

Neue cytostatisch wirksame Reaktionsprodukte der erweiterten Nenitzescu-Reaktion

Inaugural-Dissertation

zur

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

vorgelegt von Ricardo Bollig aus Korschenbroich

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. M. Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.2007

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.

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

Herrn Prof. Dr. M. Braun danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

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 23.11.2007

Ricardo Bollig

Für Hanna

„Get the most done in the fewest steps and in the highest yield“

R. E. Ireland, Organic Synthesis

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	11
1.1. Einleitung.....	11
1.2. Problemstellung.....	19
2. Verwendete Testsysteme	21
2.1. Erläuterung des 3-Zelllinien Vortestes bzw. des 60 Zelllinienhaupttestes	21
2.2. Erläuterung des MTT-Testes.....	22
3. Umsetzung der N-substituierten 2-Aminomethylen-1-tetralone 30a-f mit p-Benzochinon 5	24
3.1. Synthese der 2-Aminomethylen-1-tetralone 30a-f.....	24
3.2. Spektroskopische Untersuchung der 2-Aminomethylen-1-tetralone 30a-f	26
3.2.1. Infrarotspektroskopie	26
3.2.2. ¹ H-NMR-Spektroskopie	27
3.3. Umsetzung der Verbindung 30b mit p-Benzochinon 5	29
3.4. Spektroskopische Untersuchung des Umsetzungsproduktes 43	30
3.4.1. Infrarot- und Massenspektrometrie.....	30
3.4.2. ¹ H-NMR-Spektroskopie	31
3.4.3. UV-Spektroskopie	31
3.5. Umsetzung der Verbindungen 30a mit p-Benzochinon 5	33
3.6. Umsetzung der Verbindungen 30c-f mit p-Benzochinon 5	34
4. Umsetzung mit 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17	35
4.1. Synthese von 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17.....	35
4.2. Umsetzung von 30b mit 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17	35
4.3. Spektroskopische Charakterisierung des Umsetzungs-Produkts 48.....	36
4.3.1. Massenspektrometrie und Infrarotspektroskopie.....	36
4.3.2. ¹ H-NMR-Spektroskopie (CDCl ₃)	36
4.4. Umsetzung mit 2-Methyl-p-benzochinon 50	37
4.4.1. Synthese von 2-Methyl-p-benzochinon 50	37
4.4.2. Umsetzung von 30f mit 2-Methyl-p-benzochinon 50	38
4.5. Spektroskopische Charakterisierung des Produktes 51	39
4.5.1. Infrarotspektroskopie	39
4.5.2. ¹ H-NMR-Spektroskopie	39
4.6. Testergebnisse der Verbindung 51	39
4.7. Diskussion des Reaktionsmechanismus	40
5. Umsetzung des Enaminons 30a mit 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17	43
5.1. Spektroskopische Charakterisierung des Spirocylus 61.....	45
5.1.1. Infrarotspektroskopie und Massenspektrometrie.....	45
5.1.2. ¹ H-NMR- und ¹³ C-NMR-Spektroskopie.....	45

6.	Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-p-benzochinon 66	46
6.1.	Synthese von 2,3-Dimethyl-p-benzochinon 66	46
6.2.	Umsetzung der Enaminone 30a und 30b mit 2,3-Dimethyl-p-benzochinon 66	46
6.3.	Spektroskopische Charakterisierung des Benzofurans 69.....	48
6.3.1.	Infrarotspektroskopie und Elementaranalyse	48
6.3.2.	¹ H-NMR-Spektroskopie	48
7.	Umsetzung von 72 mit p-Benzochinon 5 und 2-Methyl-p-benzochinon 50	49
7.1.	Synthese des Enaminons 72	49
7.2.	Spektroskopische Charakterisierung des Enaminons 72.....	50
7.2.1.	¹ H-NMR-Spektroskopie	50
7.3.	Umsetzung von 72 mit p-Benzochinon 5 und 2-Methyl-p-benzochinon 50	50
7.4.	Umsetzung des N-substituierten 1-Aminomethylen-2-indanon 75 mit p-Benzochinon 3 und 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17	52
7.5.	Synthese des Enaminons 75	52
7.6.	Spektroskopische Charakterisierung des Enaminons 75.....	52
7.6.1.	¹ H-NMR-Spektroskopie	52
7.7.	Umsetzung mit p-Benzochinon 5 und 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17	53
8.	Modifizierung der Cyclohepta[b]indolone 45a und 51	55
8.1.	Oxidation der Indolone 45a und 51 zu den entsprechenden o-Chinonen 82 und 84	55
8.2.	Spektroskopische Charakterisierung der Verbindung 84	57
8.2.1.	IR-Spektroskopie	57
8.2.2.	¹ H-NMR-Spektroskopie	57
8.3.	Testergebnisse des Orthochinons 84	58
8.4.	Darstellung der Mannichbasen 90, 91, 92 aus den Indolonen 45a und 51	58
8.5.	Synthese der Mannichbasen 90, 91, 92.....	60
8.6.	Spektroskopische Charakterisierung der Mannichbasen 90-92.....	61
8.6.1.	¹ H-NMR und ¹³ C-NMR-Spektroskopie (CDCl ₃).....	61
8.6.2.	Massenspektrometrie.....	61
8.7.	Testergebnisse der Mannichbasen 90-92.....	63
8.8.	Synthese des Mannichbasensalzes 96.....	65
8.9.	Spektroskopische Charakterisierung des Mannichbasensalzes 96	66
8.9.1.	Infrarotspektroskopie	66
8.9.2.	¹ H-NMR-Spektroskopie (DMSO-d ₆)	66
8.10.	Testergebnisse des Mannichbasensalzes 96	66
9.	Versuche zur Dehydrierung des Indolons 51	68
10.	Darstellung der Exomethylenverbindung 102a,b	69
10.1.	Synthese der Exomethylenverbindungen 102a,b	69
10.2.	Spektroskopische Untersuchung der Exomethylenverbindung 102.....	70
10.2.1.	¹ H-NMR-Spektroskopie (CDCl ₃).....	70

10.2.2.	NOE-Spektroskopie (CDCl ₃).....	72
10.3.	Diskussion des Reaktionsmechanismus	73
11.	Oxidation des Enaminons 30a mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ) 20	75
11.1.	Umsetzung des Enaminons 30a mit DDQ 20	76
11.2.	Spektroskopische Charakterisierung des Etherderivates 107	77
11.2.1.	¹ H- und ¹³ C-NMR-Spektroskopie	77
11.3.	Hydrolyse des Etherderivates 107 zum Etheraldehyd 111	78
11.3.1.	Darstellung des Etheraldehyds 111	79
11.4.	Spektroskopische Charakterisierung des Aldehyds 111	80
11.4.1.	¹ H- und ¹³ C-NMR-Spektroskopie	80
12.	Umsetzung von DDQ 20 mit Enaminonen vom Typ 22, 23 und 24	82
12.1.	Umsetzung von DDQ 20 mit den β-Aminocrotonaten 114a-g	82
12.2.	Spektroskopische Charakterisierung des Umsetzungs-produktes aus DDQ 20 und dem Enaminon 114a	83
12.2.1.	¹ H-NMR-Spektroskopie (DMSO-d ₆).....	83
12.2.2.	¹³ C-NMR- (CDCl ₃) und IR-Spektroskopie	83
12.3.	Röntgenstrukturanalyse des acetylierten Umsetzungs-produktes aus DDQ 20 und dem Enaminon 114a	86
12.4.	Diskussion des Bildungsmechanismus der Umsetzungsprodukte aus DDQ 20 und den Enaminonen 114a-g	87
12.5.	Umsetzung von DDQ 20 mit den Enaminonen 124a,b,c und 125a	88
12.6.	¹ H-NMR- und IR-Spektroskopie.....	89
12.7.	Testergebnisse der Ethylazaspirocarboxylate 123a,c,f und 126c	89
12.8.	¹ H-NMR-Spektroskopische Anomalien der arylsubstituierten Ethylazaspirocarboxylate 123b,c,d,f,g und 126c.....	90
13.	Umsetzungen mit 2,3-Dicyan-p-benzochinon 129	92
13.1.	Darstellung von 2,3-Dicyan-p-benzochinon 129.....	92
13.2.	Spektroskopische Charakterisierung des rohen Chinons 129.....	92
13.2.1.	IR- Spektroskopie und Massenspektrometrie.....	92
13.3.	Umsetzungen der Enaminone 114b,d,g mit 2,3-Dicyan-p-benzochinon 129.....	92
13.4.	Spektroskopische Charakterisierung der Umsetzungsprodukte	93
13.4.1.	¹ H-NMR- und ¹³ C-Spektroskopie des Umsetzungsproduktes aus 129 und dem Enaminon 114g.....	93
13.5.	Testergebnisse der Ethylazaspirocarboxylate 131a-c.....	95
14.	Versuch zur Darstellung des Indenderivates 136	96
14.1.	Umsetzung des tertiären Enaminons 134 mit DDQ 20.....	98
14.2.	Spektroskopische Untersuchung des Umsetzungsproduktes zwischen DDQ 20 und dem tertiären Enaminon 134	99
14.2.1.	IR-Spektroskopie	99
14.2.2.	¹ H- und ¹³ C-NMR-Spektroskopie	99
14.3.	Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse	101

14.4.	Modifizierung des Ethyl-3-aminobenzo[b]furancarboxylat 137.....	101
14.4.1.	Acetylierung des Umsetzungsproduktes und ¹ H-NMR-spektroskopische bzw. massenspektrometrische Untersuchungen.....	101
14.4.2.	Hydrierung des Ethyl-3-aminobenzo[b]furancarboxylat 137	102
14.5.	Testergebnis des Ethyl-3-amino-5-acetoxybenzo[b]furan-carboxylat 137	104
14.6.	Diskussion des Reaktionsmechanismus.....	104
15.	Umsetzung des Enaminons 147 mit 5 , 20 und 1,4-Anthrachinon 148	107
15.1.	Ergebnis der Umsetzung des tertiären Enaminons 147 mit den Chinonen 5, 20 und 148.....	107
15.2.	Spektroskopische Charakterisierung der Benzo[b]furane 149, 150 und 152	108
15.2.1.	¹ H-NMR- und IR-Spektroskopie und Elementaranalyse	108
15.3.	Testergebnisse der Benzob[b]furane 149 und 152	108
15.4.	Umsetzung des tertiären Enaminons 153 mit DDQ 20	109
15.5.	Spektroskopische Charakterisierung des Säureamids 158.....	109
15.5.1.	¹ H-NMR- und IR-Spektroskopie (200 MHz, CDCl ₃).....	109
15.6.	Diskussion des Reaktionsmechanismus.....	110
16.	Umsetzung der Enaminone 161a,b mit p-Benzochinon 5.....	112
16.1.	Synthese der 5-Hydroxy-2-phenylindolderivate 162 und 163	113
16.2.	Spektroskopische Charakterisierung des Indols 163	113
16.2.1.	¹ H-NMR- und IR-Spektroskopie	113
16.3.	Versuch zur Oxidation zu den entsprechenden Orthochinonen 164 und 165.....	114
16.4.	Umsetzung des Enaminons 161a mit Methoxycarbony-p-benzochinon 17	115
16.5.	Spektroskopische Charakterisierung der Verbindung 170	116
16.6.	¹ H-NMR- und IR-Spektroskopie	116
16.7.	Diskussion des Reaktionsmechanismus.....	116
16.8.	Testergebnis der Verbindung 170.....	117
17.	Zusammenfassung der experimentellen Ergebnisse	118
18.	Zusammenfassung der pharmakologischen Ergebnisse.....	135
19.	Experimenteller Teil	141
19.1.	Allgemeine Angaben	141
19.2.	Abkürzungen.....	143
19.3.	Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	146
19.4.	Darstellung der Ausgangsverbindungen	149
19.5.	Darstellung und Charakterisierung der Substanzen	151

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Einleitung

Circa 30% der Todesfälle entfallen alleine in Deutschland auf Tumorerkrankungen, wobei die maligne Tumorerkrankung sogar weltweit die zweithäufigste Todesursache darstellt.

Die Krebserkrankung liegt in der nicht mehr vorhandenen Fähigkeit der Zelle, bei zu großen DNA-Schäden den Zellzyklus zu stoppen und so die defekte Zelle dem intakten Zellsystem zu entziehen, begründet. Diese als Apoptose (programmierter Zelltod) bezeichnete Eigenschaft ist bei Tumorzellen nicht mehr existent. Die Folge dieser Mutation ist eine ungehinderte Replikation der Tumorzelle. Weitere wichtige Eigenschaften stellen

1. die zelluläre Unabhängigkeit von Wachstumssignalen,
2. die Insensitivität gegenüber inhibitorischen Wachstumssignalen,
3. die Induktion der Angiogenese,
4. die Induktion von Gewebeinvasivität und Metastasierung dar.

Dabei ist in diesem Zusammenhang zwischen lokalisierten Tumoren, bei denen der chirurgische Eingriff und die Strahlentherapie im Vordergrund stehen und den disseminierten Tumoren, Metastasen und ausgedehnten Rezidiven zu unterscheiden. Bei Letzteren wird der Tumorchemotherapie eine zentrale und entscheidende Rolle zugeordnet¹.

Obwohl es in dem kurzen Zeitraum seit der ersten erfolgreichen Pharmakochemotherapie des Prostatakarzinoms im Jahre 1941 durch Diethylstilbestrol zu vielen wichtigen Erkenntnissen und Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Tumorentstehung und Entwicklung von Chemotherapeutika (z.B. die Weiterentwicklung von Lostderivaten, Cis-Platinkomplexen, Antikörper, Immunmodulatoren) und Chemotherapie kam, kann immer noch nicht von einem tumorselektiven und somit weitgehend nebenwirkungsfreien Chemotherapeutikum gesprochen werden. Aus diesem Grunde ist die, nicht zuletzt aufgrund der häufig auftretenden Cytostatikaresistenz, Erforschung von neuen, selektiven Wirkstoffen eine immens wichtige und große Herausforderung der Krebsforschung.

Ein großes und wichtiges Ziel der Chemotherapie von Tumorerkrankungen ist immer noch die DNA und ihr Teilungsmechanismus. So unterscheidet sich die Tumorzelle von gesunden Zellen insofern, als dass sie eine gestörte Wachstumsregulation besitzt, aus der sich eine

¹ K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, **2005**, 922 - 923

gewisse „Selektivität“ von gewissen Cytostatika ergibt. Aufbauend darauf können folgende mögliche Angriffspunkte² für cytostatisch wirksame Substanzen formuliert werden:

1. Chemische Modifikation der DNA bzw. RNA (z.B. Cyclophosphamid)
2. Hemmung von Enzymen der Nukleinsäurebiosynthese (z.B. 5-Fluoruracil)
3. Blockierung der Ausbildung bzw. Rückbildung des Kernspindelapparates (Vinca- bzw. Taxusalkaloide)
4. Blockierung der Synthese von Nukleinsäurebausteinen (z. B. Methotrexat)
5. Blockierung tumorspezifischer Stoffwechselprozesse (z. B. Tamoxifen)

Die meisten der eingesetzten Chemotherapeutika wirken aufgrund einer der unter 1-5 angegebenen Eigenschaften. Eine weitere Möglichkeit in die Tumorreplikation einzugreifen, stellt die Blockierung der DNA- bzw. RNA-Synthese durch Interkalation in die α -Doppelhelix dar. Weiter kommt es zu Strangbrüchen, die durch Hemmung der Topoisomerase II zustande kommen³. Solche Eigenschaften besitzen die aus dem Polyketidstoffwechsel stammenden Antibiotika der Anthracyclinklasse Daunorubicin **1** und Doxorubicin **2** (Abb. 1). Unter Interkalatoren versteht man planare Drei- bis Vierringsysteme, die neutrale oder positiv geladene Substituenten tragen und bei der Interkalation in die Zwischenräume der Dinukleotidbasenstapel keinerlei Wasserstoffbrückensprengungen verursachen⁴.

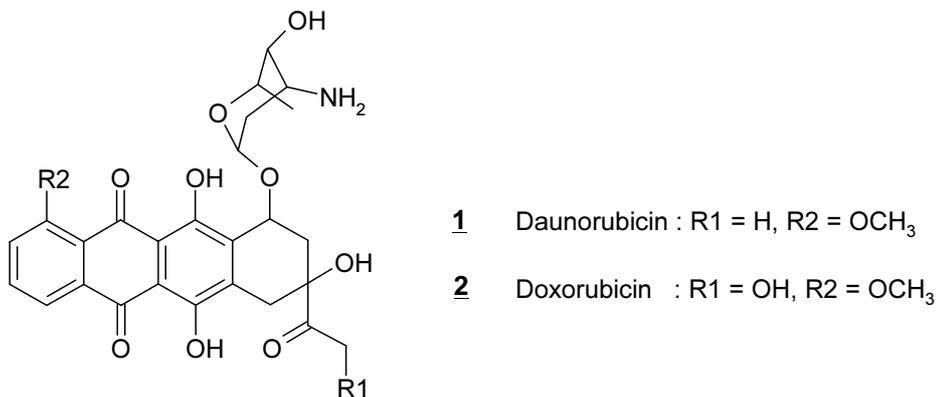


Abb.1 : Strukturen der Anthracycline Doxorubicin und Daunorubicin.

² H.-J. Bauch, *Medizinische Monatszeitschrift für Pharmazeuten*, **1989**, 12, 8-20

³ K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, **2005**, 943

⁴ U. Pindur, M. Haber, K. Sattler, *Pharmazie in unserer Zeit*, **1992**, 21, 21-36

Dementgegen besitzen auch stickstoffhaltige, heterocyclische Verbindungen wie die Indolderivate Ellipticin **3** und das 9-Hydroxyellepticin **4** interkallatorische Eigenschaften und inhibitorische Wirkung auf die Topoisomerase II^{5,6} und somit cytostatisches Potential (Abb. 2).

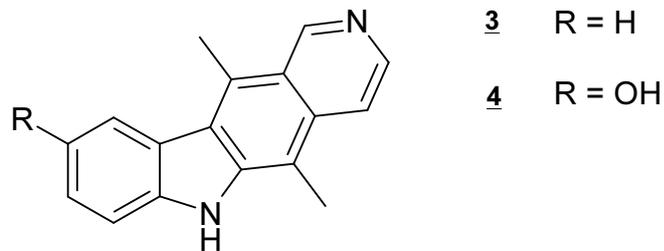
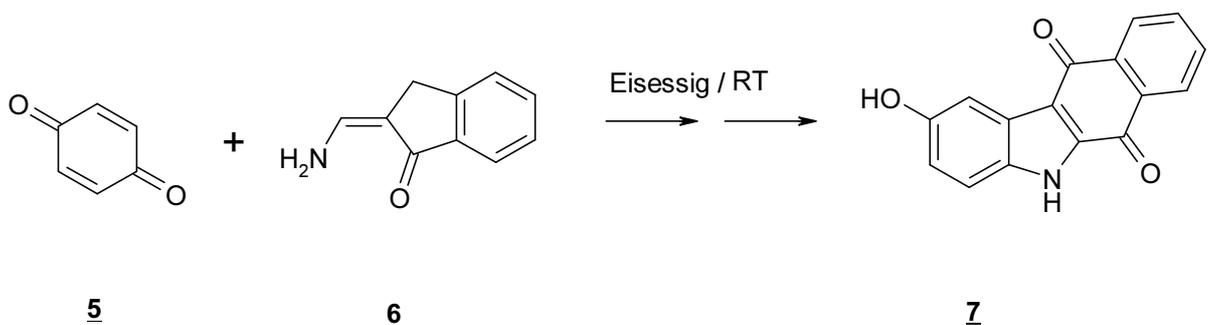


Abb. 2: Struktur der Interkalatoren Ellipticin und der Metabolit 9-Hydroxyellipticin.

Auch in unserem Arbeitskreis gelang die Synthesen von in vitro aktiven Indolderivaten. So war es Pitzler⁷ möglich, durch Umsetzung von p-Benzochinon **5** mit dem Enaminon vom 2-Aminomethylenindanontyp **6** und anschließender Oxidation das wirksame Benzo[b]carbazol-5,11-dion **7** darzustellen (Schema 1).



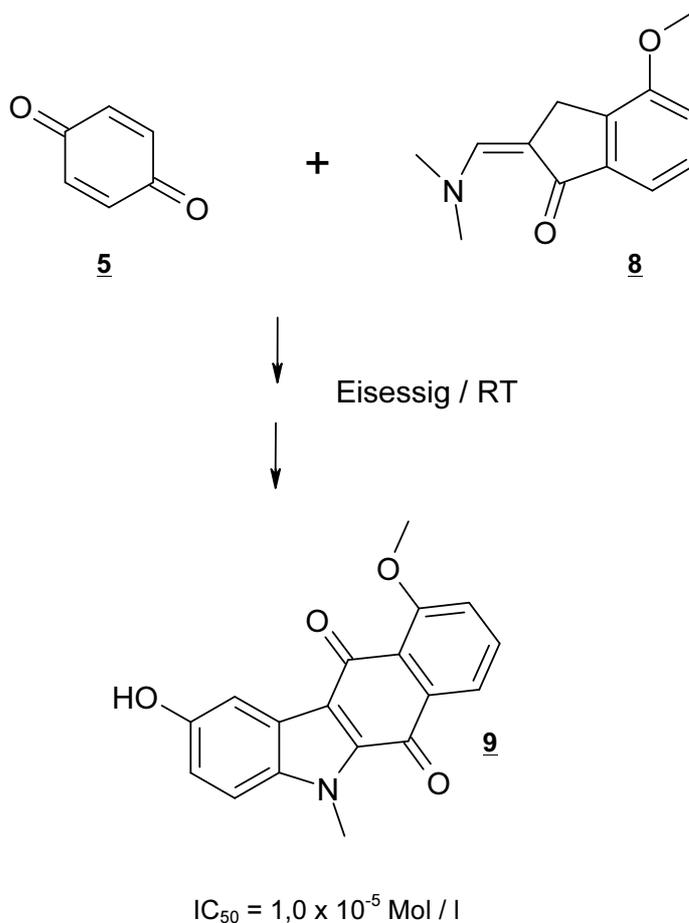
Schema 1: Benzo[b]carbazol-5,11-dionsynthese nach Pitzler

⁵ R. T. Crow, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 3191-3194

⁶ A. Kronenberg, T.A. Baker, *DNA – Replication*, 2. Aufl., W. H. Freeman and Company, New York, **1992**, 463

⁷ H. Pitzler, U. Kuckländer, *Arch. Pharmazie*, **1994**, 327, 138

Kreul⁸ setzte z.B. das 4-Methoxyaminomethylenindanonderivat **8** mit p-Benzochinon **5** in Eisessig bei Raumtemperatur um, und erhielt ebenfalls durch anschließende Oxidation das wirksame 2-Methoxybenzo[b]carbazol-5,11-dionderivat **9** (Schema 2).

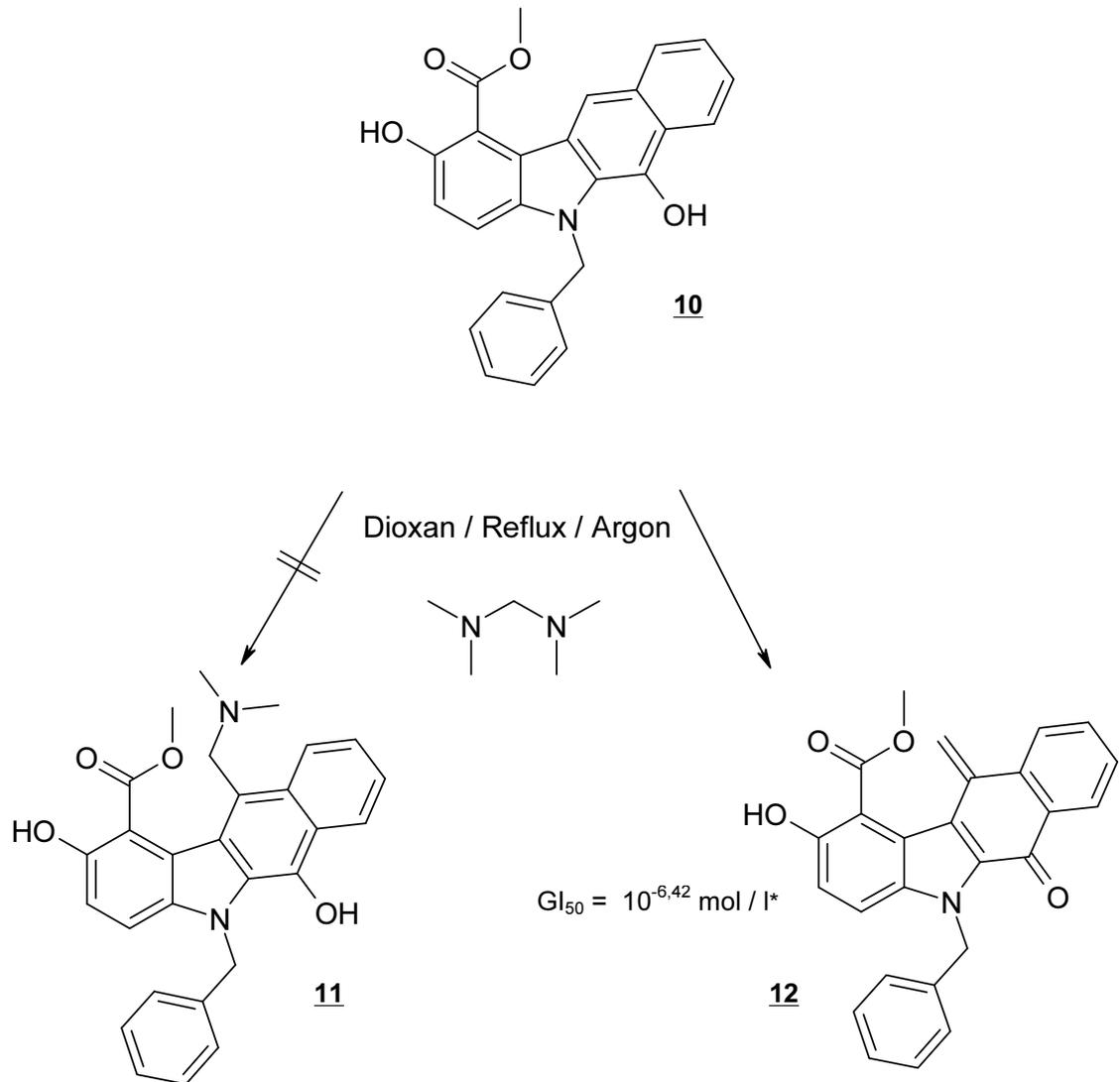


Schema 2: 2-Methoxybenzo[b]carbazol-5,11-dion nach Kreul

Asche⁹ setzte das 2,6-Dihydroxybenzo[b]carbazolderivat **10** mit Bisdimethylaminomethan unter Argon in der Siedehitze um und erhielt nicht die Mannichbase **11**, sondern das hochwirksame p-Chinonmethidderivat **12** (Schema 3).

⁸ J.-D. Kreul, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1997**, 94

⁹ C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2002**, 142

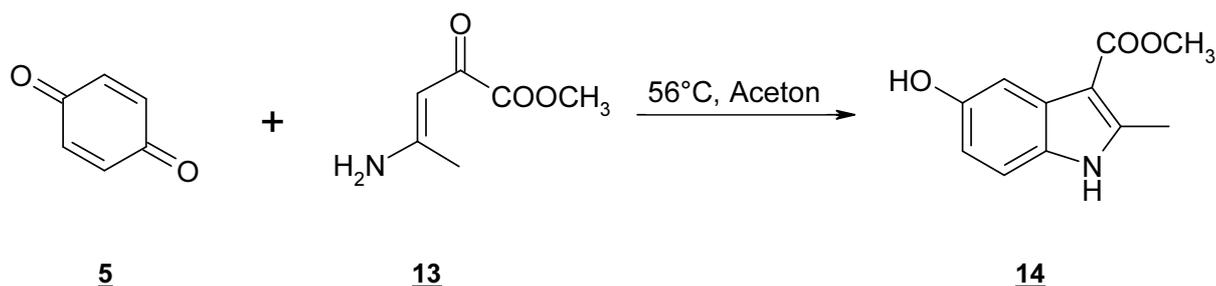


Schema 3: p-Chinonmethidsynthese nach Asche

*Durchschnittliche Konz. für eine 50%ge Wachstumshemmung von sechzig humanen Karzinomzelllinien

Die synthetische Grundlage die bei der Darstellung der oben gezeigten Indolderivate zugrunde liegt, ist die in unserem Arbeitskreis angewendete Nenitzescu-Reaktion. Unter dieser Art der Indolsynthese versteht man im klassischen Sinne die Reaktion zwischen p-Benzochinon **5** und Enaminonen vom β -Aminocrotonsäureestertyp. Nenitzescu setzte dabei p-Benzochinon **5** mit β -Aminocrotonsäuremethylster **13** in siedendem Aceton um und erhielt das entsprechende 5-Hydroxyindolderivat¹⁰ **14** (Schema 4).

¹⁰ C. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. Romania*, **1929**, *11*, 37-34



Schema 4: 5-Hydroxyindolsynthese nach Nenitzescu.

Durch Variation der Chinonkomponente konnte die Nenitzescu-Reaktion in den letzten Jahren stark erweitert werden. So können nicht nur p-Benzochinon **5** und Naphtochinon **15**¹¹ als chinoiden Komponenten fungieren, sondern auch die aktivierten Parachinone **16**¹², **17**¹³, **18**¹⁴, **19**¹⁵. Weiterhin stellen die bisher noch nicht in der Nenitzescu-Reaktion eingesetzten, aktivierten Chinone 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ) **20** und 2,3-Dicyan-p-benzochinon (DPQ) **21** interessante und denkbare Chinonkomponenten dar (Abb. 3).

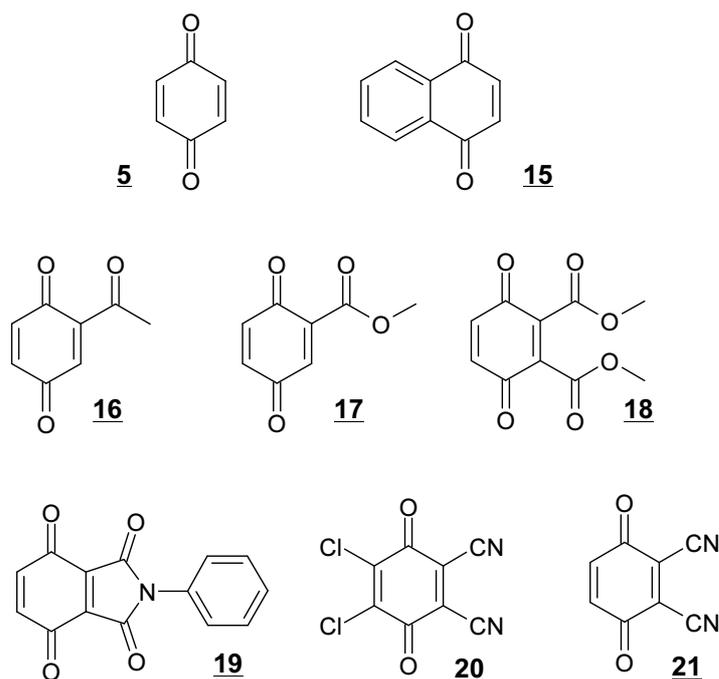


Abb. 3: Einsetzbare Chinone in der Nenitzescoreaktion

¹¹ P. Türk, Dissertation Heinrich-Heine-Universität, **2006**

¹² C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2002**, 63

¹³ C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2002**, 241-337

¹⁴ L. W. Schenck, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2003**

¹⁵ A. Sippel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2002**

Ebenso wie die Chinonkomponente kann auch das Enaminon vielfältig variiert werden. So findet neben den offenkettigen Enaminontypen **22**¹⁶, **23**¹⁷, **24**¹⁸, **25**¹⁹ sowohl das trans fixierte, cyclische Enaminon **27**²⁰ als auch das tertiäre Enaminon **26**²¹ synthetische Anwendung (Abb. 4).

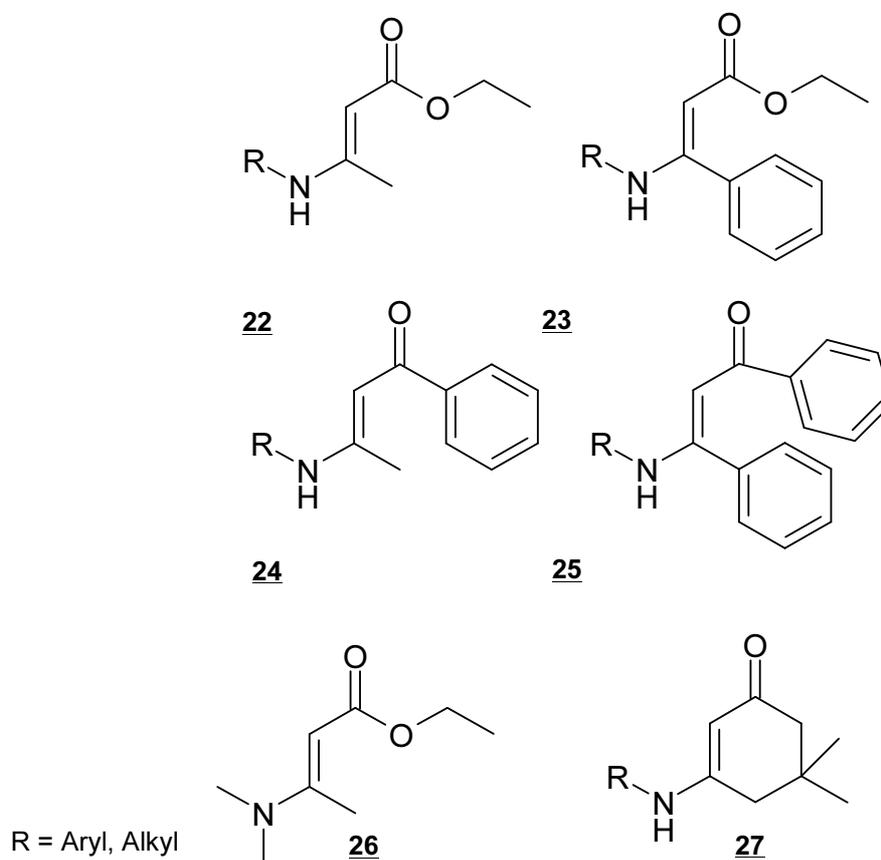


Abb. 4: Einsetzbare Enaminone in der Nenitzescoreaktion

¹⁶ U. Kuckländer, Habilitation Berlin, **1973**

¹⁷ D. P. Neuser, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2007**, 109

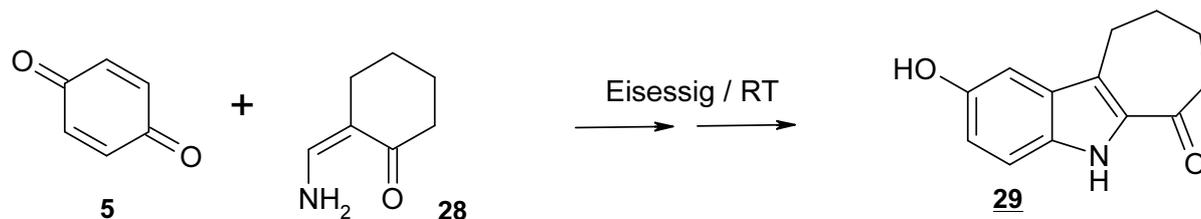
¹⁸ A. Sippl, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2002**, 241

¹⁹ G. S. Gadagindamath, S. Siddappa, *J. Indian Chem. Soc.*, **1975**, Vol. III, 339-343

²⁰ A. Sippl, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2002**, 261

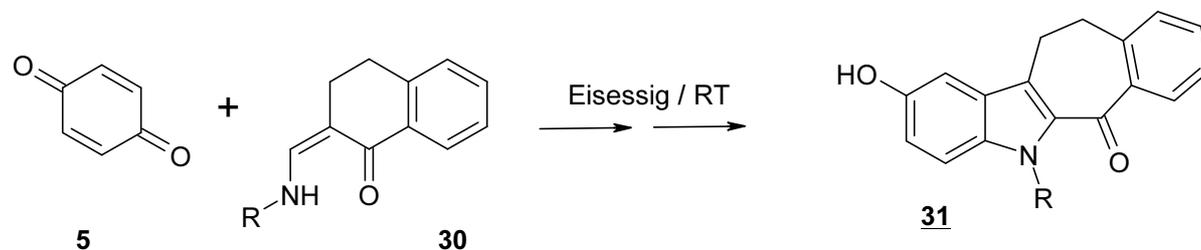
²¹ L. W. Schenck, A. Sippel, K. Kuna, W. Frank, A. Albert, U. Kuckländer, *Tetrahedron*, **61**, **2005**, 9129-9130

Eine weitere Variante der Nenitzescoreaktion stellt die Umsetzung von Aminomethylcyclohexanonaminonen mit p-Benzochinon **5** dar. Dabei setzte Töberich²² erstmals das cyclische Enaminon **28** mit p-Benzochinon **5** in Eisessig bei Raumtemperatur um. Bei dem Umsetzungsprodukt handelte es sich um das Cyclohepta[b]indolon **29**.



Schema 5: Cyclohepta[b]indolonsynthese nach Töberich

Pitzler²³ erweiterte die Synthese durch Einsatz des 2-Aminomethyltetralonenaminons vom Typ **30** und setzte dies ebenfalls mit p-Benzochinon **5** in Eisessig um und konnte die im Vergleich zu **29** benzoaniellierte Variante **31** darstellen.



R = Aryl

Schema 6: Darstellung des Benzocyclohepta[b]indolons **31** nach Pitzler.

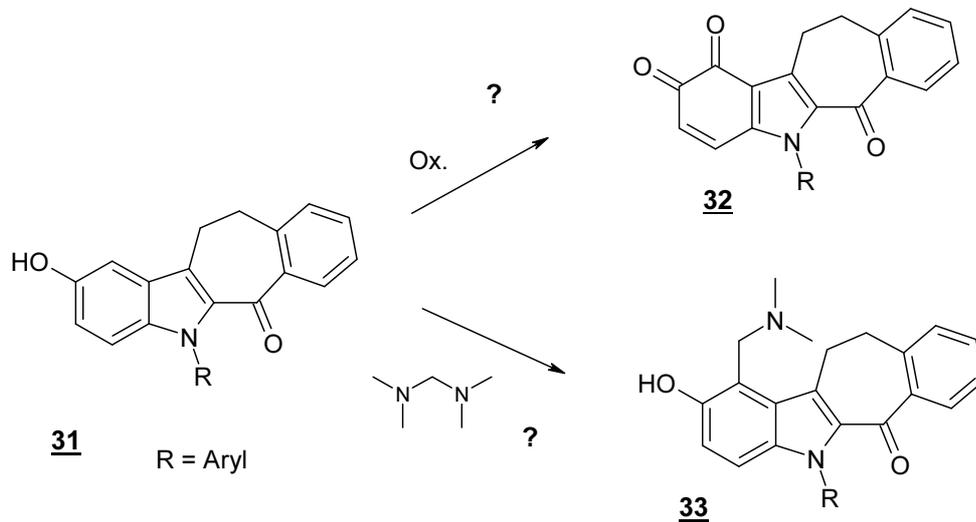
²² H. Töberich, Dissertation Philipps-Universität Marburg, 1983

²³ H. Pitzler, Dissertation Heinrich-Heine Universität, 1991

In Bezug auf die chemisch Variationbreite stellen die Cyclohepta[b]indolone **29** und **31** in unserem Arbeitskreis eine weitgehend unerforschte Stoffklasse dar. So scheint es interessant, Umsetzungen mit anderen Chinonen oder auch Modifikationen neuer Cyclohepta[b]indolone zu untersuchen und die Reaktionsprodukte auf cytostatische Aktivität zu testen.

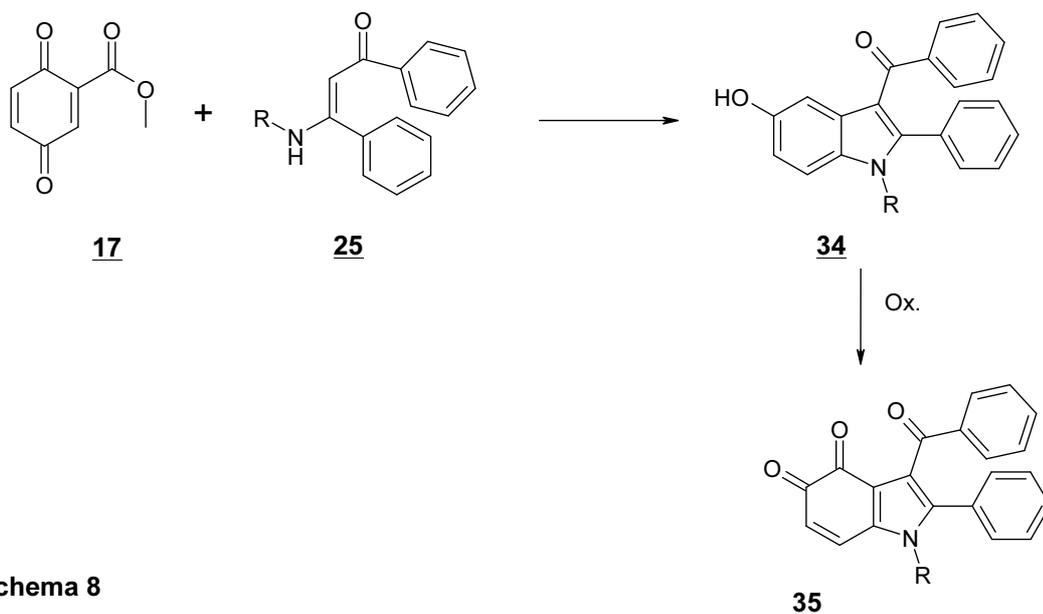
1.2. Problemstellung

1. Darstellung weiterer Cyclohepta[b]indolone durch Umsetzung neuer Enaminone vom Aminomethylentetralontyp **30** mit Chinonen (Schema 6). Modifizierung der Cyclohepta[b]indole vom Typ **31** durch Oxidation zum o-Chinon **32** bzw. Umsetzung zur Mannichbase **33** (Schema 7).



Schema 7

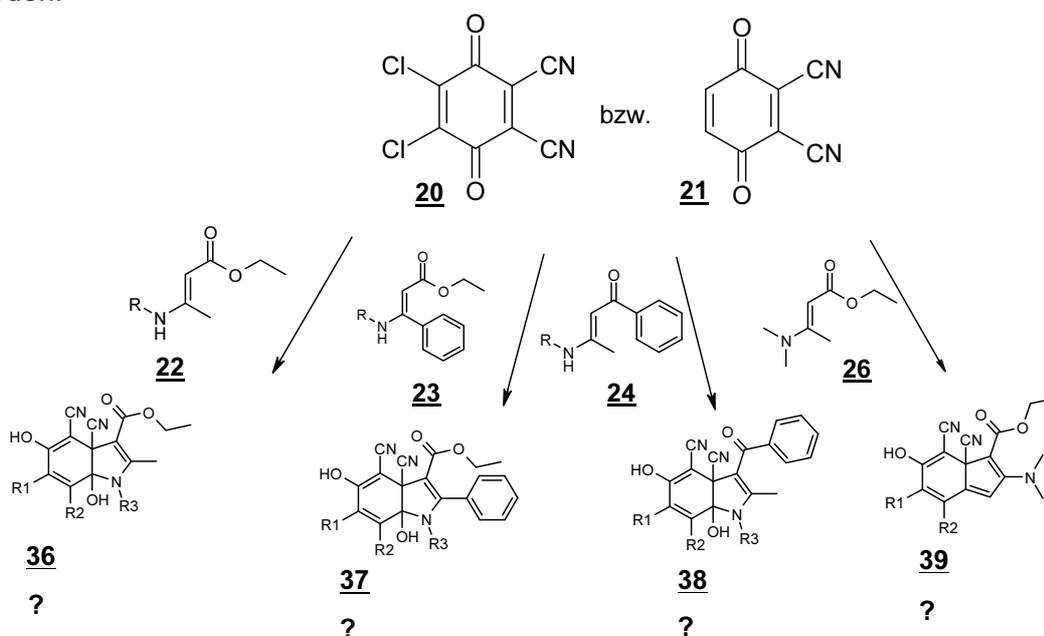
2. Synthese neuer Enaminone vom Dibenzoylmethantyp **25** und Umsetzung mit dem aktivierten Chinon **17**. Weiter sollten die erwarteten Indole des Types **34** zu den entsprechenden o-Chinonen **35** oxidiert werden (Schema 8).



Schema 8

3. Einsatz von DDQ **20** und DPQ **21** als neue, elektrophile Komponenten in der Nenitzescu-Reaktion. Vor diesem Hintergrund sollte vor allem das Reaktionsverhalten gegenüber Enaminonen vom Typ **22**, **23**, **24** und **26** näher untersucht werden und die entsprechenden Dihydroindolderivate **36** - **38** bzw. das Benzindin vom Typ **39** erhalten werden (Schema 9).

Alle Reaktionsprodukte der Punkte 1-3 sollten auf ihre cytotoxische Wirksamkeit überprüft werden.



R1, R2 = H bzw. Cl

R3 = Aryl, Alkyl

Schema 9

2. Verwendete Testsysteme

Die in den folgenden Kapiteln aufgeführten pharmakologischen Daten wurden einerseits am National Cancer Institute (Bethesda, Maryland USA) durch einen 3-Zelllinienvortest bzw. 60-Zelllinienhaupttest erhoben. Weiter wurden pharmakologische Daten durch Anfertigung von Testreihen auf Grundlage des MTT-Testes erhalten, der am Institut für Physiologische Chemie der Universität Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. W.E.G. Müller durchgeführt wurde.

2.1. Erläuterung des 3-Zelllinien Vortestes bzw. des 60 Zelllinienhaupttestes

Die 60 humanen Krebszelllinien, die im in vitro Test des NCI verwendet werden, können je nach Ursprung neun verschiedenen Subpanelen zugeordnet werden (Leukämie, ZNS, Kolon, Brust, Niere, Prostata, Ovar und Melanom (Haut))²⁴.

Nach Kultivierung der Zellen werden diese in einer Suspension von 100 µl RPMI-1640-Medium, 5 % fetales Rinderserum sowie 2 mM Glutamin auf Mikrotiterplatten aufgetragen. Von der zu testenden Substanz werden 5 verschiedene Konzentrationen (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} mol / l) hergestellt, mit denen dann die jeweils 60 unterschiedlichen Karzinomzellen behandelt werden. Die Lagerung der Substanzstocklösungen (Lösungsmittel: DMSO oder Wasser; als Konzentration wird das 400-fache der maximalen Testkonzentration von 10^{-4} mol / l verwendet) geschieht bei -70°C . Kurz vor der Inkubation erfolgt die Herstellung von Lösungen mit dem kompletten Medium auf Lösungen, die dem doppelten der Testlösungen entsprechen. Sofort danach werden 100 µl jeder Verdünnung auf die jeweilige Zelllinie gegeben und inkubiert (48 h, 5 % CO_2 , 100 % Luftfeuchtigkeit). Im Anschluss werden die Zellen mit Trichloressigsäure fixiert. Durch Anfärben der fixierten Zellen mit Sulforhodamin B²⁵, wird das Zellwachstum bzw. das Zellsterben fotometrisch ermittelt. Durch den Vergleich mit dem Wachstum von Zellen, die nicht behandelt worden sind, kann eine Aussage über die prozentuale Wachstumshemmung gemacht werden.

²⁴ A. Monks, D. Scudiero, R. Shoemaker, M. Paull, C. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise A. Vaigro-Wolff, M. Gray-Goodrich, H. Campbell, M. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1991**, 83, 757-766

²⁵ P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J.T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1990**, 82, 1107

Da im 3-Zellinienvortest circa 95 % der Verbindungen, die auch im 60-Zellinientest aktiv sind erkannt, werden können, wird diese Testetappe dem Haupttest vorgeschaltet um schneller entscheiden zu können, welche Substanz als aktiv eingestuft werden kann und somit im Haupttest weiter untersucht wird. Die praktische Vorgehensweise entspricht der, die im Haupttest verwendet wird. Hierbei werden die humanen Karzinomzelllinien SF-268 (ZNS), NCI-H460 und die Brustkrebszelllinie MCF7 verwendet. Die eingesetzten Konzentrationen des jeweils eingesetzten, potentiellen Zytostatikums entsprechen den fünf Konzentrationen des Haupttestes. Bewirkt eine Substanz bei einer der drei Zelllinien eine Wachstumsreduktion von 32% oder mehr, so wird diese Verbindung als aktiv eingestuft.

2.2. Erläuterung des MTT-Testes

Der MTT-Test erlaubt es Aussagen über die metabolische Aktivität lebender Zellen zu machen. Dabei wird das schwach gelbe Tetrazoliumsystem durch mitochondriale Dehydrogenasen in das wasserunlösliche, dunkelblaue Formazan überführt. Ist nun eine Substanz cytotoxisch so wird weniger blaues Formazan gebildet. Die Auswertung erfolgt über eine fotometrische Messung .

Protokoll des MTT-Testes des Institut für Physiologische Chemie der Universität Mainz

Substanzen:

Für die Zellen: RPMI 1640 farblos mit Na-Carbonat oder Hespuffer - pH 7,2

FCS 10 %

Für den Test:

DMSO
MTT 5mg/ml PBS (steril filtriert)

Zum Lösen des MTT:

40 % DMF
10 % SDS
Dest. H₂O, den pH mit Essigsäure auf 4,0 einstellen

Zellen:

L5178Y mit Hespes 2000 Zellen/ml
L5178Y mit Carbonat 1500 Zellen/ml

- Die zu testenden Substanzen werden mit DMSO gelöst in einer Konzentration von 10 mg/ml

- Dann verdünnen mit Medium (Carb.) + Serum auf:

100	10µl ad 1ml Medium + Serum
30	3 µl ad 1ml Medium + Serum
10	1 µl ad 1ml Medium + Serum
3 µg/ml	1 : 10 Verd. Von 30µg/ml
1µg/ml	1 : 10 Verd. Von 10µg/ml

Diese Verdünnungen werden in 96Well-Platten pipettiert. Die äußeren Wells d.h. die erste und letzte Reihe horizontal und vertikal werden als Leerwerte genutzt. Das erste und letzte Well einer Reihe enthält Substanz + Medium als Leerwert für die Farbe der Substanz.

- Jeweils 12 x 20 µl pro Konzentration;
- Dazu kommen, in das erste und letzte Well 180 µl Medium +FCS und in die übrigen Wells 180 µl Zellen in Medium + Serum.
- Die Platten werden 72 h bei 37 °C inkubiert (CO₂-Brutschrank)
- + MTT 5mg/ml 20 µl in jedes Well
- Inkubation 3 h bei 37 °C
- + Lösungspuffer 100 µl in jedes Well
- Inkubation mindestens 1 h bei 37 °C
- Messen im Multiscan bei 595 nm

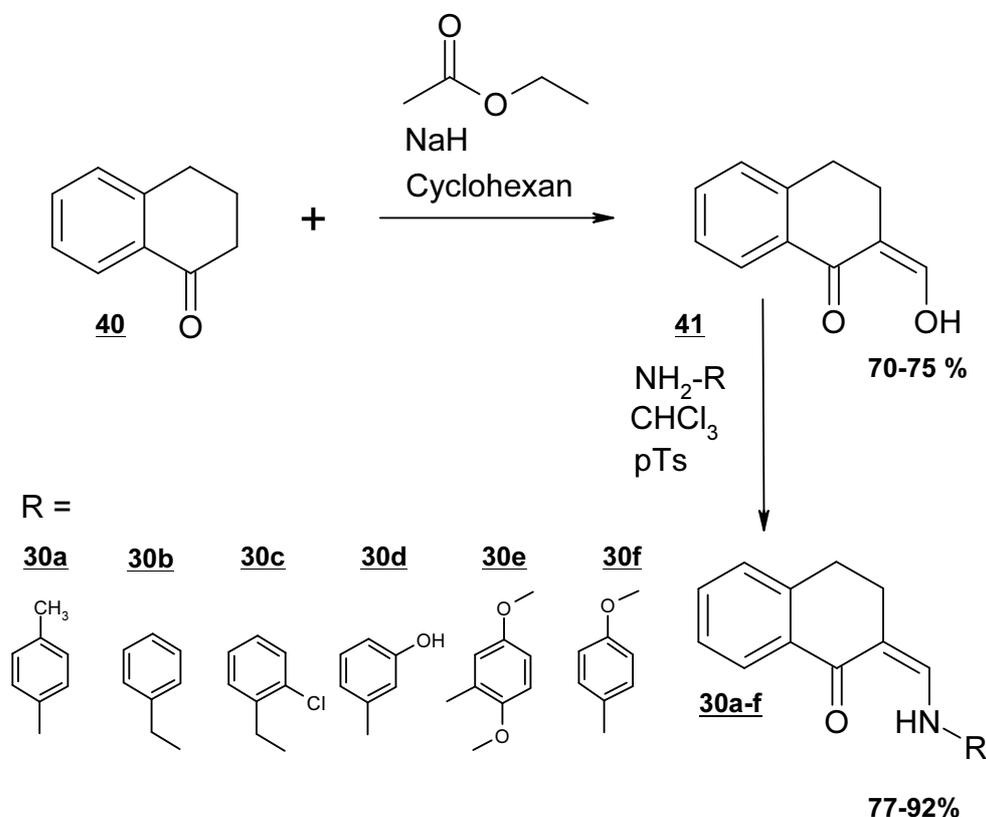
Auswertung:

- Kontrollwert ohne Substanz, aber mit Zellen = 100 %
- Die Proben werden in EXCEL eingespeichert um %-Wachstum zu errechnen
- Mit Excel wird ebenfalls der ED50-Wert berechnet

3. Umsetzung der N-substituierten 2-Aminomethylen-1-tetralone 30a-f mit p-Benzochinon 5

3.1. Synthese der 2-Aminomethylen-1-tetralone 30a-f

Die Synthese der vom α -Tetralon **40** abgeleiteten Enaminone startet mit der Hydroxymethylierung der Carbonylkomponente unter Anwendung von trockenem Ethylformiat und Natriumhydrid als starke Hilfsbase²⁶. Das durch Vakuumdestillation erhaltene Hydroxymethyltetralon **41** wird mit dem entsprechenden sekundären Amin unter Verwendung kat. Mengen pTs zum entsprechenden Enaminon **30** kondensiert (Schema 10).



Schema 10: Synthese der sekundären 2-Aminomethylen-1-tetralone **30a-f**

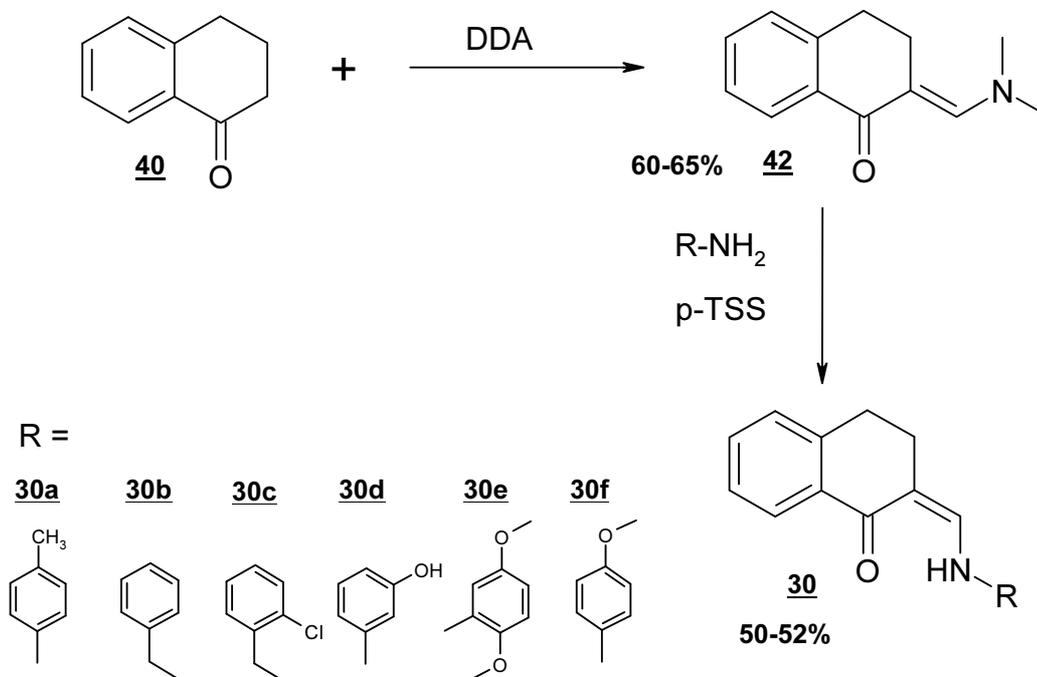
Ein weiterer Syntheseweg stellt der von Martin und Mitarbeiter²⁷ etablierte Aminaustausch dar. Dabei wird vorangehend nach Wagner und Jutz²⁸ Verbindung **40** in siedendem N,N-Di-

²⁶ K.v. Auwers, C. Wiegand, *J. Prakt. Chem.*, **1932**, 134, 82

²⁷ J. C. Martin, K. R. Barton, P. G. Gott, R. H. Meen, *J. Org. Chem.*, **1996**, 31, 943

²⁸ R. M. Wagner, C. Jutz, *Chem. Ber.*, **1971**, GE, 104, 2975-2983

methylformamidmethylacetal (DDA) in das tertiäre Enaminon **42** überführt, welches dann durch Reaktion in Ethanol mit dem entsprechenden Amin unter Säurekatalyse ebenfalls zum sekundären Enaminon **30a-f** reagiert (Schema 11).

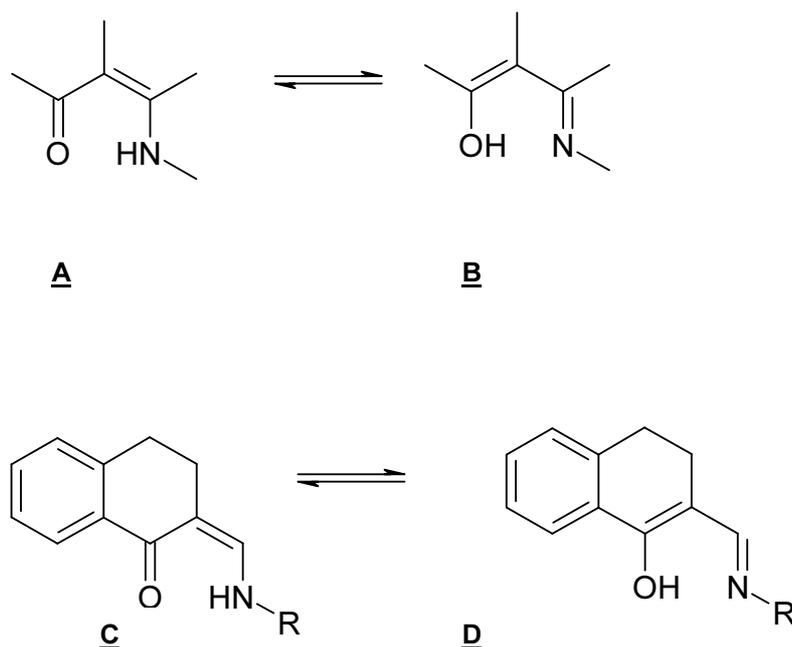


Schema 11 : Synthese der sekundären 2-Aminomethylen-1-tetralone **30a-f** durch Aminaustausch.

Da die Synthese des tertiären Enaminons **42** bei hohen Reaktionstemperaturen abläuft, ist der Anteil an unerwünschten Nebenprodukten sehr hoch und dadurch die Gesamtausbeute dezimiert. Ein weiteres Problem stellt die unerwartet große Instabilität dar. Selbst unter Argon tritt nach ein bis zwei Tagen eine deutliche Rotverfärbung ein und das Produkt ist nicht mehr zur Synthese einsetzbar. Hingegen zeigt die Hydroxymethylenverbindung **41** eine genügend große Stabilität, so dass selbst größere Mengen unter Argon im Schnitt ein bis zwei Monate problemlos gelagert und zur Synthese eingesetzt werden können.

3.2. Spektroskopische Untersuchung der 2-Aminomethylen-1-tetralone 30a-f

Anfang der sechziger Jahre untersuchten Dudek und Holm²⁹ das Verhalten von sekundären Enaminonen in Bezug auf ihr Tautomerengleichgewicht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Enaminone offenkettiger Natur die Ketonaminform A gegenüber der Enolform B bevorzugen. In diesem Zusammenhang sind auch die analogen Tautomere C und D der 2-Aminomethylen-1-tetralone formulierbar (Schema 12).



Schema 12: Mögliche Tautomere der Enaminone A-D.

3.2.1. Infrarotspektroskopie

Ausgehend von den Tautomeren **C** und **D** der Aminomethylen-tetralone, liefern die infrarotspektroskopischen Untersuchungen eindeutige Ergebnisse. Die NH-Funktion des vinylogenen Amids zeigt meist eine schwache Bande im Wellenzahlbereich zwischen 3330 cm^{-1} und 3170 cm^{-1} . Die C=O-Funktion hingegen tritt mit einer starken Bande zwischen 1665 cm^{-1} und 1635 cm^{-1} in Erscheinung. Würde die iminische Struktur **D** favorisiert werden, so müsste dies am Fehlen einer NH- bzw. C=O-Funktion zu erkennen sein.

²⁹ G. O. Dudek, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2691-2696

3.2.2. ¹H-NMR-Spektroskopie

Die in deuteriertem Chloroform durchgeführten kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen zeigen folgende Ergebnisse:

Das Protonenspektrum des benzylsubstituierten Enaminone **30b** und **30c** zeigt ein scharfes Triplet bei 10,43 ppm, welches nach D₂O Austausch als Singulett erscheint. Dementsprechend wird die Benzyl-CH₂-Gruppe als Dublett aufgespalten und erscheint nach D₂O Zusatz gleichermaßen als Singulett. Das durch den Anisotropieeffekt des Carbonylsauerstoffatoms tieffeldverschobene, aromatische H-8 des Tetralongrundgerüsts, tritt aufgrund seiner o-, m- und p-Kopplung mit H-7, H-6, H-5 als Multiplett bei 8,02 ppm in Erscheinung. Aufgrund der möglichen vicinalen und geminalen Kopplungen, zeigen die aliphatischen Protonen der Positionen 3 und 4 ebenfalls ein Multiplett, und treten zwischen 2,94-2,50 ppm in Resonanz. Die arylsubstituierten Enaminone **30a,d,e** und **30f** zeigen hingegen ein , mit D₂O austauschbares Proton zwischen 11,97 ppm und 12,04 ppm, welches ebenfalls der NH-Funktion zugeordnet werden muss. Weiter ist das AA'BB' – Systems des Toly- bzw Anisidylrestes der Verbindungen **30a,f** deutlich zu erkennen. Das Multiplett der aliphatischen Protonen zeigt eine Resonanz zwischen 3,01 ppm – 2,46 ppm. Das Resonanzsignal des olefinischen Protons ist bei den Verbindungen **30e** und **30f** vollständig durch die aromatischen Protonen überlagert. Lediglich die Verbindungen **30a-d** lassen eine Charakterisierung der Signallage zu, und zeigen eine mittlere chemische Verschiebung des Enaminon- α -Wasserstoffs um 7,21 ppm mit einer mittleren Kopplungskonstante von 12,31 Hz. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Strukturvariante **C**.

Anders als bei den cyclischen Enaminonen vom Cyclohexenontyp kann bei Enaminonen mit exocyclischer Doppelbindung das Phänomen der Bildung geometrischer Isomeren auftreten. So ist es möglich, dass das Enaminon **C** in der Z-Konfiguration als auch in der E-Konfiguration existiert. Pitzler³⁰ untersuchte damals ausführlich die Bildung dieser geometrischen Isomeren in Bezug auf das jeweils verwendete Solvens. Dabei wurde festgestellt, dass im polaren Lösungsmittel DMSO die E-Konfiguration, im apolareren Lösungsmittel Chloroform die Z-Konfiguration bevorzugt wird. Als Unterscheidungskriterium diente hierbei das olefinische Proton, dessen Resonanzlage im Vergleich zum Z-Isomer, um 1,5 ppm tieffeldverschoben war, was auf den Anisotropieeffekt des Carbonylsauerstoffatoms zurückzuführen ist.

³⁰ H. Pitzler, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1991, 8-11

Durch den spektroskopischen Vergleich der Enaminone **30c** und **30d** mit den schon von Pitzler³¹ synthetisierten Enaminonen **30a** und **30b** ergeben sich übereinstimmende Ergebnisse. Da die unterschiedliche Resonanzlage des olefinischen Protons im Bezug auf die zwei Lösungsmittel Chlorform-*d*₁ und DMSO-*d*₆ schon eingehend untersucht und geklärt wurde, sollte lediglich die Signallage des Enaminon- α -Wasserstoffs der neuen Derivate in Chloroform-*d*₁ verglichen werden (Abb. 5).

30a \longrightarrow $\delta = 7,37$ ppm, $^3J = 12,32$ Hz

30b \longrightarrow $\delta = 6,84$ ppm, $^3J = 12,33$ Hz

30c \longrightarrow $\delta = 6,88$ ppm, $^3J = 12,31$ Hz

30d \longrightarrow $\delta = 7,76$ ppm, $^3J = 12,31$ Hz

Abb. 5: Resonanzlage der olefinischen Protonen der Verbindungen **30a,b** im Vergleich zu den Verbindungen **30c,d**.

Diese Signaldaten zeigen gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der charakterisierten Substanzen. Daraus kann gefolgert werden, dass auch die neuen 2-Aminomethylen-1-tetralonderivate **30c-f** in Chloroform-*d*₁ aufgrund der Möglichkeit zur Ausbildung einer thermodynamisch günstigen Wasserstoffbrückenbindung bevorzugt in der Z-Konfiguration vorliegen (Abb. 6).

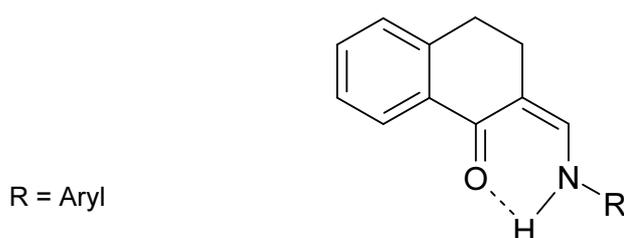


Abb. 6: Z-konfiguriertes 2-Aminomethylen-1-tetralon.

Im Gegensatz zu vorangegangenen Beobachtungen, dass in Chloroform bzw. DMSO jeweils nur die Z- oder E-Konfiguration eingenommen wird, konnten wir bei der Verbindung **30d** ein E / Z-Isomerengemisch im Verhältnis von 8,5 : 1,5 beobachten. Das Kernresonanzspektrum der Verbindung zeigt bei 11,81 ppm deutlich das Dublett der NH-Funktion der Z-Konfiguration ($^3J = 12,31$ Hz), welche mit einer Differenz von 3,81 ppm gegenüber der E-

³¹ H. Pitzler, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1991**, 111-113

Konfiguration stark tieffeldverschoben in Resonanz tritt. Die zwei Signale der hydroxyliischen Protonen bei 9,55 ppm und 9,48 ppm sind aufgrund der größeren Entfernung zur Carbonylfunktion nur marginal gegeneinander verschoben (Δ ppm= 0,07) (Abb. 7).

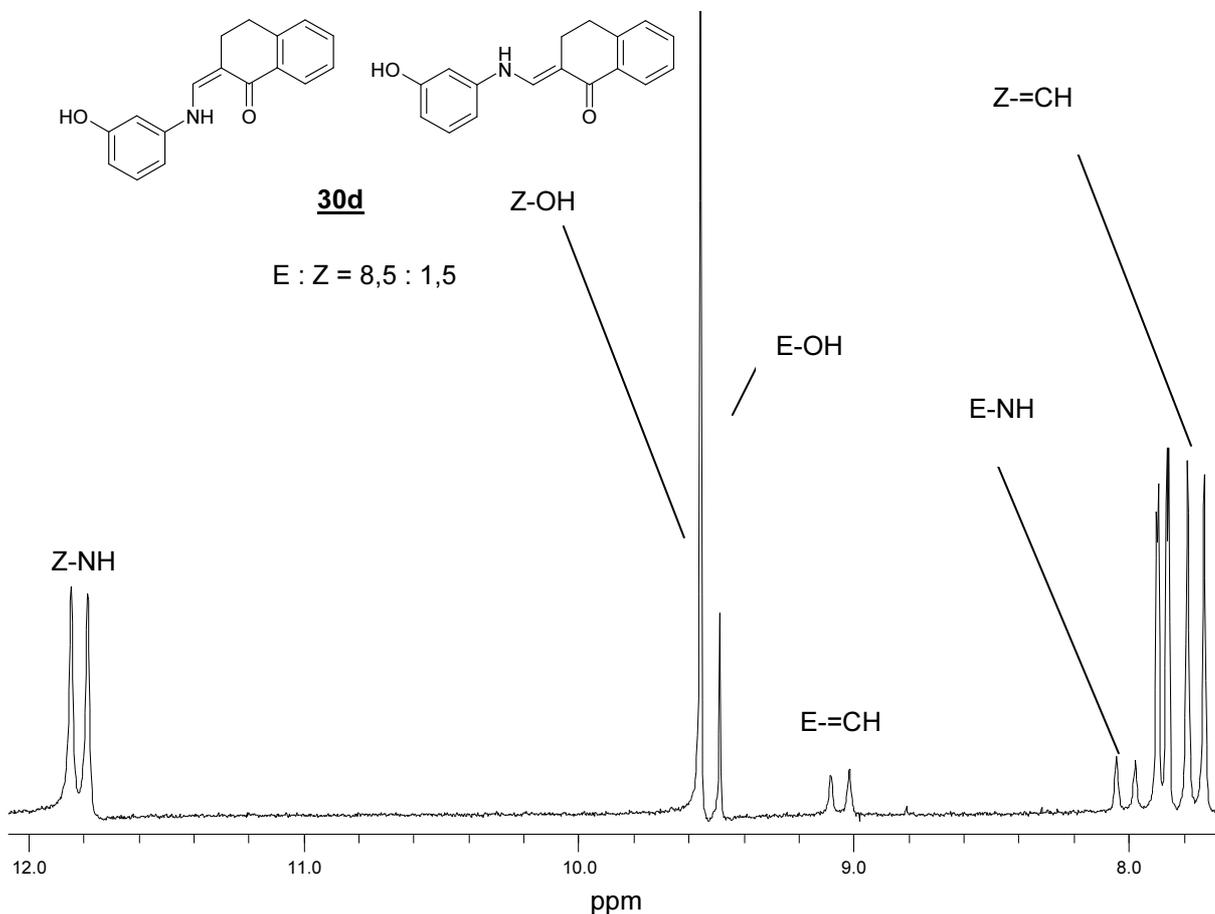


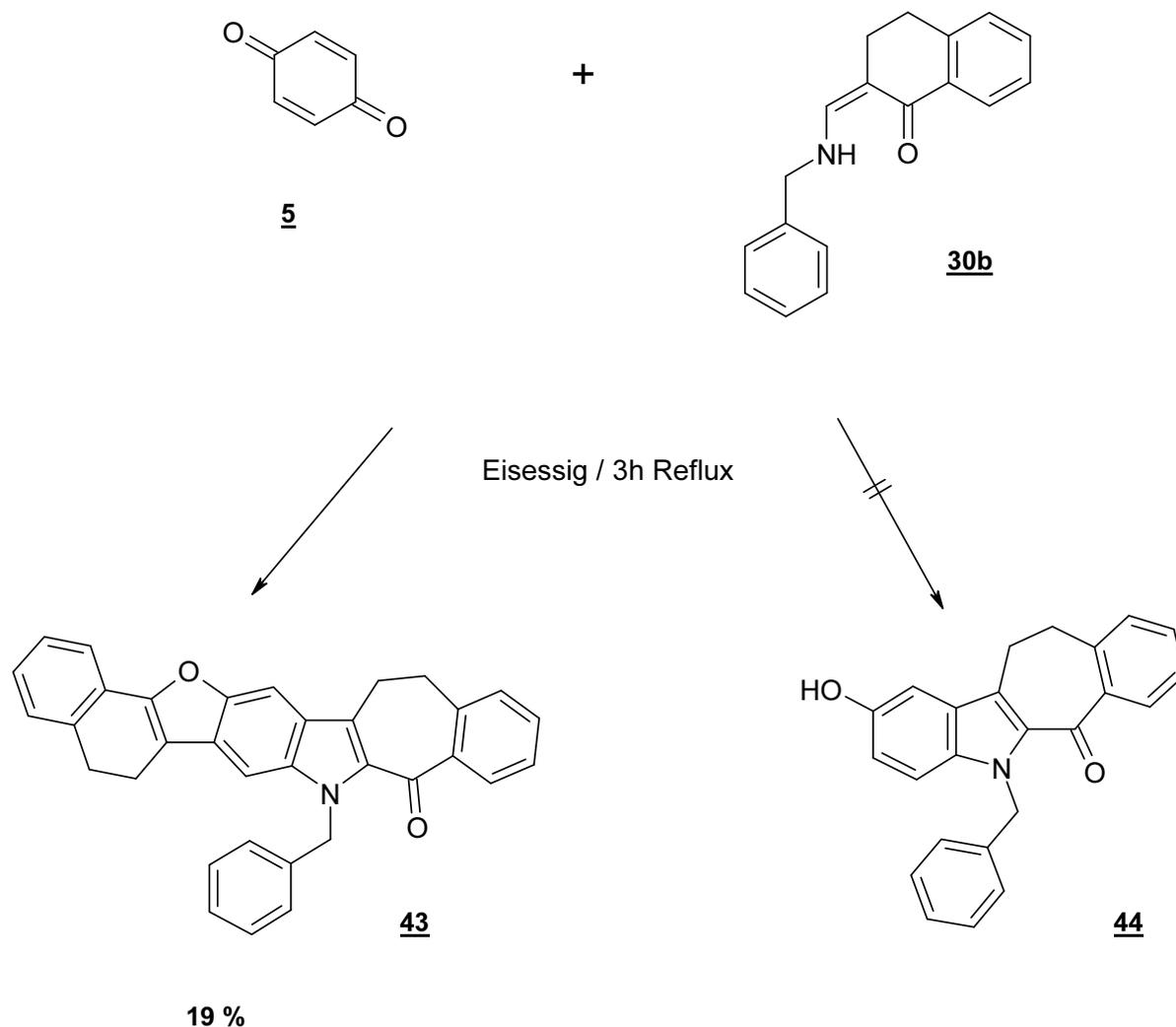
Abb. 7: Ausschnitt aus dem Protonenspektrum der Verbindung **30d** (200 MHz, CDCl_3)

3.3. Umsetzung der Verbindung **30b** mit p-Benzochinon **5**

Bei der Umsetzung des 2-Aminomethylen-1-tetralonen **30b** mit p-Benzochinon **5** im equimolaren Verhältnis erhielt Pitzler³² nicht das gewünschte Produkt **44**, stattdessen wurde der komplexere Heterocyclus **43** postuliert (Schema 13).

Aufgrund der heutigen größeren Leistungsfähigkeit der Analytik, sollte das Reaktionsprodukt der Umsetzung von **30b** mit p-Benzochinon **5** in Eisessig genauer untersucht werden .

³² H. Pitzler, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1991**, 10-11



Schema 13: Synthese des Naphtofurobenzocyclohepta[b]indolon **43**

3.4. Spektroskopische Untersuchung des Umsetzungsproduktes **43**

3.4.1. Infrarot- und Massenspektrometrie

Das IR-Spektrum zeigt keine OH-Bande im typischen Bereich für phenolische Verbindungen zwischen 3600 cm^{-1} und 3200 cm^{-1} . Die sehr intensive Bande der Carbonylfunktion erscheint bei 1613 cm^{-1} . Der intensive Molpeak $m/z = 479$ sowie das aromatische Umlagerungsprodukt $m/z = 51$ unterstreichen ebenso den Strukturvorschlag **43** wie das für am Benzenkern unsubstituierte Benzylderivate typische Tropyliumkation $m/z = 91$.

3.4.2. ¹H-NMR-Spektroskopie

Das in DMSO-*d*₆ aufgenommene Protonenspektrum (Abb. 8.1 und 8.2) zeigt zwei scharfe Multipletts bei 2,97 ppm und 3,03 ppm, die den Positionen 5-CH₂ und 6-CH₂ zugeordnet werden können. Die Signale der cycloaliphatischen Protonen 14-CH₂ und 15-CH₂ sind aufgrund des -M-Kongationseffektes der Carbonylgruppe gegenüber den Positionen 5-H und 6-H tieffeldverschoben und zeigen infolge der größeren Flexibilität des Cycloheptanongerüsts und des damit verbundenen stärkeren Konformationswechsels ein verbreitertes Multiplett. Die aromatischen Protonen 4-H und 13-H treten aufgrund der ähnlichen chemischen Umgebung, bei 7,00 ppm als ein gemeinsames Multiplett in Resonanz. Die aromatischen Protonen 1-H und 10-H treten ebenfalls wegen der sehr ähnlichen chemischen Umgebung als gemeinsames Multiplett in Resonanz, zeigen aber im Vergleich zur Resonanzlage der aromatischen Protonen 4-H und 13-H einen Tieffeldshift von 0,56 ppm, welcher durch die Nähe zum Furan- bzw. Carbonylsauerstoff erklärt werden kann. Die aromatischen Protonen 2-H, 3-H, 11-H, 12-H und die Protonen des Benzylrestes treten zwischen 7,13 ppm und 7,49 ppm als breites Multiplett in Erscheinung.

3.4.3. UV-Spektroskopie

Das bei 396 nm gemessene Absorptionsmaximum zeigt gleichermaßen wie der Absorptionskoeffizienten ($\log(\epsilon) = 2,6$), dass es sich bei der Substanz nicht um ein großes, durchkonjugiertes System handeln kann. Diese Voraussetzung erfüllt ebenfalls der Strukturvorschlag **43**.

Abb. 8.1

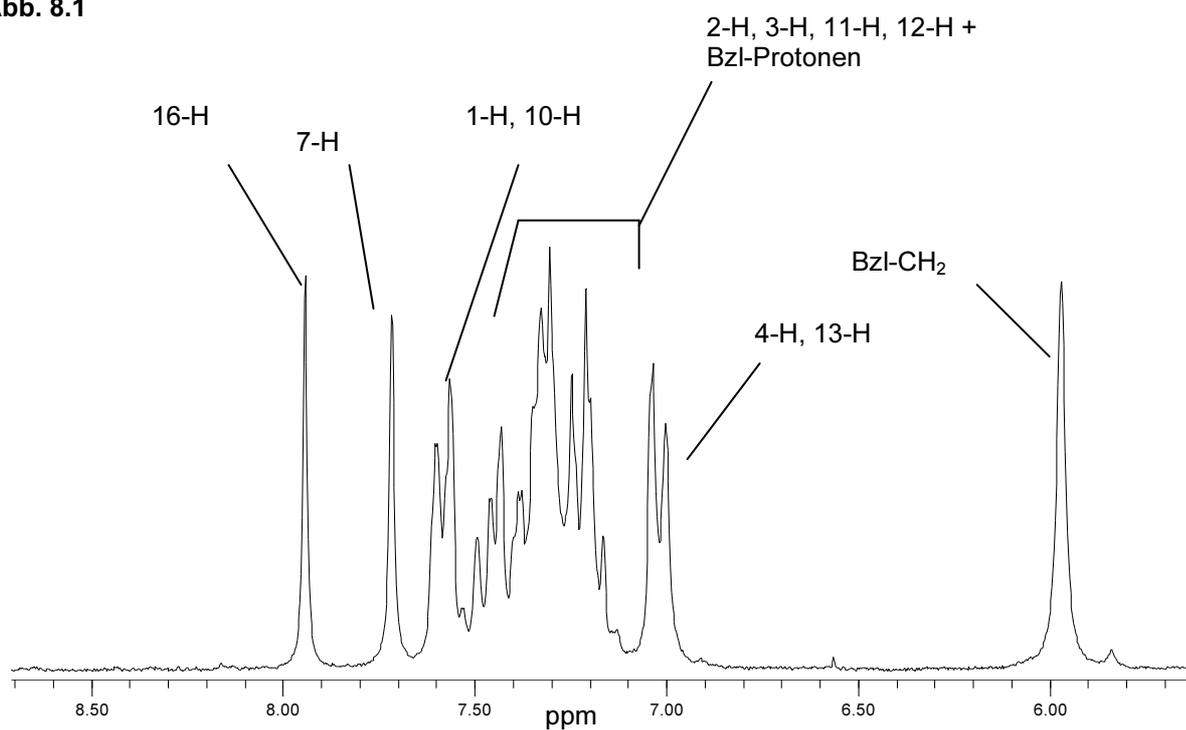
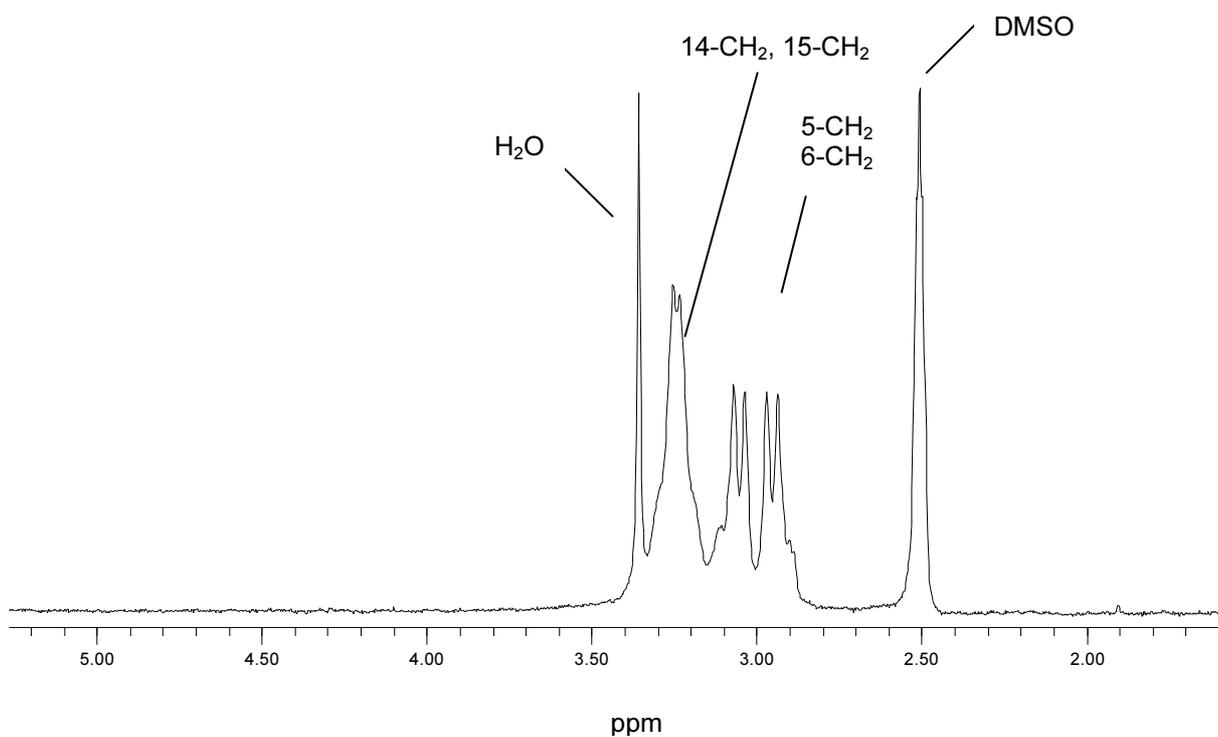
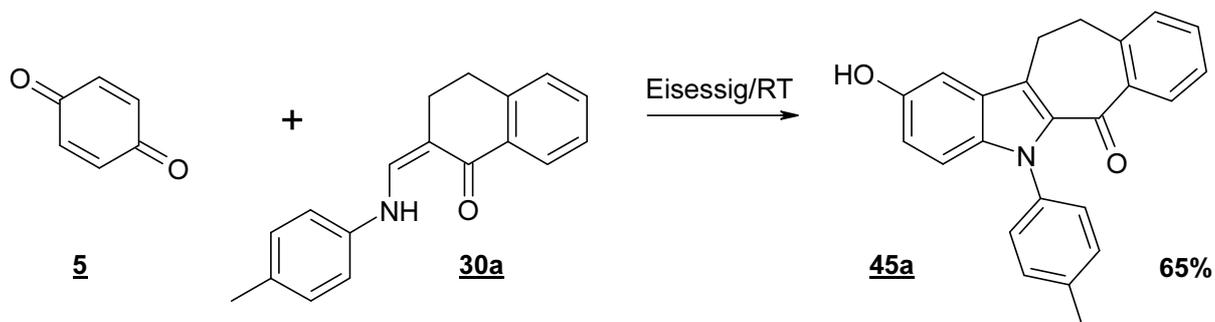


Abb. 8.2

Abb. 8.1 und 8.2: Ausschnitte aus dem Protonenspektrum der Verbindung **43** (200 MHz, DMSO-d₆)

3.5. Umsetzung der Verbindungen 30a mit p-Benzochinon 5

Pitzler erhielt bei der Umsetzung des 2-Aminomethylen-1-tetralonenaminons 30a mit einem 10 %igen molaren Überschuss p-Benzochinon 5 in Eisessig bei Raumtemperatur das Cyclohepta[b]indolonderivat 45a (Schema 14).



Schema 14: Synthese des Cyclohepta[b]indolon 45

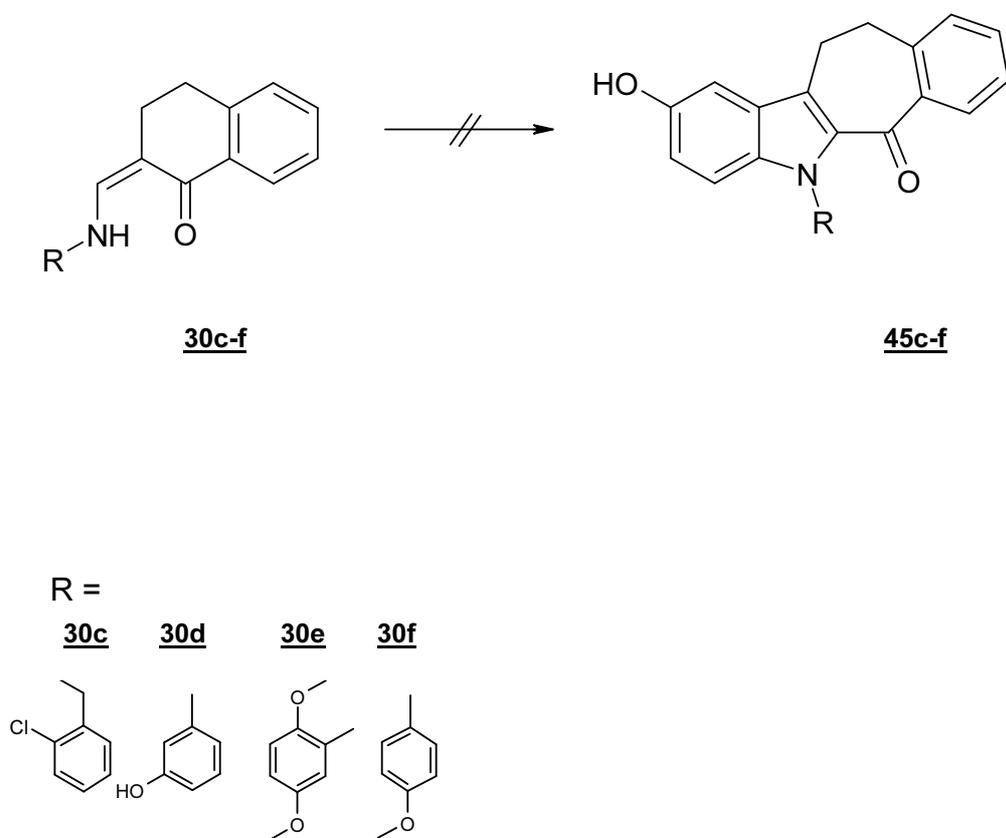
Aufgrund fehlender Erkenntnisse im Bezug auf cytotoxischer Aktivität der Cyclohepta[b]indolone schien es interessant, neue Verbindungen des Typs 45 herzustellen und diese auf eine eventuell vorhandene Wirksamkeit hin zu untersuchen. Im ersten Vortest zeigte die Verbindung 45a eine schwache cytotoxische Aktivität (Tab. 1). In diesem Zusammenhang sollten die neuen Enaminone 30d-f mit p-Benzochinon 5 nach Schema 11 zum entsprechenden Indol umgesetzt und weiteren Tumorzelltests unterzogen werden.

	% Wachstum
NCI-H 460	84
MCF 7	79
SF-268	114

Tab. 1: Ergebnis des 3-Zelllinientestes der Verbindung 45a

3.6. Umsetzung der Verbindungen 30c-f mit p-Benzochinon 5

Die Umsetzungen in Eisessig führen nicht zu den gewünschten Produkten 45c-f (Schema 15). Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigen, dass auch nach langen Reaktionszeiten (24-48 h) keine definierte Umsetzung stattfindet, sondern eine erhebliche Nebenproduktbildung beobachtet werden kann. Auch die Verwendung von siedendem Eisessig oder Nitromethan ergibt ebenso wenig das Zielmolekül wie die Verwendung eines molaren Überschusses Enaminon oder Chinon.



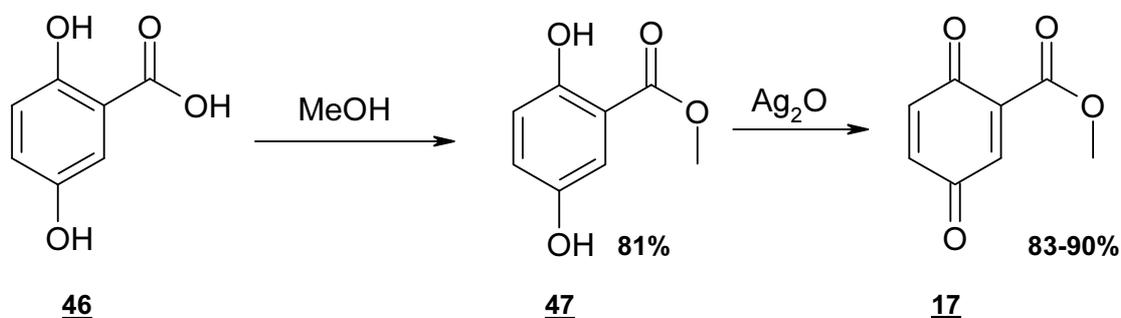
Schema 15 : Versuch zur Synthese der N-substituierten Cyclohepta[b]indolone 45c-f

4. Umsetzung mit 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17

Aus der Erkenntnis heraus, dass sich die Enaminone 30c-f nicht mit p-Benzochinon zu den erwünschten Produkten umsetzen lassen, sollte die Umsetzung mit dem reaktiveren Chinon 17 unternommen werden. Durch den zusätzlichen –M-Effekt der Estercarbonylfunktion und die dadurch erhöhte Elektrophilie des chinoiden C-3 sollte eine höhere Regioselektivität des Enamins und dadurch eine geringere Nebenproduktbildung erreicht werden.

4.1. Synthese von 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17

Durch Veresterung der Gentisinsäure 46 und anschließender Oxidation mit Silber(I)-oxid, erhält man das Chinon 17 in guten Ausbeuten (Schema 16)³³.



Schema 16: Synthese von 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17.

4.2. Umsetzung von 30b mit 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17

Bei der Umsetzung des alkylsubstituierten Enamins 30b mit einem 10 %tigen molaren Überschuss 17 konnte eine Substanz aus der Mutterlauge durch Säulenchromatographie isoliert werden, deren spektroskopische Daten für das gewünschte Cyclohepta[b]indolonderivat 48, in allerdings nur 1,8 %tiger Ausbeute, sprechen.

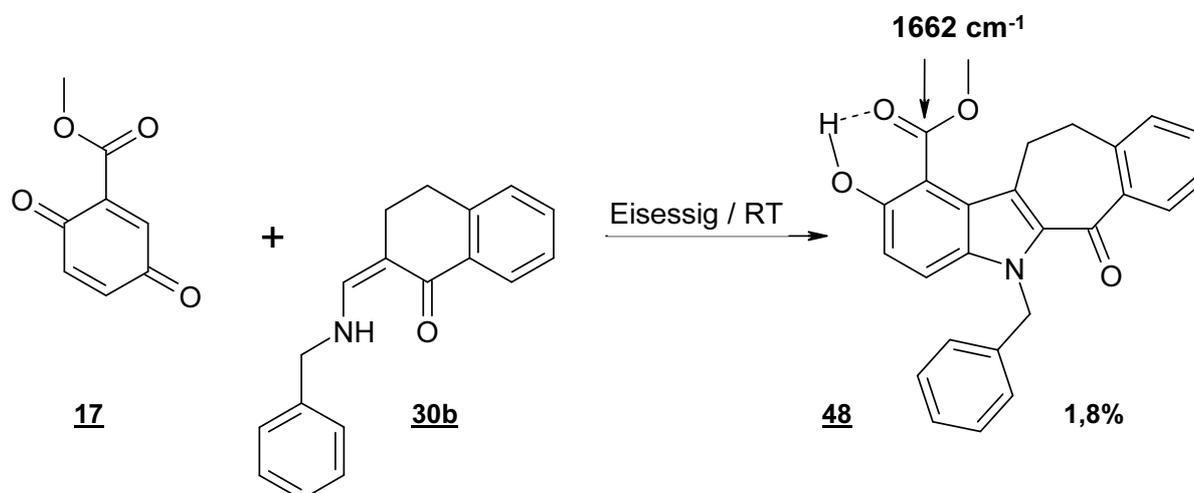
³³ S. Engel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1998

4.3. Spektroskopische Charakterisierung des Umsetzungs-Produkts 48

4.3.1. Massenspektrometrie und Infrarotspektroskopie

Die Bruchstücke, die durch Abspaltung von $M^{+\bullet} -28$ ($C=O$), $M^{+\bullet} -32$ (MeOH) und $M^{+\bullet} -91$ (Tropyliumkation) registriert werden, geben einen ersten Hinweis auf den Erhalt der Ester- und Benzylstruktur.

Das IR-Spektrum zeigt eine starke Bande bei 1621 cm^{-1} , die in den Erwartungsbereich eines heptacyclischen Ketons fällt. Auffällig ist jedoch die für einen aromatischen Ester sehr tief liegende Bande bei 1662 cm^{-1} . Dies kann damit erklärt werden, dass aufgrund der Nähe zur phenolischen Hydroxylfunktion eine Wasserstoffbrücke ausgebildet werden kann. Auch Asche³⁴ beobachtete ein solches Phänomen bei den 1-Methoxybarbonylbenzo[b]carbazolen. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die ebenfalls sehr tief liegende Estercarbonylfunktion erst nach Acetylierung der phenolischen Hydroxylgruppe in den Bereich eines aromatischen Esters verschob. Darauf aufbauend kann auch im Fall der Verbindung 48 davon ausgegangen werden, dass es zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke innerhalb der Salicylsäureesterstruktur kommt (Schema 17).



Schema 17: Synthese des benzylsubstituierten Cyclohepta[b]indolon 48

4.3.2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (CDCl_3)

Das im tiefen Feld bei $10,45\text{ ppm}$ auftretende Resonanzsignal der OH-Gruppe ist ein weiterer Hinweis auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke. Weiterhin ist das AB-System der Protonen 3-H und 4-H mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 9,24\text{ Hz}$ deutlich zu sehen.

³⁴ C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, **2002**, 93

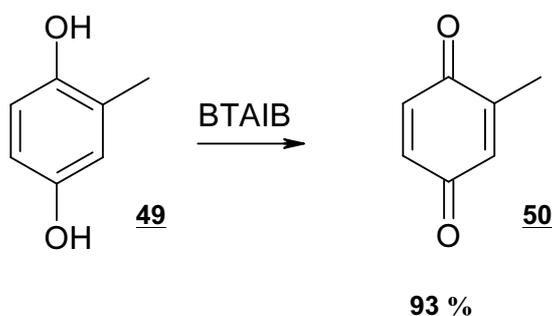
Die Benzylprotonen treten aufgrund zur Nähe des Ketonsauerstoffs bei 5,95 ppm in Resonanz.

4.4. Umsetzung mit 2-Methyl-p-benzochinon 50

Eine weitere Variante in Bezug auf Verbesserung der Steuerbarkeit der Synthese von Cyclohepta[b]indolone, stellt die Möglichkeit dar, Chinone einzusetzen, die durch geeignete Substituenten eine mögliche Zweitadditionen eines weiteren Moleküls Enaminon (s. Schema 15) verhindern. Für diesen Versuch sollte das 2-Methyl-p-benzochinon, welches durch den +I-Effekt der Methylgruppe in seiner Reaktionsfähigkeit herabgesetzt ist, mit dem aufgrund der Phenoletherstruktur aktivierten Enaminon 37f umgesetzt werden.

4.4.1. Synthese von 2-Methyl-p-benzochinon 50

Durch Oxidation (Schema 18) des Hydrochinons 49 mit Bistrifluoracetoxyiodbenzen (BTAIB) in Diethylether erhält man das Chinon 50 in nahezu quantitativer Ausbeute (in Anlehnung an Lit³⁵).

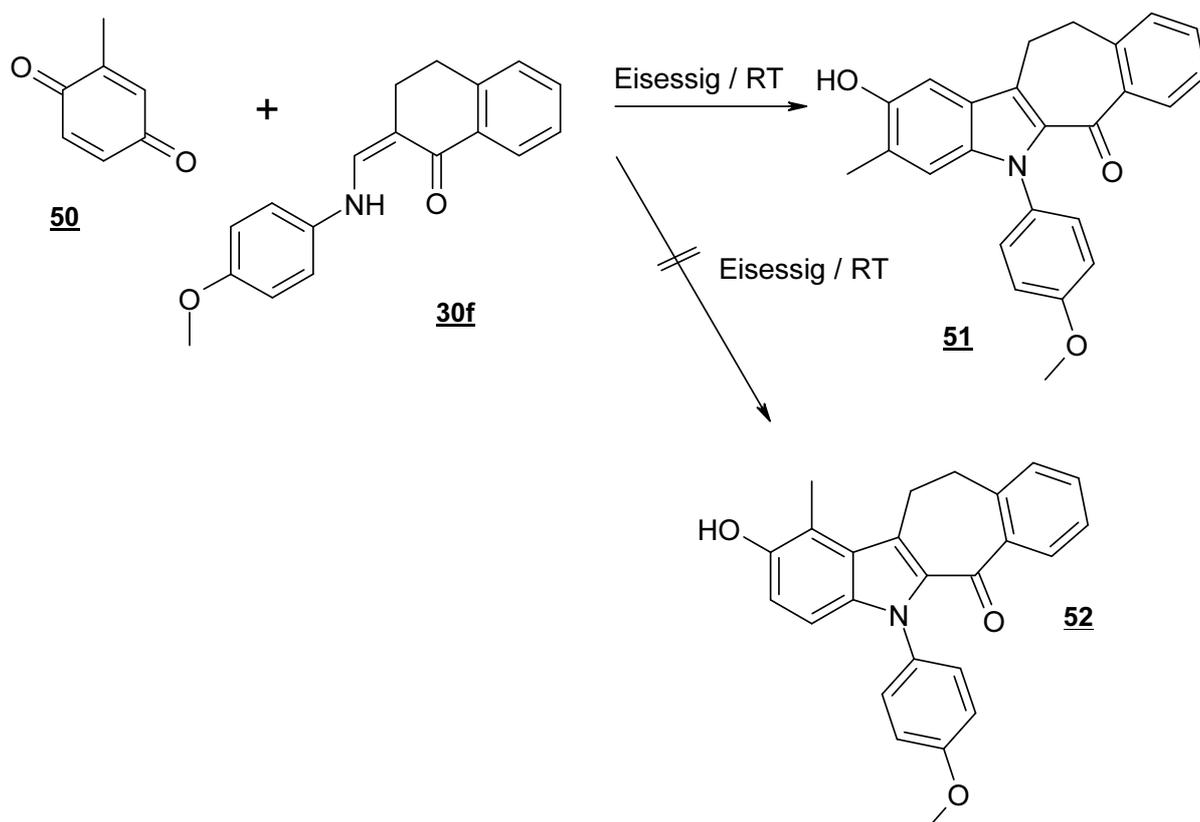


Schema 18: Synthese des 2-Methyl-p-benzochinons 50

³⁵ H. Thoma, H. Morioha, Y. Haryama, M. Hashizume, Y. Kita, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42 (39), 6899-6902

4.4.2. Umsetzung von **30f** mit 2-Methyl-p-benzochinon **50**

Die Umsetzung des Enaminons **30f** mit einem 10%igen molaren Überschuss Chinon **50** bei Raumtemperatur liefert nach 3h Rühren die Verbindung **51** mit einer Ausbeute von 81 % (Schema 19).



Schema 19: Synthese des Cyclohepta[b]indolon **51**

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Ansatzes zeigt eine erheblich geringere Bildung von Nebenprodukten im Vergleich zu den Synthesen der Verbindungen **45c-f** und **48**. Auch die kürzere Reaktionszeit und die höhere Ausbeute zeigen, dass der Einsatz einer solchen Eduktkombination einen homogeneren Reaktionsablauf zur Folge hat.

4.5. Spektroskopische Charakterisierung des Produktes **51**

4.5.1. Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum zeigt die Valenzschwingung der phenolischen Hydroxylfunktion bei 3445 cm^{-1} . Die Carbonylgruppe tritt bei 1609 cm^{-1} in Resonanz.

4.5.2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Das in Chloroform aufgenommene Protonenspektrum zeigt bei 7,92 ppm das Signal für das dem Carbonylsauerstoff benachbarte 7-H. Weiter spricht für den Strukturvorschlag **51** das Auftreten zweier scharfer Singulets der Protonen 1-H und 4-H bei 7,45 ppm und 6,85 ppm. Würde es sich um die Struktur **52** handeln so müsste im NMR-Spektrum ein klares AB-System zu erkennen sein.

4.6. Testergebnisse der Verbindung **51**

Im 3-Zellinienvortest des NCI, zeigte die Substanz eine schwache cytotoxische Aktivität gegenüber der Karzinomzelllinie MCF 7. Die Zelllinien NCI-H 460 und SF-268 wurden in ihrem Wachstum in keinsten Weise beeinflusst, so dass die Verbindung als eher inaktiv bezeichnet werden muss (Tab. 2).

	% Wachstum
NCI-H 460	101
MCF 7	81
SF-268	116

Tab. 2: Ergebnisse des 3-Zellinienvortestes der Substanz **51**.

4.7. Diskussion des Reaktionsmechanismus

Der bei der Bildung der Cyclohepta[b]indolone ablaufende Mechanismus kann nachstehend folgendermaßen diskutiert werden (Schema 15): Obwohl die Enaminone eine grundsätzliche ambivalente Nucleophilie besitzen (N, β -C), sollte dennoch der Angriff vom β -Kohlenstoffatom des Enamins regioselektiv am C-3 des chinoiden Systems erfolgen. Dies liegt zum einen darin begründet, dass durch das saure Reaktionsmedium die Nucleophilie des Stickstoffs durch Solvatisierung abgeschwächt wird, zum anderen ist durch die planare Anordnung der Strukturelemente N- β -C-O eine maximale Konjugation möglich, die ebenfalls zur Erhöhung der Elektronendichte am β -C führt und somit eine Reaktion der weichen (β -C, C-3 des Chinons) und harten ($-N=C-$, $C=O$ des Enamins) Zentren nach Pearson³⁶ begünstigt.

Die durch das saure Reaktionsmedium erfolgenden Isomerisierungen führen dazu, dass die E- bzw. Z-Konfiguration gleichermaßen verfügbar sind und als äquivalente Reaktionspartner zum Michaeladdukt **53a** führen können. Ausgehend von dieser Zwischenstufe kann das Addukt **53a** durch einen intramolekularen Angriff des Iminstickstoffes unter Abspaltung von Wasser direkt zum Spirocyclus **55** reagieren (Route I) oder durch Tautomerisierung zum Hydrochinonderivat **53b** reagieren (Route II), welches dann durch überschüssiges Chinon zum Intermediat **54** oxidiert wird und durch Reduktion und Wasserabspaltung **55** entstehen kann (Schema 20). Ausgehend von der Zwischenstufe **55** kann sich nun durch eine Bindungsspaltung zwischen Spirokohlenstoffatom und Carbonylfunktion das Acylkat- bzw. -anion bilden, was zu den Intermediaten I bzw. II führt, die nachfolgend eine elektrophile oder nucleophile intramolekulare Addition vollziehen und schließlich, durch Abspaltung von H^+ , das Indol **58** gebildet wird. Aufgrund der Bildung einer intakten aromatischen Indolstruktur des Intermediates II ist die Cyclisierung über diesen Weg wahrscheinlicher (Schema 21).

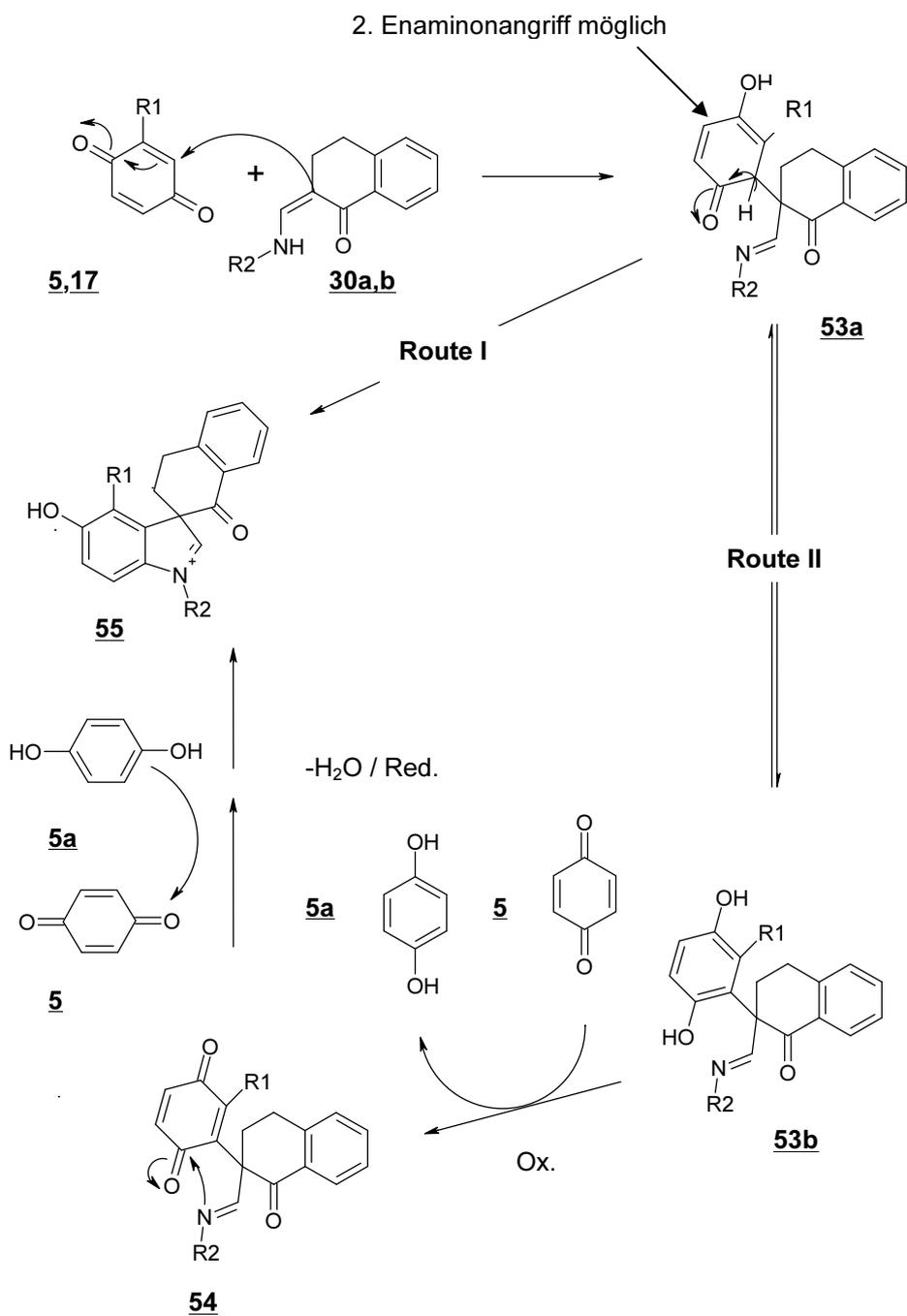
Die durch Wanderung der Spirokohlenstoff-Methylengruppe denkbare isomere Verbindung **59**, kann aufgrund von Cyclisierungsreaktionen der Produkte durch Kuckländer^{37,38,39} ausgeschlossen werden.

³⁶ Pearson: Hard and soft acids, Part I + II, *J. Chem. Ed.*, **1968**, 45

³⁷ U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 2238-2244

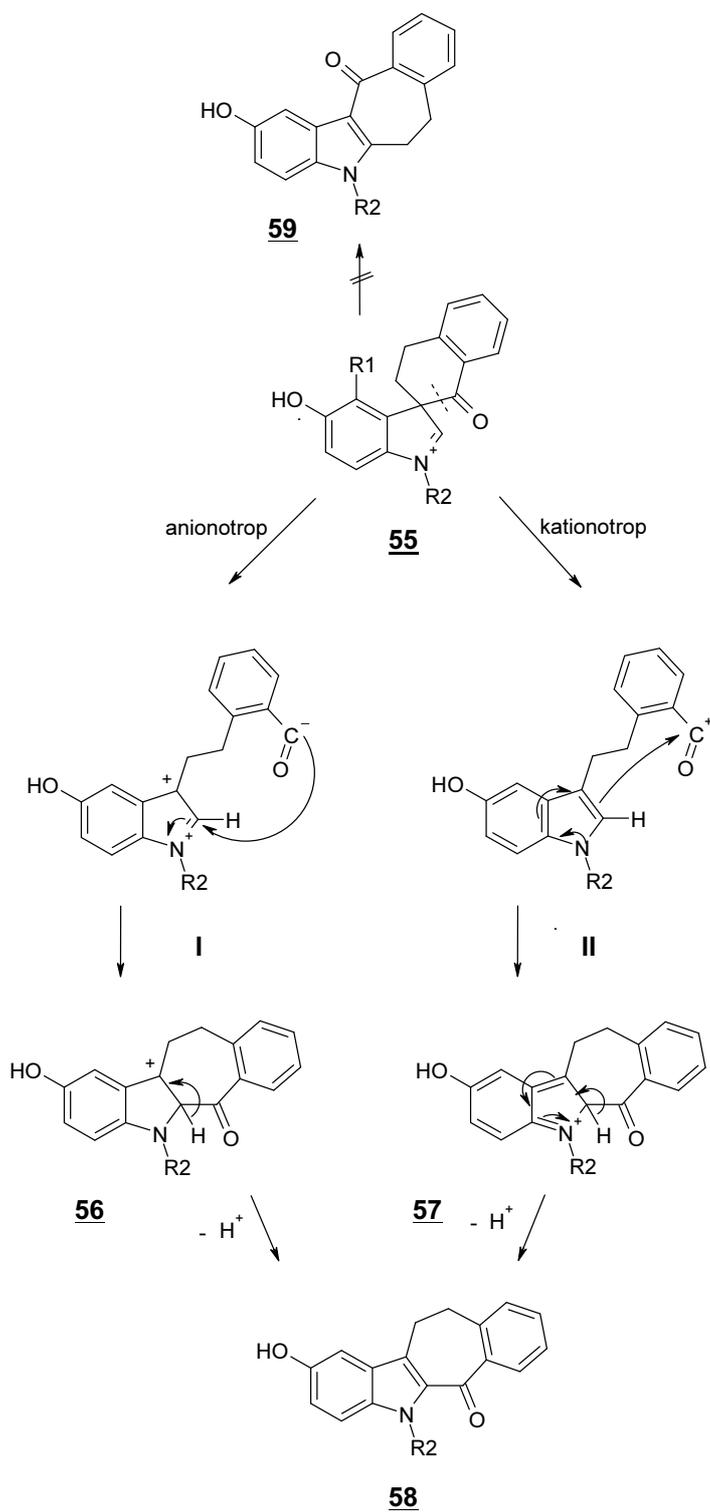
³⁸ U. Kuckländer, H. Töberich, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1987**, 320, 308-312

³⁹ U. Kuckländer, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1987**, 320, 677-682



R 1 = -H, -COOCH₃; R 2 = Bzl, 4-CH₃-Ph

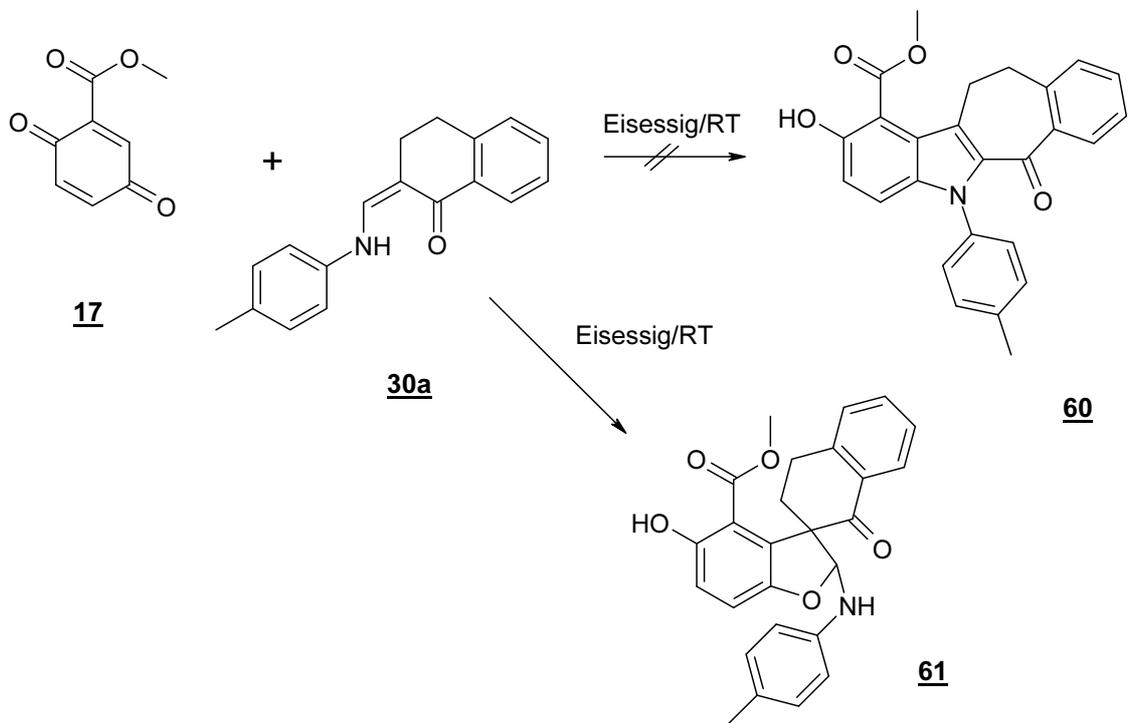
Schema 20: Bildung der spirocyclischen Iminiumzwischenstufe **55**



Schema 21: Aniono- bzw. kationotrope Umlagerung von **55** zum Cyclohepta[b]indolon **58**

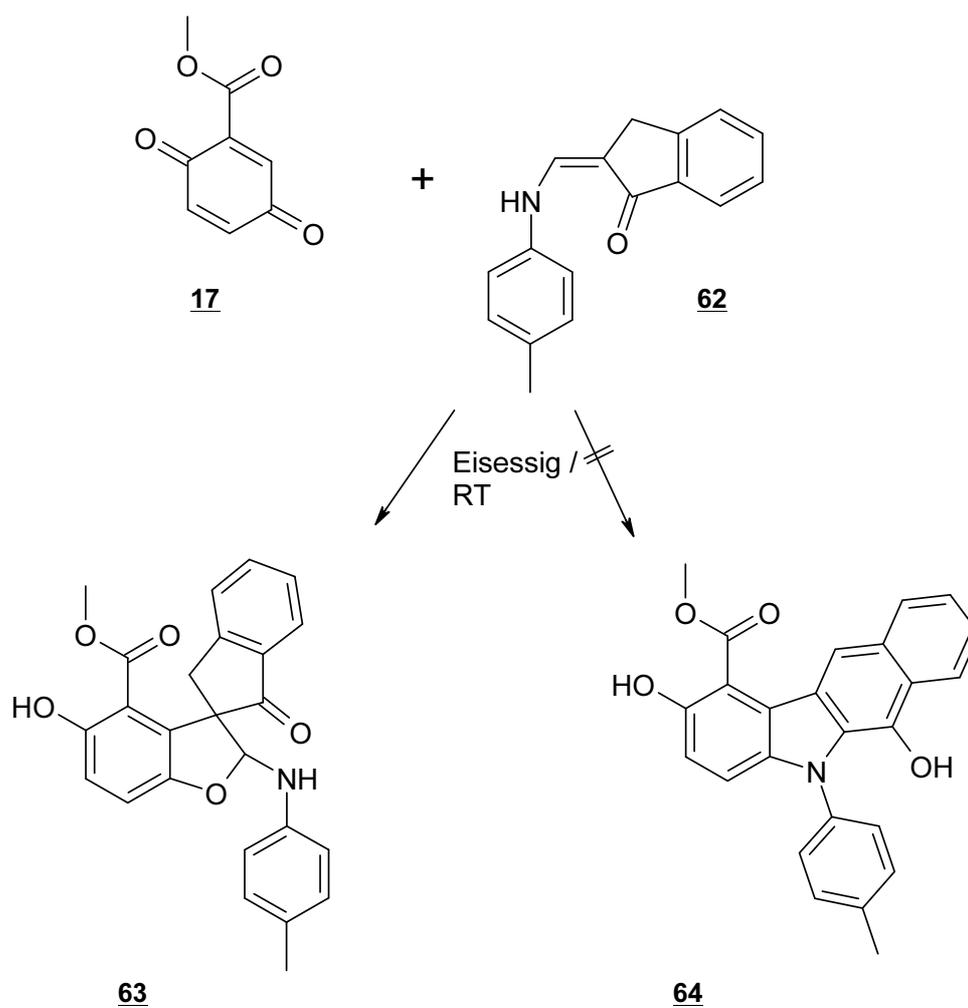
5. Umsetzung des Enaminons 30a mit 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17

Die Umsetzung des N-Arylaminomethylen-1-tetralons **30a** mit einem 10 %igen Überschuss an Chinon **17** sollte nun in gleicher Weise zur pharmazeutisch interessanten Struktur **60** führen. Dabei konnte nach 10-stündigem Rühren in Eisessig ein weißes Pulver isoliert werden, bei dem es sich nicht um das Cyclohepta[b]indolon **60** handelt, sondern um den Spirocyclus **61** (Schema 22).



Schema 22: Synthese des Spirocyclus **61**

Auch Asche⁴⁰ erhielt bei der Umsetzung des vom 1-Indanon abgeleiteten Enaminons **62** mit 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon **17** nicht das entsprechende Benzo[b]carbazol **64**, sondern den zur Verbindung **61** homologen Spirocyclus **63** (Schema 23).



Schema 23: Synthese der Verbindung **63** nach Asche

⁴⁰ C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2002, 75-77

5.1. Spektroskopische Charakterisierung des Spirocylus 61

5.1.1. Infrarotspektroskopie und Massenspektrometrie

Die NH-Funktion der Verbindung erscheint als scharfe Bande bei 3360 cm^{-1} . Zusätzlich sind zwei eng nebeneinander liegende Carbonylbanden bei 1681 cm^{-1} und 1673 cm^{-1} zu verzeichnen, die eher untypisch für die Cyclohepta[b]inolone sind, da diese Verbindungsklasse ihre Carbonylschwingung im Bereich zwischen 1620 cm^{-1} und 1630 cm^{-1} zeigt. Das Massenspektrum zeigt einen sehr intensiven Molpeak, der jedoch für die Vorstufe 55 (Schema 20) um die Masseneinheit 18 zu hoch liegt. Somit kann die Verbindung 55, die durch Wasserabspaltung und Reduktion gebildet wird, nicht entstanden sein.

5.1.2. $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

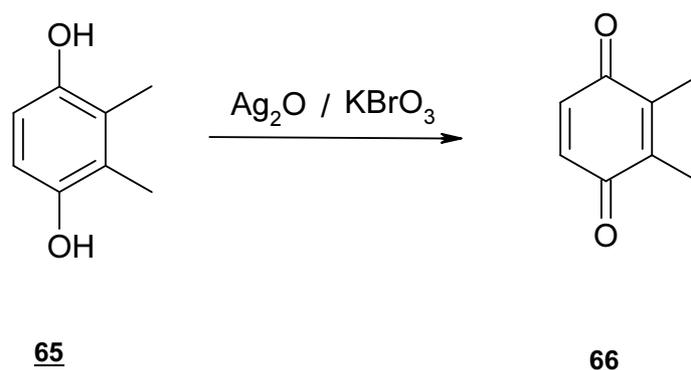
Die diastereomerenreine Verbindung zeigt ein Signal für das mit D_2O austauschbare Protonen der Hydroxylfunktion bei 10,86 ppm. Die aromatischen Protonen 6-H und 7-H des Benzo[b]furansystems treten im gespreizten $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 7,06 ppm und 6,79 ppm als AB-System mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8,37\text{ Hz}$ in Resonanz. Das aliphatische Proton 2-H erscheint bei 6,33 ppm als Dublett, mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 11,84\text{ Hz}$. Das Signal des Proton der NH-Funktion tritt ebenfalls, durch die Kopplung mit 2-H, als Dublett bei 5,07 ppm in Resonanz. Das Spirokohlenstoffatom zeigt sein Signal bei typischen 60,38 ppm.

6. Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-p-benzochinon 66

Mit der unter 3.2 vorgestellten Umsetzung konnte aufgrund der kürzeren Reaktionszeit, der höheren Ausbeuten und der geringeren Nebenproduktbildung gezeigt werden, dass der Einsatz eines monomethylsubstituierten Chinons die Cyclohepta[b]indolonbildung offensichtlich positiv beeinflusst. Aufgrund dieser Erkenntnis sollten nun weitere Umsetzungen mit dem leicht zugänglichen 2,3-Dimethyl-p-benzochinon 66 erfolgen, was durch seine Struktur keinen zweiten Enaminonangriff ermöglicht und somit die Reaktion noch homogener ablaufen sollte.

6.1. Synthese von 2,3-Dimethyl-p-benzochinon 66

Die Darstellung des Chinons 66 erfolgt problemlos und in hoher Ausbeute durch Oxidation des Hydrochinons 65 mit Kaliumbromat in schwefelsauerer wässriger Phase⁴¹ oder durch Silber-(I)-oxid in trockenem und peroxidfreiem Diethylether (Schema 24).

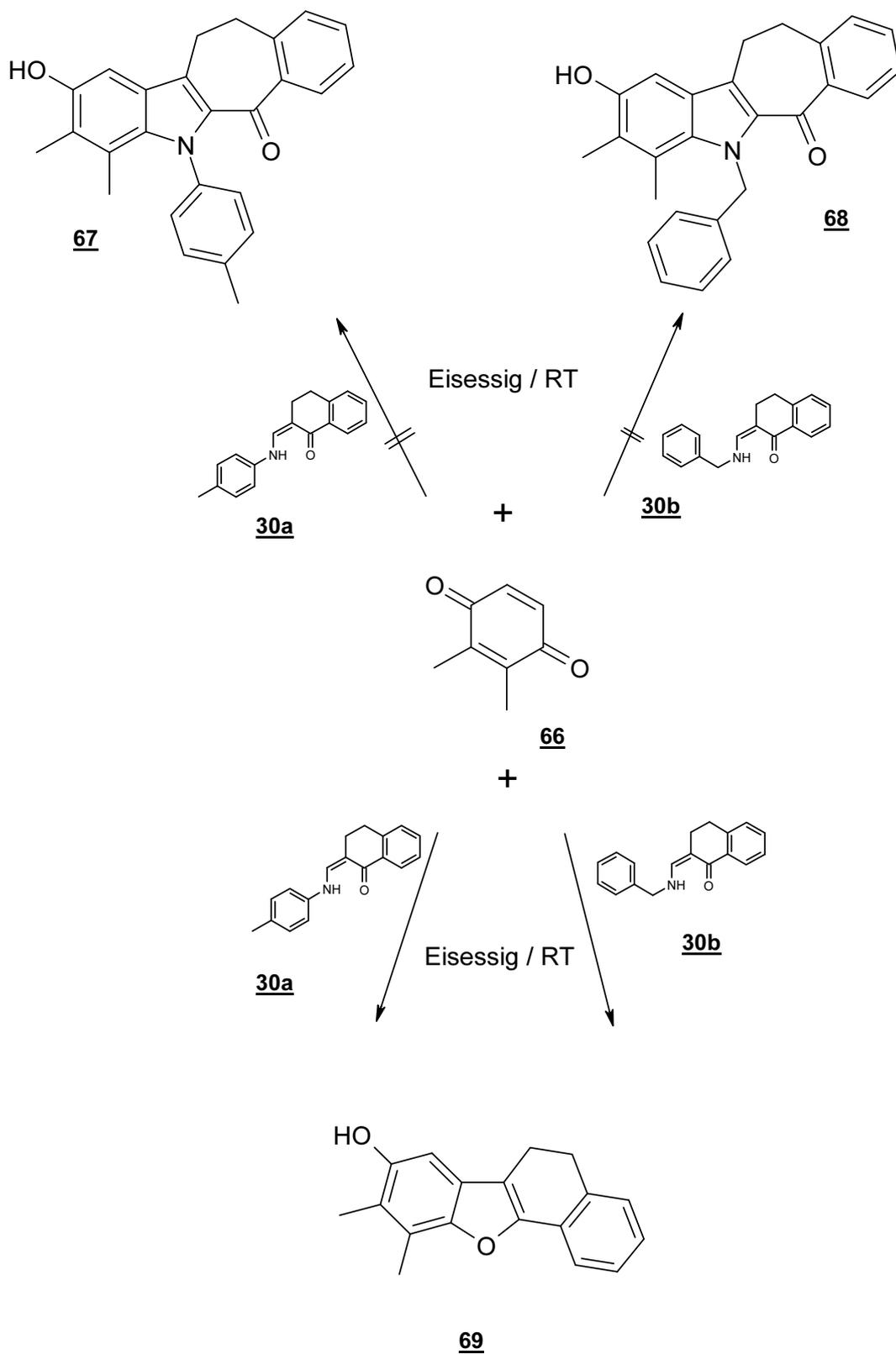


Schema 24: Synthese von 2,3-Dimethyl-p-benzochinon 66.

6.2. Umsetzung der Enaminone 30a und 30b mit 2,3-Dimethyl-p-benzochinon 66

Die Umsetzungen der Enaminone 30a und 30b mit dem Chinon 66 liefern nach 72 stündigem Rühren nicht die gewünschten Indolone 67 und 68 sondern in beiden Fällen das Naphthobenzo[b]furanderivat 69. Auch durch Veränderung der Reaktionsbedingungen (Kälte bzw. Erwärmung) konnte keines der entsprechenden Indolone isoliert werden (Schema 25).

⁴¹ S. Engel, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1998, 118-119

Schema 25: Synthese des Naphtho[1,2-b][1]benzofurans **69**

6.3. Spektroskopische Charakterisierung des Benzofurans 69

6.3.1. Infrarotspektroskopie und Elementaranalyse

Das IR-Spektrum zeigt eine breite, intensive Bande der Hydroxylfunktion bei 3283 cm^{-1} . Das Fehlen der Carbonylstreckschwingung ist ein Indiz für das Ausbleiben der Reaktion zu den Indolonen 67 und 68. Die Bildung des Benzo[b]furans 69 wird durch die Elementaranalyse bestätigt.

6.3.2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Im Protonenspektrum ist das Signal des dem Furansauerstoff benachbarten 1-H, bei 7,63 ppm zu erkennen. Weiterhin ist ein scharfes Singulett bei 6,72 ppm zu verzeichnen was der Position 7-H zuzuordnen ist. Das Signal des austauschbaren Protons der OH-Funktion tritt bei 4,54 ppm in Resonanz (s. Abb. 9).

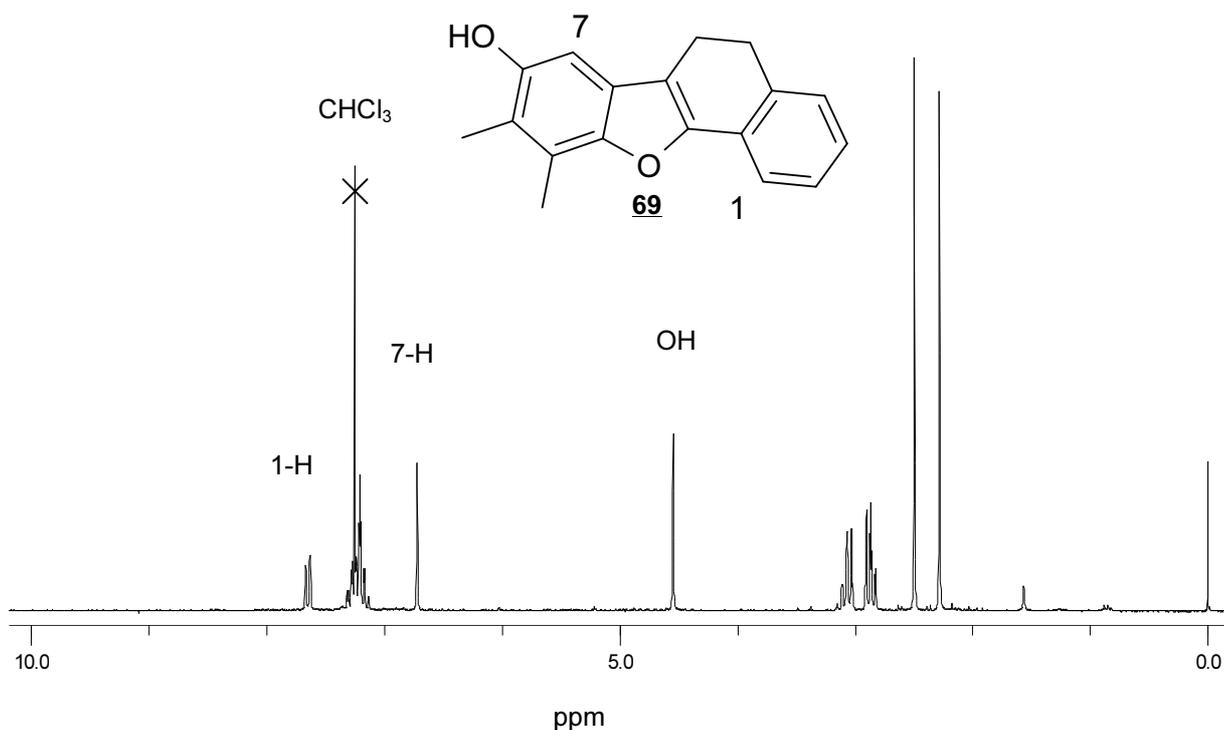


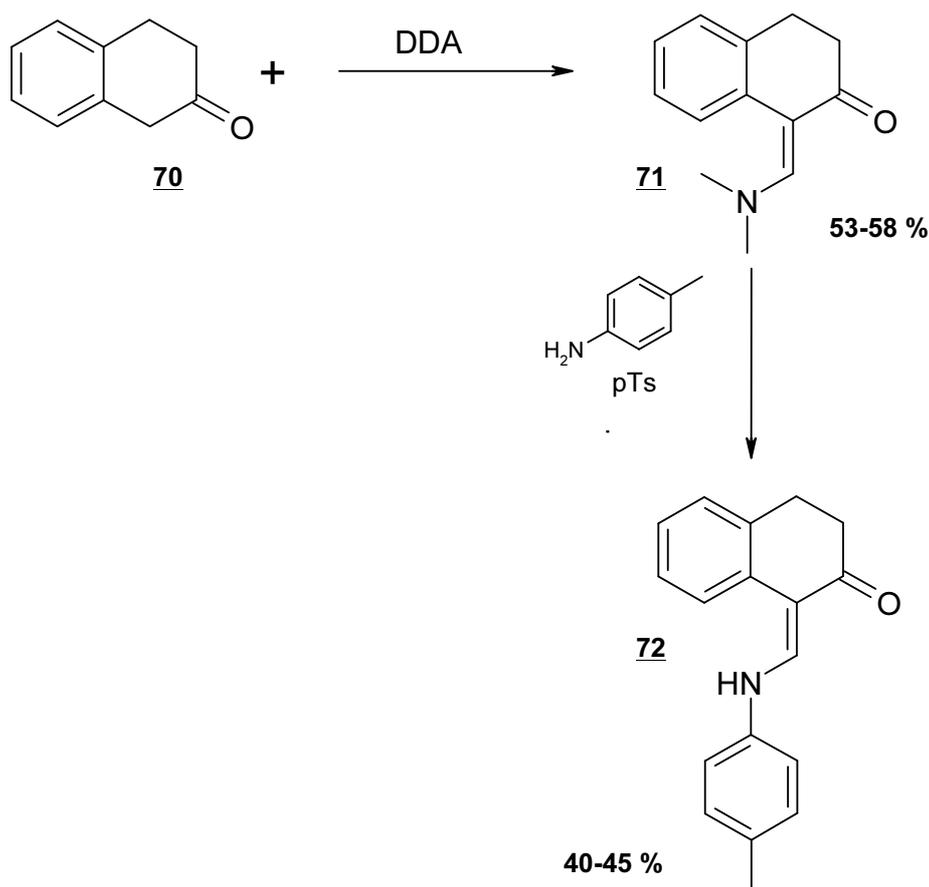
Abb. 9 : Protonenspektrum der Verbindung 69 200 MHz, CDCl_3)

7. Umsetzung von **72** mit p-Benzochinon **5** und 2-Methyl-p-benzochinon **50**

In Anlehnung an die unter Kapitel 3 und 4 gezeigten Umsetzungen sollte nun vom 2-Tetralon **70** ausgehend, das zu **30a** stellungsisomere Enaminon **72** hergestellt werden und mit den Chinonen **5** und **50** umgesetzt werden.

7.1. Synthese des Enaminons **72**

Analog zu den Synthesen der Enaminone **30a-f**, welche sich vom 1-Tetralon ableiten, lässt sich auch das Enaminon **72** in gleicher Weise wie unter Kapitel 3 gezeigt durch vorangehende Aminomethylierung nach Wagner und Jutz und anschließendem Aminaus-tausch nach Martin et. al darstellen (Schema 26).



Schema 26: Synthese des Enaminons **72**.

7.2. Spektroskopische Charakterisierung des Enaminons **72**

7.2.1. ¹H-NMR-Spektroskopie

Auch im Falle der zur Verbindung **30a** stellungisomeren Verbindung **72** ergeben sich gute Übereinstimmungen mit den kernresonanzspektroskopischen Daten der bereits charakterisierten Verbindung **30a** in Bezug auf die Frage der Konfiguration. Dabei wurde wiederum wie unter 3.2.2 die Lage des olefinischen Wasserstoffes der Verbindung **72** mit den bekannten Daten der Verbindung **30a** verglichen (Tab. 3):

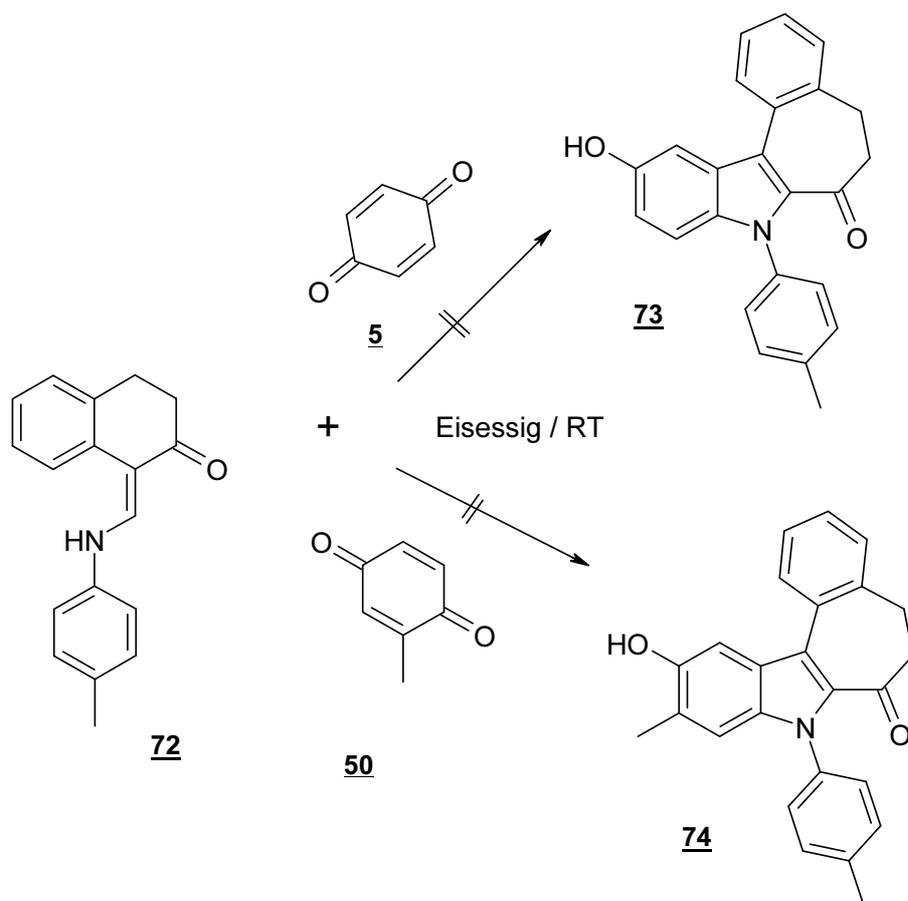
	DMSO- <i>d</i> ₆ E	CDCl ₃ Z
30a	8,04 ppm	7,37 ppm
72	8,16 ppm	7,82 ppm

Tab. 3: Chemische Verschiebungen des olefinischen Protons der Verbindungen **72** und **30a** im Vergleich (200 MHz).

Die in Abb.9 gezeigten chemischen Verschiebungen des olefinischen Wasserstoffes der Verbindung **72** zeigen auch hier einen deutlichen Tieffeldshift des α-Enaminonwasserstoffes im polaren Lösungsmittel DMSO, wonach auch hier aufgrund der Ergebnisse aus Kapitel 3 die E-Konfiguration postuliert werden kann.

7.3. Umsetzung von **72** mit p-Benzochinon **5** und 2-Methyl-p-benzochinon **50**

Die Umsetzungen in Eisessig bei Raumtemperatur führen nicht zu den pharmazeutisch interessanten Strukturen **73** und **74**. Auch die Anwendung von einem Überschuss an Enaminon oder Chinon, sowie das Variieren der Reaktionsbedingungen (Erhitzen, Veränderung der Polarität des Lösungsmittels) führen nicht zu den Zielverbindungen **73** und **74**. Offenbar ist die Reaktivität des Enaminons **72** nicht ausreichend für die Umsetzung mit p-Benzochinon und 2-Methyl-p-benzochinon, da aus dem Reaktionsansatz unverändertes Enaminon ausfällt (Schema 27).



Schema 27: Versuch zur Synthese der Verbindungen **73** und **74**.

7.4. Umsetzung des N-substituierten 1-Aminomethylen-2-indanon **75** mit p-Benzochinon **3** und 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon **17**

Weiter sollte in diesem Kontext das Enaminon **75** eingesetzt werden, welches sich vom 2-Indanon ableitet und ein Stellungsisomer zu den von Asche eingesetzten Enaminonen vom 1-Indanontyp darstellt (Abb. 10).

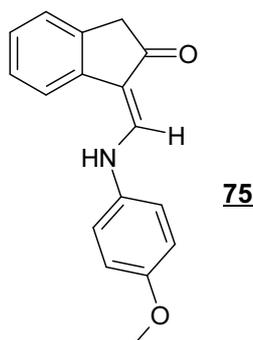


Abb. 10: Struktur des 2-Aminomethylenindanon **75**.

7.5. Synthese des Enaminons **75**

Die Synthese des Enaminons **75** erfolgt nach der gleichen Methode und den gleichen Reaktionsbedingungen, wie die Synthese des Enaminons **72**. Dabei liegen die Ausbeuten zwischen 20-25 %.

7.6. Spektroskopische Charakterisierung des Enaminons **75**

7.6.1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Das in Chloroform aufgenommene Spektrum der Verbindung **75** zeigt ähnliche Phänomene im Vergleich zum Stellungsisomer **76** (Abb. 11), wie die Vergleiche der beiden Stellungsisomere **30a** und **72**. Auch in diesem Falle sollte die Resonanzlage des olefinischen Protons des neuen Enaminons **75** mit den Daten der von Asche schon charakterisierten Verbindung **76** verglichen werden.

Auch Asche stellte bei der spektroskopischen Untersuchung fest, dass die vom 1-Indanon abgeleiteten Enaminone im polarereren Solvens DMSO, aufgrund der Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der NH-Funktion und der Sulfoxidgruppe, die E-Konfiguration einnehmen. Im apolaren Solvens Chloroform wird die Z-Konfiguration bevorzugt. Dies machen auch die kernresonanzspektroskopischen Daten des olefinischen Protons der Verbindung **76** deutlich, welches im Vergleich zum Solvens Chloroform einen Tieffeldshift erfährt, was wiederum auf die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen NH-Funktion und Carbonylsauerstoff zurückzuführen ist, was zwangsläufig zur Bildung des Z-Isomeren führt (Tab. 4).

	DMSO- <i>d</i> ₆	CDCl ₃
75	8,24 ppm	7,75 ppm
76	7,86 ppm	7,52-7,36*

Tab. 4:

*zum Teil Überlagerung des olefinischen Protons durch die aromatischen Protonen.

Das gleiche Verhalten zeigt auch das Stellungsisomer **75**. Auch hier ist im Vergleich zum apolareren Solvens Chloroform in DMSO ein deutlicher Tieffeldshift zu beobachten, was ebenfalls auf die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen DMSO und der NH-Funktion zurückzuführen ist, was gleichermaßen zur Bildung der E-Konfiguration führt.

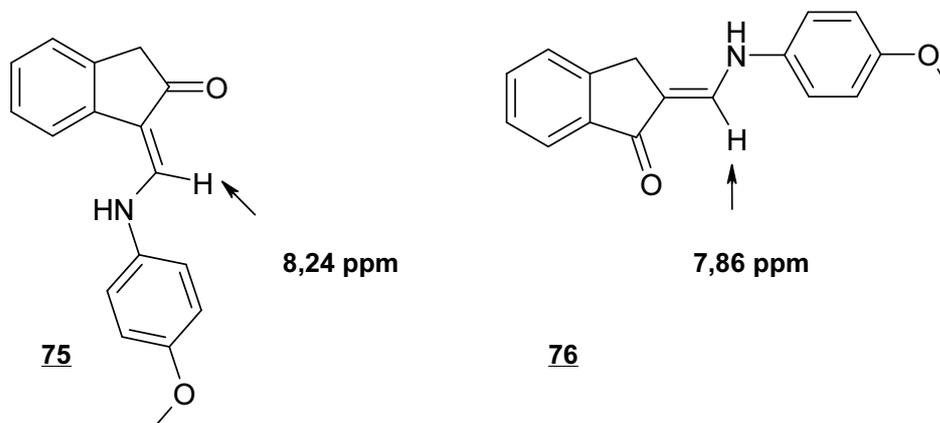
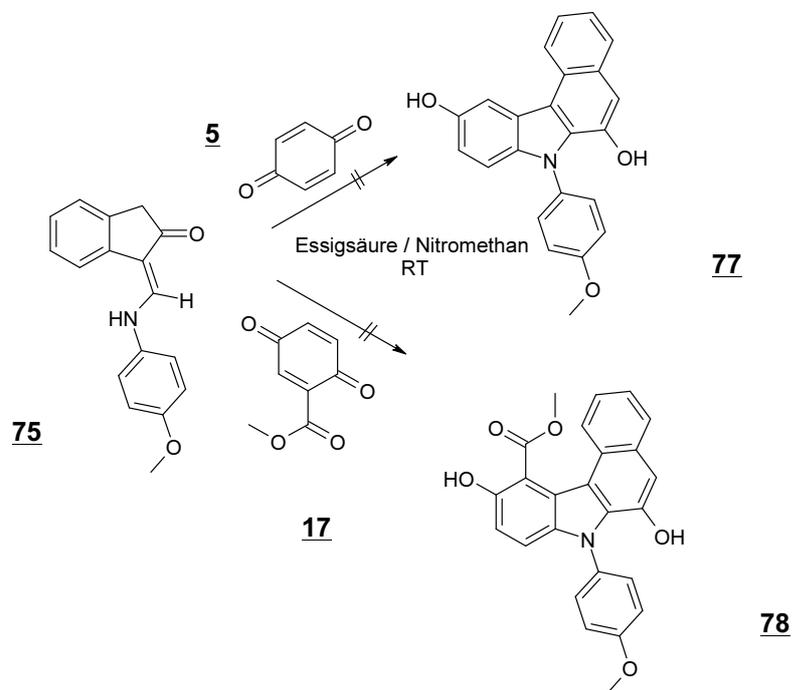


Abb. 11: Chemische Verschiebung des jeweiligen olefinischen Protons in DMSO-*d*₆ der Verbindungen **75** und **76** im Vergleich.

7.7. Umsetzung mit *p*-Benzochinon **5** und 2-Methoxycarbonyl-*p*-benzochinon **17**

Auch in diesem Fall konnten nicht die den Benzo[*b*]carbazolen isomeren Verbindungen **77** und **78** isoliert werden (Schema 28). Der Reaktionsansatz zeigt eine Vielzahl von

Reaktionsprodukten, die weder mit einer präparativen DC noch mit einer Kieselgelsäule aufgetrennt werden konnten.



Schema 28: Versuch zur Darstellung der Verbindungen **77** und **78**.

8. Modifizierung der Cyclohepta[b]indolone 45a und 51

Diepenbrock⁴² konnte durch Umsetzung von β -Aminocrotonsäureethylestern mit 1,2-Naphtochinon das chinoide Benzo[e]indol 79 darstellen, welches eine starke Cytotoxizität gegenüber humanen Lungenkarzinomzellen aufwies. Honl⁴³ konnte durch Oxidation des entsprechenden 5-Hydroxypyrrlochinolin mit Cer(IV)ammoniumnitrat die gegen Colocarzinomzellen wirksame, orthochinoide Verbindung 80 darstellen, während es Czwallina⁴⁴ gelang durch Behandeln mit verdünnter Salpetersäure 5-Hydroxypyrrlochinoline in die jeweiligen Orthoquinone zu überführen und konnte so die wirksame Verbindung 81 darstellen (Abb. 12).

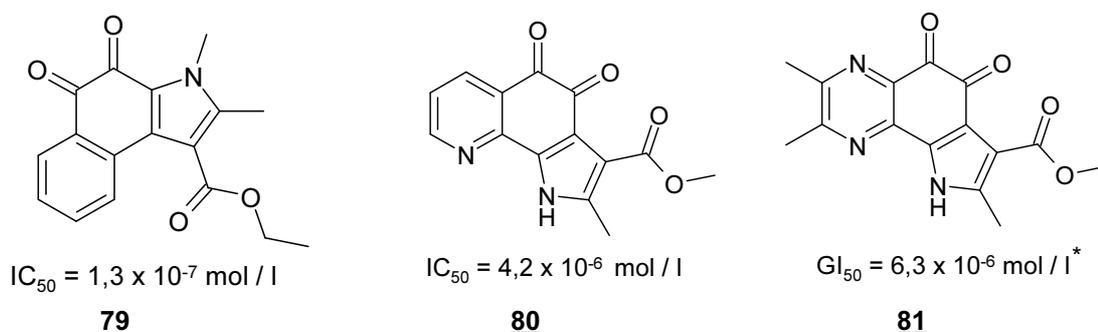


Abb.12

*Durchschnittliche Konz. für eine 50%tige Wachstumshemmung von sechzig humanen Karzinomzelllinien

Aufgrund dieser Ergebnisse, sollte nun versucht werden, durch Oxidation der phenolischen Struktur der Verbindung 51, ebenfalls das pharmazeutisch interessante o-Chinon darzustellen und dieses auf eine eventuell vorhandene Cytotoxizität zu testen.

8.1. Oxidation der Indolone 45a und 51 zu den entsprechenden o-Chinonen 82 und 84

Die bisher noch nicht pharmakologisch untersuchte Verbindung 82 konnte Pitzler⁴⁵ durch Oxidation der Verbindung 45a mit einem Überschuss Bleitetraacetat in Eisessig bei Raumtemperatur darstellen. Dabei konnte die ebenfalls denkbare Verbindung 83 aufgrund

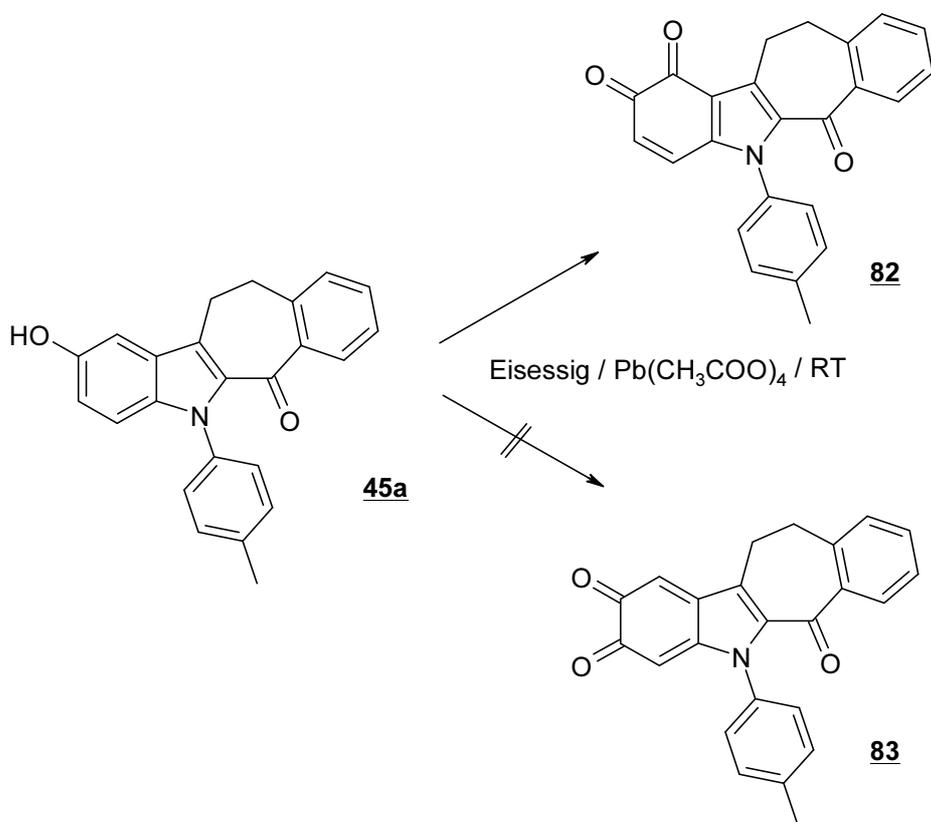
⁴² W. Diepenbrock, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2000**

⁴³ I. Honl, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1998**, 110-111

⁴⁴ S. Czwallina, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2001**, 68-71

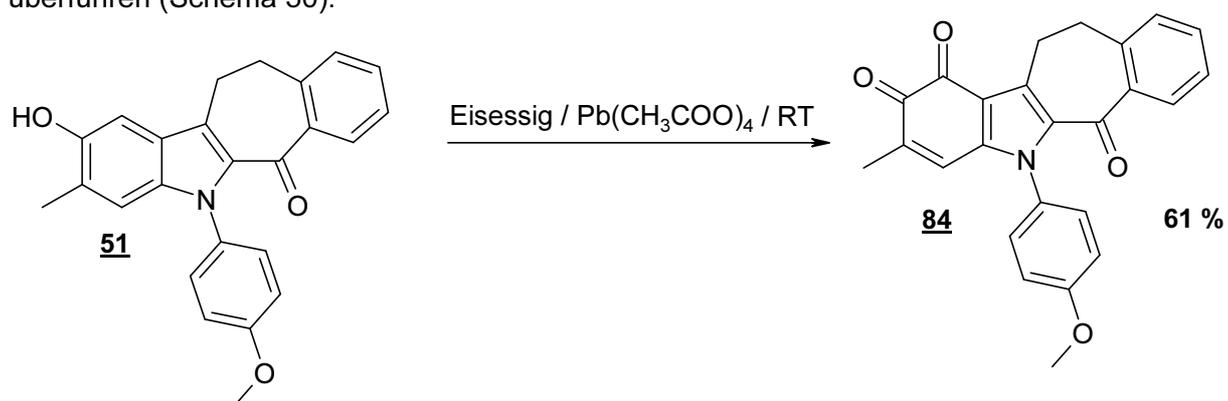
⁴⁵ H. Pitzler, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1991**, 117-118

eines im $^1\text{H-NMR}$ nachweislichen AB-Systems der Protonen 3-H und 4-H ausgeschlossen werden (Schema 29).



Schema 29: Darstellung des o-Chinons **82** nach Pitzler.

In gleicher Weise lässt sich auch die Verbindung **51** in das entsprechende o-Chinon **84** überführen (Schema 30).

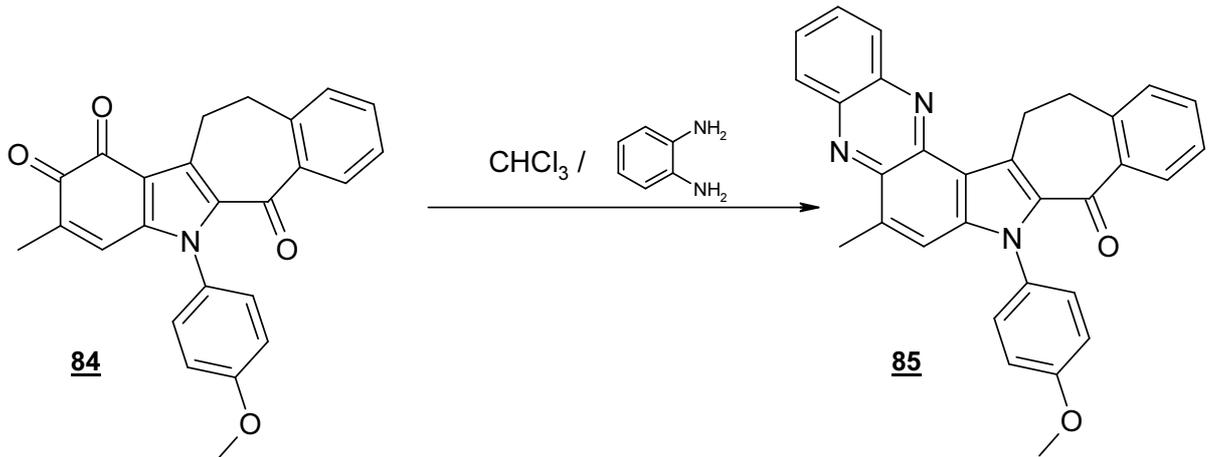


Schema 30: Darstellung des Orthoquinons **84**.

8.2. Spektroskopische Charakterisierung der Verbindung 84

8.2.1. IR-Spektroskopie

Das Fehlen der phenolischen OH-Bande sowie das Auftreten von zwei zusätzlichen C=O-Banden bei 1684 cm^{-1} und 1664 cm^{-1} stehen mit dem Strukturvorschlag 84 in Einklang. Zusätzlich lässt sich die Verbindung 84 in das entsprechende Phenazinderivat 85 überführen, wodurch im IR-Spektrum nur noch die Carbonylbande des Cycloheptononringsystems bei 1621 cm^{-1} zu erkennen ist (Schema 31).



Schema 31: Darstellung des Phenazinderivates 85.

8.2.2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Das Kernresonanzspektrum der Verbindung 85 zeigt kein Signal eines austauschbaren Protons. Weiterhin entfällt in Übereinstimmung mit Struktur 85 das Signal des aromatischen Protons 1-H. Das Singulett des aromatischen Protons 7-H ist deutlich bei $6,58\text{ ppm}$ zu erkennen.

8.3. Testergebnisse des Orthochinons 84

Wie bereits erwähnt, konnten Honl und Czwallina durch geeignete Oxidation des entsprechenden 5-Hydroxypyrrlochinolins- bzw. chinoxalins Orthochinone mit einer starken cytotoxischen Potenz darstellen. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen, konnte das Indolon 51 durch Oxidation zum Orthochinon 84 nicht in eine aktive Verbindung überführt werden. Auch das Orthochinon 84 muss aufgrund des Vortestes als inaktiv bezeichnet werden (Tab. 5).

	% Wachstum <u>84</u>	% Wachstum <u>51</u>
NCI-H 460	115	101
MCF 7	86	81
SF-268	123	116

Tab. 5: Ergebnisse des 3-Zellinienvortestes der Verbindungen 51 und 84.

8.4. Darstellung der Mannichbasen 90, 91, 92 aus den Indolonen 45a und 51

Eine weitere Möglichkeit, die Cytotoxizität einer Verbindung zu steigern, stellt die Darstellung von Mannichbasen dar, die durch geeignete Aminomethylierung erhalten werden können. Pitzler⁴⁶ gelang es durch die Aminoalkylierung des Hydroxybenzo[b]barbazols 86 (Schema 32) mit Triethylhexahydrotriazin (THT) und BDAM die Mannichbasen 87 und 88 darzustellen, die als Hydrochloride im Zelltest gegenüber den humanen Carzinomzelllinien CX 1 (Colonkarzinom) und LX 1 (Lungenkarzinom) eine starke cytotoxische Potenz aufwiesen⁴⁷ (Tab. 6).

	CX 1 IC ₅₀	LX 1 IC ₅₀
87-HCl	4,0 x 10 ⁻⁷ μM	2,9 x 10 ⁻⁷ μM
88-HCl	3,6 x 10 ⁻⁸ μM	4,0 x 10 ⁻⁸ μM

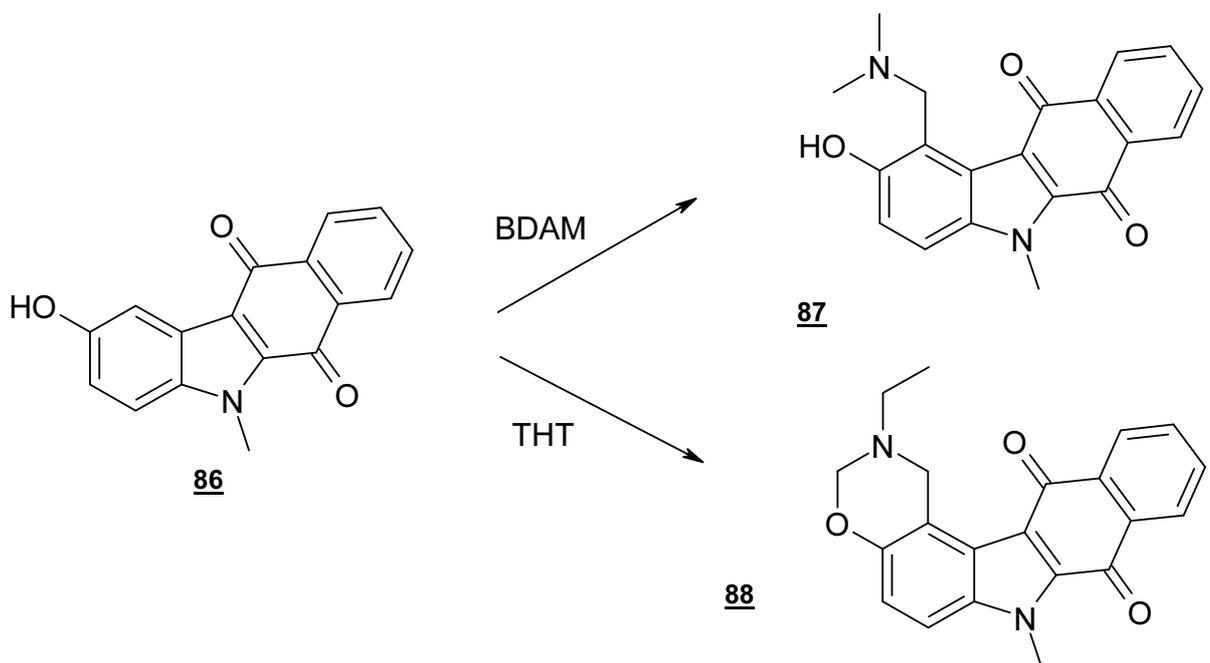
Tab. 6: Testergebnisse (Kristallviolett-Assay) der jeweiligen Hydrochloride der Mannichbasen 87 und 88.

⁴⁶ U. Kuckländer, K. Kuna, H. Pitzler, *Arch. Pharm.*, **1994**, 327, 137-142

⁴⁷ Testung durch die BASF-AG, Ludwigshafen, Dr. Hamprecht

Gul⁴⁸ und Mitarbeiter beobachteten, dass die Dezimierung des Glutathionspiegels in Jurkat-Zellen stark mit der Dosis der zugesetzten Mannichbase korreliert. Die somit ausgelöste Entgleisung des Stoffwechsels der Zelle (z.B. Störung des Pentosephosphatzyklus) ist Grund für die cytotoxische Wirkung.

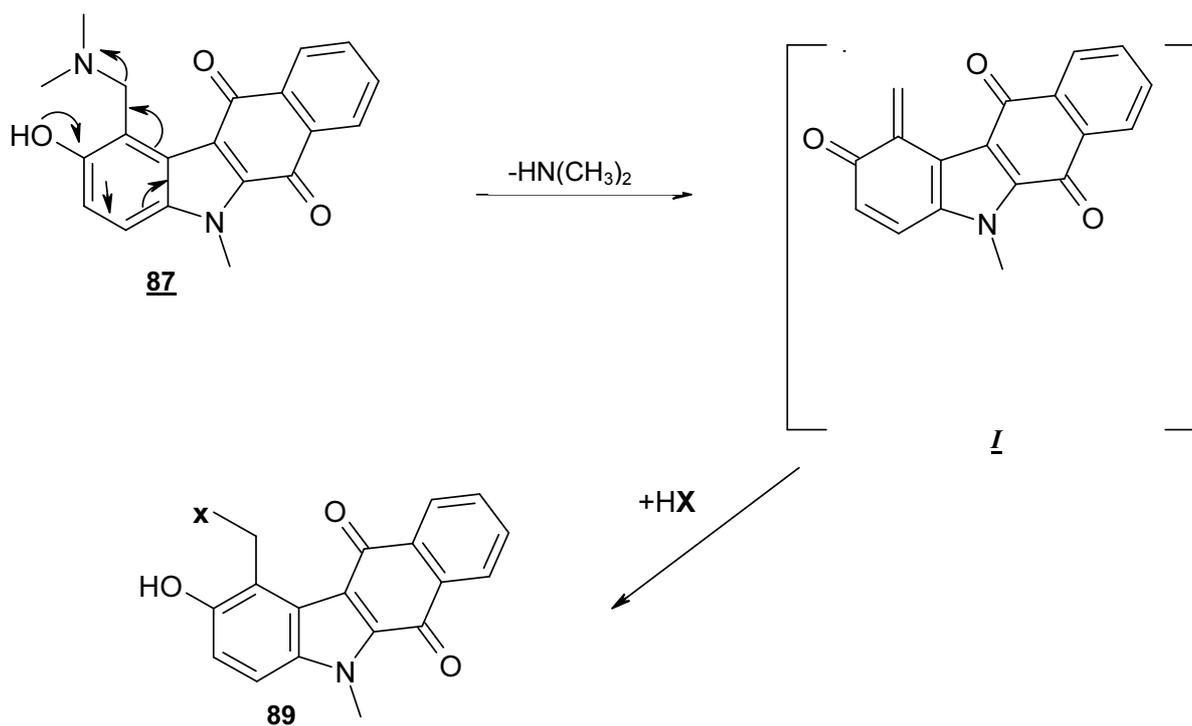
Das Modell geht hier von einer Alkylierung aus, was auf ein elektrophiles Intermediat **I** zurückzuführen ist, das durch eine vorgeschaltete Desaminierung gebildet wird⁴⁹. Dieses ist dann in der Lage mit einem Bionukleophil **HX** (Proteine, DNA) eine kovalente Bindung und somit das Additionsprodukt **89** auszubilden, was im Falle der DNS u.a. zur Störung der Proteinbiosynthese führen kann (Schema 33).



Schema 32: Darstellung der Mannichbasen **87** und **88** nach Pitzler.

⁴⁸ M. Gul, H.I. Gul, J. Vepsalainen, E. Erciyas, O. Hanninen, *Arzneimittelforschung*, **2001**, 51, 679

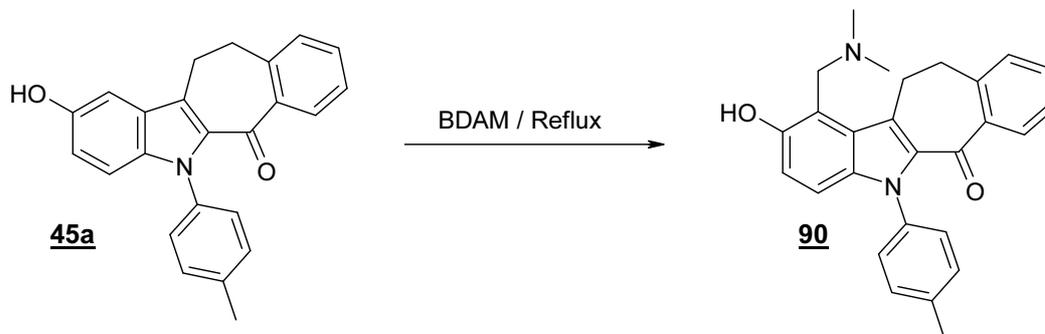
⁴⁹ Dimmock J.R., N.M. Kandepu, Hetherington M., J.W. Quali, U. Pugazhenti, A. M. Sudom, M. Chamankhah, P. Rose et. al., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1014



Schema 33: Mögliche Reaktion der Mannichbase **87** mit einem Nucleophil HX (nach Dimmock et. al.).

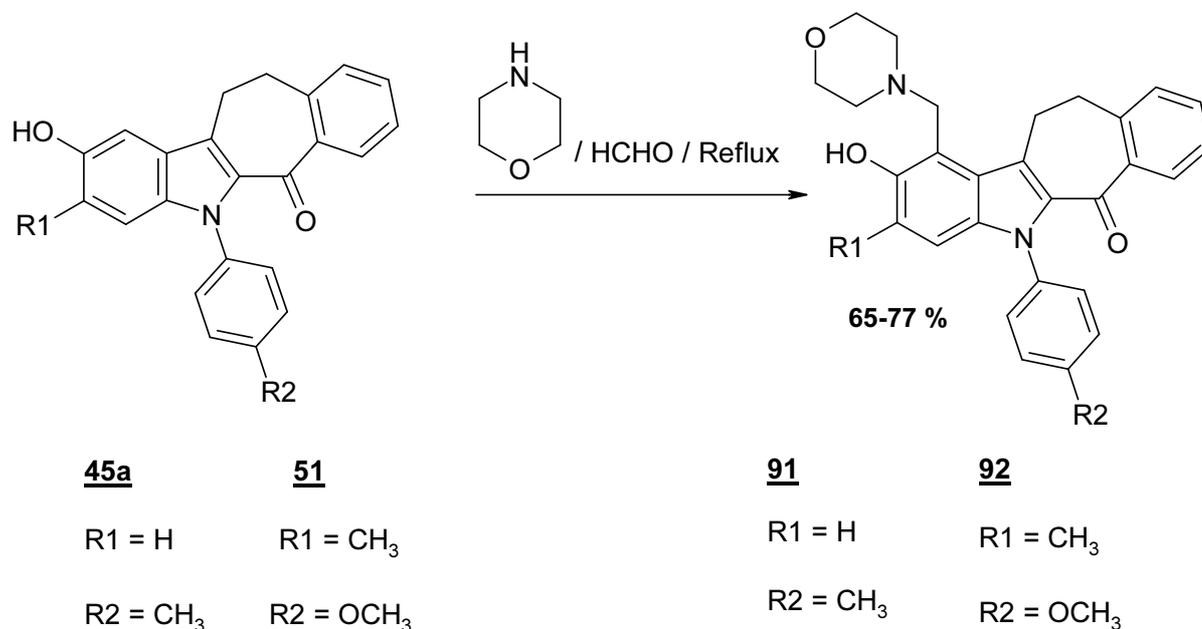
8.5. Synthese der Mannichbasen **90**, **91**, **92**

Die Aminoalkylierung der Indolone **45a** und **51** kann auf zwei Synthesewegen geschehen. Einerseits kann das entsprechende Indol zwischen 30-48h in BDAM erhitzt werden (Schema 34), andererseits kann, in Anlehnung an Mannich, die Umsetzung mit Formaldehyd und dem entsprechenden sekundären Amin in Ethanol erfolgen (Schema 35). Beide Routen führen mit guten Ausbeuten zur entsprechenden Mannichbase.



Schema 34: Aminomethylierung des Indolons **45a** durch BDAM.

Aus Schema 34 ist ersichtlich, dass die Synthese nur auf die Bildung von Mannichbasen mit einer N,N-Dimethylaminostruktur beschränkt ist. Die Variante nach Mannich (Schema 35) stellt die Möglichkeit dar, eine breitere Anzahl an Aminen umzusetzen:



Schema 35: Aminoalkylierung in Anlehnung an Mannich.

8.6. Spektroskopische Charakterisierung der Mannichbasen 90-92

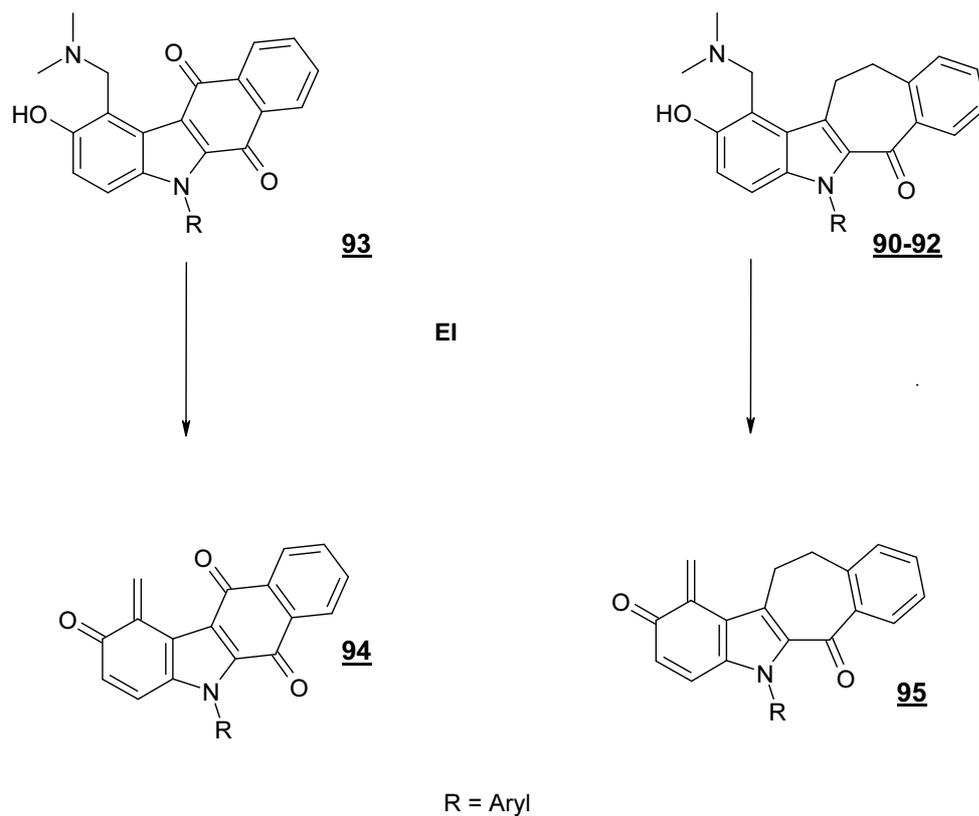
8.6.1. ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektroskopie (CDCl₃)

Das gespreizte Protonenspektrum zeigt bei der Mannichbase 92 deutlich bei 6,98 ppm das Signal des aromatischen 4-H. Die aromatischen Protonen 4-H und 3-H der Verbindung 90 treten als klares AB-System bei 6,85 ppm und 6,69 ppm in Resonanz. Bei allen Mannichbasen ist der Verlust des Protons 1-H zu verzeichnen. Stattdessen ist ein neues Signal mit einer Intensität von zwei Protonen zu erkennen, welches der Aminomethylengruppe zuzuordnen ist.

8.6.2. Massenspektrometrie

Die Massenspektren der Verbindungen 90-92 zeigen die schwachen Molpeaks der jeweiligen Base. Bei allen Verbindungen erkennt man das Auftreten eines stabilen

Fragmentes, das eine um das entsprechende Amin niedrigere Massenzahl aufweist. Ashe⁵⁰ konnte dieses Phänomen auch bei den von Benzo[b]carbazol abgeleiteten Mannichbasen **93** feststellen und postulierte die Bildung eines durch Desaminierung entstandenen o-Chinonmethidderivat **94**. Auch hier kann davon ausgegangen werden, dass es unter den Umständen der Elektronenstoßionisation (EI) durch Beteiligung des Phenolwasserstoffs zur Bildung des analogen o-Chinonmethidderivates **95** kommen kann (Schema 36).



Schema 36: Fragmentierung zum o-Chinonmethidderivat durch EI.

⁵⁰ C. Ashe, Dissertation Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, **2002**, 107

8.7. Testergebnisse der Mannichbasen 90-92

Die im 60-Zellinientest untersuchten Mannichbasen 90-92 zeigen eine schwache cytotoxische Potenz über das gesamte Panel von sechzig humanen Karzinomzellen (Tab. 7).

	<u>90</u>	<u>91</u>	<u>92</u>
	NSC 735468	: NSC : 735469	NSC : 735471
$\log_{10}GI_{50}$	-4,7	-4,22	-4,3

Tab. 7: Durchschnittliche Konz. für eine 50 %ige Wachstumshemmung von sechzig humanen Karzinomzelllinien der Mannichbasen 90-92

Interessant scheinen jedoch die Mannichbasen 91 und 92 zu sein, die schon bei einer Konzentration von 10^{-8} M eine 50 %ige Wachstumshemmung der Colonkarzinomzelllinie HAT 29 bewirken (Abb. 13 und Abb. 14). Die Mannichbase 90 zeigt, obwohl die Strukturunterschiede marginal sind, diese Eigenschaft nicht.

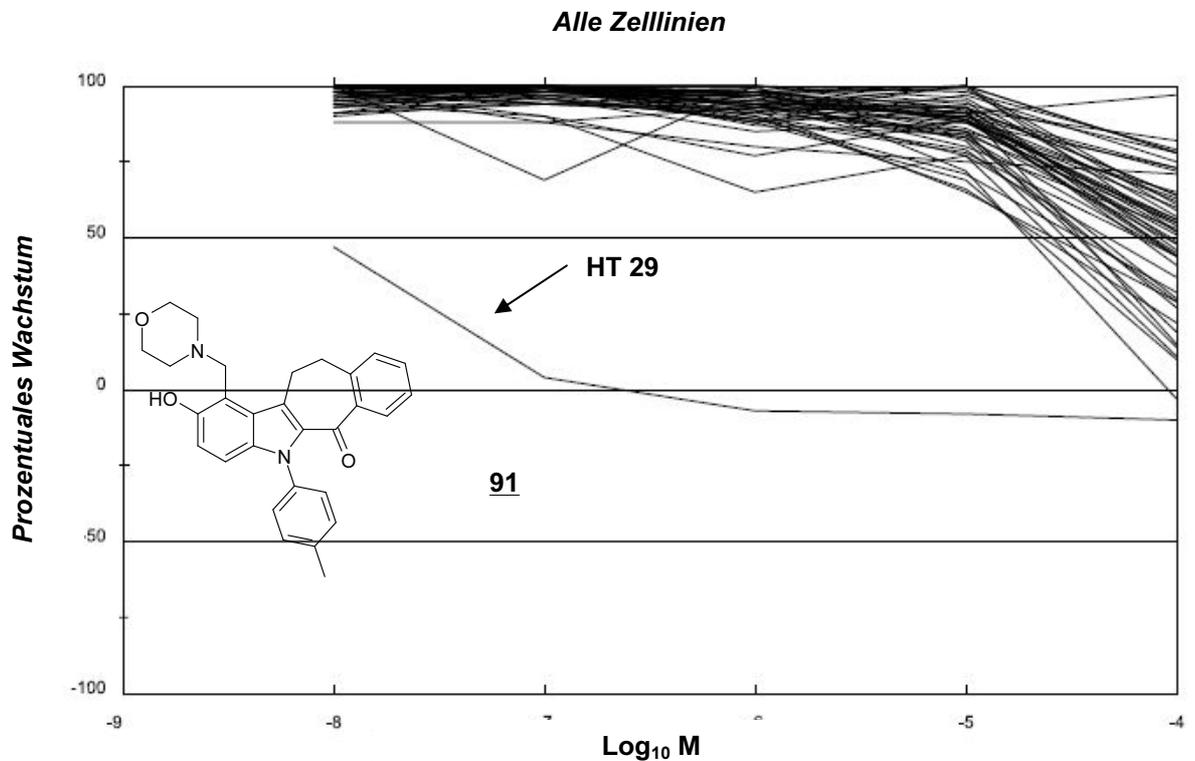


Abb. 13: 60-Zellinienassay der Mannichbase 91.

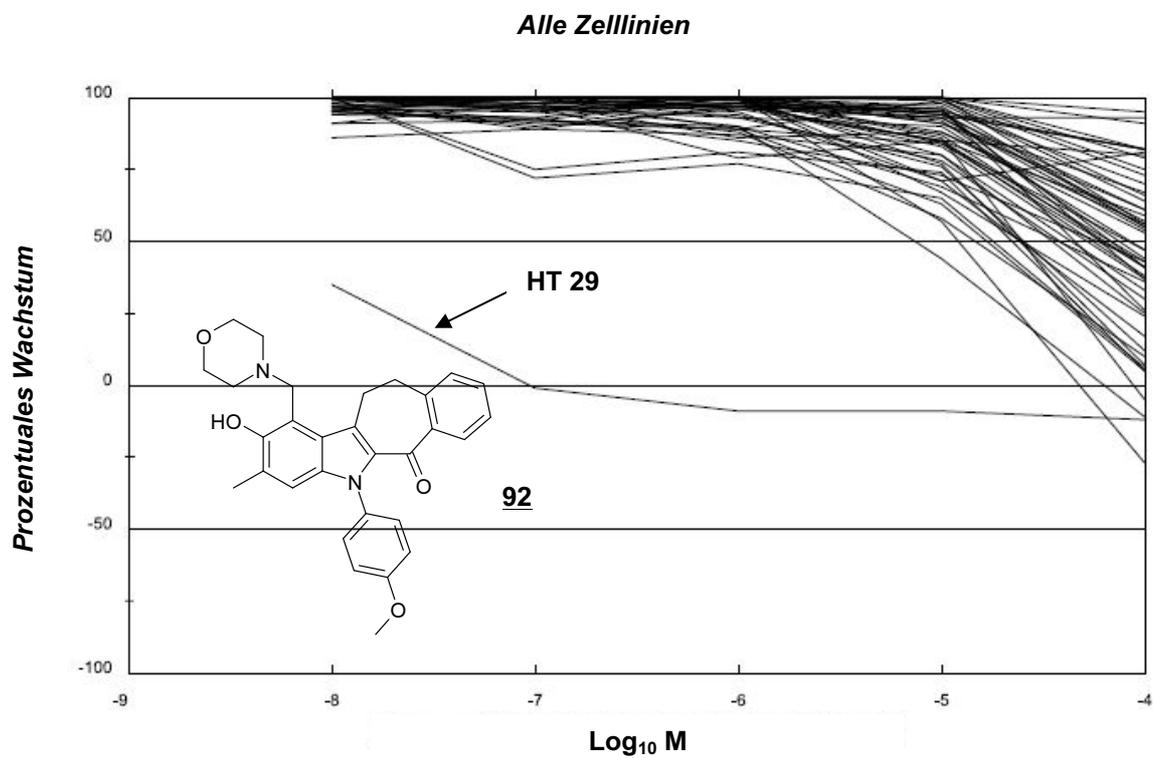
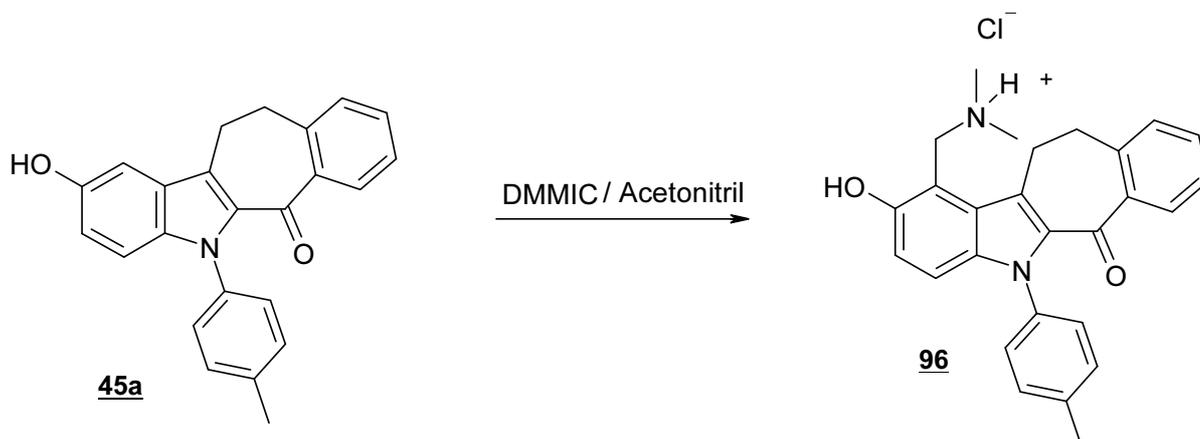


Abb. 14: 60-Zelllinienassay der Mannichbase **92**.

8.8. Synthese des Mannichbasensalzes 96

Durch Umsetzung des Indolons 45a mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid (DMMIC) in siedendem Acetonitril erhält man das Hydrochlorid 96 mit einer Ausbeute von 77 % (Schema 37).



Schema 37: Darstellung des Hydrochlorid 96 aus dem Indolon 45a.

8.9. Spektroskopische Charakterisierung des Mannichbasensalzes 96

8.9.1. Infrarotspektroskopie

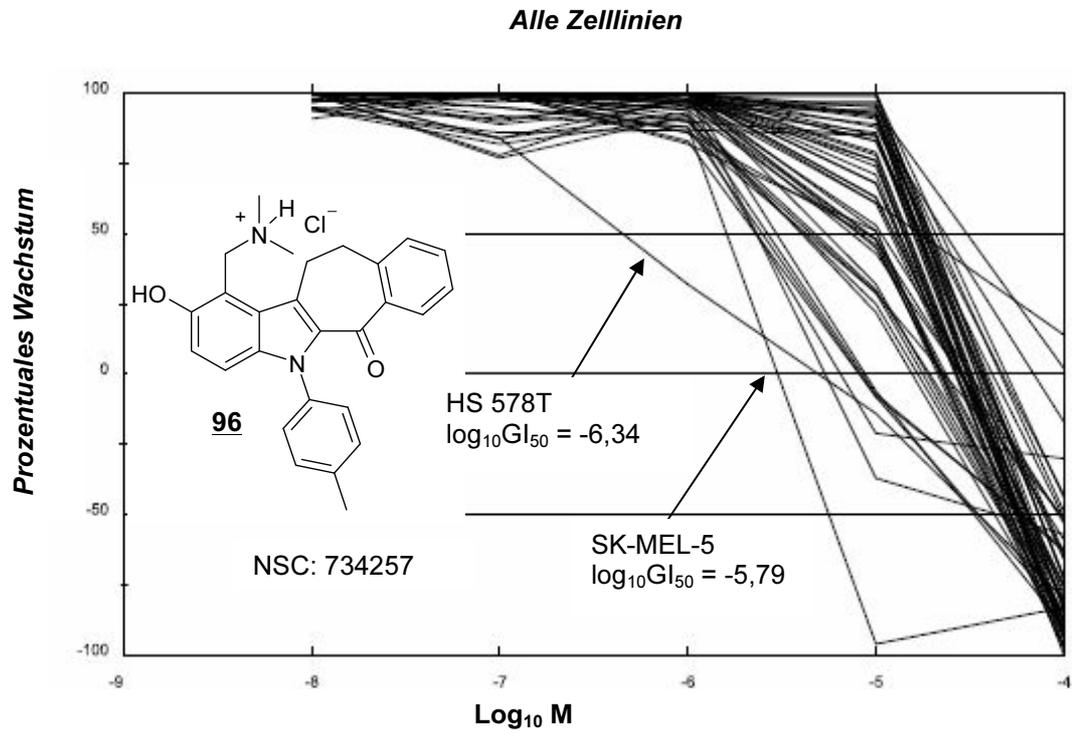
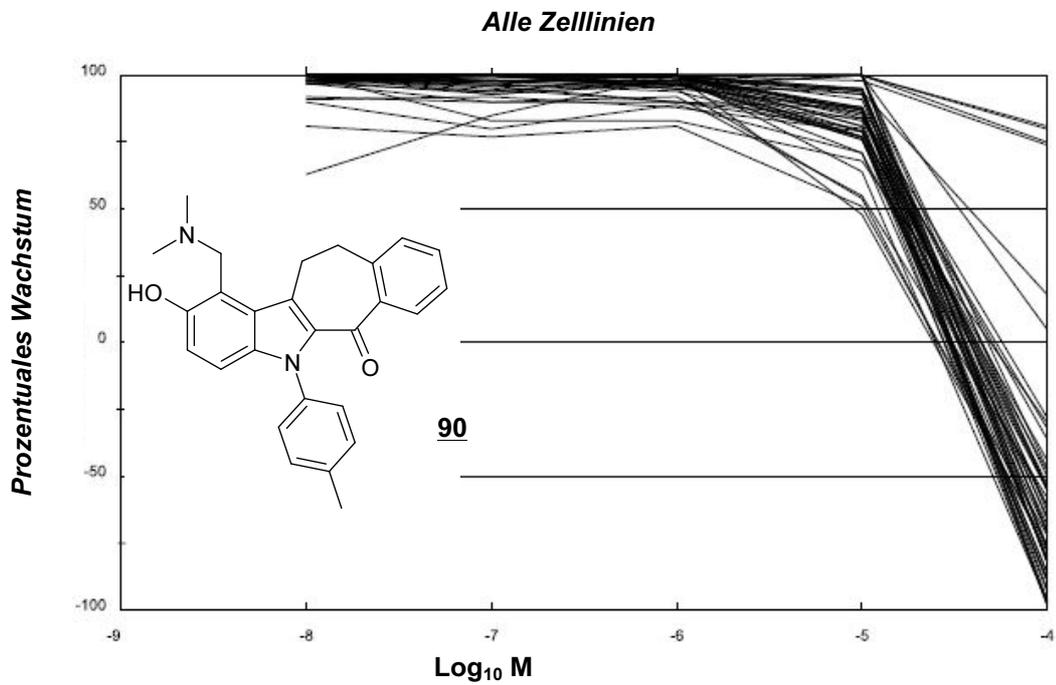
Im Gegensatz zum IR-Spektrum der Mannichbase 90 erkennt man eine zusätzlich breite Bande zwischen 3417 cm^{-1} und 3126 cm^{-1} , die der "Dimethylammoniumbande" zugeordnet werden muss.

8.9.2. $^1\text{H-NMR-Spektroskopie (DMSO-}d_6\text{)}$

Im Protonenspektrum ist deutlich bei 9,39 ppm das breite Signal des austauschbaren Protons der "Dimethylammoniumgruppe" zu erkennen. Auffällig ist jedoch, dass die Methylenprotonen der Dimethylammoniumgruppe des Mannichbasensalzes nicht als scharfes Triplett aufspalten. Erst bei Spreizung des Methylenprotonensignals der Verbindung 96 erkennt man eine schwache Aufspaltung zum Triplett. Die Methylenprotonen der Mannichbase 90 zeigen im Protonenspektrum ein scharfes Singulett, welches auch bei Spreizung keine Aufspaltung aufweist. Die Erklärung hierfür scheint die Reaktion zwischen Salz und Lösungsmittelwasser zu sein, was dazu führt, dass das Salz aufgrund der Gleichgewichtsreaktion zur freien Base dissoziiert, und so das Methylenprotonensignal nur noch makroskopisch als verbreitertes Signal zu erkennen ist.

8.10. Testergebnisse des Mannichbasensalzes 96

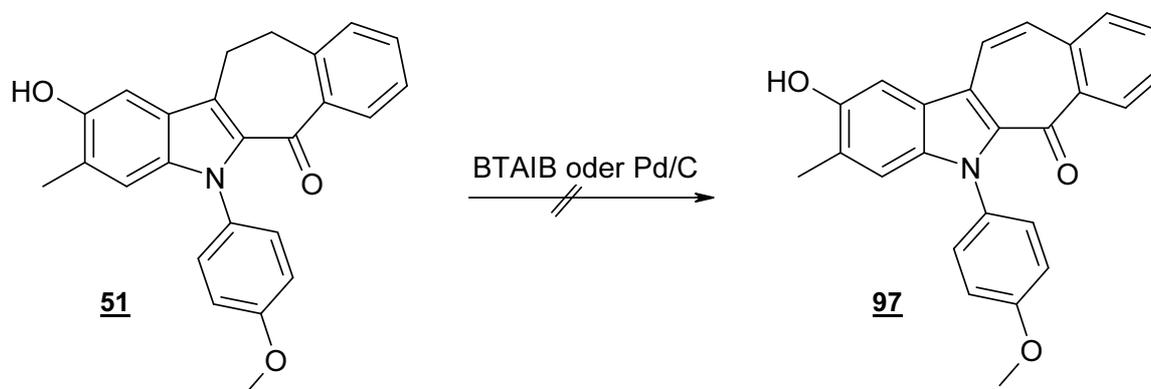
Im Falle des Salzes 96 kann gegenüber der freien Base 90 eine Steigerung der Cytotoxizität festgestellt werden. So konnte der durchschnittliche $\log_{10}\text{GI}_{50}$ Wert von $-4,7$ auf $-5,01$ gesteigert werden. Die Abbildungen 15 und 16 zeigen die jeweiligen 60 Zelllinienassays der freien Base 90 im Vergleich zum Hydrochlorid 96. Besonders auffällig sind die Zelllinien HS 578T (Brustkarzinom) und die Melanomzelllinien SK-MEL-5, die auf die Verbindung 96 ansprechen.

Abb. 15: 60-Zelllinienassay des Hydrochlorides **96**Abb. 16: 60-Zelllinienassay der Mannichbase **90**

9. Versuche zur Dehydrierung des Indolons 51

Die von Pitzler⁵¹, Kreul⁵² und Asche⁵³ dargestellten Benzo[b]carbazolderivate zeigten bei der Untersuchung an humanen Karzinomzelllinien eine gute Wirksamkeit. Betrachtet man die Struktur dieser Substanzen, so fällt die Planarität dieser Verbindungsklasse auf. Somit erscheint eine Interkalation in die DNS als Ursache für die Cytotoxizität möglich. Eine Interkalation soll begünstigt werden durch eine Mindestmolekülfläche von 28 Å², was ungefähr einem Drei- bis Vierringsystem entspricht^{54,55}. Auch diese Eigenschaft erfüllen die Benzo[b]carbazolderivate.

Davon ausgehend schien es nun interessant, das Indolon 51, das aufgrund seiner zwei sp³-Kohlenstoffatome nicht planar ist, durch geeignete Oxidation in die Verbindung 97 zu überführen, die durch die nun vorhandene Planarität ein weitaus stärkeres cytotoxisches Potential aufweisen sollte als das Indolon 51. Auch Pitzler⁵⁶ unternahm den Versuch, das Indolon 45a durch Oxidation mit Bleitetraacetat bzw. 2,6-Dichlor-3,5-dicyan-p-benzochinon einzuebenen. Hierbei konnte jedoch das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Daher sollte nun versucht werden, das Indolon 51 mit Palladium auf Kohlenstoff bei Normalbedingungen bzw. mit BTAIB in siedendem Mesitylen zu oxidieren (Schema 35).



Schema 38: Versuch zur Dehydrierung des Indolons 51.

⁵¹ U. Kuckländer, K. Kuna, H. Pitzler, *Arch. Pharm.*, **1994**, 327, 139

⁵² J. D. Kreul, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1997**, 94-95

⁵³ C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2002**, 119-144

⁵⁴ K. J. Miller, J. Macrea, J.F. Pycior, *Biopolymers*, **1980**, 19, 2067

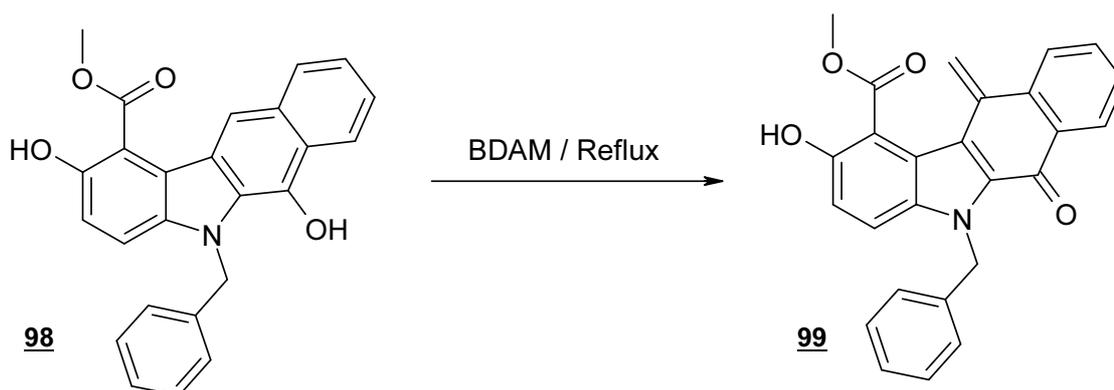
⁵⁵ U. Pindur, M. Haber, K. Sattler, *Pharmazie in unserer Zeit*, **1992**, 21, 21

⁵⁶ H. Pitzler, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1991**, 14-15

Auch diese Variante führt nicht zum gewünschten Produkt **97**. Stattdessen konnte nur das Edukt **51** isoliert werden.

10. Darstellung der Exomethylenverbindung **102a,b**

Asche⁵⁷ konnte das Benzo[b]carbazolderivat **98** durch mehrstündiges Erhitzen in BDAM unter Argon mit kat. Mengen Eisessig in die stark cytotoxische Exomethylenverbindung **99** überführen (Schema 39).



Schema 39: Darstellung der Exomethylenverbindung **99** nach Asche

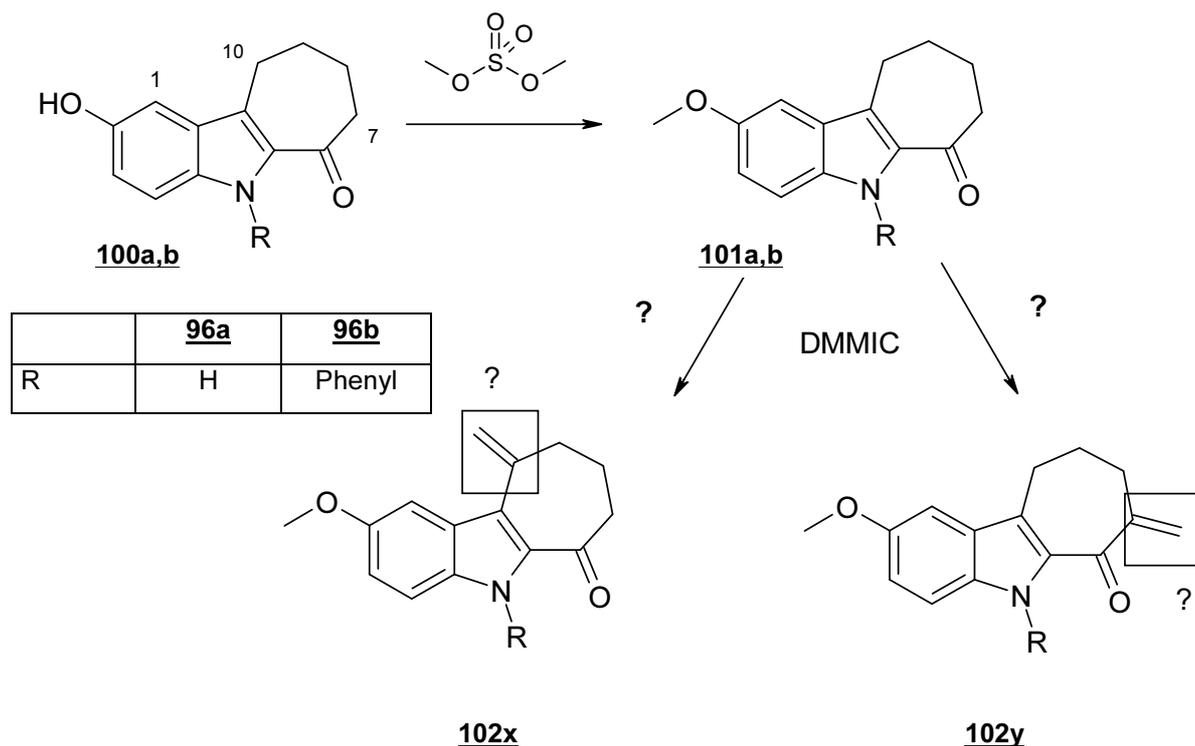
10.1. Synthese der Exomethylenverbindungen **102a,b**

Auch das von Töberich⁵⁸ dargestellte Cyclohepta[b]indolon **100a** kann unter Einsatz von DMMIC, trockenem Acetonitril und Siedehitze zur Exomethylenverbindung **102a** umgesetzt werden (Schema 34). Auch die neue, am Stickstoff phenylsubstituierte Verbindung **100b**, konnten wir nach der gleichen Methode in die Exomethylenverbindung **102b** überführen.

Allerdings ist in diesem Falle die Methylierung der phenolischen Form eine Notwendigkeit, da durch die sterische Hinderung der Angriff des DMMIC an Position 1 verhindert wird und so ein Angriff in 7- bzw. 10-Stellung möglich sein sollte (Schema 40).

⁵⁷ C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2002**, 142 und 344

⁵⁸ U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 2238-2244



Schema 40: Darstellung der Exomethylenverbindung **102a** und **102b**.

10.2. Spektroskopische Untersuchung der Exomethylenverbindung **102**

Um die genaue Position der Exomethylengruppe ausfindig zu machen, sollte die Verbindung **102b** anhand von kernresonanzspektroskopischen Experimenten intensiv untersucht werden.

10.2.1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (CDCl_3)

Die zwei olefinischen Protonen der Exomethylengruppe der Verbindung **102b** zeigen ihre Resonanz bei 5,45 ppm und 6,07 ppm, wobei im gespreizten Spektrum die geminale Kopplung dieser Protonen sichtbar wird. Durch die Kopplung mit einer benachbarten Methylengruppe erscheint das Signal bei 5,45 ppm verbreitert. Weiterhin erkennt man drei Multipletts zwischen 2,16 ppm und 3,19 ppm mit einer Integralintensität von sechs Protonen, die zweifelsfrei drei Methylengruppen zugeordnet werden können (Abb. 17 und Abb. 18). Dies zeigt zusätzlich, dass der Angriff des DMMIC am Cycloheptanonringssystem stattgefunden haben muss. Dennoch kann anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht exakt entschieden werden, an welcher Position sich die Exomethylengruppe befindet (Abb. 19).

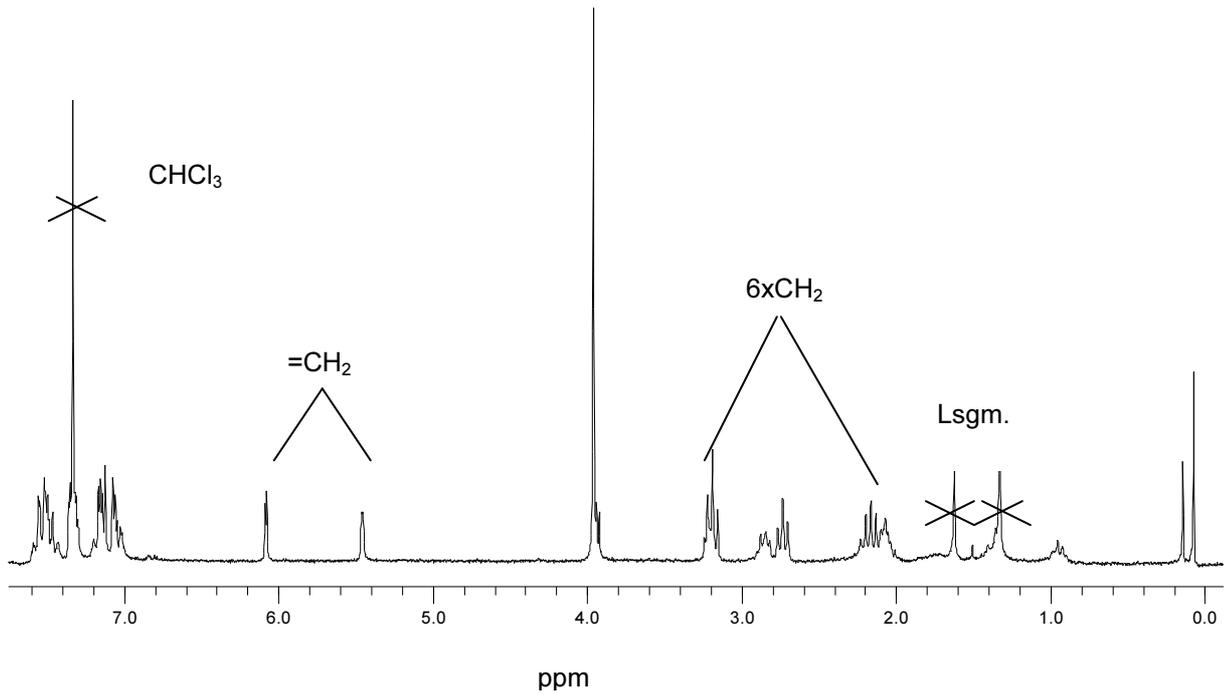


Abb. 17: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **102b** (200 MHz, CDCl_3)

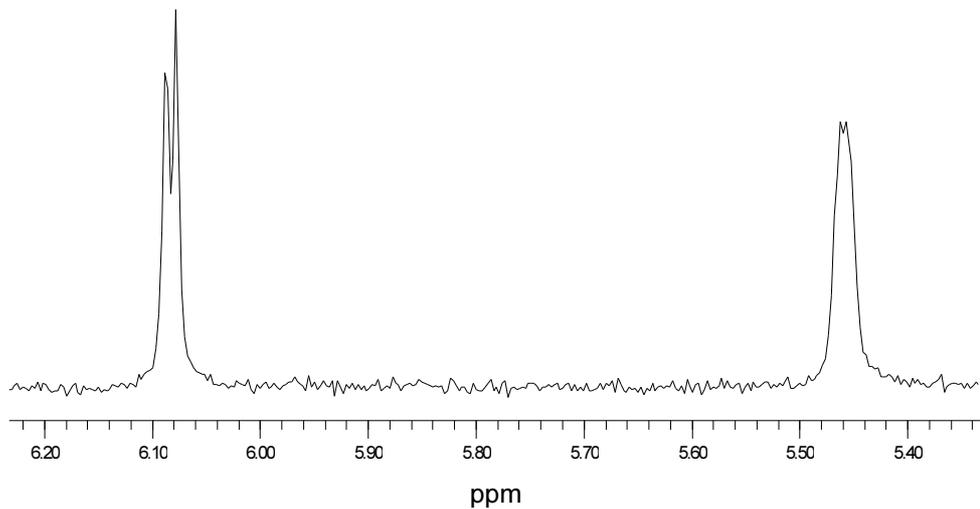


Abb 18: Gespreizter Signalbereich der Exomethylenprotonen der Verbindung **102b**

Die Aufspaltung der beiden olefinischen Protonen und der beobachtbare Tieffeldshift eines der beiden Protonen würde für die Position 7 sprechen, da hier der Anisotropieeffekt des Carbonylsauerstoffes eine solche Verschiebung verursachen könnte, die zusätzlich auch die

Aufspaltung des Signals erklären würde. Auch Asche⁵⁹ konnte im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **99** zwei Singulets für die olefinischen Protonen bei 6,30 ppm und 5,57 ppm feststellen. Auch hier sollte die Aufspaltung und die Tieffeldverschiebung in der Nähe zur Esterfunktion begründet liegen. Diese Werte decken sich gut mit den kernresonanzspektroskopischen Daten der olefinischen Protonen der Verbindung **102by**. Weiterhin ergeben sich übereinstimmende Daten mit dem von Schmidt⁶⁰ isolierten Sesquiterpenlacton 2-Desacetyl-4-O-tigloylchamissonolid **103**. Auch hier liegt die chemische Verschiebung der Exomethylenprotonen im Bereich der Protonen von Verbindung **102by** (Abb. 20). Würde die Exomethylengruppe an Position 10 lokalisiert sein, so sollte man ebenfalls ein aufgespaltenes Signal erwarten, jedoch aufgrund des fehlenden Anisotropieeffektes bei deutlich niedrigeren Deltawerten. Auch der vorhandene negative mesomere Effekt der Carbonylgruppe hat aufgrund der stark gewinkelten Struktur und die dadurch begründete schlechte Konjugation zur Exomethylengruppe, keinen starken Einfluss auf die chemische Verschiebung der olefinischen Protonen.

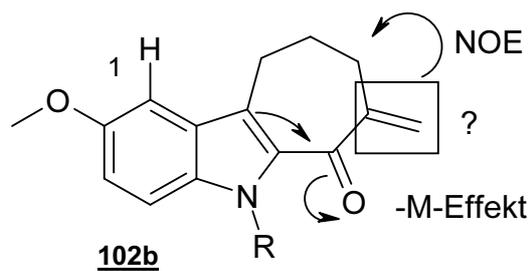


Abb. 19: Mögliche Position der Exomethylengruppe in **102b**

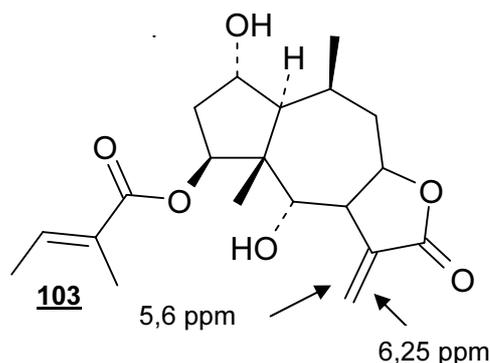


Abb. 20: Chemische Verschiebung der Exomethylenprotonen im 2-Desacetyl-4-O-tigloylchamissonolid **103**

10.2.2. NOE-Spektroskopie (CDCl₃)

Erst NOE-spektroskopische Untersuchungen der Verbindung **102b** können die Position der Exomethylengruppe sicher identifizieren. So sollte, im Falle der Substitution an Position 10, ein deutlicher Crosspeak eines der beiden olefinischen Protonen mit dem 1-H des Phenolethersystem und der 9-Methylengruppe zu erkennen sein. Im Falle der Position 7 kann nur die Kopplung mit der 8-Methylengruppe zu Tage treten, jedoch keine Kopplung im Aromatenbereich.

⁵⁹ C. Asche, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2002**, 108

⁶⁰ T. J. Schmidt, Dissertation Heinrich-Heine Universität, **1994**, 64-67

Das in Abbildung 21 gezeigte NOE-Spektrum der Verbindung **102b** zeigt einen deutlichen Crosspeak mit einer benachbarten Methylengruppe, jedoch keine Kopplung im Aromatenbereich. Aufgrund der guten Übereinstimmung mit den Vergleichsdaten der Verbindungen **99** und **103** und dem Ergebnis der NOE-spektroskopischen Untersuchung sollte davon ausgegangen werden, dass der Angriff des DMMIC bei den Ausgangsverbindungen **101a** und **101b** an Position 7 stattgefunden haben muss und demgemäß dem Reaktionsprodukt **102** die Struktur **102by** zukommt.

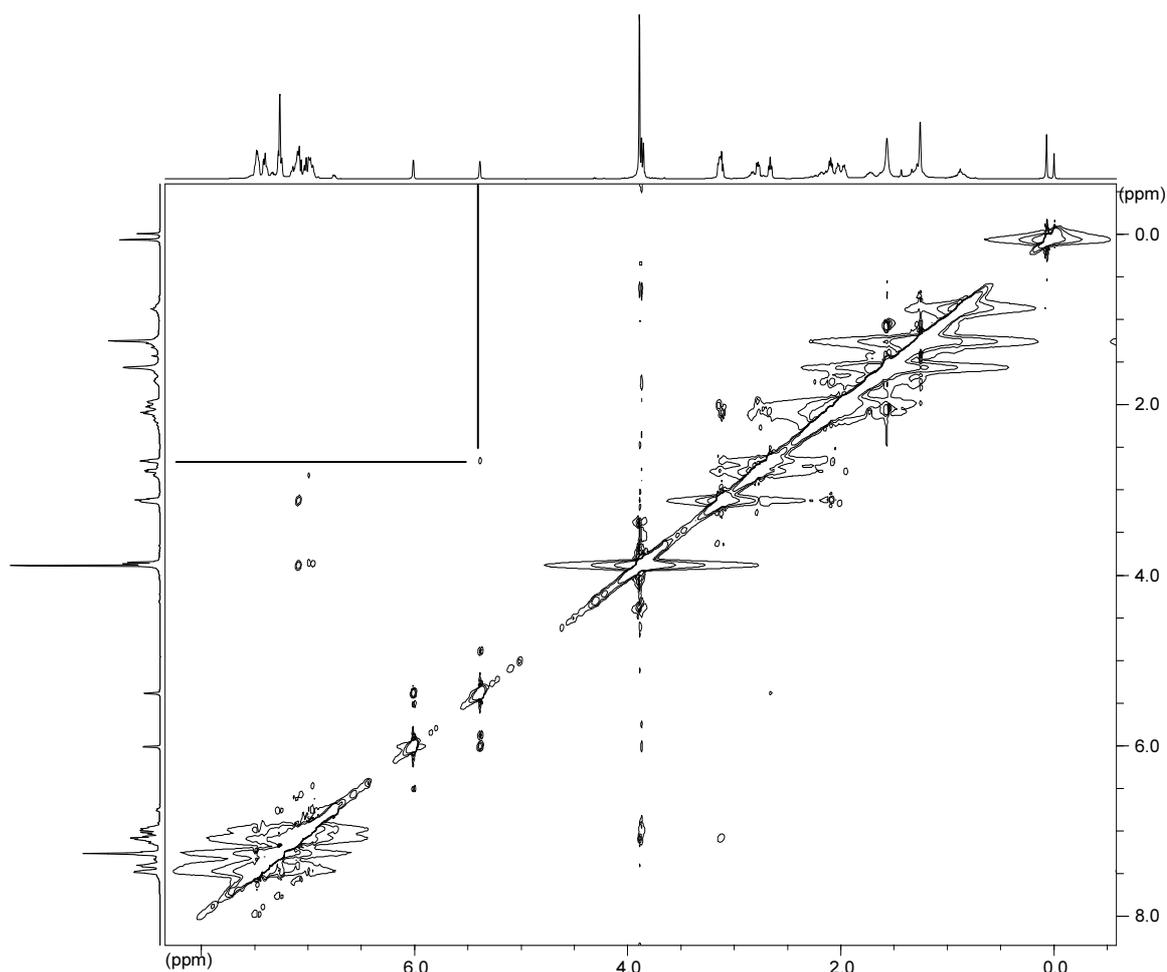
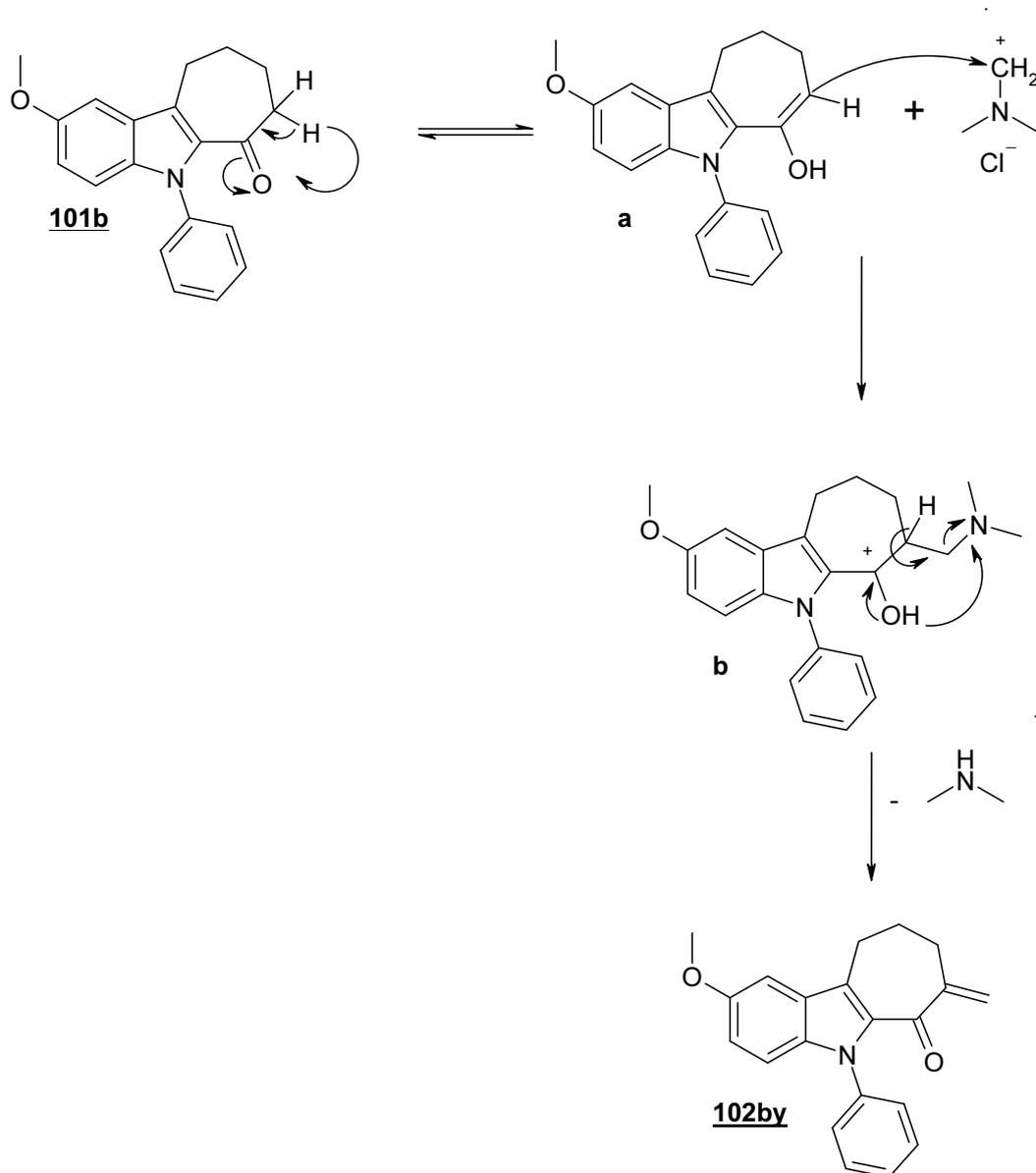


Abb. 21: NOE-Spektrum der Verbindung **102by** (500 MHz, CDCl_3)

10.3. Diskussion des Reaktionsmechanismus

Im Gegensatz zu Asche (Schema 39) verläuft die Synthese der Exomethylenverbindung **102by** nicht über eine phenolische Form. Hier (Schema 41) sollte der Angriff am DMMIC durch die Enolform **a** der Verbindung **101by** erfolgen. Das sich daraus bildende Intermediat

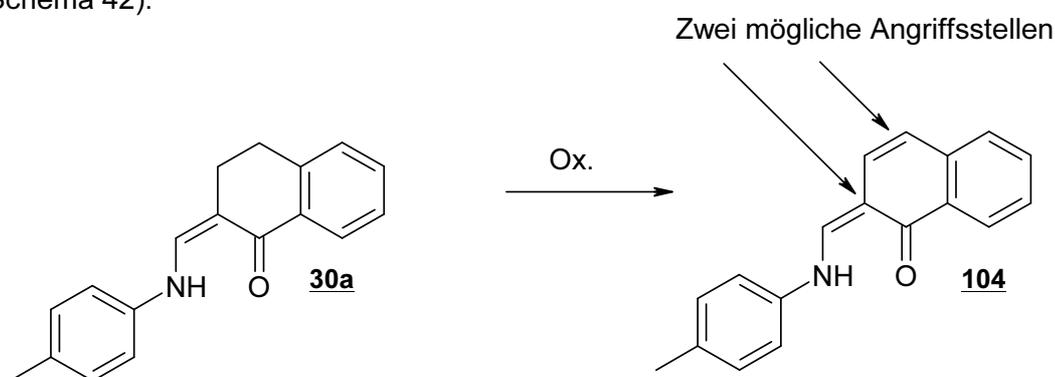
b kann sich nun unter Abspaltung von Dimethylamin und Ausbildung der Exomethylenverbindung **102by** stabilisieren.



Schema 41: Denkbare Reaktionsmechanismus der Synthese der Verbindung **102by**.

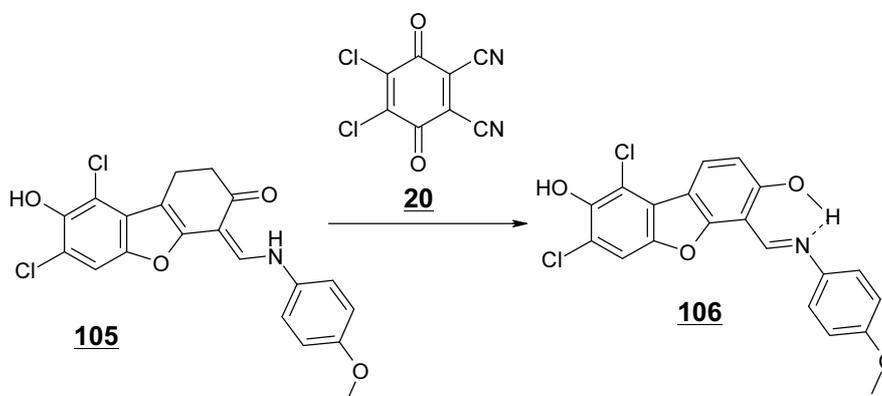
11. Oxidation des Enaminons **30a** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ) **20**

Die unter Kapitel 3 geschilderte Problematik im Bezug auf die Darstellung weiterer Cyclohepta[b]indole kann einerseits damit erklärt werden, dass das Chinon einen zweiten Angriff des Enaminons ermöglicht und es so zu einer Vielzahl von unerwünschten Nebenprodukten kommt, andererseits ist es aber auch denkbar, dass es durch vorhandenes Chinon zur Oxidation der aliphatischen Struktur des Enaminone **30a-f** kommt und so die olefinische Struktur **104** gebildet wird, die wiederum einen zweiten Angriff am Chinon ermöglicht. Um dieses Postulat zu überprüfen, sollte nun der Versuch unternommen werden, das Enaminon **30a** mit einem chinoiden Oxidationsmittel in die olefinische Struktur **104** zu überführen (Schema 42).



Schema 42: Oxidation des Enaminons **30a** zum Olefin **104**.

Kuckländer und Töberich⁶¹ war es möglich das Benzofuran **105** erfolgreich mit einem 20 %tigen molaren Überschuss DDQ **20** zur aromatischen Struktur **106** zu oxidieren (Schema 43).



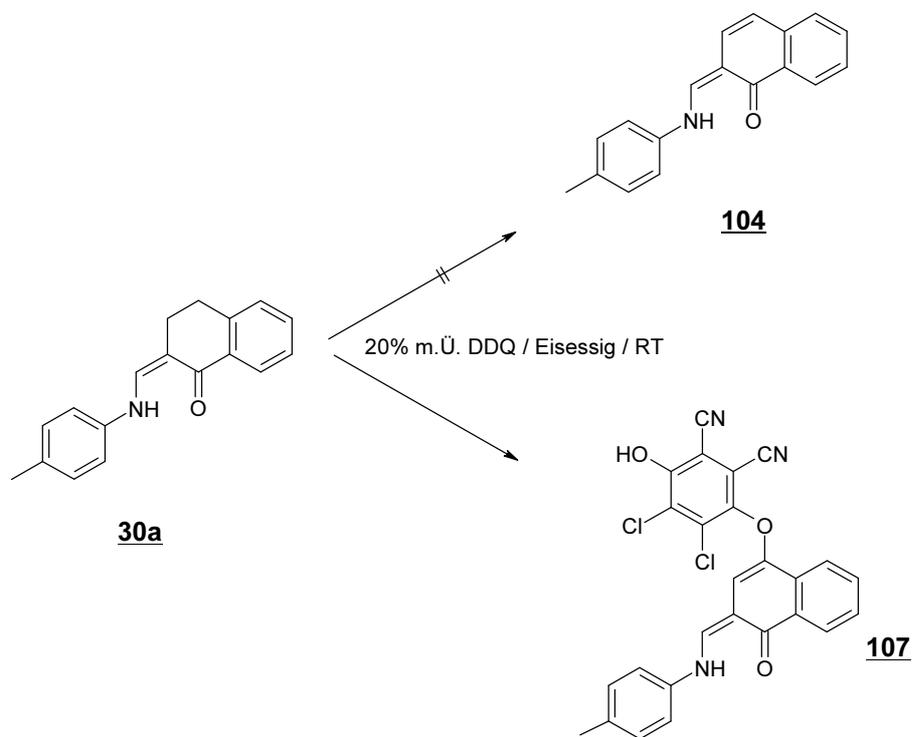
Schema 43: Oxidation der Verbindung **105** mit DDQ **20**.

⁶¹ U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.*, **1983**, 116, 152-158

Um zu überprüfen, ob das Enaminon **30a** zur Verbindung **104** dehydriert werden kann, sollte die Oxidation des Enaminons mit DDQ **20** durchgeführt werden.

11.1. Umsetzung des Enaminons **30a** mit DDQ **20**

Die Umsetzung des Enaminons **30a** mit DDQ **20** in Eisessig bzw. Nitromethan oder Dioxan führen nicht zum gewünschten Produkt **104**, sondern zum Etherderivat **107** (Schema 44).



Schema 44: Darstellung der Verbindung **107**.

11.2. Spektroskopische Charakterisierung des Etherderivates 107

11.2.1. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Im gespreizten aromatischen- bzw. olefinischen Bereich des Protonenspektrums ist kein AB-System für die Protonen 3-H und 4-H der Struktur 104 feststellbar (Abb. 22b). Weiterhin tritt bei 6,51 ppm ein scharfes Singulett in Erscheinung, das der Position 2-H von 107 zugeordnet werden kann. Untypisch ist das Verhalten des Enamin- α -wasserstoffes und der –NH-Funktion der Verbindung 107. Im typischen Fall müsste eine scharfe Aufspaltung des Amin- bzw. des Enamin- α -wasserstoffes zum Dublett erfolgen, stattdessen erkennt man lediglich für diese beide Protonen ein verbreitertes Signal (Abb. 22a und 22b). Erst nach D_2O Zusatz erkennt man im gespreizten Spektrum (Abb. 23a und 23b), dass das breite Signal des Enamin- α -wasserstoffes zum scharfen Singulett wird, was dadurch zu erklären ist, dass nun die Kopplung zur –NH-Funktion ausbleibt. Da im IR-Spektrum deutlich die Bande der phenolischen OH-Gruppe zu erkennen ist, im Protonenspektrum jedoch kein zweites, austauschbares Proton in Resonanz tritt, muss davon ausgegangen werden, dass das Signal des hydroxylichen Protons vom breiten H_2O Signal überlagert wird (Abb. 22a). Das in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommene, protonengekoppelte ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt die beiden Dubletts des Enamin- α -kohlenstoffes und des olefinischen Kohlenstoffes bei 154,3 ppm ($^2J = 175,32$ Hz) bzw. 122,6 ppm ($^2J = 105,11$ Hz). Die Methylgruppe erscheint bei 20,3 ppm als Quartett.

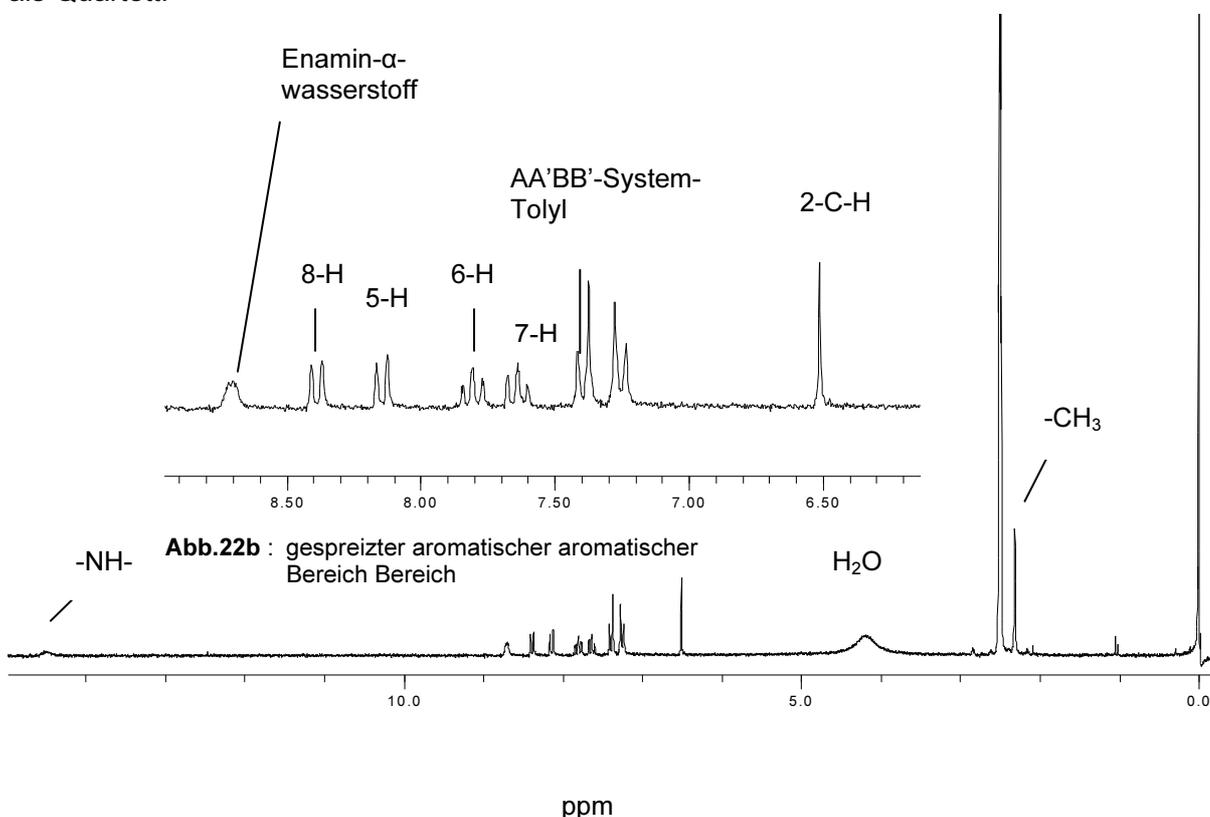


Abb. 22a : Protonenspektrum der Verbindung 107 vor D_2O -Austausch (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

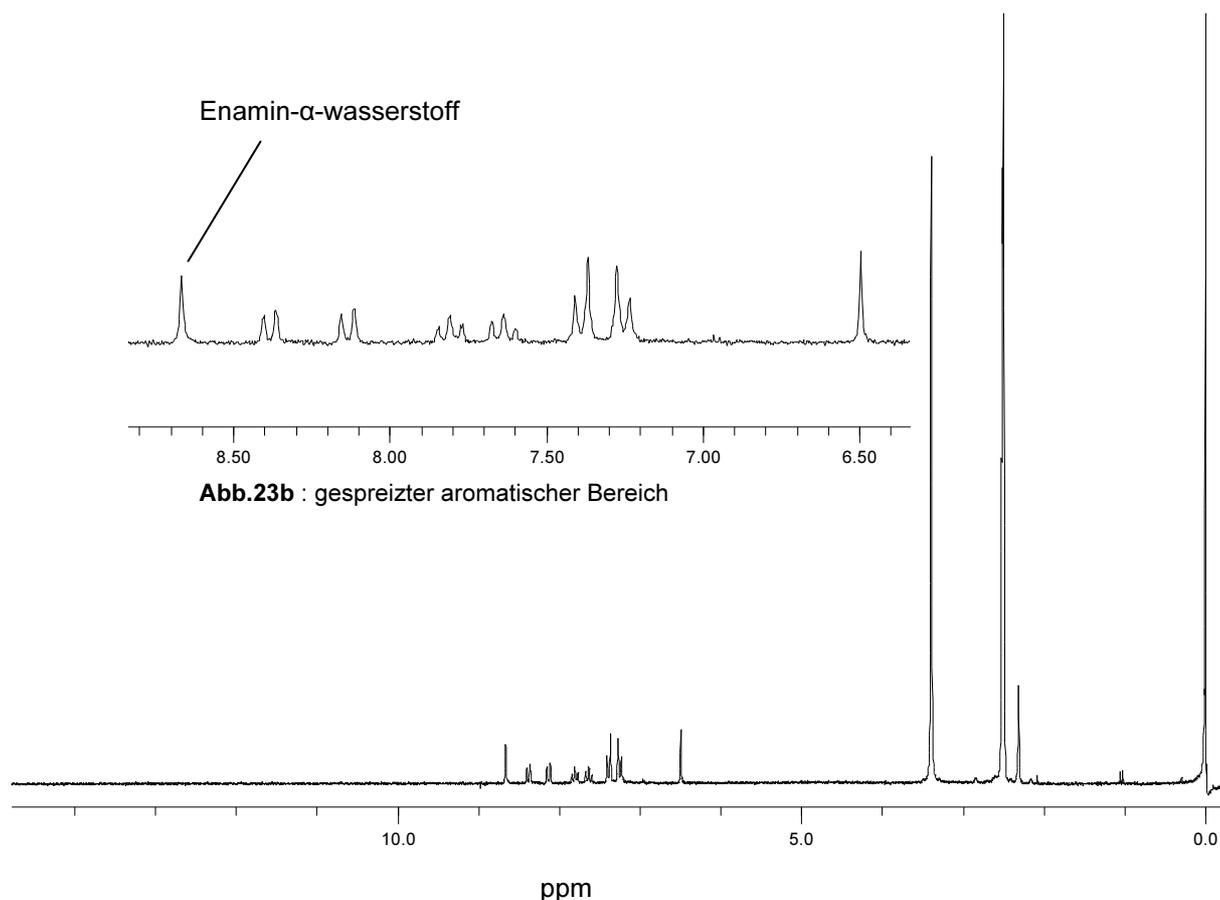


Abb.23b : gespreizter aromatischer Bereich

Abb 23a : Protonenspektrum der Verbindung **107** nach D₂O- Austausch (200 MHz, DMSO-*d*₆)

11.3. Hydrolyse des Etherderivates **107** zum Etheraldehyd **111**

Aufgrund der schlechten Löslichkeit der Verbindung **107** konnte das ¹³C-Spektrum nur in DMSO-*d*₆ aufgenommen werden. Aufgrund dieser Tatsache und trotz der mit dem Strukturvorschlag **107** gut übereinstimmenden spektroskopischen Ergebnisse, können die Strukturalternativen **108-110** (Abb. 24) nicht ausgeschlossen werden, da das DMSO Signal eventuell vorhandene Resonanzsignale der sp³-Kohlenstoffatome der möglichen anderen Strukturen überdecken könnte. Aus diesem Grund sollte nun die Verbindung **107** durch Hydrolyse in den entsprechenden Aldehyd **111** überführt werden, um somit das Löslichkeitsverhalten zugunsten von Chloroform-*d*₁ oder Pyridin-*d*₅ zu verschieben. Dies sollte einen lösungsmittelfreien sp³-Bereich im ¹³C-NMR-Spektrum ergeben, um so die Strukturalternativen ausschließen zu können.

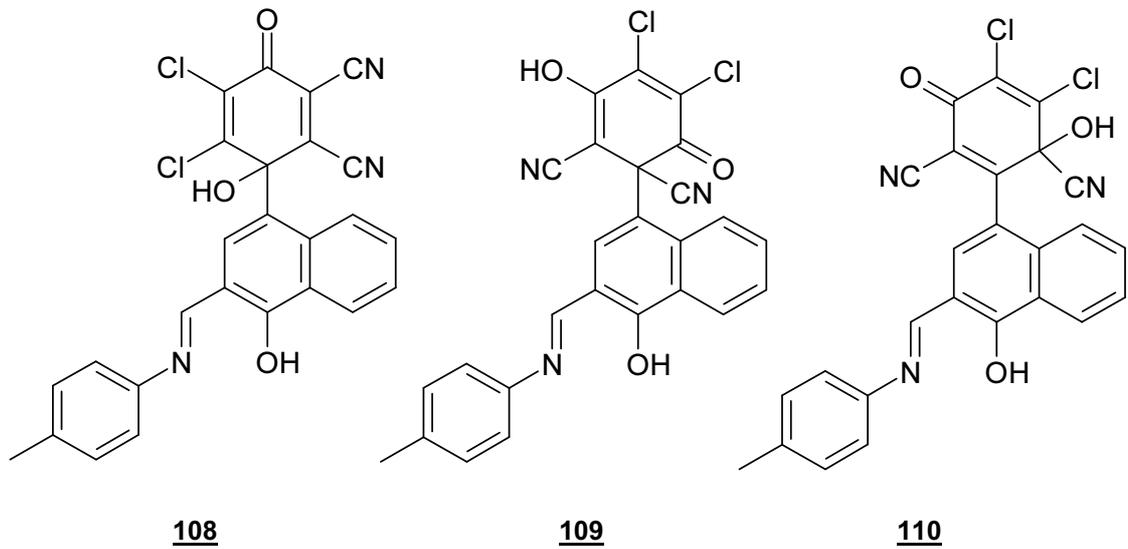
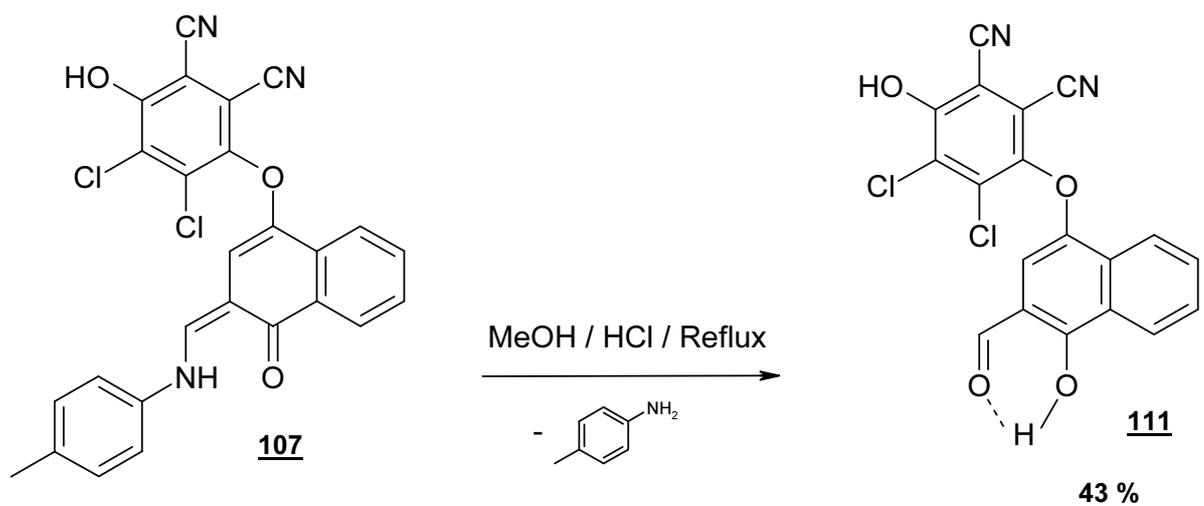


Abb. 24: Weitere Strukturvariationen der Verbindung **107**

11.3.1. Darstellung des Etheraldehyds **111**

Durch 4-stündiges Erhitzen der Verbindung **107** in einer gesättigten, methanolischen Chlorwasserstofflösung erhält man den Aldehyd in 43 %iger Ausbeute (Schema 45).



Schema 45: Hydrolyse der Verbindung **107** zum Aldehyd **111**.

11.4. Spektroskopische Charakterisierung des Aldehyds 111

11.4.1. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Im Protonenspektrum (Abb. 25) des Hydrolyseproduktes der Verbindung 107 ist das Signal des austauschbaren Hydroxylprotons des Naphthalengerüsts deutlich bei 12,16 ppm zu erkennen. Das Resonanzsignal des aldehydischen Protons ist bei 10,05 ppm zu verzeichnen. Im Gegensatz zum Protonenspektrum der Verbindung 107 ist jetzt auch das austauschbare 4'-OH als breites Singulett bei 9,00 ppm zu verzeichnen.

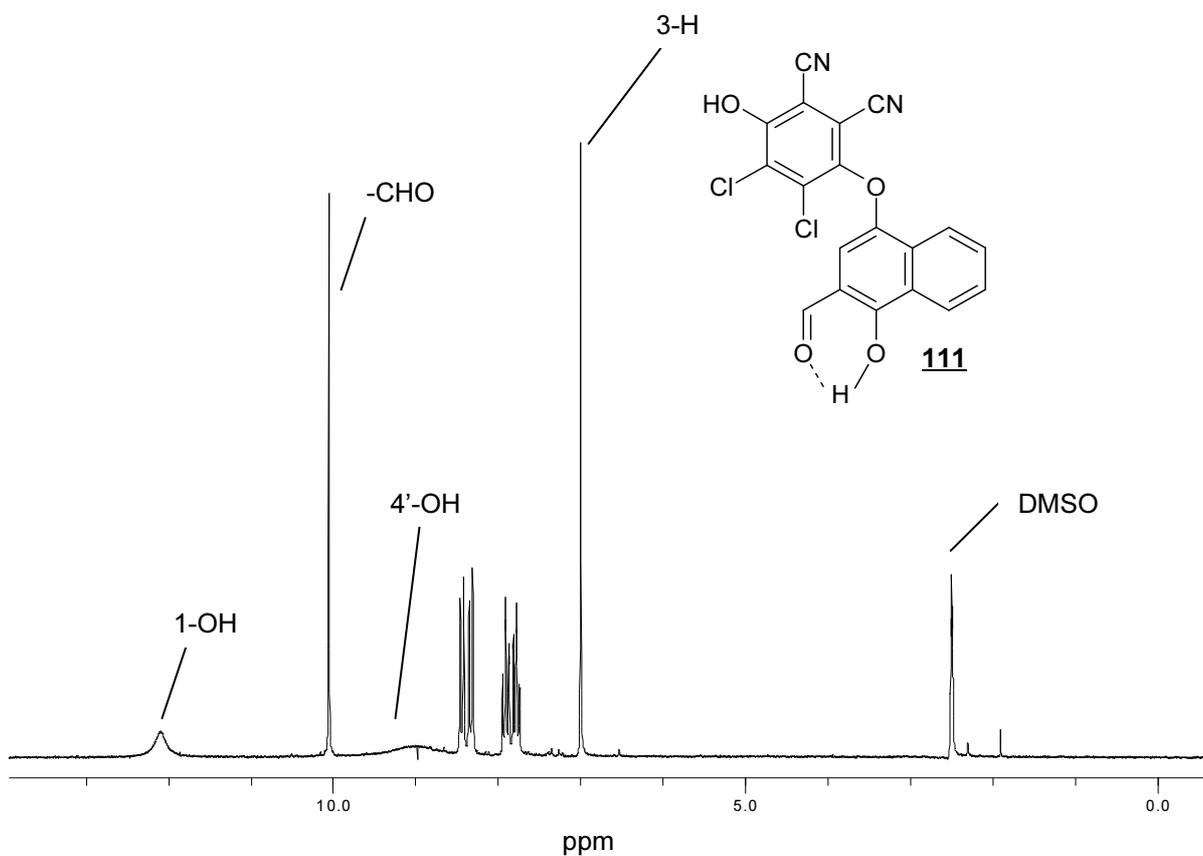


Abb 25 : Protonenspektrum der Verbindung 111 (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

Das unten stehende in Pyridin- d_5 aufgenommene, protonengekoppelte ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 26) zeigt keine Resonanzsignale im sp^3 -Bereich. Somit kann es sich bei dem Reaktionsprodukt aus 30a und DDQ 20 nicht um eine der Strukturmöglichkeiten 108 bis 110 handeln.

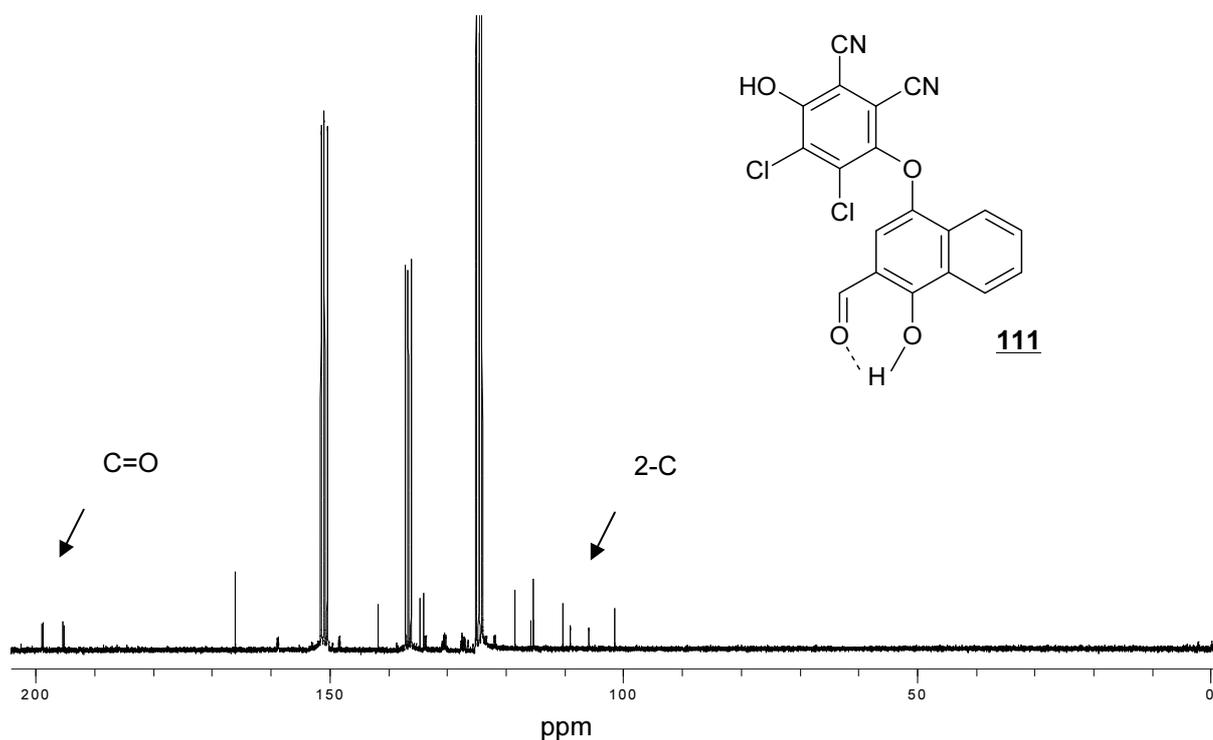


Abb 26 : Protonengekoppeltes ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **111** (50 MHz, Pyridin- d_5)

Auch Lemaire et. al. und Bhattacharya et. al. berichteten über Bildung der Etherderivate **112** und **113**, die sich durch Umsetzung von DDQ **20** mit 4-Benzyloxyethylbenzen in Dichlormethan⁶² bzw. (Cyclohex-2-enyloxy)-trimethylsilan in Benzen darstellen lassen (Abb. 27)⁶³.

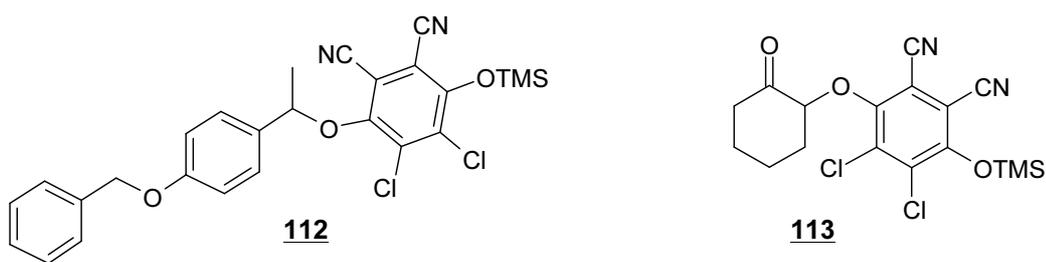


Abb. 27: Etherderivate nach Lemaire et. al. und Bhattacharya et. al..

Diese Ergebnisse unterstützen zusätzlich den Strukturvorschlag **107**.

⁶² M. Lemaire, J. Dousot, A. Guy, *Chemistry Letters*, **1988**, 1581-1584

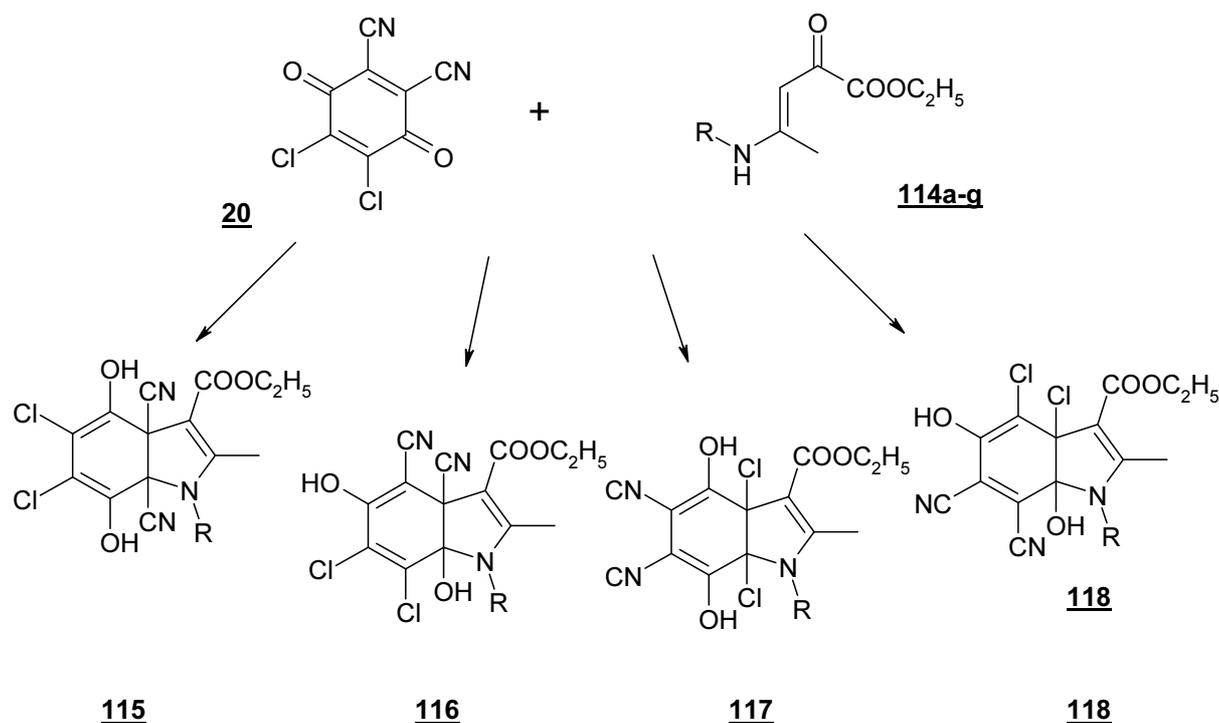
⁶³ A. Bhattacharya, L. M. DiMechele, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, V. J. Grenda, *J. Org. Chem.*, **1989**, 26, Vol. 54, 6118-6120

12. Umsetzung von DDQ **20** mit Enaminonen vom Typ **22**, **23** und **24**

Weiter sollte nun das Reaktionsverhalten zwischen DDQ **20** als neues Elektrophil in der Nenitzescu-Reaktion und Enaminonen offenkettiger Natur, intensiv untersucht werden.

12.1. Umsetzung von DDQ **20** mit den β -Aminocrotonaten **114a-g**

Dabei wurde nun das Enaminon **114a** mit einem 20%igen molaren Überschuss DDQ **20** bei Raumtemperatur in Eisessig umgesetzt werden. Ausgehend davon sollte die Umsetzung entweder zu den pharmazeutisch interessanten 4,7-Dihydroxy-3a,7a-dihydroindolen **115** und **117** oder zu den Carbinolaminderivaten **116** und **118** führen (Schema 46).



Schema 46: Mögliche Produkte der Umsetzung von **20** mit dem Enaminon **114a-g**.

114a:	R = 2,4-Dichlorbenzyl
114b:	R = 4-Methylphenyl
114c:	R = 4-Chlorphenyl
114d:	R = 4-Bromphenyl
114e:	R = Isobutyl
114f:	R = 2,4-Difluorphenyl
114g:	R = 4-Methoxyphenyl

12.2. Spektroskopische Charakterisierung des Umsetzungsproduktes aus DDQ 20 und dem Enaminon 114a

Die spektroskopischen Eigenschaften der erhaltenen Produkte seien am Beispiel des Umsetzungsproduktes aus 114a und DDQ 20 diskutiert.

12.2.1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (DMSO-d_6)

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 29) des Umsetzungsproduktes aus DDQ 20 und dem Enaminon 114a zeigt Resonanzsignale, die den postulierten Strukturen 115-118 zugeordnet werden können. So ist das Signal der Estermethylgruppe als scharfes Triplett bei 1,09 ppm eine Methylgruppe bei 2,39 ppm zu verzeichnen. Die bei 4,03 ppm in Resonanz tretende Methylengruppe des Esters erscheint als Quartett, während die zwei Methylenprotonen des Benzylsubstituenten bei 5,21 ppm als Singulett in Erscheinung treten. Im gespreizten aromatischen Bereich erkennt man das 3'-H Proton und den AB-Teil des ABX-Systems der Protonen 5'-H und 6'-H. Zwischen 11,27 ppm und 10,23 ppm erkennt man ein breites Signal mit einer Intensität von zwei mit D_2O austauschbaren Protonen.

12.2.2. $^{13}\text{C-NMR}$ - (CDCl_3) und IR-Spektroskopie

Um eine bessere Löslichkeit für die Anfertigung eines $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums (Abb. 31) zu erreichen, wurde das Umsetzungsprodukt mit Acetanhydrid unter Zugabe von kat. Mengen Pyridin acetyliert. Hieraus ergeben sich die vier möglichen Acetylierungsprodukte 119-122 (Abb. 28).

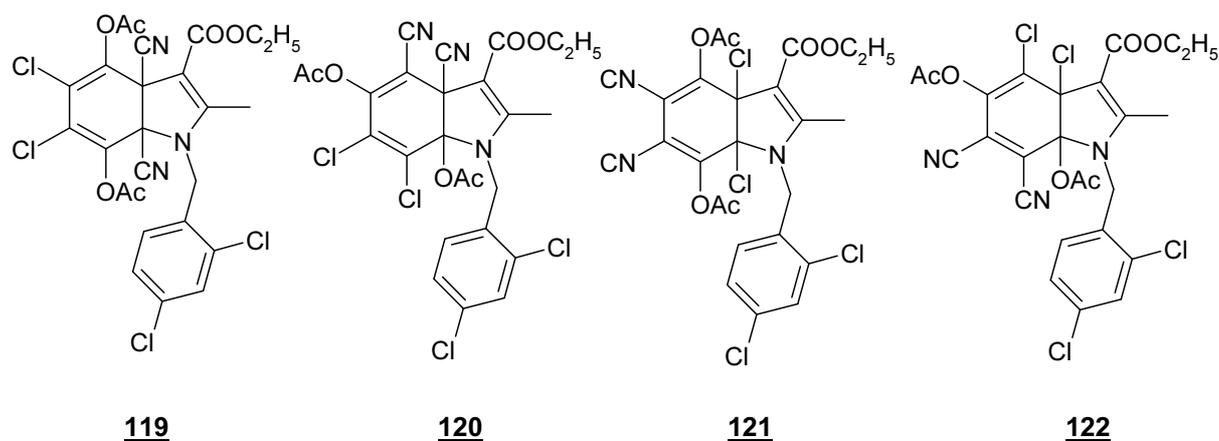


Abb. 28: Vier mögliche Acetylierungsprodukte 119-122

Anders als die ^1H -NMR-Daten (Abb. 29) des nicht acetylierten Umsetzungsproduktes, können die ^{13}C -NMR-Daten des acetylierten Umsetzungsproduktes nicht in Einklang mit den Strukturvorschlägen **119-122** gebracht werden.

Auffällig sind vier Singulets im Bereich von 161,1 ppm bis 182,4 ppm, denen vier Carbonylgruppen zugeordnet werden können. Weiterhin auffällig ist das Auftreten eines Singulets bei 63,2 welches nicht einem der Carbinolaminkohlenstoffe der Verbindungen **120** und **122** zugeordnet werden kann, da der Carbinolaminkohlenstoff erst im tiefen Feld zwischen 90 ppm und 100 ppm eine Resonanz zeigt⁶⁴. Gleichermäßen stehen die Strukturvorschläge **119** und **121** ebenfalls nicht im Einklang mit den gefundenen spektroskopischen Daten. Die Struktur **119** zeigt zwei sp^3 -Kohlenstoffatome, die in direkter Konjugation mit jeweils einer Nitrilgruppe stehen, solche Kohlenstoffatome zeigen jedoch ihre Resonanz im hohen Feld zwischen 10 ppm und 54 ppm. Zusätzlich müssten in diesem Fall zwei Signale dieser Kohlenstoffe zu sehen sein. Die Strukturvariante **121** zeigt dieselbe Situation nur mit zwei Chlorsubstituenten. Dieser Fall scheint dem experimentell gefundenen Wert von 63,2 ppm am nächsten zu stehen, denn so wird der Kohlenstoff im Tertiärbutylchlorid, welcher unmittelbar an das Chloratom gebunden ist, mit einem Wert von 66,9 ppm angegeben. Dennoch fehlt auch hier das zweite Signal eines solchen Strukturelementes. Weiterhin erscheinen die Variationen **119-122** problematisch vor dem Hintergrund der IR-spektroskopischen Untersuchung. Diese zeigt vier Carbonylbanden und eine Nitrilbande, was für die Strukturen **119-122** eher unwahrscheinlich ist. Daraufhin wurde eine Röntgenstrukturanalyse des acetylierten Reaktionsproduktes aus **114a** und DDQ **20** angefertigt.

⁶⁴ Edoho John Edoho, Dissertation Phillips-Universität Marburg, 1979, 6-7

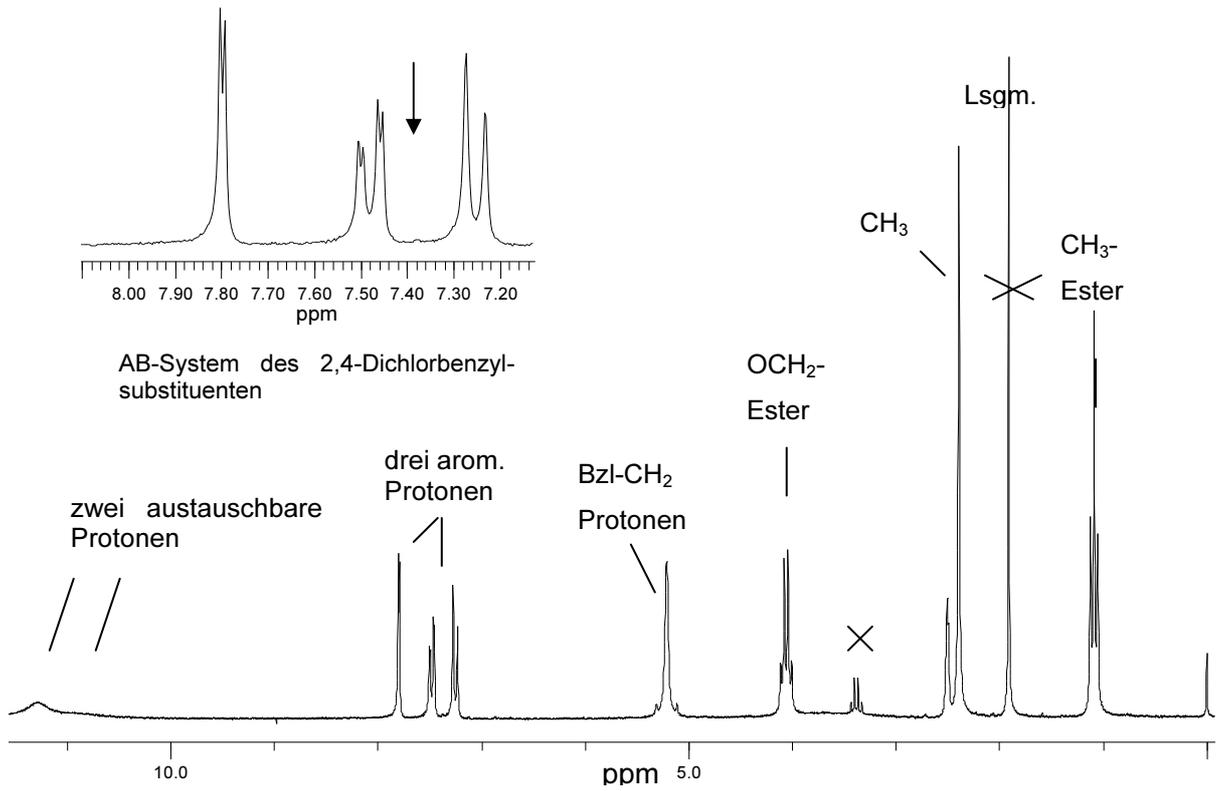


Abb. 29: Protonenspektrum des Umsetzungsproduktes aus DDQ **20** und dem Enaminon **114a** (200 MHz, DMSO-*d*₆)

12.3. Röntgenstrukturanalyse des acetylierten Umsetzungsproduktes aus DDQ 20 und dem Enaminon 114a

Die Röntgenstruktur (Abb. 30) zeigt, dass es sich nicht um die Strukturvarianten **119** - **122** handelt, sondern um die in Abb. 29 dargestellte Azaspiroverbindung **123aI**. Somit lässt sich das im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 31) bei 63,2 ppm erscheinende Singulett eindeutig dem Spirokohlenstoff 5-C zuordnen. Die Signale bei 182,4 und 166,0 ppm müssen aufgrund der vorhandenen Fernkopplung den Acetylgruppen zugeordnet werden.

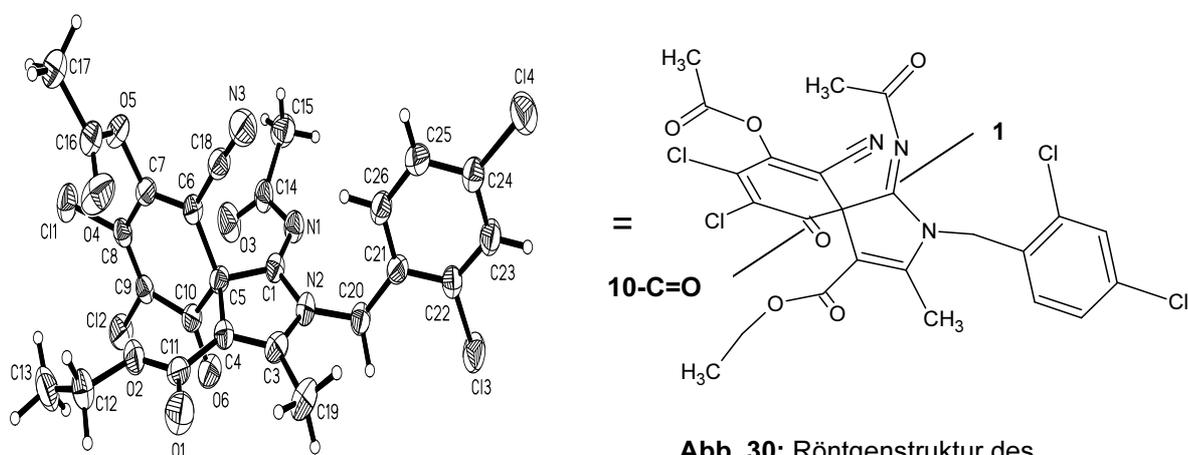


Abb. 30: Röntgenstruktur des Ethylazaspirocarboxylats **123aI**.

Die Signale bei 179,5 ppm und 161,1 ppm entfallen auf die Kohlenstoffatome 10-C=O bzw. 11-C=O.

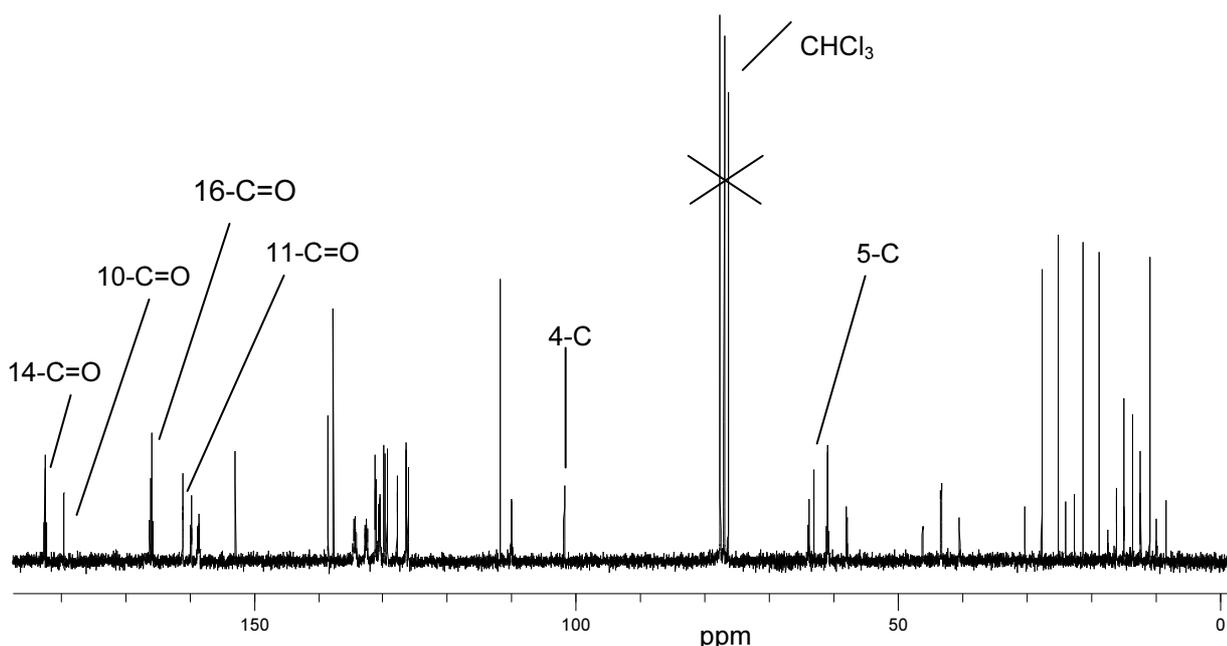
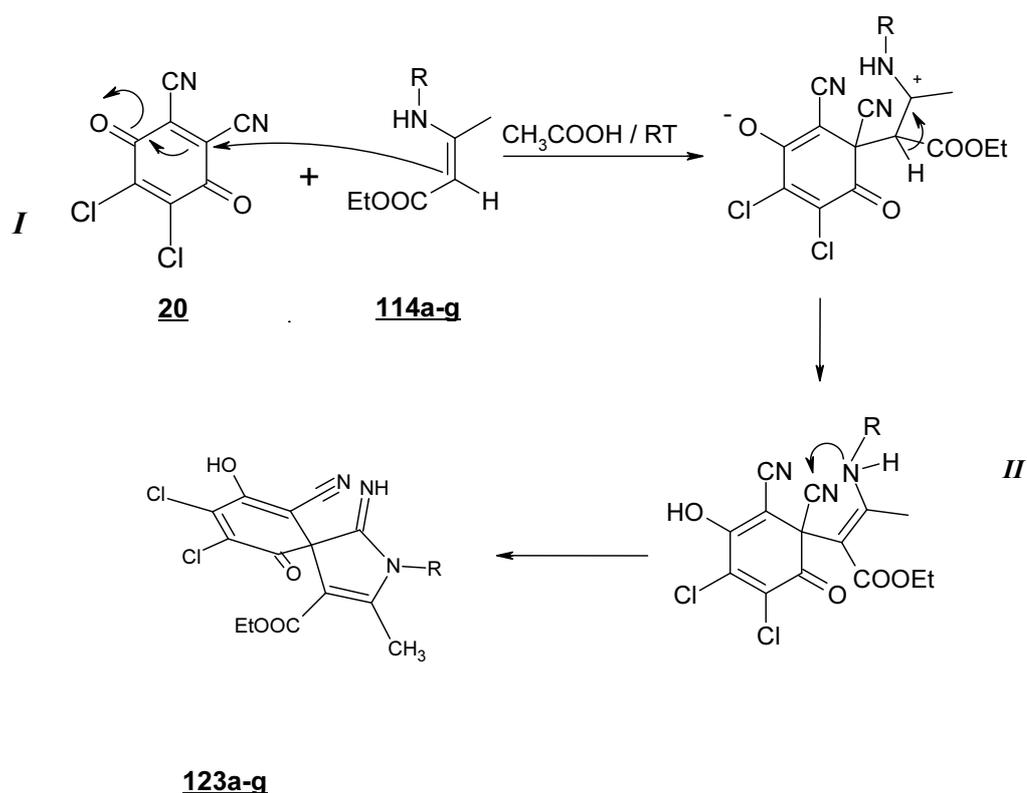


Abb 31: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **123aI** (50 MHz, CDCl₃)

12.4. Diskussion des Bildungsmechanismus der Umsetzungsprodukte aus DDQ 20 und den Enaminonen 114a-g

Analog zur Bildung der Cyclohepta[b]indolone (Kapitel 3) sollte als initialer Reaktionsschritt, im Sinne einer Michael-Addition, das β -C-Atom des Enaminonsystems mit dem positivierten 5-C des DDQ 20 reagieren. Das Intermediat *I* stabilisiert sich nun durch tautomere Wanderung des β -Enaminwasserstoffes unter Ausbildung des Michaeladduktes *II*. Den letzten Reaktionsschritt stellt der Angriff des Aminstickstoffes am Nitril dar, was zur Ausbildung der Iminstruktur und somit des Spirocyclus 123 führt (Schema 47).

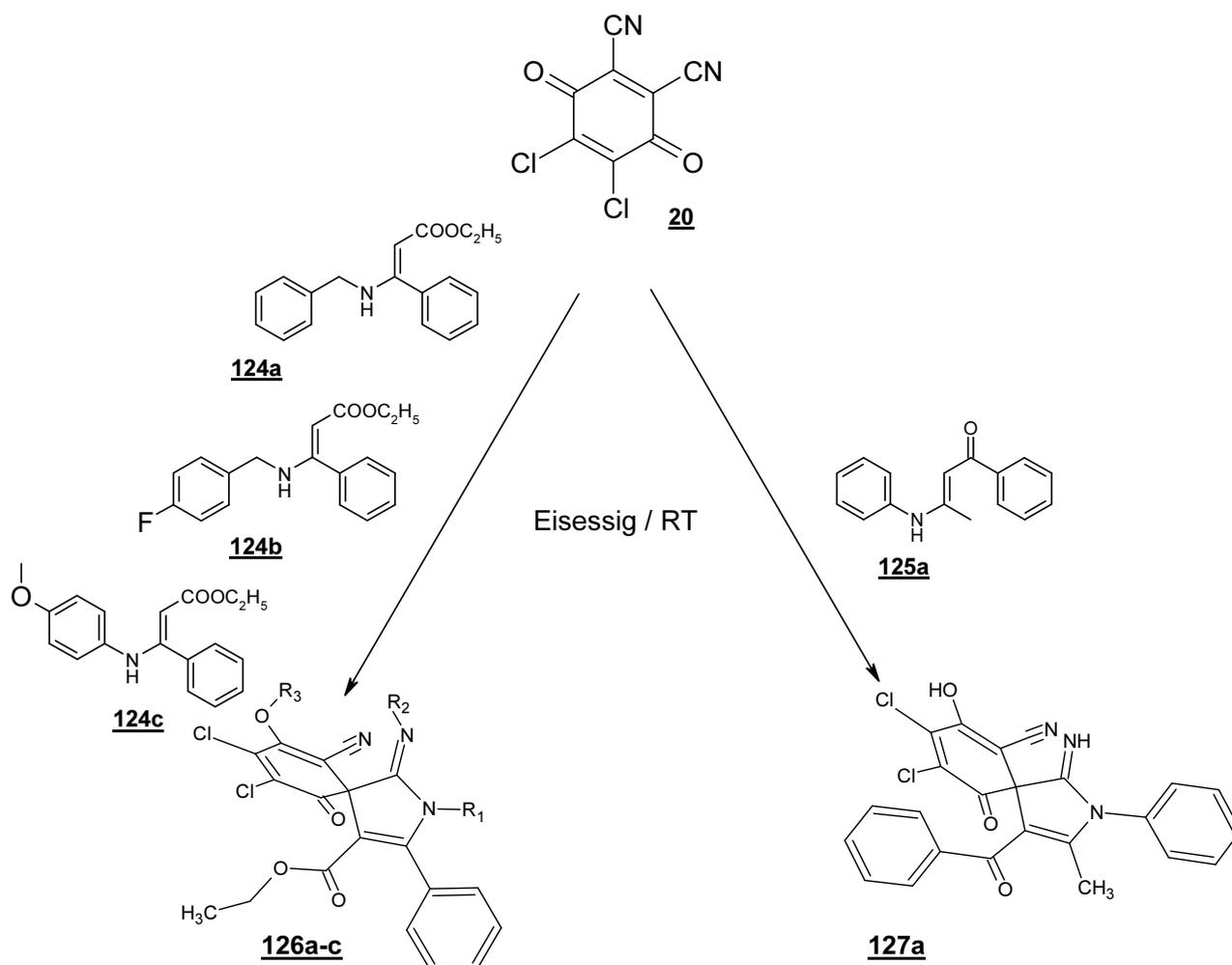


<u>123</u>	R
<u>a</u>	2,4-Dichlorbenzyl
<u>b</u>	4-Methylphenyl
<u>c</u>	4-Chlorphenyl
<u>d</u>	4-Bromphenyl
<u>e</u>	Isobutyl
<u>f</u>	2,4-Difluorphenyl
<u>g</u>	4-Methoxyphenyl

Schema 47: Möglicher Bildungsmechanismus der Ethylazaspirocarboxylate 123a-g.

12.5. Umsetzung von DDQ **20** mit den Enaminonen **124a,b,c** und **125a**

Auch die Umsetzung von DDQ **20** und Enaminonen, welche sich vom Ethylbenzoylacetat **124a,b,c** bzw. Benzoylacetone **125a** ableiten, führen ebenfalls nicht zu Indolstrukturen sondern bilden ebenfalls die Azaspiroverbindungen **126a,b,c** und **127a**. Der Mechanismus kann analog zu Schema 47 verstanden werden. Zur Aufreinigung wurde das Rohprodukt **126a** sofort nach der Umsetzung zur Verbindung **126aI** acetyliert (Schema 48).



	R ₁	R ₂	R ₃
126a	Bzl.	H	H
126aI	Bzl.	Ac	Ac
126b	4-Fluorbzl.	H	H
126c	4-Methoxyphenyl	H	H

Schema 48: Reaktionsprodukte der Umsetzungen von DDQ **20** und den Enaminonen **124a-c** und **125a**

12.6. ¹H-NMR- und IR-Spektroskopie

Auch die Umsetzungsprodukte **126a,b,c** und **127a** zeigen im ¹H-NMR-Spektrum eine ähnliche Signalverteilung wie die unter 12.2.1 charakterisierten Ethylazaspirocarboxylate **123a-g**. Auffällig sind wiederum zwei austauschbare, stark tieffeldverschobene Protonen zwischen 11,23 ppm und 11,38 ppm. Im IR-Spektrum ist nur eine Nitrilbande zu erkennen.

12.7. Testergebnisse der Ethylazaspirocarboxylate **123a,c,f** und **126c**

123a	123c	123f	126c
-4,32	-4,3	-4,09	-4,09

Tab 8 : Durchschnittlicher log₁₀GI₅₀ über alle 60 humanen Krebszelllinien der Verbindungen **123a,c,f** und **126c**.

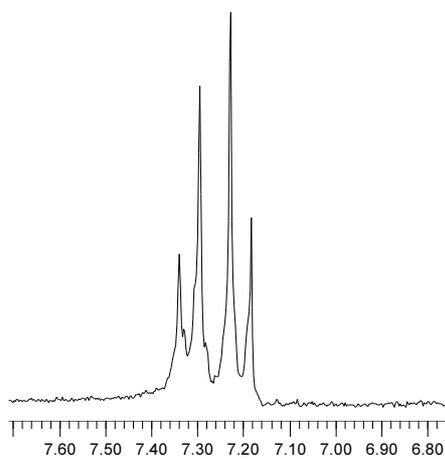
Die in Tabelle 8 dargestellten mittleren log₁₀GI₅₀-Werte zeigen eine extrem schwache cytotoxische Aktivität im Bezug auf das gesamte 60-Zellpanel. Dennoch zeigt Tabelle 9 ,dass die Substanzen **123a,c,f** und **126c** anscheinend auf bestimmte Zellen der jeweiligen Subpanele eine gute Cytostase ausüben:

Subpanelzelllinie:	123a (log ₁₀ GI ₅₀), NSC: 736920-J
Ovarialkarzinomzelllinie: OVCR 5	-5,57
Mammakarzinomzelllinie: NCI/ADR-RES	-6,72
Subpanelzelllinie:	123c (log ₁₀ GI ₅₀), NSC: 736919-I
Prostatakarzinomzelllinie:DU-145	-6,47
Subpanelzelllinie	123f (log ₁₀ GI ₅₀), NSC: 736922-L
Lungenkarzinomzelllinie: HOP-92	-5,75
Subpanelzelllinie:	126c (log ₁₀ GI ₅₀), NSC:736921-K
Lungenkarzinomzelllinie: HOP-92	-6,26

Tab. 9: Auflistung der Subpanelzelllinien, die auf die Ethylazaspirocarboxylate **123a,c,f** und **126c** ansprechen.

12.8. ^1H -NMR-Spektroskopische Anomalien der arylsubstituierten Ethylazaspirocarboxylate 123b,c,d,f,g und 126c

Die Verbindungen 123b,c,d,f,g und 126c haben einen parasubstituierten Aromaten als Substituent am Stickstoff gemein. Als Aufspaltungsmuster sollte daher im ^1H -NMR-Spektrum ein klares AA'BB'-System zu erkennen sein. Tatsächlich findet man nur zwei koaleszierende Signale für vier aromatische Protonen. Als exemplarischen Beispiel für dieses Phänomen soll das Spektrum der Verbindung 123g (Abb. 32a) dienen. Man erkennt deutlich, dass das p-substituierte benzoide System keine typische Aufspaltung zeigt. Erst im dynamischen ^1H -NMR-Experiment (Abb. 32b) bei 70°C (DMSO- d_6 , 200 MHz) spaltet das System zum erwarteten AA'BB'-System auf.



ppm
Abb. 32b :Aromatenbereich des dynamischen ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung 123g

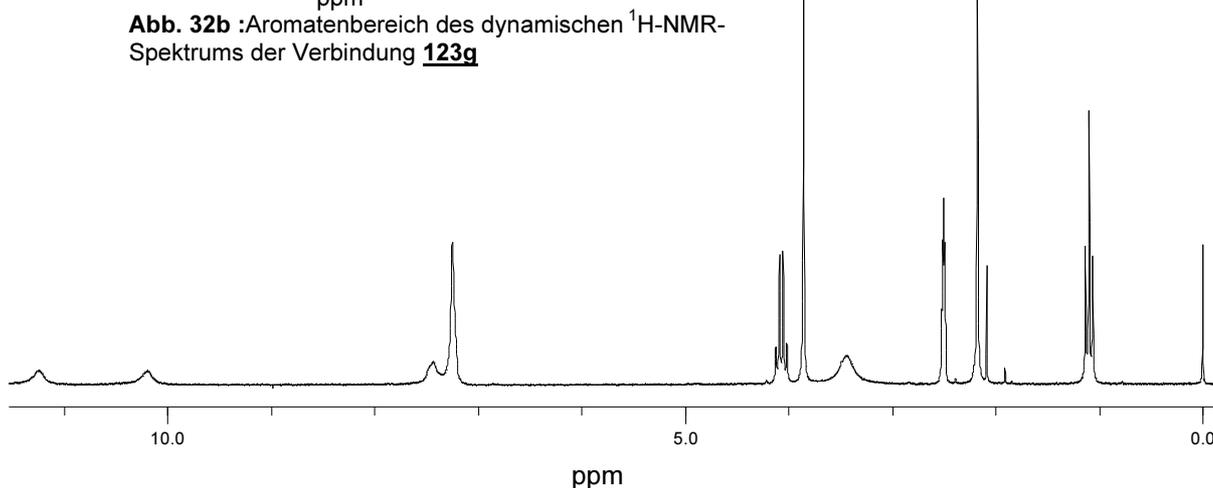


Abb. 32a : ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 123g bei Raumtemperatur

Die Erklärung für diese Erscheinung könnte die Nähe zur 3-CH₃-Gruppe bzw. zum freien Elektronenpaar des Imins sein, wodurch eine Rotation des Phenylsystems verhindert wird und so keine klare Aufspaltung zum typischen AA'BB'-System erfolgen kann (Abb. 33).

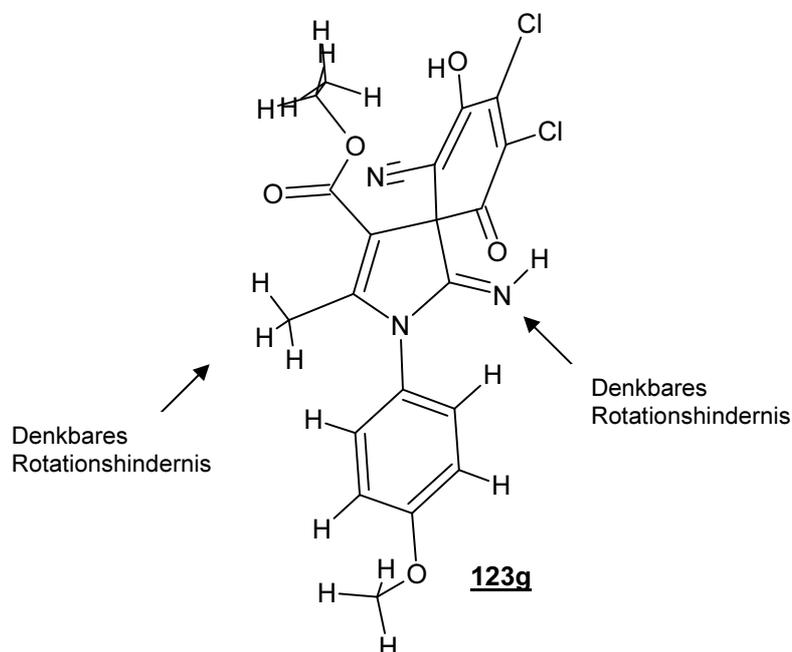


Abb. 33: Mögliche sterische Hinderung der Rotation des Phenylsystems durch die 3-CH₃-Gruppe und dem freien Elektronenpaar des Iminstickstoffes der Verbindung **123g**.

Auch Diepenbrock⁶⁵ konnte ein ähnliches Phänomen bei der Aufspaltung der aromatischen Protonen der Verbindung **128** (Abb. 34) feststellen. Auch hier trat erst bei einer Messtemperatur von 80°C eine Aufspaltung zum klaren AA'BB'-System auf. Auch hier sollte das Rotationshindernis die Methylgruppe sein.

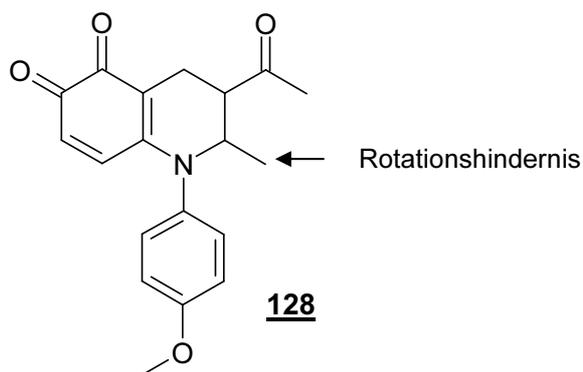


Abb. 34: Chinolin-5,6-dion **128** nach Diepenbrock

⁶⁵ W. Diepenbrock Dissertation Heinrich-Heinene Universität, 2000, 82-84

13. Umsetzungen mit 2,3-Dicyan-p-benzochinon 129

13.1. Darstellung von 2,3-Dicyan-p-benzochinon 129

Die Darstellung erfolgt unter Anwendung von rauchender Salpetersäure, die in eine schnell-rührende Suspension von 2,3-Dicyanhydrochinon 129 in Petrolether 100/140 eingetragen wird. Nach 2 h erhält man das rohe Chinon als ein gelboranges Pulver, welches aufgrund seiner Instabilität sofort zur Synthese eingesetzt wurde.

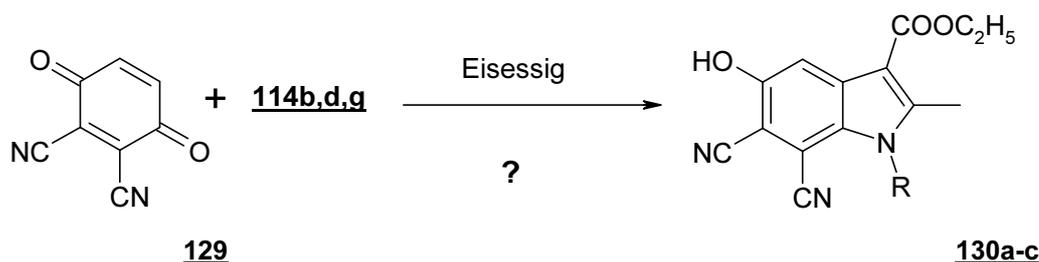
13.2. Spektroskopische Charakterisierung des rohen Chinons 129

13.2.1. IR- Spektroskopie und Massenspektrometrie

Im IR-Spektrum erkennt man die zwei chinoiden Carbonylbanden als starke, einheitliche Bande bei 1674 cm^{-1} . Das Massenspektrum zeigt einen intensiven Molpeak von 158 m/z .

13.3. Umsetzungen der Enaminone 114b,d,g mit 2,3-Dicyan-p-benzochinon 129

Die Umsetzung zwischen DDQ 20 und den in Kapitel 12 eingesetzten Enaminonen 114a-g haben gezeigt, dass diese Synthesen nicht im Sinne einer Nenitzscurreaktion zu Indolen führen, sondern zu spirocyclischen Verbindungen. Daher sollte nun das Reaktionsverhalten des 2,3-Dicyan-p-benzochinons untersucht werden, welches aufgrund der nicht vollständig substituierten Positionen im Vergleich zum DDQ 20 es ermöglichen sollte, nach Nenitzescu die denkbaren 6,7-Dicyan-5-hydroxyindole 130a-c zu bilden (Schema 49).



Schema 49: Mögliche 6,7-Dicyan-5-hydroxyindolbildung nach Nenitzescu.

130a:

130b:

130c:

R = 4-Methylphenyl

R = 4-Bromphenyl

R = 4-Methoxyphenyl

13.4. Spektroskopische Charakterisierung der Umsetzungsprodukte

13.4.1. ^1H -NMR- und ^{13}C -Spektroskopie des Umsetzungsproduktes aus **129** und dem Enaminon **114g**

Das ^1H -NMR-Spektrum des Umsetzungsproduktes (Abb. 35a) zeigt zwei schwache und breite, mit D_2O austauschbare Signale bei 11,69 ppm und 8,64 ppm. Zusätzlich erkennt man im gespreizten Aromatenbereich (Abb. 35b) ein AB-System und ein breites Signal zwischen 7,18 ppm und 7,02 ppm, mit einer Intensität von vier Protonen. Aufgrund des vorhandenen AB-Systems und der zwei austauschbaren Protonen kann es sich nicht um eine 6,7-Dicyan-5-hydroxyindolstruktur handeln. Weiterhin weist das Spektrum Parallelen zu den spektroskopischen Daten der Umsetzungsprodukte aus Kapitel 12 auf, denn auch hier ist anstatt eines scharfen AA'BB'-Systems lediglich ein koaleszierendes Signal der Phenylprotonen zu erkennen.

Die ^{13}C -Daten (Abb. 36) zeigen eindeutig, dass es sich bei den Umsetzungsprodukten nicht um die 6,7-Dicyan-5-hydroxyindole **130a-c** handelt, sondern wiederum um die Ethylazaspirocarboxylate **131a-c** (Schema 50). So erkennt man das Spirokohlenstoffsignal der Verbindung **131c** bei 61,46 ppm, während der 10-C=O Kohlenstoff im tiefen Feld bei 193,13 ppm in Resonanz tritt.

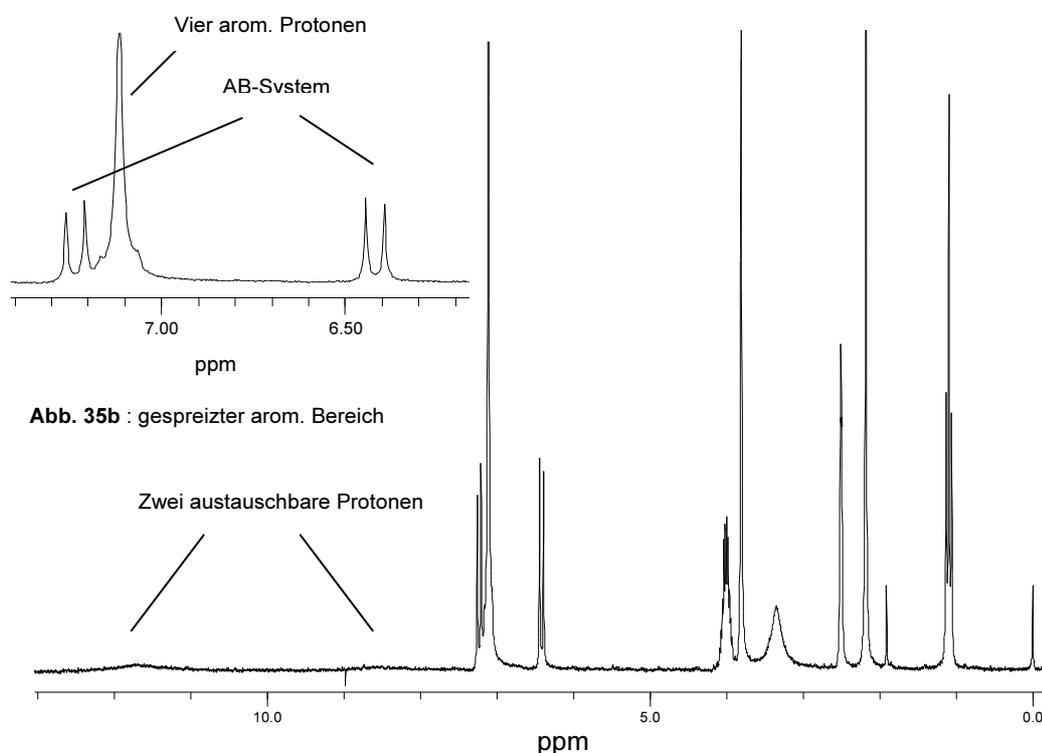
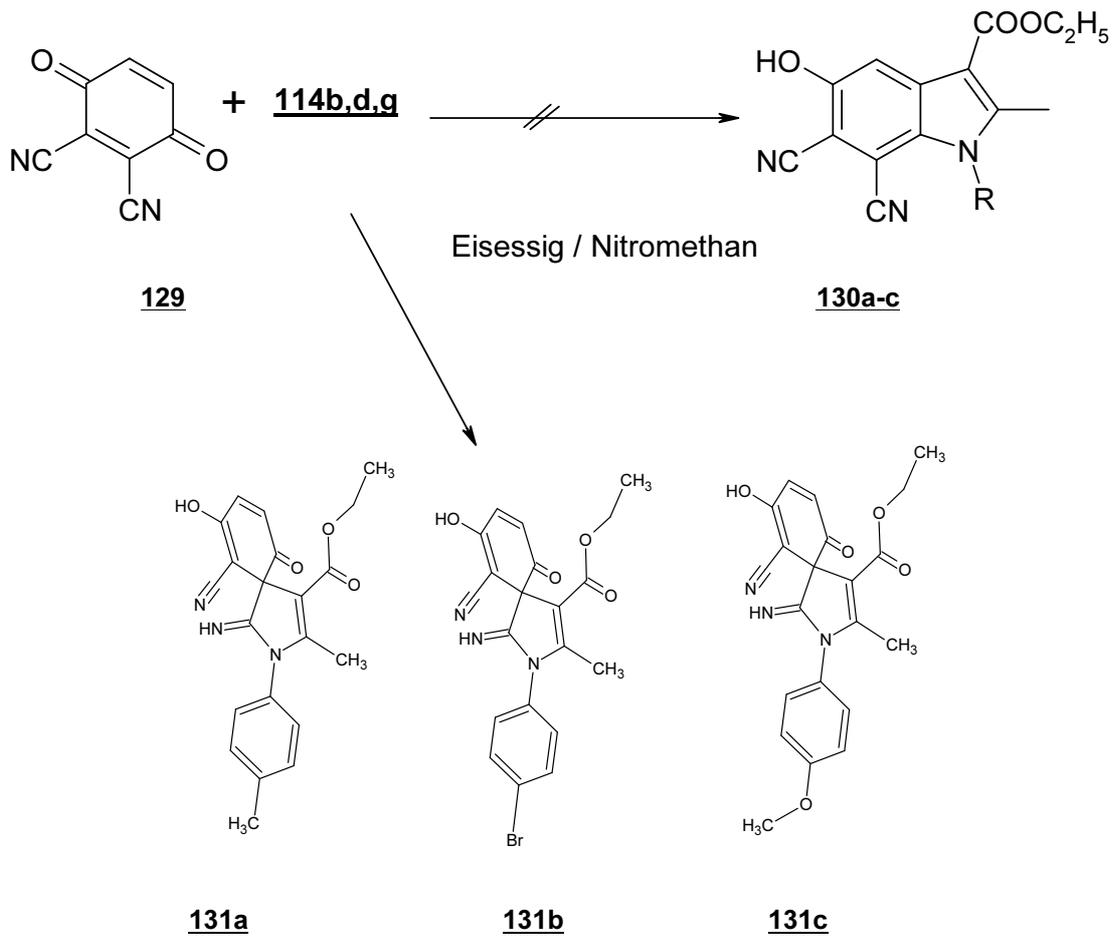


Abb. 35a: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung des Umsetzungsproduktes aus **129** und **114g** (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Schema 50: Synthese der Ethylazaspirocarboxylate **131a-c**

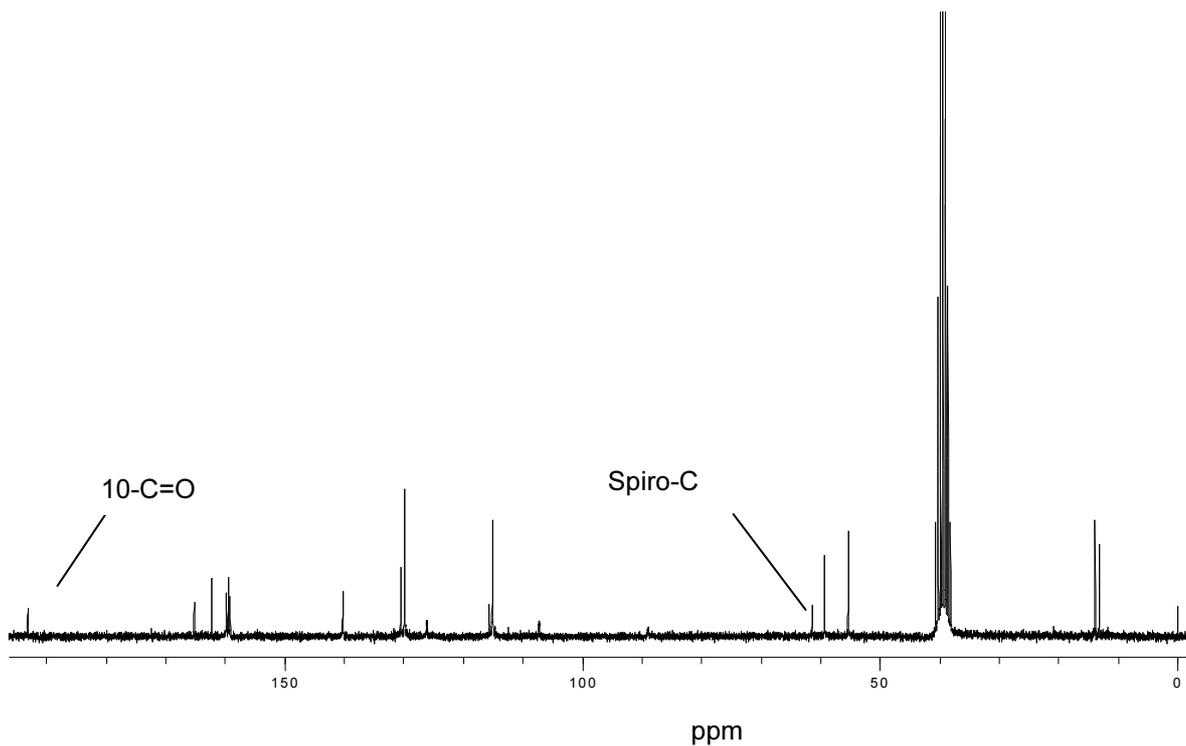


Abb. 36: ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindung **131c** (50 MHz, DMSO-*d*₆)

13.5. Testergebnisse der Ethylazaspirocarboxylate 131a-c

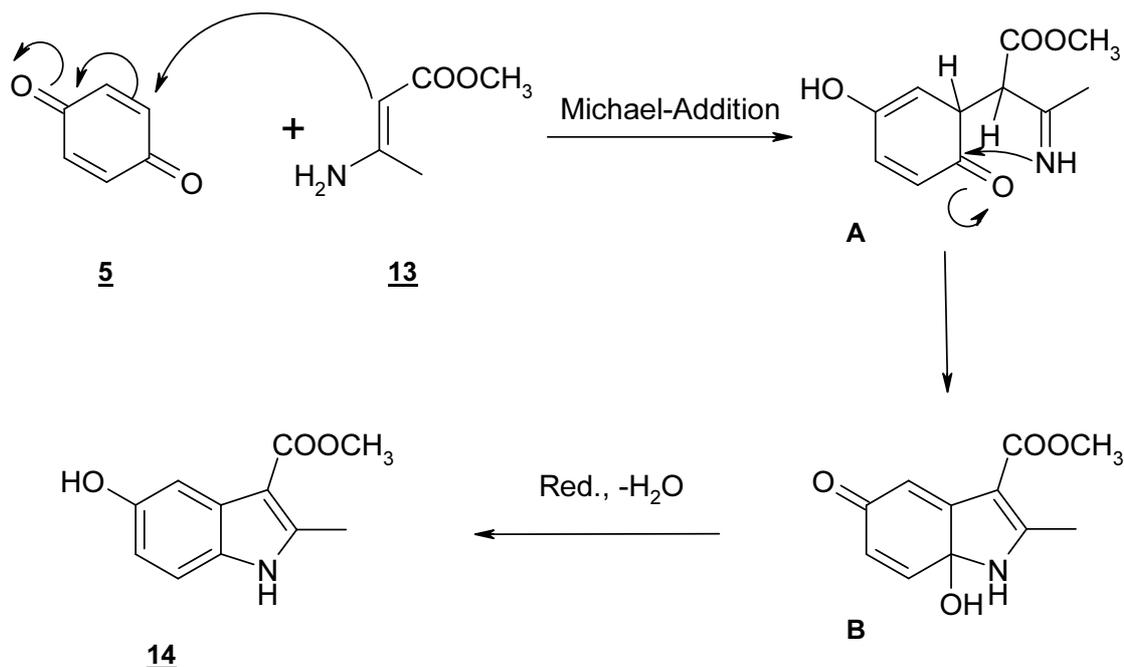
Die durch den MTT-Test untersuchten Substanzen 131a-c wurden an der Lymphomazelllinie L5178Y getestet und zeigen eine signifikante Cytostase (Tab. 10):

	Konzentration in mol / l	Wachstum in %
<u>131a</u>	$2,6 \times 10^{-5}$	6,4
<u>131b</u>	7×10^{-6}	6,5
<u>131c</u>	$2,5 \times 10^{-5}$	19,2

Tab. 10: Testergebnisse der Ethylazaspirocarboxylate 131a-c

14. Versuch zur Darstellung des Indenderivates 136

Der initiale Schritt bei der Indolbildung nach Nenitzescu sollte der Angriff des β -C-Atoms des Enaminonsystems 13 sein. Das gebildete Michaeladdukt **A** reagiert nun weiter unter Bildung des Carbinolamins **B**, das durch vorhandenes Hydrochinon zum Indol 14 unter Wasserabspaltung reduziert wird^{66,67} (Schema 51).

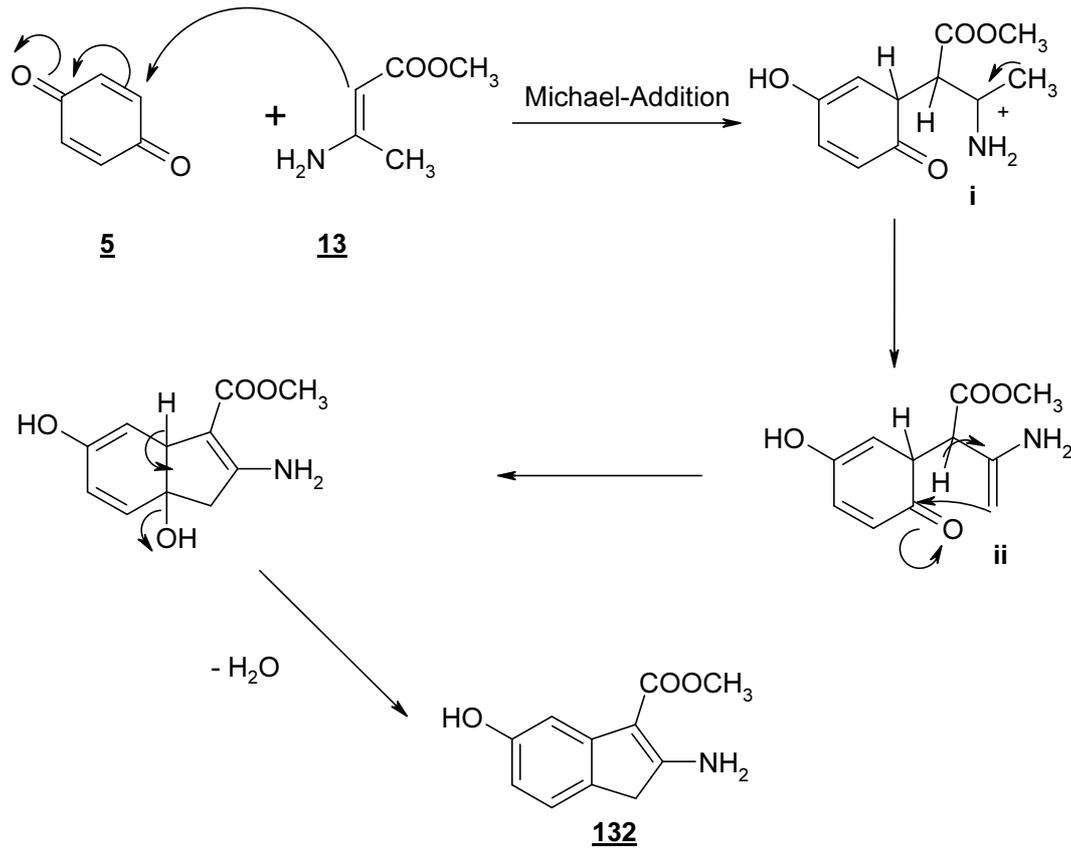


Schema 51: Möglicher Bildungsmechanismus des Indols 14 nach Nenitzescu.

Andererseits ist es denkbar, dass nach Angriff des Enamins 13 am Chinon 5 eine Stabilisierung des Adduktes **i** nicht durch Tautomerisierung des Aminwasserstoffes zustande kommt, sondern durch Abstraktion eines Methylprotons, was zur Bildung des Methylenintermediat **ii** führt, welches dann im Gegensatz zu Schema 51 den Ringschluss durch Reaktion der Methylengruppe mit der Carbonylgruppe des Chinons unter Ausbildung der Indenstruktur 132 vollzieht (Schema 52).

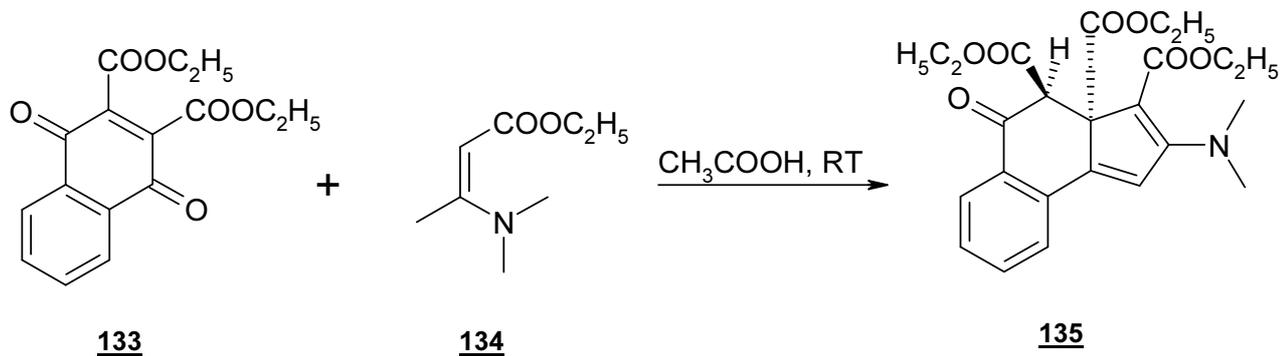
⁶⁶ U. Kuckländer, *Dissertation Freie Universität Berlin*, **1969**, 111-113

⁶⁷ D. Raileanu, C. D. Nenitzescu, *Rev. Roum. Chim.*, **1965**, 10, 339



Schema 52: Möglicher Bildungsmechanismus des Indenderivates **132**.

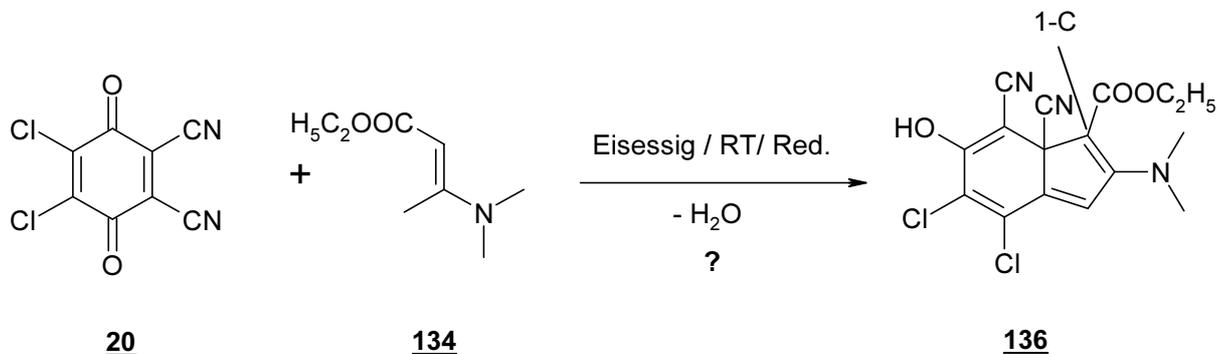
Schenck et. al. konnten durch Umsetzung des tertiären Enaminons **134** mit dem stark aktivierten Chinon **133** in Eisessig bei Raumtemperatur das pharmazeutisch interessante Indenderivat **135** darstellen⁶⁸ (Schema 53).



Schema 53: Synthese des Benzindenderivat **135** nach Schenck et al. .

⁶⁸ L. W. Schenck, A. Sippel, K. Kuna, W. Frank, A. Albert, U. Kuckländer, Tetrahedron, 61, **2005**, 9129-9139

Da auch DDQ **20** mit seinen carbonylanalogen Nitrilgruppen zu den aktivierten Chinonen gezählt werden muss, schien es nun interessant das Reaktionsverhalten zwischen dem tertiären Enaminon **134** und DDQ **20** in Eisessig bei Raumtemperatur zu untersuchen. Dabei sollte analog zu Schenck, das Indenderivat **136** erhalten werden (Schema 54).



Schema 54: Mögliche Indenbildung durch Reaktion des Enaminons **134** mit DDQ **20**

14.1. Umsetzung des tertiären Enaminons **134** mit DDQ **20**

Unter Vorlage des tertiären Enaminons **134** kommt es zur starken Erwärmung des Reaktionsansatzes, der sich zusätzlich ungewöhnlich blaugrün färbt. Nach einer Reaktionszeit von wenigen Minuten kommt es zur Bildung eines farblosen Niederschlages.

14.2. Spektroskopische Untersuchung des Umsetzungsproduktes zwischen DDQ 20 und dem tertiären Enaminon 134

14.2.1. IR-Spektroskopie

Auffällig sind zwei intensive Banden bei 3488 cm^{-1} und 3370 cm^{-1} , welche untypisch für zwei Hydroxylgruppen wären, da diese aufgrund von Assoziatbildung eher als breite, gemeinsame Bande zu erwarten sind. Weiterhin untypisch für die Struktur 136 ist das Auftreten nur einer Nitrilbande.

14.2.2. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung (Abb. 37) zeigt eindeutig, dass es sich nicht um das Indenderivat 136 handelt. Im Widerspruch zu dieser Struktur steht das Fehlen des olefinischen 3-H Protons der Indenstruktur im Tieffeldbereich zwischen 6 ppm und 7 ppm. Zusätzlich zeigt das Spektrum ein Resonanzsignal mit einer Intensität von zwei austauschbaren Protonen, was weiterhin nicht auf die gewünschte Indenstruktur 136 zutrifft.

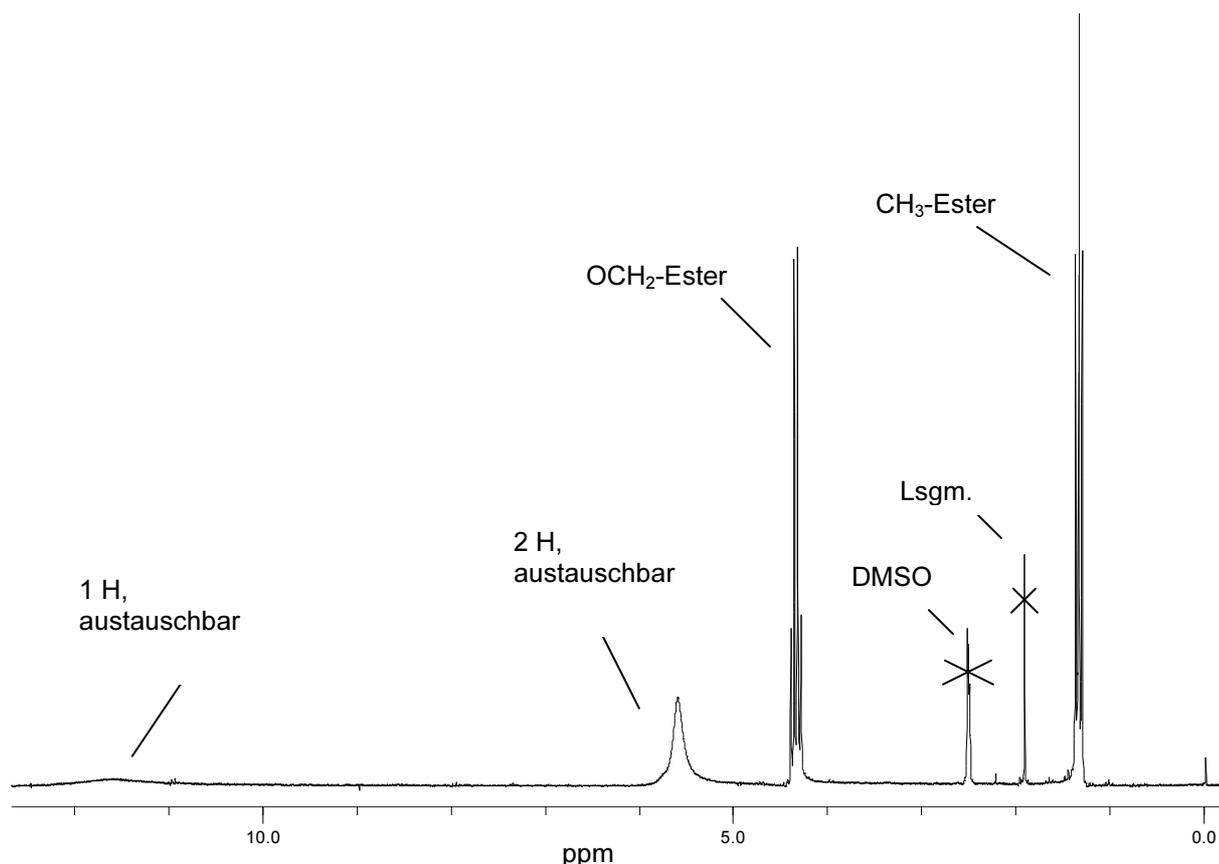


Abb. 37: ^1H -NMR-Spektrum des Umsetzungsproduktes aus 20 und 134.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 38) sind deutlich die Estercarbonylfunktion bei $159,6\text{ ppm}$, das Triplet der Estermethylen-Gruppe bei $60,2\text{ ppm}$ sowie das Quartett der Estermethyl-Gruppe bei

14,2 ppm zu erkennen. Das bei 90,1 ppm auftretende Singulett könnte den Kohlenstoffatomen der Positionen 1 und 3a zugeordnet werden, jedoch fehlt auch hier das Auftreten eines Dubletts der 3-CH-Gruppe des Indens 136.

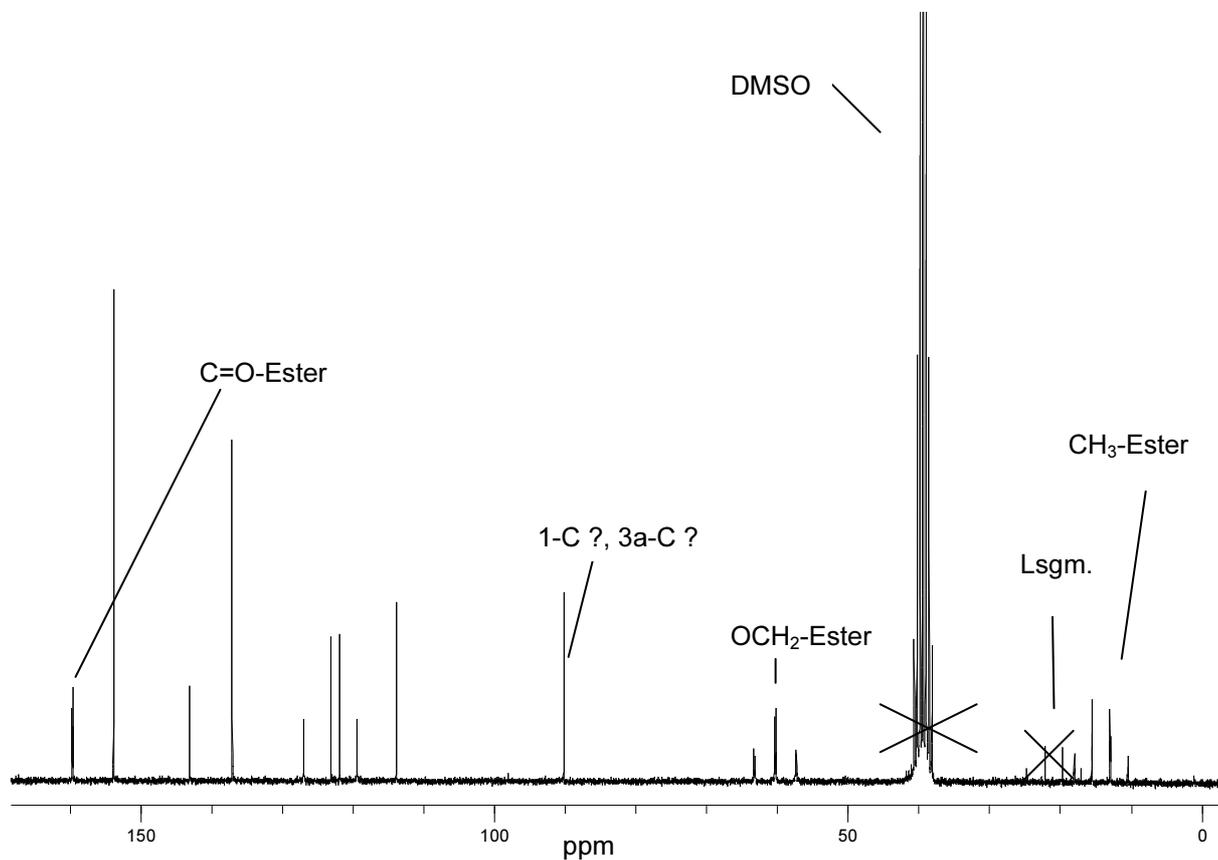


Abb. 38: ^{13}C -NMR-Spektrum des Umsetzungsproduktes aus 20 und 134

14.3. Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstruktur (Abb. 39) des Kristallisates aus DMSO zeigt, dass es sich nicht um das Indenderivat **136** handelt, sondern um das Ethyl-3-aminobenzo[b]furancarboxylat **137**. Somit lässt sich nun das Kohlenstoffsignal bei 90,1 ppm eindeutig der Position 3-C zuordnen.

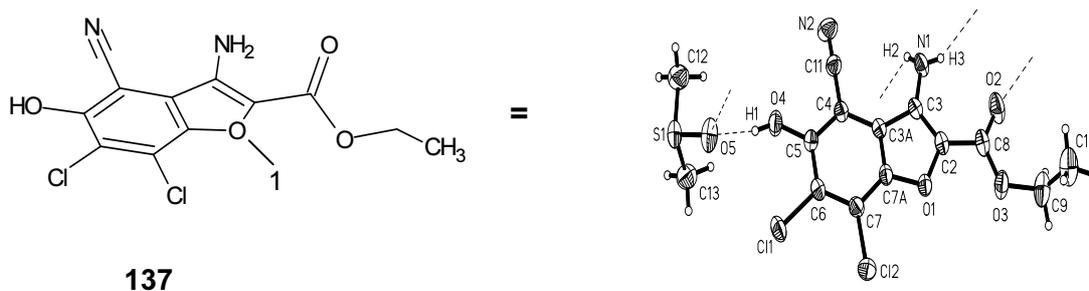


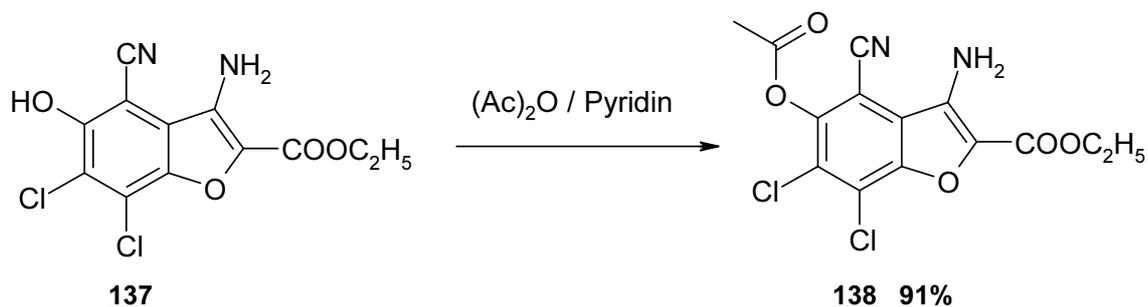
Abb. 39: Röntgenstruktur des Ethyl-3-aminobenzo[b]furancarboxylat **137**

14.4. Modifizierung des Ethyl-3-aminobenzo[b]furancarboxylat **137**

14.4.1. Acetylierung des Umsetzungsproduktes und ¹H-NMR-spektroskopische bzw. massenspektrometrische Untersuchungen

Die extrem schnell verlaufende Reaktion in Acetanhydrid mit katalytischen Mengen Pyridin bei Raumtemperatur führt mit sehr guten Ausbeuten zum Acetylierungsprodukt **138** (Schema 55).

Das ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **138** zeigt das Fehlen des im tiefen Feld auftretenden Protons bei 11,66 ppm sowie ein zusätzliches Singulett mit einer Intensität von drei Protonen bei 2,56 ppm, was in den Erwartungsbereich einer Acetylgruppe fällt. Im Massenspektrum erkennt man einen um die Massenzahl 43 m/z höheren Peak als der Molpeak, so dass von einer Acetylierungsreaktion ausgegangen werden muss.

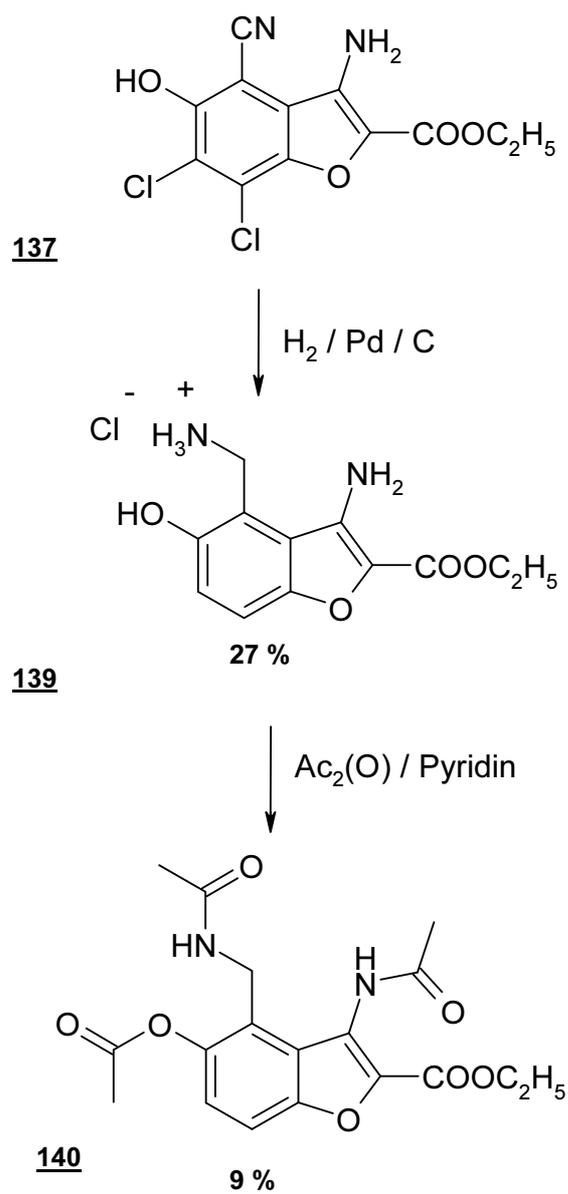


Schema 55: Acetylierung der Verbindung **137**

14.4.2. Hydrierung des Ethyl-3-aminobenzo[b]furancarboxylat **137**

Die Hydrierung bei Normalbedingung der Verbindung **137** durch wasserstoffbeladenes Palladium auf Kohle führt zum entchlorierten 4-Aminomethylenderivat **139**. Das Auftreten eines AB-Systems und Triplets im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, so wie das Ausbleiben der typischen Chlorisotopenverteilung im Massenspektrum, sind wichtige Indizien für die katalytische Abspaltung von Chlor und Reduktion der Nitrilgruppe zum Aminomethylenstrukturelement. Weiter erkennt man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Auftreten von sechs anstatt fünf austauschbaren Protonen. Dieses ist darauf zurückzuführen, dass nach Abspaltung des Chlores das Hydrochlorid gebildet wird.

Die gute Wasserlöslichkeit sowie der positive Chloridnachweis unterstützen den Strukturvorschlag **139**. Das Hydrochlorid **139** lässt sich problemlos bei Raumtemperatur in das Triacetoxyderivat **140** überführen (Schema 56).



Schema 56: Modifizierung des Ethyl-3-aminobenzo[b]furancarboxylates **137**

14.5. Testergebnis des Ethyl-3-amino-5-acetoxybenzo[b]furan-carboxylat 137

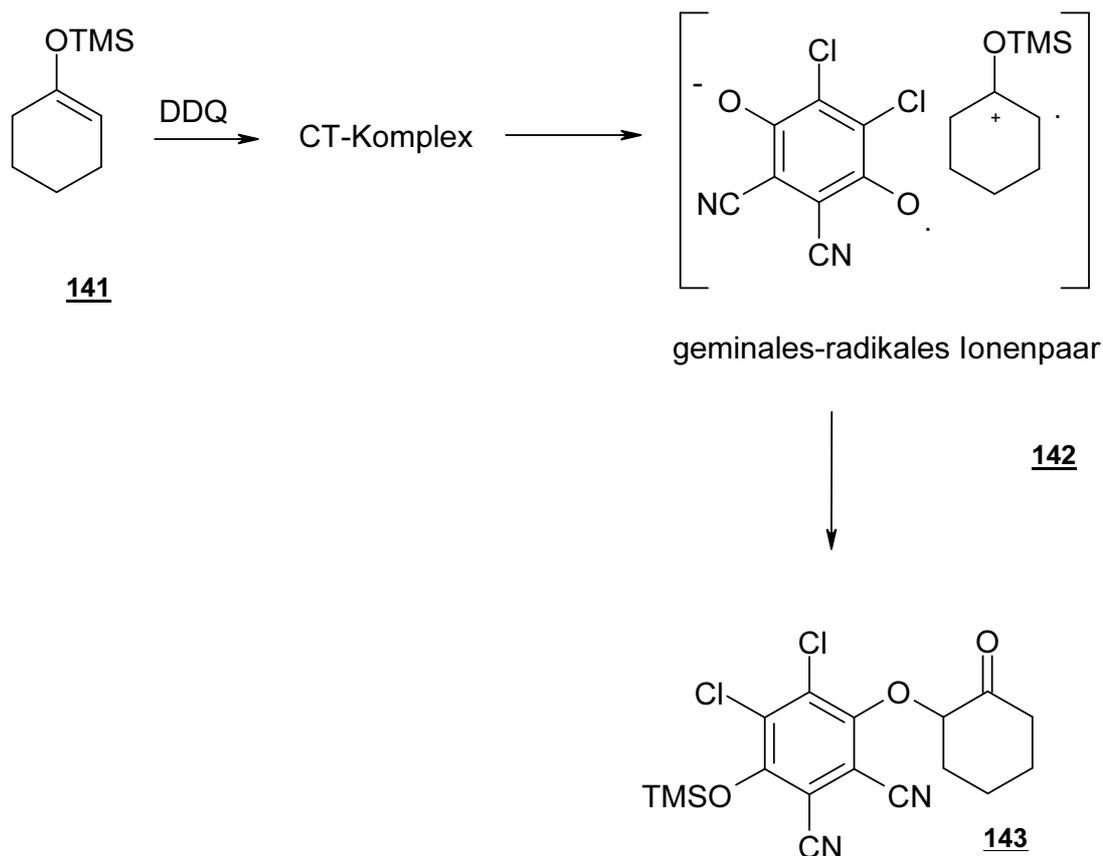
Die durch den MTT-Test untersuchte Substanz 137 zeigt nur eine mäßig gute Cytostase der Lymphomazelllinie L5178Y (Tab. 11).

	Konzentration in Mol / l	Wachstum in %
<u>137</u>	$2,8 \times 10^{-5}$	40,1

Tab. 11: Testergebnis der Verbindung 137

14.6. Diskussion des Reaktionsmechanismus

1989 berichteten Bhattacharya et al.⁶⁹ über die Reaktion zwischen DDQ 20 und der Silyletherverbindung 141. Dabei konnte das Etherderivat 143 isoliert werden (Schema. 57)

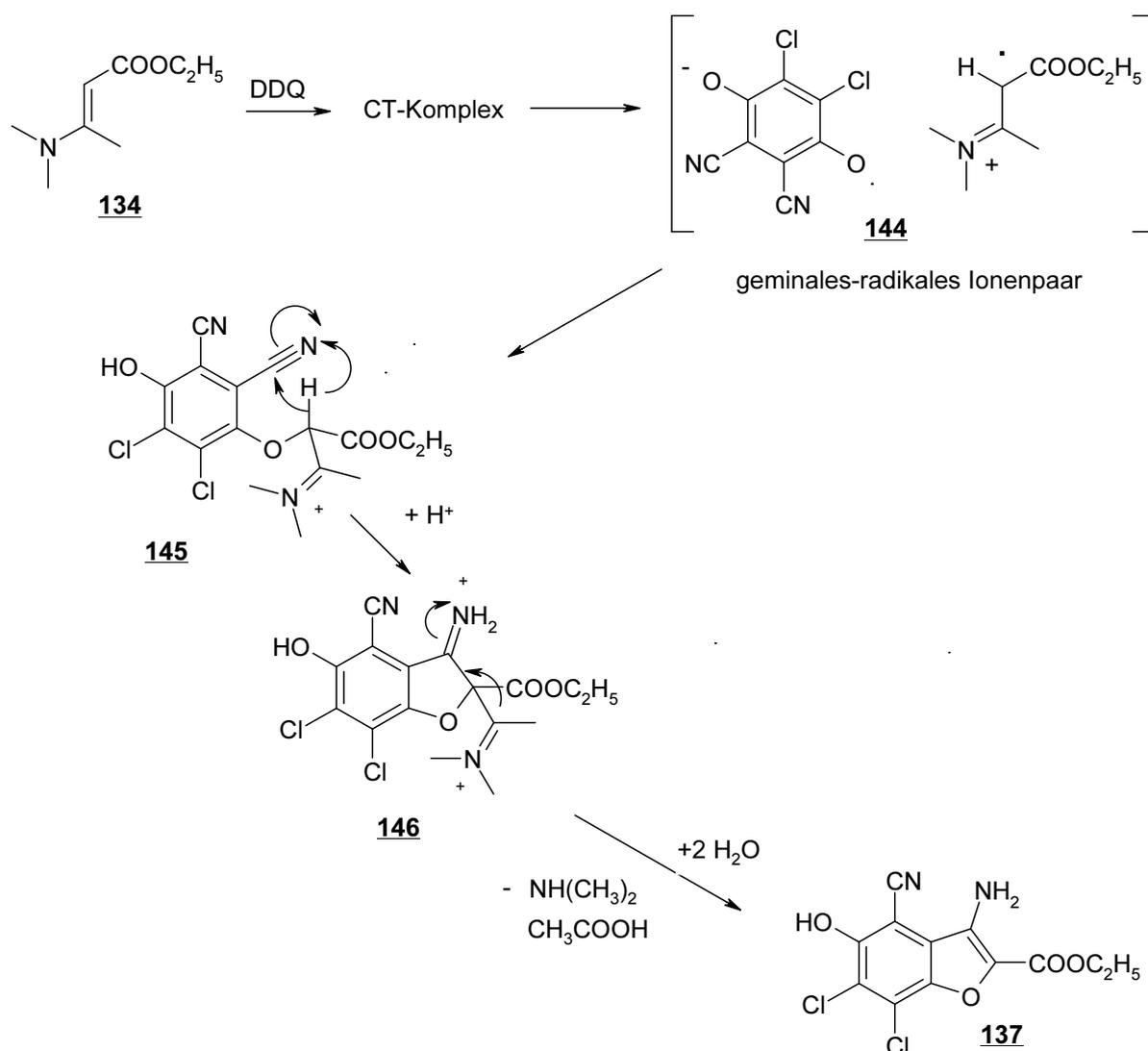


Schema 57: Bildungsmechanismus der Etherverbindung 143 nach Bhattacharya et. al.

⁶⁹ A. Bhattacharya, L.M. DiMechele, U.-H. Dolling, E. J.J. Grabowski, V. J. Grenda, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 6118-6120

In diesem Zusammenhang sollte es zur initialen CT-Wechselwirkung zwischen Chinon und dem Silylether **141** kommen, welche einen einfachen Elektronentransfer beinhaltet. Das gebildetete radikalische Ionenpaar **142** ist nun in der Lage zur Ausbildung einer C-O-Bindung zwischen Keton und Chinonsystem, was zur Bildung des Etherderivates **143** führt.

Der Bildungsmechanismus des Benzo[b]furans **137** kann analog verstanden werden. Auch hier kann ein geminales-radikales Ionenpaar **144** formuliert werden, welches durch einen initialen CT-Komplex und einem einfachen Elektronentransfer gebildet wird. Das durch Ausbildung einer C-O-Bindung gebildete Dimethylammoniumintermediat **145** kann nun intramolekular über die Nitrilfunktion zur Ammonium-Imminiumzwischenstufe **146** zyklisieren. Die durch Hydrolyse verursachte Abspaltung von Dimethylamin und Essigsäure führt zur Verbindung **137** (Schema 58).



Schema 58: In Anlehnung an Verbindung **143** verstandener Bildungsmechanismus der Verbindung **137**.

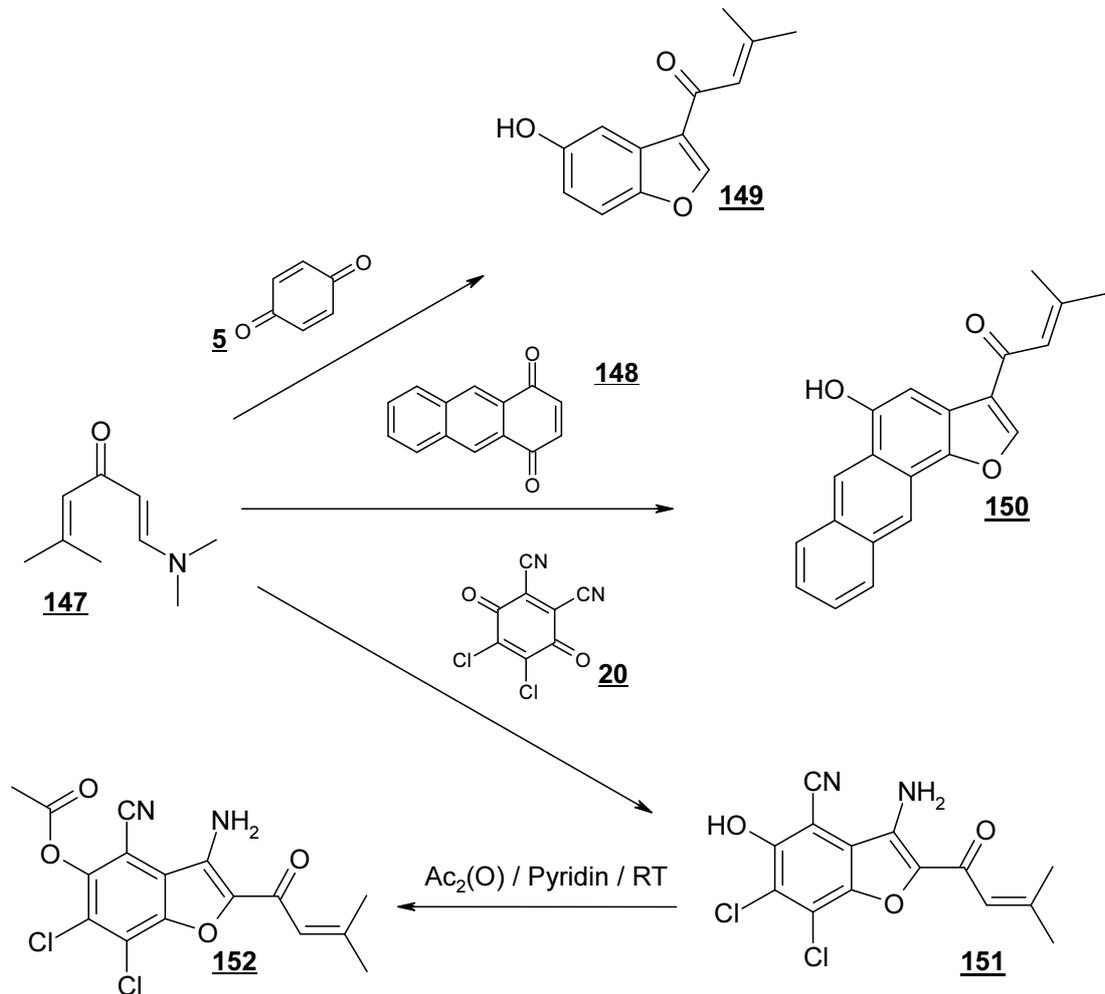
Dabei scheinen Spuren von Wasser existentiell für die erfolgreiche Synthese der Verbindung **137** zu sein, da in zusätzlich getrocknetem Eisessig die Bildung eines Niederschlages ausbleibt. Erst nach Zufügen von geringen Mengen Wasser springt die Reaktion an und es kommt einige Minuten später zur Niederschlagsbildung.

15. Umsetzung des Enaminons **147** mit **5**, **20** und 1,4-Anthrachinon **148**

15.1. Ergebnis der Umsetzung des tertiären Enaminons **147** mit den Chinonen **5**, **20** und **148**

Aufgrund der Ergebnisse aus Kapitel 14, schien es interessant das ambivalente Enaminon **147** mit Chinonen umzusetzen.

Die Umsetzungen bei Raumtemperatur in Eisessig führen zu den Benzo[b]furanderivaten **149**, **150** und **151**. Zur Aufreinigung wurde das Umsetzungsprodukt **151** sofort zu **152** acetyliert (Schema 59).



Schema 59:
150 und **152**

Synthese der Benzo[b]furanerivate **149**,

15.2. Spektroskopische Charakterisierung der Benzo[b]furane 149, 150 und 152

15.2.1. ¹H-NMR- und IR-Spektroskopie und Elementaranalyse

Die Elementaranalysen der Umsetzungsprodukte gebildet aus den stickstofffreien Chinonen 5 und 148 zeigen die Abwesenheit von Stickstoff. Das IR-Spektrum zeigt bei den Verbindungen 149, 150 und 152 die Carbonylschwingung des ungesättigten Ketons zwischen 1644 cm⁻¹ und 1650 cm⁻¹. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt bei allen Substanzen zwischen 6,76 ppm und 6,88 das aufgrund der Fernkopplung mit den geminalen Methylgruppen verbreitertes Signal des olefinischen Protons der Methylbutenonseitenkette. Weiterhin sind im Hochfeldbereich zwischen 1,97 ppm und 2,34 ppm nur zwei Singulets zu beobachten, die jeweils den zwei Methylgruppen des Methylbutenonrestes zugeordnet werden müssen.

Demnach reagieren tertiäre Amine nicht zu Inden- sondern zu Benzo[b]furanderivaten. In diesem Zusammenhang stellt die Reaktion zwischen DDQ 20 und tertiären Enaminonen einen Sonderfall dar.

15.3. Testergebnisse der Benzob[b]furane 149 und 152

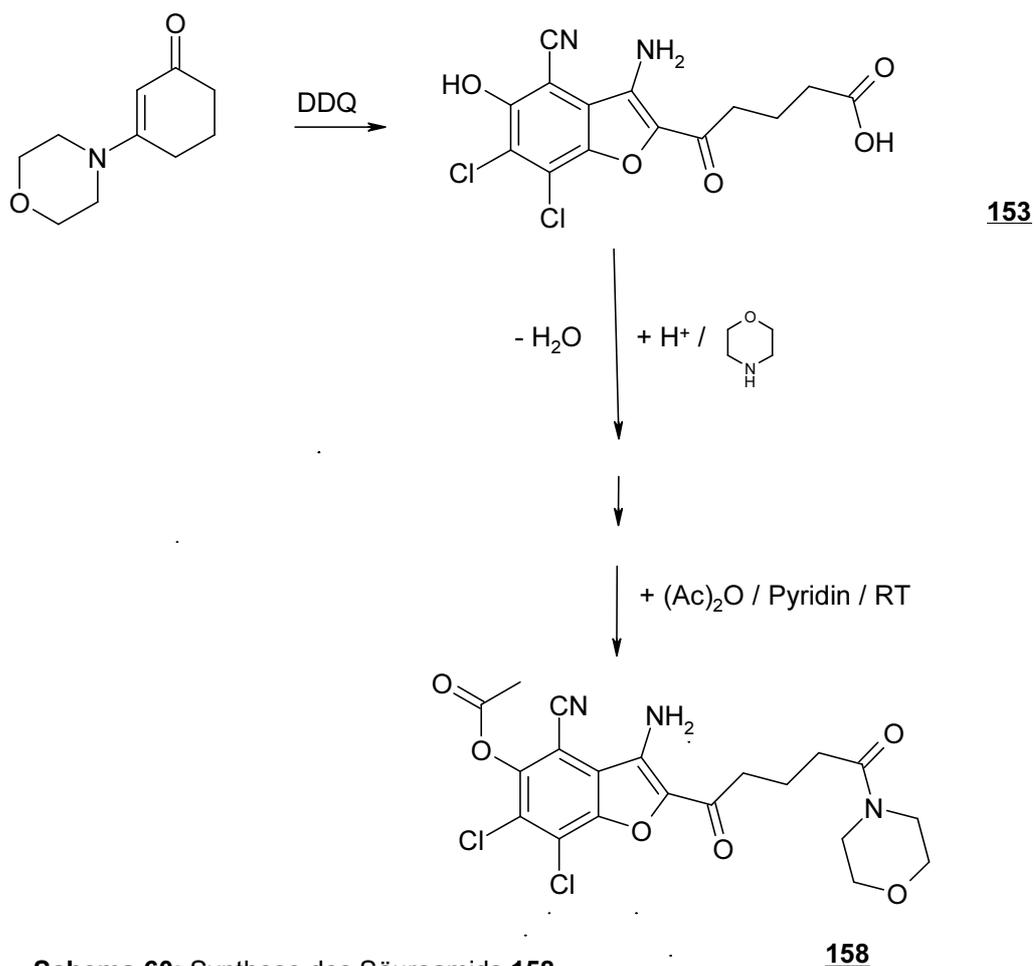
Die aufgrund des MTT-Testes erworbenen Daten zeigen eine signifikante Cytostase der Lymphomazelllinie. Dabei erscheint in diesem Zusammenhang interessant, dass die Methylbutenonseitenkette anscheinend eine Steigerung der Cytotoxizität verursacht. So verursacht das Ethyl-3-amino-5-acetoxybenzo[b]furancarboxylat 137 bei einer Konzentration von 2,8 x 10⁻⁵ mol / l eine Wachstumsdezimierung der Lymphomazelllinie auf 40,1 %. Das Benzo[b]furan 152 dezimiert das Wachstum der Lymphomazelllinie bereits bei einer Konzentration von 2,7 x 10⁻⁵ mol / l auf nur noch 0,7 %. Auch das Benzo[b]furan 149 zeigt eine deutliche Minderung des Wachstums der Lymphomazelllinie L5178Y (Tab. 12).

	Konzentration in mol / l	Wachstum in %
<u>137</u>	2,8 x 10 ⁻⁵	40,1
<u>149</u>	4,6x 10 ⁻⁵	12,2
<u>152</u>	2,7 x 10 ⁻⁵	0,7

Tab. 12: Testergebnisse der Verbindungen 149 und 152 im Vergleich zum Benzo[b]furanderivat 137.

15.4. Umsetzung des tertiären Enaminons 153 mit DDQ 20

Gleichermaßen schien es interessant, das ebenfalls noch nicht in der erweiterten Nenitzescu-Reaktion eingesetzte, trans fixierte cyclische Enaminon 153 mit DDQ 20 umzusetzen. Dabei konnten wir durch Anwendung von siedendem Eisessig und nachgeschalteter Acetylierung, das Säureamid 158 isolieren. Hierbei muss es intermediär zur Bildung der Carbonsäurezwischenstufe iii gekommen sein (Schema 57), an welcher das zuvor abgespaltene Morpholin angreift (Schema 60).



Schema 60: Synthese des Säureamids 158.

15.5. Spektroskopische Charakterisierung des Säureamids 158

15.5.1. ¹H-NMR- und IR-Spektroskopie (200 MHz, CDCl₃)

Das ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 40) der Verbindung 158 zeigt bei 5,87 ppm das Signal von zwei austauschbaren Protonen, die der Aminofunktion zugeordnet werden müssen. Weiterhin sind die Protonen des Morpholinsystem zwischen 3,50 ppm und 3,71 ppm zu

erkennen. Weiter findet man das Triplet der γ -Methylengruppe des Säureamides bei 3,10 ppm sowie das Triplet der α -Methylengruppe (teilweise überlagert durch das Signal der Acetylgruppe) bei 2,46 ppm. Die β -Methylengruppe tritt als Multiplett bei 2,18 ppm in Resonanz.

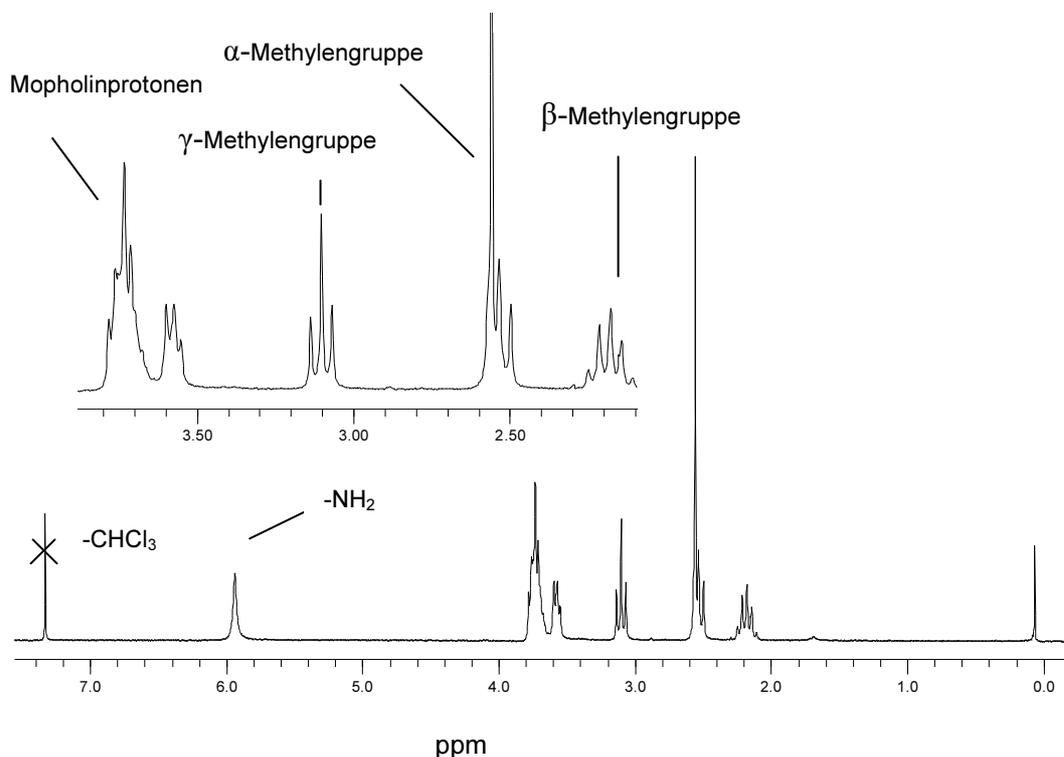
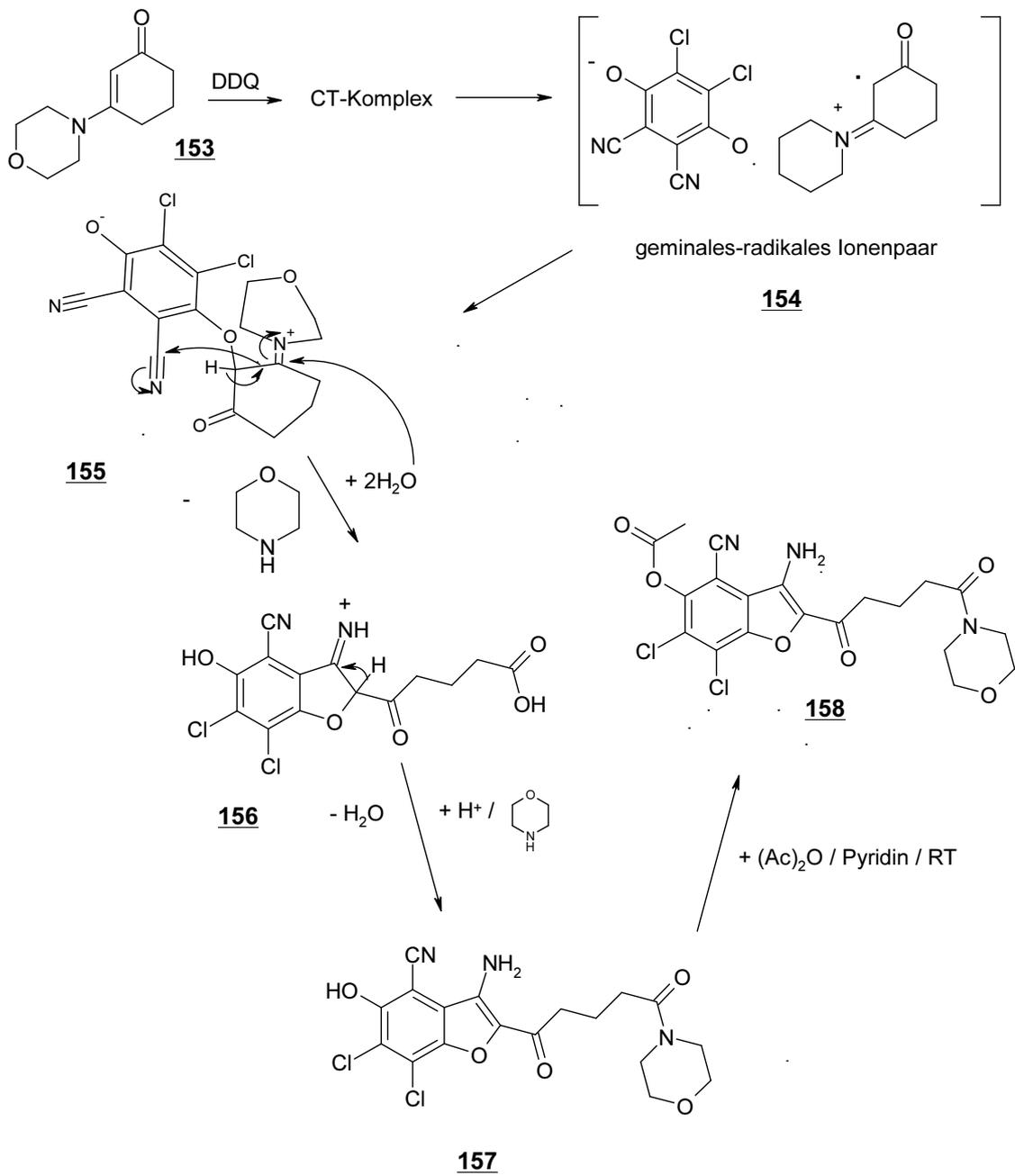


Abb. 40: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Säureamids **158** ppm

15.6. Diskussion des Reaktionsmechanismus

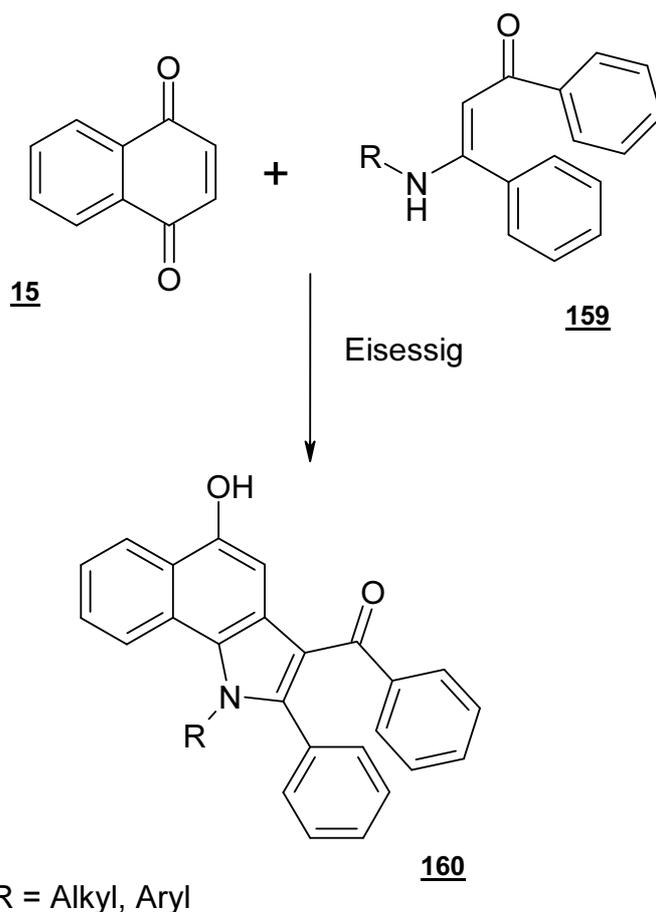
Der initiale Schritt sollte auch hier wieder ein CT-Komplex darstellen und so wiederum analog zu Schema 55 zu einem geminalen-radikalen-Ionenpaar **154** führen, welches dann die Ausbildung der C-O-Bindung ermöglicht. Weiterhin kann nun der α -Kohlenstoff des Cyclohexanonringsystem der Zwischenstufe **155** mit der Nitrilfunktion des DDQ **20** reagieren, wobei es gleichzeitig unter Ringspaltung zur Hydrolyse des Amins kommt und so das Intermediat **156** entsteht. Durch die Anwendung von Siedehitze und das zusätzlich saure Reaktionsmedium kommt es zur Aktivierung der Carboxylfunktion, was einen Angriff des Morpholins begünstigt und so die Bildung des Säureamids **157** erklärt (Schema 61).



Schema 61: Bildungsmechanismus des Säureamids **158**.

16. Umsetzung der Enaminone 161a,b mit p-Benzochinon 5

Sidappa et. al.⁷⁰ erhielten bei der Umsetzung von Enaminonen des Types 159, die sich vom Dibenzoylmethan ableiten, die entsprechenden 2-Phenylindolderivate 160 (Schema 62). Die Umsetzungen erfolgten in Eisessig unter Verwendung von Naphtochinon 15.



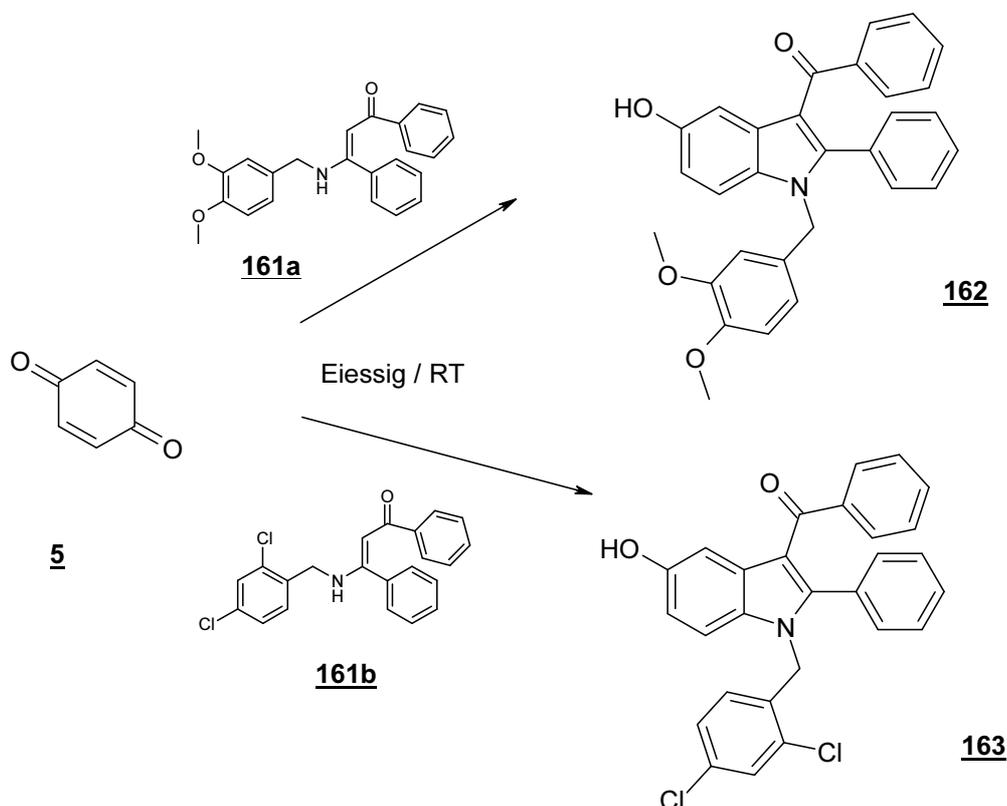
Schema 62: 2-Phenylindolbildung nach Sidappa et.al. .

Diese in unserem Arbeitskreis noch nicht eingesetzte Enaminonklasse sollte nun mit p-Benzochinon umgesetzt werden und die Produkte, aufgrund der in Kapitel 8 geschilderten guten cytotoxischen Eigenschaften orthochinoiden Indolen, zu den entsprechenden Orthochinonen oxidiert werden.

⁷⁰ G. S. Gadaginamath, S. Siddappa, J. Indian Chem. Soc., Vol LII, **1975**, 339-343

16.1. Synthese der 5-Hydroxy-2-phenylindolderivate **162** und **163**

Die Synthese der Indole **162** und **163** erfolgt unter Anwendung von trockenem Eisessig bei Raumtemperatur (Schema 63).



Schema 63: Synthese der 5-Hydroxy-2-phenylindolderivate **162** und **163**.

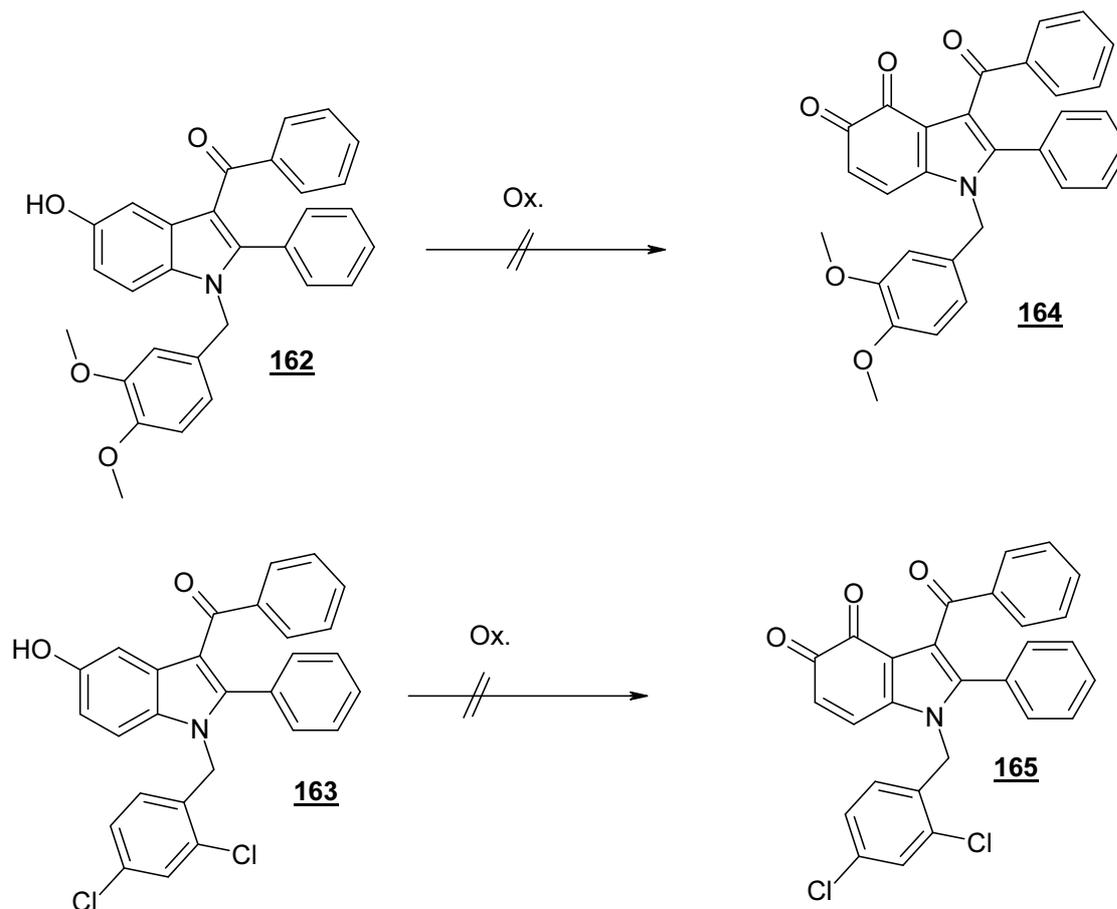
16.2. Spektroskopische Charakterisierung des Indols **163**

16.2.1. $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektroskopie

Die Verbindung zeigt im IR-Spektrum eine starke, breite Bande bei 3385 cm^{-1} , welche der 5-Hydroxyfunktion zugeordnet werden muss. Des Weiteren zeigt die C=O-Funktion des Benzoylrestes eine Absorption bei einer tiefen Wellenzahl von 1600 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt das Signal des mit D_2O austauschbaren 5-Hydroxyprotons bei $9,20\text{ ppm}$. Die Methylenprotonen des Benzylrestes treten bei $5,32\text{ ppm}$ in Resonanz. Die Signale der aromatischen Protonen lassen sich aufgrund der starken Überlagerung nicht eindeutig zuordnen.

16.3. Versuch zur Oxidation zu den entsprechenden Orthochinonen 164 und 165

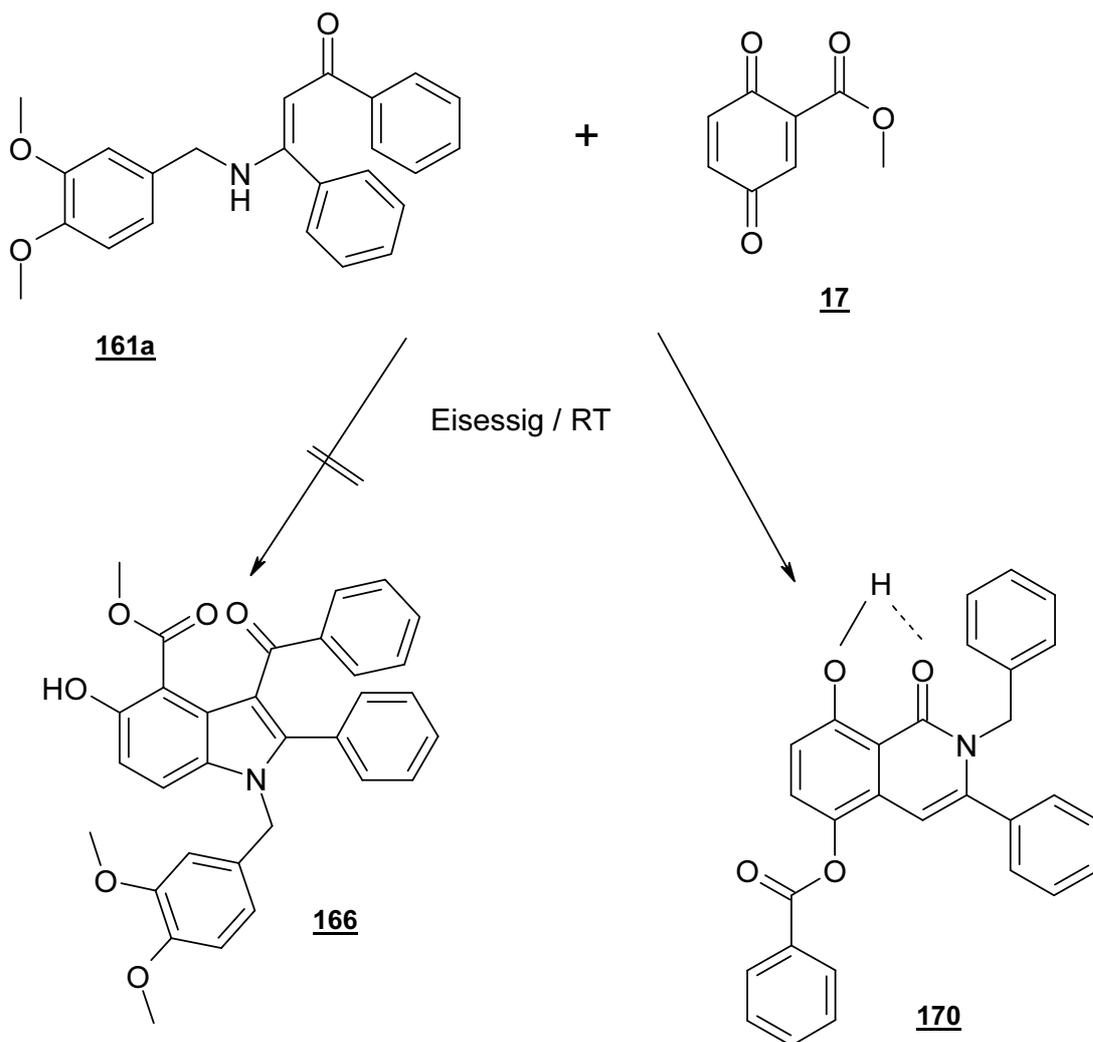
Die Verbindungen 162 und 163 lassen sich nicht mit Bleitetraacetat oder Fremy's Salz zu den entsprechenden Orthochinonen 164 und 165 oxidieren. Auch die Anwendung der starken Oxidationsmittel Bleidioxid bzw. Chromtrioxid bei verschiedenen Reaktionsbedingungen (Kälte bzw. Siedehitze) führen nicht zu den gewünschten Strukturen 164 und 165 (Schema 64).



Schema 64: Versuch zur Oxidation der Verbindungen 162 und 163.

16.4. Umsetzung des Enaminons 161a mit Methoxycarbonyl-p-benzochinon 17

Die Umsetzung des Enaminons 161a mit einem 20 %igen Überschuss des aktivierten Chinons 17 führen nicht zum gewünschten Produkt 166, sondern zum Carbostyrliderivat 170 (Schema 65).



Schema 65: Synthese des Carbostyryls 170

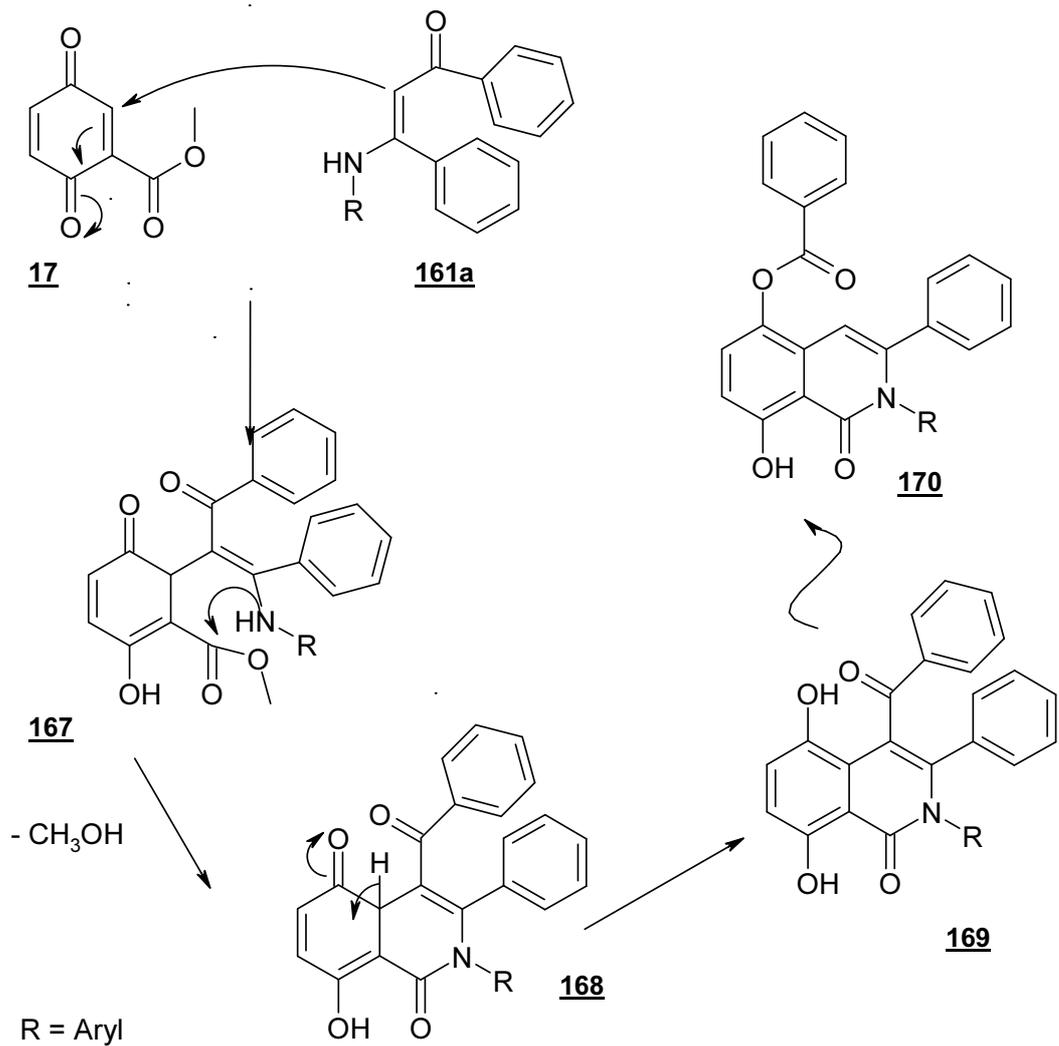
16.5. Spektroskopische Charakterisierung der Verbindung 170

16.6. $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektroskopie

Das mit D_2O austauschbare Proton der 8-Hydroxyfunktion der Verbindung 170 zeigt seine Resonanz im tiefen Feld bei 12,94 ppm, was für eine Chelatisierung dieses Protons spricht. Weiterhin zeigt das Kernresonanzspektrum jeweils nur zwei Methoxygruppen bei 3,67 ppm und 3,58 ppm, welche den Methoxygruppen des Benzylsubstituenten zugeordnet werden müssen. Das IR-Spektrum zeigt zwei Carbonylschwingungen bei 1738 cm^{-1} und 1684 cm^{-1} , wobei letztere eindeutig der cyclischen Säureamidstruktur zugordnet werden muss. Die bei höherer Wellenzahl auftretenden Bande liegt signifikant im Erwartungsbereich eines aromatischen Carbonsäureesters, was eindeutig auf die Struktur 170 zutrifft.

16.7. Diskussion des Reaktionsmechanismus

Der initiale Schritt sollte auch diesmal der Angriff des β -Kohlenstoffes des Enaminons 161a sein. Dies führt zur Bildung des Michaeladduktes 167, welches dann durch Angriff des Enaminstickstoffes an der Estercarbonylfunktion unter Abspaltung von Methanol zum Intermediat 168 zyklisiert. Das durch Tautomerisierung des 4a-Wasserstoffes gebildete aromatische Dihydroxycarboxylderivat 169 lagert sich anschließend durch eine kationotrope Wanderung des Benzoylsystem in das Carboxylderivat 170 um. Nur so kann die Bande eines aromatischen Carbonsäureesters im IR-Spektrum erklärt werden (Schema 66).



Schema 66: Bildungsmechanismus des Carbostyrylderivates **170**.

16.8. Testergebnis der Verbindung **170**

Die im MTT-Test untersuchte Verbindung **170** zeigt eine signifikante Cytostase gegenüber der Lymphomazelllinie L5178Y (Tab. 13).

Verbindung	Konzentration Mol / l	Wachstum in %
170	2×10^{-5}	14,8

Tab. 13 : Testergebnis der Verbindung **17**

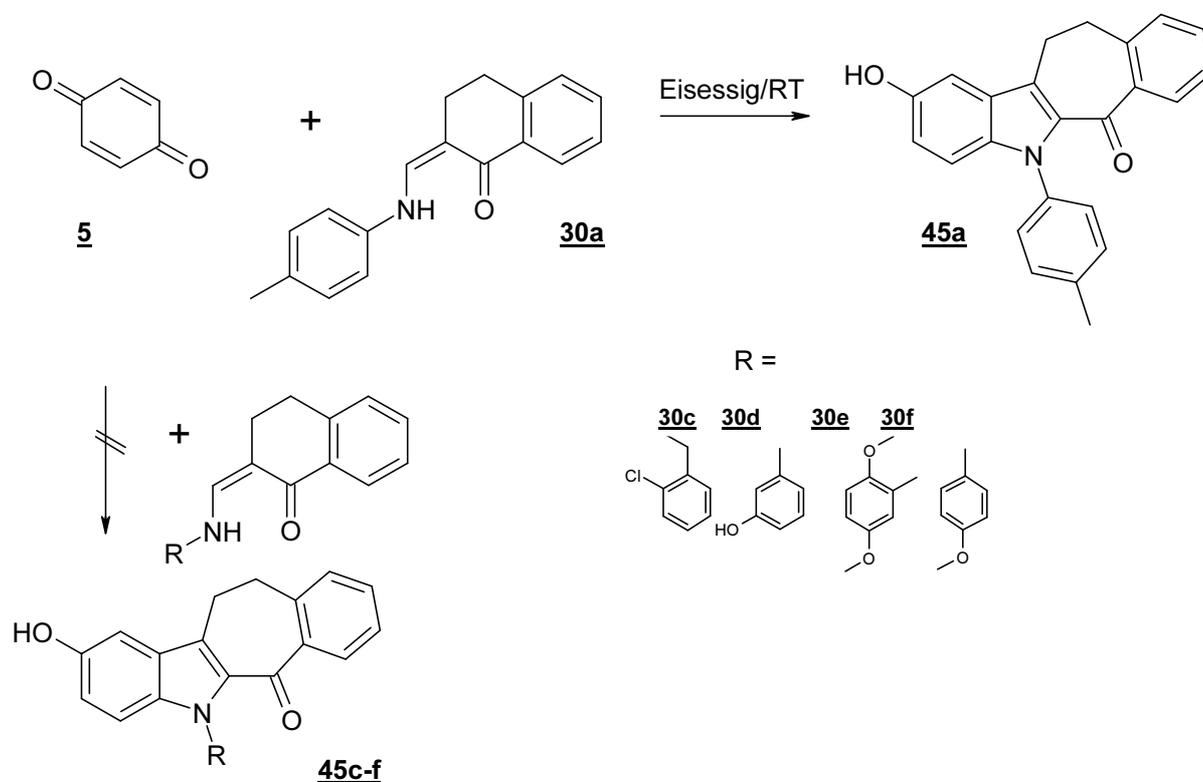
17. Zusammenfassung der experimentellen Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Synthesebandbreite der Cyclohepta[b]indole und ihre Variationsmöglichkeit untersucht. Des Weiteren wurde die Reaktion zwischen DDQ, 2,3-Dicyan-p-benzochinon und den N-substituierten Aminomethylentetralonen sowie den Enaminonen die vom Acetessigester, Benzoylacetone bzw. Ethylbenzoylacetat abgeleitet sind, untersucht. In diesem Zusammenhang konnte zusätzlich das Reaktionsverhalten von tertiären Enaminonen gegenüber DDQ untersucht und geklärt werden.

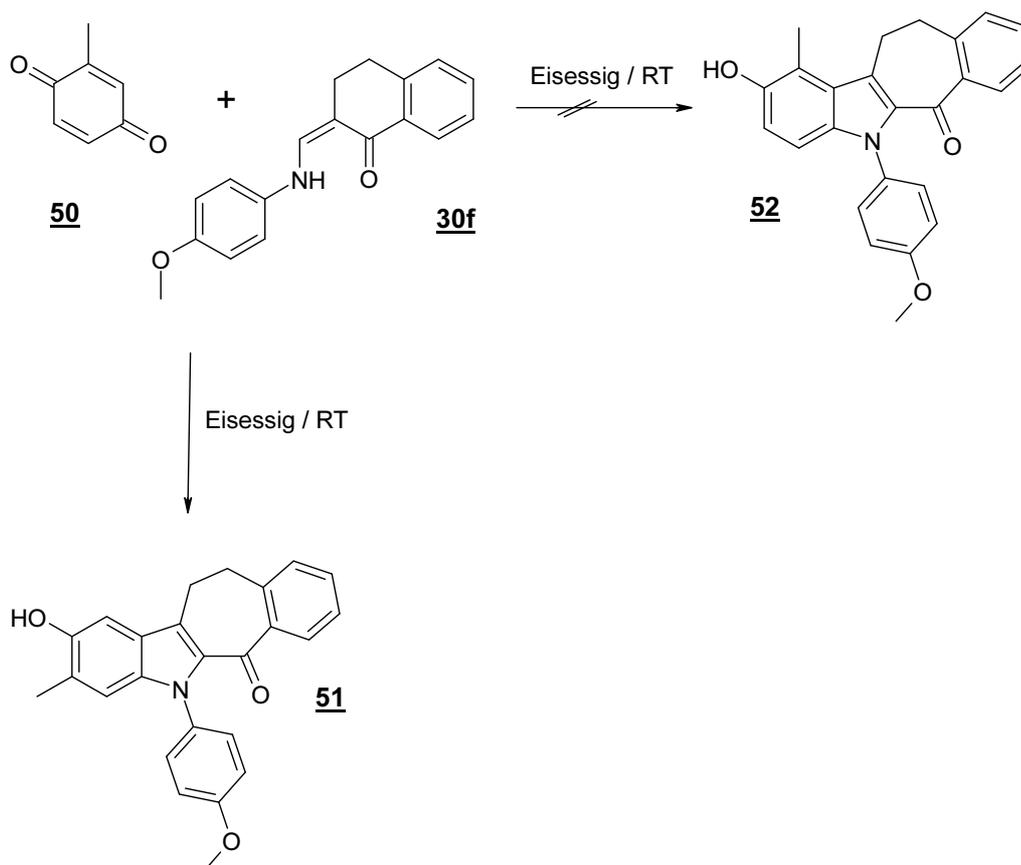
Außerdem wurden neue Enaminone vom Dibenzoylmethantyp synthetisiert und im Sinne einer Nenitescureaktion mit p-Benzochinon und dem aktivierten 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon umgesetzt.

1. Durch Umsetzung der N-substituierten Aminomethylentetralone **30a** und **30f** mit p-Benzochinon **5** bzw 2-Methyl-p-benzochinon **50** konnten wir die Cyclohepta[b]indolone **45a** und **51** darstellen (Schema 67 und 68). Die Enaminone **30c-f** konnten jedoch nicht erfolgreich zu den Indolonen **45c-f** umgesetzt werden.

Dabei konnte im Falle der Umsetzung mit 2-Methyl-p-benzochinon **50** die mögliche Bildung des Isomeres **52** aufgrund der eindeutigen ¹H-NMR-spektroskopischen Daten ausgeschlossen werden (Schema 68).

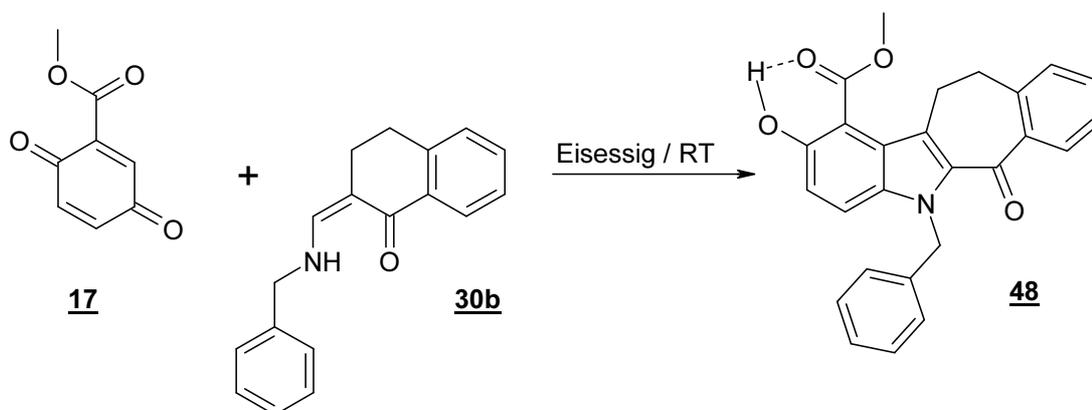


Schema 67

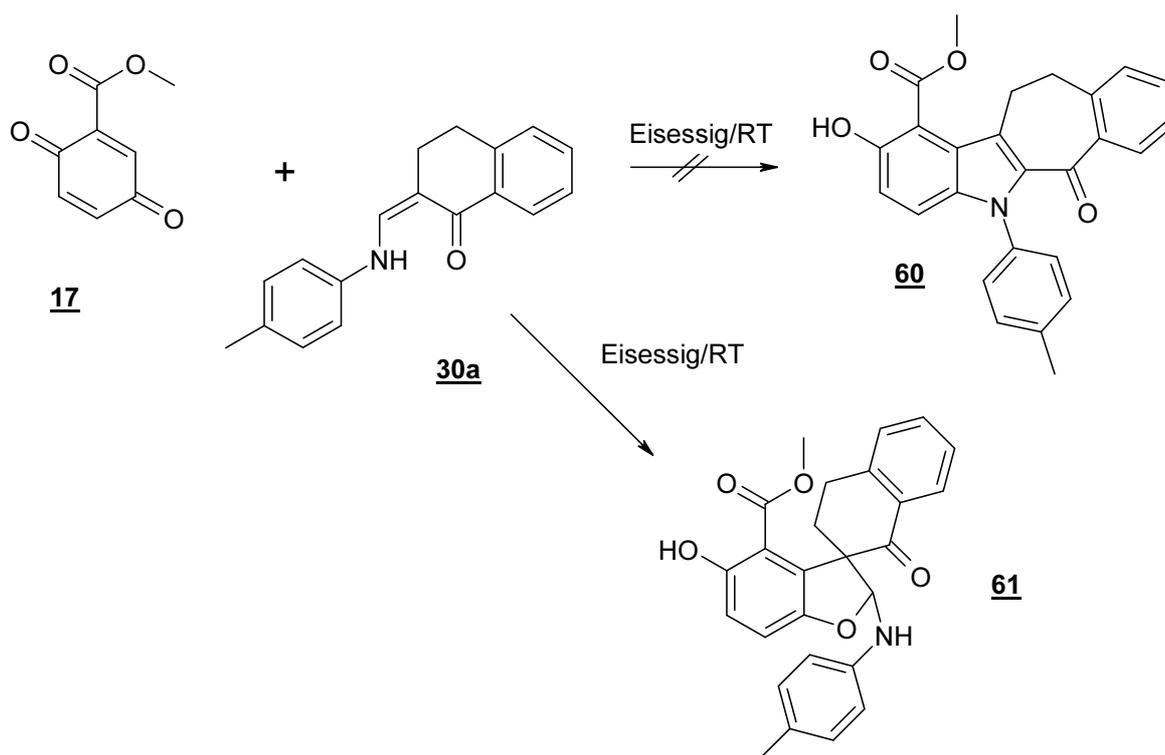


Schema 68

Dennoch konnten wir durch Umsetzung des Enaminons **30c** mit 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon **17** das Cyclohepta[b]indolderivat **48** in geringer Ausbeute (1,8 %) darstellen (Schema 69). Anders verläuft die Reaktion des Enaminons **30a** mit **17**. In diesem Falle entsteht quantitativ der Spirocycclus **61** und nicht das Indolon **60** (Schema 70).

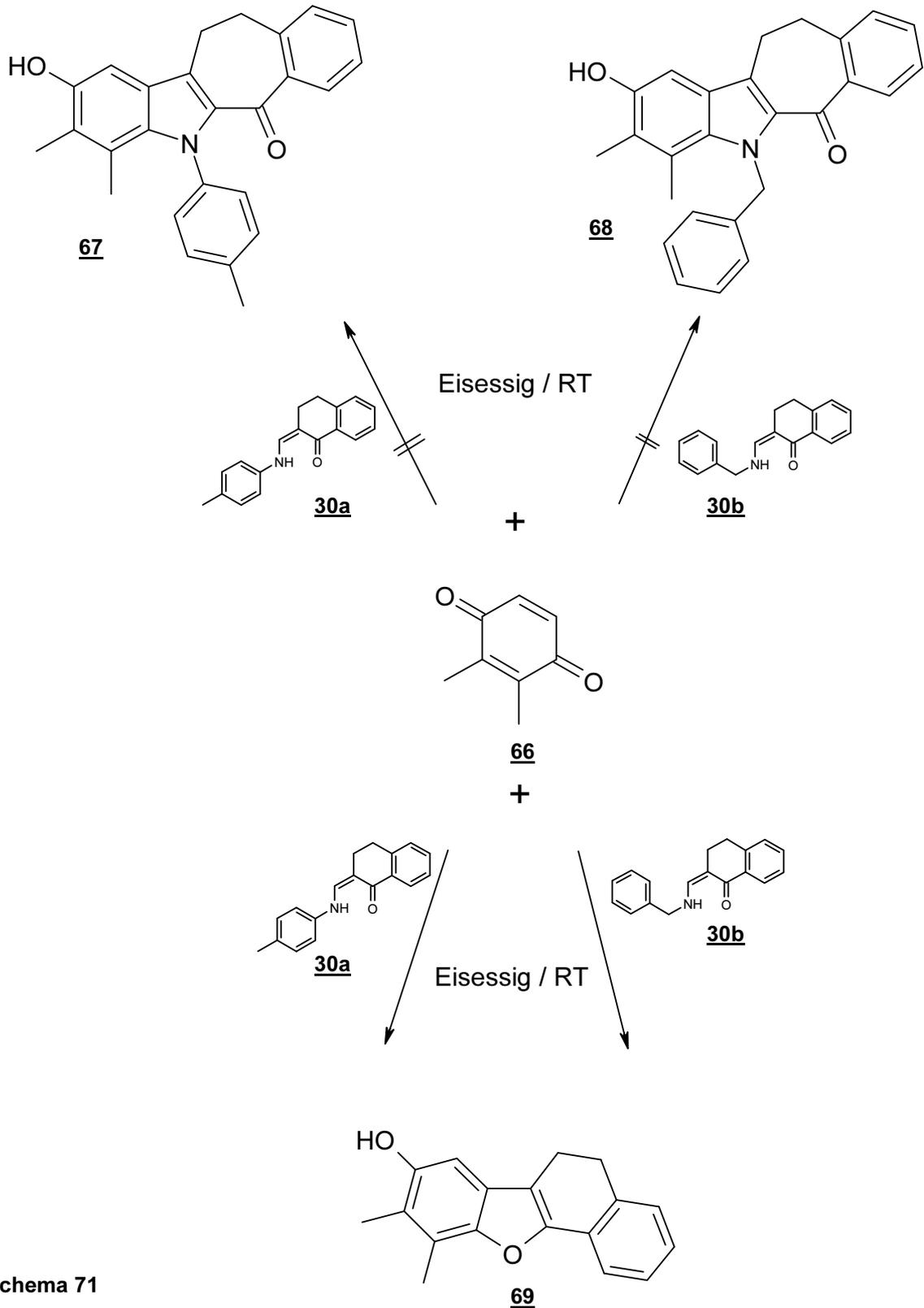


Schema 69



Schema 70

Die Umsetzungen der Enaminone **30a** und **30b** mit 2,3-Dimethyl-p-benzoquinon **66** führen ebenfalls nicht zu den Cyclohepta[b]indolonen **67** und **68** sondern zum Benzo[b]furanderivat **69** (Schema 71).



Schema 71

Weiter untersucht wurde das Reaktionsverhalten des Enaminons **72** (Abb. 41), welches das Stellungsisomer zum Enaminon **30a** darstellt. Auch hier konnte, trotz Einsatz eines Überschusses Chinon bzw. Enaminon sowie die Variation des Lösungsmittels(Nitromethan oder Eisessig), keine Umsetzung zu den pharmazeutisch interessanten Indolonen **73** und **74** beobachtet werden. Stattdessen konnte nur unverändertes Enaminon isoliert werden.

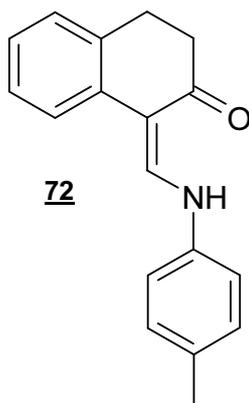


Abb. 41

Zusätzlich konnten wir das zu Asches Enaminon **76** stellungsisomere Enaminon **75** darstellen (Abb. 42), welches gleichermaßen keine Reaktion zu Indolderivaten einging.

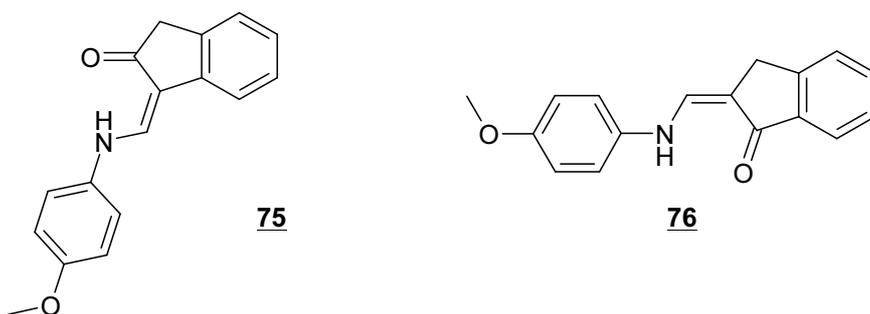
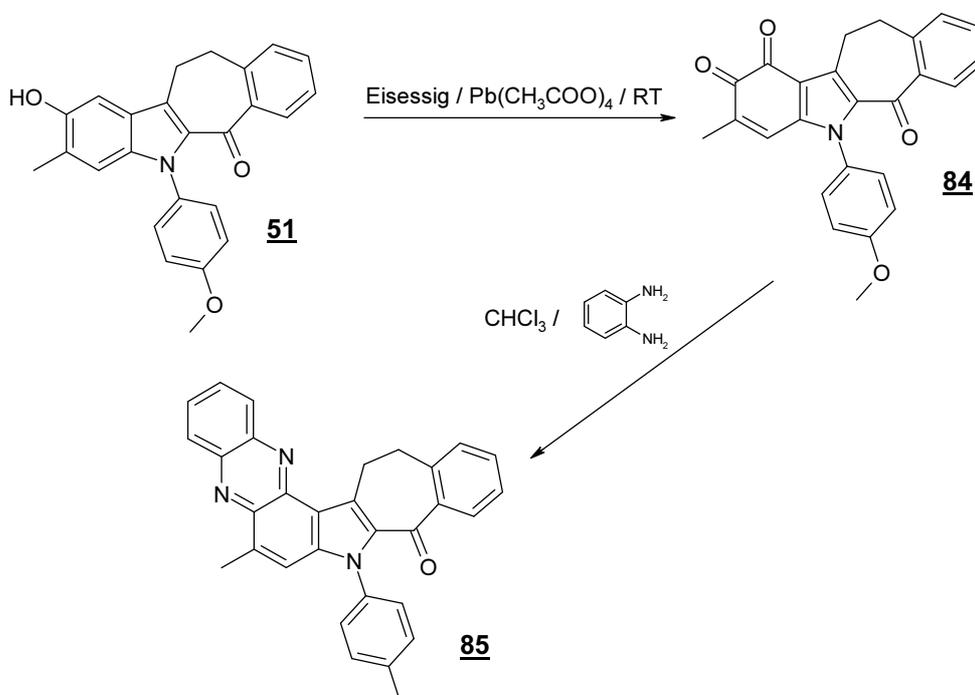


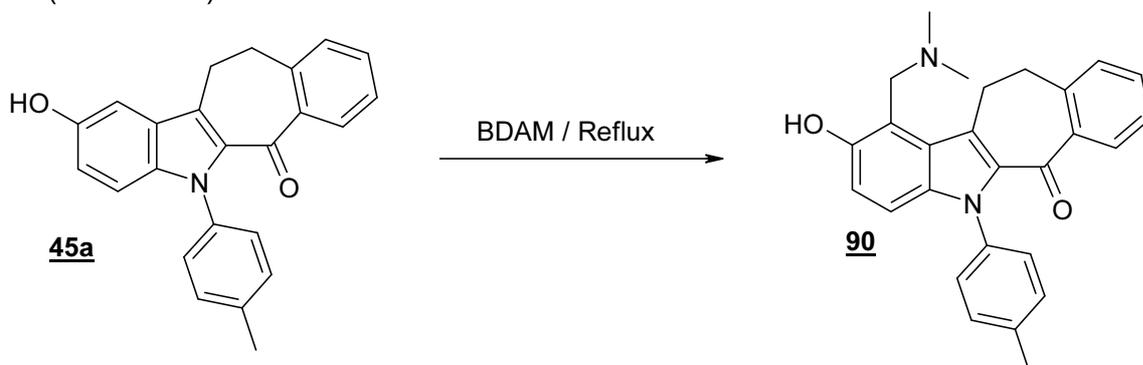
Abb. 42

Durch Oxidation mit Bleitetraacetat konnte das Cyclohepta[b]indolon **51** in das entsprechende o-Chinon **84** überführt werden, wobei die ortho-chinoide Struktur durch infrarot-spektroskopische Untersuchungen und Synthese des Phenazinderivates **85** eindeutig belegt werden konnte (Schema 72).

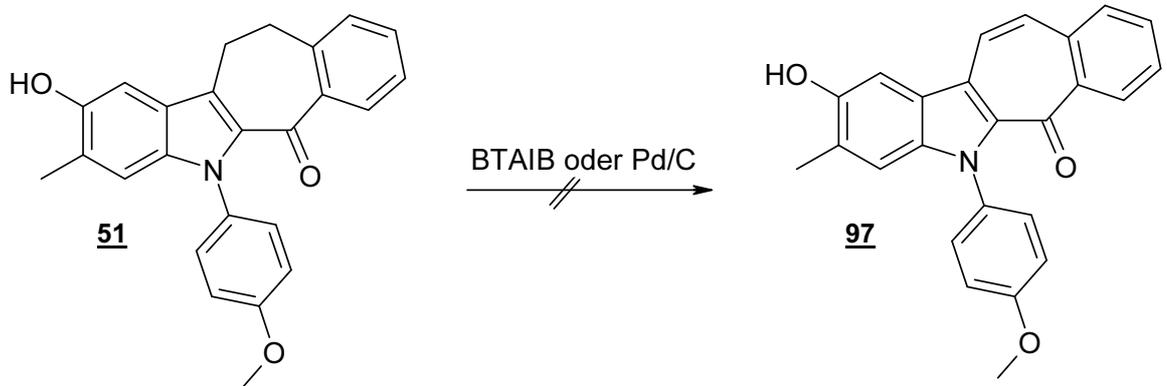


Schema 72

Zusätzlich war es möglich die Indolone **45a** und **51** durch Umsetzung mit BDAM (Schema 73) oder klassisch nach Mannich (Schema 74) durch Siedehitze in die entsprechenden Mannichbasen **90**, **91** und **92** zu überführen. Die Überführung des Indolons **45a** in das Hydrochlorid **96** gelang durch Umsetzung des Indolons **45a** mit DMMIC in trockenem Acetonitril (Schema 75).

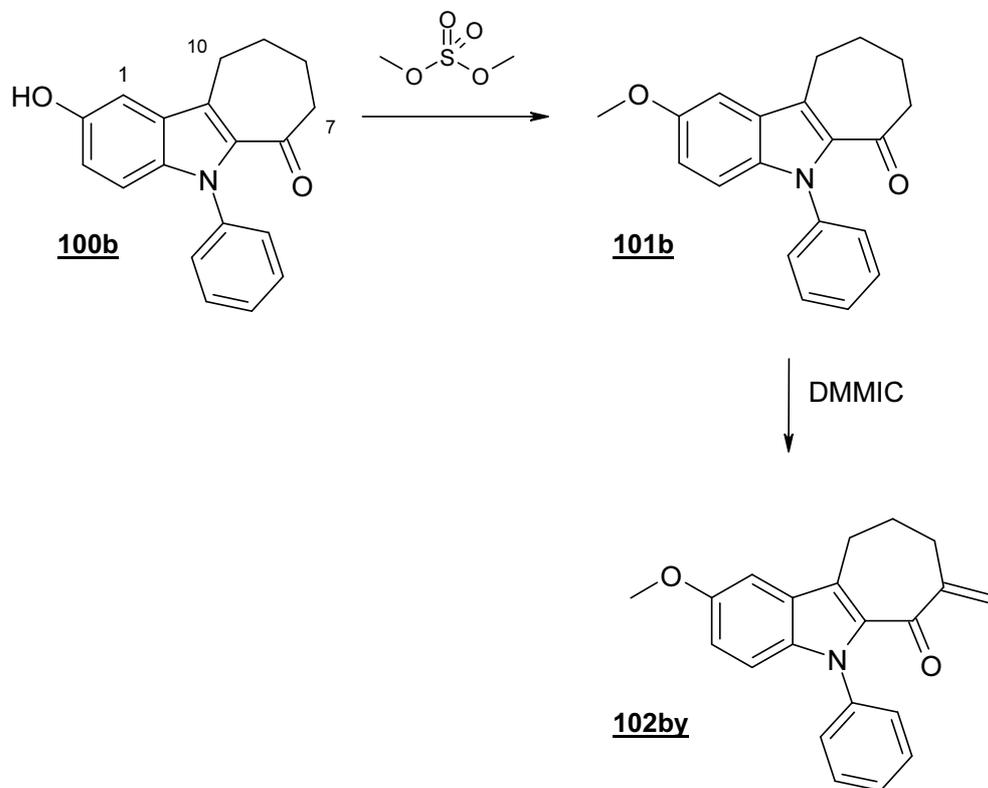


Schema 73



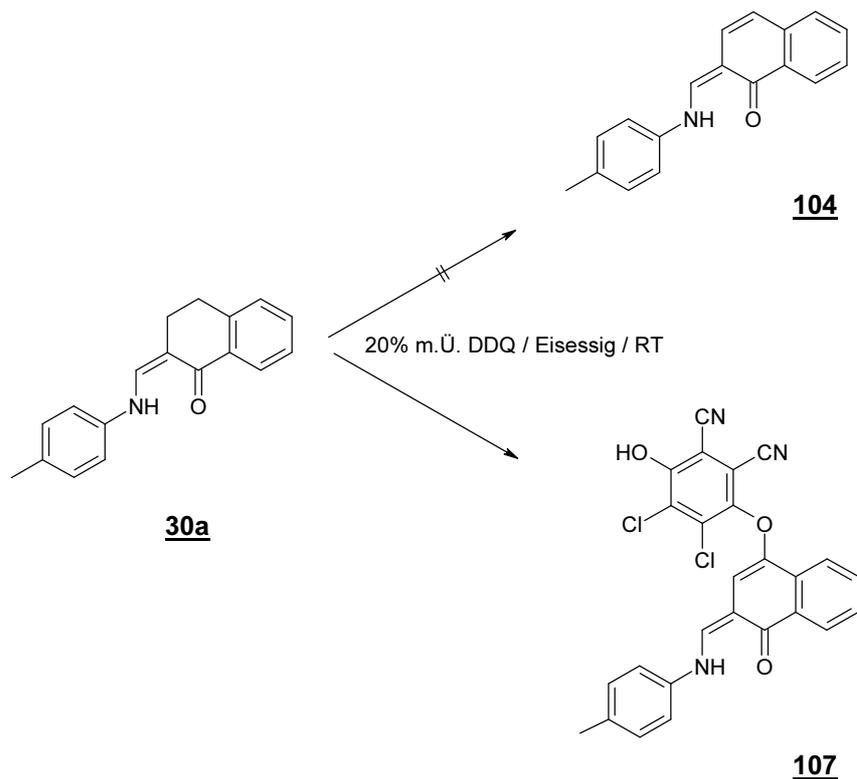
Schema 76

Als weitere Modifizierung der Cyclohepta[b]indolone gelang die Darstellung der Exomethylenverbindung **102by**. So konnten wir das Indolon **100b** unter Anwendung von DMMIC in trockenem Acetonitril bei Raumtemperatur problemlos zur Verbindung **102by** umsetzen (Schema 77). Die Stellung der Exomethylengruppe konnte in diesem Zusammenhang durch ein NOE-Experiment belegt werden.



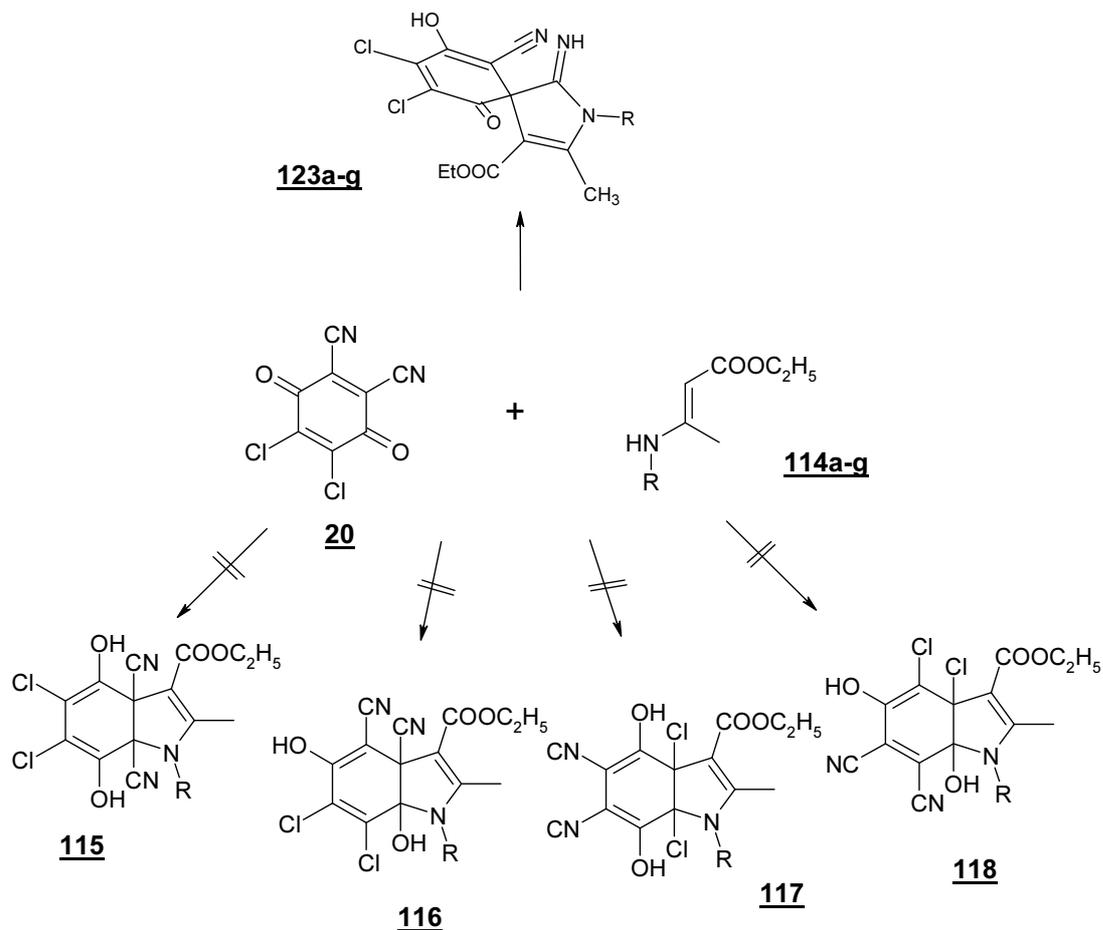
Schema 77

2. Die schlechte Steuerbarkeit der Cyclohepta[b]indolonsynthese war Grund zur Annahme, dass eventuell vorhandenes oxidiertes Enaminon einen zweiten Angriff des Enaminons am Chinon begünstigt und so die starke Nebenproduktbildung bzw. das Ausbleiben der gewünschten Produktbildung erklärt werden kann. Aus diesem Grund sollte versucht werden, das Enaminon **30a** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ) **20** zum Diensystem **104** zu oxidieren und mit p-Benzochinon umzusetzen. Dabei konnten wir nicht das gewünschte Produkt **104** isolieren, sondern das Etherderivat **107** (Schema 78).



Schema 78

Die Umsetzung von DDQ **20** mit Enaminonen, die vom Acetessigester **114a-g** abgeleitet sind, führen nicht zu den Dihydroindolderivaten **115-118** sondern zu den Ethylazaspirocarboxylaten **123a-g**. Die Struktur konnte eindeutig über eine Röntgenstruktur des Acetylderivates der Verbindung **123a** verifiziert werden (Schema 79).

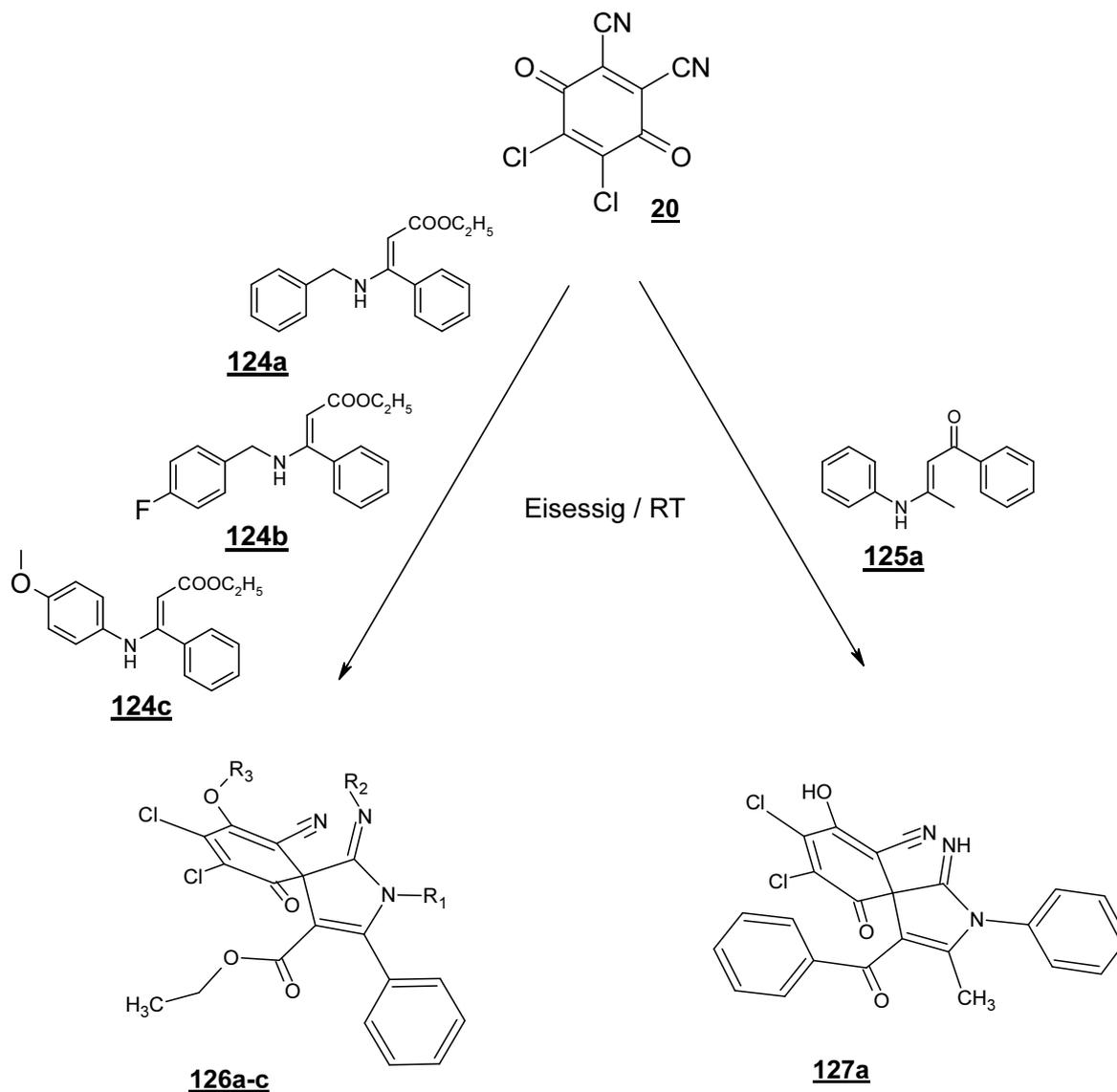


123	R
a	2,4-Dichlorbenzyl
b	4-Methylphenyl
c	4-Chlorphenyl
d	4-Bromphenyl
e	Isobutyl
f	2,4-Diflourphenyl
g	4-Methoxyphenyl

114	R
a	2,4-Dichlorbenzyl
b	4-Methylphenyl
c	4-Chlorphenyl
d	4-Bromphenyl
e	Isobutyl
f	2,4-Diflourphenyl
g	4-Methoxyphenyl

Schema 79

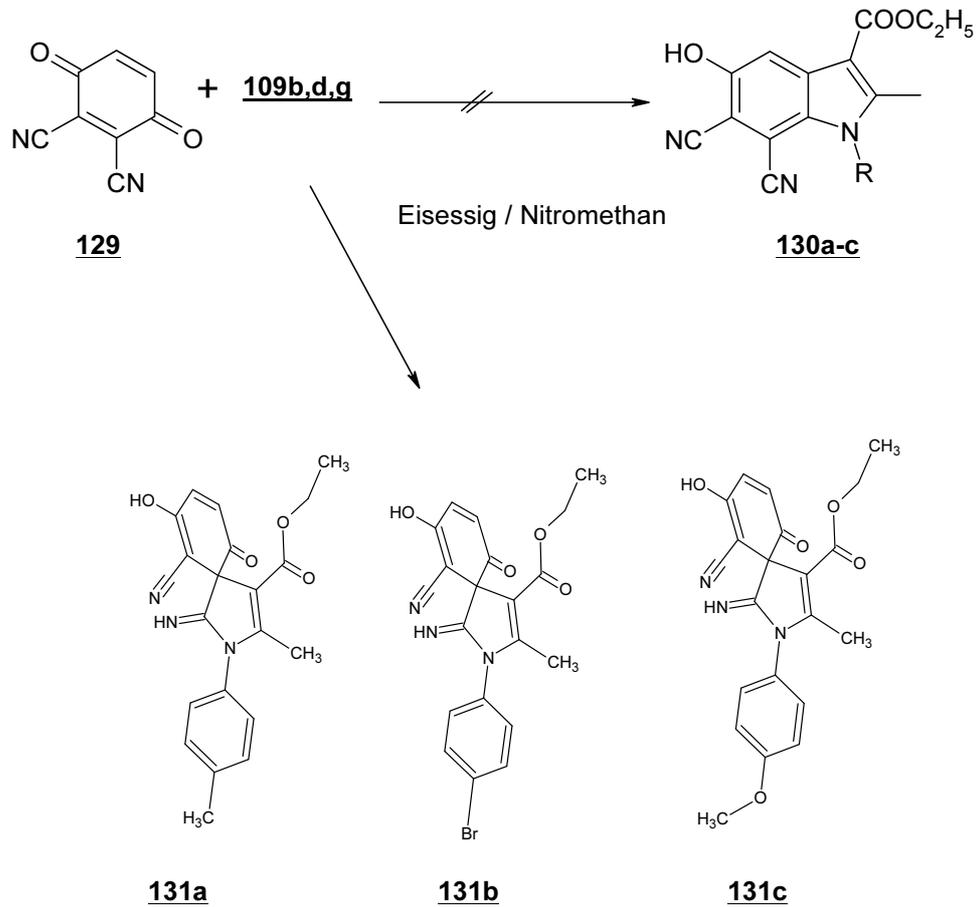
Auch die Umsetzung der Enaminone **124a-c** (Ethylbenzoylacetattyp) und **125a** (Benzoylacetontyp) führen gleichermaßen nicht zu Dihydroindolstrukturen, sondern ebenfalls zu 2-Azaspriroverbindungen **126a-c** bzw. **127a**. Die Substanz **126a** konnte als Rohprodukt zur Aufreinigung in die Acetylverbindung **126al** überführt werden (Schema 80).



	R_1	R_2	R_3
126al	Bzl.	Ac	Ac
126a	H	H	H
126b	4-Fluorbzl.	H	H
126c	4-Methoxyphenyl	H	H

Schema 80

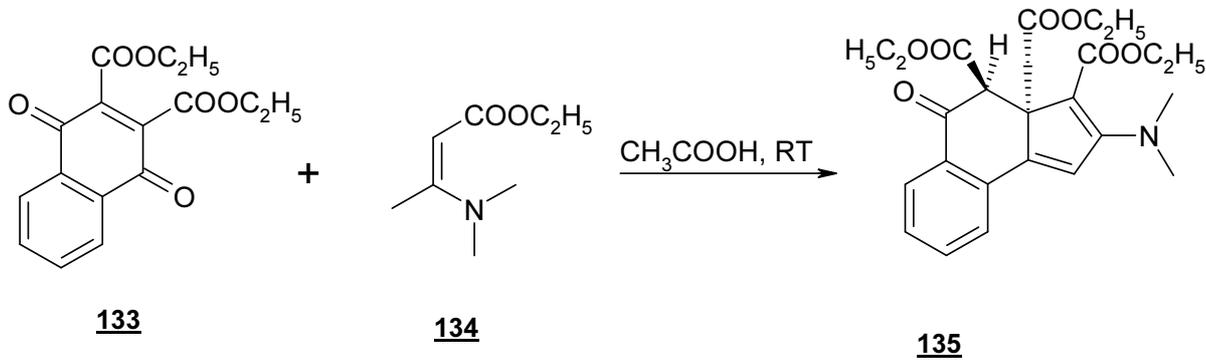
Weiter konnten wir zeigen, dass auch 2,3-Dicyan-p-benzochinon **129** mit den Enaminonen **114b,d,g** überraschenderweise nicht zu den Indolen **130a-c** reagierte, sondern wiederum die Ethylazaspirocarboxylate **131a-c** gebildet wurden (Schema 81).



Schema 81

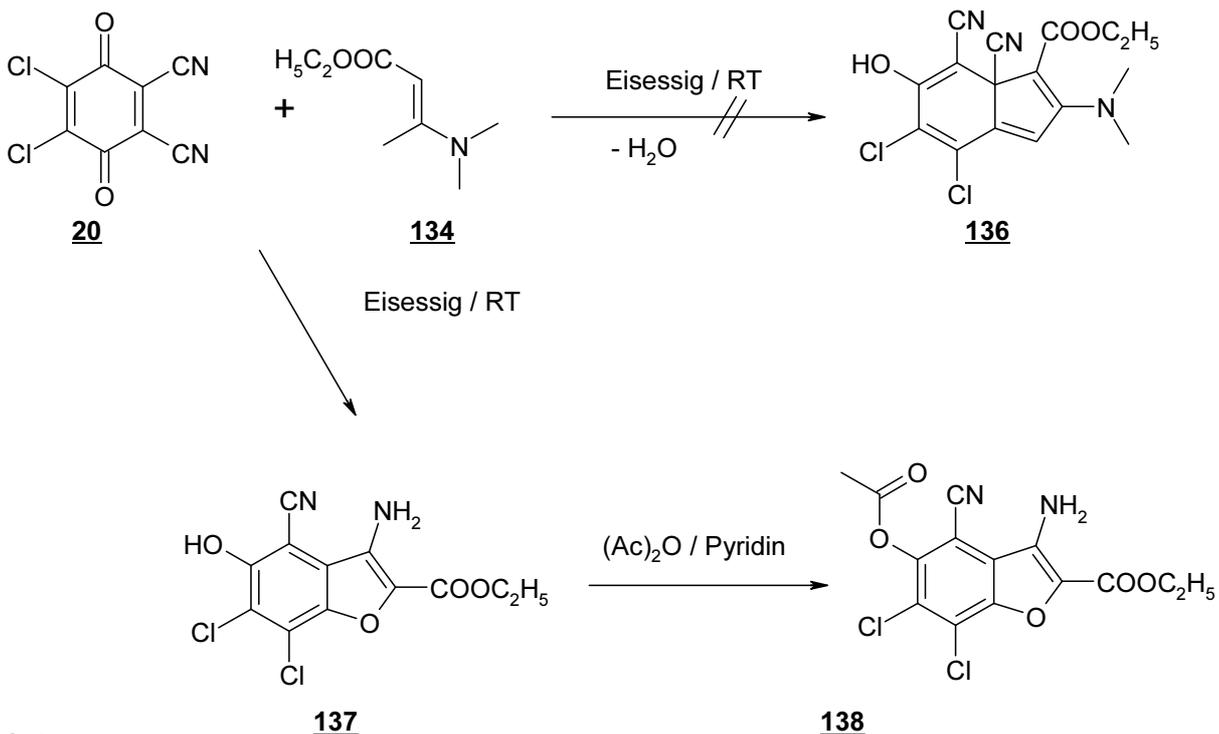
Auch in diesem Falle konnte das Spirokohlenstoffatom der Verbindung **131c** eindeutig im ^{13}C -NMR-Spektrum erkannt werden.

3. Das von Schenck durch Umsetzung des tertiären Enaminons **134** mit dem aktivierten Chinon **133** erhaltene pharmazeutisch interessante Indenderivat **135** (Schema 82) gab Anlass dazu, das Reaktionsverhalten im Bezug auf DDQ **20** und dem tertiären Enaminon **134** zu untersuchen.

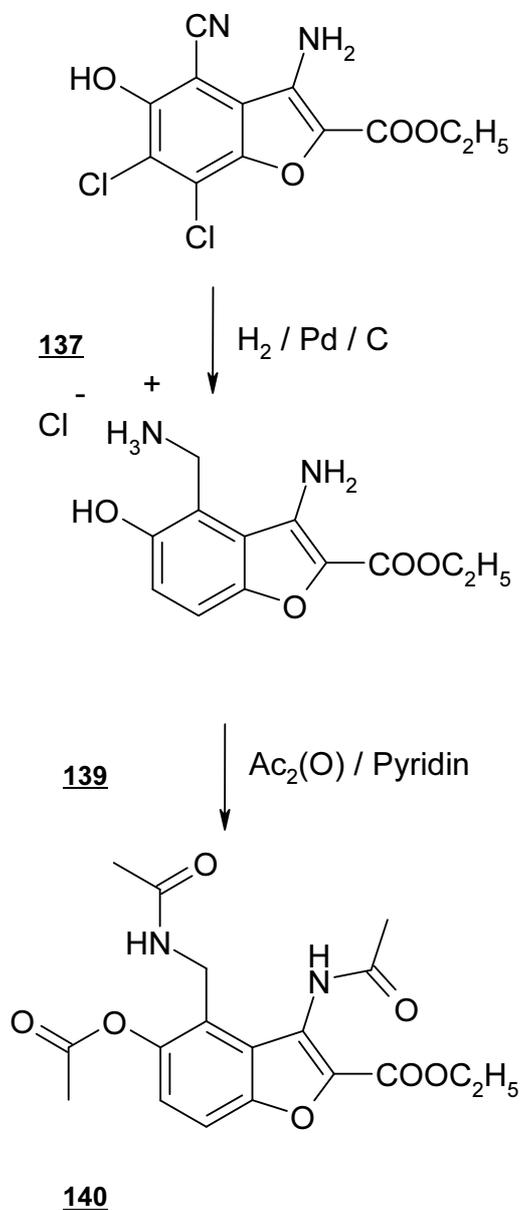


Schema 82

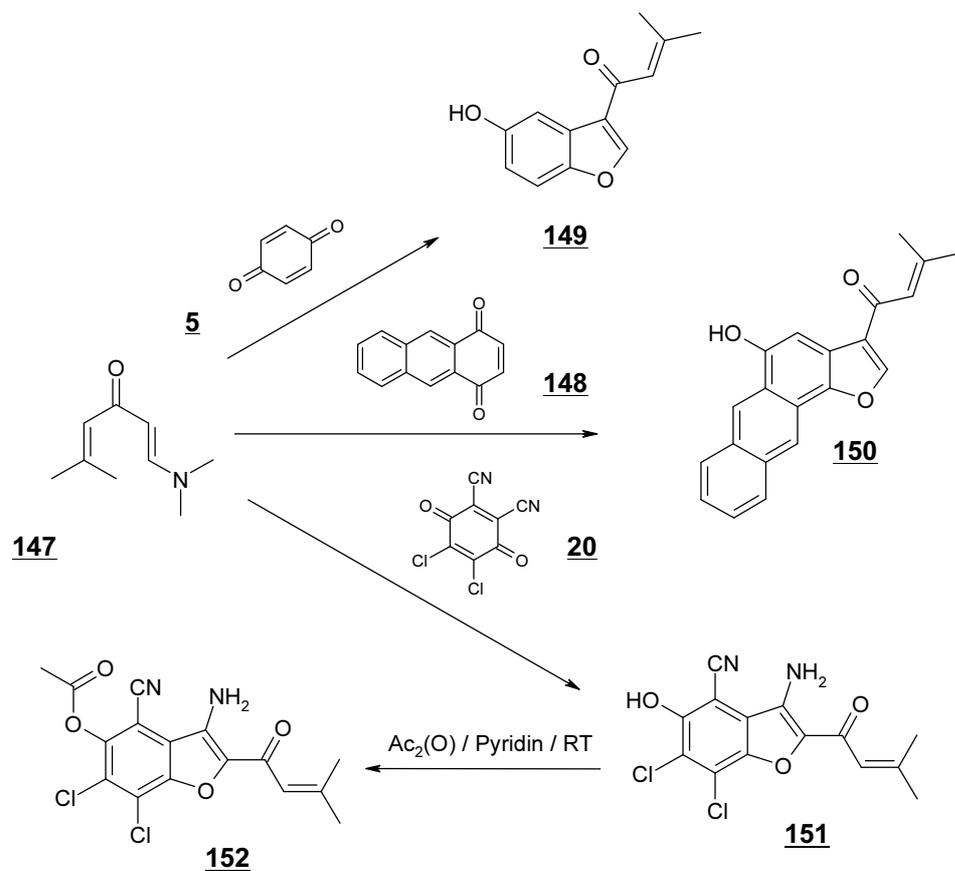
Dabei sollte ebenfalls die Bildung des Indenderivates **136** möglich sein. Die kernresonanzspektroskopischen- und röntgendifraktometrischen Ergebnisse zeigten, dass es sich bei dem Umsetzungsprodukt nicht um das Indenderivat **136** handelt, sondern um das Ethyl-3-aminobenzo[b]furancarboxylat **137** (Schema 83). Im Rahmen der Strukturaufklärung wurden die Acetylderivate (Schema 83 und 84) und Hydrierungsderivate **139** und **140** hergestellt (Schema 84).



Schema 83

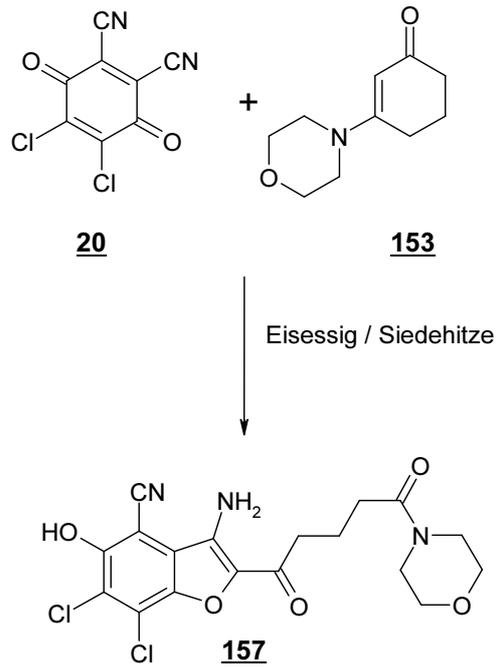
**Schema 84**

Auch der Einsatz des ambivalenten tertiären Enaminons **147** führte gleichfalls zu den Furanderivaten **149**, **150**, **151** (Schema 85).



Schema 85

Weiterhin erhielten wir bei der Umsetzung des cyclischen tertiären Enaminons **153** mit DDQ **20** erst bei Anwendung von Siedehitze ein Umsetzungsprodukt, bei dem es sich um die Säureamidstruktur **157** handelt (Schema 86).

**Schema 86**

4. Durch die Umsetzung der neuen vom Dibenzoylmethantyp abgeleiteten Enaminone **161a,b** konnten wir die noch nicht beschriebenen 2-Phenylindolderivate **162** und **163** darstellen (Abb. 43).

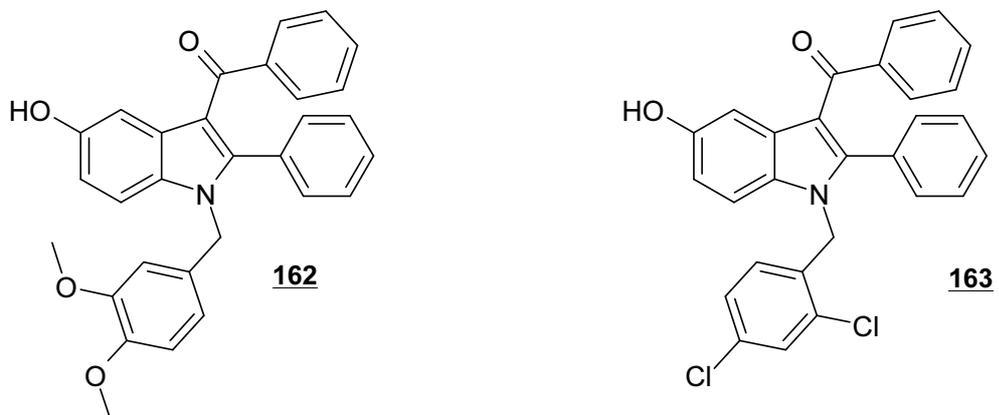
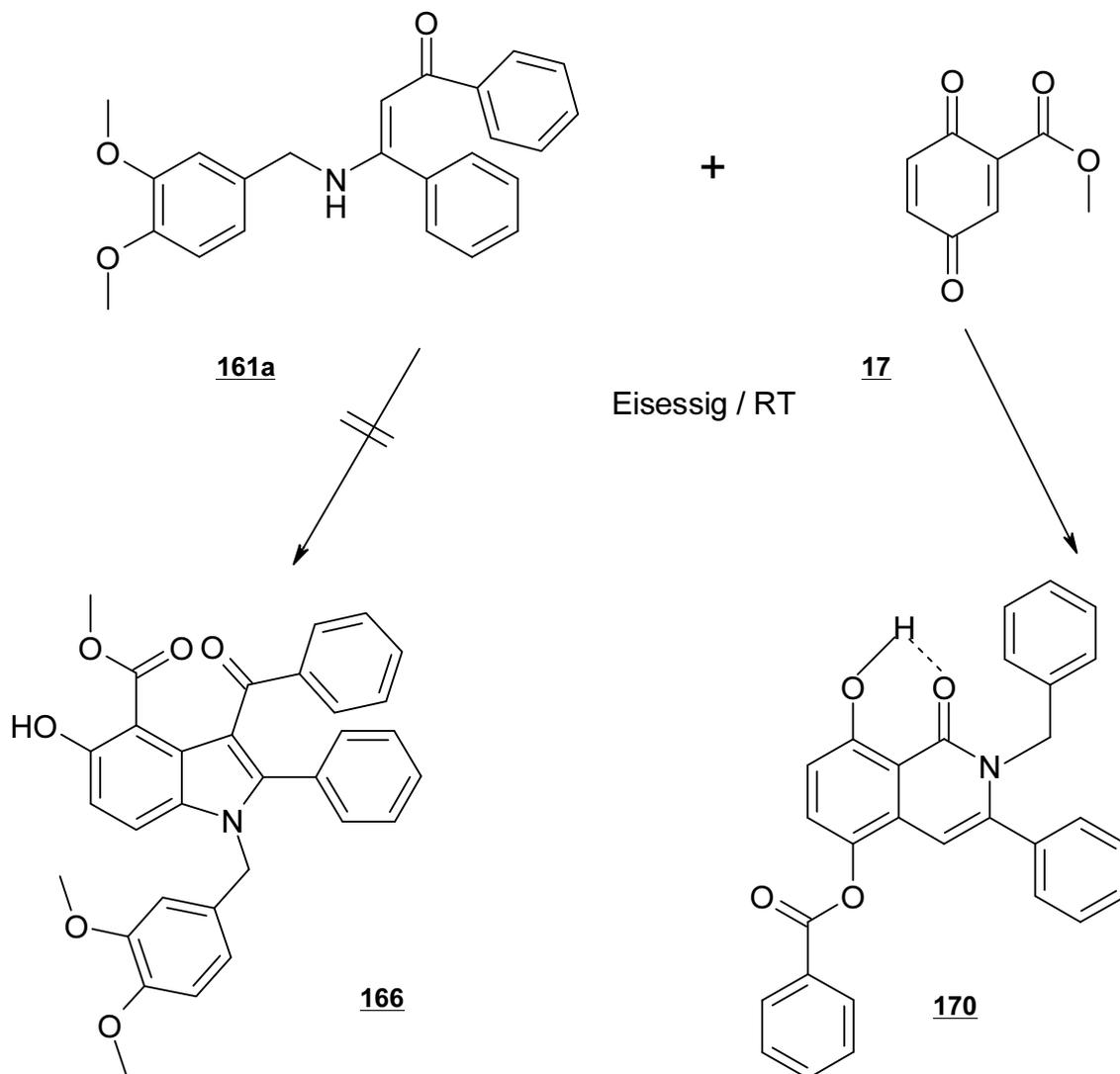


Abb. 43

Die Umsetzung des aktivierten Chinons **17** mit dem Enaminon **161a** führt nicht zum Indolderivat **166**, sondern unter Auftreten einer Benzoylwanderung zum Carbostylderivat **170** (Schema 87).



Schema 87

18. Zusammenfassung der pharmakologischen Ergebnisse

1. Die Cyclohepta[b]indolone **45a** und **51** (Abb. 44) zeigen keine signifikanten cytostatischen Eigenschaften und müssen aufgrund des 3-Zelllinientestes des NCI als inaktiv eingestuft werden (Tab. 14).

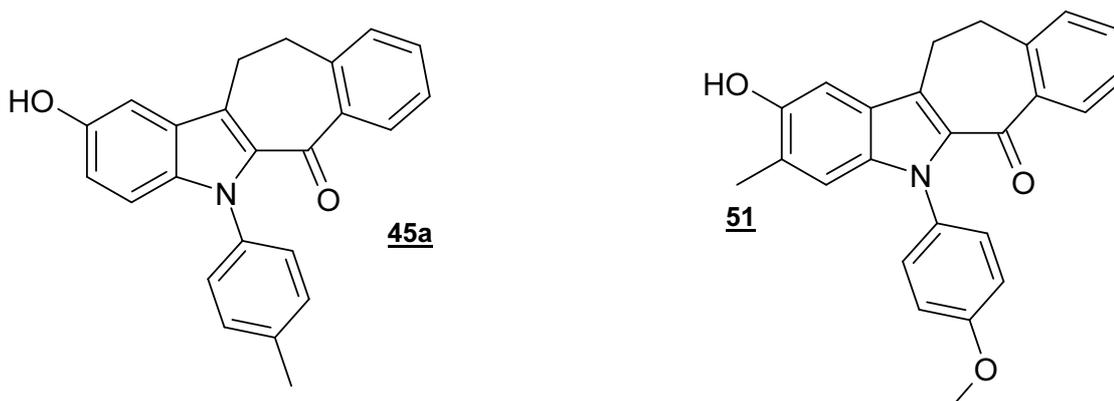
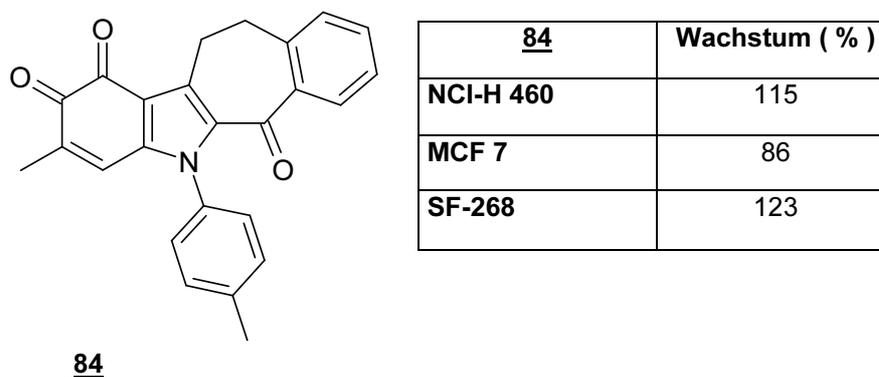


Abb. 44

45a	Wachstum in %	51	Wachstum in %
NCI-H 460	84	NCI-H 460	101
MCF 7	79	MCF 7	81
SF-268	114	SF-268	116

Tab. 14 : Ergebnisse der 3-Zelllinientestes der Verbindungen **45a** und **51**.

Auch die Umsetzung der Verbindung **51** zum Orthochinon **84** (Abb. 45) führt nicht zur Steigerung der Cytotoxizität und muss ebenfalls basierend auf den Testergebnissen des 3-Zelllinientestes des NCI als inaktiv eingestuft werden (Tab. 15).



84	Wachstum (%)
NCI-H 460	115
MCF 7	86
SF-268	123

Abb. 45

Tab. 15: Ergebniss des 3-Zelllinientestes der Verbindung **84**.

Die aus den Cyclohepta[b]indolonen **45a** und **51** dargestellten Mannichbasen (Abb. 46) **91**

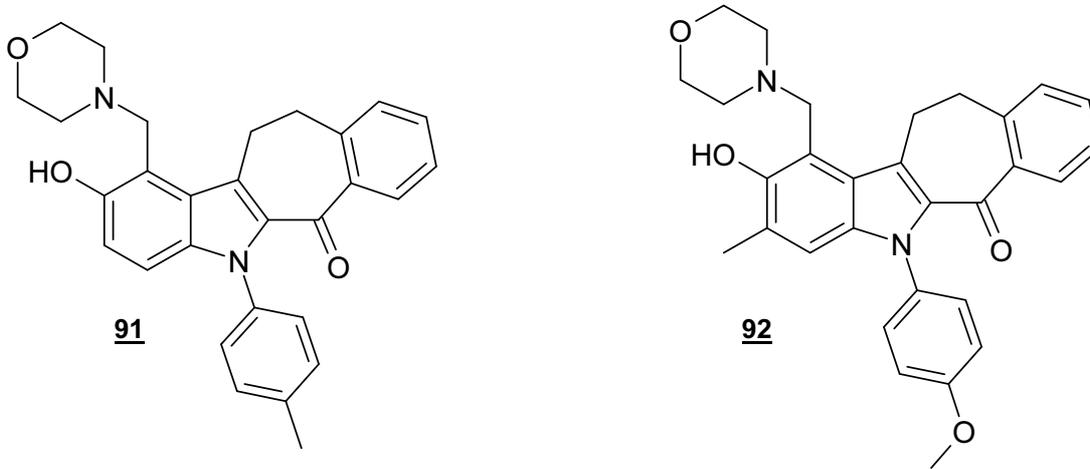


Abb. 46

und **92** wurden im 60-Zellinientest des NCI untersucht und zeigen, bezogen auf das gesamte Panel von sechzig humanen Karzinomzelllinien, eine schwache cytotoxische Potenz (Tab.16). Interessant erscheint jedoch das Verhalten der Colonkarzinomzelllinie HAT 29 gegenüber den Mannichbasen **91** und **92** zu sein, da sich das Wachstum dieser Karzinomzelllinie schon bei einer Konzentration von 10^{-8} M um 50 % dezimieren lässt (Tab. 17).

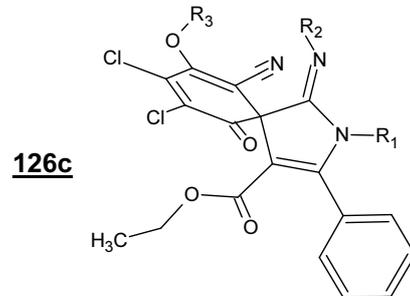
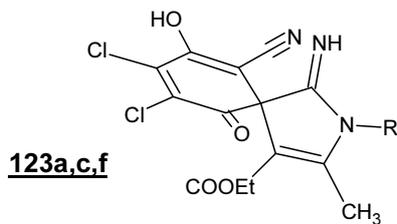
	91 NSC: 735469	92 NSC: 735471
$\log_{10}GI_{50}$	-4,22	-4,3

Tab 16: Durchschnittliche Konz. für eine 50 %ige Wachstumshemmung von sechzig humanen Karzinomzelllinien der Mannichbasen **91** und **92**.

	91 NSC: 735469	92 NSC: 735471
	$\log_{10}GI_{50}$	$\log_{10}GI_{50}$
HAT 29	10^{-8} M	10^{-8} M

Tab.17: $\log_{10}GI_{50}$ der Mannichbasen **91** und **92** im Bezug auf die Colonkarzinomzelllinie HAT 29.

2. Die Testergebnisse des 60-Zellinientestes der Azaspiroverbindungen **123a,c,f** und **126c** (Abb. 47) zeigen gleichfalls eine schwache Cytostase im Bezug auf das gesamte 60-Zellpanel (Tab. 18).



	R1	R2	R3
126c	4-Methoxyphenyl	H	H

123	R
a	2,4-Dichlorbenzyl
c	4-Chlorphenyl
f	2,4-Difluorphenyl

123a	123c	123f	126c
-4,32	-4,3	-4,09	-4,09

Tab. 18: Durchschnittlicher $\log_{10}GI_{50}$ über alle 60 humanen Krebszelllinien der Verbindungen **123a,c,f** und **126c**

Abb. 47

Dennoch können auch hier wiederum eine kleine Anzahl an Subpanelkarzinomzelllinien ausfindig gemacht werden, die schon bei geringer Konzentration eine 50 %ige Wachstumshemmung erfahren (Tab. 19).

Subpanelzelllinie:	123a ($\log_{10}GI_{50}$), NSC: 736920-J
Ovarialkarzinomzelllinie: OVCR 5	- 5,57
Mammakarzinomzelllinie: NCI/ADR- RES	- 6,72
Subpanelzelllinie:	123c ($\log_{10}GI_{50}$), NSC: 736919-I
Prostatakarzinomzelllinie: DU-145	- 6,47
Subpanelzelllinie :	123f ($\log_{10}GI_{50}$), NSC: 736922-L
Lungenkarzinomzelllinie: HOP-92	- 5,75
Subpanelzelllinie:	126c ($\log_{10}GI_{50}$), NSC:736921-K
Lungenkarzinomzelllinie: HOP-92	- 6,26

Tab. 19 : Auflistung der Subpanelkarzinomzelllinien die auf die Ethylazaspirocarboxylate **123a,c,f** und **126c** in bereits niedriger Konz. ansprechen.

Auch die Ethylazaspirocarboxylate vom Typ **131a-c** (Abb. 48) zeigen im MTT-Test eine signifikante Cytostase gegenüber der Lymphomazelllinie L 5178Y (Tab. 20).

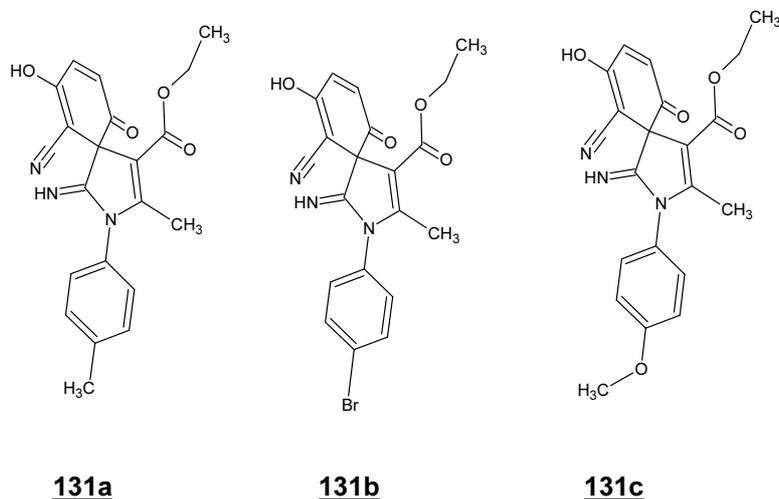


Abb. 48

	Konzentration in mol / l	Wachstum in %
131a	$2,6 \times 10^{-5}$	6,4
131b	7×10^{-6}	6,5
131c	$2,5 \times 10^{-5}$	19,2

Tab. 20: Testergebnisse der Ethylazaspirocarboxylate **128a-c**

3. Auch die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Benzo[b]furanerivate (Abb. 49) **137**, **149** und **152** zeigen im MTT-Test eine deutliche Wachstumshemmung der Karzinomzelllinie L 5178Y.

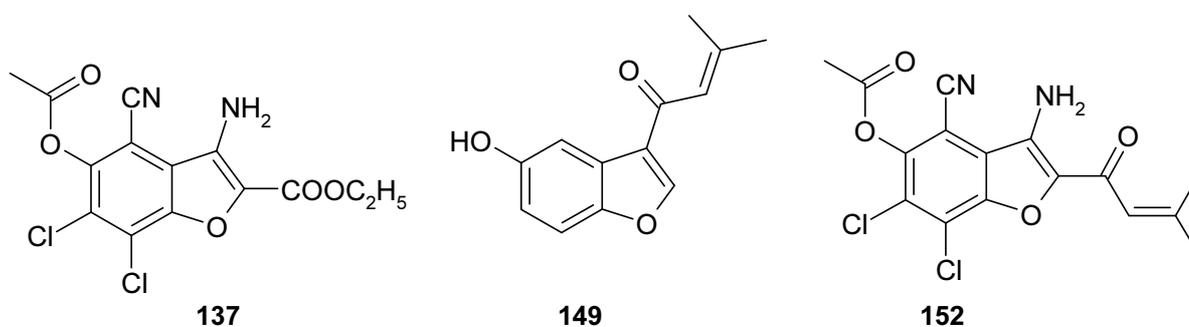


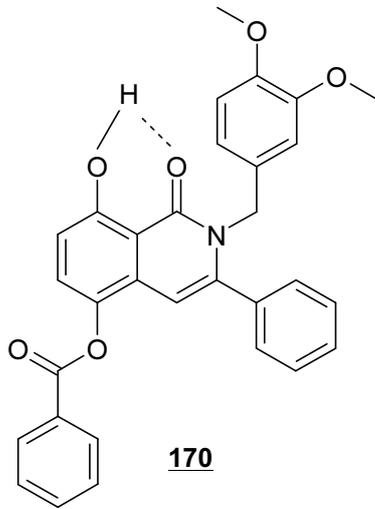
Abb. 49

Vor diesem Hintergrund scheinen gerade die Verbindungen **137** und **152** interessant zu sein. Der einzige strukturelle Unterschied dieser Furane ist die Ester- bzw. die Methylbutenonstruktur. Die Cytotoxizität der Verbindung **152** übertrifft jedoch bei gleicher Konzentration das cytotoxische Potential der Verbindung **137**. Der Ersatz der Esterstruktur durch ein α,β -ungesättigtes Carbonylsystem in Form einer Methylbutenonseitenkette scheint sich demnach positiv auf die Steigerung der Cytotoxizität auszuwirken (Tab. 21)

	Konzentration in mol / l	Wachstum in %
136	$2,8 \times 10^{-5}$	40,1
149	$4,6 \times 10^{-5}$	12,2
152	$2,7 \times 10^{-5}$	0,7

Tab. 21 : Testergebnisse der Benzo[b]furanerivate **136**, **149** und **152**.

4. Das Carbostyrylderivat (Abb. 50) **170** wurde ebenfalls mittels MTT-Test getestet und sollte aufgrund des Testergebnisses als cytostatisch aktiv eingestuft werden (Tab. 22).



Verbindung	Konzentration mol / l	Wachstum in %
170	2×10^{-5}	14,8

Tab. 22: Testergebnis der Verbindung **170**

Abb. 50

19. Experimenteller Teil

19.1. Allgemeine Angaben

Verwendete Geräte

<u>Chromatographie:</u>	DC:	DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F254 (Merck Nr. 5554)	
	SC:	Sorbens: Kieselgel 60, Korngröße 0,04-0,063 mm (Merck Nr. 9385)	
	Fließmittel:	Toluen/Methanol 70 : 30	(FM 1)
		Toluen/Methanol 80 : 20	(FM 2)
		Isoprop./PE 60-80/Toluen 90 : 5 : 5	(FM 3)
		Toluen / MeOH / Ethylacetat 70 : 20 : 10	(FM 4)
		CHCl ₃ / MeOH 80 : 20	(FM 5)

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

Perkin Elmer PE 2400 CHN Elemental Analyser,

Mikrowaage Perkin Elmer AD-6 Auto Balance.

IR-Spektroskopie: Perkin Elmer FT IR Spektralphotometer 1600

Angaben in Wellenzahlen $\nu(\text{cm}^{-1})$,

Festsubstanzen als KBr-Presslinge,

Massenspektrometrie: EI: Finnigan MAT 4000

Angaben als m/z (relative Intensität in Prozent),

Ionisierungsenergie 70 eV.

Die Massenspektren ohne weitere Angabe im experimentellen Teil wurden nach EI erhalten.

NMR-Spektroskopie: Bruker AC-200

¹H-HNMR-Spektroskopie: Messfrequenz 200 MHz

¹³C-NMR-Spektroskopie: Messfrequenz 50 MHz

Angaben der chemischen Verschiebung δ in ppm gegen TMS

als interner Standard.

Schmelzpunkt: Gallenkamp-Apparatur

Angaben in °C ohne Korrektur.

UV/VIS-Spektren Perkin Elmer Lambda 16

Angaben der Wellenlänge λ in nm ($\log \epsilon$)

Röntgenstrukturanalyse:

Vierkreisdiffraktometer Siemens/STOE AED2; MoK α -Strahlung;
Graphitmonochromator; Strukturauflösung mittels direkter Methoden
(SHELXS-97); Full-Matrix-Verfeinerung gegen F² (SHELXS-97) mit
anisotropen thermischen Parametern für alle Nicht-Wasserstoffe.

19.2. Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
ber.	berechnet
br.	breit
bzw.	beziehungsweise
BDAM	Bisdimethylaminomethan
BTAIB	Bistrifluoracetoxyiodbenzen
Bzl	Benzyl
ca.	circa
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DMMIC	Dimethylmethyleniminiumchlorid
d.h.	das heißt
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
evtl.	eventuell
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
IR	Infrarot; Infrarotspektroskopie
J	Betrag der Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel

Konz.	konzentration
Lsgm.	Lösungsmittel
m	Multipllett
M ⁺	Molekülion
MS	Massenspektrometrie
NBA	Nitrobenzylalkohol
NMR	Kernresonanz; Kernresonanz-Spektroskopie
Nds.	Niederschlag
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether 60/80
Phe	Phenyl
ppm	parts per million
pTs	p-Toluensulfonsäure
q	Quartett
R _f	relative Wanderungsstrecke
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
S.	Seite
SC	präparative Säulenchromatographie
Smpkt.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
sept	Septett

sext	Sextett
t	Triplett
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
v	Wellenzahl
u.a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

19.3. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1 Darstellung der sekundären Enaminone vom α -Tetralontyp (In Anlehnung an Lit⁷¹)

Variante A: 2-Hydroxymethylen-1-tetralon wird mit dem entsprechenden primären Amin sowie kat. Mengen pTs in Chloroform für 3-5 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der bei RT sich bildende Kristallbrei wird aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

Variante B: 2-Dimethylaminomethylen-1-tetralon wird mit dem entsprechenden primären Amin sowie kat. Mengen pTs 6h in absoluten Ethanol unter Rückfluss erhitzt. Das Lsgm. wird im Vakuum entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

AAV 2 Darstellung des sekundären Enaminons vom β -Tetralontyp (In Anlehnung an Lit⁷²)

1-Dimethylaminomethylen-2-tetralon wird mit dem entsprechenden primären Amin sowie kat. Mengen pTs 6h in absoluten Ethanol unter Rückfluss erhitzt. Das Lsgm. wird im Vakuum entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

AAV 3 Darstellung des sekundären Enaminons vom β -Indanontyp (In Anlehnung an Lit⁷³)

1-Dimethylaminomethylen-2-indanon wird mit dem entsprechenden primären Amin sowie kat. Mengen pTs 10h in absoluten Ethanol unter Rückfluss erhitzt. Das beim Erkalten ausfallende tert. Enaminon wird abgesaugt und umkristallisiert.

AAV 4 Darstellung der sekundären Enaminone vom β -Aminocrotonsäureethylestertyp (In Anlehnung an Lit⁷⁴)

Acetessigsäureethylester werden zusammen mit dem entsprechenden primären Amin sowie kat. Mengen pTs 4-8 h in Chloroform am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Das verbleibende Öl wird im Kugelrohrföfen destilliert.

AAV5 Darstellung der sekundären Enaminone vom β -Aminophenylacrylsäureestertyp (In Anlehnung an Lit⁷⁵)

Variante A:

Ethylbenzoylacetat wird zusammen mit dem entsprechenden primären Amin sowie kat. Mengen pTs 10 h auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionswasser wird abdekantiert, der ölige Rückstand auf dem Eisbad zur Kristallisation gebracht und aus dem angegebenen, Lsgm. umkristallisiert.

Variante B:

⁷¹ K. v. Auwers, C. Wiegand, J. Prakt. Chemie, 134, **1932**, 82

⁷² J.-C. Zhuo, Magn. Reson. Chem, EN, 34, 8, **1996**, 595-602

⁷³ C. Asche, Dissertation Heinrich Heine Universität, **2002**, 201

⁷⁴ Organikum, 20. Auflage, Viley VCH, Weinheim, **1999**, 432

⁷⁵ G.S. Gadaginamath, L.D. Basanagoudar, S. Siddappa, J. Indian Chem. Soc., **1977**, 44, 709-712

Ethylbenzoylacetat wird zusammen mit dem entsprechenden primären Amin sowie kat. Mengen pTs in Toluol 10 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand auf dem Eisbad zur Kristallisation gebracht und aus dem angegebenen Lsgm umkristallisiert.

AAV 6 Darstellung der sekundären Enaminone vom β -Amino-1,3-diphenylpropenontyp (In Anlehnung an Lit⁷⁶)

Dibenzoylmethan wird zusammen mit dem entsprechenden primären Amin sowie kat. Mengen pTs in Ethanol 15 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand auf dem Eisbad zur Kristallisation gebracht und aus dem angegebenen Lsgm umkristallisiert.

AAV 7 Darstellung der sekundären Enaminone vom β -Amino-4-phenylbutenontyp (In Anlehnung an Lit⁷⁷)

Benzoylacetone wird zusammen mit dem entsprechenden primären Amin sowie kat. Mengen pTs in Toluol 5-6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand auf dem Eisbad zur Kristallisation gebracht und aus dem angegebenen Lsgm umkristallisiert.

AAV 8 Darstellung der Cyclohepta[b]indolone

Das entsprechende Enaminon wird in Eisessig gelöst bzw. suspendiert. Das entsprechende Chinon wird zügig, portionsweise hinzugegeben. Der Ansatz wird bei RT 10-12 h gerührt. Der gebildete Nds. wird abgesaugt und aus dem angegebenen Lsgm. umkristallisiert.

AAV 9 Methylierung der Cyclohepta[b]indolone

Das Cyclohepta[b]indolon wird in Dioxan angelöst und tropfenweise abs. Ethanol hinzugegeben bis sich die Substanz vollständig löst. Dann wird der Ansatz mit wenigen Tropfen 0,1-N-Natriumhydroxidlösung versetzt und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wird ein grosser Überschuss Methyljodid hinzugegeben. Es wird 24 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

AAV 10 Oxidation der Cyclohepta[b]indolone zu den entsprechenden Orthochinonen

Das Cyclohepta[b]indolon wird mit einem Überschuss Bleitetraacetat in Eisessig 2 h bei RT gerührt. Der entstandene Nds. wird abgesaugt und mit Eisessig gewaschen.

AAV 11 Darstellung der Ethyl 2-Aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-triene-4-carboxylate

Das entsprechende sekundäre Enaminon wird in Eisessig gelöst bzw. suspendiert und DDQ zügig hinzugegeben. Nach einigen Minuten bis Stunden fällt ein orangegelbes Pulver aus. Der Nds wird abgesaugt und mit Eisessig und anschließend mit Diethylether (peroxidfrei) gewaschen

⁷⁶ G.S. Gadaginamath, S. Siddappa, J. Indian Chem. Soc., Vol III, **1975**, 339

⁷⁷ L. Claisen, Chem. Ber., **1926**, 59, 144-153

AAV 12 Acetylierung der Ethyl 2-Aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-triene-4-carboxylate

Das entsprechende Ethyl 2-Aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-triene-4-carboxylate wird mit Acetanhydrid und kat Mengen Pyridin 4 h auf dem Wasserbad bei 70-80°C gerührt. Das Acetanhydrid wird abgezogen und der Rückstand mit Petrolether 60/80 ausgekocht. Der Petrolether wird abgezogen und der Rückstand mit Petrolether 100/140 und Chloroform zur Kristallisation gebracht.

AAV 13 Darstellung des 3-Amino-6.7-dichlor-4-cyano-5-hydroxy-benzo[b]furan-2-carboxylat

Das entsprechende tertiäre Enaminon wird in Eisessig gelöst und DDQ portionsweise hinzugegeben. Der Ansatz wird 2 h bei RT gerührt. Der Nds wird abgesaugt und vorsichtig mit Diethylether (peroxidfrei) gewaschen.

AAV 14 Acetylierung des 3-Amino-6.7-dichlor-4-cyano-5-hydroxy-benzo[b]furan-2-carboxylat

Das Furan wird mit Acetanhydrid und kat. Mengen Pyridin bzw. DBU bei RT 2-3 h gerührt. Der Nds. wird abgesaugt und mit Ether (peroxidfrei) gewaschen.

AAV 15 Hydrierung des 3-Amino-6.7-dichlor-4-cyano-5-hydroxy-benzo[b]furan-2-carboxylat

Das Benzo[b]furan wird in Methanol gelöst und bei Normaldruck mit Pd /C/ H₂ 24 h hydriert. Die Lösung wird über Kieselgur gegeben und das Filtrat im Vakuum auf die Hälfte eingengt. Der Nds. wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen.

AAV 16 Acetylierung des 3-Amino-4-aminomethylen-5-hydroxy-benzo[b]furan-2-carboxylat

Das Benzo[b]furan wird mit Acetanhydrid versetzt und vorsichtig auf dem Wasserbad auf 60-70°C erwärmt. Nach 3 h wird der Ansatz bei RT stehen gelassen. Es bildet sich ein Nds. der abgesaugt wird. Es wird mit Diethylether (peroxidfrei) gewaschen.

AAV 17 Darstellung der 1-Benzo[b]furan-3-methyl-but-2-en-1-one

Das entsprechende Chinon wird in Eisessig gelöst und anschließend zügig 1-Dimethylamino-5-methyl-hexa-1,4-dien-3-on hinzugegeben. Nach wenigen Minuten bildet sich ein Nds., der abgesaugt und aus dem angegebenen Lsgm. umkristallisiert wird.

AAV 18 Darstellung der 5-Hydroxy-2-phenyl-indole

p-Benzochinon wird in Eisessig gelöst und das Enaminon portionsweise hinzugegeben. Es wird 5-10 h gerührt, der entstandene Nds. abgesaugt und aus dem angegebenen Lsgm. umkristallisiert.

AAV 19 Darstellung des Benzosäureisochinolinester

Das entsprechende Chinon wird in Eisessig gelöst vorgelegt und das Enaminon zügig hinzugegeben. Nach kurzer Zeit bildet sich ein Nds., der abgesaugt und mit Diethylether (peroxidfrei) gewaschen wird.

AAV 20 Darstellung der Mannichbasen

Das entsprechende Cyclohepta[b]indol wird in eine eisgekühlte Mischung aus dem entsprechenden sek. Amin und Formalinlösung (30 %) gebracht. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 1h gerührt. Dann wird abs. Ethanol hinzugegeben und die Mischung 2-5 h refluxiert (DC-Kontrolle). Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

19.4. Darstellung der Ausgangsverbindungen

Acetessigethylester bezogen von der Fa. Merck.

2-Aminobenzylalkohol bezogen von der Fa. Merck

Anilin bezogen von der Fa. Merck.

p-Anisidin bezogen von der Fa. Merck.

p-Benzochinon bezogen von der Fa. Merck.

Benzoylacetone bezogen von der Fa. Merck.

Benzylamin bezogen von der Fa. Merck.

4-Bromanilin bezogen von der Fa. Acros.

4-Chloranilin bezogen von der Fa. Acros.

Benzylaminozimtsäureethylester **124a** nach Lit.⁷⁸

3-(2,4-Dichlorbenzylamino)-crotonsäureethylester nach Lit.⁷⁹

Dichlorbenzylamin bezogen von der Fa. Merck.

2,4-Difluoranilin. bezogen von der Fa. Merck.

Dimethylaminocrotonsäureethylester nach Lit.⁸⁰

1-(Dimethylaminomethylen)-3,4-dihydro-1*H*-naphthalen-2-on **71** nach Lit.⁸¹

3,5-Dimethoxyanilin bezogen von der Fa. Aldrich.

Dicyanhydrochinon **128** bezogen von der Fa. Aldrich.

2,3-Dimethylhydrochinon **65** bezogen von der Fa. Aldrich.

2-Chlorbenzylamin bezogen von der Fa. Merck.

⁷⁸ G.S. Gadaginamath, S. Siddappa, J. Indian Chem. Soc., Vol III, **1975**, 339

⁷⁹ R. Möhlau, Chem. Ber., **1984**, 27, 1755-1760

⁸⁰ L. W. Schenck, A. Sippel, K. Kuna, W. Frank, A. Albert, U. Kuckländer, Tetrahedron, 61, **2005**, 9129-9139

⁸¹ R. M. Wagner, C. Jutz, Chem. Ber., **1971**, GE, 104, 2975-2963

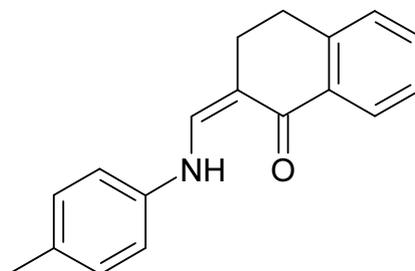
Dibenzoylmethan bezogen von der Fa. Acros.
Ethylbenzoylacetat bezogen von der Fa. Merck.
Gentisinsäure **46** bezogen von der Fa. Merck.
4-Hydroxyanilin bezogen von der Fa. Merck.
2-Indanon bezogen von der Fa. Aldrich.
Isobutylamin bezogen von der Fa. Merck.
Isobutylaminocrotonsäureethylester **114e** nach Lit.⁸²
2-Methylhydrochinon **49** bezogen von der Fa. Aldrich.
 α -Tetralon **40** bezogen von der Fa. Merck.
 β -Tetralon **70** bezogen von der Fa. Aldrich.
p-Toluidin bezogen von der Fa. Merck.
3-(Tolylamino)-crotonsäureethylester nach Lit.⁸³

⁸² M. A. Sukari, J. M. Vernon, Tetrahedron, **1983**, 39, 739-796

⁸³ W. Werner, Tetrahedron, **1971**, 27, 1755-1760

19.5. Darstellung und Charakterisierung der Substanzen

3,4-Dihydro-2-(p-tolylaminomethylen)-naphthalin-1(2H)-on (30a)



Darstellung: Nach AAV 1

6 g (55 mmol) p-Toluidin, 9,5 g (55 mmol) 3,4-Dihydro-2-(hydroxymethylen)-naphthalin-1(2H)-on **41**
100 ml Chloroform. 4 h Relux.

Ausbeute: 11,8 g, (82%, d. Th)

Smpkt: 144°C, gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,84 (FM 1)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3320 m NH, 3020 w arom. C-H, 2930 aliph. C-H, 1665 vs C=O,

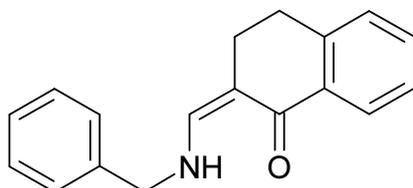
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,97	d	1 H	-NH, ³ J = 12,32 Hz, austauschbar mit D ₂ O
8,03	m	1 H	8-H
7,46-7,19	m	4H	H-5, H-6, H-7, + C=C-H olefinisch
7,37	d	1H	-C=C-H olefinisch, ³ J = 12,32 Hz, nach Austausch s .
7,17-6,94	m	4 H	Tolylprotonen, AA'BB'-System
2,90-2,60	m	4 H	-CH ₂ -CH ₂

MS [m/z]: 263(100, M⁺), 172 (10), 118 (18), 91 (40), 51 (24)

Elementaranalyse [%]:

C₁₈H₁₇NO (263,33) ber.: C:82,1 H: 6,51 N: 5,32 gef.: C: 82,47 H: 6,73 N: 5,35

3,4-Dihydro-2-(benzylaminomethylen)-naphthalin-1(2H)-on (30b)

Darstellung: Nach AAV 1

Variante A : 17 g (160 mmol) Benzylamin, 17,1 g (98 mmol) 3,4-Dihydro-2-(hydroxymethylen)-naphthalin-1(2H)-on **41**, 200 ml Chloroform, 5 h Reflux

Variante B: 17 g (160 mmol) Benzylamin, 17,1 g (98 mmol) 3,4-Dihydro-2-(hydroxymethylen)-naphthalin-1(2H)-on **41**, 8 h rühren bei RT.

Ausbeute: 21 mg (d. Th. 82%)

Smpkt: 60°C, grüne Kristalle

R_f-Wert: 0,71 (FM 1)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3244 w NH, 3056 w arom. C-H, 2921 aliph. C-H, 1643 vs C=O,

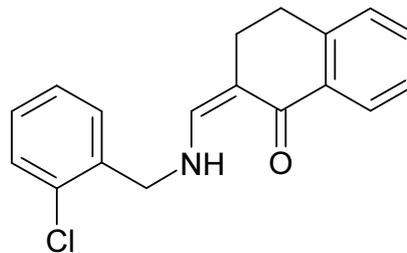
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
10,43	t	1 H	NH, austauschbar mit D ₂ O
8,02	m	1 H	8-H
7,39-7,10	m	8 H	restliche arom. Protonen
6,84	d	1 H	C=C-H olefinisch, ³ J = 12,33 Hz, nach Austausch s .
4,42	d	2 H	Benzyl-CH ₂ , ³ J = 6,15 Hz, nach Austausch s .
2,85-2,57	m	4 H	CH ₂ -CH ₂

MS [m/z]: 263 (11, M⁺), 230 (15), 202 (10), 156 (21), 128 (30), 91 (60), 51 (100)

Elementaranalyse [%]:

$C_{18}H_{17}NO$ (263,33) ber.: C: 82,1 H: 6,51 N: 5,32 gef.: C:82,2H: 6,69 N: 5,43

3,4-Dihydro-2-(2-chlorbenzylaminomethylen)-naphthalin-1(2H)-on (30c)**Darstellung:** Nach AAV 1

8,6 g (60,5 mmol) 2-Chlorbenzylamin, 9,5 g (55 mmol) 3,4-Dihydro-2-(hydroxymethylen)-naphthalin-1(2H)-on **41**, 100 ml Chloroform. 4 h Reflux.

Ausbeute: 15 g (92 %, d. Th.)

Smpkt: 84°C, grüne Kristalle

R_f-Wert: 0,63 (FM 1)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3248 m NH, 3016 w arom. C-H, 2891 aliph. C-H, 1644 vs C=O,

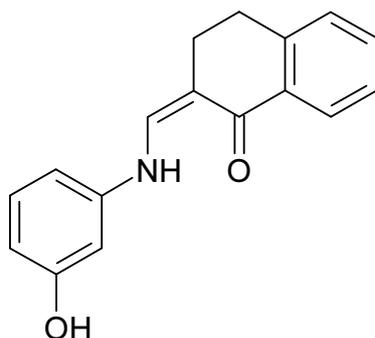
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
10,43	t	1 H	NH, austauschbar mit D ₂ O
8,02	m	1 H	8-H
7,48-7,12	m	7 H	restliche arom. Protonen
6,88	d	1 H	C=C-H olefinisch, ³ J = 12,31 Hz, nach Austausch s .
4,52	d	2 H	Benzyl-CH ₂ , ³ J = 7,02 Hz, nach Austausch s .
2,94-2,50	m	4 H	CH ₂ -CH ₂

MS [m/z]: 297 (19, M⁺), 260 (23), 230 (6), 172 (11), 125 (12), 89 (17), 56 (100)

Elementaranalyse [%]:

C₁₈H₁₆ClNO (297,79) ber.: C: 72,60 H: 5,42 N: 4,70 gef.: C: 72,41 H: 5,47 N: 4,55

3,4-Dihydro-2-(3-hydroxyphenyl-aminomethylen)-naphthalin-1(2H)-on (30d)

Darstellung: Nach AAV 1

3,15 g (28,94 mmol) 3-Aminophenol, 5 g (28,94 mmol) 3,4-Dihydro-2-(hydroxymethylen)-naphthalin-1(2H)-on **41**, 70 ml Chloroform, 3 h Reflux.

Ausbeute: 6,6 g (86%, d. Th.)

Smpkt: 154°C, zitronengelbes Pulver

R_f-Wert: 0,32 (FM 1)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3206 s OH NH überlagert, 2936 w aliph. C-H, 1635 ss C=O

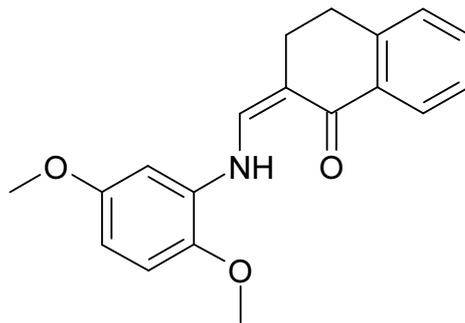
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): Z- und E-Isomer liegen im Verhältnis 1,5 : 8,5 vor.

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,81	d	0,85 H	-NH (Z), austauschbar mit D ₂ O, ³ J = 12,31 Hz
9,55	s	0,85 H	3'-OH (Z), austauschbar mit D ₂ O
9,48	s	0,15 H	3'-OH (E), austauschbar mit D ₂ O
9,05	d	0,15 H	=CH (E), austauschbar mit D ₂ O, ³ J = 13,39 Hz
8,00	d	0,15 H	-NH (E), nach Austausch: s, ³ J = 13,39 Hz
7,87	m	1H	H-8
7,76	s	0,85 H	=C-H (Z), nach Austausch: s, ³ J = 12,31 Hz
7,95-6,34	m	7 H	aromat. Protonen
3,01-2,46	m	4 H	CH ₂ -CH ₂

MS [m/z]: 265 (37, M⁺), 247(9), 128 (22), 109 (41), 65 (100), 51 (63)

Elementaranalyse [%]: C₁₇H₁₅NO₂ (265,31) ber.: C:76,96 H: 5,70 N: 5,28 gef.: C: 76,95
H: 5,66 N: 5,00

3,4-Dihydro-2-(2,5-dimethoxyphenyl-aminomethylen)-naphthalin-1(2H)-on (30e)



Darstellung: Nach AAV 1

4,43 g 2,5-Dimethoxyanilin (28,94 mmol), 5 g (28,94 mmol) 3,4-Dihydro-2-(hydroxymethylen)-naphthalin-1(2H)-on **41**, 65 ml Chloroform, 5 h Reflux.

Ausbeute: 8 g (89 %, d. Th.)

Smpkt: 134°C, gelborange Kristalle

R_f-Wert: 0,89 (FM 1)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3330 w NH, 3052 w arom. C-H, 2958 w aliph. C-H, 1636 vs C=O,

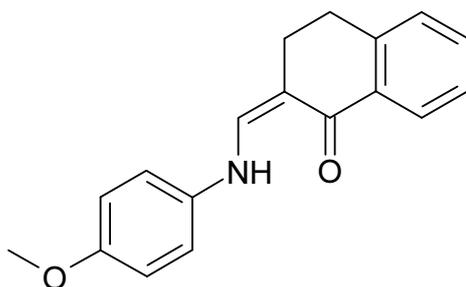
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,95	d	1 H	NH, austauschbar mit D ₂ O
8,08	m	1 H	8-H
7,46-7,16	m	4 H	H-5, H-6, H-7, + C=C-H olefinisch (überlagert)
6,83	d	1H	H-3' ³ J = 9,1 Hz
6,79	d	1H	H-5' ⁴ J = 2,82 Hz
6,49	dd	1H	H-4' ³ J = 9,1 Hz, ⁴ J = 2,82 Hz
3,92	s	3H	-OCH ₃
3,78	s	3H	-OCH ₃
2,98-2,63	m	4 H	CH ₂ -CH ₂

$C_{19}H_{19}NO_3$ (309,37)

MS [m/z]: 309 (41, M^{+}), 294 (22), 150 (31), 123 (30), 77 (42), 52 (100)

3,4-Dihydro-2-(4-methoxyphenyl-aminomethylen)-naphthalin-1(2H)-on (30f)



Darstellung: Nach AAV 1

3,56 g (28,94 mmol) p-Anisidin, 5 g (28,94 mmol), 3,4-Dihydro-2-(hydroxymethylen)-naphthalin-1(2H)-on **41**, 60ml Chloroform

Ausbeute: 6,5 g (81%, d. Th.)

Smpkt: 136°C, blattgoldgelbe Kristalle

R_f-Wert: 0,92 (FM 1)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3170 w NH, 3014 w arom. C-H, 2917 aliph. C-H, 1644 vs C=O,

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

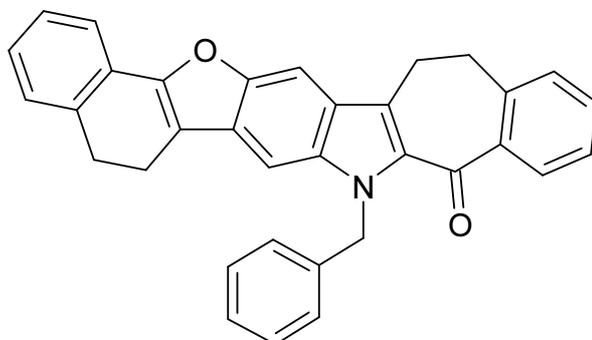
δ	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
□□ppm□			
12,04	d	1 H	-NH, ³ J = 11,72 Hz, austauschbar mit D ₂ O
8,03	m	1 H	8-H
7,46-7,18	m	4 H	H-5, H-6, H-7, + C=C-H olefinisch (überlagert)
7,08-6,82	m	4 H	Anisidylprotonen, AA'BB'-System
3,79	s	3 H	-OCH ₃
2,97-2,61	m	4 H	-CH ₂ -CH ₂

MS [m/z]: 279 (100, M^{+}), 134 (25), 108 (18), 77 (29), 63 (45)

Elementaranalyse [%]:

$C_{18}H_{17}NO_2$ (279,34) ber.: C:77,4 H: 6,13 N: 5,01 gef.: C: 77,19 H: 6,26 N: 5,01

8-Benzyl-5,6,8,9,14,15-hexahydrobenzo[5,6]cyclohepta[b]naphtho[2',1':4,5]furo[2,3-f]indol-9-on (43)



Darstellung:

1 g (3,8 mmol) **30a**, 0,57 g (5,3 mmol) p-Benzochinon **5** 15 ml Eisessig, 3 h Reflux. Der Nds. Wird abetrennt und aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 345 mg (19 % d. Th.)

Smpkt: 212°C , gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,26 (Toluol / Methanol // 80 : 20)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2934 w aliph. C-H, 1613 ss C=O

UV-Spektroskopie : log (ε) = 2,6

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

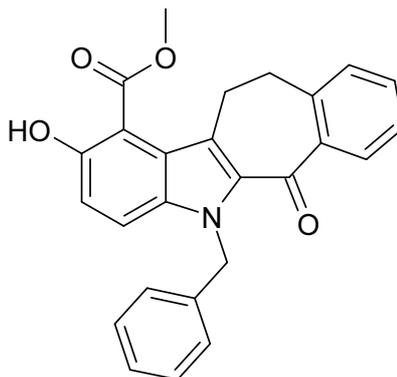
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
7,94	s	1 H	16-H
7,71	s	1 H	7-H
7,59	m	2 H	1-H und 10-H
7,49-7,13	m	9 H	2-H, 3-H, 11-H, 12-H + 5 H arom. H des Bzl.-Restes
7,00	m	2 H	4-H und 13 H
5,97	s	2 H	Bzl.-CH ₂
3,15-2,85	m	4 H	14-CH ₂ und 15 CH ₂
3,03	m	2H	5-CH ₂
2,97	m	2H	6-CH ₂

MS [m/z]: 479 (82, M⁺), 386 (100), 360 (24), 358 (63), 91 (76), 65 (58), 51 (26)

Elementaranalyse [%] :

$C_{34}H_{25}NO_2$ (479,58) ber.: C: 85,15 H: 5,25 N: 2,92 gef.: C: 85,01 H: 5,22 N: 2,88

Methyl 5-Benzyl-2-hydroxy-6-oxo-5,6,11,12-tetrahydro-benzo[5,6]cyclohepta[b]indol
carboxylat (48)



Darstellung: Nach AAV 8

1 g (3,8 mmol) **30a**, 0,7 g (4,18 mmol) Methoxycarbonyl-p-benzochinon **17**, 8 ml Eisessig

Ausbeute: 28 mg (1,8 % d. Th.)

Smpkt: 92°C , gelbgrünes Pulver aus MeOH / Toluol

R_f-Wert: 0,38 FM I

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3420 m OH, 2947 w aliph. C-H, 1662 s C=O (Ester), 1621 C=O (Keton)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

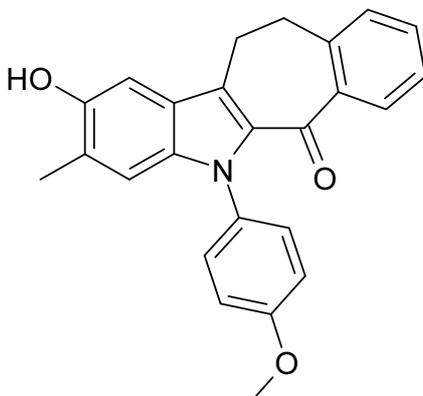
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
10,45	s	1 H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,75	m	1 H	7-H
7,52	d	1 H	4-H, ³ J = 9,24 Hz
7,44	m	1 H	10-H
7,36-7,15	m	7 H	8-H, 9-H + 5 H des Bzl. Restes
7,04	d	2 H	3-H, ³ J = 9,24 Hz
5,95	s	2 H	Bzl-CH ₂
3,98		3 H	OCH ₃

MS [m/z]: 411 (91, M⁺), 379 (100), 350 (5), 302 (14), 91 (58), 65 (8), 51 (4)

Elementaranalyse [%] :

$C_{26}H_{21}NO_4$ (411,46 x 0,5 Mol H_2O) ber.: C: 74,34 H: 5,26 N: 3,32 gef.: C: 74,27 H: 5,27 N:3,33

11,12-Dihydro-2-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5H-benzo[5,6]cyclohepta[b]indol-6-on (51)



Darstellung: Nach AAV 8

0,5 g (1,8 mmol) **30f**, 0,24 g (1,9 mmol) Methyl-p-benzochinon **50**, 3,5 ml Eisessig

Ausbeute: 560 mg (81 % d. Th.)

Smpkt: 92°C , grünes Pulver

R_f-Wert: 0,52 FM I

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3445 m OH, 2958 w aliph. C-H, 1609 s C=O

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

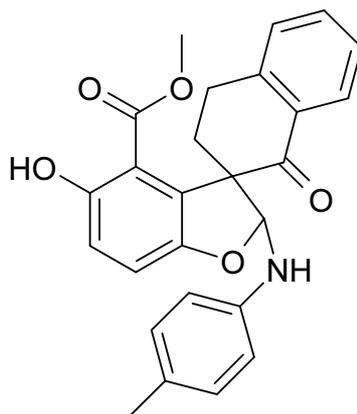
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
7,92	m	1 H	7-H
7,45	s	1 H	1-H
7,41-7,06	m	7 H	7 arom. Protonen
6,85	s	1 H	4-H
4,85	s	1 H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
3,96	s	3 H	-OCH ₃
3,30	m	4 H	-CH ₂ - CH ₂ -
2,33	s	3 H	-CH ₃

MS [m/z]: 383 (100, M⁺), 354 (57), 246 (11), 191 (17), 140 (15), 57 (73), 51 (21)

Elementaranalyse [%] :

C₂₅H₂₁NO₃ (383,45) ber.: C: 78,31 H: 5,52 N: 3,65 gef.: C: 78,13 H: 5,40 N: 3,61

Methyl 5-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1'-oxospirobenzofuran-3(2H)-2'-naphthalen]-4-carboxylat (61)



Darstellung:

0,5 g (1,9 mmol) **30a**, 0,34 g Methoxycarbonyl-p-benzochinon **17** (2 mmol), 4 ml Eisessig, 7h rühren. Der Nds. wird abgesaugt und aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 627 mg (77% d. Th.)

Smpkt: 114°C, farbloses Pulver

R_f-Wert: (Toluen / Methanol // 70 : 30)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3360 m -NH, 2951 w aliph. C-H, 1681 s C=O (Ester), 1673 (Keton)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

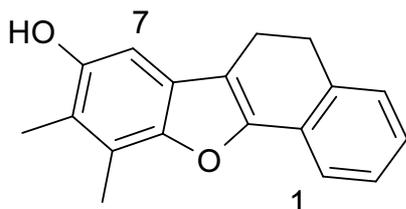
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
10,86	s	1 H	7-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,73-6,69	m	10 H	10 arom. Protonen
6,33	d	1 H	2-CH-, ³ J = 11,84 Hz, nach Austausch s
5,07	d	1 H	-NH, ³ J = 11,84 Hz, austauschbar mit D ₂ O
3,55-2,33	m	4 H	-CH ₂ - CH ₂ -
3,33	s	3 H	-OCH ₃
2,29	s	3 H	-CH ₃

MS [m/z]: 429 (62, M⁺), 280 (44), 262 (34), 91 (100), 65 (73), 51 (67)

Elementaranalyse [%] :

C₂₆H₂₃NO₅ (429,48 x 0,5 Mol MeOH) ber.: C: 71,45 H: 5,66 N: 3,14 gef.: C: 71,9 H: 5,56 N: 3,21

9,10-Dimethyl-5,6-dihydro-benzo[b]naphtho[2,1-d]furan-8-ol (69)



Darstellung:

1 g (3,8 mmol) **30a**, 0,5 g 2,3-Dimethyl-p-benzochinon **66** (3,72 mmol) 4 ml Eisessig. Das Lsgm. wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit einer Aceton / Wasser (99,5 :0,5) bei RT zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 176 mg (18 % d. Th.)

Smpkt: 148°C, farblose Nadeln

R_f-Wert: 0,56 (Toluen / Methanol // 70 : 30)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3283 s -OH, 2925 s aliph. C-H

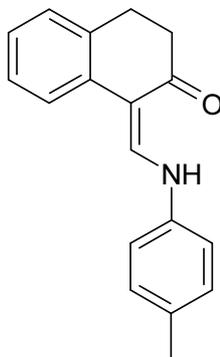
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
7,63	m	1 H	1-H
7,34-7,12	m	3 H	3 arom. Protonen
6,72	s	1 H	7-H
4,54	s	1 H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
3,14-2,78	m	4 H	-CH ₂ - CH ₂ -
2,49	s	3 H	10-CH ₃
2,28	s	3 H	9-CH ₃

MS [m/z]: 264 (100, M⁺), 248 (17), 202 (3), 152 (4), 124 (5), 115 (4)

Elementaranalyse [%] :

$C_{18}H_{16}O_2$ (264,33 x 1,5 Mol Aceton) ber.: C: 80,83 H: 5,95 gef.: C: 80,43 H: 6,01

1-(p-Tolylaminomethylen)-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-on (72)**Darstellung:** Nach AAV 2

3 g (28 mmol) p-Toluidin, 5,2 g (25,19 mmol) 1-(Dimethylaminomethylen)-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-on **70**, 50 ml abs. Ethanol

Ausbeute: 2,8 g (42%, d. Th.)

Smpkt: 128 °C, gelbe Kristalle

R_f-Wert: 0,85 (FM 4)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3057 w arom. C-H, 2904 w aliph. C-H, 1595 vs C=O,

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): Z-Konfiguration

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
12,25	d	1 H	NH, br., austauschbar mit D ₂ O, ³ J = 12,28 Hz
7,82	d	1 H	-C=C-H olefinisch, ³ J = 12,28 Hz
7,31-7,03	m	8 H	arom. Protonen
2,97-2,55	m	4 H	CH ₂ -CH ₂
2,32	s	3 H	CH ₃

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): E-Konfiguration

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
12,33	d	1 H	NH, austauschbar mit D ₂ O, ³ J = 12,30 Hz
8,16	d	1 H	-C=C-H olefinisch, ³ J = 12,30 Hz
7,58	m	1 H	8-H

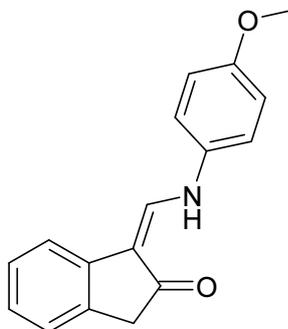
7,35	–			
6,99	m	7 H	arom. Protonen	
2,89-2,49	m	4 H	CH ₂ -CH ₂	
2,28	s	3 H	CH ₃	

MS [m/z]: 263 (100, M⁺), 246(19), 220 (6), 129 (18), 115 (7), 91 (10), 51 (5)

Elementaranalyse [%]:

C₁₈H₁₇NO (263,24) ber.: C: 82,10 H: 6,51 N: 5,32 gef.: C: 82,09 H: 6,57 N: 5,31

1-(p-Methoxyaminomethylen)-indan-2-on (75)



Darstellung: Nach AAV 3

1,7g (13,81 mmol) p-Anisidin, 2g (12,56 mmol) 2-Dimethylaminomethylen-indan-2-on, 25 ml abs. Ethanol

Ausbeute: 700 mg (21%, d. Th.)

Smpkt: 120 °C, gelbgrünes Pulver

R_f-Wert: 0,72 (FM 4)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3046 w arom. C-H, 2937 w aliph. C-H, 1666 vs C=O,

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): E : Z im Verhältnis 1:1

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
12,25	d	0,5 H	NH (Z),br., austauschbar mit D ₂ O, ³ J = 6,03 Hz
9,18	d	0,5 H	NH (E),br., austauschbar mit D ₂ O, ³ J = 14,22Hz
8,24	d	0,5 H	-C=C-H (E) olefinisch, ³ J = 14,22 Hz
7,98	d	0,5 H	-C=C-H (Z) olefinisch, ³ J = 6,03Hz

7,64	m	8 H	arom. Protonen
3,75	s	3 H	-OCH ₃
3,47	s	1 H	-CH ₂ (Z)
3,35	s	1 H	-CH ₂ (E)

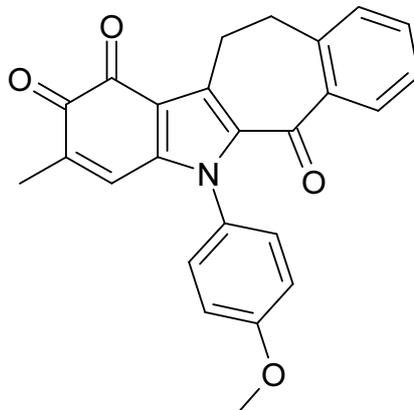
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) [ppm]: Z-Konfiguration

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,19	d	1 H	NH, austauschbar mit D ₂ O, ³ J = 12,32 Hz
7,75	d	1 H	-C=C-H olefinisch, ³ J = 12,32 Hz
7,33-6,96	m	7 H	arom. Protonen
3,88	s	3 H	-OCH ₃
3,53	s	2 H	-CH ₂ -

MS [m/z]: 265 (100, M⁺), 250(24), 222 (7), 165(4), 149 (6), 115 (23), 77 (13), 51 (9)

Elementaranalyse [%] :

C₁₇H₁₅NO₂ (265,31) ber.: C: 76,96 H: 5,70 N: 5,28 gef.: C: 76,75 H: 5,76 N: 5,29

11,12-Dihydro- 2-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5H-benzo[5,6]cyclohepta[b]indol-1,2,6-trion (84)

Darstellung: Nach AAV 10

0,3 g **51** (0,78 mmol), 1,5 g (3,4 mmol) Bleiteracetat, 25 ml Eisessig

Ausbeute: 190 mg (61 % d. Th.)

Smpkt: 278°C, rotes Pulver aus Nitromethan / Toluol

R_f-Wert: 0,87 (Toluol / Methanol // 70 : 30)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 2734 w aliph. C-H, 1684 s C=O, 1664 C=O

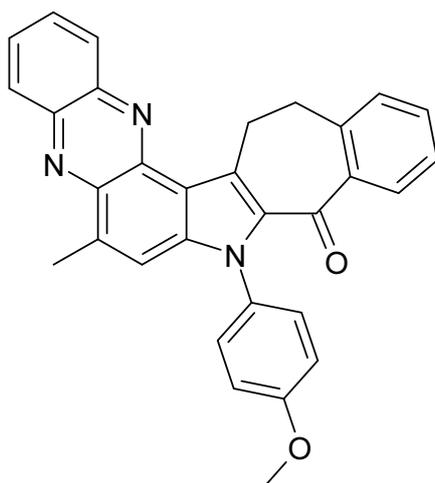
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) [ppm]:

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
7,92	m	1 H	7-H
7,51-7,06	m	7 H	7 arom. Protonen
6,89	s	1 H	4-H
3,94	s	3 H	-OCH ₃
3,36	m	4 H	-CH ₂ - CH ₂ -
2,35	s	3 H	-CH ₃

C₂₅H₁₉NO₄ (397,43)

MS [m/z]: 397 (100, M⁺), 54 (57), 246 (11), 191 (17), 140 (15), 57 (73), 51 (21)

8-(4-Methoxyphenyl)-14,15-dihydro-9H-benzo[e]cyclohepta[1',2':2,3]indolo[4,5b]chinoxalin-9-on (85)



Darstellung:

0,3 g (0,78 mmol) **84**, 0,24 g (2,22 mmol) o-Phenylendiamin, 20 ml Chloroform. Der Ansatz wird 3,5 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 37 mg (10 % d. Th.)

Smpkt: 205°C, braunes Pulver

R_f-Wert: 0,79 (Toluen / Methanol // 70 : 30)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 2834 w aliph. C-H, 1621 s C=O

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

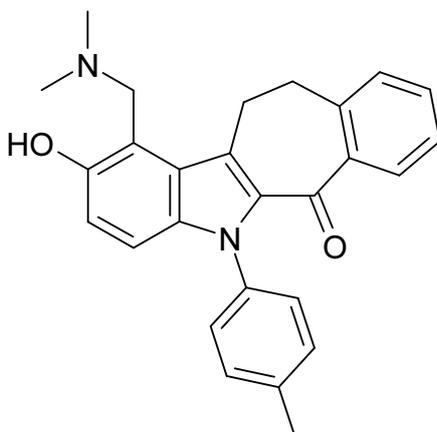
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
8,32	m	1 H	8-H
7,89-7,08	m	11 H	rest. arom. Protonen
6,58	s	1H	7-H
4,21	m	2 H	-CH ₂ -
3,89	s	3 H	-OCH ₃
3,34	m	2 H	-CH ₂ -
2,81	s	3 H	-CH ₃

C₃₁H₂₃N₃O₂ (469,55)

MS [m/z]: 469 (46, M⁺), 454 (44), 423 (7), 332 (8), 235 (5), 198 (12), 76 (62), 57 (100)

HRMS: ber.: 469,17902 gef.: 469,17881 Abweichung: 0,4 ppm

1-(Dimethylaminomethylen)-2-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-11,12-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[b]indol-6-on (90)



Darstellung: Nach AAV 20

Variante A:

1 g (2,83 mmol) **45a**, 0,4 g Dimethylaminlösung 40%ig (3,5 mmol Dimethylamin), 0,35g Formalinlösung 30%ig (3,5 mmol Formaldehyd), 10 ml abs. Ethanol, 2,5 h Reflux

Variante B:

1 g (2,83 mmol) **41**, 0,9 g BDAM (8,5 mmol), 2 Tropfen Eisessig, 10 ml Dioxan, 5 h Reflux

Ausbeute (Variante A): 719 mg (62 % d. Th.)

Ausbeute (Variante B): 684 mg (59 % d. Th.)

Smpkt: 198°C , gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,19 FM 4

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3450 m OH, 2945 w aliph. C-H, 1632 s C=O

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

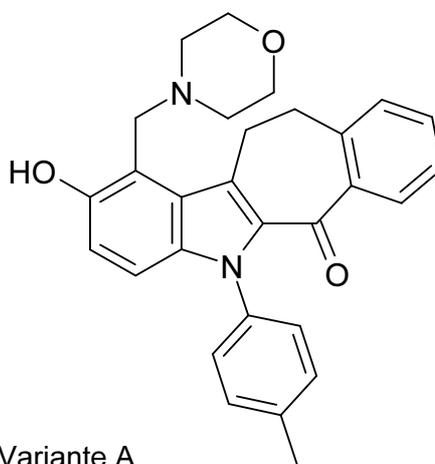
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
10,52	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,70-6,96	m	8-H	arom. Protonen
6,85	d	1H	4-H, ³ J = 9 Hz
6,69	d	1H	3-H, ³ J = 9 Hz
3,88	s	2H	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
3,56	m	2H	-CH ₂ -
3,20	m	2H	-CH ₂ -
2,41	s	3H	4'-CH ₃
2,26	s	6H	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂

MS [m/z]: 410 (3, M⁺), 365 (100), 350 (37), 308 (12), 260 (9), 182 (12), 146 (31)
127 (12), 91 (11), 65 (11), 45 (92)

Elementaranalyse [%]:

C₂₇H₂₆N₂O₂ (410,52 x 1 Mol H₂O) ber.: C: 75,67 H: 6,59 N: 6,54 gef.: C: 75,47 H: 6,20 N: 6,42

1-(Morpholinomethylen)-2-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-11,12-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[b]indol-6-on (91)



Darstellung: Nach AAV 20, Variante A

1 g (2,83 mmol) **45a**, 0,3 g Morpholin, (3,5 mmol) Dimethylamin, 0,35g Formalinlösung 30%ig (3,5 mmol Formaldehyd), 20 ml abs. Ethanol, 5 h Reflux

Ausbeute: 998 mg (78 % d. Th.)

Smpkt: 228°C , gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,68 FM 4

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3450 m OH, 2850 w aliph. C-H, 1620 m C=O

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
□□ppm□			
11,09	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,74-6,84	m	10-H	arom. Protonen
4,21	s	2H	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
3,78	m	4H	2xCH ₂ -, Pos. 3 und 5 des Morpholinsystem
3,48-3,14	m	4H	-CH ₂ - CH ₂ -

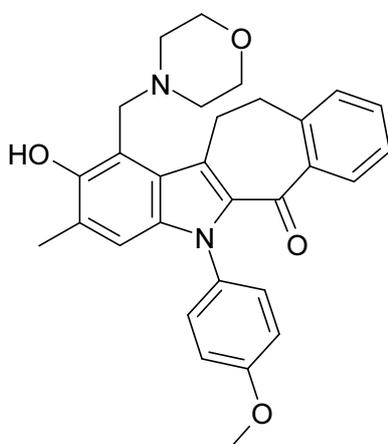
2,65	m	4H	2xCH ₂ -, Pos. 2 und 6 des Morpholinsystem
2,45	s	6H	4'-CH ₃

MS [m/z]: 452 (5, M⁺), 365 (100), 350 (40), 291 (12), 260 (9), 189 (12), 146 (37)
57 (89)

Elementaranalyse [%]:

C₂₉H₂₈N₂O₃ (452,56) ber.: C: 76,97 H: 6,24 N: 6,19 gef.: C: 76,72 H: 6,10 N: 6,14

1-(Morpholinomethylen)-2-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-11,12-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[b]indol-6-on (92)



Darstellung: Nach AAV 20, Variante A

1 g (2,61 mmol) **51**, 0,3 g (3,4 mmol) Morpholin, 0,35g Formalinlösung 30%ig (3,5 mmol Formaldehyd), 20 ml abs. Ethanol, 2 h Reflux

Ausbeute: 905 mg (72 % d. Th.)

Smpkt: 181°C , gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,66 FM 4

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2848 w aliph. C-H, 1641 m C=O

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,29	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,80-6,92	m	8-H	arom. Protonen
6,69	s	1H	4-H
4,20	s	2H	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
3,90	s	3H	-OCH ₃
3,77	m	4H	2xCH ₂ -, Pos. 3 und 5 des

Morpholinsystem

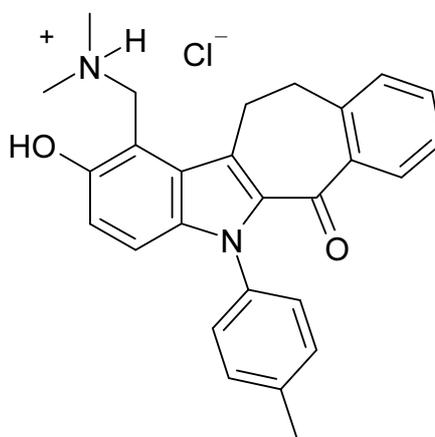
3,56-3,17	m	4H	-CH ₂ - CH ₂ -
2,67	m	4H	2xCH ₂ -, Pos. 2 und 6 des Morpholinsystem
2,24	s	3H	3-CH ₃

MS (FAB, Matrix: NBA) [m/z]: 482 (15, M⁺), 395 (38), 366 (2), 260 (2), 89 (31), 77 (26)

Elementaranalyse [%]:

C₃₀H₃₀N₂O₄ (482,58) ber.: C: 74,67 H: 6,27 N: 5,80 gef.: C: 7,53 H: 6,30 N: 5,83

1-(Dimethylaminomethylen)-2-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-11,12-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[b]indol-6-on-HCl (96)



Darstellung: Nach AAV 19

0,5 g (1,41 mmol) **45a**, 0,14 g (1,55 mmol) DMMIC, 20 ml Acetonitril (trocken), 1 h Reflux. Der Nds. wird abgesaugt und aus Ethanol abs. umkristallisiert.

Ausbeute: 483 mg (77 % d. Th.)

Smpkt: 253°C, farbloses Pulver

R_f-Wert: 0,41 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3417-3126 br., s -OH und -NH(CH₃)₂⁺, 2684 w aliph. C-H, 1646 s C=O

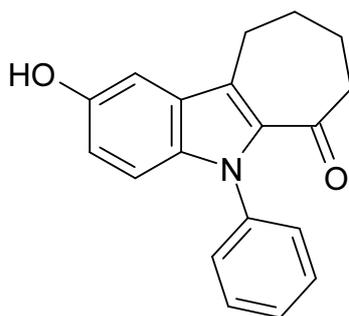
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
10,21	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
9,39	s	1H	-NH(CH ₃) ₂ ⁺ , austauschbar mit D ₂ O
7,56-6,91	m	10-H	arom. Protonen
4,64	s	2H	-CH ₂ - NH(CH ₃) ₂ ⁺
3,49	m	2H	-CH ₂ -
3,23	m	2H	-CH ₂ -
2,83	s	6H	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ ⁺
2,43	s	3H	4'-CH ₃

MS [m/z]: 410 (10, M⁺), 365 (71), 336 (11), 308 (2), 260 (1), 91 (2), 65 (11), 44 (92)

Elementaranalyse [%]:

C₂₇H₂₆N₂O₂-HCl (410,52 x 1 Mol HCl) ber.: C: 72,52 H: 6,04 N: 6,20 gef.: C: 72,31 H: 6,23 N: 6,16

2-Hydroxy-5-phenyl-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6-on (100b)

Darstellung: Nach AAV 8

0,5 g (2,67 mmol) 2-Phenylaminomethylcyclohexan-1-on , 350 mg (3,20 mmol) p-Benzochinon 5,
1,5 ml Eisessig

Ausbeute: 311mg (40 % d. Th.)

Smpkt: 215°C , farbloses Pulver

R_F-Wert: 0,39 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3214 br., s –OH , 2938 w aliph. C-H, 1626 s C=O

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

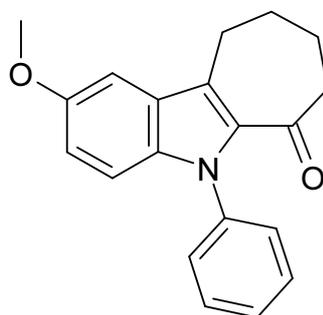
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
7,51-6,83	m	8H	arom. Protonen
4,79	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
3,09	m	2H	7-CH ₂
2,77	m	2H	10-CH ₂
1,99	m	4H	8 und 9-CH ₂

MS [m/z]: 291 (100, M⁺), 262 (13), 235 (45), 222 (41), 77 (21), 45 (77)

Elementaranalyse [%]:

C₁₉H₁₇NO₂ (291,35 x 0,5 Mol CH₃COOH) ber.: C: 74,75 H: 5,96 N: 4,36 gef.: C: 74,25 H: 5,62 N: 4,39

2-Methoxy-5-phenyl-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6-on (101b)



Darstellung: Nach AAV 9

300 mg (1,07 mmol) **100b**, 407 mg (3,21 mmol) Methyljodid

Ausbeute: 268 mg (82 % d. Th.)

Smpkt: 105°C , farbloses Pulver

R_f-Wert: 0,64 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2948 w aliph. C-H, 1661 s C=O

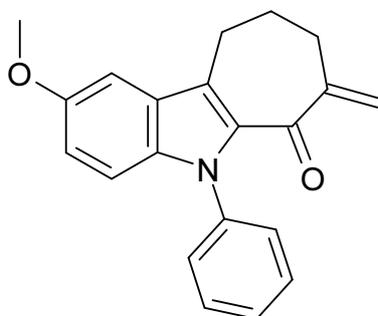
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
7,51-6,86	m	8H	arom. Protonen
3,88	s	3H	-OCH ₃
3,10	m	2H	7-CH ₂
2,74	m	2H	10-CH ₂
1,99	m	4H	8 und 9-CH ₂

C₂₀H₁₉NO₂ (305,38)

MS [m/z]: 305 (100, M⁺), 236 (41), 153 (4), 77 (8), 57 (5), 43 (11)

2-Methoxy-7-methylen-5-phenyl-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6-on (102b)



Darstellung:

260 mg (0,85 mmol) **101b**, 42 mg (0,93 mmol) DMMIC, 20 ml Acetonitril (trocken), 1 h Reflux. Der Rückstand wird aus Ethanol abs. umkristallisiert.

Ausbeute: 8 mg (3 % d. Th.)

Smpkt: 92°C, farbloses Pulver aus Ethanol

R_f-Wert: 0,73 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2927 s aliph. C-H, 1653 s C=O

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
7,52-6,99	m	8H	arom. Protonen

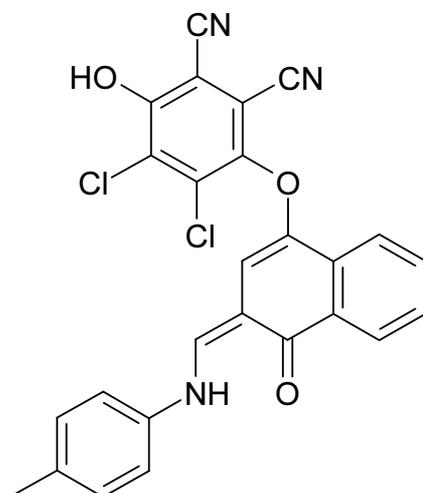
6,07	“d”	1H	olefinisches Proton
5,45	“d”	1H	olefinisches Proton
3,88	s	3H	-OCH ₃
3,19	m	2H	10-CH ₂
2,77	m	2H	8-CH ₂
2,16	m	2H	9-CH ₂

MS [m/z]: 317 (100, M⁺), 303 (1), 236 (42), 204 (11), 77 (9), 57 (12), 41 (11)

Elementaranalyse [%]:

C₂₁H₁₉NO₂ (317,39 x 0,5 Mol Ethanol) ber.: C: 77,62 H: 6,51 N: 4,12 gef.: C: 77,87 H: 6,64
N: 3,89

4,5-Dichlor-3-hydroxy-6-[4-oxo-3-(p-tolylaminomethylen)]-3,4-dihydronaphthalen-1-yloxy]-phthalonitril (107)



Darstellung:

Zu einer Suspension von 300 mg (1,14 mmol) **30a** in 10 ml Eisessig werden 320 mg (1,4 mmol) DDQ **20** portionsweise hinzugegeben. Es wird 2 h bei RT gerührt. Der entstandene Nds. wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 450 mg (81 % d. Th)

Smpkt: 370 °C, oranges Pulver aus Aceton/Chloroform (85 : 15)

R_f-Wert: 0,73 FM 1

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3422 s OH, 2231 CN, 1635 C=O

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
14,49	s	1H	-NH, austauschbar mit D ₂ O
8,71	s	1H	=CHNH-
8,39	m	1H	5-H
8,14	m	1H	8-H
7,80	m	1H	6-H
7,64	m	1H	7-H
7,43-7,18	m	4 H	AA'BB'-Tolyl
6,51	s	1H	olefinisches Proton, 2-H
4,52-3,83	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O, teilw. überlagert durch das Wassersignal

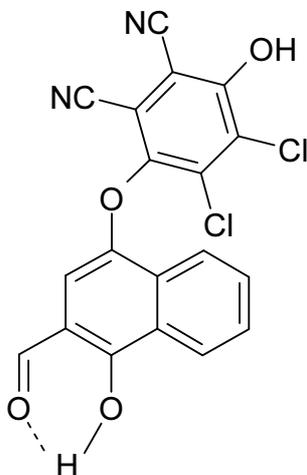
^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6), Messtemperatur = 50°C:

δ □□ppm□	Multipl.	Zuordnung
20,3	q	Tolyl-CH ₃
101,8	s	5-C Phthalonitril
105,0	s	-CN
107,9	s	6-C Phthalonitril
109,2	s	-CN
112,5	s	4a-C
113,7	s	3-C
114,5	s	8a-C
118,6	d	2-C und 6-C Tolyl
121,1	s	2-C Phthalonitril
122,6	d	olefinisches =C-H, J = 105,11 Hz
125,1	s	3-C Phthalonitril
126,5	d	8-C
129,3	d	7-C
130,0	d	3-C und 5-C Tolyl
130,8	d	5-C
133,7	d	6-C
135,5	s	4-C Tolyl
138,5	s	1-C Tolyl
142,7	s	1-C Phthalonitril
145,1	s	1-C
154,3	d	α -Enamin =C-H, J = 175,32 Hz
156,7	s	4-C Phthalonitril
171,9	s	C=O

MS [m/z]: 488(100, M⁺), 376 (8), 276 (55), 261 (81), 115 (25), 91 (61), 44 (100)

Elementaranalyse [%]:

C₂₆H₁₅Cl₂N₃O₃ (488,33) ber.: C: 63,56 H: 3,69 N: 8,55 gef.: C: 63,41 H: 3,43 N: 8,37

4,5-Dichlor-3-(3-formyl-4hydroxynaphthalen-1-yloxy)-6-hydroxy-phthalonitril (111)**Darstellung:**

1 g (1,04 mmol) **107** wird in 40 ml einer gesättigten methanolischen Chlorwasserstofflösung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Der sich bei RT gebildete Nds. wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen.

Ausbeute: 178 mg (43 % d. Th)

Smpkt: 276 °C, gelb-oranges Pulver

R_f-Wert: 0,86 FM 1

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3247 OH, 2251 CN, 1658 C=O

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
12,16	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
10,05	s	1H	-CHO
9,00	s	1H	4'-OH, austauschbar mit D ₂ O
8,46-7,74	m	4H	arom. Protonen
7,00	s	1H	aromatisches Proton, =CH

¹³C-NMR (50 MHz, Pyridin-*d*₅):

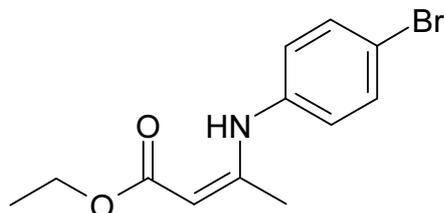
δ □□ppm□	Multipl.	Zuordnung
100,5	s	5-C Phthalonitril

106,4	d	aromatische =C-H, J = 159,19 Hz
109,3	s	6-C Phthalonitril
114,2	s	-CN
114,5	s	-CN
117,3	s	4a-C
122,4	s	3-C
124,5	s	8a-C
124,7	s	2-C Phthalonitril
126,5	s	3-C Phthalonitril
127,6	s	8-C
129,7	s	1-C Phthalonitril
131,0	d	7-C
132,8	d	5-C
133,6	d	6-C
140,8	s	1C
147,2	s	4-C Phthalonitril
164,8	s	4-C
195	d	-CHO, J = 179,3 Hz

MS [m/z]: 398(100, M⁺), 364 (9), 307 (5), 187 (79), 115 (41), 77 (27), 51 (15)

Elementaranalyse [%]:

C₁₉H₈Cl₂N₂O₄ (399,19) ber.: C: 57,17 H: 2,02 N: 7,02 gef.: C: 57,20 H: 1,94 N: 6,98

Ethyl 3-(4-bromphenylamin)-but-2-enat (114d)

Darstellung: nach AAV 4

7,26 g (42,24 mmol) 4-Bromanilin, 5 g (38,4 mmol) Acetessigsäureethylester
120 ml Chloroform, 4,5 h Reflux

Ausbeute: 6,3 g (58 % d. Th.)

Smpkt: 214 °C, farbloses Pulver aus Ethanol

R_f-Wert: 0,82 FM I

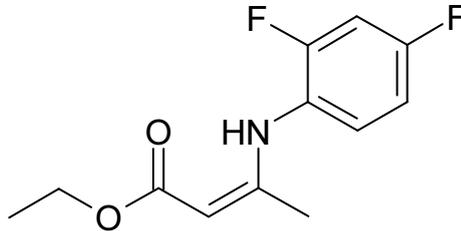
IR (KBr), [cm⁻¹]: 3275 m -NH-, 2923 w aliph. -CH-, 1644 vs C=O

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
10,32	s	1 H	-NH-, austauschbar mit D ₂ O
7,53-7,16	m	4 H	AA'BB'-System Aromat
4,72	s	1 H	-C=C-H, olefinisch
4,07	q	2 H	-COOCH ₂ CH ₃
2,01	s	3H	2-CH ₃
1,22	t	3 H	-COOCH ₂ CH ₃

C₁₂H₁₄BrNO₂ (284,15)

MS [m/z]: 284 (14, M⁺), 239 (57), 196 (75), 173 (24), 131 (29), 75 (31), 57 (100), 45 (70)

Ethyl 3-(2,4-difluorphenylamin)-but-2-enat (114f)**Darstellung:** nach AAV 4

5,45 g (42,25 mmol) 2,4-Difluoranilin, 5 g (38,4 mmol) Acetessigsäureethylester
120 ml Chloroform, 3 h Reflux

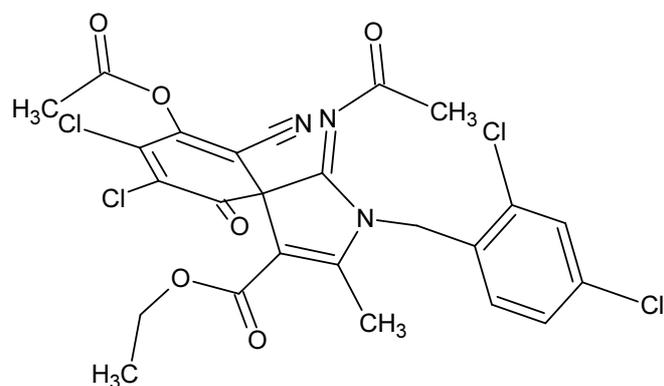
Ausbeute: 6,6 g (72 % d. Th.)**Smpkt:** 80 °C, farbloses Pulver aus Ethanol**R_f-Wert:** 0,76 FM I**IR (KBr), [cm⁻¹]:** 2987 w aliph. -CH-, 1652 vs C=O**¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):**

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
10,00	s	1 H	NH, austauschbar mit D ₂ O
7,32-6,74	m	3 H	arom. Protonen
4,74	s	1 H	-C=C-H, olefinisch
4,15	q	2 H	-COOCH ₂ CH ₃
1,86	s	3H	2-CH ₃
1,26	t	3 H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 241 (25, M⁺), 195 (54), 180 (32), 154 (100), 113 (8), 67 (4), 45 (13)**Elementaranalyse [%]:**

C₁₂H₁₃F₂NO₂ (241,24) ber.: C: 59,75 H: 5,43 N: 5,80 gef.: C: 59,54 H: 5,25 N: 6,06

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-acetoxy-1-acetylimino-2-(2,4-dichlorbenzyl)-3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (123aI)



Darstellung: Nach AAV 12

500 mg (0,97 mmol) **123a**, 1,5 ml Acetanhydrid, 1 Tropfen Pyridin.

Ausbeute: 505 mg (87 % d. Th.)

Smpkt: 142 °C, gelbe Kristalle aus Chloroform / Petrolether (100-140) (75 : 25)

R_f-Wert: 0,32 FM 1

IR (KBr), [cm⁻¹]: 2977 s aliph. C-H, 2221 –CN, 1798 C=O Ethylester, 1697 C=O Acetyl, 1675 C=O Acetyl, 1639 s C=O

¹H-NMR (200 MHz, CHCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
7,44	s	1H	3'-H
7,40-7,35	m	2H	4'-H, 5'-H
5,37	s	2H	Benzyl-CH ₂
4,33-4.04	m	2H	-COOCH ₂ CH ₃
2,51	s	3H	=NCOCH ₃
2,39	s	3H	-CH ₃
2,46	s	3H	-OCOCH ₃
1,24	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

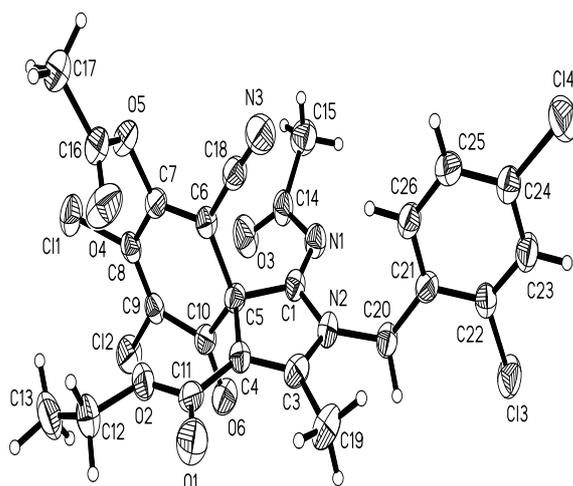
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

δ □□ppm□	Multipl.	Zuordnung
182,4	s	=NCOCH ₃
179,5	s	10-C=O
166,0	s	-OCOCH ₃
161,1	s	-COOCH ₂ CH ₃
159,9	s	1-C
158,6	s	7-C
152,9	s	3-C
138,5	s	2'-C
137,8	s	4'-C
134,4	s	9-C
132,7	s	1'-C
130,6	s	3'-C
129,5	d	5'-C
128,2	d	6'-C
127,8	s	8-C
111,8	s	-CN
110,1	s	4-C
102,0	s	6-C
63,2	s	5-C
61,0	t	-COOCH ₂ CH ₃
43,4	t	CH ₂ -Benzyl
26,5	q	=NCOCH ₃
20,1	q	-OCOCH ₃
13,7	q	2-CH ₃
12,34	q	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 599 (5, M⁺), 557 (9), 515 (21), 396 (12), 354 (11), 313 (6), 159 (100), 40 (58)

Elementaranalyse [%]:

$C_{25}H_{19}Cl_4N_3O_6$ (599,25) ber.: C: 50,11 H: 3,19 N: 7,01 gef.: C: 50,26 H: 3,12 N: 6,87

Kristalldaten der Verbindung 123al :

Empirical formula	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₄ N ₃ O ₆	
Formula weight	599.23	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21/c	
Unit cell dimensions	a = 10.9273(6) Å	a = 90°.
	b = 11.1960(6) Å	b = 103.648(7)°.
	c = 22.5141(15) Å	g = 90°.
Volume	2676.6(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.487 mg/m ³	
Absorption coefficient	0.488 mm ⁻¹	
F(000)	1224	
Crystal size	0.3 x 0.2 x 0.2 mm ³	
Theta range for data collection	1.92 to 25.00°.	

Index ranges	-12<=h<=12, -13<=k<=13, -26<=l<=26
Reflections collected	34147
Independent reflections	4709 [R(int) = 0.0687]
Completeness to theta = 25.00°	100.0 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4709 / 0 / 347
Goodness-of-fit on F ²	1.048
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0431, wR2 = 0.0693
R indices (all data)	R1 = 0.0838, wR2 = 0.0720
Largest diff. peak and hole	0.228 and -0.193 e.Å ⁻³

Ausgewählte intramolekulare Abstände [Å] und Winkel [°] der Verbindung 123aI :

Cl(1)-C(8)	1.706(3)
Cl(2)-C(9)	1.705(3)
Cl(3)-C(22)	1.730(3)
Cl(4)-C(24)	1.727(3)
O(1)-C(11)	1.206(3)
O(2)-C(11)	1.339(4)
O(2)-C(12)	1.445(4)
O(3)-C(14)	1.204(4)
O(4)-C(16)	1.176(4)
O(5)-C(7)	1.381(4)
O(5)-C(16)	1.386(4)
O(6)-C(10)	1.204(3)
N(1)-C(1)	1.282(4)
N(1)-C(14)	1.394(4)
N(2)-C(1)	1.359(4)
N(2)-C(3)	1.396(4)
N(2)-C(20)	1.459(3)
N(3)-C(18)	1.145(4)
C(1)-C(5)	1.535(4)
C(3)-C(4)	1.339(4)
C(3)-C(19)	1.485(4)
C(4)-C(11)	1.444(4)
C(4)-C(5)	1.524(4)
C(5)-C(6)	1.503(4)

C(5)-C(10)	1.537(4)
C(6)-C(7)	1.333(4)
C(6)-C(18)	1.429(4)
C(7)-C(8)	1.454(4)
C(8)-C(9)	1.336(4)
C(9)-C(10)	1.477(4)
C(12)-C(13)	1.481(5)
C(12)-H(121)	0.9700
C(12)-H(122)	0.9700
C(13)-H(131)	0.9600
C(13)-H(132)	0.9600
C(13)-H(133)	0.9600
C(14)-C(15)	1.488(4)
C(15)-H(151)	0.9600
C(15)-H(152)	0.9600
C(15)-H(153)	0.9600
C(16)-C(17)	1.476(5)
C(17)-H(171)	0.9600
C(17)-H(172)	0.9600
C(17)-H(173)	0.9600
C(19)-H(191)	0.9600
C(19)-H(192)	0.9600
C(19)-H(193)	0.9600
C(20)-C(21)	1.499(4)
C(20)-H(201)	0.9700
C(20)-H(202)	0.9700
C(21)-C(26)	1.375(4)
C(21)-C(22)	1.391(4)
C(22)-C(23)	1.372(4)
C(23)-C(24)	1.380(4)
C(23)-H(231)	0.9300
C(24)-C(25)	1.365(4)
C(25)-C(26)	1.382(4)
C(25)-H(251)	0.9300
C(26)-H(261)	0.9300
C(11)-O(2)-C(12)	117.1(3)
C(7)-O(5)-C(16)	116.5(3)
C(1)-N(1)-C(14)	120.6(3)

C(1)-N(2)-C(3)	111.6(3)
C(1)-N(2)-C(20)	122.6(3)
C(3)-N(2)-C(20)	125.5(3)
N(1)-C(1)-N(2)	121.5(3)
N(1)-C(1)-C(5)	131.3(3)
N(2)-C(1)-C(5)	107.1(3)
C(4)-C(3)-N(2)	110.7(3)
C(4)-C(3)-C(19)	129.4(3)
N(2)-C(3)-C(19)	119.9(3)
C(3)-C(4)-C(11)	126.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)	108.9(3)
C(11)-C(4)-C(5)	124.9(3)
C(6)-C(5)-C(1)	112.3(2)
C(6)-C(5)-C(10)	113.9(3)
C(1)-C(5)-C(10)	110.2(2)
C(6)-C(5)-C(4)	109.3(2)
C(1)-C(5)-C(4)	101.6(2)
C(10)-C(5)-C(4)	108.8(2)
C(7)-C(6)-C(18)	120.6(3)
C(7)-C(6)-C(5)	122.6(3)
C(18)-C(6)-C(5)	116.4(3)
C(6)-C(7)-O(5)	122.0(3)
C(6)-C(7)-C(8)	121.5(3)
O(5)-C(7)-C(8)	116.5(3)
C(9)-C(8)-C(7)	121.5(3)
C(9)-C(8)-Cl(1)	121.5(3)
C(7)-C(8)-Cl(1)	116.9(3)
C(8)-C(9)-C(10)	121.3(3)
C(8)-C(9)-Cl(2)	122.8(3)
C(10)-C(9)-Cl(2)	115.8(3)
O(6)-C(10)-C(9)	122.9(3)
O(6)-C(10)-C(5)	118.6(3)
C(9)-C(10)-C(5)	118.3(3)
O(1)-C(11)-O(2)	122.9(3)
O(1)-C(11)-C(4)	126.7(3)
O(2)-C(11)-C(4)	110.4(3)
O(2)-C(12)-C(13)	108.0(3)
O(2)-C(12)-H(121)	110.1
C(13)-C(12)-H(121)	110.1

O(2)-C(12)-H(122)	110.1
C(13)-C(12)-H(122)	110.1
H(121)-C(12)-H(122)	108.4
C(12)-C(13)-H(131)	109.5
C(12)-C(13)-H(132)	109.5
H(131)-C(13)-H(132)	109.5
C(12)-C(13)-H(133)	109.5
H(131)-C(13)-H(133)	109.5
H(132)-C(13)-H(133)	109.5
O(3)-C(14)-N(1)	123.1(3)
O(3)-C(14)-C(15)	122.3(3)
N(1)-C(14)-C(15)	114.4(3)
C(14)-C(15)-H(151)	109.5
C(14)-C(15)-H(152)	109.5
H(151)-C(15)-H(152)	109.5
C(14)-C(15)-H(153)	109.5
H(151)-C(15)-H(153)	109.5
H(152)-C(15)-H(153)	109.5
O(4)-C(16)-O(5)	121.8(3)
O(4)-C(16)-C(17)	127.4(4)
O(5)-C(16)-C(17)	110.8(3)
C(16)-C(17)-H(171)	109.5
C(16)-C(17)-H(172)	109.5
H(171)-C(17)-H(172)	109.5
C(16)-C(17)-H(173)	109.5
H(171)-C(17)-H(173)	109.5
H(172)-C(17)-H(173)	109.5
N(3)-C(18)-C(6)	176.8(4)
C(3)-C(19)-H(191)	109.5
C(3)-C(19)-H(192)	109.5
H(191)-C(19)-H(192)	109.5
C(3)-C(19)-H(193)	109.5
H(191)-C(19)-H(193)	109.5
H(192)-C(19)-H(193)	109.5
N(2)-C(20)-C(21)	115.0(3)
N(2)-C(20)-H(201)	108.5
C(21)-C(20)-H(201)	108.5
N(2)-C(20)-H(202)	108.5
C(21)-C(20)-H(202)	108.5

H(201)-C(20)-H(202)	107.5
C(26)-C(21)-C(22)	116.8(3)
C(26)-C(21)-C(20)	123.0(3)
C(22)-C(21)-C(20)	120.3(3)
C(23)-C(22)-C(21)	122.0(3)
C(23)-C(22)-Cl(3)	118.3(3)
C(21)-C(22)-Cl(3)	119.7(3)
C(22)-C(23)-C(24)	119.1(3)
C(22)-C(23)-H(231)	120.4
C(24)-C(23)-H(231)	120.4
C(25)-C(24)-C(23)	120.5(3)
C(25)-C(24)-Cl(4)	119.6(3)
C(23)-C(24)-Cl(4)	119.8(3)
C(24)-C(25)-C(26)	119.1(3)
C(24)-C(25)-H(251)	120.4
C(26)-C(25)-H(251)	120.4
C(21)-C(26)-C(25)	122.4(3)
C(21)-C(26)-H(261)	118.8
C(25)-C(26)-H(261)	118.8

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

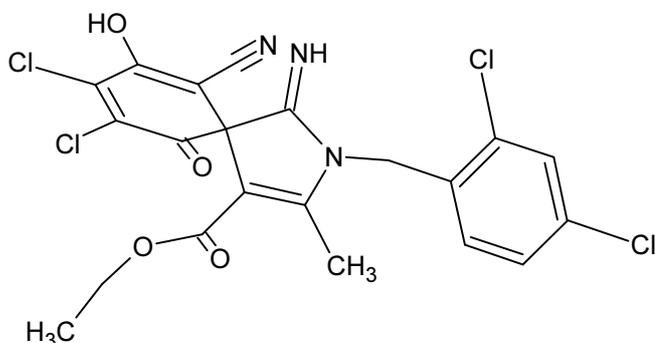
Torsionwinkel [°] der Verbindung 123aI :

C(14)-N(1)-C(1)-N(2)	171.4(3)
C(14)-N(1)-C(1)-C(5)	-13.0(5)
C(3)-N(2)-C(1)-N(1)	173.4(3)
C(20)-N(2)-C(1)-N(1)	-11.5(5)
C(3)-N(2)-C(1)-C(5)	-3.2(3)
C(20)-N(2)-C(1)-C(5)	171.9(2)
C(1)-N(2)-C(3)-C(4)	3.4(4)
C(20)-N(2)-C(3)-C(4)	-171.5(3)
C(1)-N(2)-C(3)-C(19)	-176.5(3)
C(20)-N(2)-C(3)-C(19)	8.6(5)
N(2)-C(3)-C(4)-C(11)	173.5(3)
C(19)-C(3)-C(4)-C(11)	-6.5(6)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-2.0(4)
C(19)-C(3)-C(4)-C(5)	177.9(3)
N(1)-C(1)-C(5)-C(6)	-57.7(4)

N(2)-C(1)-C(5)-C(6)	118.5(3)
N(1)-C(1)-C(5)-C(10)	70.4(4)
N(2)-C(1)-C(5)-C(10)	-113.4(3)
N(1)-C(1)-C(5)-C(4)	-174.3(3)
N(2)-C(1)-C(5)-C(4)	1.8(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-118.7(3)
C(11)-C(4)-C(5)-C(6)	65.7(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(1)	0.1(3)
C(11)-C(4)-C(5)-C(1)	-175.5(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	116.4(3)
C(11)-C(4)-C(5)-C(10)	-59.2(4)
C(1)-C(5)-C(6)-C(7)	136.7(3)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	10.5(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-111.4(3)
C(1)-C(5)-C(6)-C(18)	-50.7(4)
C(10)-C(5)-C(6)-C(18)	-176.9(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(18)	61.2(3)
C(18)-C(6)-C(7)-O(5)	-2.3(5)
C(5)-C(6)-C(7)-O(5)	170.0(3)
C(18)-C(6)-C(7)-C(8)	177.3(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-10.4(5)
C(16)-O(5)-C(7)-C(6)	-76.0(4)
C(16)-O(5)-C(7)-C(8)	104.4(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	2.8(5)
O(5)-C(7)-C(8)-C(9)	-177.6(3)
C(6)-C(7)-C(8)-Cl(1)	-177.4(3)
O(5)-C(7)-C(8)-Cl(1)	2.2(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	4.0(5)
Cl(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-175.8(2)
C(7)-C(8)-C(9)-Cl(2)	-178.7(2)
Cl(1)-C(8)-C(9)-Cl(2)	1.5(4)
C(8)-C(9)-C(10)-O(6)	173.2(3)
Cl(2)-C(9)-C(10)-O(6)	-4.2(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-3.0(5)
Cl(2)-C(9)-C(10)-C(5)	179.5(2)
C(6)-C(5)-C(10)-O(6)	179.8(3)
C(1)-C(5)-C(10)-O(6)	52.6(4)
C(4)-C(5)-C(10)-O(6)	-58.0(4)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	-3.8(4)

C(1)-C(5)-C(10)-C(9)	-131.0(3)
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	118.4(3)
C(12)-O(2)-C(11)-O(1)	2.0(5)
C(12)-O(2)-C(11)-C(4)	-179.3(3)
C(3)-C(4)-C(11)-O(1)	13.4(6)
C(5)-C(4)-C(11)-O(1)	-171.8(3)
C(3)-C(4)-C(11)-O(2)	-165.2(3)
C(5)-C(4)-C(11)-O(2)	9.6(4)
C(11)-O(2)-C(12)-C(13)	-161.4(3)
C(1)-N(1)-C(14)-O(3)	-34.1(5)
C(1)-N(1)-C(14)-C(15)	150.8(3)
C(7)-O(5)-C(16)-O(4)	8.2(5)
C(7)-O(5)-C(16)-C(17)	-172.6(3)
C(7)-C(6)-C(18)-N(3)	-167(7)
C(5)-C(6)-C(18)-N(3)	20(7)
C(1)-N(2)-C(20)-C(21)	97.7(3)
C(3)-N(2)-C(20)-C(21)	-87.9(4)
N(2)-C(20)-C(21)-C(26)	-10.5(5)
N(2)-C(20)-C(21)-C(22)	169.5(3)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	1.6(5)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-178.4(3)
C(26)-C(21)-C(22)-Cl(3)	-178.5(3)
C(20)-C(21)-C(22)-Cl(3)	1.5(4)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.7(5)
Cl(3)-C(22)-C(23)-C(24)	179.3(3)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.9(5)
C(22)-C(23)-C(24)-Cl(4)	177.2(3)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	1.6(5)
Cl(4)-C(24)-C(25)-C(26)	-176.6(3)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-0.9(5)
C(20)-C(21)-C(26)-C(25)	179.1(3)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	-0.7(5)

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-hydroxy -1-imino-2-(2,4-dichlorbenzyl)-3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (123a)



Darstellung: Nach AAV 11

500 mg (1,74 mmol) **114a**, 474 mg (2,09 mmol) mg DDQ **20**, 8,5 ml Eisessig. Es wird 2,5 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 555 mg (62 % d. Th.)

Smpkt: 168 °C, oranges Pulver

R_f-Wert: 0,27 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2981 s aliph. C-H, 2186 –CN, 1690 C=O Ethylester (breite Bande, C=O des Ketons überlagert)

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

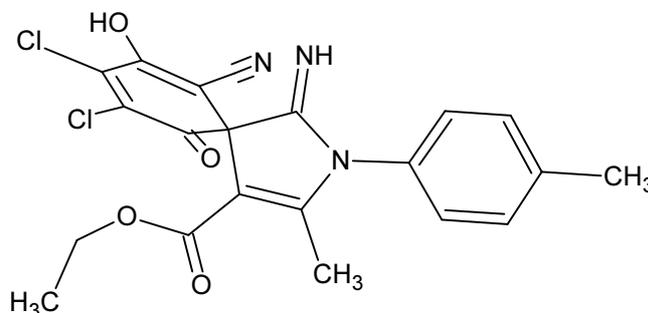
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,27- 10,23	s	2H	=NH, -OH, austauschbar mit D ₂ O
7,52-7,31	m	3H	arom. Protonen
5,21	s	2H	Bzl-CH ₂
4,03	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
2,39	s	3H	-CH ₃
1,09	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS (FAB; Matrix: NBA) [m/z]: 515 (22, M⁺), 468 (11), 442 (5), 413 (7), 354 (9), 329 (43), 307 (100), 258 (9), 254 (11), 202 (11)

Elementaranalyse [%]:

$C_{21}H_{15}Cl_4N_3O_4$ (515,17 x 0,5 Mol H_2O) ber.: C: 48,12 H: 3,08 N: 8,02 gef.: C: 48,11 H: 2,78 N: 7,96

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-hydroxy -1-imino-2-(4-methyphenyl)-3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (123b)



Darstellung: Nach AAV 11

800 mg (3,65 mmol **114b**, 995 mg (4,38 mmol) DDQ **20**, 8 ml Eisessig. Es wird 10 Min. bei RT gerührt.

Ausbeute: 1,2 g (77 % d. Th.)

Smpkt: 168 °C, oranges Pulver

R_f-Wert: 0,27 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2984 s aliph. C-H, 2182 –CN, 1703 C=O, 1674 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,27- 10,23	s	2H	=NH, -OH, austauschbar mit D ₂ O
7,52-7,31	m	3H	arom. Protonen
5,21	s	2H	Bzl-CH ₂
4,06	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
2,16	s	3H	-CH ₃

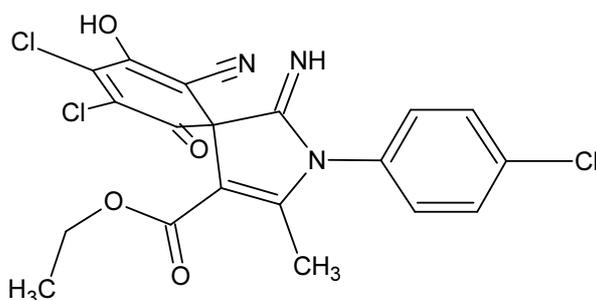
1,08 t 3H -COOCH₂CH₃

MS [m/z]: 446 (16, M⁺), 399 (55), 374 (63), 319 (30), 267 (93), 132 (60), 91 (100), 52 (86),

Elementaranalyse [%]:

C₂₁H₁₅Cl₄N₃O₄ (446,28) ber.: C: 56,52 H: 3,84 N: 9,42 gef.: C: 56,38 H: 3,80 N: 9,20

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-hydroxy -1-imino-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (123c)



Darstellung: Nach AAV 11

800 mg (3,34 mmol) **114c**, 912 mg (4,01 mmol) DDQ **20**, 5 ml Eisessig. Es wird 10 Min. bei RT gerührt.

Ausbeute: 1,32 g (85 % d. Th.)

Smpkt: 227 °C, oranges Pulver

R_f-Wert: 0,34 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2986 s aliph. C-H, 2184 -CN, 1699 C=O, 1677 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

δ	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
□□ppm□			
11,36	s	1H	=NH, austauschbar mit D ₂ O
10,42	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,98-7,16	m	4H	arom. Protonen
4,13	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
2,25	s	3H	-CH ₃

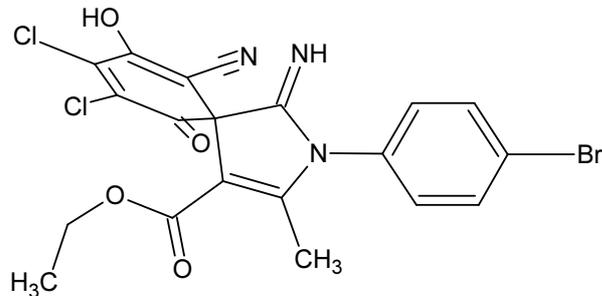
1,15 t 3H -COOCH₂CH₃

MS [m/z]: 467 (40, M⁺), 436 (47), 419 (61), 395 (53), 329 (42), 313 (26), 267 (100), 152 (62)

Elementaranalyse [%]:

C₂₀H₁₄Cl₂N₃O₄ (466,70) ber.: C: 51,47 H: 3,02 N: 9,00 gef.: C: 51,00 H: 2,94 N: 8,85

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-hydroxy -1-imino-2-(4-bromphenyl)-3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (123d)



Darstellung: Nach AAV 11

1,1 g (4,04 mmol) **114d**, 1,1 g (4,84 mmol) DDQ **20**, 5 ml Eisessig. Es wird 30 Min. bei RT gerührt.

Ausbeute: 1,5 g (71 % d. Th.)

Smpkt: 230 °C, oranges Pulver

R_f-Wert: 0,67 FM 1 (Laufstrecke: 9 cm)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2983 s aliph. C-H, 2181 –CN, 1697 C=O, 1673 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-*d*₆):

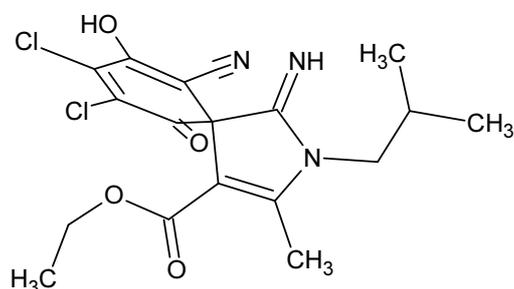
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,33	s	1H	=NH, austauschbar mit D ₂ O
10,39	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
8,05-7,06	m	4H	arom. Protonen
4,08	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
2,27	s	3H	-CH ₃
1,10	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 511 (45, M⁺), 482 (10), 430 (7), 314 (24), 267 (32), 228 (68), 198 (35), 87 (16), 40 (22), 35 (100)

Elementaranalyse [%] :

C₂₀H₁₄BrCl₂N₃O₄ (511,15 x 0,5 Mol H₂O) ber.: C: 46,13 H: 2,41 N: 8,07 gef.: C: 45,86 H: 2,41 N: 8,07

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-hydroxy -1-imino-2-isobutyl-3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (123e)



Darstellung: Nach AAV 11

1,3 g (7,01 mmol) **114e**, 1,9 g (8,37 mmol) DDQ **20**, 10 ml Eisessig. Es wird 1 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 2,6 g (92 % d. Th.)

Smpkt: 168-174 °C, oranges Pulver

R_f-Wert: 0,56 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2360 s aliph. C-H, 2190 –CN, 1698 C=O, 1682 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

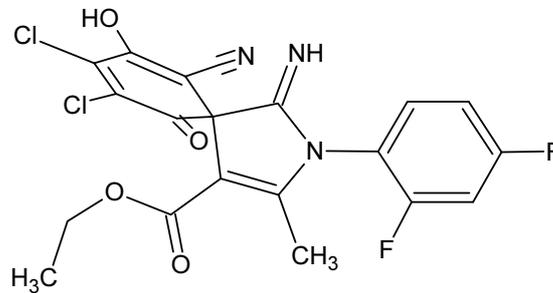
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
10,93	s	1H	=NH, austauschbar mit D ₂ O
10,54	S	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
4,03	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
3,76	d	2H	-CH ₂ -1', ³ J = 7,5 Hz
2,53	s	3H	-CH ₃
2,02	m	1H	-CH-2'
1,07	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃
0,94	t	6H	2 x CH ₃ - Isobutyl

MS [m/z]: 411 (26, M^{+}), 327 (41), 282 (39), 267 (100), 57 (80), 45 (70)

Elementaranalyse [%]:

$C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_4$ (412,27x 1,5 Mol H_2O) ber.: C: 50,21 H: 5,02 N: 8,37 gef.: C: 50,34 H: 4,86 N: 8,80

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-hydroxy -1-imino-2-(2,4-difluorphenyl)-3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (123f)



Darstellung: Nach AAV 11

1,7 g (7,05 mmol) **114f**, 1,9 g (8,46 mmol) DDQ **20**, 5 ml Eisessig. Es wird 20 Min. bei RT gerührt.

Ausbeute: 2,43 g (74 % d. Th.)

Smpkt: 212 °C, oranges Pulver

R_f-Wert: 0,38 FM II

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2981 s aliph. C-H, 2186–CN, 1702 C=O, 1672 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-*d*₆):

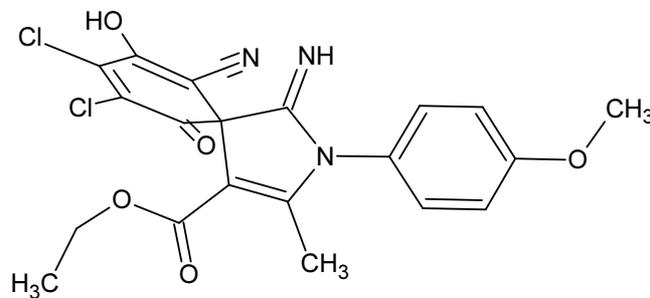
δ	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
□□ppm□			
11,54-8,23	br. s	2H	=NH, -OH, austauschbar mit D ₂ O
7,87-7,22	m	3H	arom. Protonen
4,08	q	2H	-COO CH ₂ CH ₃
2,27	s	3H	-CH ₃
1,10	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 468 (32, M⁺), 440 (24), 386 (14), 366 (12), 317 (5), 228 (65), 200 (4), 154 (98) 113 (27), 87 (40), 41 (74)

Elementaranalyse [%]:

C₂₁H₁₃Cl₂F₂N₃O₄ (468,24 x 0,5 Mol H₂O) ber.: C: 50,28 H: 2,74 N: 8,80 gef.: C: 50,12 H: 2,62 N: 9,17

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-hydroxy -1-imino-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (123g)



Darstellung: Nach AAV 11

770 mg (3,27 mmol) **114g**, 930 mg (3,93 mmol) DDQ **20**, 5 ml Eisessig. Es wird 30 Min. bei RT gerührt.

Ausbeute: 1,13 g (75 % d. Th.)

Smpkt: 238 °C, oranges Pulver

R_f-Wert: 0,21 FM I

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2980 s aliph. C-H, 2179 –CN, 1703 C=O, 1673 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

δ	Multipl.	Anzahl	Zuordnung
□□ppm□		H	
11,54	s	1H	=NH, austauschbar mit D ₂ O
10,19	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,57-7,05	m	4H	arom. Protonen
4,07	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
3,68	s	3H	-OCH ₃
2,18	s	3H	-CH ₃

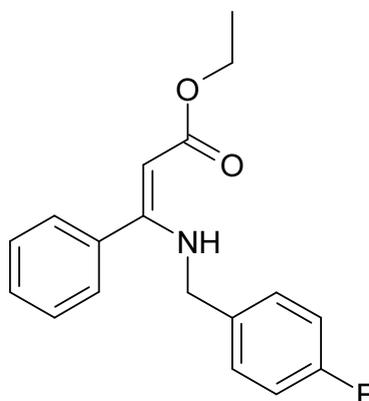
1,09 t 3H -COOCH₂CH₃

MS [m/z]: 462 (15, M⁺), 416 (25), 398 (10), 388 (20), 335 (34), 317 (13), 267 (46), 148 (100) 77 (35), 52 (38)

Elementaranalyse [%]:

C₂₁H₁₇Cl₂N₃O₅ (462,28) ber.: C: 54,56 H: 3,71 N: 9,09 gef.: C: 54,36 H: 3,58 N: 9,00

Ethyl 3-(4-fluorbenzylamino)-3-phenyl-acrylat (124b)



Darstellung: Nach AAV 5, Variante B

2 g (17,04 mmol) 4-Fluorbenzylamin, 1,91g Ethylbenzoylacetat (15,33 mmol)

Ausbeute: 2,6g, (52 % d. Th.)

Smpkt: 140°C, farblose Kristalle aus Ethanol

R_f-Wert: 0,75 (Isoprop. / PE 60-80 / Toluol // 90 :5 : 5)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3263 m -NH, 3049 w arom. C-H, 2981, 2950, aliph. C-H, 1644 vs C=O,

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

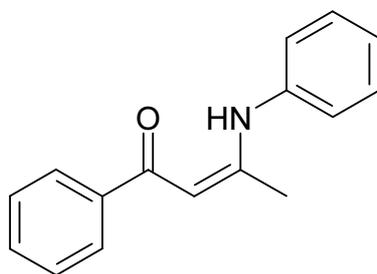
δ	Multipl.	Anzahl	Zuordnung
□□ppm□		H	
8,94	t	1 H	NH br. , austauschbar mit D ₂ O
7,52-6,97	m	9 H	arom. Protonen
4,75	s	1 H	-C=C-H, olefinisch
4,30	s	2 H	Benzyl-CH ₂
4,22	q	2 H	-OCH ₂ CH ₃
1,35	t	3 H	-OCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 299 (79, M⁺), 252 (63), 109 (100), 104 (22), 51 (9)

Elementaranalyse [%]:

C₁₈H₁₈FNO₂ (299,35) ber.: C: 72,22 H: 6,06 N: 4,68 gef.: C: 72,18 H: 6,23 N: 4,57

1-Phenyl-3-phenylamino-but-2-en-1-on (125a)



Darstellung: Nach AAV 7

3 g (32,21 mmol) Anilin, 4,7 g (28,99 mmol) Benzoylacetone, 120 ml Toluol

Ausbeute: 5,8 g (77 % d. Th.)

Smpkt: 115 °C, gelbe Kristalle

R_f-Wert: 0,66 (FM 1)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3053 w arom. C-H, 2994 w aliph. C-H, 1620 vs C=O,

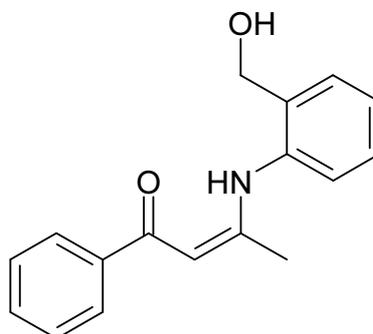
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
13,19	s	1 H	NH, austauschbar mit D ₂ O
8,00	m	2 H	H-2' und H-6'
7,61-7,17	m	8 H	rest. arom. Protonen
5,98	s	1 H	-C=C-H olefinisch
2,22	s	3H	-CH ₃

MS [m/z]: 237 (44, M⁺), 236 (100), 160 (36), 132 (36), 105 (47), 77 (55), 51 (31)

Elementaranalyse [%]:

C₁₆H₁₅NO (237,30) ber.: C: 80,98 H: 6,37 N: 5,90 gef.: C: 80,84 H: 6,28 N: 5,71

3-(2-Hydroxymethylphenylamino)-but-2-en-1-on (125b)

Darstellung: Nach AAV 7

1 g (8,11 mmol) o-Aminobenzylalkohol, 1,18 g (7,3 mmol) Benzoylacetone, 60 ml Toluol

Ausbeute: 1,8g (84 % d. Th.)

Smpkt: 95°C, grünelbes Pulver aus Ethanol

R_f-Wert: 0,29 (FM 1)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3269 s OH, 3087 w arom. C-H, 2834 w aliph. C-H, 1611 vs C=O,

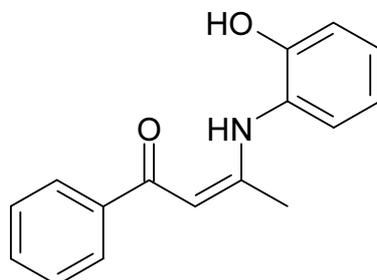
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
12,84	s	1 H	NH, austauschbar mit D ₂ O
7,94	m	2 H	H-2' und H-6'
7,6-7,21	m	7 H	rest. arom. Protonen
6,09	s		-C=C-H olefinisch
5,29	t	1 H	-CH ₂ -OH, austauschbar mit D ₂ O
4,50	d	2 H	-CH ₂ -OH, ³ J = 5,35 Hz
2,05	s	3H	-CH ₃

MS [m/z]: 267 (14, M⁺), 252 (6), 160 (7), 147 (60), 105 (79), 77 (100), 51 (46)

Elementaranalyse [%]:

C₁₇H₁₇NO₂ (267,33) ber.: C: 76,38 H: 6,41 N: 5,24 gef.: C: 76,13 H: 6,56 N: 5,19

3-(2-Hydroxyphenylamino)-but-2-en-1-on (125c)**Darstellung:** Nach AAV 7

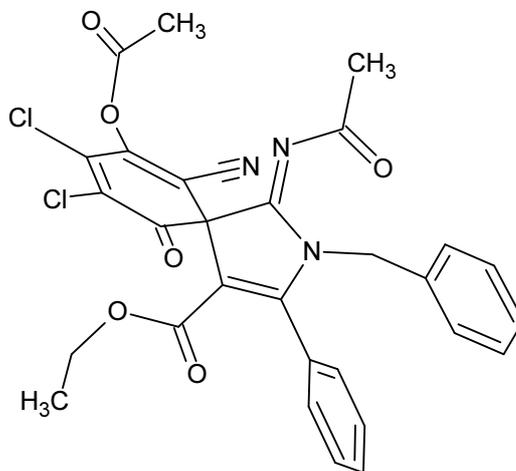
1,5 g (13,74 mmol) 3-Aminophenol, 2 g (12,36 mmol) Benzoylacetone, 80 ml Toluol

Ausbeute: 2,74 g (79 % d. Th.)**Smpkt:** 125°C, gelbes Pulver aus Toluol**R_f-Wert:** 0,68 (Toluol / Methanol // 80 : 20)**IR (KBr), [cm⁻¹]:** 3236 s OH, 30555 w arom. C-H, 1589 vs C=O,**¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):**

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
13,11	s	1 H	NH, austauschbar mit D ₂ O
9,70	s	1 H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,92	m	2 H	H-2' und H-6'
7,57-6,60	m	7 H	rest. arom. Protonen
6,06	s	1H	-C=C-H olefinisch
2,19	s	1 H	-CH ₃

MS [m/z]: 253 (57, M⁺), 252 (100), 176 (15), 148 (53), 105 (44), 77 (41), 51 (21)**Elementaranalyse [%]:**C₁₆H₁₅NO₂ (253,30) ber.: C: 75,87 H: 5,97 N: 5,53 gef.: C: 75,77 H: 6,04 N: 5,43

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-acetoxy -1-acetylimino-2-benzyl-10-oxo-3-phenyl-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (126a)



Darstellung: Nach AAV 12

700 mg (1,37 mmol) **126a** werden sofort als rohes Umsetzungsprodukt mit 4 ml Acetanhydrid und einem Tropfen DBU bei RT 4 h gerührt.

Ausbeute: 178 mg (22 % d. Th.)

Smpkt: 157 °C, gelbe Kristalle aus Diethylether (peroxidfrei)

R_f-Wert: 0,6 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2981 s aliph. C-H, 2186 –CN, 1690 C=O Ethylester (breite Bande, C=O des Ketons überlagert)

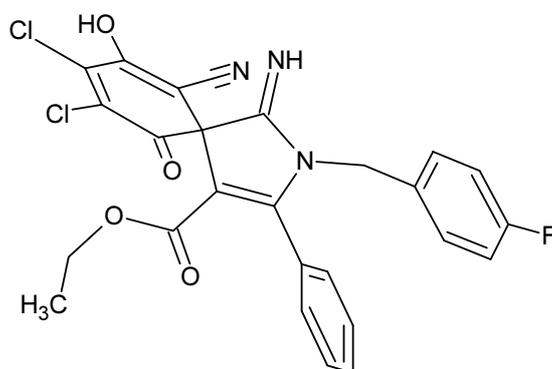
¹H-NMR (200 MHz,DMSO-*d*₆), (Z : E = 1 : 1):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
7,60-6,93	m	10H	arom. Protonen
4,99-4,51	“q”	2H	Bzl-CH ₂
4,01-3,72	m	2H	-COOCH ₂ CH ₃
2,48	s	1,5H	=NCOCH ₃
2,17	s	1,5H	=NCOCH ₃
2,13	s	1,5H	-OCOCH ₃
1,90	s	1,5H	-OCOCH ₃
0,8	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 591 (22, M⁺), 468 (11), 442 (5), 413 (7), 354 (9), 329 (43), 307 (100), 258 (9), 254 (11), 202 (11)

Elementaranalyse [%] : C₃₀H₂₃Cl₂N₃O₆ (592,44) ber.: C: 60,82 H: 3,91 N: 7,09 gef.: C: 60,93 H: 3,84 N: 7,06

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-hydroxy-1-imino-2-(4-fluorbenzyl)-10-oxo-3-phenyl-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (126b)



Darstellung: Nach AAV 11

1,5 g (5,01 mmol) **124b**, 1,36 g (6,01 mmol) DDQ **20**, 6 ml Eisessig. Es wird 1,5 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 1,13 g (43 % d. Th.)

Smpkt: 168 °C (Verkohlung), oranges Pulver

R_f-Wert: 0,23 FM 1

IR (KBr), [cm⁻¹]: 2982 s aliph. C-H, 2184 –CN, 1684 C=O Ethylester (breite Bande, C=O des Ketons überlagert)

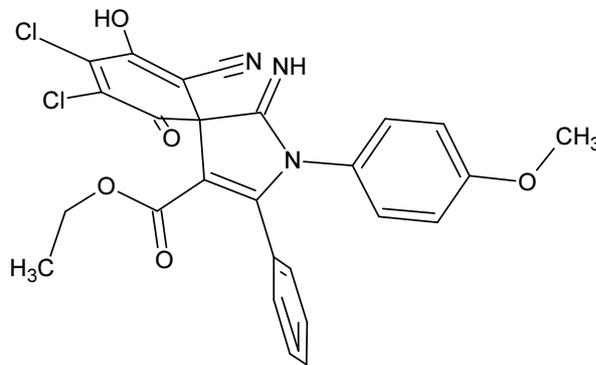
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆):

δ	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
□□ppm□			
11,26	s	1H	=NH, austauschbar mit D ₂ O
10,91	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,68-6,94	m	9H	arom. Protonen
4,87	s	2H	Bzl-CH ₂
3,86	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
0,82	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 525 (2, M⁺), 331 (8), 375 (5), 347 (4), 330 (6), 329 (7), 109 (100), 77 (4), 51 (6)

Elementaranalyse [%] : C₂₆H₁₈Cl₂FN₃O₄ (525,26 x 0,5 Mol H₂O) ber.: C: 58,27 H: 3,58 N: 7,84 gef.: C: 58,41 H: 3,22 N: 7,66

Ethyl 8,9-Dichlor-6-cyano-7-hydroxy -1-imino-2-(4-methoxyphenyl)-10-oxo-3-phenyl-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (126c)



Darstellung: Nach AAV 11

300 mg (1,00 mmol) **124c**, 247 mg (1,21 mmol) DDQ **20**, 2 ml Eisessig. Es wird 48 h bei RT gerührt.

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

Smpkt: 220 °C, orangefarbene Kristalle aus Diethylether (peroxidfrei)

R_f-Wert: 0,75 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2979 s aliph. C-H, 2185 –CN, 1704 C=O, 1670 C=O

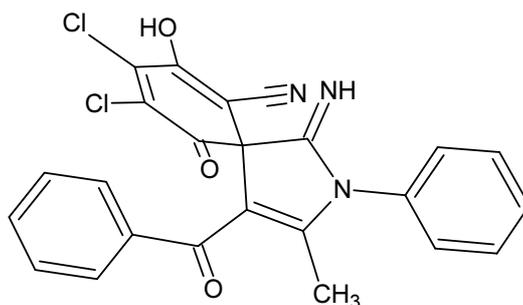
¹H-NMR (200 MHz,DMSO-*d*₆):

δ	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
□□ppm□			
11,38	s	1H	=NH, austauschbar mit D ₂ O
10,23	S	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,53-6,78	m	9H	arom. Protonen
3,89	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
0,85	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 524 (49, M⁺), 495 (87), 374 (92), 329 (100), 286 (25), 148 (48), 77 (54), 52 (84),

Elementaranalyse [%]: C₂₉H₁₉Cl₂N₃O₅ (524,35) ber.: C: 59,56 H: 3,65 N: 8,01 gef.: C: 59,33 H: 3,44 N: 7,90

4-Benzoyl-8,9-dichlor-6-cyano-7-hydroxy -1-imino-2-phenyl-10-oxo-3-phenyl-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien (127a)



Darstellung: Nach AAV 11

500 mg (2,1 mmol) **125a**, 575 mg (2,53 mmol) DDQ **20**, 2 ml Eisessig. Es wird 1 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 185 mg (19 % d. Th.)

Smpkt: 130 °C, orangebraunes Pulver

R_f-Wert: 0,2 FM I

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2179 –CN, 1682 C=O

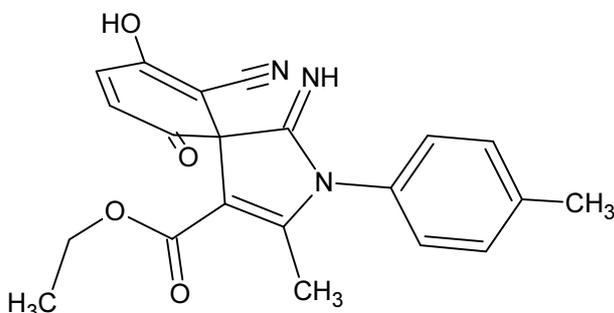
¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,23	s	1H	=NH, austauschbar mit D ₂ O
10,22	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,84-7,33	m	10H	arom. Protonen
1,65	s	3H	-CH ₃

MS [m/z]: 464 (6, M⁺), 393 (87), 345 (38), 268 (13), 183 (9), 118 (60), 77 (100), 51 (58),

Elementaranalyse [%]: C₂₄H₁₅Cl₂N₃O₃ (464,30 x 1 Mol H₂O) ber.: C: 59,76 H: 3,55 N: 8,71
gef.: C: 59,83 H: 3,28 N: 8,65

Ethyl 6-cyano-7-hydroxy-1-imino-2-(4-methylphenyl)-3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (131a)



Darstellung: Nach AAV 11

202 mg (0,92 mmol) **114b**, 300 mg (1,32 mmol) 2,3-Dicyan-p-benzochinon **129**, 5 ml Eisessig. Es wird 4 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 211 mg (61 % d. Th.)

Smpkt: 197 °C, gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,75 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2979 s aliph. C-H, 2185 –CN, 1704 C=O, 1670 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

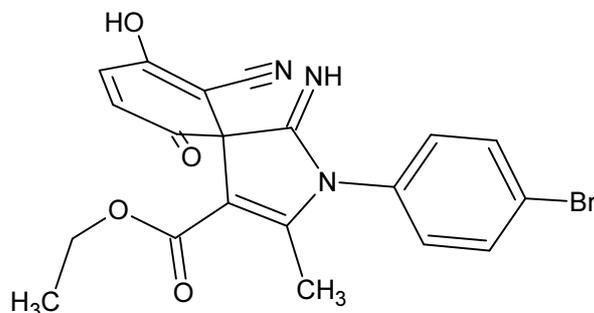
δ	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
□□ppm□			
11,65	s	1H	=NH, austauschbar mit D ₂ O
8,56	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,44-6,98	m	4H	arom. Protonen
7,32	d	1H	8-H, 3J = 10,1 Hz
6,41	d	1H	9-H, 3J = 10,1 Hz

4,12-3,88	m	2H	-COOCH ₂ CH ₃
2,37	s	3H	4'-CH ₃
2,18	s	3H	2-CH ₃
1,09	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 377 (100, M⁺), 349 (21), 331 (40), 320 (15), 276 (40), 223 (32), 132 (67), 91 (78), 77 (11), 57 (11), 45 (10)

Elementaranalyse [%]: C₂₁H₁₉N₃O₄ (377,39) ber.: C: 66,83 H: 5,07 N: 11,13 gef.: C: 66,63 H: 4,80 N: 10,86

Ethyl 6-cyano-7-hydroxy-1-imino-2-(4-bromphenyl)-3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (131b)



Darstellung: Nach AAV 11

200 mg (0,7 mmol) **114d**, 160 mg (0,7 mmol) 2,3-Dicyan-p-benzochinon **129**, 3 ml Nitromethan. Es wird 4 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 210 mg (68 % d. Th.)

Smpkt: 197 °C, gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,75 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3261 –OH, 2991 s aliph. C-H, 2193 –CN, 1693 C=O, 1666 C=O

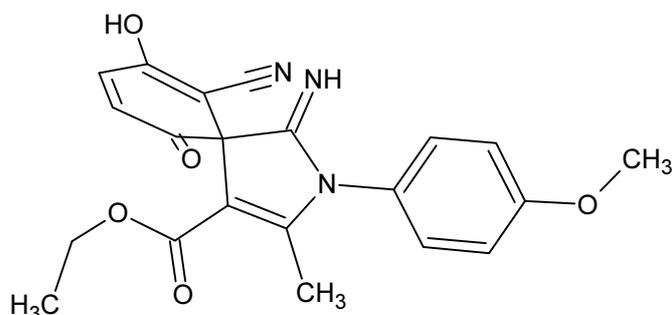
¹H-NMR (200 MHz,DMSO-*d*₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,74	s	1H	=NH, austauschbar mit D ₂ O
8,74	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,84-7,09	M	4H	arom. Protonen
7,24	d	1H	8-H, ³ J = 10,2 Hz
6,41	d	1H	9-H, ³ J = 10,2 Hz
4,14-3,86	m	2H	-COOCH ₂ CH ₃
2,21	s	3H	2-CH ₃
1,09	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 442 (35, M⁺), 397 (85), 355 (46), 300 (36), 245 (33), 199 (100), 157 (52), 75 (78), 54 (47)

Elementaranalyse [%]: C₂₀H₁₆BrN₃O₄ (442,27) ber.: C: 54,32 H: 3,65 N: 9,50 gef.: C: 53,90 H: 3,36 N: 9,26

Ethyl 6-cyano-7-hydroxy-1-imino-2-(4-methoxyphenyl)- 3-methyl-10-oxo-2-aza-spiro[4.5]deca-3,6,8-trien-4-carboxylat (131c)



Darstellung: Nach AAV 11

470 mg (2 mmol) **114g**, 454 mg (2 mmol) 2,3-Dicyan-p-benzochinon **129**, 5 ml Eisessig. Es wird 4 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 377 mg (48 % d. Th.)

Smpkt: 102 °C, gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,57 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3249 –OH, 2995 s aliph. C-H, 2188 –CN, 1693 C=O, 1682 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

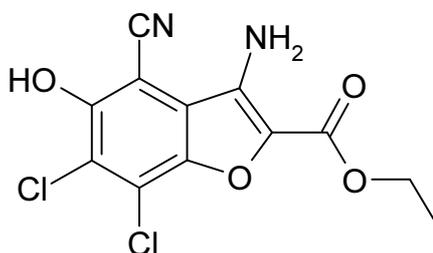
δ	Multipl.	Anzahl	Zuordnung
□□ppm□		H	
11,69	s	1H	=NH, austauschbar mit D ₂ O
8,64	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,23	d	1H	8-H, ³ J = 10,1 Hz
7,18-7,02	m	4H	arom. Protonen

6,42	d	1H	9-H, $^3J = 10,1$ Hz
4,11-3,90	m	2H	-COOCH ₂ CH ₃
3,81	s	3H	-OCH ₃
2,18	s	3H	2-CH ₃
1,10	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 393 (66, M⁺), 351 (43), 292 (55), 264 (21), 199 (51), 148 (100), 133 (52), 77 (82), 45 (15)

Elementaranalyse [%]: C₂₁H₁₉N₃O₅ (393,40) ber.: C: 64,12 H: 4,87 N: 10,68 gef.: C: 63,83 H: 4,68 N: 10,45

Ethyl 3-Amino-6,7-dichlor-4-cyano-5-hydroxy-benzo[b]furan-2-carboxylat (137)



Darstellung: Nach AAV 13

2 g (12,74 mmol) **134**, 3,47 g (15,28 mmol) DDQ **20**, 12 ml Eisessig. Es wird 2 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 3,2 g (81 % d. Th.)

Smpkt: 227 °C, farbloses Pulver

R_f-Wert: 0,37 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3488 und 3370 -NH₂, 2938 s aliph. C-H, 2227 -CN, 1681 C=O,

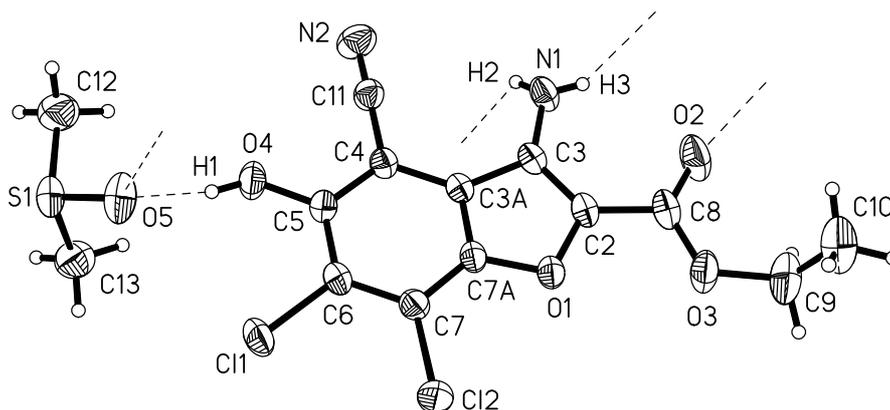
¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

δ	Multipl.	Anzahl	Zuordnung
□□ppm□		H	
11,66	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
5,59	s	2H	-NH ₂ , austauschbar mit D ₂ O

4,33	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
1,32	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆):

δ		Multipl.	Zuordnung
□□ppm□			
159,6	s		- COOCH₂CH₃
153,8	s		5-C
143,0	s		7a-C
137,0	s		3a-C
127,0	s		7-C
123,1	s		6-C
121,9	s		-CN
119,4	s		2-C
113,8	s		4-C
90,1	s		3-C
60,2	t		-COOCH ₂ CH ₃
14,2	q		-COOCH ₂ CH₃

Kristalldaten der Verbindung 137:

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₅ S	
Formula weight	393.23	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 7.7429(6) Å	a = 90°.
	b = 21.3255(13) Å	b = 108.494(10)°.
	c = 10.8055(9) Å	g = 90°.
Volume	1692.1(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.544 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.534 mm ⁻¹	
F(000)	808	
Crystal size	0.3 x 0.3 x 0.3 mm ³	
Theta range for data collection	2.20 to 25.00°.	
Index ranges	-8<=h<=8, -25<=k<=25, -12<=l<=12	
Reflections collected	21849	
Independent reflections	2849 [R(int) = 0.0522]	
Completeness to theta = 25.00°	95.7 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2849 / 0 / 232	
Goodness-of-fit on F ²	1.058	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0494, wR2 = 0.1530	
R indices (all data)	R1 = 0.0565, wR2 = 0.1577	
Largest diff. peak and hole	0.595 and -0.270 e.Å ⁻³	

Ausgewählte intramolekulare Abstände [Å] und Winkel [°] der Verbindung 137 :

Cl(1)-C(6)	1.710(3)
Cl(2)-C(7)	1.708(3)
O(1)-C(7A)	1.364(3)
O(1)-C(2)	1.387(3)

O(2)-C(8)	1.209(4)
O(3)-C(8)	1.329(4)
O(3)-C(9)	1.456(4)
O(4)-C(5)	1.337(3)
O(4)-H(1)	0.80(6)
N(1)-C(3)	1.344(4)
N(1)-H(2)	0.72(3)
N(1)-H(3)	0.72(4)
N(2)-C(11)	1.140(4)
C(2)-C(3)	1.368(4)
C(2)-C(8)	1.437(4)
C(3)-C(3A)	1.427(4)
C(3A)-C(7A)	1.377(4)
C(3A)-C(4)	1.415(3)
C(4)-C(5)	1.374(4)
C(4)-C(11)	1.422(4)
C(5)-C(6)	1.414(4)
C(6)-C(7)	1.391(4)
C(7)-C(7A)	1.369(4)
C(9)-C(10)	1.413(6)
C(9)-H(91)	0.9700
C(9)-H(92)	0.9700
C(10)-H(101)	0.9600
C(10)-H(102)	0.9600
C(10)-H(103)	0.9600
S(1)-O(5)	1.497(2)
S(1)-C(12)	1.754(4)
S(1)-C(13)	1.754(4)
C(12)-H(121)	0.9600
C(12)-H(122)	0.9600
C(12)-H(123)	0.9600
C(13)-H(131)	0.9600
C(13)-H(132)	0.9600
C(13)-H(133)	0.9600
C(7A)-O(1)-C(2)	104.54(19)
C(8)-O(3)-C(9)	118.0(3)
C(5)-O(4)-H(1)	128(4)
C(3)-N(1)-H(2)	117(2)

C(3)-N(1)-H(3)	117(3)
H(2)-N(1)-H(3)	119(4)
C(3)-C(2)-O(1)	112.2(2)
C(3)-C(2)-C(8)	128.3(3)
O(1)-C(2)-C(8)	119.4(3)
N(1)-C(3)-C(2)	128.6(3)
N(1)-C(3)-C(3A)	126.1(3)
C(2)-C(3)-C(3A)	105.1(2)
C(7A)-C(3A)-C(4)	118.6(2)
C(7A)-C(3A)-C(3)	106.5(2)
C(4)-C(3A)-C(3)	134.9(2)
C(5)-C(4)-C(3A)	119.8(2)
C(5)-C(4)-C(11)	119.3(2)
C(3A)-C(4)-C(11)	120.9(2)
O(4)-C(5)-C(4)	117.8(2)
O(4)-C(5)-C(6)	122.6(3)
C(4)-C(5)-C(6)	119.5(2)
C(7)-C(6)-C(5)	121.0(3)
C(7)-C(6)-Cl(1)	120.1(2)
C(5)-C(6)-Cl(1)	118.9(2)
C(7A)-C(7)-C(6)	117.8(2)
C(7A)-C(7)-Cl(2)	120.4(2)
C(6)-C(7)-Cl(2)	121.8(2)
O(1)-C(7A)-C(7)	125.2(2)
O(1)-C(7A)-C(3A)	111.6(2)
C(7)-C(7A)-C(3A)	123.3(2)
O(2)-C(8)-O(3)	124.6(3)
O(2)-C(8)-C(2)	120.8(3)
O(3)-C(8)-C(2)	114.6(3)
C(10)-C(9)-O(3)	111.8(4)
C(10)-C(9)-H(91)	109.2
O(3)-C(9)-H(91)	109.3
C(10)-C(9)-H(92)	109.3
O(3)-C(9)-H(92)	109.2
H(91)-C(9)-H(92)	107.9
C(9)-C(10)-H(101)	109.5
C(9)-C(10)-H(102)	109.5
H(101)-C(10)-H(102)	109.5
C(9)-C(10)-H(103)	109.5

H(101)-C(10)-H(103)	109.5
H(102)-C(10)-H(103)	109.5
N(2)-C(11)-C(4)	179.5(3)
O(5)-S(1)-C(12)	106.76(19)
O(5)-S(1)-C(13)	105.87(16)
C(12)-S(1)-C(13)	98.5(2)
S(1)-C(12)-H(121)	109.5
S(1)-C(12)-H(122)	109.5
H(121)-C(12)-H(122)	109.5
S(1)-C(12)-H(123)	109.5
H(121)-C(12)-H(123)	109.5
H(122)-C(12)-H(123)	109.5
S(1)-C(13)-H(131)	109.5
S(1)-C(13)-H(132)	109.5
H(131)-C(13)-H(132)	109.5
S(1)-C(13)-H(133)	109.5
H(131)-C(13)-H(133)	109.5
H(132)-C(13)-H(133)	109.5

Torsionswinkel [°] der Verbindung 137 :

C(7A)-O(1)-C(2)-C(3)	0.3(3)
C(7A)-O(1)-C(2)-C(8)	-176.8(2)
O(1)-C(2)-C(3)-N(1)	176.5(3)
C(8)-C(2)-C(3)-N(1)	-6.7(5)
O(1)-C(2)-C(3)-C(3A)	0.1(3)
C(8)-C(2)-C(3)-C(3A)	176.8(3)
N(1)-C(3)-C(3A)-C(7A)	-177.0(3)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(7A)	-0.4(3)
N(1)-C(3)-C(3A)-C(4)	1.0(5)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	177.6(3)
C(7A)-C(3A)-C(4)-C(5)	-0.5(4)
C(3)-C(3A)-C(4)-C(5)	-178.3(3)
C(7A)-C(3A)-C(4)-C(11)	178.4(2)
C(3)-C(3A)-C(4)-C(11)	0.6(4)
C(3A)-C(4)-C(5)-O(4)	-179.5(2)
C(11)-C(4)-C(5)-O(4)	1.5(4)
C(3A)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.6(4)
C(11)-C(4)-C(5)-C(6)	179.4(2)

O(4)-C(5)-C(6)-C(7)	179.7(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.9(4)
O(4)-C(5)-C(6)-Cl(1)	1.1(4)
C(4)-C(5)-C(6)-Cl(1)	-176.7(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(7A)	0.0(4)
Cl(1)-C(6)-C(7)-C(7A)	178.62(19)
C(5)-C(6)-C(7)-Cl(2)	-178.33(19)
Cl(1)-C(6)-C(7)-Cl(2)	0.3(3)
C(2)-O(1)-C(7A)-C(7)	179.1(2)
C(2)-O(1)-C(7A)-C(3A)	-0.6(3)
C(6)-C(7)-C(7A)-O(1)	178.1(2)
Cl(2)-C(7)-C(7A)-O(1)	-3.6(3)
C(6)-C(7)-C(7A)-C(3A)	-2.2(4)
Cl(2)-C(7)-C(7A)-C(3A)	176.1(2)
C(4)-C(3A)-C(7A)-O(1)	-177.8(2)
C(3)-C(3A)-C(7A)-O(1)	0.6(3)
C(4)-C(3A)-C(7A)-C(7)	2.5(4)
C(3)-C(3A)-C(7A)-C(7)	-179.1(2)
C(9)-O(3)-C(8)-O(2)	-4.0(5)
C(9)-O(3)-C(8)-C(2)	174.2(3)
C(3)-C(2)-C(8)-O(2)	3.1(5)
O(1)-C(2)-C(8)-O(2)	179.7(3)
C(3)-C(2)-C(8)-O(3)	-175.2(3)
O(1)-C(2)-C(8)-O(3)	1.4(4)
C(8)-O(3)-C(9)-C(10)	88.3(5)
C(5)-C(4)-C(11)-N(2)	-29(40)
C(3A)-C(4)-C(11)-N(2)	152(40)

Wasserstoffbrückenbindungen in 137 [Å and °] :

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(4)-H(1)...O(5)	0.80(6)	1.79(6)	2.580(4)	168(5)
N(1)-H(2)...O(5)#1	0.72(3)	2.48(3)	3.004(4)	131(3)
N(1)-H(3)...O(2)	0.72(4)	2.44(3)	2.932(5)	128(3)
N(1)-H(3)...O(2)#2	0.72(4)	2.35(4)	2.958(4)	143(3)

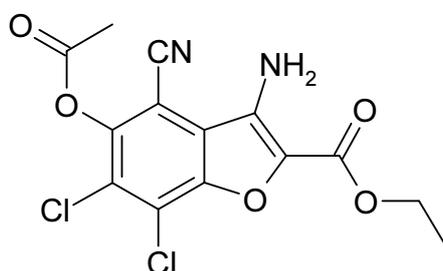
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x-1,y,z #2 -x-1,-y,-z+2

MS [m/z]: 314 (63, M⁺), 268 (100), 292 (55), 212 (45), 186 (19), 123 (11), 63 (7)

Elementaranalyse [%]: C₁₂H₈Cl₂N₂O₄ (315,11) ber.: C: 45,74 H: 2,56 N: 8,89 gef.: C: 45,71 H: 2,60 N: 8,68

Ethyl 3-Amino-6,7-dichloro-4-cyano-5-acetoxy -benzo[b]furan-2-carboxylate (138)



Darstellung: Nach AAV 14

500 mg (1,6 mmol) **137**, 2,5 ml Acetanhydrid, 1 Tropfen Pyridin, 2 h rühren bei RT.

Ausbeute: 520 mg (90 % d. Th.)

Smpkt: 183 °C, gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,88 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3492 und 3371 –NH₂ (symetrische und unsymetrische Valenzschwingung), 2986 s aliph. C-H, 2231 –CN, 1788 C=O, 1676 C=O

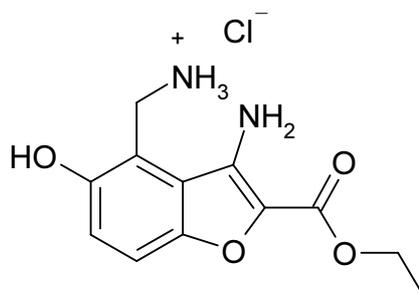
¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
5,81	s	2H	-NH ₂ , austauschbar mit D ₂ O
4,33	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
2,56	s	3H	-COCH ₃
1,31	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 356 (3, M⁺), 313 (100), 267 (24), 241 (12), 211 (5), 122 (1), 40 (48)

Elementaranalyse [%]: C₁₄H₁₀Cl₂N₂O₅ (357,15) ber.: C: 47,08 H: 2,82 N: 7,84 gef.: C: 47,25 H: 2,80 N: 7,74

Ethyl 3-Amino-4-aminomethylen-5-hydroxy -benzo[b]furan-2-carboxylate-HCl (139)



Darstellung: Nach AAV 15

2 g (6,4 mmol) **137**, 0,3 g Pd/C (10%), 70 ml Methanol. Es wird 4 h bei Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat eingengt. Nach 2 h fällt eine farblose Substanz aus.

Ausbeute: 495 mg (27 % d. Th.)

Smpkt: 198 °C, farbloses Pulver

R_f-Wert: 0,15 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3444 - 3371 -NH₃⁺, 2991 s aliph. C-H, 1673 C=O

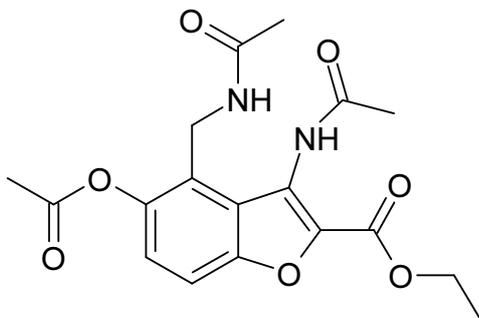
¹H-NMR (200 MHz,DMSO-*d*₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
10,32	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
8,23	s	3H	-CH ₂ -NH ₃ ⁺ , austauschbar mit D ₂ O
7,44	d	1H	6-H, ³ J = 9,1 Hz
7,20	d	1H	7-H, ³ J = 9,1 Hz
5,98	s	2H	-NH ₂ , austauschbar mit D ₂ O
4,53-4,08	br. s	4H	-COOCH ₂ CH ₃ und -CH ₂ -NH ₃ ⁺
1,31	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 250 (33, M⁺ Base), 233 (46), 267 (24), 241 (12), 211 (5), 122 (1), 40 (48)

Elementaranalyse [%]: C₁₂H₁₅N₂O₄HCl·0,5H₂O (251,1): ber.: C: 48,77; H: 5,12; N, 9,22. gef.: C, 49,19; H, 5,03; N, 9,34.

Ethyl 5-Acetoxy-3-acetylamino-4-acetylamino-methylen-5-hydroxy -benzo[b]furan-2-carboxylat (140)



Darstellung: Nach AAV 14

300 mg (1,04 mmol) **139**, 2 ml Acetanhydrid, 1 Tropfen Pyridin

Ausbeute: 35mg (9 % d. Th.)

Smpkt: 104 °C, gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,53 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3248 –NH, 1762 C=O, 1716 C=O, 1688 C=O, 1647 C=O

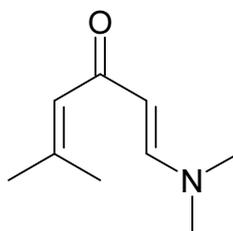
¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
9,39	s	1H	-NHCOCH ₃ , austauschbar mit D ₂ O
7,57	d	1H	6-H, ³ J = 9,1 Hz
7,20	d	1H	7-H, ³ J = 9,1 Hz
6,36	t	1H	-NHCH ₂ -, austauschbar mit D ₂ O
4,67	d	2H	-CH ₂ NH-, ³ J = 7,4 Hz, austauschbar mit D ₂ O
4,49	q	2H	-COOCH ₂ CH ₃
2,47	s	3H	-COCH ₃
2,38	s	3H	-COCH ₃
2,05	s	3H	-COCH ₃
1,31	t	3H	-COOCH ₂ CH ₃

MS [m/z]: 376 (4, M⁺), 334 (15), 291 (75), 249 (100), 203 (73), 161 (23), 119 (14), 60 (11)

Elementaranalyse [%]: C₁₈H₂₀N₂O₇ (376.37 x 0,5 CH₃COOH): ber.: C: 56,15; H: 5,46; N, 6,89 gef.: C: 55,84; H, 4,91; N, 6,98.

1-Dimethylamino-5-methyl-hexa-1,4-dien-3-on (147)



Darstellung:

50 g (0,51 mol) Mesityloxid, 50 g (0,67 mol) Ethylformiat, 68 g (0,6 mol) wässrige Dimethylaminlösung 40 %ig und 19 g (0,80 mol) Natriumhydrid und 650 ml abs. Toluol, 3 h Reflux. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 46 g (58 % d. Th.)

Smpkt: 103 °C, schwach rosafarbende Kristalle

R_f-Wert: 0,74 FM 1

IR (KBr),[cm⁻¹]: 2986 s aliph. C-H, 1663 C=O

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

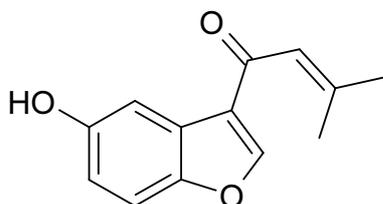
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
7,56	d	1H	1-H, ³ J = 13 Hz
5,96	s	1H	4-H
5,02	d	1H	2-H, ³ J = 13 Hz

2,93	s	6H	-N(CH ₃) ₂
2,13	s	3H	-CH ₃
1,84	s	3H	-CH ₃

MS [m/z]: 153 (21, M⁺), 136 (6), 109 (55), 98 (100), 83 (73), 71 (74), 55 (63)

Elementaranalyse [%]: C₉H₁₅NO (153,23) ber.: C: 70,55 H: 9,87 N: 9,14 gef.: C: 70,45 H: 9,88 N: 9,03

1-(5-Hydroxy-benzofuran-3-yl)-4-methyl-pent-2-en-1-on (149)



Darstellung: Nach AAV 17

0,2 g (1,85 mol) p-Benzochinon 5, 0,28 g (1,83 mol) 147, 3,5 ml Eiessig

Ausbeute: 150 mg (38 % d. Th.)

Smpkt: 141 °C, gelbes Pulver

R_f-Wert: 0,28 FM II

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3273 –HO, 2973 s aliph. C-H, 1644 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

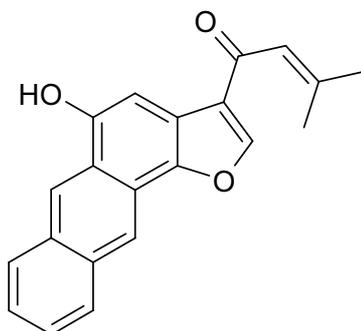
δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
9,41	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
8,91	s	1H	4-H, Benzofuran
7,56	"s"	1H	2-H, Benzofuran

7,45	d	1H	7-H, Benzofuran, $^3J = 9,1$ Hz
6,82	d	1H	6-H, Benzofuran, $^3J = 9,1$ Hz
6,83	s	1H	2-H, Butenon
2,20	s	3H	-CH ₃
1,97	s	3H	-CH ₃

MS [m/z]: 216 (92, M⁺), 173 (18), 161 (33), 134 (10), 105 (16), 77 (13), 54 (43)

Elementaranalyse [%] : C₁₃H₁₂O₃ (216,24) ber.: C: 72,21 H: 5,59 gef.: C: 71,70 H: 5,61

1-(5-Hydroxy-anthra[1,2-b]furan-3-yl)-4-methyl-pent-2-en-1-on (150)



Darstellung: Nach AAV 17

0,2 g (1,3 mmol) **147**, 0,15 g (0,72 mmol) **148**, 2 ml Eiessig

Ausbeute: 45 mg (11 % d. Th.)

Smpkt: 247 °C, braunes Pulver

R_f-Wert: 0,46 FMI

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3373 –HO, 1650 C=O

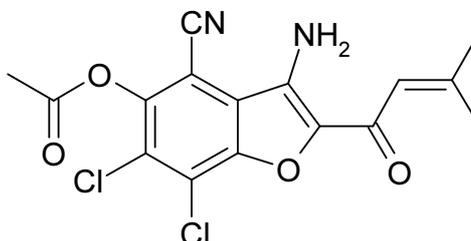
¹H-NMR (200 MHz,DMSO-d₆):

δ	Multipl.	Anzahl	Zuordnung
□□ppm□		H	
10,47	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
9,90	s	1H	2-H, Benzofuran
8,88	s	1H	11-H, Benzofuran

8,80	s	1H	6-H, Benzofuran
8,23	s	1H	7-H, Benzofuran
8,08	s	1H	10-H, Benzofuran
7,61	s	1H	4-H, Benzofuran
7,59-7,50	s	2H	8-H und 9-H, Benzofuran
6,88	s	1H	2-H, Butenon
2,25	s	3H	-CH ₃
2,01	s	3H	-CH ₃

MS [m/z]: 316 (100, M⁺), 269 (16), 245 (7), 215 (8), 155 (13), 127 (11), 88 (10), 55 (15)

Elementaranalyse [%]: C₂₁H₁₆O₃ (316,36) ber.: C: 79,73 H: 5,10 gef.: C: 79,47 H: 4,99

3-Amino-6,7-dichlor-4-cyano-2-(3-methyl-but-2-enoyl)-benzofu[b]furanacetat (152)

Darstellung: Nach AAV 14

400 mg (1,23 mmol) **151**, 2 ml Acetanhydrid, 1 Tropfen Pyridin, 1 h rühren bei RT. Der Nds. wird abgesaugt und aus Toluol / Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 95 mg (21 % d. Th.)

Smpkt: 224 °C, gelbe, filzige Nadeln aus Toluol / Aceton (99 : 1)

R_f-Wert: 0,66 FM 1, Laufstrecke 9 cm

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3490 und 3351 –NH₂ (symmetrische und unsymmetrische Valenzschwingung), 2986 s aliph. C-H, 2231 –CN, 1780 C=O, 1649 C=C

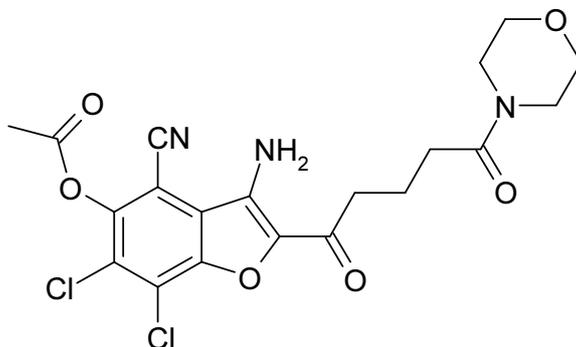
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
6,76	s	1H	2-H, Butenon
5,91	s	2H	-NH ₂ , austauschbar mit D ₂ O
2,48	s	3H	-COCH ₃
2,34	s	3H	-CH ₃
2,07	s	3H	-CH ₃

MS [m/z]: 366 (10, M⁺), 325 (25), 324 (100), 281 (45), 241 (15), 186 (9), 158 (8), 55 (55)

Elementaranalyse [%]: C₁₆H₁₂Cl₂N₂O₄ (367,19) ber.: C: 52,34 H: 3,29 N: 7,63 gef.: C: 52,13 H: 3,18 N: 7,50

3-Amino-6,7-dichlor-4-cyano-2-(5-morpholino-4-yl-5-oxo-pentanoyl)-benzo[b]furanacetat (158)



Darstellung:

0,5 g (1,17 mmol) **157**, 3,5 ml Acetanhydrid, 1 Tropfen Pyridin. Der Nds. wird abgesaugt und mit Ether trocken gewaschen.

Ausbeute: 115 mg (21 % d. Th.)

Smpkt: 178 °C

R_F-Wert: 0,7 FM 1

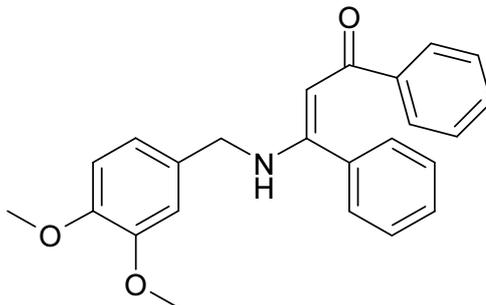
IR (KBr), [cm⁻¹]: 3471 und 3361 –NH₂ (symetrische und unsymetrische Valenzschwingung), 2858 s aliph. C-H, 2233 –CN, 1782 C=O, 1651 C=O

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
5,87	s	2H	-NH ₂ , austauschbar mit D ₂ O
3,71-3,50	m	8H	Morpholin
3,10	t	2H	γ-CH ₂
2,61-2,43	m	5H	α-CH ₂ und -OCH ₃
2,18	m	2H	β-CH ₂

MS [m/z]: 467 (19, M⁺), 425 (14), 382 (38), 338 (100), 284 (68), 269 (42), 213 (22), 129 (54), 55 (96)

Elementaranalyse [%]: C₂₀H₁₉Cl₂N₃O₆ (468,30) ber.: C: 51,30 H: 4,09 N: 8,97 gef.: C: 50,89 H: 4,29 N: 8,79

3-(3,5-dimethoxybenzylamino)-1,3-diphenylpropen-1-on (161a)

Darstellung: Nach AAV 6

5 g (29,90 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylamin, 6,03 g Dibenzoylmethan (26,91 mmol)

Ausbeute: 8,73g (87%, d,Th.)

Smpkt: 130°C, farblose Kristalle

R_f-Wert: 0,92 (FM 1)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3444 w NH, 3078 w arom. C-H, 2932 und 2833 w aliph. C-H, 1594 vs C=O,

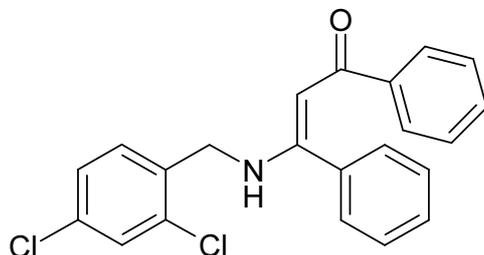
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,58	t	1 H	NH, austauschbar mit D ₂ O, ³ J = 6,02 Hz
7,88	m	2 H	H-2' und H-6'
7,62-7,37	m	11 H	rest. arom. Protonen
5,83	s	1 H	-C=C-H olefinisch
4,36	d	2 H	Benzyl – CH ₂ ³ J = 6,02 Hz
3,70	s	3 H	OCH ₃
3,73	s	3 H	OCH ₃

MS [m/z]: 373 (61, M⁺), 356 (18), 268 (44), 166 (15), 105 (40), 77 (59), 51 (36)

Elementaranalyse [%]:

C₂₄H₂₃NO₃ (373,46) ber.: C: 77,19 H: 6,21 N: 3,75 gef.: C: 77,19 H: 6,19 N: 3,83

3-(2,4-dichlorbenzylamino)-1,3-diphenylpropen-1-on (161b)

Darstellung: Nach AAV 6

2,5 g (14,20 mmol) 2,4 Dichlorbenzylamin, 2,86 g (12,78 mmol) Dibenzoylmethan

Ausbeute: 4,33g (89 %, d. Th.)

Smpkt: 115 °C, gelbe Kristalle

R_f-Wert: 0,79 (FM 1)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3057 w arom. C-H, 2904 w aliph. C-H, 1595 vs C=O,

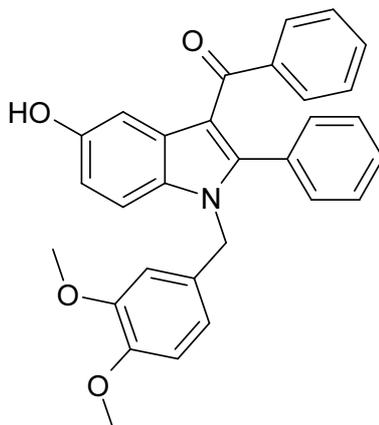
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) [ppm]:

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
11,67	t	1 H	NH,br., austauschbar mit D ₂ O
7,92	m	2 H	H-2' und H-6'
7,54-7,19	m	11 H	rest. arom. Protonen
5,88	s	1 H	-C=C-H olefinisch
4,45	s	2 H	Benzyl-CH ₂ , ³ J = 7,06 Hz

MS [m/z]: 381 (28, M⁺), 364(18), 276 (19), 174 (16), 159 (47), 105 (84), 77 (100), 51 (53)

Elementaranalyse [%]:

C₂₂H₁₇Cl₂NO (381) ber.: C: 69,12 H: 4,48 N: 3,66 gef.: C: 68,78 H: 4,63 N: 3,67

1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-2-phenyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethanon (162)

Darstellung: Nach AAV 18

0,5 g (1,34 mmol) **161a**, 0,18 g (1,7 mmol) p-Benzochinon **5**, 5 ml Eisessig

Ausbeute: 440 mg (71 % d. Th.)

Smpkt: 245 °C, farbloses Pulver

R_f-Wert: 0,43 FM I

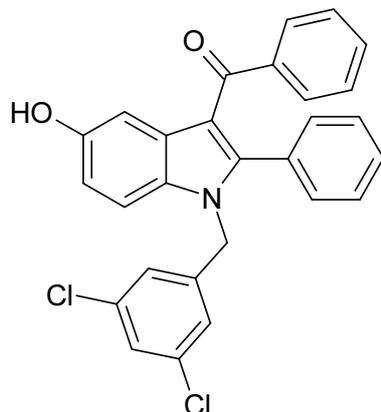
IR (KBr),[cm⁻¹]: 3229 –OH, 1601 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-*d*₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
9,20	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,49-6,30	m	16H	arom. Protonen
5,22	s	2H	Benzyl-CH ₂
3,66	s	3H	-OCH ₃
3,61	s	3H	-OCH ₃

MS [m/z]: 463 (12, M⁺), 358 (3), 313 (7), 151 (100), 105 (6), 77 (7)

Elementaranalyse [%]: C₃₀H₂₅O₄ (463,54 x 0,5 mol H₂O) ber.: C: 76,25 H: 5,55 N: 2,96
gef.: C: 76,39 H: 5,43 N: 2,62

1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-2-phenyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethanon (163)

Darstellung: Nach AAV 18

0,5 g (1,31 mmol) **161b**, 0,18 g (1,7 mmol) p-Benzochinon **5**, 3 ml Eisessig

Ausbeute: 358 mg (58 % d. Th.)

Smpkt: 232 °C, farbloses Pulver

R_F-Wert: 0,68 FM I

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3385 –OH, 1600 C=O

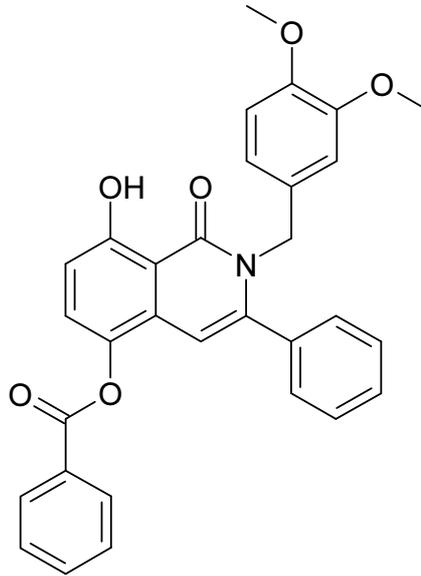
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
9,20	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
7,72-6,42	m	16H	arom. Protonen
5,32	s	2H	Benzyl-CH ₂

MS [m/z]: 471 (93, M⁺), 394 (38), 312 (85), 235 (17), 159 (99), 105 (100), 55 (4)

Elementaranalyse [%]: C₂₈H₁₉Cl₂NO₂ (472,38) ber.: C: 71,20 H: 4,05 N: 2,97 gef.: C: 71,52 H: 4,25 N: 2,65

2-(3,4-dimethoxybenzyl)-8-hydroxy-1-oxo-3-phenyl-1,2-dihydro-isochinolinbenzoat (170)



Darstellung: Nach AAV 19

0,5 g (1,34 mmol) **161a**, 0,27 g (1,62 mmol) 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon **17**, 4 ml Eisessig

Ausbeute: 564 mg (83 % d. Th.)

Smpkt: 108 °C, farbloses Pulver

R_f-Wert: 0,79 (FM I)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3445 –HO, 2957 aliph. –CH, 1738 C=O, 1684 C=O

¹H-NMR (200 MHz,DMSO-*d*₆):

δ □□ppm□	Multipl.	Anzahl H	Zuordnung
12,94	s	1H	-OH, austauschbar mit D ₂ O
8,16	m	2H	arom. Protonen
7,77-7,38	m	11H	arom. Protonen
6,99	“d”	1H	arom. Proton
6,78	“d”	1H	arom. Proton
6,46-6,39	m	3H	arom. Proton und 4-H des Isochinolinsystems
3,67	s	3H	-OCH ₃
3,58	s	3H	-OCH ₃

MS [m/z] FAB (Matrix: Nitrobenzylalkohol): 507 (40, M⁺), 460 (5), 413 (4), 391 (6), 358 (7), 273 (12), 242 (13), 202 (15)

Elementaranalyse [%]: C₃₁H₂₅NO₆ (507,55) ber.: C: 73,36 H: 4,96 N: 2,76 gef.: C: 73,10 H: 4,74 N: 2,83

Lebenslauf

05.09.1974	geboren in Korschenbroich
1981-1985	Besuch der Zeppelingrundschule Mönchengladbach
1985-1994	Besuch des Stiftischen Humanistischen Gymnasiums Mönchengladbach
1994-1995	Zivildienst
1995-1998	freischaffender Musiker
04.1998	Beginn des Pharmaziestudiums an der HHU Düsseldorf
09.2000	1. Staatsexamen
10.2002	2. Staatsexamen
03.2003	Approbation
05.2003	Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
08.2004	Beginn der Ausbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik
01.10.2007	Aufnahme der Tätigkeit als Apotheker in der Schwanen Apotheke Mönchengladbach und Blisterpharm GmbH und Co. KG
23.11.2007	Promotionsprüfung
01.04.2008	Aufnahme der Tätigkeit als "Manger Quality Assurance and Regulatory Affairs", Floris-Pharma, Vught (Niederlande)

Danksagung

Mein Dank geht an meine Familie und Freunde, die durch ihr großes Verständnis einen erheblichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit beigesteuert haben und an Alle, die mich in den ganzen Jahren beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben:

Meinem gesamten Arbeitskreis (the 8.00 a.m. working crew): Philipp Türk, Daniel Neuser, Stefan Beyen.

Dirk Betscheider und Andreas Gratz für die heiteren Stunden im Praktikum.

Frank Kleis danke ich für die Rechnerei.

Dr. Barbara Gioffreda für unzählige tolle Gespräche und Steffi Richter für die ermutigenden Worte während der Zeit des Zusammenschreiben, .

Frau Kuna und Frau Stahlke für die Unterstützung bei der Herstellung von Ausgangssubstanzen.

Herrn Jansen und Herrn Mathew für die Anfertigung der Massen-bzw. NMR-Spektren, sowie Herrn Dr. Tommes, Herrn Bürgel und Herrn Behm aus dem Fachbereich Chemie, für die Anfertigung von Massenspektren und NMR-Spektren.

Frau Zerta für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Frau Christoph für die Anfertigung der IR-Spektren.

Herrn Prof. W.E.G. Müller, Universität Mainz, für die Testung unserer Substanzen.

Prof. Passreiter für die außerordentlich gute Zusammenarbeit während meiner Promotion.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Jose für die effektive Zusammenarbeit im Praktikum.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Schmidt, Universität Münster, für die langen fachlichen und freundschaftlichen Diskussionen.

Herrn Oberstudienrat Uwe Röpke für die Förderung, Unterstützung und Freundschaft.