

Hell-braunes Pulver aus Aceton

Ausbeute: 278mg (85% d. Th.)

Schmelztemperatur: 277 °C

IR-Spektrum:

3484 cm ⁻¹	vs	N-H-Valenz
3338 cm ⁻¹	vs	O-H-Valenz
1698 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Imid)
1650 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)

Massenspektrum:

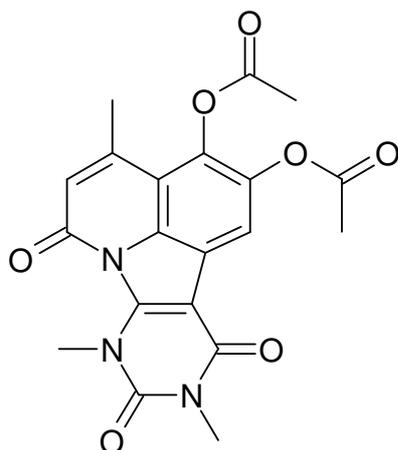
327 (100, M⁺), 297 (14), 270 (40), 242 (37), 215 (11)

Summenformel:

C₁₆H₁₃N₃O₅

327,30 g/mol

9.3.28 2,3-Diacetoxy-4,7,9-trimethyl -6H-7,8,9,10-tetrahydro-6a,7,9,10-triazafluoranthren-6,8,10-trion 95

**Darstellung:**

Nach AVV 2:

Ansatzgröße: 0,5 mmol (163 mg) **94**

Weisses Pulver Pulver aus Toluol

Ausbeute: 148 mg (72 % d. Th.)

Schmelztemperatur: 245 °C

IR-Spektrum:

3072 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (arom)
1777 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz
1713 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz
1660 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz

Massenspektrum:

411(2, M⁺), 369 (17), 327 (100, M⁺-2 COCH₃)

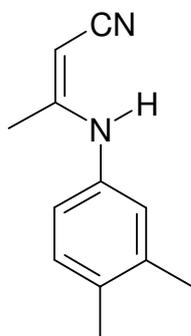
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

7,96	s	1H	3-H
6,71	s	1H	10-H
3,67	s	3H	11-CH ₃
3,32	s	6H	Acetyl-CH ₃
2,51	s	3H	5-CH ₃
2,34	s	3H	7-CH ₃

Summenformel:

C₂₀H₁₇N₃O₇

411,37 g/mol

9.3.29 3-(3,4-Dimethylphenyl)-aminocrotonsäurenitril 96g**Darstellung:**

Analog Lit. ¹¹:

50 mmol (4,1 g) 3-Aminocrotonsäurenitril werden unter leichtem Erwärmen in 15 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus 50 mmol (6,05 g) 3,4-dimethylanilin in 5 ml Essigsäure gegeben. Nach dem Abkühlen fällt das Produkt aus.

Hell-braunes Pulver aus Ethanol

Ausbeute: 7,6 g (82 % d. Th.)

Schmelztemperatur: 126 °C

IR-Spektrum:

3281 cm ⁻¹	vs	N-H-Valenz
3068 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (arom)
2991 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph)
2196 cm ⁻¹	vs	C-N-Valenz
1588 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

186 (100, M⁺), 145 (47), 130 (22)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

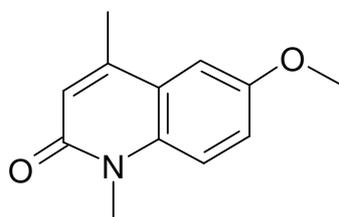
8,69	s	1H	N-H (austauschbar)
7,10	d	2H	6'-H, J = 7,90
6,92	d	2H	5'-H, J = 7,91
6,85	s	1H	2'-H, J = 2,23
4,29	s	1H	2-H
2,19	s	3H	3-CH ₃
2,17	s	3H	Aryl-CH ₃
2,12	s	3H	Aryl-CH ₃

Summenformel:C₁₂H₁₄N₂

186,26 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	77,38	7,58	15,04
Gefunden %	77,28	7,48	15,18

9.3.30 6-Methoxy-1,4-dimethyl-1*H*-chinolin-2-on 99**Darstellung:**Analog Literatur²⁶:

6,9 mmol (1,3 g) **50** werden in 25 ml absoluten Ethanol mit Natriumethanolat (0,25 g Natrium in 125 ml absoluten Ethanol) 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel

wird abdestilliert und anschließend mit 182mmol (25,8 mg) Iodmethan in 100 ml Dimethylformamid 12 h lang bei 40°C erwärmt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Ammoniaklösung 25%, anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Weisse Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 1,02 g (78% d.Th.)

Schmelztemperatur:128°C

IR-Spektrum:

2944 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1649 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1632 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

203 (93, M⁺), 188 (100, M⁺- CH₃), 160 (31, M⁺- CO)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆)

7,47	dd	1 H	Aryl-7-H, J = 9,08
7,25	dd	1H	Aryl-8-H, J = 9,08
7,20	d	1H	Aryl-3-H
6,52	s	1H	Aryl-5-H
3,84	s	3H	CH ₃ -Ether
3,57	s	3H	N-CH ₃
2,41	s	3H	CH ₃

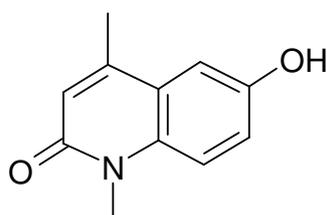
Summenformel:

C₁₂H₁₃NO₂

203,24 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	70,94	6,40	6,90
Gefunden %	70,71	6,40	6,69

9.3.31 6-Hydroxy-1,4-dimethyl-1*H*-chinolin-2-on 100**Darstellung:**

Analog Lit.¹⁸:

8,87 mmol (1,8 g) **99** werden mit 9 ml Bromwasserstoffsäure 48% und 6 ml Essigsäure 12 h lang auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 9 ml Wasser verdünnt und das Produkt abfiltriert und durch 2 stündiges Erwärmen (50 °C) in 30 ml Ammoniaklösung 5% deprotoniert.

Weisses Pulver aus Essigsäure

Ausbeute: 1,40g (74% d. Th.)

Schmelztemperatur: 290 °C

IR-Spektrum:

3230 cm ⁻¹	s	O-H-Valenz
2982 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1639 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1611 cm ⁻¹ , 1582	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

189 (100, M⁺), 160 (55, M⁺-CO), 146 (41, 160-CH₃),

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆)

9,53	s	1H	O-H (austauschbar)
7,37	dd	1 H	Aryl-7-H, J = 8,10
7,12	dd	1H	Aryl-8-H, J = 8,03
7,08	d	1H	Aryl-3-H
6,48	s	1H	Aryl-5-H
3,55	s	3H	N-CH ₃
2,35	s	3H	C ₄ -CH ₃

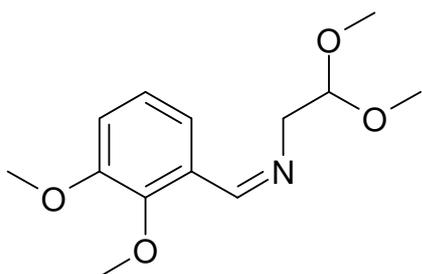
Summenformel:

C₁₁H₁₁NO₂

189,22 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	69,84	5,82	7,41
Gefunden %	69,56	5,95	7,33

9.3.32 (2,3-Dimethoxy-bezyliden)-(2,2-dimethoxyethyl)amin 104

Darstellung:

Nach Lit.²⁷ :

0,04 mol (6,64g) 2,3-Dimethoxybenzaldehyd werden mit 0,04 mol (4,2 g) Aminoacetaldehyddimethylacetal in 150 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Toluolphase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird durch abkühlen zur Kristallisation gebracht.

Gelbes Öl

Ausbeute: 9,51g (94% d.Th.)

IR-Spektrum: (in CHCl₃)

3019 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (arom.)
2835 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (Ether)
1641 cm ⁻¹	vs	C=N-Valenz (Imin)

Massenspektrum:

253 (0,2, M⁺), 223 (1), 162 (6, M⁺-CH₂CH(OCH₃)₂), 151 (14), 75 (100)

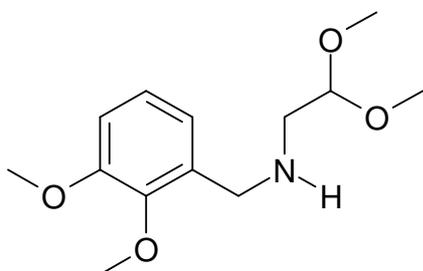
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

8,67	s	1H	Imin-H
7,54	d	1 H	6-H
7,10	t	1H	5-H
6,95	d	1H	4-H
4,71	t	2H	CH(OCH ₃) ₂
3,88	s	6H	OCH ₃
3,79	d	2H	NCH ₂
3,42	s	6H	Acetal-CH ₃

Summenformel:

C₁₃H₁₉NO₄

253,30 g/mol

9.3.33 (2,3-Dimethoxybenzyl)-(2,2-dimethoxyethyl)amin 105**Darstellung:**

37,5 mmol (9,51 g) **104** werden in 270 ml absoluten Ethanol vorgelegt und portionsweise mit 0,82 mol (187 g) Platin(IV)-oxid versetzt und in einer Hydrierschüttelente unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur und Normaldruck geschüttelt. Sobald die Gasaufnahme beendet ist wird der Katalysator abfiltriert, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Öl durch Kühlung zur Kristallisation gebracht.

Gelbes Öl

Ausbeute: 8,93 g (99% d.Th.)

IR-Spektrum: (in Chloroform)

3682 cm ⁻¹	m	N-H-Valenz
2834 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (Ether)

Massenspektrum:

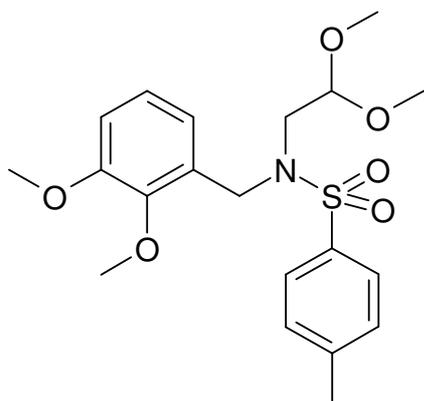
255(3, M⁺), 225 (12), 180 (71), 151 (100), 136 (85)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

7,01	„t“	1 H	6-H
6,91	„t“	2H	4-H, 5-H
4,48	t	1H	CH(OCH ₃) ₂
3,83	„t“	8H	OCH ₃ , NCH ₂
3,36	s	6H	Acetal-OCH ₃
2,73	d	2H	Ar-CH ₂
1,72	s	1H	N-H (austauschbar)

Summenformel:C₁₃H₂₁NO₄

255,32 g/mol

**9.3.34 N-(2,3-Dimethoxybenzyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methyl-benzosulfonamid
106****Darstellung:**

0,02 mol (5,1 g) **105** werden in 15 ml Pyridin gelöst und mit 0,02 mol (3,8 g) p-Toluolsulfochlorid in 15 ml Pyridin 3 Tage lang bei RT gerührt. Anschliessend werden 100 ml Wasser zugegeben und das Sulfonamid ausgeethert. Die organische Phase wird mit 1M Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 6,14 g (75% d. Th.)

Schmelztemperatur: 42°C

IR-Spektrum: (in CHCl₃)

3030 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (arom.)
2937 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (aliph.)

Massenspektrum:

346 (3, M⁺-2 OCH₃), 254 (17, M⁺-Tosyl), 194 (27), 151 (43)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

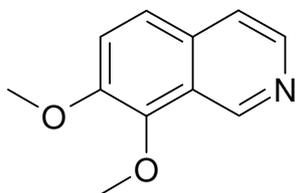
7,69	d	2 H	Tolyl-3,5-H
7,27	d	2H	Tolyl-2,4-H, überlagert von LM
7,01	m	3H	6-H, 5-H
6,85	d	1H	4-H
4,53	s	2H	NCH ₂
4,34	t	1H	CH(OCH ₃) ₂
3,84	s	3H	OCH ₃
3,76	s	3H	OCH ₃
3,29	s	2H	Ar-CH ₂
3,22	s	6H	Acetal-CH ₃
2,42	s	3H	CH ₃

Summenformel:

C₂₀H₂₇NO₆S

409,51 g/mol

9.3.35 7,8-Dimethoxyisochinolin 107



Darstellung:

4,9 mmol (2 g) 106 werden unter Argon und Ausschluss von Licht in 50 ml Dioxan gelöst und mit 3,7 ml 6M Salzsäure unter Rückfluss erhitzt, bis eine dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion keine Veränderung mehr zeigt. Anschliessend wird der Ansatz in 100 ml Wasser gegeben und das Reaktionsprodukt mit Diethylether extrahiert.

Oranges Öl

Ausbeute: 0,79 g (85% d. Th.)

IR-Spektrum: (CHCl₃)

2965 cm⁻¹ m C-H-Valenz (aliph.)

Massenspektrum:

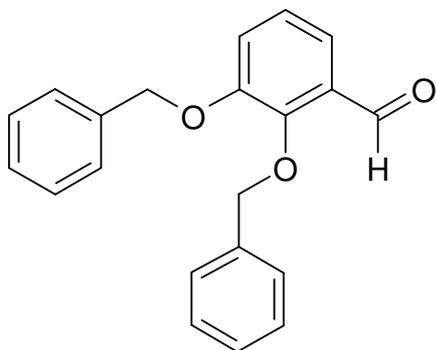
189 (30, M⁺), 146 (33), 139 (33), 91 (100)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆)

9,24	s	1H	1-H
8,47	„q“	2 H	6-H, 5-H
8,19	„q“	2H	4-H, 3-H
4,06	s	6H	OCH ₃

Summenformel: $C_{11}H_{11}NO_2$

189,22 g/mol

9.3.36 2,3-Dibenzoyloxybenzaldehyd 108**Darstellung:**In Anlehnung an Lit.²⁸:

72 mmol (10 g) 2,3-Dihydroxybenzaldehyd werden mit 12,52 g Kaliumcarbonat und 87 ml Ethanol vorgelegt und 174 mmol (29,78 g) Benzylbromid zugetropft. Die Mischung wird 7 h unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wird mit Wasser versetzt und filtriert.

Weißes Pulver aus Ethanol

Ausbeute: 19,46 g (85% d. Th.)

Schmelztemperatur: 90 °C

IR-Spektrum:

3059, 3028 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (arom.)
2874 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (Aldehyd)
1692 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Aldehyd)
1581 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

318 (0,3, M⁺), 289 (0,3, M⁺-CHO), 227 (9, M⁺- Bzl), 91 (100, Bzl)

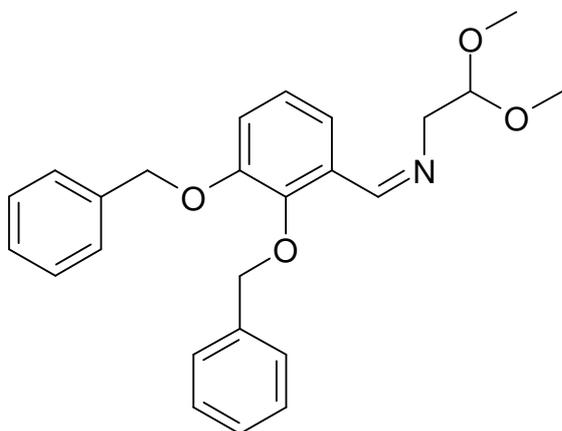
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆)

10,13	s	1H	Aldehyd-H
7,40	„m“	13 H	Aryl-H
5,26	s	2H	2-Benzyl-H
5,17	s	2H	3-Benzyl-H

Summenformel:

C₂₁H₁₈O₃

318,38 g/mol

9.3.37 (2,3-Bis-benzyloxy-benzyliden)-(2,2-dimethoxy-ethyl)-amin 109**Darstellung:**

Nach Lit.²⁸:

0,02 mol (6,64g) **108** werden mit 0,02 mol (2,21g) Aminoacetaldehyddimethylacetal in 75 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Toluolphase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer

entfernt. Der ölige Rückstand wird durch abkühlen zur Kristallisation gebracht.

Gelbe Kristalle aus Diethylether

Ausbeute: 4,86g (61% d.Th.)

Schmelztemperatur: 86 °C

IR-Spektrum:

3064 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (arom.)
2987 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (aliph.)
1638 cm ⁻¹	vs	C=N-Valenz (Imin)
1580 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

405 (1, M⁺), 375 (1, M⁺-OCH₃), 330 (2, M⁺-C₄H₉O₂), 301 (13, Dibenzylxybenzaldehyd), 91 (100, Bzl)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

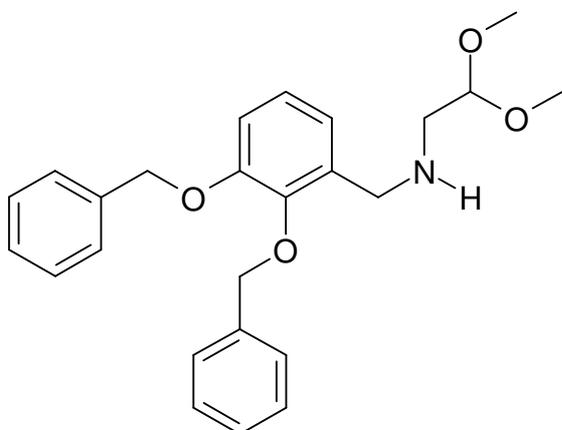
8,61	s	1H	Imin-H
7,48	„m“	11 H	Aryl-H
7,13	d	2H	Aryl-H
5,26	s	2H	2-Benzyl-H
5,17	s	2H	3-Benzyl-H
4,71	t	1H	CH(OCH ₃) ₂
3,78	d	2H	NCH ₂
3,46	s	6H	Acetal-CH ₃

Summenformel:

C₂₅H₂₇NO₅

405,50 g/mol

9.3.38 (2,3-Bis-benzyloxy-benzyl)-(2,2-dimethoxyethyl)-amin 110



Darstellung:

6,17 mmol (2,5 g) **109** werden in 50 ml absoluten Ethanol vorgelegt und portionsweise mit 6,17 mmol (0,23g) Natriumborhydrid versetzt. Nach Ende der Gasentwicklung wird 15 min. unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Kühlung 50 ml Wasser zugegeben. Das Produkt fällt als Öl an und wird ausgeethert. Nach Trocknung der Etherphase mit Natriumsulfat wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Öl durch Kühlung zur Kristallisation gebracht.

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 2,45g (98% d.Th.)

Schmelztemperatur: 56 °C

IR-Spektrum: (CHCl₃)

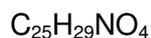
3682 cm ⁻¹	m	N-H-Valenz
2936 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (aliph.)
1583 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

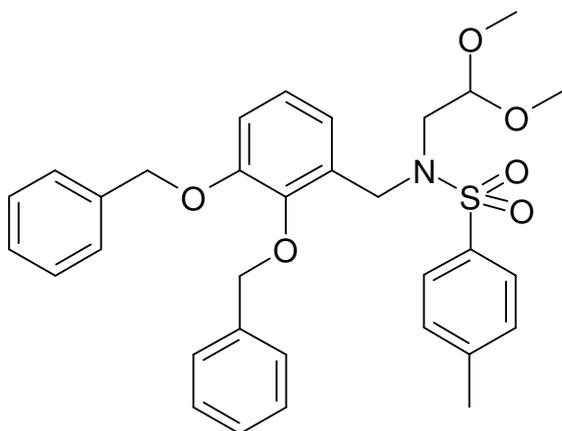
407 (0,4, M⁺), 376 (0,5, M⁺-OCH₃), 332 (12, M⁺-CH(OCH₃)₂), 91 (100, Bzl)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

7,38	„m“	11 H	Aryl-H, überlagert durch LM
6,95	m	3H	Aryl-H
5,14	s	2H	2-Benzyl-H
5,07	s	2H	3-Benzyl-H
4,43	t	1H	CH(OCH ₃) ₂
3,73	s	2H	CH ₂ NH
3,31	s	6H	Acetal-CH ₃
2,66	d	2H	NCH ₂
1,77	s	1H	N-H (austauschbar)

Summenformel:

407,51 g/mol

9.3.39 N-(2,3-Bis-benzyloxy-benzyl)-(2,2-dimethoxyethyl)-4-toluolsulfonamid 111**Darstellung:**

5,45 mmol (2,22g) **110** werden in 4 ml Pyridin gelöst und mit 5,45 mmol (1,36 g) p-Toluolsulfochlorid in 4 ml Pyridin 3 Tage lang bei RT gerührt. Anschliessend werden 25 ml Wasser zugegeben und das Sulfonamid ausgeethert. Die organische Phase wird mit 1M Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das

Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute:

Schmelztemperatur:

IR-Spektrum:

3030 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (arom.)
2949 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (aliph.)
1597 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz
1352 cm ⁻¹	vs	

Massenspektrum:

498 (0,5, M⁺, **111** – 2 CH₄O), 406 (0,5, M⁺-Bzl), 346 (M⁺-p-TSS), 91 (94, Bzl), 75 (100, C₆H₆)

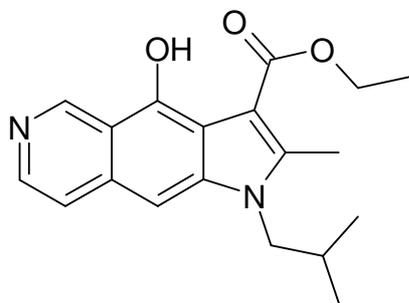
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

7,73	d	2 H	Tolyl-3,5-H
7,40	m	12H	Tolyl-2,4-H, Benzyl-H
7,04	m	2H	Benzylamin-CH ₂
5,20	s	2H	2-Benzyl-H
5,08	s	2H	3-Benzyl-H
4,48	s	2H	CH ₂ -N
4,40	t	1H	CH(OCH ₃) ₂
3,41	s	2H	CH ₂ NH
3,41	d	2H	NCH ₂
3,31	s	6H	Acetal-CH ₃
2,49	s	3H	CH ₃

Summenformel:

C₃₂H₃₅NO₆S

561,70 g/mol

9.3.40 4-Hydroxy-2-methyl-1-isobutyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*g*]isochinolin-3-carbonsäureethylester 114c**Darstellung:**

1,3 mmol (241 mg) Ethyl-3-isobutylamino-crotonat **2c** werden in 4 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 1 mmol (159 mg) **41** versetzt. Der Ansatz wird 24 h bei RT gerührt. Die Lösung wird anschließend mit Petrolether geschüttelt und abdekantiert. Die gelbe Lösung wird eingedampft und säulenchromatographisch gereinigt.

Beiges Pulver

Ausbeute: 191mg (45% d. Th.)

Schmelztemperatur: 213°C

IR-Spektrum:

3500 cm ⁻¹	w	O-H-Valenz
2962 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1617 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)
1567 cm ⁻¹	vs	C=C-Valenz

Massenspektrum:

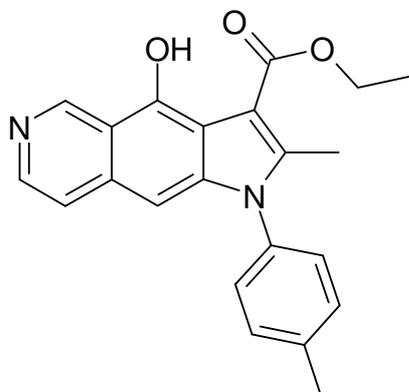
326 (56, M⁺), 280 (100, M⁺), 265 (23, 280 – CH₃), 252 (18, 280 – 2 CH₃), 224 (33, 280-Isobutyl), 196 (76, 224 – CO)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

12,65	s	1 H	O-H (austauschbar)
9,77	s	1H	5-H
8,34	d	1H	7-H, J = 6,00
7,53	d	1H	8-H, J = 5,93
7,03	s	1H	9-H
4,48	q	2H	CH ₂ -Ester
3,95	d	2H	N-CH ₂
2,73	s	3H	CH ₃
2,31	m	1H	CH(CH ₃)
1,47	t	3H	CH ₃ -Ester
1,00	s	3H	CH ₃ -Isobutyl
0,97	s	3H	CH ₃ -Isobutyl

Summenformel:C₁₉H₂₂N₂O₃

326,40 g/mol

9.3.41 4-Hydroxy-2-methyl-1-p-tolyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*g*]isochinolin-3-carbonsäureethylester 114d

Darstellung:

1,3 mmol (285 mg) Ethyl-3-tolylamino-crotonat **2d** werden in 4 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 1 mmol (159 mg) **41** versetzt. Der Ansatz wird 24 h bei RT gerührt. Die Lösung wird anschließend mit Petrolether geschüttelt und abdekantiert. Die gelbe Lösung wird eingedampft und säulenchromatographisch gereinigt.

Beiges Pulver

Ausbeute: 168 mg (36% d. Th.)

Schmelztemperatur: 245 °C

IR-Spektrum:

3400 cm ⁻¹	s	C-H-Valenz (aliph.)
1639 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz
1519 cm ⁻¹	s	C=C-Valenz

Massenspektrum:

360 (50, M⁺), 314 (100, M⁺-C₂H₆O), 286 (54, 314- CO), 271 (24, 286- CH₃),

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

11,85	s	1 H	N-H (austauschbar)
7,43	d	1H	7-H, J = 8,99
7,25	d	1H	8-H, J = 9,00
6,72	s	1H	9-H
6,43	s	1H	5-H
2,43	s	3H	6-CH ₃ -Acetyl
2,39	s	3H	5-CH ₃ -Acetyl
2,28	s	3H	4-CH ₃

Summenformel:

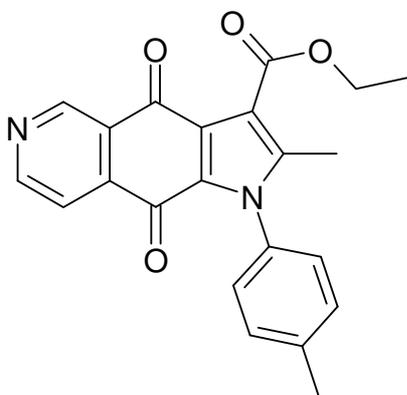
C₂₂H₂₀N₂O₃

360,24 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	73,32	5,59	7,77
Gefunden %	73,17	5,68	7,60

9.3.42 2-Methyl-4,9-dioxo-1-p-tolyl-4,9-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-3-carbonsäureethylester 115d

**Darstellung:**

0,14 mmol (50 mg) **114d** werden in 1,5 ml Essigsäure gelöst und mit 0,5 ml Schwefelsäure und 0,55 mmol (160 mg) Kaliumdichromat versetzt. Anschliessend wird 5 min. auf 100 °C erhitzt und der Ansatz im Eisbad gekühlt, wobei das Produkt ausfällt.

Orange-gelbe Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 26 mg (49% d. Th.)

Schmelztemperatur: >310 °C

IR-Spektrum:

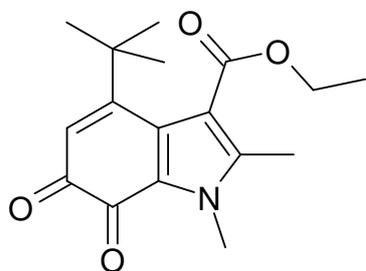
3010 cm ⁻¹	w	C-H-Valenz (arom.)
1689 cm ⁻¹	m	C=O-Valenz (Ester)
1668 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Chinon)

Massenspektrum:374 (19, M⁺), 328 (100, M⁺-OC₂H₅), 300 (24, M⁺-CO)**¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; CDCl₃):**

9,40	s	1 H	5-H
8,96	d	1H	7-H, J= 4,87
7,77	d	1 H	8-H, J= 4,62
7,38	m	2H	H Toly
7,14	m	2H	3-H, 5-H Toly-H
4,49	q	2H	CH ₂ -Ester
2,49	s	3H	C-2-CH ₃
2,27	s	3H	CH ₃ Toly
1,50	t	3H	CH ₃ -Ester

Summenformel:C₂₂H₁₈N₂O₄

374,40 g/mol

9.3.43 1-Methyl-4-tert.-butyl-2-methyl-6,7-dioxo-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester
119b

Darstellung:

1 mmol (164 mg) 4-tert.-Butyl-o-benzochinon **26** werden portionsweise zu 1 mmol (143 mg) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2b** in 10 ml Diethylether bei Eiskühlung gegeben. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Wenn sich der Ansatz chromatographisch nicht mehr verändert wird das Lösungsmittel entfernt und das gelbe dominierende Produkt durch präparative Schichtchromatographie isoliert (Fließmittel: Toluol/Methanol 9:1)

Gelbes Öl

Ausbeute: 169 mg (56% d. Th.)

IR-Spektrum: (CHCl₃)

2975 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1701 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)
1656 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Chinon)

Massenspektrum:

303 (39, M⁺), 257 (100, M⁺-OC₂H₅), 229 (31, 257 -CO), 203 (20, 229 -CO)

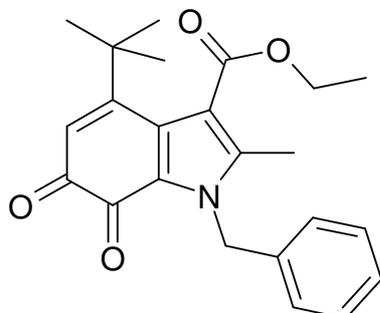
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; CDCl₃):

6,40	s	1 H	5-H
4,38	q	2H	CH ₂ Ester
3,94	s	3H	N-CH ₃
2,46	s	3H	2-CH ₃
1,41	t	3H	CH ₃ Ester
1,31	s	9H	CH ₃ -tert.-Butyl

Summenformel:

C₁₇H₂₁NO₄

303,36 g/mol

9.3.44 1-Benzyl-4-tert.-butyl-2-methyl-6,7-dioxo-6,7-dihydro-1H-indol-3-carbonsäureethylester 119e**Darstellung:**

1 mmol (164 mg) 4-tert.-Butyl-o-benzochinon **26** werden portionsweise zu 1 mmol (219 mg) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2e** in 10 ml Diethylether bei Eiskühlung gegeben. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Wenn sich der Ansatz chromatographisch nicht mehr verändert wird das Lösungsmittel entfernt und das gelbe dominierende Produkt durch präparative Schichtchromatographie isoliert (Fließmittel: Toluol/Methanol 9:1).

Gelbes Öl

Ausbeute: 230 mg (61% d. Th.)

IR-Spektrum: (CHCl₃)

2965 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1701 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)
1648 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Chinon)

Massenspektrum:

EI: 379 (10, M⁺), 333 (10), 306 (6), 242 (10), 91 (100, Benzyl)

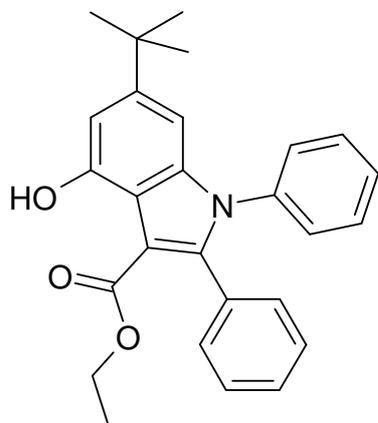
FAB: Matrix 3-Nitrobenzylalkohol: 402 (M⁺ +Na), 380 (M⁺+H)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; CDCl₃):

7,31	m	3 H	arom.H Benzyl, überlagert von LM
7,00	d	2H	arom.H Benzyl
6,44	s	1H	5-H
5,71	s	2 H	N-CH ₂ -Ph
4,37	q	2H	CH ₂ Ester
2,38	s	3H	2-CH ₃
1,43	t	3H	CH ₃ Ester
1,28	s	9H	CH ₃ -tert.-Butyl

Summenformel:C₂₃H₂₅NO₄

379,46 g/mol

Massenfeinbestimmung:ESI-TOF: 402,169 (M⁺+Na), berechnet: 402,216, Abweichung: 0,012%**9.3.45 6-tert.-Butyl-4-hydroxy-1-phenyl-1H-indol-3-carbonsäureethylester 127f****Darstellung:**1 mmol (164 mg) 4-tert.-Butyl-o-benzochinon 26 werden mit 1 mmol (267mg) Ethyl-3-N-

phenyl-aminocinnamat **70f** in 3 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt.
Nach 24 h wird der Ansatz filtriert und das Produkt umkristallisiert.

Weisses Pulver aus Ethanol

Ausbeute: 280 mg (68% d. Th.)

Schmelztemperatur: 220 °C

IR-Spektrum:

3121 cm ⁻¹	s	O-H- Valenz
2960 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1647 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)

Massenspektrum:

413 (23, M⁺), 367 (100, M⁺-OC₂H₅), 352 (17), 296 (6)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; CDCl₃):

11,23	s	1 H	OH (austauschbar)
7,25	„m“	10H	Phenyl, überlagert mit LM
6,89	d	1H	5-H, J = 2,3
6,59	d	1H	7-H, J = 2,3
4,11	q	2H	CH ₂ -Ester
1,28	s	9H	CH ₃ -tert.-Butyl
0,88	t	3H	CH ₃ -Ester

Summenformel:

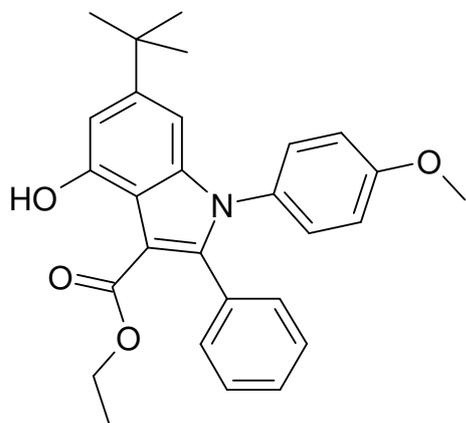
C₂₇H₂₇NO₃

413,52 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet % (0,5 mol EtOH)	77,04	6,93	3,21
Gefunden %	77,26	6,63	3,13

9.3.46 6-tert.-Butyl-4-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester 127i



Darstellung:

1 mmol (164 mg) 4-tert.-Butyl-o-benzochinon **26** werden mit 1 mmol (297 mg) Ethyl-3-N-(4-methoxyphenyl)-aminocinnamat in 3 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wird der Ansatz filtriert und das Produkt umkristallisiert.

Weisses Pulver aus Methanol

Ausbeute: 316 mg (71% d. Th.)

Schmelztemperatur: 260 °C

IR-Spektrum:

3163 cm ⁻¹	s	O-H- Valenz
2963 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1641 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1628 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)

Massenspektrum:

443 (5, M⁺), 398 (100, M⁺-OC₂H₅), 367 (32, 398-OCH₃), 290 (44, 367-Phe)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; CDCl₃):

11,30	s	1 H	OH (austauschbar)
7,28	s	5H	Phenyl, überlagert mit CHCl ₃
7,24	„d“	2 H	3′-,5′-H Methoxyphenyl
7,10	m	3H	Aryl-5-H, 2′-,5′-H Methoxyphenyl
6,58	d	1H	Aryl-7-H, J = 2,45
4,10	q	2H	CH ₂ -Ester
3,82	s	3H	CH ₃ -Methoxyphenyl
1,31	s	9H	CH ₃ -tert.-Butyl
0,88	t	3H	CH ₃ -Ester

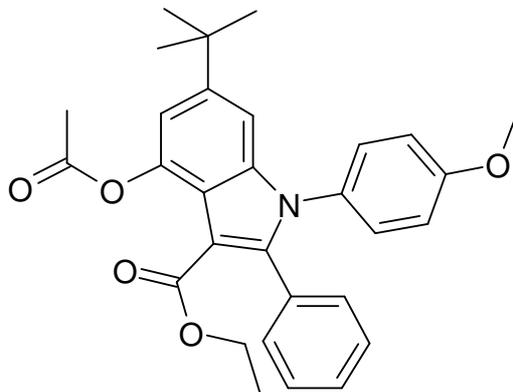
Summenformel:C₂₈H₂₉NO₄

443,55 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet % (0,5 mol EtOH)	74,49	6,80	3,08
Gefunden %	74,81	6,63	3,06

9.3.47 4-Acetoxy-6-tert.-butyl-1-(methoxyphenyl)-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester
130i



Darstellung:

Nach AAV 2:

Ansatzgröße: 1mmol (443 mg) **127i**

Weisses Pulver aus Toluol

Ausbeute: 401 mg (82 %)

Schmelztemperatur: 238 °C

IR-Spektrum:

2963 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1768 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Acetyl)
1699 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)
1515 cm ⁻¹	vs	C-H-Deformation (Aromat)

Massenspektrum:

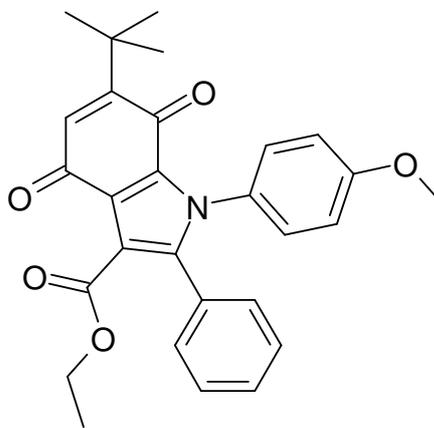
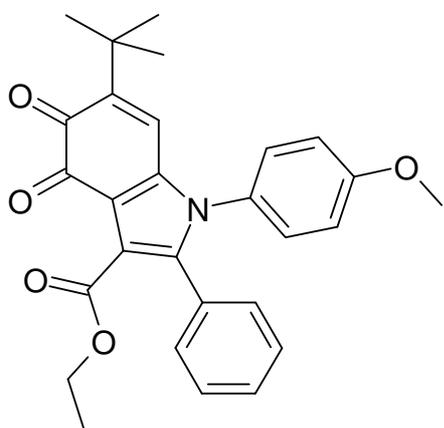
485 (12, M⁺), 443 (40, M⁺ - COCH₃), 397 (443-C₂H₆O)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆):

7,26	m	7H	3',5'-H Methoxyphenyl, Phenyl
7,00	„t“	3H	Aryl-5-H, 2',5'-H Methoxyphenyl
6,85	s	1H	Aryl-7-H
3,87	q	2H	CH ₂ -Ester
3,75	s	3H	CH ₃ -Methoxyphenyl
2,29	s	3H	CH ₃ -Acetyl
1,24	s	9H	CH ₃ -tert.-Butyl
0,77	t	3H	CH ₃ -Ester

Summenformel:C₃₀H₃₁NO₅

485,59g/mol

9.3.48 6-tert.-Butyl-1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-dioxo-2-phenyl-4,5-dihydro-3H-indol-3-carbonsäureethylester 131i**6-tert.-Butyl-1-(4-Methoxyphenyl)-4,7-dioxo-2-phenyl-4,7-dihydro-3H-indol-3-carbonsäureethylester 132i**

Darstellung:

0,14 mmol (62 mg) **127i** werden in 1,5 ml Essigsäure gelöst und mit 0,5 ml Schwefelsäure und 0,55 mmol (160 mg) Kaliumdichromat versetzt. Anschliessend wird 5 min. auf 100 °C erhitzt und der Ansatz im Eisbad gekühlt, wobei das Produkt ausfällt.

Oranges Pulver aus Toluol

Ausbeute: 22 mg (34% d. Th.)

Schmelztemperatur: 214 °C

IR-Spektrum:

2964 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph.)
1715 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)
1656 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Chinon)

Massenspektrum:

457 (100, M⁺), 429 (11, M⁺-CO), 411 (50), 397 (67, M⁺- 4 CH₃)

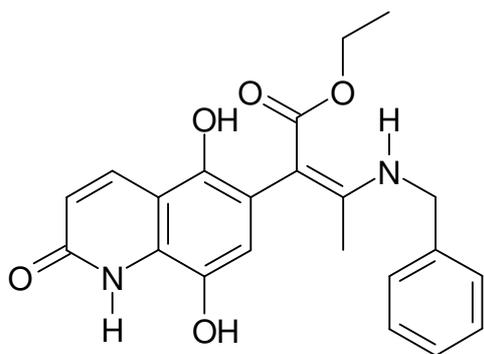
¹H-NMR-Spektrum (200 MHz; DMSO-D₆):

7,21	„m“	7H	Phenyl
6,87	d	2 H	Phenyl
6,44	s	1H	Aryl-H
4,10	q	2H	CH ₂ -Ester
3,74	s	3H	CH ₃ -Methoxyphenyl
1,22	s	9H	CH ₃ -tert.-Butyl
1,05	t	3H	CH ₃ -Ester

Summenformel:

C₂₈H₂₉NO₅

459,55 g/mol

9.3.49 3-Benzylamino-2-(5,8-dihydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)-but-2-ensäureethylester 137e**Darstellung:**

1 mmol (175 mg) **45** werden mit 1 mmol (219 mg) Ethyl-3-N-benzylaminocrotonat **2e** in 1 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit Essigsäure, anschließend mit Diethylether gewaschen.

Braunes Pulver aus Aceton

Ausbeute: 394 mg (75% d. Th.)

Schmelztemperatur: > 310°C

IR-Spektrum:

3260 cm ⁻¹	m	N-H-, O-H-Valenz
1715 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Lactam)
1638 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)

Massenspektrum:

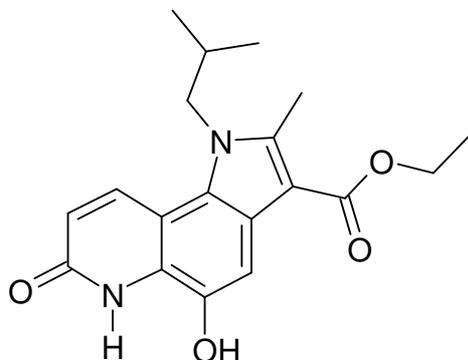
El: 376 (13), 348 (74), 287 (9), 257 (38), 91 (100, Bzl)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

10,22	s	1H	N-H (austauschbar)
9,83	t	1H	NH-Bzl (austauschbar)
9,29	s	1H	O-H (austauschbar)
8,39	s	1H	O-H (austauschbar)
8,03	d	1H	Chinolin-4-H, J = 9,91
7,38	„m“	5H	Phenyl-H
6,54	s	1H	Chinolin-7-H
6,37	d	1H	Chinolin-3-H, J= 10,06
4,50	d	2H	NH-CH ₂
3,96	q	2H	CH ₂ Ester
1,68	s	3H	CH ₃
1,01	t	3H	CH ₃ Ester

Summenformel:C₂₂H₂₂N₂O₅

394,43 g/mol

9.3.50 5-Hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinolin-3-carbonsäureethylester 138c

Darstellung:

1 mmol (175 mg) **45** werden mit 1 mmol (185 mg) Ethyl-3-N-isobutylaminocrotonat **2c** in 1 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit Essigsäure, anschließend mit Diethylether gewaschen.

Braunes Pulver aus Aceton

Ausbeute: 113 mg (33% d. Th.)

Schmelztemperatur: > 310°C

IR-Spektrum:

3215 cm ⁻¹	m	N-H-, O-H-Valenz
2963 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph)
1707 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Lactam)
1646 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Ester)

Massenspektrum:

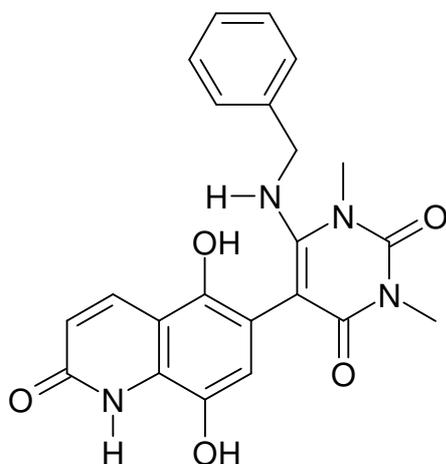
342 (100, M⁺), 299 (17, M⁺- C₃H₇), 271 (16, 299 – OH, - CH₃), 257 (17), 227 (33, CO)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

10,25	s	2H	N-H, O-H (austauschbar)
8,31	d	1H	9-H, J = 9,97
7,82	s	1H	4-H
6,62	d	1H	8-H, J = 9,87
4,29	„t“	4H	CH ₂ -Ester, NH-CH ₂
2,72	s	3H	CH ₃
2,06	m	1H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1,38	t	3H	CH ₃ -Ester
0,87	s	3H	CH ₃ -Isobutyl
0,84	s	3H	CH ₃ -Isobutyl

Summenformel:C₁₉H₂₂N₂O₄

342,40 g/mol

9.3.51 6-Benzylamino-5-(5,8-dihydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)-1,3-dimethyl-1H-pyrimidin-2,4-dion 141**Darstellung:**

1 mmol (175 mg) **45** werden mit 1 mmol (245 mg) **91** in 3 ml Essigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit Essigsäure, anschließend mit Diethylether gewaschen.

Braunes Pulver aus Aceton

Ausbeute: 323 mg (77% d. Th.)

Schmelztemperatur: > 310 °C

IR-Spektrum:

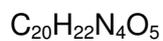
3368 cm ⁻¹	m	N-H-, O-H-Valenz
1664 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Lactam)
1640 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Imid)
1616 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Amid)

Massenspektrum:

420 (12, M⁺), 329 (19, M⁺-Bzl), 313 (35), 91 (100, Bzl)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

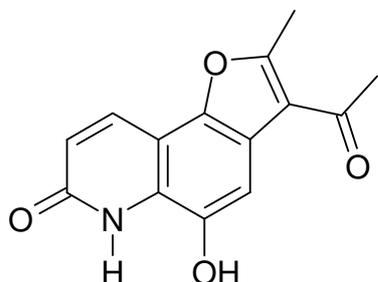
10,29	s	1H	N-H (austauschbar)
9,33	s	1H	O-H (austauschbar)
8,40	s	1H	O-H (austauschbar)
7,99	d	1H	4-H, J = 9,68
7,17	„m“	5H	Phenyl
6,97	d	2H	Phenyl
6,44	„t“	2H	NH-CH ₂ , 7-H
6,33	d	1H	3-H, J= 9,60
3,87	m	2H	CH ₂ -Ph
3,42	s	3H	N-CH ₃
3,15	s	3H	N-CH ₃

Summenformel:

420,43 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet % (0,5 mol Aceton)	62,53	4,58	12,41
Gefunden %	62,35	4,27	11,95

9.3.52 3-Acetyl-5-hydroxy-2-methyl-6 *H*-furo[2,3-*f*]chinolin-7-on 147**Darstellung:**

1 mmol (175 mg) **45** werden mit 1 mmol (189 mg) 3-Benzylaminopent-2-enon **66e** in 5 ml Essigsäure bei Raumtemperatur 12 h lang gerührt. Anschließend wird das Produkt abfiltriert.

Beiges Pulver aus Toluol

Ausbeute: 174 mg (61% d. Th.)

Schmelztemperatur: 241 °C

IR-Spektrum:

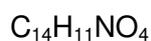
3170 cm ⁻¹	m	N-H-, O-H-Valenz
1656 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1632 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Acetyl)

Massenspektrum:

257 (12), 233 (53), 190 (100)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

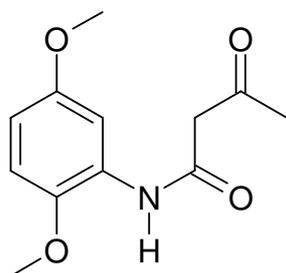
10,50	s	2H	N-H, O-H
8,11	d	1H	9-H, J= 9,61
7,59	s	1H	4-H
6,62	d	1H	8-H, J= 9,61
2,80	s	3H	CH ₃
2,56	s	3H	CH ₃ Acetyl

Summenformel:

257,25 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet % (0,5 mol HOAc)	62,71	4,56	5,88
Gefunden %	62,45	4,26	5,71

9.3.53 3-oxobutyr-(2,5-dimethoxy)anilid 150**Darstellung:**In Anlehnung Lit.¹⁹ :

102 ml Ethylacetoacetat werden auf 160°C erhitzt und portionsweise mit 0,2 mol (30,6 g) 2,5-Dimethoxyanilin zugegeben. Nach 30 min lang wird der Ansatz über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Das Produkt fällt dabei aus und wird abfiltriert.

Graues Pulver aus Petrolether
 Ausbeute: 136 mg (57% d. Th.)
 Schmelztemperatur: 72 °C

IR-Spektrum:

3440 cm ⁻¹	m	N-H--Valenz
2964 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph)
1660 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)

Massenspektrum:

237 (24, M⁺), 179 (21, M⁺- 2 OCH₃), 153 (24, Dimethoxyanilin), 138 (100, C₄H₇NO₂)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-D₆)

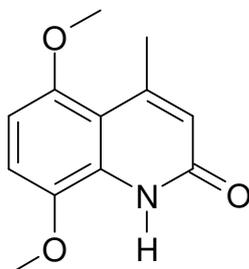
9,28	s	1H	N-H (austauschbar)
8,08	d	1H	6'-H, J = 2,93
6,82	dd	1H	3'-H, J = 8,98*
6,59	dd	1H	4'-H, J = 9,00*
3,89	s	3H	O-CH ₃
3,80	s	3H	O-CH ₃
3,61	s	2H	CO-CH ₂ -CO
2,35	s	3H	CO-CH ₃

* = Zuordnung könnte vertauscht sein

Summenformel:

C₁₂H₁₅NO₄

237,26 g/mol

9.3.54 5,8-Dimethoxy-4-methyl-1H-chinolin-2-on 151**Darstellung:**

In Anlehnung Lit.²⁰:

7 mmol (1,67 g) **150** werden 30 min lang bei Raumtemperatur in 8 ml Schwefelsäure konz. gerührt. Anschließend wird auf Eis gegossen und 20 ml Ammoniaklösung 25% zugetropft.

Braunes Pulver aus Ethylacetat

Ausbeute: 1,26 mg (83% d. Th.)

Schmelztemperatur: 188 °C

IR-Spektrum:

3440 cm ⁻¹	m	N-H--Valenz
3161 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (arom)
2994 cm ⁻¹	m	C-H-Valenz (aliph)
1649cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)

Massenspektrum:

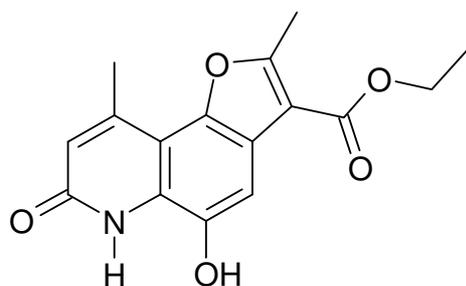
219 (66, M⁺), 204 (100, M⁺- CH₃), 189 (204 – CH₃), 161 (17, 189-CO), 133 (10, 161-CO)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

9,07	s	1H	N-H (austauschbar)
6,85	d	1H	6-H, J = 8,76
6,82	d	1H	7-H, J = 8,74
6,37	s	1H	3-H
3,90	s	3H	O-CH ₃
3,83	s	3H	O-CH ₃
2,61	s	3H	CH ₃

Summenformel:C₁₂H₁₃NO₃

219,24 g/mol

9.3.55 5-Hydroxy-2,9-dimethyl-7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-f]chinolin-3-carbonsäureethylester 152**Darstellung:**

1 mmol (189 mg) **46** werden mit 1 mmol (219 mg) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2e** in 5 ml Essigsäure bei Raumtemperatur 12 h lang gerührt. Anschließend wird das Produkt abfiltriert.

Beiges Pulver aus Toluol

Ausbeute: 169 mg (56% d. Th.)

Schmelztemperatur: 246 °C

IR-Spektrum:

3258 cm ⁻¹	m	N-H-, O-H-Valenz
1705 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam)
1666 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Ester)

Massenspektrum:

301 (85, M⁺), 272 (100, M⁺- C₂H₅), 256 (18, M⁺- C₂H₆O), 227 (14, 256- CO)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, Pyridin-D₅)

7,98	s	1H	4-H
6,84	s	1H	8-H
4,31	q	2H	CH ₂ - Ester
2,76	s	3H	6-CH ₃
2,66	s	3H	4-CH ₃
1,15	t	3H	CH ₃ -Ester

Summenformel:

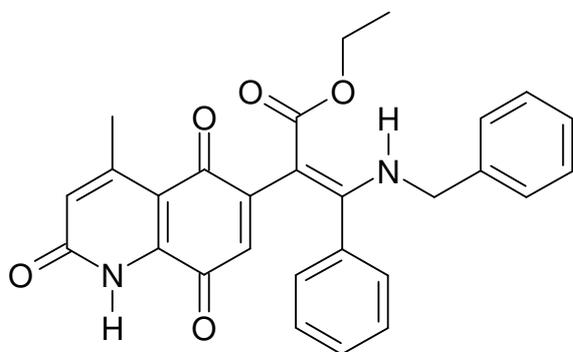
C₁₆H₁₅NO₅

301,30 g/mol

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet %	63,78	5,02	4,65
Gefunden %	63,54	5,12	4,67

9.3.56 3-Benzylamino-2-(4-methyl-2,5,8-trioxo-1,2,5,8-tetrahydrochinolin-6-yl)-3-phenylacrylsäureethylester 154e



Darstellung:

1 mmol (189 mg) 46 werden mit 1 mmol (219 mg) Ethyl-3-Benzylaminocinnamat 70e in 5 ml Essigsäure bei Raumtemperatur 12 h lang gerührt. Anschließend wird das Produkt abfiltriert.

Beiges Pulver aus Toluol

Ausbeute: 279 mg (60% d. Th.)

Schmelztemperatur: 319°C u.Z.

IR-Spektrum:

3470 cm ⁻¹	m	N-H--Valenz
1660 cm ⁻¹	vs	C=O-Valenz (Lactam, Chinon)
1642 cm ⁻¹	s	C=O-Valenz (Ester)

Massenspektrum:

468 (10, M⁺), 424 (14, M⁺ - C₂H₆O), 363 (71, M⁺ - Benzylamin), 290 (100, 363 – Ester), 91 (75, Bzl)

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃)

10,16	t	1H	N-H-Bzl (austauschbar)
9,26	s	1H	N-H-Lactam (austauschbar)
7,33	m	5H	Ph.-H (überlagert von LM)
7,16	m	5H	Bzl.-H
6,60	s	1H	Chinolin-7-H
6,20	s	1H	Chinolin-3-H
4,23	d	2H	CH ₂ Ph, J = 6,21
4,12	q	2H	CH ₂ - Ester
2,42	s	3H	4-CH ₃
1,21	t	3H	CH ₃ - Ester

Summenformel:

C₂₈H₂₄N₂O₅

468,41 g/mol

10 Literaturverzeichnis

- 1 C.D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. Romania*, **1929**, 11, 37-43
- 2 H. Buff, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2001**
- 3 G.R. Allen, *Org. Reactions*, **1973**, 20, 337-445
- 4 H. Pitzler, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1991**
- 5 H. Töberich, U. Kuckländer, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2238-2244
- 6 P. Sadeghi, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2002**
- 7 P. Türk, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2006**
- 8 A.N. Grinev N.K. Kul'bovskaya, A.P. Terentév, *Zh.Obshch. Khim.* **1955**, 25, 1355
[C.A. **1956** 50, 4903g]
- 9 I. Honl, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**
- 10 S. Czwalinna, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2001**
- 11 S. Beyen, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2006**
- 12 W. Ried, E. Torok, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 687, 187-190
- 13 W. Ried, P. Weidemann, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2684-2687
- 14 M.G. Peter, F. Speckenbach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1279-1284
- 15 Y. Omote, A. Tomotake, C. Kashima, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, 151-157
- 16 W. Diepenbrock, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2000**
- 17 Y. Kitahara, T. Nakai, S. Nakahara, M. Akazawa, M. Shimizu, A. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39, 2256-2263
- 18 R. Holmes, J. Konrady, J. Guthrie, R. McKay, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 2400-2407
- 19 G. Pettit, W. Fleming, K. Paull, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 1089-1092
- 20 C. Avendaño, E. de la Cuesta, C. Gesto, *Synthesis*, **1991**, 727-730
- 21 K.N. Campbell, R. Stuart Tipson, R.C. Elderfield, B.K. Campbell, M. Clapp, W.J. Gensler, D. Morrison, W.J. Moran, *J. Org. Chem.*, **1946**, 11, 803-805
- 22 W. Fabian, K. Niederreiter, G. Uray, W. Stadlbauer, *J. Mol. Struct.*, **1999**, 477, 209-220
- 23 Y. Kawase, S. Kondô, *Bulletin. Chem. Soc. Japan*, **1970**, 43, 3268-3271
- 24 In Anlehnung an: B. Kikani, J. McKee, M. Zanger, *Synthesis*, **1990**, 176
- 25 In Anlehnung an: W. Dammertz, E. Reimann, *Arch. Pharm.*, **1977**, 310, 172-175
- 26 R. González, M.T. Ramos, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Heterocycles*, **1993**, 36, 315-319
- 27 A. Birch, A. Jackson, P. Shannon, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1974**, 2185-2190
- 28 H. Merz, G. Pfäffle, *Arch. Pharm.* **1955**, 288, 97-104
- 29 A.M. Khaletskii, V.G. Pesin, C. Ts'in, *Z. obshch. Chim.*, engl. Übers., **1958**, 28, 2386-2329
- 30 H. Goldner, G. Dietz, E. Carstens, *Liebigs Ann. Chem.*, **1966**, 691, 142-158
- 31 *Organikum*, 20. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim **1999**, 432
- 32 M.A. Sukari, J.M. Vernon, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 739-796
- 33 W. Werner, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 1755-1760
- 34 R. Möhlau, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 3376-3380
- 35 G.O. Dudek, R.H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 2691-2696
- 36 G.S. Gadaginamath, L.D. Basanagoudar, S. Siddappa, *J. Ind. Chem. Soc.* **1977**, 44, 709-712
- 37 I. Jirkovsky, *Can. J. Chem.*, **1974**, 52, 55-65

- 38 L.W. Schenk, K. Kuna, W. Frank, A. Albert, C. Asche, U. Kuckländer, *Bioorg.Med.Chem.* **2006**, 14, 3599-3614

Lebenslauf

Lebenslauf

Persönliche Angaben	Name:	Daniel Philipp Neuser
	Geburtsdatum:	30.10.1975
	Geburtsort:	Wuppertal
	Familienstand:	ledig
Schulbildung:	1982 – 1986	Grundschule in Bergheim/Erft und Remscheid
	1986 - 1995	Leibniz-Gymnasium Remscheid
Zivildienst:	10.1995 – 09.1996	Klinikum Remscheid HNO-OP
Studium	10.1996 – 03.1997	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Chemie und Geographie
	04.1997-09.2001	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Pharmazie Praktische Ausbildung
	10.2001 – 11.2002	Kopernikus-Apotheke Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Institut für Pharmazeutische Chemie
	28.11.2002	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Approbation als Apotheker:	07.01.2003	
Beginn der vorliegenden Arbeit:	02.05.2002	
Assistententätigkeit:	02.05.2001– 30.09.2002	Wissenschaftliche Hilfskraft
	01.10.2002– 31.09.2006	Wissenschaftlicher Angestellter

Mein Dank geht an alle, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Prof. Dr. Uwe Kuckländer, der mir das Thema dieser Arbeit zur Verfügung gestellt hat und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand,

Christian Asche, Stefan Beyen, Ricardo Bollig, Barbara Giofreda, Lothar Schenk, Anja Sippel und Philipp Türk aus meinem Arbeitskreis für die gegenseitige Unterstützung und informativen Fachgespräche, Philipp Türk speziell für seine unermüdliche Hilfe bei EDV-Problemen,

Frau Krystina Kuna für ihre Hilfe auch bei kniffligen synthetischen Problemen,
Frau Petra Stahlke für die Hilfe bei der Herstellung von Ausgangsverbindungen,

Den Studierenden der Pharmazie Michael Goblirsch, Carolyn Peters, Sarah Falk, Emilia Wiatrowska und Stefan Kluge für ihre Mitarbeit bei der Synthese interessanter Verbindungen im Rahmen von Famulatur bzw. Wahlpflichtpraktikum,

Frau K. Christoph für die Aufnahme von IR-Spektren,
Frau G. Zerta für die Anfertigung von Elementaranalysen,
Herrn H. Jansen für die Aufnahme von Massenspektren,
Herrn H. Mathew für die Aufnahme von NMR-Spektren,

Herrn Behn aus der NMR-Abteilung des Instituts für Organische Chemie für die Aufnahme der NOE-Spektren,
Herrn Dr. Tommes und Herrn Bürgel aus der MS-Abteilung des Instituts für Anorganische und Strukturchemie für die Aufnahme der FAB-MS-Spektren,

Herrn Juniorprofessor Dr. Rainer Ebel aus dem Institut für Pharmazeutische Biologie für die Anfertigung der Massenfeinbestimmung,

Dem Team meines OC-Praktikums, bestehend aus Celine Anezo, Alexandra Hamacher, Frank Kleis, Magdalena Mathyja, Margarete Janoschka, Edith Todt, Dirk Welsch, Julia Wessel, Prof. Dr. H. Weber und Prof. Dr. M. Kassak für die gemeinsame Zeit in der Praktikumsbetreuung,

Lebenslauf

Meinen bisher noch nicht erwähnten Kolleginnen und Kollegen Jessica Albers, Stefanie Albers, Dirk Betscheider, Felix Blasshofer, Andre Breddemann, Andreas Gratz, Andre Kaeßler, Geun-Yung Ko, Julia Krause, Klaudia Petermann, Stefanie Richter, Stefanie Röhm, Jasmin Schrobang, Nadine Sonnenberg, Holger Steinmass, Maike Stiers, Melanie Sumner, Mathias Volkmar und Elisa Winterer für die unvergessliche gemeinsame Zeit bei Teestunden, Kletter-, Sport-, Video- oder Kochabenden, Fortbildungsveranstaltungen oder Tagungen, sowie für zahlreiche interdisziplinäre Fachgespräche.

Ein großer Dank geht an meine Familie, die mich bei der Erstellung der Arbeit moralisch unterstützt hat.

Mein größter Dank geht an meine Freundin Marie, die mich nicht nur mental während der Promotionszeit unterstützt hat, sondern auch oft genug unter meinen Launen zu leiden hatte!