


Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät für Chemie und Pharmazie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

---



***Strukturmodifikationen an den  
antimikrobiell u. zytotoxisch  
aktiven Annonaceen-Alkaloiden  
Cleistopholin, Sampangin  
und Onychin***

---

von

***Frank Dombeck***

aus

**Herzberg**

**2003**



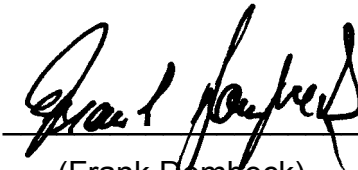
## Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von §12 Abs. 3 der Promotionsordnung vom 5. März 1981 von Prof. Dr. F. Bracher betreut.

## Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 14. Oktober 2003



(Frank Dombek)

Dissertation eingereicht am

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Mündliche Prüfung am

14. Oktober 2003

Prof. Dr. F. Bracher

Prof. Dr. E. Reimann

21. Oktober 2003



## Danksagung

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Bracher sehr herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. E. Reimann danke ich sehr für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ferner danke ich

Herrn Dr. H. Lerche, Frau Bogatsch, Frau Groß und Frau Glas aus der Analytischen Abteilung für die Anfertigung der NMR- und Massenspektren sowie Herrn H. Schulz für die Durchführung der CHN-Analysen. Herrn Christian Hantelmann und Frau Elke Armbrust danke ich für die biologische Testung auf SBIs, sowie Frau Dr. D. Antlsperger, Caroline Berns und Dr. J. Krauss für die Unterstützung zu den MTT-Tests.

Frau Melanie Sommer aus unserem Sekretariat bin ich für die sehr engagierte Hilfe bei den administrativen Erfordernissen zu Dank verpflichtet.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank vor allem all denen, die zum Gelingen dieser Arbeit mit beigetragen haben. Allen voran Monika Klimt, Antje Wührmann, Florian Lirk, Georg Gradl, Isabella Moser und Florian Stadler.

Für seine permanente Unterstützung und Diskussionsbereitschaft seit Anbeginn danke ich Herrn Dr. J. Krauss.

Insbesondere möchte ich meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen und Freunden im Arbeitskreis Dr. J. Grünefeld, Dr. H.-O. Burmeister, Dr. H. Poschenrieder, Dr. O. Kast, Dr. M. Gans, Chr. Hantelmann, M. Baltrusch, K. Huber und F. Lirk für das angenehme Arbeitsklima und viele unvergessene Augenblicke danken.

Einen außerordentlichen Dank gebührt den Herren Dr. Hans-Peter Keiß, Matthias Strobl und Dr. Stylianos Michalakis.

Schließlich möchte ich allen aktuellen und ehemaligen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis für eine schöne Zeit danken.



*Nicht was du bist, ist was dich ehrt,  
sondern wie du es bist, bestimmt deinen Wert.*

(frei nach meinem Großvater Walter Dombeck)

***Ut faeces fiat aurum!***

(Übersetzung frei nach Dr. J. Schachtner)





## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
A. Formelübersicht.....	10
B. Einleitung.....	17
Naturstoffforschung und Wirkstoffsuche .....	17
Annonaceen.....	21
Übersicht und Inhaltsstoffe (Alkaloide).....	21
Biosynthese .....	24
Biologische Aktivitäten.....	26
C. Themenstellung und Syntheseplanung.....	30
Themenstellung .....	30
Syntheseplanung .....	31
Synthesen ausgehend von Cleistopholin, Sampangin und Onychin .....	31
Grundgerüstvariationen durch modifizierte Synthesebausteine .....	33
Synthesen strukturell verwandter Verbindungen .....	34
D. Synthesen.....	35
Versuche zur Optimierung der Synthese von Cleistopholin .....	35
Variationen am Cleistopholingrundgerüst .....	45
Durch modifizierte Synthesebausteine .....	45
Durch Funktionalisierung von Cleistopholin.....	54
Cleistopholin- und Onychin-Derivate mit oxidiertem $\gamma$ -Picolin-Partialstruktur.....	58
Synthesewege zum Aldehyd .....	58
Syntheseweg zum Alkohol .....	64
Synthesewege zur Carbonsäure .....	66
Synthese von Azomethinen/ Derivaten mit „C=N“-Bindung .....	69
Ausgehend von Cleistopholin und Onychin.....	69
Ausgehend von Cleistopholin-4-carbaldehyd und Onychin-4-carbaldehyd .....	71
Synthese von Derivaten mit „C=C“-Bindungen .....	78
Enamine und ihre Derivate.....	78
Wittig-Reaktionen .....	97
Cleistopholine mit reduzierter Chinonpartialstruktur.....	98
Synthese modifizierter Sampangine .....	108
Substitutionen am A-Ring.....	108
Substitutionen am D-Ring.....	118

---

Reduktion von Sampangin.....	120
Reaktionen am Ringstickstoff.....	123
<i>N</i> -Oxide .....	123
<i>N</i> -Alkylierungen .....	126
Acylierungsversuche.....	129
Versuche zur Ringerweiterung von Onychin .....	132
<i>Beckmann</i> -Umlagerungen .....	132
Synthese eines Analogons von Eberconazol ausgehend von Onychin.....	135
Synthese von „Cherimolin“ .....	139
E. Stabilitätsuntersuchungen zu Cleistopholin .....	141
Einführung.....	141
Vorgehensweise.....	142
Beobachtungen .....	148
Übersicht .....	148
Cleistopholin unter verschiedenen Lagerungsbedingungen .....	150
UV-Spektren von Einzelsubstanzen .....	153
Stabilitäten der Einzelverbindungen .....	154
Ergebnisse .....	155
F. Biologische Testung .....	156
Einführung.....	156
Methoden und Ergebnisse .....	157
Agardiffusionstest .....	157
Hemmhofdurchmesser.....	159
MTT-Test.....	164
Durchführung .....	164
Ergebnisse .....	165
Datenblätter der untersuchten Syntheseprodukte .....	166
Ergosterolbiosynthese-Inhibition.....	171
Allgemeines und Methode.....	171
Durchführung und Ergebnisse .....	173
Datenblätter der untersuchten Syntheseprodukte .....	175
Laser Scanning Microscopy.....	185
Allgemeines .....	185
Spektrale Eigenschaften von Sampangin .....	187

---

Material und Methoden .....	188
Ergebnisse und Ausblick.....	192
Prüfung auf zytotoxische Aktivität.....	194
Allgemeines .....	194
Durchführung .....	195
Ergebnisse.....	195
Zusammenfassung der Biologischen Testung.....	198
G. Zusammenfassung .....	202
H. Experimenteller Teil .....	210
Allgemeine Angaben.....	210
Nomenklatur.....	212
Beschreibung der Substanzen .....	213
1-Dimethoxymethyl-piperidin (1).....	213
1-Dimethoxymethyl-morpholin (2).....	213
1-Diethoxymethyl-piperidin-2-on (3).....	214
2-Benzoyl-3-methyl-5-oxo-pentansäureethylester (4).....	215
2-Brom-1,4-naphthochinon (5).....	216
2,5-Diacetoxynaphthalin (6).....	217
2-Brom-5-acetoxy-1,4-naphthochinon (7).....	218
2-Amino-1,4-naphthochinon (8).....	219
2-Dimethylamino-1,4-naphthochinon (9).....	220
( <i>R,S</i> ) 2-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-1,4-naphthochinon (10).....	221
2-Acetylamino-1,4-naphthochinon (11).....	222
2-N-Acetylamino-1,4-dimethoxynaphthalin (12).....	223
2-Amino-1,4-dimethoxynaphthalin (13).....	224
N-Methyl-2-amino-1,4-dimethoxynaphthalin (14).....	226
N,N-Dimethyl-2-amino-1,4-dimethoxynaphthalin (15).....	226
8-Methoxy-2-methylchinolin (16).....	227
8-Methoxychinolin-2-carbaldehyd (17).....	228
( <i>E,E</i> )-Crotonaldehyddimethylhydrazon (18).....	229
N'-Phenyl-( <i>E</i> )-crotonaldehydhydrazon (19).....	230
( <i>E,E</i> )-Zimtaldehyddimethylhydrazon (20).....	230
( <i>E,E</i> )-Glyoxalmonodimethylhydrazon (21).....	231
( <i>E,E</i> )-3-Dimethylhydrazono-1-nitropropen (22).....	232

4-Dimethylaminobutan-2-on (23) .....	232
O- <i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl-but-3-en-2-on-oxim (24) .....	233
4-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (Cleistopholin) (25) .....	234
2-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (Isocleistopholin) (26) .....	235
Benzo[g]chinolin-5,10-dion (Norcleistopholin) (27) .....	236
4-Phenyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (28) .....	237
4-(1 <i>H</i> -Benzoimidazol-2-yl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (29) .....	239
4-(Benzothiazol-2-yl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (30).....	240
5,10-Dimethoxy-4-methyl-benzo[g]chinolin (Annopholin) (31) .....	241
5,10-Dimethoxy-1,4-dimethyl-benzo[g]chinoliniumiodid (Annopholin-N-Methiodid) (32) .....	242
10-Allyloxy-4-methyl-benzo[g]chinolin-5-ol (33) .....	243
9,10-Diacetoxy-4-methyl-benzo[g]chinolin (34).....	244
4-Methyl-1-oxy-benzo[g]chinolin-5,10-dion (Cleistopholin-N-Oxid) (35).....	245
4-Vinyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (36).....	246
4-Methyl-8-nitro-benzo[g]chinolin-5,10-dion (37) .....	247
4-(2-Dimethylamino-1-dimethylaminomethylethyl)-benzo[g]chinolin- 5,10-dion (38).....	248
4-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[g]chinolin-5,10-dion (39).....	249
4-Hydroxymethyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (40).....	251
5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-carbaldehyd (41) .....	252
4-Acetyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (42).....	254
(5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-yl)-acetaldehyd (43) .....	255
4-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (44) .....	257
5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-carbonsäure (45) .....	258
5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-carbonsäurechlorid HCl (46a).....	259
5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-carbonsäurechlorid (46).....	259
2-Acetyl-5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-carbonsäure (47) .....	260
10-Hydroxy-4,10-dimethyl-10 <i>H</i> -benzo[g]chinolin-5-on (48).....	261
10-Thiosemicarbazono-4-methyl-10 <i>H</i> -benzo[g]chinolin-5-on (49) .....	262
4-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion -10-oxim (50).....	263
( <i>E</i> )-4-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion 10-( <i>O</i> -benzyl-oxim) (51) .....	264
( <i>Z</i> )-4-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion 10-( <i>O</i> -benzyl-oxim) (51a).....	264
( <i>E/Z</i> ) 5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-carbaldoxim (52).....	267

( <i>E/Z</i> ) 4-(Allyloxyiminomethyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (53).....	268
4-(2-Adamantyl)iminomethyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (54).....	269
4-Hydrazonomethyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (55) .....	270
3 <i>H</i> -2,3,5-Triaza-cyclopenta[a]anthracen-6,11-dion (56) .....	271
3-Methyl-3 <i>H</i> -2,3,5-triaza-cyclopenta[a]anthracen-6,11-dion (57).....	272
4-(Piperidin-1-yliminomethyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (58).....	273
Benzoessäure-(5,10-dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-ylmethylen)- hydrazid (59) .....	274
Essigsäure-(5,10-dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-ylmethylen)- hydrazid (60) .....	275
(6,11-Dioxo-6,11-dihydro-2,3,5-triazacyclopenta[a]anthracen-3-yl)- essigsäureethylester (61).....	276
4-{{2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylimino}methyl}-benzo[g]chinolin-5,10-dion (62) .....	277
4-( <i>N</i> -Benzyliminomethyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (63) .....	279
( <i>R,S</i> ) 4-(4-Hydroxymethyl-4-methyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-benzo[g]chinolin- 5,10-dion (64) .....	280
( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-but-1-enyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (65).....	281
2-Methyl-12 <i>H</i> -3,5,11,12-tetraaza-benzo[def]chrysen-6-on (66) bzw. 2-Methyl-3 <i>H</i> - 3,5,11,12-tetraaza-benzo[def]chrysen-6-on (66).....	282
( <i>E</i> )-4-(2'-Dimethylaminovinyl)benzo[g]chinolin-5,10-dion (67) .....	283
( <i>E</i> )-4-(2'-Dimethylaminoethyl)benzo[g]chinolin-5,10-dion (68).....	285
9-Hydroxy-4-methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (9-Hydroxycleistopholin) (69).287	
Essigsäure-(1-dimethylamino-4-methyl-5,10-dioxo-1,4,5,10-tetrahydro- benzo[g]chinolin-9-yl)ester (70) .....	288
9-Acetoxy-4-methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (71) .....	289
(9-Acetoxycleistopholin).....	289
( <i>E</i> )-4-(2-Dimethylamino-ethenyl)-9-methoxy-benzo[g]chinolin-5,10-dion (72) ..	290
4-(2-Piperidin-1-yl-vinyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (73) .....	291
4-(2-Morpholin-4-yl-ethenyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (74) .....	292
3-Methylindolo[7,6,5- <i>d,e</i> ]-1-azaanthracen-8-on (75).....	294
( <i>E/Z</i> ) (5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-yl)-acetaldehydoxim (76)...	295
1,6-Diaza-benzo[de]anthracen-7-on (Sampangin) (77) .....	296
2-Oxy-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-7-on (78).....	297

3-Chlor-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-7-on (3-Chlorsampangin) (79) .....	298
3,4-Dichlor-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-7-on (3,4-Dichlorsampangin) (80) .	299
2-Methyl-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-7-on (2-Methylsampangin) (81) .....	300
1,6-Diaza-benzo[de]anthracen-7-onoxim (82).....	301
7-Oxo-7H-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-3-carbaldehyd (Sampangin-3- carbaldehyd) (83).....	302
7-Methoxy-1-methyl-1H-1,6-diaza-benzo[de]anthracen (84).....	303
8,9,10,11-Tetrahydro-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-7-on (85) .....	304
Onychin (86) .....	305
Onychin-N-Methoiodid (87).....	306
4-Vinyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (88).....	307
5-Oxo-5H-indeno[1,2-b]pyridin-4-carbaldehyd (89).....	308
4-Hydroxymethyl-5H-indeno[1,2-b]pyridin-5-ol (90) .....	309
5-Oxo-5H-indeno[1,2-b]pyridin-4-carbonsäure (91) .....	311
(E)-4-Methyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-on-oxim (92) .....	312
(E) (4-Methyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-yliden)-hydrazin (93).....	313
(E) N,N-Dimethyl-N'-(4-methyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-yliden)-hydrazin (94)....	314
N-(4-Methyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-yliden)-N'-(pyrid-2-yl)-hydrazin (95) .....	315
4-Methyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-yliden)-thiosemicarbazon (96) .....	316
4-(2-Dimethylamino-ethenyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (97).....	317
4-(2-Dimethylamino-propenyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (98) .....	318
4-(2-Oxo-4-dimethylamino-but-3-en-3-yl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (99).....	319
4-(2-Oxo-propyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (100) .....	320
4-(2-Piperidin-1-yl-vinyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (101).....	321
4-(2-Morpholin-4-yl-ethenyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (102).....	322
4-(1-Methyl-pyrrolidin-2-ylidenmethyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (103).....	323
Essigsäure (5-oxo-5H-indeno[1,2-b]pyridin-4-ylmethylen)-hydrazid (104) .....	324
2-Oxo-3-(5-oxo-5H-indeno[1,2-b]pyridin-4-yl)-propionsäureethylester (105) ...	325
(R,S)-4-Methyl-5H-indeno[1,2-b]pyridin-5-ol (106).....	326
(R,S)-5-Chlor-4-methyl-5H-indeno[1,2-b]pyridin (107) .....	327
(R,S)-5-(Imidazol-1-ylcarbonyloxy)-4-methyl-5H-indeno[1,2-b]pyridin (108)....	328
(R,S)-5-(Imidazol-1-yl)-4-methyl-5H-indeno[1,2-b]pyridin (109) .....	329
2-Methyl-indeno[1,2,3-ij][2,7]naphthyridin (2-Methyleupolauridin) (110) .....	331
4H-Pyrano[3,4-c]chinolin-4-on (111) .....	332

---

I. Anhang.....	334
Abkürzungsverzeichnis.....	334
Röntgenstrukturanalyse.....	336
J. Literaturverzeichnis.....	343

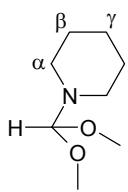
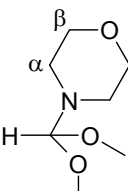
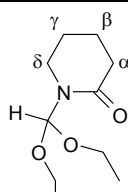
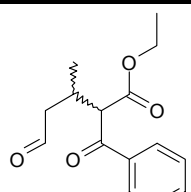
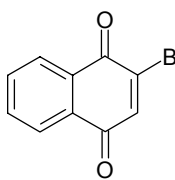
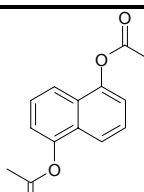
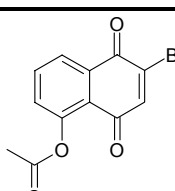
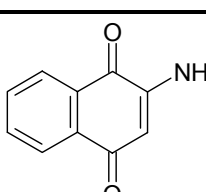
## A. Formelübersicht

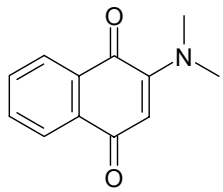
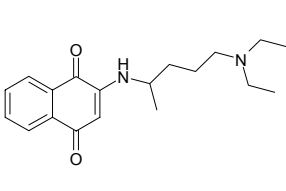
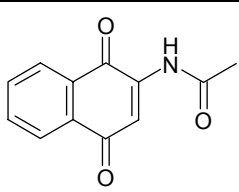
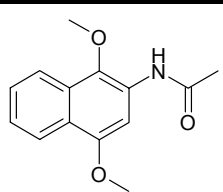
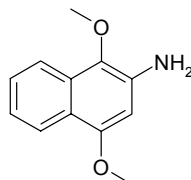
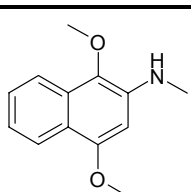
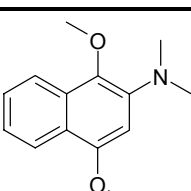
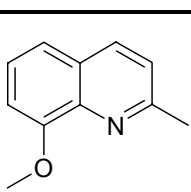
In der Formelübersicht sind die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten und entsprechend beschriebenen Verbindungen aufgelistet. Darunter sind Verbindungen enthalten, die bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt unbeschrieben sind, sowie solche, die analytisch unvollständig in der Literatur charakterisiert sind oder die im Rahmen dieser Arbeit auf einem bislang neuen Weg dargestellt werden konnten.

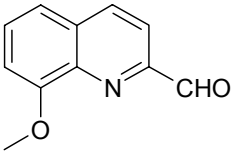
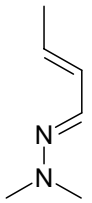
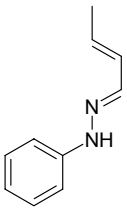
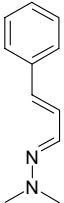
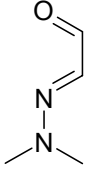
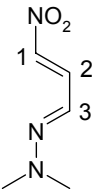
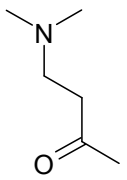
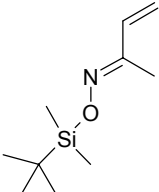
Mit Hilfe der Formelübersicht sollen die aufgelisteten Syntheseprodukte schnell im Experimentellen Teil auffindbar sein. Ferner soll durch die nachfolgend erläuterten Abkürzungen klar ersichtlich sein, welche Verbindungen erstmalig dargestellt werden konnten und welche in ihrer Datenlage ergänzt werden konnten.

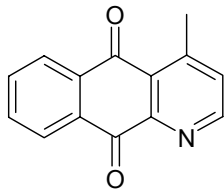
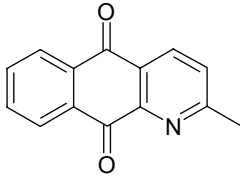
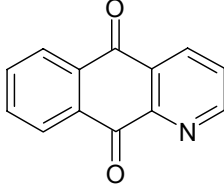
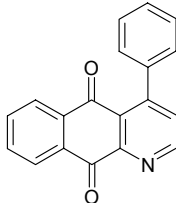
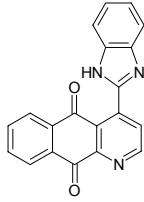
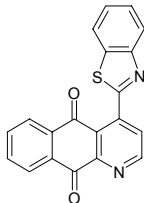
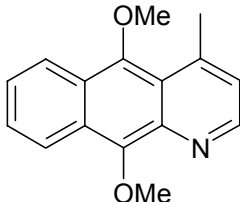
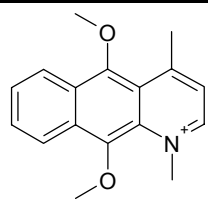
Die Nummerierung entspricht der des Experimentellen Teils. Die ergänzenden Buchstaben „N“ bedeuten „neue“ Verbindung bzw. „B“, dass es sich um eine grundsätzlich bereits literaturbekannte Substanz handelt.

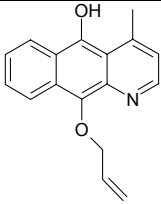
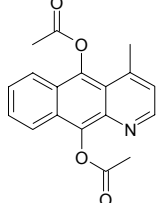
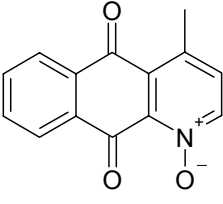
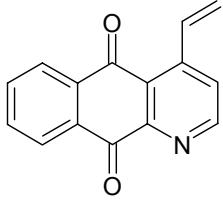
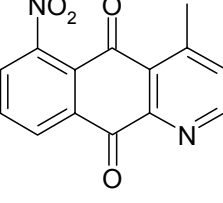
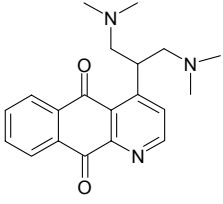
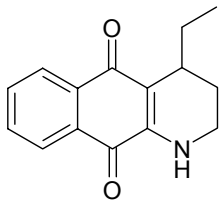
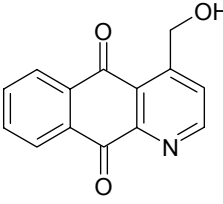


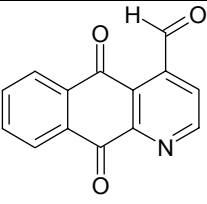
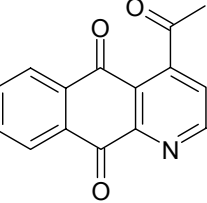
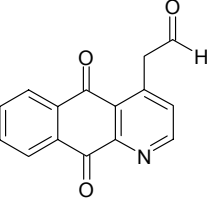
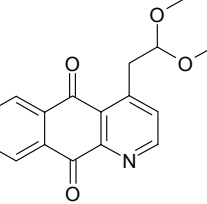
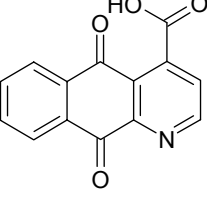
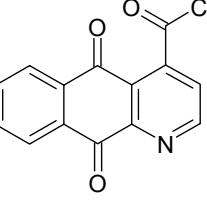
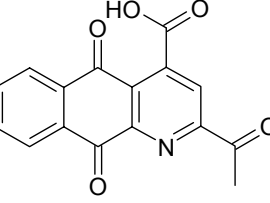
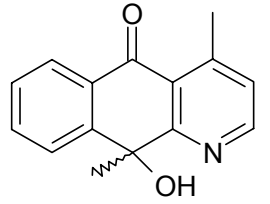
Nr.	Formel	Seite
1		213 B
2		213 B
3		214 N
4		215 B
5		216 B
6		217 B
7		218 B
8		219 B

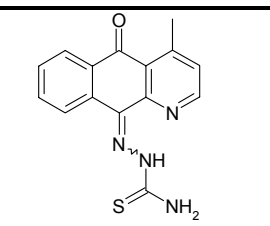
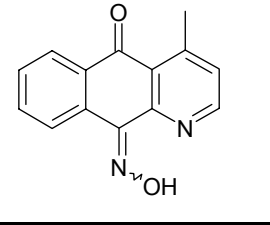
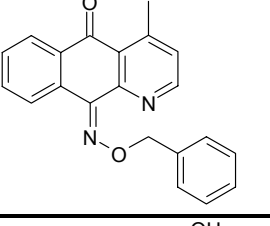
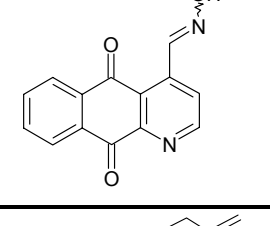
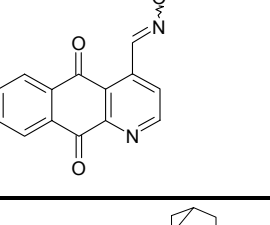
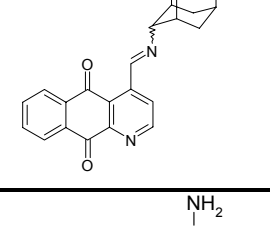
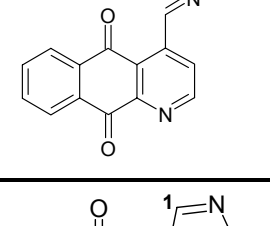
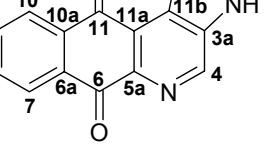
Nr.	Formel	Seite
9		220 B
10		221 N
11		222 B
12		223 B
13		224 B
14		226 N
15		226 N
16		227 B

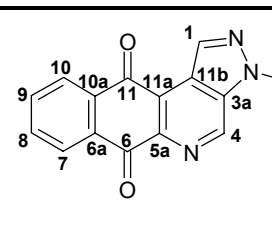
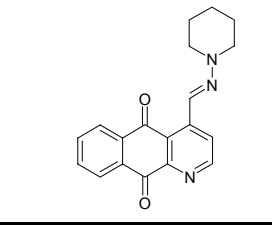
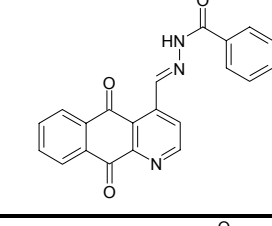
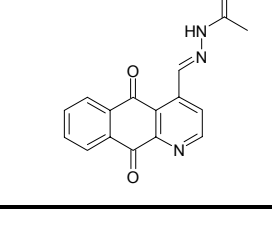
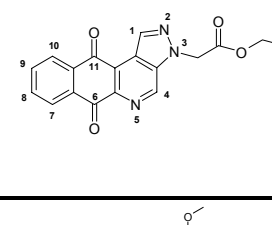
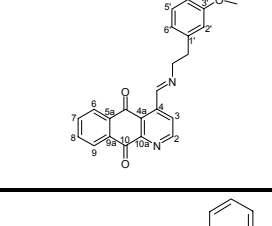
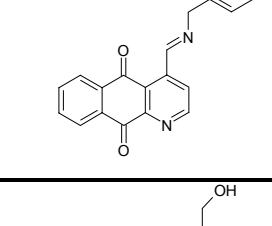
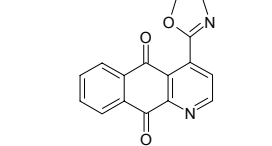
Nr.	Formel	Seite
17		228 B
18		229 B
19		230 B
20		230 B
21		231 B
22		232 B
23		232 B
24		233 B

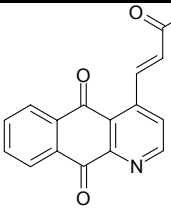
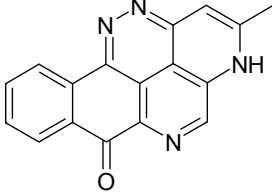
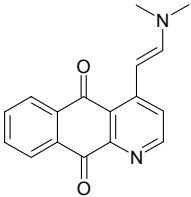
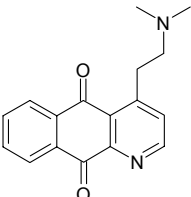
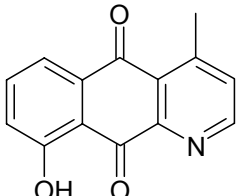
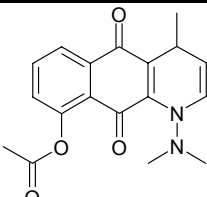
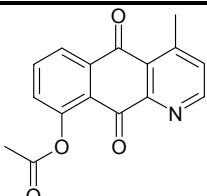
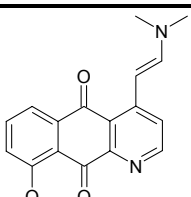
Nr.	Formel	Seite
25		234 B
26		235 B
27		236 B
28		237 B
29		239 N
30		240 N
31		241 B
32		242 N

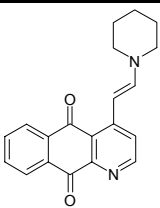
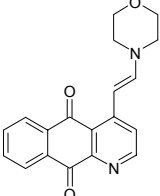
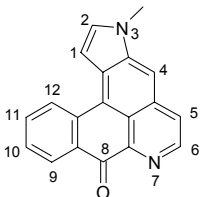
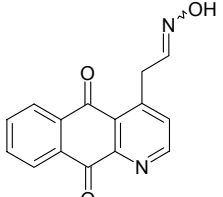
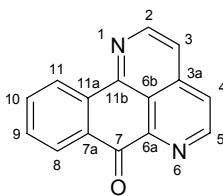
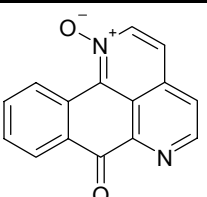
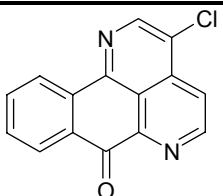
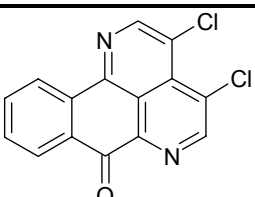
Nr.	Formel	Seite
33		243 N
34		244 B
35		245 N
36		246 N
37		248 N
38		248 N
39		249 N
40		251 N

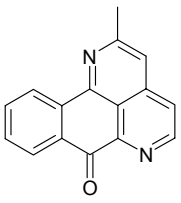
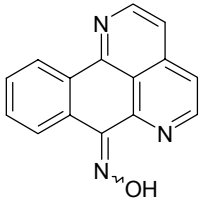
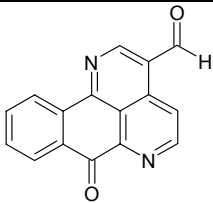
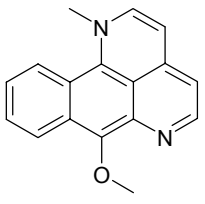
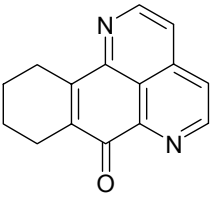
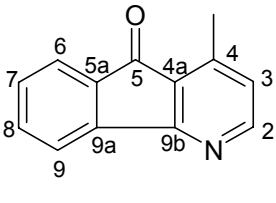
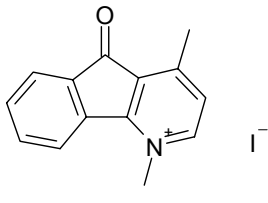
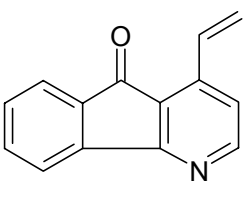
Nr.	Formel	Seite
41		252 B
42		254 B
43		255 N
44		258 N
45		258 B
46		259 N
47		260 N
48		261 N

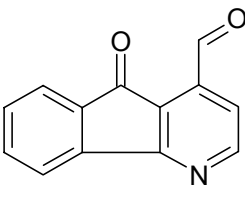
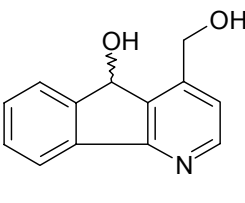
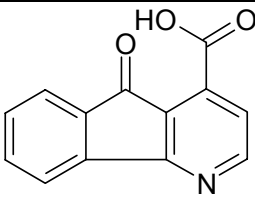
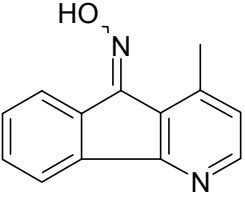
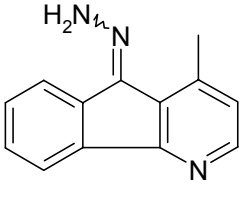
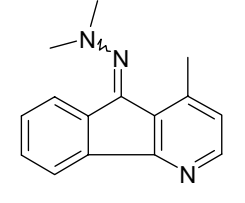
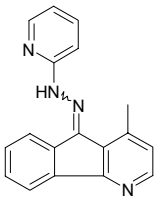
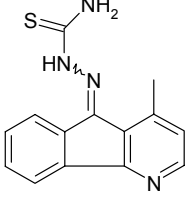
Nr.	Formel	Seite
49		262 N
50		263 N
51		264 N
52		268 N
53		268 N
54		269 N
55		270 N
56		271 N

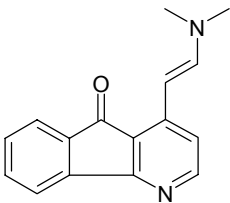
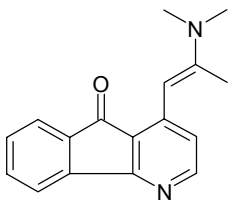
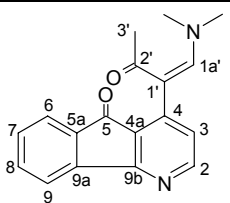
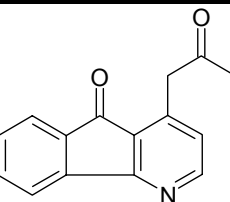
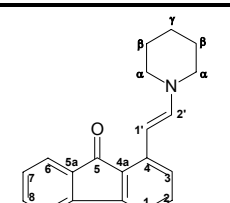
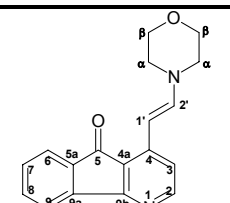
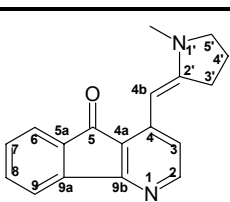
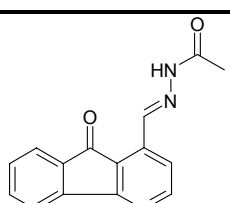
Nr.	Formel	Seite
57		272 N
58		273 N
59		274 N
60		275 N
61		276 N
62		277 N
63		279 N
64		280 N

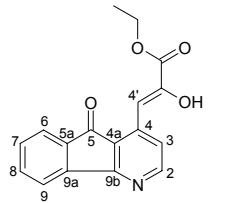
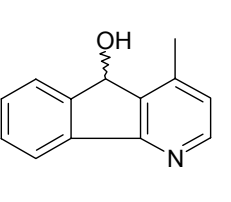
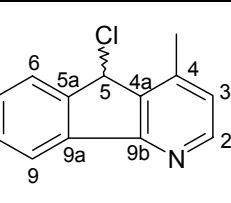
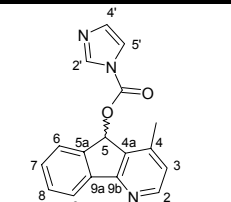
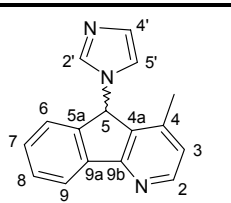
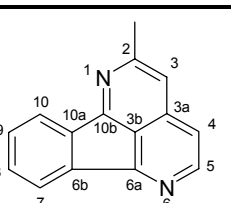
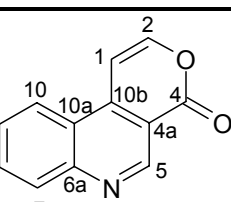
Nr.	Formel	Seite
65		281 N
66		282 N
67		283 B
68		285 N
69		287 B
70		288 N
71		289 N
72		290 N

Nr.	Formel	Seite
73		291 N
74		292 N
75		294 N
76		295 N
77		296 B
78		297 N
79		298 B
80		299 N

Nr.	Formel	Seite
81		300 N
82		301 B
83		302 N
84		303 N
85		304 N
86		305 B
87		306 N
88		307 N

Nr.	Formel	Seite
89		308 N
90		309 N
91		311 N
92		312 N
93		313 N
94		314 N
95		315 N
96		316 N

Nr.	Formel	Seite
97		317 N
98		318 N
99		319 N
100		320 N
101		321 N
102		322 N
103		323 N
104		324 N

Nr.	Formel	Seite
105		325 B
106		326 B
107		327 N
108		328 N
109		329 N
110		331 N
111		331 B





## **B. Einleitung**

### ***Naturstoffforschung und Wirkstoffsuche***

Mit der Isolierung des Morphins als erstem Alkaloid aus dem Pflanzenreich durch Wilhelm Adam Ferdinand Sertürner begann vor rund 200 Jahren die Auffindung vieler weiterer Alkaloide, die in der Heilkunde fortan eine wichtige Stellung einnehmen sollten. Während den jungen Sertürner die Frage beschäftigte, ob die Wirkung pflanzlicher Drogen auf ihrer Gesamtheit oder auf einzelnen darin befindlichen Stoffen beruhe, ist die gegenwärtige Naturstoffforschung davon geprägt, immer neue Verbindungen oder Verbindungsklassen ausfindig zu machen. Dabei bietet die Natur eine einzigartige Fülle an unterschiedlichsten Substanzen, die auf Grund der sehr weit vorangeschrittenen Methoden in der Isolierung und Strukturaufklärung ergiebiger denn je identifiziert werden können. Die neu erschlossenen Naturstoffe gilt es dann einem möglichst umfassenden Screening zuzuführen, um erste Aussagen bezüglich ihrer biologischen Aktivität machen zu können. Da zu ihrer Gewinnung aus natürlich vorkommenden Quellen teilweise sehr große Mengen an Biomasse erforderlich sind, erweist es sich sehr oft als unausweichlich, Strategien zur Totalsynthese der Naturstoffe im Labor zu entwickeln. Außer der Schonung der natürlich vorkommenden Ressourcen und der Naturräume bietet die Darstellung im Labor zusätzlich die Möglichkeit, Derivate von biologisch aktiven Naturstoffen darzustellen, um gegebenenfalls die biologische Aktivität zu steigern und Struktur-Wirkungs-Beziehungen studieren zu können.

Letztendlich stellt der Mangel an ausreichend zur Verfügung stehenden und geeigneten Arzneistoffen für die zu therapierenden Erkrankungen stets den Antrieb für die Suche nach immer neuen und besseren Medikamenten dar.

Zu Zeiten von Sir Alexander Fleming stand oftmals noch der Zufall Pate, so zum Beispiel, dass der biochemische Abwehrmechanismus eines primitiven Organismus sich im menschlichen Körper als therapeutisches Prinzip erweist. Heutzutage ist man in der Arzneimittelforschung bestrebt, durch systematische Vorgehensweisen eine möglichst rationale Wirkstoffentwicklung zu realisieren. Diese spiegeln sich vor allem in einer erhöhten Effizienz von der Entwicklung einer ersten Leitstruktur bis zur Markteinführung eines Medikaments wider<sup>1</sup>.

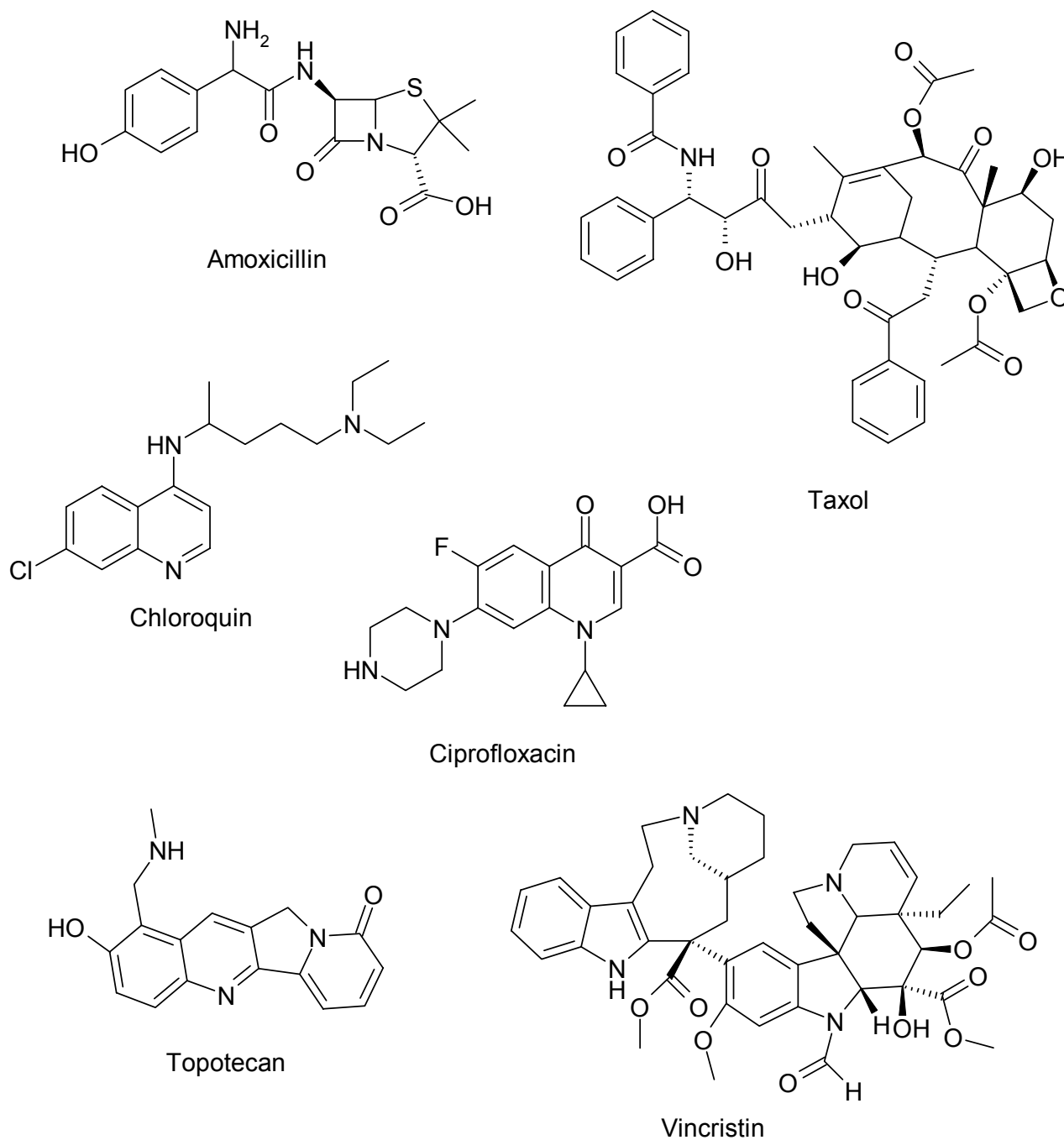
In Zeiten immer neuer Methoden, wie z. B. Gentechnologie, High-Throughput-Screening oder kombinatorischer Chemie, sowie voranschreitender Entwicklungen auf dem Gebiet des *in silico*-Screenings und *molecular modeling* lassen sich daraus zwar unschätzbare Erkenntnisgewinne ableiten, genauso wie die molekularbiologischen Arbeitstechniken und –methoden einen unvergleichlich wertvollen Beitrag leisten, jedoch bleibt die Natur als Quelle von Testsubstanzen mit möglichst großer struktureller Diversität einzigartig. Und nur die Strukturvielfalt bietet die Chance, potentielle Arzneistoffe mit völlig neuen Wirkqualitäten zu entdecken. Zudem handelt es sich bei biologisch aktiven Naturstoffen in aller Regel um kleine Moleküle (Molekulargewicht zumeist bis rund 600 g/mol) mit arzneistoffartigen Eigenschaften hinsichtlich ihrer Resorbierbarkeit bzw. Metabolisierbarkeit. Damit gestalten sich die Entwicklungskosten für peroral applizierbare Arzneimittel deutlich niedriger als für solche auf Basis von biotechnologischer Produktion oder kombinatorischer Chemie.

Während in der Naturstoffforschung ursprünglich das Augenmerk auf terrestrischen Pflanzen und Mikroorganismen lag, hat sie in den vergangenen zwei Jahrzehnten durch Ausweitung in die marine Naturstoffchemie eine ganz wesentliche Erweiterung erfahren<sup>2</sup>. Aber nach wie vor werden, wie in den sechziger Jahren vom US-National Cancer Institute initiiert, Pflanzen, insbesondere aus dem großen und weitgehend unerforschten tropischen Regenwaldreservoir, meist auf Grund ethnopharmakologischer Hinweise, systematisch nach neuen potenten Inhaltsstoffen untersucht.

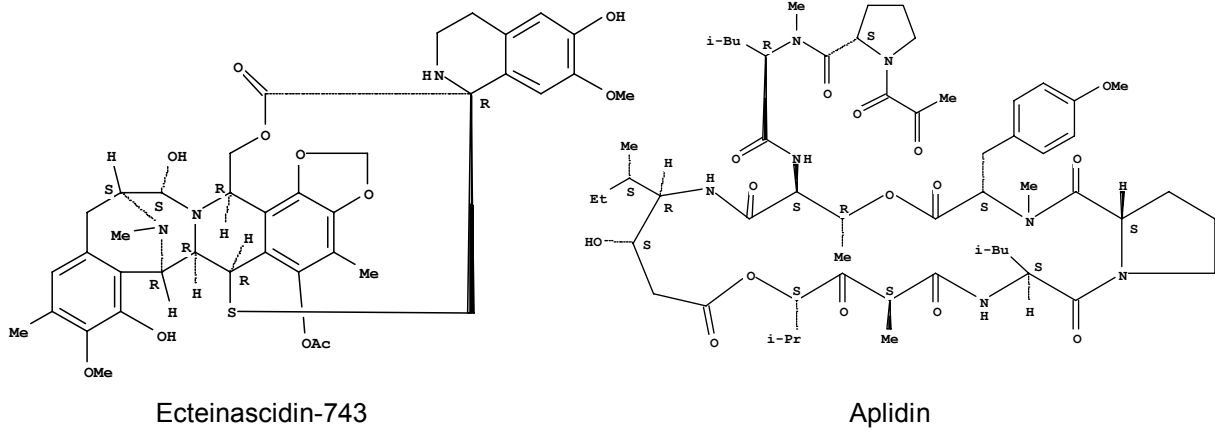
Da man z. B. bei den etablierten Antitumor-Naturstoffen inzwischen mehrere Wirkmechanismen (z. B. Topoisomerasehemmer, Mikrotubulingifte, DNA-Interkalatoren) kennt und immer ausgefeiltere „multi mechanism bioassays“ etabliert sind, ist eine rasche Zuordnung neuer Verbindungen zu einer Wirkstoffklasse möglich. Desgleichen gelangt man aber auf diesem Wege auch zu neuen, hochpotenten Naturstoffen mit bislang unbekanntem Wirkmechanismen<sup>3</sup>.

Das Potential an biologisch aktiven Sekundärmetaboliten unterschiedlichster Strukturtypen, welches die Natur durch jahrtausendelange Evolution und Selektion hervorgebracht hat, scheint schier endlos zu sein. Dies wird umso deutlicher, je mehr man sich vor Augen führt, dass erst weniger als zehn Prozent der bislang bekannten globalen Biodiversität auf ihre biologische Aktivität getestet worden sind<sup>4</sup>. Von den rund 500 000 geschätzten höheren Blütenpflanzen des tropischen Regenwalds sind bis heute viele Arten erst oberflächlich auf ihre pharmakologische und medizinische

Anwendbarkeit untersucht worden. Lediglich etwa ein Prozent dieser Pflanzenarten ist hinsichtlich ihres potentiellen Nutzens als Quelle neuer therapeutisch verwertbarer Substanzen intensiver untersucht worden<sup>5</sup>. Viele weitere Naturstoffe warten noch darauf, entdeckt zu werden. Von den zwischen 1983 und 1994 zugelassenen 520 Arzneistoffen waren 39% Naturstoffe oder von Naturstoffen abgeleitete Verbindungen. Für Arzneistoffe mit antibakterieller oder onkologischer Indikation lag der Anteil sogar bei 60 bis 80%<sup>4</sup>.



**Abb.1:** Übersicht über Arzneistoffe, die Naturstoffe sind oder sich von Naturstoffen ableiten



**Abb. 2:** Naturstoffe oder deren Derivate, die sich zur Zeit in der Klinischen Prüfung befinden:  
Ecteinascidin-743, Aplidin

## **Annonaceen**

### **Übersicht und Inhaltsstoffe (Alkaloide)**

Die Familie der Annonaceen umfasst 120 Gattungen, die sich in etwa 2000 verschiedene Arten von Bäumen und Sträuchern aufteilen<sup>6</sup>.

Die Annonaceen gehören zur Ordnung der Magnoliales, welche durch viele urtümliche Merkmale charakterisiert ist und die ein sehr hohes phylogenetisches Alter aufweist. Sie verfügen über einen sehr unterschiedlichen Habitus und kommen pantropisch als hohe Bäume des Regenwaldes, als kleinere Bäume des Unterholzes, Sträucher oder Kletterpflanzen vor. Besonders häufig sind sie in den Regenwäldern Ostasiens, Australiens und des Amazonasgebiets zu finden. In den Subtropen ist ihr Vorkommen gering, in den gemäßigten Klimazonen sind nur noch wenige Arten vertreten<sup>7</sup>.

Charakterisiert sind die Annonaceen vor allem durch ihre ansehnlichen und wohlriechenden Blüten, welche meist einzeln in oder über den Blattachsen stehen und zu Balg- oder Beerenfrüchten reifen<sup>8</sup>.

In den Tropen sind die Annonaceen von großer wirtschaftlicher Bedeutung.

Sie dienen als Quelle von Obst, Gewürzen, Ölen und Heilmitteln<sup>7,9</sup>. Die bekanntesten essbaren Früchte stammen aus der Gattung *Annona*, welche heute überall in den Tropen verbreitet ist und ursprünglich in Südamerika beheimatet war. So gilt Cherimoya (von *Annona cherimola*) als eine der wohlschmeckendsten tropischen Früchte und wird heute sogar im europäischen Mittelmeerraum (Südspanien) kultiviert. Von ähnlicher Bedeutung sind auch die Netzannone (= Custardapfel, Ochsenherz; von *Annona reticulata*), die Stachelannone (= Sauersack; von *Annona muricata*) und der Zimtapfel (von *Annona squamosa*). Gewürze werden vor allem aus den Gattungen *Xylopis* und *Monodora* gewonnen. Der aus den Früchten des westafrikanischen Baums *Xylopia aethiopica* stammende Guineapfeffer (Mohrenpfeffer) wurde früher auch nach Europa exportiert. Von besonderer Bedeutung ist ein blumig riechendes ätherisches Öl, welches unter dem Namen Ylang-Ylang-Öl im Handel ist. Es handelt sich hierbei um ein



**Abb. 3:** Früchte von *Cleistopholis patens*

Produkt, das durch Wasserdampfdestillation aus den großen Blüten des Canangabaums (Ylang-Ylang-Baum; *Cananga odorata*) gewonnen wird.



**Abb. 4:** Aufnahme des Strauches *Cananga odorata*

Zusammen mit der etwas weniger intensiv duftenden, höhersiedenden Fraktion (Cananga-Öl) ist das Ylang-Ylang-Öl ein wichtiger Grundstoff in der Parfümherstellung. Die Hauptanbaugebiete des Ylang-Ylang-Baums haben sich von den Philippinen auf Madagaskar und die Komoren verlagert<sup>10</sup>. Weiterhin liefern einige *Annona*-Arten fette Öle, die als Lebensmittel oder Rohstoffe für die Seifenproduktion Verwendung finden. Darüber hinaus ist letztlich auch die arzneiliche Bedeutung von Interesse. So finden die Annonaceen vielfältige Verwendung als Heilmittel in der Volksmedizin ihrer tropischen Herkunftsländer<sup>6,7</sup>. Ihre Samen, Blätter und Rinden werden bei zahlreichen Indikationen, insbesondere Tumoren, Infektionskrankheiten, Fieber und Durchfall eingesetzt. Ferner finden die Drogen aus *Annona* auch als Anthelmintika und Insektizide Anwendung<sup>11,12</sup>. Dies legt nahe, dass Inhaltsstoffe von Annonaceen interessante Leitstrukturen für die Entwicklung neuer antimikrobieller und zytostatischer Wirkstoffe liefern können.

#### *Alkaloide aus Annonaceen*

Die chemische Untersuchung von Inhaltsstoffen aus Annonaceen-Drogen wurde trotz ihrer wirtschaftlichen und wissenschaftlichen Bedeutung erst seit den siebziger Jahren intensiver betrieben. Von den isolierten Verbindungen aus den unterschiedlichen Stoffklassen (Alkaloide, Flavonoide, Polyphenole, Terpene und Acetogenine) erwiesen sich zwei Substanzklassen als besonders interessant in Bezug auf ihre biologische Aktivität: die Gruppe der Acetogenine, eine dem Polyketidweg entspringende

Stoffklasse mit einem C<sub>35</sub>-C<sub>38</sub>-Grundgerüst, welches durch ein oder zwei Tetrahydrofuranringe und ein  $\gamma$ -Lacton charakterisiert ist und sich durch hohe Zytotoxizität und Antitumorwirkung auszeichnet<sup>13</sup> und die Gruppe der Alkaloide, die mit Abstand wichtigste Klasse von Inhaltsstoffen der Annonaceen. Neben einigen Alkaloiden, die als Grundgerüst ein  $\beta$ -Carbolin oder Isoprenylindol tragen, stammt der größte Anteil der isolierten Alkaloide aus dem Benzylisochinolinstoffwechsel<sup>9</sup>. Hierbei wurden neben den einfachen Benzylisochinolin, Bisbenzylisochinolin und Protoberberinen auch zahlreiche Aporphine und Oxoaporphine identifiziert<sup>14</sup>. Seit Ende der siebziger Jahre wurden aus Annonaceen aber auch verschiedene Alkaloide mit ungewöhnlichen Grundgerüsten isoliert, die sich von vier verschiedenen Strukturtypen ableiten:

- Azafluorene
- Azaanthracene
- Diazafluoroanthene
- Azaoxoaporphine.

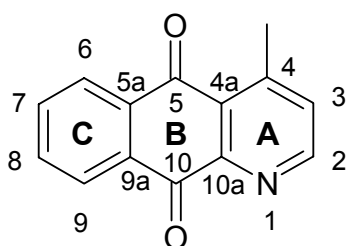
Der einfachste Vertreter der Alkaloide vom Azafluoren-Typ ist Onychin (**86**). Dieses Alkaloid wurde erstmals 1976 aus dem Holz des brasilianischen Baums *Onychopetalum amazonicum* isoliert<sup>15</sup>, bevor man es später auch in der Rinde des Regenwaldbaums *Cleistopholis patens*<sup>16</sup> und in den beiden südamerikanischen Bäumen *Guatteria dielsiana*<sup>17</sup> und *Unonopsis spectabilis*<sup>18</sup> fand. Weiterhin wurde das natürlich vorkommende Derivat 6-Methoxyonychin aus *Guatteria dielsiana* isoliert<sup>17</sup>.

Als erstes Azaanthracen-Derivat wurde Cleistopholin (**25**) 1985 aus der Wurzelrinde des afrikanischen Baums *Cleistopholis patens* isoliert<sup>16</sup>, bevor es in den folgenden Jahren auch in dem bornesischen Regenwaldbaum *Meiogyne virgata*<sup>19</sup>, in den Samen von *Annona cherimolia* und in der Rinde des malaysischen Baums *Oncodostigma monosperma*<sup>20</sup> nachgewiesen wurde. Das Diazafluoranthren-Alkaloid Eupolauridin wurde 1972 aus der Rinde des den Annonaceen nahe verwandten Baums *Eupomatia laurina* (Eupomatiaceae) isoliert<sup>21</sup>. Es ist mit dem aus der Rinde des in Asien beheimateten Ylang-Ylang-Baums *Cananga odorata* stammenden Alkaloid Canangin<sup>22</sup> identisch. Natürlich vorkommende Derivate von Eupolauridin sind das Eupolauridin-mono-N-oxid und das Eupolauridin-di-N-oxid, beide isoliert aus der Wurzelrinde von *Cleistopholis patens*<sup>9</sup>.

Den ersten bekannten Vertreter der Alkaloide vom Typ der Azaoxoaporphine stellt Sampangin (**77**) dar, welches 1986 in *Cananga odorata* gefunden wurde<sup>23</sup>. Als weitere

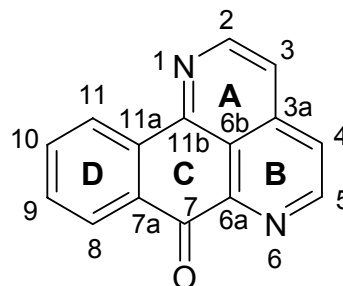
natürliche Derivate wurden 1990 3-Methoxysampangin<sup>24</sup> aus *Cleistopholis patens* und ein Jahr später 4-Methoxysampangin, 9-Methoxysampangin und 4,9-Dimethoxysampangin<sup>25</sup> aus den australischen Bäumen *Eupomatia bennettii* und *Eupomatia laurina* isoliert.

### Azaanthracen-Typ



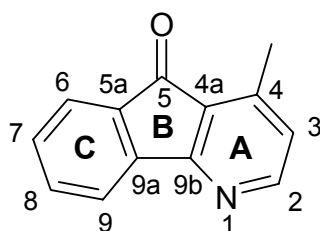
**Cleistopholin**

### Azaoxoaporphin-Typ



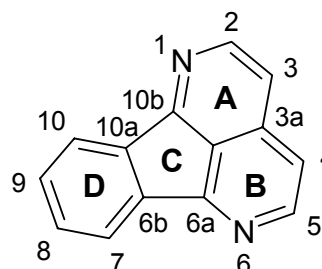
**Sampangin**

### Azafluoren-Typ



**Onychin**

### Diazafluoranthen-Typ



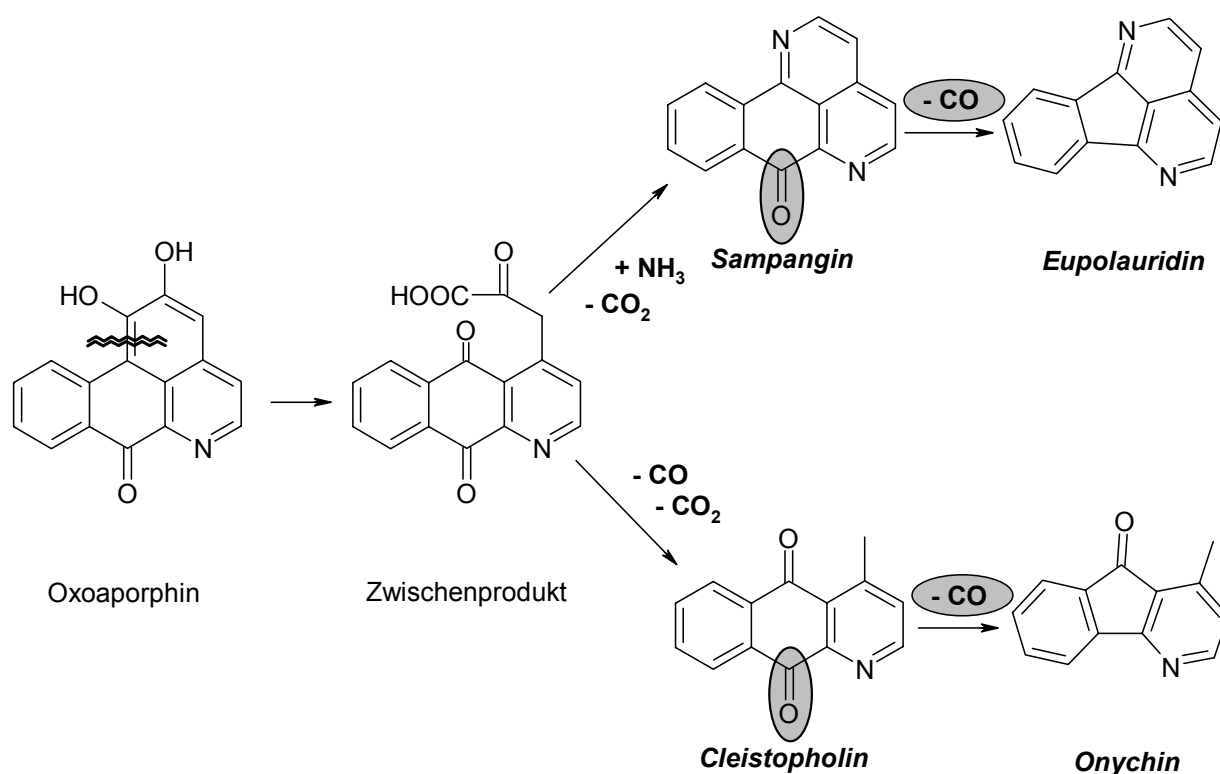
**Eupolauridin**

**Abb. 5:** Ungewöhnliche Grundgerüste von Annonaceen-Alkaloiden

## Biosynthese

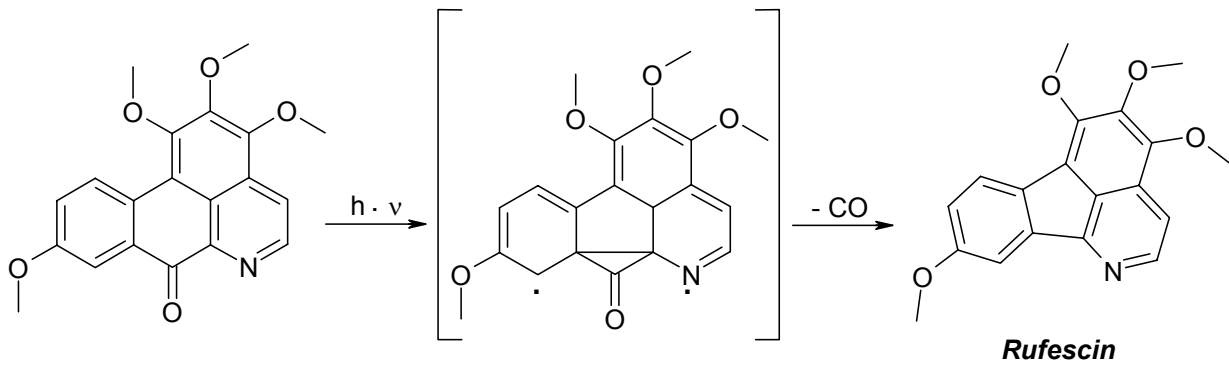
Nach heutiger Auffassung stammen die Azafluorene, Azaanthracene, Diazafluoranthene und Azaoxoaporphine aus dem Aporphinstoffwechsel. Dafür spricht vor allem die Tatsache, dass die oben aufgeführten Alkaloide fast ausnahmslos aus Pflanzen isoliert wurden, die auch Oxoaporphine und Aporphine enthalten. Ein Beispiel hierfür ist *Cleistopholis patens*, woraus mit Onychin (**86**) (Azafluoren), Cleistopholin (**25**) (Azaanthracen), Eupolauridin (Diazafluoren) und Liriodenin<sup>9,11</sup> (Oxoaporphin) mehrere Alkaloide dieser Strukturtypen nebeneinander isoliert wurden. Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurde postuliert, dass die oben beschriebenen Annonaceen-Alkaloide durch Ab- und Umbau von Oxoaporphinen gebildet werden<sup>19</sup>:





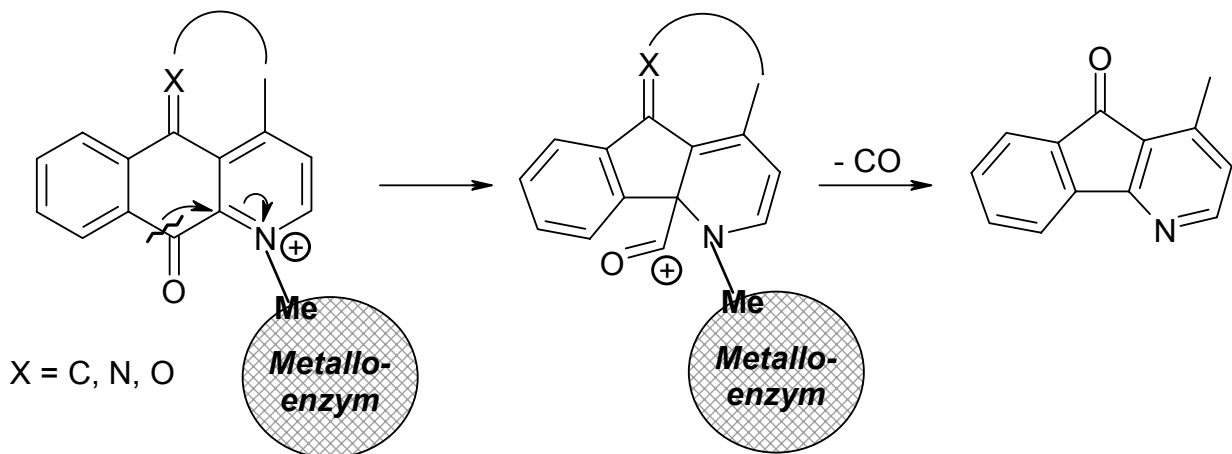
**Abb. 6:** Postulierte Biosynthese der in Abb. 5 aufgeführten Annonaceen-Alkaloidgrundgerüste

Wie aus dem vorhergehenden Schema ersichtlich ist, soll aus einem Oxoaporphin durch eine oxidative C-C-Bindungsspaltung **neben** der *ortho*-Diphenol-Partialstruktur (Extradiolspaltung) ein Zwischenprodukt gebildet werden. Dieses kann entweder unter Einbau von Ammoniak und Decarboxylierung zum Azaoxoaporphin Sampangin recyclisieren oder nach formaler Decarboxylierung und Decarbonylierung der Seitenkette zur Methylgruppe zum Azaanthrachinon Cleistopholin abgebaut werden. Durch Decarbonylierung von Sampangin bzw. Cleistopholin entstehen dann Eupolauridin bzw. Onychin. Der Mechanismus dieser Decarbonylierung konnte noch nicht befriedigend geklärt werden. Möglicherweise handelt es sich um eine photochemische Reaktion, wie sie zum Beispiel für die Biogenese von Rufescin, einem Alkaloid aus *Abuta imene* (Menispermaceae) postuliert wird<sup>26</sup>, jedoch konnte die Theorie dieser „Netz-Decarbonylierung“ bisher noch nicht durch experimentelle Beweise belegt werden.



**Abb. 7:** Postulierte Biogenese von Rufescin („Netz-Decarbonylierung“)

Ferner wird weiterhin die Katalyse durch ein Metalloenzym diskutiert<sup>19</sup>, wonach sich folgender Reaktionsmechanismus ergeben könnte:



**Abb. 8:** Postulierte Biogenese bei Azafluorenonen („Metalloenzymkatalyse“)

Bei diesen Biosynthesewegen handelt es sich jedoch um Postulate, für deren Richtigkeit noch experimentelle Beweise zu erbringen sind.

### Biologische Aktivitäten

Zur Betrachtung der biologischen Aktivität wird die oben erfolgte Klassifizierung der ungewöhnlichen Annonaceen-Alkaloide in die vier Strukturtypen (Azafluorene, Azaanthracene, Diazafluoranthene und Azaoxoaporphine) beibehalten. Hierbei soll erneut angemerkt werden, dass durch Isolierung der Alkaloide aus Pflanzenmaterial meist nur sehr geringe Substanzmengen zur Verfügung stehen, die für ein umfassendes pharmakologisches Screening häufig nicht ausreichen, sondern oftmals lediglich der vollständigen Strukturaufklärung dienen können. Erst seit der Entwicklung

effektiver Syntheseverfahren<sup>27</sup> konnten aussagekräftige Testungen bezüglich der pharmakologischen Aktivität für die unterschiedlichsten Indikationsgebiete durchgeführt werden.

Die Kenntnis über die Zytotoxizität und das mutagene Potential von Chinonderivaten veranlassten Konoshima et al., eine Untersuchung über die Hemmwirkung auf Epstein-Barr-Virus durch Annonaceen-Alkaloide vom Typ der Azafluorene und Azaanthracene und einiger synthetisch hergestellter Derivate durchzuführen<sup>28</sup>. Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigt, dass die natürlich vorkommenden Alkaloide Onychin (**86**) und Cleistopholin (**55**) unwirksam sind. Jedoch weisen die Derivate des Cleistopholins (**55**), die an C-8 und/ oder C-9 eine Hydroxylgruppe tragen eine sehr gute Hemmwirkung gegen EBV-EA (Epstein-Barr Virus Early Antigen) auf, welche durch Methylierung der Hydroxylgruppen wieder aufgehoben wird. Die Derivate des Onychins (**86**) sind allesamt unwirksam, was darauf hindeutet, dass die Chinonstruktur im Molekülgerüst für die Wirkung von Bedeutung ist.

Weiterhin waren die Annonaceen-Alkaloide Gegenstand umfangreicher Untersuchungen in Bezug auf ihre Wirkung gegen Bakterien und Pilze. So wurde in einem ersten Screening von Rios et al. die Hemmung des Wachstums von *Staphylococcus aureus* und *Mycobacterium phlei* durch das Azaanthracen-Alkaloid Cleistopholin (**55**) beobachtet<sup>6</sup>. Aber vor allem die antimykotische Wirksamkeit legt die Vermutung nahe, eine völlig neuartige Substanzklasse von Antimykotika gefunden zu haben. Die Untersuchungen erfolgten vor allem an Mikroorganismen, die aufgrund der immer zahlreicher auftretenden Erkrankungen des Immunsystems neue Bedeutung erlangt haben, da diese bei immunsuppressiven Patienten lokale Mykosen oder sogar schwere systemische Infektionskrankheiten hervorrufen. Bei der Betrachtung der antimykotischen Wirksamkeit treten deutliche Unterschiede in Abhängigkeit vom Strukturtyp der Alkaloide auf. So weist das Alkaloid Sampangin (**77**) als Vertreter der Azaoxoaporphine die mit Abstand größte antimykotische Potenz auf. Auch bei dem Diazafluoranthren-Derivat Eupolauridin ist eine antimykotische Wirkung zu finden, die deutlich stärker ist als die des Azaanthracens Cleistopholin (**25**). Onychin (**86**) als Vertreter vom Strukturtyp der Azafluorene ist nur noch sehr schwach antimykotisch wirksam.

### Antimykotische Wirksamkeit

Für die bisher veröffentlichten Studien zur pharmakologischen Wirksamkeit gegen Pilze wurden die Substanzen gegen eine Reihe besonders häufig vorkommender Problemkeime getestet. Die meisten systemischen Pilzinfektionen aller mit AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) infizierten Patienten sind

a) Cryptococcosen (7-10%),

hervorgerufen durch *Cryptococcus neoformans* (Cryptococcaceae), einem hefeähnlichen, grampositiven, rundlichen bis ovalen Pilz und

b) Candidiasis (5-7%),

hervorgerufen durch *Candida albicans* (Cryptococcaceae), eine dünnwandige, grampositive, kapsellose, nichtsporenbildende Hefe von ovaler bis rundlicher Form.

Weitere, jedoch weniger häufig vorkommende opportunistische Pilzpathogene sind *Aspergillus*, *Fusarium* und *Histoplasma*. Als atypische opportunistische Infektionskeime kommen bei mehr als 50% der an Mykosen erkrankten AIDS-Patienten Mykobakterien vor, als Erreger wurden *Mycobacterium avium* und *Mycobacterium intercellulare* isoliert<sup>29</sup>.

Verwendete Testsubstanzen waren neben den Annonaceen-Alkaloiden auch eine Reihe synthetischer Analoga, die eine Aussage über eventuelle Struktur-Wirkungs-Beziehungen ermöglichen sollten.

1992 untersuchten Peterson et al. Cleistopholin (**25**) und Sampangin (**77**), sowie einige ihrer Derivate auf ihre Wirksamkeit gegen die Keime *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* und *Mycobacterium intracellulare*<sup>29</sup>.

Die Studie beweist die große Wirksamkeit des Sampangins (**77**) und einiger seiner Derivate gegen die Pilzpathogene sowie gegen Mykobakterien. Hierbei wurde eine deutliche Wirkungsverstärkung des Sampangins bei Substitution in 3-Stellung durch eine Methyl- oder Methoxygruppe festgestellt. Besonders wirksam ist auch das synthetisch hergestellte Benzo[4,5]sampangin. Diese Derivate erreichen die Wirkstärke von Amphotericin gegen Pilze und Rifampicin gegen Mykobakterien. Eine Abschwächung der antimykotischen Potenz wurde bei 4-substituierten synthetisch hergestellten Derivaten beobachtet (4-Chlor-, 4-Alkoxy- 4-Amino- und 4-Azido-sampangin).

Eine im Vergleich zu Sampangin (**77**) ebenfalls sehr viel schwächere antimykotische Wirkung zeigen Cleistopholin (**25**) und seine Derivate. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass die Chinoniminpartialstruktur, die in Sampangin (**77**), nicht aber in

Cleistopholin (**25**) zu finden ist, von entscheidender Bedeutung für die biologische Aktivität ist<sup>29</sup>.

Weitere Untersuchungen zur antimykotischen Wirksamkeit der Annonaceen-Alkaloide wurden von Bracher et al. beschrieben<sup>30,31</sup>. Sie beinhalteten die Ergebnisse von Testungen des Diazafluoren-Alkaloids Eupolauridin, dessen Mono- und Di-*N*-oxid und der Azafluoren-Alkaloide Onychin (**86**), 6-Methoxyonychin, sowie einiger synthetisch hergestellter Derivate gegen verschiedene *Candida*-Spezies (*C. albicans*, *C. glabrata* und *C. tropicalis*).

Ebenfalls getestet wurden das Azaanthracen-Alkaloid Cleistopholin (**25**) und das Azaoxoaporphin Sampangin (**77**). Die Ergebnisse belegen, dass Sampangin (**77**) den anderen Substanzen in der antimykotischen Wirksamkeit weit überlegen ist und in etwa die gleiche antimykotische Wirkung wie Ketoconazol aufweist. Deutlich schwächere antimykotische Wirkung zeigte Eupolauridin. Eine *N*-Oxidation dieser Verbindung ist mit einem Wirkungsverlust verbunden, was auf die Bedeutung eines basischen Stickstoffs für die biologische Aktivität von Eupolauridin hinweist. Cleistopholin (**25**) zeigt nur gegen *Candida glabrata* nennenswerte antimykotische Aktivität.

Die Azafluoren-Alkaloide sind nur schwach antimykotisch wirksam. Ihre biologische Aktivität beschränkt sich vor allem auf *Candida albicans*. Dies gilt vor allem für Onychin (**25**) und das synthetisch hergestellte 8-Methoxyonychin. Das natürlich vorkommende 6-Methoxyonychin, sowie einige weitere synthetisierte Derivate, die Halogen- oder Methoxy-Substituenten am Ring A tragen, sind nahezu unwirksam.

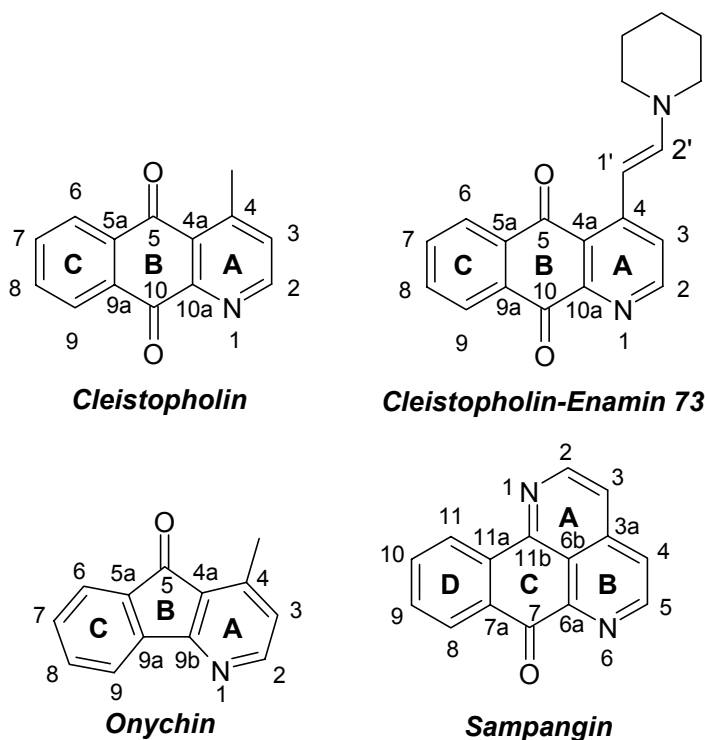
*N*-Oxidation von Onychin (**86**) oder der Ersatz des Pyridinrings durch einen 2-Pyridonring führt zu komplettem Aktivitätsverlust was wiederum ein Hinweis auf die besondere Bedeutung eines basischen Stickstoffatoms ist. Das wirksamste Azafluoren wurde durch Seitenkettenchlorierung von Onychin (**86**) hergestellt. Seine antimykotische Aktivität liegt deutlich über der von Onychin. Aber auch diese Verbindung ist den Alkaloiden Eupolauridin und Sampangin (**77**) in Bezug auf die antimykotische Wirksamkeit unterlegen. Für das Oxoaporphin Alkaloid Liriodenin ist eine antimikrobielle Wirksamkeit gegenüber *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium phlei* und *Candida albicans* im Agardiffusionstest beschrieben<sup>32</sup>. Dagegen zeigte Liriodenin keine Wirkung gegen *Botrytis cinerea*, *Rhizoctonia solani*, *Saprolegnia asterophora* und *Bacillus subtilis*<sup>32</sup>.

Auf Grund ihrer exponierten biologischen Aktivität sind Derivate von Cleistopholin und Sampangin sowie Zubereitungen aus ihnen bereits 1992 patentiert wurden<sup>33</sup>.

## C. Themenstellung und Syntheseplanung

### Themenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Derivatisierung der antimikrobiell wirksamen und zytotoxisch aktiven Annonaceen-Alkaloide Cleistopholin, Sampangin und Onychin sowie von Synthesevorstufen dieser Alkaloide mit einer Enamin-Partialstruktur. Die Synthesevorstufe von Sampangin, das Enamin (**73**) war in einem Screening beim NCI durch hohe und selektive Zytotoxizität aufgefallen. Die Syntheseprodukte sollten anschließend einem entsprechend ausgerichteten Screening unterworfen werden, um weitere Erkenntnisse über Struktur-Wirkungs-Beziehungen in der Stoffklasse der polycyclischen aromatischen Alkaloide gewinnen zu können.



**Abb. 9:** Strukturen, auf denen die Themenstellung basiert

In diesem Zusammenhang waren folgende Aspekte von vorrangigem Interesse:

1. Synthese von strukturell möglichst unterschiedlichen Derivaten
  - a) ausgehend von Cleistopholin, Sampangin und Onychin
  - b) durch Grundgerüstmodifikation basierend auf Variation in ihrer Synthese.
2. Welche Bedeutung haben die Partialstrukturen „Chinon“ (Cleistopholin) bzw. „Chinonimin“ (Sampangin) für die biologische Aktivität?

3. Lassen sich ausgehend vom „Cleistopholin-Enamin“ Substanzen ableiten, die stabiler, besser wasserlöslich sowie noch stärker zytotoxisch sind?

## Syntheseplanung

### Synthesen ausgehend von Cleistopholin, Sampangin und Onychin

Bei der Syntheseplanung, die von den intakten Grundkörpern der Naturstoffe ausgeht, bot sich bei den beiden Alkaloiden Cleistopholin und Onychin vor allem die jeweils vorhandene CH-acide Methylgruppe innerhalb der  $\gamma$ -Picolinteilstruktur als Ausgangspunkt für zahlreiche Derivatisierungsreaktionen an. Durch entsprechende Reaktionen sollten die Methylgruppen sowohl oxidativ in die entsprechenden Alkohole, Aldehyde und die Carbonsäuren überführt werden, als auch durch Umsetzung mit Elektrophilen zu Verbindungen mit Seitenketten durch Neuknüpfung von „C-C“-Bindungen führen. Analog zu den „C-C“-Knüpfungen sollten auch Seitenketten über „C-N“-Knüpfungen basierend auf vorgenannten Oxidationsprodukten realisiert werden.

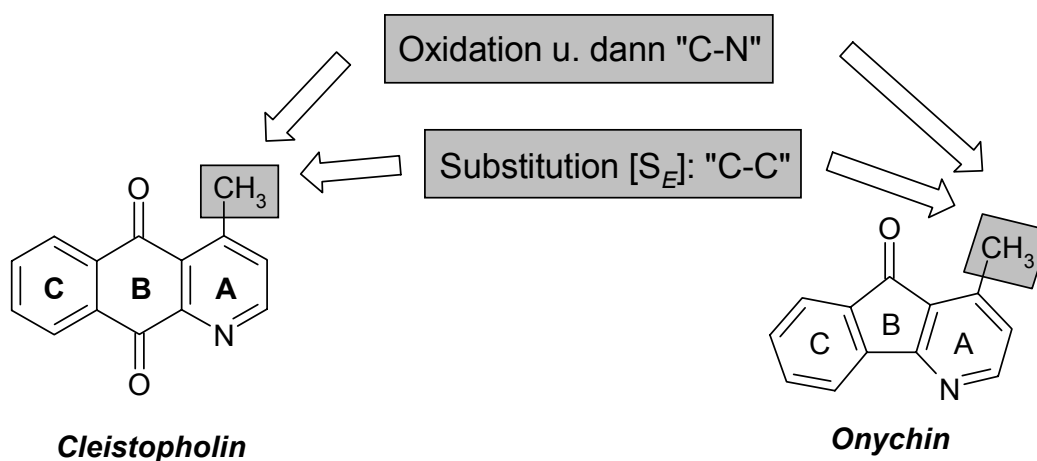


Abb. 10: Syntheseausgangspunkt  $\gamma$ -Picolinteilstruktur

Das Chinon im Cleistopholin sowie das Chinonimin im Sampangin sollten einerseits reaktiv variiert werden und andererseits zur Bildung von Azomethinen dienen. Das Gleiche gilt für die Carbonylgruppe von Onychin. Die unterschiedliche Reaktivität der beiden Carbonylgruppen in Cleistopholin sollte gegebenenfalls für selektive Mono-Derivatisierungen genutzt werden.

Eine Reaktivitätsabstufung der Carbonylgruppen in Cleistopholin, Sampangin und Onychin sollte ermittelt und gegebenenfalls für synthetische Abwandlungen genutzt werden.

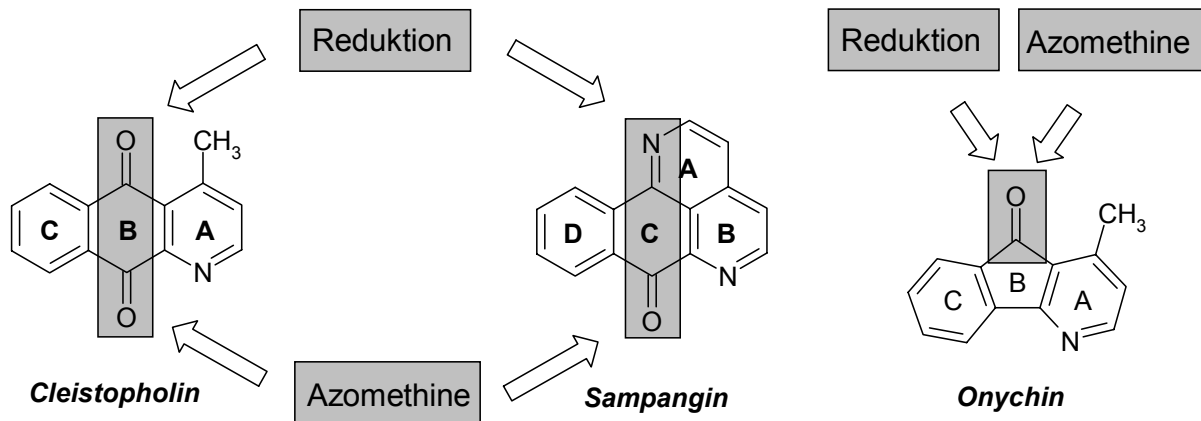


Abb. 11: Syntheseausgangspunkte Chinon, Chinonimin, Carbonylgruppe

Als Basis für die Einführung neuer Seitenketten an den Grundkörpern sollten die aromatischen und heteroaromatischen Ringe mit geeigneten Substituenten funktionalisiert werden.

Darüber hinaus sollten die vorhandenen Stickstoffatome in den drei Alkaloiden regioselektiv alkyliert, acyliert und oxidiert werden, um u. a. zwitterionische Derivate zu generieren.

Schließlich sollten die Enamine (Zwischenstufen der Synthese von Sampangin aus Cleistopholin bzw. von Eupolauridin aus Onychin) durch Reduktion, C-Alkylierung, C-Acylierung und Einführung anderer Reste am Enamin-Stickstoff variiert werden.

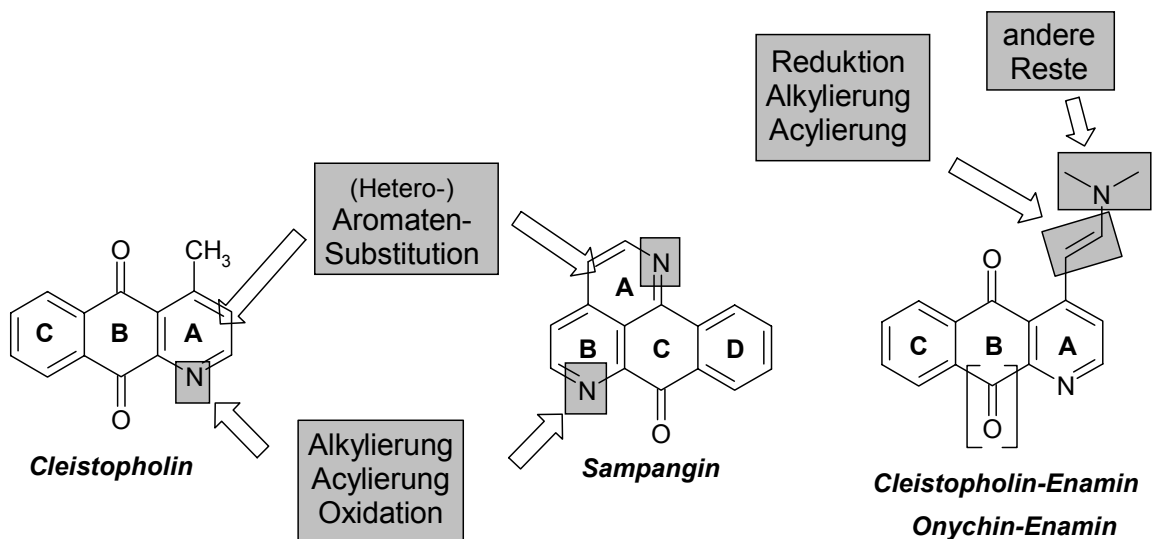


Abb. 12: Syntheseausgangspunkte Stickstoffatome, Ringe und Enamine



## Grundgerüstvariationen durch modifizierte Synthesebausteine

Um an funktionalisierte Grundkörper, insbesondere abgeleitet von den beiden Alkaloiden Cleistopholin und Sampangin, zu gelangen, sollten entsprechend variierte Edukte basierend den von Bracher entwickelten Synthesestrategien eingesetzt werden. Dies betrifft für Cleistopholin die Verwendung höher substituierter Bromnaphthochinone, um vor allem Ring C zu funktionalisieren, sowie geeignete Azadiene für den Aufbau eines in 2- und 4-Position neu gestalteten Pyridins (Ring A).

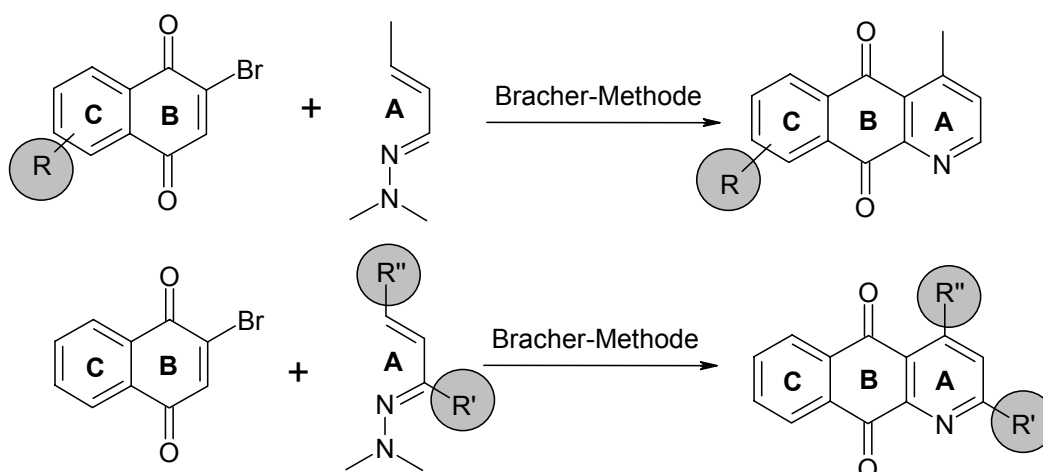


Abb. 13: C- und A-Ring-Substitutionen von Cleistopholin

Zusätzliche Substituenten am Sampangin sollten entweder durch Anwendung der von Bracher publizierten Ringanellierung ausgehend von substituierten Cleistopholinen eingeführt (Variation von Ring B und D) oder durch Entwicklung neuer Anellierungsmethoden ausgehend von Cleistopholin (Variation von Ring A) erzielt werden.

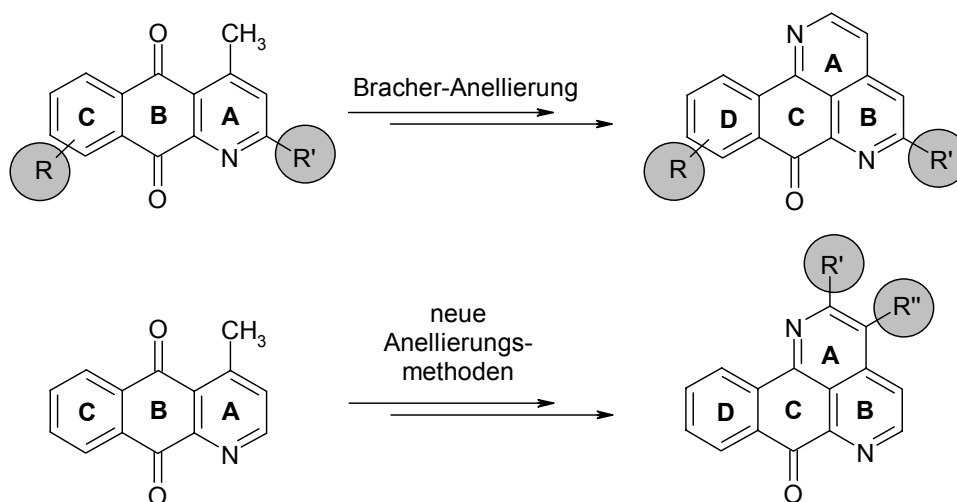
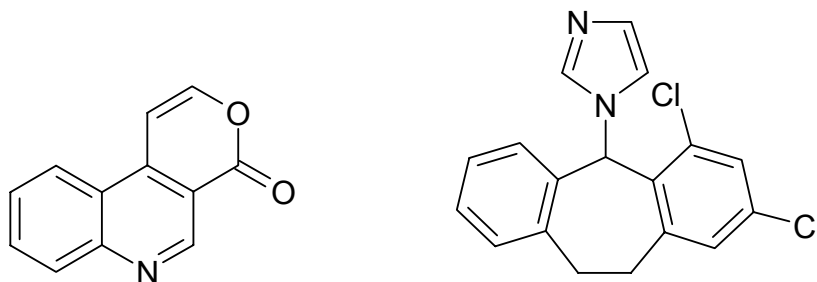


Abb. 14: Einführung neuer D- und B-Ring- bzw. A-Ring-Substituenten an Sampangin

### Synthesen strukturell verwandter Verbindungen

Ferner sollte das kurz nach Beginn meiner Arbeit aus dem Stamm von *Annona cherimola* isolierte, neue Annonaceen-Alkaloid Cherimolin<sup>34</sup> synthetisiert werden. Seine ursprünglich postulierte Pyranochinolinon-Struktur wurde jedoch später wieder in Frage gestellt<sup>35</sup>.

Schließlich bot es sich an, ein Analogon des neuen Antimykotikums Eberconazol ausgehend von Onychin darzustellen.



**Abb. 15:** Struktur von Cherimolin nach Wu und Eberconazol

## D. Synthesen

### *Versuche zur Optimierung der Synthese von Cleistopholin*

Da das Azaanthrachinon Cleistopholin (**25**) Ausgangspunkt zahlreicher Synthesen dieser Arbeit werden sollte, hatte ich ein begründetes Interesse an seiner effizienten Zugänglichkeit. Die 1989 von Bracher<sup>36</sup> publizierte erste Totalsynthese von Cleistopholin basiert auf dem Aufbau des Pyridin-Rings (Ring A) an einen 1,4-Naphthochinon-Grundkörper (Ring B + C) in einer Hetero-*Diels-Alder* Reaktion.

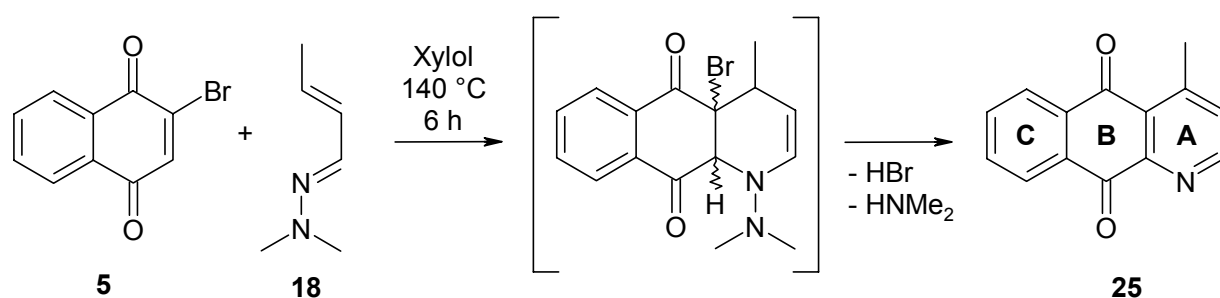


Abb. 16: Synthese von Cleistopholin nach Bracher

Auf Grund des Bromsubstituenten in Position 2 des als Dienophil dienenden 1,4-Naphthochinons gelang Bracher damit erstmalig die direkte Darstellung eines vollständig aromatisierten Pyridins mit einer  $\gamma$ -Picolinpartialstruktur. Versuche mit an Position 2 und 3 unsubstituierten Naphthochinonen führten hingegen stets zu nicht aromatisierten Produkten, die über die Stufe von 1,4-Dihydropyridinen erst durch Einsatz von Oxidationsmitteln (Mangandioxid, DDQ) aromatisiert werden konnten. Lediglich bei 1,4-Dihydropyridinen mit freier C-4 Position gelang eine *in situ* Oxidation zum aromatischen Pyridin<sup>37,38,39,40,41</sup>. Gleiches gilt für die entsprechend substituierten Benzochinone als Dienophile. Durch das eingeführte Brom- bzw. Chloratom wird aber nicht nur eine geeignete Abgangsgruppe für die Einführung einer weiteren Doppelbindung zur Verfügung gestellt, sondern zusätzlich auch eine Regioselektivität bei unsymmetrisch substituierten Chinonen als Dienophilen erzielt<sup>37</sup>. Ein Beispiel stellt die in Kap.D beschriebene Synthese von 9-Hydroxycleistopholin (**69**) dar.

Als Dien wurde in der Cleistopholin-Synthese von Bracher erwartungsgemäß ein Azadien eingesetzt, um den späteren Pyridinstickstoff einzuführen. Statt jedoch ein Azadien vom Imin-Typ als quasi azalogen Aldehyd zu wählen, wurde von Bracher das Dimethylhydrazon des Crotonaldehyds verwendet<sup>36</sup>. Dieses nach Severin et al.<sup>42</sup> in guter Ausbeute darstellbare Azadien weist auf Grund seiner elektronischen Verhältnisse

den Charakter einer umgepolten Carbonylverbindung bzw. den eines Azaenamins auf. Es begründet sich durch das vom terminalen Stickstoff verfügbare freie Elektronenpaar, welches in Konjugation zum 1,3-Dien steht.

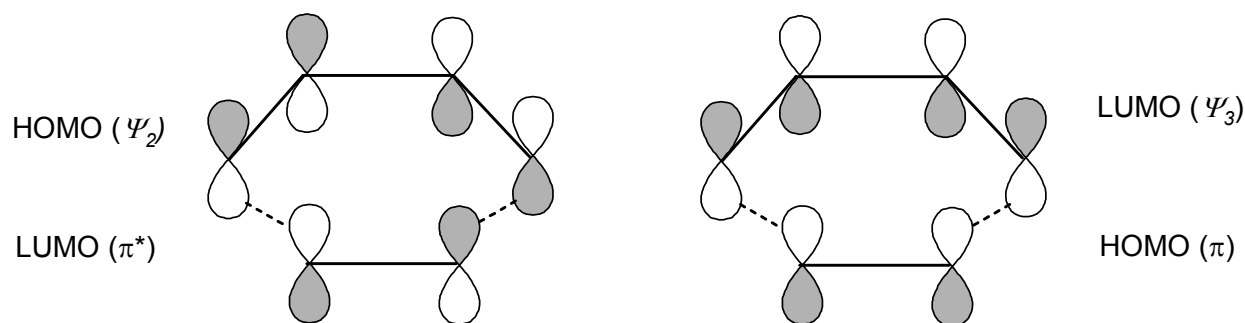


**Abb. 17:** Elektronische Verhältnisse in Azadienen: Imin-Typ vs. Hydrazon-Typ

Zum besseren Verständnis soll zunächst noch einmal kurz auf die *Diels-Alder*-Reaktion allgemein eingegangen werden.

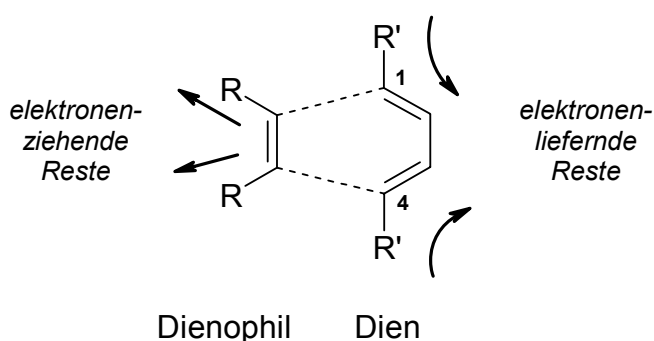
Die *Diels-Alder*-Reaktion gehört zu den Cycloadditionen innerhalb der Orbitalsymmetrie-kontrollierten Reaktionen. Bei der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion ist in einer der beiden beteiligten Komponenten, entweder im Dien oder im Dienophil, ein Heteroatom enthalten, welches an der Reaktion beteiligt ist. Im vorliegenden Fall ein Stickstoffatom an Stelle eines Kohlenstoffatoms im Dien, welches man folglich als Azadien bezeichnet. Damit eine bestimmte Reaktion eintritt, müssen sich das HOMO (*highest occupied molecular orbital*) der einen Komponente und das LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) der anderen Komponente in einer bindenden Wechselwirkung überlappen. Welche der beiden Komponenten als HOMO oder LUMO fungiert, ist gleichgültig, solange es zur erforderlichen bindenden Überlappung kommt. Die Cycloaddition kann dann erfolgen, man sagt, sie ist symmetrieeerlaubt.

Damit Molekülorbitale eine bindende Wechselwirkung erzeugen können, müssen sie Orbitale gleicher Phase sein. Orbitale entgegengesetzten Vorzeichens überlappen sich nicht, da eine antibindende, energetisch ungünstige Situation vorliegt. Nachfolgende schematische Darstellung soll dies für die *Diels-Alder*-Reaktion beschreiben.



**Abb. 18:** Schematische Darstellung von HOMO und LUMO-Kombinationen bei der *Diels-Alder*-Reaktion

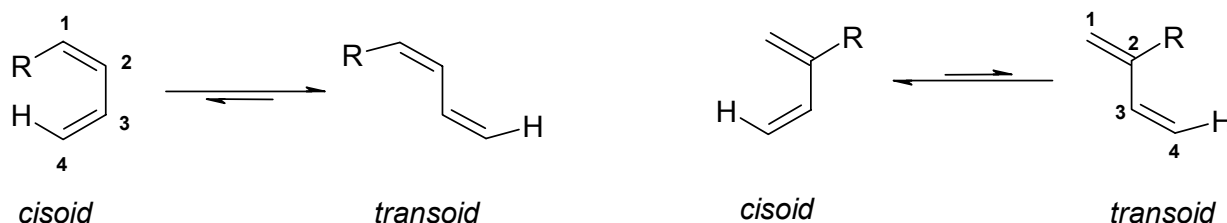
Da bei der *Diels-Alder*-Reaktion vier  $\pi$ -Elektronen im Dien und zwei  $\pi$ -Elektronen im Dienophil beteiligt sind, spricht man auch von einer  $[4\pi + 2\pi]$ - bzw.  $[4+2]$ -Cycloaddition. Das Interessante an ihr ist, dass sie in kein Schema der klassischen Reaktionstypen, wie elektrophile, nucleophile oder radikalische Reaktionen passt. Sie wird in der Regel nicht von polaren Reagenzien, Lösungsmitteländerungen, Radikalstartern oder dergleichen beeinflusst. Für gewöhnlich lassen sich *Diels-Alder*-Reaktionen auch nicht photochemisch, sondern nur thermisch induzieren. Die *Diels-Alder*-Reaktion läuft konzertiert ab, d.h. die beiden neuen Bindungen werden nicht sequentiell ausgebildet, sondern parallel initiiert. Dennoch muss das Ausmaß der Bindungsknüpfung im Übergangszustand für beide Bindungen nicht zwangsläufig gleich groß sein. Wie weit die Addition an den beiden Enden der reagierenden  $\pi$ -Systeme fortgeschritten ist, hängt deutlich von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten des Diens (in Position 1 und 4) bzw. am Dienophil ab, zwischen denen die beiden neuen Bindungen ausgebildet werden sollen. So wird die Cycloaddition durch elektronenliefernde Substituenten im Dien und durch elektronenanziehende im Dienophil beschleunigt.



**Abb. 19:** Elektronische Substituenteneinflüsse auf die *Diels-Alder*-Reaktion

Neben den elektronischen Einflüssen kommt den Substituenten auch noch eine sterische Bedeutung hinzu. Damit die Addition ablaufen kann, muss die Dien-Komponente in der *cisoiden* Konformation vorliegen. Diese steht mit der

thermodynamisch günstigeren *transoiden* Konformation in einem Gleichgewicht. Dieses Gleichgewicht kann je nach räumlicher Ausdehnung und Substitutionsort am Dien die *cisoid* Konformation begünstigen oder aber auch erschweren. Durch die Begünstigung einer *transoiden* Konformation des Diens, beispielsweise durch Substituenten am C-1 respektive am C-4 des Diens, verlangsamt sich die Cycloaddition teilweise erheblich. Entsprechend führen voluminöse Substituenten am C-2 respektive C-3 des Diens zur bevorzugten *cisoiden* Konformation, was einer Reaktionsbeschleunigung entspricht.



**Abb. 20:** Sterische Substituenteneinflüsse am Dien

Dies unterstreicht umso mehr die Bedeutung, Cleistopholin mit dem die *transoide* Konformation bevorzugende Crotonaldehyddimethylhydrazon als sterisch anspruchsvollem Azadien in einer Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion darzustellen.

Ungeachtet dessen, dass die Synthese nach Bracher bereits viele optimierte Details berücksichtigte (elektronenreiches Dien, elektronenverarmtes Dienophil, Lösungsmittel mit hohem Siedepunkt), versuchte ich, durch Synthesemodifikationen eine weitere Optimierung herbeizuführen. Dabei war ich nicht allein auf Verbesserungen in der Ausbeute fixiert, sondern auch an Verbesserungen bezüglich der recht aufwendigen Aufarbeitung und Aufreinigung interessiert.

Letzteres gelang mir bereits bei der Darstellung des 2-Brom-1,4-naphthochinons als eines der beiden Edukte in der Cleistopholinsynthese nach Bracher. Während die ursprüngliche Arbeitsvorschrift nach Grunwell<sup>43</sup> das Produkt mit Dichlormethan gegen eine wässrige Phase extrahieren ließ, konnte ich ganz auf den Einsatz organischer Lösungsmittel verzichten. In dem Bestreben durch ein *scaling up* gleich größere Mengen an 2-Brom-1,4-naphthochinon verfügbar zu machen, konnte ich ein Verhältnis der Edukte des 2-Brom-1,4-naphthochinons, 1-Naphthol und *N*-Bromsuccinid (NBS), zum eingesetzten Volumen an Eisessig bzw. Wasser finden, bei dem das Produkt nach Verdünnen mit Eiswasser bereits ausfällt. Durch Nachwaschen mit Wasser konnte das 2-Brom-1,4-naphthochinon in ausgezeichneter Qualität und leicht verbesserter Ausbeute (86,4 %) gegenüber der Originalvorschrift von Grunwell (84 %) gewonnen

werden. Untersuchungen des braungelben Filtrats zeigten kein vorhandenes Produkt mehr, sondern lediglich noch, dass Brom enthalten war.

Für die Herstellung des Azadiens sah ich kein Verbesserungspotential und beließ es bei der leicht handzuhabenden Vorschrift von Severin et al.<sup>42</sup>.

Bezüglich Modifikationen in der Synthese selbst, versuchte ich die Bildung des zähen, schwer extrahierbaren Niederschlags zu vermeiden. Dazu fügte ich dem Ansatz ein inertes anorganisches Salz in Form von Magnesiumsulfat zu. Es sollte als Matrix dienen, das Verklumpen des Niederschlags verhindern und die Oberfläche der schlecht löslichen Produkte vergrößern. In der Absicht diese für Extraktionsmittel besser zugänglich machen zu können, erhoffte ich mir eine gesteigerte Ausbeute. Diese Bemühungen wurden jedoch nicht bestätigt. Die Ausbeute liess sich auch nach mehreren Versuchen dadurch nicht steigern.

Einen anderen Ansatzpunkt zur Verbesserung der Ausbeute vermutete ich in dem Abfangen des sich bei der Aromatisierung zum Pyridinring entstehenden Dimethylamins. Offensichtlich hatte der ebenfalls bei der Aromatisierung freiwerdende Bromwasserstoff keinen entsprechend neutralisierenden Effekt. Das Problem bestand darin, dass Dimethylamin als Spaltprodukt aus dem Cycloadditionsprodukt mit dem Bromnaphthochinon reagieren kann, wodurch Letzteres nicht mehr für die beabsichtigte *Diels-Alder*-Reaktion zur Verfügung steht. So konnte ich stets eine Substanz im Dünnschichtchromatogramm des Rohansatzes erkennen, welche durch ihre orange Farbe und ihr sehr lipophiles Laufverhalten auffiel. Die isolierte Verbindung erwies sich nach NMR-Analytik und Massenspektrum als das 2-Dimethylamino-1,4-naphthochinon. Das höchstwahrscheinlich in einer nucleophilen Substitutionsreaktion aus dem 2-Brom-1,4-naphthochinon und Dimethylamin hervorgegangene Produkt führt außer dem bereits beschriebenen Verbrauch des bromhaltigen Edukts auch durch die resultierende verringerte Reaktivität des Dienophils auf Grund seiner merklich gesteigerten elektronenliefernden Eigenschaften zu einer Minderung der Ausbeute. Ungeachtet dessen, dass die Dimethylaminogruppe auch eine geeignete Abgangsgruppe sein kann, stellt sie jedoch eine erhebliche sterische Hinderung für die geplante Reaktion dar.

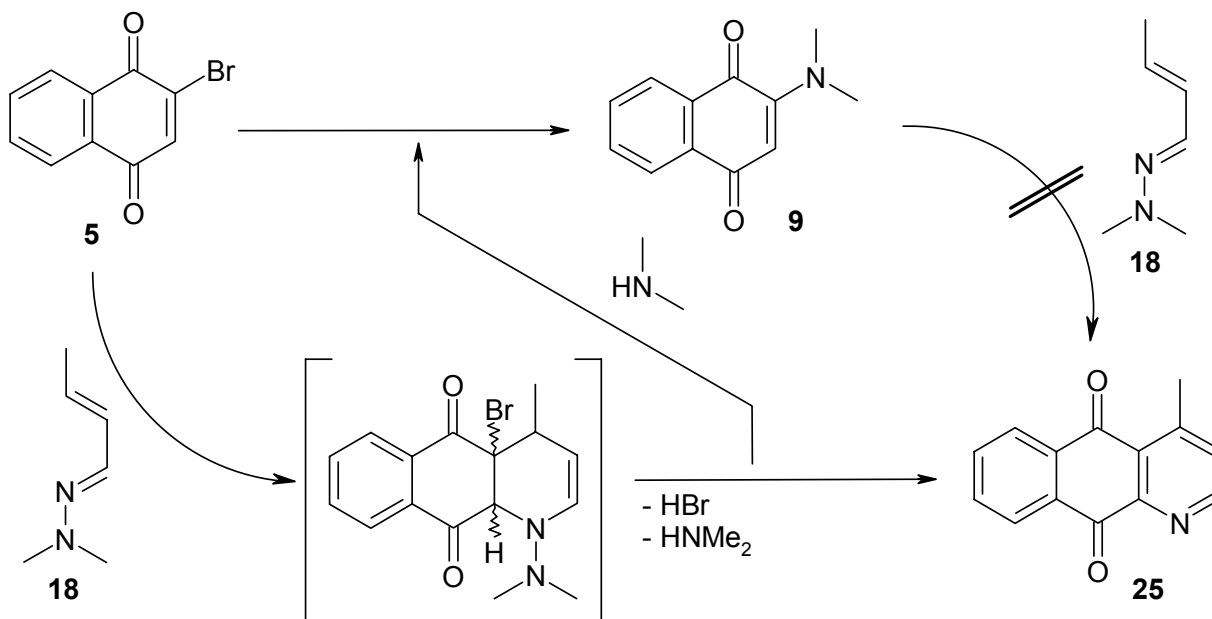


Abb. 21: Nebenreaktion bei der Synthese von Cleistopholin

Diese unerwünschte Nebenreaktion fiel auch Menendez et al. bei Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen zwischen 1-Dimethylamino-1-azadienen mit verschiedenen *p*-Chinonen (Benzochinon, Naphthochinon, Chinolin-5,8-dion) auf<sup>44</sup>. Sie konnten durch Einsatz eines Chlorformyl-Polystyrolharzes die Ausbeuten der isolierten Hetero-*Diels-Alder*-Produkte dadurch bis auf das Zweieinhalbfache steigern. Ich setzte daraufhin erst einmal saures Ionenaustauscherharz ein, um gebildetes Dimethylamin quantitativ protonieren zu können. Das Harz sollte sich auch recht leicht durch Filtration wieder entfernen lassen können. Diese Maßnahme erbrachte aber keine Verbesserung. Alternativ setzte ich mit Benzoylchlorid ebenfalls ein Acylhalogenid zu, welches mit Dimethylbenzamid ein vom Cleistopholin chromatographisch leicht abtrennbares Produkt bilden sollte. Aber auch dieses Unterfangen war nicht von Erfolg gekrönt. Chaker, Pautet und Fillion<sup>45</sup> konnten durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat die Bildung der Dihydroverbindungen mit noch vorhandener Dimethylaminogruppe deutlich zurückdrängen bzw. sogar vermeiden. Durch Zusatz eines Äquivalents Natriumhydrogencarbonat entstanden die „N-H“-Dihydroverbindungen, durch Verwendung von zwei Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat in zum Rückfluss erhitztem Xylol erzielten Chaker et al.<sup>45</sup> die aromatischen Pyridinverbindungen. Folglich setzte ich meinem nächsten Ansätzen ebenfalls zwei Äquivalente Natriumhydrogencarbonat zu, ohne dadurch einer verbesserte Ausbeute erzielen zu können. Der oxidierende Effekt von aktiviertem Mangandioxid<sup>37,41</sup> zur forcierten Bildung



der aromatischen Grundkörper bewirkte alleine auch keine Verbesserung in der Ausbeute. Durch die Kombination von Natriumhydrogencarbonat und aktiviertem Mangandioxid ergab sich zwar eine in der Tat deutlich höhere Menge an noch aufzureinigendem Rohprodukt, was jedoch nach der FSC zu keiner erhöhten Ausbeute an reinem Cleistopholin zu Buche schlug. Lediglich im Falle der Synthese von 9-Hydroxycleistopholin war auf diesem Wege eine Verbesserung der Methode möglich. In der Versuchsreihe zur Ausbeutenverbesserung durch Zusatz von Reagenzien unternahm ich schließlich noch den Versuch einer Katalyse der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion. Babu und Perumal beschrieben den katalysierenden Einfluss von Indiumtrichlorid in der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion<sup>46</sup>. Eine derartige Katalyse war in der Literatur noch nicht für Azadiene vom Hydrazon-Typ, wie es in meinem Falle erforderlich war, beschrieben, sondern bezog sich nur auf Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen mit Dienen vom Imin-Typ. Ausser Indiumtrichlorid fanden auch andere Lewis-Säuren wie Bismutchlorid<sup>47</sup> oder Zinkchlorid bzw. -bromid<sup>48</sup> Verwendung in der effektiven Katalyse für *Aza-Diels-Alder* Reaktionen. Teilweise wurden sie dabei mit Triflaten von Elementen der seltenen Erden, wie Scandium, bzw. mit Triflaten von Elementen aus der Reihe der Lanthaniden, wie Lanthan selbst oder auch Ytterbium, kombiniert<sup>47,49,50,51</sup>. Ein großer Vorteil ausser ihrer beachtlichen Regio- und Stereoselektivität, was für die Synthese von Cleistopholin von geringer Bedeutung war, lag darin, dass sie wirklich nur in katalytischen Mengen von 0.5 – 20 mol% einzusetzen waren. Für die klassischen Lewis Säuren waren dagegen oftmals sogar mehr als stöchiometrische Mengen erforderlich auf Grund ihrer starken Koordination zu den Heteroatomen (vor allem zu Stickstoffatomen)<sup>52</sup>. Die unternommenen Versuche zur Katalyse der Hetero-*Diels-Alder* Reaktion erbrachte trotz unterschiedlicher Moläquivalente und Lösungsmittel, die eingesetzt wurden, wiederum keine Verbesserung.

Darüber hinaus variierte ich auch die Mengen an eingesetzten Edukten, ihre Reihenfolge der Zugabe, die eingesetzten Lösungsmittel, sowie die verwendeten Reaktionszeiten und -temperaturen. Auch die Kombination einzelner Parameter, die modifiziert wurden, wurden realisiert.

Meine letzte Veränderung bestand in der Verwendung von Ultraschall, wie es Bouaziz und Mitarbeiter<sup>53</sup> bei der Addition von Crotonaldehyd-dimethylhydrazon an *para*-Chinone unternahmen. Als auch hierdurch kein positiver Effekt zu erzielen war, beließ ich es dabei.

Ungeachtet dessen, ob die Ansätze unter Normalatmosphäre oder unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt wurden, unterschieden sich die Ausbeuten an Cleistopholin nicht nennenswert.

Durch ein moderates *scaling up* (3 bis 5 fache Ansatzgröße) konnte dahingehend von mir eine Verbesserung der Methode erzielt werden, dass beim Alkalisierungsschritt bei der Arbeitsvorschrift nach Bracher, der größte Anteil an nicht weiter aufzureinigendem Cleistopholin als Niederschlag ausfiel. Dadurch konnte die aufwendige Aufreinigung mittels FSC deutlich reduziert werden.

Peterson et al.<sup>29</sup> gelang ihren Angaben nach in einem 20 fachen Ansatz der Synthese von Cleistopholin nach Bracher noch eine Ausbeute von 52 %.

Abschliessend eine Übersicht über die von mir im Rahmen dieser Arbeit variierten Parameter im Vergleich zur Originalvorschrift von Bracher („fett gedruckt“).

Lösungsmittel:

**Xylol** (Isomerengemisch), Toluol, Chlorbenzol, Chloroform.

Temperatur:

**140 °C**, 130 °C, 110 °C, 60 °C, Raumtemperatur.

Zusätze:

Magnesiumsulfat, Ionenaustauscherharz (sauer), Benzoylchlorid, Natriumhydrogencarbonat, aktiviertes Mangandioxid, Indiumtrichlorid.

Reaktionszeit:

48 Stunden, 12 Stunden, **6 Stunden**, 4 Stunden, 1 Stunde, 0.5 Stunden.

Stöchiometrie (Dien zu Dienophil):

2.0 zu 1.0, **1.30 zu 1.0**, 1.0 zu 1.0, 1.0 zu 1.3, 1.0 zu 2.0.

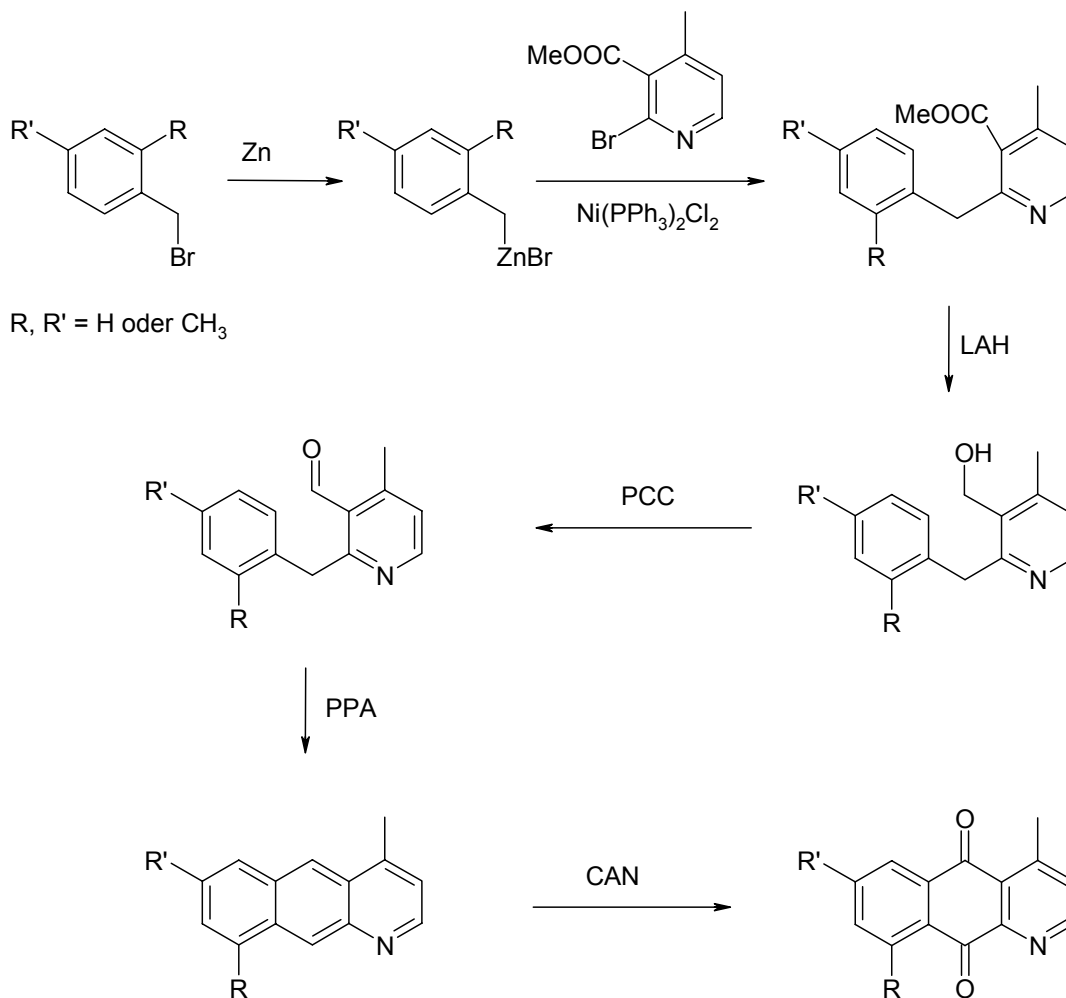
Sonstiges:

Ultraschall, **Zugabe des Diens zum Dienophil**, Zugabe des Dienophils zum Dien, parallele Zugabe von Dien und Dienophil, langsame Zugabe, zügige Zugabe, **Zugabe bei Raumtemperatur**, Zugabe in vorgeheizte Lösungsmittel.

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass keine der unternommenen Modifikationen, auch in Kombination untereinander, eine entscheidende Verbesserung in der Synthese herbeiführen konnte. Die Darstellung von Cleistopholin nach Bracher erfordert ein hohes Maß an Routine, um die publizierte Ausbeute reproduzierbar erreichen zu können. Sie ist aber mit entsprechender Erfahrung und durch Einsatz von Edukten höchstmöglicher Qualität regelmäßig zu erreichen.

Ergänzend sei an dieser Stelle erwähnt, dass im Jahre 2000 von Krapcho und Ellis<sup>54</sup> eine Synthese von Cleistopholin und methylierten Analoga publiziert haben, die einer gänzlich anderen Synthesestrategie folgt. Sie setzen dabei im Schlüsselschritt in einer Nickel-katalysierten regiospezifischen Kupplung Benzylzinkbromide mit 2-Brom-4-methylnicotinsäuremethylester um. Das 2-Benzylnicotinsäure-Derivat wird in der Folge

zum Azaanthracen-Derivat cyclisiert und zum Azaanthrachinon Cleistopholin oxidiert. Auch wenn der Schlüsselschritt in 86 %iger Ausbeute verläuft, ist die Ausbeute an Cleistopholin geringer als bei der Methode nach Bracher. Dafür ist aber eine andere Option, Substituenten von Beginn an einzubringen, gegeben.



**Abb. 22:** Synthese von methylierten Cleistopholin-Derivaten nach Krapcho und Ellis

## Variationen am Cleistopholingrundgerüst

### Durch modifizierte Synthesebausteine

Durch modifizierte Synthesebausteine konnten mehrere variierte Cleistopholin-Grundgerüste dargestellt werden.

Mit dem Ziel, die Methylgruppe in Cleistopholin durch einen Phenylring zu substituieren, setzte ich das 2-Brom-1,4-naphthochinon mit dem Dimethylhydrazon des Zimtaldehyds nach der Methode von Bracher um. Zur Synthese des Zimtaldehyddimethylhydrazons folgte ich dabei einer Vorschrift von Said, Skarzewski und Mlochowski<sup>55</sup>. Das Hetero-*Diels-Alder*-Produkt **28** war auf Grund des sterisch sehr anspruchsvollen Phenylrestes aber nur in schlechten Ausbeuten darstellbar.

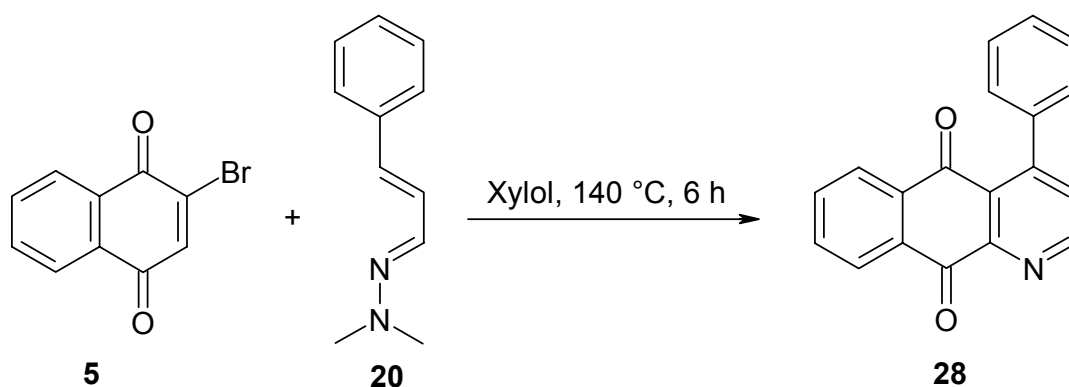


Abb. 23: Umsetzung von 2-Brom-1,4-naphthochinon mit dem Azadien **20**

Verbindung **28** wurde von Molina et al.<sup>56</sup> bereits Mitte der neunziger Jahre auf einem anderen Wege synthetisiert. Im Rahmen einer allgemeinen Methode zur Darstellung von 4-Aryl-1-azaanthrachinonen setzten diese Iminophosphorane mit einem geeigneten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd in Nitrobenzol um. Dabei entstand die 4-Phenylverbindung **28** in 55 % Ausbeute.

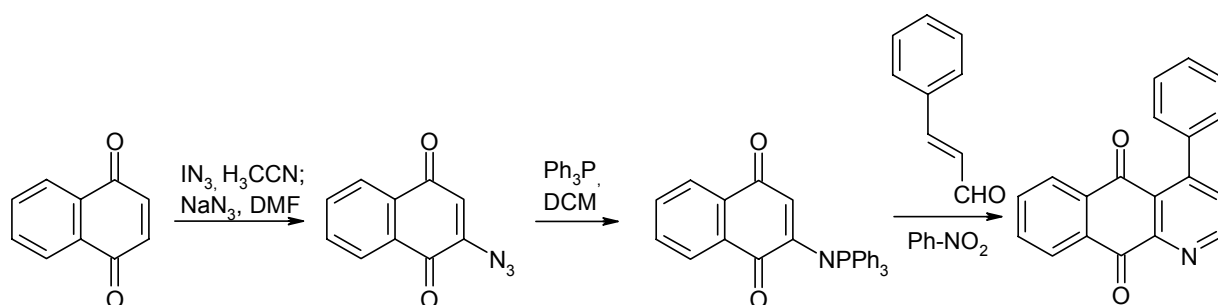
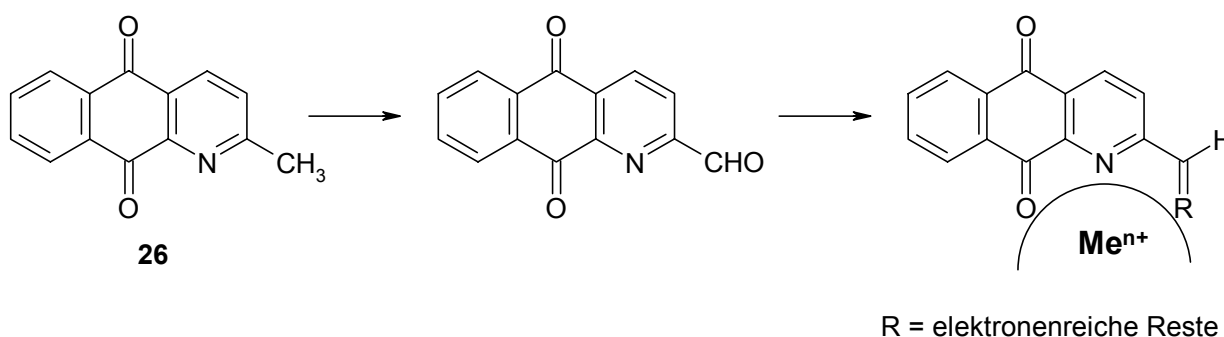


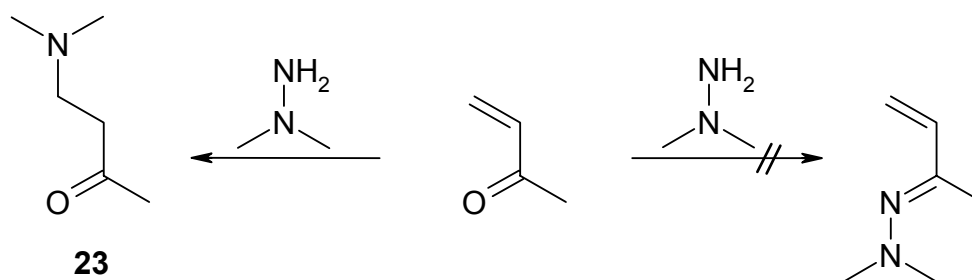
Abb. 24: Darstellung von **28** nach der Methode von Molina et al.

Da Cleistopholin durch seine CH-acide 4-Methylgruppe einen guten Ausgangspunkt zur weiteren Derivatisierung bietet, lag es nahe, auch das ebenfalls CH-acide stellungsisomere 2-Methyl-Derivat zu synthetisieren. Dies erschien umso vielversprechender, als dass eine Substitution mit Resten hoher Elektronendichte, wie Thiosemicarbazone<sup>57</sup>, Arylsulfonylhydrazone<sup>58</sup>, Pyridylhydrazone<sup>59</sup> oder basische Seitenketten in der Position direkt neben dem Pyridinstickstoff eine aussichtsreiche Chelatisierungsmöglichkeit für Metallionen eröffnet. Gerade hinsichtlich einer Wechselwirkung mit Metalloproteinasen, die ein vielversprechendes Ziel für die Angiogenesehemmung bei Tumoren darstellen<sup>60,61</sup>, ist dies ein lohnenswerter Ansatzpunkt.



**Abb. 25:** Syntheschema zur Darstellung von Chelatbildnern ausgehend von einem 2-Methyl-Derivat

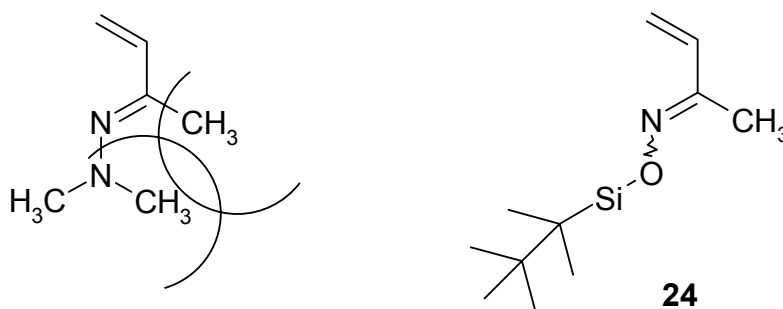
Bei der Synthese folgte ich zunächst der Methode zur Darstellung von Cleistopholin<sup>36</sup>. Anstelle des Dimethylhydrazons vom Crotonaldehyd setzte ich Methylvinylketon mit Dimethylhydrazin nach der Methode von Severin et al.<sup>42</sup> um. Eine entsprechende Menge des blassgelben Produkts setzte ich gleich mit 2-Brom-1,4-naphthochinon um. Nach Aufarbeitung war lediglich eine ganz geringe Menge an erwünschtem Produkt **26** zu erhalten. Die analytischen Daten waren plausibel und in sich schlüssig, aber die Ausbeute sehr unbefriedigend. Zur Abklärung der Ursachen wiederholte ich den Ansatz zur Darstellung des erwünschten Azadiens. Nach Aufarbeitung und NMR-Analytik des Produkts stellte ich fest, dass nur ein sehr geringer Anteil des beabsichtigten Azomethins entstanden war, während als Hauptprodukt das via *Michael*-Addition entstandene 4-Dimethylaminobutan-2-on **23** zu finden war.



**Abb. 26:** Umsetzung von 2-Butanon mit *N,N*-Dimethylhydrazin

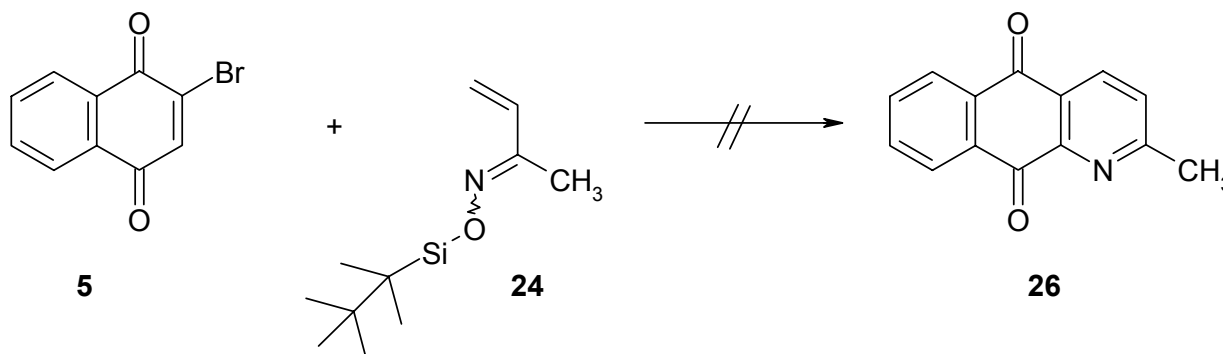
Dieses ist auf Grund der freien Position an der terminalen Methylengruppe sehr leicht zugänglich. In gleicher Weise ist der Carbonylkohlenstoff an Position 2 durch die Methylgruppe etwas schlechter zugänglich. Auch die Wiederholung des Ansatzes bei noch niedrigeren Temperaturen führte nicht zu nennenswerten Mengen des erwünschten Hydrazons. Die Entstehung des  $\beta$ -Aminoketons **23** wird in der Literatur<sup>62</sup> durch ein temporär ausgebildetes Pyrazolidin erklärt, das durch eine *Michael*-Addition und nachfolgende intramolekulare Azomethinbildung entsteht. Schließlich kommt es zum *N,N*-Bindungsbruch und Hydrolyse des Imins zum Keton.

Bei der Suche nach einem geeigneteren Azadien mit Methylgruppe neben dem Carbonylkohlenstoff stieß ich auf ein *O*-TBDMS-geschütztes Oxim des 2-Butanons, welches erfolgreich in Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen eingesetzt wurde<sup>63,64</sup>. Die Autoren konnten das *N*-Silyloxy-1-azadien durch Umsetzung von 2-Butanon mit *O*-TBDMS-Hydroxylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Molsieb (4 Å) gewinnen. Der Vorteil dieses Azadiens gegenüber dem Dimethylaminohydraton des Methylvinylketons soll darin bestehen, dass es sich in der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion nicht räumlich mit der Methylgruppe überlappt. Da mir jedoch die Synthese des Cleistopholin-Analogons **26** auch mit dem Dimethylhydrazon des Methylvinylketons gelungen war, ist das postulierte sterische Verbot zum Ablauf der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion kritisch zu betrachten.



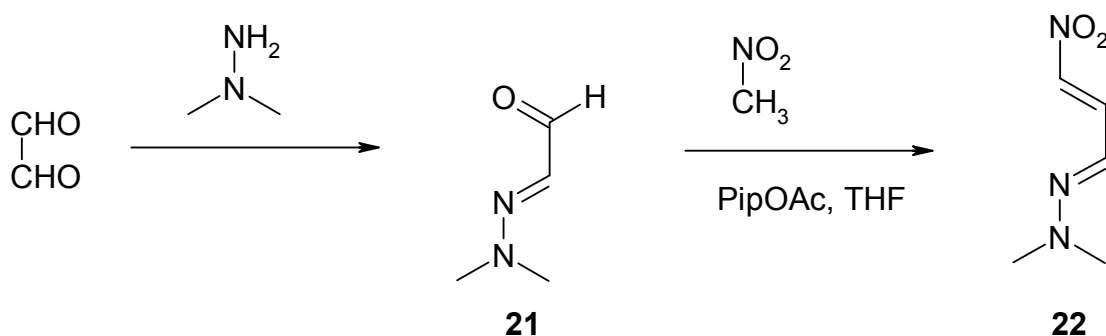
**Abb.27:** Sterische Aspekte zweier Azomethine des 2-Butanons als Azadiene

Die Umsetzung des O-TBDMS-geschützten Azadiens **24** mit 2-Brom-1,4-naphthochinon in Chlorbenzol führte jedoch nicht zum angestrebten Produkt **26**.



**Abb.28:** Umsetzung des Azadiens §Nr§ mit dem Dienophil §Nr§

Um an ein 1-Azaanthrachinon zu gelangen, das an Stelle der Methylgruppe in Position 4 eine Aminogruppe trägt, recherchierte ich nach einem geeigneten Azadien. Schließlich hatte Mayring<sup>65</sup> aus der Arbeitsgruppe von Severin ein Azadien synthetisiert, das statt der Methylgruppe im Crotonaldehyd-dimethylhydrazon eine Nitrogruppe trägt, die später zur Aminogruppe zu reduzieren sein sollte. Eine verbesserte Arbeitsvorschrift dieses Nitroazadiens beschrieb wenig später Riemann<sup>66</sup> aus der gleichen Arbeitsgruppe. Dieses wurde durch Kondensation von Dimethylhydrazin mit Glyoxal und anschließende *Knoevenagel*-Reaktion an der verbleibenden Aldehydfunktion mit Nitromethan dargestellt.



**Abb. 29:** Darstellung des Nitroazadiens **22** nach Riemann bzw. Mayring

Das Nitroazadien ist tiefrot gefärbt, da es sich um ein Dizameroctanin handelt. Zwischen dem doppelt gebundenen Sauerstoffatom und der terminalen Aminogruppe kann das freie Elektronenpaar in dem *push-pull*-System delokalisiert werden.



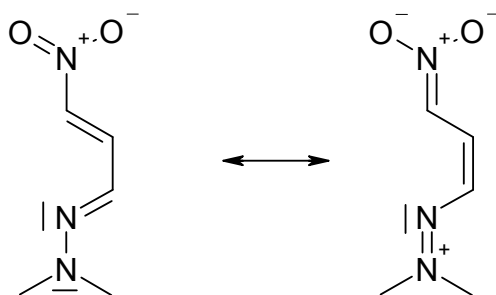


Abb. 30: Mesomere Grenzformeln des Nitroazadiens **22**

Da mit (*E*)-Methyl 4-dimethylhydrazono-2-butenolat ein Azadien mit sowohl elektronenziehendem als auch recht voluminösem Substituenten erfolgreich mit 2-Brom-1,4-naphthochinon umgesetzt werden konnte<sup>45</sup>, sollte dies mit dem Nitroazadien **22** ebenfalls möglich sein. An Stelle des erwarteten 4-Nitro-1-azaanthrachinons entstand jedoch lediglich das 1-Azaanthrachinon (Norcleistopholin, **27**). Ein Wiederholungsansatz verlief in gleicher Weise, also unter Eliminierung des Nitrosubstituenten. Auch weitere Variationen in der Synthese analog derer, die ich zur Optimierung der Synthese von Cleistopholin vornahm, konnten nicht das beabsichtigte Produkt entstehen lassen. Obwohl dies für die Aromatisierung des neu aufgebauten Pyridinringes nicht erforderlich war, kam es bei der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zur Abspaltung der Nitrogruppe.

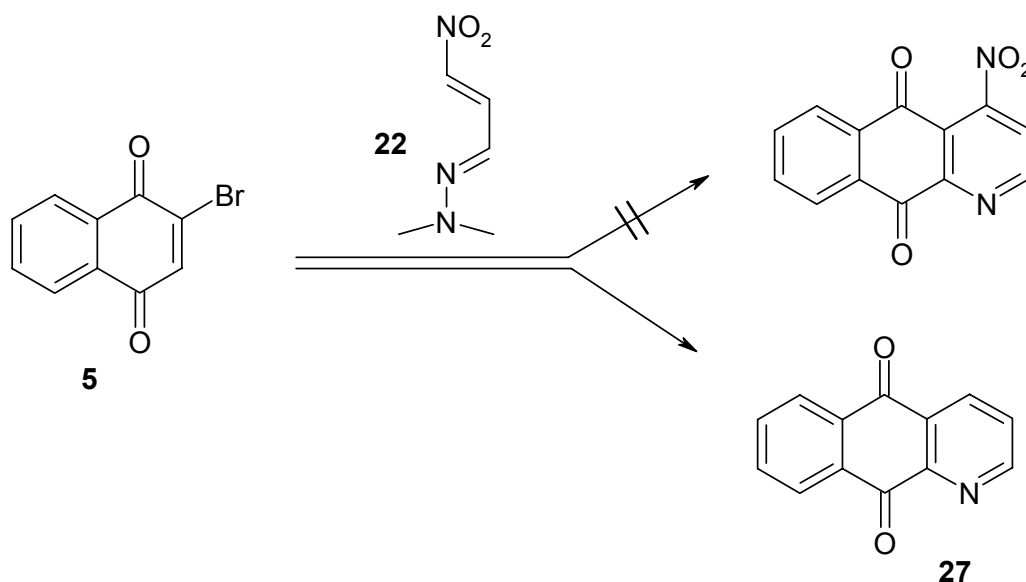
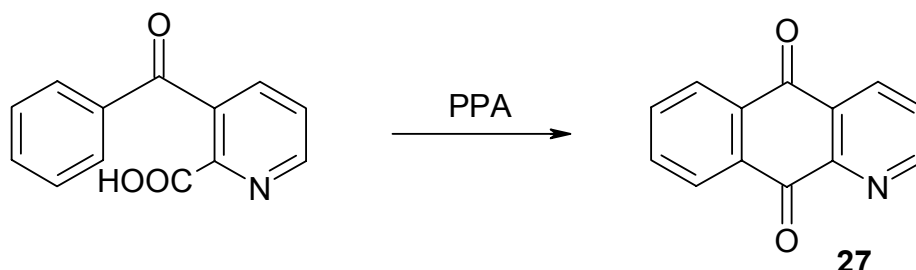


Abb. 31: Umsetzung des Nitroazadiens **22** mit 2-Brom-1,4-naphthochinon

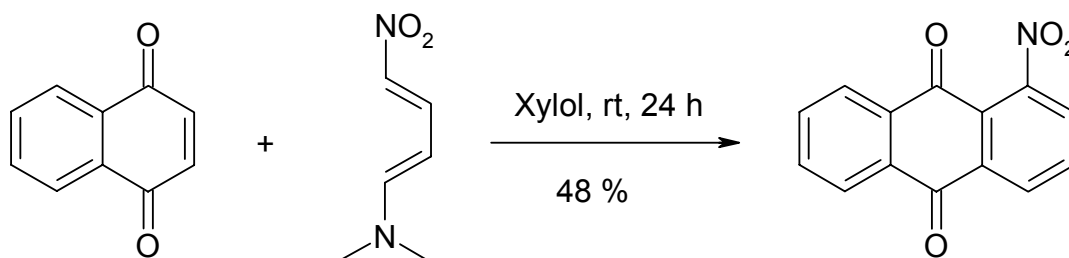
Um letzte Zweifel an der Entstehung von Norcleistopholin **27** auszuräumen, stellte ich diese Verbindung in einer Polyphosphorsäure-vermittelten Cyclisierungsreaktion von 3-Benzoyl-pyridin-2-carbonsäure<sup>67</sup> darstellen.



**Abb. 32:** Darstellung von Norcleistopholin **27** ausgehend von 3-Benzoyl-pyridin-2-carbonsäure

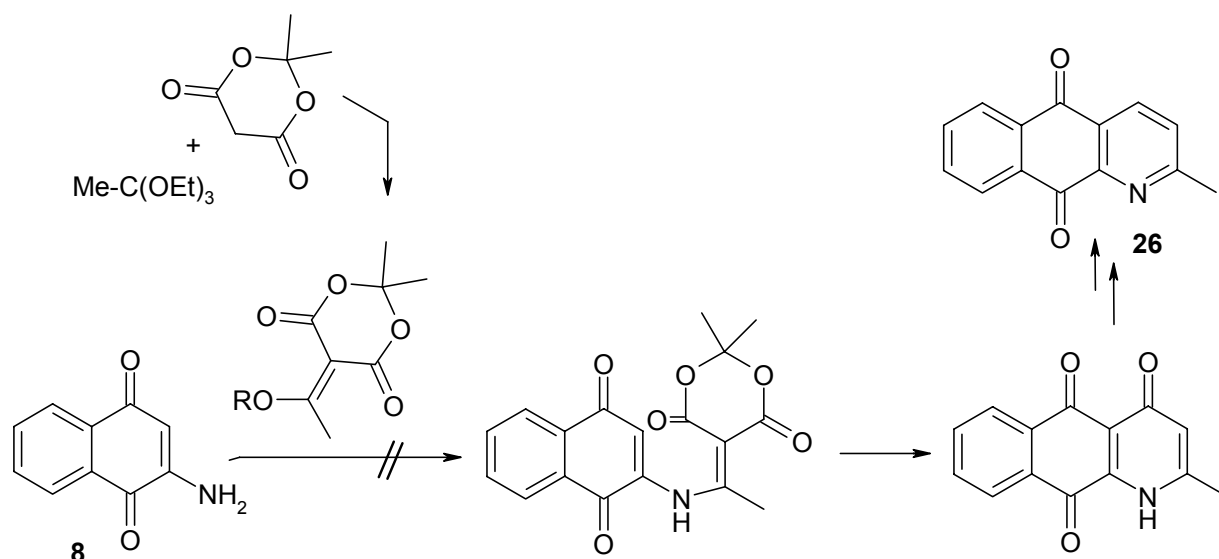
Die spektroskopischen Daten der auf den beiden vorgenannten Wegen erhaltenen Verbindung stimmten in allen Belangen überein.

Auch wenn das Nitrition eine hervorragende Abgangsgruppe darstellt, wie es beispielsweise in der *Nef*-Reaktion<sup>68</sup> der Fall ist, habe ich keine plausible Erklärung, warum es in diesem Falle abgespalten wurde. Zudem konnten Tobinaga et al.<sup>69</sup> zeigen, dass Nitrodienamine mit Naphthochinonen in einer [4+2]-Cycloadditionsreaktion zu Nitroaromaten reagieren können.



**Abb. 33:** [4+2]-Cycloaddition von einem Nitrodienamin mit einem Chinon nach Tobinaga

Schließlich versuchte ich, in Anlehnung an die Synthese von Meridin durch Bontemps<sup>70</sup> ein primäres Arylamin mit dem Kondensationsprodukt von Triethylorthoacetat und Meldrums Säure umzusetzen.



**Abb. 34:** Versuch zur Synthese eines 2-Methylderivats ausgehend von einem primären Arylamin

Während die Umsetzung mit Trialkylorthoformiaten und Meldrums Säure in der Literatur<sup>71</sup> vielfach beschrieben ist, ging es mir darum, durch Wahl des homologen Orthoacetats gleich die spätere Methylgruppe miteinzuführen. Um die Methode ausreichend gut einschätzen zu können, unternahm ich aber zunächst dennoch Versuche mit Orthoformiat. Die typische rötliche Färbung des O-Alkylmethylidenedimethyldioxolandiols war ein guter Indikator für den Verlauf der Reaktion. Da ich Gleiches auch bei der Umsetzung mit Orthoacetat beobachten konnte, setzte ich unmittelbar mit der Arylamin-Komponente um. Aber sowohl bei Verwendung von 2-Amino-1,4-naphthochinon als auch mit dem elektronenreicheren 2-Amino-1,4-dimethoxynaphthalin konnte die Cyclisierungsvorstufe, das Aminoethyliden-Meldrumsäure-Derivat nicht erhalten werden. Marcos und Mitarbeiter<sup>72</sup> gelang in geringen Ausbeuten immerhin die Umsetzung von 2-Amino-1,4-naphthochinon mit Acetessigester, deren Produkt analog o. a. Vorgehensweise mit Diphenylether zum 2-Methyl-4-pyridon-Derivat cyclisiert werden konnte. Da die Ausbeuten keinen deutlichen Vorteil gegenüber meiner noch nicht optimierten Methode mit einem Methylvinylketon-Derivat (s. S. 44) versprochen, stellte ich meine Bemühungen auf diesem Wege zu einem 2-Methylderivat zu gelangen ein.

Durch Verwendung von substituierten Naphthochinonen als Dienophile, wie z. B. 2-Brom-5-hydroxy-1,4-naphthochinon, in der Synthesestrategie nach Bracher sollten die entsprechend substituierten Cleistopholine zugänglich sein. Um dies bestätigen zu können, wollte ich das 2-Brom-5-hydroxy-1,4-naphthochinon in Analogie zum 2-Brom-

1,4-naphthochinon aus 1,5-Dihydroxynaphthalin darstellen. Die Methode war aber nicht vom 1-Naphthol auf das 1,5-Dihydroxynaphthalin übertragbar. Erst das 1,5-Diacetoxynaphthalin ließ sich nach der Methode von Grunwell et al.<sup>43</sup> mit NBS in Eisessig und Wasser zum 2-Brom-5-acetoxy-1,4-naphthochinon umsetzen.

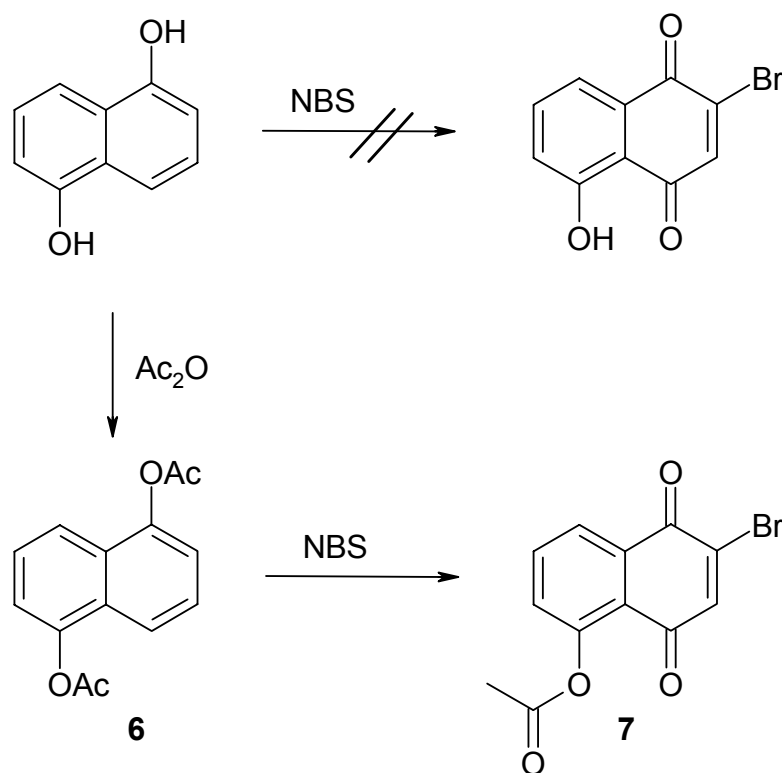
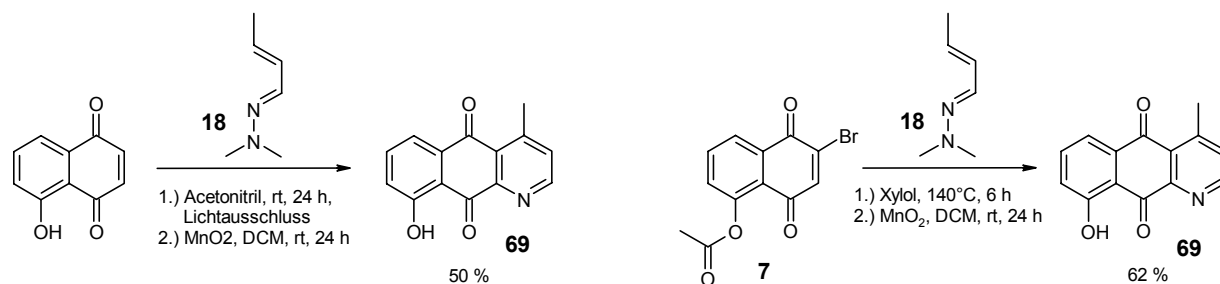


Abb. 35: Darstellung von 2-Brom-5-acetoxy-1,4-naphthochinon 7

Das substituierte Chinon **7** konnte mit dem Azadien **18** zum 9-Hydroxycleistopholin **69** umgesetzt werden. Gleichzeitig konnte auch noch die Zwischenstufe **71** gewonnen werden. Anders als bei der Synthese von Chigr und Mitarbeitern<sup>37</sup> erhält man durch den Bromsubstituenten in **7** eine völlige Regioselektivität, und es entsteht nur 9-Hydroxycleistopholin. Während Chigr und Mitarbeiter<sup>37</sup> von Juglonacetat ausgingen, fielen die beiden Regioisomere (6-Acetoxycestopholin und 9-Acetoxycestopholin) im Verhältnis 1:2 bei einer wesentlich geringeren Ausbeute an. Durch Zusatz von Acetanhydrid konnten sie 6-Acetoxycestopholin und 9-Acetoxycestopholin immerhin im Verhältnis 4:1 bei einer Gesamtausbeute von 70 % gewinnen. Ausgehend von Juglon erzielten sie eine quantitative Regioselektivität bei Raumtemperatur zu Gunsten von 9-Hydroxycleistopholin, während ausgehend von O-Methyljuglon unter Erhitzen (100 °C) ausschließlich 6-Hydroxycleistopholin entstand.

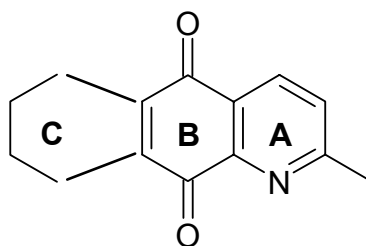


**Abb. 36:** Vergleich der Synthesen von **69** nach Chigr et al. und Bracher/Dombeck

Durch Acetylierung von 9-Hydroxycleistopholin erhielt ich **71** in fast quantitativer Ausbeute. Damit konnte auch 9-Acetoxycleistopholin regioselektiv (Chigr et al.: 4:1) und in etwas höherer Ausbeute (61 %, Chigr et al.: 56 %) dargestellt werden.

Auf Grund der Möglichkeit, dass 9-Hydroxycleistopholin eine Wasserstoffbrücke zur Carbonylgruppe am C-10 ausbilden kann, verfügt es über ein annähernd identisches Laufverhalten (in Ethylacetat) wie 9-Acetoxycleistopholin. Darüber hinaus verfügen beide Verbindungen über eine ähnliche Gelbfärbung auf DC.

Eine ganz andere Synthesestrategie, um zu Cleistopholin-Grundgerüsten mit einer CH-aciden Methylgruppe in Position 2 zu gelangen, bestand in der Anellierung des Ringes C an ein methyliertes Chinolinchinon, welches die Ringe A und B abdeckt.



**Abb.37:** Synthesestrategie „Ring C“ an „Ringsystem A+B“

Idealerweise wird die Methylgruppe von vornherein mit dem Edukt eingebracht. Eine leicht zugängliche Ausgangsverbindung ist z. B. 8-Hydroxychinaldin. Diese ist zunächst zum 2-Methylchinolin-5,8-dion zu oxidieren. Standardverfahren dafür sind die Oxidation mit Cer-(IV)-Salzen, Fremy's Salz (Kalium-nitrosodisulfonat)<sup>73</sup> oder auch ein französisches Patent<sup>74</sup>, welches selektiv mit einem Tetraphenylporphin-Eisen-Komplex biomimetisch oxidieren kann. Die Anellierung des Ringes C kann über diverse Diene<sup>75,76,77</sup> erfolgen.

## Durch Funktionalisierung von Cleistopholin

Für Funktionalisierungen von Cleistopholin bieten sich vor allem Reaktionen am aromatischen Grundkörper an. Hierbei versuchte ich vor allem die klassischen elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktionen, Bromierung und Nitrierung, anzuwenden.

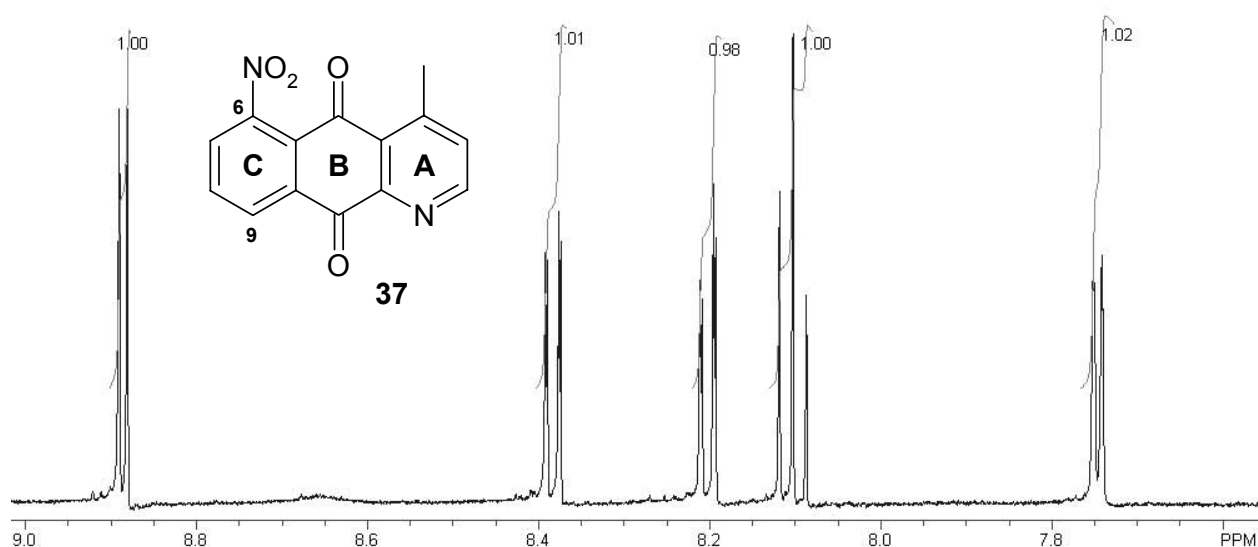
Der Versuch, Cleistopholin mit Brom in Eisessig zu halogenieren, schlug fehl und erbrachte keine Umsetzung. Da das benzoidearomatische System anscheinend wegen des benachbarten Chinons zu elektronenverarmt ist, um eine elektrophile Substitutionsreaktion eingehen zu können, setzte ich das wesentlich elektronenreichere Annopholin, den Dimethylether des entsprechenden Hydrochinons als Edukt ein. Es stellte sich auch sehr rasch eine glatt verlaufende Reaktion ein. Das gewonnene Produkt erwies sich nach vollzogener Analytik als Cleistopholin. Somit ist es unter vorgenannten Reaktionsbedingungen zu einer oxidativen Demethylierung gekommen, was an eine milde Variante der Etherspaltung mit Bromtribromid erinnert.

Mit der Zielsetzung durch eine Nitrierung des Grundgerüsts und anschließender Reduktion eine Aminogruppe einführen zu können, unternahm ich verschiedene Nitrierungsversuche. Zunächst wurde Cleistopholin in Eisessig gelöst und mit konzentrierter Salpetersäure (65 %) versetzt. Weder bei Raumtemperatur noch unter mehrstündigem Erwärmen stellte sich eine Reaktion ein. Genauso verhielt es sich mit konzentrierter Salpetersäure als ausschließlichem Lösungsmittel. Es konnte lediglich die Bildung des  $\text{HNO}_3$ -Salzes festgestellt werden.

Um dennoch eine Nitrierung zu erreichen, folgte ich einer Methode von Banik und Mitarbeitern<sup>78</sup>, die auf mit Bismutnitrat imprägniertem Montmorillonit basiert. Unter Montmorillonit versteht man quellfähiges Tonmaterial auf Basis von Aluminiumhydroxysilikaten. Sie werden in der Chemie vielseitig als Träger für verschiedene, zumeist anorganische Reagenzien verwendet. Durch die massiv vergrößerte Oberfläche und der daraus resultierenden großen Kontaktfläche ergeben sich katalytische Effekte, auf Grund derer Reaktionen ablaufen, die sonst nicht oder nur sehr eingeschränkt stattfinden.

Für das Cleistopholin erhoffte ich mir, mit dieser Methode die beabsichtigte Nitrierung realisieren zu können. Ich präparierte mit konzentrierter Schwefelsäure schwefelsaures Montmorillonit K 10 her und setzte es mit Bismutnitrat in THF zur Nitrierung ein. Da sich keine Umsetzung zeigte, ersetzte ich das THF ganz durch konzentrierte Schwefelsäure und erwärmte den Ansatz. Unter diesen Bedingungen konnte nach einiger Zeit ein

weiterer Fleck bei der DC-Kontrolle ausgemacht werden. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung erhielt ich ein Mono-Nitro-Derivat vom Cleistopholin. Durch das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war zweifelsfrei zu erkennen, dass die Nitrierung am Ring C in Position 6 oder 9 erfolgt sein musste, da unter den verbliebenen fünf aromatischen Signalen kein Singulett enthalten war, sondern zwei Dubletts und ein Triplett für die Protonen am Ring C. Darüber hinaus zeigen die beiden Dubletts, die genauer betrachtet Doppeldubletts sind, eine zweite, für *meta*-Kopplungen typische Kopplungskonstante von  $J = 1.2 \text{ Hz}$ .



**Abb. 38:** Aromatenbereich des  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums von **37**

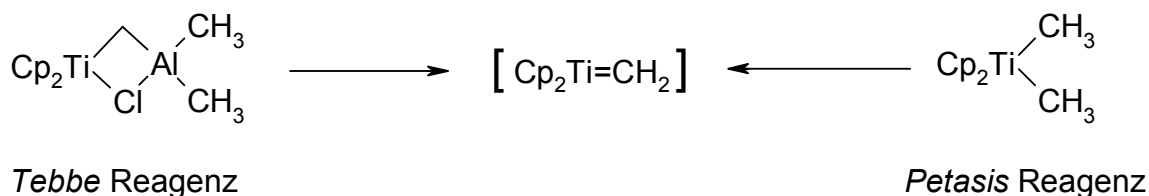
Von den beiden aromatischen Protonen des Pyridinrings ist eines stets sehr tieffeldverschoben (2-H) und das andere (3-H) dagegen nur mäßig entschirmt. Auf Grund der übereinstimmenden Kopplungskonstanten ( $J = 4.9 \text{ Hz}$ ) sind diese beiden Signale zweifelsfrei zu charakterisieren. Damit bleiben nur die drei restlichen Signale für die Protonen am Ring C übrig. Die Signallage des  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrums bestätigt eine Substitution an Position 6 oder 9 mit einer erwartungsgemäßen Tieffeldverschiebung für das Kohlenstoffatom in *para*-Position, welches gleichzeitig ein tertiäres sein muss und auch ist.

Auf Grund der Unterschiedlichkeit des Elektronenzuges der beiden Carbonylgruppen im Ring B, von denen das am C-5 ein vinyloges Amid ist und ihren dementsprechend unterschiedlichen Effekten auf die Elektronendichte an den Kohlenstoffatomen im Ring C, spricht alles für eine Substitution an Position 6. Ein endgültiger Strukturbeweis konnte mit spektroskopischen Experimenten nicht erbracht werden.

Die Darstellung eines Nitro-Derivats von Cleistopholin erfolgt nur unter äusserst drastischen Bedingungen und verläuft auch nur in sehr mäßigen Ausbeuten. Daran wird ersichtlich, wie schwer eine klassische elektrophile aromatische Substitution am Grundgerüst des Cleistopholins durchzuführen ist. Dies fügt sich wiederum in das Bild der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse über die chemischen Eigenschaften von Azaanthrachinonen.

Andererseits ist mit der Einführung einer Nitrogruppe die Möglichkeit gegeben, durch Reduktion und nachfolgende Alkylierung zu vielversprechenden Analoga von Derivaten mit zytotoxischer Aktivität<sup>79,80</sup> zu gelangen.

Um zu einem Grundgerüst mit CH-acider Methylgruppe in Position 2 zu gelangen, unternahm ich auch einen Versuch, dieses ausgehend von Cleistopholin-*N*-Oxid nach Nicolaou und Mitarbeiter<sup>81</sup> zu erreichen. Im Rahmen von Untersuchungen zu neuartigen Reaktionen mit Titanocen-Methylidenen konnten diese bei Umsetzungen von Pyridin-*N*-Oxiden eine C-Methylierung in *ortho*-Position erreichen. Auch wenn der Pyridinring im Cleistopholin nicht unmittelbar mit einem unsubstituierten Pyridinring zu vergleichen ist, versuchte ich die Umsetzung dennoch. Als Titanocen-Methylidenquelle setzten Nicolaou und Mitarbeiter u. a. Tebbe Reagenz ein. Ursprünglich wollten sie es zur effektiven Deoxygenierung von Sulfoxiden und *N*-Oxiden einsetzen, erzielten jedoch im Falle des Pyridin *N*-Oxids eine unerwartete Methylierung zum  $\alpha$ -Picolin.



Cp = Cyclopentyl

**Abb. 39:** Reaktiver Titanocen-Methyliden-Komplex aus Tebbe bzw. Petasis Reagenz

Es entsteht dabei aus Tebbe Reagenz eine reaktive Titan-(IV)-Spezies, die einen Carben-initiierten Prozess durchläuft. Um ausschließen zu können, dass das in Tebbe Reagenz enthaltene Aluminium eine Rolle spielt, wurden auch Versuche mit Petasis Reagenz unternommen, die vergleichbare Ergebnisse bei längeren Umsetzungszeiten erbrachten.



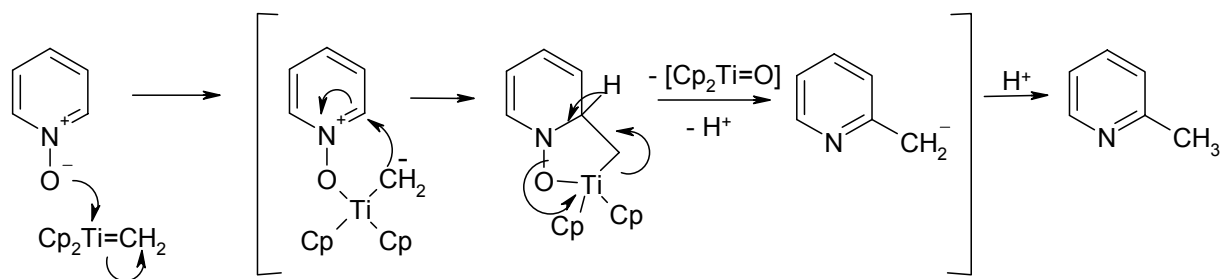


Abb. 40: Vorschlag von Nicolaou et al. zum Reaktionsmechanismus

Das *N*-Oxid von Cleistopholin ließ sich unter den genannten Bedingungen nicht in sein 2-Methyl-Derivat **26** überführen. Dies könnte in der bereits vorhandenen CH-aciden Methylgruppe im Cleistopholin-*N*-Oxid begründet sein, auf Grund dessen die Verbindung zu Umlagerungsreaktionen wie von Boekelheide<sup>178</sup> oder Katada<sup>179</sup> beschrieben, neigt. Denkbar wäre auch eine Inaktivierung des Titan-Komplexes durch Chelatisierung mit der Carbonylgruppe am C-10 in Verbindung mit dem *N*-Oxid. Der Ionenradius für das Titan in der vorliegenden Oxidationsstufe von „+IV“ und einer Koordinationszahl von „4“ beläuft sich auf 42 pm<sup>82</sup>. Damit wäre im weitesten Sinne eine Chelatisierung vergleichbar der Oxinatbildung vom ähnlich großen Magnesiumion „Mg<sup>2+</sup>“ möglich. Auch von den unwesentlich größeren Ruthenium und Molybdän, bekannt aus dem *Grubbs* resp. *Shrock*-Katalysator, sind solche Chelatisierungsvorfälle bei der Ringschlussmetathese (RCM) in der Literatur bekannt, weshalb die Zugabe von Titan-Ionen eine Lösungsmöglichkeit bietet.

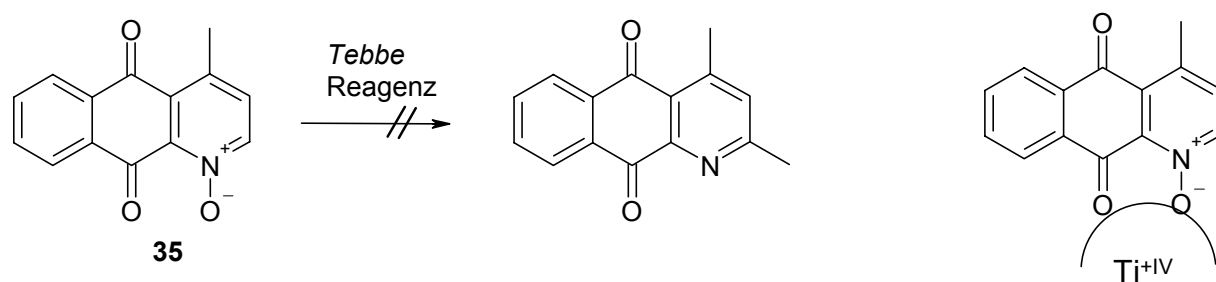


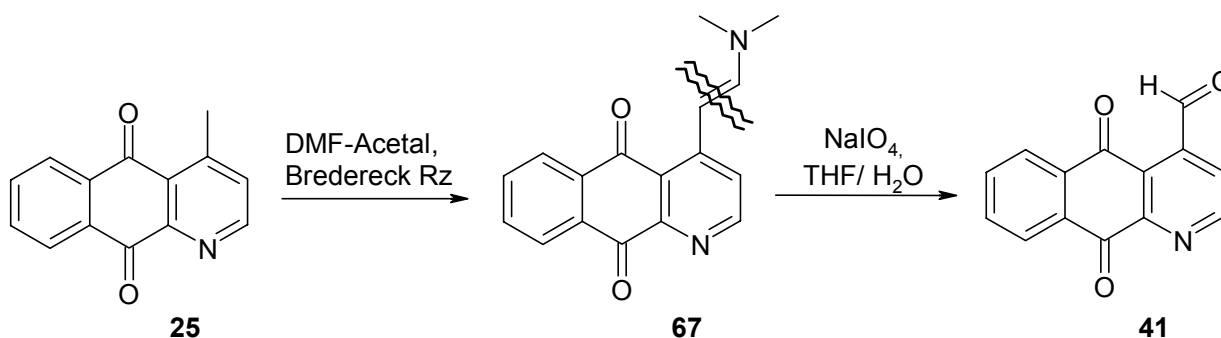
Abb. 41: Cleistopholin-*N*-Oxid plus Tebbe Reagenz und eine mögliche Chelatisierung

## **Cleistopholin- und Onychin-Derivate mit oxidierter $\gamma$ -Picolin- Partialstruktur**

Bei der Darstellung der entsprechenden Aldehyde, Alkohole und Carbonsäuren ging ich zunächst vom Cleistopholin aus, welches den ursprünglich zentralen Grundkörper meiner Arbeit darstellte. Die daran entwickelten Synthesewege zu den Derivaten mit Aldehyd-, Alkohol- und Carbonsäurestrukturelement habe ich dann für Onychin übernommen.

### **Synthesewege zum Aldehyd**

Mit der Synthese des Aldehyds **41** erhoffte ich mir eine vielseitige neue funktionelle Gruppe erschließen zu können. Ausgehend von dem mir bereits zugänglichen Enamin **67**, welches als Intermediat bei der Synthese von Sampangin durch Bracher<sup>36</sup> schon bekannt war, gab es eine von Vetelino und Coe<sup>83</sup> erstmalig beschriebene und später auch von Thummel et al.<sup>84</sup> sowie Le Bozec et al.<sup>85</sup> leicht modifizierte Methode zur oxidativen Enaminspaltung, die zu dem um ein Kohlenstoffatom kürzeren Aldehyd führt. Die mit Natriumperiodat in einem THF-Wasser-Gemisch operierende Vorgehensweise lehnt sich an die *Malaprade*-Spaltung an. Mit einem drei- oder vierfachen Überschuss an Oxidationsreagenz wird bei Raumtemperatur, ganz ohne Zusatz weiterer Reagenzien wie Osmiumtetroxid oder dergleichen, gearbeitet. Der Reaktionsverlauf kann dabei an der rasch fortschreitenden Entfärbung des als Azamerocyanin tiefroten Enamins verfolgt werden.



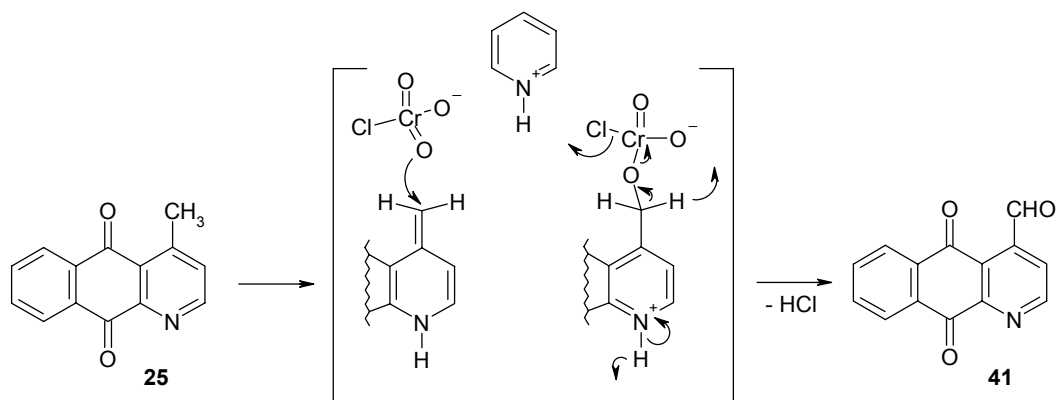
**Abb. 42:** Darstellung des Aldehyds **41** über das Enamin **67** mit Natriumperiodat

Auf Grund der unproblematischen Handhabung und der guten Ausbeuten war ein probater Zugang zum angestrebten Aldehyd **41** ausgehend vom CH-aciden Cleistopholin über das Enamin **67** möglich. Laut Vetelino und Coe scheitert diese

Reaktionssequenz bei Chinaldin und  $\alpha$ -Picolinen an ihrer nicht möglichen Überführung in die entsprechenden Enamine. Ein anderer Nachteil dieser Methode bezüglich meiner Syntheseplanung lag in dem Umweg über das Enamin, welches erst durch DMF-Acetale oder *Brederecks* Reagenz dargestellt werden musste. Um den unnötigen Einsatz von Reagenzien zu vermeiden, suchte ich nach alternativen Synthesestrategien, die die CH-acide Methylgruppe direkt in den Aldehyd überführen könnte.

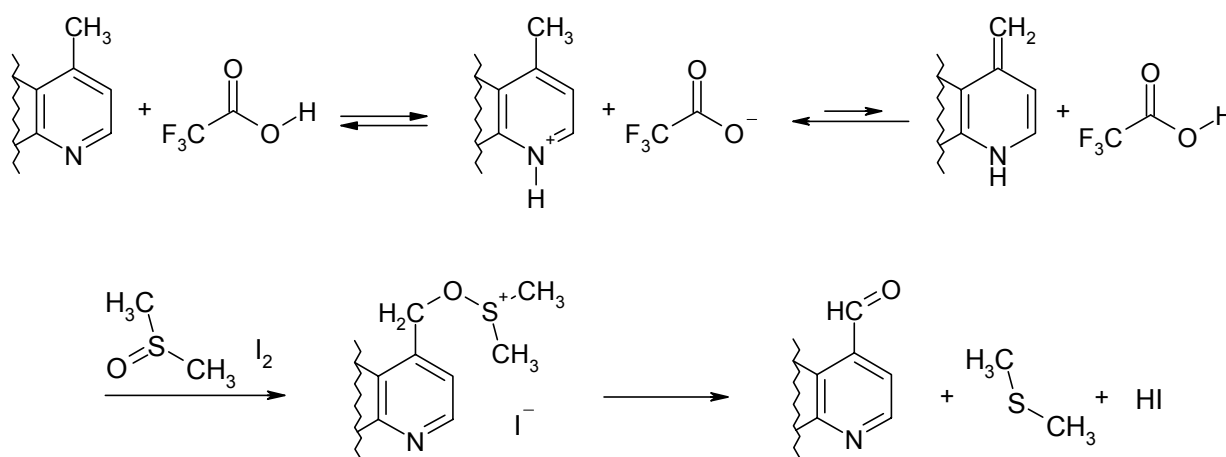
Achremowicz<sup>86</sup> schilderte eine Methode zur direkten oxidativen Überführung von Chinaldin und Lepidin in ihre Aldehyde mittels Selendioxid in siedendem Dioxan. Abgesehen von der Giftigkeit der Selenverbindung, die auch als Katalysator bei der im Rahmen der Kjeldahl-Bestimmung durchgeführten Aufschlussreaktion verwendet wurde, galt es, einen kontrollierten Überschuss an Reagenz zu vermeiden, da es sonst zu Oxidationen bis zur Carbonsäure kommt. Ist die Carbonsäure erst einmal entstanden, führt dies wiederum zu einem scharfen Abfall der Ausbeute des Aldehyds. Trotz mehrerer Versuche konnte ich die für Lepidin angegebene Ausbeute bei weitem nicht erreichen, womit diese Methode als brauchbare Alternative nicht in Frage kam.

Weitere Recherche der Literatur brachte mich zu einer Vorschrift von Mosher und Natal<sup>87</sup>, die aus 9-Methylacridin den entsprechenden Aldehyd unter Verwendung von Pyridiniumchlorochromat (PCC) in Dichlormethan darstellten. Die Reaktion lief unter moderaten Bedingungen ab und verwendete Magnesiumsulfat als Suspensionsmatrix für reduziertes Chrom. Aber auch diese Vorgehensweise konnte mit den recht guten Ausbeuten der Methode von Vetelino und Coe nicht mithalten, weshalb ich mich weiterhin nach einer möglichen Alternative bemühte. An einer Inaktivierung des Reagenzes durch Lagerung oder Alterung, wie im Patai angeführt, schließe ich aus, da ich verschiedene PCC-Reagenzien verwendet habe.



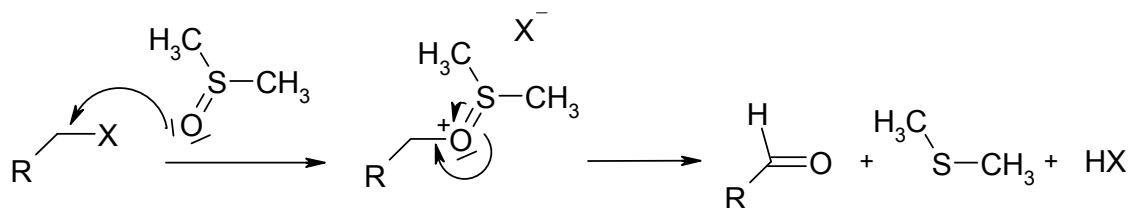
**Abb. 43.:** Darstellung von 4-Pyridylaldehyden aus 4-Picolinen mittels PCC

Schließlich stieß ich auf eine Literaturstelle<sup>88</sup>, in der die Synthese zytotoxischer Pyrrolo-[4,3,2-de]-chinoline als Topoisomeraseinhibitoren beschrieben wurde. Darin wurde die Vorgehensweise zur Oxidation eines 4-Methylchinolin-Derivates in seinen entsprechenden Aldehyd angeführt. Diese von Vismara, Fontana und Minisci<sup>89</sup> publizierte Vorgehensweise basierte auf der *in situ* generierten Oxidationspezies eines Oxyalkylsulfoniumiodids. Dieses wurde aus dem vielfältigen Reagenzgemisch bestehend aus Trifluoressigsäure, Iod, *tert.*-Butyliodid, Eisen(II)-chlorid Tetrahydrat und Dimethylsulfoxid, welches gleichzeitig als Lösungsmittel fungiert, gebildet. Die Autoren haben durch Variation der Zusammensetzung des Reagenzgemisches belegen können, dass der Wegfall einer der aufgeführten Komponenten zur erheblichen Einbuße an Ausbeute führt. Der daraufhin von Vismara, Fontana und Minisci postulierte Reaktionsmechanismus geht von einer reversiblen Protonierung am Pyridinstickstoffatom aus, die im Gleichgewicht mit einer unprotonierten Dienamin-Struktur steht. Letztere wird durch DMSO und Iod in ein O-(Pyridylmethyl)-dimethylsulfoniumiodid überführt, das den Aldehyd unter Bildung von Dimethylsulfid und Iodwasserstoff entstehen lässt.



**Abb. 44:** Postulierter Reaktionsmechanismus zur Synthese des Aldehyds **41** nach Vismara et al.

Eine sehr ähnliche Methode haben Markovac, Stevens, Ash und Hackley<sup>90</sup> bereits 1970 publiziert. Sie stellen darin Pyridin-2-carbaldehyde aus 2-Picolinen durch Iod und DMSO her. In Anlehnung an die *Kornblum-Oxidation*<sup>91</sup> vermuten Markovac et al. zunächst die Bildung einer Iodmethylverbindung, die anschließend mit DMSO reagiert, um oben erwähntes O-(Pyridylmethyl)-dimethylsulfoniumiodid zu bilden, welches thermisch oder basenkatalysiert in den Aldehyd und Dimethylsulfid zerfällt. Dies steht in Einklang mit der nach Kornblum benannten Überführung von Alkylhalogeniden bzw. -tosylaten in ihre Aldehyde durch Einsatz von DMSO als nucleophiler Sauerstoffdonor.

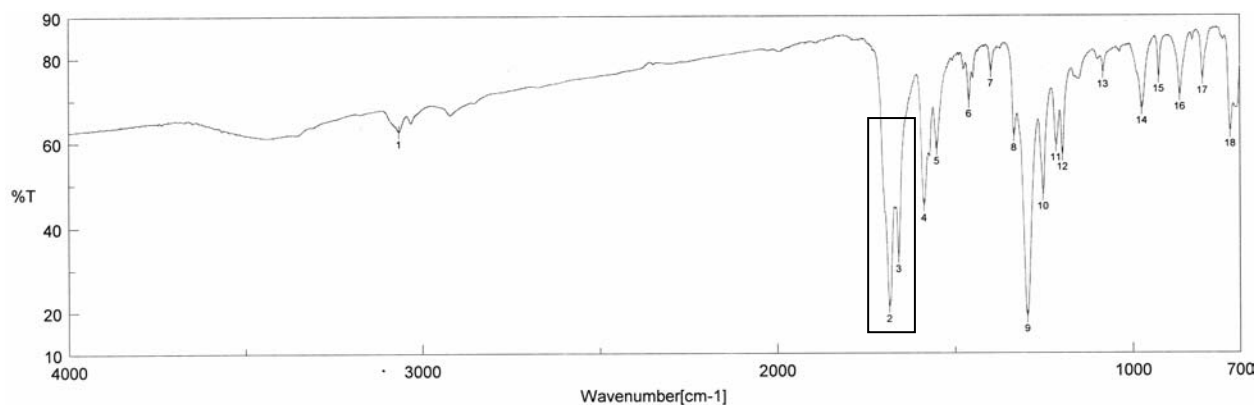


X = Halogenide,  
Tosylate

**Abb. 45:** Kornblum-Oxidation

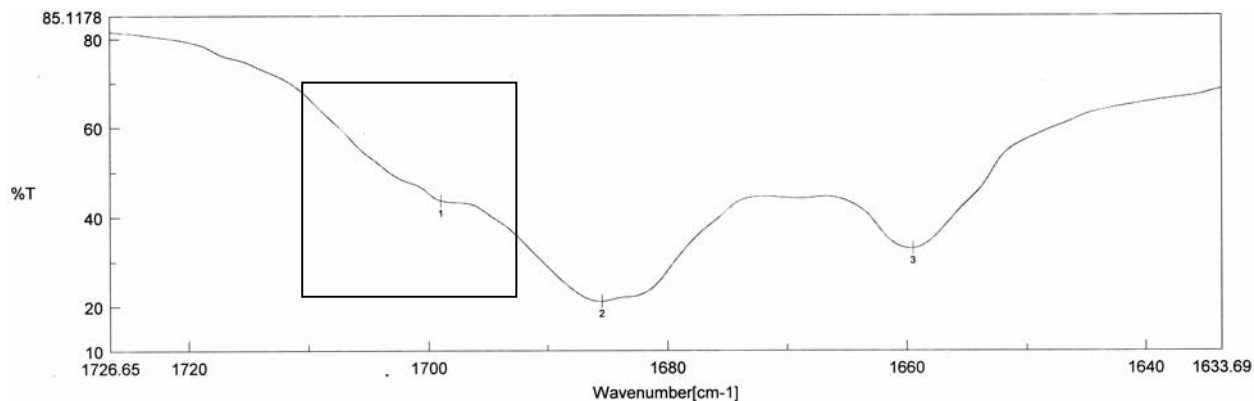
Mit der Methode von Vismara, Fontana und Minisci (Variante B) war nun eine quantitative Darstellung des Aldehyds **41** auf direktem Wege aus Cleistopholin möglich gewesen. Das Produkt fiel fast vollständig als Niederschlag an, der jedoch gründlich gewaschen werden mußte.

Dünnschichtchromatographisch zeigt der etwas lipophiler zu Cleistopholin laufende Aldehyd **41** eine markant blaugraue Verfärbung nach erstmaliger Exposition von UV-Licht der Wellenlänge von 254 nm. Während sein  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum mit dem Signal für das Aldehydproton bei 10.88 ppm ebenfalls sehr charakteristisch ist, habe ich im IR-Spektrum zunächst die neu hinzugekommene und als signifikant erwartete Carbonylbande des Aldehyds vermisst.



**Abb. 46:** IR-Spektrum von **41**

Erst nach Spreizung des Wellenzahlbereiches der Carbonylschwingungen wird eine Schulter an der Carbonylbande des Kohlenstoffatoms „C 10“ ( $\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$ ) deutlich.



**Abb. 47:** Gespreizter Bereich der Carbonylschwingungen

Die bei  $\nu = 1699 \text{ cm}^{-1}$  liegende Carbonylschwingung des Aldehyds wird durch Anwendung der rechnergestützten Derivativspektroskopie endgültig bestätigt. Dass die Carbonylbande des Aldehyds am unteren Ende des dafür zu erwartenden Wellenzahlbereiches liegt, ist einerseits mit der Einbindung in ein weitläufiges konjugiertes aromatisches System erklärbar. Andererseits wird diese offensichtlich stabile Form des Aldehyds durch viele Beobachtungen im präparativen wie im HPLC-analytischen Bereich der vorliegenden Arbeit bestätigt.

Abschließend soll noch angemerkt werden, dass der Aldehyd auch photoinduziert autoxidativ aus Cleistopholin-haltigen Lösungen in unterschiedlichem Ausmaß entstehen kann. Näheres hierzu ist in Kapitel H „Stabilitätsuntersuchungen zu Cleistopholin“ ausgeführt.

Nachfolgend eine zusammenfassende Übersicht über die Möglichkeiten der Darstellung des Aldehyds **41**.

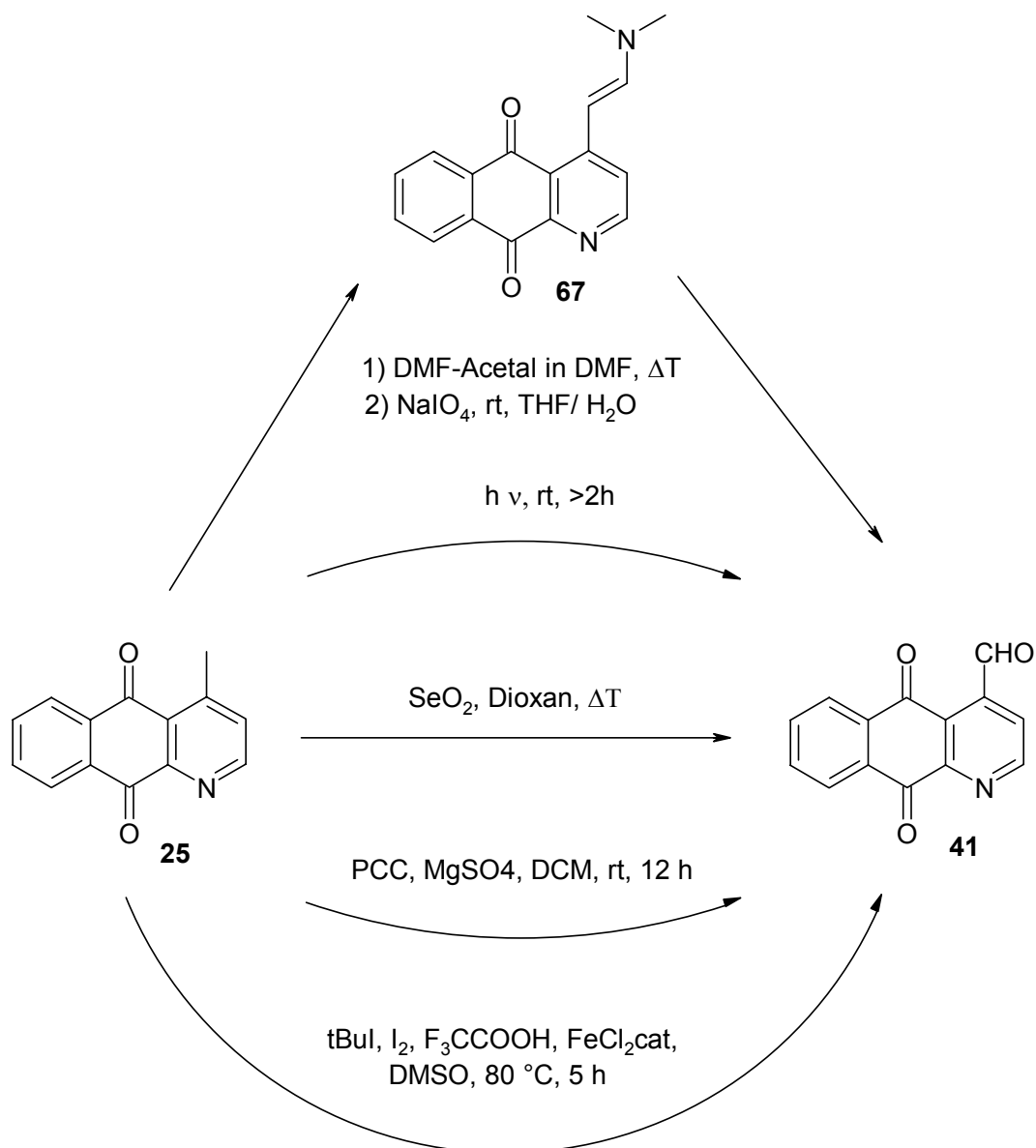


Abb. 48: Möglichkeiten der Darstellung von **41**

Bei der Darstellung des Aldehyds **89** habe ich mich auf die Methode von Vismara, Fontana und Minisci auf Grund ihrer präparativen Überlegenheit beschränkt. Sie liess sich ebenfalls mit einer sehr guten Ausbeute von 92 % auch auf Onychin anwenden.

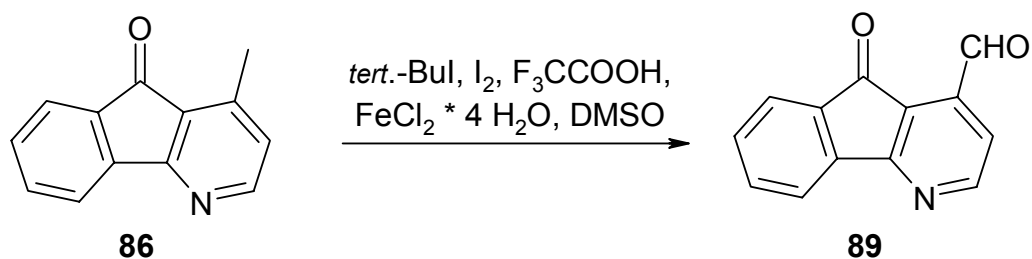


Abb. 49: Darstellung des Aldehyds **89** nach der Methode von Vismara et al.

### Syntheseweg zum Alkohol

Der Alkohol **40** konnte recht gut durch Reduktion des entsprechenden Aldehyds **41** dargestellt werden. Dieser wurde in Methanol suspendiert und mit einem Überschuss Natriumborhydrid versetzt. Zur Vermeidung eventueller Reoxidationen habe ich die Reaktion unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Da die Ausbeute mit dieser Methode akzeptabel war und das Chinon von der Reduktion unberührt blieb, habe ich nicht nach weiteren Darstellungsmethoden gesucht.

Der Alkohol lässt sich wiederum durch Luftsauerstoff und unter Lichteinwirkung recht leicht zum Aldehyd reoxidieren, vor allem in Lösung konnte ich dieses beobachten. Weitere Ausführungen dazu finden sich in Kapitel H „Stabilitätsuntersuchungen zu Cleistopholin“.

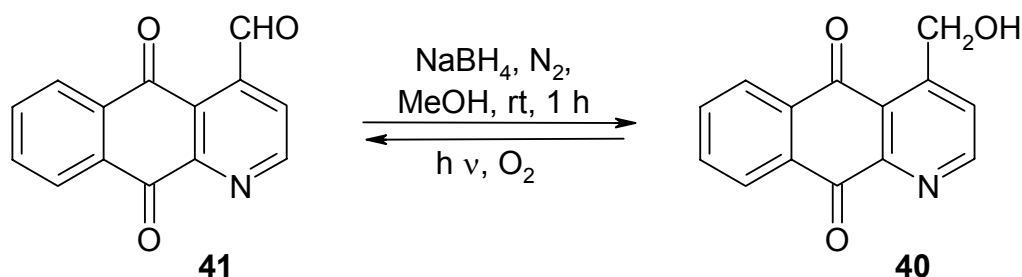


Abb. 50: Überführbarkeit von Alkohol **40** und Aldehyd **41**

Bei Versuchen die CH-acide Methylgruppe im Cleistopholin durch radikalische Seitenkettenhalogenierung zu funktionalisieren, erhielt ich nur das entsprechende Dibrommethyl-Derivat. Es war das typische Dibrommuster im Massenspektrum ( $m/z = 379/381/383$  1:2:1), zu sehen. Die Verbindung ließ sich jedoch nicht sauber aufreinigen. Ich führte die Reaktion unter Erwärmen in Tetrachlorkohlenstoff mit Benzoylperoxid (BPO) als Radikalstarter unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) als Bromierungsreagenz durch.

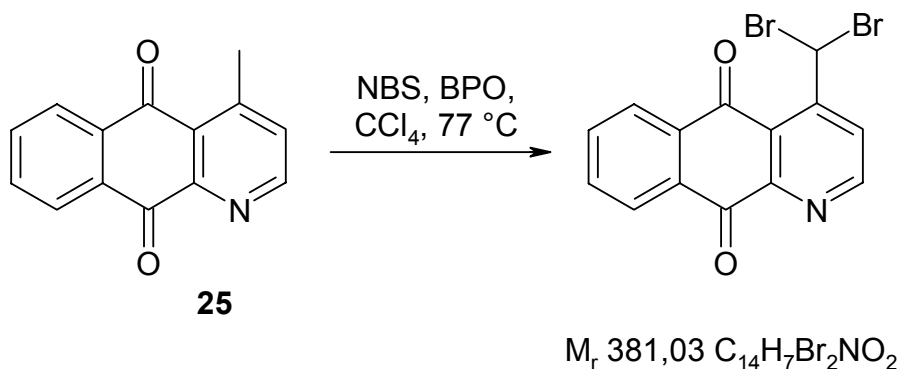
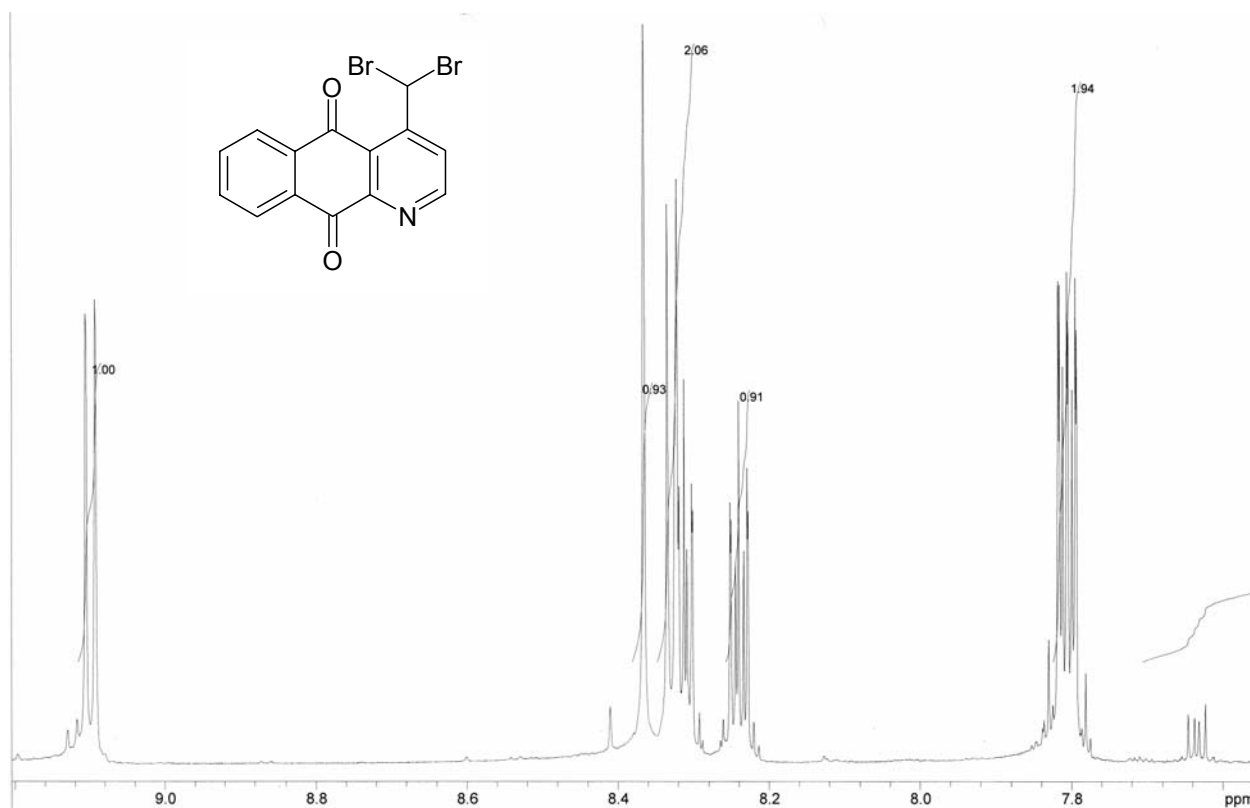


Abb. 51: Seitenkettenbromierung in Cleistopholin



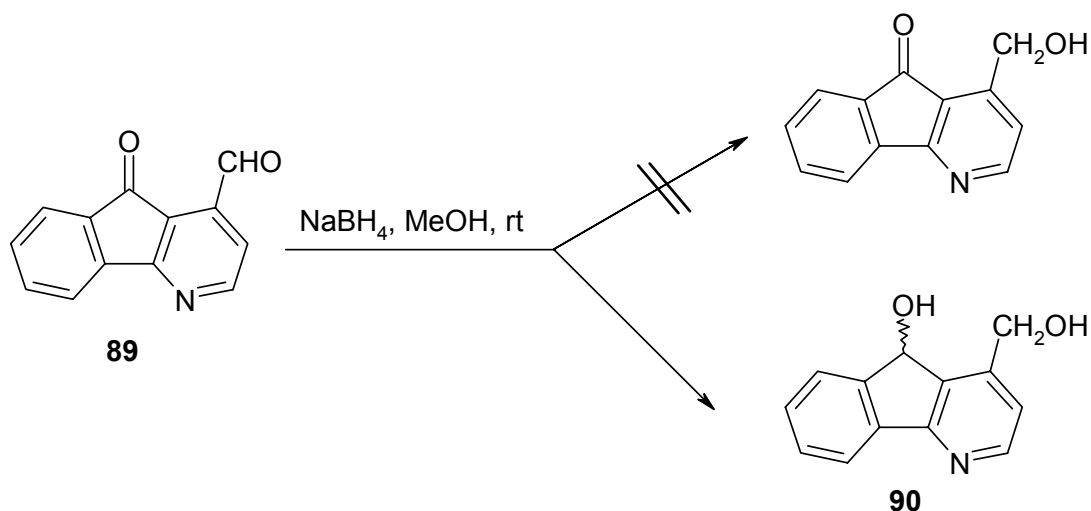
Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war das Signal für die Methylgruppe bei 2.92 ppm verschwunden. Stattdessen war im Aromatenbereich ein zusätzliches Signal aufgetreten. Dabei handelte es sich um ein Singulett bei einer Verschiebung von 8.37 ppm.



**Abb. 52:** Aromatenbereich des 4,4-Dibromcleistopholin

Auf Grund der zwischenzeitlich gefunden Darstellungsmöglichkeiten für den Aldehyd **41** und den Alkohol **40** habe ich die Versuche zu den Seitenkettenhalogenierungen nicht weiter verfolgt.

Für Onychin war mir die Darstellung des entsprechenden Alkohols ausgehend vom Aldehyd **89** nicht gelungen. Versetzt man ihn analog zur Vorgehensweise beim Clesitopholingrundkörper mit Natriumborhydrid in Methanol, so bildet sich nicht die angestrebte Hydroxymethylverbindung, sondern man erhält als Produkt die Dihydroxyverbindung **90**.



**Abb. 53:** Reduktion des Aldehyds **89** mit Natriumborhydrid

Entgegen meiner Erwartung war die Carbonylgruppe am C-5 unter diesen Bedingungen ebenfalls glatt reduziert worden. Dies war für mich umso überraschender, als dass sie Bestandteil eines vinylogenen Amids war, womit ein ausreichend großer Reaktivitätsunterschied zur Aldehydfunktion gegeben sein sollte. Andererseits steht das chemische Verhalten der Carbonylgruppe am C-5 in Einklang mit meinen später gemachten Beobachtungen im Rahmen der Synthese eines Analogons von Eberconazol. Näheres dazu findet sich am Ende von Kapitel D.

### Synthesewege zur Carbonsäure

Zunächst habe ich versucht die Carbonsäure **45** direkt aus Cleistopholin darzustellen. Da ich bei der CH-aciden  $\gamma$ -Picolinteilstruktur bereits oxidative Zersetzungseigenschaften beobachtet hatte, unternahm ich direkte Oxidationsversuche. In Analogie zur Oxidation der deutlich weniger CH-aciden Methylgruppe im Toluol zur Benzoesäure unternahm ich Oxidationsversuche mit Kaliumpermanganat. Da Cleistopholin ein organisches Lösungsmittel erforderlich machte, arbeitete ich in einem Gemisch aus Ethylacetat und Wasser mit Tetrabutylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator. Um die beabsichtigte Carbonsäure nicht unnötig wasserlöslich zu machen, entschied ich mich für einen Phosphatpuffer pH 7,6. als erstes wählte ich recht moderate Reaktionsbedingungen und liess den Ansatz drei Tage bei Raumtemperatur rühren. Als sich keine Umsetzung abzeichnete, wurde das Reaktionsgemisch weitere zwei Tage bei 80 °C gerührt. Auch unter diesen Bedingungen stellte sich keine Reaktion ein, und ich brach diese Methode ab.

Um das Zweiphasensystem zu umgehen, arbeitete ich mit Cetyltrimethylammoniumpermanganat (CTAP) in Dichlormethan. Zunächst begann ich wieder mit gemäßigten Reaktionsbedingungen (drei Tage bei Raumtemperatur), ohne dass eine Umsetzung erkennbar war. Auch die sich anschließende Erwärmung auf 40 °C für zwei Tage blieb ohne Ergebnis.

Damit beendete ich meine Versuche zur direkten Darstellung der Carbonsäure **45** aus Cleistopholin.

Um dennoch das Ziel der Carbonsäure **45** zu erreichen, ging ich vom Aldehyd **41** aus. Darin befand sich der zu oxidierende Kohlenstoff mit „+1“ in einer bereits höheren Oxidationsstufe als im Cleistopholin mit „-3“. Die zwei fehlenden Oxidationsstufen bis zur Carbonsäure mit „+3“ sollten sich deutlich einfacher bewerkstelligen lassen.

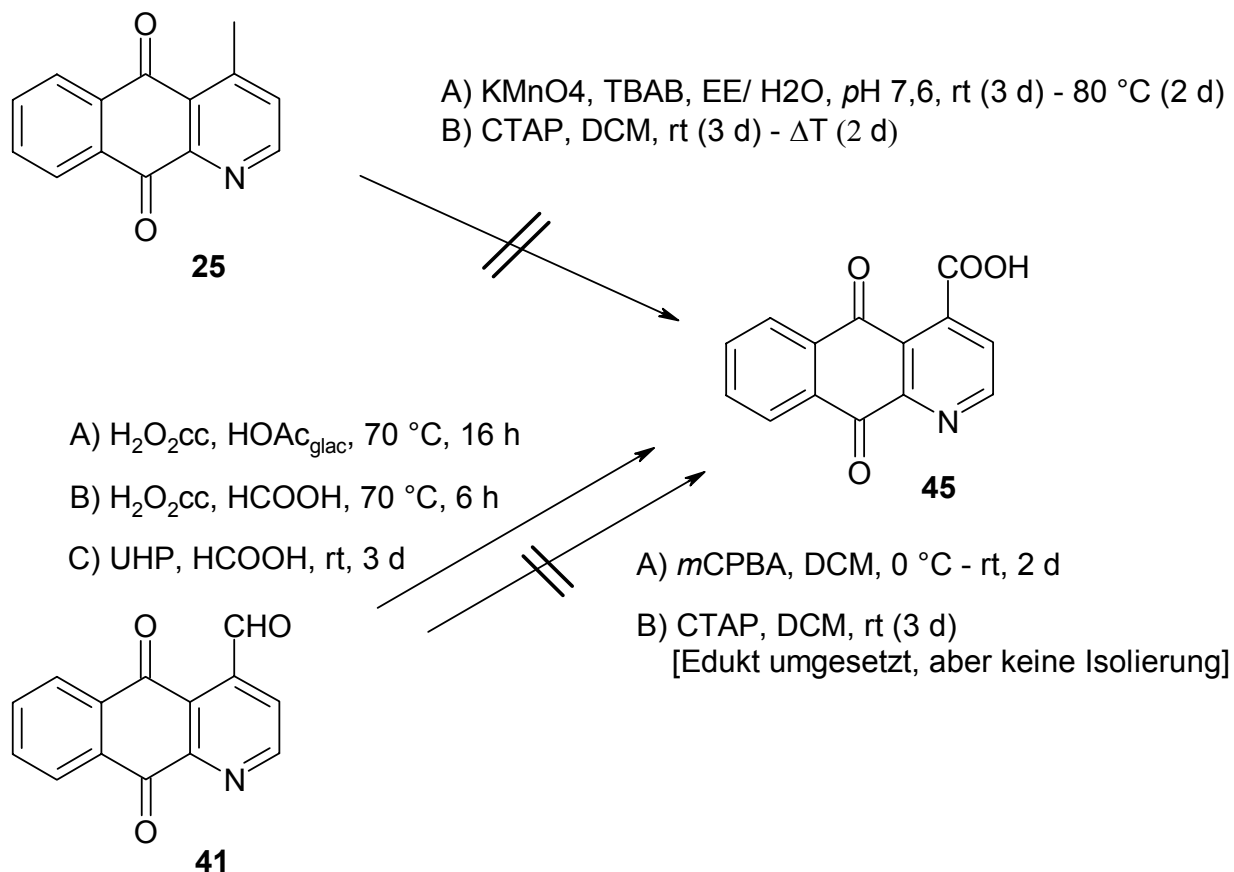
Natürlich wiederholte ich zunächst die bereits zur direkten Darstellung der Carbonsäure **45** aus Cleistopholin angewendeten Reaktionsbedingungen. Schließlich wäre auch ein möglicherweise zu beobachtender Reaktivitätsunterschied sichtbar geworden. So ließ zwar die Umsetzung mit CTAP in DCM bei Raumtemperatur nach drei Tagen kein Edukt mehr detektieren, aber auch kein eindeutiges Produkt isolieren.

Als nächstes setzte ich den Aldehyd **41** mit *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) in Dichlormethan unter Eiskühlung um. Nach drei Tagen war auch hier keine Umsetzung zu beobachten gewesen.

Schließlich probierte ich mit konzentrierter Wasserstoffperoxidlösung (30 %) in Eisessig bei 70 °C zu oxidieren. Dies gelang in guter Ausbeute, aber nicht ohne weiteres Nebenprodukt. Auf diese Weise fiel auch das 2-Acetyl-Derivat **47** an. Jedoch fiel die Umsetzungsdauer mit rund 16 Stunden unbefriedigend hoch aus. Durch Arbeiten in Ameisensäure ließ sich die Reaktionszeit auf 6 Stunden bei gleichen Bedingungen deutlich reduzieren. Gleichzeitig konnte die Ausbeute auf diesem Wege auf sehr gute 92 % gesteigert werden.

Um etwas weniger drastische Bedingungen zu untersuchen, versuchte ich noch mit dem Addukt aus Harnstoff und Wasserstoffperoxid (UHP) bei Raumtemperatur zu oxidieren. Dies gelang mir auch in Ameisensäure nach drei Tagen in guter Ausbeute.

Die Carbonsäure **45** wurde von Chaker et al.<sup>92</sup> durch alkalische Hydrolyse ihres Methylesters bereits dargestellt. Der Methylester seinerseits konnte von Chaker und Mitarbeitern<sup>45</sup> durch Umsetzung von (*E*)-Methyl-4-dimethylhydrazono-2-butenoat und 2-Brom-1,4-naphthochinon nach der Vorschrift von Bracher<sup>36</sup> dargestellt werden.



**Abb. 54:** Versuche zur Darstellung der Carbonsäure **45**

Die von Onychin abgeleitete Carbonsäure **91** war recht gut nach der Methode zur Darstellung der sich vom Cleistopholin ableitenden Carbonsäure **45** mit Wasserstoffperoxid in Ameisensäure synthetisieren. Deshalb habe ich keine weiteren Versuche zur Darstellung unternommen.

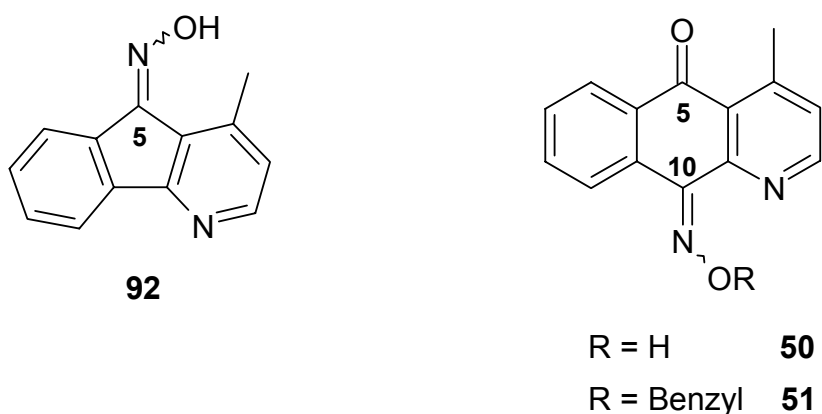


**Abb. 55:** Darstellung der Carbonsäure **91** ausgehend vom Aldehyd **89**

## Synthese von Azomethinen/ Derivaten mit „C=N“-Bindung

### Ausgehend von Cleistopholin und Onychin

Beide Alkaloide sind mit Hydroxylamin-Hydrochlorid umgesetzt worden. Während sich bei Onychin das als weisse Verbindung anfallende Oxim **92** recht gut darstellen ließ, stellte sich bei Cleistopholin die Frage, ob sich ein Mono- oder Bisoxim bilden würde. Trotz eines mehr als doppelten Überschusses an Hydroxylamin konnte lediglich das Monooxim **50** gewonnen werden. Durch Umsetzung mit *O*-Benzylhydroxylamin konnte das entsprechende *O*-Benzyloxim des Cleistopholins am C-10 dargestellt werden. Bei dieser Reaktion unterschieden sich die beiden *E/Z*-Isomere in ihrem Laufverhalten ausreichend, um getrennt gewonnen werden zu können. Durch Stehenlassen beider Isomere in Lösung konnten sie in ein gemeinsames Isomer überführt werden.



**Abb. 56:** Umsetzungsprodukte von Onychin und Cleistopholin mit Hydroxylamin-Hydrochlorid

Überraschenderweise erfolgt beim Onychin die Bildung des Oxims an der C-5 Carbonylgruppe, die vinylog zum Pyridinstickstoff steht und somit an Reaktivität einbüßt, sogar recht unproblematisch. Hingegen geht beim Cleistopholin zwar erwartungsgemäß die reaktivere C-10 Carbonylgruppe die Reaktion ein, jedoch neigt hier die C-5 Carbonylgruppe nicht zur Oximbildung. Möglicherweise liegt dies an sterischen Faktoren. Auf Grund des Fünfrings im Azafluorenon-Grundkörper liegt die C-5 Carbonylgruppe leichter zugänglich vor als im Falle des Azaanthrachinons.

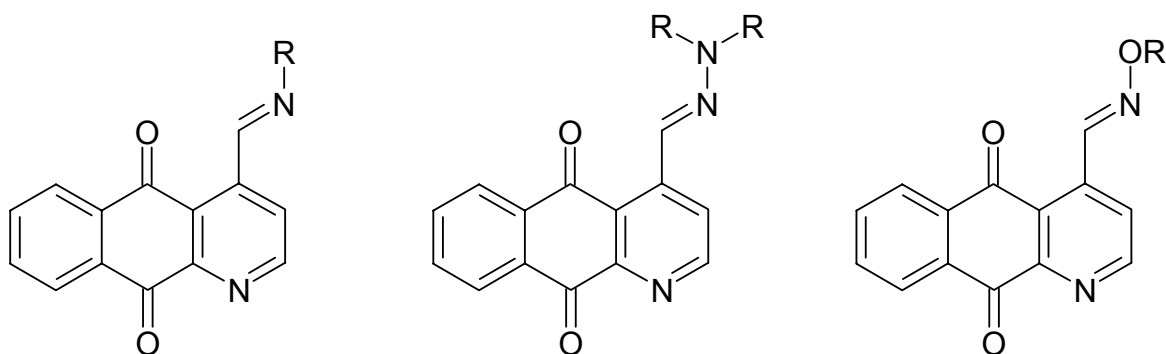
Der vorliegende Umstand ist insofern gar nicht von Nachteil, als dass das Cleistopholin-10-Monooxim einer Antitumorsubstanz (BE-39907<sup>93</sup>) gleicht, die ebenfalls eine Benzochinon-monooxim-Struktur aufweist. Hinsichtlich des Oxims aus Onychin beschreiben Weidner-Wells et al.<sup>94</sup> für ein Tetrahydroxyfluorennoxim eine sechsfach



### Ausgehend von Cleistopholin-4-carbaldehyd und Onychin-4-carbaldehyd

Ausgehend von den aus Onychin und Cleistopholin zugänglichen Aldehyden war es möglich, zahlreiche weitere Azomethine herzustellen. Es konnten Umsetzungen mit Aminen, Hydrazinen und Hydroxylaminen vorgenommen werden.

Auf diese Weise konnte mit je einem Äquivalent Aminkomponente selektiv an der Aldehydfunktion umgesetzt werden, und es entstanden die jeweiligen Imine, Hydrazone und Oxime.



R = H, Alkyl, Acyl, Aryl

Abb. 59: Imine, Hydrazone und Oxime ausgehend vom Aldehyd 41

Die Umsetzungen am Aldehyd des Cleistopholins erbrachten dabei mit dem Hydrazon **55** die zytotoxisch aktivste Verbindung. Sie war sowohl dem Oxim **52** als auch den Hydrazone **93** und **94** ausgehend von Onychin in ihrer biologischen Aktivität weit überlegen. Ein möglicher Grund hierfür ist im Abschnitt „Prüfung auf zytotoxische Aktivität“ im Kapitel F „Biologische Testung“ postuliert.

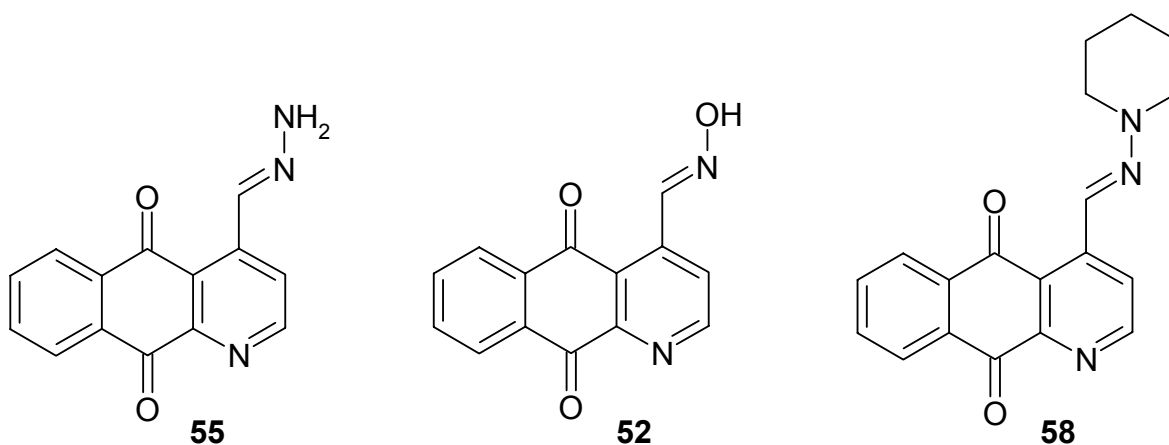
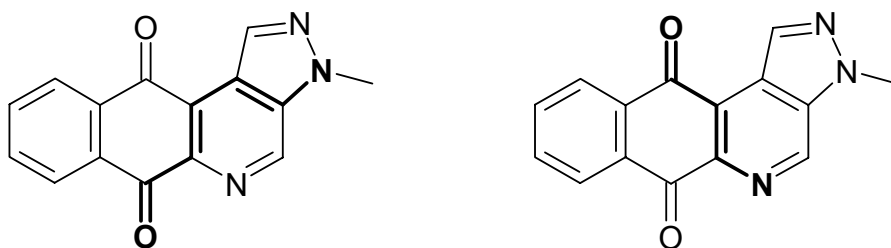


Abb. 60: Synthetisierte Azomethine ausgehend vom Aldehyd 41 und von 86

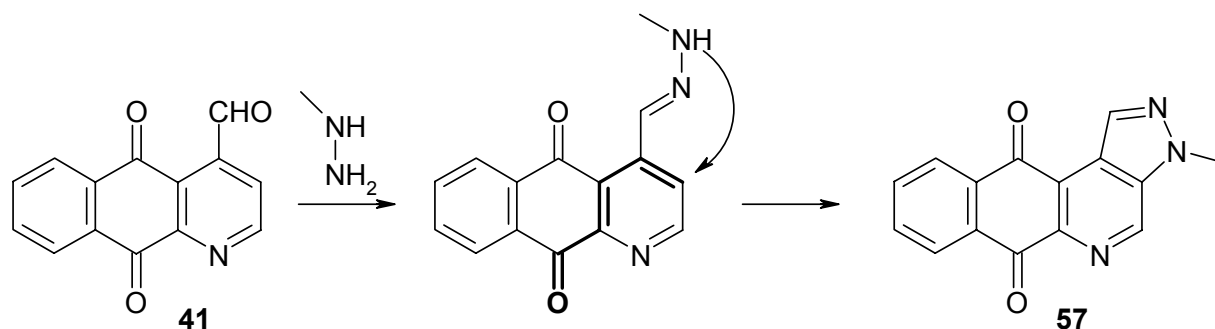
Bei der Darstellung der Hydrazone, die sich vom Cleistopholin ableiten, setzte ich neben Hydrazin und dem asymmetrischen *N,N*-Dimethylhydrazin auch das Monomethylhydrazin ein. Diese Umsetzung führte überraschenderweise zu zwei Produkten. Diese unterschieden sich in ihrem chromatographischen Verhalten und in ihrer Farbe deutlich. Während davon auszugehen war, dass die deutlich polarere Verbindung in Anlehnung an das unsubstituierte Hydrazone **55** das analoge *N*-Methylhydrazon sein musste, konnte ich der als Hauptprodukt entstandenen lipophileren Verbindung zunächst keine Struktur zuordnen. Es war jedoch zu beobachten, dass sich diese Verbindung umso stärker ausbildete, je länger die Reaktionszeiten ausgedehnt wurden. Führt man die Umsetzung unter geringfügigem Erwärmen durch, so entstand ausschliesslich das lipophilere Produkt. Neben der auffallenden orangen Farbe, fiel im Massenspektrum ein im Vergleich zum Hydrazone **55** um  $m/z = 2$  reduzierter Molekülpeak auf. Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum fehlt das Signal für das *meta*-ständige Proton im Pyridinring. Zudem erscheint das zum Pyridinstickstoff *ortho*-ständige Proton als Singulett. Diese Informationen wiesen schon auf eine Cyclisierung zu einem tetracyclischen Pyrazol hin. Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum trat für das Chinon nur noch ein Carbonylsignal im entsprechenden Bereich bei 180.6 ppm auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nun beide Carbonylgruppen des Chinons in Vinylogie zu heteroaromatischen Stickstoffatomen stehen und somit eine mehr oder weniger identische chemische Umgebung aufweisen.



**Abb. 61:** Beide Carbonylgruppen in **57** stehen in Vinylogie zu aromatischen Stickstoffatomen

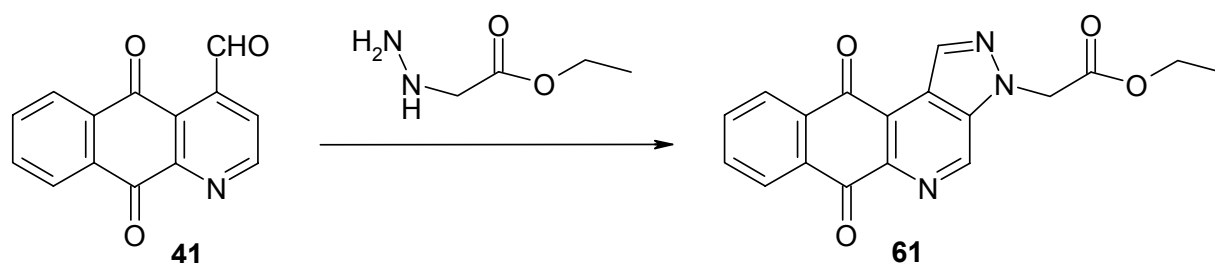
Während das unsubstituierte Hydrazone **55** nur unter intensiverem Erwärmen in das tetracyclische Pyrazol **56** überführt werden konnte, gelang es nicht, das offenkettige *N*-Methylhydrazon durch Umsetzen bei niedrigeren Temperaturen darzustellen. Die Nucleophilie des terminalen, monomethylierten Stickstoffs scheint derartig intensiv ausgebildet zu sein, dass es spontan mit dem positivierten, *meta*-ständigen Kohlenstoff im Pyridinring, der Bestandteil des vinylogenen *Michael*-Systems zum Carbonylkohlenstoff am C-10 ist, in einer Ringschlussreaktion reagiert.





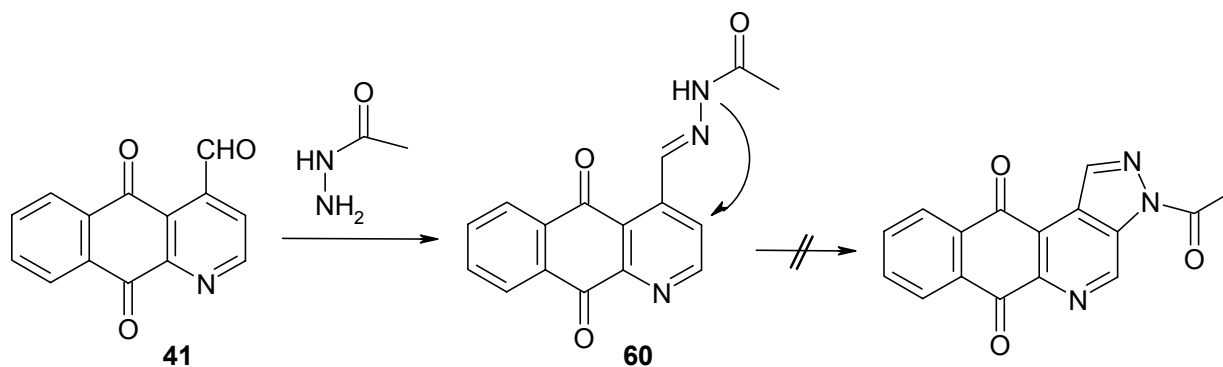
**Abb. 62:** Tetracyclisches Pyrazol als Produkt der Umsetzung vom Aldehyd **41** mit Methylhydrazin

In gleicher Weise reagierte der Aldehyd **41** mit Ethylhydrazinoacetat zum *N*-(Ethoxycarbonylmethyl)-Pyrazol **61**.



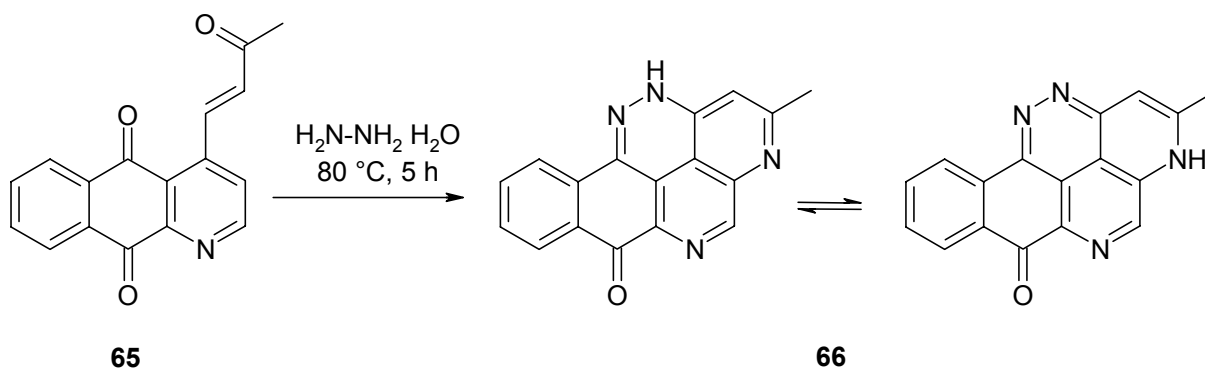
**Abb. 63:** Umsetzung des Aldehyds **41** mit Ethylhydrazinoacetat zum Pyrazol **61**

Im Bestreben, weitere modifizierte Hydrazone zu synthetisieren, setzte ich den Aldehyd **41** mit Acetylhydrazid um und gelangte so zu der am terminalen Hydrazinstickstoff acetylierten Verbindung **60**. Der darin enthaltene sekundäre Stickstoff war auf Grund der Acylierung nicht mehr ausreichend nucleophil, um in oben erwähnter Manier cyclisieren zu können.



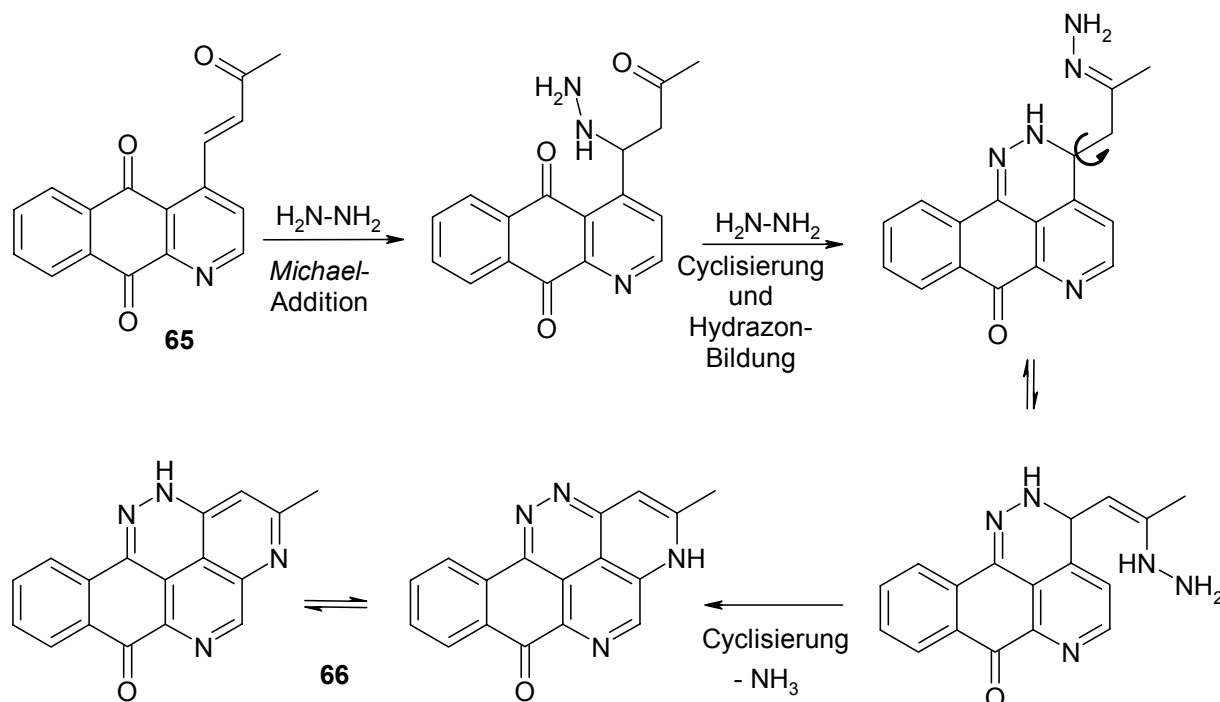
**Abb. 64:** Umsetzung des Aldehyds **41** mit Acetylhydrazid

Auf Grund ihrer besonderen zytotoxischen Aktivität wurde auch das *Wittig*-Produkt **65** mit Hydroxylamin bzw. Hydrazin umgesetzt. Während unter moderaten Bedingungen mit stöchiometrischen Mengen an Amin keine Umsetzung zu erzielen war, ergab das mehrstündige Erhitzen des Ketons **65** in Hydrazin-Hydrat ein oranges Produkt, das beim Abkühlen des Ansatzes ausfiel. Das Massenspektrum wies auf ein Produkt der Masse  $m/z = 286$  hin. Die Verbindung konnte nur in deuterierter Trifluoressigsäure ausreichend gut in Lösung gebracht werden, um NMR-spektroskopische Daten zu erhalten. Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum traten den Integrationen zu folgen einige Signale doppelt auf. Es gab ausser den gut zuzuordnenden vier aromatischen Protonen des Rings C drei Singulets, die jeweils doppelt erschienen. Davon waren zwei Singulets mit der Integration 1 H und eines mit der Integration für drei Protonen zu erkennen. Bei letzteren Singulets konnte es sich auf Grund der chemischen Verschiebung von 3.02 bzw. 2.93 ppm nur um eine Methylgruppe handeln. Da insgesamt weniger Protonen vorhanden waren als noch im Edukt, schloss ich Cyclisierungen bei der Bildung des noch ungeklärten Produkts nicht aus. Bekräftigt wurde dieser Sachverhalt durch das Fehlen der typischen Dubletts für die beiden Protonen am Pyridinring und die orange Farbe des Produkts, die an die tetracyclischen Pyrazole **56** bzw. **57** erinnern. Die Auswertung aller Daten führte zu dem Ergebnis, dass es sich bei dem Produkt um die beiden tautomeren Pentacyclen X und Y handeln **66**.



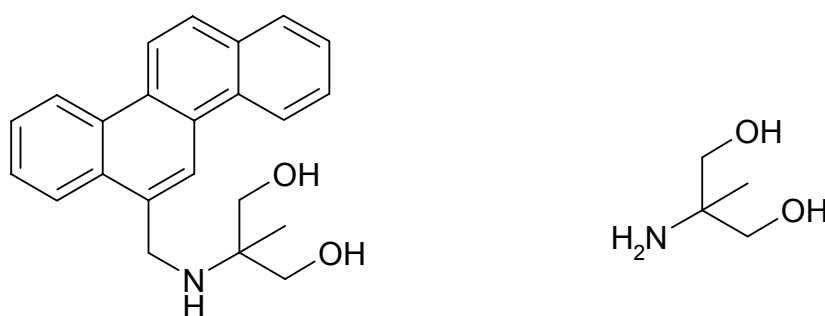
**Abb. 65:** Verbindung **66** als Produkt aus der Umsetzung vom Keton **65** mit Hydrazin

Offensichtlich ist der Pentacyclus durch eine Tandemreaktion von *Michael* Addition, Cyclisierung zum Tetracyclus und Bildung des Hydrazons mit anschließender Cyclisierung aus der tautomeren Enhydrazin-Form, ähnlich der *Fischer* Indolsynthese, entstanden.



**Abb. 66:** Vorschlag zum Reaktionsmechanismus, der zum Pentacyclus **66** führt

In der Literatur<sup>95,96</sup> fand sich mit Verbindungen der allgemeinen Struktur von 2-[(Arylmethyl)amino]-1,3-propandiolen (AMAPs) der Hinweis auf eine neue Klasse von Antitumor-aktiven DNA-Interkalatoren. Ihre namensgebende Verbindung ist das Crisnatol, welches als Mesylat in die klinische Prüfung Eingang fand. Auf Grund dieser Tatsache setzte ich auch den Aldehyd **41** mit der kommerziell erhältlichen Seitenkette des Crisnatols, 2-Amino-2-methylpropan-1,3-diol, um.

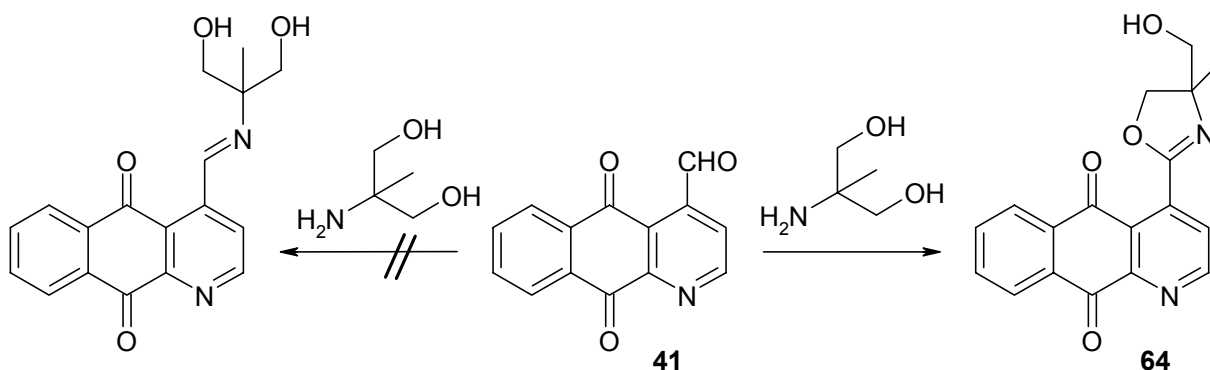


**Abb. 67:** Struktur von Crisnatol (BW-770U82) und seiner Seitenkette

Das nach Aufarbeitung erhaltene Produkt stand mit seinen spektralen Daten nicht in Einklang mit der zu erwartenden Struktur. Einerseits war im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum kein Signal für das Proton am Azomethin-Kohlenstoff vorhanden, andererseits war im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum ein Resonanzsignal bei 164 ppm zu finden, dessen Zuordnung

unklar war. Laut Massenspektrum (Molekülpeak bei  $m/z = 323$  [Cl]) hat das Produkt Molekulargewicht von 322 g/mol.

Diese Fakten ließen nur den Schluss zu, dass eine oxidative Cyclisierung der Seitenkette abgelaufen war, wodurch eine Aryloxazolin-Verbindung entstanden sein musste.



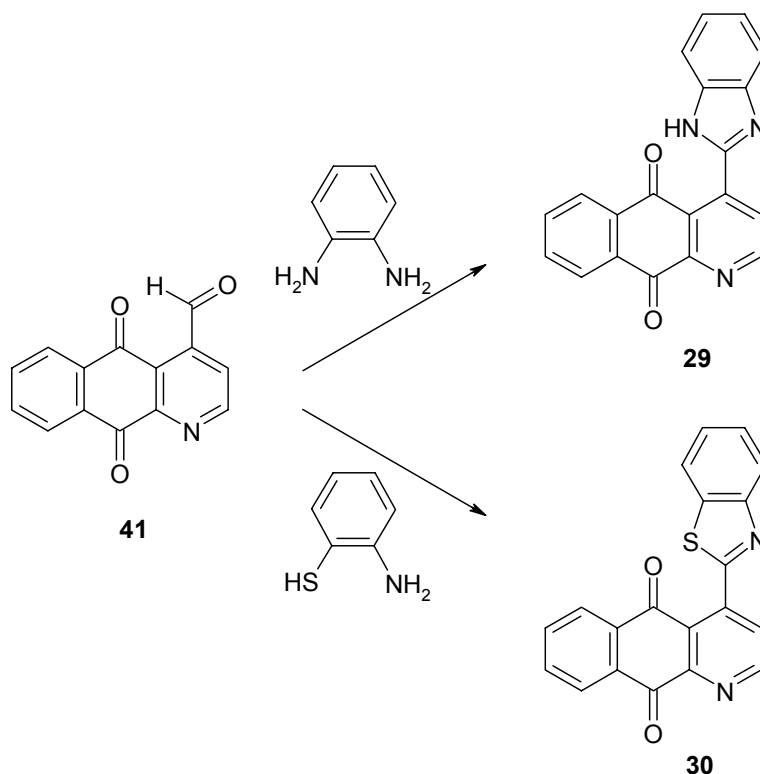
**Abb. 68:** Produkt der Umsetzung vom Aldehyd **41** mit 2-Amino-2-methylpropan-1,3-diol

Diese Reaktion wurde auch schon von Kingston et al.<sup>97</sup> beobachtet, die einen *para*-Methoxybenzaldehyd mit 2-Amino-2-methylpropan-1,3-diol umsetzten. Rizzacasa und Sargent<sup>98</sup> kamen ebenfalls zu ähnlichen Aryloxazolinen. Allerdings gingen sie von einer Arylcarbonsäure aus, die bereits in der erforderlichen Oxidationsstufe vorlag.

Zu weiteren Heteroaryl-substituierten Cleistopholinen kommt man, indem der Aldehyd **41** mit 2-Aminothiophenol bzw. mit *ortho*-Phenylendiamin umgesetzt wird. Es resultieren die Benzothiazol-Verbindung **30** bzw. die Benzimidazol-Verbindung **29**. Entsprechende 4-Pyridylbenzimidazole wurden von Alcalde et al.<sup>99</sup> zwar ebenfalls mit *ortho*-Phenylendiamin hergestellt, jedoch gingen sie bereits von der Isonicotinsäure, ihrem Ester resp. dem entsprechenden Nitril aus. Bei der Umsetzung vom Aldehyd **41** mit 2-Aminothiophenol war die Darstellung des Benzimidazols nicht beabsichtigt. Unter vergleichbaren Bedingungen konnten Nakayama et al.<sup>100</sup> Ditholiumsälze aus Arylaldehyden und Benzol-1,2-dithiol nach Salzbildung mit Trityltetrafluorborat synthetisieren.

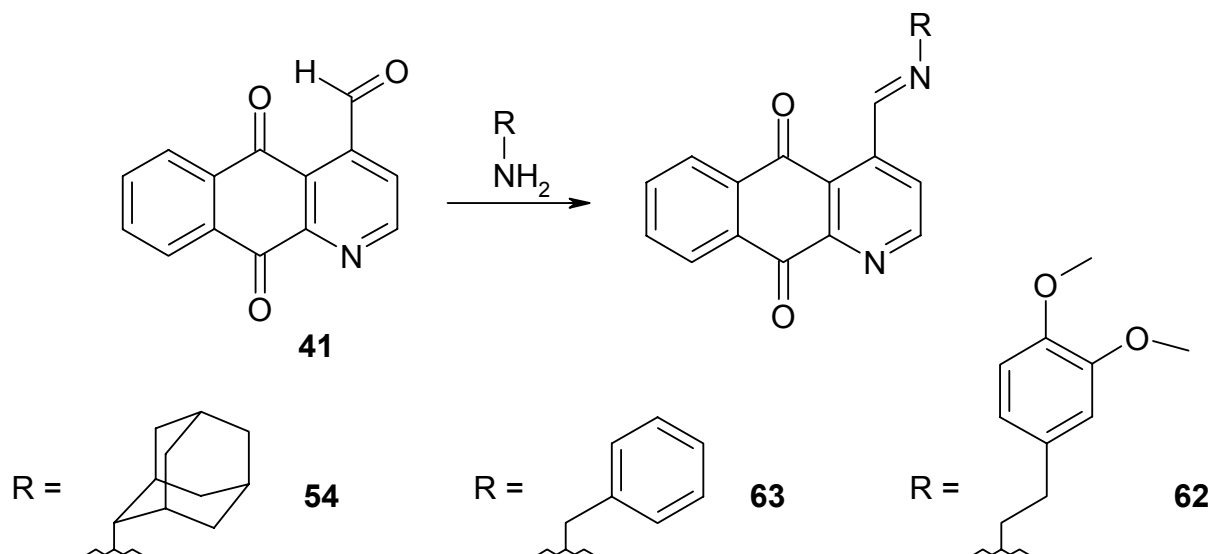
Die Neigung des Aldehyds **41** unter gegebenen Bedingungen, die Möglichkeit der Oxidation zu aromatischen Strukturen zu nutzen, erinnert an die Oxidation des Alkohols **40**, auf die Stufe des aldehyds zu oxidieren, um das konjugierte System zu verlängern.

Dies ist insbesondere bei der Darstellung von **42** offensichtlich, bei der das *Grignard*-Produkt auf Stufe des sekundären Alkohols zu erwarten gewesen wäre.



**Abb. 68a:** Umsetzung von **41** zum Benzimidazol-Derivat **29** und zum Benzothiazol-Derivat **30**

In klassischen, sauer katalysierten Reaktionen konnten jedoch auch Imine durch Umsetzung des Aldehyds **41** mit diversen primären aliphatischen Aminen dargestellt werden. Dabei handelt es sich um solche Amine, die keine Möglichkeit zur oxidativen Cyclisierung auf Grund ihrer Struktur geben.



**Abb. 69:** Weitere Azomethine (Imine) aus **41** und primären aliphatischen Aminen

## Synthese von Derivaten mit „C=C“-Bindungen

### Enamine und ihre Derivate

Bracher konnte bei den Totalsynthesen von Sampangin<sup>36</sup> und Eupolauridin<sup>101</sup> die CH-acide  $\gamma$ -Picolinteilstruktur von Cleistopholin bzw. Onychin mit DMF-Acetal so gut wie quantitativ zu den jeweiligen Enaminen umsetzen. Ohne Aufarbeitung wurden diese als Synthesezwischenstufen in leicht unterschiedlichen Eintopfverfahren zu den Zielverbindungen **77** und **25** cyclisiert. Die Enamine **97** und **67** verfügen über eine charakteristische Farbe, die sich deutlich von der ihrer Edukte Onychin und Cleistopholin unterscheidet. Dies liegt darin begründet, dass sie Polymethine, genauer gesagt Azamerocyanine, sind, die entsprechende mesomere Grenzstrukturen ausbilden können. Während das Enamin **97**, das sich vom Onychin ableitet, orangerot ist, kennzeichnet das Enamin **67** seine schwarzrote Farbe. Hinzu kommt ein markantes Fließverhalten der Enamine auf DC, welches sich durch ein extremes *tailing* bemerkbar macht.

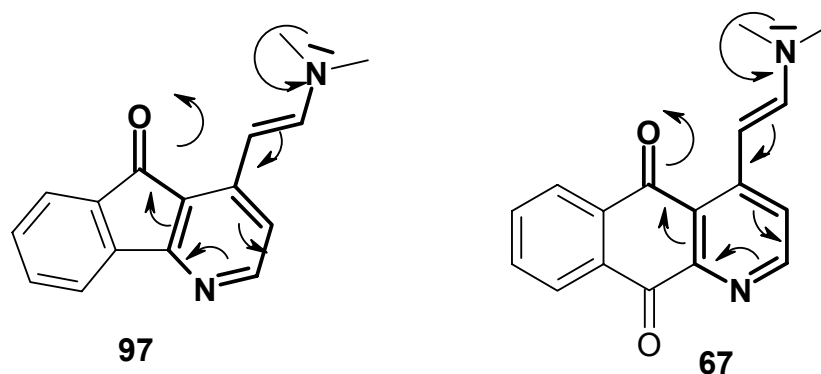
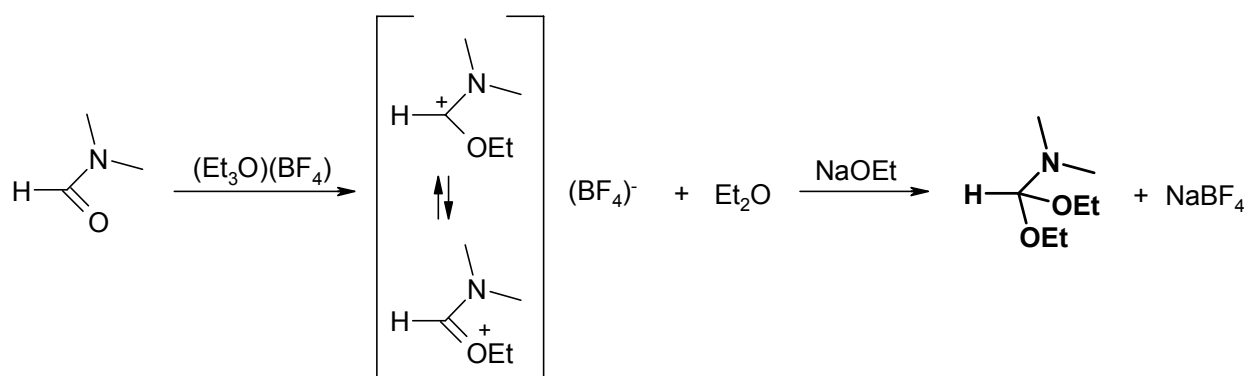


Abb. 70: Elektronendelokalisation der Enamine **97** und **67**

Die Anwendbarkeit von DMF-Acetalen und ähnlichen Orthoameisensäure-Derivaten, wie z. B. *Brederecks* Reagenz, zur Darstellung von Enaminen aus CH-aciden Methylgruppen ist etabliert und von Abdulla und Brinkmeyer umfassend in einem Review<sup>102</sup> beschrieben. Als geeignete Edukte dienen CH-acide Methylen- und Methylgruppen, u. a. solche in  $\alpha$ -Position zu Carbonylgruppen wie in Acetylresten, deren azaloge Vertreter, wie beispielsweise  $\alpha$ -Picoline oder  $\gamma$ -Picoline, sowie Methylgruppen an sehr elektronenverarmten Kernen, wie z. B. an Nitro- oder Dinitrotoluolen.

Bei den DMF-Acetalen gibt es ebenfalls einige Variationsmöglichkeiten. Je nach Substitutionsmuster wirken etwas unterschiedlich starke Alkoholate als Base oder je nach Substitution am Stickstoffatom verbleiben unterschiedliche Aminoreste im generierten Enamin. Im Falle der ursprünglichen DMF-Acetale, wie sie von Meerwein et al.<sup>103</sup> dargestellt und eingesetzt wurden, handelt es sich um Acetale des *N,N*-Dimethylformamids. Diese wurden mit Trialkyloxoniumfluoroboraten alkyliert und die entstandenen *O*-Alkyloxoniumfluoroborate mit Natriumalkoholaten umgesetzt<sup>104</sup>.

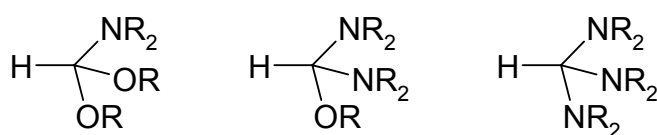


**Abb. 71:** Darstellung von Amidacetalen nach Meerwein (Beispiel: *N,N*-Dimethylformamid-diethylacetal)

Neben solchen Amidacetalen haben Meerwein und Mitarbeiter auch Harnstoffacetale und Lactamacetale dargestellt.

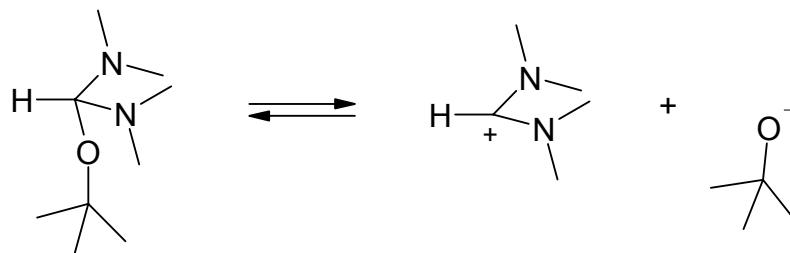
Ausgehend von *N,N*-Dialkylformamid-Dialkylsulfat-Addukten gelang Brederick und Mitarbeitern auch die Synthese von Amidacetalen, Aminalestern und Amidaminalen

105,106,107



**Abb. 72:** Allgemeine Struktur von Amidacetalen, Aminalestern und Amidaminalen

Sie fanden dabei heraus, dass die Reaktionsfähigkeit von Aminalestern gegenüber methylenaktiven Verbindungen größer ist als die von Amidacetalen<sup>108</sup> und dass der Aminal-*tert.*-butylester (Bredericks Reagenz) der reaktionsfähigste Vertreter der Aminalester ist<sup>109</sup>. Sie führen dies auf die Zunahme der Dissoziation von den Amidacetalen hin zum Brederick Reagenz zurück, die mit einer größeren Alkoholatkonzentration verbunden ist. Zudem beschleunigt die große Basizität des *tert.*-Butylat-Ions die Deprotonierung der CH-aciden Verbindung<sup>110</sup>.



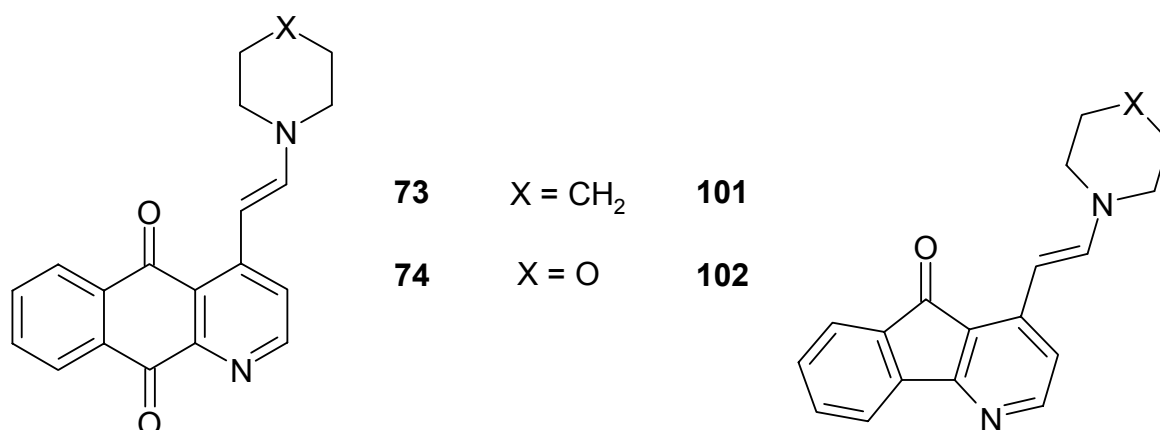
**Abb. 73:** Reaktivitätsprinzip des reaktionsfähigsten Aminalesters „Brederecks Reagenz“

Die von mir eingesetzten Amidacetale unterschieden sich sowohl im O-Alkylrest als auch in den Resten am Stickstoffatom. Während die sich lediglich im O-Alkylrest variierten Amidacetale alle zu *N,N*-Dimethylamino-Enaminen führten, konnte ich durch verschiedene Substitutionen am Stickstoff bei den Amidacetalen strukturmodifizierte Enamine darstellen.

Als Variationen in den Alkylresten am Sauerstoff setzte ich neben Methyl- und Ethyl- auch *tert.*-Butyl- und Cyclohexylreste ein. Dabei konnte ich kürzere Reaktionszeiten für reaktivere Alkoholat-Reste (*tert.*-Butylat) entsprechend den Beobachtungen von Bredereck und Mitarbeitern machen.

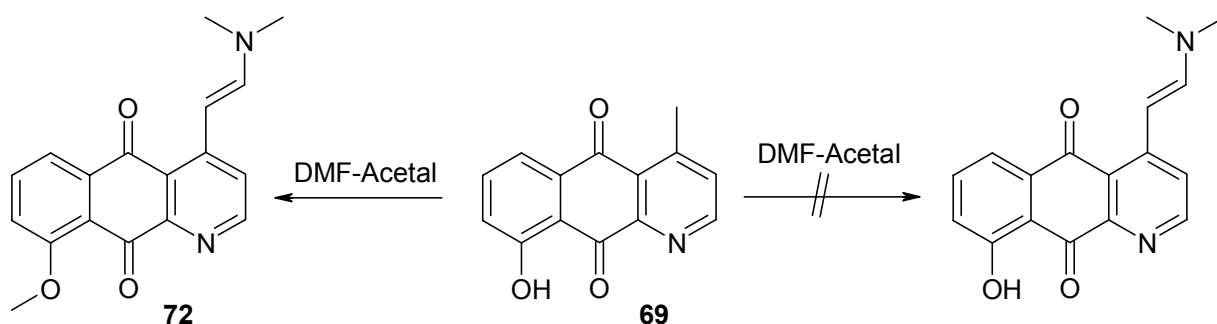
Zu den Variationen am Stickstoff zählten ein Piperidinrest bzw. ein Morpholinrest an Stelle der Dimethylaminogruppe. Das Piperidino-Enamin ist von Bracher bei der Synthese von Sampangin<sup>36</sup> durch Umsetzen von Cleistopholin mit Tripiperidinomethan, also einem sehr reaktiven Amidaminal, bereits dargestellt worden, jedoch noch nicht aus einem geeigneten Amidacetal. Das Morpholin-Enamin sollte als Struktur mit möglicher antimykotischer Aktivität synthetisiert werden. Die Darstellung der beiden Amidacetale gelang mir in einer Umaminierungsreaktion von *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal mit Piperidin bzw. Morpholin. Bei dieser von Meerwein und Mitarbeitern publizierten Methode<sup>103</sup> ist eine Spaltung des Acetals an der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung durch Erhitzen mit höhersiedenden, sekundären aliphatischen Aminen möglich. Die durch Vakuumdestillation aufgereinigten Amidacetale ließen sich gleichermaßen glatt mit Cleistopholin und Onychin zu den entsprechenden Enaminen **73**, **74**, **101** und **102** umsetzen. Grundsätzlich reagierte im vergleichbaren Versuch Cleistopholin stets etwas schneller ab als Onychin. Dies ist sicherlich auf die durch die zusätzliche Carbonylgruppe am C-10 des Cleistopholins reaktivere  $\gamma$ -Picolin-partialstruktur zurückzuführen.





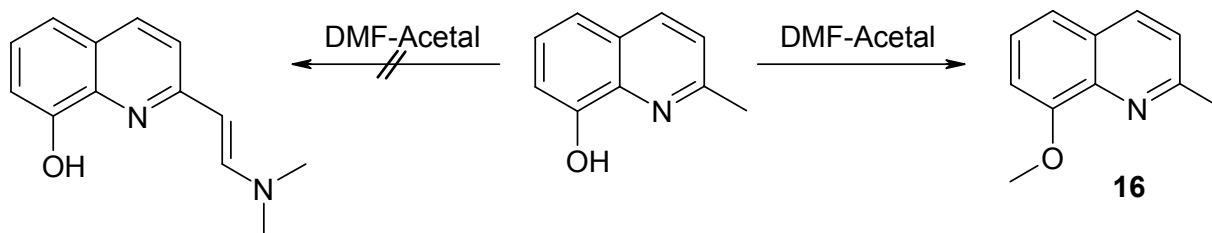
**Abb. 74:** Mit Amidacetalen dargestellte Enamine aus Cleistopholin bzw. Onychin

Bei dem Versuch 9-Hydroxycleistopholin mit *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal in das entsprechende Enamin zu überführen, kam es aussser der Enaminbildung auch noch zur unerwarteten O-Methylierung der Phenolpartialstruktur. Als Produkt konnte das entsprechende 9-Methoxycleistopholinenamin **72** isoliert werden. Der schwarze Feststoff zeigt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ein Singulett mit der Integration 3 H bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 3.85$  ppm, sowie im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sowohl das Signal für den dazugehörigen Kohlenstoff bei  $\delta = 56.3$  ppm als auch ein quartäres aromatisches Kohlenstoffsignal bei 163.9 ppm für den entstandenen Phenoether.



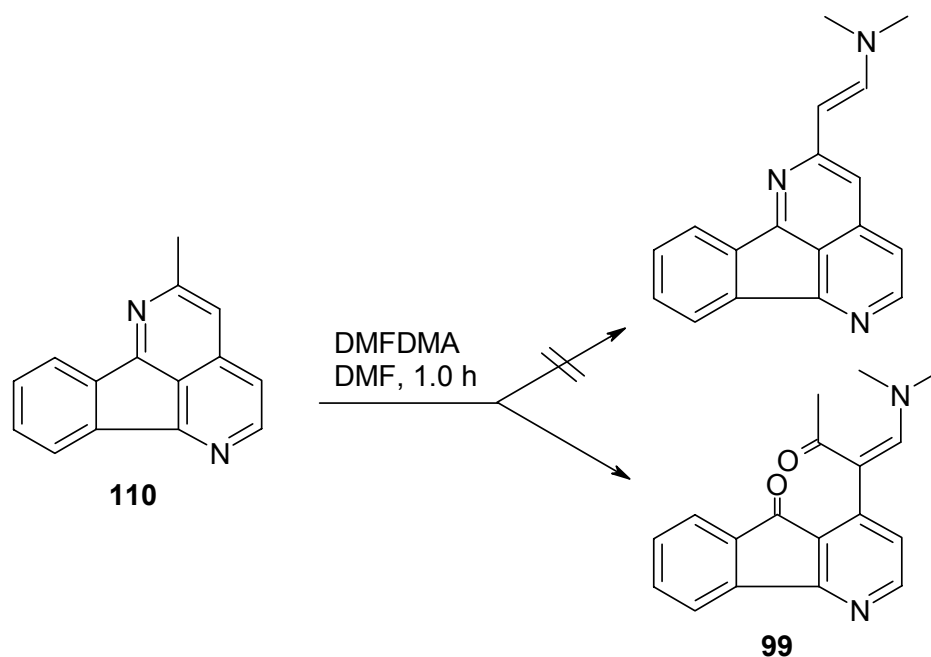
**Abb.75:** Umsetzung von 9-Hydroxycleistopholin mit *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal

Ein vergleichbares Verhalten konnte ich bei der Umsetzung von 8-Hydroxy-2-methylchinolin mit DMF-Acetal beobachten. Das von mir gewünschte Enamin entstand nicht, statt dessen erhielt ich ausschließlich die 8-Methoxy-Verbindung. Die Struktur konnte ausser mit der Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie vor allem durch mehrdimensionale NMR-Experimente hinreichend belegt werden.



**Abb. 76:** Umsetzung von 8-Hydroxy-2-methylchinolin mit DMF-Acetal

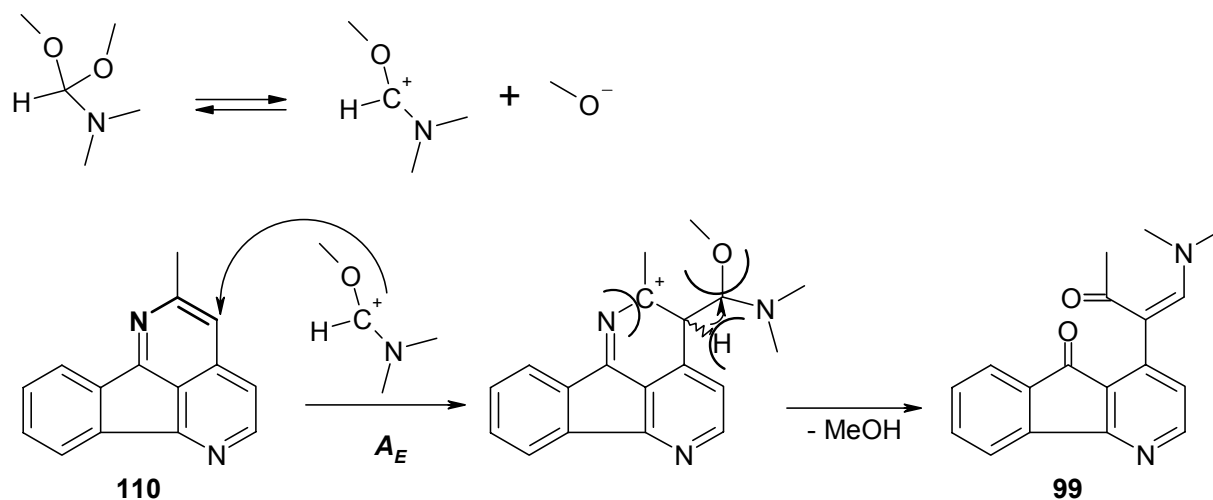
Bei der Umsetzung von 2-Methyleupolauridin mit DMF-Acetal ergab sich ebenfalls ein unerwartetes Produkt. Es hatte die charakteristisch dunkelrote Farbe der Enamine, die Azamerocyanine sind. An Stelle einer Masse von  $m/z = 273$  für das Enamin des Eupolauridin ergab sich eine Masse von  $m/z = 292$ . Ein Sauerstoffatom als Elektronenakzeptor war aber im Molekül nicht vorhanden, weshalb die Zielverbindung allenfalls einen helleren Rotton haben sollte. Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum zeigten sich statt der zu erwartenden olefinischen Dubletts für das Enamin lediglich ein Singulett im Bereich der chemischen Verschiebung für olefinische Protonen bei 7.70 ppm. Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum fielen die deutlich tieffeldverschobenen Signale bei 193.6 und 191.4 ppm als unpassend auf. Nach Berücksichtigung aller Daten und der in Frage kommenden Reaktivitäten, stand ein Strukturvorschlag zur „Debatte“. Statt des entsprechenden Enamins, kam es zu einer Ringspaltung und nachfolgender Hydrolyse zum Acetyl-Enamin **99**.



**Abb. 77:** Umsetzung von 2-Methyleupolauridin mit DMF-Acetal

Folgender Reaktionsmechanismus ist dafür denkbar:

Das Edukt beinhaltet eine Enamin-Partialstruktur, die an ihrem  $\beta$ -Kohlenstoff elektrophil vom DMF-Acetal angegriffen wird. In der Folge kommt es bei dem – im Vergleich zum Sampangin – gespannteren Sechsring zum Bindungsbruch und zur Hydrolyse des Imins. Durch weitere Eliminierung von Alkohol entsteht dadurch das isolierte unerwartete Produkt **99**.



**Abb. 78:** Vorschlag eines Reaktionsmechanismus zur Entstehung von **99**

Dass DMF-Acetale auch als Alkylierungsreagenzien fungieren können, ist von Abdulla und Brinkmeyer<sup>102</sup> klar herausgearbeitet worden und auch bei der Synthese von **72** (s. vorletzte Seite) beobachtet worden. Es können neben „kleinen“ Alkylresten an Phenole oder Thiole auch ganze Benzyl-Reste, z. B. an Carbonsäuren, übertragen werden wie Eschenmoser und Mitarbeiter zeigen konnten<sup>111,112</sup>.

Die Eigenschaft mit primären Aminen Amidine zu bilden<sup>102,113</sup>, versuchte ich auf das unspezifisch antimikrobiell stark wirksame 2-Amino-1,4-naphthochinon anzuwenden. Nach der Umsetzung mit DMF-Acetal erhielt ich *N,N*-Dimethylamino-1,4-naphthochinon. In diesem Fall kann das Produkt aber auch statt durch eine Methylierung am Stickstoff durch eine Additions/Eliminierungs-Reaktion entstanden sein, in der Dimethylamin eingeführt wurde.

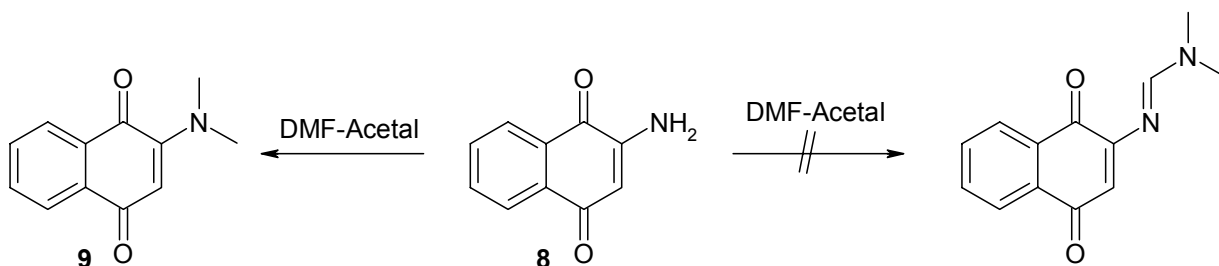


Abb. 79: Umsetzung von 2-Amino-1,4-naphthochinon mit DMF-Acetal

Um zahlreiche und wesentlich vielfältigere Enamine mit Cleistopholin- bzw. Onychingrundkörper darstellen zu können, bemühte ich mich um eine alternative Methode. Idealerweise würde eine solche Methode im Eintopfverfahren die „C-1“-Verlängerung und eine variable Stickstoffkomponente je nach gewünschter Zielstruktur ermöglichen. Da Amidacetale formal Derivate von Carbonsäuren sind, verwendete ich eine Kombination aus Orthoestern und sekundären aliphatischen Aminen. Die so beabsichtigte thermische *in situ*-Bildung von Amidacetalen ist bereits in der Literatur beschrieben worden.

Mehrere Versuche, Cleistopholin auf diesem Wege mit Triethylorthoformiat und diversen sekundären aliphatischen Aminen in die entsprechenden Enamine zu überführen, schlugen allesamt fehl.

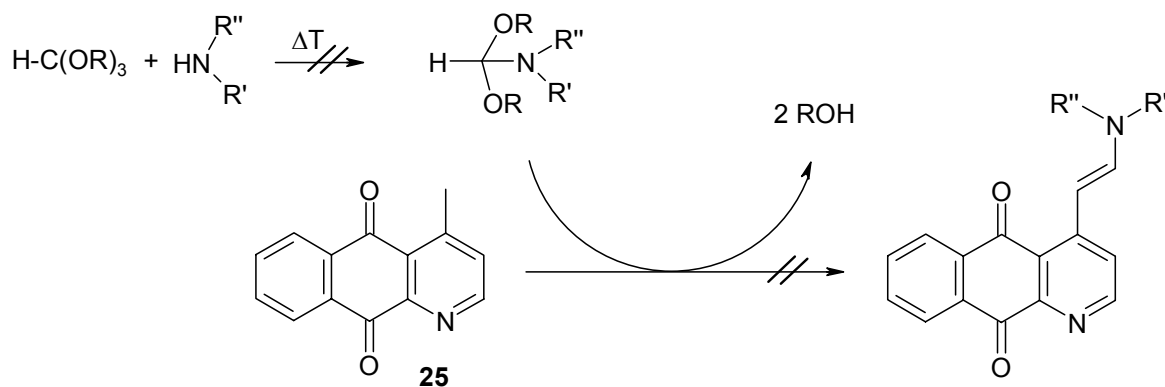
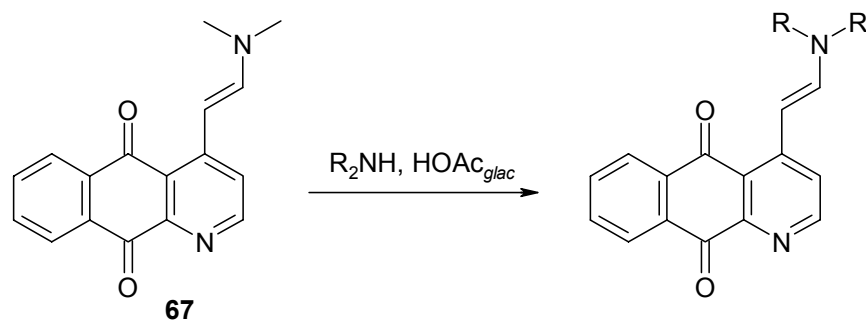


Abb. 80: Alternative Enaminsynthese durch *in situ*-Generierung von Amidacetalen

Als komplementäre Methode wurde versucht, ausgehend von *N,N*-Dimethylenamin **67** andere Enamine herzustellen. Derartige Umenaminierungsreaktionen wurden von Svete und Stanovnik<sup>114</sup> in Eisessig sowie von Dahmani und Mitarbeitern<sup>115</sup> lösungsmittelfrei mittels Mikrowellenbestrahlung durchgeführt. In Ermangelung eines geeigneten Mikrowellengerätes unternahm ich mehrere Versuche, das Enamin **67** z. B.

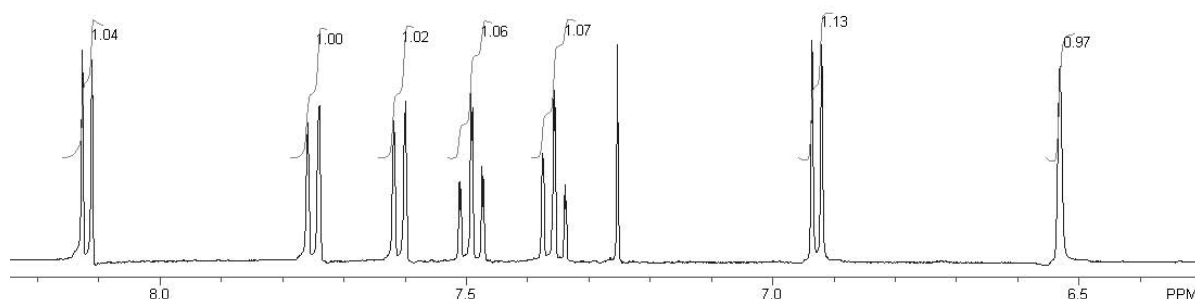
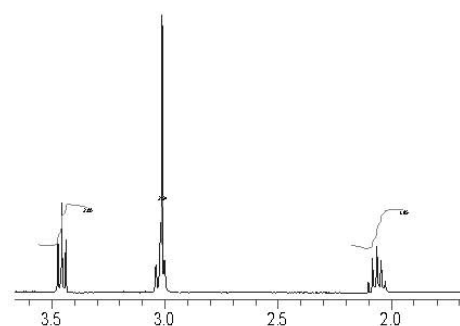
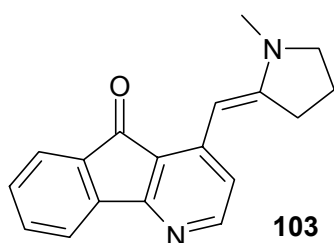
mit der aus Chloroquin bekannten Seitenkette nach Svete und Stanovnik umzusetzen. Ein eindeutiges Produkt konnte dabei von mir nicht isoliert werden.

Zur weiteren Strukturvariation sollte nach einem Weg gesucht werden, ausgehend vom gut zugänglichen Enamin **67** andere Enamine darzustellen.



**Abb. 81:** Umenaminierungsmethode nach Svete und Stanovnik für das Enamin **67**

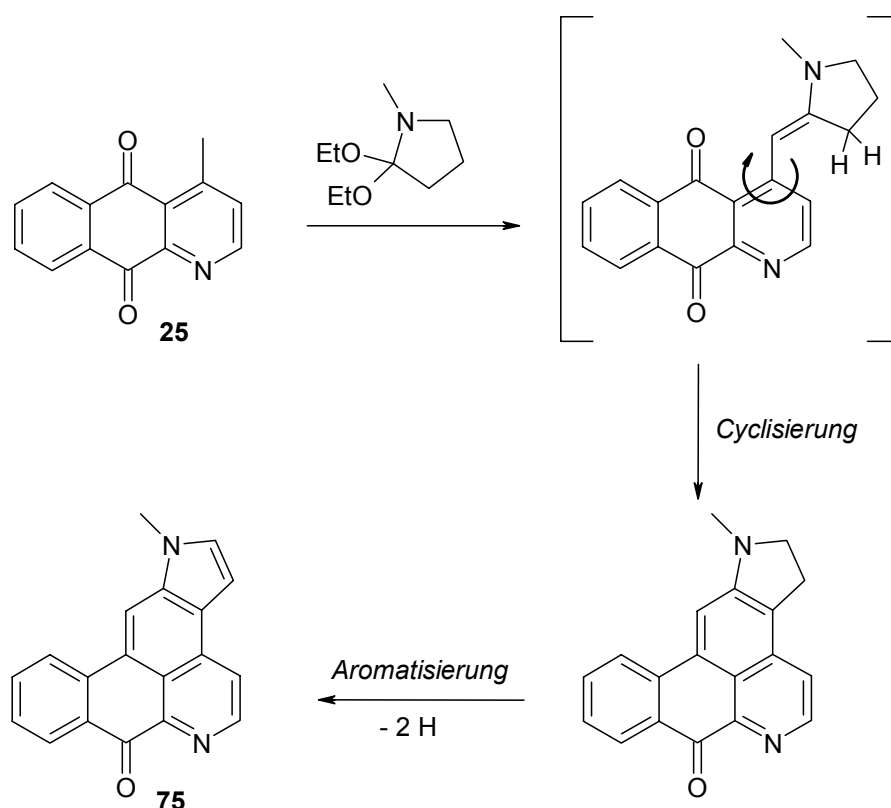
Ausser Amidacetalen setzte ich auch ein Lactamacetal ein. Dabei handelte es sich um das Diethylacetal des *N*-Methylpyrrolidins, welches nach der Methode von Meerwein<sup>104</sup> mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat dargestellt wurde. Bei der Umsetzung mit Onychin erhielt ich das erwartete Enamin **103** in 92 % Ausbeute.



Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum enthielt alle Protonensignale des Produkts mit ihrer zu erwartenden Multiplizität. Neben den beiden Dubletts ( $J = 6.1$  Hz) für die Protonen am Pyridinring bei 8.12 (2-H) und 6.93 ppm (3-H), sowie den beiden Dubletts und Doppel-dubletts zwischen 7.37 und 7.75 ppm für die aromatischen Protonen am C-Ring, treten

das charakteristische Singulett für das vinyliche Proton bei 6.53 ppm und die aliphatischen Singale für die Protonen am Pyrrolidinring auf. Ihre chemischen Verschiebungen belaufen sich auf einen Bereich von 2.07 bis 3.46 ppm. Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum findet sich neben den ähnlichen Signallagen der Edukte vor allem das Kohlenstoffsignal für den nunmehr vinylichen Kohlenstoff bei 85.2 ppm.

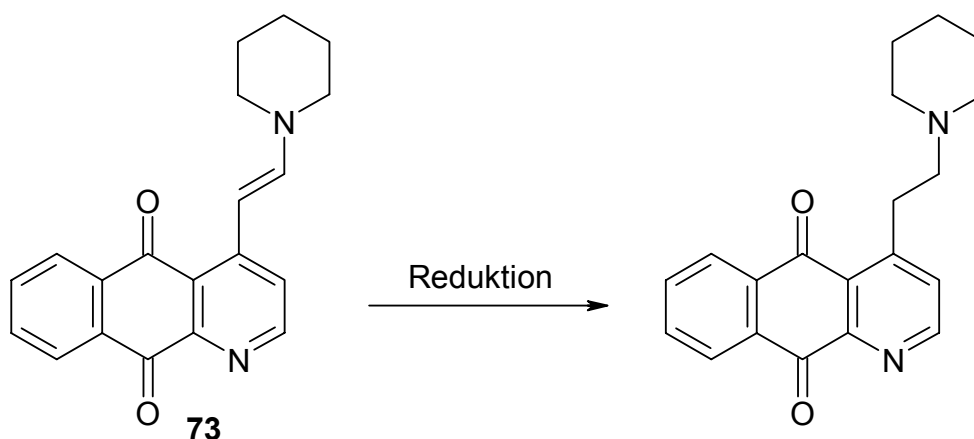
Hingegen erbrachte die Reaktion von Cleistopholin mit 2,2-Diethoxy-N-methylpyrrolidin als Lactamacetal nicht das zur Onychin analogen Umsetzung erhaltene Produkt. Dies war daran zu erkennen, dass im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum die Signale für die Methylengruppen im Pyrrolidinring fehlten. Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum war im tiefen Feld auch nur noch das Signal für eine Carbonylgruppe des Chinon-Strukturelements bei 183.5 ppm vorhanden. Dies gab einen Hinweis darauf, dass kein Chinonsystem mehr vorhanden war. Statt einer Masse von  $m/z = 304$  für das erwartete Enamin brachte das Massenspektrum einen Wert von  $m/z = 284$  hervor. Schließlich konnte ich im erweiterten Aromatenbereich des  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum zwei zusätzliche Dubletts ausmachen. All diese Fakten ließen nur den Schluss zu, dass es sich bei dieser Umsetzung um eine Reaktionssequenz zu einem aromatischen Pentacyclus über das Enamin hinaus handeln sollte.



**Abb. 82:** Umsetzung von Cleistopholin mit einem Lactamacetal zu einem Pentacyclus

Dieser Reaktionsablauf ist auf Grund der freien Drehbarkeit im Enamin und der wesentlich größeren Nähe der Carbonylgruppe am C-5 zu den Wasserstoffatomen des Pyrrolidinrings im Vergleich zur Reaktion mit Onychin deutlich begünstigt. Zudem entsteht ein planares Vierringsystem analog dem im Vergleich zu Eupolauridin leichter zu cyclisierenden Sampangin, das schließlich durch Aromatisierung des Pyrrolidinrings zum vollständig aromatischen Pentacyclus oxidiert werden kann. Mehrere Anläufe, das nicht cyclisierte Enamin durch ganz kurze Reaktionszeiten abzufangen, verliefen erfolglos. Es bedarf nur ganz kurzer Umsetzungszeiten, um den neuartigen Pentacyclus auf diese Weise darzustellen. Lediglich im Massenspektrum des Ansatzes nach nur drei Minuten Reaktionsdauer findet sich mit einem intensiven Peak von  $m/z = 304$  ein Indiz für das noch nicht cyclisierte Enamin.

Da das Piperidinoenamin **73** bei einer Testung beim NCI eine beachtliche zytotoxische Aktivität aufwies, allerdings auf Grund seiner stark eingeschränkten Löslichkeit und mangelnder Stabilität aus der weiteren Testung genommen wurde, versuchte ich, das Enamin zum gesättigten Amin zu reduzieren, verbunden mit dem Bestreben einer signifikant verbesserten Stabilität.



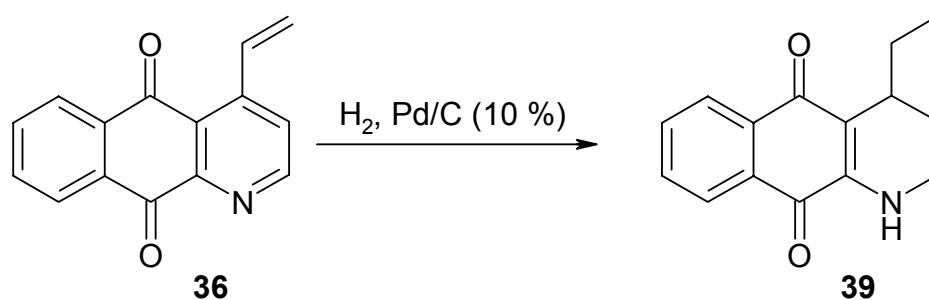
**Abb. 83:** Darstellung des gesättigtenamins durch Reduktion des entsprechenden Enamins **73**

Zunächst versuchte ich, das leichter zugängliche Enamin **67**, mit Natrium-cyanborhydrid in THF/Methanol zu reduzieren. Da ich zwar eine Umsetzung mittels DC beobachten konnte, diese jedoch zu einem uneinheitlichen Produkt führte, vermutete ich, dass sich auch das Chinon teilweise hat reduzieren lassen. Ich versetzte den zur Trockne eingedampften Rohansatz daraufhin mit Braunstein und liess über Nacht in Dichlormethan rühren. Das Produkt konnte dadurch in der Tat einheitlicher gestaltet werden und wurde

mittels FSC aufgereinigt. Ich erhielt in geringer Ausbeute das reduzierte Enamin **67**. Der Versuch in einem parallel durchgeführten Experiment, das Enamin durch Ameisensäure zu reduzieren, verlief ohne Erfolg.

Nun versuchte ich die Methode der Reduktion mit Natriumcyanborhydrid zu verbessern. Ich führte eine modifizierte Vorgehensweise durch, indem ich mit einem Zinkchlorid-Zusatz in einem molaren Verhältnis von 2:1 Natriumcyanborhydrid zu Zinkchlorid arbeitete. Durch den Zusatz der Lewis-Säure soll nach Kim et al.<sup>116</sup> eine hohe Selektivität auch bei Reduktion von Enaminen in Methanol gewährleistet sein. In meinem Falle konnte ich dadurch keine Verbesserung erzielen.

Als nächstes versuchte ich, das Enamin **67** mit Natriumborhydrid in Methanol zu reduzieren. Es zeigte sich auch bereits nach wenigen Minuten eine Reaktion. Allerdings entstanden mehrere Produkte. Auf Grund der Laufhöhe und charakteristischen rötlichen Färbung eines der neu entstandenen Flecke, war es sehr wahrscheinlich, dass sich die Reduktion nicht auf das Enamin, sondern auch auf den dazu konjugierten Pyridinring ausgedehnt hat. Diese charakteristisch rote Farbe sowie das lipophile Laufverhalten entsprach einerseits dem 2-Amino-1,4-naphthochinon und deckte sich andererseits auch mit dem durch Hydrierung (Pd/C 10 %) von **36**, das ich durch Umsetzung von Cleistopholin mit *Eschenmoser* Salz gewinnen konnte (s. **Abb. 85**), erhaltenen Tetrahydropyridin **39**.



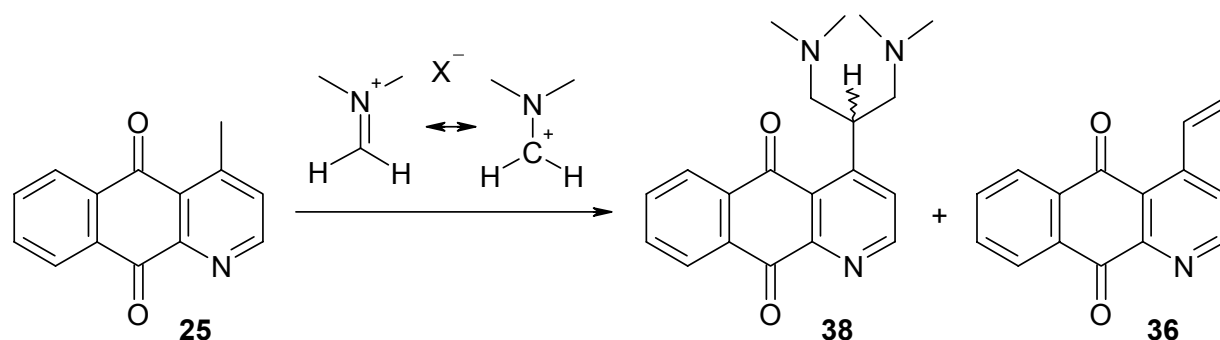
**Abb. 84:** Hydrierung der Vinylpyridin-Verbindung **36** zum Tetrahydropyridin-Derivat **39**

Eine trotz allem mögliche Hydrierung des Enamins erbrachte wiederum kein einheitliches Produkt, weder das gesättigte Amin noch das reduzierte Enamin mit teilhydriertem Pyridinring. Stattdessen scheint es laut Information des Massenspektrums u. a. zur reduktiven Abspaltung der Dimethylamino-Gruppe gekommen zu sein.

Durch eine Publikation zu Analoga des strukturell verwandten Alkaloids Ascididemin<sup>117</sup> angeregt, wollte ich das reduzierte Enamin durch Umsetzung von Cleistopholin mit



*Eschenmoser* Salz darstellen. Dabei greift das Reagenz aus seiner mesomeren Carbenium-Form die CH-acide Methylgruppe elektrophil unter einer „C-N“-Verlängerung (Aminomethylierung) an. Das *Eschenmoser* Salz ist genau genommen nur das Methyleniminiumiodid, müsste eigentlich „*Böhme*-Salz“ heißen und reagiert wie es bei einer Mannich Reaktion der Fall ist. Es stellt quasi den Aldehyd und das Amin dar, welche mit der CH-aciden Komponente umgesetzt werden. Die Umsetzung erfolgt unter Erwärmen in DMF und verläuft recht zügig. Es waren zwei Produkte zu detektieren, von denen keines die angestrebte Aminoethyl-Verbindung war. Während das eine Produkt eine dem Cleistopholin sehr ähnliche Laufhöhe hat, bleibt die andere Verbindung ohne Zusatz einer Base (z. B. EDMA) am Startfleck zurück. Dieses durchaus für das aliphatische Amin typische Laufverhalten der hydrophileren Verbindung konnte jedoch durch die Analytik des beim Abkühlen sauber ausfallenden Produkts nicht bestätigt werden. Statt der beiden zu erwartenden Triplets unterschiedlicher chemischer Verschiebung für die beiden Methylgruppen taucht bei 3.15 ppm ein Multipllett für vier aliphatische Wasserstoffatome auf. Darüber hinaus sind zwei leicht unterschiedlich verschobene Singulets für jeweils sechs Wasserstoffatome zu sehen. Auf Grund einer Verschiebung von etwas über und unter 3.0 ppm und der Tatsache, dass die Reaktion nur Dimethylaminogruppen vermuten lässt, handelt es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um ein bis-aminomethyliertes Produkt. Erhärtet wird der Verdacht durch das Signal für das verbleibende Wasserstoffatom an der ursprünglichen Methylgruppe des Cleistopholins bei 3.15 ppm mit einer Integration von 1 H und einer Masse von  $m/z = 338$  (Cl), was einem Molekülpeak von  $M+1$  entspricht.



**Abb. 85:** Produkte der Umsetzung von Cleistopholin mit *Eschenmoser* Salz

Die lipophilere Verbindung erwies sich indes als das formale Eliminierungsprodukt **36** des mono-aminomethylierten Cleistopholins. Inwiefern die treibende Kraft die Erweiterung des konjugierten Systems ist, bleibt Vermutung. Jedoch konnte auch bei

Umsetzung bei Raumtemperatur eine solche Eliminierungsreaktion nicht unterbunden werden.

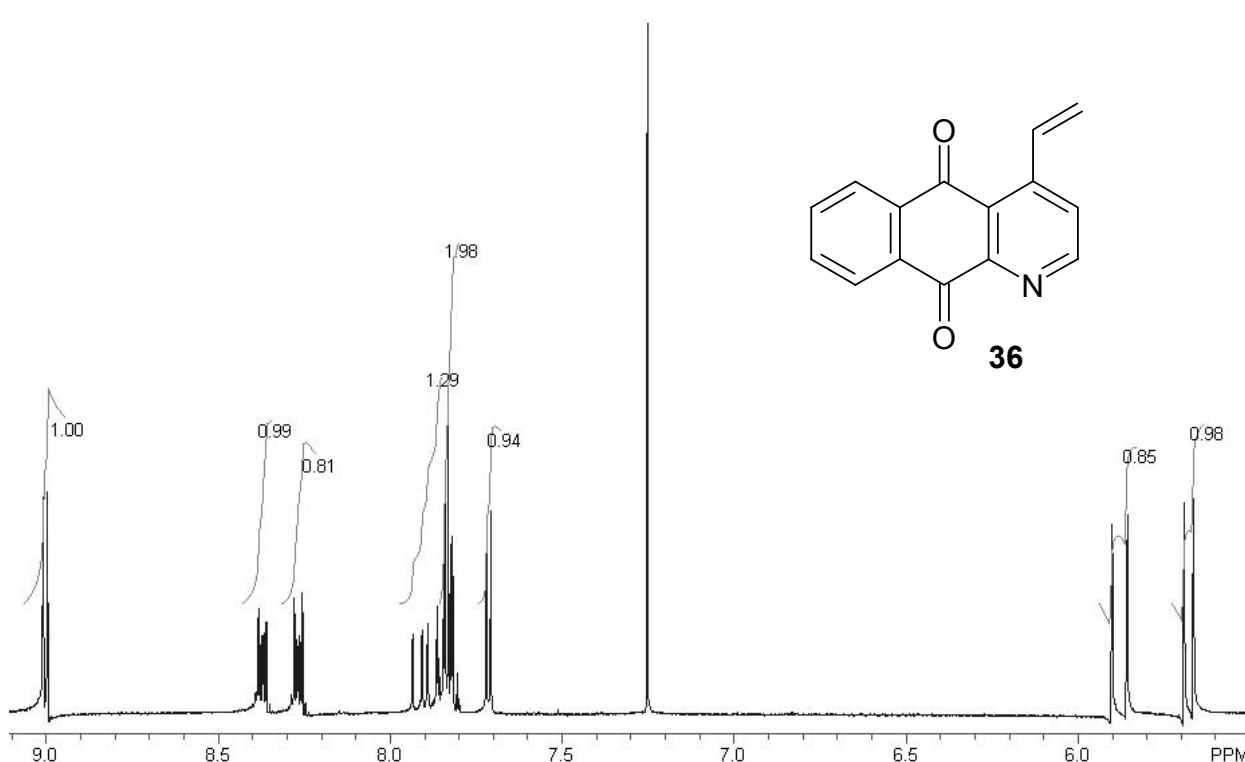
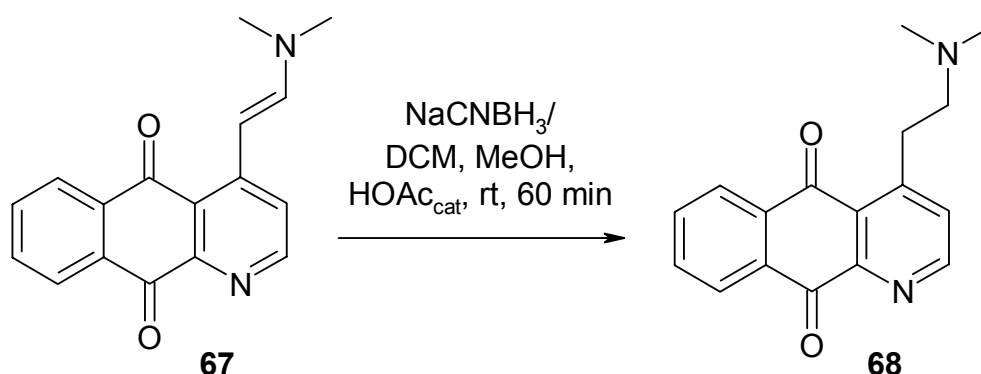


Abb. 86:  $^1\text{H}$  NMR des lipophileren Produkts **36** aus Cleistopholin und *Eschenmoser* Salz

So kurios dieses Umsetzungsergebnis auch scheinen mag, so hat es recht bald auch eine positive Seite erhalten. Einerseits beschrieben Yamazaki et al. in einem Patent von 1998<sup>118</sup> Vinylpyridine als PDE 4-Inhibitoren und TNF- $\alpha$  Bildungsinhibitoren und andererseits wurde die Möglichkeit beschrieben, Vinylpyridine in einer *Michael*-Addition mit verschiedenen Aminen zu Aminoethylverbindungen, wie es das angestrebte reduzierte Enamin ist, umzusetzen. Beller und Mitarbeiter beschrieben mittels Katalyse durch kationische Rhodium-(I)-Komplexe in Tetrahydrofuran die Umsetzung von 2- und 4-Vinylpyridinen mit sekundären Aminen zu den entsprechenden 2-Aminoethylpyridinen<sup>119</sup>. Durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen konnten auch in einer oxidativen Aminierung entsprechende Enamine erhalten werden. XYZ beschrieben eine weniger spektakuläre Methode für das gleiche Vorhaben. So sollen Vinylpyridine durch Rühren mit sekundären Aminen unter  $\text{Al}_2\text{O}_3$ /Kieselgel-Katalyse zu den Aminoethylverbindungen führen.

Meine daraufhin durchgeführten Versuche zur Darstellung der ursprünglich angestrebten Aminoethyl-Derivate aus **36** unter Verwendung von sekundären Aminen schlugen jedoch fehl.

Nach all diesen Fehlversuchen konzentrierte ich mich erneut auf die Reduktion der Enamine aufbauend auf meinen bisherigen Teilerfolgen. Auf der Suche nach einer effektiveren Variante zur Reduktion mit komplexen Hydriden reduzierte ich erneut mit Natriumcyanborhydrid, diesmal aber in Dichlormethan/Methanol (1:1) unter Zusatz einer katalytischen Menge Eisessig. Damit lehnte ich mich an eine von Edwards und Mitarbeitern<sup>120</sup> praktizierte Methode an. Nach etwa einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle) wurden die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung versetzt und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Aus der getrockneten organischen Phase konnte das erwünschte gesättigte Amin **68** unmittelbar gewonnen werden. Mit dieser Vorgehensweise konnte ich ganz elegant zunächst alle organischen Nebenprodukte, die z. B. durch Eliminierung der Dimethylaminogruppe entstehen können, vom recht gut wasserlöslichen Produkt **68** abtrennen. Anschließend erreichte ich durch den Zusatz von gesättigter Kochsalzlösung und Wechsel des organischen Lösungsmittels, dass das Amin **68** in die Dichlormethan-Phase ging und leicht zu reinigen war.



**Abb. 87:** Methode zur effektiven Reduktion des Enamins **67**

Mit dieser Vorgehensweise gelang es mir schließlich, einen Weg zur Reduktion der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Enamine zu den entsprechenden Aminen zu finden und eine recht effiziente Aufarbeitung zu entwickeln. Auf diese Weise sollten sich auch die anderen Enamine erfolgreich reduzieren lassen.

Ferner versuchte ich die Enamine an ihrem  $\beta$ -Kohlenstoffatom elektrophil zu substituieren, indem ich sie sowohl alkylieren (Methyliodid) als auch acylieren (Acetylchlorid) wollte. Beide Vorhaben verliefen nicht erfolgreich, was gegebenenfalls daran liegt, dass die Enamin-Doppelbindung in Konjugation zu einem langen

mesomeren Systems steht und damit der elektronenreiche Charakter des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms verlorenght.

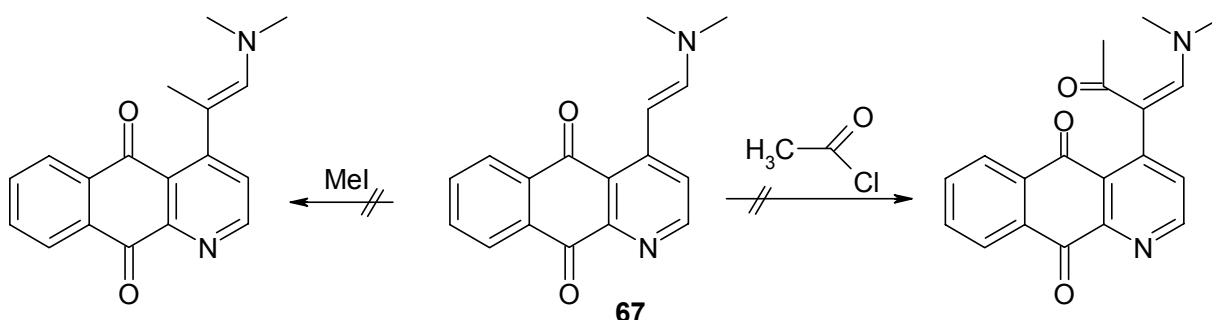


Abb. 88: Versuche zur Alkylierung bzw. Acylierung des Enamins **67**

Ein Acetyl-Enamin und ein Formyl-Enamin konnten aber auf andere Art und Weise dargestellt werden. In ersterem Falle durch Ringspaltung von Methyleupolauridin mit DMF-Acetal (s.S....); in letzterem Falle durch Umsetzung von Cleistopholin mit Phosphoroxchlorid/ DMF in einer *Vilsmeier*-Reaktion nach einer Methode von Arnold bzw. Krogstad (s. Synthese modifizierter Sampangine).

Schließlich gelang es auch nicht, das Enamin **67** mit Phenyldiazoniumchlorid nach einer Vorschrift von Crary, Quayle und Lester<sup>121</sup> zu einer Azoverbindung umzusetzen.

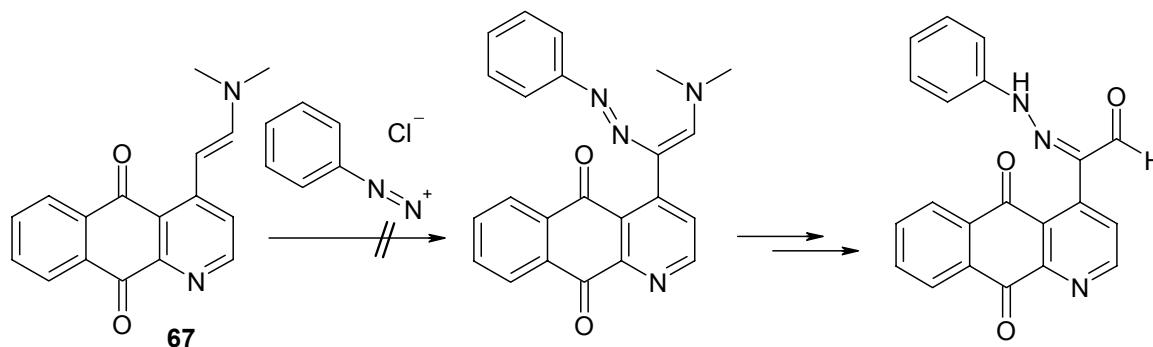
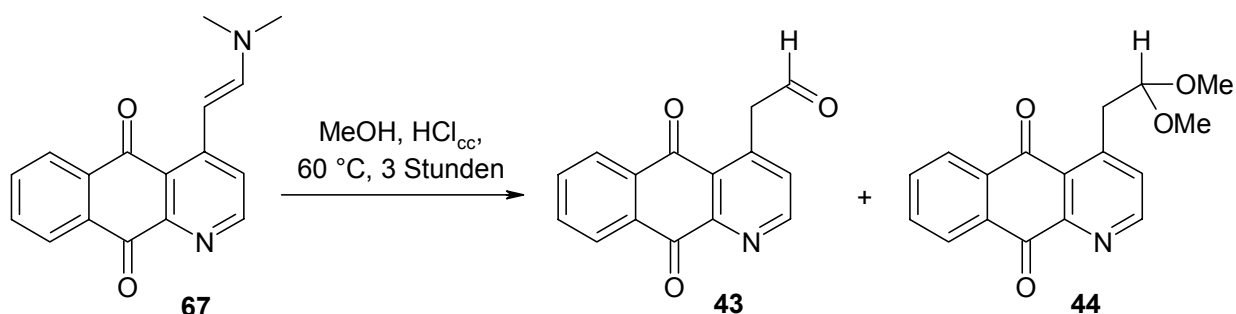


Abb. 89: Umsetzung des Enamins **67** mit Aryldiazoniumsalzen

Enamine können durch Umsetzung mit konzentrierten wässrigen Mineralsäuren zu den analogen Aldehyden hydrolysiert werden. Eine diesbezügliche Methode schildern Chupp und Molyneaux<sup>122</sup> zur Hydrolyse von Enaminen von substituierten  $\gamma$ -Picolinen. Auf diese Weise konnte ich den Aldehyd **43** gewinnen, der als Edukt für Umsetzungen mit beliebigen primären und sekundären Aminen etc. dienen kann, um neue Enamine oder Hydrazone darzustellen. Darüber hinaus fiel bei dieser Reaktion auch das entsprechende Dimethylacetal **44** an, da ich in Methanol und konzentrierter Salzsäure

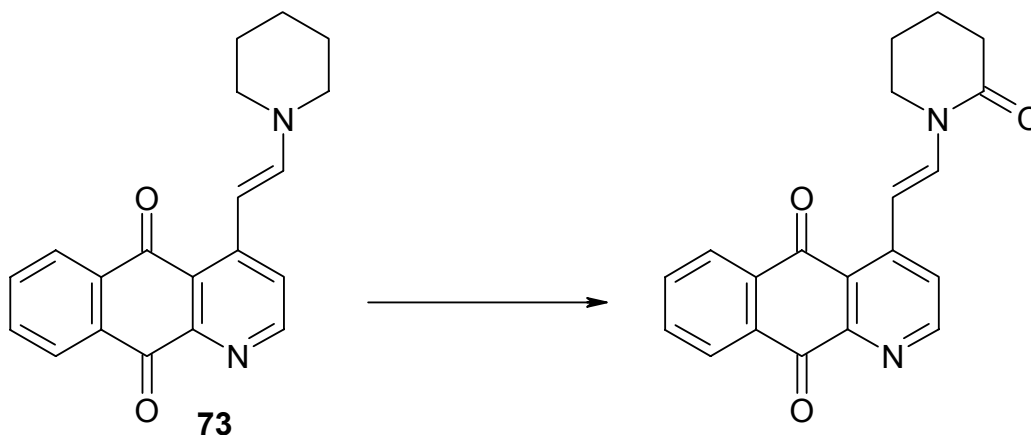
arbeitete. Die Entstehung von Acetalen war von Chupp und Molyneaux nicht beschrieben worden.



**Abb. 90:** Wässrig saure Hydrolyse des Enamins **67**

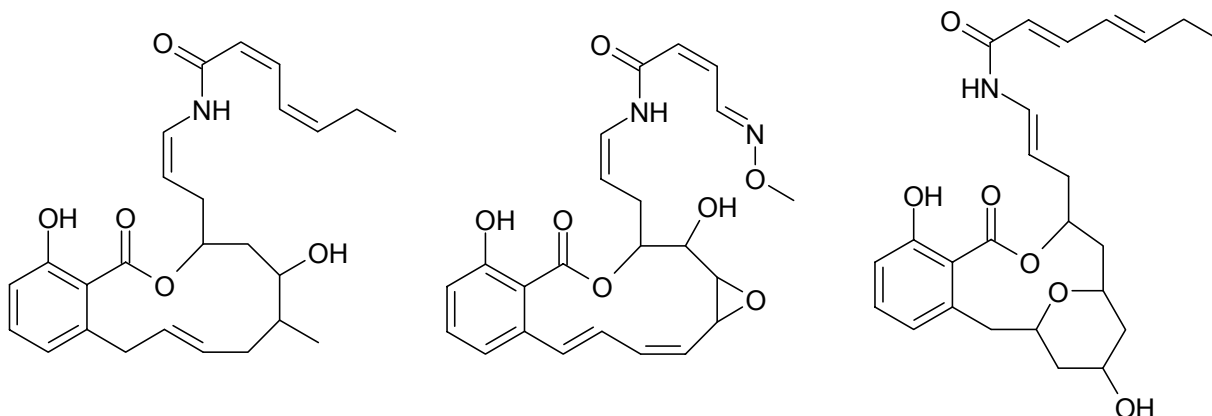
Schliesslich versuchte ich ausser variierten Enaminen auch Enamide darzustellen.

Auf Grund der Beschreibung von Benzolacton-Enamiden als neue Antitumorwirkstoffe<sup>123</sup> mit selektiver Hemmung einer ATPase, versuchte ich, durch eine derartige Modifikation das bereits zytotoxisch aktive Enamin **73** gegebenenfalls in seiner Aktivität noch zu steigern.



**Abb. 91:** Synthese des analogen Enamids aus dem Enamin **73**

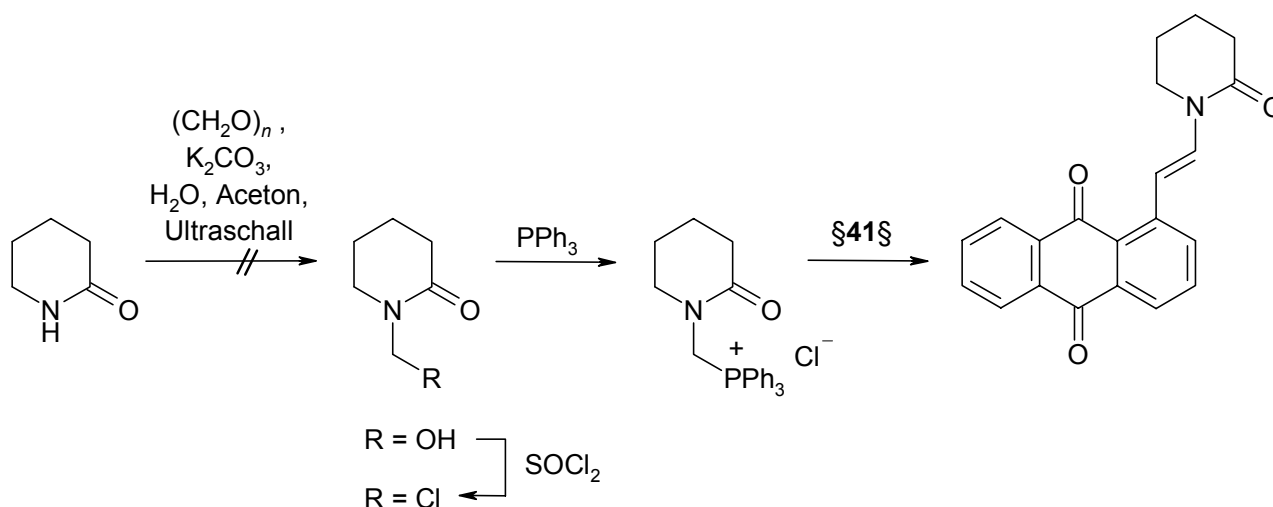
Die von Boyd et al.<sup>123</sup> angeführten Benzolactone verfügen alle über offenkettige Enamidteilstrukturen. Diese Seitenketten können durch Umsetzung von metallorganischen Verbindungen mit Isocyanaten aufgebaut werden. So publizierten im Jahr 2000 sowohl Stefanuti und Mitarbeiter<sup>124</sup> einen Syntheseweg ausgehend von Vinylmagnesiumbromid und Isocyanat als auch Snider und Song<sup>125</sup> einen aus Alkadienylcupraten und Vinylisocyanat, um die Enamidseitenkette von Vertretern der Benzolactone aufzubauen.



**Abb. 92:** Benzolactone mit Enamidseitenkette: Salicylhalamid B, Oximidin I und Apicularen A

Schon früher beschrieb Möhrle das Prinzip, Enamide aus Enaminen durch Oxidation mit Quecksilber-(II)-EDTA<sup>126,127</sup> darzustellen. Auf Grund der Toxizität von Quecksilber-Salzen nahm ich jedoch Abstand von dem Verfahren.

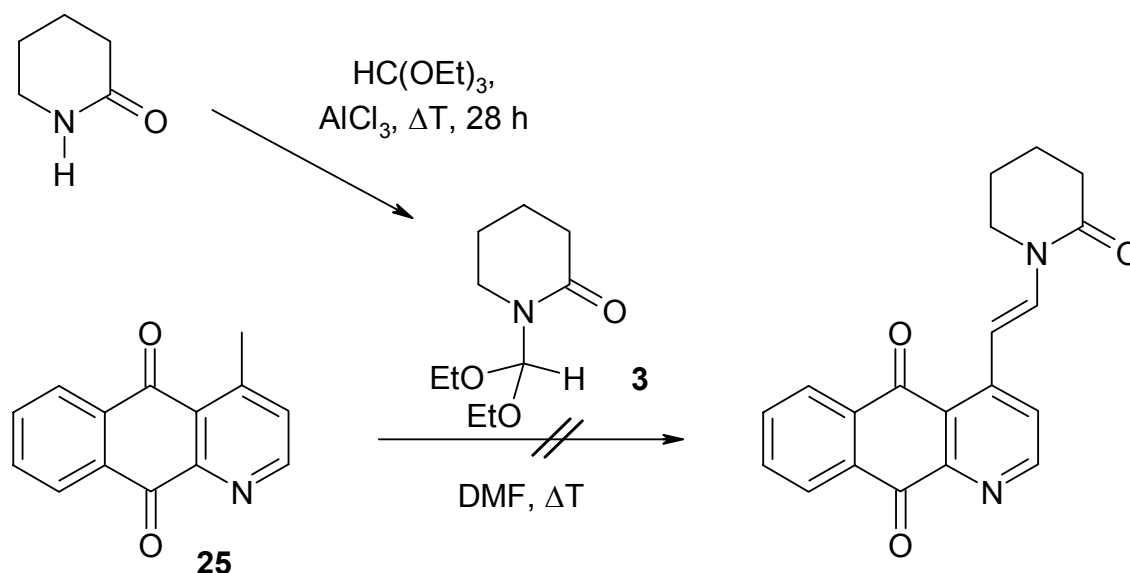
Joulet und Mitarbeiter publizierten eine Methode, mit der sie Lactame in entsprechende *N*-Hydroxymethylverbindungen überführen konnten<sup>128</sup>. Sie haben hierfür Lactame in Aceton mit Paraformaldehyd unter Zusatz katalytischer Mengen Kaliumcarbonat und Wasser durch Ultraschall umgesetzt. Mit bestechend guten Ausbeuten entstanden die erwünschten Produkte beim Pyrrolidinon wie auch beim  $\epsilon$ -Caprolactam. Meine Bemühungen der Sechsringvorgabe des Enamins **73** zu folgen, waren nicht erfolgreich verlaufen. Es ist nicht auszuschliessen, dass auch das Ultraschallbad nicht den Leistungskriterien (Frequenz) der Autoren entsprach. Damit war der geplante Weg, das Enamid in einer *Wittig* Reaktion mit dem Aldehyd **41** darzustellen, gescheitert.



**Abb. 93:** Überführung eines Lactams in ein Wittig Reagenz

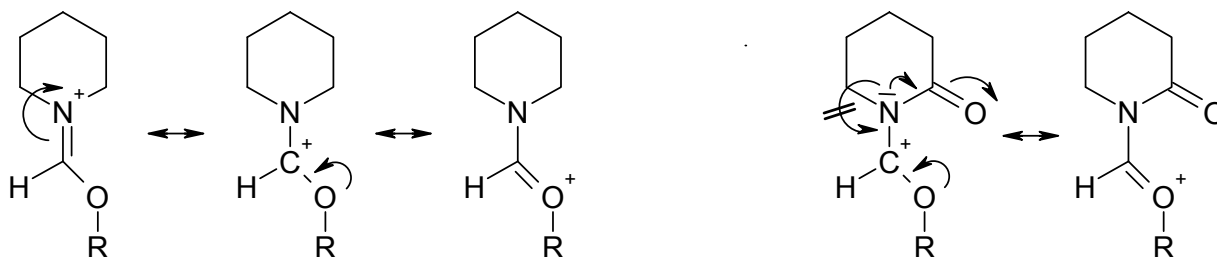
Obwohl noch eine Patentvorschrift<sup>129</sup> vorlag, in der auch Piperidone am Stickstoffatom mittels Caesiumcarbonat oder Kalium-*tert.*-butylat und Paraformaldehyd in Dioxan hydroxymethyliert werden konnten, wählte ich zunächst eine andere Strategie.

Bollinger hatte in seiner Dissertation<sup>130</sup> verschiedene Lactame durch langes Erhitzen in Orthoameisensäureethylester unter Zusatz katalytischer Mengen Aluminiumtrichlorid am Stickstoffatom mit der Diethoxymethyl-Schutzgruppe substituieren können. In Anlehnung an die Reaktivität von Formamidacetalen sah ich die Möglichkeit nach dem gleichen Prinzip Cleistopholin mit dem so substituierten Lactam zum Enamid umsetzen zu können. Das hergestellte *N*-Formylacetal-Lactam **3** verhielt sich jedoch nicht wie ein Formamidacetal, und es kam nicht zu der beabsichtigten Reaktion.



**Abb. 94:** Strategie zur Synthese eines Enamids mit einem *N*-Formylacetal-Lactam

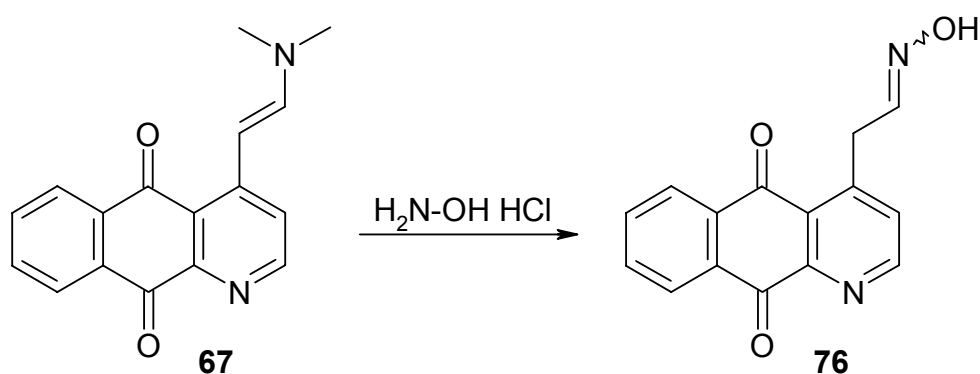
Offensichtlich ist das *N*-Diethoxymethylactam **3** zu stabil, um thermisch Alkoholat abzuspalten, was der erste Schritt bei der Bildung des Enamins **73** der Fall ist. Dies wird durch einen Siedepunkt des Reagenzes, der über 250 °C liegt auch untermauert. Oder der nach Abspaltung von Alkoholat verbleibende Rest ist ungünstiger mesomeriestabilisiert, woraus die deutlich geringere Tendenz zur heterocyclischen Spaltung der „C-O“-Bindung resultiert. Dies ist durch den Elektronenzug der Carbonylgruppe zu erklären, wodurch das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms nicht für eine Mesomerie mit dem nach Abspaltung von Alkoholat verbleibenden Carbeniumion zur Verfügung steht.



**Abb. 95:** Mesomere Grenzformeln von **§1§** und **3** nach Abspaltung von Alkoholat

Selbst Versuche im Pyrexrohr unter starkem Erhitzen brachten keine Umsetzung. In der Literatur beschrieben zwar noch die Synthese von Enamiden durch Umsetzung von Aldehydacetalen mit Lactamen. Aber aus Zeitgründen war mir trotz der Darstellung des erforderlichen Aldehydacetals **44** eine Umsetzung nicht mehr möglich, und ich brach die Synthesebemühungen um ein Enamid an dieser Stelle ab.

Das Enamin **67** konnte ich in der Kälte mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in Methanol erfolgreich umsetzen. Das nach Literatur<sup>131</sup> erwartete Oxim in Konjugation zu einem Tetrahydropyridin ist laut NMR-Daten jedoch nicht entstanden. Stattdessen blieb der Pyridinring unberührt und es entstand das Oxim des Arylacetalddehyds. Die Umsetzung von **67** mit *O*-Allylhydroxylamin ergab das entsprechende *O*-Allyloxim.



**Abb. 96:** Umsetzung des Enamins **67** mit Hydroxylamin-Hydrochlorid



## Wittig-Reaktionen

Der Aldehyd **41** war Ausgangsverbindung für die Synthese des am stärksten zytotoxisch aktiven Syntheseprodukts meiner Arbeit, das Hydrazone **55** und auch für das zytotoxisch noch recht aktive Oxim **52**. Um weitere Erkenntnisse hinsichtlich Struktur-Wirkungs-Beziehungen gewinnen zu können, versuchte ich eine Verbindung mit einer Aldehyd- bzw. Ketofunktion zu synthetisieren deren Abstand zum aromatischen Grundkörper um wenige Kohlenstoffatome vergrößert ist. Diese Verbindungen sollte ihrerseits wieder als Edukt für Umsetzungen mit Hydrazin bzw. Hydroxylamin dienen.

In einer *Wittig*-Reaktion gelang mir die Umsetzung des Aldehyds **41** mit Acetylmethyltriphenylphosphoran in Tetrahydrofuran in sehr guter Ausbeute.

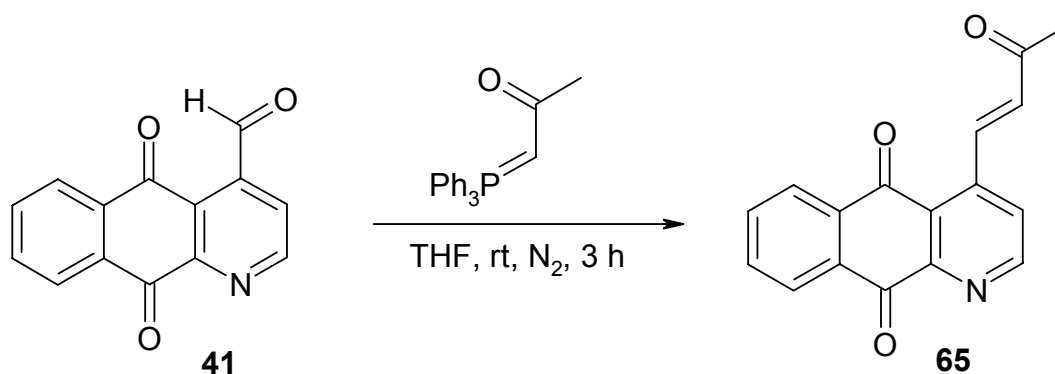


Abb. 97: *Wittig*-Reaktion des Aldehyds **41**

Das *Wittig*-Produkt **65** verfügt zwar über ein verlängertes konjugiertes  $\pi$ -Elektronensystem, ist aber von gelblicher Farbe, da es kein typischer Polymethinfarbstoff ist. Im Vergleich zum schwarzroten Enamin **67** ist der Enamin-Stickstoff, der in **67** als Elektronendonator fungiert, hier durch ein Kohlenstoffatom ersetzt, welches keine Elektronen zur Verfügung stellen kann.

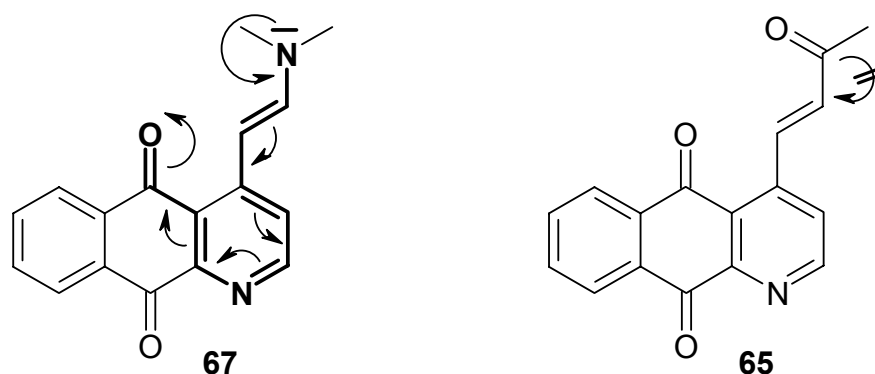


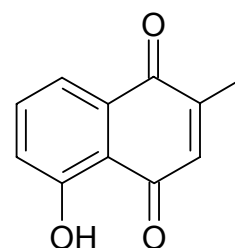
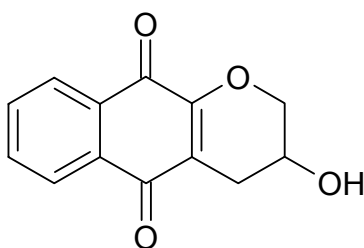
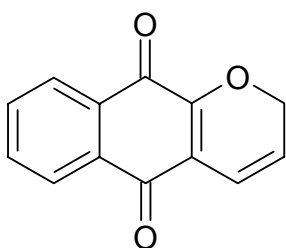
Abb. 98: Erklärung der völlig unterschiedlichen Farben von **67** und **65**

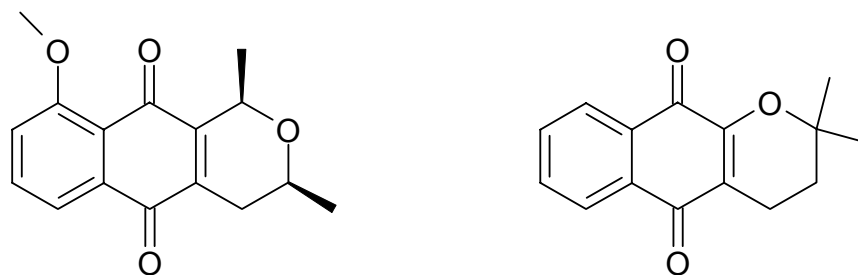
Versuche Cleistopholin in gleicher Weise in einer *Wittig*-Reaktion umzusetzen, verliefen ohne Erfolg. Auch die Umsetzung mit Onychin erbrachte kein neues Produkt. Dies zeigt erneut, dass die Carbonylgruppen in den Ringen von azaanthrachinonen und Azafluorenonen nur ungern klassische Reaktionen zur Derivatisierung von Carbonylgruppen eingehen.

### ***Cleistopholine mit reduzierter Chinonpartialstruktur***

Da immer wieder die Chinonpartialstruktur als pharmakophores Strukturelement für die biologische Aktivität von Cleistopholin und anderen Azaanthrachinonen, sowie von Anthrachinonen, Naphthochinonen, Pyranonaphthochinonen und Benzochinonen<sup>28,132,133,134,135,136,137,138</sup> diskutiert wird, war ich bestrebt, ein Cleistopholin-Derivat mit reduzierter Chinonpartialstruktur zu synthetisieren, um es anschließend auf seine biologische Aktivität im Vergleich zu Cleistopholin prüfen zu können. Damit soll die Relevanz der Chinonpartialstruktur für die biologische Aktivität von Cleistopholin eingehender beleuchtet werden.

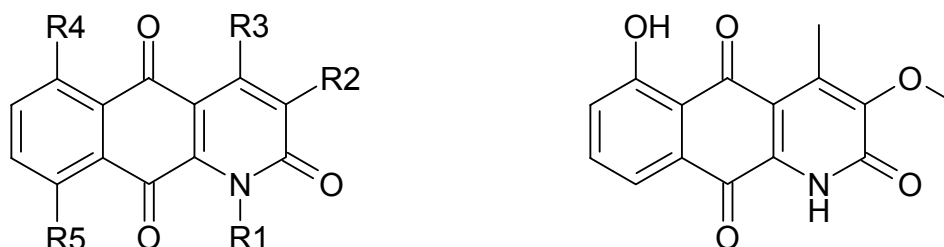
Die publizierten biologischen Aktivitäten von Chinonen sind zumeist antimikrobieller, zytotoxischer oder antiviraler Art. So beschreiben De Kimpe et al.<sup>137</sup> die Synthese zweier natürlich vorkommender Pyranonaphthochinon-Antibiotika, Pentalogin und Psychorubrin. Likhitwitayawuid und Mitarbeiter isolierten aus *Nepenthes thorelii* Naphthochinone wie z. B. Plumbagin, die teilweise – auch nach Derivatisierung – eine beachtliche Antimalaria-Aktivität aufweisen. Davioud-Charvet et al. konnten 2- und 3-substituierte 1,4-Naphthochinone als Inhibitoren der Trypanothion-Reduktase und Lipoamid-Dehydrogenase bei *Trypanosoma cruzi* beschreiben<sup>139</sup>. Mit Eleutherin und  $\alpha$  Lapachon als Inhibitoren der DNA-Topoisomerase II mit neuem Mechanismus beschreiben Krishnan und Bastow<sup>135</sup> auch Antitumorwirkungen für Pyranonaphthochinone.





**Abb. 99:** Biologisch aktive (Pyrano-)Naphthochinone: Pentalogin, Psychorubrin, Plumbagin, Eleutherin,  $\alpha$  Lapachon.

Aus der Stammrinde von *Goniothalamus marcanii* Craib (Annonaceae) wurden ausser 3-Aminonaphthochinonen auch zytotoxisch aktive 1-Azaanthrachinone des Typus der Marcanine isoliert, deren aktivster Vertreter das Marcanin D mit  $ED_{50}$ -Werten gegenüber fünf verschiedenen Tumorzelllinien von 40 bis 350 ng/ml ist.

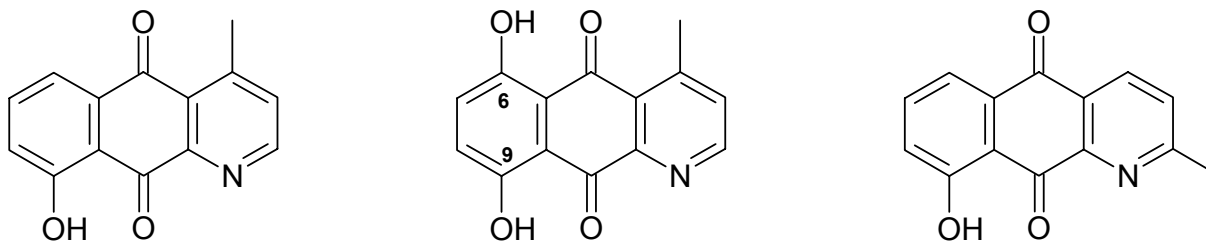


**Abb. 100:** Marcanin-Grundkörper und ihr zytotoxisch aktivster Vertreter Marcanin D

Schultz et al.<sup>134</sup> untersuchten 22 Chinone unterschiedlichster Strukturen auf ihre Toxizität gegenüber *Tetrahymena pyriformis*, einem begeißelten Frischwasser-Protozoon. Neben einer Vielzahl von substituierten 1,4-Benzochinonen wurden von ihnen auch Chinone anellierter Ringsysteme wie 1,4-Chrysenchinon oder 6,13-Pentacenchinon getestet. Dabei stellten die Autoren fest, dass die Toxizität der Chinone nicht pauschal mit ihrem Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten, ihrem Redoxpotential für einen Ein-Elektronenübergang oder der Energie ihres *lowest unoccupied molecular orbital* ( $E_{LUMO}$ ) korreliert. Vielmehr sank die Toxizität durch Substitution in der unmittelbaren Umgebung der Chinonstruktur, insbesondere wenn es sich dabei um elektronenliefernde Substituenten handelte. Folglich kamen die Autoren zu der Hypothese, dass Chinone in diesem Kontext als weiche Elektrophile und/oder als Redoxumwandler (*redox cyclers*) agieren.

Konoshima et al.<sup>28</sup> untersuchten die Hemmwirkung von Chinonen auf die Aktivierung von Epstein-Barr Viren, deren *early antigen* (EBV-EA) mit der Entstehung von Hauttumoren in Verbindung gebracht wird. Sie untersuchten u. a. Anthrachinone,

Naphthochinone, Azaanthrachinone und Azafluorenone, die aus Pflanzen der Familie der Annonaceae stammen. Während Cleistopholin selbst nur eine moderate antivirale Aktivität aufweist, zeigen vor allem hydroxylierte Azaanthrachinone signifikante Inhibitionseffekte gegenüber der Aktivierung des EBV-EA.

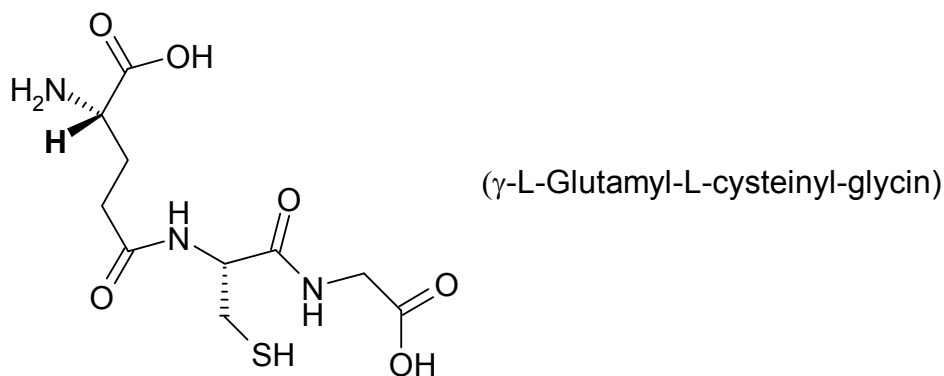


**Abb. 101:** Hydroxylierte 1-Azaanthrachinone mit signifikanten Inhibitionseffekten vs. EBV-EA

Im Jahr 2001 veröffentlichten Koyama et al.<sup>133</sup> die Beobachtung einer Korrelation zwischen den Redoxpotentialen von neun 1-Azaanthrachinonen und ihren Inhibitionseffekten auf die Aktivierung von EBV-EA. Die Redoxpotentiale  $E^0$  der Verbindungen wurden unter physiologischen Bedingungen (Phosphatpuffer pH 7.2) mittels Cyclovoltammetrie ermittelt. Es zeigte sich, dass die Antitumoraktivität umso stärker ist je negativer  $E^0$  ist. Am wirksamsten waren wiederum Derivate mit mindestens einer, besser zwei Hydroxylgruppen an Position 6 bzw. 9.

Dass die Redoxkontrolle ein neues Ziel für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen Krebserkrankungen ist, beschreibt Kirkpatrick in einem Übersichtsartikel<sup>140</sup>. Darin erläutert sie den reduzierenden Charakter innerhalb von Zellen, der sich einer oxidierenden Umgebung im extrazellulären Bereich gegenüber behaupten muss. Über regulierbare Änderungen im intrazellulären Redoxzustand (*redox signalling*) können verschiedene Ereignisse, die für die Zelle von vitaler Bedeutung sind, gesteuert werden. Dazu zählen beispielsweise die DNA-Synthese, Enzymaktivierungen, selektive Genexpressionen und die Regulation des Zellzyklus. Auf molekularer Ebene stellt die Veränderung im Oxidationszustand von Cystein-Resten in Schlüsselproteinen die vornehmliche Auswirkung des intrazellulären *redox signalling* dar.

Zelluläre Redoxsysteme, die diesbezüglich eine steuernde Rolle einnehmen sind u. a. Glutathion (GSH)/ Glutathion-Reduktase, Thioredoxin (TR)/ Thioredoxin-Reduktase (Trx), die Proteindisulfidomerase (PDI), Glutaredoxin (Grx) und Metallothioneine (MTs).

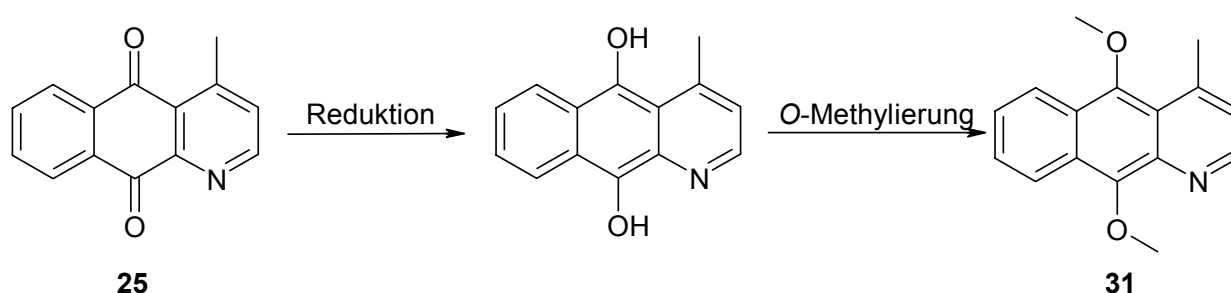


**Abb. 102:** Das Tripeptid Glutathion (reduzierte Form) als Beispiel für ein physiologisches Redoxsystem

Dierickx konnte in seinen Untersuchungen über die Glutathion-Transferase-Aktivierung (GST-Aktivierung) in Hep G2 Zellen<sup>141</sup> feststellen, dass neben diversen Verbindungen Picoline eine deutliche Steigerung der GST-Aktivierung induzieren, wobei 4-Picoline die stärkste Induktionswirkung erzielten.

Auf Grund der in der Literatur recht übereinstimmend geschilderten Sachlage hinsichtlich der Bedeutung von Chinonen für verschiedene biologische Aktivitäten, war es interessant, die biologische Aktivität von Derivaten des Cleistopholins mit reduzierter Chinonpartialstruktur abzuklären.

In einer Publikation von Cavé et al.<sup>142</sup> wurde das Azaanthracen-Alkaloid Annopholin, ein reduziertes und zweifach O-methyliertes Pendant von Cleistopholin aus *Annona hayesii* beschrieben. Daher sollte dieser bis *dato* noch nicht synthetisierte Naturstoff im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden. Dieser Dimethylether sollte sich durch Methylierung des entsprechenden Hydrochinons ausgehend von Cleistopholin recht unproblematisch darstellen lassen.



**Abb. 103:** Strategie für die Synthese von Annopholin ausgehend von Cleistopholin

Zunächst versuchte ich, Cleistopholin zum entsprechenden Hydrochinon zu reduzieren. Als Reduktionsmittel verwendete ich das in der Literatur verschiedentlich für die Reduktion von Chinonen angeführte Natriumdithionit<sup>143,144,145</sup> ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ). Ich folgte der

Methode von Jung und Hagenah<sup>144</sup> und arbeitete im Zweiphasensystem Diethylether/Wasser. Während sich die frisch hergestellte wässrige Lösung von Natriumdithionit problemlos erstellen ließ, ergab Cleistopholin in Diethylether lediglich eine Suspension. Trotz mehrmaliger Wiederholung der Reaktion war lediglich eine temporäre Aufhellung der organischen Phase zu beobachten. Eine entstehende Gelbfärbung ist wohl auf entstandenen Schwefel zurückzuführen. Das gewünschte Hydrochinon war nicht zu detektieren.

Eine alternative Methode nach Simoneau und Brassard<sup>143</sup> mit Dichlormethan als organischem Lösungsmittel erschien aussichtsreicher, da sich Cleistopholin recht gut in diesem Lösungsmittel löst. Wiederum aber war das gewünschte Hydrochinon nicht zu finden. Ausser einer erneuten temporären Aufhellung der organischen Phase war keine Veränderung zu beobachten.

Da ich auf diesem Wege wider Erwarten keine Reduktion des Chinonsystems im Cleistopholin herbeiführen konnte und eine von Falling und Rapoport<sup>146</sup> beschriebene katalytische Hydrierung in Gegenwart von Dimethylsulfat und Bariumhydroxid aus technischen Gründen zu jenem Zeitpunkt nicht durchführen konnte, entschied ich mich für einen gänzlich anderen Syntheseweg, in dem der Trizyklus völlig neu aufgebaut werden sollte.

Ausgehend von 2-Amino-1,4-dimethoxynaphthalin wollte ich einer Strategie von Kaslow und Sommer<sup>147</sup> folgend mit Diketen umsetzen und das entstandene Acetoacetamid mit konzentrierter Schwefelsäure zu einem anelliertem Pyridon cyclisieren. Dieses 2- sollte anschließend mit Phosphoroxychlorid ins entsprechende Chlorderivat überführt werden, welches schließlich durch hydrogenolytische Dehalogenierung Annopholin ergeben sollte.

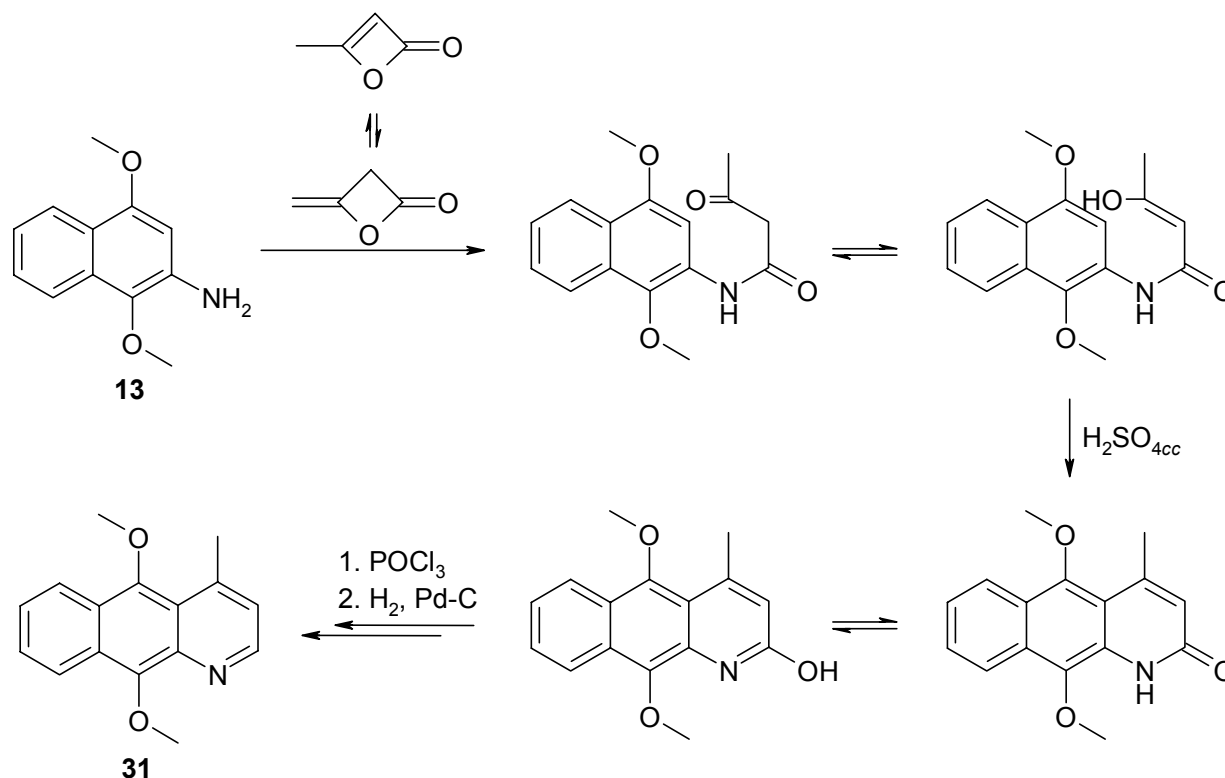
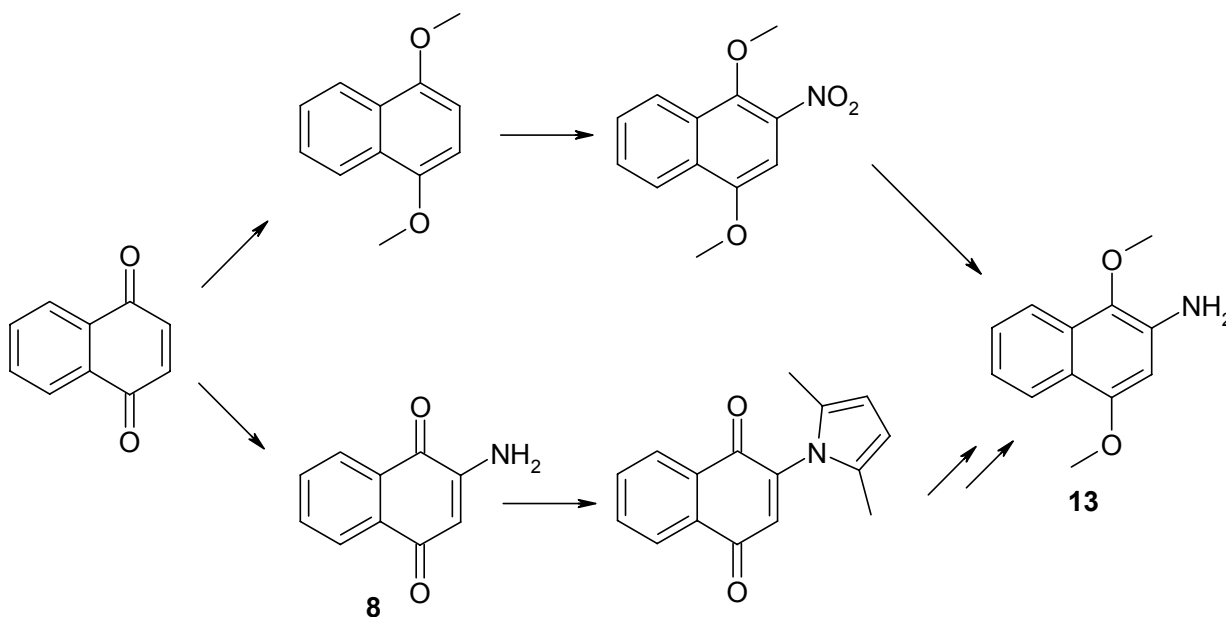


Abb. 104: Strategie zur Synthese von Annopholin

Das Edukt 2-Amino-1,4-dimethoxynaphthalin konnte auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt werden. Entweder reduziert man 1,4-Naphthochinon in wasserfreiem Methanol mit Chlorwasserstoffzusatz und Zinn-(II)-chlorid zur Dimethoxyverbindung, die dann selektiv in das Mononitro-Derivat überführt werden kann, um durch Reduktion mit Raney-Nickel zum Amin zu gelangen<sup>148</sup>. Alternativ überführt man das 1,4-Naphthochinon mit Natriumazid<sup>149</sup>, Azidotrimethylsilan<sup>150</sup>, O-Methylhydroxylamin<sup>151</sup> oder O-Benzylhydroxylamin<sup>152</sup> in das 2-Amino-Derivat und führt dann nach vorherigem Schützen der Aminogruppe mit Acetylaceton<sup>153</sup> oder Acetanhydrid eine Reduktion des Chinonsystems und eine zweifache O-Methylierung durch.



**Abb. 105:** Synthesemöglichkeiten für 2-Amino-1,4-dimethoxynaphthalin

Während dieser Arbeiten wurde zu meinem Leidwesen von Vallejos et al. eine Synthese von Annopholin<sup>154</sup> publiziert. Ihr lag ausgehend von Cleistopholin, das nach der Methode von Bracher<sup>36</sup> synthetisiert wurde, die von mir angedachte reduktive Methylierung mit Natriumdithionit und Methyljodid zu Grunde. Der entscheidende Unterschied zu meiner Vorgehensweise war vor allem die direkte Aneinanderreihung von Reduktion und Methylierung ohne zwischenzeitliche Isolierung des offensichtlich sehr oxidationsempfindlichen Hydrochinons. Ferner wurde das Zweiphasensystem Dichlormethan/Wasser durch Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) als Phasentransferkatalysator ergänzt. Da die reduktive Methylierung in einer Ausbeute von 63 % halbwegs passabel ablief, stellte ich meine Bemühungen, Annopholin in einer Totalsynthese von Grund auf darzustellen zunächst ein.

Bei zahlreichen Versuchen, Annopholin nach der Methode von Vallejos et al. zu synthetisieren, konnte ich allerdings die publizierte Ausbeute nie ganz erreichen. Zudem offenbarte die Arbeitsvorschrift einige erhebliche Unstimmigkeiten und es fehlte die Angabe eines Schmelzpunktes. Die Verbindung war von mir trotz Aufreinigung mittels FSC nur durch zusätzliches Umkristallisieren aus Ethylacetat als gelbraunes Pulver zu gewinnen. Ohne das Umkristallisieren waren Reste an TBAB ausreichend, um ein klumpiges Produkt zu erhalten, mit dem eine Schmelzpunktbestimmung unmöglich war. In der Veröffentlichung von Vallejos et al. sind zwei weitere reduzierte Derivate von Cleistopholin beschrieben. Einerseits das analoge Diethoxy-Derivat von Annopholin



sowie die entsprechende Diacetoxy-Verbindung. Letztere wurde mit Acetylchlorid nach vorheriger Reduktion in 81 % Ausbeute synthetisiert. Durch Reduktion mit Zinkstaub in Acetanhydrid als Acetylierungsreagenz unter Zusatz von trockenem Natriumacetat konnte ich die Diacetoxyverbindung in fast quantitativer Ausbeute aus Cleistopholin darstellen. Ich folgte dabei einer Vorschrift von Gonzalez et al.<sup>155</sup> aus dem Jahre 1999.

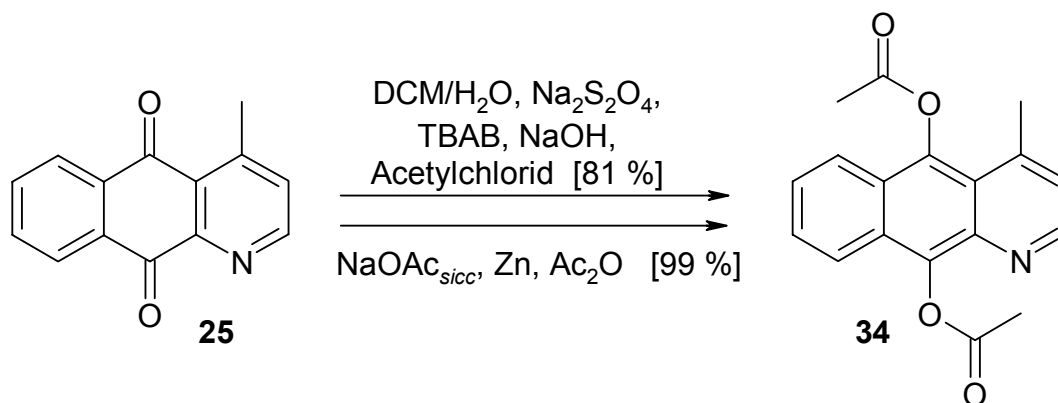


Abb. 106: Reduktive Acetylierung von Cleistopholin

Die Diacetoxyverbindung ist unter laborüblichen Lagerungsbedingungen nicht sonderlich stabil, was sich durch einen im Laufe der Zeit bildenden Essiggeruch bemerkbar macht. Die DC-Kontrolle ergab sehr bald einen zusätzlichen zusätzlichen Fleck auf Höhe von Cleistopholin. Daher ist davon auszugehen, dass auch das Hydrochinon besonders oxidationsempfindlich ist.

Eine weitere Verbindung ohne intaktes Chinonsystem konnte ich ausgehend von Cleistopholin in einer *Grignard*-Umsetzung mit einem Äquivalent Methylmagnesiumbromid erhalten. Mittels DC-Kontrolle konnte ein neuer Fleck mit deutlich lipophilerem Charakter ausfindig gemacht werden. Nach Aufreinigung erhielt ich eine Verbindung mit einer Masse von  $m/z = 239$ , die im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum nur noch ein Signal im Bereich der Chinon-Kohlenstoffe bei 185.8 ppm aufwies. Demzufolge kam es nur an einer der beiden Carbonylgruppen des Chinonsystems von Cleistopholin zur *Grignard*-Reaktion. Da die beiden Carbonylgruppen über unterschiedliche Reaktivitäten verfügen, sollte die Umsetzung am C-10 erfolgt sein, welches nicht Teil des vinylogenen Amids mit dem Pyridinstickstoff ist. Mit Hilfe von HMQC- und HMBC-Experimenten konnte meine Annahme bestätigt werden.

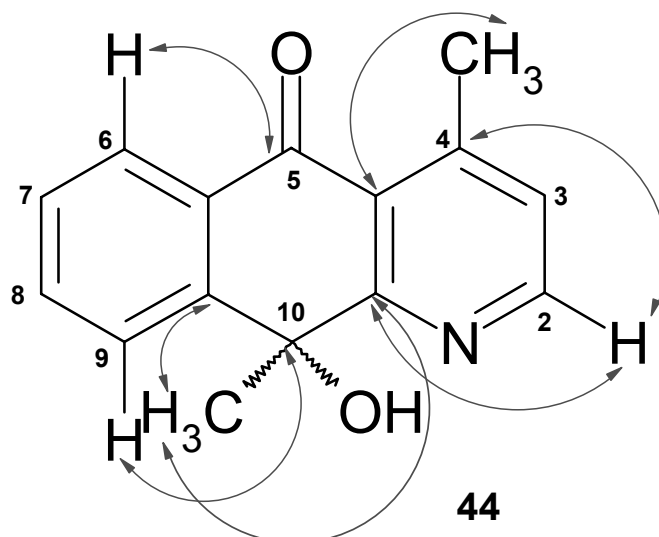


Abb. 107: Grignard-Produkt **48** bestätigt durch HMBC-Experiment (Ausschnitt)

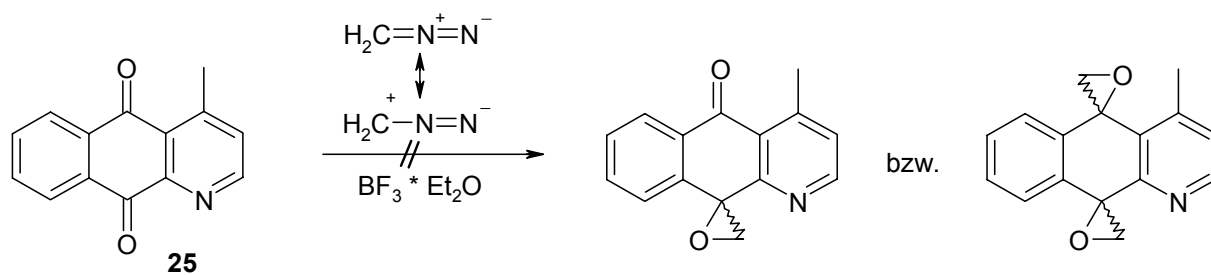
Darüber hinaus entstand in dem Grignard-Produkt **48** am C-10 ein Chiralitätszentrum. Es ist davon auszugehen, dass die hier abgelaufene Grignard-Reaktion ohne jegliche chirale Induktion beeinflusst war und somit ein Racemat vorliegt. Letzte Sicherheit über die Struktur von **48** gab schließlich eine Röntgenstrukturanalyse, deren Daten im Anhang aufgeführt sind. Durch sie wird auch deutlich, in welchem Ausmaß das Molekül seine Planarität verloren hat und eine sog. „butterfly“-Anordnung einnimmt.

Etwas überraschend verliefen die Agardiffusionstests dieses Grignard-Produkts, das über eine signifikante antimikrobielle Aktivität verfügt. Da das Chinon als *redox cyclor* ausgeschaltet ist, muss die biologische Aktivität also auf ein anderes Strukturelement zurückzuführen sein. Auf Grund der Strukturanalogie zum 8-Hydroxychinolin, welches als Komplextierungs- und Fällungsreagenz fungiert, ist die Chelatisierung von Metallkationen, die in diversen Enzymen und Makromolekülen von vitaler Bedeutung sind (Häm, Matrixmetalloproteasen, Enzyme der Atmungskette,...) denkbar.

Im Bestreben weitere Derivate von Cleistopholin ohne Chinonteilstruktur zu synthetisieren, setzte ich **25** mit Diazomethan um. Auf diesem Wege wollte ich das Chinon in Mono- oder Dispiroepoxide überführen. Ich orientierte mich dabei an einer Vorschrift von Kovtonyuk und Mitarbeitern, in der Tetrafluoro-1,4-benzochinon erfolgreich umgesetzt werden konnte<sup>156</sup>.

Das eingesetzte Diazomethan stellte ich frisch als etherische Lösung aus Diazald<sup>®</sup> her. Cleistopholin konnte allerdings nicht in der beabsichtigten Weise umgesetzt werden.

Auch eine modifizierte Synthesestrategie mit Bortriflourid-Zusatz zur Aktivierung der Carbonylgruppen bewirkte keine Verbesserung.

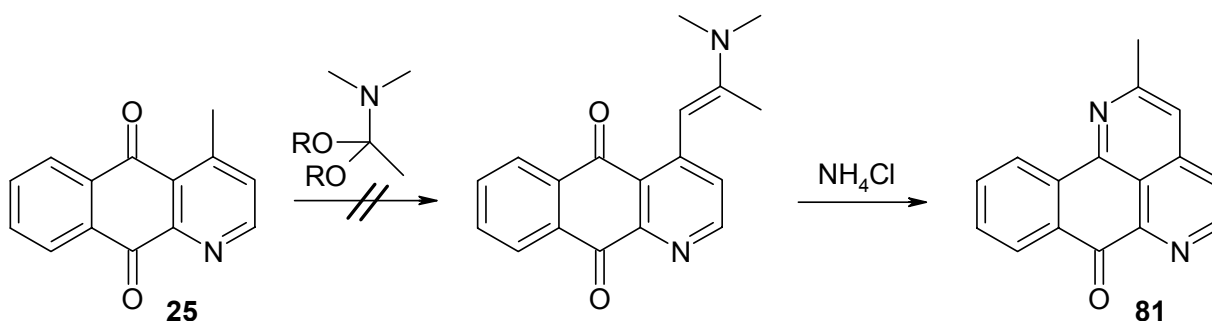


**Abb. 108:** Versuch der Umsetzung von Cleistopholin mit Diazomethan

## Synthese modifizierter Sampangine

### Substitutionen am A-Ring

Der Ring A von Sampangin wurde von Bracher in einem Eintopfverfahren ausgehend von Cleistopholin aufgebaut. Dazu wurde das Cleistopholin mit DMF-Acetal umgesetzt und das resultierende Enamin in Eisessig unter Zusatz von Ammoniumchlorid als Stickstoffquelle cyclisiert. In Anlehnung an diese Methode lag es nahe, an Stelle von DMF-Acetal das homologe Dimethylacetamid-Acetal (DMA-Acetal) einzusetzen, um zu einem 2-methylierten Sampangin zu kommen.



**Abb. 109:** Versuch der Darstellung eines Ring A- methylierten Sampangins mit DMA-Acetal

Eine Umsetzung zum verzweigten Enamin konnte nicht beobachtet werden. Auch durch Modifikationen der Versuchsbedingungen hinsichtlich Reaktionsdauer und –temperatur gelang die Darstellung nicht. Sowohl unter ganz kurzen und milden Bedingungen (Raumtemperatur) als auch unter drastischen Bedingungen (Erhitzen im Pyrexröhrchen) entstand das angestrebte Enamin nicht. Auch das sukzessive Zutropfen des DMA-Acetals brachte keine Abhilfe. Das Erwärmen im offenen Reaktionsgefäß, wodurch der entstehende Alkohol entweichen kann und das Reaktionsgleichgewicht stetig auf die Seite der Produkte verschoben wird, führte nicht zur Zielverbindung. Laut DC-Kontrolle konnte das Edukt bei nicht zu milden Reaktionsbedingungen zwar umgesetzt werden, ein chromatographisch einheitliches Produkt mit für Enamine meiner Ausgangsverbindungen charakteristischem, grünlichen *tailing*, trat jedoch nicht auf. Als Ergebnis meiner Umsetzungen war fast immer ein schwarzer Rückstand zu beobachten, der keinerlei analytische Hinweise auf ein chemisch einheitliches Produkt gegeben hat.

Der Versuch, die erhaltenen Produkte auf mehreren Wegen *in situ* zu cyclisieren, führte ebenfalls zu keinem Ergebnis. Die Bildung eines Sampangingrundkörpers, eindeutig zu erkennen durch die typisch gelbe Fluoreszenzlösung bei 366 nm, war in keinem Fall wahrzunehmen. So wurden die Standardbedingungen zur Darstellung zum Sampangin variiert (Reaktionsdauer, -temperatur, Lösemittelvolumen, Menge an Ammoniumchlorid) und auch die etwas drastischere Ringschlussmethode von Eupolauridin (Ammoniumacetat-Schmelze) angewendet.

Eine Möglichkeit für das Ausbleiben der Bildung des verzweigten Enamins könnte in einer Polymerisationsreaktion des Enamins mit DMA-Acetal liegen. Da die C-Methylgruppe am gebildeten Enamin selbst CH-acide ist, kann sie ihrerseits wieder mit DMA-Acetal reagieren, um eine weitere CH-acide Methylgruppe zu bilden. Diese Reaktion kann sich solange fortsetzen wie Reagenz vorliegt.

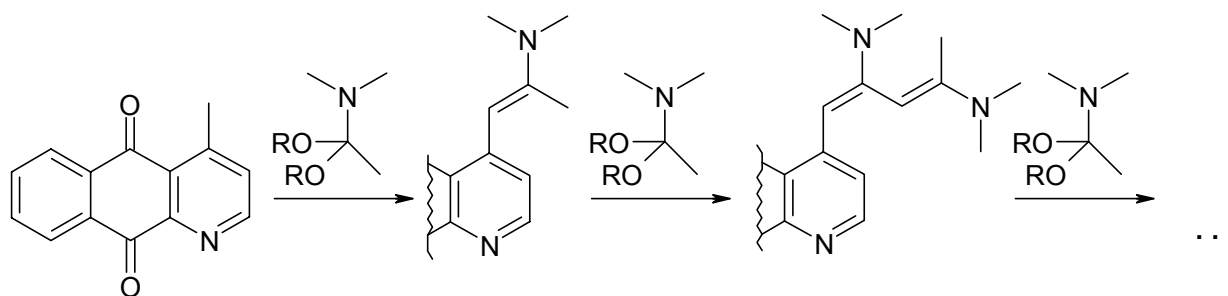
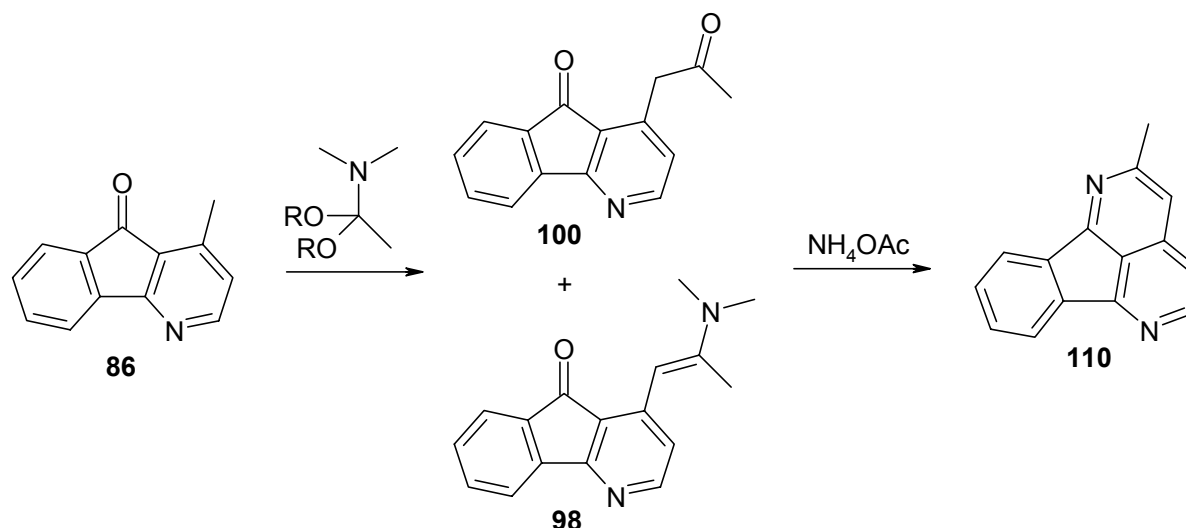


Abb. 110: Mögliche Nebenreaktion von Cleistopholin mit DMA-Acetal

Gestützt wird diese Vermutung durch die vorliegende schwarze Farbe, die aus dem sehr langen Polymethin resultieren könnte. Außerdem fanden sich im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum im hohen Feld extrem ausgeprägte Singulets, während im Aromatenbereich nur sehr kleine Signale auftauchten. Schließlich war etwas entstanden, was bei 254 nm UV-löschend war, aber durch keine Laufmittelzusammensetzung auf der DC zu mobilisieren war.

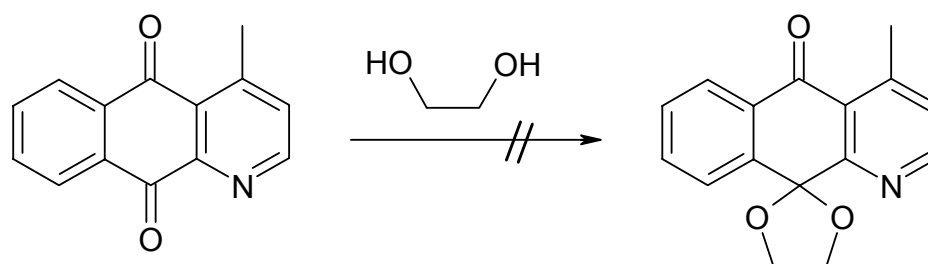
Auf Grund der zahlreichen und vielfältigen Reaktionen, die ich mit DMA-Acetal unternahm, ohne dass sich auch nur ansatzweise das beabsichtigte Produkt gebildet hatte, stellte ich diesen Syntheseweg ein.

Die Umsetzung von DMA-Acetal und Onychin **86** erbrachte dagegen das gewünschte 2-Methyleupolauridin in moderater Ausbeute. Als Zwischenstufe fiel auch das Arylaceton **100** an.



**Abb. 111:** Synthese von 2-Methyleupolauridin aus Onychin

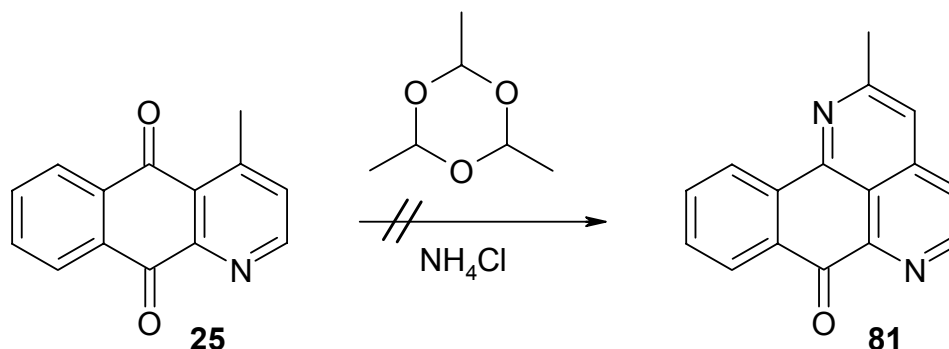
Da der offensichtliche Unterschied zwischen Onychin und Cleistopholin die zusätzliche Carbonylgruppe im Ring B ist, versuchte ich dieser durch Acetalisierung ihren Carbonylcharakter zu nehmen. So habe ich Cleistopholin mit Ethylenglykol unter *p*-Toluolsulfonsäure-Katalyse in Toluol zum Acetal umsetzen wollen. Dies gelang jedoch nicht. Auch die Zugabe von Bortrifluorid oder Molsieb (4 Å) konnte das Chinon nicht am C-5 acetalisieren. Die weitere Strategie, das acetalisierte Cleistopholin mit DMA-Acetal umzusetzen, konnte nicht realisiert werden. Andererseits spricht das für die Dominanz der Azaanthrachinonstruktur des Moleküls.



**Abb. 112:** Acetalisierungsversuch von Cleistopholin am C-5

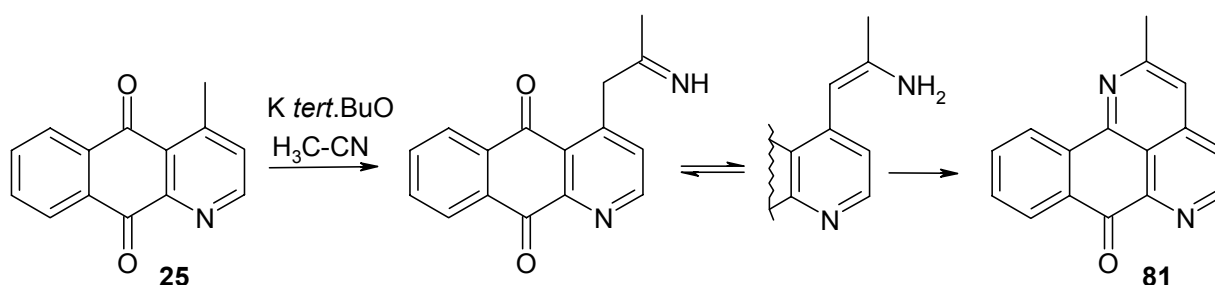
Copp et al.<sup>157</sup> veröffentlichten eine Methode, die es ermöglichte, Ring A mit einer anderen Methode aufzubauen. Sie gingen dabei ebenfalls von Cleistopholin aus und setzten dieses mit Paraformaldehyd und Ammoniumchlorid in Eisessig um. Dadurch legten sie die beiden von Bracher vollzogenen Einzelschritte in einem Schritt zusammen. Samapangin soll auf diese Art und Weise ausgehend von Cleistopholin in quantitativer Ausbeute darzustellen sein. Mir gelang es aber trotz zahlreicher Versuche nicht, die publizierte Ausbeute auch nur annähernd zu erreichen.

Ungeachtet dessen sah ich mich auf Grund der Veröffentlichung von Copp et al. dazu veranlasst, durch Austausch von Paraformaldehyd gegen Paraldehyd das angestrebte 2-Methylsampangin darstellen zu können. Dies erbrachte jedoch ebenfalls das angestrebte 2-Methylsampangin nicht.



**Abb. 113:** Versuch zur Synthese von 2-Methylsampangin mit Paraldehyd und Ammoniumchlorid

Als nächstes setzte ich Cleistopholin unter Zusatz von Kalium-*tert.*butylat mit Acetonitril um. Der beabsichtigte nucleophile Angriff des deprotonierten Cleistopholins am positivierten Nitril-Kohlenstoffatoms des Acetonitrils führte auf Grund der CH-aciden Methylgruppe des Acetonitrils selbst als Konkurrenzstelle (*Thorpe* Reaktion) für eine Deprotonierung nicht zum 2-Methylsampangin.

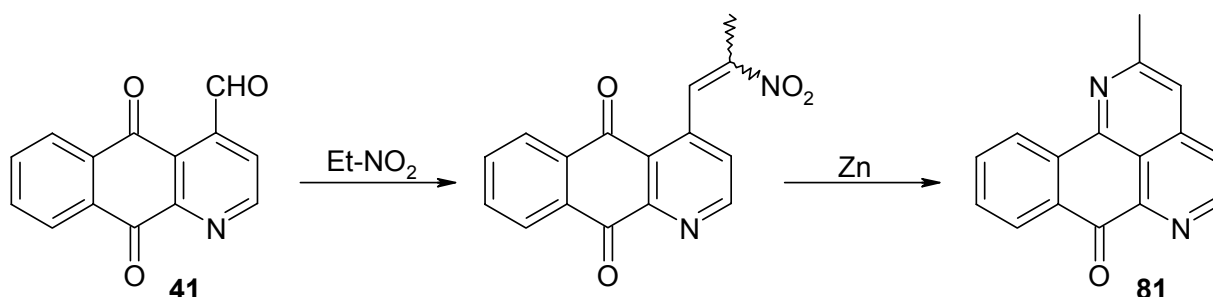


**Abb. 114:** Synthesestrategie für 2-Methylsampangin ausgehend von Cleistopholin und Acetonitril

Es sei in diesem Zusammenhang noch angemerkt, dass auch die Verwendung von Benzonitril, das über kein Proton neben der Nitrilfunktion verfügt, eine Umsetzung zum 2-Phenylsampangin erzielt werden konnte.

Nachdem auch mit dieser Methode das 2-Methylsampangin nicht darzustellen war, entschied ich mich für eine andere Vorgehensweise. Es bot sich an, den Aldehyd **41** in einer *Knoevenagel*-Reaktion mit Nitroethan zum entsprechenden Nitroolefin umzusetzen. Dieses sollte dann durch Reduktion mit Zinkstaub in das primäre Enamin

überführt werden, welches unter Erwärmen, analog den Cyclisierungsbedingungen von Bracher, zur Zielverbindung **81** umgesetzt werden sollte.



**Abb. 115:** Darstellung von 2-Methylsampangin ausgehend vom Aldehyd **41**

Nachdem das Nitroolefin in Ethanol unter Zusatz von Piperidiniumacetat gebildet werden konnte, bemühte ich mich um eine Modifikation der Methode, um das 2-Methylsampangin in einem Eintopfverfahren darstellen zu können. Dazu führte ich die *Knoevenagel*-Reaktion in Acetanhydrid aus. Anschließend hydrolysierte ich das Anhydrid durch Zugabe einer stöchiometrischen Menge Wasser, um ein essigsäures Milieu zu erhalten. Mit Zinkstaub gelang darin die Reduktion der Nitrogruppe und gleichzeitig waren die Bedingungen der Cyclisierung nach Bracher geschaffen. Durch Erwärmen konnte der substituierte Tetracyclus dargestellt werden.

Damit gelang mir eine elegante Eintopfsynthese von 2-Methylsampangin ausgehend von Cleistopholinaldehyd.

Um das Nitroolefin noch effizienter und schneller darstellen zu können, folgte ich einer Methode von Bangdar und Mitarbeitern<sup>158</sup>. Sie veröffentlichten die milde Darstellung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitroalkenen durch Katalyse mit Morpholin, welches auf Kieselgel aufgezogen wird. Dieses Verfahren war aber meiner Vorgehensweise, vor allem der mit Piperidiniumacetat in Ethanol, deutlich unterlegen.

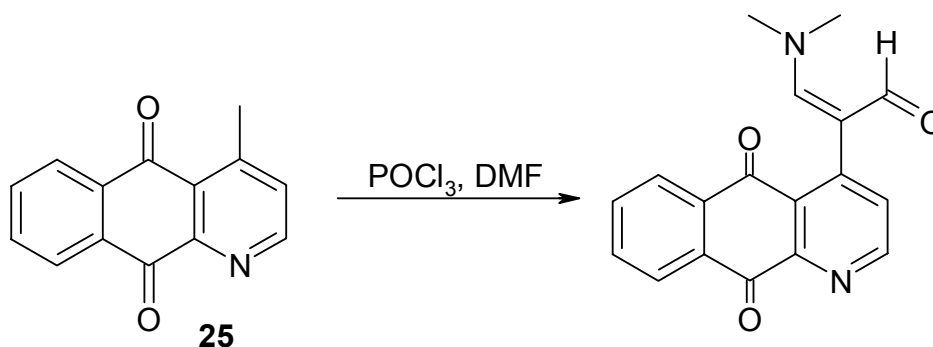
Als Möglichkeit für eine elegante Cyclisierung des Nitroolefins zur tetracyclischen Zielverbindung **81** bietet sich die Verwendung von Samarium-(II)-iodid an. Kamal et al.<sup>159</sup> konnten auf diese Weise reduktive Cyclisierungsreaktionen von Nitroolefinen durchführen. Ein von mir unternommener Versuch gelang nicht, da das kommerziell erworbene Reagenz sich mit hoher Wahrscheinlichkeit zersetzt hatte. Aus Zeitgründen konnte ich das Reagenz nicht mehr selbst aus elementarem Samarium und Diiodmethan herstellen.



Weil der Aldehyd **41** ein zentraler Ausgangspunkt für zahlreiche Umsetzungen war, bot es sich an, auch am Sampangin eine Aldehydfunktion einzuführen. Versuche dieses durch direkte Formylierung des Heteroaromaten mittels einer *Minisci*-Reaktion zu erreichen, analog der Vorgehensweise meiner Arbeitskreiskollegen Daab<sup>160</sup>, Kast<sup>161</sup> und Puzik<sup>162</sup> verliefen nicht erfolgreich.

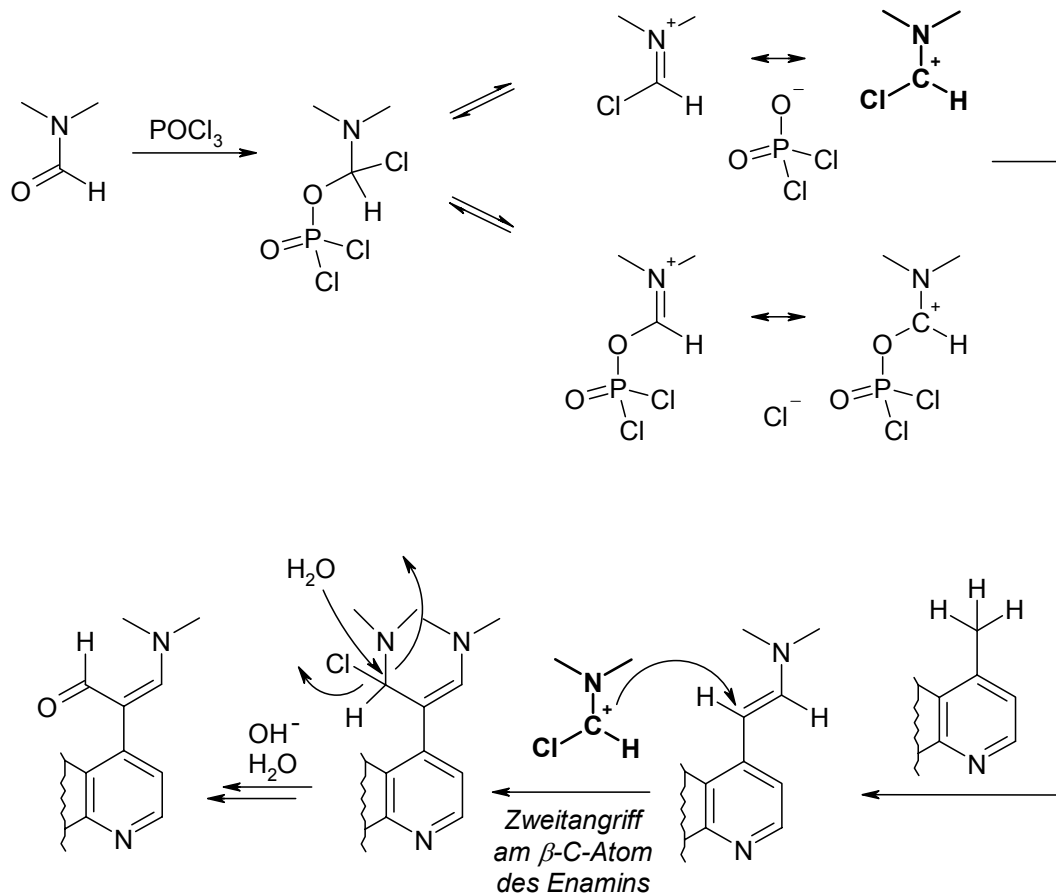
Folglich ging es darum, die Aldehydgruppe ausgehend von einem Cleistopholin-Derivat im Rahmen der Cyclisierungsreaktion einzuführen. Es bot sich an, das Enamin **67** an seinem  $\beta$ -Kohlenstoffatom zu formylieren und anschließend zum Sampangin-3-carbaldehyd umzusetzen. Da jedoch die Acylierungsvorhaben am Enamin **67** bereits nicht erfolgreich verliefen (s. Enamine und Derivate), galt es, eine andere Strategie zu wählen.

An Stelle der Formylierung des Enamins, gab es auch die Möglichkeit, vom Cleistopholin auszugehen und die Cyclisierungsvorstufe, das Formylenamin, nach Arnold<sup>163</sup>, Kandeel<sup>164</sup> bzw. Krogstad<sup>165</sup> direkt darzustellen. Diese formale Bisformylierung sollte durch Umsetzung einer CH-aciden Komponente, hier das Cleistopholin, mit einem Gemisch aus Phosphoroxychlorid und *N,N*-Dimethylformamid gelingen.



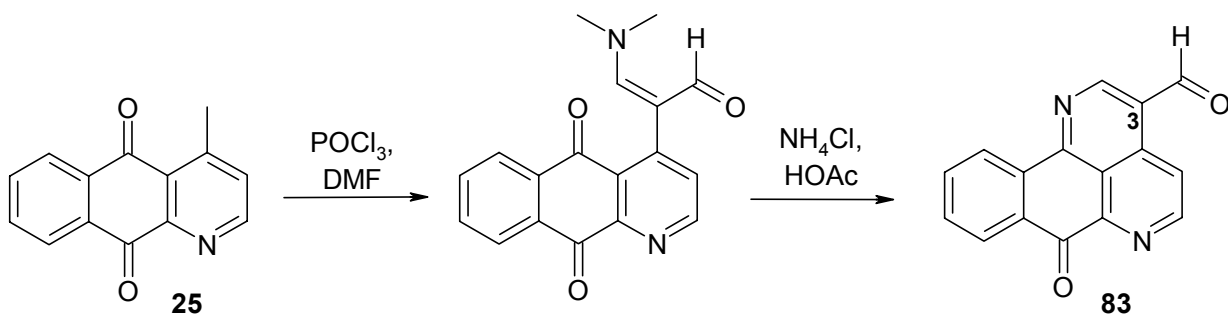
**Abb. 116:** Synthese eines Formylenamins ausgehend von Cleistopholin

Dabei entsteht zuerst das auch in der *Vilsmeier* Reaktion auftretende Iminiumsalz, welches als Elektrophil die CH-acide Methylgruppe angreift und das Formylenamin ausbildet. Während die *Vilsmeier* Reaktion eine Formylierungsreaktion für Aromaten darstellt, in der das Arylidiminium-Salz zum Arylaldehyd hydrolysiert, bleibt im vorliegenden Falle die Enamin-Teilstruktur erhalten und wird ihrerseits noch einmal formyliert. Dies ist möglich, da das entstandene Enamin über ein tertiäres Kohlenstoffatom in  $\beta$ -Position verfügt, welches formyliert werden kann sowie in der ausgeprägten Mesomerie-stabilisierung des ausgebildeten Enamins.



**Abb. 117:** Reaktives Elektrophil bei der Synthese des Formylenamins

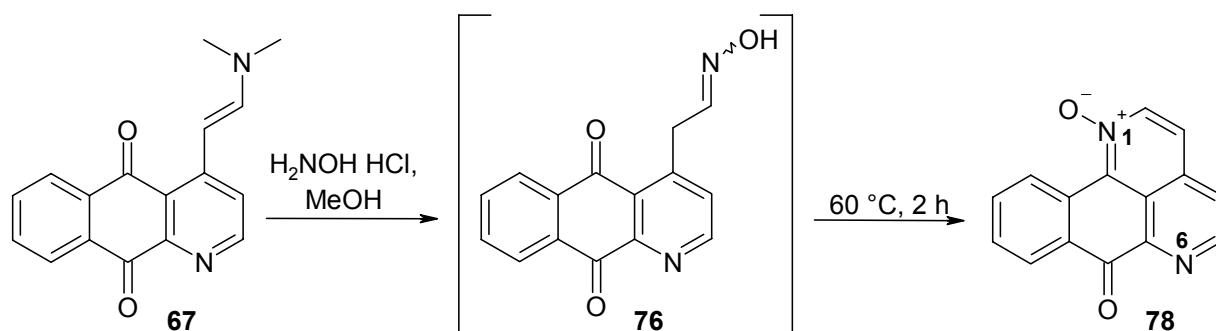
Das so erhaltene Formylenamin ließ sich dann unter den Bedingungen der Synthese von Sampangin nach Bracher<sup>36</sup> mit Ammoniumchlorid in Eisessig zum Sampangin-3-carbaldehyd cyclisieren.



**Abb. 118:** Synthese von Sampangin-3-carbaldehyd ausgehend von Cleistopholin via eines Formylenamins

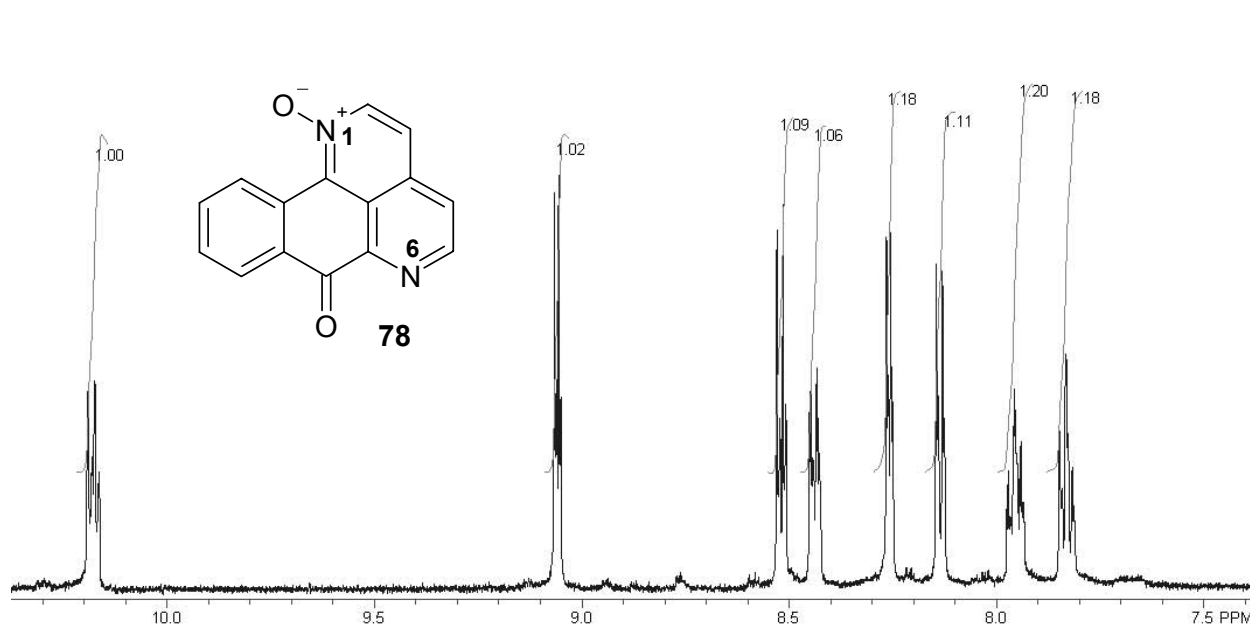
Bei der Umsetzung vom Enamin **67** mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in Methanol erhält man bei Raumtemperatur ein weiteres Produkt ausser dem im Abschnitt „Enamine und Derivate“ beschriebenen Arylacetaldexim **76**. Dabei handelt es sich um das Mono-

$N_1$ -Oxid des Sampangins. Führt man die Reaktion unter leichtem Erwärmen durch, entsteht ausschließlich nach kurzer Zeit das Mono- $N_1$ -Oxid **78** in sehr guter Ausbeute.

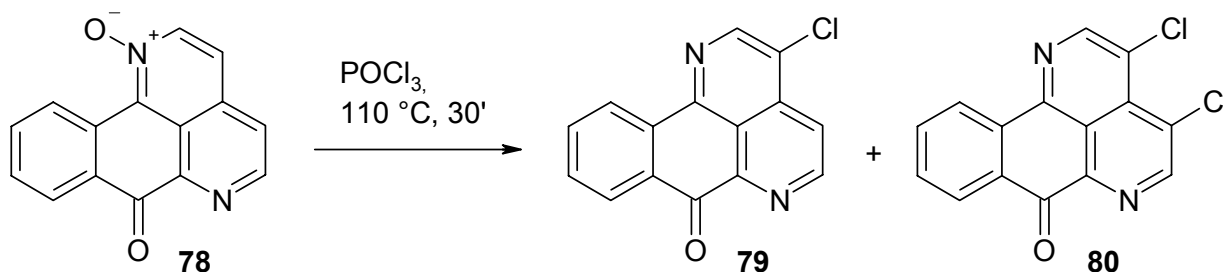


**Abb. 119:** Synthese des  $N_1$ -Oxids von Sampangin

Bislang konnte von Zjawiony et al.<sup>24</sup> nur das Mono- $N_6$ -Oxid durch Umsetzung von Sampangin mit Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure/Essigsäure erhalten werden. Obige Methode führt selektiv zum Mono- $N_1$ -Oxid, das zudem recht lagerungsbeständig ist. Es verhält sich chromatographisch deutlich polarer als Sampangin. Für die NMR-Untersuchungen reichte die Löslichkeit in  $\text{CDCl}_3$  nicht mehr aus, weshalb die NMR-Spektren in  $\text{DMSO-}d_6$  vermessen wurden. Dadurch dass der Stickstoff, der zum Chinoniminsystem gehört in sein  $N$ -Oxid überführt wurde, erscheint das benachbarte Protonensignal im betont entschirmten Tieffeldbereich mit einer chemischen Verschiebung von knapp 10.2 ppm. Im Vergleich dazu findet sich das Signal für das *ortho*-ständige Proton im  $N_6$ -Oxid lediglich bei 8.89 ppm (in  $\text{CDCl}_3$ ). Vermisst man Sampangin in  $\text{DMSO-}d_6$ , erscheint das Signal für das 2-H bei 9.12 ppm.



Ausgehend vom N-Oxid **78** konnte ich durch Umsetzen mit Phosphorylchlorid eine Chlorierung am Aromaten erzielen. Dabei entstanden sowohl die 3-Chlorverbindung als auch das 3,4-Dichlorsampangin.

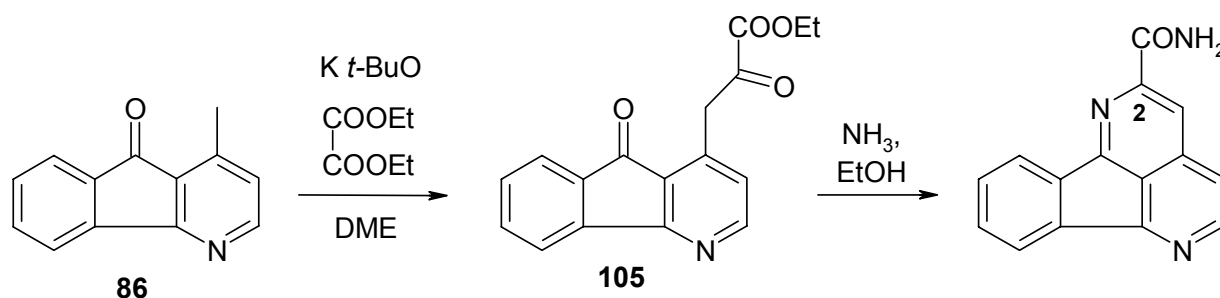


**Abb. 121:** Darstellung der chlorierten Sampangine

Die Zuordnung ist auf Grund der spektralen Daten im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum bereits eindeutig zu treffen. Einerseits weil die zu den Stickstoffatomen im Sampangin benachbarten Protonen eine unterschiedliche chemische Verschiebung aufweisen, andererseits weil im Falle der Dichlorverbindung lediglich zwei Singulets im zu erwartenden Bereich des NMR-Spektrums erscheinen.

Die Substitutionsmuster der Mono- und auch der Dichlorverbindung stehen im Einklang mit theoretischen und experimentellen Untersuchungen von Zjawiony und Katsuyama<sup>166</sup> zur Bromierung von Sampangin. Dagegen erbrachte die Umsetzung des Mono- $N_1$ -Oxids mit Kaliumhydroxid in Ethanol weder ein Hydroxy-Derivat noch ein anderes definiertes Produkt.

Schließlich erschien es gut möglich, durch Acylierung der CH-aciden Methylgruppe im Cleistopholin und nachfolgender Ringschlussreaktion zu Sampangin-Derivaten mit Substituenten in Position 2 zu gelangen. Bereits 1975 konnten Bowden et al.<sup>67</sup> auf diese Weise Onychin zu substituierten Eupolauridinen umsetzen. Sie setzten seiner Zeit das mit Kalium-*tert.*-butylat an der  $\gamma$ -Picolinteilstruktur deprotonierte Onychin mit Diethyloxalat in Dimethoxyethan um. Der resultierende 3-(Azafluorenon-4-yl)-benztraubensäureethylester liess sich anschließend aus der Enol-Form heraus mit ethanolschem Ammoniak zum Eupolauridin-2-carbonsäureamid cyclisieren.

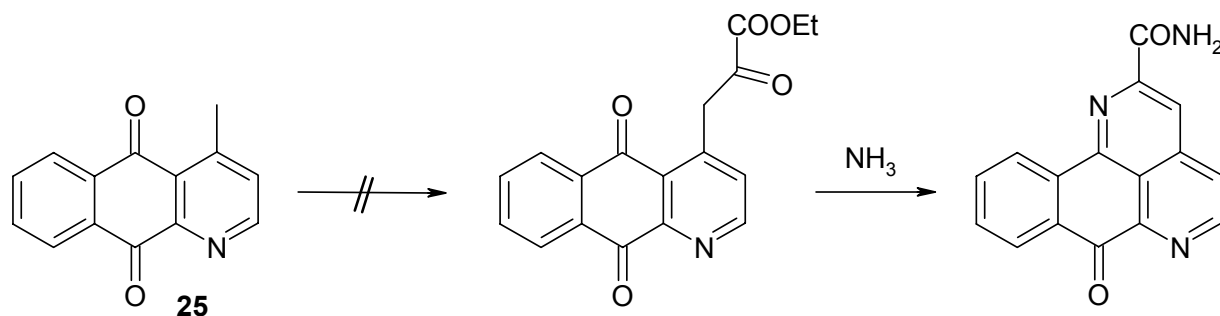


**Abb 122:** Darstellung von Eupolauridin-Derivaten mit substituierter Position 2

Meine Versuche, Cleistopholin in gleicher Manier zu substituierten Sampangin-Verbindungen umzusetzen, verliefen erfolglos. Da ich mir diese Ergebnisse nicht erklären konnte, unternahm weitere, sorgfältig durchgeführte Versuche. Nachdem ich auch Kalium-*tert.*-butylat verschiedener Herkunft einsetzte und sowohl das Lösungsmittel als auch das Diethyloxalat austauschte, ohne dass sich eine Umsetzung einstellte, suchte ich nach möglichen Modifikationen in der Methode.

So verwendete ich mit frisch über Benzophenon-Ketyl destilliertem Tetrahydrofuran einen anderen Ether als Lösungsmittel. Statt des Diethyloxalats setzte ich das deutlich reaktivere Oxalsäureesterchlorid ein. Dennoch blieb die beabsichtigte Reaktion aus. Selbst durch Zusatz von in organischen Lösungsmitteln löslichen Silberperchlorat konnte keine Besserung herbeigeführt werden.

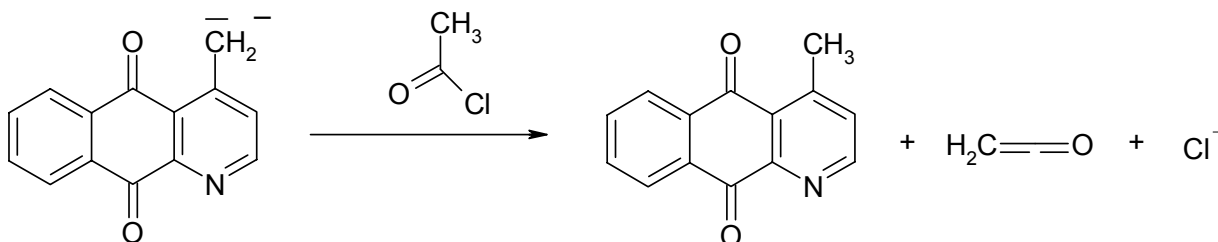
Ferner brachte ich mit Natriumhydrid, *n*-BuLi, *sec*-BuLi und LDA weitere Basen, sowie mit DCM, Toluol und DMF alternative Lösungsmittel zum Einsatz, die allesamt nicht zum Erfolg führten. Auch durch Variation der Wartezeit nach Zugabe der Base und der Reaktionstemperaturen verliefen die Ansätze erfolglos. Mit Ausnahme einer deutlichen Farbänderung nach Basenzugabe, die ich als Indiz für eine zumindest partielle Deprotonierung ansah, konnte keine Veränderung beobachtet werden.



**Abb. 123:** Syntheseversuche von 2-substituierten Sampanginen ausgehend von Cleistopholin

Da ich mir das chemische Verhalten des zu Onychin strukturell recht ähnlichen Cleistopholins nicht erklären konnte, setzte ich Onychin nach der Vorschrift von Bowden und Mitarbeitern mit Diethyloxalat um. Die Reaktion erbrachte das in der Literatur beschriebene Produkt. Dadurch konnte ich wenigstens Gründe, die in meiner Arbeitsweise oder den eingesetzten Reagenzien lagen, ausschließen.

Im Rahmen der Umsetzung von Cleistopholin mit Acetylchlorid unter Verwendung einer Base, die die CH-acide Picolinstruktur deprotoniert, war ebenfalls lediglich das Edukt zurückzugewinnen. Als eventuelle Erklärung hierfür kann die Bildung von Keten aus dem Acetylchlorid möglich sein, wobei der freiwerdende Chlorwasserstoff das Cleistopholin-Carbanion wieder protoniert.

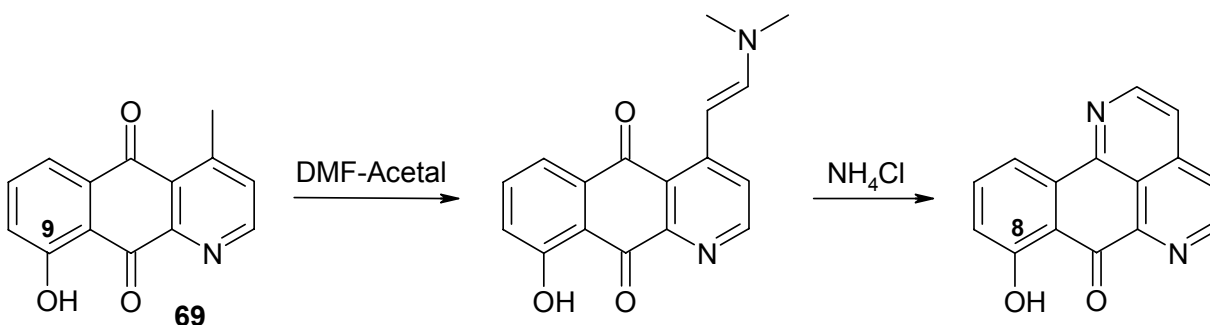


**Abb. 124:** Mögliche Nebenreaktion bei der Umsetzung von Cleistopholin mit Acetylchlorid und einer Base

Auf Grund des Ausbleibens einer Umsetzung trotz all der vorgenommenen Variationen, nahm ich Abstand davon, die von Bowden und Mitarbeitern an Onychin durchgeführten Reaktionen auf Cleistopholin weiter zu übertragen.

### Substitutionen am D-Ring

Die Reaktionen zur Substitution am Ring D hatten ausschließlich zum Ziel, den Naturstoff 8-Hydroxysampangin darzustellen. Dabei bot es sich an, vom 9-Hydroxycleistopholin auszugehen, welches die Hydroxy-Funktion bereits an der erwünschten Stelle aufwies.

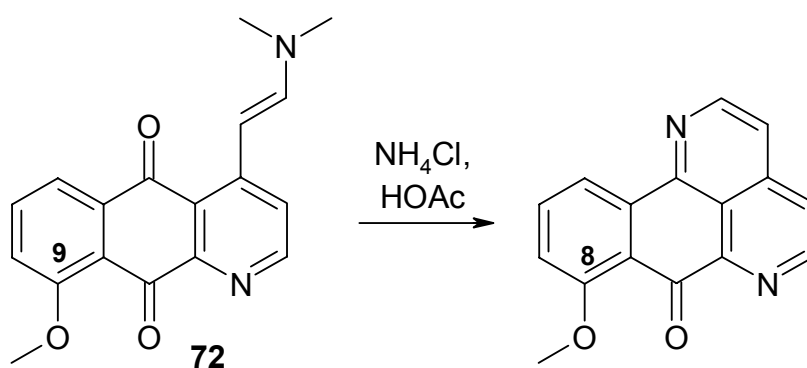


**Abb. 125:** Syntheschema für 8-Hydroxysampangin ausgehend von 9-Hydroxycleistopholin

Es war zwar ein wenig verwunderlich, dass ein Naturstoff, der eine Analogverbindung zu bereits gut darstellbaren Verbindungen war, in rund fünf Jahren nach der Erstveröffentlichung<sup>167</sup> immer noch nicht synthetisiert wurde, sollte mich aber von der naheliegenden Synthesestrategie nicht abhalten.

Die Umsetzung von 9-Hydroxycleistopholin mit DMF-Acetal sollte das entsprechende Enamin entstehen lassen, welches nach Bracher mit Ammoniumchlorid in Eisessig zum 8-Hydroxysampangin zu cyclisieren sein sollte.

Bei der Umsetzung mit DMF-Acetal bildete sich, wie bereits im Abschnitt „Enamine und Derivate“ ausgeführt, das 9-Methoxycleistopholin-Enamin **72**. Da das Phenol die wesentlich acidere Teilstruktur im Vergleich zu der CH-aciden Methylgruppe des Picolins darstellt, lässt sich eine O-Methylierung auch durch Einsatz stöchiometrischer Mengen an DMF-Acetal nicht unterbinden. Da der Phenoether nach erfolgter Cyclisierung in einer klassischen Etherspaltung durch Bortribromid in das entsprechende Phenol überführt werden können sollte, störte er nicht so sehr die angestrebte Syntheseroute. Stattdessen ergab sich durch die Methoxygruppe ein anderes Problem. Der Ringschluss zum Tetracyclus verlief äusserst träge und mit völlig unbefriedigenden Ausbeuten. Auch die bei Eupolauridin angewendete Ammoniumacetat-Schmelze als drastischere Alternative, vermochte das Problem nicht zu lösen.

**Abb. 126.:** Ringschlussreaktion von 9-Methoxycleistopholin-Enamin zum 8-Methoxysampangin

Ganz offensichtlich büßte die ohnehin schon als Teil eines vinylogenen Amids für ein Chinon recht untypische Carbonylgruppe am C-5 durch den +M-Effekt der Methoxy-Gruppe an Reaktivität ein, woraufhin eine Cyclisierung unter den vorliegenden Bedingungen nur noch sehr eingeschränkt möglich war. Dies wird von Zwajiony et al.<sup>24</sup> bei der Darstellung von 8-Methoxysampangin nach der Methode von Bracher

ausgehend von 9-Methoxy-cleistopholin aus dem Jahre 1994 bestätigt. Die publizierte Ausbeute beläuft sich auf 20 % gegenüber 84 % Ausbeute für die analoge Darstellung vom unsubstituierten Sampangin<sup>36</sup>.

Auch die Versuche, andere Schutzgruppen wie O-Acetyl, O-Benzyl oder O-Silyl (TBDMS) anzuwenden, verliefen ohne Erfolg hinsichtlich einer signifikant verbesserten Ausbeute. In Ermangelung der zur Verfügung stehenden Vorstufen und aus Zeitgründen musste ich die Bemühungen zur Darstellung von 8-Hydroxysampangin an dieser Stelle einstellen.

### Reduktion von Sampangin

Um ergänzende Erkenntnisse über die Relevanz der Chinoniminpartialstruktur und der Planarität des tetracyclischen Ringsystems von Sampangin zu gewinnen, führte ich einige abschließende Versuche zur Hydrierung an Sampangin und zur reduktiven Alkylierung durch.

In Anlehnung an die von mir begonnene und vor Beendigung meiner Versuche von Vallejos et al.<sup>154</sup> publizierte Synthese von Annopholin (ausgehend von Cleistopholin) setzte ich auch Sampangin in analoger Weise um. Es war dabei meine Absicht, das Chinoniminsystem im Sampangin zu reduzieren und durch Methylierung zu fixieren. Dazu verwendete ich das ursprünglich zur Reduktion des Chinons im Cleistopholin verwendete Natriumdithionit als Reduktionsmittel. Im Zweiphasensystem Dichlormethan/ Wasser wurde das *in situ* generierte *para*-Aminophenol-Derivat mit Natriumhydroxid deprotoniert und mit Methyljodid alkyliert.

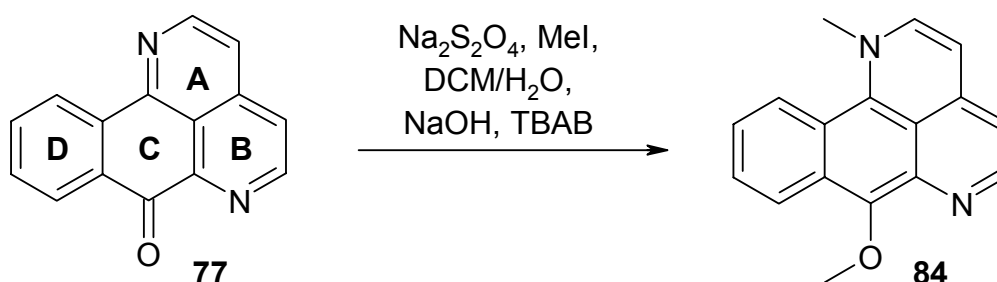


Abb. 127: Reduktive Methylierung von Sampangin

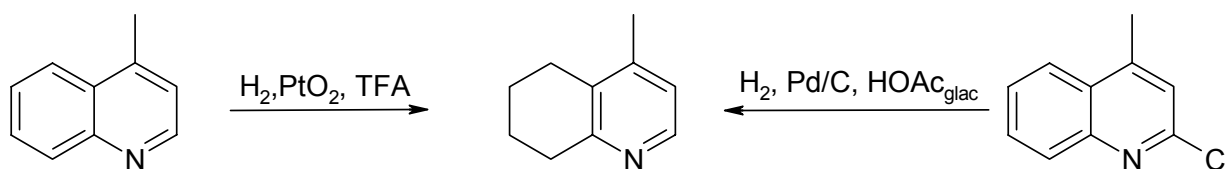
Die Abtrennung des als Phasentransferkatalysator dienenden Tetrabutylammoniumbromids (TBAB) gestaltete sich trotz Aufreinigung mittels FSC als schwierig. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat, wie auch bei Annopholin, erhielt ich das



Produkt **84** in ausreichend reiner Qualität. Damit konnte ich zeigen, dass auch das Chinonimin von Sampangin mit Natriumdithionit reduzierbar ist. Das Produkt sollte dazu dienen, abzuklären, ob der Grundkörper von Sampangin auch ohne Chinoniminpartialstruktur eine vergleichbare biologische Aktivität aufweist.

Um die Planarität des Sampangins als essentielle Voraussetzung für die antimikrobiellen Eigenschaften näher beschreiben zu können, versuchte ich im Umkehrschluss, den Tetracyclus unter Beibehaltung des Chinonimins zu reduzieren. Dieses Vorhaben lief darauf hinaus, nach Möglichkeiten zu suchen, selektiv Ring B und/oder Ring D zu hydrieren. Da mir eine selektive Hydrierung beider Ringe (B und D) bei gleichzeitigem Erhalt des Chinonimins – und damit der Ringe A und C – unmöglich erschien, versuchte ich, lediglich einen der Ringe zu reduzieren. Auf Grund der weiteren Tatsache, dass mit dem Ring A gleichfalls ein Heterocyclus wie mit dem Ring B vorlag, konzentrierte ich mich darauf, Ring D als reinen Carbocyclus zu hydrieren.

Hinsichtlich der selektiven Hydrierung von Benzolkernen neben Pyridinringen stieß ich auf eine Methode von Lodde und Reimann<sup>168</sup>. Durch direkte katalytische Hydrierung mit Platin-(IV)-oxid in Trifluoressigsäure konnte 4-Methylchinolin auf diesem Wege in 98 % Ausbeute in 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin überführt werden. Bereits andere Methyl-derivate konnten auf diesem Wege von Vierhapper und Eliel<sup>169,170</sup> umgesetzt werden. Unter Verwendung von Eisessig als weniger aggressivem Lösungsmittel und mit Palladium/ Kohle (10 %) als deutlich preiswerterem Katalysator konnten Reimann und Unger<sup>171</sup> 2-Chlorlepidin mit annähernd gleich guten Ausbeuten ebenfalls selektiv zu 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin umsetzen. Um jedoch nicht nur die reduktive Dehalogenierung zu erzielen, waren sowohl längere Reaktionszeiten als auch höherer Druck erforderlich.



**Abb. 128:** Selektive katalytische Hydrierungen von Benzolkernen neben Heteroaromaten

In einer Kombination der beschriebenen Methoden versetzte ich Sampangin mit Eisessig und einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure. Um den gebildeten Niederschlag wieder zu lösen, musste etwas Methanol zugegeben werden. Nach Zusatz von Platin-(IV)-oxid wurde zunächst vier Tage bei Atmosphärendruck hydriert. Da die dünnschichtchromatographische Kontrolle keine Umsetzung anzeigte,

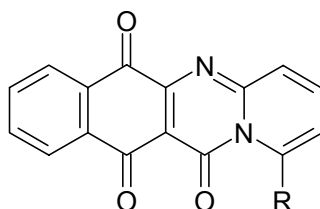
wiederholte ich den Ansatz und hydrierte drei Stunden bei 70 bar . Es zeigte sich ansatzweise eine Umsetzung. Da der Druck aber während der Hydrierung auf 20 bar abgefallen war, wurde der Versuch abgebrochen. Schließlich hydrierte ich bei gleicher Vorgehensweise vier Tage mit 100 bar und erhielt das gewünschte 8,9,10,11-Tetrahydrosampangin in fast quantitativer Ausbeute. Ich war von der Stabilität des Sampangins unter diesen drastischen Bedingungen gleichermaßen erstaunt wie von der dann doch sehr selektiven katalytischen Hydrierung des D-Rings.



**Abb. 129:** Katalytische Hydrierung von Sampangin am Ring D

Weitere Versuche zur katalytischen Hydrierung von Sampangin wurden nicht unternommen.

Kobayashi und Mitarbeiter machten ähnliche Versuche zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen<sup>172</sup> von planaren, heteroaromatischen Ringsystemen mit einem Chinon, indem sie die anellierten Ringe selektiv hydrierten. Dabei stellte sich heraus, dass ein Aktivitätsverlust zu beobachten war, als der dem Chinon unmittelbar benachbarte Carbocyclus perhydriert wurde. Die Überführung des Chinons in sein Hydrochinon machte sich stattdessen genauso wenig bemerkbar wie die Reduktion nicht unmittelbar benachbarter Ringe.



**Abb. 130:** Heterocyclisches Chinon, dass von Kobayashi et al. selektiv hydriert wurde

Der Versuch, die C-7 Carbonylgruppe im Sampangin zur Methylengruppe mittels Triethylsilan in Trifluoressigsäure nach Kursanov<sup>173</sup> bzw. Jebaratnam<sup>174</sup> zu reduzieren, gelang nicht.

## Reaktionen am Ringstickstoff

### N-Oxide

Durch die Bildung von *N*-Oxiden an den heteroaromatischen Grundkörpern gelangt man zu polarerer Verbindungen. Diese modifizierten Heteroaromaten sollten der Erweiterung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen dienen und zudem Edukte für weitere Ringsubstitutionsreaktionen sein.

Das *N*-Oxid des Onychins wurde bereits von Bracher<sup>175</sup> durch konzentrierte Wasserstoffperoxidlösung in Eisessig dargestellt. Die Ausbeute lag mit 70 % ermutigend hoch. Deshalb wurde die gleiche Methode auf Cleistopholin angewandt. Bereits nach den ersten Versuchen war zu erkennen, dass sich neben einem deutlich polarerer Produkt, welches von mir als die angestrebte Zielverbindung vermutet wurde, eine zweite, deutlich lipophilere Substanz bildete. Beide Produkte gaben eine gelbe Farbe auf DC auf und bildeten sich bereits während das Edukt noch deutlich vorhanden war. Durch wiederholte Zugabe von konzentrierter Wasserstoffperoxidlösung ließ sich das Edukt schließlich quantitativ umsetzen. Die Aufreinigung der beiden in Ethylacetat weit auseinander laufenden Substanzen mittels FSC ging mit erheblichen Substanzeinbußen einher. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat ließ sich das polare Produkt gewinnen. Dieses erwies sich als das gewünschte *N*-Oxid **35**.

Die deutlich lipophilere Verbindung wies eine Masse von  $m/z = 281$  auf, was auf Grund der Reaktionsbedingungen auf den *O*-acetylierten Alkohol von **25** schließen lässt.

Beim Versuch, den Aldehyd **41** in sein *N*-Oxid zu überführen, ist das das 2-Acetyl-Derivat **47** der Säure **45** entstanden.

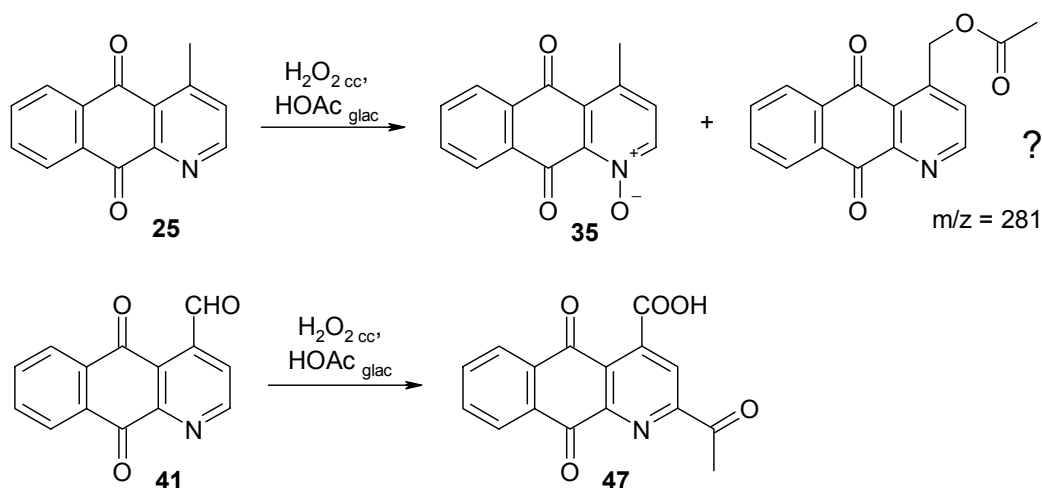


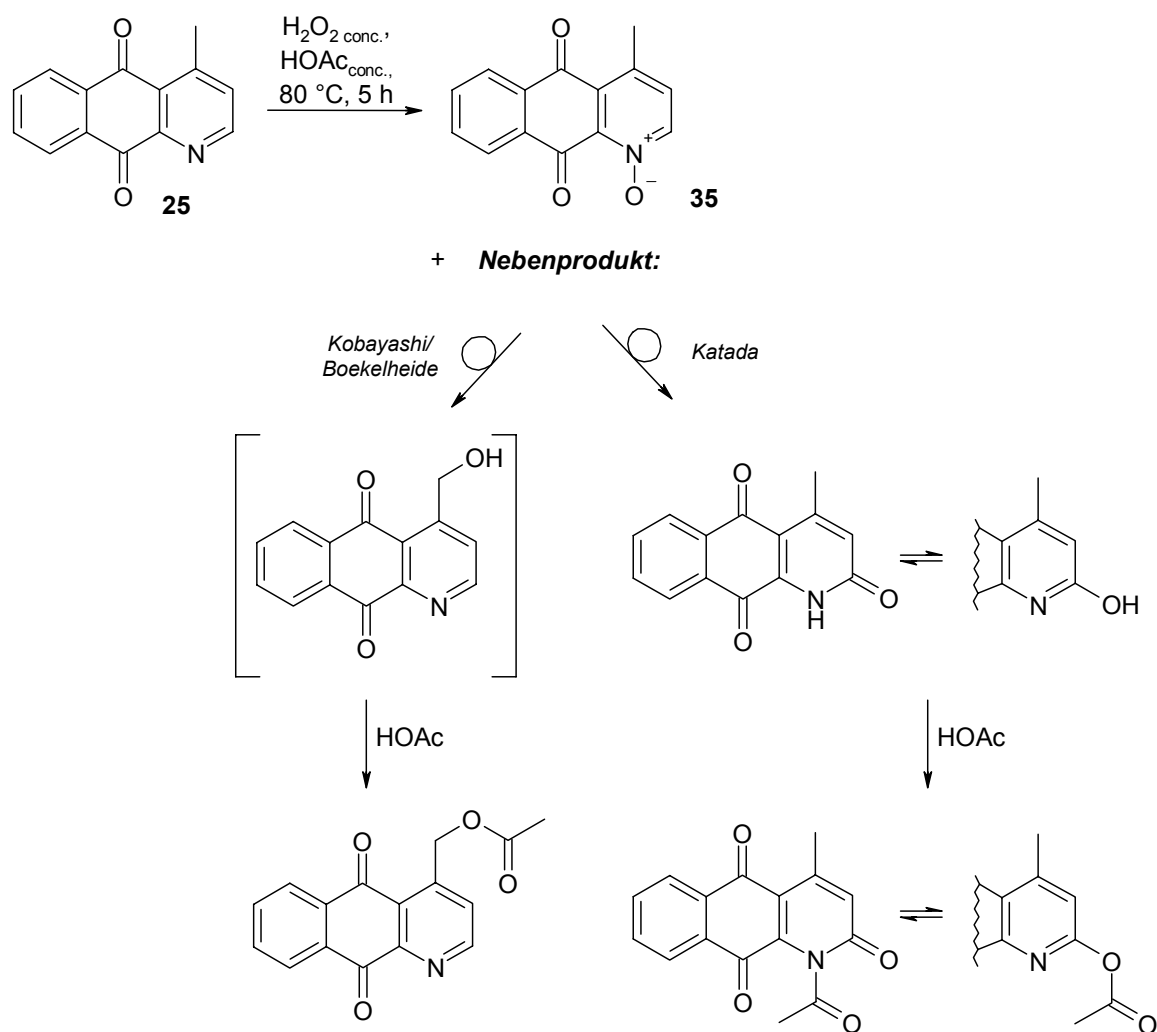
Abb. 131: Umsetzung von Cleistopholin bzw. dem Aldehyd **41** mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in Eisessig

Auf Grund der deutlich schlechteren Ausbeute im Vergleich zur Synthese von Onychin-*N*-Oxid versuchte ich, einen anderen Syntheseweg mit besserer Ausbeute zu finden. Die zweite klassische Alternative, die sich anbietet, ist die Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) in Dichlormethan. Auch hier war zu beobachten, dass trotz eines Überschusses von drei Äquivalenten MCPBA, die Umsetzung bei Raumtemperatur nach rund zwei Stunden stagnierte. Durch Zugabe von weiterem Reagenz konnte zwar das Edukt ganz umgesetzt werden, jedoch wiederum nur unter Entstehung eines zweiten UV-löschenden Flecks auf der DC. Im unmittelbaren Vergleich ihrer Laufhöhen erwiesen sich die Produkte beider Methoden als identisch. Jedoch war das lipophilere Produkt chromatographisch von der *m*-Chlorperbenzoesäure und der daraus entstehenden *m*-Chlorbenzoesäure nicht zu trennen. Auch der Versuch einer Abtrennung mittels Diethylether-Extraktion respektive die Verwendung einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung zur Abtrennung der Säuren schlugen fehl. Die Durchführung bei niedrigeren Temperaturen (5 bis 10 °C) führte lediglich zu sehr mäßigen Umsetzungsraten, ohne dass das *N*-Oxid selektiv gebildet werden konnte.

Um gegebenenfalls durch ein milderes Oxidationsverfahren die selektive Bildung des Cleistopholin-*N*-Oxids zu erreichen, probierte ich schließlich die Synthesevariante mit Harnstoff/Wasserstoffperoxid (UHP = *Urea Hydrogenperoxid*) in Ameisensäure aus, die Golinski und Balicki als effizient und selektiv beschrieben<sup>176</sup>. Ausser der leichten Durchführbarkeit der Reaktion nach dieser Methode zeichnet sich das Addukt aus Harnstoff und Wasserstoffperoxid als preiswerte, sichere und stabile Quelle für Wasserstoffperoxid aus. Zudem soll es dem System „Wasserstoffperoxid in Ameisensäure“ sowohl hinsichtlich der Reaktionszeiten als auch der Ausbeuten überlegen sein. Unter Verwendung von 5 Äquivalenten des Oxidationsreagenzes stellte sich aber auch nach 24 Stunden bei Raumtemperatur keine Umsetzung ein. Daraufhin beließ ich es bei den bis dahin erzielten Ergebnissen zur Darstellung des Cleistopholin-*N*-Oxids.

Es bleibt wiederum festzuhalten, dass die Übertragung einer Reaktion von Onychin auf Cleistopholin nicht zu gleichen Ergebnissen führt. Ganz offensichtlich scheint auch in diesem Kontext das Stickstoffatom im Pyridinring die beabsichtigte Umsetzung einerseits nur unter drastischeren Bedingungen als beim Onychin einzugehen, andererseits lässt sich ein zweite Reaktion dabei nicht unterdrücken. Bei dieser zusätzlich auftretenden Reaktion könnte es sich auf Grund der aktiveren

$\gamma$ -Picolinpartialstruktur des Cleistopholins um eine damit assoziierte Umsetzung handeln. In der Literatur sind Umlagerungen bei *N*-Oxiden von Picolinen zu den entsprechenden Hydroxymethylpyridinen beschrieben. Kobayashi<sup>177</sup> und etwas später Boekelheide<sup>178</sup> zeigten, dass  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Picoline durch Umlagerung ihrer *N*-Oxide in der Seitenkette oxidiert werden können. So entsteht beim Erhitzen in Acetanhydrid der Essigsäureester des Pyridyl-2- bzw. 4-methanols. Da sich der „Cleistopholinalkohol“ **40** wesentlich polarer verhält als der zu beobachtende Fleck des Nebenprodukts bei der Umsetzung zum Cleistopholin-*N*-Oxid, könnte es sich eventuell um den durch Reaktion in Eisessig acetylierten Alkohol handeln. Alternativ könnte es sich um das in einer Katada-Reaktion<sup>179</sup> gebildete Cleistopholin mit  $\alpha$ -Pyridonpartialstruktur handeln. Aber auch hier wäre die beobachtete Laufhöhe auf der DC eigentlich nur von der acetylierten Lactimform plausibel.

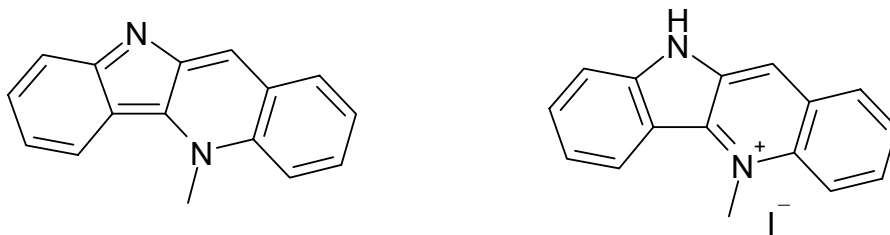


**Abb. 132:** Mögliche Nebenprodukte bei der Darstellung von Cleistopholin-*N*-Oxid mit Wasserstoffperoxid in Eisessig nach Kobayashi/ Boekelheide bzw. Katada

Mit Hinweis auf die in Kapitel E geschilderten Beobachtungen bei Untersuchungen zur Stabilität von Cleistopholin sei angemerkt, dass im Rahmen der Versuche zur Darstellung des Cleistopholin-*N*-Oxids keine Indizien auf die Entstehung des entsprechenden Aldehyds **41** zu erkennen waren.

### **N-Alkylierungen**

Der Anlass für Alkylierungsversuche an den Pyridinstickstoffatomen von Onychin und Cleistopholin lag nicht nur in der ergänzenden Beschreibung ihrer chemischen Reaktivität, sondern vor allem in der weiteren Abklärung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen dieser Alkaloide hinsichtlich ihrer antimikrobiellen bzw. zytotoxischen Aktivität. Ablordeppey und Clark beschrieben 1999<sup>180,181</sup> mit *N*-methylierten und länger *N*-alkylierten Derivaten von Cryptolepin Naturstoffderivate mit antimykotischer Aktivität, die strukturelle Ähnlichkeiten zu Onychin aufweisen.



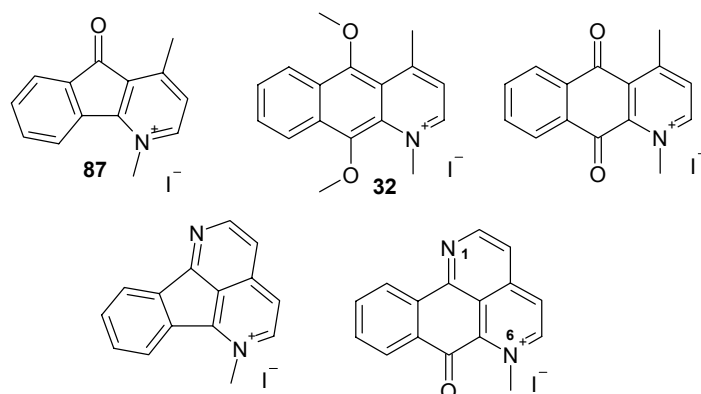
**Abb. 133:** Cryptolepin – freie Base und Salzform

Sowohl Eupolauridin als auch Sampangin wurden bereits in ihre Mono-Methiodide überführt. Bowden et al.<sup>182</sup> setzten Eupolauridin in Aceton mit Methyljodid nach dreistündigem Rückflusserhitzen in 83 % Ausbeute um. Sampangin konnte von Hufford et al. durch Rühren in Methyljodid bei Raumtemperatur über eine Woche am Stickstoffatom in Position 6 methyliert werden<sup>183</sup>. Es entstand annähernd quantitativ das Monomethyl-Derivat, wodurch bereits ein Unterschied in der Reaktivität der beiden Stickstoffatome im Sampangin ersichtlich wurde. Dies war aber auch nicht allzu verwunderlich, da das Stickstoffatom in Position 1 Teil des Chinonimins ist und somit keinen klassischen Pyridincharakter besitzt. Darüber hinaus machte diese Reaktion aber auch deutlich, welche drastischen Reaktionsbedingungen überhaupt erforderlich sind, um eine *N*-Methylierung an diesem Grundkörper zu realisieren. Da sowohl die Cryptolepine als auch Sampangin methyliert wurden, beschränkte ich mich auf Umsetzungen mit Methyljodid. Durch Anlehnung an die Vorgehensweise von Hufford sollte auch eine gewisse Vergleichbarkeit der Reaktivitäten der Stickstoffatome gewährleistet sein.

Als ich wie beschrieben die Methylierungsversuche unternahm, konnte ich beobachten, dass bei Onychin eine mäßige Umsetzung erfolgte, während Cleistopholin keinerlei Reaktivität zeigte. Die dünnschichtchromatographischen Kontrollen, die die Ansätze ab dem zweiten Tag zweimal täglich begleiteten, ließen eine zunehmende Umsetzung zugunsten einer in Ethylacetat am Startfleck bleibenden Löschung im Falle des Onychins erkennen. Bei Cleistopholin hingegen war auch nach einer Woche keine dünnschichtchromatographische Veränderung zu erkennen. Onychin wies im gleichen Zeitraum immerhin eine deutliche Verschiebung zugunsten des neuen, als gewünschtes Produkt vermuteten Startflecks auf. Der sich inzwischen gebildete Niederschlag wurde abgetrennt und mehrfach mit Ethylacetat gewaschen, wodurch Reste an Edukt und Reagenz entfernt werden sollten. Es blieb ein intensiv gelber Feststoff zurück. Die deutliche Farbintensivierung stand mit den Beobachtungen bei entsprechenden *N*-Methylierungen durch Hufford oder auch bei den unternommenen *N*-Oxidationen durch Bracher und mir an derartigen Grundgerüsten im Einklang und wurde durch die Ergebnisse der NMR-Untersuchungen in deuteriertem DMSO schließlich bestätigt. Weitere Produkte waren nicht zu beobachten.

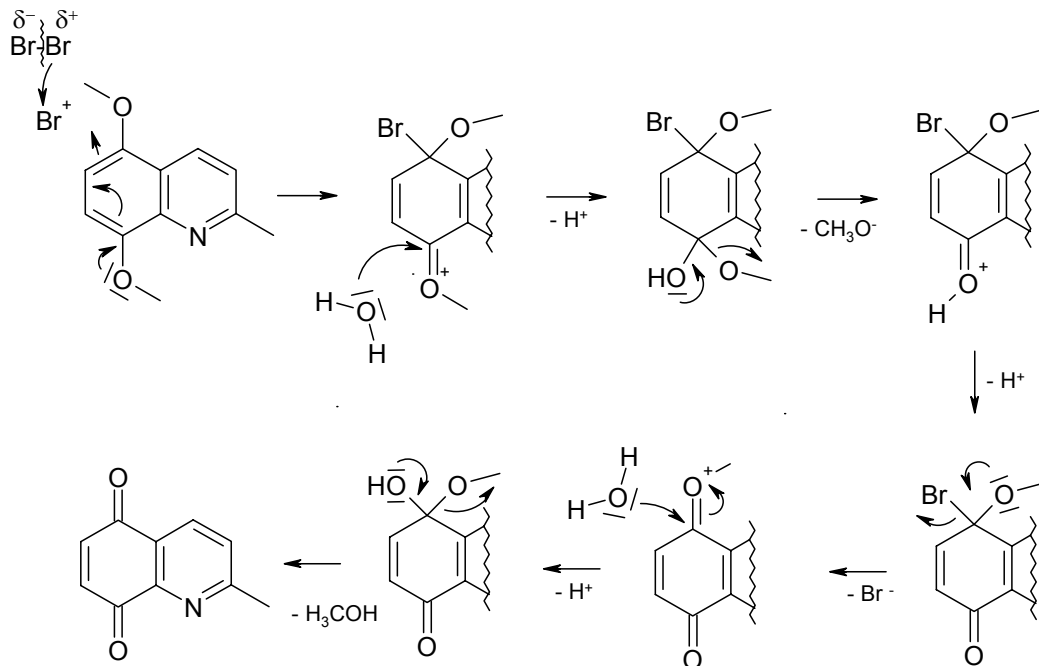
Da sich Cleistopholin in gleicher Manier nicht an seinem Stickstoffatom methylieren ließ, startete ich einen Versuch mit Annopholin. Da hier das elektronenziehende Chinon in ein *para*-Dimethoxy-Derivat mit invertierten Eigenschaften bezüglich der resultierenden Elektronendichte im Aromaten überführt wurde, hegte ich begründete Erwartungen auf eine erfolgreiche *N*-Methylierung.

In der Tat war das deutlich elektronenreichere Annopholin nach bereits fünf Tagen laut DC quantitativ umgesetzt. Das in oben beschriebener Isolierung gewonnene braunrote Produkt erwies sich in allen analytischen Daten als das erwartete Methiodid **32**.



**Abb. 134:** Methiodide von Onychin, Annopholin, Cleistopholin, Eupolauridin und Sampangin  
Um dennoch zu einem *N*-methylierten Cleistopholin zu gelangen, galt es, *N*-methyliertes Annopholin an beiden Sauerstoffatomen oxidativ zu demethylieren.

Einerseits bot sich die bei den Bromierungsversuchen von Annopholin gemachte Beobachtung der – dort noch unbeabsichtigten – Vorgehensweise mit Brom in Eisessig an. Bestätigung für diese Möglichkeit der Darstellung der 1,4-Benzochinon-Partialstruktur ist in der Publikation von Dong Wook Kim et al.<sup>184</sup> beschrieben. Die Autoren beschreiben dort die fein abstimmbare Bromierung oder oxidative Demethylierung von 1,4-Dimethoxyaromaten mittels NBS aus. Interessanterweise dient als zentrale Beispielverbindung das meiner Substanz sehr ähnliche 5,8-Dimethoxy-2-methylchinolin, welches ebenfalls eine CH-acide Methylgruppe aufweist. Für die oxidative Demethylierung ist die Anwesenheit von Wasser essentiell. Als Lösungsmittel dient entsprechend ein Gemisch von THF/Wasser (3:1) mit einer katalytischen Menge an Schwefelsäure. Es werden nahezu quantitative Ausbeuten nach nur wenigen Minuten Reaktionszeit beschrieben.

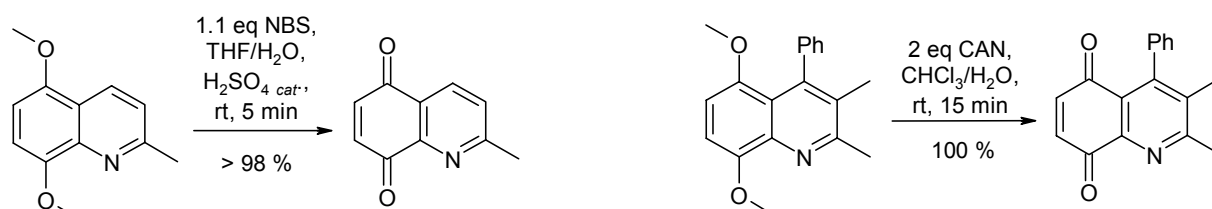


**Abb. 135:** Vorschlag des Reaktionsmechanismus der oxidativen Demethylierung nach Kim et al.

Andererseits ist der klassische Weg mit Cer-(IV)-ammoniumnitrat (CAN) als Oxidationsmittel im wässrig-organischen Zweiphasensystem naheliegend. Es finden sich in der Literatur aber auch Methoden der oxidativen Demethylierung mit CAN in Einphasensystemen, wie z. B. Acetonitril/Wasser, die unter Zusatz von Pyridin-2,6-dicarbonsäure-*N*-Oxid ablaufen<sup>185</sup>. Für den vorliegenden Fall war zu bedenken, dass es sich um ein *N*-Methiodid mit unsubstituierter *ortho*-Position sowie CH-acider  $\gamma$ -Picolinpartialstruktur handelte, welche beide ausreichende Reaktivität für Nebenreaktionen boten.



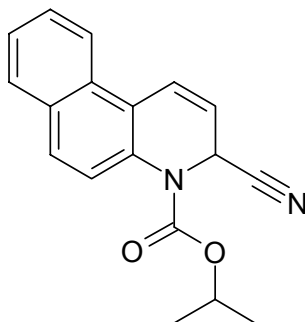
Krapcho<sup>54</sup> hatte bei seiner Cleistopholin-Synthese ebenfalls mit CAN oxidiert, ging aber von dem entsprechenden Anthracengrundkörper aus, den er zum Anthrachinon oxidierte. Damit verbunden war eine Oxidation an den beteiligten Kohlenstoffatomen von „-2“ auf „+2“. Er arbeitete unter Eiskühlung in Acetonitril/Wasser mit einem fünffachen Überschuss an CAN und erhielt als Nebenprodukt den entsprechenden Aldehyd. Dieser wurde anschließend auch in THF/Wasser mit neuneinhalbfachem Überschuss an CAN nach 24 Stunden bei Raumtemperatur in 7 % Ausbeute erhalten. Es sei an dieser Stelle jedoch kritisch angemerkt, dass sich die absolute Ausbeute nur 4 mg (Lit: 0.4 mg !?) war. Da aber im vorliegenden Fall vom *N*-Methyl-Annopholin zum *N*-Methyl-Cleistopholin lediglich eine Oxidationsstufenänderung an den beteiligten Kohlenstoffatomen von „+1“ auf „+2“ zu bewirken war, entschied ich mich für eine wesentlich mildere CAN-Variante, die Ubeda et al.<sup>186</sup> beschrieben. Als Edukt dient auch hier eine Verbindung mit 5,8-Dimethoxy-2-methylchinolin-Partialstruktur. Dabei wird in Chloroform-Wasser bei Raumtemperatur gearbeitet und ebenfalls nach kurzen Reaktionszeiten (15 Minuten) das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute erhalten.



**Abb. 136:** Gegenüberstellung der Methoden zur oxidativen Demethylierung nach Kim bzw. Ubeda. Auf das *N*-Methiodid vom Annopholin liess sich die Vorgehensweise mit CAN von Ubeda et al. nicht übertragen. Die Methode nach Kim habe ich nicht ausgeführt.

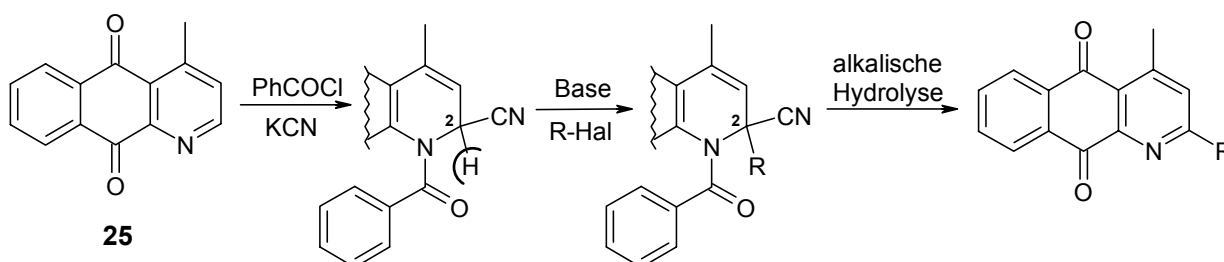
## Acylierungsversuche

Mit den Acylierungsversuchen sollte eine weitere, wichtige Eigenschaft zur Reaktivität der Stickstoffatome in den untersuchten Grundgerüsten beschrieben werden. Darüber hinaus gab es aber auch bei diesem Reaktionstyp eine konkrete Verbindungsklasse von HIV-1 RT-Inhibitoren, die ausgehend von einer Acylierungsreaktion als *Reissert*-Verbindungen darstellbar waren und Anlass zur Synthese von analogen Verbindungen gaben. Dabei handelt es sich um Derivate von Benzo[*f*]chinolinen, deren aktivster Vertreter das Isopropyl-2-cyano-1,2-dihydrobenzo[*f*]chinolin-1-carboxylat mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 6.1 µM gegenüber dem HIV-1 RT Wildtyp ist<sup>187</sup>.



**Abb. 137:** Reissert-Verbindung als nichtnucleosidischer Inhibitor der HIV-1 RT

Basierend auf dieser biologischen Aktivität versuchte ich auch die untersuchten Annonaceen-Alkaloide nach der *Reissert*-Methode umzusetzen. Da Konoshima et al. bereits 1989 über hemmende Effekte auf die Aktivierung von Epstein-Barr Viren durch Chinone berichteten<sup>188</sup>, entschied ich mich zunächst für Cleistopholin mit seiner Chinonpartialstruktur als Edukt. Als weiterer Vorteil einer erfolgreichen Umsetzung von Cleistopholin nach der *Reissert*-Methode ist die nahezu beliebige Substituierbarkeit der Position 2 mit Alkylresten, die in Form ihrer Halogenide eingeführt werden. Dies ist an der CH-aciden nichtaromatischen Zwischenstufe nach Deprotonierung möglich.



**Abb. 138:** *Reissert*-Methode zur Benzoylierung von anellierten Pyridinen am Beispiel von Cleistopholin

Für gewöhnlich wird eine Emulsion des Chinolins (Isochinolins) und wässriger Kaliumcyanid-Lösung mit Benzoylchlorid zur Reaktion gebracht. Neben Alkylhalogeniden können auch andere elektrophile Reste eingesetzt werden.

Eine mögliche Nebenreaktion der CH-aciden Methylgruppe im Cleistopholin mit Benzoylhalogenid ist aus empirischen Untersuchungen heraus auszuschließen gewesen. Ein Acylierung der  $\gamma$ -Picolinpartialstruktur, im Bestreben neue Substituenten im A-Ring des Sampangins vor der Ringanellierung einzuführen, waren erfolglos verlaufen.

Die in der Literatur geschilderten Probleme durch mangelnde Benetzbarkeit des Azaaromaten<sup>189</sup> veranlassten mich, von vornherein eine modifizierte Methode mit

Phasen-Transfer-Katalyse durchzuführen<sup>190</sup>. So versetzte ich Cleistopholin bei Raumtemperatur nach H. Benend mit Kaliumcyanid und dem Kronenether 18-crown-6 in absolutem Dichlormethan. Dann gab ich tropfenweise eine Lösung von Benzoylchlorid in Dichlormethan hinzu und ließ den Ansatz heftig rühren. Als sich auch nach einem Tag keine Umsetzung in der DC-Kontrolle abzeichnete, brach ich den Ansatz ab.

Ganz offensichtlich ist das Stickstoffatom durch die beiden Carbonylgruppen nicht ausreichend nucleophil, um durch Benzoylchlorid acyliert zu werden.

Die Reaktionen am Ringstickstoff zeigen deutlich die Unterschiede in ihrer Reaktivität für Oxidation (*N*-Oxid) und Reaktionen mit Elektrophilen (Alkylierung, Acylierung) bei den einzelnen Grundgerüsten. Sie veranschaulichen erneut, dass insbesondere Reaktionen von Onychin auf Cleistopholin nicht ohne Weiteres übertragbar sind. Manche Reaktionen, die mit Cleistopholin nicht zu erzielen sind, können über den „Umweg“ des Annopholins dennoch erreicht werden.

## Versuche zur Ringerweiterung von Onychin

Onychin weist eine antimykotische Aktivität auf. Gleichzeitig verfügt es über ein trizyklisches Grundgerüst der Ringgrößen „6-5-6“. Die dadurch gegebenen Derivatisierungsoptionen sind recht umfassend abgehandelt worden. Durch Erweiterung des Fünfrings zu einem Sechsring mit Lactamstruktur eröffnen sich neue präparative Perspektiven zu Ringsystemen, die auf Grund der in unserem Arbeitskreis bereits synthetisierten Strukturen Anlass zur Hoffnung auf verbesserte antimikrobielle Aktivitäten geben. Deshalb unternahm ich einige Versuche zur gezielten Ringerweiterung des B-Rings vom Onychin mit dem Ziel, Trizyklen der Ringgrößen „6-6-6“ darzustellen.

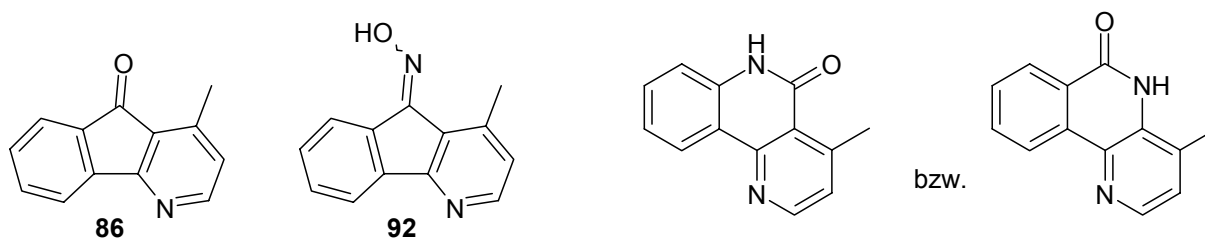


Abb. 139: Onychin-Grundkörper vor und nach beabsichtigter Ringerweiterung

### Beckmann-Umlagerungen

Zunächst versuchte ich, das gut zugängliche Oxim des Onychins einer *Beckmann*-Umlagerung zu unterziehen. In der Literatur fand ich mehrere Methoden, das recht ähnliche 9-Fluorenonketoxim in sein entsprechendes Lactam umzulagern. Als geeignete Vorgehensweisen war u.a. eine Mikrowellen-unterstützte Umsetzung mit Aluminiumoxidzusatz in Chloroform mit Tosylchlorid und Pyridin beschrieben<sup>191</sup>. Die angeführte Ausbeute lag deutlich unter der von Guy und Guetté publizierten Methode<sup>192</sup>, die für das gleiche Edukt eine fast quantitative Umsetzung ermöglichen sollte. In Anlehnung an diese Methode erhitze ich das Oxim **92** in Xylol unter Zusatz von Polyphosphorsäure.

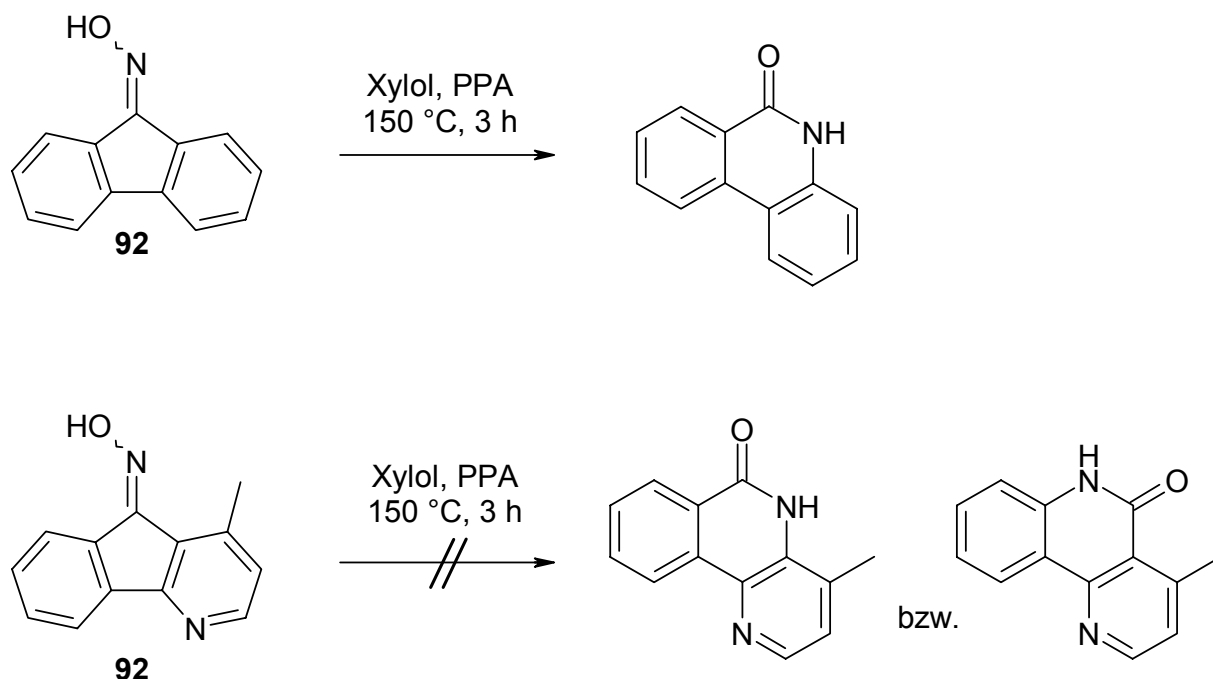


Abb. 140: Methode zur *Beckmann*-Umlagerung nach Guy und Guetté

Die erwünschte Umlagerungsreaktion blieb jedoch aus, so dass ich noch einer älteren Vorschrift<sup>193</sup> folgend das Oxim zusatzfrei nur in Polyphosphorsäure erhitze. Die begleitende DC-Kontrolle erbrachte nach zehn Stunden bei 100 °C einen neuen Fleck, während das Edukt nicht mehr detektierbar war. Die nachfolgende Aufarbeitung erbrachte jedoch das Hydrolyseprodukt Onychin als einziges Produkt hervor. In gleicher Weise verlief die Umsetzung mit konzentrierter Schwefelsäure.

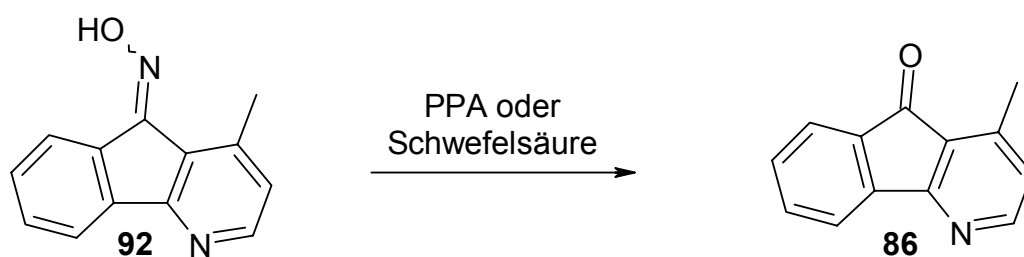
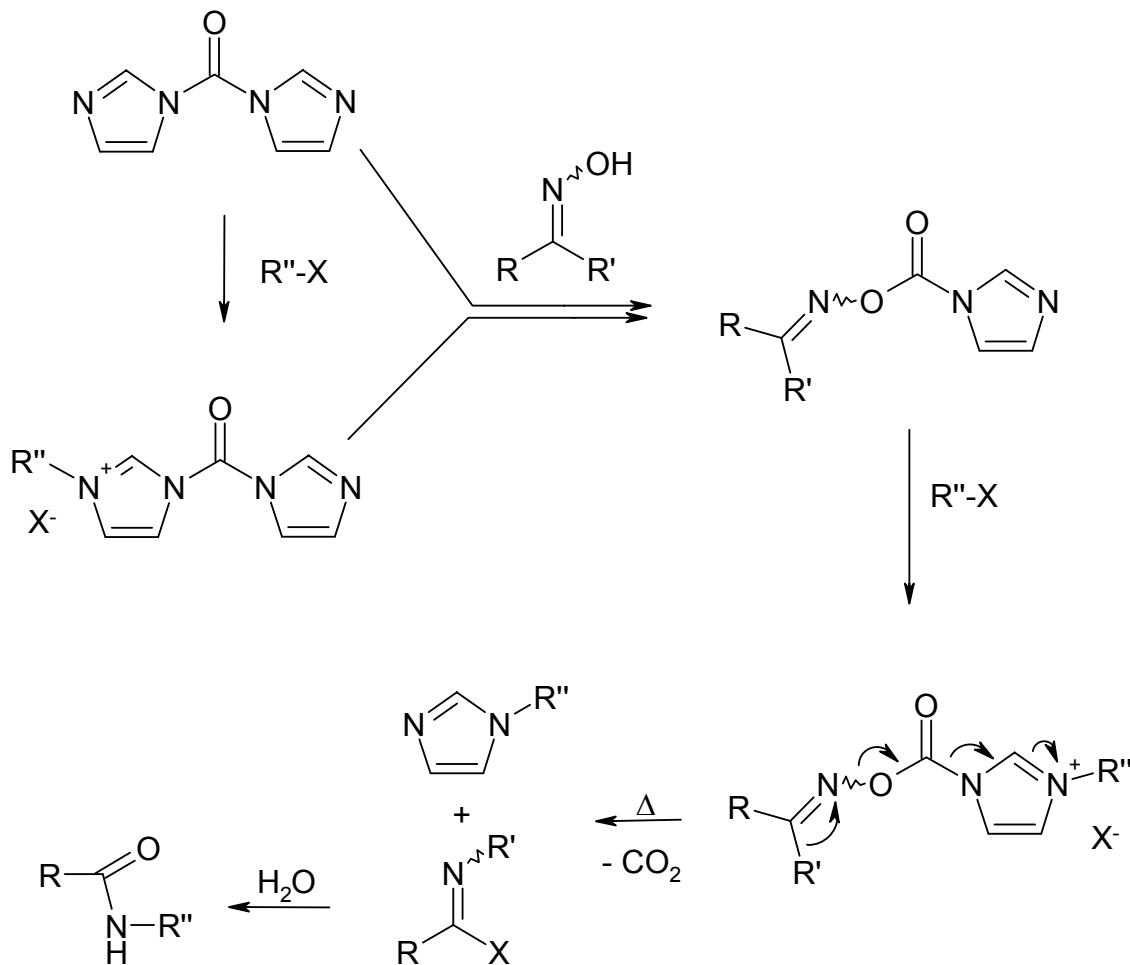


Abb. 141: Reaktion von Onychinoxim mit Mineralsäuren

Da die *Schmidt*-Reaktion über die gleichen Zwischenstufen wie die erfolglos ausprobierte *Beckmann*-Umlagerung verläuft, habe ich zunächst nach einer grundlegend anderen Methode gesucht. Bei meiner Recherche stieß ich auf Carbonyldiimidazol (CDI) als Reagenz für die *Beckmann*-Umlagerung. Iizuka et al.<sup>194</sup> beschrieben mit einem durch Alkylhalogenid (Allylbromid, Methyljodid) aktivierten CDI gute Ausbeuten unter neutralen Bedingungen. Nach bereits einer Stunde Erhitzen unter

Rückfluss in Acetonitril soll die Umlagerung ausgehend vom Ketoxim vollzogen sein. Nachfolgend der von Iizuka et al. dafür vorgeschlagene Reaktionsmechanismus.



**Abb. 142:** Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die *Beckmann*-Umlagerung mit CDI/Allylbromid

Auch unter diesen Bedingungen ließ sich das Oxim des Onychins aber nicht zum ringerweiterten Lactam umsetzen.

Trotz der Schilderung erfolgreicher *Beckmann*-Umlagerungen mit sterisch anspruchsvollen und dem Onychin strukturell ähnlichen Ketoximen, wie beispielsweise dem Benzophenonoxim, konnte keinerlei Umlagerung herbeigeführt werden. Dies erkläre ich mir mit dem starren Grundgerüst des Onychins, dessen Sechsringaromaten nicht nur über die Carbonylgruppe, sondern zusätzlich direkt in einer Biarylbindung miteinander verknüpft sind.

## Synthese eines Analogons von Eberconazol ausgehend von Onychin

Die spanische Firma Laboratorios Salvat SA ließ sich 1999 die Darstellung des neuen, für die topische Anwendung in der Dermatologie zugelassene Antimykotikums Eberconazol inklusiver seiner Synthesezwischenstufen patentieren<sup>195</sup>. Die ursprünglich von Wassermann-SEEFT SA entwickelte Verbindung vom Azol-Typ weist mit seinem tricyclischen Grundkörper, der mit einem Imidazolring verknüpft ist, eine strukturelle Ähnlichkeit mit Onychin auf. Da Onychin selbst bereits über eine antimykotische Aktivität verfügt, sah ich eine begründete Hoffnung, ein Analogon von Eberconazol ausgehend von Onychin mit verbesserter antimykotischer Aktivität zu synthetisieren.

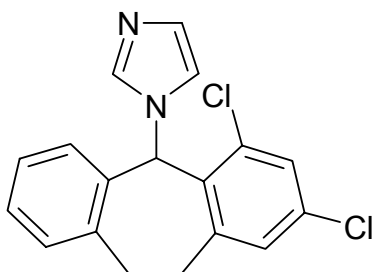


Abb. 143: Strukturformel von Eberconazol

Meine Synthesestrategie ging davon aus, Onychin zunächst reduktiv in seinen Alkohol zu überführen. Dieser sollte dann zum Chlorderivat substituiert werden, welches mit Imidazol in Anlehnung an die vorgehensweise im Patent zur Zielverbindung umgesetzt werden sollte.

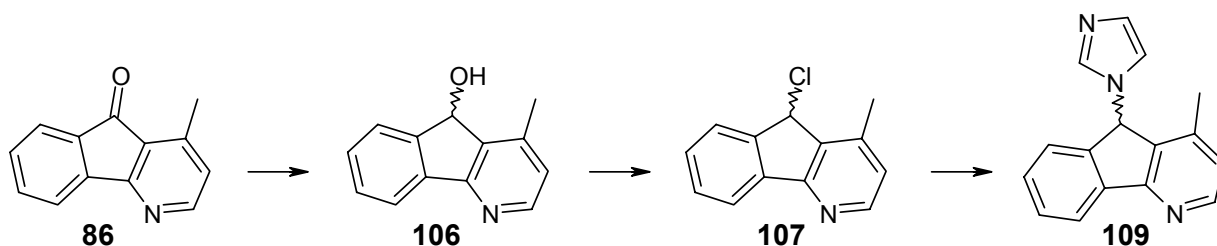


Abb. 144: Ursprüngliche Synthesestrategie für ein Eberconazol- Analogon ausgehend von Onychin

Während die Reduktion der Carbonylgruppe mit Natriumborhydrid in Methanol bei Raumtemperatur annähernd quantitativ verlief, zeigte die als ebenso glatt erwartete nachfolgende Chlorierung am nunmehr  $sp^3$ -hybridisierten Kohlenstoff mit Thionylchlorid in Benzol zunächst nur eine 81 %ige Umsetzung. Durch Zusatz katalytischer Mengen

an wasserfreiem Zinkchlorid sowie 4-Dimethylaminopyridin konnte die Ausbeute aber auf 93 % gesteigert werden<sup>Lit</sup>.

Die abschließende nucleophile Substitution des Chlorsubstituenten durch Imidazol erwies sich hingegen als wesentlich aufwendiger. In Anlehnung an die Patentschrift zur Synthese von Eberconazol<sup>195</sup> erfolgte zunächst Umsetzung in DMF mit einem zehnfachen Überschuss an Imidazol. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle war das Edukt binnen 2 Stunden umgesetzt. Das Massenspektrum wies einen eindeutigen Molekülpeak vom angestrebten Produkt auf. Im Kernresonanzspektrum ergab sich ein anfängliches Verhältnis von 9 zu 1 von Imidazol zur Zielverbindung. Als unbefriedigend erwies sich jedoch die anschließende Abtrennung des gebildeten Produkts vom überschüssigen Imidazol. Auch Versuche zur vollständigen Abtrennung des Imidazols auf Basis seiner guten Wasserlöslichkeit schlugen fehl, da selbst eine unvollständige Abtrennung des überschüssigen Imidazols deutlich zu Lasten des gewollten Produkts ging. Der nächste Versuch, das Abtrennungsproblem zu umgehen, bestand in einer Umsetzung äquimolarer Mengen des Chlorderivats und Imidazol. Hierbei erbrachten aber auch deutlich längere Umsetzungszeiten nur mäßige Umsetzungsraten. Hinsichtlich der Reaktivität der Chlorverbindung sei angemerkt, dass auch ein mehrstündiges Rühren in mit Ammoniak gesättigtem Ethanol nicht das erwartete Amino-Derivat bilden konnte.

Schließlich sollte eine Änderung in der Synthesestrategie zum Ziel führen. Zur Diskussion standen eine bessere Abgangsgruppe oder eine reaktivere Imidazolspezies. Hinsichtlich einer besser geeigneten Abgangsgruppe sollte in Anlehnung an die Synthese von Cimetidin ein Methylthioether über das ähnlich gut zu reduzierende Thio-Derivat von Onychin durch anschließende Methylierung generiert werden. Ferner würde das gebildete Methylmercaptan auf Grund seiner Flüchtigkeit (Sdp. 6,2 °C) bereits bei Raumtemperatur das Gleichgewicht auf die Seite des Produkts verschieben.

Alternativ dazu bot sich eine von Njar<sup>196</sup> beschriebene effektive direkte Umsetzung von Alkoholen zu N-Alkylimidazolen mit Carbonyldiimidazol (CDI) an.

Da sich dadurch die Anzahl der Synthesestufen niedrig halten ließ und der Alkohol bereits gut zugänglich war, wurde von mir zunächst dieser Syntheseweg eingeschlagen.

Eine Umsetzung des Alkohols mit CDI in Acetonitril bei Raumtemperatur erbrachte auch prompt ein neues Produkt in sehr guter Ausbeute. Während im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum alle zu erwartenden Protonensignale vorhanden waren, zeigte das <sup>13</sup>C NMR-Spektrum ein



zunächst nicht zuzuordnendes Signal für ein quartäres Kohlenstoffatom bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 149.38$  ppm. Auf Grund der Information des Massenspektrums ( $m/z$  (%) = 292 (46)  $[M]^{+1}$ ) und der markanten Carbonylbande ( $1751\text{ cm}^{-1}$ ) im IR-Spektrum konnte die Verbindung zweifelsfrei als das von Njar et al. postulierte intermediäre Urethan<sup>196</sup> identifiziert werden.

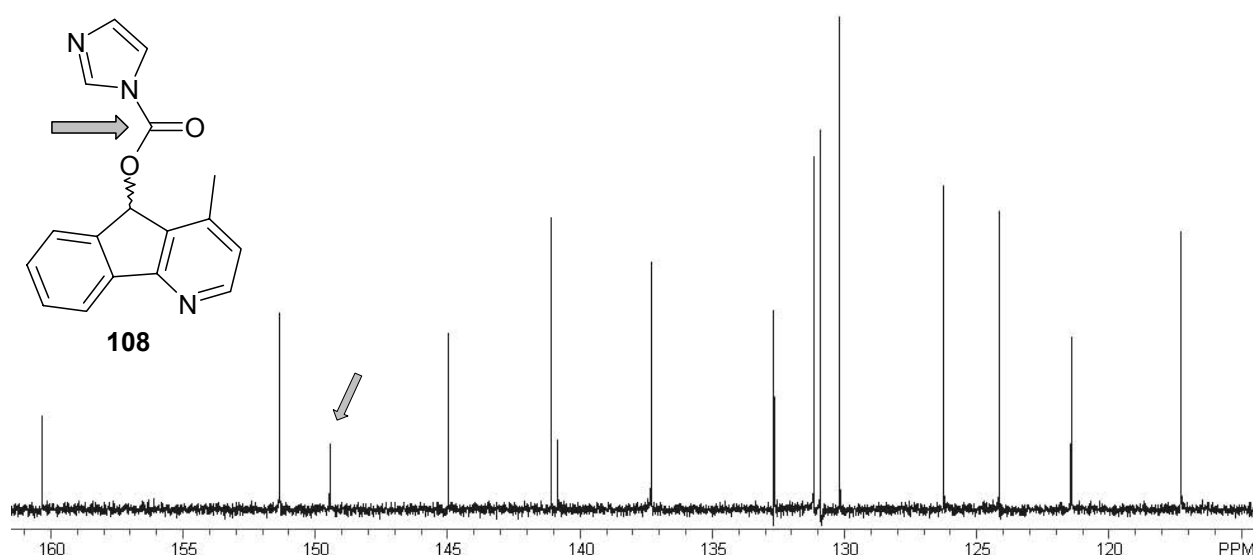


Abb. 145:  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum vom Urethan **108** (Ausschnitt)

Um vom Urethan zum N-Alkylimidazol zu gelangen, drängte es sich entsprechend der Publikation von Njar et al. auf, das Urethan durch Decarboxylierung thermisch zum gewünschten Produkt umzusetzen. Hierbei erbrachten aber auch längere Reaktionszeiten in Acetonitril keine signifikanten Umsetzungen. Ganz im Gegenteil ließ die dünnschichtchromatographische Verlaufskontrolle nicht nur den Alkohol als zu erwartendes Hydrolyseprodukt, sondern mit zunehmender Umsetzungsdauer auch wieder Onychin als sein unmittelbares Oxidationsprodukt erkennen. Somit entschied ich mich, ein höhersiedendes Lösungsmittel einzusetzen. In DMF konnte dann das Urethan in guter Ausbeute zur gewünschten Imidazolverbindung umgesetzt werden.

Schließlich galt es abzuklären, ob nicht auch der Alkohol direkt in DMF mit CDI zum N-Alkylimidazol umgesetzt werden war. Dieses Vorhaben gelang in ähnlich guter Ausbeute, so dass ein weiterer Syntheseschritt eingespart werden konnte. Somit konnte das Eberconazol-Analogon in zwei Schritten und 75 % Ausbeute ausgehend von Onychin dargestellt werden.

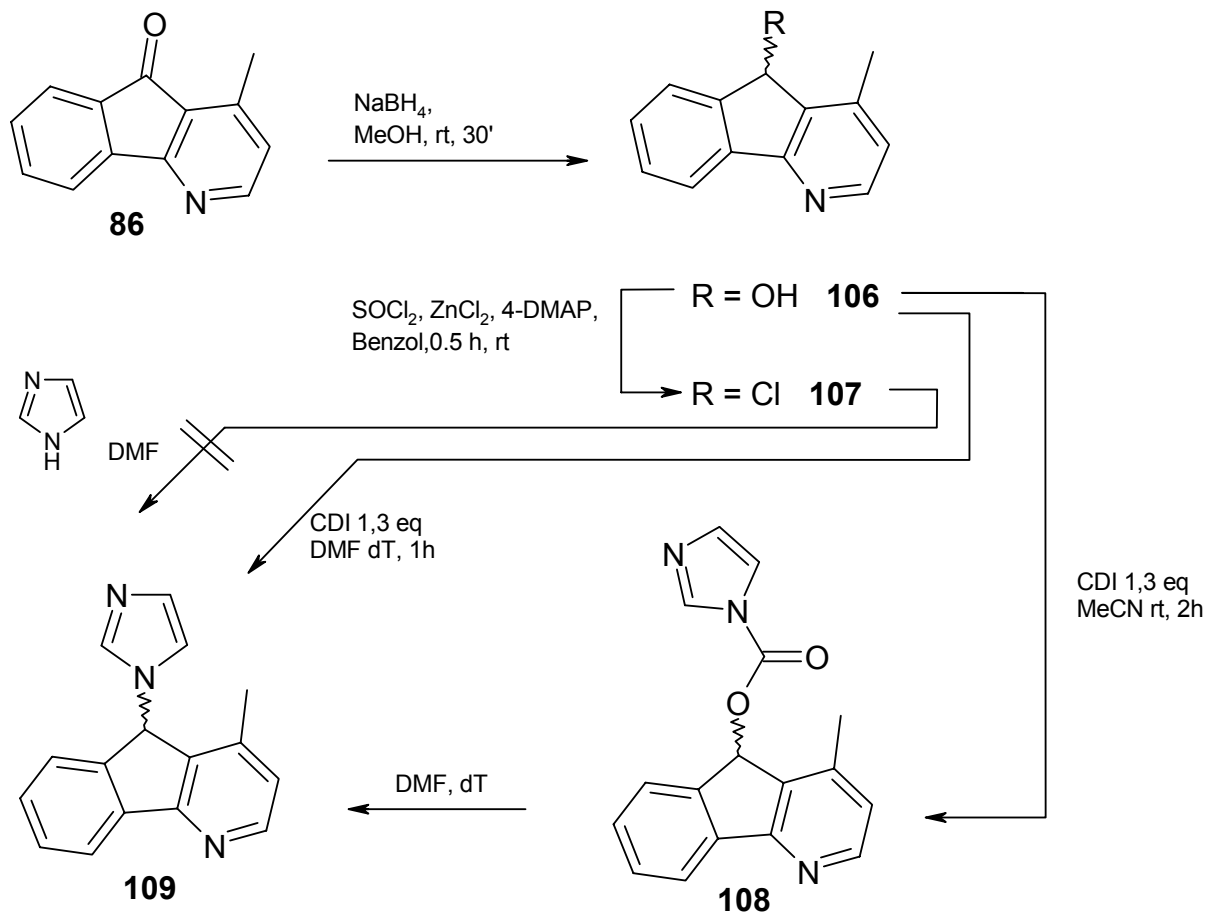


Abb. 146: Erkenntnisse bei der Darstellung des Eberconazol-Analogons

## Synthese von „Cherimolin“

Kurz nach Beginn meiner Arbeit wurde aus dem Methanolextrakt der Stammrinde von *Annona cherimola* aus Taiwan ein neues Annonaceen-Alkaloid namens Cherimolin<sup>197</sup> isoliert. Der ursprünglich in Ecuador und Peru beheimatete Strauch wurde in der Volksmedizin bei Hauterkrankungen und Geschwüren eingesetzt. Die von Wu et al. postulierte Pyranochinolinon-Struktur der als weißes Pulver anfallenden Verbindung stützte sich auf die hochauflösende Masse, die einer Summenformel von  $C_{12}H_7NO_2$  entsprach, einer dem Lactonring zugeordneten IR-Bande bei  $1760\text{ cm}^{-1}$  sowie mehrdimensionalen Kernresonanzexperimenten.

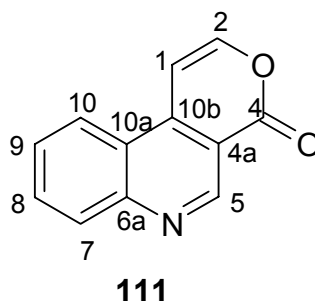


Abb. 147: Von Wu et al. postulierte Struktur von Cherimolin

Basierend auf der publizierten Struktur für Cherimolin sah ich eine Möglichkeit, die Verbindung recht zügig aus dem in unserem Arbeitskreis vorhandenen Lepidin-3-carbonsäuremethylester darzustellen.

Meine kurze, aber stringente Synthesepfung sollte die CH-acide Methylgruppe durch Umsetzung mit DMF-Acetal in DMF in das entsprechende Enamin überführen. Das Enamin weist als maskierter Aldehyd bzw. als azaloges Enol bereits die erforderliche Anzahl und Oxidationsstufe der Kohlenstoffe „1“ und „2“ der Zielverbindung auf. Somit galt es lediglich, das Enamin wässrig-sauer zu hydrolysieren und mit dem Methylester zu lactonisieren.

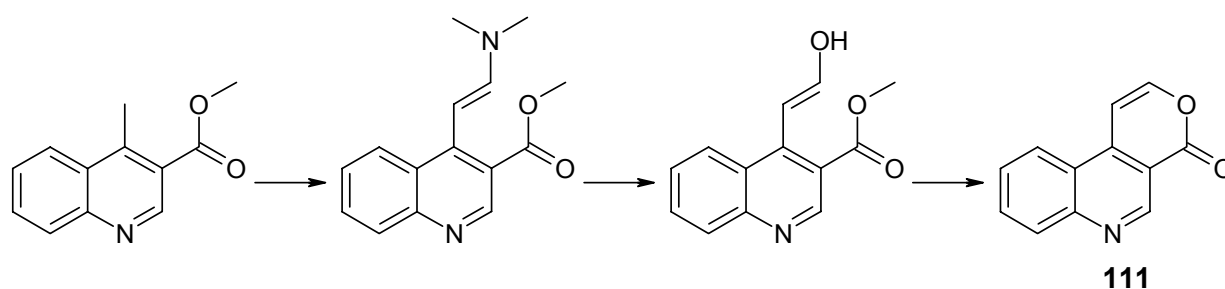


Abb. 148: Synthesepfung für die von Wu postulierte Cherimolin-Struktur

Überraschenderweise lieferte die Umsetzung mit DMF-Acetal analog der von mir bei Cleistopholin und Onychin erfolgreich angewendeten Methode kein eindeutiges Produkt, geschweige das erwünschte Enamin. Trotz einiger Variationen bezüglich der verwendeten Stöchiometrien und Temperaturen konnte das Enamin nicht dargestellt werden. Erst der Einsatz des reaktiveren Bredereck Reagenz führte zum Erfolg. Durch Einsatz von zwei Äquivalenten und nach dreistündigem Erhitzen konnte unter DC-Kontrolle die vollständige Umsetzung des Edukts beobachtet werden. Ohne weitere Aufarbeitung konnte durch Zusatz von Eisessig und konzentrierter Salzsäure die direkte Lactonisierung erzielt werden.

Die nach Aufarbeitung und durch FSC aufgereinigte Verbindung war in der Tat ein weißer Feststoff mit einer Masse von  $m/z = 197$ . Beim Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen von Wu zeigten sich jedoch Abweichungen. Da die Daten von Wu allerdings durch mehrdimensionale Experimente abgesichert waren und auch die hochauflösende Masse sowie die IR-Banden in sich schlüssig waren, überprüfte ich nochmals meine experimentelle Datenlage. Zunächst erwog ich eine Abweichung der spektralen Daten auf Grund der unterschiedlichen deuterierten Lösungsmittel, die verwendet wurden. Während Wu Methanol- $d_4$  verwendete, hatte ich meine Kernresonanzmessungen in  $CDCl_3$  durchgeführt. Als ich dann aber auch eine deutlich andere IR-Bande für das Lacton mit  $1729\text{ cm}^{-1}$  statt wie bei Wu angegeben bei  $1760\text{ cm}^{-1}$  erhielt, bekam ich erste Zweifel an der Richtigkeit der von Wu postulierten Struktur. Trotz intensiver Spekulation über eine von mir synthetisierte, andere Struktur war die Sachlage unstimmg. Wenig später wurde die Struktur von Cherimolin erneut in Frage gestellt. Ajana et al.<sup>198</sup> synthetisierten zunächst gleichfalls die ursprünglich publizierte Cherimolin-Struktur. Und auch sie stießen dabei auf Unstimmigkeiten beim Vergleich der analytischen Daten. Darüber hinaus stellten sie mögliche Strukturalternativen dar, die sie analysierten und die so erhaltenen Daten mit denen von Wu verglichen. Trotz zahlreicher Ergebnisse konnte die offensichtliche Divergenz der existenten Datenlage nicht geklärt werden. Festzuhalten bleibt, dass meine NMR-Daten, IR-Banden und Massenspektren mit denen von Ajana et al. für die von Wu postulierte Cherimolin-Struktur übereinstimmen. Die tatsächliche Struktur von Cherimolin ist bis heute nicht aufgeklärt.

## E. Stabilitätsuntersuchungen zu Cleistopholin

### *Einführung*

Da das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Azaanthrachinon-Alkaloid Cleistopholin **25** Zersetzungserscheinungen zeigte, beschäftigte ich mich eingehender mit dieser Stoffeigenschaft.

Ausgangspunkt dieser Arbeiten war die Beobachtung, dass Cleistopholin beim Lagern in Ethylacetat (Vergleichslösung für dünnschichtchromatographische Untersuchungen) schon nach kurzer Zeit auf DC einen weiteren Fleck mit UV-Löschung knapp oberhalb des Cleistopholin-Flecks aufwies. Dieser Fleck zeigte eine markante blaugraue Verfärbung, nachdem man auf die Platte UV-Licht der Wellenlänge von 254 nm einwirken ließ. Die Detektion auf einen basischen Stickstoff mit Dragendorffs Reagenz, wie Cleistopholin ihn routinemäßig aufwies, war positiv. Dass die orange Färbung nicht vergleichbar intensiv ausfiel, lag sicherlich an der noch nicht weit vorangeschrittenen Zersetzung. Dagegen zeigte die Detektion mit Dinitrophenylhydrazin eine weitaus intensivere Gelbfärbung als bei Cleistopholin. Dies legte die Vermutung nahe, dass die Methylgruppe von Cleistopholin eventuell photochemisch zum Aldehyd oxidiert worden war. All diese Anzeichen bestärkten mich darin, nach einem effektiven Weg zur Darstellung des „Cleistopholincarbaldehyds“ **41** zu suchen, um diese Hypothese zu bestätigen.

Abgerundet wurde meine Vermutung durch die nach längerer Lagerung zunehmende Ausbildung einer UV-löschenden Verbindung, die mit dem üblicherweise verwendeten DC-Laufmittel Ethylacetat stets am Startfleck blieb. Da dieser Fleck auch durch Zusatz von Ethyldimethylamin (EDMA) zum Laufmittel nicht zu mobilisieren war, sprach sehr viel für die sehr polare Carbonsäure als weiteres Oxidationsprodukt des Cleistopholins. Da die geschilderten Beobachtungen bereits nach einigen Tagen Lagerungszeit gemacht werden konnten, bot es sich an, die gemachten Beobachtungen mittels HPLC näher zu untersuchen.

Die Voraussetzung für eine chromatographische Betrachtung des beobachteten Sachverhalts lag in der Verfügbarkeit von Cleistopholincarbaldehyd **41** und der entsprechenden Carbonsäure **45**. Ergänzt wurde die Gruppe an erforderlichen Referenzsubstanzen durch den Alkohol **40** und das als Oxidationsendprodukt ebenfalls

denkbare *N*-Oxid §??§ von Cleistopholin. Ausgestattet mit diesen vier denkbaren Oxidationsprodukten sollte die photochemische, vermutlich oxidative Zersetzung von Cleistopholin zu analysieren sein. Zur Darstellung dieser Cleistopholin-Derivate sei auf die Synthesen im Allgemeinen Teil (Kapitel d) und den Experimentellen Teil (Kapitel H) verwiesen.

Ein weiteres Augenmerk galt dem Lösungsmittel. Während Ethylacetat das ursprünglich verwendete Lösungsmittel für die DC-Proben war, sollten Stabilitätsuntersuchungen in weiteren Lösungsmitteln mit bewusst anderen Eigenschaften als denen von Ethylacetat unternommen werden. Mit Methanol wurde dazu ein deutlich polareres Lösungsmittel gewählt. Ferner sollte der Einfluss durch eine mögliche Protonierung beleuchtet werden, weshalb auch eine Lagerung in 0.1 N Salzsäure vorgenommen wurde.

Schließlich bot es sich an, den Einfluss von Tageslicht mit in Betracht zu ziehen. Da die  $UV_{254\text{ nm}}$ -bedingte Verfärbung nach Blaugrau für den vermuteten Aldehydfleck auf der DC vorlag, drängte sich eine Lagerung unter Ausschluss von Licht auf. Als Lösungsmittel hierfür diente das bei den ersten Zersetzungserscheinungen ursprünglich verwendete Ethylacetat. Dem Lichtschutz wurde durch Verwendung von Braunglasmesskolben Rechnung getragen.

Der Einfluss von Sauerstoff wurde nicht explizit unterbunden, da dies für eine erste Betrachtung vernachlässigbar erschien. Dennoch beschränkte sich der Kontakt mit normaler Atmosphärenluft auf ein unvermeidbares Maß im Rahmen labortypischen Arbeitens.

Zunächst unternommene Versuche, die wahrgenommene Zersetzungsneigung von Cleistopholin photochemisch durch Belichtungsversuche mittels einer UV-Lampe zu forcieren, wurden eingestellt, da sie den tatsächlich vorkommenden Zersetzungsbedingungen nicht entsprachen.

### ***Vorgehensweise***

Um unnötige Verdünnungsfehler zu vermeiden, wurde auf die Herstellung von Stammlösungen zu Gunsten eines größeren Lösungsmittelvolumens verzichtet. Die Substanzen wurden direkt in 100 ml Messkolben eingewogen.

Mit den synthetisierten Cleistopholin-Derivaten wurden Lösungen der jeweiligen Einzelsubstanzen zunächst nur in Ethylacetat hergestellt, um eine geeigneten HPLC-Methode entwickeln zu können. Auf Grund der äußerst polaren Carbonsäure als potentiellern Zersetzungsprodukt empfahl sich in jedem Falle die Analytik auf Basis eines Umkehrphasensystems (*reversed phase*). Die RP Chromatographie gestattet es, Substanzen unterschiedlicher Polarität und auch Molekulargewichte effizient zu trennen. Besondere Anforderungen werden an die stationäre Phase bei der Untersuchung basischer Substanzen gestellt. Gerade bei der Analyse von Basen, so wie es in dieser Aufgabenstellung der Fall ist, wird die Selektivität und Peaksymmetrie durch die Kieselgelmatrix stark beeinflusst. Als stationäre Phase bot sich daher eine für die Trennung basischer Verbindungen ausgelegte RP-select B – Säule an. Ihr Ausgangskieselgel ist in der Weise optimiert, dass das daraus hergestellte oberflächenmodifizierte Trägermaterial keinerlei sekundäre Wechselwirkungen mit basischen Substanzen zulässt. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass basische Verbindungen auf select B-Säulen annähernd ausnahmslos als symmetrische Substanzpeaks eluiert werden. Die verwendete Trennsäule LiChrospher® 60 hat eine Länge von 250 mm, einen Durchmesser von 4 mm. Ihre Kieselgelteilchen sind kugelförmige Partikel mit einer Korngröße von 5 µm, deren Silanolgruppen octylsilaniert sind.

Nach dem eine geeignete stationäre Phase ausgewählt war, galt es eine geeignete mobile Phase zu finden, die eine hinreichende Trennung aller in Frage kommenden Verbindungen innerhalb vertretbarer Retentionszeiten gestattet. Dabei standen insbesondere Cleistopholin und seine drei Oxidationsprodukte im Mittelpunkt:

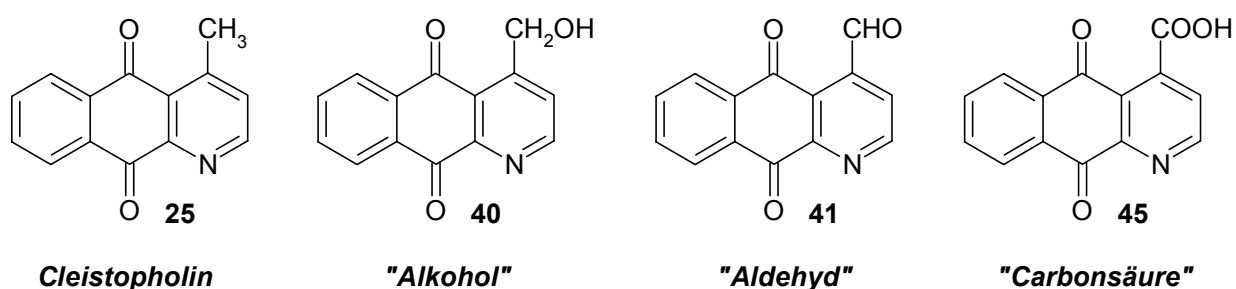
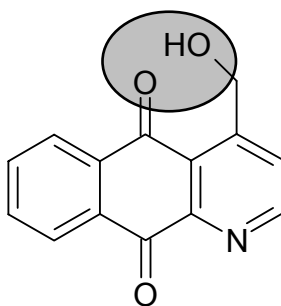


Abb. 149: Cleistopholin und drei seiner vermuteten Oxidationsprodukte

Neben der Polarität des Fließmittels entsprechend der Elutionskraft basierend auf der elutropen Reihe bot sich noch die Flussrate als weitere Einflussgröße an. Eine Limitierung ergab sich durch den Druck im HPLC-System, der nicht über 250 bar

ansteigen sollte. Zur Detektion standen ein UV-Detektor (Messwellenlänge 254 nm) und ein DAD zur Verfügung. Das Einspritzvolumen pro Probe belief sich auf 20 µl, die durch eine entsprechend dimensionierte Dosierschleife gegeben waren.

Während erwartungsgemäß die Carbonsäure stets sehr zügig eluiert wurde und das Cleistopholin als apolarster Analyt immer mit Abstand als letzte Verbindung von der Säule kam, stellte sich nach den ersten Läufen mit verschiedenen Methanol-Wasser-Gemischen als zentrales Problem die Trennung des Aldehyds vom korrespondierenden Alkohol heraus. Die Ähnlichkeit in ihrem chromatographischen Verhalten könnte hierbei auf die Bildung einer Wasserstoffbrücke beim Alkohol **40** zur Carbonylgruppe am C-5 basieren. Dadurch wäre die Polarität der Hydroxygruppe reduziert und eine dem Aldehyd vergleichbare Polarität zu erklären.

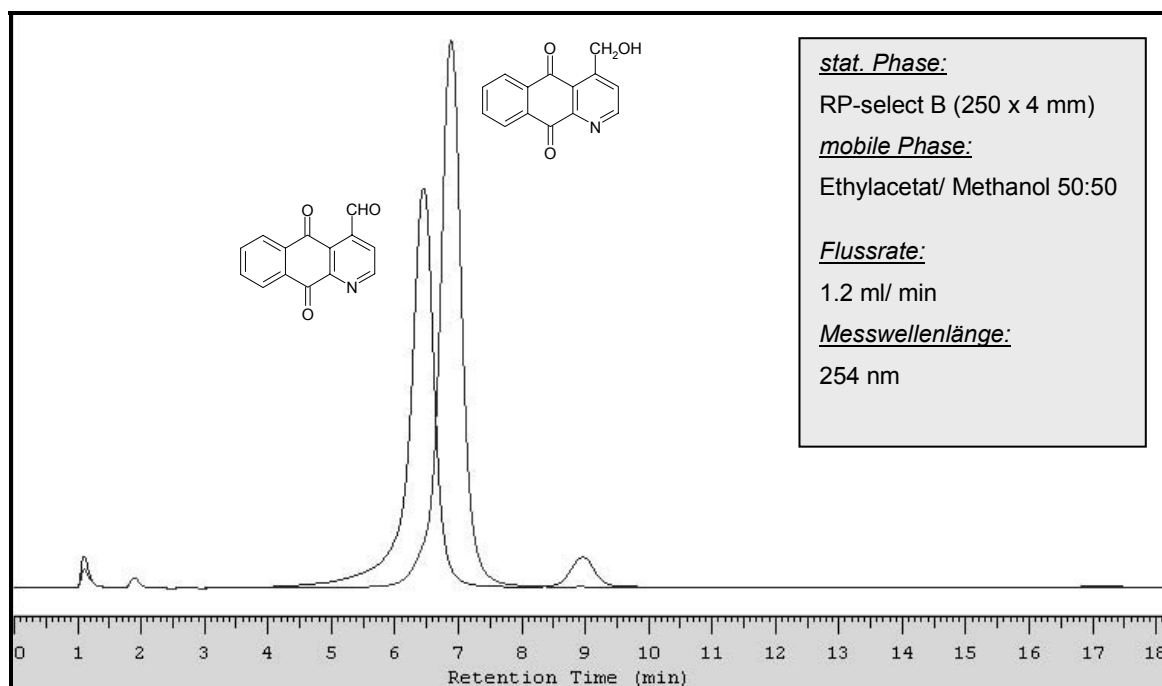


**Abb. 150:** Wasserstoffbrücke beim Alkohol **40**

Um die Trennschärfe zu steigern, konnte entweder bei gleicher Polarität (isokratisch) des Laufmittels die Flussrate reduziert werden oder die Fließmittelzusammensetzung bei unveränderter Flussrate und damit auch gleichem Druck (isobar) variiert werden. Grundsätzlich galt es jedoch, für das lipophilste Molekül (Cleistopholin) zu lange Retentionszeiten zu vermeiden, weil ansonsten ein ausgeprägtes *tailing* zu erwarten war. Ungeachtet dessen war eine lösungsmittelsparende Methode mit möglichst vielen Läufen pro Zeiteinheit anzustreben.

Die beste Trennung von Alkohol und Aldehyd wurde mit dem Fließmittel Methanol:Wasser 50:50 bei einer Flussrate von 1.0 bis 1.2 ml/min erzielt. Es konnte für diese beiden Verbindungen zwar keine Grundlinientrennung realisiert werden, jedoch reichte die erzielte Trennung aus, um eine gesicherte Aussage hinsichtlich der bezweckten Stabilitätsuntersuchungen treffen zu können. Dies wird durch den Umstand begünstigt, dass die beiden nicht mustergültig zu trennenden Verbindungen lediglich als anteilig zu entstehende Produkte zu erwarten waren, während Cleistopholin als Edukt dominant bleiben sollte.





**Abb. 151:** Trennproblem von „Alkohol“ **40** und „Aldehyd“ **41** des Cleistopholins

Wenngleich durch die Synthese verschiedener, vermuteter Oxidationsprodukte des Cleistopholins analytisch abgesicherte Referenzsubstanzen vorlagen, wurde von mir versucht, ein weiteres Trennsystem mit anderer stationärer oder mobiler Phase zu entwickeln, um mögliche Co-Elutionen aufdecken zu können.

Zunächst habe ich eine Trennung an einer in unserem Arbeitskreis verfügbaren RP18-Säule (250 x 4 mm, 5 µm, LiChrospher® 100) unter Beibehaltung eines Fließmittels auf Methanol-Wasser-Basis versucht. Die hier gemachten Beobachtungen unterstrichen die zuvor schon angemerkte überlegene Trennleistung der RP-select B – Säule für meine leicht basischen Substanzen. Ungeachtet der Fließmittelzusammensetzung zeigte der Aldehyd beispielsweise stets ein deutliches und charakteristisches *fronting*. Dadurch war eine klare Trennung von dem zeitlich eng benachbart laufenden Alkohol nicht möglich. Auch der Austausch gegen eine ganz neue RP 18 Trennsäule erbrachte keine nennenswerten Verbesserungen. Da in der Kombination von der RP 18 Trennsäule mit Methanol-Wasser-Gemischen also keine befriedigenden Ergebnisse zu erzielen waren, veränderte ich die mobile Phase zu Acetonitril-Wasser-Gemischen. Ungeachtet eventuell besserer Trennleistungen zeigen Acetonitril-Wasser-Gemische gegenüber solchen aus Methanol und Wasser den nicht zu unterschätzenden Vorteil eines deutlich geringeren Arbeitsdrucks auf der Säule bei gleichen Arbeitsbedingungen. So betrug er mit ca. 135 bar nur gut die Hälfte im Vergleich zu den rund 240 bar bei Methanol-

Wasser-Gemischen. Trotzdem waren die beobachteten Retentionszeiten bei den Acetonitril-Gemischen als mobiler Phase niedriger.

Trotz zahlreicher Variationen der sich anbietenden Parameter blieb auch hier das zentrale Trennproblem zwischen „Alkohol“ und dem „Aldehyd“ nur unzureichend gelöst, weshalb ich mich bis auf Weiteres auf das ausreichend geeignete HPLC-System 1 konzentrierte.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über einige der eingesetzten HPLC-Systeme (HPLC 1 = RP select-B Trennsäule, HPLC 2 = RP 18 Trennsäule). Dabei wurden mit den variierten Fließmittelzusammensetzungen und Flussraten die angeführten Retentionszeiten ermittelt.

I.) Methanol-Wasser Laufmittelsysteme:

stat. Phase RP 8; RP 18	mobile Phase [MeOH/ H <sub>2</sub> O]	flow [ml/ min]	Retentionszeiten [min]			
			CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CHO	COOH
<b>HPLC 1</b>	<b>40:60</b>	<b>1,0</b>	21,88	15,07	13,95	1,34
<b>HPLC 1</b>	<b>45:55</b>	<b>0,6</b>	49,25	18,23	16,87	2,45
<b>HPLC 1</b>	<b>50:50</b>	<b>0,8</b>	>18	10,59	9,85	1,84
<b>HPLC 1</b>	<b>50:50</b>	<b>1,0</b>	<b>16,60</b>	<b>8,97</b>	<b>8,30</b>	<b>1,34</b>
<b>HPLC 1</b>	<b>50:50</b>	<b>1,2</b>	<b>11,57</b>	<b>7,00</b>	<b>6,38</b>	<b>1,17</b>
<i>HPLC 2</i>	<i>45:55</i>	<i>0,8</i>	> 60	14,21	14,85	1,62
<i>HPLC 2</i>	<i>55:45</i>	<i>0,8</i>	44,77	11,98	11,81	1,75
<i>HPLC 2</i>	<i>50:50</i>	<i>0,5</i>	59,01	16,41	16,28	2,79
<i>HPLC 2</i>	<i>70:30</i>	<i>0,6</i>	k. Wert	5,95	5,81	2,26
<i>HPLC 2</i>	<i>70:30</i>	<i>1,0</i>	7,66	3,59	3,53	1,37

II.) Acetonitril-Wasser Laufmittelsysteme:

stat. Phase	mobile Phase	flow	$CH_3$	$CH_2OH$	$CHO$	$COOH$
RP 18	[MeCN/ H <sub>2</sub> O]	[ml/ min]				
HPLC 2	60:40	1,0	5,72	3,04	2,78	1,20
HPLC 2	60:40	0,7	7.95.	3,83	3,72	1,68
<b>HPLC 2</b>	<b>60:40</b>	<b>1,2</b>	<b>4,32</b>	<b>2,26</b>	<b>2,16</b>	<b>1,10</b>

Abb. X: Übersicht über einige der realisierten HPLC-Systeme

An Hand der erwarteten Oxidationsprodukte in Form der von mir dargestellten Referenzverbindungen ergab sich folgendes Gesamtchromatogramm für das ergiebigste Trennsystem (HPLC 1, MeOH:H<sub>2</sub>O 50:50, 1.2 ml/min):

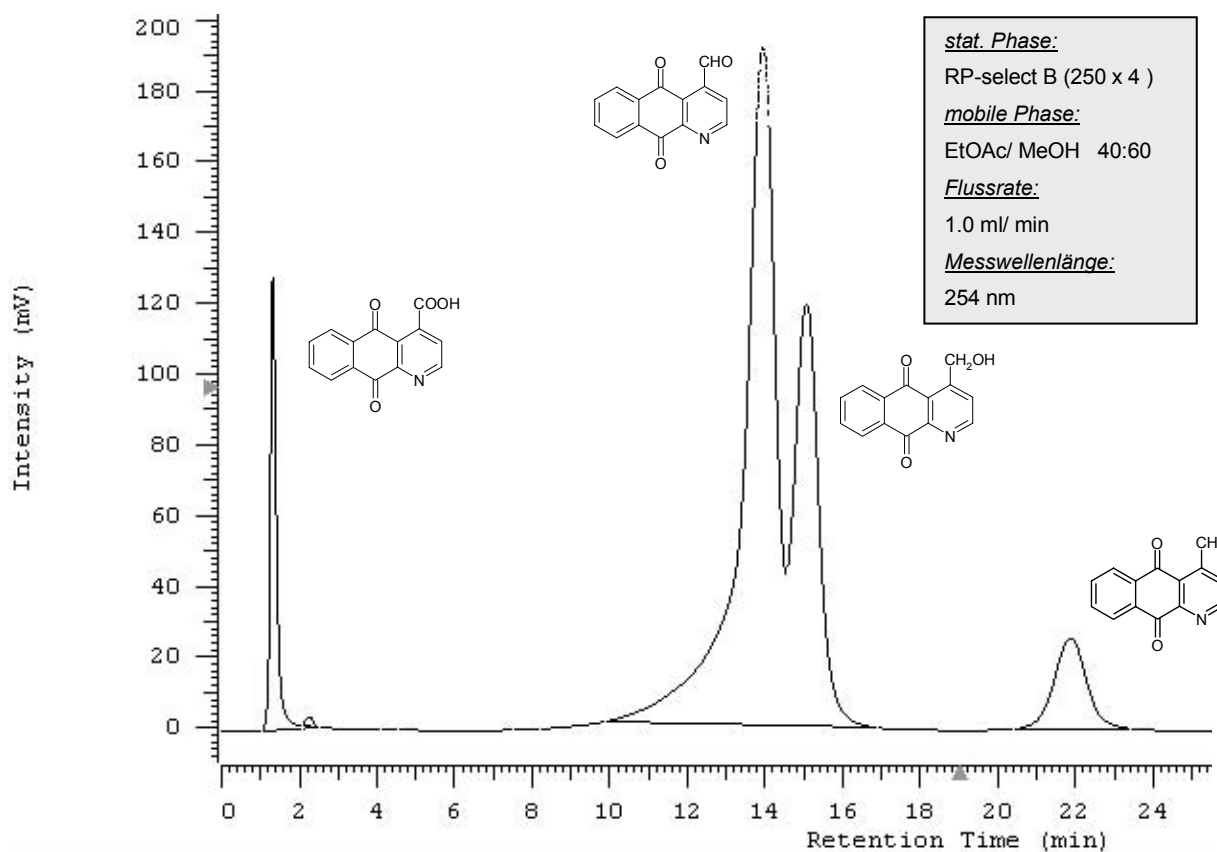


Abb. 152: HPLC-Chromatogramm von Cleistopholin und drei seiner synthetisierten, vermuteten Zersetzungsprodukte

Die Stabilitätsuntersuchungen sollten nach folgendem Schema ablaufen:

Lösungsmittel	Ethylacetat (Braunglas)	Ethylacetat	Methanol	0,1 N Salzsäure
<b>Einwaage</b> [mg / 100 ml]	19,0	18,2	18,9	18,3
<b>HPLC Lauf 1</b>	Tag 0	Tag 0	Tag 0	Tag 0
<b>HPLC Lauf 2</b>	Tag 1	Tag 1	Tag 1	Tag 1
<b>HPLC Lauf 3</b>	Tag 3	Tag 3	Tag 3	Tag 3
<b>HPLC Lauf 4</b>	Tag 7	Tag 7	Tag 7	Tag 7
<b>HPLC Lauf 5</b>	Tag 14	Tag 14	Tag 14	Tag 14
<b>HPLC Lauf 6</b>	Tag 21	Tag 21	Tag 21	Tag 21
<b>HPLC Lauf 7</b>	Tag 28	Tag 28	Tag 28	Tag 28

Da die Zersetzung von Cleistopholin nur indirekt und unzureichend die Zersetzungsneigung der möglichen, einzelnen Oxidationsprodukte beschreiben kann, sollte dies in Ethylacetat näher untersucht werden. Deshalb wurden ausser der Stabilitätsuntersuchung von Cleistopholin auch die vermuteten und durch Synthese von mir dargestellten Oxidationsprodukte „Alkohol“, „Aldehyd“ und „Carbonsäure“ als Einzelverbindungen in Ethylacetat gelagert und vermessen. Dadurch sollten weitere Erkenntnisse über die Stabilität bereits oxidiertes Derivate gewonnen werden.

## **Beobachtungen**

### **Übersicht**

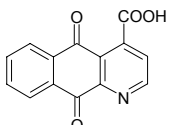
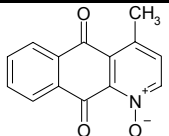
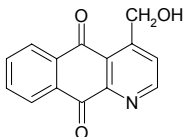
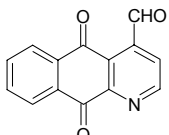
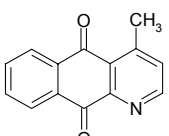
Zunächst einmal soll angemerkt werden, dass die Vermutung einer oxidativen Zersetzung von Cleistopholin als Lösung in Ethylacetat begründet war und sich mit Hilfe der entwickelten HPLC-Methoden auch bestätigen ließ.

In den drei untersuchten Lösungsmitteln waren die Zersetzungserscheinungen sowohl qualitativ als auch quantitativ unterschiedlich. Während Cleistopholin in Ethylacetat die intensivste Zersetzungsneigung aufwies, war sie in der wässrigen Salzsäure am schwächsten ausgeprägt. Die methanolische Lösung von Cleistopholin zeigte eine weniger starke Zersetzung als die Ethylacetatlösung, entsprach aber dieser in ihrem Peakmuster. Die Zersetzung in Ethylacetat war unter lichtgeschützten Bedingungen (Braunglas) signifikant reduziert.

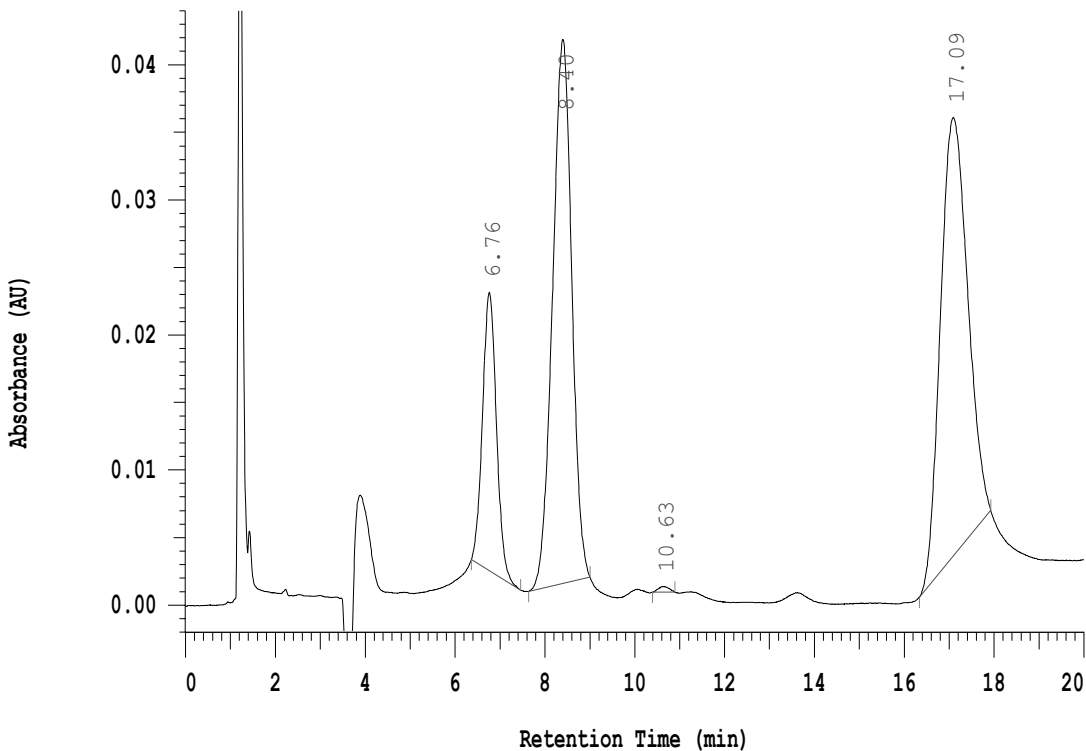
An Hand der nachfolgend aufgeführten Chromatogramme sollen die gemachten Beobachtungen anschaulich erläutert werden.

Es handelt sich bei allen Chromatogrammen um Cleistopholin nach sieben Tagen Lagerung in den jeweiligen Lösungsmitteln. Die Chromatogramme sind alle mit dem HPLC-System 1 (RP select B, Fließmittel Methanol/Wasser 50:50) bei einer Fließgeschwindigkeit von 1.0 ml/min und einer Messwellenlänge von 254 nm aufgenommen worden.

Die durch Referenzsubstanzen ermittelten relativen Retentionszeiten der drei oxidativ entstandenen Zersetzungsprodukte und von Cleistopholin sind nachfolgend aufgelistet:

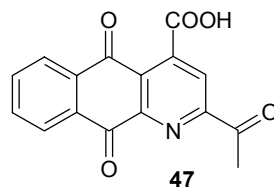
Nr.	Verbindung	Strukturformel	Retentionszeit [min]
45	„Cleistopholin-carbonsäure“		1,34
35	Cleistopholin-N-Oxid		6,76
40	„Cleistopholin-alkohol“		8,97
41	„Cleistopholin-aldehyd“		8,30
25	Cleistopholin		16,60

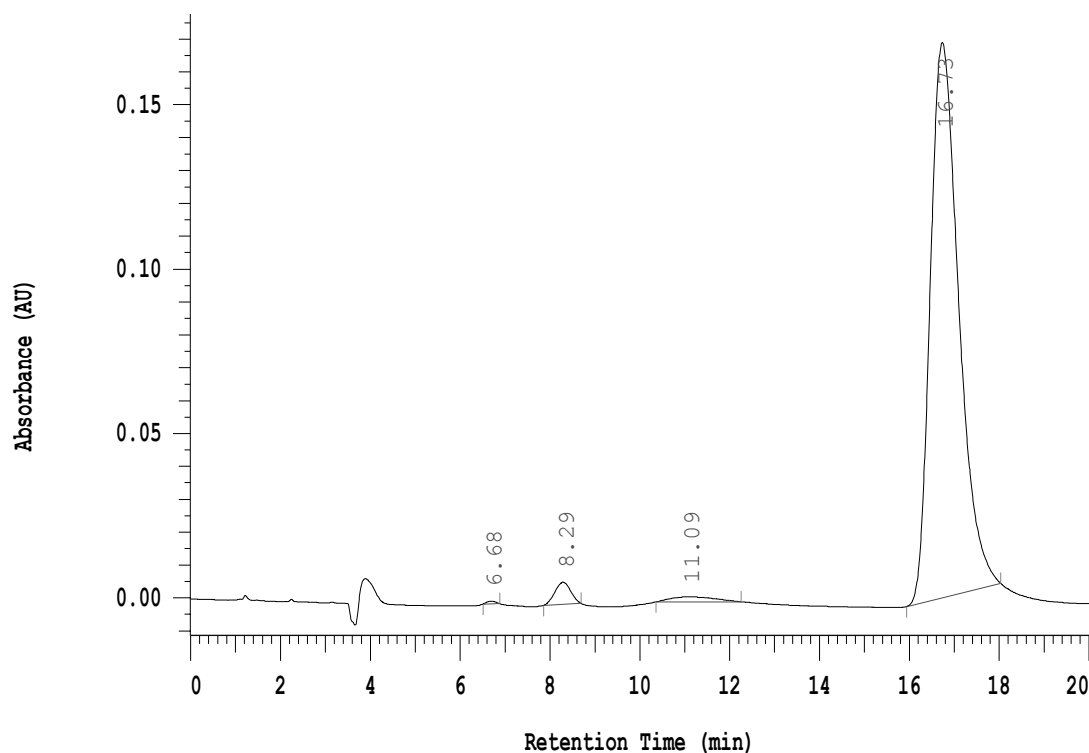
### Cleistopholin unter verschiedenen Lagerungsbedingungen



**Abb. 153:** HPLC-Chromatogramm von Cleistopholin in Ethylacetat nach 7 Tagen

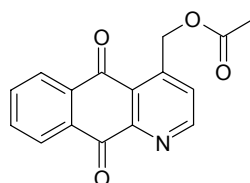
In dem Chromatogramm der Probe nach Lagerung in Ethylacetat unter gewöhnlichem Lichteinfluss erkennt man deutlich das starke Aufkommen zusätzlicher Peaks im Vergleich zum Peak von Cleistopholin. Neben dem markant schlanken Peak für die Carbonsäure bei einer Retentionszeit von 1.42 min fällt der Aldehyd-Peak als dominantester Neupeak auf. Ein dem Alkohol zuzuordnender Peak ist hingegen nicht auszumachen. Darüber hinaus ist ein deutlicher Peak bei 6.76 min erkennbar, der dem Cleistopholin N-Oxid entspricht. Der Peak mit einer Retentionszeit von 3.89 min konnte noch keiner endgültig abgesicherten Verbindung zugeordnet werden. Da sie jedoch nur in Ethylacetat vorkommt und der Molekülpeak eine Masse von  $m/z = 295$  ausweist, könnte es sich um das Acetyl-Derivat folgender Struktur handeln:



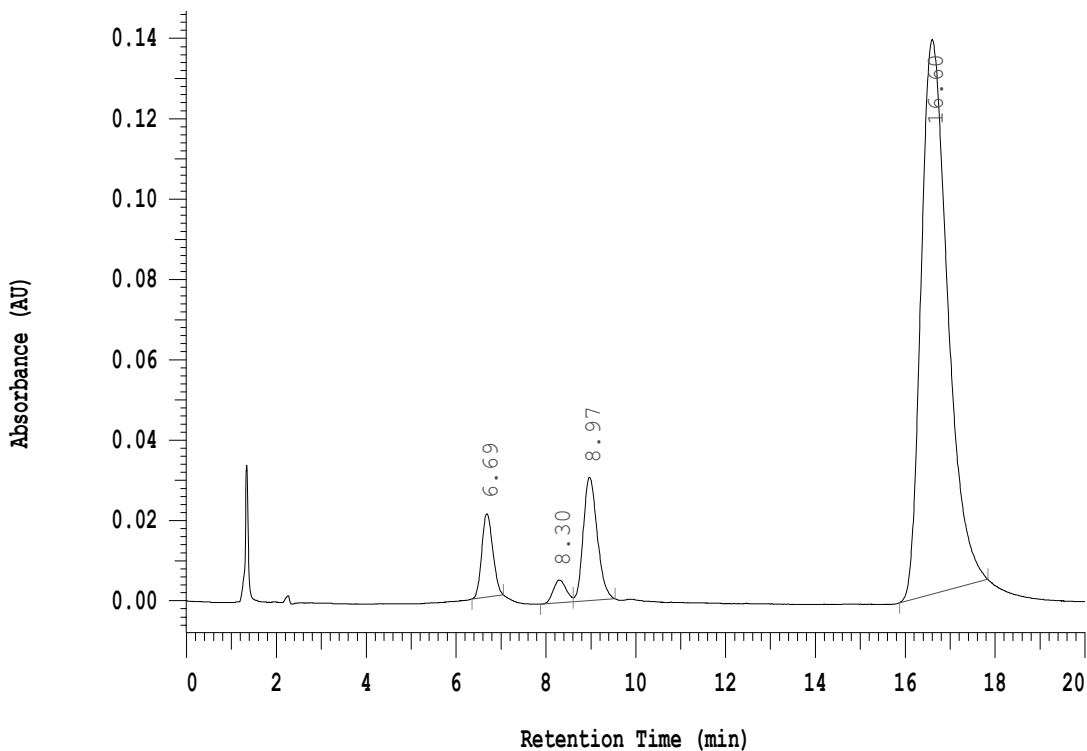


**Abb. 154:** HPLC-Chromatogramm von Cleistopholin in Ethylacetat (Braunglas) nach 7 Tagen

In dem Chromatogramm der Probe nach Lagerung in Ethylacetat unter Lichtschutz erkennt man zunächst, dass die Intensität der Peaks der Oxidationsproduktenur noch mäßig ausgeprägt ist. Die relativ am stärksten entwickelten Peaks sind diejenigen des Aldehyds und der analog in Ethylacetat zuvor beobachteten Verbindung bei  $t_R = 3.89$  min. Sowohl die Carbonsäure als auch das N-Oxid sind nur in Spuren entstanden. Stattdessen ist ein recht breiter und sehr flacher Peak bei rund 11 min zusätzlich zu erkennen. Die ihm zuzuordnende Struktur ist bislang erst auf Basis eines Massenspektrums zu vermuten. Es handelt sich auch bei diesem Peak um eine für Ethylacetat exklusiv auftretende Verbindung mit einer recht hohen Lipophilie. Auf Grund der bekannten Informationen könnte es sich um den acetylierten Alkohol handeln:



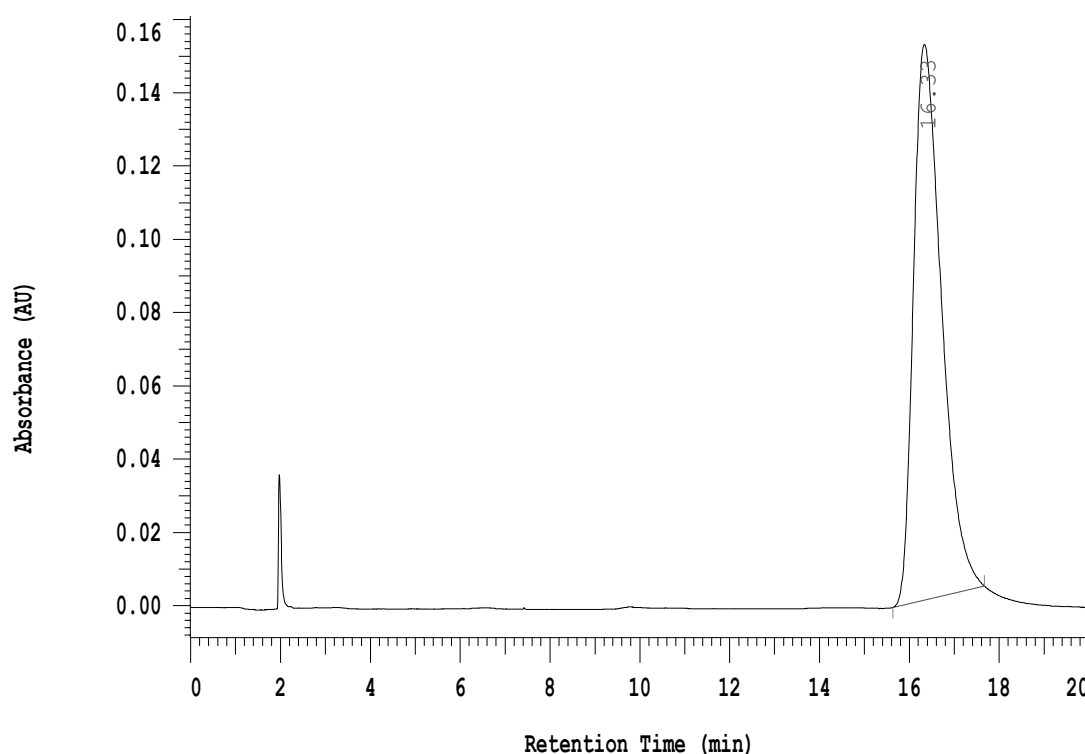
Anzeichen für das Auftreten des nicht acetylierten Alkohols **40** existieren nicht.



**Abb. 155:** HPLC-Chromatogramm von Cleistopholin in Methanol nach 7 Tagen

In dem Chromatogramm der Probe nach Lagerung in Methanol erkennt man ebenfalls weniger intensiv ausgebildete Peaks an Zersetzungsprodukten als in Ethylacetat unter Lichteinwirkung. Dennoch ist das Auftreten weiterer Peaks deutlich stärker als in Ethylacetat unter Lichtschutz. Es wurden vor allem der Alkohol, das *N*-Oxid und die Carbonsäure gebildet. Anzumerken ist, dass der Aldehyd unter diesen Bedingungen nur nachrangig, als viertes Zersetzungsprodukt entstanden ist. In äusserst minimalen Mengen ist eine Substanz bei  $t_R = 2,26$  min entstanden, deren Struktur bis jetzt völlig ungeklärt ist.





**Abb. 156:** HPLC-Chromatogramm von Cleistopholin in 0.1 N Salzsäure nach 7 Tagen

In dem Chromatogramm der Probe nach Lagerung in 0,1 N Salzsäure erkennt man die geringsten Zersetzungserscheinungen. Über den gesamten Bereich ist lediglich der zusätzliche Peak für die Carbonsäure zu beobachten. Interessanterweise fehlen jegliche Zwischenstufen auf dem Weg einer offensichtlich oxidativen Zersetzung von Cleistopholin. Inwiefern eine mögliche Protonierung des Stickstoffatoms im Pyridinring dafür verantwortlich ist, kann nicht belegt werden. Ausserdem handelt es sich hierbei um das einzig untersuchte wässrige Milieu, wodurch ein radikalischer Oxidationsmechanismus unterdrückt sein kann. An einer mangelnden Löslichkeit kann es nicht gelegen haben, da sich Cleistopholin in der vorliegenden Konzentrationen in der Salzsäure gut löst.

### UV-Spektren von Einzelsubstanzen

Für die in den beschriebenen Chromatogrammen eluierten Verbindungen konnten mit einem DAD und mittels einer Peakreinheitsprüfung (*peak purity test*) zum Teil UV/Vis-Spektren ermittelt werden. Dabei wurden folgende Absorptionsmaxima bestimmt:

Verbindung	Ret.zeit [min]	Absorptionsmaxima [nm]
Carbonsäure	1.34	258.6, 326.9
« 32 » (gelb)	3.89	251.4, 333.8, 404.6
N-Oxid	6.76	254.9, 329.1
Aldehyd	8.30	253.1, 329.1
Alkohol	8.97	253.1, 328.1
Cleistopholin	16.6	253.1, 326.9

**Abb. 157:** UV-Absorptionsmaxima von Cleistopholin und seinen Zersetzungsprodukten nach Lagerung in Ethylacetat

### Stabilitäten der Einzelverbindungen

Abschliessend soll noch auf die Stabilität der einzelnen, als Zersetzungsprodukte des Cleistopholins vermuteten Verbindungen in Ethylacetat kurz eingegangen werden.

Die Untersuchungen wurden gleichfalls unter den Bedingungen wie vorgenannte Stabilitätsprüfungen durchgeführt. Die als Beispiele hier angeführten Messungen wurden im Gegensatz zu den vorangegangenen Cleistopholin-Chromatogrammen nach neun Tagen vermessen.

Cleistopholin selbst zeigt erwartungsgemäß die gewohnte Zersetzungscharakteristik wie bereits vorne unter diesen Bedingungen (Ethylacetat/Licht) ausgeführt. Die Zersetzungsneigung ist deutlich erkennbar mit dem Aldehyd als Hauptprodukt. Ferner sind das N-Oxid und die Carbonsäure in mäßigen Mengen entstanden.

Der Alkohol hat sich in dieser Zeit quantitativ umgesetzt, und zwar fast ausschließlich zum Aldehyd, sowie geringfügig zur Carbonsäure. Der Alkohol ist offensichtlich eine äusserst labile, sprich oxidationsempfindliche Verbindung, während sich der Aldehyd deutlich langsamer oxidativ umsetzt. Auch *Canizzarro*-artige Reaktionen, die neben der Carbonsäure wieder den Alkohol entstehen lassen müssten, finden offensichtlich nicht statt. Hingegen bildet sich aus dem Aldehyd als einzig detektierbares Produkt die Carbonsäure. Letztere reagiert nicht mehr weiter, sondern scheint die Endstufe in der oxidativen Zersetzungskaskade des Cleistopholins in Ethylacetat zu sein.

## **Ergebnisse**

Es konnte im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen eine oxidative Zersetzung von Cleistopholin in Lösung bestätigt werden.

Die intensivste Zersetzung fand in Ethylacetat statt. Unter Lichtschutz (Braunglas) in Ethylacetat konnte das Ausmaß an Oxidation deutlich reduziert werden. Methanolische Lösungen zeigten eine erkennbar geringere Neigung zu oxidativer Instabilität der  $\gamma$ -Picolinpartialstruktur. Bei Lagerung in 0.1 N-Salzsäure konnten auch nach längerer Zeit lediglich Spuren der Carbonsäure als Zersetzungsprodukt beobachtet werden.

Die resultierenden Zersetzungsmuster sind lösungsmittel- und lichtabhängig. Neben den vermuteten Oxidationsprodukten (Alkohol, Aldehyd, Carbonsäure und *N*-Oxid) konnten weitere Verbindungen (acetylierter Alkohol, 2-Acetyl-4-carbonsäure?) detektiert und aufgeklärt werden.

Im Falle des strukturell verwandten Alkaloids Onychin, welches ebenfalls über eine  $\gamma$ -Picolinpartialstruktur verfügt, konnten derartige Zersetzungsneigungen lediglich in deutlich geringerem Ausmaß beobachtet werden. Und dies betraf auch nur die Oxidation zum entsprechenden Aldehyd. Da Onychin aber im Vergleich zum Cleistopholin mit seiner Chinonstruktur nur über eine Carbonylgruppe im Molekül verfügt und diese Teil eines vinylogenen Amids ist, sinkt die Elektronendichte im Pyridinring bei Weitem nicht so stark ab. Dadurch ist die CH-Acidität der Methylgruppe geringer und folglich auch seine Oxidierbarkeit. Diese Annahme deckt sich mit den Beobachtungen zur Oxidierbarkeit der angesprochenen Methylgruppen im präparativen Teil dieser Arbeit.

## **F. Biologische Testung**

### ***Einführung***

Ausgewählte Syntheseprodukte wurden einem Screening auf antimikrobielle und zytotoxische Eigenschaften unterzogen. Die Untersuchungen umfassten sowohl Assays im eigenen Arbeitskreis als auch bei externen Kooperationspartnern aus Forschung und Industrie.

Bei den arbeitskreisinternen Testsystemen handelte es sich um den Agardiffusionstest, den MTT-Test sowie um einen selbst entwickelten Assay bezüglich der Hemmung der Ergosterolbiosynthese.

Die Testsysteme der Kooperationspartner umfassten Zytotoxizitätstests auf vier grundlegend unterschiedliche Tumorzelllinien sowie Enzyminhibitionstests auf cyclinabhängige Kinasen und Phosphatasen.

Hinsichtlich der Aufklärung der Pharmakodynamik des Azaoxaporphin-Alkaloids Sampangin, welches das Phänomen der Eigenfluoreszenz zeigt, wurden Untersuchungen mit Hilfe der Laser Scanning Microscopy durchgeführt.

Nachfolgend werden die eingesetzten Testsysteme, die Vorgehensweisen und die Ergebnisse kurz vorgestellt.

## **Methoden und Ergebnisse**

### **Agardiffusionstest**

Mit dem Agardiffusionstest wurden die getesteten Verbindungen auf ihre mögliche wachstumshemmende Wirkung gegenüber verschiedenen Bakterien und Pilzen untersucht. Dabei handelte es sich um eine Art „Vorab-Screening“, um erste biologisch aktive Verbindungen hinsichtlich einer antimikrobiellen Eigenschaft erkennen zu können. Es wurden keine Verdünnungsreihen angesetzt, sondern mit einer recht hoch angesetzten Substanzkonzentration von 50 bzw. 100 µM gearbeitet. Verbindungen, die im Agardiffusionstest wachstumshemmende Effekte zeigten, wurden weitergehenden Assays zugeführt.

Folgende Bakterien wurden eingesetzt:

- |   |           |                   |
|---|-----------|-------------------|
| ▪ <i>Escherichia coli</i>   | DSM 1392  | gramneg. Stäbchen |
| ▪ <i>Pseudomonas antimicrobica</i><br>(syn.: <i>Burkholderia gladioli</i> ) | DSM 8361  | gramneg. Stäbchen |
| ▪ <i>Staphylococcus hominis</i>   | DSM 20329 | grampos. Kokken   |

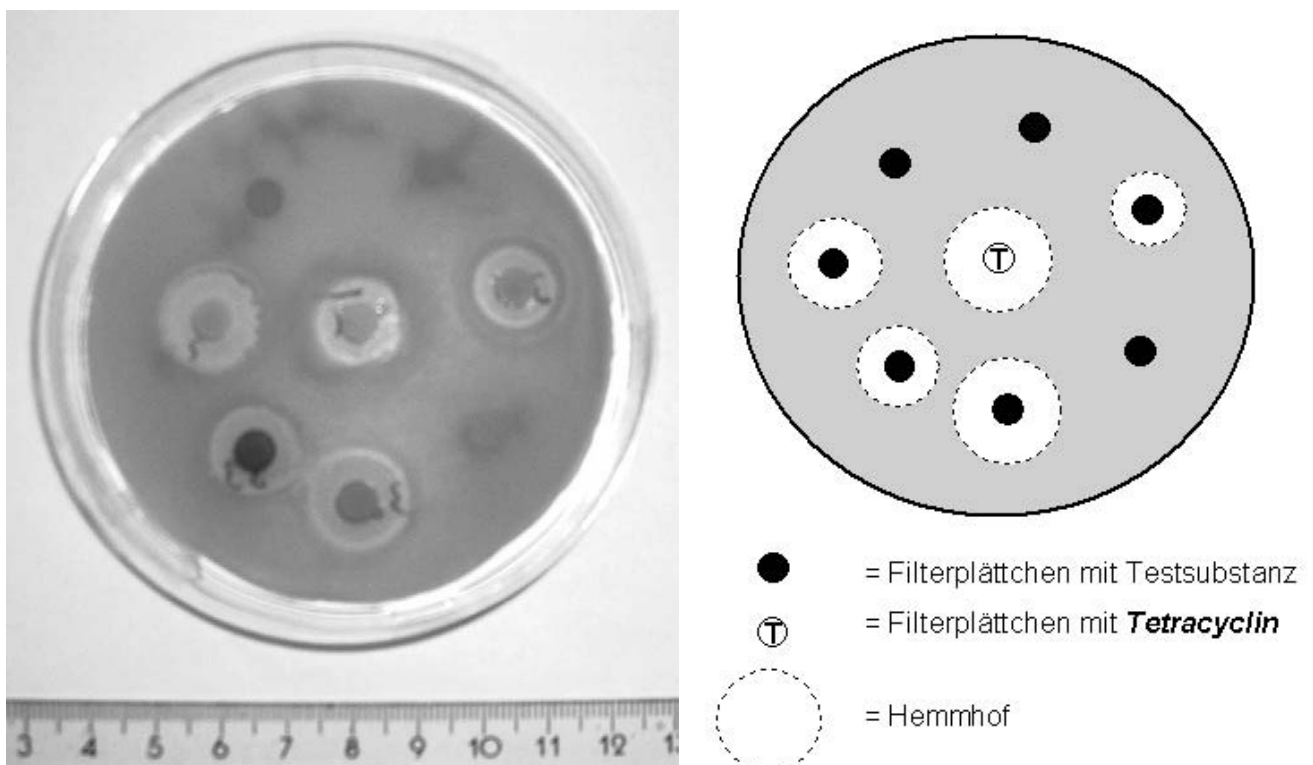
Folgende Pilze wurden eingesetzt:

- |   |           |              |
|---|-----------|--------------|
| ▪ <i>Aspergillus niger</i>  | DSM 1957  | Schimmelpilz |
| ▪ <i>Candida glabrata</i>   | DSM 70615 | Hefe         |
| ▪ <i>Yarrowia lipolytica</i>  | DSM 1345  | Hefe         |
| ▪ <i>Trichosporon behrendii</i><br>(syn.: <i>Hyphopichia burtonii</i> ) | DSM 70663 | Dermatophyt  |

Als Nährmedium diente grundsätzlich ein AC-Agar (Fa. Sigma) in einer Konzentration von 35.2 g/l mit einem 2 %igen Agarzusatz zum Verfestigen. Lediglich für *Aspergillus niger* wurde ein Kartoffelstärke-Agar (Hersteller Fa. Roth) in einer Konzentration von 40 g/l mit einem 2 %igen Agarzusatz zum Verfestigen verwendet. Die so erhaltenen, wässrigen Suspensionen wurden autoklaviert und anschließend in Portionen von 20 ml unter sterilen Bedingungen in Petrischalen (Durchmesser 9 cm) ausgegossen. Nach dem Verfestigen (90 min) wurde der Nährboden mit dem entsprechenden Keim mittels einer Metallöse beimpft und mit substanzimprägnierten

Filterpapierplättchen (Durchmesser 6 mm) gleichmäßig versehen. Da durchweg leicht verdampfbare Lösungsmittel (Methanol, Dichlormethan) verwendet wurden und durch mäßige Wärmeeinwirkung ein vollständiges Entfernen gegeben sein sollte, wurde ein durch sie induzierter, wachstumshemmender Effekt (Blindwert) separat vor der Durchführung des Agardiffusionstests bereits ausgeschlossen.

Zum Aktivitätsvergleich dienten Clotrimazol (50 und 100 µg) bzw. Tetracyclin (25 und 50 µg) als Referenzen. Von den untersuchten Syntheseprodukten wurden 50 µg bzw. 100 µg aufgetragen. Dazu wurden 5 µl einer 1 bzw. 2 %igen Lösung in Dichlormethan oder Methanol auf das Filterpapierplättchen aufgetragen. Im Falle von Suspensionen wurden diese unmittelbar vor dem Auftragen per Ultraschallbad kurz homogenisiert. Nach Verdunsten des Lösungsmittels wurden die imprägnierten Plättchen auf die beimpften Nährböden verbracht und 24 h bei 28 °C (Pilze) bzw. 32 °C (Bakterien) gelagert. Anschließend wurden die Platten durch Ausmessen der gebildeten Hemmhöfe ausgewertet. Nach weiteren 24 h wurden die Platten erneut begutachtet, da einige Keime, wie *Pseudomonas antimicrobia* oder *Aspergillus niger*, gelegentlich längere Wachstumszeiten benötigen.



**Abb. 158:** Agarplattendiffusionstest mit und ohne Hemmhörbildung (Foto und Schema)

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die erzielten Hemmhöfe (in „mm“) der getesteten Verbindungen.

### Hemmhofdurchmesser

#### von Clotrimazol (50 µg) und Tetracyclin (25 µg)

Hemmhofdurchmesser im Agar-Diffusionstest (Pilze) [in „mm“]:

	Aspergillus niger	Candida glabrata	Trichosporon behrendii	Yarrowia lipolytica jmm
<i>Clotrimazol</i> 50 µg	21	15	29	26

Hemmhofdurchmesser im Agar-Diffusionstest (Bakterien) [in „mm“]:

	Escherichia coli	Staphylococc us hominis	Pseudomona s antimicrobia
<i>Tetracyclin</i> 25 µg	17	17	32

#### Legende zu nachstehend aufgeführter Tabelle :

„-“ = keine Wachstumshemmung

TH = totaler Hemmhof,

d.h. kein Wachstum bis in den Bereich der benachbarten Filterplättchen

überw. = überwuchert

n.g. = nicht getestet

n. a. = nicht auswertbar

Hemmhofdurchmesser im Agar-Diffusionstest (Pilze) [in „mm“]

Keim 50 µg	Aspergillus niger	Candida glabrata	Trichosporon behrendii	Yarrowia lipolytica jmm
64	-	24	-	-
35	-	-	-	-
22a	-	-	-	-
58	8	13	n. a.	8
11	12	18	18	13
68	-	15	18	12
100	-	12	8	8
42	12	-	-	-
87	8	7	15	8
32	9	27	7	8
109	8	14	-	-
53	10	22	10	14
21a	14	7	-	-
73	17	10	25	14
86	n. a.	10	9	12
50	10	11	8	7
34	10	17	10	-
29	-	11	-	-
110	n. a.	23	24	26
61	-	-	-	-
30	-	11	-	7
90	-	-	-	-
48	-	21	-	-
56	-	12	-	9
9	19	15	18	12
75	-	-	-	7
44	7	18	8	13
43	13	16	12	12
12	7	18	17	8
59	-	6	-	7



<b>26</b>	13	26	26	18
<b>81</b>	12	16	30	17
<b>F5</b>	10	12	24	9
<b>99</b>	-	-	-	-
<b>51</b>	7	7	-	7
<b>6</b>	-	-	-	-
<b>22</b>	14	-	-	-
<b>8</b>	15	24	12	13
<b>101</b>	7	-	-	-
<b>102</b>	10	-	-	6
<b>103</b>	-	-	-	-
<b>108</b>	7	-	-	-
<b>7</b>	10	7	10	9
<b>38</b>	-	-	-	-
<b>65</b>	13	-	10	-
<b>66</b>	-	-	-	-
<b>57</b>	-	12	13	-
<b>53</b>	-	21	20	19
<b>39</b>	-	7	8	6
<b>69</b>	-	16	17	12
<b>60</b>	11	-	8	6
<b>82</b>	-	-	-	-
<b>17</b>	-	-	-	-
<b>31</b>	-	-	-	-
<b>25</b>				
<b>78</b>				
<b>84</b>				

Abb. 159: Ergebnisübersicht Agardiffusionstest

## Hemmhofdurchmesser im Agar-Diffusionstest (Bakterien) [in „mm“]

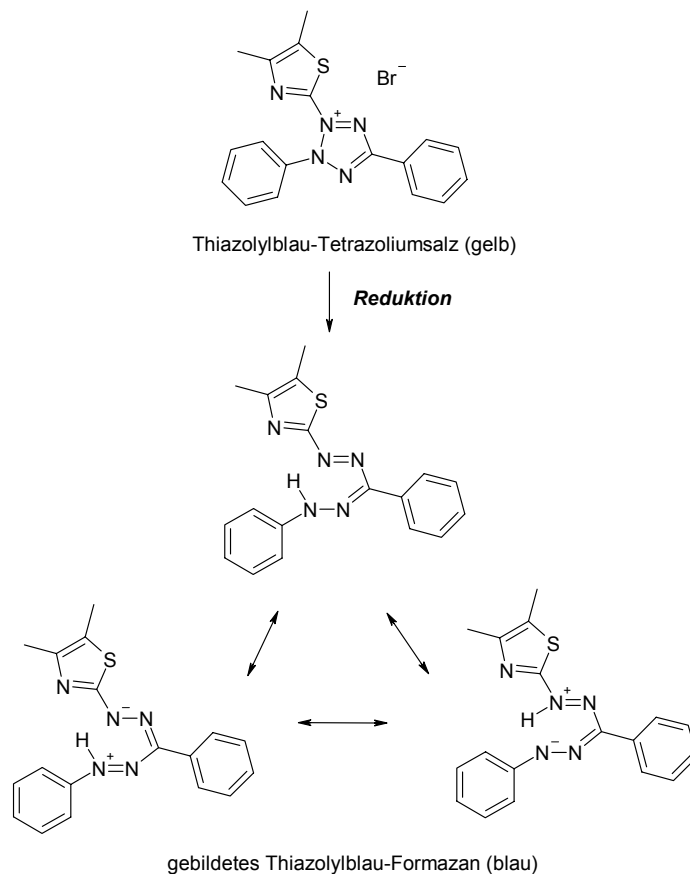
Keim 50 µg	Escherichia coli	Staphylococcus hominis	Pseudomonas antimicrobia
64	17	21	30
35	–	–	--
22a	–	–	–
58	18	17	32
11	16	16	20
68	11	12	26
100	12	10	–
42	–	–	–
87	–	–	–
32	20	19	28
109	11	8	10
53	20	20	28
21a	10	9	14
73	12	12	22
86	8	10	8
50	18	22	30
34	–	–	–
29	–9	14	
110	–	18	22
61	7	14	20
30	n. a.	24	TH (>32)
90	n. a.	10	28
48	n. a.	8	14
56	n. a.	–	–
9	n. a.	13	28
75	12	n.g.	12
44	14	13	20
43	-	-	8
12	13	14	26
59	11	14	28

<b>26</b>	14	16	18
<b>81</b>	-	-	14
<b>F5</b>	18	18	32
<b>99</b>	14	15	30
<b>51</b>	9	9	12
<b>6</b>	-	-	-
<b>22</b>	-	-	-
<b>8</b>	10	13	11
<b>101</b>	-	-	-
<b>102</b>	-	-	-
<b>103</b>	-	-	-
<b>108</b>	-	-	-
<b>7</b>	9	8	9
<b>38</b>	-	-	-
<b>65</b>	10	11	11
<b>66</b>	-	-	-
<b>57</b>	11	14	12
<b>53</b>	20	20	20
<b>39</b>	8	7	8
<b>69</b>	16	17	16
<b>60</b>	7	7	7
<b>82</b>	-	-	-
<b>17</b>	-	-	-
<b>31</b>	6	7	-
<b>25</b>			
<b>78</b>			
<b>84</b>			

**Abb. 160:** Ergebnisübersicht Agardiffusionstest

## MTT-Test

Mit diesem Test wird der Einfluss von Substanzen auf das Proliferationsverhalten von Zellen untersucht bzw. das zytotoxische Potential dieser Substanzen erfasst. Die Vitalität der Zellen wird dabei über ihre mitochondriale Aktivität bestimmt. Je nach zellulärer Vitalität wird zugesetztes (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) (MTT) in einer reduktiven Ringöffnung zu blauem Thiazolyl-Formazan umgesetzt. Das gebildete Formazan kann durch DMSO-Zusatz in Lösung gebracht und photometrisch bei 550 nm vermessen werden<sup>199</sup>. Da lediglich vitale Zellen Reduktionsäquivalente in Form von NADPH und NADH zur Verfügung stellen können, verhält sich das Ausmaß der Blaufärbung proportional zur Zellvitalität. Bei den verwendeten Zellen handelt es sich um die Tumorzelllinie HL 60 (*human leukemia* Typ 60).



**Abb. 161:** Reaktionsschema MTT

## Durchführung

Von der zu untersuchenden Testsubstanz wird eine 10 mM Stammlösung in Methanol oder DMSO hergestellt. Diese wird sechsmal nacheinander im Verhältnis 1:1 verdünnt (Konzentration 1 bis 6). Von jeder Verdünnung wird 1 µl in ein Well von 100 µl einer

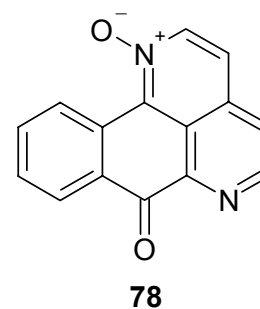
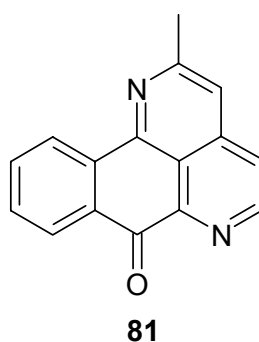
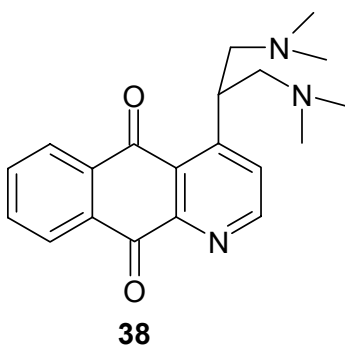
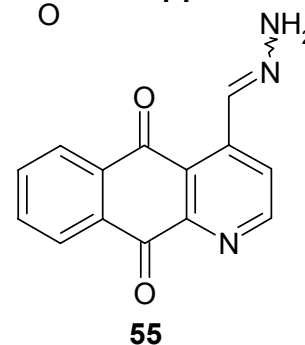
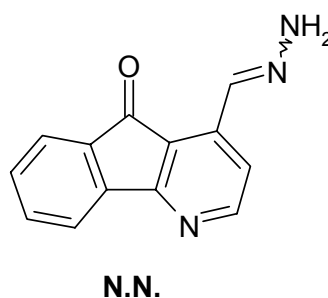
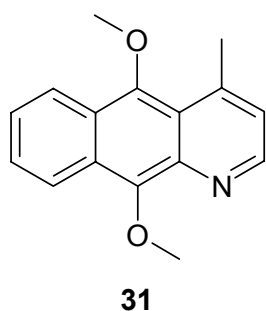
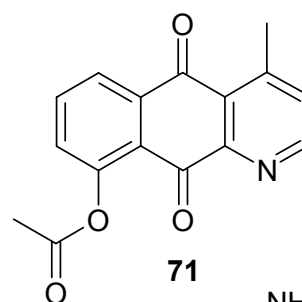
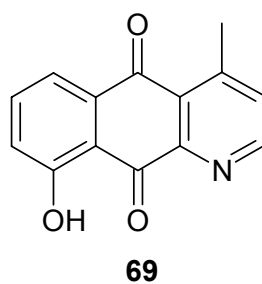
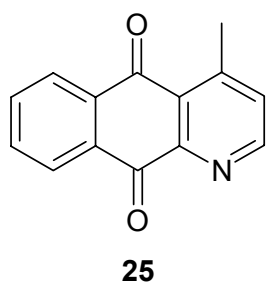
HL -60 Zellsuspension (Dichte ca.  $9 \times 10^5$  Zellen/ml) pipettiert und 24 Stunden bei  $37^\circ\text{C}$  und 5%  $\text{CO}_2$  inkubiert. Genauso wird mit zwei Kontrollen (ohne Zugabe einer Testsubstanz) und einer Blindprobe (nur Lösungsmittel zugegeben) verfahren. Anschließend versetzt man jedes Well mit  $10\ \mu\text{l}$  MTT-Lösung (5 mg MTT in 1.0 ml PBS) und inkubiert für weitere 2 Stunden unter o. a. Bedingungen. Es werden  $190\ \mu\text{l}$  DMSO zugesetzt und nach 60 Minuten Wartezeit und gelegentlichem Rütteln photometrisch bei 550 nm in einem ELISA Reader (SLT Spectra, Crailsheim) vermessen und statistisch ausgewertet.

Die eingesetzten Konzentrationen entsprechen folgenden Endkonzentrationen:

Konz. 1	Konz. 2	Konz. 3	Konz. 4	Konz. 5	Konz. 6
100 $\mu\text{M}$	50 $\mu\text{M}$	25 $\mu\text{M}$	12,5 $\mu\text{M}$	6,25 $\mu\text{M}$	3,125 $\mu\text{M}$

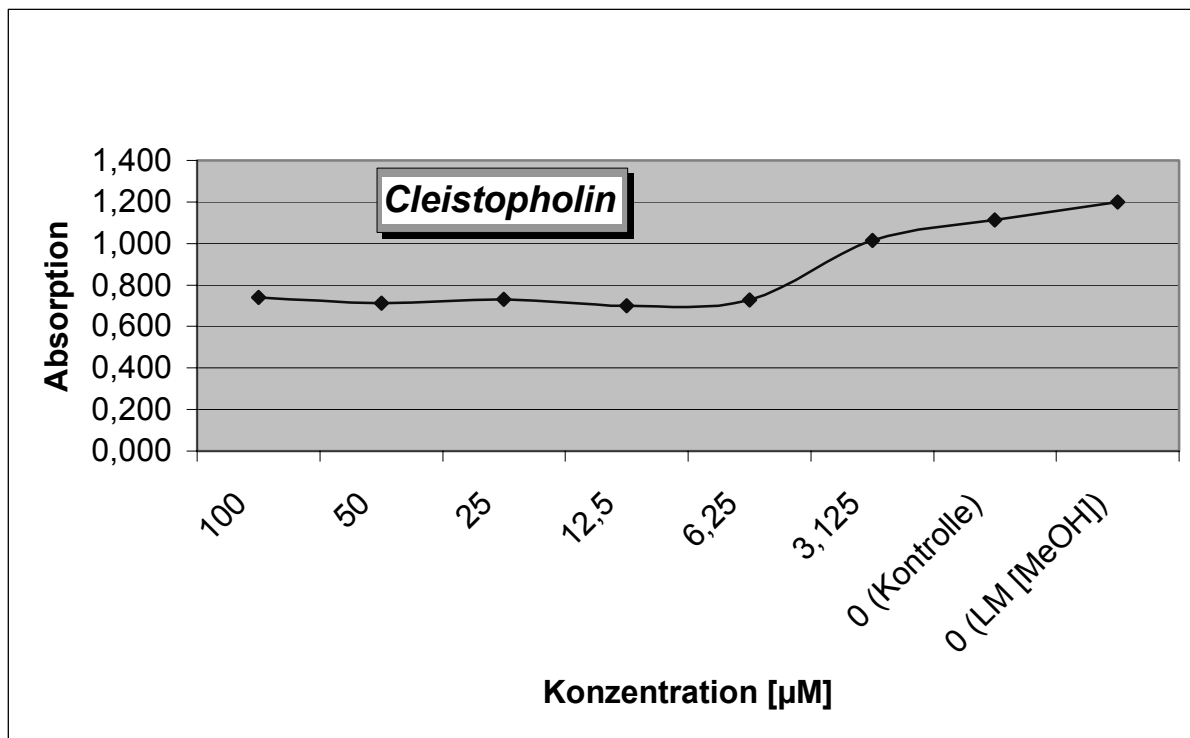
## Ergebnisse

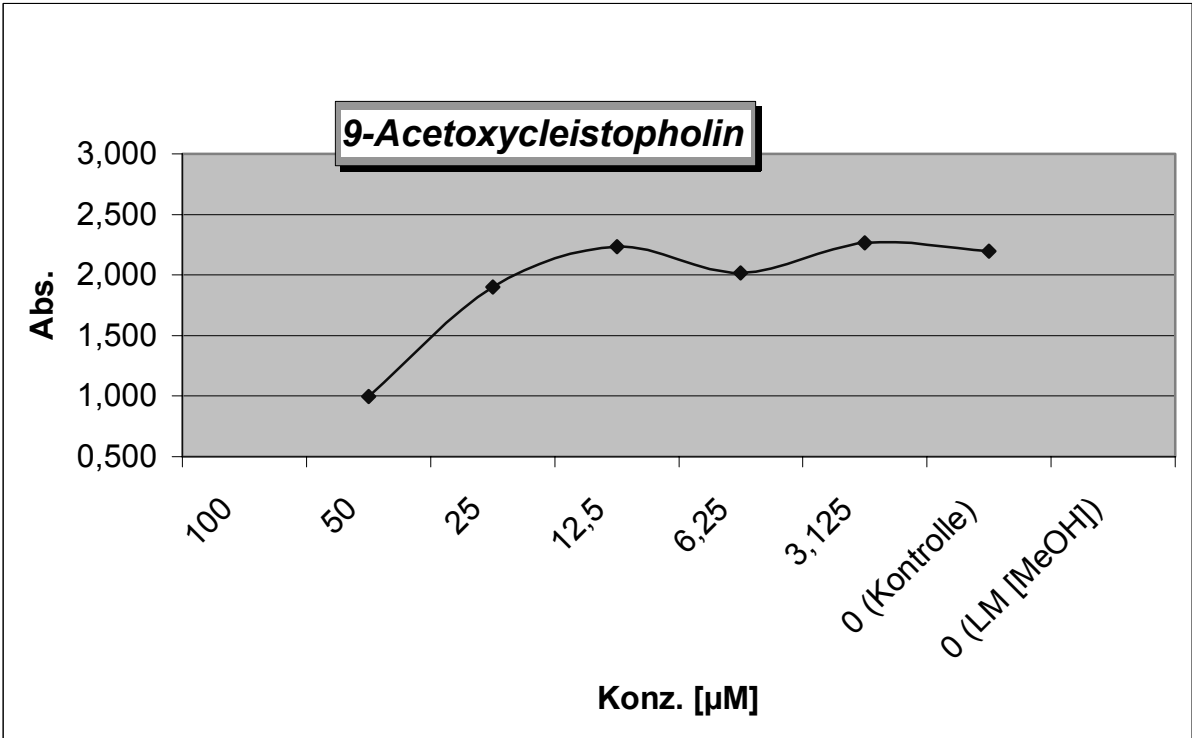
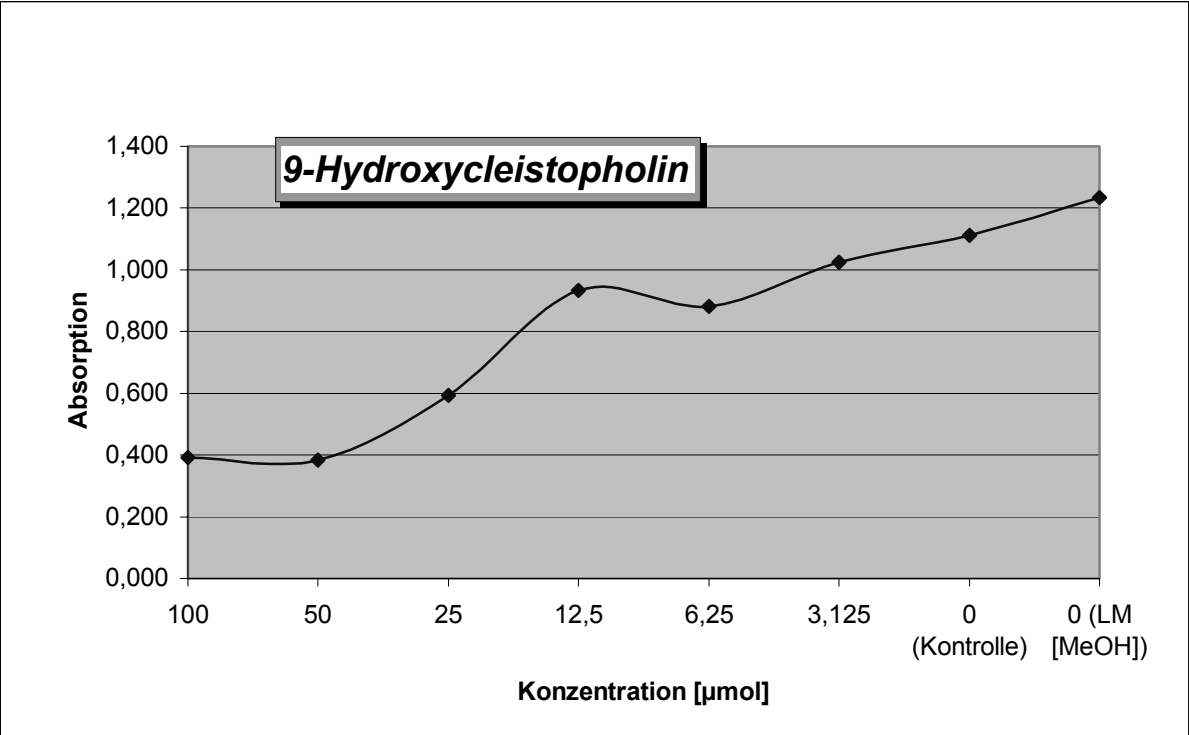
Folgende Synthesprodukte wurden im arbeitskreisinternen MTT-Assay untersucht:

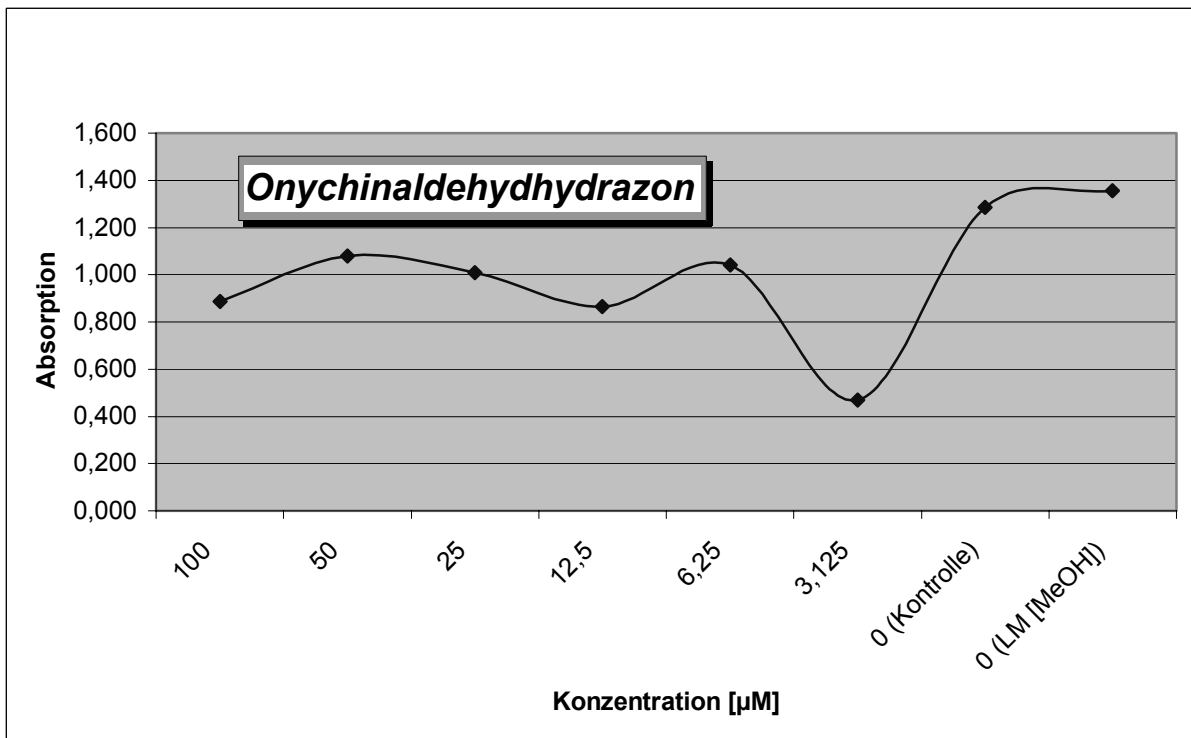
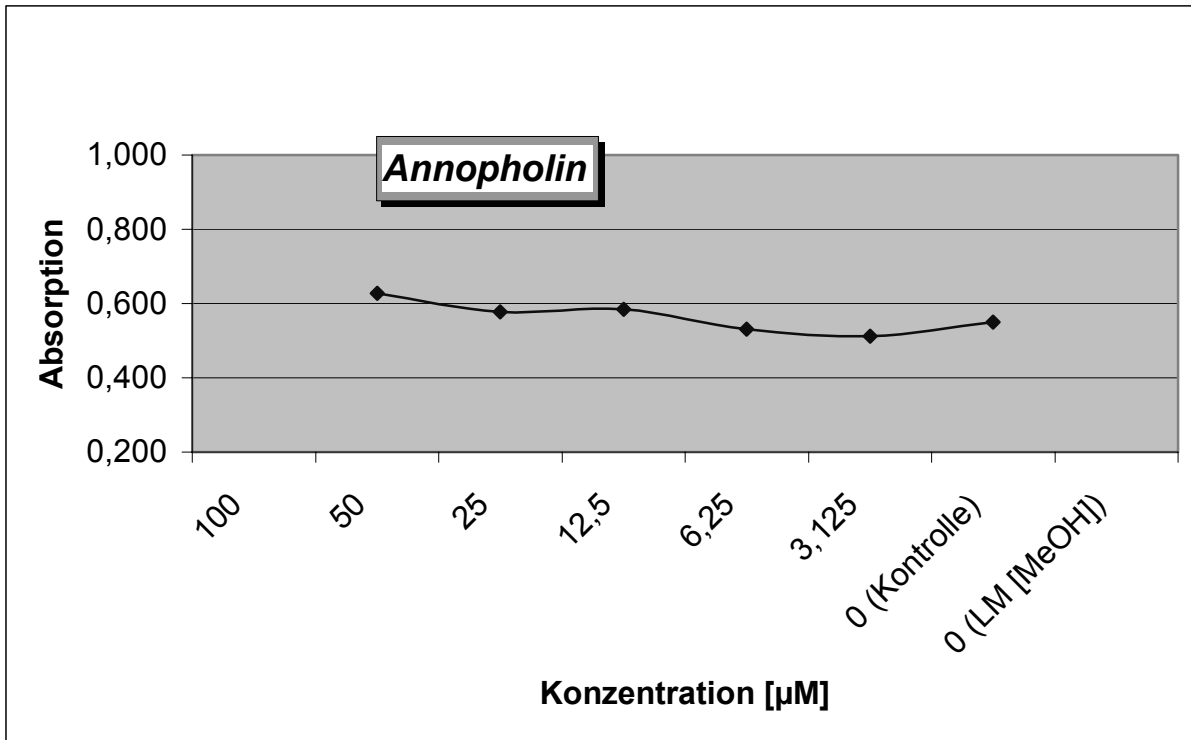


## Datenblätter der untersuchten Syntheseprodukte

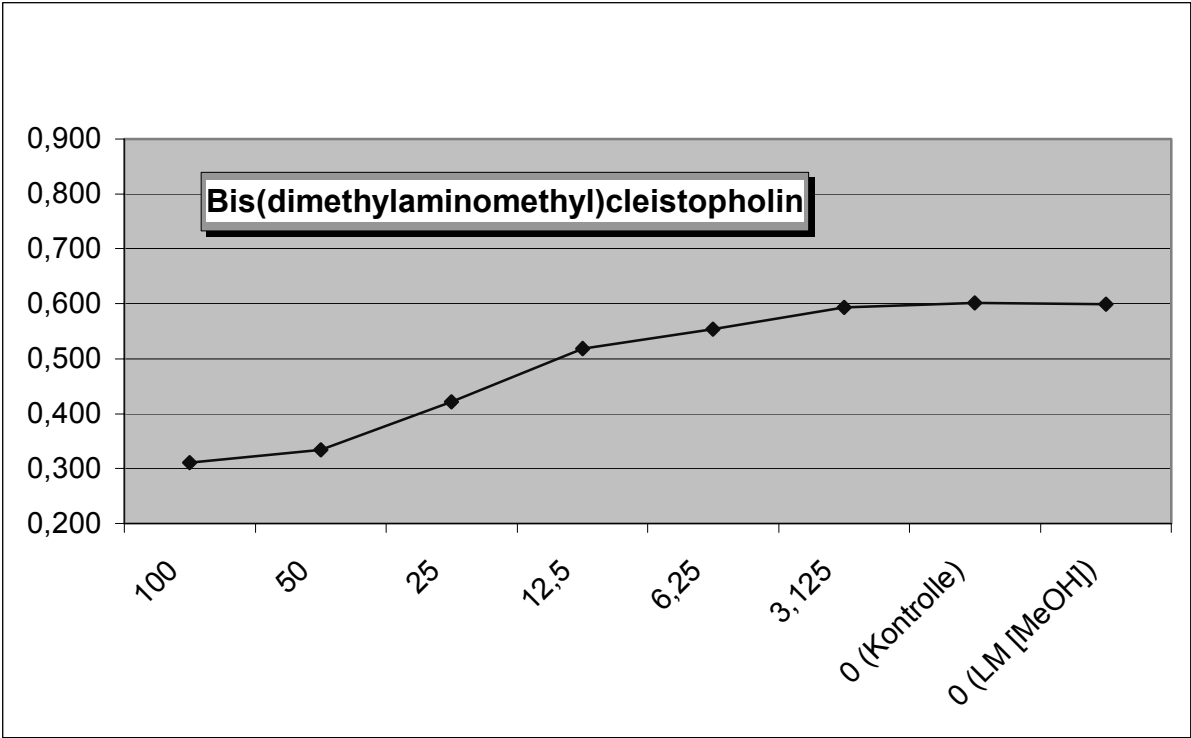
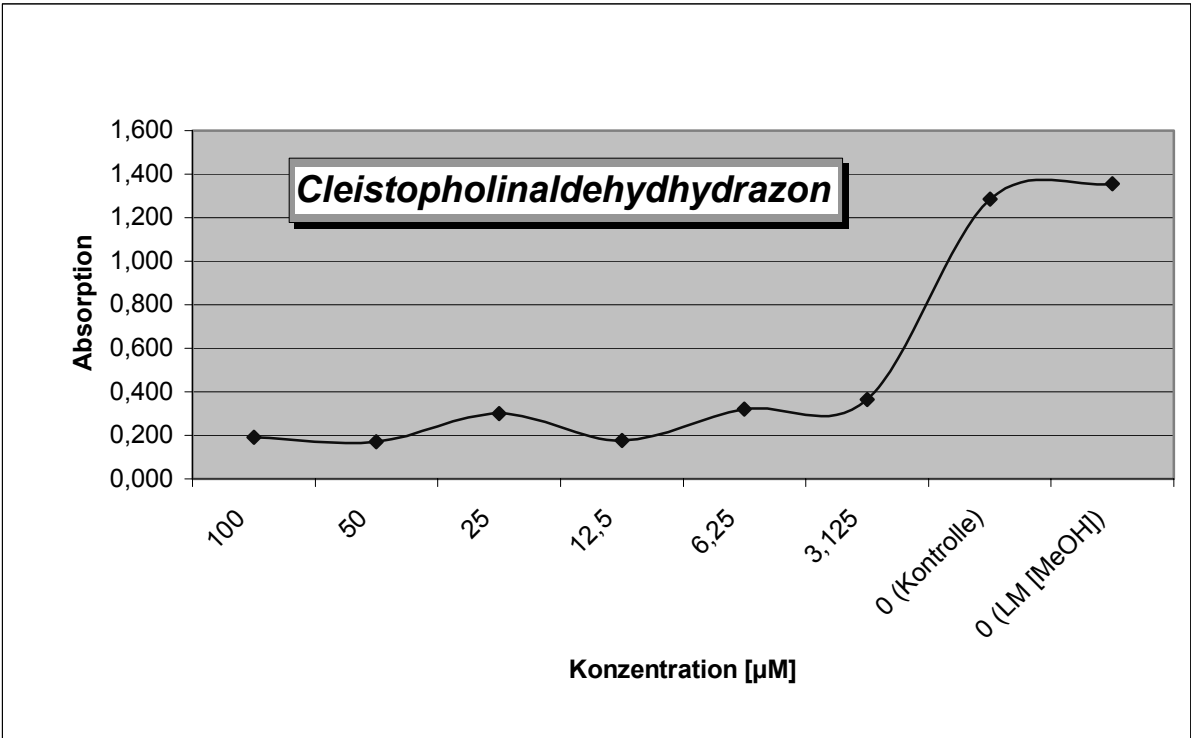
Nr.	Syntheseprodukt	$IC_{50}$ -Wert [ $\mu$ M]
25	Cleistopholin	ca. 5
69	9-Hydroxycleistopholin	ca. 15
71	9-Acetylcleistopholin	ca. 30
31	Annopholin	$\gg$ 50
N.N.	Onychinaldehydhydrazon	ca. 45
55	Cleistopholinaldehydhydrazon	ca. 2
38	Bis(dimethylaminomethyl)-cleistopholin	ca. 18
81	2-Methylsampangin	ca. 6
78	Sampangin-1- <i>N</i> -Oxid	ca. 8

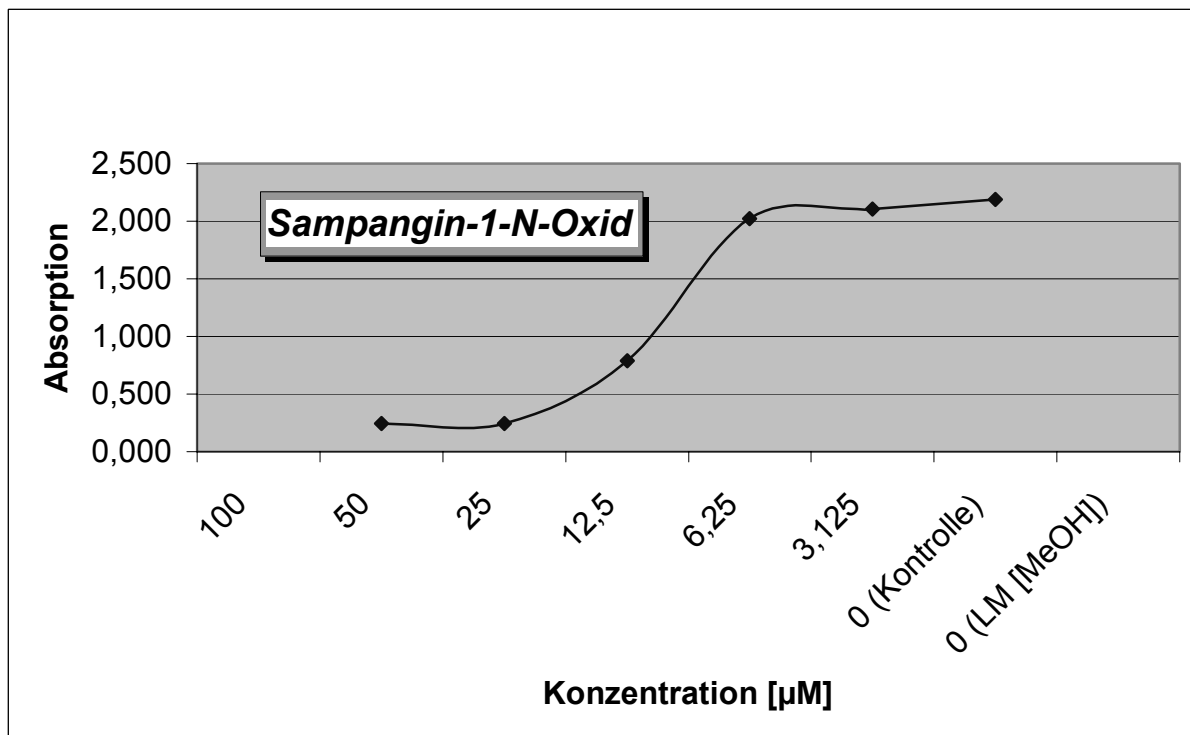
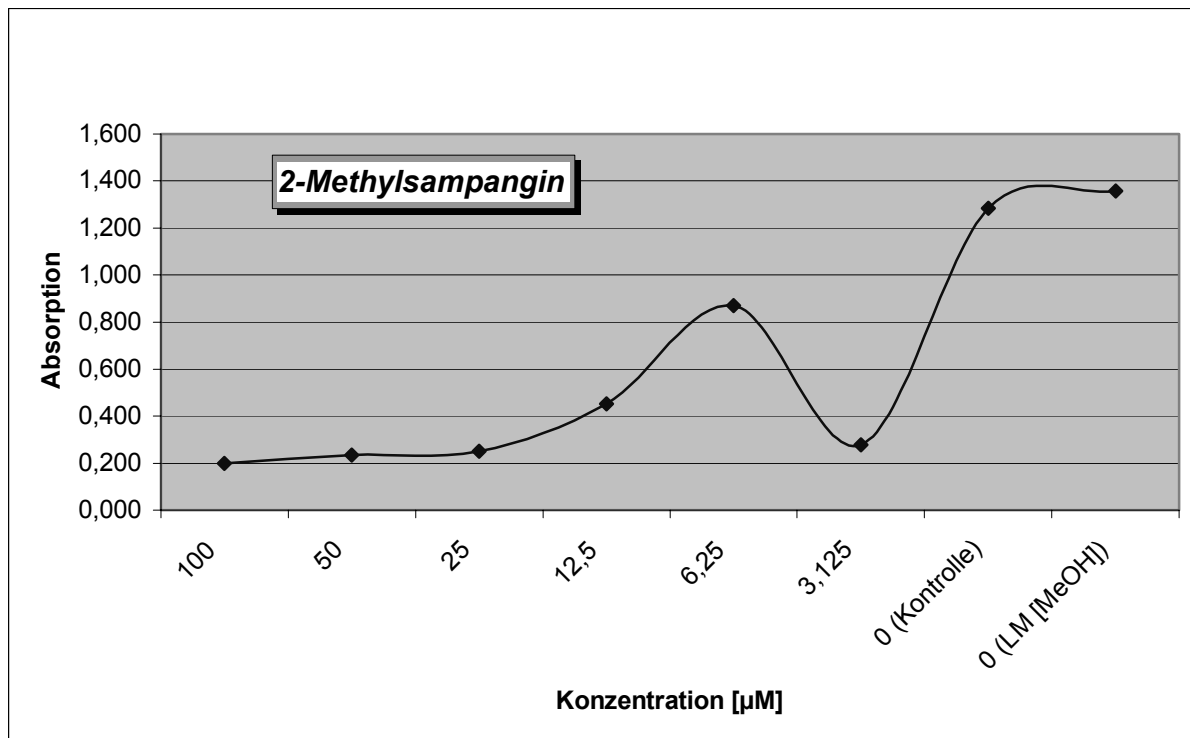












## Ergosterolbiosynthese-Inhibition

### Allgemeines und Methode

Auf Grund der bereits bekannten antimykotischen Aktivität der Annonaceen-Alkaloide Sampangin und Onychin galt den Naturstoffderivaten der vorliegenden Arbeit ein besonderes Augenmerk, die im Agardiffusionstest einen wachstumshemmenden Effekt gegenüber Pilzen zeigen konnten.

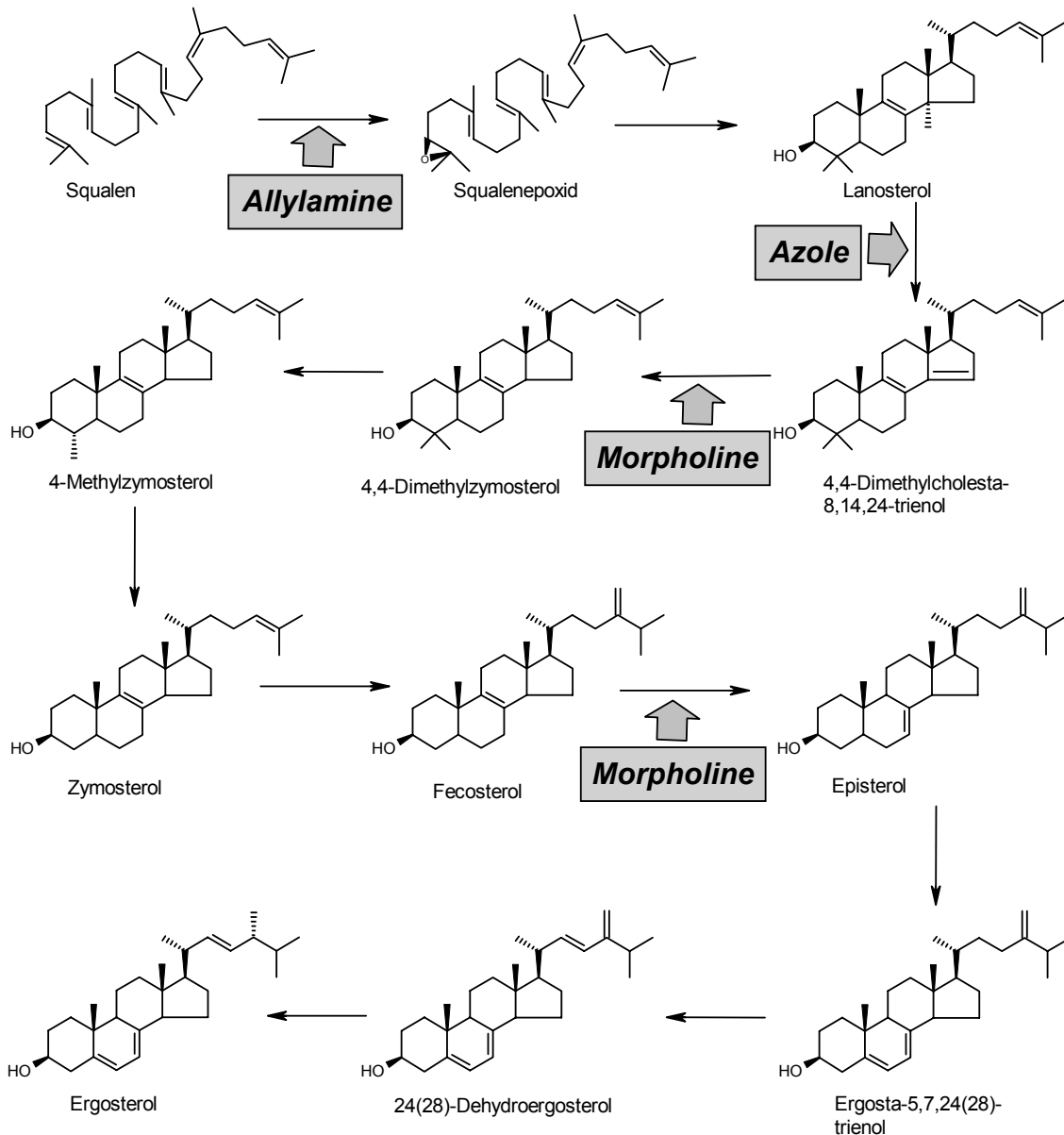
In dem Bestreben, Antimykotika mit innovativem Wirkmechanismus zu identifizieren, wurde in unserem Arbeitskreis in den vergangenen Jahren von J. Müller ein Testsystem aufgebaut, das eine mögliche Inhibierung der Ergosterolbiosynthese auf enzymatischer Ebene erkennen lässt.

Die Ergosterolbiosynthese stellt den zentralen Angriffspunkt bei der Therapie von Pilzinfektionen dar, da die Zellmembran von Pilzen Ergosterol als essenziellen Bestandteil enthält. Da diese Rolle bei menschlichen Zellen vom strukturell nah verwandten Cholesterol übernommen wird, ist trotz der eukaryontischen Gemeinsamkeit in Struktur und Funktion von Pilzzelle und menschlicher Zelle ein Selektivitätskriterium gegeben. Somit stellt die Ergosterolbiosynthese einen erregerspezifischen und essenziellen Stoffwechselvorgang da. Entsprechend greifen die wichtigsten Klassen von bisher entwickelten Antimykotika an dieser Stelle bei Pilzen an. Dabei handelt es sich vor allem um folgende drei Arzneistoffklassen:

- Azole
- Allylamine
- Morpholine

Darüber hinaus sind die Polyene (Amphotericin B und Nystatin), Flucytosin, Ciclopirox, Griseofulvin und etliche unspezifische Antiseptika (Undecylensäure, PVP-Iod, Triarylaminfarbstoffe) in der Therapie<sup>200</sup>.

Nachfolgendes vereinfachtes Schema der Biosynthese von Ergosterol<sup>201</sup> zeigt die Angriffspunkte der Azole, Allylamine und Morpholine und soll das Prinzip des in unserem Arbeitskreis entwickelten Assays darlegen.



**Abb. 162:** Biosyntheseweg von Ergosterol und Angriffspunkte bekannter Klassen von Antimykotika

Ausgehend von Acetyl-Coenzym A wird in Pilzen über den Mevalonat-Weg HMG-Co A ( $C_6$ -Baustein), die Mevalonsäure, Farnesyldiphosphat und schließlich der  $C_{30}$ -Körper Squalen biosynthetisiert. Durch die Squalenepoxidase, die den Angriffsort der Allylamine darstellt, wird 2,3-Oxidosqualen (Squalenepoxid) gebildet. Durch den Oxidosqualencyclase-vermittelten Ringschluss entsteht mit dem Lanosterol der erste Sterolgrundkörper in der Biosynthese des Ergosterols. Das Lanosterol stellt gleichzeitig die letzte gemeinsame biosynthetische Vorstufe von Ergosterol (in Pilzen) und Cholesterol (in Säugern) dar. Die nachfolgend angreifende Lanosterol-14 $\alpha$ -Demethylase ist das Ziel der Azol-Antimykotika. Die Morpholine hingegen hemmen die  $\Delta^{14}$ -Reduktase sowie die  $\Delta^8, \Delta^7$ -Isomerase im weiteren Biosyntheseverlauf.

Charakteristisch für die **Sterolbiosyntheseinhibitoren** (SBIs), insbesondere der Hemmstoffe der vorgenannten Enzyme, ist die nicht strikte Enzymspezifität. Dies ist angesichts der relativen Ähnlichkeit der Sterole, die als Substrate der Enzyme der Ergosterolbiosynthese dienen, auch verständlich.

Substanzen, die die Ergosterolbiosynthese an einer oder mehreren Stellen hemmen, verursachen einen Mangel an Ergosterol, sowie eine Akkumulation von Biosynthesestufen. Oftmals ist zudem das Auftreten anormaler Sterole zu beobachten, was sicherlich an einer mäßigen Substratspezifität der meisten Enzyme liegt. Die daraus resultierenden, veränderten Sterolmuster, verbunden mit verminderter Biomasse, lassen Rückschlüsse auf bekannte Wirkmechanismen durch Vergleich der Ergebnisse zu.

Der in unserem Testsystem verwendete Pilz ist *Yarrowia lipolytica*. Dabei handelt es sich um eine Hefe, die früher *Saccharomyces lipolytica* genannt wurde, nicht humanpathogen ist, in kurzer Zeit ausreichend Biomasse produziert und sich durch Membranfiltration leicht vom Kulturmedium abtrennen lässt. Ferner liegen bereits Literaturangaben hinsichtlich seiner Sterolzusammensetzung vor.

### **Durchführung und Ergebnisse**

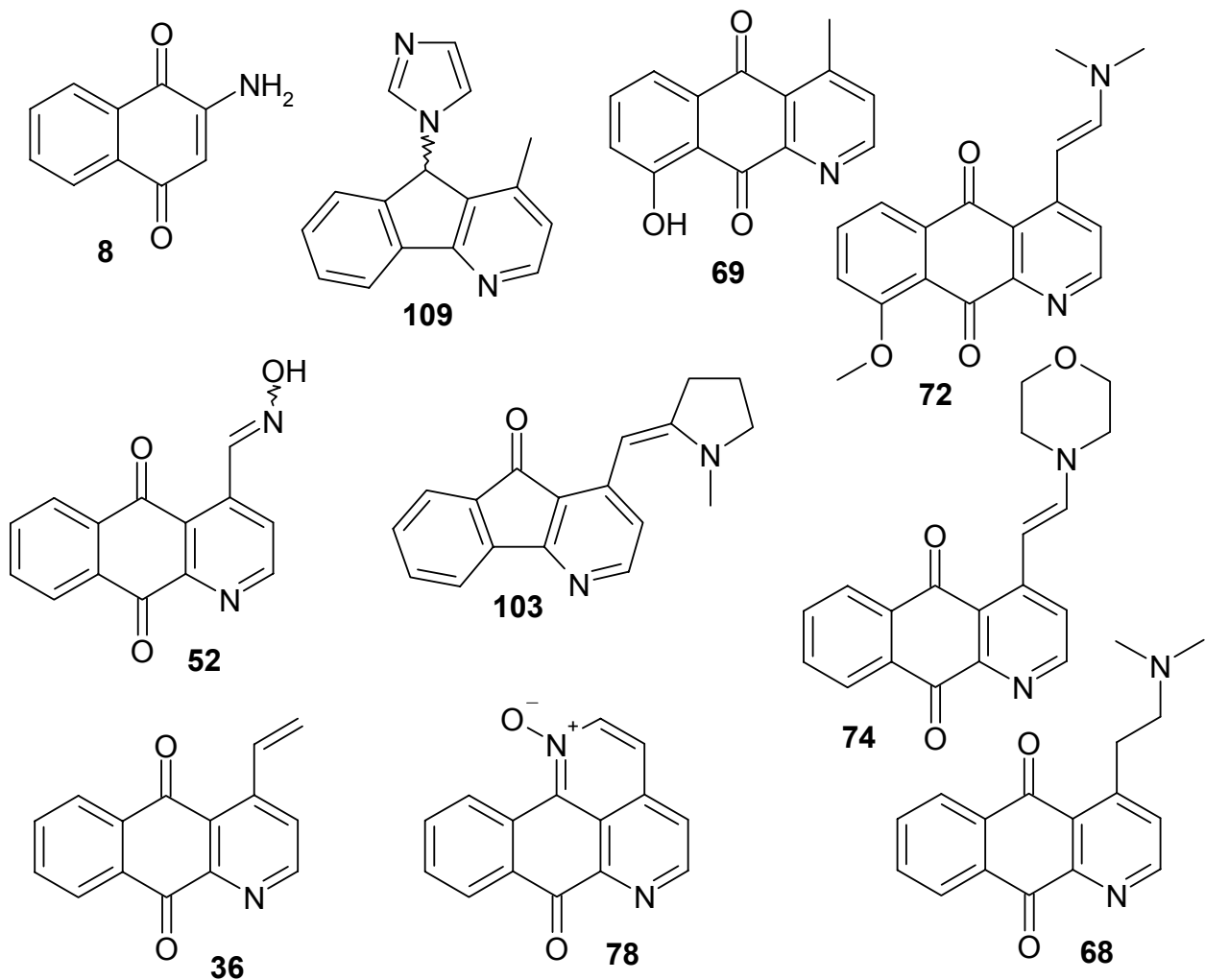
*Yarrowia lipolytica* wird in Flüssigkultur mit der zu testenden Substanz in zehn unterschiedlichen Konzentrationen von 0.05 bis 4 µg/ml, ausgehend von einer 0.2 %igen (m/V) ethanolischen Stammlösung, bei 28 °C inkubiert. Parallel dazu laufen zwei Kontrollen mit, die lediglich eine äquivalente Menge Ethanol enthalten. Nach 72 Stunden wird abgesaugt und die Trockenbiomasse im Vergleich zu den Kontrollen ermittelt. Die Konzentration, die zu einer Reduktion auf die Hälfte an Trockengewicht im Vergleich zur Kontrolle führt, stellt den EC<sub>50</sub>-Wert für die Testsubstanz dar. Nun wird nach einem alkalischen Aufschlussverfahren unter Zusatz von Cholesterol als internem Standard die Sterolfraction durch Festphasenextraktion (SPE) an einer Polymerphase gewonnen und das Sterolmuster qualitativ und halbquantitativ mittels LC-MS/MS, GC-MS und HPLC-DAD analysiert. Die Sterolmuster der beiden Kontrollen dienen hierbei als Blindprobe.

Testsubstanzen, die keine ausreichende Ethanollöslichkeit aufweisen, wurden statt in Ruhekultur (stehend im Brutschrank) in Schüttelkultur (im temperierten Schüttler) inkubiert. Damit sollte eine gleichmäßige Verteilung der Testsubstanz im Nährmedium gewährleistet sein. Als Nebeneffekt war eine etwa doppelt so hohe Biomasse sowie

eine invertierte Signalintensität für die beiden Hauptsterole Ergosterol und 24(28)-Dehydroergosterol zu beobachten. Da jedoch mit den Kontrollen in gleicher Weise verfahren wurde, war die Aussagekraft des Testsystems nicht eingeschränkt.

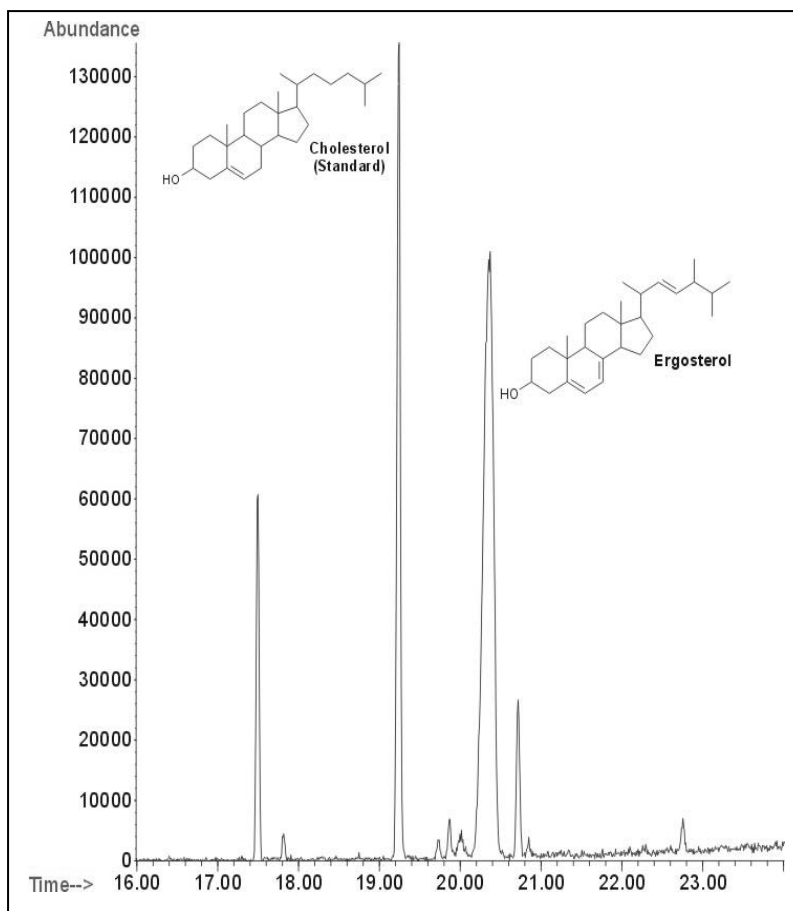
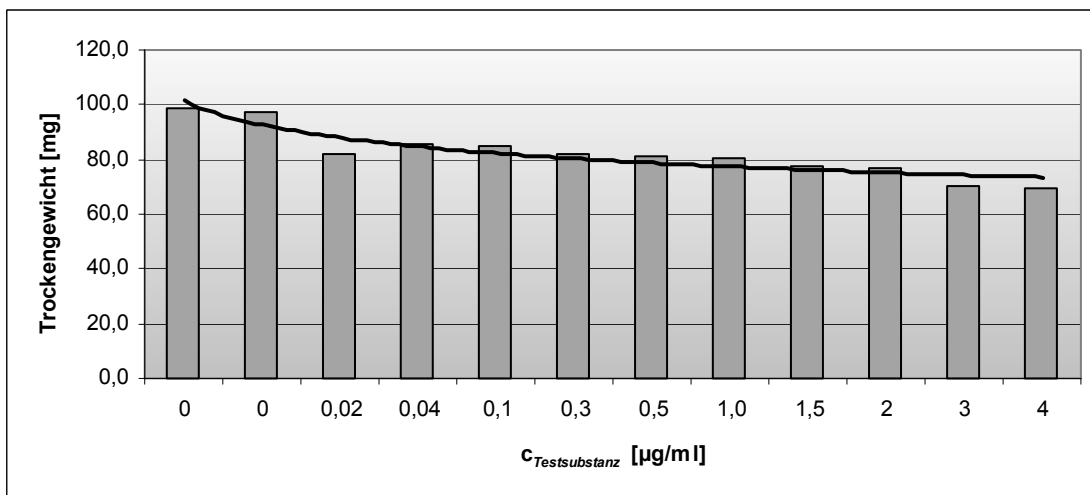
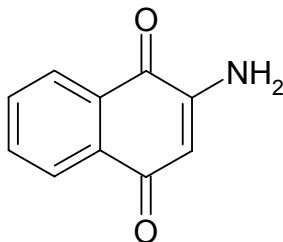
Außerdem lagen für alle Vorgehensweisen entsprechende Sterolmuster von untersuchten handelsüblichen Referenzsubstanzen (SBIs) in einer von J. Müller aufgebauten Bibliothek vor.

Folgende Syntheseprodukte der vorliegenden Arbeit wurden auf eine biologische Aktivität hinsichtlich einer Ergosterolbiosyntheseinhibition getestet:

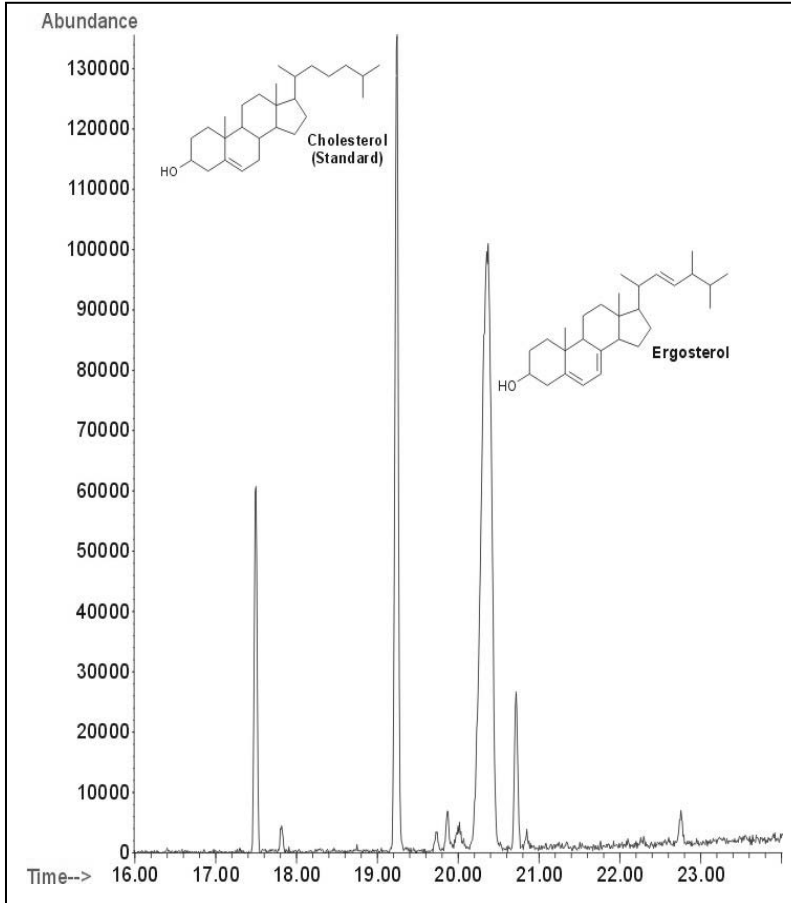
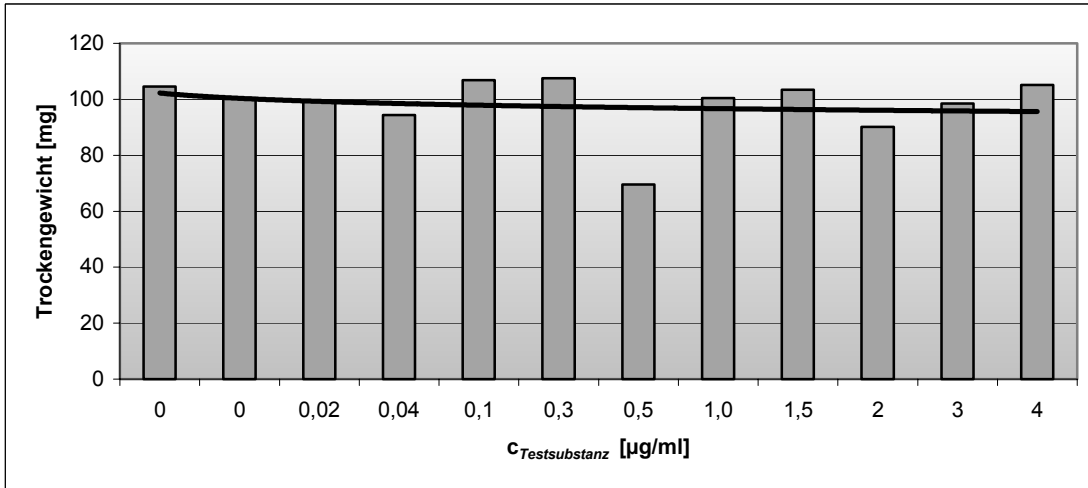
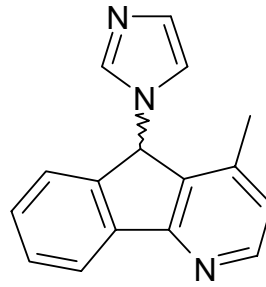


**Abb. 163:** Syntheseprodukte für den Ergosterolbiosyntheseinhibitions-Assay

Datenblätter der untersuchten Syntheseprodukte

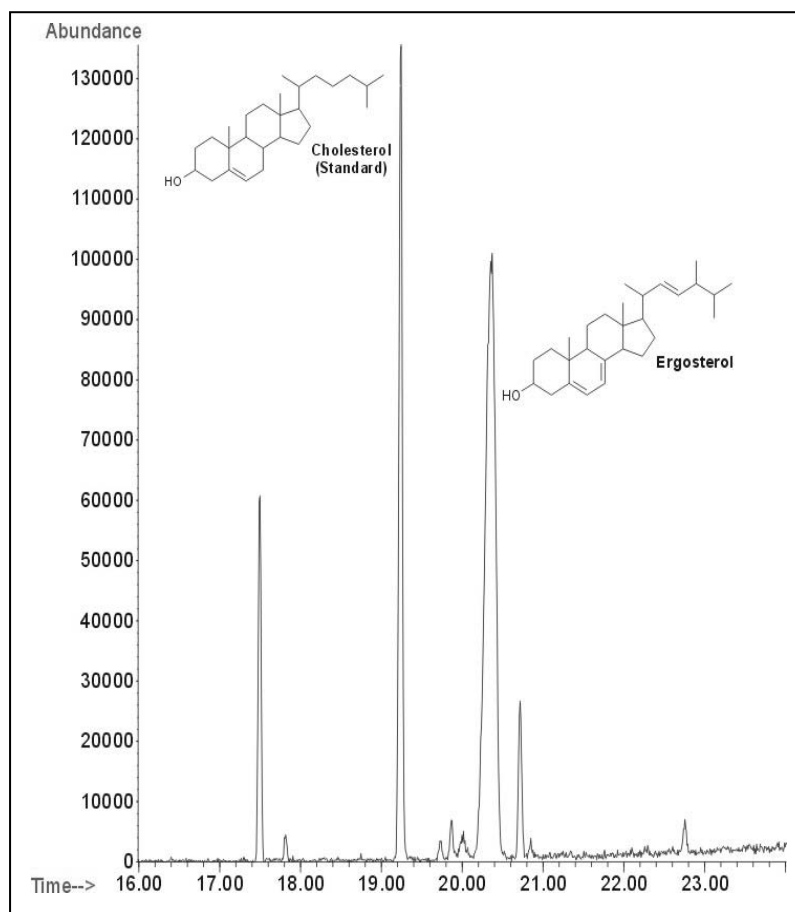
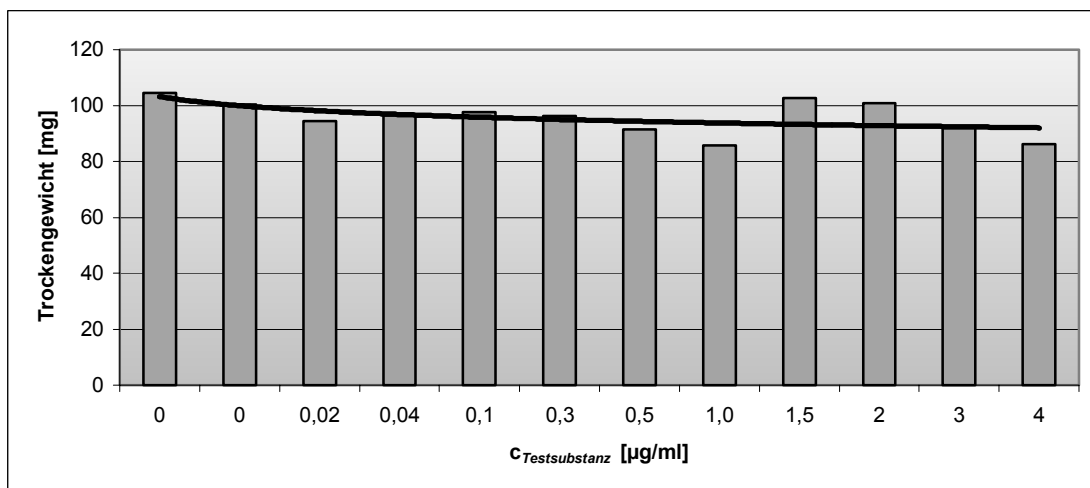
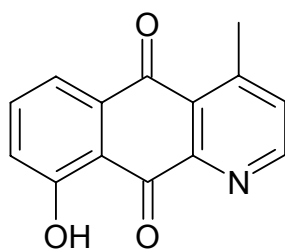


<i>Yarrowia lipolytica</i>	§Nr§ [µg/ml]	Trocken-gewicht [mg]
Kontr. 1	0	98,5
Kontr. 2	0	97,2
993	0,02	81,7
994	0,04	85,3
995	0,1	85,2
996	0,3	81,4
997	0,5	80,8
998	1	77,2
999	1,5	76,7
1000	2	70,3
1001	3	69,3
1002	4	99,3

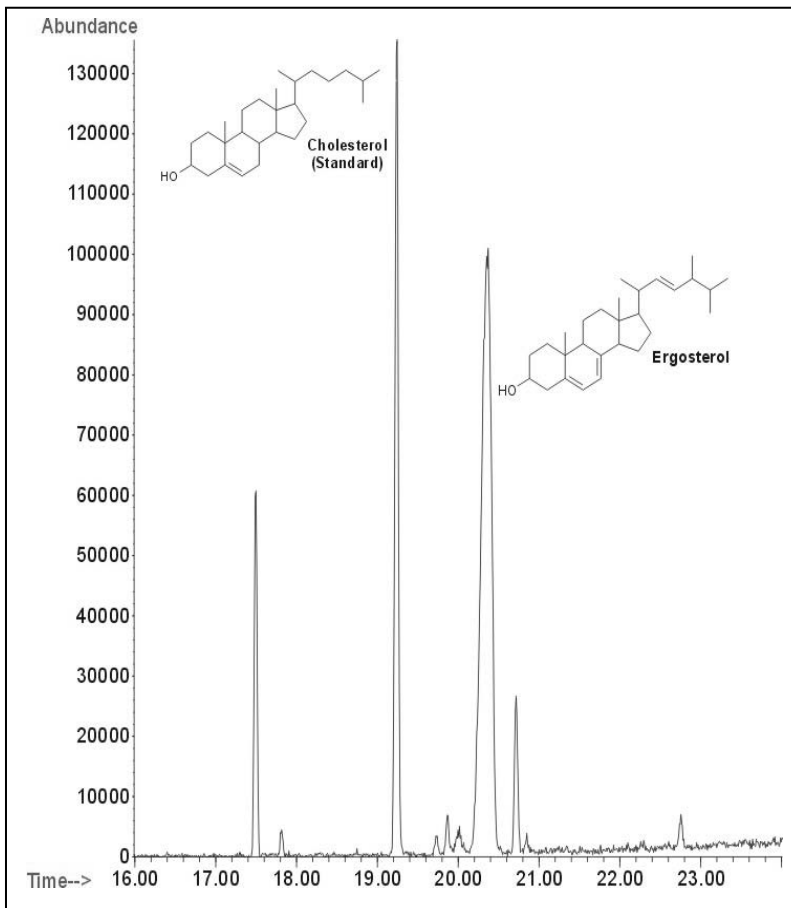
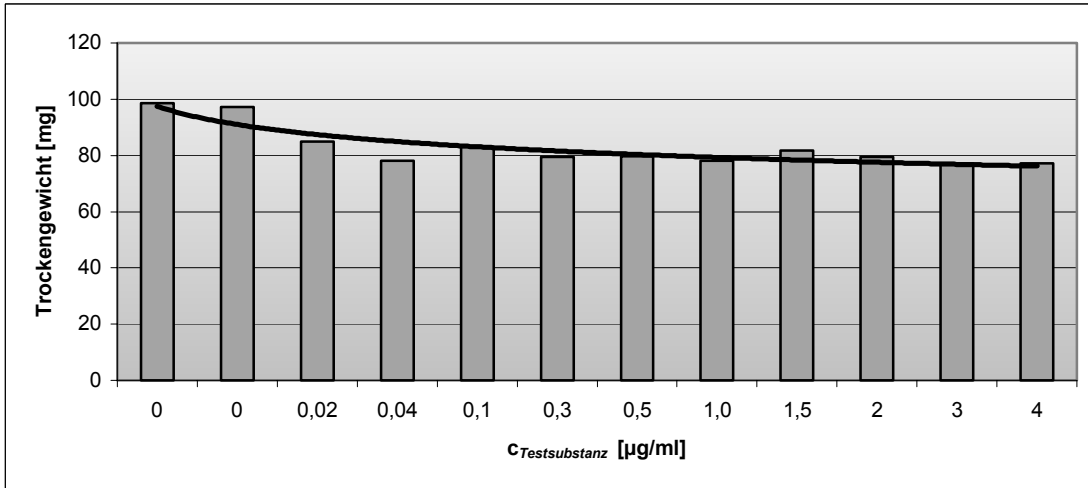
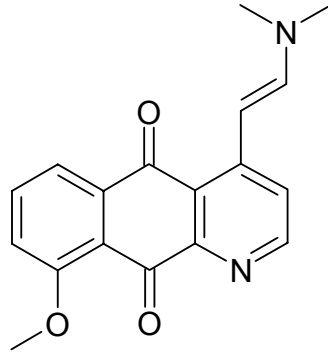


<i>Yarrowia lipolytica</i>	§Nr§ [µg/ml]	Trocken- gewicht [mg]
Kontr. 1	0	104,5
Kontr. 2	0	100,4
1595	0,02	99,2
1596	0,04	94,4
1597	0,1	106,8
1598	0,3	107,5
1599	0,5	69,6
1600	1	100,4
1601	1,5	103,4
1602	2	90,2
1603	3	98,5
1604	4	100,5

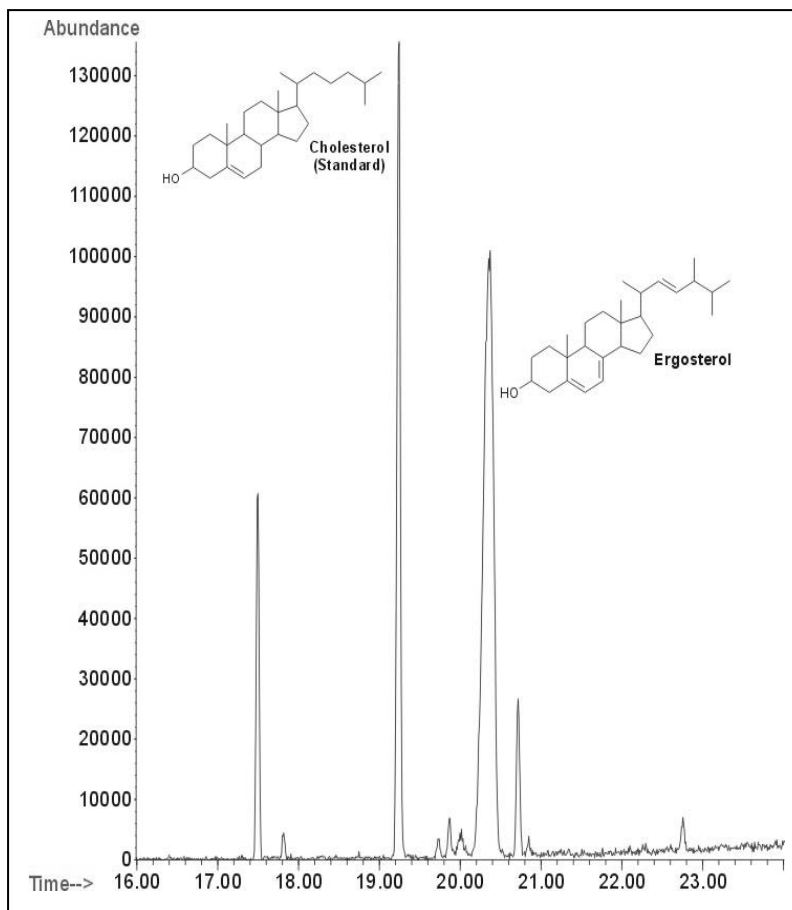
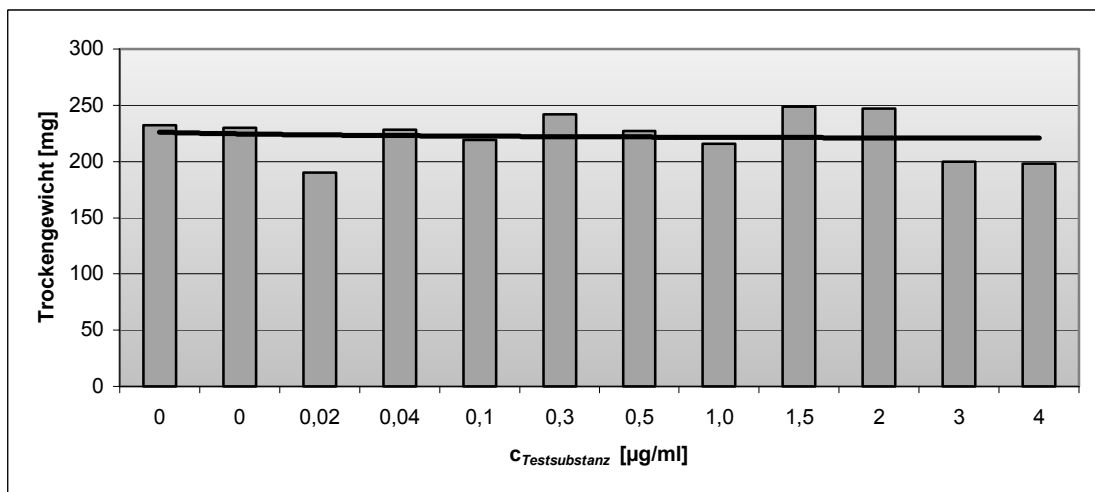
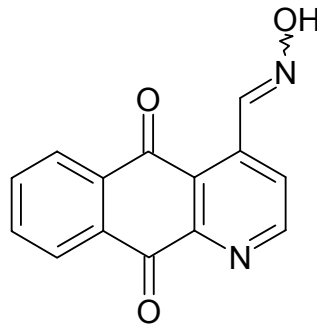




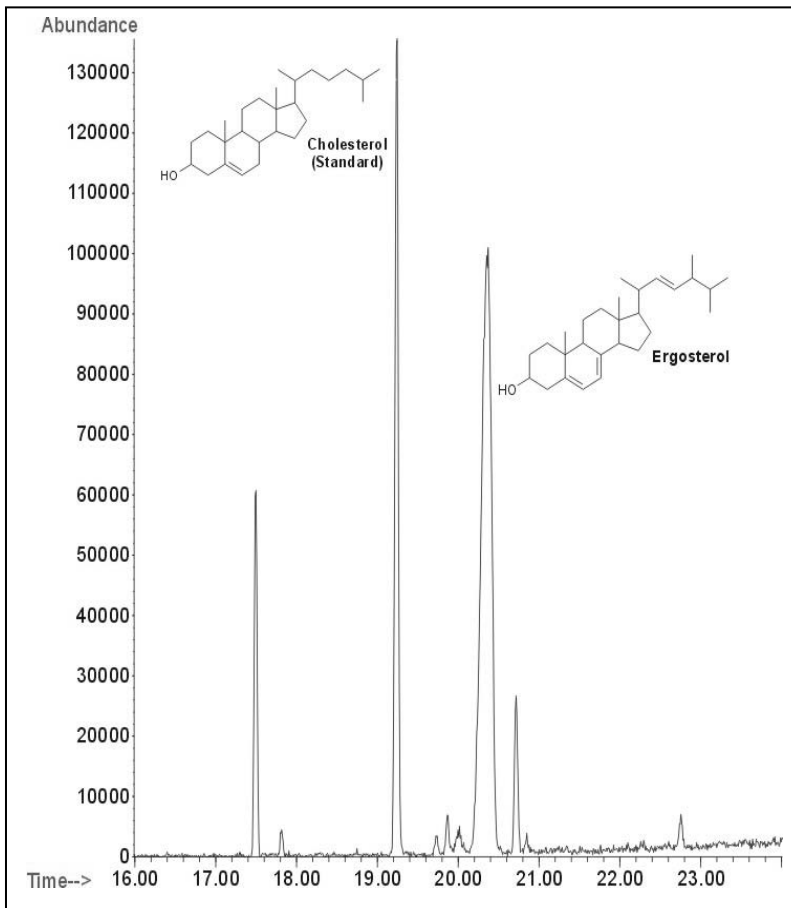
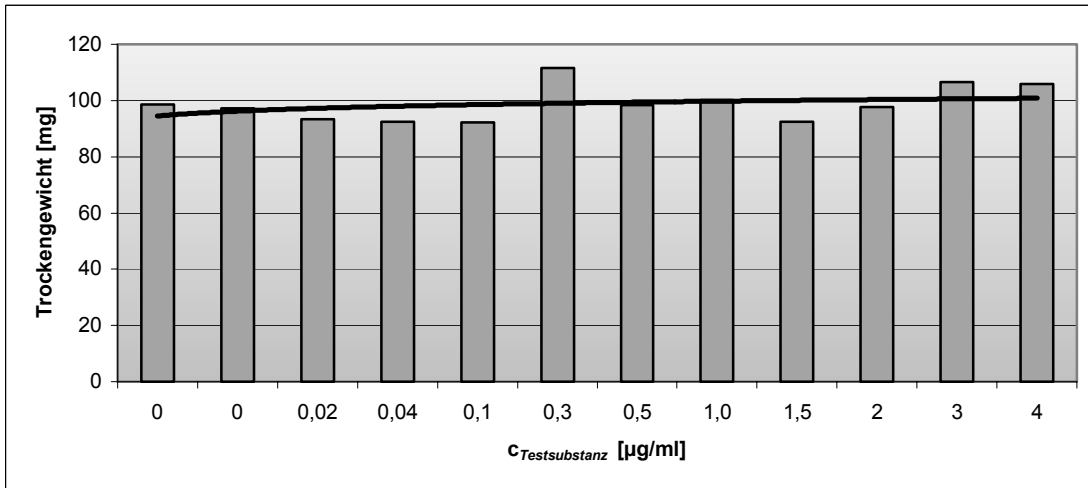
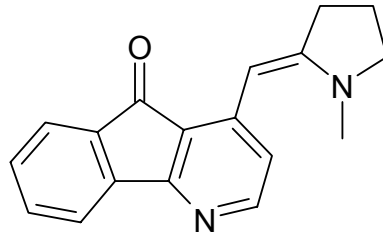
<i>Yarrowia lipolytica</i>	§Nr§ [µg/ml]	Trocken- gewicht [mg]
Kontr. 1	0	104,5
Kontr. 2	0	100,4
1605	0,02	94,5
1606	0,04	96,4
1607	0,1	97,5
1608	0,3	96,2
1609	0,5	91,4
1610	1	85,8
1611	1,5	102,6
1612	2	100,7
1613	3	92,3
1614	4	86,2



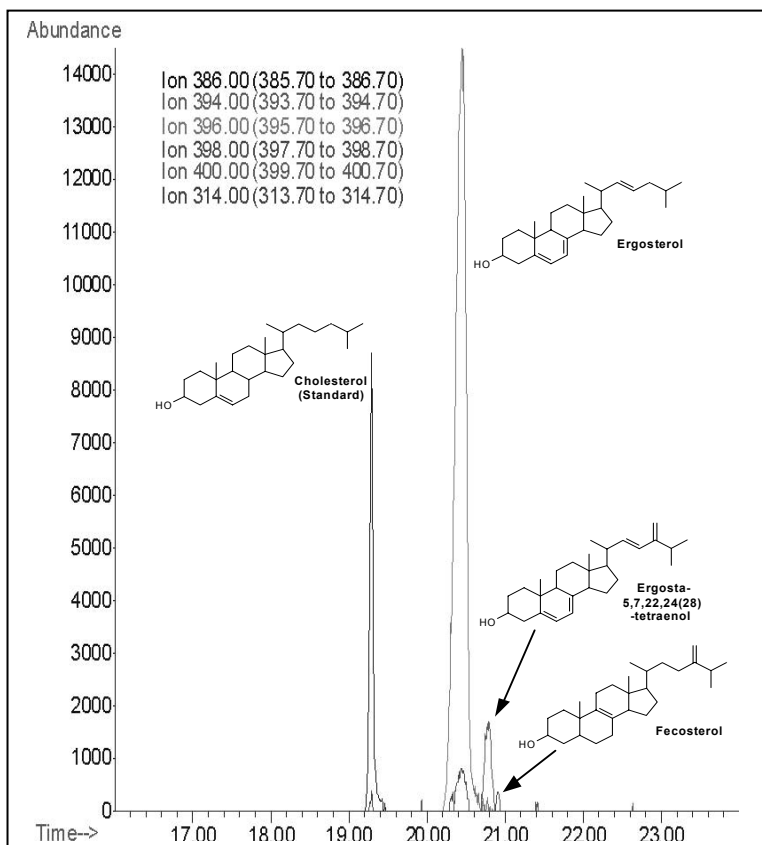
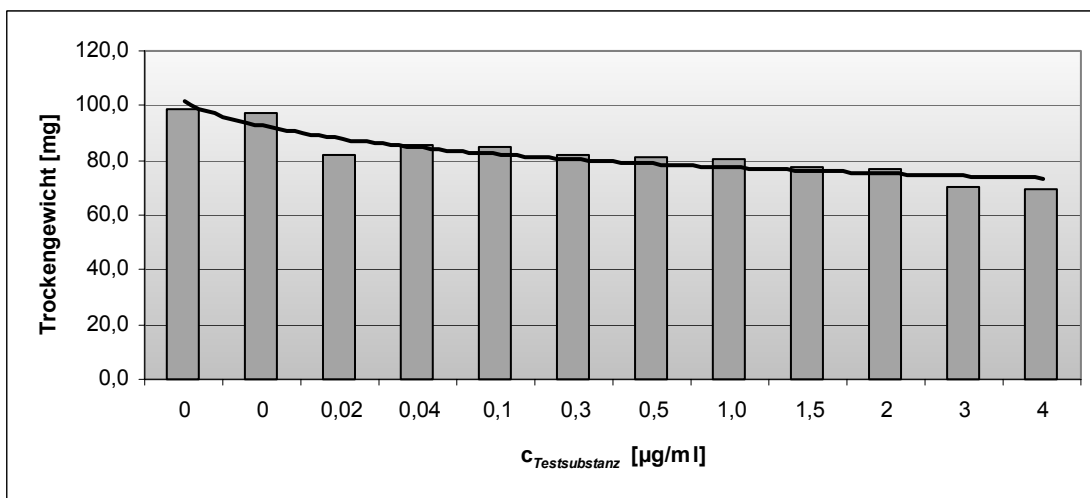
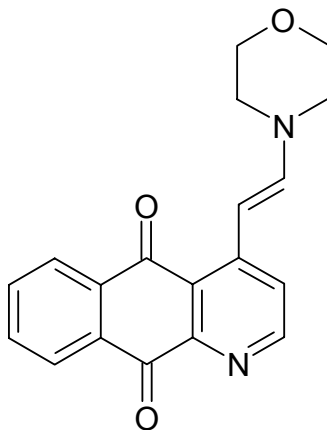
<i>Yarrowia lipolytica</i>	§Nr§ [µg/ml]	Trocken-gewicht [mg]
Kontr. 1	0	98,5
Kontr. 2	0	97,2
1605	0,02	84,9
1606	0,04	78,0
1607	0,1	83,2
1608	0,3	79,4
1609	0,5	79,8
1610	1	78,2
1611	1,5	81,7
1612	2	79,4
1613	3	77,2
1614	4	77,3



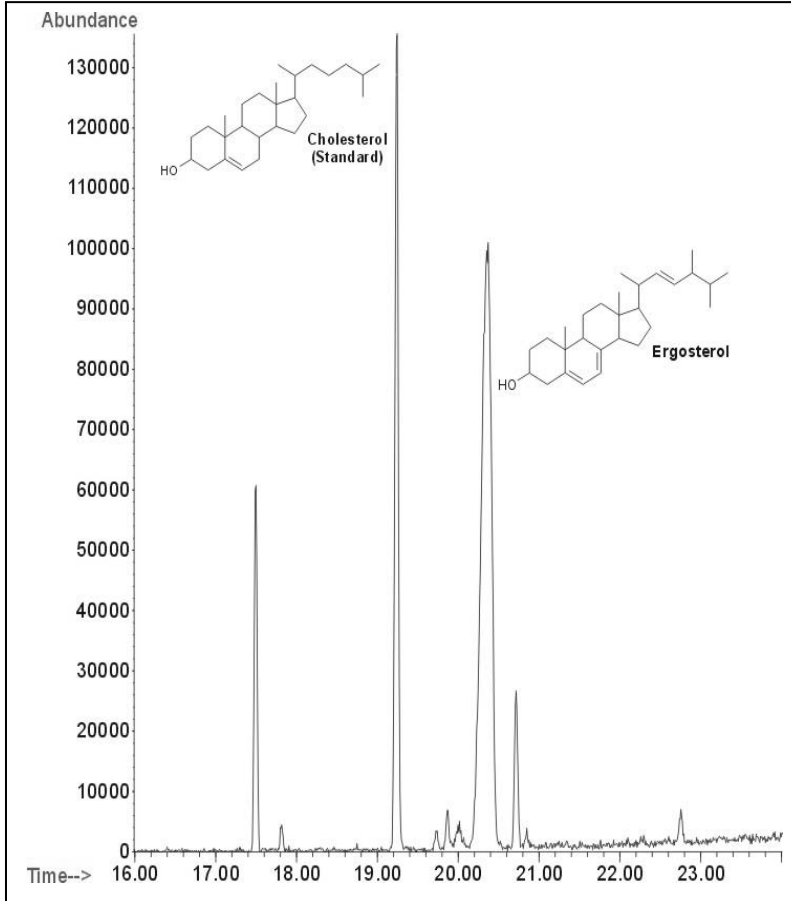
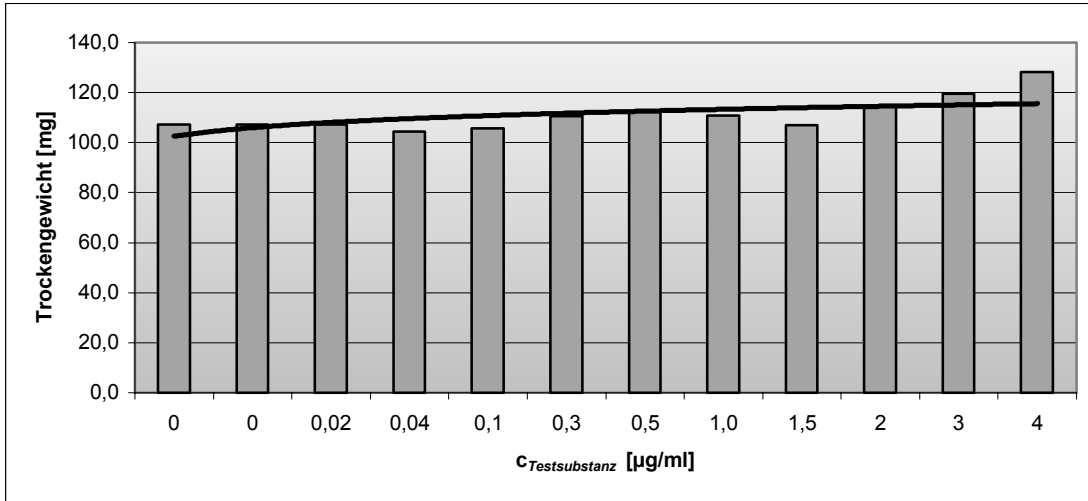
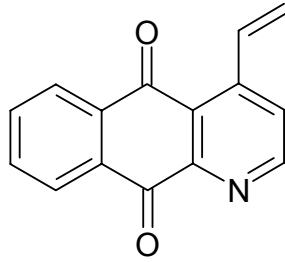
<i>Yarrowia lipolytica</i>	§Nr§ [µg/ml]	Trocken- gewicht [mg]
Kontr. 1	0	232
Kontr. 2	0	230
795	0,02	190
796	0,04	228
797	0,1	219
798	0,3	242
799	0,5	227
800	1	216
801	1,5	249
802	2	247
803	3	200
804	4	198



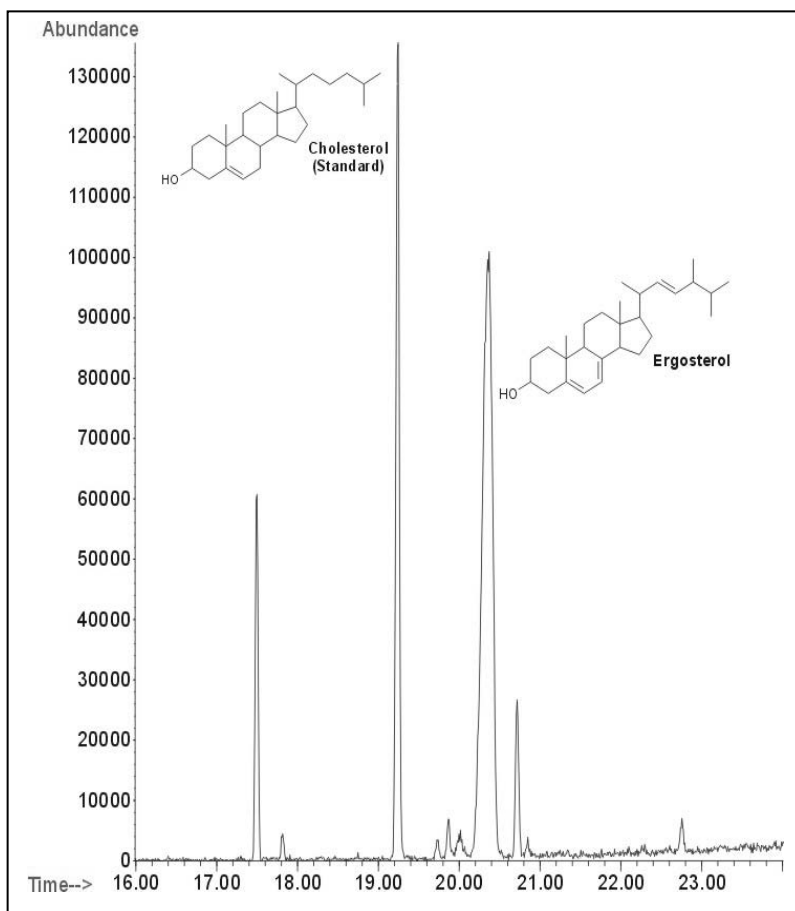
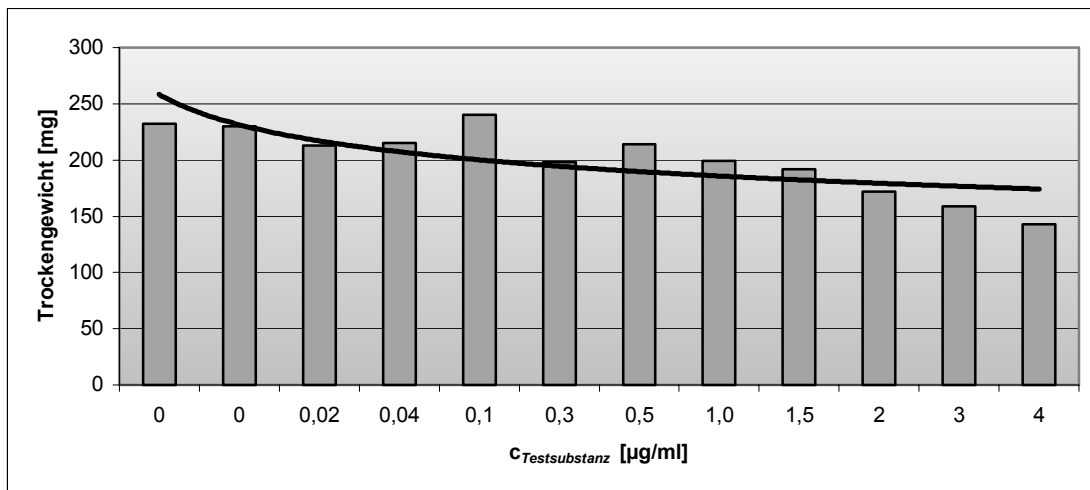
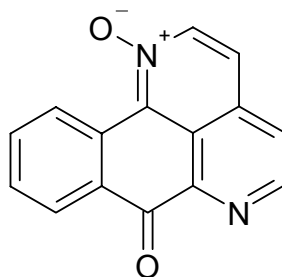
<i>Yarrowia lipolytica</i>	§Nr§ [µg/ml]	Trocken- gewicht [mg]
Kontr. 1	0	98,5
Kontr. 2	0	97,2
1003	0,02	93,4
1004	0,04	92,5
1005	0,1	92,2
1006	0,3	111,6
1007	0,5	98,4
1008	1	100,2
1009	1,5	92,4
1010	2	97,6
1011	3	106,6
1012	4	105,8



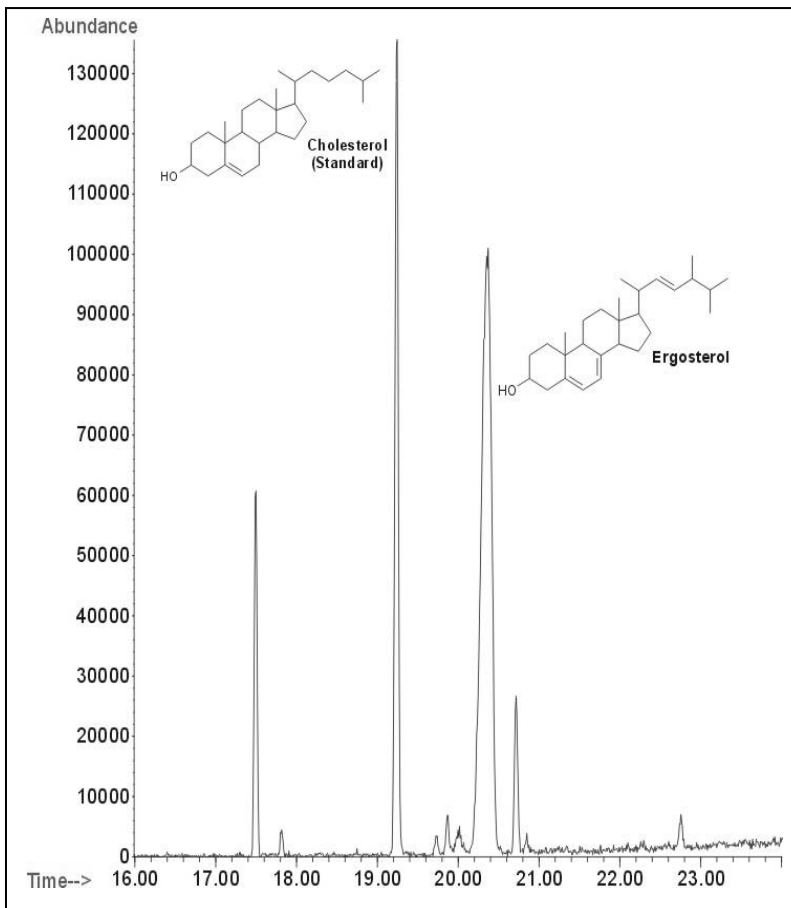
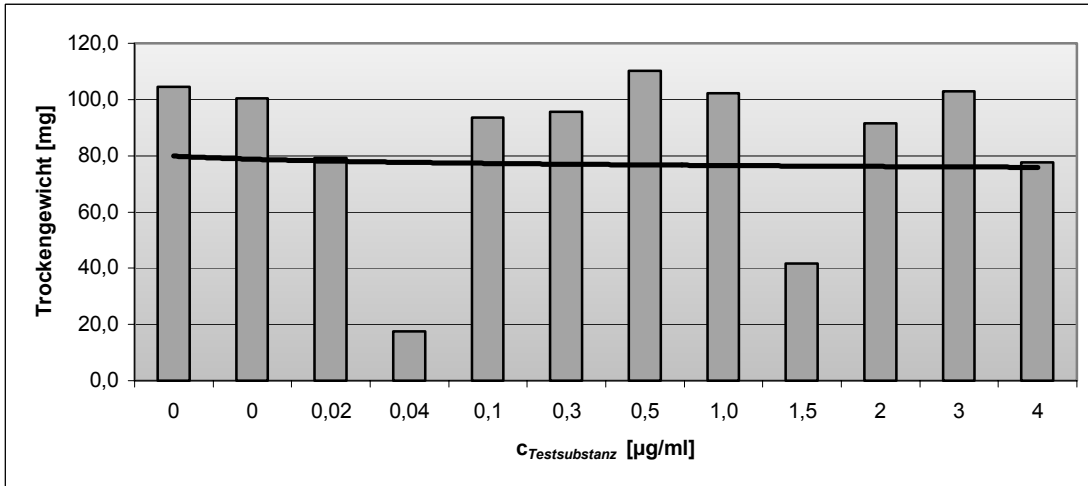
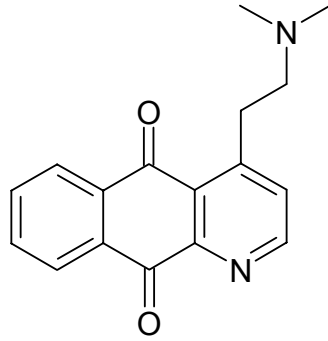
<i>Yarrowia lipolytica</i>	§Nr§ [µg/ml]	Trocken- gewicht [mg]
Kontr. 1	0	232
Kontr. 2	0	230
805	0,02	221
806	0,04	198
807	0,1	206
808	0,3	185
809	0,5	209
810	1	216
811	1,5	223
812	2	189
813	3	191
814	4	194



<i>Yarrowia lipolytica</i>	§Nr§ [µg/ml]	Trocken- gewicht [mg]
Kontr. 1	0	107,3
Kontr. 2	0	107,3
869	0,02	107,3
870	0,04	104,5
871	0,1	105,7
872	0,3	110,5
873	0,5	112,6
874	1	110,9
875	1,5	107,0
876	2	114,4
877	3	119,5
878	4	128,2



<i>Yarrowia lipolytica</i>	§Nr§ [µg/ml]	Trocken-gewicht [mg]
Kontr. 1	0	232
Kontr. 2	0	230
993	0,02	213
994	0,04	215
995	0,1	240
996	0,3	198
997	0,5	214
998	1	199
999	1,5	192
1000	2	172
1001	3	159
1002	4	143



<i>Yarrowia lipolytica</i>	§Nr§ [µg/ml]	Trocken-gewicht [mg]
Kontr. 1	0	104,5
Kontr. 2	0	100,4
1615	0,02	79,2
1616	0,04	17,5
1617	0,1	93,6
1618	0,3	95,6
1619	0,5	110,2
1620	1	102,2
1621	1,5	41,7
1622	2	91,5
1623	3	103,0
1624	4	77,7



## Laser Scanning Microscopy

### Allgemeines

Der Naturstoff Sampangin weist eine antimykotische Aktivität in der Größenordnung der des etablierten Antimykotikums Ketoconazol (z. B. Nizoral<sup>®</sup>) auf<sup>30</sup>. Am Forschungsinstitut Borstel (Dr. Schaper) konnte die gute biologische Aktivität gegen *Candida albicans* in weiterführenden Untersuchungen bestätigt werden. Bei der Dosis-Wirkungskurve war dabei ein interessantes Phänomen zu beobachten: Bei niedrigen Konzentrationen wird ein steiler Abfall der Wachstumskurve festgestellt ( $EC_{50} = 0.16 \mu\text{M}$ ). In dem Konzentrationsbereich von 1.5 bis 5.0  $\mu\text{M}$  findet sich ein Plateau und bei noch höheren Konzentrationen geht die Vermehrungsgeschwindigkeit schließlich praktisch auf Null zurück ( $EC_{50} = 12.0 \mu\text{M}$ ).

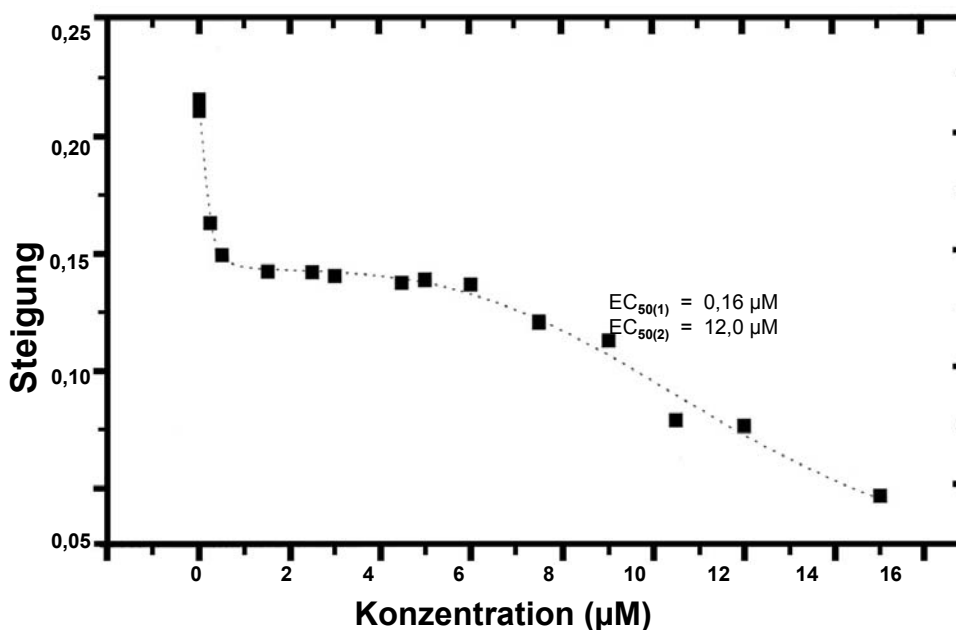


Abb. 164: Dosis-Wachstumskurve von Sampangin bei *Candida albicans*

Dieser Sachverhalt lässt die Vermutung zu, dass Sampangin über zwei verschiedene Wirkmechanismen verfügen sollte. Dies steht in Einklang mit zwei Struktureigenschaften dieses Azaoxaphorin-Alkaloids, die durch etablierte Wirkmechanismen erklärbar sind: seine planare Molekülstruktur (Interkalator) sowie die Chinonimin-Partialstruktur (Enzymhemmung von Oxidoreduktasen). Die demzufolge

relevanten Zellkompartimente sind der Zellkern sowie möglicherweise die Mitochondrien.

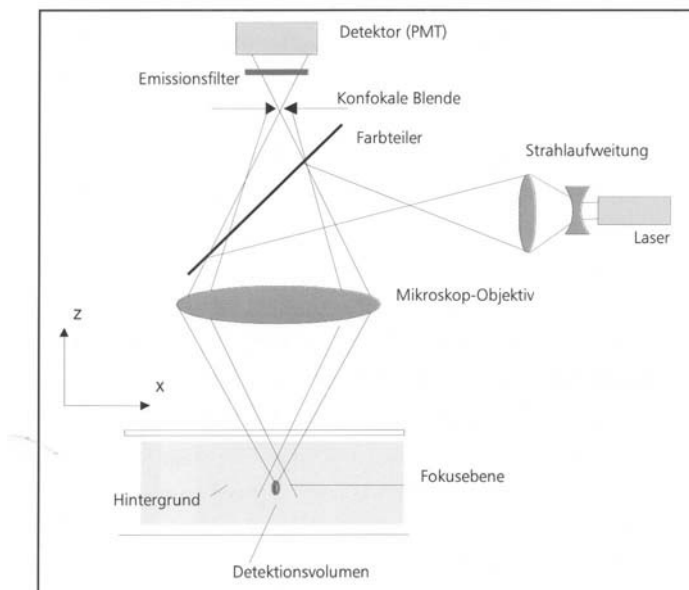
Auf Grund der Eigenfluoreszenz von Sampangin bot sich die Möglichkeit für eine fluoreszenzmikroskopische Betrachtung **ohne** Derivatisierung auf zellulärer Ebene an. Mit der Nutzung eines konfokalen Laser Scanning Mikroskops (LSM) steht dafür eine sehr hochwertige Technik zur Verfügung.

Mit einem konfokalen LSM ist es möglich, aus einer biologischen Probe ausschließlich eine dünne Präparateschicht (sog. optischer Schnitt) von weniger als 0.5  $\mu\text{m}$  Schichtdicke abzubilden. Dabei erfolgt die Transformation Objekt-zu-Bild für alle Bildpunkte nicht wie in einem konventionellen Lichtmikroskop parallel, sondern durch punktweise Bestrahlung seriell. Die durch den Laser hervorgerufene physikalische Wechselwirkung mit den bestrahlten Objektstellen (hier die Fluoreszenz) wird ebenfalls punktweise gemessen. Informationen über die gesamte Probe gewinnt man aber nur dann, wenn der Laserstrahl über die Probe bewegt wird (*scanning*). Bilder mit mikroskopischer Auflösung entstehen in einem konfokalen LSM ausschließlich rechen-technisch.

Man bezeichnet konfokale Systeme auf Grund dieser Zusammenhänge als Punktscanner. Das verwendete Carl Zeiss LSM 510 Meta entspricht diesem Aufbau.

Die entscheidende Besonderheit eines konfokalen LSM gegenüber einem konventionellen Lichtmikroskop ist eine Blende (konfokale Blende bzw. *pinhole*), die in einer zur Zwischenbildebene und damit zur Objektebene des Mikroskops konjugierten Ebene angeordnet ist. Daraus ergibt sich, dass durch den Detektor (Photomultiplier) nur Licht detektiert werden kann, das diese Blende passiert hat. Der Durchmesser der Blende ist variabel und im Idealfall unendlich klein (punktförmige Beobachtung).

Da der beugungsbegrenzt fokussierte Laserstrahl einer punktförmigen Beleuchtung des Objekts entspricht und desweiteren Beleuchtungs- und Beobachtungspunkt ineinander abgebildet werden (konjugierte Ebenen), spricht man von einem konfokalen Strahlengang. Das konfokale Mikroskop als optisches System ist inhärent tiefendiskriminierend<sup>202</sup>.



**Abb. 165:** Strahlengang in einem konfokalen LSM

Desweiteren galt es abzuklären, inwiefern Unterschiede im Verhalten zwischen humanen Zellen und Pilzzellen vorliegen. Aus diesem Grunde wurden Untersuchungen sowohl an menschlichen Zellen als auch an Pilzzellen durchgeführt.

### Spektrale Eigenschaften von Sampangin

Zu diesem Zweck wurden zunächst die spektralen Eigenschaften von Sampangin untersucht. Die zentrale Stoffeigenschaft als Voraussetzung für die geplanten Experimente mit dem untersuchten Alkaloid liegt in seiner Eigenfluoreszenz. Dadurch konnte die Einführung eines Fluoreszenzmarkers, der möglicherweise die physikochemischen und damit auch biologischen Eigenschaften der Verbindung verfälschen kann, umgangen werden.

Durch die Aufnahme eines UV/Vis-Spektrums von Sampangin in DMSO/ PBS pH 7,4 (1:1) gegen DMSO/ PBS pH 7,4 (1:1) galt es, die entsprechenden Absorptionsmaxima unter den später in Zellkultur vorhandenen Bedingungen zu ermitteln. Um aussagefähige Spektren zu erhalten, wurde eine Stammlösung auf eine Konzentration von 0.128 mM (Absorption) bzw. 5.0 mM (Emission) verdünnt.

Die so erhaltenen Absorptionsmaxima lagen bei  $\lambda_{\max}$  260 ( $\epsilon$  14055), 312 ( $\epsilon$  5014) und 398 ( $\epsilon$  6341) nm. Anschließend wurden Fluoreszenzemissionsspektren nach Anregung mit verschiedenen Wellenlängen aufgenommen, um die am besten geeignete Anregungswellenlänge für die Konfokal-Lasermikroskopie ermitteln zu können. Bei einer Anregungswellenlänge von 366 nm ergab sich im Emissionsspektrum ein intensives

Maximum bei 468 nm und ein deutlich weniger intensives Maximum bei 726 nm. Daher bot sich der UV-Laser mit einer Wellenlänge von 351 nm im verwendeten Konfokal-Lasermikroskop (Carl Zeiss LSM 510 Meta) zur Anregung an.

Während der Untersuchungen mit dem konfokalen LSM war Sampangin intensiven Belichtungen ausgesetzt, ohne dass seine Fluoreszenzintensität nachließ. Das Nichtauftreten eines sog. *photo bleaching*-Effekts ist für derartige Untersuchungen von Vorteil und lässt auf ein stabiles Molekülgrundgerüst schließen.

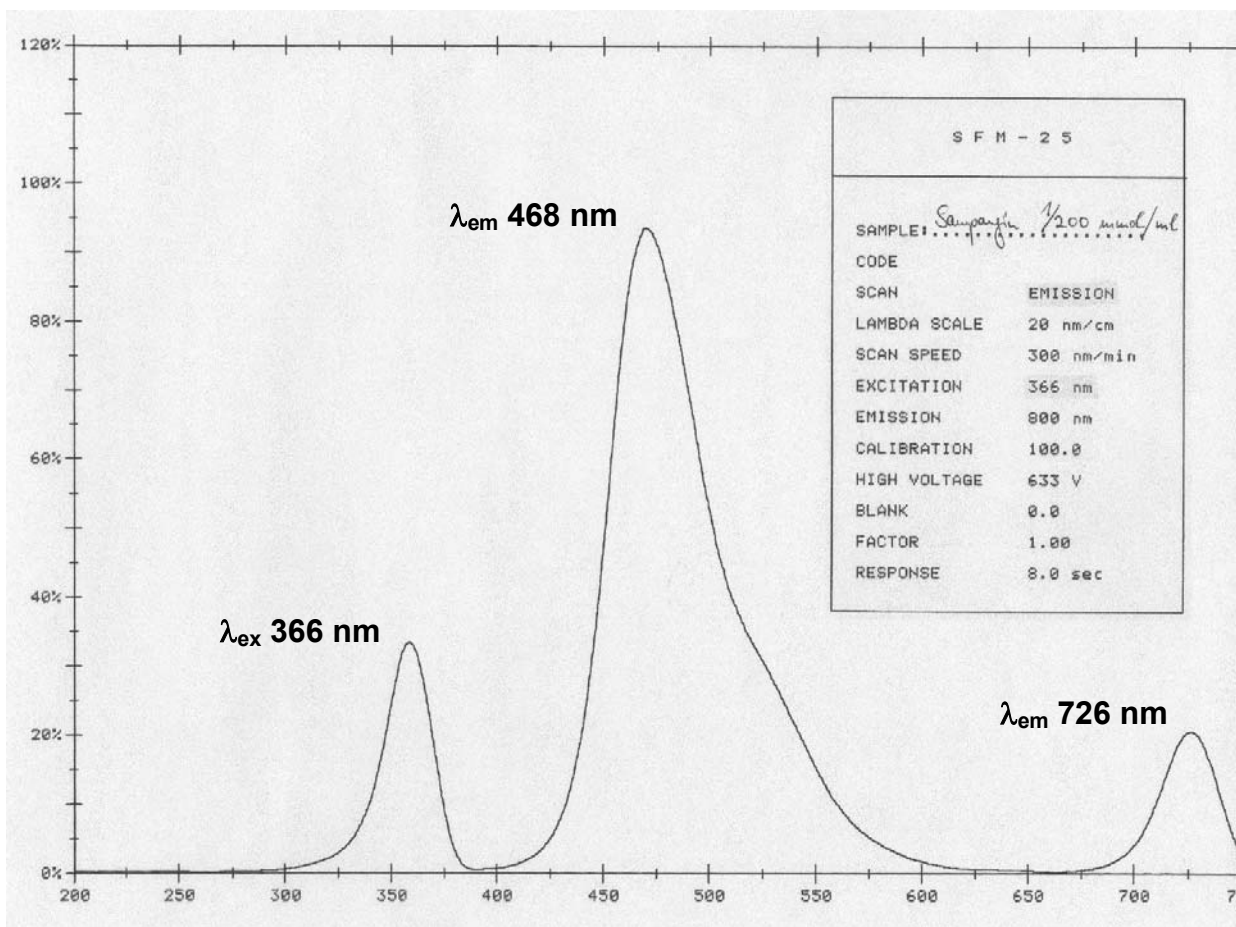


Abb. 166: Fluoreszenzemissionsspektren von Sampangin

## Material und Methoden

### Zellkultur

Es wurde die permanente Zelllinie HEK 293<sup>203</sup> (ATCC<sup>®</sup> #CRL-1573) verwendet. HEK Zellen sind humane embryonale Nierenzellen (human embryonic kidney cells), die einen Teil des humanen Adenovirus Typ 5-Genoms enthalten und dadurch immortal geworden sind. Bei den HEK Zellen handelt es sich um adhärenente Zellen, die in

sogenannten Monolayern, angeheftet an Plastik-Kulturgefäße aus Polystyrol (Sarstedt) wachsen.

Als Zellkulturmedium diente DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Biowittaker, Verviers/ Belgium), mit 10 % FKS (fetales Kälberserum, Biochrom KG, Berlin/ Deutschland), 2mM L-Glutamin (Life technologies, Eggenstein, Germany) und Penicillin (100 units/ml) / Streptomycin (100 µg/ml) (PAN, Biotech GmbH, Aidenbach/ Deutschland).

Die Zellen wurden in Brutschränken bei 37 °C und zur Konstanthaltung des pH-Werts bei einer CO<sub>2</sub>-Konzentration von 6% im Medium kultiviert. Alle verwendeten Lösungen wurden vor Gebrauch auf 37 °C vorgewärmt. Die Zellen wurden in Gefrierstocks bei -196 °C gelagert. Bei 80 %iger Konfluenz wurden die Zellen passagiert. Nach drei Wochen wurde ein frischer Stock aufgetaut und in eine Kulturflasche mit Medium ausgesät.

Für den Versuch wurden die Zellen mit PBS (phosphate buffered saline) gewaschen und mit 0,05 % Trypsin/ 0,02 % EDTA abgelöst. Anschließend wurden sie auf mit Collagen G (Biochrom KG, Berlin, Germany) beschichteten Glasplättchen in einer 12-well Platte ausgesät (50.000 Zellen pro Well). In diesen Kulturplatten wurde mit der Sampangin-PBS-DMSO-Lösung inkubiert.

#### Candida-Zellkultur (*Candida glabrata*)

Es wurde der Stamm *Candida glabrata* (DSM 70615) als Schrägagar von der Deutschen Sammlung Mikroorganismen (Braunschweig) bezogen. Mittels einer Impföse wurde er alle zwei Wochen in ein Flüssignährmedium überimpft. Das Nährmedium bestand aus 35.2 g AC Agar (Fa. Sigma) ad 2000 ml Wasser. Es wurde analog der Beschreibung beim Agardiffusionstest autoklaviert, jedoch im Anschluss in Erlenmeyerkolben überführt. Die beimpften Medien wurden in Brutschränken bei 28 °C gelagert.

#### Verwendete Lösungen

PBS (pH 7.4):

NaCl	140,0 mMol	8,181 [g/l]
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	6,5 mMol	0,992 [g/l]
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,5 mMol	0,204 [g/l]
KCl	2,7 mMol	0,209 [g/l]

0,05%Trypsin/ 0,02%EDTA:

Stammlösung 0,5%Trypsin/ 0,2% EDTA (Biochrom)  
mit PBS 1:10 verdünnen; Lagerung bei  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### *Sampangin Zugabe*

In Anlehnung an die Dosis-Wachstumskurve von Sampangin bei *Candida albicans* wurde eine 12 mM Sampangin-Stammlösung in DMSO für die Molekularbiologie (> 99.5 % p.a., Fa. Roth) hergestellt, die durch anschließendes Verdünnen im Medium der angestrebten Zielkonzentration von 12  $\mu\text{M}$  entsprach.

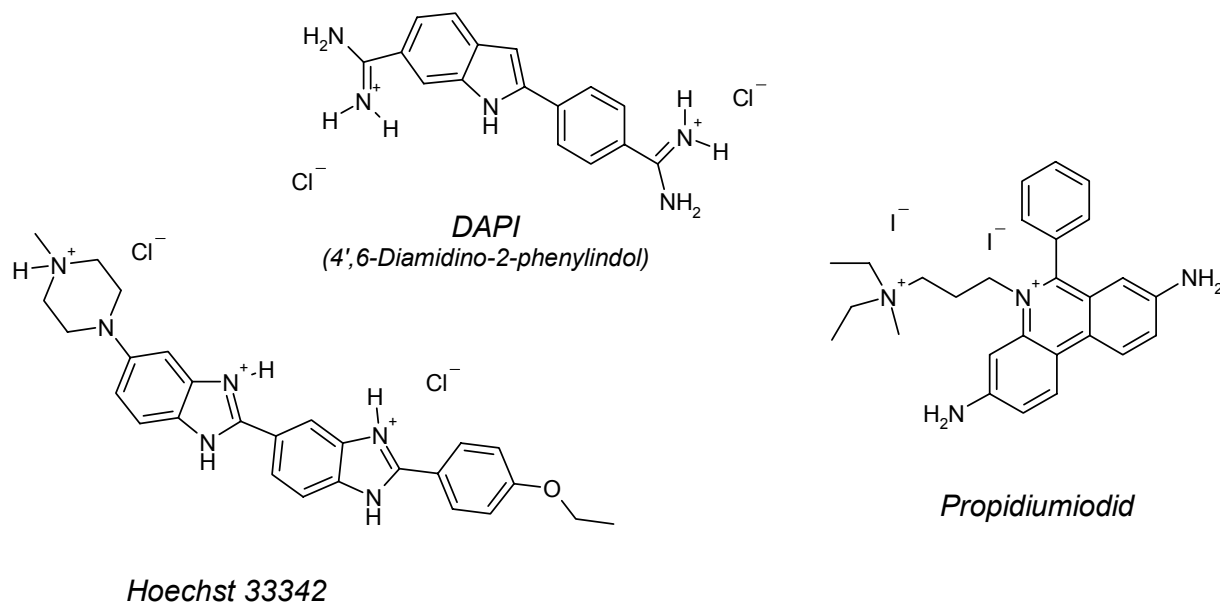
In einer ersten Untersuchungsreihe wurden Inkubationszeiten von 30, 60, 90 und 120 min gewählt. Da keine Unterschiede nach mehr als 60 minütiger Stimulation mikroskopisch erkennbar waren, folgte eine zweite Untersuchungsreihe mit 15, 30, 45 und 60 min Inkubationszeit.

### *Präparateerstellung und Konfokal Lasermikroskopie*

Im Anschluss an die Inkubation mit Sampangin wurden die HEK-Zellen dreimal mit je 500  $\mu\text{l}$  PBS gewaschen und mit einem aushärtenden mounting medium (Permafluor<sup>R</sup>, Fa. Beckman Coulter) auf Objektträger eingedeckelt. Diese wurden dann umgehend mit dem Konfokal-Lasermikroskop (LSM 510 Meta, Carl Zeiss) untersucht. Zur Anregung wurde der bereits o. a. UV-Laser mit einer Wellenlänge 351 nm verwendet.

Da bei Fluoreszenzmikroskopen die Option besteht mit einem herkömmlichen Kontrastverfahren, wie z. B. dem Differentiellen Interferenzkontrast (DIC) Transmissionsbilder aufnehmen zu können, diese mit einem Fluoreszenzbild zu überlagern, konnte die Lokalisation der Fluoreszenz an Hand erkennbarer zellulärer Detailstrukturen abgesichert werden.

Darüber hinaus wurde durch Parallelexperimente mit gängigen Zellkernfarbstoffen wie Hoechst 33342 oder DAPI durch die DIC-Darstellung der Zellkern eindeutig identifiziert. Versuche, den Zellkern bei mit Sampangin inkubierten HEK-Zellen mittels gängiger Fluoreszenzfarbstoffe anzufärben, scheiterten an dem zu ähnlichen Emissionsspektren von Sampangin und Zellkernfarbstoffen. Als Alternative hätte man den Zellkern noch mit Propidiumiodid anfärben können, welches im längerwelligen Bereich sowohl angeregt wird als auch emittiert.



**Abb. 167:** Strukturformeln der Farbstoffe Hoechst 33342, DAPI und Propidiumiodid

Schließlich sei noch angemerkt, dass bei Verwendung einer bei Raumtemperatur vier Wochen gelagerten Sampangin-DMSO-PBS-Lösung die bis dahin gemachten und bestätigten Ergebnisse nicht mehr erzielt werden konnten. Bei der Suche nach einem möglichen Grund konnte durch LC-MS/MS-Untersuchungen abgesichert werden, dass es sich nicht mehr um genuines Sampangin handelte. Es zeigte sich im Massenspektrum ein Molekülpeak von  $m/z = 464$ , während der zu erwartende Molekülpeak von  $m/z = 232$  als MS/MS-Peak identifiziert werden konnte. Die kausale Verknüpfung konnte durch die Tandem-MS Messung belegt werden. Die Masse von 464 g/mol lässt im weitesten Sinne auf eine Dimerisierung von Sampangin spekulieren. Bemühungen zur Strukturaufklärung des Produkts mittels NMR waren aber auf Grund der zu geringen vorliegenden Menge und einer vorzunehmenden Isolierung aus DMSO nicht möglich.

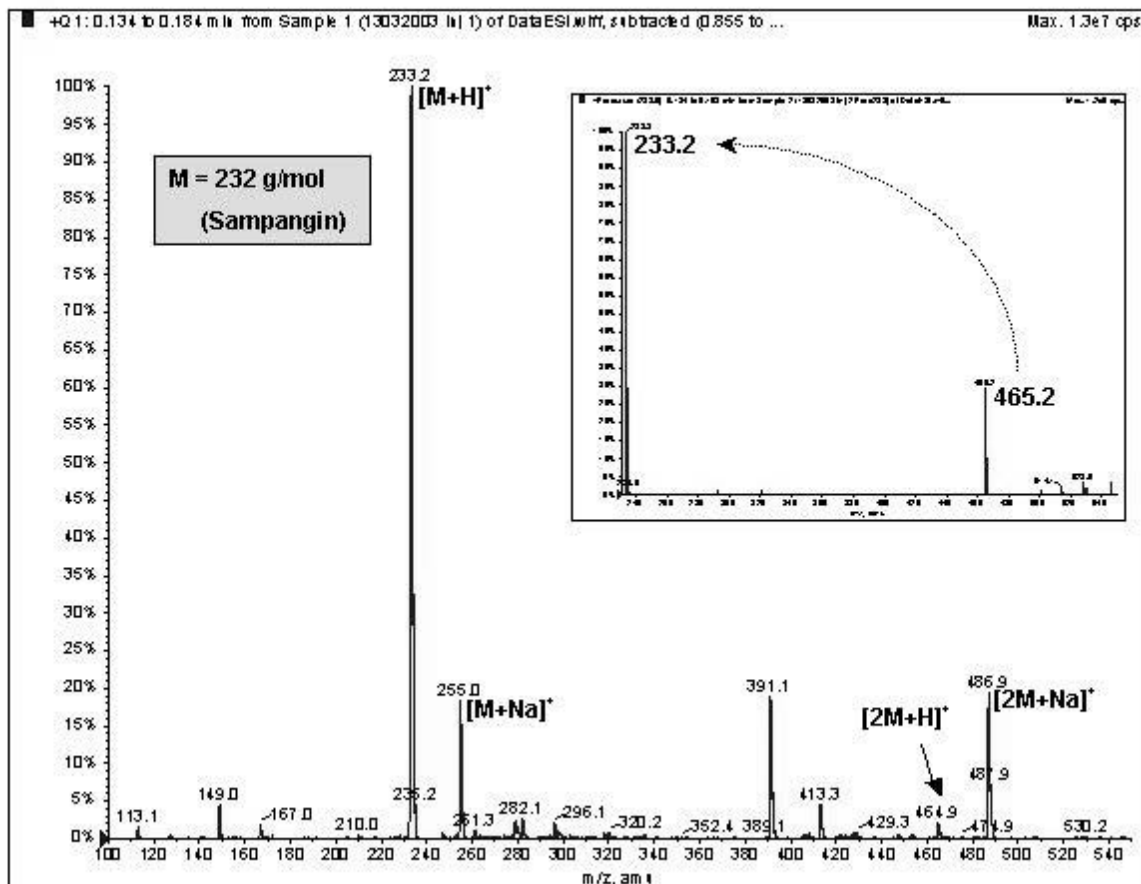


Abb. 168: Massenspektren von Sampangin in DMSO/PBS pH 7.4 (1:1) nach 28 Tagen

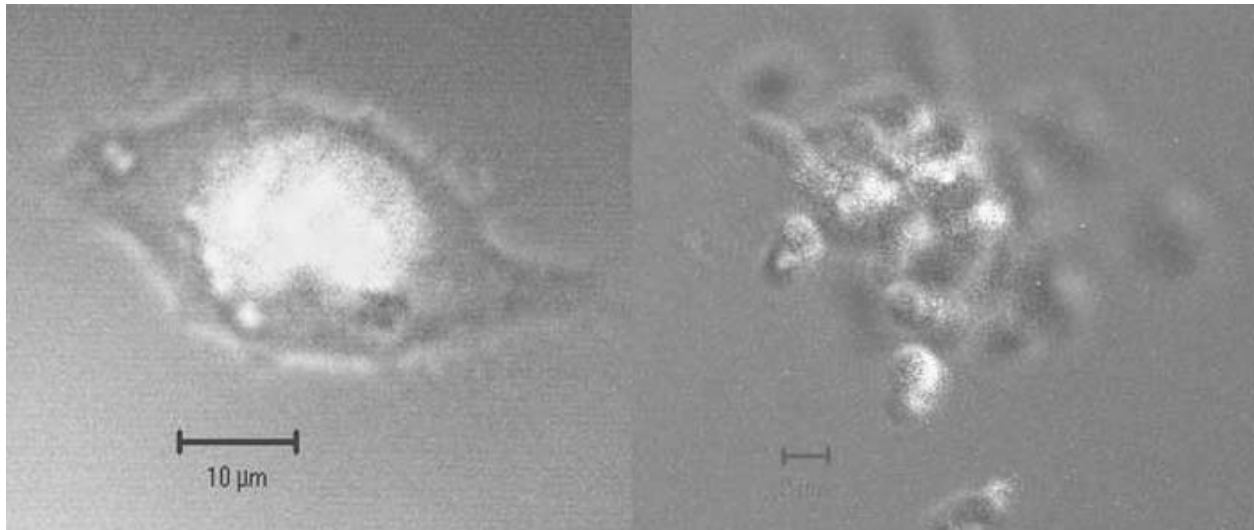
## Ergebnisse und Ausblick

Mit Hilfe der konfokalen LSM konnte eine Methode entwickelt werden, Sampangin nach Stimulation in dosisrelevanter Konzentration (12  $\mu$ M) in Human- (HEK 293) und Pilzzellen (*Candida glabrata*) zu detektieren.

Nach 30-minütiger Stimulation reichert sich Sampangin eindeutig im Zellkern der verwendeten HEK 293-Zellen an. Nach 2-stündiger Exposition zeigen Zellkerne Einschnürungs- und Teilungserscheinungen.

Im gleichen Zeitraum und bei identischer Sampangin-Konzentration fand sich in allen untersuchten *Candida glabrata*-Zellen Sampangin. Eine genauere Lokalisation kann auf Grund der deutlich kleineren Zellgröße jedoch hier nicht vorgenommen werden.





**Abb. 169:** Sampangin in HEK 293-Zellen (links) u. *Candida glabrata*-Zellen (rechts) nach 30 min

Basierend auf der entwickelten Methode sind weitere Untersuchungen mit verschiedenen Konzentrationen an Sampangin in Form einer Verdünnungsreihe sinnvoll. Um umfassendere Aussagen über die Lokalisation von Sampangin in Pilzzellen machen zu können, bietet sich der deutlich größere Keim *Saccharomyces cerevisiae* an. Mit Hilfe eines Yeast Mitochondrial Stain Sampler Kit Y-7530 (Molecular Probes, Leiden/ NL) sollten sich dann auch die Mitochondrien in Hefezellen anfärben lassen.

## Prüfung auf zytotoxische Aktivität

### Allgemeines

Ausgewählte Substanzen der vorliegenden Arbeit wurden bei der Firma ASTA auf ihr zytotoxisches Potenzial und Profil gegenüber vier unterschiedlichen Tumorzelllinien untersucht. Dabei handelte es sich um die folgenden Zelllinien:

- KB (epidermales Karzinom der Mundhöhle)
- L1210 (lymphatische Leukämie der Maus)
- SK-OV-3 (humanes Ovarialkarzinom)
- MCF-7 (Mamma-Adenokarzinom humanen Ursprungs)

Als Testsystem dient der XTT-Assay nach Scudiero<sup>204</sup>. Dieser Assay lehnt sich an den von Mosman<sup>199</sup> 1983 publizierten und auch in unserem Arbeitskreis etablierten MTT-Test an. Der XTT Assay basiert ebenfalls auf einer funktionsfähigen, mitochondrialen Atmungsaktivität als Parameter für die Vitalität der untersuchten Zellen. Als Farbstoff dient das wesentlich weniger giftige Tetrazoliumsalz 2,3-Bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-[(phenylamino)carbonyl]-2H-tetrazoliumhydroxid (XTT), das durch vitale Zellen reduktiv zu einem wasserlöslichen Formazan metabolisiert wird, direkt photometrisch vermessen werden kann. Die von den meisten Tumorzelllinien weniger effiziente Metabolisierung von XTT gegenüber MTT kann durch Zusatz von Phenazinmethosulfat (PMS) deutlich gesteigert werden. Die Versuche wurden als Vierfachmessungen mit einem Laborroboter (Biomek 2000, Beckman) durchgeführt.

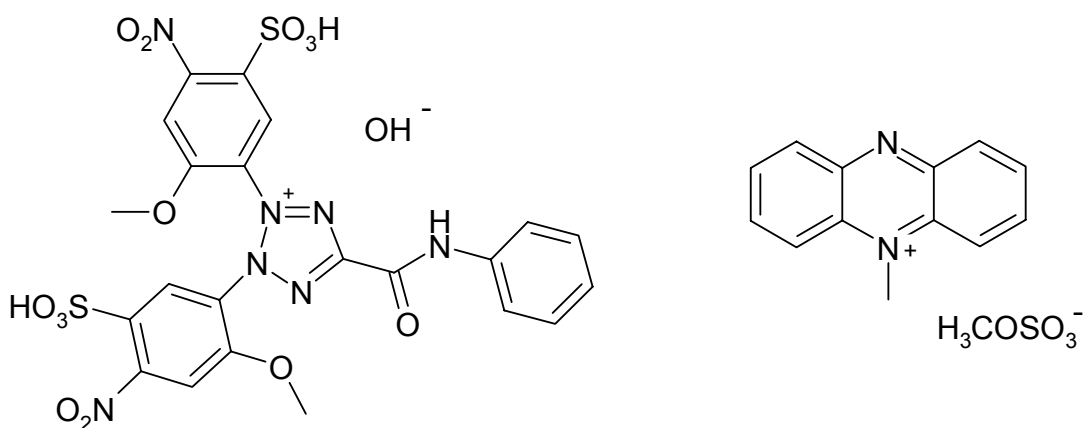


Abb. 170: Strukturformeln von XTT und Phenazinmethosulfat

## Durchführung

Tumorzellen o. a. Zelllinien einer definierten Zellzahl werden in Mikrotiterplatten (100 µl) eingesät und bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> 24 Stunden inkubiert. Von den Testsubstanzen werden Stammlösungen in DMSO angesetzt (333-fach konzentriert gegenüber der höchsten Endkonzentration) und durch Verdünnen fünf Konzentrationen von 3.16 µg/ml bis 0.000316 µg/ml von jeder Testsubstanz hergestellt. Es werden jeweils 50 µl jeder Verdünnung auf die Zellkulturen pipettiert. Anschließend werden die Zellkulturen mit den Testsubstanzen weitere 45 Stunden inkubiert. Danach wird auf jedes Well 75 µl XTT gegeben und 3 Stunden bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert. Anschließend werden die Extinktionen der einzelnen Zellkulturen bei 490 nm vermessen und mit den Kontrollen (ohne Testsubstanz) verglichen.

## Ergebnisse

Von den untersuchten Verbindungen zeigten die meisten Substanzen keinen oder nur in der höchsten der untersuchten Konzentrationen (3.16 µg/ml) einen Inhibitionseffekt auf das Wachstum der verwendeten Tumorzelllinien. Eine Ausnahme stellt das Hydrazon **55** dar, das in der höchsten Konzentration das Wachstum aller vier Zelllinien vollständig hemmen konnte. Bei den Zelllinien KB, L1210 und SK-OV-3 ist eine klare Dosisabhängigkeit der Wirkung zu beobachten, weshalb dieses Syntheseprodukt meiner Arbeit einer *in vivo* Testung zugeführt wurde.

Bei der Frage, weshalb gerade dieses Syntheseprodukt die vorgenannte biologische Aktivität zeigt, während andere, strukturell recht ähnliche Verbindungen nicht einmal ansatzweise eine derartige Aktivität hervorbringen, kam ich zu folgendem Schluss:

Verbindung **55** weist als einziges Syntheseprodukt sowohl das Strukturelement „Chinon“ als auch zwei Wasserstoffatome am terminalen Hydrazon-Stickstoff auf. Sollte diese Kombination für eine zytotoxische Aktivität essentiell sein, bietet sich nachfolgend skizzierter Wirkmechanismus als Erklärung an. Darin kommt es zwischen den beiden vorgenannten Strukturelementen zu einer intramolekularen Redoxreaktion, an dessen Ende elementarer Stickstoff eliminiert wird und ein als Alkylans aktives Carben des zum Hydrochinon reduzierten Grundkörpers als Wirkform entsteht.

Dieser Vorschlag wird einerseits durch die bekannte zytotoxische Wirkung von Alkylantien bestätigt und andererseits durch die strukturellen Gegebenheiten von **55** (Chinon und unsubstituiertes Hydrazon in einem Molekül) gegenüber ähnlichen

Verbindungen (bspw. **58**, **60**, **93**, **94**) gestützt. Die Vorstufe zum reaktiven Carben, die Diazoverbindung, findet sich auch bei den antibiotisch aktiven Kinamycinen<sup>Lit</sup> wieder. Das Hydrazon **55** stellt ein Polymethin, konkret ein Azamerocyanin dar. Durch Protonenwanderung, die durch die mesomere, zwitterionische Form erklärbar ist, könnte eine tautomere Form **A** mit Semichinon-Partialstruktur entstehen. Nochmalige Tautomerisierung würde ein Hydrochinon **B** mit einer Diazomethylseitenkette liefern, die unter Abspaltung von Stickstoff das reaktive Carben **C** ergibt.

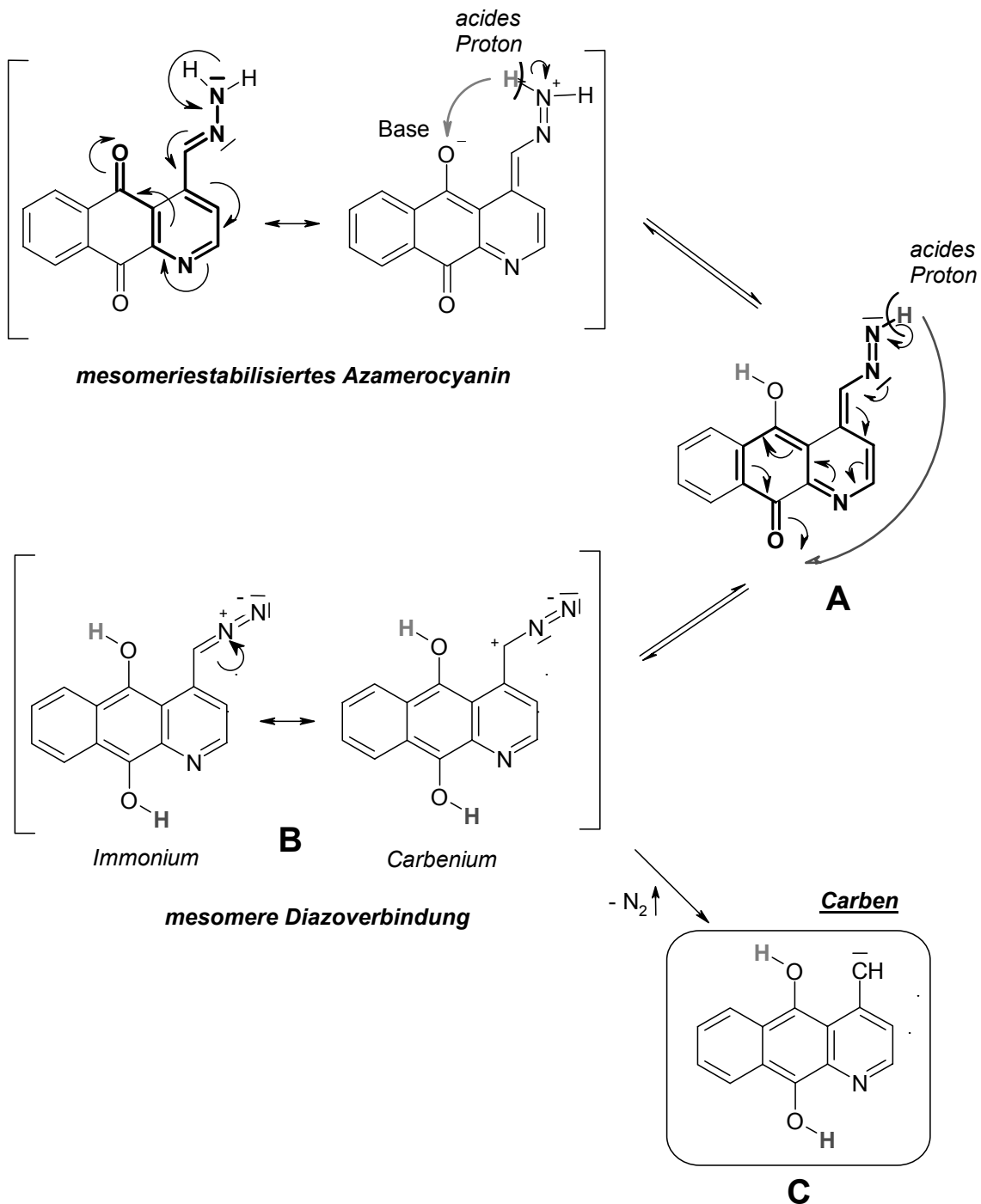
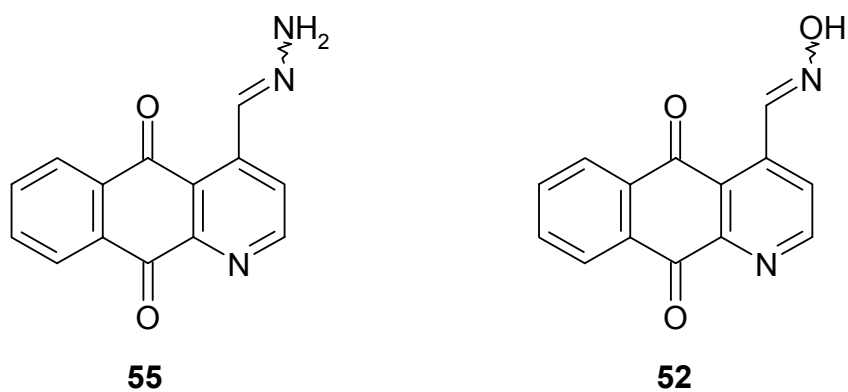


Abb. 171: Vorschlag zum Wirkmechanismus von §XX§ als Alkylans

Abschließend sei erwähnt, dass sich die vorgenannten Aktivitäten durch den in unserem Arbeitskreis inzwischen etablierten MTT-Assay vollständig bestätigt haben.

Zur weiteren Abklärung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen, verbunden mit der eventuellen Patentierbarkeit derartiger Strukturen, wurde der Firma ASTA weitere Syntheseprodukte angeboten. Gegen Ende meiner Arbeit wurde uns bedauerlicherweise mitgeteilt, dass eine weitere Testung aus firmeninternen Gründen nicht mehr erfolgen kann.

Zum Abschluss eine Übersicht über die bei ASTA getesteten Substanzen im Rahmen der vorliegenden Arbeit.



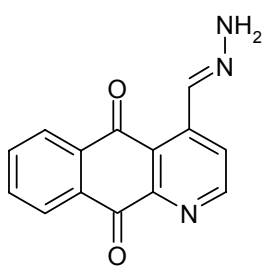
**Abb. 172:** Die bei ASTA zytotoxisch aktivsten Verbindungen

## Zusammenfassung der Biologischen Testung

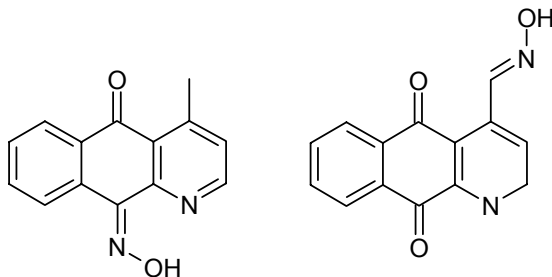
Der Biologischen Testung wurden rund 75 Syntheseprodukte im Rahmen der vorliegenden Arbeit zugeführt.

Gestetet wurde in einem *Vorab-screening* auf antibakterielle und antimykotische Aktivität mittels des Agardiffusionstests. Hierbei auffällige Verbindungen wurden in weiteren Testsystemen auf ihre zytotoxische Aktivität gegenüber HL-60 Zellen, sowie vier weiteren Tumorzelllinien untersucht. Ferner konnten ausgewählte Substanzen in einem Testsystem auf ihre Inhibitionsfähigkeit gegenüber der Ergosterolbiosynthese getestet werden.

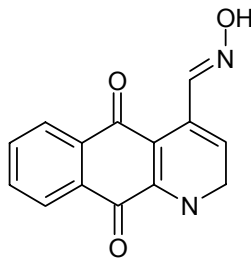
Hinsichtlich zytotoxischer Eigenschaften konnte mit dem Hydrazon **55** eine überaus aktive Struktur synthetisiert werden. Es konnte sogar eine klare Dosisabhängigkeit seiner Wirkung abgelesen werden. Ein möglicher Wirkmechanismus für **55** als Alkylans ist in dieser Arbeit beschrieben. Etwas geringer, aber ebenfalls noch überdurchschnittlich, fiel die zytotoxische Aktivität des Oxims **52** aus. Sein O-Allyl-Derivat **53** verfügt über eine dagegen weit überdurchschnittliche antimykotische und antimikrobielle Aktivität. Cleistopholin-10-Monooxim **50** weist eine moderate, selektive antimykotische Aktivität auf.



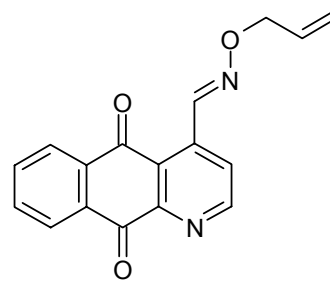
55



50

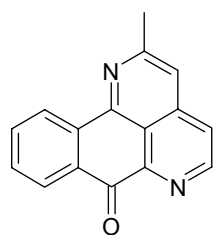


52

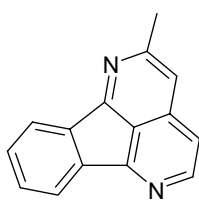


53

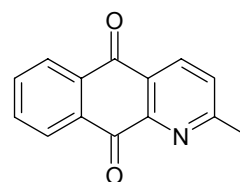
Weiterhin erwiesen sich die neu dargestellten 2-Methyl-derivate, 2-Methylsampangin und 2-Methyleupolauridin, ihren tetracyclischen unsubstituierten Ausgangs-Alkaloiden Sampangin und Eupolauridin in ihrer antimikrobiellen Aktivität als leicht überlegen. Das dem Cleistopholin isomere 2-Methyl-benzo[g]-chinolindion, welches ebenfalls wie die vorgenannten 2-Methyl-Derivate die Methylgruppe in *ortho*-Position zum Heteroatom hat, zeigt eine deutlich erhöhte Aktivität im Vergleich zu der von Cleistopholin.



81



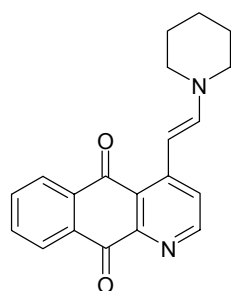
110



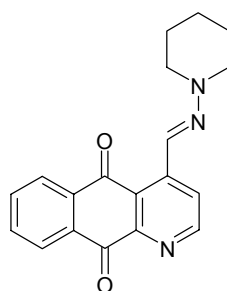
26

Bei den Enaminen zeigt sich das Piperidino-Enamin **73** als einziges Enamin dem Clotrimazol in seiner antimykotischen Aktivität annähernd ebenbürtig. Die anderen Enamine zeigen eine schwächere, aber noch deutliche Aktivität, solange sie sich vom Cleistopholin und nicht vom Onychin ableiten. Das Pyrrolidino-Enamin des Onychins **103** macht da keine Ausnahme.

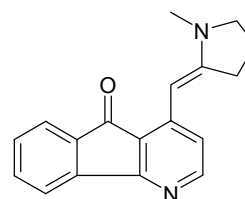
Das Aza-Piperidino-Enamin §61§, welches quasi sowohl dem Piperidino-Enamin ähnelt als auch ein Hydrazon darstellt, ist indes nur sehr mäßig aktiv.



72

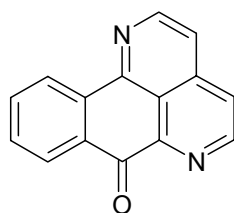


58

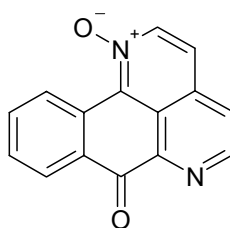


103

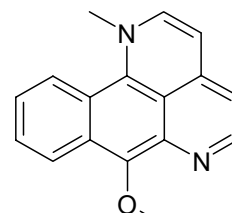
Betrachtet man sich die Syntheseprodukte mit Chinon- bzw. Chinoniminteilstruktur und resümiert ihre Relevanz für eine biologische Aktivität, fällt zunächst die Überlegenheit des Sampangins ins Auge. Seine Aktivität ist sogar dem des Clotrimazols überlegen und dem von Ketoconazol gleichwertig. Durch die selektive Bildung des  $N_1$ -Oxids, am Stickstoffatom des Chinonimins, konnte sie sogar noch etwas gesteigert werden. Wird das Chinoniminsystem wie in **84** blockiert, geht dies mit einem massiven Aktivitätsverlust einher.



77

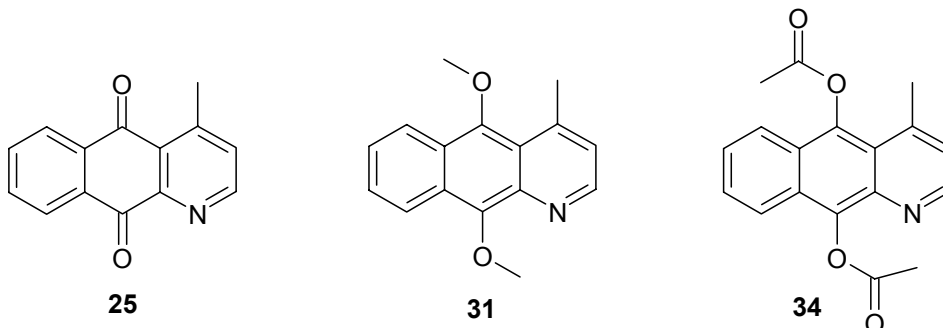


81

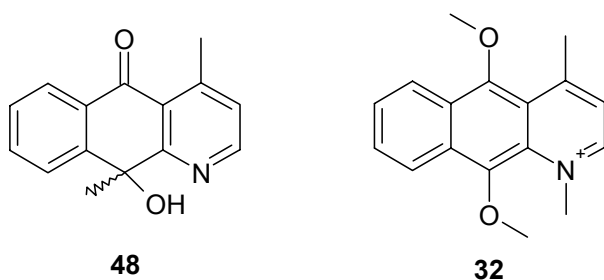


84

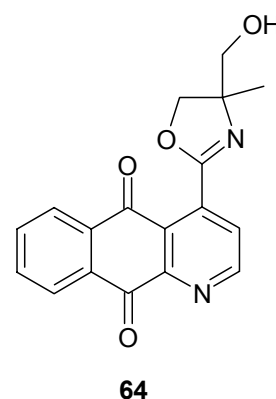
Gleiches lässt sich auch für Cleistopholin **25** und sein Chinonsystem auf einem insgesamt weniger hohem Aktivitätsniveau beobachten. Hier lässt sich **25** mit Annopholin **31** bzw. dem Bisacetoxy-Derivat **34** vergleichen.



Das beiden einzigen Syntheseprodukte mit antimikrobieller und bzgl. *Candida* auch antimykotischer Aktivität trotz fixiertem Chinonsystem sind das Grignard-Produkt **48** des Cleistopholins und das Annopholin-*N*-Methiodid **32**.



Das Aryloxazolin **64** entsprach mit 50 µg der Wirkung von 25 µg Tetracyclin gegenüber allen drei getesteten Bakterien. Bezüglich seiner antimykotischen Aktivität bestach es durch eine selektive antimykotische Aktivität gegenüber *Candida*, die weit über der von Clotrimazol in identischer Dosierung lag.



Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit Sampangin, seinem *N*<sub>1</sub>-Oxid und dem Piperidino-Enamin **73** die aktivsten Syntheseverbindungen vorliegen.

Die Syntheseprodukte mit einem Chinon bzw. Chinoniminsystem sind denen mit fixiertem System überlegen.

Die Strukturmodifikation einer einzigen Methylgruppe an der richtigen Stelle kann bereitseine deutliche Steigerung der biologischen Aktivität mit sich bringen. Von daher sind damit neue Ansätze für weitere Modifikationen gegeben.

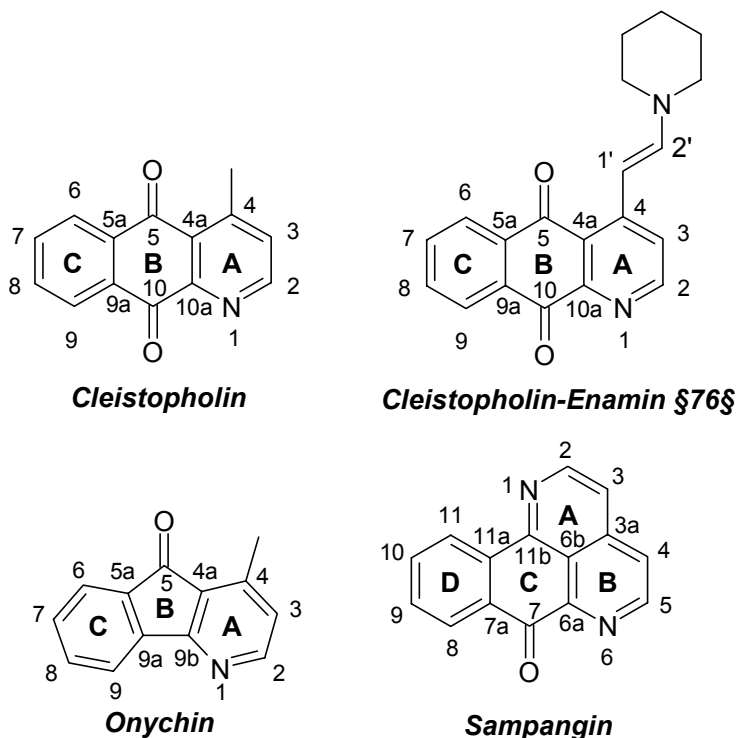


Einen klaren roten Faden über die für eine zytotoxische und antimykotische Aktivität essentiellen Partialstrukturen kann man aus den Ergebnissen dieser Biologischen Testung nicht gewinnen.

Es lassen sich jedoch interessante Erkenntnisse für zukünftige Strukturvariationen ableiten.

## G.Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten die strukturverwandten antimikrobiell und zytotoxisch aktiven Annonaceen-Alkaloide Cleistopholin, Sampangin und Onychin, sowie das Enamin **73** als dabei aufgetretenes Syntheseintermediat, vielfältig in ihrer Struktur modifiziert werden, um weitere Erkenntnisse zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu gewinnen.

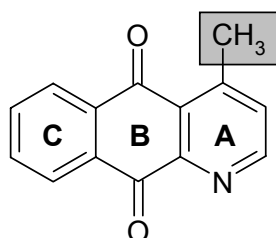


Konkret waren folgende Aspekte von vorrangigem Interesse:

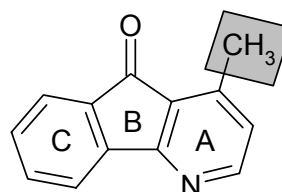
1. Die Durchführung von Strukturmodifikationen an den Grundkörpern durch Derivatisierung und Funktionalisierung der angeführten Naturstoffe und der Synthesezwischenstufe **73**.
2. Die Darstellung von substituierten Verbindungen mit Grundgerüst-Variationen durch modifizierte Synthesebausteine in *de novo*-Synthesen.
3. Die Darstellung stabilerer und besser löslicher Analoga des zytotoxisch aktiven Enamins **73**.

Hinsichtlich strukturmodifizierter Grundkörper gelang es, die CH-acide  $\gamma$ -Picolin-partialstruktur des Azaanthrachinons Cleistopholin und des Azafluorenons Onychin in die entsprechenden Alkohole, Aldehyde und Carbonsäuren zu überführen. Eine Schlüsselrolle nahm dabei der jeweilige Aldehyd ein, da von diesem durch Reduktion bzw. Oxidation der entsprechende Alkohol bzw. die entsprechende Carbonsäure glatt zu erhalten waren.

Der Aldehyd konnte auf mehreren Wegen dargestellt werden, wobei eine Methode nach *Minisci* mit annähernd quantitativer Ausbeute die effektivste Syntheseoption ermöglichte.



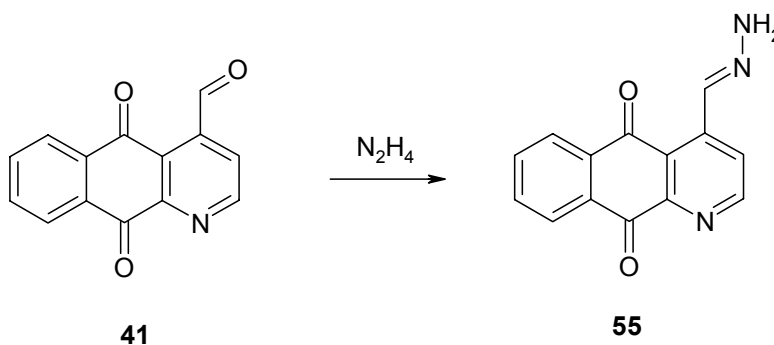
**Cleistopholin**



**Onychin**

Auf Grund der im Vergleich zu Onychin überlegenen biologischen Aktivitäten von Cleistopholin und Sampangin stand vor allem das Azaanthrachinon und das Oxoazaporphin im Mittelpunkt dieser Arbeit.

Ausgehend von dem Aldehyd **41** gelang die Darstellung des Hydrazons **55**, das eine ausserordentlich starke zytotoxische Aktivität besitzt.



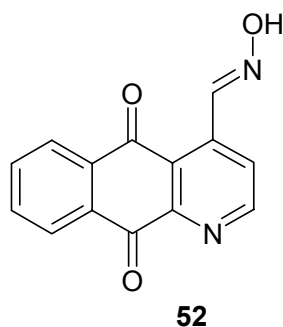
**41**

**55**

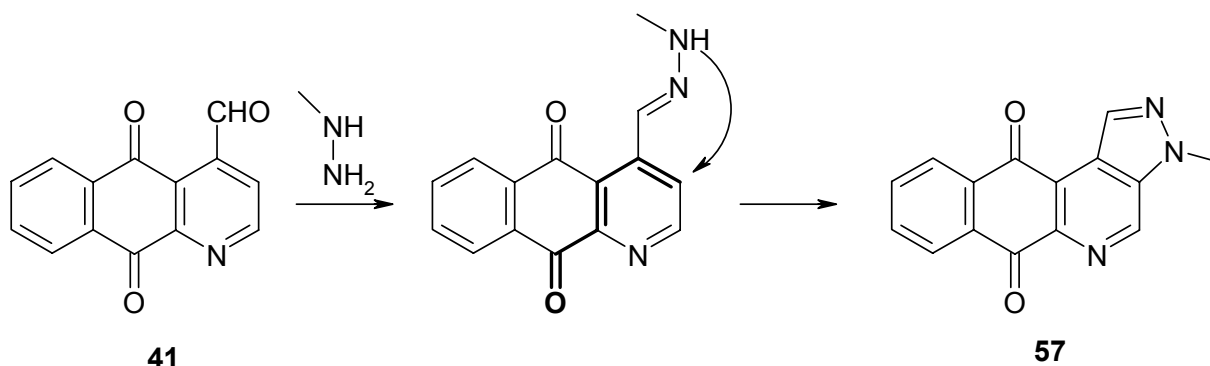
Gegenüber vier verschiedenen Tumorzelllinien hemmte es deren Proliferation bei einer eingesetzten Anfangskonzentration von 3,16  $\mu\text{g/ml}$  vollständig. Darüber hinaus zeigte es bei drei der vier Zelllinien eine klare Dosisabhängigkeit seiner zytotoxischen Aktivität und war noch im Konzentrationsbereich von 31,6  $\text{ng/ml}$  signifikant zytotoxisch aktiv. Die

Verbindung wurde auf Grund dessen für die *in vivo*-Testung vorgeschlagen. Hinsichtlich eines möglichen Wirkmechanismus findet sich eine Hypothese, dass das Hydrazone als Alkylans via eines Carbens als reaktive Spezies wirken kann. Dieser Vorschlag wird durch verschiedene Umstände gestützt.

Darüber hinaus ist auch für das Oxim **52** eine beachtliche zytotoxische Aktivität beobachtet wurden. Sie bewegt sich jedoch auf einem ca. um den Faktor 10 schwächeren Niveau.



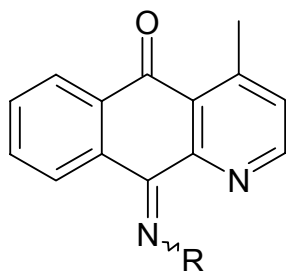
Im Rahmen der Synthese variiertes Hydrazone, die zum Zwecke des Erkenntnisgewinns zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen unternommen wurden, kam es zur überraschenden Bildung tetracyclischer Pyrazole.



Durch Aufklärung ihrer Struktur und der Voraussetzungen für ihre Entstehung im Rahmen einer Cyclisierungsreaktion konnte das Verständnis für die chemischen Reaktivitäten von Cleistopholin und auch für Sampangin relevant ergänzt werden.

Desgleichen konnte die unterschiedliche Reaktivität der Carbonylgruppen innerhalb des Chinons im Cleistopholin hinreichend beleuchtet werden. Weil die Carbonylgruppe am C-5 in Vinylogie zum heteroaromatischen Stickstoffatom des anellierten Pyridins steht, ist sie signifikant weniger reaktiv als die Carbonylgruppe am C-10. Auf Grund dessen

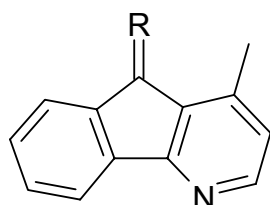
entstanden monosubstituierte Cleistopholine bei Umsetzung mit primären Aminen und ihren Derivaten.



R = OH **50**

R = N-NH-C(=S)NH<sub>2</sub> **49**

Im Vergleich dazu verfügt die gleichfalls in Vinylogie zum heteroaromatischen Stickstoffatom des anellierten Pyridins stehende Carbonylgruppe von Onychin über eine höhere Reaktivität. Es lassen sich zahlreiche Azomethine mit der Carbonylgruppe am C-5 darstellen.



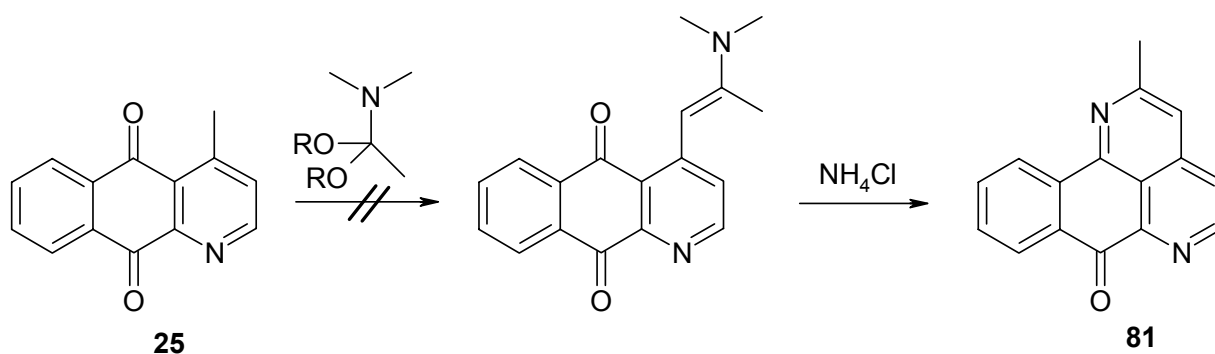
R = N-NH<sub>2</sub> **93**

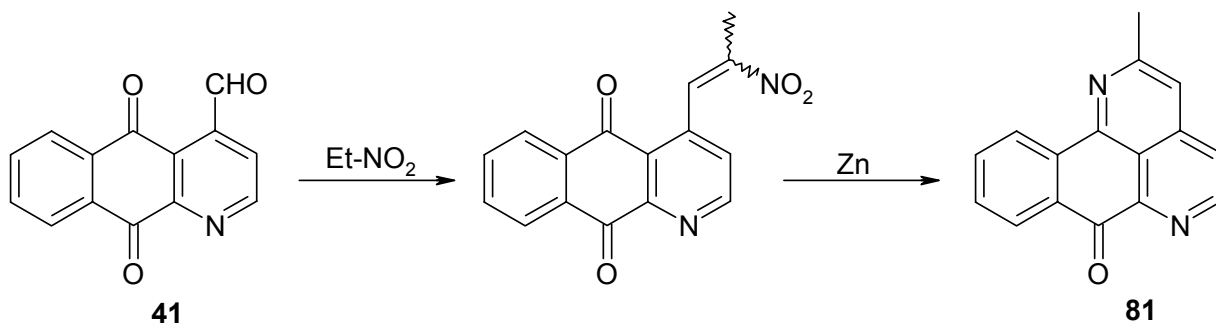
R = N-NMe<sub>2</sub> **94**

R = N-NH-C(=S)NH<sub>2</sub> **96**

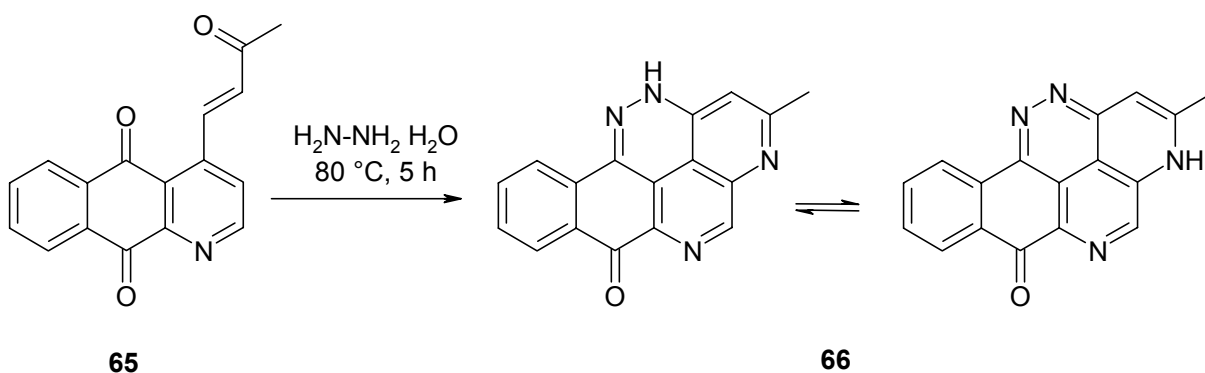
Diese nicht unerhebliche Divergenz in dem chemischen Verhalten der ansonsten strukturell ähnlichen Alkaloide Onychin und Cleistopholin konnte während der gesamten Arbeit herausgearbeitet werden.

So liess sich Cleistopholin im Gegensatz zu Onychin nicht durch ein Acetamid-Acetal in das verzweigte Enamin überführen, um durch nachfolgende Cyclisierung zum 2-Methylsampangin zu gelangen. Trotz intensiver Bemühungen und zahlreicher Variationen gelang die Darstellung von 2-Methylsampangin erst durch eine ganz neue Synthesestrategie. Hierbei wurde der Aldehyd **41** mit Nitroethan kondensiert und das entstandene Nitroolefin nach Reduktion direkt zur Zielverbindung cyclisiert.

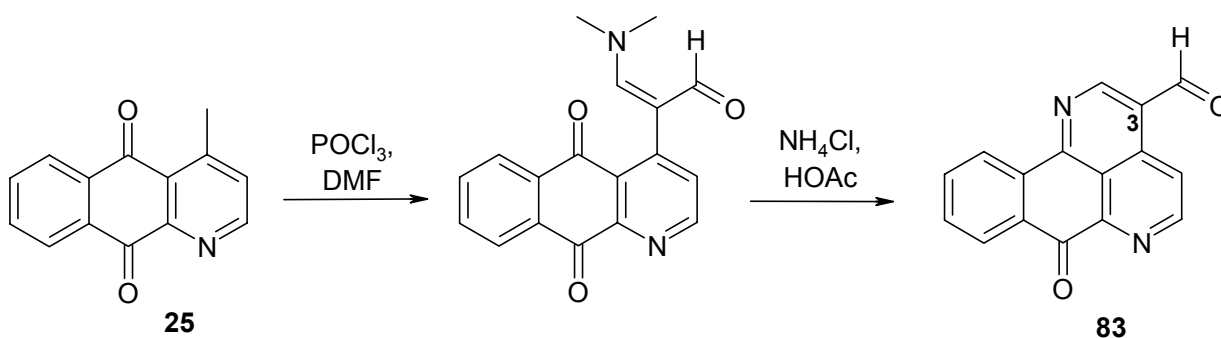




Da das ursprünglich synthetisierte Hydrazone **55** auch nach vielfältigen Modifikationen die überlegenste biologische Aktivität zeigte, gelang es durch eine Wittig Reaktion die Verbindung **65** darzustellen. Sie sollte ebenfalls zum Hydrazone umgesetzt werden, um die Relevanz des Abstands des Hydrazons zum aromatischen Grundkörper untersuchen zu können. Dabei kam es zur Bildung eines völlig neuen Pentacyclus, deren Struktur und Entstehung plausibel erörtert werden konnte.

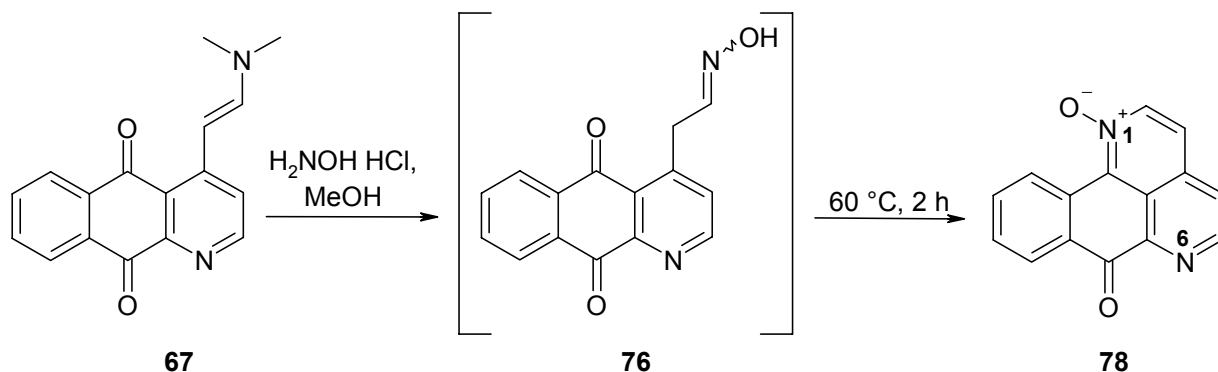


Durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid und DMF konnte aus Cleistopholin ein Formylenamin dargestellt werden. Diese konnte mit Ammoniumchlorid *in situ* zum Sampangin-3-carbaldehyd cyclisiert werden, womit die vielseitigste funktionelle Gruppe dieser Arbeit in den Sampangin-Grundkörper eingebracht werden konnte.



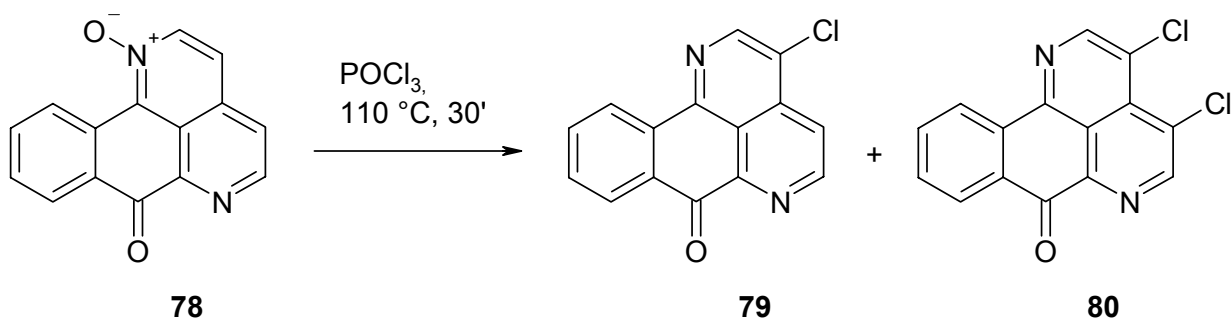
Die Reaktion vom gut zugänglichen Enamin **67** mit Hydroxylamin Hydrochlorid konnte durch Wahl der geeigneten Reaktionsbedingungen entweder auf der Stufe des

offenkettigen Arylacetaldehydoxims **76** gestoppt werden oder zum spontanen Ringschluss gebracht werden. Auf diesem Wege war die selektive Bildung des  $N_1$ -Oxids von Sampangin gelungen.



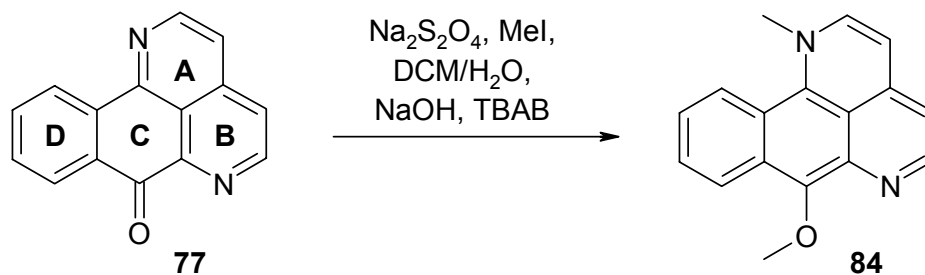
Dies ist einerseits bemerkenswert, weil mit den klassischen Methoden lediglich das  $N_6$ -Oxid von Sampangin zugänglich war und andererseits konnte damit die biologische Aktivität des bereits sehr aktiven Naturstoffs noch einmal erhöht werden. Zudem gelang damit die Darstellung eines N-Oxids von einem natürlich vorkommenden Chinonimin.

Das  $N_1$ -Oxid konnte durch Reaktion mit Phosphoroxychlorid in das 3-Chlorsampangin und 3,4-Dichlorsampangin überführt werden.

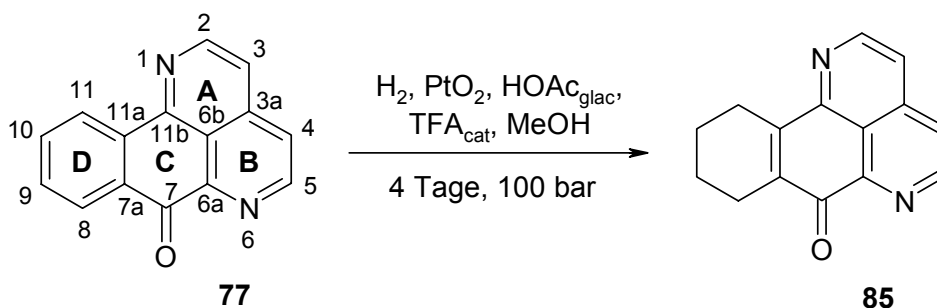


Nach diesen Strukturmodifikationen in den Ringen A und B von Sampangin gelangen auch noch Strukturvariationen in den Ringen C und D.

So gelang durch reduktive Methylierung die Synthese eines Sampangin-Analogons ohne Chinonimin-Partialstruktur. Dies ist insofern erwähnenswert, da mit der Chinonimin-Partialstruktur ein für die biologische Aktivität essentielles Strukturelement verbunden wird.

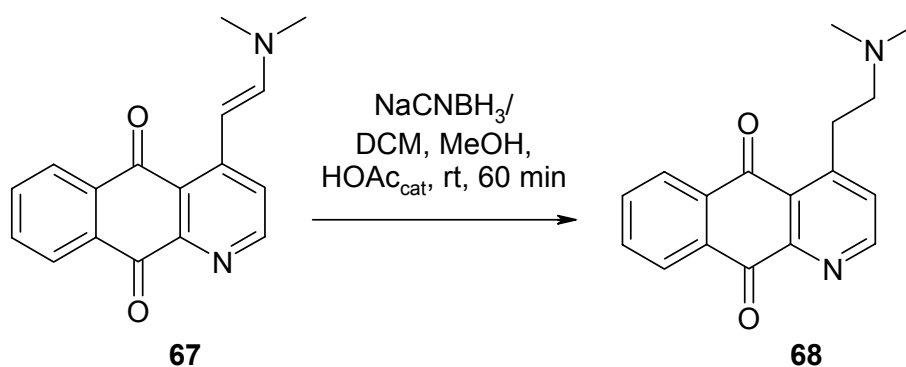


In einer gezielten Hydrierung des reinen carbocyclischen Ring D konnte schließlich auch noch ein Sampangin-Derivat dargestellt werden, dass nicht planar ist. Die Planarität von Sampangin soll für eine mögliche Interkalation mit der DNA verantwortlich sein.



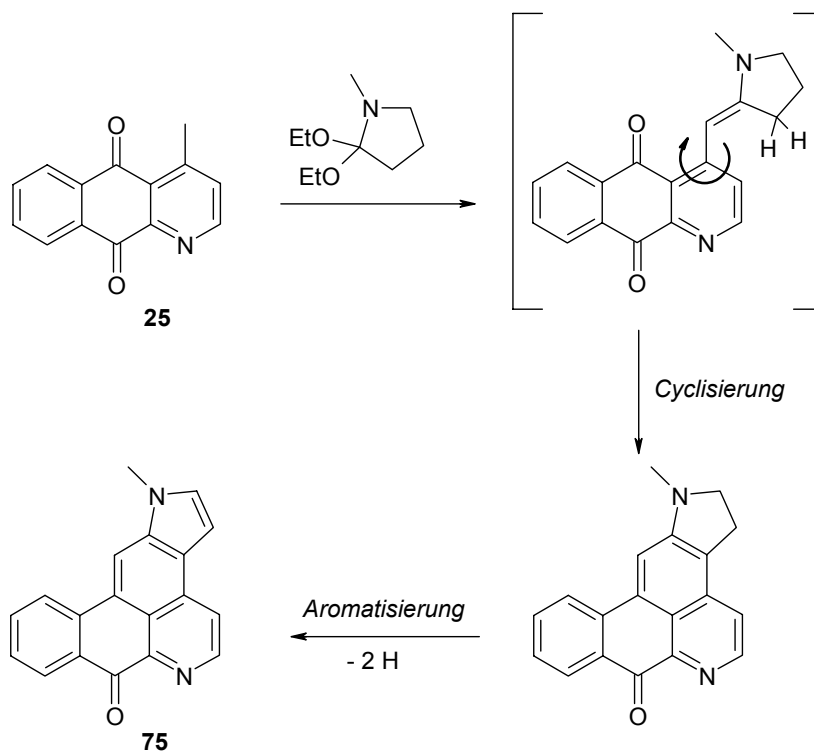
Da das Piperidino-Enamin in einer Testung beim NCI erst auf Grund seiner eingeschränkten Löslichkeit und seiner zu geringen Stabilität ausgemustert wurde und nicht in Folge mangelnder biologischer Aktivität, galt es, durch Derivatisierung und Modifikation zu stabileren und besser löslichen Analoga zu kommen.

In diesem Zusammenhang gelang nach intensiven Bemühungen sowohl die selektive Reduktion des Enamins zum Amin mit unkomplizierter Aufarbeitung als auch die Entwicklung verschiedener Darstellungsmöglichkeiten weiterer Enamine mit fast beliebiger Substitution.

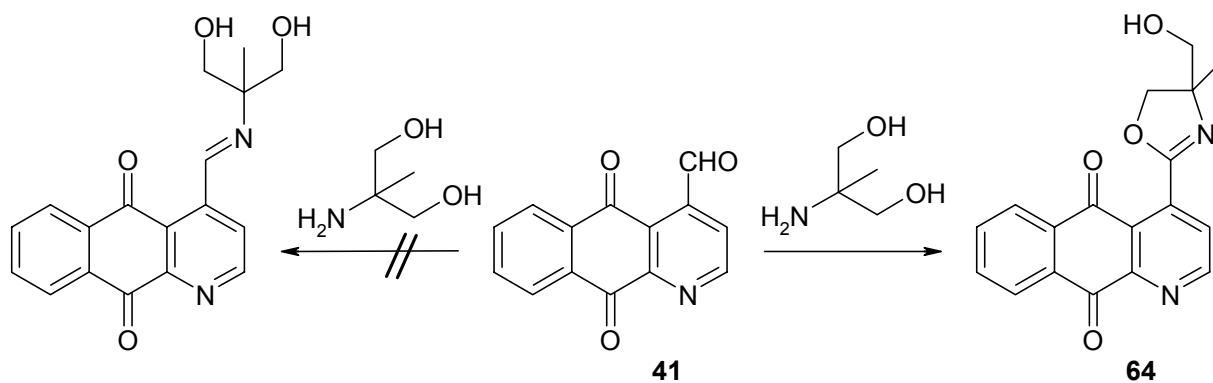




Während dieser Arbeiten ergab die Umsetzung von Cleistopholin mit 2,2-Diethoxy-*N*-methylpyrrolidin, das als Lactamacetal eingesetzt wurde, nicht das angestrebte Enamin **103**. Stattdessen entstand durch sofortige Kondensation mit der weniger reaktiven Carbonylgruppe des Chinons und abschließender oxidativen Aromatisierung ein bislang unbeschriebener Pentacyclus in Form von **75**.



Bei dem Versuch, den Aldehyd **41** mit der pharmakophoren Seitenkette 2-Amino-2-methyl-1,3-propanediol zum entsprechenden Imin umzusetzen, entstand unter oxidativer Cyclisierung das Aryloxazolin **64**.



## H. Experimenteller Teil

### *Allgemeine Angaben*

Im Rahmen des Experimentellen Teils der vorliegenden Arbeit wurden nur solche Verbindungen aufgenommen, die ausreichend charakterisiert werden konnten. Bereits literaturbekannte Synthesewegstufen oder –endprodukte sind nur dann aufgeführt worden, wenn sie auf einem neuen Weg dargestellt werden konnten oder um bislang unbekanntes Daten ergänzt werden konnten. Sind bei einigen Substanzen Kernresonanzdaten in einem zweiten deuterierten Lösungsmittel erhoben worden, so diente dies der Signalabklärung von darauf aufbauenden Synthesestufen, die nur in einem anderen Lösungsmittel als die Vorstufe vermessen werden konnten.

#### **Folgende Geräte wurden zur Ermittlung analytischer Daten eingesetzt:**

Schmelzpunktbestimmung	Schmelzpunktapparatur BÜCHI Melting Point B-540. [Die Schmelzpunkte sind in „°C“ angegeben und nicht korrigiert.]
UV/Vis-Spektrometer	Jasco UV V530
IR-Spektrometer	Jasco FT/IR-400 bzw. Perkin Elmer 881 IR- 1600 FTIR- und FTIR-Paragon 1000 Spektrometer
<sup>1</sup> H-NMR-Spektrometer	GSX 400 (400 MHz) bzw. JNMR-GX 500 (500 MHz) (Fa. Jeol)
<sup>13</sup> C-NMR-Spektrometer	GSX 400 (100 MHz) bzw. JNMR-GX 500 (125 MHz) (Fa. Jeol)
Massenspektrometer	Hewlett Packard 5989 A Mass Spektrometer
Elementaranalyse	Elementaranalysator Vario EL

#### **Spektroskopische Daten**

IR-Spektren	Festsubstanzen wurden als KBr-Pressling gemessen, ölige bzw. flüssige Syntheseprodukte via NaCl-Fenster
<sup>1</sup> H-NMR-Spektren	Bei den in organischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur bzw. bei 60 °C aufgenommenen 400 MHz-Spektren wurde als interner Standard

	Tetramethylsilan (TMS), $\delta = 0.00$ ppm, zugegeben.
<sup>13</sup> C-NMR-Spektren	Bei den in organischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur bzw. bei 60 °C aufgenommenen 100 MHz- bzw. 125 MHz-Spektren wurde als interner Standard Tetramethylsilan (TMS), $\delta = 0.00$ ppm, zugegeben
Massenspektren	Die Spektren wurden mit 70 eV Anregungsenergie und 100 mA, bzw. mit 59980 Partikel Beam LC/MS Interphase, aufgenommen. Die Ionisierung erfolgte mit Methan als Reaktandgas; zum Einsatz gekommene Methoden waren: CI, APCI, DIE, ESI.

### Arbeitstechniken

Die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte wurde durch Flashchromatographie mit Flashsäulen der Grössen 250 bis 1350 ml (Fa. Merck) unter Verwendung von Kieselgel 60 der mittleren Korngrösse 0.040-0.063 mm (Fa. Merck) durchgeführt. Die Elutionsmittel werden bei den einzelnen Arbeitsvorschriften angegeben.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigfolien Kieselgel 60<sub>254</sub> (Fa. Macherey-Nagel) verwendet.

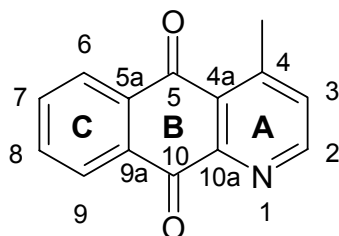
Alle handelsüblichen Lösungsmittel wurden vor Verwendung unter einer Stickstoffatmosphäre destilliert, sofern sie nicht mittels *crown cap*-Versiegelung vom Großhandel (Sigma-Aldrich Chemie GmbH) bezogen wurden. Dichlormethan wurde zuvor über Calciumchlorid, Methanol wurde über Magnesiumspäne und Molsieb (3 Å) und Tetrahydrofuran (THF) wurde zuvor über Natrium-Benzophenon-Ketyl unter Rückfluss erhitzt. Der Wassergehalt wurde mit Hilfe der *Karl Fischer* Methode überprüft. Feuchtigkeitsempfindliche Substanzen wurden mittels Einmalspritzen über Septen zugegeben.

Die Angaben zur Ausbeute beziehen sich auf die durch Umkristallisation, Destillation oder Säulenchromatographie gereinigte Substanz.

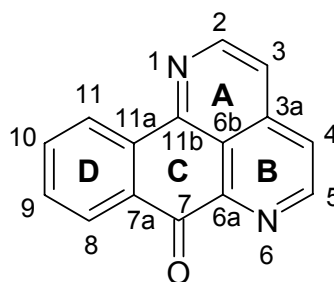
Als Software wurden Office 2000 (Fa. Microsoft), ISIS/Draw 2.4 (Fa. MDL Information Systems) und LSM 5 Image Browser (Fa. Carl Zeiss) genutzt.

## Nomenklatur

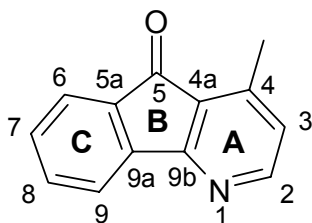
Bei den fünf nachfolgend aufgeführten Alkaloidgrundkörpern wurden folgende Bezifferungen und Ringbezeichnungen im experimentellen Teil zu Grunde gelegt. Für die Trivialnamen können je nach IUPAC-Regeln, der Austauschnomenklatur bzw. basierend auf den Trivialnamen nachstehend aufgeführte Bezeichnungen verwendet werden. In Abhängigkeit von der Priorität funktioneller Gruppen kann es bei Derivaten, die sich von den Grundkörpern ableiten, zu abweichenden Bezeichnungen kommen. Im Falle neuartiger Grundkörper wurde mit Hilfe der Austauschnomenklatur versucht, zu eingängigen Bezeichnungen zu gelangen.



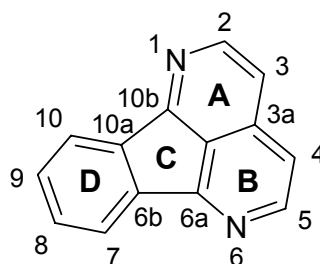
**4-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion**  
(*Cleistopholin*)



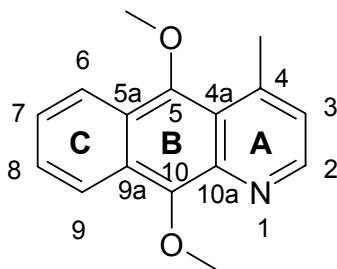
**1,6-Diaza-benzo[delanthracen-7-on  
7H-Naphtho[1,2,3-ij][2,7]naphthyridin-7-on**  
(*Sampangin*)



(*Onychin*)



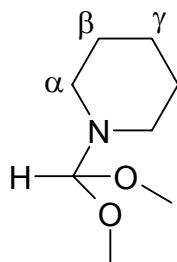
**Indeno[1,2,3-ij][2,7]naphthyridin**  
(*Eupolauridin*)



**5,10-Dimethoxy-4-methyl-benzo[g]chinolin**  
(*Annopholin*)

## Beschreibung der Substanzen

### 1-Dimethoxymethyl-piperidin (1)



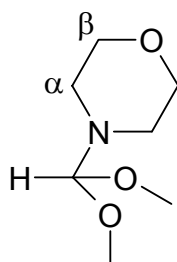
(159.23)

**Arbeitsvorschrift:**Hergestellt nach Lit.<sup>109</sup>.**Ausbeute:** 63 % (Lit.<sup>256</sup>: 60 %)

farblose Flüssigkeit

**Sdp.:** 82 - 84 °C bei 20 mbar; (Lit.<sup>256</sup>: 83 °C bei 15 Torr)**MS (APCI+):**m/z (%) = 160 (76) [M]<sup>+1</sup>, 130 (47), 85 (100).**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 4.35 (s, 1 H, CH), 3.34 (s, 6 H, 2 OCH<sub>3</sub>), 2.59 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4 H, 2x 2 $\alpha$ -H), 1.53 (tt,  $J = 5.7, 5.0$  Hz, 4 H, 2x 2 $\beta$ -H), 1.45 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2 H,  $\gamma$ -H)**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):** $\delta$  (ppm) = 113.1 (CH), 53.4 (2 OCH<sub>3</sub>), 46.6 (2  $\alpha$ -C), 26.1 (2  $\beta$ -C), 25.1 ( $\gamma$ -C).

### 1-Dimethoxymethyl-morpholin (2)



(161.20)

**Arbeitsvorschrift:**

Hergestellt nach Lit.<sup>109</sup>.

**Ausbeute:** 56 % (Lit.<sup>256</sup>: 57 %)

farblose Flüssigkeit

**Sdp.:** 84 - 86 °C bei 20 mbar; (Lit.<sup>256</sup>: 87 °C bei 15 Torr)

**MS (APCI+):**

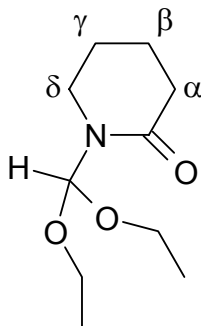
$m/z$  (%) = 162 (60)  $[M]^{+1}$ , 132 (31), 87 (100).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 4.32 (s, 1 H, CH), 3.65 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 4 H, 2x 2 $\beta$ -H), 3.31 (s, 6 H, 2 OCH<sub>3</sub>), 2.61 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 4 H, 2x 2 $\alpha$ -H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 112.1 (CH), 66.9 (2  $\beta$ -C), 52.8 (2 OCH<sub>3</sub>), 46.4 (2  $\alpha$ -C).

**1-Diethoxymethyl-piperidin-2-on (3)****Arbeitsvorschrift:**

397 mg  $\delta$ -Valerolactam (3.0 mmol) werden mit 6 ml Triethylorthoformiat und 20 mg wasserfreiem Aluminiumtrichlorid versetzt. Das Gemisch wird 26 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 40 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat zugesetzt und zweimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 494 mg (82 %)

farblose Flüssigkeit

**Elementaranalyse:** C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (201.27)  
Ber.: C: 59.68 H: 9.52 N: 6.96  
Gef.: C: 59.96 H: 9.92 N: 6.45

**Sdp.:** > 250 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 201 (12) [M]<sup>+</sup>, 188 (17), 156 (26), 128 (16), 103 (100).

**MS (APCI+) :**

m/z (%) = 202 (6) [M]<sup>+1</sup>, 188 (17), 156 (14), 142 (100), 128 (22), 110 (19), 100 (39).

**IR (NaCl):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2977, 2945, 2876, 1718, 1657, 1303, 1104, 1062.

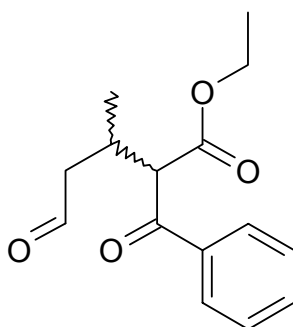
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 6.42 (s, 1 H, CH), 3.62 (dq, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.47 (dq, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.28 (m, 2 H,  $\delta$ -CH<sub>2</sub>), 2.40 (m, 2 H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1.75 (m, 4 H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 170.9 (C=O), 99.4 (CH), 62.3 (2 OCH<sub>2</sub>), 39.4 ( $\delta$ -CH<sub>2</sub>), 32.5 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 22.6 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub>), 20.8 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 14.9 (2 CH<sub>3</sub>).

### 2-Benzoyl-3-methyl-5-oxo-pentansäureethylester (4)



M<sub>r</sub> 262,31 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

**Arbeitsvorschrift:**

Die Verbindung wurde nach Lit.<sup>fixb</sup> hergestellt und als Zwischenstufe bei der Synthese von **86** isoliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1).

**Ausbeute:** 54 % (Lit.<sup>205</sup>: 69 %)

gelbes Öl

**MS (EI) :**

m/z (%) = 192 (12), 105 (100), 77 (36).

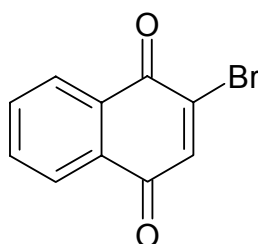
**MS (CI) :**

m/z (%) = 263 (64) [M]<sup>+1</sup>, 193 (100).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.72 (d,  $J$  = 11 Hz, 1 H, CHO), 7.98 (m, 2 H, 3-H<sub>aromat.</sub> und 5-H<sub>aromat.</sub>), 7.57 (m, 1 H, 4-H<sub>aromat.</sub>), 7.45 (m, 2 H, 2-H<sub>aromat.</sub> und 6-H<sub>aromat.</sub>), 4.36 (dd,  $J$  = 16.5, 8.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.10 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 3.01 (m, 1 H, 3-H), 2.67 (m, 1 H, 4-H), 2.40 (m, 1 H, 4-H), 1.12 (m, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.06 (m, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>).

### 2-Brom-1,4-naphthochinon (5)



(237.05)

**Arbeitsvorschrift:**

Man tropft während 8-10 min eine auf 50-60 °C erwärmte Lösung von 8.00 g 1-Naphthol (55.5 mmol) in 200 ml Eisessig zu einer 60 °C warmen Lösung von 38 g N-Bromsuccinimid (0.21 mol) in 350 ml Eisessig und 700 ml Wasser. Der klare orangefarbene Ansatz wird gleichzeitig mit einem Stickstoffstrom gespült, um entstandenes Brom zu vertreiben und weitere 2 h bei 50-60 °C gerührt. Anschließend gießt man den Ansatz unter Rühren in 3000 ml Eiswasser, wobei ein orangegelber Niederschlag ausfällt. Nach Stehenlassen über Nacht bei 4 °C wird der gebildete Niederschlag abgenutscht, mit viel Wasser nachgewaschen und bei 70 °C getrocknet.

**Ausbeute:** 11.3 g (86 %), Lit.<sup>123</sup>: 84 %.

braungelber Feststoff

**Smp.:** 132 °C; Lit.<sup>123</sup>: 131-132 °C



**MS (EI) :**

m/z (%) = 238 (100) [M]<sup>+</sup>, 236 (98) [M]<sup>+</sup>, 209 (26), 180 (30), 169 (34), 169 (35), 157 (56), 129 (80), 101 (71).

**MS (CI) :**

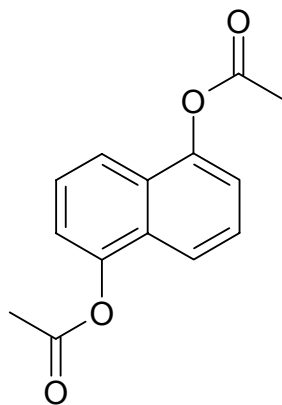
m/z (%) = 239 (100) [M]<sup>+1</sup>, 237 (98) [M]<sup>+1</sup>, 159 (79).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm) = 8.18 (m, 1 H, 5-H), 8.09 (m, 1 H, 8-H), 7.82-7.75 (m, 2 H, 6- und 7-H), 7.53 (s, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

δ (ppm) = 182.4 (C-4), 177.9 (C-1), 140.4 (C-3), 140.1 (C-2), 134.4 (C-7), 134.1 (C-6), 131.7 (C-8a), 130.9 (C-4a), 127.8 (C-5), 126.9 (C-8).

**2,5-Diacetoxynaphthalin (6)**

(244.25)

**Arbeitsvorschrift:**

Eine Lösung von 1.6 g 1,5-Dihydroxynaphthalin (10 mmol) in 50 ml Dichlormethan wird mit 25 ml Acetanhydrid und 70 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Das Gemisch wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und dann in 300 ml Eiswasser gegossen. Der Ansatz wird mit 100 ml Dichlormethan extrahiert und die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Toluol versetzt, um Reste von Essigsäure azeotrop abzudestillieren und anschließend mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 2:3) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 2.2 g (90 %)

brauner Feststoff

**Smp.:** 163-165 °C; Lit.<sup>206</sup>: 166 °C

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 244 (12)  $[M]^+$ , 202 (22), 160 (100), 131 (18).

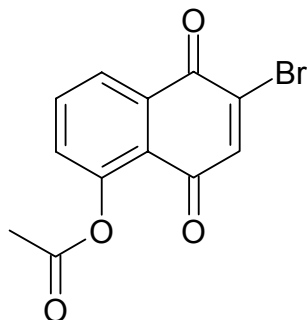
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 7.78 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 7.50 (dd,  $J$  = 8.5, 7.6 Hz, 2 H, 3-H, 7-H), 7.29 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H, 4-H, 8-H), 2.46 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 169.3 (2 C=O), 146.7 (C-1, C-5), 128.1 (C-4a, C-8a), 126.0 (C-3, C-7), 119.3 (C-4, C-8), 118.8 (C-2, C-6), 21.0 (2 CH<sub>3</sub>).

**2-Brom-5-acetoxy-1,4-naphthochinon (7)**



(295.09)

**Arbeitsvorschrift:**

Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift zur Synthese von **4** ausgehend von **5** hergestellt.

**Ausbeute:** 75 % (Lit.<sup>207</sup> 98 %, Lit.<sup>43</sup>: 95 %, Lit.<sup>208</sup>: 90 %)

braungelber Feststoff

**Smp.:** 156 °C; Lit.<sup>43</sup>: 155-156 °C

**MS (CI) :**

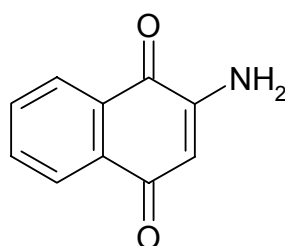
$m/z$  (%) = 297 (88)  $[M]^+$ , 295 (78)  $[M]^+$ , 255 (100), 253 (92), 218 (34), 175 (49).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.13 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.77 (t,  $J$  = 7.9, 1 H, 7-H), 7.41 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.39 (s, 1 H, 3-H), 2.44 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 180.9 (C-4), 177.4 (C-1), 169.2 (C=O [Ester]), 149.8 (C-5), 141.4 (C-3), 138.5 (C-2), 134.9 (C-8), 132.5 (C-8a), 130.3 (C-6), 126.3 (C-7), 123.1 (C-4a), 21.0 (CH<sub>3</sub>).

**2-Amino-1,4-naphthochinon (8)**

(173.17)

**Arbeitsvorschrift:**

Hergestellt nach Lit.<sup>152</sup>

**Ausbeute:** 82 % (Lit.<sup>152</sup>: 92 %)

roter Feststoff

**Smp.:** 202-204 °C; Lit.<sup>152</sup>: 204-205 °C

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 173 (100) [M]<sup>+</sup>, 146 (36), 144 (34), 143 (37), 142 (49), 105 (52).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 174 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.06 (m, 2 H, 5- und 8-H), 7.73 (dt,  $J$  = 6.2, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.64 (dt,  $J$  = 6.2, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 6.01 (s, 1 H, 3-H), 5.17 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 183.7 (C-1), 181.8 (C-4), 148.2 (C-2), 134.6 (C-6), 133.3 (C-4a), 132.2 (C-7), 130.5 (C-8a), 126.2 (C-5 oder 8), 126.1 (C-5 oder 8), 105.1 (C-3).

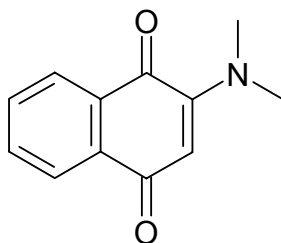
**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 7.96 (dd,  $J$  = 6.6, 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.91 (d,  $J$  = 6.6, 1.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.81 (dt,  $J$  = 6.2, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.72 (dt,  $J$  = 6.2, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.0 - 7.5 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 5.82 (s, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 182.4 (C-1), 182.2 (C-4), 150.9 (C-2), 135.1 (C-6), 133.6 (C-4a), 132.6 (C-7), 130.9 (C-8a), 126.2 (C-5 oder 8), 125.7 (C-5 oder 8), 102.7 (C-3).

### 2-Dimethylamino-1,4-naphthochinon (9)



(201.23)

**Arbeitsvorschrift:**

Methode A: Die Verbindung wurde als Nebenprodukt bei der Synthese von **25** isoliert.

**Ausbeute:** 8 %

orangeroter Feststoff

**Smp.:** 117 °C**Arbeitsvorschrift:**

Methode B: 173 mg **8** (1.00 mmol) werden in 3 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 238 mg *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal (2.00 mmol) in 1 ml DMF versetzt. Der Ansatz wird 90 min bei 105 °C gerührt und anschließend im Vakuum weitestgehend eingengt. Man versetzt mit je 40 ml Dichlormethan und halbgesättigter Kochsalzlösung und durchmischt intensiv. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne im Vakuum eingedampft. Mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:3) reinigt man den Rückstand auf.

**Ausbeute:** 145 mg (72 %)

orangeroter Feststoff

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 201 (100)  $[M]^+$ , 186 (36), 171 (34), 157 (57).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 202 (100)  $[M]^{+1}$ .

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1677, 1619, 1592, 1567, 1300, 1271, 991, 774.

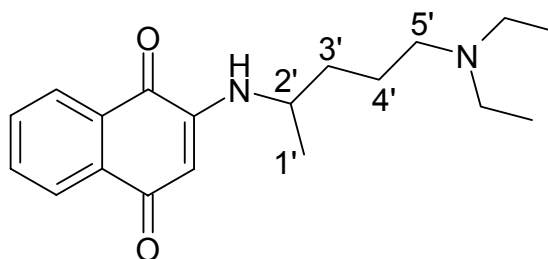
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.06 (m, 2 H, 5- und 8-H), 7.73 (dt,  $J$  = 6.2, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.64 (dt,  $J$  = 6.2, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 6.01 (s, 1 H, 3-H), 5.17 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 183.7 (C-1), 181.8 (C-4), 148.2 (C-2), 134.6 (C-6), 133.3 (C-4a), 132.2 (C-7), 130.5 (C-8a), 126.2 (C-5 oder 8), 126.1 (C-5 oder 8), 105.1 (C-3).

**(*R,S*) 2-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-1,4-naphthochinon (10)**



**Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 237 mg **4** (1.0 mmol) in 15 ml Ethanol tropft man bei Raumtemperatur unter Rühren langsam 175 mg (*R,S*) 5-Diethylamino-2-pentylamin (1.1 mmol). Nach 2 h entfernt man alle flüchtigen Komponenten im Vakuum und reinigt mittels FSC (Ethylacetat/ EDMA 19:1) auf.

**Ausbeute:** 44 mg (14 %)

rotes Öl

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (314.43)

Ber.: C: 72.58 H: 8.33 N: 8.91

Gef.: C: 72.38 H: 8.64 N: 9.02

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 314 (12) [M]<sup>+</sup>, 287 (6), 241 (14), 112 (23), 86 (100).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 315 (100) [M]<sup>+1</sup>, 287 (26).

**IR (NaCl):**

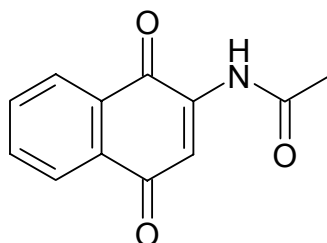
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3361, 2977, 1678, 1601, 1568, 1353, 1124, 729.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.09 (dd,  $J$  = 6.8, 0.9 Hz, 1 H, 8-H), 8.04 (dd,  $J$  = 6.8, 0.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.72 (dt,  $J$  = 6.2, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.61 (dt,  $J$  = 6.2, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.94 d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, NH), 5.74 (s, 1 H, 3-H), 3.52 (m, 1 H, 2'-H), 2.55 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 2.45 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 5'-H), 1.67-1.52 (m, 4 H, 3'- und 4'-H), 1.27 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.03 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6 H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 183.7 (C-1), 181.8 (C-4), 148.2 (C-2), 134.7 (C-6), 133.3 (C-4a), 131.9 (C-7), 130.5 (C-8a), 126.3 (C-5 oder 8), 126.1 (C-5 oder 8), 100.7 (C-3), 52.4 (2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.1 (C-2'), 46.8 (C-5'), 34.0 (C-4'), 23.5 (C-3'), 19.6 (C-1'), 11.4 (2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**2-Acetylamino-1,4-naphthochinon (11)**

(215.21)

**Arbeitsvorschrift:**

Man löst 1.0 g **4** (5.8 mmol) in 20 ml Eisessig und 3 ml Acetanhydrid. Der Ansatz wird 4 h bei 90 °C gerührt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur in 250 ml Eiswasser gegossen und anschließend dreimal mit je 80 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 1.12 g (90 %)

brauner Feststoff

**Smp.:** 203 °C; Lit.<sup>209</sup>: 205 °C**MS (EI 70 eV) :**

$m/z$  (%) = 215 (100)  $[M]^+$ , 172 (84), 158 (31), 105 (62).

**MS (CI) :**

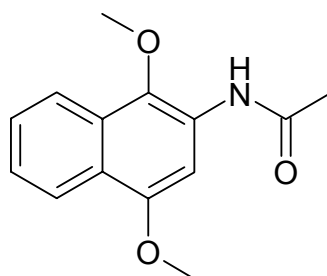
$m/z$  (%) = 216 (100)  $[M]^{+1}$ .

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

$\delta$  (ppm) = 8.37 (br. s, 1 H, NH), 8.11 (m, 2 H, 5- und 8-H), 7.85 (s, 1 H, 3-H), 7.73 (dd,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.73 (dd,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 2.29 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 185.2 (C-1), 181.0 (C-4), 169.4 (C=O [Acetyl]), 139.9 (C-2), 135.0 (C-6), 133.3 (C-7), 132.2 (C-5a), 129.9 (C-8a), 126.7 (C-8), 126.4 (C-5), 117.2 (C-3), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**2-N-Acetylamino-1,4-dimethoxynaphthalin (12)**

(245.28)

**Arbeitsvorschrift:**

430 mg **10** (2.0 mmol) werden analog der Synthese von **13** reduktiv methyliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:2).

**Ausbeute:** 259 mg (53 %)

gelber Feststoff

**Smp.:** 210 °C

**MS (EI 70 eV) :**

$m/z$  (%) = 245 (29)  $[M]^+$ , 230 (25), 188 (100).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 246 (100)  $[M]^{+1}$ , 230 (4), 204 (7), 188 (8).

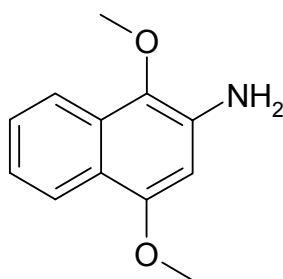
 **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 8.20 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 8.00 (s, 1 H, 3-H), 7.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.89 (br. s, 1 H, NH), 7.51 (dd,  $J$  = 8.4, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.39 (dd,  $J$  = 8.4, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 4.00 (s, 3 H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3 H, 4-OCH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 168.5 (C=O), 152.2 (C-4), 136.3 (C-2), 127.9 (C-4), 127.4 (C-8a), 126.9 (C-7), 124.2 (C-6), 123.1 (C-4a), 122.6 (C-5), 120.9 (C-8), 98.6 (C-3), 61.6 (1-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (4-OCH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>).

**2-Amino-1,4-dimethoxynaphthalin (13)**



(203.24)

**Arbeitsvorschrift:**

173 mg **8** (1.0 mmol) werden unter Stickstoff in 10 ml THF gelöst und mit 100 mg Tetrabutylammoniumbromid versetzt. Dazu gibt man eine Lösung von 1045 mg Natriumdithionit (6.0 mmol) in 6 ml Wasser und rührt intensiv 15 min bei Raumtemperatur. Anschließend fügt man 0.9 g Kaliumhydroxid hinzu und versetzt im Abstand von 10 min zweimal mit je 0.3 ml Dimethylsulfat. Nach 10 h gießt man den Ansatz in 500 ml kalte, halbgesättigte Kochsalzlösung und extrahiert dreimal mit je 100 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1) gereinigt, wobei **§13§** als dritte Verbindung anfällt.

**Ausbeute:** 55 mg (27 %)

gelbbrauner Feststoff

**Smp.:** 97-99 °C; Lit.<sup>210</sup>: 99-100 °C

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 204 (100) [M]<sup>+1</sup>, 188 (61), 174 (67).

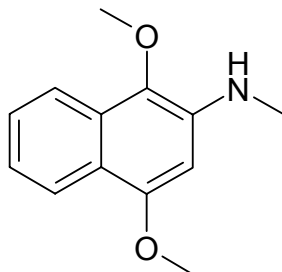
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**



$\delta$  (ppm) = 8.10 (dd,  $J = 8.0, 0.5$  Hz, 1 H, 8-H), 7.84 (dd,  $J = 8.0, 0.5$  Hz, 1 H, 5-H), 7.45 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1 H, 6-H), 7.24 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1 H, 7-H), 6.36 (s, 1 H, 3-H), 3.95 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3 H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, 4-OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 152.7 (C-2), 135.3 (C-4), 133.1 (C-1), 129.0 (C-8a), 126.9 (C-8), 122.3 (C-6), 121.8 (C-5), 120.6 (C-4a), 119.7 (C-7), 97.3 (C-3), 60.0 (1-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (4-OCH<sub>3</sub>).

**N-Methyl-2-amino-1,4-dimethoxynaphthalin (14)**

(217.27)

**Arbeitsvorschrift:**

Bei der Herstellung von **13** fällt **14** als zweite Verbindung der chromatographischen Aufreinigung an.

**Ausbeute:** 41 mg (19 %)

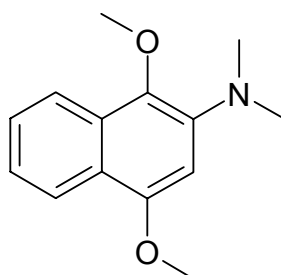
gelbbrauner Feststoff

**MS (APCI) :** $m/z$  (%) = 218 (100)  $[M]^{+1}$ , 203 (70), 188 (82). **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 8.12 (dd,  $J = 8.0, 0.5$  Hz, 1 H, 8-H), 7.82 (dd,  $J = 8.0, 0.5$  Hz, 1 H, 5-H), 7.43 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1 H, 6-H), 7.20 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1 H, 7-H), 6.46 (s, 1 H, 3-H), 4.40 (br. s, 1 H, NH), 3.99 (s, 3 H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3 H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.01 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 153.1 (C-2), 138.7 (C-4), 132.7 (C-1), 128.4 (C-8a), 126.8 (C-8), 122.4 (C-6), 121.1 (C-5), 119.3 (C-7), 119.0 (C-4a), 93.4 (C-3), 60.0 (1-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (4-OCH<sub>3</sub>), 30.9 (NCH<sub>3</sub>).

**N,N-Dimethyl-2-amino-1,4-dimethoxynaphthalin (15)**

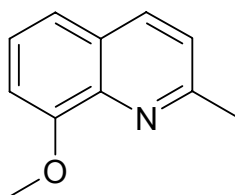
(231.30)

**Arbeitsvorschrift:**

Bei der Herstellung von **13** fällt **15** als erste Verbindung der chromatographischen Aufreinigung an.

**Ausbeute:** 79 mg (34 %)

gelbbrauner Feststoff

**MS (APCI) :** $m/z$  (%) = 232 (100)  $[M]^{+1}$ , 217 (37), 202 (72). **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** $\delta$  (ppm) = 8.13 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 8.04 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.47 (dd,  $J$  = 8.1, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.31 (dd,  $J$  = 8.1, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 6.60 (s, 1 H, 3-H), 3.99 (s, 3 H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3 H, 4-OCH<sub>3</sub>), 2.99 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** $\delta$  (ppm) = 151.9 (C-2), 140.7 (C-4), 138.9 (C-1), 129.7 (C-8a), 126.6 (C-8), 122.9 (C-6), 121.9 (C-5), 121.5 (C-4a), 120.8 (C-7), 98.0 (C-3), 59.2 (1-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (4-OCH<sub>3</sub>), 42.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).**8-Methoxy-2-methylchinolin (16)**

(173.22)

**Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 318 mg 8-Hydroxy-2-methylchinolin (2.0 mmol) in 3 ml DMF unter Stickstoff tropft man bei Raumtemperatur 590 mg Dimethylformamid-diethylacetal (4.0 mmol) und gibt dann den Kolben für 1.0 h in ein auf 125 °C vorgeheiztes Ölbad. Im Anschluss wird der noch heiße Ansatz weitestgehend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird zweimal je 3 ml Toluol versetzt, erneut im Vakuum zur Trockne eingengt und mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 187 mg (54 %)

hellgelber Feststoff

**Smp.:** 124 °C; Lit.<sup>211</sup>: 124-125 °C

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 174 (100) [M]<sup>+</sup>.

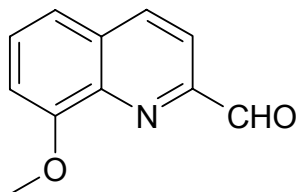
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC; H,H-COSY):**

$\delta$  (ppm) = 8.06 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.42 (dd,  $J$  = 8.1, 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.36 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.34 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.05 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 4.09 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.85 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):**

$\delta$  (ppm) = 158.2 (C-8a), 154.9 (C-8), 139.2 (C-4), 136.7 (C-2), 127.6 (C-4a), 126.0 (C-6), 122.7 (C-3), 119.4 (C-5), 107.9 (C-7), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>).

### 8-Methoxychinolin-2-carbaldehyd (17)



#### Arbeitsvorschrift:

173 mg **16** (1.0 mmol) werden in 25 ml DMSO gelöst und mit 150 mg Iod (1.18 mmol), 28 mg *tert.*-Butyliodid (0.15 mmol), 13 mg Eisen (II)-chlorid-Tetrahydrat (0.07 mmol) und 83 mg Trifluoressigsäure (0.73 mmol) versetzt. Das Gemisch wird 5 h auf 90 °C erhitzt und anschließend in 50 ml Eiswasser gegossen. Es werden 25 ml einer wäßrigen Natriumthiosulfatlösung (20 %ig) zugegeben und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung auf ca. pH 9 eingestellt. Man extrahiert zweimal mit je 80 ml Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Der durch Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 171 mg (91 %)

gelbbrauner Feststoff

**Smp.:** 101 °C; Lit.<sup>212</sup>: 102 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 187 (88), 186 (100) [M]<sup>+</sup>, 158 (59), 128 (50).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 188 (100) [M]<sup>+</sup>.

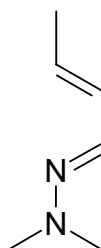
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC; H,H-COSY):**

$\delta$  (ppm) = 10.32 (s, 1 H, CHO), 8.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 8.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.61 (dd,  $J$  = 8.2, 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.47 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.15 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 4.15 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 193.7 (CHO), 156.1 (C-8), 151.5 (C-2), 139.9 (C-8a), 137.3 (C-4), 131.3 (C-4a), 129.8 (C-3), 119.6 (C-6), 118.0 (C-5), 108.6 (C-7), 56.4 (OCH<sub>3</sub>).

**(*E,E*)-Crotonaldehyddimethylhydrazon (18)**



(112.18)

**Arbeitsvorschrift:**

Hergestellt nach Lit<sup>42</sup>

**Ausbeute:** 83 % (Lit.<sup>42</sup>: 85 %)

blassgelbe Flüssigkeit

**Sdp.:** 59-61 °C bei 20 mbar; (Lit.<sup>153</sup>: 58-63 °C bei 15 Torr).

**MS (CI) :**

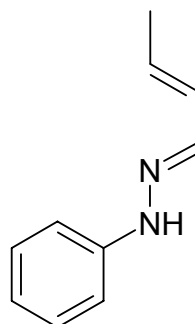
m/z (%) = 113 (100) [M]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 7.01 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H, 1-H), 6.22-6.17 (m, 1 H, 2-H), 5.86-5.79 (m, 1 H, 3-H), 2.81 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.81 (d,  $J$  = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 137.0 (C-1), 130.34 (C-2 oder C-3), 130.30 (C-2 oder C-3), 42.9 (NCH<sub>3</sub>), 18.21 (C-4).

**N'-Phenyl-(E)-crotonaldehydhydrazon (19)**

(160.22)

**Arbeitsvorschrift:**

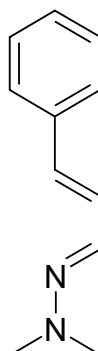
Zu 3.5 g 2-Butenal (50 mmol) tropft man bei 0 °C unter Rühren 6.0 g Phenylhydrazin (55 mmol) und versetzt mit 10 ml Ethanol. Nach 30 min entfernt man die flüchtigen Komponenten im Vakuum und reinigt den Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:3).

**Ausbeute:** 75 %

blassgelbes Öl

**MS (CI) :**m/z (%) = 161 (100) [M]<sup>+</sup>.**MS (EI) :**m/z (%) = 160 (67) [M]<sup>+</sup>, 92 (94), 77 (100).**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

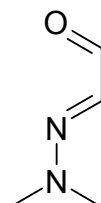
$\delta$  (ppm) = 7.35 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H, 1-H), 7.29 (br. s, 1 H, NH), 7.24 (m, 2 H, Ph-H<sub>meta</sub>), 6.98 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, Ph-H<sub>ortho</sub>), 6.82 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, Ph-H<sub>para</sub>), 6.31-6.26 (m, 1 H, 2-H), 5.93-5.85 (m, 1 H, 3-H), 1.85 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**(E,E)-Zimtaldehyddimethylhydrazon (20)**

(174.25)

**Arbeitsvorschrift:**Hergestellt nach Lit.<sup>55</sup>.**Ausbeute:** 93 % (Lit.<sup>55</sup>: 95 %).

hellgelbe Flüssigkeit

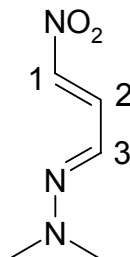
**Sdp.:** 158-162 °C bei 30 mbar; Lit.<sup>Zitat</sup> 172-173 °C bei 28 Torr**MS (EI) :**m/z (%) = 174 (100) [M]<sup>+</sup>, 173 (36), 130 (34), 115 (23), 77 (24).**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 7.39 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, Ph-H<sub>ortho</sub>), 7.28 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, Ph-H<sub>meta</sub>), 7.19 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, Ph-H<sub>para</sub>), 7.10 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.94 (dd,  $J$  = 15.9 und 8.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.58 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1 H, 1-H), 2.89 (s, 6 H, (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)).**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 135.2 (C-1), 132.4 (C-1'), 131.7 (C-4'), 128.7 (C-3), 127.7 (C-2' und -6'), 127.5 (C-3' und -5'), 126.3 (C-2), 42.8 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).**(*E,E*)-Glyoxalmonodimethylhydrazon (21)**

(100.12)

**Arbeitsvorschrift:**Hergestellt nach Lit.<sup>65,213</sup>**Ausbeute:** 60 % (Lit.<sup>GMD</sup> 67 %)

blassgelbe Flüssigkeit

**Sdp.:** 81-84 °C bei 20 mbar; Lit.<sup>213</sup> 90 °C bei 16 Torr**MS (CI) :**m/z (%) = 101 (100) [M]<sup>+1</sup>, 79 (22).**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 9.36 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, 1-H), 6.61 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.20 (br. s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 190.6 (CHO), 129.0 (C=N), 60.2 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**(*E,E*)-3-Dimethylhydrazone-1-nitropropen (22)**

(143.15)

**Arbeitsvorschrift**<sup>42,66</sup>:  
Hergestellt nach Lit.<sup>66</sup>

**Ausbeute:** 78 % (Lit.<sup>66</sup>: 76 %, Lit.<sup>42</sup>: 92 %)

dunkelrote Kristalle

**Smp.:** 111 °C; Lit.<sup>65</sup>: 110 °C, Lit.<sup>42</sup>: 121-122 °C.

**MS (CI) :**

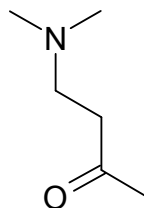
$m/z$  (%) = 144 (100)  $[M]^{+1}$ , 128 (10), 114 (19), 112 (34).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 7.79 (dd,  $J$  = 13.2, 9.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.15 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1 H, 1-H), 6.78 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.18 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 139.05 (C-1), 134.69 (C-3), 121.46 (C-2), 42.76 (CH<sub>3</sub>).

**4-Dimethylaminobutan-2-on (23)**

(115.18)



**Arbeitsvorschrift:**

Methode A: Zu 5.0 ml Methylvinylketon (60.7 mmol) in 20 ml Toluol tropft man bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam eine Lösung von 5.0 ml N,N-Dimethylhydrazin (65.8 mmol). Der Ansatz wird 30 min gerührt und anschliessend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC gereinigt (Ethylacetat/Hexan 1:2).

**Ausbeute:** 836 mg (12 %)

blassgelbe Flüssigkeit

Methode B: Zu einer Lösung von 700 mg Methylvinylketon (10 mmol) in 8 ml Dichlormethan und 1 g pulverisiertem und im Hochvakuum aktivierten Molsieb (4 Å) gibt man bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 600 mg N,N-Dimethylhydrazin (10 mmol) in 5 ml Dichlormethan. Nach 30 min Rühren bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  lässt man den Ansatz 2 h bei Raumtemperatur rühren, filtriert die unlöslichen Komponenten ab und entfernt bei Raumtemperatur im Vakuum die flüchtigen Bestandteile. Der Rückstand wird über Calciumchlorid getrocknet und mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:2) gereinigt.

**Ausbeute:** 598 mg (52 %)

hellgelbe Flüssigkeit

**MS (CI) :**

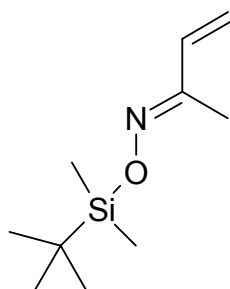
$m/z$  (%) = 116 (100)  $[\text{M}]^+$

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

$\delta$  (ppm) = 2.98 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H, 4-H), 2.59 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H, 3-H), 2.39 (s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.14 (s, 3 H, 1-H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 208.4 (C-2), 47.5 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 43.1 (C-4), 42.7 (C-3), 30.2 (C-1).

**O-tert.-Butyldimethylsilyl-but-3-en-2-on-oxim (24)**

**Arbeitsvorschrift:**

Hergestellt nach Lit.<sup>64</sup>. E/Z-Gemisch (64:36); Lit.<sup>abc</sup>: E/Z (7:3). (199.37)

**Ausbeute:** 62 % (Lit.<sup>64</sup>: 71 %)

blassgelbe Flüssigkeit

**MS (CI) :**

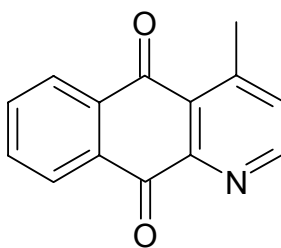
m/z (%) = 200 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NOSi

$\delta$  (ppm) = 7.26-7.18 (dd,  $J$  = 18.0, 11.1 Hz, 2 H, 4-H<sub>Z</sub>), 6.50- 6.43 (dd,  $J$  = 18.0, 11.1 Hz, 2 H, 4-H<sub>E</sub>), 5.62-5.38 (m, 1 H, 3-H), 1.99 (s, 3 H, 1-H<sub>Z</sub>), 1.97 (s, 3 H, 1-H<sub>E</sub>), 0.93 (s, 9 H, 3 CH<sub>3E</sub>), 0.91 (s, 9 H, 3 CH<sub>3Z</sub>), 0.17 (s, 6 H, 2 CH<sub>3E</sub>), 0.16 (s, 6 H, 2 CH<sub>3Z</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 160.1 (C-2<sub>E</sub>), 156.9 (C-2<sub>E</sub>), 135.1 (C-4<sub>E</sub>), 126.5 (C-3<sub>EZ</sub>), 121.4 (C-3<sub>EZ</sub>), 118.1 (C-4<sub>Z</sub>), 26.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (C-1<sub>EZ</sub>), 16.3 (C-1<sub>EZ</sub>), 9.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**4-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (Cleistopholin) (25)****Arbeitsvorschrift:**

Hergestellt nach Lit.<sup>36</sup>. (223.23)

**Ausbeute:** 60 % (Lit.<sup>fb</sup>: 60 %)

blassgelber Feststoff

**Smp.:** 199 °C; Lit.<sup>36</sup> 198 - 201 °C

**MS (EI) :**

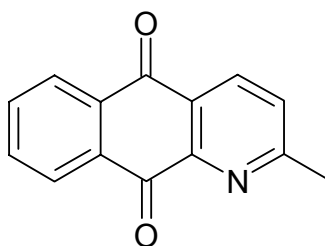
m/z (%) = 223 (100) [M]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.90 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.36 (m, 1 H, 9-H), 8.26 (m, 1 H, 6-H), 7.83 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.50 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 2.91 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 184.8 (C-10), 181.9 (C-5), 153.4 (C-2), 151.6 (C-4), 150.1 (C-10a), 134.6 (C-7), 134.2 (C-8), 133.9 (C-9a), 132.6 (C-5a), 131.2 (C-3), 128.9 (C-4a), 127.4 (C-6), 127.2 (C-9), 22.9 (CH<sub>3</sub>).

**2-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (Isocleistopholin) (26)****Arbeitsvorschrift:**

4.2 ml N,N-Dimethylhydrazin (55 mmol) werden bei 0 °C unter Rühren innerhalb 15 min zu 4.1 ml Methylvinylketon (50 mmol) getropft. Man trennt das gebildete Wasser ab, trocknet über fein gemörsertem Calciumchlorid und filtriert ab. 1.85 g des hellgelben Filtrats werden in 5 ml Xylol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur schnell zu einer Lösung von 3.00 g **4** (12.6 mmol) in 25 ml Xylol gegeben. Das Gemisch wird in einem auf 140 °C vorgeheizten Ölbad 6 h gerührt. Der noch warme Ansatz wird im Vakuum fast zur Trockne eingedampft und anschließend dreimal mit je 60 ml Ethylacetat unter Zuhilfenahme eines Ultraschallbads extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden fünfmal mit je 100 ml 2-N Schwefelsäure extrahiert. Die vereinigten schwefelsauren Phasen werden mit kalter 6-N Natronlauge alkalisiert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Magnesiumsulfat und der verbleibende Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat) gereinigt.

**Ausbeute:** 52 mg (2 % bezogen auf **4**)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (223.23)

Ber.: C: 75.33 H: 4.06 N: 6.27

Gef.: C: 75.24 H: 4.12 N: 6.02

**Smp.:** 235 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 223 (100) [M]<sup>+</sup>, 195 (40), 167 (32), 140 (11), 139 (13).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 224 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1683, 1591, 1577, 1290, 710.

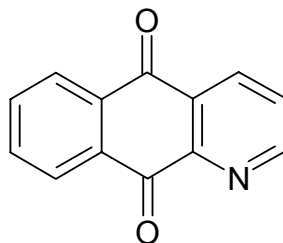
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 8.39 (m, 1 H, 9-H), 8.29 (m, 1 H, 6-H), 7.83 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.82 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 182.7 (C-10), 181.9 (C-5), 165.4 (C-2), 148.5 (C-10a), 135.6 (C-4), 134.6 (C-8), 134.4 (C-7), 133.4 (C-9a), 132.7 (C-5a), 128.5 (C-4a), 128.0 (C-9), 127.9 (C-6), 127.1 (C-3), 25.4 (CH<sub>3</sub>).

### Benzo[g]chinolin-5,10-dion (Norcleistopholin) (27)



(209.21)

**Arbeitsvorschrift:**

Method A: Analog der Vorschrift für die Herstellung von **25** (Methode A) mit §22§ als Azadien.

**Ausbeute:** 62 mg (48 %) Lit.<sup>xyz</sup>: 60 %

brauner Feststoff

**Method B:** Man erhitzt 50.9 mg 3-Benzoylpyridin-2-carbonsäure (0.22 mmol) in 7 g Polyphosphorsäure für 7 h auf 160 °C. Der Ansatz wird in 50 ml Eiswasser gegossen und mit kalter 6 N Natronlauge alkalisiert. Es wird zweimal mit je 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt.

**Ausbeute:** 32 mg (70 %)

brauner Feststoff

**Smp.:** 273 °C; Lit.<sup>214</sup>: 272-275 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 210 (16), 209 (100) [M]<sup>+</sup>, 208 (21), 181 (29), 153 (52), 126 (14).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 211 (16), 210 (100) [M]<sup>+1</sup>.

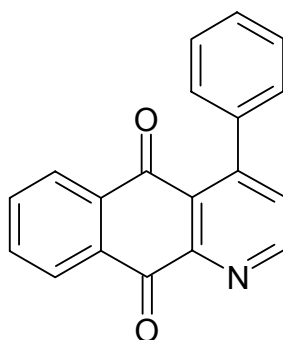
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm) = 9.12 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.65 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.42 (m, 1 H, 9-H), 8.32 (m, 1 H, 6-H), 7.84 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.74 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

δ (ppm) = 182.7 (C-10), 181.6 (C-5), 155.1 (C-2), 149.0 (C-10a), 135.5 (C-4), 134.8 (C-8), 134.6 (C-7), 133.4 (C-9a), 132.7 (C-5a), 130.6 (C-4a), 128.0 (C-6), 127.9 (C-9), 127.3 (C-3).

#### 4-Phenyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (28)



**Arbeitsvorschrift:**

Zu 3.00 g **4** (12.6 mmol) in 30 ml Xylol und 0.5 g Natriumhydrogencarbonat gibt man unter Stickstoff schnell eine Lösung von 2.83 g Zimtaldehyddimethylhydrazon (14.2 mmol) in 5 ml Xylol und lässt in einem auf 140 °C vorgeheizten Ölbad für 6.5 h rühren. Der noch warme Ansatz wird weitestgehend im Vakuum eingedampft und anschließend fünfmal mit jeweils 50 ml Ethylacetat im Ultraschallbad extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit jeweils 100 ml 2 N Schwefelsäure extrahiert. Die saure Phase alkalisiert man mit 6 N Natronlauge und extrahiert dann dreimal mit 120 ml Ethylacetat. Die organische Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet, im Vakuum eingedampft und mittels FSC (Ethylacetat) gereinigt.

**Ausbeute:** 0.43 g (12 %)

brauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (285.31)

Ber.: C: 79.99 H: 3.89 N: 4.91

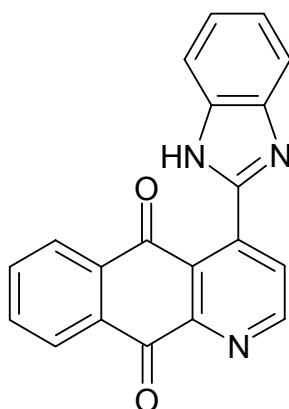
Gef.: C: 80.16 H: 3.76 N: 4.76

**Smp.:** 214 °C; Lit.<sup>56</sup>: 216-218 °C**MS (EI) :**m/z (%) = 285 (52), 284 (100) [M]<sup>+</sup>, 259 (12), 256 (12), 227 (11), 149 (10).**MS (CI) :**m/z (%) = 286 (100) [M]<sup>+1</sup>, 175 (16), 134 (17).**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm) = 9.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.39 (dd, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1 H, 9-H), 8.13 (dd, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.83-7.76 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.49 (m, 3 H, 2', 4'- und 6'-H), 7.31 (m, 2 H, 3'- und 5'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

δ (ppm) = 182.9 (C-10), 181.7 (C-5), 153.5 (C-2), 152.7 (C-4), 150.2 (C-1'), 139.1 (C-10a), 134.7 (C-7), 134.3 (C-8), 133.8 (C-9a), 132.7 (C-5a), 130.6 (C-3), 128.4 (C-4a), 128.3 (C-2' und C-6'), 127.7 (C-3' und C-5'), 127.5 (C-4' und C-6), 127.4 (C-7).

**4-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-benzo[*g*]chinolin-5,10-dion (29)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 237 mg **41** (1.0 mmol) in 10 ml Toluol gibt man 119 mg *ortho*-Phenylendiamin (1.1 mmol) und rührt 30 h unter Rückfluss. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat; Ethylacetat/Ethanol 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 88 mg (27 %)

gelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (325.33)

Ber.: C: 73.84 H: 3.41 N: 12.92

Gef.: C: 73.65 H: 3.66 N: 13.08

**Smp.:** 289 °C

**MS (EI) :**

*m/z* (%) = 325 (100) [M]<sup>+</sup>, 297 (51), 268 (14).

**MS (CI) :**

*m/z* (%) = 326 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**IR (KBr):**

*v* (cm<sup>-1</sup>) = 1685, 1593, 1295, 951.

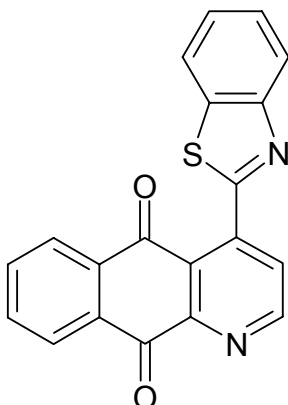
**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

*δ* (ppm) = 12.66 (s, 1 H, NH), 9.18 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 2-H), 8.27 (dd, *J* = 4.6, 1.9 Hz, 1 H, 3-H), 8.09 (m, 2 H, 6- und 9-H), 7.96 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.76 (m, 1 H, 4'-H), 7.57 (m, 1 H, 7'-H), 7.29 (m, 2 H, 5'- und 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

*δ* (ppm) = 182.5 (C-10), 180.5 (C-5), 153.8 (C-2), 149.4 (C-2'), 149.0 (C-10a), 139.6 (C-9a), 134.6 (C-4' und 7'), 134.4 (C-7 und 8), 133.6 (C-5a), 132.5 (C-3'a und 7'a), 130.1 (C-3), 129.2 (C-4a und 5a), 126.9 (C-5' und 6'), 126.7 (C-9 und 6)

**4-(Benzothiazol-2-yl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (30)**



**Arbeitsvorschrift:**

237 mg **41** (1.0 mmol) werden in 10 ml DMF suspendiert und mit 0.15 ml 2-Aminothiophenol (1.40 mmol) versetzt. Das Gemisch wird 4 h auf 145 °C erhitzt und nach dem Abkühlen direkt mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 198 mg (58 %)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (342.38)

Ber.: C: 70.16 H: 2.94 N: 8.18

Gef.: C: 70.35 H: 2.49 N: 8.46

**Smp.:** 233 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 342 (100) [M]<sup>+</sup>, 313 (73), 285 (29), 214 (28), 199 (22), 149 (47).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 343 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1688, 1667, 1591, 1301.

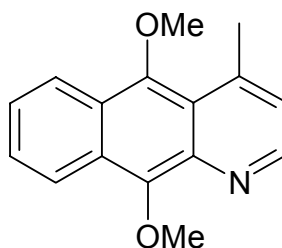
**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.26 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1 H, 9-H), 8.24 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1 H, 6-H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 7'-H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 4'-H), 8.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.95 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.91 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.62 (dt, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1 H, 5'-H), 7.58 (dt, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1 H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 182.1 (C-10), 180.5 (C-5), 165.1 (C-2'), 153.9 (C-2), 152.6 (C-10a), 149.7 (C-4a), 142.2 (C-3'a), 135.9 (C-7'a), 134.6 (C-7 und C-8), 133.1 (C-9a), 132.8 (C-5a), 129.4 (C-3), 128.7 (C-4a), 126.8 (C-6), 126.6 (C-9), 126.4 (C-7'), 125.7 (C-6'), 123.1 (C-5'), 122.2 (C-4').



**5,10-Dimethoxy-4-methyl-benzo[g]chinolin (Annopholin) (31)****Arbeitsvorschrift:**Hergestellt nach Lit.<sup>154</sup>.

(253.30)

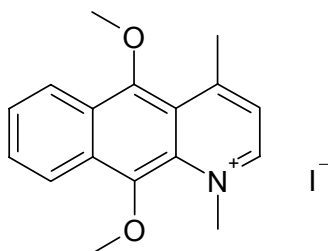
Die Substanz wird aus Dichlormethan durch Zugabe von Hexan umkristallisiert.

**Ausbeute:** 56 % (Lit.<sup>154</sup>: 63 %)

braungelber Feststoff

**Smp.:** 176 °C (Zersetzung); Lit.:<sup>259</sup> keine Angabe !!**MS (EI) :** $m/z$  (%) = 253 (36)  $[M]^+$ , 238 (49), 223 (70), 222 (23), 191 (100).**MS (CI) :** $m/z$  (%) = 254 (100)  $[M]^+$ .**IR (KBr):** $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2359, 1723, 1673, 1594, 1455, 1367, 1297, 1091.**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 8.80 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H, 2-H), 8.44 (m, 1 H, 6-H), 8.28 (m, 1 H, 9-H), 7.54 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.13 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.26 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):** $\delta$  (ppm) = 149.8 (C-10), 149.5 (C-5), 149.1 (C-2), 148.4 (C-4), 138.6 (C-10a), 127.7 (C-9a), 126.8 (C-8), 126.5 (C-7), 126.0 (C-5a), 123.1 (C-3), 122.8 (C-9), 122.6 (C-6), 120.7 (C-4a), 64.0 (10-OCH<sub>3</sub>), 63.7 (5-OCH<sub>3</sub>), 23.6 (C-4').

**5,10-Dimethoxy-1,4-dimethyl-benzo[g]chinoliniumiodid  
(Annopholin-N-Methoiodid) (32)**



(395.24)

**Arbeitsvorschrift:**

47 mg §32§ (0.19 mmol) werden in 2 ml Methyliodid bei Raumtemperatur für 5 Tage gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt und mit dreimal 5 ml kaltem Ethylacetat sowie abschließend mit einmal 10 ml Diethylether gewaschen.

**Ausbeute:** 61 mg (83 %)

brauner Feststoff

**Smp.:** 115 °C**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 268 (36)  $[M]^+$ , 253 (49), 223 (70).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 269 (100)  $[M]^{+1}$ .

**IR (KBr):**

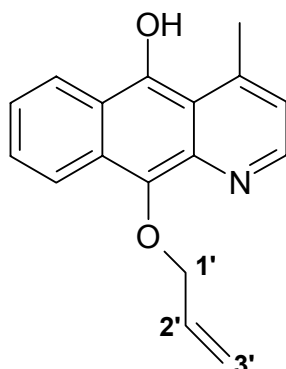
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3478, 1578, 1442, 1366, 1092, 949, 783..

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

$\delta$  (ppm) = 9.30 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H, 2-H), 8.47 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H, 6- und 9-H), 7.96 (m, 1 H, 8-H), 7.89 (m, 1 H, 7-H), 7.85 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.75 (s, 1 H, NCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.22 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 159.3 (C-5), 153.9 (C-2), 153.2 (C-10), 144.5 (C-4), 131.0 (C-8), 130.7 (C-10a), 129.3 (C-6), 128.3 (C-9a), 127.3 (C-5a), 124.1 (C-7), 123.4 (C-9), 122.6 (C-3), 121.7 (C-4a), 65.6 (5-OCH<sub>3</sub>), 65.5 (10-OCH<sub>3</sub>), 50.9 (NCH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>).

**10-Allyloxy-4-methyl-benzo[g]chinolin-5-ol (33)****Arbeitsvorschrift:**

Unter einer Stickstoffatmosphäre werden zu einer intensiv gerührten Mischung aus 112 mg **25** (0.50 mmol), 250 mg Natriumdithionit (85 %ig) (1.22 mmol) und 220 mg Tetrabutylammoniumbromid (0.68 mmol) in 8 ml Wasser und 8 ml Dichlormethan 200 mg Natriumhydroxid (5.0 mmol) gegeben. Nach 10 min fügt man 0.1 ml Allyliodid (1.04 mmol) zu und rührt 4 h bei Raumtemperatur. Man gießt den Ansatz in 120 ml gesättigte Kochsalzlösung und extrahiert zweimal mit je 100 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 50 mg (38 %)

brauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (265.31)  
 Ber.: C: 76.96 H: 5.70 N: 5.28  
 Gef.: C: 77.12 H: 5.43 N: 5.39

**Smp.:** 90 °C**MS (EI) :**

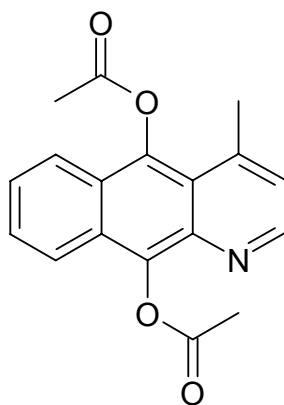
m/z (%) = 224 (100), 195 (6), 167 (18).

**MS (CI) :**m/z (%) = 266 (100) [M]<sup>+</sup>, 248 (12), 224 (42).**IR (KBr):** $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3375, 2923, 1671, 1556, 1383, 1232, 725.**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.59 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1 H, 2-H), 8.11 (dd,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.68 (dt,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.48 (dt,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.25 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.29-5.21 (m, 1 H, 2'-H), 5.11 (br. s, 1 H, OH), 4.83 (dd,  $J$  = 10.3, 1.9 Hz, 1 H, 3'-H<sub>cis</sub>), 4.58 (dd,  $J$  = 17.1, 1.9 Hz, 1 H, 3'-H<sub>trans</sub>), 2.83 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.66 (m, 2 H, 1'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 164.1 (C-10), 150.8 (C-5), 150.4 (C-2), 143.9 (C-4), 136.9 (C-10a), 133.4 (C-2'), 131.5 (C-8), 131.4 (C-9a), 127.9 (C-7), 127.4 (C-5a), 126.9 (C-6), 126.4 (C-9), 125.6 (C-3), 125.0 (C-4a), 119.7 (C-3'), 73.2 (C-1'), 22.3 (4-CH<sub>3</sub>).

**9,10-Diacetoxy-4-methyl-benzo[g]chinolin (34)**

(309.32)

**Arbeitsvorschrift:**

Zu 5 g wasserfreiem Natriumacetat in 20 ml Acetanhydrid werden bei Raumtemperatur 223 mg **25** (1.0 mmol) gegeben. Die Suspension wird mit 131 mg Zinkpulver (2.0 mmol) versetzt und unter Stickstoff 36 h auf 80 °C erhitzt. Dann gießt man den Ansatz in 150 ml Eiswasser, neutralisiert vorsichtig mit festem Natriumhydrogencarbonat und extrahiert dreimal mit je 80 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 281 mg (91 %), (Lit.<sup>154</sup>: 81 %)

brauner Feststoff

**Smp.:** 212 °C; Lit.<sup>259</sup>: 213-215 °C**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 310 (72) [M]<sup>+1</sup>, 268 (100), 224 (58).

**IR (KBr):**

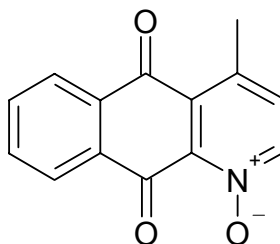
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1751, 1686, 1685, 1598, 1370, 1204, 1172, 1073, 1025, 759.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.79 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H, 2-H), 8.15 (m, 1 H, 6-H), 7.87 (m, 1 H, 9-H), 7.61-7.55 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.19 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.89 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.66 (CH<sub>3</sub> [Ester C-5]), 2.59 (CH<sub>3</sub> [Ester C-10]).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 169.8 (C=O [Ester C-5]), 169.7 (C=O [Ester C-10]), 150.9 (C-2), 141.5 (C-4), 140.8 (C-5), 140.0 (C-10), 136.4 (C-10a), 127.3 (C-8), 127.2 (C-7), 125.9 (C-9a), 124.8 (C-5a), 123.8 (C-3), 122.1 (C-6), 121.7 (C-9), 120.6 (C-4a), 23.3 (C-4'), 21.4 (CH<sub>3</sub> [Ester C-5]), 21.0 (CH<sub>3</sub> [Ester C-10]).

**4-Methyl-1-oxy-benzo[g]chinolin-5,10-dion (Cleistopholin-N-Oxid) (35)****Arbeitsvorschrift:**

223 mg **25** werden in 10 ml Ameisensäure und 1 ml Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %) eine Stunde bei 75 °C gerührt. Dann werden nochmals 1 ml Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %) zugesetzt und weitere 2 Stunden bei 75 °C gerührt. Man gießt den Ansatz dann in 100 ml Eiswasser und extrahiert dreimal mit je 40 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 5:1) gereinigt. Beim aufarbeiten sind Temperaturen über Raumtemperaturen zu vermeiden.

**Ausbeute:** 100 mg (42 %)

orangebrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (239.23)

Ber.:	C: 70.29	H: 3.79	N: 5.85
Gef.:	C: 70.02	H: 3.98	N: 5.69

**Smp.:** 169 °C

**MS (EI 70 eV) :**

$m/z$  (%) = 239 (2)  $[M]^+$ , 223 (100), 166 (28), 119 (34).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 240 (5)  $[M]^{+1}$ , 224 (100), 149 (28).

**IR (KBr):**

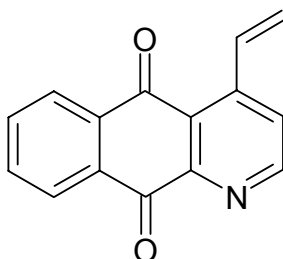
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1779, 1701, 1675, 1591, 1293.

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta$  (ppm) = 8.49 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.09 (m, 2 H, 6- und 9-H), 7.89 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.61 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 3-H), 2.69 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta$  (ppm) = 182.8 (C-10), 175.8 (C-5), 144.9 (C-2), 140.2 (C-10a), 137.0 (C-9a), 134.4 (C-7), 133.8 (C-8), 133.5 (C-5a), 132.4 (C-4), 132.3 (C-4a), 131.2 (C-3), 126.3 (C-9), 126.1 (C-6), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**4-Vinyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (36)****Arbeitsvorschrift:**

223 mg **25** (1.0 mmol) und 140 mg N,N-Dimethylmethylen-iminiumchlorid (1.5 mmol) werden zu 7 ml DMF gegeben und unter Stickstoff 45 min auf 140 °C erwärmt. Beim Abkühlen fällt ein gelber Niederschlag aus, der abfiltriert wird. Das Filtrat wird in 100 ml Eiswasser gegossen und mit Kaliumhydroxidlösung alkalisiert. Man extrahiert dreimal mit je 60 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Das Dichlormethan wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat) gereinigt.

**Ausbeute:** 99 mg (42 %)

hellbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (235.24)  
Ber.: C: 76.59 H: 3.86 N: 5.95  
Gef.: C: 76.55 H: 3.80 N: 6.02

**Smp.:** 168 °C

**MS (EI):**

m/z (%) = 235 (72) [M]<sup>+</sup>, 234 (100), 206 (14), 178 (8), 169 (9), 151 (11).

**MS (CI):**

m/z (%) = 236 (100) [M]<sup>+1</sup>, 227 (3).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1690, 1660, 1595, 1298, 980, 735.

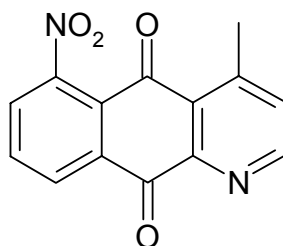
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.38 (m, 1 H, 9-H), 8.27 (m, 1 H, 6-H), 7.90 (dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz, 1 H, 1'-H), 7.84 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 5.88 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H, 2'-H [trans]), 5.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, 2'-H [cis]).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 184.6 (C-10), 181.7 (C-5), 154.0 (C-2), 150.2 (C-10a), 149.2 (C-4), 135.1 (C-1'), 134.7 (C-8), 134.4 (C-7), 133.8 (C-9a), 132.6 (C-5a), 127.5 (C-6), 127.4 (C-9), 127.2 (C-4a), 126.5 (C-3), 121.0 (C-2').

#### 4-Methyl-8-nitro-benzo[g]chinolin-5,10-dion (37)



#### Arbeitsvorschrift:

90 mg **25** (0.40 mmol) werden mit 300 mg Montmorillonit K-10, 392 mg Bismut(III)-nitrat Pentahydrat (0.80 mmol) und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 4 Stunden auf 80 °C erwärmt. Man gießt in 100 ml Eiswasser, gibt vorsichtig festes Natriumhydrogencarbonat bis pH 9 zu und extrahiert zweimal mit je 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über

Magnesiumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat) gereinigt.

**Ausbeute:** 14 mg (13 %)

brauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (268.23)

Ber.: C: 62.69 H: 3.01 N: 10.44

Gef.: C: 62.89 H: 3.20 N: 10.36

**MS (EI) :**

m/z (%) = 268 (72) [M]<sup>+</sup>, 222 (100), 206 (14), 178 (8), 169 (9), 151 (11).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 269 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1692, 1656, 1595, 1294, 983, 735.

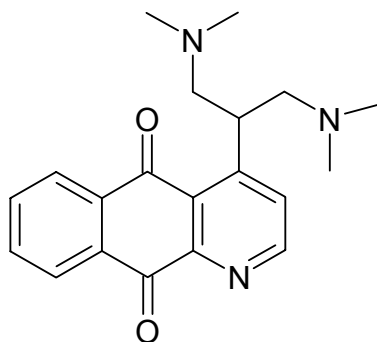
**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.89 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.39 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 8.20 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1 H, 9-H), 8.10 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 2.80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 182.6 (C-10), 178.5 (C-5), 153.1 (C-2), 150.2 (C-10a), 149.4 (C-4), 148.0 (C-8), 135.4 (C-7), 134.9 (C-9a), 131.3 (C-6), 129.2 (C-9), 128.7 (C-4a), 127.6 (C-3), 123.8 (C-5a), 21.9 (CH<sub>3</sub>).

**4-(2-Dimethylamino-1-dimethylaminomethylethyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (38)**





**Arbeitsvorschrift:**

Das Produkt fällt bei der Darstellung von **37** nach dem Abkühlen als Niederschlag an. Nach dem Abfiltrieren wird mit viel Ethylacetat gewaschen sowie abschließend einmal mit Diethylether versetzt und scharf abgenutscht. Der Rückstand wird an der Luft getrocknet.

**Ausbeute:** 172 mg (51 %)

gelblichweißer Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (337.43)

Ber.: C: 71.19 H: 6.87 N: 12.45

Gef.: C: 71.36 H: 6.77 N: 12.25

**Smp.:** 206 °C

**MS (CI) :**

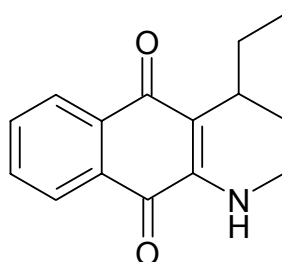
m/z (%) = 338 (20) [M]<sup>+</sup>, 293 (14), 281 (16), 250 (12), 238 (19), 237 (18), 236 (100), 161 (8).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2920, 2620, 2450, 1680, 1660, 1585, 1470, 1300, 730.

**<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD):**

$\delta$  (ppm) = 9.24 (d, 1 H, 2-H), 8.83 (d, 1 H, 3-H), 8.34 (d, 2 H, 6- und 9-H), 7.97 (t, 2 H, 7- und 8-H), 6.25 (s, 1 H, 1-H [H/D-Tausch durch Trifluoressigsäure]), 3.93 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>, 2'-H), 3.15 (t, 1 H, 1'-H), 3.07 (d, 6 H, 2 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.95 (d, 6 H, 2 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**4-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[g]chinolin-5,10-dion (39)****Arbeitsvorschrift:**

In einem Schlenkcolben werden 59 mg **36** (0.25 mmol) in 10 ml eines Gemisches von Ethylacetat und Methanol (1:1) gelöst und mit einer Spatelspitze Palladium auf

Kohle (10%) versetzt. Der Ansatz wird 5 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend filtriert man den Katalysator ab, wäscht mit 20 ml Methanol nach und engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.

**Ausbeute:** 58 mg (98 %)

langsam kristallisierender Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (241.29)

Ber.: C: 74.67 H: 6.27 N: 5.80

Gef.: C: 74.36 H: 6.24 N: 5.60

**MS (EI) :**

m/z (%) = 241 (42) [M]<sup>+</sup>, 226 (13), 212 (100).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 242 (100) [M]<sup>+1</sup>, 228 (12).

**IR (KBr):**

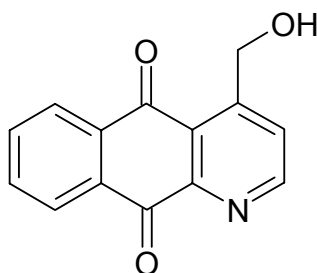
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3357, 2981, 1682, 1669, 1550..

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, H,H-COSY):**

$\delta$  (ppm) = 8.07 (dd,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.67 (ddd,  $J$  = 7.6, 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.54 (ddd,  $J$  = 7.6, 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.86 (br. s, 1 H, NH), 3.48 (m, 1 H, 2-H), 3.35 (dt,  $J$  = 12.9, 3.9 Hz, 1 H, 2-H), 3.03 (m, 1 H, 4-H), 2.00 (m, 1 H, 3-H), 1.74 (m, 1 H, 1'-H), 1.63 (m, 1 H, 3-H), 1.26 (m, 1 H, 1'-H), 0.99 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 181.5 (C-10), 180.8 (C-5), 143.7 (C-10a), 134.4 (C-8), 134.0 (C-9a), 131.5 (C-7), 130.5 (C-5a), 126.2 (C-6), 125.6 (C-9), 115.5 (C-4a), 36.6 (C-2), 30.2 (C-4), 27.4 (C-3), 22.4 (C-1'), 11.7 (C-2').

**4-Hydroxymethyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (40)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 119 mg **41** (0.50 mmol) in 8 ml Methanol gibt man 76 mg Natriumborhydrid (2.0 mmol) und rührt in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 1 h lang. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingengt, mit 120 ml halbgesättigter Natriumchloridlösung versetzt und zweimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 102 mg (85 %)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (239.23)

Ber.: C: 70.29 H: 3.79 N: 5.85

Gef.: C: 70.34 H: 3.83 N: 5.92

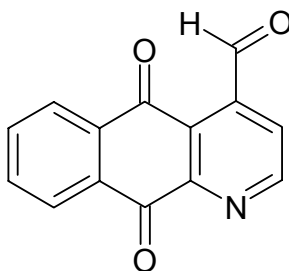
**Smp.:** 192 °C**MS (EI) :**m/z (%) = 239 (82) [M]<sup>+</sup>, 223 (93), 210 (44), 209 (44), 195 (47), 167 (63), 149 (100)**MS (CI) :**m/z (%) = 240 (100) [M]<sup>+1</sup>, 238 (28), 224 (22), 149 (8).**IR (KBr):** $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3308, 1681, 1662, 1590, 1300, 720.$ **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 9.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.39 (m, 1 H, 9-H), 8.28 (m, 1 H, 6-H), 7.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.85 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 5.25 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>). 3.19 (br. s, OH-Signal ?)**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 183.8 (C-10), 180.9 (C-5), 155.8 (C-10a), 154.7 (C-2), 149.9 (C-4), 135.1 (C-8), 134.9 (C-7), 133.9 (C-9a), 133.0 (C-5a), 127.3 (C-4a), 127.2 (C-6), 127.1 (C-9), 126.8 (C-3), 65.4 (CH<sub>2</sub>OH).

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

$\delta$  (ppm) = 9.03 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.19 (m, 1 H, 9-H), 8.17 (m, 1 H, 6-H), 8.14 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.92 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 5.71 (br. s, 1 H, OH), 5.13 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 185.1 (C-10), 181.8 (C-5), 156.4 (C-10a), 154.2 (C-2), 149.9 (C-4), 135.1 (C-8), 134.9 (C-7), 133.9 (C-9a), 133.0 (C-5a), 127.3 (C-4a), 127.2 (C-6), 127.1 (C-9), 125.4 (C-3), 68.3 (CH<sub>2</sub>OH).

**5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[*g*]chinolin-4-carbaldehyd (41)****Arbeitsvorschrift:**

Method A: Zu einer intensiv gerührten Mischung von 120 mg Pyridiniumchlorochromat (0.55 mmol) und 1.0 g Magnesiumsulfat in 8 ml Dichlormethan werden 112 mg §Nr !!!§ (Cleistopholin) (0.50 mmol) gegeben. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, anschließend mit 40 ml Ethylacetat versetzt und durch ein dünnes Bett von Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 45 mg (38 %) Lit.<sup>54</sup>: 7 %

gelbbrauner Feststoff

Method B: Man erhitzt eine Mischung von 168 mg Selendioxid (1.5 mmol), 10 ml Dioxan und 1 ml Wasser unter Rückfluss und gibt 223 mg Cleistopholin (1.0 mmol) in 10 ml Dioxan hinzu. Der Ansatz wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt und

anschließend noch heiss filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1).

**Ausbeute:** 50 mg (21 %)

Methode C: 278 mg des Enamins **67** (1.0 mmol) und 855 mg Natriumperodat (4.0 mmol) werden in 10 ml 50%igem wäßrigen THF bei Raumtemperatur für 1.5 h gerührt. Der Ansatz wird filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum bis fast zur Trockne eingedampft, mit 40 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 194 mg (82 %)

Methode D: 3.06 g **25** (Cleistopholin) (13.7 mmol) werden in 70 ml DMSO gelöst und mit 1.74 g Iod (13.7 mmol), 0.50 g *tert*-Butyliodid (2.74 mmol), 0.16 g Eisen (II)-chlorid Tetrahydrat (0.82 mmol) und 1.87 g Trifluoressigsäure (16.4 mmol) versetzt. Das Gemisch wird 5 h auf 90 °C erhitzt und anschließend in 100 ml Eiswasser gegossen. Es werden 250 ml einer wäßrigen Natriumthiosulfatlösung (20 %ig) zugegeben und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung auf ca. pH 9 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgetrennt und der Überstand zweimal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert. Der Niederschlag wird ebenfalls zweimal mit je 150 ml Dichlormethan gewaschen und filtriert. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden gegen 300 ml Wasser ausgeschüttelt, abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 3.2 g (98 %)

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> (237.22)

Ber.: C: 70.89 H: 2.97 N: 5.90

Gef.: C: 70.71 H: 3.29 N: 5.79

**Smp.:** 237 °C; Lit.:<sup>260</sup> 211-215 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 237 (15) [M]<sup>+</sup>, 209 (100), 181 (42), 153 (72), 126 (31), 76 (26).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 238 (100) [M]<sup>+1</sup>, 224 (6).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1698, 1685, 1660, 1588, 1298, 1254.

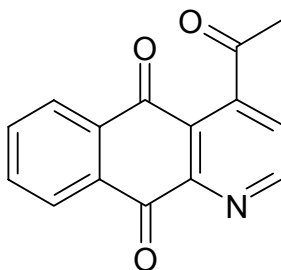
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 10.88 (s, 1 H, CHO), 9.27 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.44 (dd, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 1 H, 9-H), 8.31 (dd, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.91 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 7.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 191.5 (CHO), 184.2 (C-10), 180.6 (C-5), 155.8 (C-2), 149.7 (C-10a), 145.6 (C-4), 135.3 (C-8), 135.0 (C-7), 132.9 (C-9a), 132.6 (C-5a), 128.8 (C-4a), 128.1 (C-6), 127.5 (C-9), 125.4 (C-3).

#### 4-Acetyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (42)



#### Arbeitsvorschrift:

In einer Stickstoffatmosphäre tropft man zu 119 mg **41** (0.50 mmol) in 6 ml THF bei 5 °C 0.77 ml einer 1.4 M Lösung von Methylmagnesiumbromid (0.55 mmol) in Toluol/THF (3/ 1). Das Gemisch wird über Nacht bei 60 °C gerührt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 30 ml halbgesättigter Kochsalzlösung versetzt und zweimal mit je 40 ml Ethylacetat

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1).

**Ausbeute:** 38 mg (30 %)

braungelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (251.24)

Ber.: C: 71.71 H: 3.61 N: 5.57

Gef.: C: 71.46 H: 3.56 N: 5.40

**Smp.:** 144 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 252 (38), 251 (18) [M]<sup>+</sup>, 237 (24), 236 (100), 210 (22), 209 (27), 208 (30), 181 (18), 153 (25).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 252 (100) [M]<sup>+</sup>, 210 (18).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1713, 1685, 1660, 1590, 1543, 1464, 1391, 1302, 1154, 982, 864, 726.

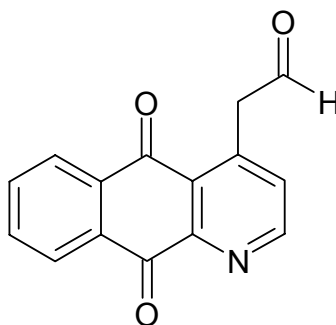
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.16 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.42 (m, 1 H, 9-H), 8.26 (m, 1 H, 6-H), 7.88 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 7.46 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.62 (s, 3 H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 202.0 (C-1'), 182.7 (C-10), 180.8 (C-5), 155.3 (C-2), 151.6 (C-10a), 149.4 (C-4), 135.3 (C-8), 134.9 (C-7), 133.1 (C-9a), 132.4 (C-5a), 128.2 (C-6), 127.6 (C-9), 127.0 (C-4a), 123.8 (C-3), 30.4 (C-2').

**(5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-yl)-acetaldehyd (43)**



**Arbeitsvorschrift:**

Zu 122 mg **67** (0.44 mmol) in 10 ml Methanol gibt man 5 ml konzentrierte Salzsäure und rührt bei 60 °C 3 Stunden. Der Methanol wird im Vakuum weitestgehend eingedampft und der Rückstand langsam in 80 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung getropft. Die alkalische wässrige Phase wird zweimal mit je 60 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1). Verbindung **42b** fällt als zweite Fraktion an.

**Ausbeute:** 38 mg (30 %)

braungelber Feststoff

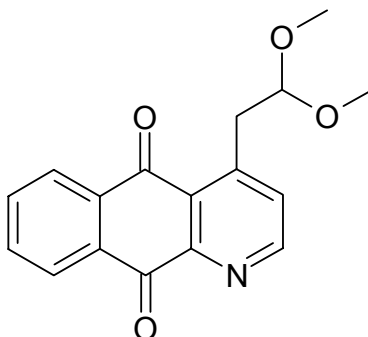
**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (251.24)

Ber.: C: 71.71 H: 3.61 N: 5.57

Gef.: C: 71.78 H: 3.72 N: 5.76

**Smp.:** 153 °C**MS (EI) :**m/z (%) = 251 (8) [M]<sup>+</sup>, 223 (100), 195 (56), 139 (22).**MS (CI) :**m/z (%) = 252 (100) [M]<sup>+1</sup>, 224 (28).**IR (KBr):** $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1713, 1685, 1660, 1590, 1543, 1464, 1391, 1302, 1154, 982, 864, 726.**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 9.95 (s, 1 H, CHO), 9.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.36 (m, 1 H, 9-H), 8.21 (m, 1 H, 6-H), 7.82 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 7.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.39 (s, 2 H, 1'-H).**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 195.9 (C-2'), 184.5 (C-10), 181.4 (C-5), 154.2 (C-2), 150.2 (C-10a), 145.1 (C-4), 134.7 (C-8), 134.6 (C-7), 133.4 (C-9a), 132.7 (C-5a), 131.9 (C-3), 128.7 (C-4a), 127.6 (C-6), 127.4 (C-9), 49.4 (C-1').



**4-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (44)****Arbeitsvorschrift:**

Verbindung **42c** fällt bei der chromatographischen Aufreinigung (Ethylacetat/Hexan 1:1) zur Synthese von 42b als erste Fraktion an.

**Ausbeute:** 52 mg (40 %)

braungelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (297.31)

Ber.: C: 68.68 H: 5.09 N: 4.71

Gef.: C: 68.79 H: 5.27 N: 4.43

**Smp.:** 130 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 297 (3) [M]<sup>+</sup>, 266 (10), 234 (27), 75 (100).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 298 (100) [M]<sup>+1</sup>, 268 (76).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1713, 1685, 1660, 1590, 1543, 1464, 1391, 1302, 1154, 982, 864, 726.

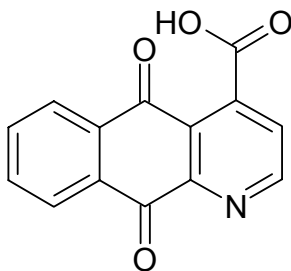
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.94 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.36 (m, 1 H, 9-H), 8.26 (m, 1 H, 6-H), 7.83 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 7.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 2'-H), 3.61 (d, *J* = 5.4 Hz, 2 H, 1'-H), 3.41 (s, 6 H, 2 OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 185.0 (C-10), 181.8 (C-5), 153.4 (C-2), 150.2 (C-10a), 149.8 (C-4), 134.6 (C-8), 134.3 (C-7), 134.0 (C-9a), 132.6 (C-5a), 132.4 (C-3), 129.0 (C-4a), 127.5 (C-6), 127.4 (C-9), 104.0 (C-2'), 39.0 (C-1').

### 5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-carbonsäure (45)



#### Arbeitsvorschrift:

**Method A:** Man löst 1.90 g **41** (8.0 mmol) in 40 ml Ameisensäure, kühlt das Gemisch auf 0 °C ab und versetzt unter Rühren mit 8 ml konzentrierter Wasserstoffperoxidlösung. Nach 2 h werden weitere 5 ml konzentrierte Wasserstoffperoxidlösung zugegeben und der Ansatz bei Raumtemperatur über Nacht weiter gerührt. Es fällt ein feiner Niederschlag aus, der abgesaugt und mit kaltem Wasser sowie reichlich Ethylacetat gewaschen und anschließend 1 h bei 120 °C getrocknet wird.

**Ausbeute:** 1.86 g (92 %)

hellbrauner Feststoff

**Method B:** Man löst 237 mg **41** (1.0 mmol) in 10 ml Ameisensäure, versetzt das Gemisch mit 470 mg Wasserstoffperoxid-Harnstoffaddukt (UHP) (5.0 mmol). Nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz über Nacht bei 4 °C gelagert und der gebildete Niederschlag abgetrennt, mit viel Ethylacetat und abschließend mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 175 mg (69 %)

hellbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub> (253.22)

Ber.: C: 66.41 H: 2.79 N: 5.53

Gef.: C: 66.62 H: 2.98 N: 5.57

**Smp.:** 316 °C (Zersetzung)

**MS (DIE+):**

m/z (%) = 253 (6) [M]<sup>+</sup>, 209 (100), 181 (60), 153 (58), 126 (21), 125 (14).

**IR (KBr):**

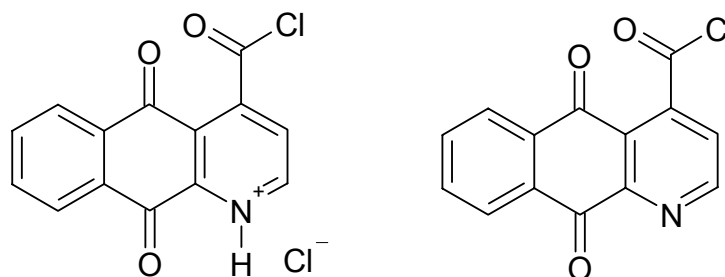
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3421, 1713, 1685, 1660, 1590, 1543, 1464, 1391, 1302, 1154, 982, 864, 726, 687.

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

$\delta$  (ppm) = 13.78 (br. s, 1 H, COOH), 9.13 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.24 (dd,  $J$  = 6.3, 1.8 Hz, 1 H, 9-H), 8.17 (dd,  $J$  = 6.3, 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.96 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 7.86 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 182.0 (C-10), 180.4 (C-5), 168.6 (COOH), 154.7 (C-2), 149.2 (C-10a), 143.0 (C-4), 134.9 (C-8), 134.6 (C-7), 133.1 (C-9a), 132.5 (C-5a), 127.0 (C-6), 126.7 (C-9), 126.0 (C-4a), 125.1 (C-3).

**5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[*g*]chinolin-4-carbonsäurechlorid HCl (46a)****5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[*g*]chinolin-4-carbonsäurechlorid (46)****Arbeitsvorschrift:**

Zu 211 mg **45** (0.83 mmol) in 15 ml Benzol gibt man 0.3 ml Thionylchlorid (4.0 mmol) und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt, mit kaltem Diethylether intensiv gewaschen und 1.5 h bei 40 °C getrocknet. Das so erhaltene Hydrochlorid des Säurechlorids wird mit Triethylamin und Diethylether versetzt, um die freie Base zu erhalten.

**Ausbeute:** 245 mg (96 %) [Hydrochlorid]

hellbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (308.11) [Hydrochlorid]

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>3</sub> (271.66)

Ber.: C: 54.57 H: 2.29 N: 4.55 [Hydrochlorid]

Gef.: C: 54.50 H: 2.53 N: 4.78

**Smp.:** 395 °C [Hydrochlorid]

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 271 (100) und 273 (29)  $[M]^+$ .

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

$\delta$  (ppm) = 9.28 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.44 (m, 1 H, 9-H), 8.32 (m, 1 H, 6-H), 7.92 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 7.65 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1 H, 3-H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

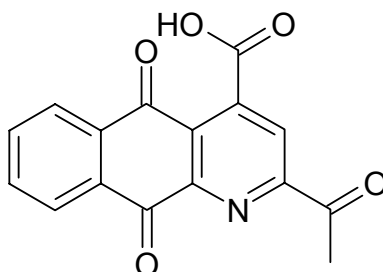
$\delta$  (ppm) = 181.2 (C-10), 180.1 (C-5), 166.9 (COCl), 155.7 (C-2), 149.4 (C-10a), 145.0 (C-4), 135.6 (C-8), 135.1 (C-7), 133.0 (C-9a), 132.0 (C-5a), 128.3 (C-6), 127.8 (C-9), 124.8 (C-4a), 122.8 (C-3).

 **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):** [Hydrochlorid]

$\delta$  (ppm) = 10.63 (br. s, 1 H, Pyr-H), 9.13 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.24 (m, 1 H, 9-H), 8.18 (m, 1 H, 6-H), 7.97 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 7.86 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 3-H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):** [Hydrochlorid]

$\delta$  (ppm) = 182.4 (C-10), 180.9 (C-5), 168.9 (COCl), 155.2 (C-2), 149.6 (C-10a), 143.4 (C-4), 135.6 (C-8), 135.1 (C-7), 133.6 (C-9a), 133.0 (C-5a), 127.5 (C-6), 127.2 (C-9), 126.6 (C-4a), 125.6 (C-3).

**2-Acetyl-5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[*g*]chinolin-4-carbonsäure (47)**

(295.25)

**Arbeitsvorschrift:**

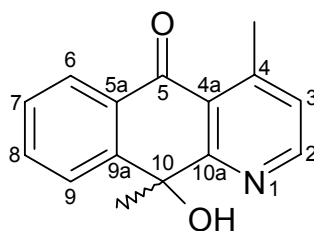
Zu 112 mg **41** (0.50 mmol) in 10 ml Eisessig gibt man im Abstand von zwei Stunden je 2 ml Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %) während das Gemisch bei 70 °C gehalten wird. Man gießt nach weiteren vier Stunden in 200 ml Eiswasser und läßt über Nacht stehen. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt und mit Ethylacetat und Diethylether gewaschen.

**Ausbeute:** 17 mg (12 %)

gelber Feststoff

**Smp.:** 160 °C**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 240 (100)  $[M]^+$ ; 222 (16).

**IR (KBr):** $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3446, 2962, 1732, 1716, 1669, 1615, 1557, 1261, 1094, 1021, 802.$  **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):** $\delta(\text{ppm}) = 13.64$  (br. s, 1 H, OH), 8.15 (m, 1 H, 9-H), 8.10 (m, 1 H, 6-H), 7.88 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.83 (br. s, 1 H, 3-H), 1.23 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>). **$^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):** $\delta(\text{ppm}) = 182.8$  (C-10), 175.0 (C=O [Acetyl]), 169.1 (C-5), 162.2 (COOH), 134.5 (C-7), 134.3 (C-10a), 134.2 (C-8), 134.1 (C-9a), 133.2 (C-2), 132.8 (C-5 oder 4), 132.5 (C-4 oder 5a), 132.3 (C-3), 127.0 (C-9), 126.2 (C-6), 122.8 (C-4a), 22.3 (CH<sub>3</sub>).**10-Hydroxy-4,10-dimethyl-10H-benzo[g]chinolin-5-on (48)****Arbeitsvorschrift:**

Zu 112 mg **25** (0.50 mmol) in 15 ml THF in einer Stickstoffatmosphäre tropft man bei 5 °C 0.77 ml einer 1.4 M Lösung von Methylmagnesiumbromid (0.55 mmol) in Toluol/ THF (3/ 1). Das Gemisch wird über Nacht bei 60 °C gerührt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 30 ml halbgesättigter Kochsalzlösung versetzt und zweimal mit je 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 3:1).

**Ausbeute:** 41 mg (34 %)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (239.28)

Ber.: C: 75.30 H: 5.48 N: 5.85

Gef.: C: 75.13 H: 5.68 N: 5.76

**Smp.:** 160 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 239 (8) [M]<sup>+</sup>, 223 (100), 167 (7).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 240 (100) [M]<sup>+1</sup>, 222 (16).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3399, 1666, 1601, 1556, 1383, 1308, 1207, 929, 775.

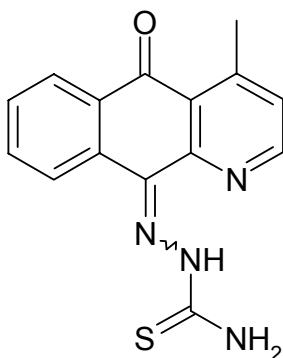
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):**

$\delta$  (ppm) = 8.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.68 (dd, *J* = 6.5, 0.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.48 (dd, *J* = 6.5, 0.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.24 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.92 (s, 1 H, OH), 2.83 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.67 (s, 3 H, 10-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):**

$\delta$  (ppm) = 185.8 (C-5), 166.0 (C-10a), 151.2 (C-4), 150.9 (C-2), 146.0 (C-9a), 133.7 (C-8), 130.5 (C-5a), 127.8 (C-7), 126.9 (C-9), 126.8 (C-3), 125.2 (C-6), 123.8 (C-4a), 70.8 (C-10), 38.2 (10-CH<sub>3</sub>), 22.4 (4-CH<sub>3</sub>).

**Röntgenstruktur:** siehe Anhang!

**10-Thiosemicarbazono-4-methyl-10H-benzo[g]chinolin-5-on (49)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Lösung von 150 mg **25** (0.67 mmol) in 15 ml THF gibt man eine Suspension von 122 mg Thiosemicarbazid (1.34 mmol) in 5 ml Methanol. Es werden zwei Tropfen Eisessig und 60 mg pulverisiertes, aktiviertes Molsieb (4 A) hinzugefügt und 3 d zum Rückfluss erhitzt. Der abgekühlte Ansatz wird filtriert und

mit Ethylacetat und Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 32 mg (16 %)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS (296.35)

Ber.: C: 60.79 H: 4.08 N: 18.91

Gef.: C: 60.25 H: 4.22 N: 18.58

**Smp.:** 260 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 296 (32) [M]<sup>+</sup>, 236 (25), 221 (35), 208 (59).

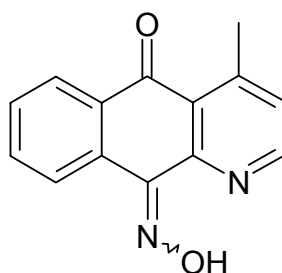
**MS (CI) :**

m/z (%) = 297 (100) [M]<sup>+1</sup>, 280 (18), 223 (20), 208 (7).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm) = 8.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 8.45 (br. s, 1 H, NH), 8.24 (m, 2 H, 6- und 9-H), 7.68 (m, 1 H, 7-H), 7.64 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.57 (m, 1 H, 8-H), 7.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.92 (br. s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

#### 4-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion -10-oxim (50)



**Arbeitsvorschrift:**

400 mg **25** (1.79 mmol) werden in 15 ml Methanol suspendiert und mit 125 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (1.80 mmol) und zwei Tropfen Diethylamin versetzt. Man erhitzt das Gemisch 4 h zum Rückfluss, entfernt alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum und reinigt den Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 7:3).

**Ausbeute:** 162 mg (38 %)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (238.25)

Ber.: C: 70.58 H: 4.23 N: 11.76

Gef.: C: 70.67 H: 4.38 N: 11.52

Smp.: 158 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 238 (24) [M]<sup>+</sup>, 223 (45), 222 (88), 208 (32), 196 (33), 193 (34), 169 (100), 149 (33), 147 (54).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 239 (98) [M]<sup>+1</sup>, 224 (74), 223 (100), 159 (25).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3445, 1664, 1599, 1299, 959, 700.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.63 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 8.48 (m, 1 H, 9-H), 8.27 (m, 1 H, 6-H), 7.71 (m, 1 H, 7-H), 7.59 (m, 1 H, 8-H), 7.54 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.24 (s, 1 H, OH), 2.82 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, HMQC):**

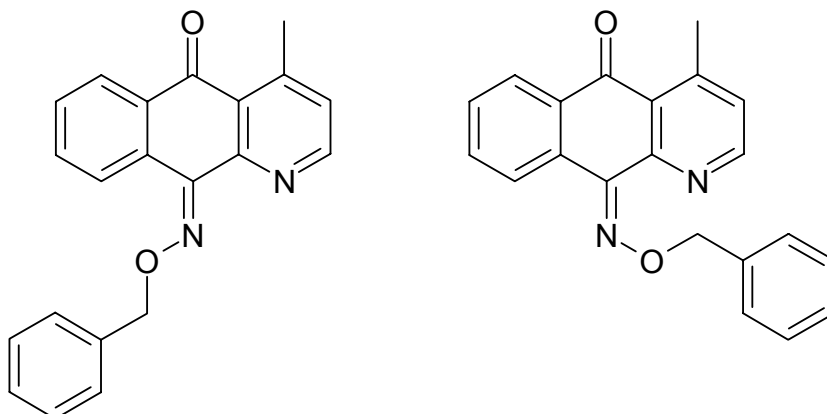
$\delta$  (ppm) = 8.81 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 8.28 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H, 9-H), 8.12 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.80 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.79 (s, 1 H, OH), 7.77 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.65 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1 H, 7-H), 2.86 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 182.9 (C-5), 153.3 (C-10), 148.7 (C-10a), 148.1 (C-2), 139.8 (C-4), 135.3 (C-8), 133.2 (C-9a), 131.5 (C-3), 131.0 (C-7), 129.8 (C-5a), 128.0 (C-6), 124.1 (C-9), 123.6 (C-4a), 23.0 (CH<sub>3</sub>).

**(E)-4-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion 10-(O-benzyl-oxim) (51)**

**(Z)-4-Methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion 10-(O-benzyl-oxim) (51a)**





**Arbeitsvorschrift:**

Zu 479 mg O-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid (3.0 mmol), 192 mg Lithiumhydroxid (8.0 mmol) und 273 mg Zinkchlorid (2.0 mmol) in 12 ml absoluten Ethanol tropft man langsam eine Suspension von 223 mg **25** (1.0 mmol) in 6 ml absoluten Ethanol. Das Gemisch rührt 24 h bei Raumtemperatur, wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat verteilt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1) gereinigt. Es können die beiden Regioisomere isoliert werden; sie isomerisieren jedoch in Lösung.

**Ausbeute:** 213 mg (65 %)

hochviskoses Öl

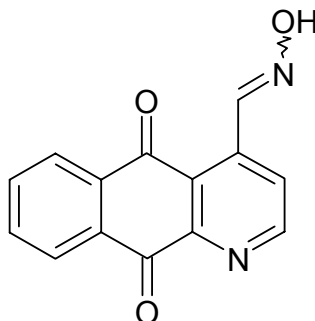
**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (328.37)

Ber.: C: 76.81 H: 4.91 N: 8.53

Gef.: C: 77.21 H: 5.03 N: 8.58

**MS (EI) :**m/z (%) = 328 (8) [M]<sup>+</sup>, 222 (32), 91 (100).**MS (CI) :**m/z (%) = 329 (100) [M]<sup>+1</sup>, 223 (54), 107 (37).**IR (KBr):** $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1664, 1595, 1569, 1465, 1301, 992, 735.**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 8.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.15 (m, 2 H, 6- und 9-H), 7.62 (m, 1 H, 7- oder 8-H), 7.53 (m, 1 H, 7- oder 8-H), 7.46 (m, 2 H, 2'-H und 6'-H), 7.38-7.27 (m, 4 H, 3'-, 4'-, 5'- und 3-H), 5.74 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.84 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):** $\delta$  (ppm) = 185.6 (C-5), 151.4 (C-2), 150.3 (C-10), 149.3 (C-4), 143.6 (C-1'), 137.5 (C-10a), 134.8 (C-9a), 133.1 (C-7 o. 8), 131.7 (C-5a), 129.3 (C-7 o. 8), 128.4 (C-3' und 5'), 128.2 (C-4'), 128.1 (C-6), 127.9 (C-9), 127.1 (C-4a), 126.5 (C-2' und 6'), 124.4 (C-3), 78.9 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>).**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 8.75 (m, 1 H, 9-H), 8.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.21 (m, 1 H, 6-H), 7.60-7.51 (m 2 H, 7- und 8-H), 7.46 (m, 1 H, 2'- und 6'-H), 7.39-7.29 (m, 3 H, 3'-, 4'-, 5'-H), 7.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.61 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 185.4 (C-5), 153.2 (C-10), 152.4 (C-2), 150.6 (C-4), 144.9 (C-1'), 136.3 (C-10a), 132.8 (C-9), 132.7 (C-9a), 130.7 (C-7), 130.4 (C-8), 128.5 (C-3' und 5'), 128.4 (C-5a'), 128.3 (C-2' und 6'), 128.2 (C-4'), 127.7 (C-6), 127.1 (C-3), 125.5 (C-4a), 79.1 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>).

**(E/Z) 5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-carbaldoxim (52)****Arbeitsvorschrift:** FD1

Man suspendiert 277 mg **41** (1.17 mmol) in 9 ml Methanol und homogenisiert kurz im Ultraschallbad. Es werden 0.1 ml Diethylamin zugegeben und während 30 min eine Lösung von 82 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (1.18 mmol) in 2 ml Methanol zuge tropft. Nachdem weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird der Ansatz über Nacht bei 4 °C gelagert. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt und anschließend mit Ethylacetat und Diethylether gewaschen. Der erhaltene Rückstand wird 30 min bei 70 °C getrocknet.

**Ausbeute:** 218 mg (73 %)

blassbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (252.23)

Ber.: C: 66.67 H: 3.20 N: 11.11

Gef.: C: 66.39 H: 3.41 N: 11.27

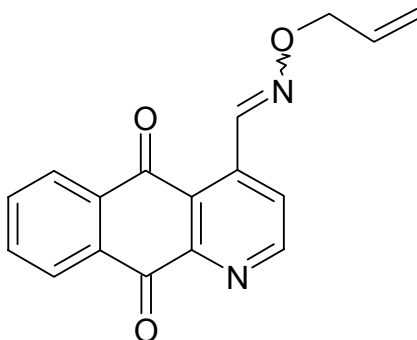
**Smp.:** 260 °C**MS (EI) :**m/z (%) = 252 (4) [M]<sup>+</sup>, 235 (80), 234 (100), 206 (32), 178 (50), 169 (12), 151 (27).**MS (CI) :**m/z (%) = 253 (98) [M]<sup>+1</sup>, 237 (40), 235 (100).**IR (KBr):** $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3435, 1681, 1660, 1589, 1295, 1061, 724.**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 9.37 (s, 1 H, CH=N), 9.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.40 (m, 1 H, 9-H), 8.30 (m, 1 H, 6-H), 8.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.94 (s, 1 H, OH), 7.87 (m, 2 H, 7- und 8-H).

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

$\delta$  (ppm) = 12.08 und 10.25 (2 br. s, 1 H, OH *E/Z*), 9.08 (s, 1 H, CH=N), 9.01 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H, 2-H), 8.24-8.16 (m, 2 H, 6- und 9-H), 8.06 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H, 3-H), 7.95 (dd,  $J = 4.8, 2.2$  Hz, 2 H, 7- und 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 183.5 (C-5), 180.7 (C-10), 153.4 (C-2), 152.0 (C-q), 149.6 (C-q), 146.7 (C-q), 143.6 (C-t), 139.7 (C-q), 134.5 (C-t), 133.0 (C-t), 132.6 (C-t), 128.7 (C-t), 127.7 (C-q), 126.7 (C-t).

**(*E/Z*) 4-(Allyloxyiminomethyl)-benzo[*g*]chinolin-5,10-dion (53)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 237 mg **41** (1.0 mmol) in 10 ml Methanol gibt man eine Lösung von 118 mg O-Allylhydroxylamin-Hydrochlorid (1.07 mmol) in 5 ml Methanol sowie 2 Tropfen Diethylamin. Der Ansatz wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert, über Kaliumcarbonat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1).

**Ausbeute:** 123 mg (42 %)

braungelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (292.30)

Ber.: C: 69.86 H: 4.14 N: 9.58

Gef.: C: 69.59 H: 4.19 N: 9.70

**Smp.:** 156 °C**MS (EI) :**m/z (%) = 292 (4) [M]<sup>+</sup>, 235 (100).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 293 (100)  $[M]^{+1}$ , 235 (73).

**IR (KBr):**

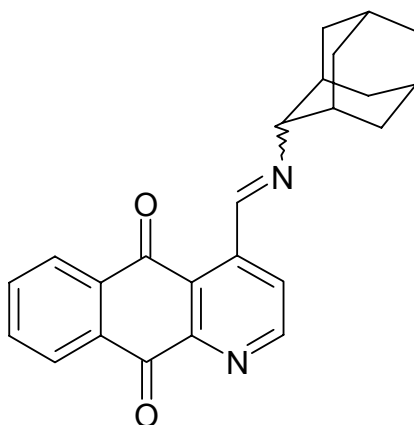
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1680, 1676, 1588, 1299, 726.

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

$\delta$  (ppm) = 9.34 (s, 1 H, CHN), 9.03 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1 H, 2-H), 8.37 (m, 1 H, 9-H), 8.26 (m, 1 H, 6-H), 7.85 (m, 2 H, 7- und 8-H), 6.08 (m, 1 H, 2'-H), 5.41 (dd,  $J$  = 17.3, 1.6 Hz, 1 H, 3'-H<sub>trans</sub>), 5.30 (dd,  $J$  = 9.2, 1.6 Hz, 1 H, 3'-H<sub>cis</sub>), 4.78 (dd,  $J$  = 7.1, 1.2 Hz, 2 H, 1'-H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 184.4 (C-10), 181.2 (C-5), 154.0 (C-2), 150.2 (C-9b), 146.8 (C=N), 142.0 (C-4), 134.8 (C-8), 134.7 (C-7), 133.6 (C-2'), 133.5 (C-9a), 132.6 (C-5a), 127.7 (C-9), 127.5 (C-6), 127.2 (C-4a), 125.7 (C-3), 118.5 (C-3'), 76.1 (C-1').

**4-(2-Adamantyl)iminomethyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (54)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 150 mg **41** (0.63 mmol) in 10 ml Methanol gibt man 476 mg 2-Aminoadamantanhydrochlorid (2.54 mmol) und 1 Tropfen Triethylamin. Der Ansatz wird 48 h zum Rückfluss erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der sich gebildete Niederschlag wird abgetrennt und mit kaltem Ethylacetat und abschließend mit Diethylether nachgewaschen. Man kristallisiert aus Ethylacetat um.

**Ausbeute:** 140 mg (60 %)

brauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (370.46)

Ber.: C: 77.81 H: 5.99 N: 7.56

Gef.: C: 77.69 H: 6.06 N: 7.75

**MS (EI) :**

m/z (%) = 370 (2) [M]<sup>+</sup>, 236 (4), 169 (10), 135 (100).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 371 (67) [M]<sup>+1</sup>, 235 (6), 223 (4), 175 (9), 145 (28), 135 (100).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2902, 2847, 1682, 1664, 1589, 1294, 725.

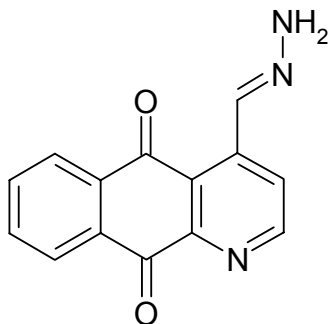
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.23 (s, 1 H, CH=N), 9.08 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.41 (m, 1 H, 9-H), 8.29 (m, 1 H, 6-H), 8.10 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.86 (m, 2 H, 7- und 8-H), 2.23 (m, 1 H<sub>aliphatisch</sub>, 2-H<sub>Adamantyl</sub>), 1.92 (m, 4 H, CH<sub>aliphatisch</sub>, 1-), 1.78 (m, 10 H, 5 H<sub>aliphatisch</sub>, 2-H<sub>Adamantyl</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 183.9 (C-10), 181.1 (C-5), 154.6 (C-2), 154.2 (CH=N), 149.8 (C-10a), 147.6 (C-4), 134.7 (C-8), 134.6 (C-7), 133.5 (C-9a), 132.8 (C-5a), 127.9 (C-4a), 127.7 (C-9), 127.3 (C-6), 126.9 (C-3), 43.0 (C-2<sub>[Adamantyl]</sub>), 36.5 (5 CH<sub>2</sub><sub>[Adamantyl]</sub>), 29.6 (4 CH<sub>[Adamantyl]</sub>).

#### 4-Hydrazonomethyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (55)



**Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 237 mg **41** (1.0 mmol) in 10 ml Diethylether tropft man langsam 0.2 ml Hydrazin Hydrat. Nach 15 min wird der gebildete Niederschlag scharf abgenutscht und mit kaltem Ethylacetat, sowie Diethylether

nachgewaschen. Der Niederschlag wird unter Stickstoff lichtgeschützt bei niedrigen Temperaturen gelagert.

**Ausbeute:** 248 mg (99 %)

schwarzgrauer Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (251.25)

Ber.: C: 66.93 H: 3.61 N: 16.72

Gef.: C: 66.81 H: 3.78 N: 16.76

**Smp.:** 94°C

**MS (CI) :**

m/z (%) = 252 (21) [M]<sup>+</sup>, 238 (92), 234 (100).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3065, 1681, 1591, 1328, 1296, 718.

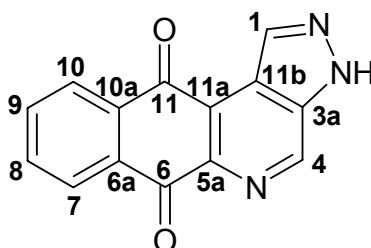
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.74 (s, 1 H, CHN), 9.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 9.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 8.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 8.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 7-H), 7.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 8-H), 1.66 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 184.2 (C-10), 180.6 (C-5), 151.9 (C=N), 149.8 (C-2), 149.5 (C-10a), 147.0 (C-4), 135.1 (C-8), 133.0 (C-9a), 132.7 (C-5a), 132.5 (C-7), 129.0 (C-9), 128.4 (C-4a), 125.5 (C-6), 121.9 (C-3).

### 3H-2,3,5-Triaza-cyclopenta[a]anthracen-6,11-dion (56)



**Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 237 mg **41** (1.0 mmol) in 10 ml Ethanol tropft man 0.4 ml Hydrazin Hydrat und erhitzt den Ansatz über Nacht auf 65 °C. Das Lösungsmittel

wird im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 2:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 115 mg (46 %)

braunroter Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (249.23)

Ber.: C: 67.47 H: 2.83 N: 16.86

Gef.: C: 67.74 H: 2.99 N: 16.56

**Smp.:** 143 °C

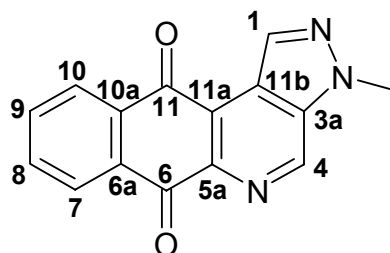
**MS (EI) :**

m/z (%) = 249 (32) [M]<sup>+</sup>, 235 (51), 233 (100), 224 (18), 223 (17), 169 (54).

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

δ (ppm) = 13.50 (br. s, 1 H, 3-H), 9.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 1-H), 8.40 (m, 2 H, 7- und 10-H), 8.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.89 (m, 1 H, 8-H), 7.75 (m, 1 H, 9-H).

### 3-Methyl-3*H*-2,3,5-triaza-cyclopenta[*a*]anthracen-6,11-dion (57)



**Arbeitsvorschrift:**

Die Verbindung wird nach der Vorschrift zur Synthese von **56** ausgehend von **41** mit Methylhydrazin hergestellt.

**Ausbeute:** 179 mg (68 %)

orangefarbener Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (263.26)

Ber.: C: 68.44 H: 3.45 N: 15.96

Gef.: C: 68.65 H: 3.54 N: 16.04

**Smp.:** 292 °C

**MS (EI 70 eV)**



$m/z$  (%) = 263 (100)  $[M]^+$ , 235 (92), 233 (43), 150 (72).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 264 (100)  $[M]^{+1}$ .

**IR (KBr):**

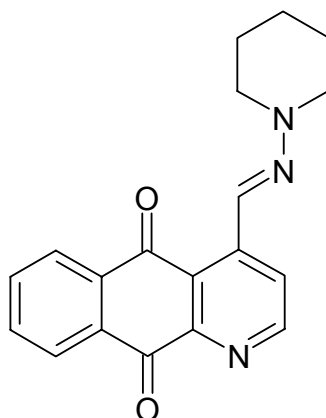
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1683, 1667, 1594, 1326, 1311, 1268, 793.

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

$\delta$  (ppm) = 9.35 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1 H, 4-H), 8.49 (s, 1 H, 1-H), 8.47 (m, 2 H, 7- und 10-H), 7.81 (m, 1 H, 9-H), 7.69 (m, 1 H, 8-H), 4.03 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 180.6 (C-6 und -11), 157.8 (C-5a), 152.5 (C-4), 146.4 (C-11b), 135.5 (C-3a), 134.5 (C-1), 132.4 (C-6a), 131.4 (C-10a), 130.7 (C-8), 128.6 (C-9), 123.5 (C-10), 123.1 (C-7), 122.2 (C-11a), 40.5 ( $\text{NCH}_3$ ).

**4-(Piperidin-1-yliminomethyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (58)****Arbeitsvorschrift:**

123 mg **41** (0.52 mmol) werden in 12 ml Methanol suspendiert und kurz im Ultraschallbad homogenisiert. Bei Raumtemperatur gibt man über 30 min eine Lösung von 53 mg N-Aminopiperidin in 4 ml Methanol zu. Man rührt weitere 1.0 h und läßt den Ansatz über Nacht bei 4 °C stehen. Dann wird der gebildete Niederschlag abgenutscht und mit etwas Methanol sowie Diethylether nachgewaschen.

**Ausbeute:** 161 mg (97 %)

orangefarbener Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (319.37)

Ber.: C: 71.46 H: 5.37 N: 13.16

Gef.: C: 71.58 H: 5.43 N: 13.12

**Smp.:** 180°C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 319 (56) [M]<sup>+</sup>, 235 (100), 221 (11), 207 (10), 179 (16), 152 (20), 84 (96).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 320 (100) [M]<sup>+1</sup>, 235 (7).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1678, 1666, 1592, 1553, 1300, 1098, 728.

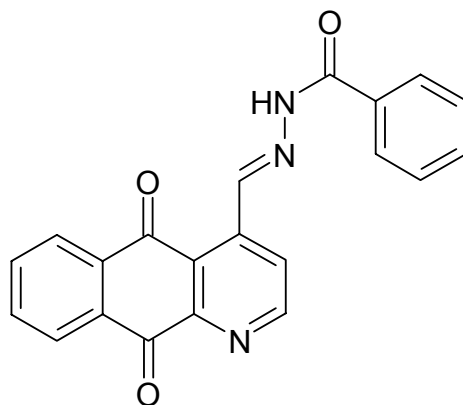
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.86 (s, 1 H, HC=N), 8.83 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 8.35 (m, 1 H, 6-H), 8.30 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 8.24 (m, 1 H, 9-H), 7.81 (m, 2 H, 7- und 8-H), 3.44 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 4 H, 2  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1.80 (m, 4 H, 2  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.65 (m, 2 H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, CH-COSY):**

$\delta$  (ppm) = 185.5 (C-10), 182.0 (C-5), 152.6 (C-2), 150.7 (C-4a), 147.1 (C-4), 134.4 (C-8), 134.1 (C-9a), 134.0 (C-7), 132.6 (C-5a), 127.4 (C-6), 127.3 (C=N), 127.2 (C-9), 125.0 (C-4a), 123.2 (C-3), 51.7 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 25.1 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 23.8 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub>).

**Benzoessäure-(5,10-dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-ylmethyl)-  
hydrazid (59)**



**Arbeitsvorschrift:**

Zu 119 mg **41** (0.5 mmol) in 10 ml Ethanol gibt man 100 mg Benzoessäurehydrazid (0.75 mmol) und erhitzt den Ansatz für 8 Stunden unter Rückfluss. Nach dem

Abkühlen bildet sich ein Niederschlag, abgetrennt und mit Ethylacetat und Diethylether gewaschen wird. Der Niederschlag wird aus viel Ethanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 48 mg (27 %)

dunkelbrauner Feststoff

**Smp.:** 273 °C

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 356 (28)  $[M]^{+1}$ , 241 (45), 235 (47), 137 (41), 122 (100), 105 (59).

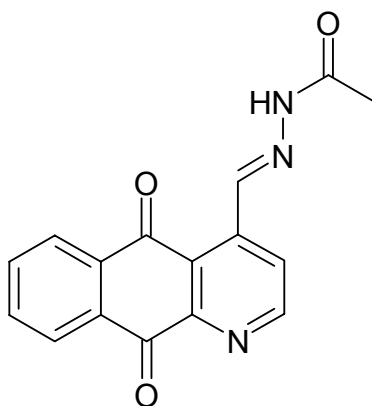
**IR (KBr):**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3208, 1683, 1652, 1538, 1299, 952, 729.

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta$  (ppm) = 12.48 (br. s, 1 H, NH), 9.59 (s, 1 H, HC=N), 9.06 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 8.25-8.17 (m, 3 H, 6-H, 9-H, 4'-H), 8.05-7.92 (m, 4 H, 7-H, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.64-7.53 (m, 3 H, 3-H, 3'-H, 5'-H).

**Essigsäure-(5,10-dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-ylmethylene)-  
hydrazid (60)**



**Arbeitsvorschrift:**

238 mg **41** (1.0 mmol) werden in 10 ml Ethanol suspendiert, mit 89 mg Acethydrazid (1.2 mmol) in 5 ml Ethanol versetzt und zwei Tage bei 70 °C gerührt. Der ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur stehem gelassen und der gebildete Niederschlag abgetrennt und mit Ethylacetat und Diethylether gewaschen. Man kristallisiert aus Ethanol um.

**Ausbeute:** 246 mg (84 %)

brauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (293.28)

Ber.: C: 65.53 H: 3.78 N: 14.33

Gef.: C: 65.27 H: 3.65 N: 14.67

**Smp.:** 260 °C

**MS (EI 70 eV) :**

m/z (%) = 293 (2) [M]<sup>+</sup>, 278 (8), 249 (10), 235 (62), 234 (24), 221 (8), 139 (21), 71 (74), 55 (100).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 294 (7) [M]<sup>+1</sup>, 279 (5), 206 (18), 173 (27), 154 (100).

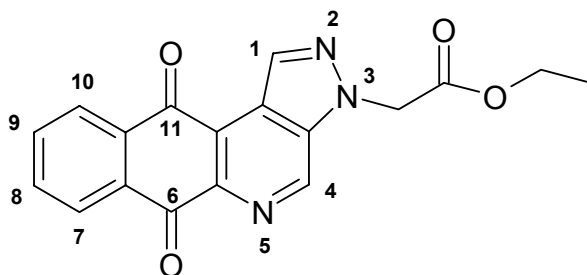
**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3204, 1689, 1667, 1660, 1548, 1298, 1115.

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

$\delta$  (ppm) = 11.96 und 11.81 (br. s, 1 H, NH), 9.25 und 9.13 (s, 1 H, HC=N), 9.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.21 (m, 2 H, 6- und 9-H), 8.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.96 (m, 2 H, 7- und 8-H), 2.27 und 2.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**(6,11-Dioxo-6,11-dihydro-2,3,5-triazacyclopenta[a]anthracen-3-yl)-  
essigsäureethylester (61)**



**Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 178 mg des Aldehyds **41** (0.75 mmol) in 7 ml Methanol und 2 Tropfen Diethylamin gibt man portionsweise eine Lösung von 120 mg Ethylhydrazinoacetat-Hydrochlorid (0.75 mmol) in 4 ml Methanol. Man läßt den Ansatz über Nacht rühren und trennt den gebildeten Niederschlag ab. Er wird mit Diethylether nachgewaschen und an der Luft getrocknet.

**Ausbeute:** 174 mg (69 %)

orangefarbener Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (335.32)

Ber.: C: 64.48 H: 3.91 N: 12.53

Gef.: C: 64.63 H: 3.78 N: 12.39

**Smp.:** 224 °C

**MS (EI) :** „51“

m/z (%) = 335 (36) [M]<sup>+</sup>, 262 (100), 235 (28), 94 (30), 57 (53).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 336 (94) [M]<sup>+1</sup>, 225 (47), 197 (35), 105 (100).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1742, 1681, 1666, 1591, 1534, 1314, 1301, 1215, 1197, 964.

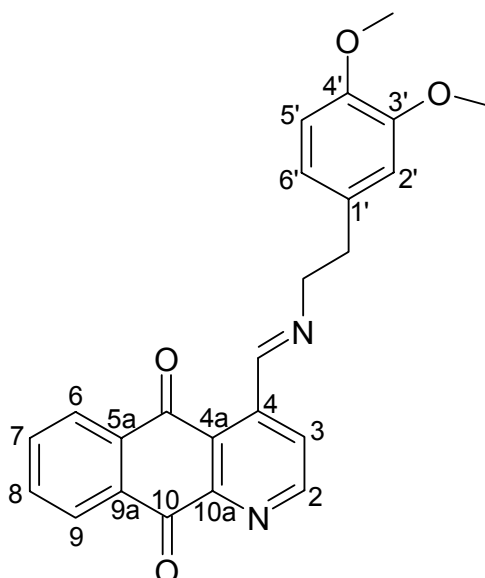
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.36 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 4-H), 8.45 (m, 3 H, 1-H und 7-H und 10-H), 7.79 (m, 1 H, 9-H), 7.68 (m, 1 H, 8-H), 5.11 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.29 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 180.5 (C-6 und C-11), 167.2 (C-1'), 157.7 (C-5a), 152.8 (C-4), 146.5 (C-5a), 136.3 (C-6a), 134.5 (C-7), 132.6 (C-10a), 132.2 (C-11a), 131.5 (C-3a), 131.0 (C-10), 128.7 (C-9), 123.8 (C-8), 123.3 (C-1), 62.1 (C-2'), 53.7 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

**4-[[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylimino]methyl]-benzo[g]chinolin-5,10-dion (62)**



**Arbeitsvorschrift:**

Man suspendiert unter Zuhilfenahme eines Ultraschallbades 123 mg **41** (0.52 mmol) in 12 ml Methanol und tropft langsam eine Lösung von 100 mg Homoveratrylamin (0.54 mmol) in 4 ml Methanol bei Raumtemperatur unter Rühren hinzu. Der Ansatz wird 1 h gerührt und anschließend über Nacht stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wird abgenutscht, mit Ethylacetat und Diethylether nachgewaschen und bei 70 °C getrocknet.

**Ausbeute:** 181 mg (87 %)

hellbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (400.44)

Ber.: C: 71.99 H: 5.03 N: 7.00

Gef.: C: 72.14 H: 4.89 N: 6.98

**Smp.:** 191 °C**MS (EI) :**

m/z (%) = 400 (42) [M]<sup>+</sup>, 369 (14), 335 (16), 251 (26), 222 (40), 165 (90), 151 (100).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 401 (100) [M]<sup>+1</sup>, 238 (6), 182 (8), 165 (17), 151 (12).

**IR (KBr):**

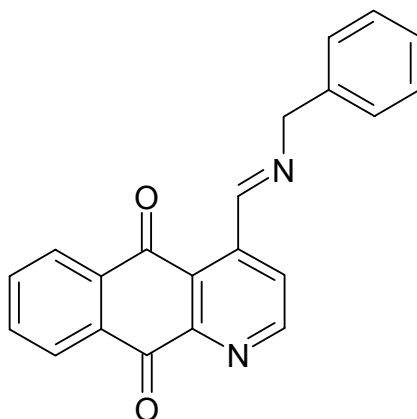
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1685, 1660, 1590, 1547, 1297, 1030, 728.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.43 (s, 1 H, HC=N), 9.10 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.40 (m, 1 H, 6-H), 8.25 (m, 1 H, 9-H), 8.10 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.86 (m, 2 H, 7- und 8-H), 6.81 (s, 1 H, 2'-H), 6.80 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2 H, 5'- und 6'-H), 4.05 (dt,  $J$  = 6.0, 1.3 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3 H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3 H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.06 (t,  $J$  = 6.0, 1.3 Hz, 2 H, ArCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 184.6 (C-10), 181.2 (C-5), 159.6 (C=N), 154.5 (C-2), 149.8 (C-10a), 148.8 (C-4'), 147.5 (C-4), 146.0 (C-3'), 134.7 (C-8), 133.3 (C-7), 132.7 (C-9a), 132.0 (C-5a), 128.1 (C-4a), 127.7 (C-9), 127.3 (C-6), 126.8 (C-5'), 120.8 (C-2'), 112.1 (C-6'), 111.2 (C-3), 63.2 (N-CH<sub>2</sub>), 55.9 (C-4' oder -3'), 55.8 (C-3' oder -4'), 36.7 (Ar-CH<sub>2</sub>).

**4-(N-Benzyliminomethyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (63)****Arbeitsvorschrift:**

Man suspendiert 129 mg **41** (0.54 mmol) in 12 ml Methanol und homogenisiert kurz im Ultraschallbad. Dazu tropft man unter Rühren eine Lösung von 60 mg Benzylamin (0.56 mmol) in 4 ml Methanol und eine katalytische Menge an Methansulfonsäure. Der Ansatz wird 1.0 h bei 60 °C weiter gerührt. Nach dem Erkalten bildet sich ein Niederschlag, der nach einem Tag Stehenlassen abgetrennt, mit Diethylether gewaschen und 15 min bei 120 °C getrocknet wird.

**Ausbeute:** 154 mg (25 %)

brauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (326.36)

Ber.: C: 77.29 H: 4.32 N: 8.58

Gef.: C: 77.53 H: 4.51 N: 8.27

**Smp.:** 146 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 326 (12) [M]<sup>+</sup>, 235 (100), 221 (94), 207 (8), 193 (21), 169 (17), 152 (12), 91 (67).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 327 (100) [M]<sup>+1</sup>, 235 (12), 221 (8).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1681, 1670, 1589, 1296, 728.

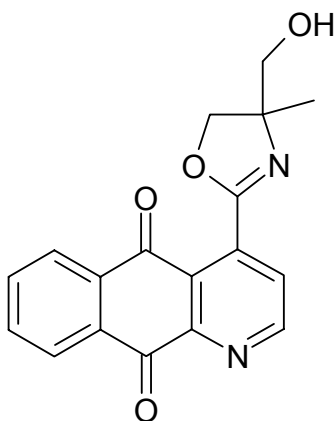
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.43 (s, 1 H, HC=N), 9.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.40 (m, 1 H, 6-H), 8.29 (m, 1 H, 9-H), 8.16 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.89 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.43-7.35 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 7.28 (m, 1 H, 4'-H), 4.99 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 184.7 (C-10), 181.2 (C-5), 160.0 (C=N), 154.6 (C-2), 149.9 (C-4a), 146.0 (C-4), 138.3 (C-1'), 134.8 (C-7 und 8), 133.4 (C-9a), 132.7 (C-5a), 128.7 (C-3' und C-5'), 128.2 (C-2', C-4' und C-6'), 127.8 (C-9), 127.3 (C-4'), 127.0 (C-6 und C-3), 65.5 (CH<sub>2</sub>).

**(R,S) 4-(4-Hydroxymethyl-4-methyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (64)**

**Arbeitsvorschrift:**

Zu 119 mg **41** (0.50 mmol) in 5 ml Methanol gibt man 65 mg 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (0.61 mmol) in 3 ml Methanol und 1 Tropfen Eisessig. Man lässt 24 Stunden Rühren, engt den Ansatz im Vakuum ein und reinigt mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1) auf.

**Ausbeute:** 62 mg (38 %)

brauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (322.32)

Ber.: C: 67.08 H: 4.38 N: 8.69

Gef.: C: 67.40 H: 4.17 N: 8.28

**Smp.:** 161 °C

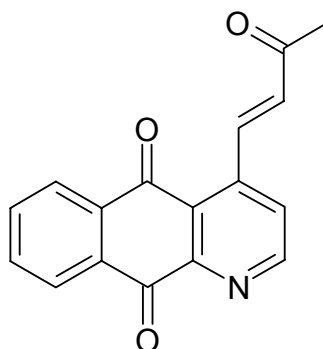
**MS (EI) :**

m/z (%) = 322 (2) [M]<sup>+</sup>, 291 (22), 236 (16), 220 (15), 81 (51), 69 (87), 57 (100).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 323 (100) [M]<sup>+1</sup>, 291 (18), 235 (18), 145 (27)..



**IR (KBr):** $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1685, 1668, 1588, 1298, 728.$  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** $\delta$  (ppm) = 9.16 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H, 2-H), 8.39 (m, 1 H, 9-H), 8.28 (m, 1 H, 6-H), 7.86 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.76 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H, 3-H), 4.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 5'-H), 4.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 5'-H), 3.91 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH-H}$ ), 3.58 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH-H}$ ). **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , DEPT):** $\delta$  (ppm) = 183.4 (C-5), 181.8 (C-10), 164.0 (C-2'), 155.8 (C-2), 150.6 (C-10a), 139.7 (C-4), 136.1 (C-t8?), 136.0 (C-t7?), 134.1 (C-9a), 133.8 (C-5a), 129.6 (C-9), 129.1 (C-4a), 129.0 (C-3), 128.9 (C-6), 77.0 (C-5'), 74.5 (C-4'), 69.8 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3$ ).**(*E*)-4-(3-Oxo-but-1-enyl)-benzo[*g*]chinolin-5,10-dion (65)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 237 mg **41** (1.0 mmol) in 10 ml THF gibt man 637 mg Acetylmethyltriphenylphosphoran (2.0 mmol) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre. Nach 3 h wird der Ansatz mit 100 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/ n-Hexan 2:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 263 mg (95 %)

gelber Feststoff

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (277.28)

Ber.: C: 73.64 H: 4.00 N: 5.05

Gef.: C: 73.76 H: 3.76 N: 4.96

**Smp.:** 232 °C

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 277 (100)  $[M]^+$ , 234 (64), 199 (18), 77 (20).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 279 (100), 278 (25)  $[M]^{+1}$ .

**IR (KBr):**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3057, 1676, 1668, 1587, 1438, 1297, 1190, 971, 722, 542

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

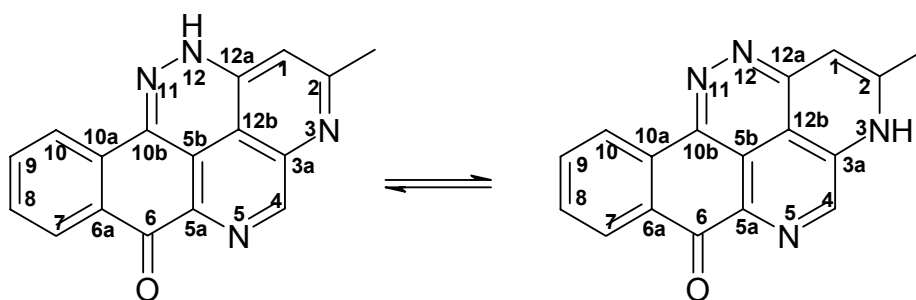
$\delta$  (ppm) = 9.11 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.60 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1 H, 2'-H), 8.40 (m, , 1 H, 9-H), 8.29 (m, 1 H, 6-H), 7.89 (m, 1 H, 7-H), 7.86 (m, 1 H, 8-H), 7.70 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.60 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1 H, 1'-H), 2.54 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 198.2 (C-3'), 184.3 (C-10), 181.2 (C-5), 154.6 (C-2), 150.1 (C-10a), 146.3 (C-4), 141.3 (C-2'), 134.9 (C-8), 134.8 (C-7), 133.4 (C-9a), 133.1 (C-2'), 132.6 (C-5a), 127.8 (C-6), 127.7 (C-4a), 127.4 (C-9), 126.6 (C-1'), 27.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**2-Methyl-12H-3,5,11,12-tetraaza-benzo[def]chrysen-6-on (66) bzw.**

**2-Methyl-3H-3,5,11,12-tetraaza-benzo[def]chrysen-6-on (66)**



**Arbeitsvorschrift:**

Man rührt 140 mg **65** (0.50 mmol) in 10 ml Hydrazinhydrat-Lösung (80 %ig) bei 80 °C für 5 h. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und der gebildete Niederschlag abgenutscht. Man wäscht mit Wasser, Ethylacetat und Diethylether gut nach und lässt den orangefarbenen Feststoff an der Luft trocknen.

**Ausbeute:** 97 mg (68 %)

orangefarbener Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O (286.30)

Ber.: C: 71.32 H: 3.52 N: 19.57

Gef.: C: 71.89 H: 3.26 N: 19.22

**Smp.:** 295 °C

**MS (ESI+):**

m/z (%) = 287 (100) [M]<sup>+1</sup>, 279 (100).

**MS (ESI-):**

m/z (%) = 285 (100) [M]<sup>-1</sup>.

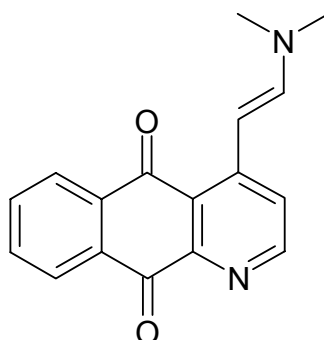
**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3311, 3185, 1647, 1600, 1558, 1507, 1484, 1459, 1337, 1293, 1241, 1179, 1105, 1044, 772, 661.

**<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD, H,H-COSY):**

$\delta$  (ppm) = 10.19 (s, 1 H, 4-H), 9.91 (s, 1 H, 4-H), 8.81 (m, 2 H, 10-H), 8.55 (m, 2 H, 7-H), 8.01 (m, 2 H, 9-H), 7.91 (m, 2 H, 8-H), 7.78 (s, 1 H, 1-H), 7.62 (s, 1 H, 1-H), 3.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.93 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**(E)-4-(2'-Dimethylaminovinyl)benzo[g]chinolin-5,10-dion (67)**



**Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 750 mg **25** (3.36 mmol) in 1.5 ml DMF unter Stickstoff tropft man bei Raumtemperatur 644 mg Dimethylformamid-diethylacetal (4.37

mmol) und gibt dann den Kolben in ein auf 125 °C vorgeheiztes Ölbad. Das Gemisch wird 0.5 h gerührt, wobei eine dunkle, zunächst dünnflüssige Lösung entsteht, die später fast völlig erstarrt. Es werden zweimal je 3 ml Toluol zugesetzt und der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingengt. Schließlich werden noch 2 ml Hexan zugegeben und erneut alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird aus Ethylacetat/ Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 925 mg (99 %)

schwarzroter Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (278.31)

Ber.: C: 73.37 H: 5.07 N: 10.07

Gef.: C: 73.40 H: 5.12 N: 10.08

**Smp.:** 243 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 278 (60), 235 (40), 234 (100) [M]<sup>+</sup>.

**MS (CI) :**

m/z (%) = 279 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3064, 1680, 1648, 1611, 1591, 1567, 1513, 1247, 724, 566.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

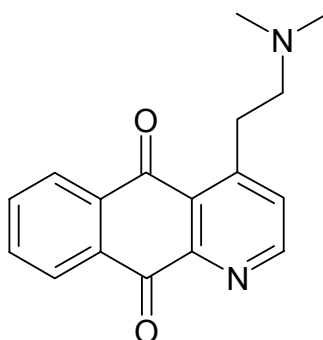
$\delta$  (ppm) = 8.44 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.26 (dd,  $J$  = 6.6, 1.4 Hz, 1 H, 6-H), 8.20 (dd,  $J$  = 6.6, 1.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.77 - 7.68 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 7.41 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.38 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H, 2'-H), 7.06 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H, 1'-H), 3.02 (br. s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 185.0 (C-10), 182.8 (C-5), 151.5 (C-10a), 150.7 (C-2), 150.6 (C-4a), 148.3 (C-2'), 134.8 (C-5a), 134.1 (C-7), 133.1 (C-8), 132.3 (C-9a), 127.0 (C-6), 126.8 (C-9), 122.3 (C-4a), 119.6 (C-3), 93.1 (C-1'), 40.6 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

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

$\delta$  (ppm) = 8.36 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.15 (dd,  $J$  = 6.6, 1.4 Hz, 1 H, 6-H), 8.11 (dd,  $J$  = 6.6, 1.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.97 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H, 2'-H), 7.91 - 7.82 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 7.41 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.05 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H, 1'-H), 3.05 (br. s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**(E)-4-(2'-Dimethylaminoethyl)benzo[g]chinolin-5,10-dion (68)****Arbeitsvorschrift:**

Method A: Man löst 198 mg **67** (0.71 mmol) in 15 ml Methanol, versetzt mit 5 Tropfen Eisessig und ergänzt 67 mg Natriumcyanborhydrid (1.08 mmol) und 70 mg Zinkchlorid (0.51 mmol). Der Ansatz wird unter einer Stickstoffatmosphäre 5 Stunden bei 15 °C gerührt, im Vakuum eingedampft und mit 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Man extrahiert zweimal mit je 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, zur Trockne eingeengt und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/EDMA 9,5:0,5) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 76 mg (38 %)

brauner Feststoff

Method B: Zu 140 mg **67** (0.50 mmol) in 5 ml DCM und 5 ml Methanol gibt man unter Stickstoff 35 mg Natriumcyanborhydrid (0.55 mmol) und einen Tropfen Eisessig. Man rührt bei Raumtemperatur 1 h entfernt dann die flüchtigen Komponenten im Vakuum. Der verbleibende Rückstand wird zwischen 40 ml Ethylacetat und 40 ml Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird mit 40 ml gesättigter Kochsalzlösung versetzt und die vereinigte wässrige Phase mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

**Ausbeute:** 83 mg (59 %)

brauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (280.33)  
Ber.: C: 72.84 H: 5.75 N: 9.99  
Gef.: C: 72.53 H: 5.49 N: 10.12

**Smp.:** 118 °C

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 280 (16), 222 (40), 167 (29), 58 (100)  $[M]^+$ .

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 281 (100)  $[M]^{+1}$ , 236 (52).

**IR (KBr):**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1683, 1667, 1588, 1297, 801, 728.

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

$\delta$  (ppm) = 8.90 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.34 (m, 1 H, 9-H), 8.24 (m, 1 H, 6-H), 7.81 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.56 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.51 (dd,  $J$  = 7.7, 7.4 Hz, 2 H, 2'-H), 2.70 (dd,  $J$  = 7.7, 7.4 Hz, 2 H, 1'-H), 2.41 (br. s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

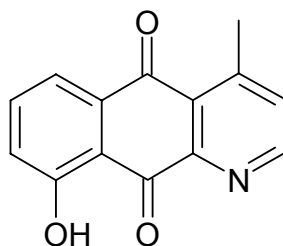
$\delta$  (ppm) = 184.6 (C-10), 181.8 (C-5), 153.6 (C-2), 150.4 (C-10a), 134.6 (C-8), 134.5 (C-4), 134.3 (C-7), 134.0 (C-9a), 132.5 (C-5a), 131.0 (C-3), 129.0 (C-4a), 127.4 (C-6), 127.3 (C-9), 59.1 (C-2'), 45.1 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 29.7 (C-1').

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):**

$\delta$  (ppm) = 8.97 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.19 (m, 2 H, 6- und 9-H), 7.94 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.83 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.63 (m, 1 H, 2'-H), 3.11 (m, 1 H, 1'-H), 2.80 (br. s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):**

$\delta$  (ppm) = 184.5 (C-10), 181.0 (C-5), 153.4 (C-2), 150.0 (C-10a), 149.2 (C-4), 134.5 (C-8), 134.3 (C-7), 133.7 (C-9a), 132.4 (C-5a), 131.1 (C-3), 128.9 (C-4a), 126.8 (C-4a), 126.4 (C-9), 61.4 (C-2'), 49.0 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.2 (C-1').

**9-Hydroxy-4-methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (9-Hydroxycleistopholin) (69)**

(239.23)

**Arbeitsvorschrift:**

Zu 472 mg **7** (1.60 mmol) in 10 ml Xylol gibt man bei Raumtemperatur schnell eine Lösung von 230 mg des Azadiens **4** (2.05 mmol) in 2 ml Xylol und erhitzt dann das Gemisch unter Rühren 6 h auf 140 °C. Nach dem Abkühlen dekantiert man die Lösung und extrahiert den Rückstand im Ultraschallbad noch zweimal mit je 25 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden fünfmal mit je 40 ml 2-N Schwefelsäure extrahiert. Die saure Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung abgestumpft und mit Phosphatpufferlösung pH 7,4 neutralisiert. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 80 ml Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 10 ml Dichlormethan aufgenommen, einer Spatelspitze aktiviertem Mangandioxid versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert den Braunstein ab, wäscht mit 10 ml Dichlormethan nach, engt das Filtrat ein und reinigt mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:2).

**Ausbeute:** 238 mg (62 %) (Lit.<sup>37</sup>: 50 %)

gelbbrauner Feststoff

**Smp.:** 235 °C (Lit.<sup>37</sup>: 238 °C)**MS (EI) :**m/z (%) = 239 (100) [M]<sup>+</sup>, 211 (32), 210 (28), 183 (26), 154 (22).**MS (CI) :**m/z (%) = 240 (100) [M]<sup>+1</sup>.

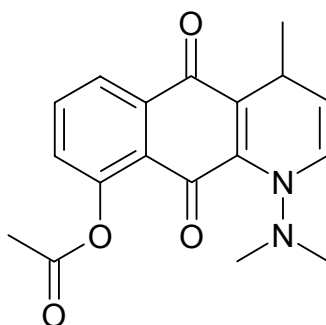
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):**

$\delta$  (ppm) = 12.57 (s, 1 H, OH), 8.90 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 7.90 (dd,  $J$  = 8.5, 1.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.70 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.51 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.35 (dd,  $J$  = 8.5, 1.1 Hz, 1 H, 8-H), 2.93 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):**

$\delta$  (ppm) = 190.7 (C-10), 181.3 (C-5), 162.4 (C-9), 153.9 (C-2), 151.8 (C-4), 150.3 (C-10a), 136.7 (C-7), 132.6 (C-5a), 131.4 (C-3), 128.9 (C-4a), 125.0 (C-7), 119.9 (C-8), 116.4 (C-9a), 23.3 (CH<sub>3</sub>).

**Essigsäure-(1-dimethylamino-4-methyl-5,10-dioxo-1,4,5,10-tetrahydro-  
benzo[g]chinolin-9-yl)ester (70)**

**Arbeitsvorschrift:**

Die Verbindung fällt bei der chromatographischen Aufreinigung von **69** an.

**Ausbeute:** 18 mg (9 %)

rotbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (326.32)

Ber.: C: 66.25 H: 5.56 N: 8.58

Gef.: C: 66.70 H: 5.34 N: 8.27

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 327 (100) [M]<sup>+1</sup>, 283 (36).

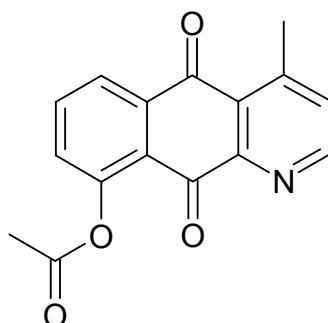
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.88 (d,  $J$  = 4.7, 1 H, 2-H), 8.31 (dd,  $J$  = 7.9, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.80 (dd,  $J$  = 7.9, 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.48 (m, 1 H, 3-H), 7.44 (dd,  $J$  = 7.9, 1.3 Hz, 1 H, 8-H), 3.66 (m, 1 H, 4-H), 2.83 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.49 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> [Acetyl]), 1.26 (br. s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 183.8 (C-10), 181.6 (C-5), 169.6 (C=O [Acetyl]), 153.3 (C-2), 151.2 (C-10a), 149.8 (C-9), 149.0 (C-4a), 134.8 (C-6), 134.2 (C-5a), 131.4 (C-3), 125.8 (C-7), 125.7 (C-9a), 70.3 (C-4), 29.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.6 (C-4'), 21.2 (CH<sub>3</sub> [Acetyl]).



**9-Acetoxy-4-methyl-benzo[g]chinolin-5,10-dion (71)****(9-Acetoxycelestopholin)**

(281.27)

**Arbeitsvorschrift:**

127 mg **69** (0.53 mmol) werden in 3 ml Pyridin gelöst und mit 0.08 ml Acetanhydrid (0.77 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 30 min bei 60 °C gerührt und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man fügt 30 ml halbgesättigte Kochsalzlösung hinzu und extrahiert zweimal mit jeweils 30 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

**Ausbeute:** 146 mg (98 %)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> (281.27)

Ber.: C: 68.33 H: 3.94 N: 4.98

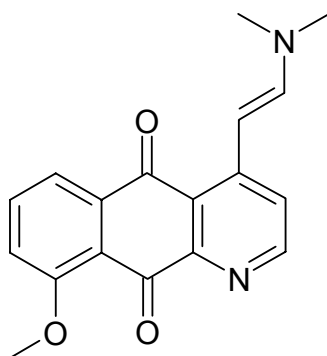
Ber.: C: H: N:

**Smp.:** 181 °C**MS (EI) :**m/z (%) = 281 (100) [M]<sup>+</sup>, 238 (36), 154 (27).**MS (CI) :**m/z (%) = 282 (100) [M]<sup>+1</sup>.**IR (KBr):** $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1761, 1687, 1664, 1595, 1323, 1284, 1262, 1022, 799.**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.31 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1 H, 8-H), 2.83 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 183.9 (C-10), 181.6 (C-5), 169.6 (O-C=O), 153.4 (C-2), 151.2 (C-10a), 149.8 (C-9), 149.2 (C-4), 134.8 (C-8), 134.3 (C-9a), 131.4 (C-7), 131.3 (C-5°), 130.3 (C-3), 125.9 (C-6), 125.7 (C-4a), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (H<sub>3</sub>C-C=O).

**(E)-4-(2-Dimethylamino-ethenyl)-9-methoxy-benzo[g]chinolin-5,10-dion (72)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 119 mg **69** (0.50 mmol) in 1.5 ml DMF unter Stickstoff tropft man bei Raumtemperatur 84 mg Dimethylformamid-dimethylacetal (0.70 mmol) und gibt dann den Kolben in ein auf 125 °C vorgeheiztes Ölbad. Das Gemisch wird 45 min gerührt und noch heiss im Vakuum von allen flüchtigen Komponenten befreit. Der Rückstand wird noch zweimal mit je 3 ml Toluol und 2 ml Hexan versetzt und jeweils im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus Ethylacetat/ Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 146 mg (95 %)

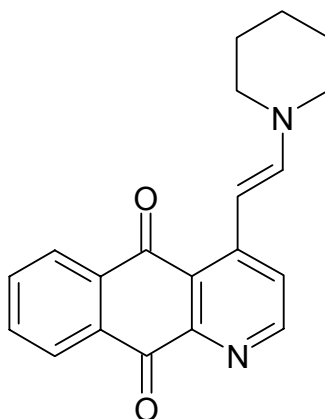
schwarzer Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (308.34)

Ber.: C: 70.12 H: 5.23 N: 9.09

Gef.: C: 70.28 H: 5.34 N: 8.99

**Smp.:** xyz °C**MS (EI) :**m/z (%) = 308 (96) [M]<sup>+</sup>, 295 (36), 264 (100), 250 (49).**MS (CI) :**m/z (%) = 309 (100) [M]<sup>+1</sup>, 295 (8), 266 (9), 144 (13).

**IR (KBr):** $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1678, 1659, 1592, 1202, 1031, 962.$  **$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $d_3$ ):** $\delta$  (ppm) = 8.04 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 2-H), 7.64 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H, 6-H), 7.56 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1 H, 7-H), 7.34 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H, 8-H), 7.48 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1 H, 2'-H), 7.43 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 3-H), 6.57 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1 H, 1'-H), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 (br. s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $d_3$ ):** $\delta$  (ppm) = 185.9 (C-10), 183.6 (C-5), 163.9 (C-9), 160.2 (C-2), 151.6 (C-10a), 150.4 (C-4), 149.9 (C-2'), 149.5 (C-7), 134.9 (C-6), 134.6 (C-9a), 124.6 (C-4a), 123.6 (C-5a), 120.4 (C-3), 119.3 (C-8), 119.2 (C-1'), 92.4 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>).**4-(2-Piperidin-1-yl-vinyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (73)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 112 mg **25** (0.50 mmol) in 2 ml DMF unter Stickstoff tropft man bei Raumtemperatur 119 mg 1-Dimethoxymethylpiperidin (0.75 mmol) und gibt dann den Kolben in ein auf 125 °C vorgeheiztes Ölbad. Das Gemisch wird 30 min gerührt, wobei eine dunkle, zunächst dünnflüssige Lösung entsteht, die später fast völlig erstarrt. Es werden zweimal je 3 ml Toluol zugesetzt und der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Schließlich werden noch 2 ml Hexan zugegeben und erneut alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird aus Ethylacetat/ Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 143 mg (90 %)

schwarzer Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (318.38)  
 Ber.: C: 75.45 H: 5.70 N: 8.80  
 Gef.: C: 75.60 H: 5.80 N: 8.62

**Smp.:** 225 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 318 (49) [M]<sup>+</sup>, 236 (32), 235 (100), 234 (86), 84 (40).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 319 (85) [M]<sup>+1</sup>, 238 (100).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2932, 1681, 1643, 1608, 1567, 1427, 1237, 721.

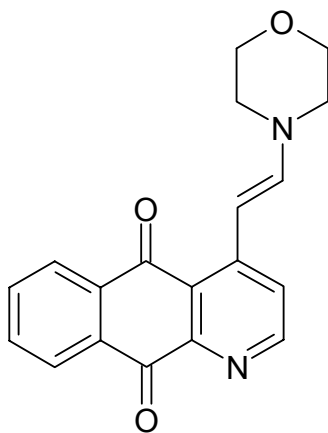
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 8.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 8.27 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H, 6-H), 8.22 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.76 (m, 1 H, 8-H), 7.71 (m, 1 H, 7-H), 7.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, 2'-H), 7.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, 1'-H), 3.38 (br. s, 4 H, 2  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1.68 (br. s, 6 H, 2  $\beta$ -CH<sub>2</sub> und 1  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 185.3 (C-10), 182.9 (C-5), 151.7 (C-10a), 151.2 (C-4), 150.7 (C-2), 147.8 (C-2'), 134.9 (C-9a), 134.3 (C-8), 133.2 (C-7), 132.4 (C-5a), 127.0 (C-6), 126.9 (C-9), 122.4 (C-4a), 119.6 (C-3), 92.7 (C-1'), 50.3 (2  $\alpha$ -C), 25.6 (2  $\beta$ -C), 24.2 ( $\gamma$ -C).

#### 4-(2-Morpholin-4-yl-ethenyl)-benzo[g]chinolin-5,10-dion (74)



**Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 112 mg **25** (0.50 mmol) in 2 ml DMF unter Stickstoff tropft man bei Raumtemperatur 121 mg 1-Dimethoxymethyl-morpholin (0.75 mmol)

und gibt dann den Kolben in ein auf 125 °C vorgeheiztes Ölbad. Das Gemisch wird 0.5 h gerührt, wobei eine dunkle, zunächst dünnflüssige Lösung entsteht, die später fast völlig erstarrt. Es werden zweimal je 3 ml Toluol zugesetzt und der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingengt. Schließlich werden noch 2 ml Hexan zugegeben und erneut alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird aus Ethylacetat/ Methanol umkristallisiert

**Ausbeute:** 131 mg (82 %)

schwarzer Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (320.35)

Ber.: C: 71.24 H: 5.03 N: 8.74

Gef.: C: 71.37 H: 5.12 N: 8.56

**Smp.:** 241 °C

**MS (APCI) :**

m/z (%) = 321 (100) [M]<sup>+</sup>, 298 (62), 227 (34), 197 (25), 153 (38), 121 (68).

**IR (KBr):**

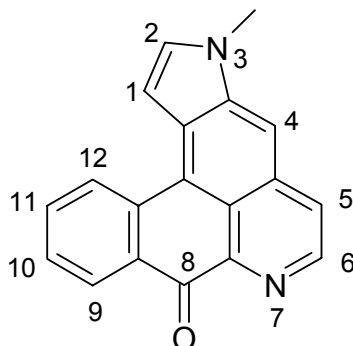
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2936, 1683, 1646, 1612, 1572, 1239, 726.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.58 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 8.31 (dd,  $J$  = 7.2, 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 8.23 (dd,  $J$  = 7.2, 1.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.82 - 7.73 (m, 2 H, 7- u. 8-H), 7.53 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.29 (br. s, 2 H, 1'- und 2'-H), 3.81 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 4 H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.41 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 4 H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 185.3 (C-10), 182.7 (C-5), 151.4 (C-10a), 151.2 (C-2), 150.5 (C-4a), 147.0 (C-2'), 134.7 (C-9a), 134.4 (C-8), 133.5 (C-7), 132.4 (C-5a), 127.1 (C-6), 127.0 (C-9), 123.2 (C-4a), 120.5 (C-3), 94.6 (C-1'), 66.3 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 49.0 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

**3-Methylindolo[7,6,5-d,e]-1-azaanthracen-8-on (75)****Arbeitsvorschrift:**

Zu 161 mg **§Nr.** Cleistopholin $\S$  (0.72 mmol) in 2 ml DMF gibt man 134 mg 2,2-Diethoxy-*N*-methylpyrrolidin (0.83 mmol) und erhitzt das Gemisch für 12 min in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss. Der noch heiÙe Ansatz wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt, in 15 ml Dichlormethan aufgenommen und durch Zugabe von Hexan ausgefällt. Über Nacht wird der Ansatz bei 4 °C gelagert und anschließend abgetrennt und mit Diethylether gewaschen.

**Ausbeute:** 119 mg (58 %)

schwarzblauer Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (284.32)

Ber.: C: 80.27 H: 4.25 N: 9.85

Gef.: C: 80.39 H: 4.47 N: 10.04

**Smp.:** 245 °C

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 284 (100) [M]<sup>+</sup>, 256 (16), 241 (11), 214 (9), 128 (17), 94 (77).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 285 (100) [M]<sup>+1</sup>, 227 (63), 181 (56).

**IR (KBr):**

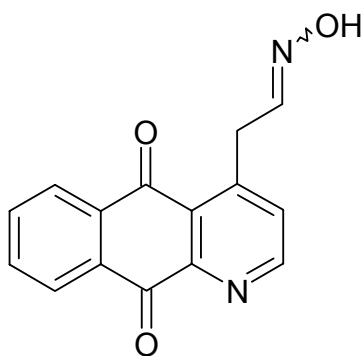
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1676, 1591, 1321, 1148, 754.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.86 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, 6-H), 8.56 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H, 9- und 12-H), 7.96 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.73 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, 11-H), 7.70 (s, 1 H, 4-H), 7.53 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.50 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.20 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H, 1-H), 3.89 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 183.5 (C-8), 146.4 (C-7a), 141.9 (C-2), 141.2 (C-4a), 137.7 (C-2), 137.2 (C-12a), 133.5 (C-9), 132.4 (C-8a oder 3a), 132.0 (C-3a oder 8a), 129.5 (C-12c), 129.0 (C-12), 127.7 (C-11), 126.7 (C-10), 124,7 (C-5), 119.9 (C-12c), 119.6 (C-7b), 106.3 (C-4), 102.0 (C-1), 33.3 (CH<sub>3</sub>).

**(E/Z) (5,10-Dioxo-5,10-dihydro-benzo[g]chinolin-4-yl)-acetaldehydoxim (76)****Arbeitsvorschrift:**

166 mg **67** (0.60 mmol) werden bei 5 °C in 8 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 43 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (0.62 mmol) in 4 ml Methanol versetzt. Der Ansatz wird 8 h bei 5 °C gerührt und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit 3 ml Ethylacetat aufgenommen und mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 108 mg (68 %)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (266.26)

Ber.: C: 67.67 H: 3.79 N: 10.52

Gef.: C: 67.48 H: 3.60 N: 10.78

**Smp.:** 184 °C**MS (EI) :**m/z (%) = 266 (5) [M]<sup>+</sup>, 248 (38), 232 (100), 221 (80), 204 (72), 193 (23).**MS (CI) :**m/z (%) = 267 (65) [M]<sup>+1</sup>, 249 (78), 233 (100), 224 (12).

**IR (KBr):**

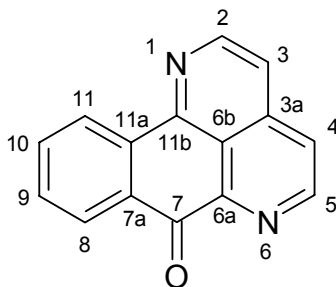
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3434, 1683, 1666, 1590, 1574, 1297, 1203, 1025.

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

$\delta$  (ppm) = 11.12 und 10.63 (s, 1 H, OH), 8.94 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.17 (m, 2 H, 6- und 9-H), 7.94 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.74 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.83 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1 H, 2'-H), 4.20 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 2 H, 1'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 189.4 (C-10), 186.2 (C-5), 158.5 (C-2), 155.0 (C-10a), 154.2 (C-9a), 152.3 (C-4), 151.3 (C-2'), 139.7 (C-8), 139.6 (C-7), 139.4 (C-5a), 135.9 (C-6), 135.7 (C-9), 133.8 (C-4a), 131.9 (C-3), 39.5 und 36.4 (C-1').

**1,6-Diaza-benzo[de]anthracen-7-on (Sampangin) (77)**

(248.24)

**Arbeitsvorschrift:**

Hergestellt nach Lit fxb (Archiv der Pharmazie)

**Ausbeute:** 78 % (Lit. fxb: 84 %)

gelber Feststoff

**Smp.:** 212 °C; Lit. fxb: 216-218 °C

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 232 (100) [M]<sup>+</sup>, 204 (58), 102 (21).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 233 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3420, 3062, 1664, 1625, 1587, 1565, 1460, 1409, 1347, 1316, 1200, 1181, 1161, 972, 861, 714.



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.13 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 8.88 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 8.84 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 8-H), 8.47 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 11-H), 7.93 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.85 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 10-H), 7.73 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.70 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

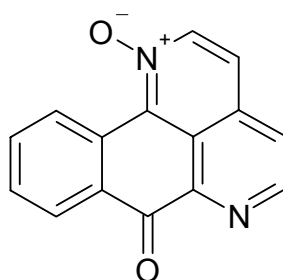
$\delta$  (ppm) = 180.5 (C-7), 150.7 (C-11b), 148.2 (C-2), 147.5 (C-6a), 147.1 (C-5), 138.1 (C-11a), 135.0 (C-3a), 134.4 (C-8), 132.0 (C-7a), 131.1 (C-11), 128.1 (C-10), 125.1 (C-9), 123.2 (C-4), 119.3 (C-6b), 118.9 (C-3).

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

$\delta$  (ppm) = 9.11 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 8.91 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 8.71 (dd,  $J$  = 7.9, 1.2 Hz, 1 H, 8-H), 8.26 (d,  $J$  = 7.9, 1.2 Hz, 1 H, 11-H), 8.24 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.02 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.91 (dt,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1 H, 10-H), 7.77 (dt,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 181.0 (C-7), 150.0 (C-11b), 148.2 (C-2), 147.3 (C-6a), 147.0 (C-5), 138.2 (C-11a), 135.0 (C-3a), 134.6 (C-8), 132.1 (C-7a), 131.4 (C-11), 127.6 (C-10), 124.8 (C-9), 124.0 (C-4), 119.9 (C-3), 119.2 (C-6b).

**2-Oxy-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-7-on (78)****Arbeitsvorschrift: W11**

998 mg **67** (3.59 mmol) werden in 25 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 260 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (3.74 mmol) in 10 ml Methanol versetzt. Unter intensivem Rühren erwärmt man den Ansatz 2 h auf 60 °C und läßt ihn über Nacht abkühlen. Man filtriert und wäscht mit Methanol und Diethylether nach.

**Ausbeute:** 814 mg (91 %)

grüngelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (248.24)

Ber.:	C: 72.58	H: 3.25	N: 11.28
Gef.:	C: 72.79	H: 3.38	N: 11.46

**Smp.:** 212 °C

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 248 (5)  $[M]^+$ , 232 (100), 204 (56), 149 (17).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 249 (19)  $[M]^{+1}$ , 233 (100), 224 (18), 193 (19).

**IR (KBr):**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3420, 3062, 1664, 1625, 1587, 1565, 1460, 1409, 1347, 1316, 1200, 1181, 1161, 972, 861, 714.

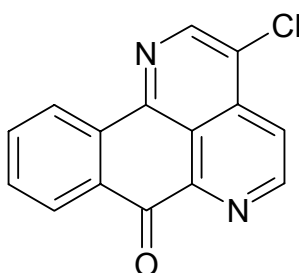
**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta$  (ppm) = 10.17 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 9.06 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 8.52 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 11-H), 8.26 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H, 8-H), 8.13 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 3-H), 8.02 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.91 (dt,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1 H, 10-H), 7.77 (dt,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1 H, 9-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta$  (ppm) = 179.9 (C-7), 147.1 (C-2), 144.3 (C-5), 143.4 (C-6a), 135.4 (C-11b), 134.8 (C-8), 131.5 (C-11a), 131.3 (C-11), 131.1 (C-7a), 129.2 (C-3a), 128.2 (C-10), 127.2 (C-9), 124.1 (C-4), 122.7 (C-3), 122.4 (C-6b).

### 3-Chlor-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-7-on (3-Chlorsampangin) (79)



**Arbeitsvorschrift:**

248 mg **78** (1.0 mmol) werden in 5 ml Phosphoroxchlorid eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Man läßt den Ansatz etwas abkühlen und gießt ihn in 120 ml Eiswasser. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 70 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 5:1) gereinigt. Als zweite Verbindung erhält man Verbindung **80**.

**Ausbeute:** 32 mg (12 %)

braungelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O (266.69)

Ber.: C: 67.56 H: 2.65 N: 10.50

Gef.: C: 67.79 H: 2.81 N: 10.76

**Smp.:** 226 °C

**MS (CI) :**

m/z (%) = 268 (42) und 266 (100) [M]<sup>+</sup>.

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1672, 1596, 1400, 1378, 1221.

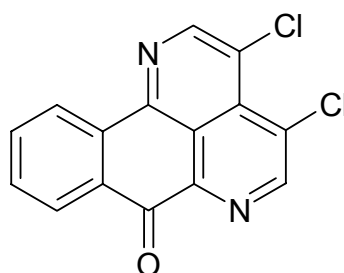
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.11 (s, 1 H, 3-H), 8.97 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, 5-H), 8.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 8-H), 8.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 11-H), 7.99 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.85 (m, 1 H, 10-H), 7.70 (m, 1 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 181.3 (C-7), 151.6 (C-11b), 148.3 (C-2), 147.3 (C-5), 146.1 (C-6a), 137.0 (C-11a), 135.1 (C-3a), 134.8 (C-8), 132.3 (C-7a), 132.1 (C-11), 131.7 (C-10), 128.6 (C-9), 125.7 (C-4), 120.1 (C-3), 115.8 (C-6b).

### 3,4-Dichlor-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-7-on (3,4-Dichlorsampangin) (80)



**Arbeitsvorschrift:**

Bei der chromatographischen Aufreinigung von **84** fällt **85** als erste Verbindung an.

**Ausbeute:** 24 mg (8 %)

braungelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (301.13)

Ber.: C: 59.83 H: 2.01 N: 9.30

Gef.: C: 60.01 H: 2.21 N: 9.17

**Smp.:** 224 °C

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 306 (8), 304 (58), 302 (100)  $[M]^+$ .

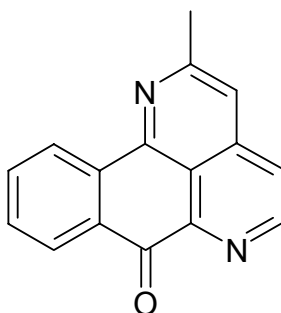
**IR (KBr):**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1676, 1594, 1402, 1374.

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

$\delta$  (ppm) = 9.15 (s, 1 H, 3-H), 8.93 (s, 1 H, 5-H), 8.79 (dd,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 8-H), 8.43 (dd,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.84 (m, 1 H, 10-H), 7.72 (m, 1 H, 9-H).

### 2-Methyl-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-7-on (2-Methylsampangin) (81)



#### Arbeitsvorschrift:

Zu 474 mg **41** (2.0 mmol) in 10 g Acetanhydrid gibt man 165 mg Nitroethan (2.2 mmol) und 0.5 g Triethylamin. Der Ansatz wird unter eine Stickstoffatmosphäre gesetzt und 1 h bei 75 °C gerührt. Man fügt 1.8 g Wasser hinzu und rührt weitere 0.5 h. Es werden 150 mg Zinkstaub (2.3 mmol) zugesetzt und nach einer Stunde Rühren bei 120 °C in 50 ml kalte 0,1 N-Natriumedetat-Lösung gegossen. Mit 6 N-Natronlauge wird alkalisiert und dreimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat) gereinigt.

**Ausbeute:** 49 mg (10 %)

gelber Feststoff

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (246.27)

Ber.: C: 78.04 H: 4.09 N: 11.38

Gef.: C: 78.30 H: 4.12 N: 11.57

**Smp.:** 214 °C

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 246 (18)  $[M]^+$ , 223 (100), 195 (58), 167 (30), 139 (28).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 247 (12)  $[M]^{+1}$ , 224 (100).

**IR (KBr):**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2921, 1668, 1615, 1591, 1539, 1422, 1344, 1291, 1241, 871, 793.

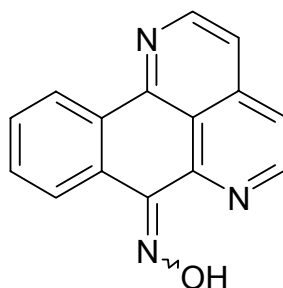
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 9.04 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 8.84 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1 H, 8-H), 8.44 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1 H, 11-H), 7.93 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.83 (dt,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.80 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.67 (dt,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.52 (s, 1 H, 3-H), 2.82 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 182.2 (C-7), 157.2 (C-11b), 150.6 (C-6a), 148.3 (C-5), 147.9 (C-2), 139.5 (C-11a), 135.5 (C-3a), 134.6 (C-8), 132.5 (C-7a), 131.2 (C-11), 128.5 (C-10), 125.4 (C-9), 123.0 (C-4), 118.2 (C-6b), 117.1 (C-3), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ).

### 1,6-Diaza-benzo[de]anthracen-7-onoxim (82)



(247.26)

**Arbeitsvorschrift:**

Hergestellt nach Lit.<sup>abc</sup>. (Heterocycles, 1994, 34, 779-800)

**Ausbeute:** 54 % (Lit.<sup>abc</sup> 65 %)

braungelber Feststoff

**Smp.:** 216 °C (Lit.<sup>abc</sup>: 218-220 °C)

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 247 (47)  $[M]^+$ , 232 (53), 231 (100), 230 (92), 205 (45), 169 (22).

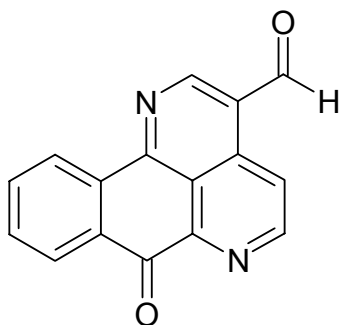
**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 248 (100)  $[M]^{+1}$ , 234 (76), 232 (72).

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

$\delta$  (ppm) = 8.94 (m, 1 H, 11-H), 8.92 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 5-H), 8.70 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 2-H), 8.59 (m, 1 H, 8-H), 7.87 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 4-H), 7.66 (m, 3 H, 9- und 10- und 3-H).

**7-Oxo-7H-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-3-carbaldehyd  
(Sampangin-3-carbaldehyd) (83)**

**Arbeitsvorschrift:**

Bei 5-10 °C tropft man in einer Stickstoffatmosphäre zu 930 mg Phosphoroxchlorid (6 mmol) unter Rühren während 20 min 1466 mg *N,N*-Dimethylformamid (20 mmol). Nach 30 min tropft man eine Lösung von 446 mg **25** (2.0 mmol) in 5 ml *N,N*-Dimethylformamid hinzu und erwärmt das Gemisch für 30 min auf 100 °C. Anschließend fügt man 40 ml Eiswasser und 10 ml 6 N-Natronlauge hinzu. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Diethylether nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Man nimmt ihn dann mit 10 ml Eisessig auf, fügt 1 g Ammoniumchlorid zu und erhitzt unter Rückfluss für eine Stunde. Man gießt nach dem Abkühlen in gesättigte 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert dreimal mit je 40 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 3:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 270 mg (52 %)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (260.25)  
Ber.: C: 73.84 H: 3.10 N: 10.76  
Gef.: C: 73.60 H: 3.22 N: 10.92

**Smp.:** 280 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 260 (100) [M]<sup>+</sup>, 231 (30), 204 (36), 176 (15).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 261 (100) [M]<sup>+1</sup>, 224 (14).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1671, 1551, 1465, 1277, 924, 775.

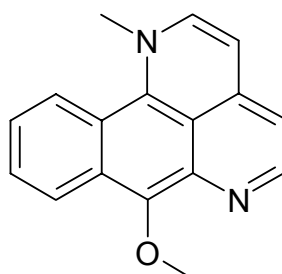
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 10.43 (s, 1 H, CHO), 9.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 9.26 (s, 1 H, 2-H), 9.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 4-H), 8.91 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 8-H), 8.49 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.89 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.79 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 191.3 (CHO), 181.6 (C-7), 156.3 (C-11b), 155.7 (C-5), 151.2 (C-2), 147.6 (C-3) 147.6 (C-6a), 135.9 (C-11a), 134.5 (C-3a), 135.0 (C-8), 133.0 (C-11), 128.8 (C-10), 126.8 (C-9), 123.1 (C-7a), 122.0 (C-4), 119.4 (C-6b).

### 7-Methoxy-1-methyl-1H-1,6-diaza-benzo[de]anthracen (84)



**Arbeitsvorschrift:**

Die Verbindung wird ausgehend von **77** nach der Methode für §32§ hergestellt.

**Ausbeute:** 112 mg (43 %)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (262.31)

Ber.: C: 77.84 H: 5.38 N: 10.68

Gef.: C: 78.04 H: 5.56 N: 10.32

**Smp.:** 178 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 262 (32) [M]<sup>+</sup>, 247 (100), 218 (25), 149 (21), 109 (11).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 263 (100) [M]<sup>+1</sup>, 247 (6).

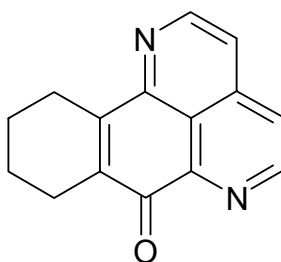
**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2927, 1729, 1632, 1608, 1592, 1319, 1089.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 2-H), 8.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 5-H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 9H), 6.63 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 4H), 6.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 3H), 5.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>).

### 8,9,10,11-Tetrahydro-1,6-diaza-benzo[de]anthracen-7-on (85)



#### Arbeitsvorschrift:

Man löst 57 mg **77** (0.25 mmol) in 7 ml Eisessig, 5 ml Methanol und zwei Tropfen konzentrierter Schwefelsäure. Nach Zugabe von 16 mg Platin-(IV)-oxid wird 96 h bei 100 bar unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat in einen Überschuss Eiswasser gegeben. Man alkalisiert mit 6 N-Natronlauge und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt.



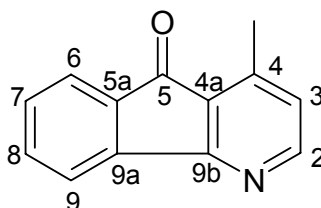
**Ausbeute:** 55 mg (93 %)

blassgelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (236.28)

Ber.: C: 76.25 H: 5.12 N: 11.86

Gef.: C: 76.03 H: 5.26 N: 11.57

**Smp.:** 169 °C**MS (EI) :**m/z (%) = 236 (84), 235 (100) [M]<sup>+</sup>, 221 (43), 209 (10), 182 (31), 169 (54).**MS (CI) :**m/z (%) = 237 (100) [M]<sup>+1</sup>, 210 (12).**IR (KBr):** $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2932, 1668, 1595, 1222, 1096.**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 9.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 8.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.04 (m, 2 H, 8-H), 2.72 (m, 2 H, 11-H), 1.85 (m, 4 H, 9- und 10-H).**Onychin (86)**

(195.22)

**Arbeitsvorschrift:**

1.69 g (7 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-4-methyl-2-phenylpyridin und 75 g Polyphosphorsäure werden 4 h unter Rühren auf 130 – 140 °C erhitzt. Dann versetzt man das Gemisch mit 100 ml Eiswasser, alkalisiert vorsichtig mit konz. Ammoniak-Lösung und extrahiert zweimal mit je 100 ml Diethylether. Die organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt reinigt man durch FSC (Hexan/ Ethylacetat 3:1).

**Ausbeute:** 1.10 g (81 %)

blassgelber Feststoff

**Smp.:** 130 - 132 °C; Lit.<sup>101</sup>: 133 - 135 °C

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 195 (100)  $[M]^+$ , 167 (9), 166 (13), 140 (10), 139 (12).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1703, 1596, 1565, 1384, 920, 758.

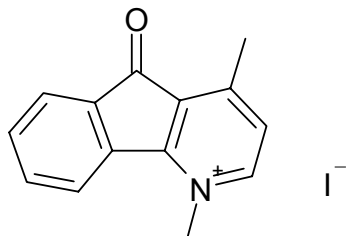
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.42 (d;  $J$  = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 7.84 (d;  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.69 (d;  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.58 (td;  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.42 (td;  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, 7-H), 6.97 (d;  $J$  = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.64 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):**

$\delta$  (ppm) = 193.2 (C-5), 165.2 (C-9b), 152.8 (C-2), 147.6 (C-4a), 143.1 (C-9a), 135.0 (C-8), 134.9 (C-5a), 130.8 (C-7), 126.0 (C-4), 125.9 (C-3), 123.7 (C-6), 120.8 (C-9), 17.3 (CH<sub>3</sub>).

### Onychin-N-Methoiodid (87)



(337.16)

**Arbeitsvorschrift:**

68 mg **86** (0.35 mmol) werden in 2 ml Methyliodid bei Raumtemperatur 7 Tage gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt und dreimal mit je 5 ml Ethylacetat und abschließend mit 10 ml Diethylether nachgewaschen.

**Ausbeute:** 90 mg (76 %)

gelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NIO (337.16)

Ber.:	C: 49.87	H: 3.59	N: 4.15
Gef.:	C: 50.12	H: 3.61	N: 4.35

**Smp.:** 180 - 182 °C

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 211 (100)  $[M]^{+1}$ , 195 (72).

**IR (KBr):**

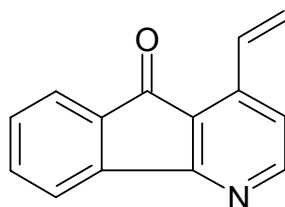
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3505, 1722, 1634, 1599, 1579, 1456, 956.

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMBC, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 8.83 (d;  $J$  = 6.5 Hz, 1 H, 2-H), 8.30 (d;  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.95 (m; 1 H, 7-H), 7.91 (d;  $J$  = 6.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.92 (d;  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.85 (m; 1 H, 8-H), 4.56 (br. s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.83 (br. s; 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMBC, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 188.9 (C-5), 159.2 (C-9b), 156.0 (C-4), 147.8 (C-2), 136.7 (C-8), 135.7 (C-5a), 135.0 (C-7), 134.7 (C-9a), 129.7 (C-3), 128.8 (C-4a), 127.8 (C-9), 125.5 (C-9), 46.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**4-Vinyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (88)****Arbeitsvorschrift:**

99 mg **86** (0.51 mmol) und 60 mg N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid (0.64 mmol) werden zu 3 ml DMF gegeben und unter Stickstoff 30 min auf 130 °C erhitzt. Der Ansatz wird in 100 ml gesättigte Kochsalzlösung gegossen, mit 6 N-Natriumhydroxidlösung alkalisiert und zweimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 58 mg (55 %)

hellgelber Feststoff

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}$  (207.23)

Ber.:	C: 81.14	H: 4.38	N: 6.76
Gef.:	C: 81.16	H: 4.34	N: 6.85

**Smp.:** 143 °C

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 207 (21)  $[M]^+$ , 94 (100).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 208 (100)  $[M]^{+1}$ , 197 (10), 105 (69).

**IR (KBr):**

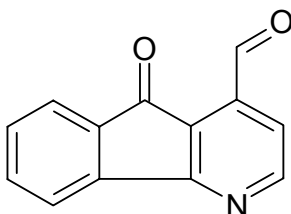
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1711, 1584, 1556, 1260, 1019, 802, 757.

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

$\delta$  (ppm) = 8.51 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.85 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.82 (dd,  $J$  = 17.8, 11.0 Hz, 1 H, 1'-H), 7.71 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.59 (dd,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.43 (dd,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.34 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 6.16 (dd,  $J$  = 17.8, 0.7 Hz, 1 H, 2'-H<sub>trans</sub>), 5.71 (dd,  $J$  = 11.0, 0.7 Hz, 1 H, 2'-H<sub>cis</sub>).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 192.8 (C-5), 165.7 (C-9b), 153.1 (C-2), 144.0 (C-4a), 143.1 (C-9a), 135.1 (C-8), 135.0 (C-5a), 131.0 (C-7), 130.1 (C-1'), 123.9 (C-6), 123.5 (C-5), 122.1 (C-3), 120.9 (C-9), 118.5 (C-2').

**5-Oxo-5H-indeno[1,2-b]pyridin-4-carbaldehyd (89)****Arbeitsvorschrift:**

195 mg **86** (1.0 mmol) werden in 10 ml DMSO gelöst und mit 127 mg Iod (1.0 mmol), 37 mg *tert.*-Butyliodid (0.2 mmol), 12 mg Eisen(II)-chlorid Tetrahydrat (0.06 mmol) und 137 mg Trifluoressigsäure (1.2 mmol) versetzt. Das Gemisch wird 6 h auf 90 °C erhitzt und anschließend in 80 ml Eiswasser gegossen. Es werden 150 ml einer wäßrigen Natriumthiosulfatlösung (20 %ig) zugegeben und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung auf ca. pH 9 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgetrennt und der Überstand zweimal mit je 70 ml Dichlormethan extrahiert. Der Niederschlag wird ebenfalls zweimal mit je 70 ml Dichlormethan gewaschen und filtriert. Die vereinigten Dichlormethanphasen

werden gegen 200 ml Wasser ausgeschüttelt, abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 192 mg (92 %)

gelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> (209.21)

Ber.: C: 74.64 H: 3.37 N: 6.70

Gef.: C: 74.58 H: 3.45 N: 6.82

**Smp.:** 165 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 209 (31) [M]<sup>+</sup>, 181 (100), 153 (62), 126 (35), 99 (9).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 210 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1710, 1604, 1562, 1395, 1243, 1233, 754.

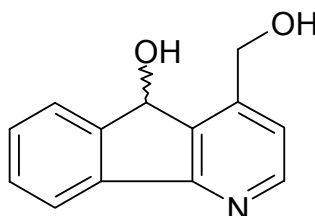
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 11.01 (s, 1 H, CHO), 8.75 (d; *J* = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 7.89 (d; *J* = 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.76 (d; *J* = 7.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.67 (td; *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.57 (d; *J* = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.50 (td; *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):**

$\delta$  (ppm) = 195.8 (CHO), 189.2 (C-5), 165.9 (C-9b), 154.6 (C-2), 147.6 (C-4a), 143.2 (C-9a), 136.0 (C-8), 134.4 (C-5a), 131.7 (C-7), 126.5 (C-4), 124.5 (C-3), 121.4 (C-6), 118.0 (C-9).

#### 4-Hydroxymethyl-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-5-ol (90)



**Arbeitsvorschrift:**

Zu 150 mg des Aldehyds **89** (0.72 mmol) in 6 ml Methanol gibt man bei Raumtemperatur 60 mg Natriumborhydrid (1.58 mmol) und lässt das Gemisch 1.0 h

rühren. Der Ansatz wird in 150 ml gesättigte Kochsalzlösung gegeben und zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1).

**Ausbeute:** 141 mg (92 %)

gelblichweißer Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (213.24)

Ber.: C: 73.23 H: 5.20 N: 6.57

Gef.: C: 73.42 H: 5.04 N: 6.70

**Smp.:** 172 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 213 (21) [M]<sup>+</sup>, 195 (100), 166 (24), 94 (38).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 214 (76) [M]<sup>+1</sup>, 196 (100).

**IR (KBr):**

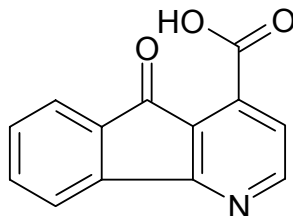
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3316, 1603, 1573, 1396, 1028, 752.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 8.51 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 7.96 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.69 (d,  $J$  = 7.4, 1 H, 6-H), 7.49 (dt,  $J$  = 7.4, 1.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.46 (dt,  $J$  = 7.4, 1.1 Hz, 1 H, 7-H), 7.06 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.82 (s, 1 H, 5-H), 5.07 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.88 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 158.6 (C-9b), 150.6 (C-2), 146.4 (C-4a), 145.3 (C-5a), 139.0 (C-9a), 137.7 (C-4), 129.9 (C-8), 129.6 (C-7), 120.1 (C-3), 125.0 (C-6), 121.0 (C-9), 72.6 (C-5), 63.1 (CH<sub>2</sub>).

**5-Oxo-5H-indeno[1,2-b]pyridin-4-carbonsäure (91)****Arbeitsvorschrift:**

Man löst 100 mg **89** (0.51 mmol) in 10 ml Ameisensäure, kühlt das Gemisch auf 0 °C ab und versetzt unter Rühren mit 2 ml 30 %iger Wasserstoffperoxidlösung. Nach 2 h wird ein weiterer Milliliter 30 %iger Wasserstoffperoxidlösung zugegeben und der Ansatz bei Raumtemperatur über Nacht weiter gerührt. Es fällt ein feiner Niederschlag aus, der abgesaugt und mit kaltem Wasser sowie reichlich Ethylacetat gewaschen und anschließend 1 h bei 120 °C getrocknet wird.

**Ausbeute:** 84 mg (73 %)

hellbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> (225.21)

Ber.: C: 69.33 H: 3.13 N: 6.11

Gef.: C: 69.40 H: 3.24 N: 6.49

**Smp.:** 252 °C

**MS (CI) :**

m/z (%) = 226 (100) [M]<sup>+</sup>.

**IR (KBr):**

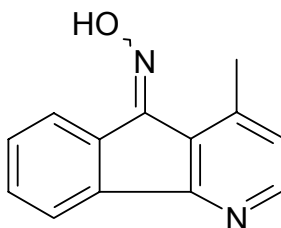
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3423, 1726, 1602, 1561, 1347, 1317, 1280, 1245, 740, 723.

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

$\delta$  (ppm) = 13.99 (s, 1 H, COOH), 8.75 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.87 (m, 1 H, 9-H), 7.79-7.70 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.58 (m, 1 H, 6-H), 7.44 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 188.9 (C-5), 166.0 (COOH), 164.6 (C-9b), 154.7 (C-2), 142.3 (C-9a), 138.7 (C-4a), 135.8 (C-8), 134.0 (C-5a), 131.7 (C-7), 124.0 (C-3), 123.1 (C-4), 121.2 (C-6), 120.8 (C-9).

**(E)-4-Methyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-on-oxim (92)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Lösung von 195 mg **86** (1.00 mmol) in 10 ml Methanol tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur langsam eine Lösung von 90 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (1.3 mmol) in 5 ml Methanol. Man versetzt mit einem Tropfen Diethylamin, erhitzt den Ansatz 26 h unter Rückfluss und lagert ihn anschließend über Nacht bei 4 °C. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt und mit Ethylacetat und Diethylether nachgewaschen.

**Ausbeute:** 172 mg (82 %)

weißer Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (210.24)

Ber.: C: 74.27 H: 4.79 N: 13.32

Gef.: C: 74.30 H: 4.92 N: 13.58

**Smp.:** 290 °C (Zersetzung)

**MS (EI) :**

$m/z$  (%) = 210 (29) [M]<sup>+</sup>, 209 (9), 195 (100), 194 (45), 181 (6), 167 (16), 166 (26), 140 (15), 139 (16).

**MS (CI) :**

$m/z$  (%) = 211 (28) [M]<sup>+1</sup>, 196 (100), 195 (92).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3442, 2988, 2846, 2559, 1637, 1597, 1577, 1455, 1347, 1168, 1005, 940, 738.

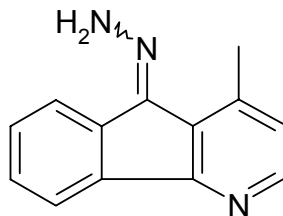
**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 13.41 (s, 1 H, OH), 8.56 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 8.48 (m, 1 H, 9-H), 8.38 (m, 1 H, 6-H), 7.73-7.65 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.53 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.69 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 153.7 (C-5), 150.1 (C-2), 148.7 (C-9b), 143.0 (C-9a), 134.7 (C-5a), 131.9 (C-8), 131.1 (C-7), 130.3 (C-6), 128.8 (C-4), 128.7 (C-9), 125.9 (C-3), 122.1 (C-4a), 20.7 (CH<sub>3</sub>).



**(E) (4-Methyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-yliden)-hydrazin (93)****Arbeitsvorschrift:**

195 mg **86** (1.0 mmol) werden in 8 ml Methanol suspendiert und mit 0.5 ml Hydrazin Hydrat und zwei Tropfen Eisessig versetzt. Das Gemisch wird drei Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt, mit wenig kaltem Ethylacetat gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Mutterlauge wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 163 mg (78 %)

gelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> (209.25)

Ber.: C: 74.62 H: 5.30 N: 20.08

Gef.: C: 74.78 H: 5.52 N: 19.84

**Smp.:** 196 °C (Zersetzung)

**MS (EI) :**

m/z (%) = 209 (29) [M]<sup>+</sup>, 208 (21), 87 (58), 74 (100), 69 (60), 55 (61).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 210 (100) [M]<sup>+1</sup>, 195 (38).

**IR (KBr):**

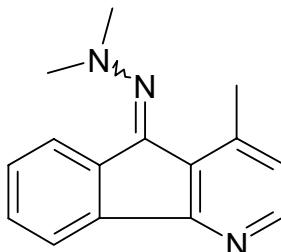
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3436, 3422, 3331, 3129, 2920, 1589, 1376, 1186, 794, 738.

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

$\delta$  (ppm) = 8.32-8.29 (m, 3 H, 2-H und NH<sub>2</sub>), 8.27 (m, 1 H, 6-H), 8.00 (m, 1 H, 9-H), 7.52-7.47 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.08 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.60 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 153.6 (C-5), 146.8 (C-9b), 141.2 (C-2), 138.2 (C-9a), 138.1 (C-4a), 129.9 (C-5a), 129.2 (C-7), 129.1 (C-4), 128.4 (C-8), 125.0 (C-9), 124.4 (C-3), 120.0 (C-6), 19.1 (CH<sub>3</sub>).

**(E) N,N-Dimethyl-N'-(4-methyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-yliden)-hydrazin (94)****Arbeitsvorschrift:**

195 mg **86** werden in 8 ml Methanol suspendiert, mit 2 Tropfen Eisessig ergänzt und mit 0.3 ml *N,N*-Dimethyl-hydrazin versetzt. Das Gemisch wird vier Stunden unter Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen eingedampft und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 2:3) gereinigt.

**Ausbeute:** 190 mg (80 %)

gelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> (237.31)

Ber.: C: 75.92 H: 6.37 N: 17.71

Gef.: C: 75.64 H: 6.58 N: 17.47

**Smp.:** 84 °C (Zersetzung)

**MS (EI) :**

m/z (%) = 237 (49) [M]<sup>+</sup>, 194 (100), 193 (28), 179 (20).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 238 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**IR (KBr):**

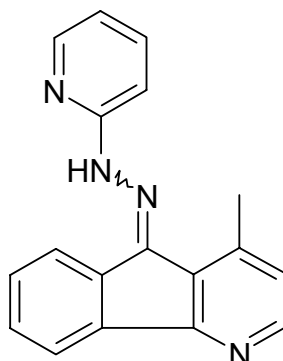
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1718, 1593, 1444, 1374, 985, 748.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 8.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 9-H), 8.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.50-7.41 (m, 2 H, 7- und 8-H), 6.98 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.89 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.67 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 159.6 (C-9b), 155.7 (C-5), 148.8 (C-2), 144.8 (C-4a), 140.9 (C-9a), 130.6 (C-8), 130.3 (C-5a), 129.8 (C-7), 129.3 (C-9), 127.9 (C-3), 125.0 (C-4), 120.4 (C-6), 48.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>).

**N-(4-Methyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-yliden)-N'-(pyrid-2-yl)-hydrazin (95)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 195 mg Onychin (1.0 mmol) in 10 ml Ethanol gibt man 120 mg 2-Pyridylhydrazin (1.1 mmol) in 5 ml Ethanol und ergänzt zwei Tropfen Eisessig. Nach zwei Tagen Erhitzen unter Rückfluss wird der Ansatz im Vakuum eingeeengt und mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 2:3) chromatographiert.

**Ausbeute:** 128 mg (45 %)

gelbbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> (286.34)  
Ber.: C: 75.51 H: 4.93 N: 19.57  
Gef.: C: 75.81 H: 5.12 N: 19.12

**Smp.:** 153 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 286 (100) [M]<sup>+</sup>, 285 (85), 257 (23), 208 (16), 194 (15), 180 (12).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 287 (100) [M]<sup>+1</sup>, 195 (4).

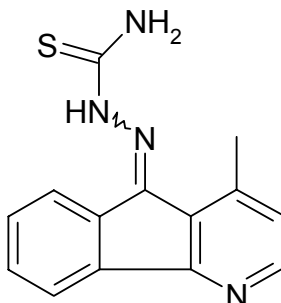
**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3228, 1719, 1596.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 157.7 (C-5), 156.5 (C-9b), 148.4 (C-2), 147.8 (C-6'), 143.1 (C-4a), 141.0 (C-5a), 140.3 (C-9a), 138.4 (C-4'), 130.4 (C-2'), 130.2 (C-8), 129.5 (C-7), 129.1 (C-4), 124.9 (C-6), 124.7 (C-3), 121.4 (C-9), 117.4 (C-5'), 107.6 (C-3'), 20.1 (CH<sub>3</sub>).

### 4-Methyl-indeno[1,2-b]pyridin-5-yliden)-thiosemicarbazon (96)



#### Arbeitsvorschrift:

Zu einer Suspension von 195 mg Onychin (1.0 mmol) in 10 ml Ethanol gibt man 92 mg Thiosemicarbazid (1.0 mmol) und zwei Tropfen Eisessig. Nach vier Stunden Erhitzen unter Rückfluss wird der Ansatz über Nacht bei 4 °C gelagert. Der feine Niederschlag wird abgetrennt, mit wenig Methanol und Ethylacetat gewaschen und an der Luft getrocknet.

**Ausbeute:** 102 mg (38 %)

gelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S (268.34)

Ber.: C: 62.66 H: 4.51 N: 20.88

Gef.: C: 62.84 H: 4.78 N: 21.02

**Smp.:** 216 °C

#### MS (CI) :

m/z (%) = 269 (8) [M]<sup>+</sup>, 210 (14), 197 (30), 196 (32), 195 (100), 182 (22).

#### IR (KBr):

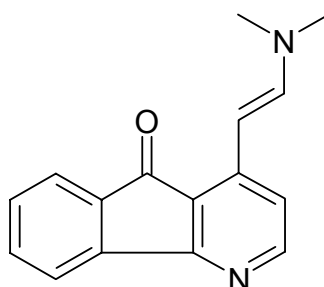
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3394, 3365, 3263, 1621, 1594, 1564, 1479, 1441, 1377, 1275, 1046, 889, 732.

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

$\delta$  (ppm) = 11.11 (br. s, 1 H, NH), 8.82 (br. s, 1 H, NH), 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 9-H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.84 (br. s, 1 H, NH), 7.62-7.55 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.68 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, DEPT):

$\delta$  (ppm) = 180.3 (C=S), 158.8 (C-5), 149.6 (C-2), 147.1 (C-9b), 144.3 (C-9a), 140.1 (C-4a), 131.5 (C-8), 129.9 (C-5a), 129.8 (C-7), 127.9 (C-4), 127.2 (C-6), 125.2 (C-3), 120.3 (C-9), 19.7 (CH<sub>3</sub>).

**4-(2-Dimethylamino-ethenyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (97)****Arbeitsvorschrift:**

391 mg (2.00 mmol) **86** und 412 mg (2.80 mmol) Dimethylformamid-diethylacetal werden unter Stickstoff in 2 ml DMF 1 h bei 120 °C gerührt. Unmittelbar im Anschluss wird der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingengt. Es werden zweimal je 3 ml Toluol zugesetzt und jeweils erneut zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird aus Dichlormethan / Hexan umkristallisiert.

**Ausbeute:** 494 mg (99 %)

orangeroter Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (250.30)

Ber.: C: 76.78 H: 5.64 N: 11.18

Gef.: C: 76.80 H: 5.68 N: 11.32

**Smp.:** 181 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 250 (100) [M]<sup>+</sup>, 249 (47), 235 (24), 221 (14), 220 (13), 207 (59), 206 (60), 181 (18), 166 (10), 151 (8), 125 (12).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 251 (100) [M]<sup>+1</sup>, 237 (3).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1693, 1625, 1582, 1578, 1542, 1388, 1280, 1174, 833, 740.

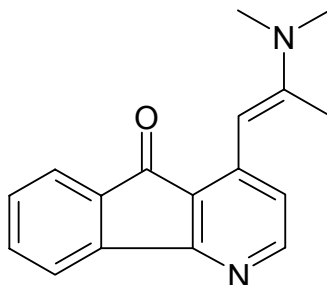
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.02 (m, 1 H, 9-H), 7.75 (m, 1 H, 6-H), 7.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 2'-H), 7.38 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.29 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 1'-H), 3.15 (br. s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 195.6 (C-5), 154.5 (C-9b), 146.3 (C-2), 140.4 (C-4a), 140.0 (C-9a), 134.2 (C-5a), 129.2 (C-8), 128.6 (C-7), 121.8 (C-6), 121.5 (C-9), 121.1 (C-4), 117.0 (C-2'), 110.6 (C-3), 101.7 (C-1'), 41.1 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### 4-(2-Dimethylamino-propenyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (98)



#### Arbeitsvorschrift:

781 mg (4.00 mmol) **86** und 640 mg (4.80 mmol) Dimethylacetamid-dimethylacetal werden unter Stickstoff in 6 ml DMF bei 140 °C 1 h gerührt. Unmittelbar im Anschluss wird der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Es werden zweimal je 3 ml Toluol zugesetzt und jeweils erneut zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird aus Dichlormethan / Hexan umkristallisiert.

**Ausbeute:** 371 mg (35 %)

orangeroter Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (264.33)

Ber.: C: 77.25 H: 6.10 N: 10.60

Gef.: C: 77.39 H: 6.30 N: 10.34

**Smp.:** 148 °C

**MS (CI) :**

m/z (%) = 265 (100) [M]<sup>+</sup>.

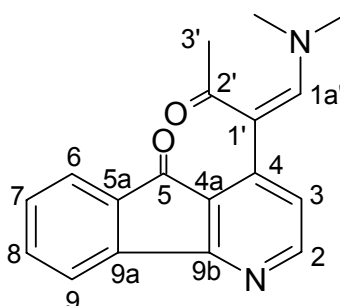
**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2923, 1621, 1612, 1583, 1506, 1418, 1160, 1141, 1120, 752.

**<sup>1</sup>H-NMR (MeOH- d<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 7.85 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.71 (br. s, 3 H, 1'-H), 7.68 (dd, *J* = 7.3, 0.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.54 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.43 (dd, *J* = 7.3, 0.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.86 (br. s, 3 H, 3'-H), 3.35 (br. s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### 4-(2-Oxo-4-dimethylamino-but-3-en-3-yl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (99)



#### Arbeitsvorschrift:

Zu 32 mg **110** (0.15 mmol) in 2 ml DMF gibt man unter Stickstoff 26 mg (0.22 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal in 0.5 ml DMF und erwärmt das Gemisch 60 min auf 120 °C. Unmittelbar im Anschluss wird der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingeeengt, mit 5 ml Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel aufgezogen. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1).

**Ausbeute:** 22 mg (51 %)

rotbrauner Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (292.34)

Ber.: C: 77.25 H: 6.10 N: 10.60

Gef.: C: 77.02 H: 6.24 N: 10.49

**Smp.:** 142 °C

#### MS (EI) :

m/z (%) = 292 (62) [M]<sup>+1</sup>, 249 (100), 234 (43), 206 (34), 57 (66).

#### MS (CI) :

m/z (%) = 293 (100) [M]<sup>+1</sup>.

#### IR (KBr):

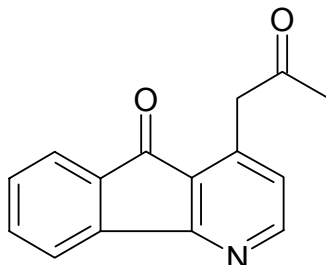
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2924, 1710, 1702, 1591, 1262, 1050, 751..

#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMQC):

$\delta$  (ppm) = 8.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 7.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.70 (br. s, 1 H, 1a'-H), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.58 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.42 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H, 7-H), 7.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.78 (br. s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3 H, 3'-H).

#### <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMQC):

$\delta$  (ppm) = 193.6 (C-5), 191.4 (C-2'), 165.0 (C-9b), 153.0 (C-1a'), 151.7 (C-2), 145.0 (C-4a), 143.2 (C-9a), 135.0 (C-8), 134.9 (C-5a), 130.9 (C-7), 128.0 (C-3), 125.3 (C-4), 123.7 (C-6), 120.8 (C-9), 105.2 (C-1'), 43.6 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.6 (C-3').

**4-(2-Oxo-propyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (100)****Arbeitsvorschrift:**

Die Verbindung fällt bei der Synthese von **98** an.

**Ausbeute:** 503 mg (53 %)

blassgelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (237.26)

Ber.: C: 75.94 H: 4.67 N: 5.90

Gef.: C: 75.65 H: 4.60 N: 5.73

**Smp.:** 136 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 253 (8) [M]<sup>+</sup>, 197, (18), 196 (100), 167 (16).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 237 (100) [M]<sup>+</sup>, 236 (48), 196 (22).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3287, 2934, 1712, 1598, 1568, 1380, 755.

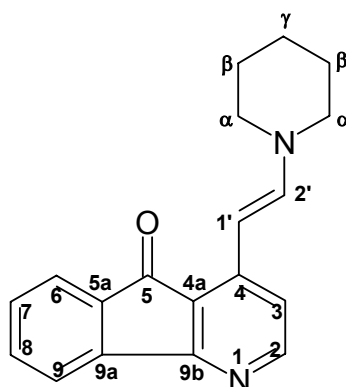
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 8.52 (d;  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.84 (d;  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.67 (dd;  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.58 (td;  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.42 (td;  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1 H, 7-H), 6.97 (d;  $J$  = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.17 (s, 2 H, 1'-H), 2.36 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 203.2 (C-2'), 192.9 (C-5), 165.4 (C-9b), 153.5 (C-2), 143.2 (C-9a), 142.6 (C-4a), 135.3 (C-8), 134.8 (C-5a), 131.0 (C-7), 126.0 (C-4), 125.8 (C-3), 123.9 (C-6), 121.0 (C-9), 45.1 (C-1'), 30.4 (C-3').



**4-(2-Piperidin-1-yl-vinyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (101)****Arbeitsvorschrift:**

195 mg (1.00 mmol) **86** und 300 mg (1.60 mmol) 1-Dimethoxymethyl-piperidin werden unter Stickstoff in 2 ml DMF bei 130 °C 2 h gerührt. Unmittelbar im Anschluss wird der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingengt. Es werden zweimal je 3 ml Toluol zugesetzt und jeweils erneut zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird aus Dichlormethan / Hexan umkristallisiert.

**Ausbeute:** 278 mg (96 %)

orangeroter Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (290.37)

Ber.: C: 78.59 H: 6.25 N: 9.65

Gef.: C: 78.42 H: 6.40 N: 9.78

**Smp.:** 157 °C

**MS (ESI +):**

m/z (%) = 291 (94) [M]<sup>+</sup>, 183 (19), 136 (100), 86 (7).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2932, 2852, 1693, 1619, 1577, 1541, 1428, 1172, 741.

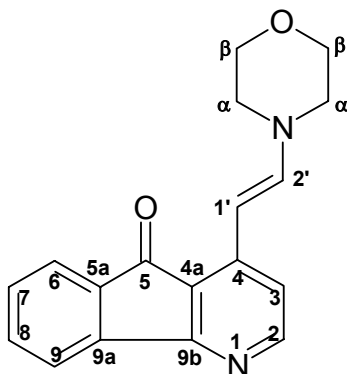
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.52 (dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.44 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H, 2'-H), 7.38 (dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 1 H, 7-H), 6.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.50 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H, 1'-H), 3.34 (m, 4 H, 2x 2 $\alpha$ -H), 1.72-1.64 (m, 4 H, 2x 2 $\beta$ -H), 1.59-1.52 (m, 2 H, 2  $\gamma$ -H)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 193.7 (C-5), 166.3 (C-9b), 150.8 (C-2), 147.7 (C-4a), 146.7 (C-2'), 142.7 (C-9a), 135.7 (C-5a), 133.9 (C-8), 130.3 (C-7), 122.7 (C-6), 120.2 (C-9), 118.8 (C-4), 115.2 (C-3), 90.1 (C-1'), 46.8 (2  $\alpha$ -C), 26.6 (2  $\beta$ -C), 25.1 ( $\gamma$ -C).

**4-(2-Morpholin-4-yl-ethenyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (102)**



**Arbeitsvorschrift:**

195 mg (1.00 mmol) **86** und 260 mg (1.37 mmol) 1-Dimethoxymethyl-morpholin werden unter Stickstoff in 2 ml DMF 3 h bei 130 °C gerührt. Unmittelbar im Anschluss wird der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Es werden zweimal je 3 ml Toluol zugesetzt und jeweils erneut zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird aus Dichlormethan / Hexan umkristallisiert.

**Ausbeute:** 277 mg (95 %)

orangeroter Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (292.34)

Ber.: C: 73.96 H: 5.52 N: 9.58

Gef.: C: 74.16 H: 5.78 N: 9.52

**Smp.:** 172 °C

**MS (ESI +):**

m/z (%) = 293 (25) [M]<sup>+</sup>, 251 (100), 88 (98).

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2852, 1694, 1624, 1579, 1543, 1282, 1174, 1108, 746.

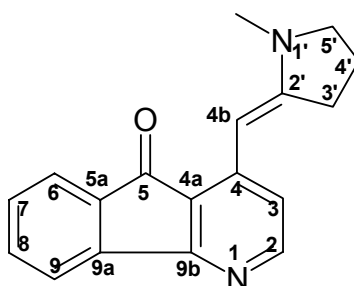
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.53 (dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.40 (dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.37 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H, 2'-H), 7.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.54 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H, 1'-H), 3.78 (t, *J* = 4.9 Hz, 4 H, 2x 2  $\beta$ -H), 3.34 (t, *J* = 4.9 Hz, 4 H, 2x 2  $\alpha$ -H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 193.7 (C-5), 166.3 (C-9b), 151.2 (C-2), 147.5 (C-4a), 146.1 (C-2'), 142.7 (C-9a), 135.6 (C-5a), 134.2 (C-8), 130.5 (C-7), 123.0 (C-6), 120.4 (C-9), 119.6 (C-4), 115.7 (C-3), 91.9 (C-1'), 67.2 (2  $\beta$ -C), 45.8 (2  $\alpha$ -C).

### 4-(1-Methyl-pyrrolidin-2-ylidenmethyl)-indeno[1,2-b]pyridin-5-on (103)



#### Arbeitsvorschrift:

Zu 195 mg **86** (1.0 mmol) in 2 ml DMF gibt man unter Stickstoff bei Raumtemperatur 210 mg 2,2-Diethoxy-N-methylpyrrolidin (1.3 mmol). Der Ansatz wird in einem vorgeheizten Ölbad für 0.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das noch heiße Gemisch wird im Vakuum zur Trockne eingengt, in Dichlormethan aufgenommen und mittels FSC (Ethylacetat) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 254 mg (92 %)

dunkelroter Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (276.34)

Ber.: C: 78.24 H: 5.84 N: 10.14

Gef.: C: 78.12 H: 5.69 N: 10.22

**Smp.:** 183 °C

#### MS (EI) :

m/z (%) = 276 (100) [M]<sup>+</sup>, 247 (41), 195 (39), 138 (12), 82 (43).

#### MS (CI) :

m/z (%) = 277 (100) [M]<sup>+1</sup>.

#### IR (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1679, 1563, 1531, 1392, 1283, 1174, 754.

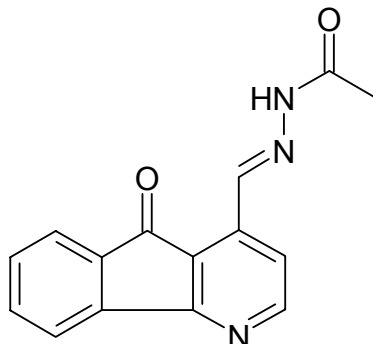
#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 8.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 7.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.49 (dd, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.37 (dd, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1 H, 7-H), 6.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.53 (br. s, 1 H, Vinyl-H), 3.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, 5'-H), 3.04-3.00 (m, 5 H, CH<sub>3</sub>- und 3'-H), 2.07 (m, 2 H, 4'-H).

#### <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):

$\delta$  (ppm) = 193.8 (C-5), 166.3 (C-9b), 160.1 (C-2'), 151.0 (C-2), 147.5 (C-4a), 142.7 (C-9a), 135.8 (C-5a), 133.7 (C-8), 130.2 (C-7), 122.6 (C-6), 120.1 (C-9), 118.7 (C-4), 117.6 (C-3), 85.2 (C-4b), 54.1 (C-5'), 33.7 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (C-3'), 21.3 (C-4').

### Essigsäure (5-oxo-5H-indeno[1,2-b]pyridin-4-ylmethylen)-hydrazid (104)



#### Arbeitsvorschrift:

Die Verbindung wird aus **89** analog der Vorschrift für **60** dargestellt.

**Ausbeute:** x.yz g (w %)

gelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (265.27)

Ber.: C: 67.92 H: 4.18 N: 15.84

Gef.: C: 68.03 H: 4.23 N: 15.90

**Smp.:** 245 °C (wird dunkelrot)

#### MS (EI) :

m/z (%) = 265 (43) [M]<sup>+</sup>, 251 (4), 224 (8), 207 (82), 206 (100), 194 (8), 181 (20).

#### MS (CI) :

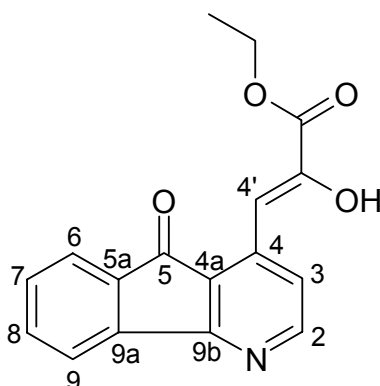
m/z (%) = 266 (100) [M]<sup>+1</sup>, 252 (7), 224 (10), 207 (27), 195 (5).

#### IR (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3216, 1720, 1694, 1600, 1557, 1300, 1275, 765.

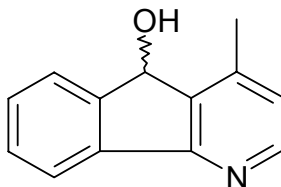
#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 12.03 und 11.86 (s, 1 H, NH), 9.01 und 8.86 (s, 1 H, HC=N), 8.60 (m, 1 H, 2-H), 7.81 (m, 1 H, 9-H), 7.70 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.50 (m, 1 H, 3-H), 2.26 und 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**2-Oxo-3-(5-oxo-5H-indeno[1,2-b]pyridin-4-yl)-propionsäureethylester (105)****Arbeitsvorschrift: A 18**Hergestellt nach Literatur<sup>21</sup>.**Ausbeute:** 57 % (Lit.<sup>21</sup>: 78 %)

orangegelber Feststoff

**Smp.:** 192-195 °C; (Lit.<sup>xy</sup>: 195-197 °C)**MS (EI) :**m/z (%) = 295 (10) [M]<sup>+</sup>, 222 (59), 194 (80), 169 (43), 71 (60), 57 (100).**MS (CI) :**m/z (%) = 296 (100) [M]<sup>+1</sup>, 222 (42), 196 (26), 127 (17), 105 (23).**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** $\delta$  (ppm) = 8.57 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.23 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.88 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.81 (s, 1 H, OH), 7.78 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.67-7.58 (m, 3 H, 4'-, 7- und 8-H), 4.40 (q,  $J$  = 7.1, 4.9 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1.35 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**(R,S)-4-Methyl-5H-indeno[1,2-b]pyridin-5-ol (106)**

(197.24)

**Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 585 mg **86** (3.00 mmol) in 25 ml Methanol unter Stickstoffatmosphäre gibt man bei Raumtemperatur portionsweise 105 mg Natriumborhydrid (2.78 mmol) hinzu, wobei die Suspension zu einer klaren Lösung wird. Nach 0.5 h wird der Methanol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser aufgenommen, mit 2 N- Schwefelsäure neutralisiert und dreimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und durch FSC (Ethylacetat) gereinigt.

**Ausbeute:** 585 mg (99 %)

weißer Feststoff

**Smp.:** 163 °C**MS (EI 70 eV) :**

$m/z$  (%) = 197 (91)  $[M]^+$ , 169 (100), 141 (39), 114 (41), 89 (15), 71 (16), 63 (16).

**MS (APCI) :**

$m/z$  (%) = 198 (100)  $[M]^{+1}$ , 181 (34)

**IR (KBr):**

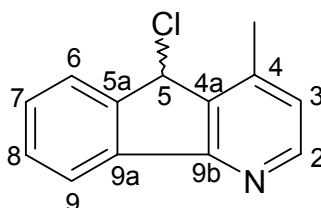
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3128, 2853, 1603, 1570, 1458, 1435, 1386, 1254, 1194, 1082, 1024, 864, 758, 741.

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

$\delta$  (ppm) = 7.96 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.67 (m, 1 H, 6-H), 7.59 (m, 1 H, 9-H), 7.33 (m, 2 H, 7- und 8-H), 6.69 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.49 (br. s, 1 H, 5-H), 3.66 (br. s, 1 H, OH), 2.45 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 158.5 (C-9b), 149.3 (C-2), 146.4 (C-4a), 145.4 (C-5a), 139.0 (C-9a), 137.7 (C-4), 129.5 (C-8), 129.1 (C-7), 125.0 (C-3), 123.8 (C-6), 120.8 (C-9), 72.6 (C-5), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**(R,S)-5-Chlor-4-methyl-5H-indeno[1,2-b]pyridin (107)****Arbeitsvorschrift:**

**Method A:** Man gibt 474 mg **106** (2.40 mmol) in 20 ml Benzol und homogenisiert die resultierende Suspension kurz im Ultraschallbad. Bei Raumtemperatur werden unter heftigem Rühren über zwei Minuten 0.50 ml Thionylchlorid (6.5 mmol) zutropft, wobei sich der Ansatz leicht grünlich verfärbt. Nach beendetem Zutropfen wird das Reaktionsgemisch weitere 0.5 h gerührt und anschließend abgenutscht und der Rückstand (Hydrochlorid von **107**) mehrfach mit Diethylether gewaschen. Nach Auflösen des Rückstands in 40 ml Wasser werden 20 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und dreimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und mittels FSC (Ethylacetat/Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 420 mg (81 %)

weißer Feststoff

**Method B:** In 30 ml Benzol werden 395 mg **106** (2.00 mmol) und jeweils eine Spatelspitze wasserfreies Zinkchlorid und 4-Dimethylaminopyridin gegeben und kräftig gerührt. Zu dem Gemisch werden 0.40 ml Thionylchlorid (5.4 mmol) getropft und 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird wie unter *Method A* beschrieben aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 401 mg (93 %)

weißer Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN (215.68)

Ber.: C: 72.40 H: 4.67 N: 6.49

Gef.: C: 72.52 H: 4.78 N: 6.39

**Smp.:** 219 °C (Hydrochlorid)**MS (EI 70 eV) :**m/z (%) = 217 (9) [M]<sup>+</sup>, 215 (24) [M]<sup>+</sup>, 182 (29), 180 (100).

**MS (APCI) :**

$m/z$  (%) = 218 (38)  $[M]^{+1}$ , 216 (55)  $[M]^{+1}$ , 183 (40), 181 (100).

**IR (KBr): (Hydrochlorid)**

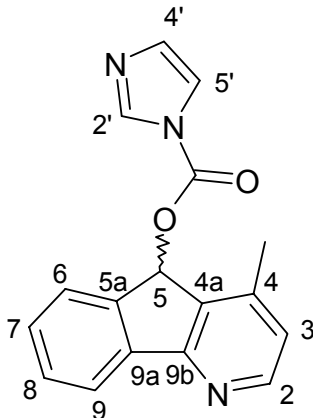
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3074, 3036, 2871, 2552, 2040, 1975, 1631, 1618, 1453, 1354, 1252, 1029, 828, 773, 750.

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

$\delta$  (ppm) = 8.45 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.98 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.68 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.45 – 7.50 (m, 2 H, 7- und 8-H), 7.01 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.80 (s, 1 H, 5-H), 2.54 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 158.8 (C-9b), 150.3 (C-2), 145.2 (C-4a), 144.3 (C-5a), 139.5 (C-9a), 135.8 (C-4), 129.9 (C-7 oder C-8), 129.8 (C-8 oder C-7), 125.8 (C-6), 124.1 (C-3), 121.2 (C-9), 54.9 (C-5), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**(*R,S*)-5-(Imidazol-1-ylcarbonyloxy)-4-methyl-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin (108)****Arbeitsvorschrift:**

Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 95 mg **106** (0.48 mmol) in 5 ml Acetonitril suspendiert und mit 102 mg N,N'-Carbonyldiimidazol (0.63 mmol) versetzt. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur unter DC-Kontrolle (Ethylacetat/ Hexan 1:1) gerührt bis kein Edukt mehr detektiert wird (ca. 2 h). Anschließend versetzt man das Gemisch mit 30 ml Eiswasser und lagert es über Nacht bei 4 °C. Der gebildete Niederschlag wird abgenutscht, mit kaltem Wasser nachgewaschen und zunächst bei 70 °C, anschließend 15 min bei 120 °C getrocknet.

**Ausbeute:** 125 mg (90 %)

weißer Feststoff

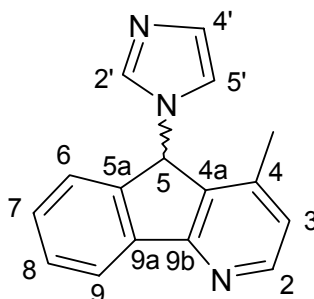


**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (291.31)

Ber.: C: 70.09 H: 4.50 N: 14.42

Gef.: C: 70.30 H: 4.65 N: 14.38

Smp.: 117 °C

**MS (EI) :**m/z (%) = 291 (3) [M]<sup>+</sup>, 247 (14), 180 (100).**MS (CI) :**m/z (%) = 292 (46) [M]<sup>+1</sup>, 248 (64), 180 (100).**IR (KBr):** $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3128, 3118, 3008, 2921, 2852, 1751, 1714, 1601, 1576, 1481, 1454, 1400, 1323, 1279, 1252, 1171, 1001, 752.**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):** $\delta$  (ppm) = 8.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 8.13 (br s, 1 H, 2'-H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.69 (dd, *J* = 7.6, 0.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.52 (t, *J* = 7.6, 0.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 7-H), 7.41 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H, 4'-H), 7.06 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H, 5'-H), 7.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.01 (s, 1 H, 5-H), 2.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):** $\delta$  (ppm) = 160.2 (C-9b), 151.1 (C-2), 149.4 (C=O), 145.0 (C-4), 141.0 (C-5a), 140.6 (C-9a), 137.2 (C-2'), 132.6 (C-4a), 131.0 (C-8), 130.8 (C-4'), 130.1 (C-7), 126.2 (C-6), 124.1 (C-3), 121.3 (C-9), 117.2 (C-5'), 76.1 (C-5), 18.1 (CH<sub>3</sub>).**(*R,S*)-5-(Imidazol-1-yl)-4-methyl-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin (109)****Arbeitsvorschrift:**

Method A: In einem offenen Rundkolben werden 82 mg **108** (0.28 mmol) in 4 ml DMF suspendiert und in ein auf 145 °C vorgeheiztes Ölbad gegeben. Der Ansatz

wird im Stickstoffstrom gerührt bis keine Farbvertiefung mehr beobachtet wird (ca. 10 min). Anschließend versetzt man das Gemisch mit 30 ml Eiswasser und lagert es über Nacht bei 4 °C. Man gibt 50 ml gesättigte Kochsalzlösung zu und extrahiert dreimal mit je 60 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels FSC (Ethylacetat/ Hexan 2:3) gereinigt.

**Ausbeute:** 53 mg (76 %)

**Method B:** Zu 100 mg **106** (0.51 mmol), suspendiert in 5 ml DMF, werden 107 mg N,N'-Carbonyldiimidazol (0.66 mmol) gegeben und das Gemisch 1.0 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend gießt man den Ansatz in 50 ml Eiswasser, fügt 100 ml gesättigte Kochsalzlösung hinzu und extrahiert dreimal mit je 60 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden analog Methode A aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 78 mg (62 %)

hellgelber Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (247.30)  
Ber.: C: 77.71 H: 5.30 N: 16.99  
Gef.: C: 77.52 H: 5.17 N: 17.12

**Smp.:** 211 °C

**MS (EI 70 eV) :**

m/z (%) = 247 (17) [M]<sup>+</sup>, 180 (100), 152 (14), 94 (38), 71 (16), 69 (15), 67 (8).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 248 (100) [M]<sup>+1</sup>, 180 (32).

**IR (KBr):**

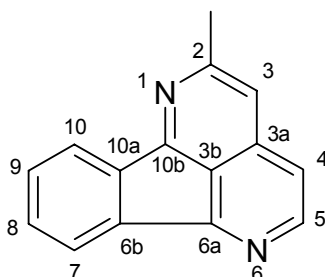
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1594, 1571, 1503, 1491, 1383, 1224, 1066, 745.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMQC):**

$\delta$  (ppm) = 8.53 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 8.05 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.71 (br s, 1 H, 2'-H), 7.52 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.40 (dt,  $J$  = 7.3, 0.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.35 (dd,  $J$  = 7.7, 0.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.06 (br s, 1 H, 5'-H), 7.01 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.65 (br s, 1 H, 4'-H), 6.19 (s, 1 H, 5-H), 2.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMBC):**

$\delta$  (ppm) = 159.5 (C-9b), 150.8 (C-2), 145.0 (C-4), 143.2 (C-5a), 139.5 (C-9a), 137.0 (C-2'), 134.3 (C-4a), 130.3 (C-4'), 130.1 (C-8), 130.1 (C-7), 124.5 (C-6), 124.3 (C-3), 121.4 (C-9), 117.4 (C-5'), 59.4 (C-5), 17.4 (CH<sub>3</sub>).

**2-Methyl-indeno[1,2,3-ij][2,7]naphthyridin (2-Methyleupolauridin) (110)****Arbeitsvorschrift:**

Die Verbindung wird analog Lit.<sup>101</sup> ausgehend von **86** mit Dimethylacetamid-dimethylacetal dargestellt.

**Ausbeute:** 46 %

gelbweisser Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (218.26)

Ber.: C: 82.55 H: 4.62 N: 12.83

Gef.: C: 82.32 H: 4.57 N: 12.79

**Smp.:** 164 °C

**MS (EI) :**

m/z (%) = 218 (100) [M]<sup>+</sup>, 203 (3), 191 (10), 190 (10), 164 (6).

**MS (CI) :**

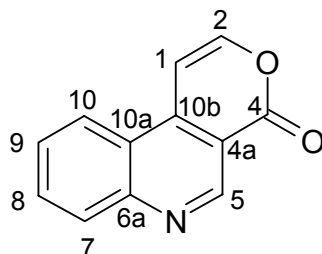
m/z (%) = 219 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1711, 1600, 1563, 1161, 750.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 8.65 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 8.04 (m, 1 H, 10-H), 8.00 (m, 1 H, 7-H), 7.47 (m, 2 H, 8- und 9-H), 7.35 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.27 (s, 1 H, 3-H), 2.81 ppm s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**4H-Pyrano[3,4-c]chinolin-4-on (111)****Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von 201 mg Lepidin-3-carbonsäuremethylester (1.00 mmol) in 3 ml DMF unter Stickstoff tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur 350 mg *tert*-Butyloxy-bis-(dimethylamino)-methan (2.00 mmol) und gibt den Kolben in ein auf 160 °C vorgeheiztes Ölbad. Das Gemisch wird 3 h gerührt und nach dem Abkühlen auf ca. 60 °C mit 0.5 ml konzentrierter Salzsäure und 5 ml Eisessig versetzt und weitere 0.5 h gerührt. Anschließend gießt man den Ansatz in 150 ml Eiswasser, versetzt mit festem Natriumhydrogencarbonat bis pH 8-9 und extrahiert dreimal mit je 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und durch FSC (Ethylacetat/ Hexan 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 142.4 mg (72 %)

weißer Feststoff

**Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> (197.20)

Ber.: C: 73.09 H: 3.58 N: 7.10

Gef.: C: 73.23 H: 3.69 N: 7.28

**Smp.:** 209 °C; Lit.<sup>97</sup>: 203 - 205 °C

**MS (EI 70 eV) :**

m/z (%) = 197 (91) [M]<sup>+</sup>, 169 (100), 141 (39), 114 (41), 89 (15), 71 (16), 63 (16).

**MS (CI) :**

m/z (%) = 198 (100) [M]<sup>+1</sup>.

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1729, 1628, 1558, 1268, 763.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 9.58 (s, 1 H, 5-H), 8.23 (dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1 H, 10-H), 8.21 (dd, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.94 (ddd, *J* = 7.0, 1.3, 0.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.74 (ddd, *J* = 7.3, 1.3, 0.9 Hz, 1 H, 9-H), 7.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT):**

$\delta$  (ppm) = 160.9 (4-C), 150.7 (2-C), 150.0 (5-C), 149.6 (6a-C), 142.3 (10b-C), 132.7 (8-C), 130.7 (7-C), 128.0 (9-C), 123.8 (10-C), 121.2 (10a-C), 113.1 (4a-C), 101.7 (1-C).

## I. Anhang

### ***Abkürzungsverzeichnis***

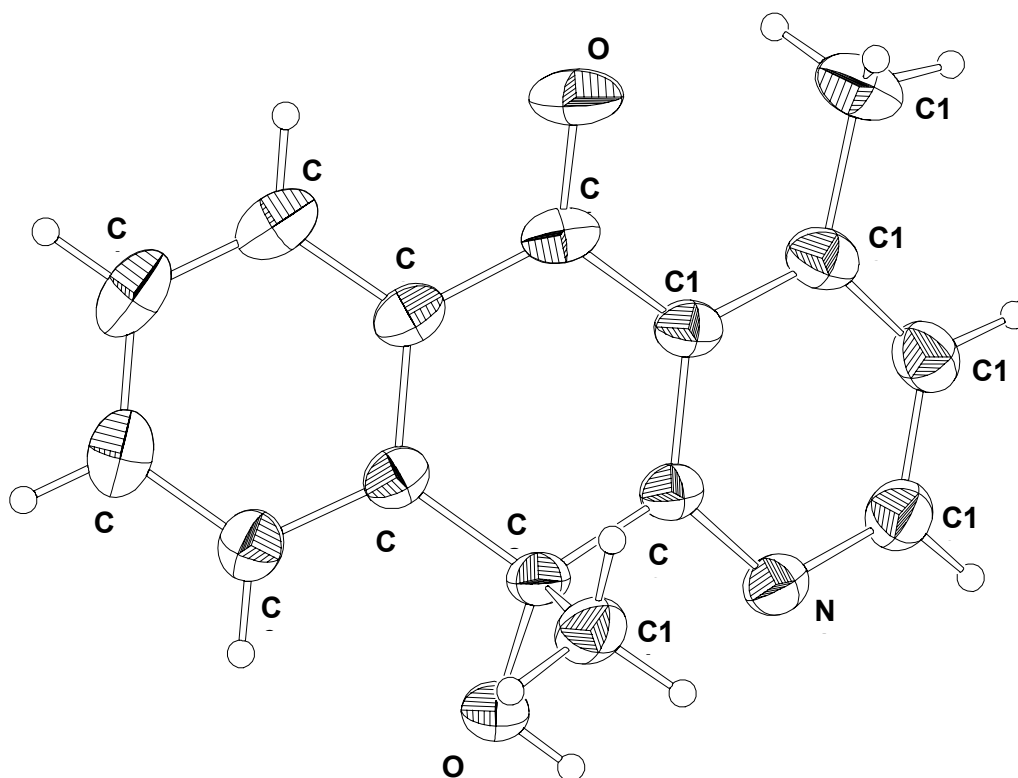
Å	Angström
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
APCI	atomic pressure chemical ionisation
aromat.	Aromatisch
B	literaturbekannt
ber.	berechnet
br.	breit(es)
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
°C	Grad Celsius
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
CDI	Carbonyldiimidazol
CI	chemical impact ionisation (chemische Ionisation)
COSY	correlated spectroscopy
CTAP	Cetyltrimethylammoniumpermanganat
DCM	Dichlormethan
d	Dublett
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett vom Doppeldublett
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
δ	chemische Verschiebung [ppm]
DC	Dünnschichtchromatographie
d.h.	das heisst
DMA	Dimethylacetamid
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid

---

DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Hexadeuterodimethylsulfoxid
EI	electron impact ionisation ((Elektronenstossionisation)
FSC	Flashsäulenchromatographie
g	Gramm
gef.	gefunden
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
KBr	Kaliumbromid-Pressling (IR)
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
m	Multiplett
mg	Milligramm
ml	Milliliter
m/z	Masse pro Ladungseinheit
MCBPA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeOH- <i>d</i> <sub>3</sub>	1,1,1-Trideuteromethanol
MS	Massenspektrometrie
NaCl	Natriumchlorid-Fenster (IR)
$\nu$	Wellenzahl [cm <sup>-1</sup> ]
N	neue Verbindung
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCI	National Cancer Institute
NMR	nuclear magnetic resonance (kernmagnetische Resonanz)
N.N.	non nomeni (dargestellte Verbindungen, die nicht ausreichend charakterisiert wurden und nicht im Exp. Teil aufgeführt sind)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PPA	polyphosphoric acid
ppm	parts per million
s	Singulett

SAR	structure activity relationship (Struktur Wirkungs Beziehung)
Smp.	Schmelzpunkt [°C]
t	Triplett
TBDMS	<i>tert.</i> Butyldimethylsilyl
<i>tert.</i>	Tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
u.a.	unter anderem
UHP	Urea-Hydrogenperoxid-Produkt
UV	Ultraviolett
z.B.	zum Beispiel
Zers.	Zersetzung

## Röntgenstrukturanalyse





**Table 1. Crystal data and structure refinement for 1.**

Identification code	Dombeck1 Bracher M2580 8/03	
Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N O <sub>2</sub>	
Formula weight	239.26	
Temperature	295(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub> /c	
Unit cell dimensions	a = 9.026(2) Å b = 8.187(2) Å c = 16.259(4) Å	alpha = 90 deg. beta = 91.78(2) deg. gamma = 90 deg.
Volume	1201.0(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.323 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.088 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	504	
Crystal size	0.53 x 0.47 x 0.07 mm	
Theta range for data collection	2.26 to 23.96 deg.	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 0, -9 ≤ k ≤ 0, -18 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	2013	
Independent reflections	1880 [R(int) = 0.0107]	
Absorption correction	Semi-empirical by psi-scans	
Max. and min. transmission	0.9995 and 0.9113	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	1880 / 0 / 167	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.137	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0452, wR2 = 0.1047	

R indices (all data)	R1 = 0.0663, wR2 = 0.1192
Extinction coefficient	0.017(3)
Largest diff. peak and hole	0.160 and -0.142 e.A <sup>-3</sup>

**Table 2. Atomic coordinates (x 10<sup>4</sup>) and equivalent isotropic displacement parameters (A<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) for 1.U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.**

	x	y	z	U(eq)
O(1)	6232(2)	6426(2)	4995(1)	85(1)
N(1)	9584(2)	2015(2)	5508(1)	56(1)
O(2)	9063(2)	1048(2)	3937(1)	66(1)
C(1)	6915(2)	5224(2)	4768(1)	57(1)
C(2)	6771(2)	4638(2)	3907(1)	54(1)
C(3)	6145(2)	5668(3)	3309(2)	71(1)
C(4)	6088(3)	5209(3)	2496(2)	80(1)
C(5)	6643(3)	3721(3)	2270(2)	76(1)
C(6)	7234(2)	2670(3)	2857(1)	63(1)
C(7)	7314(2)	3119(2)	3680(1)	50(1)
C(8)	7936(2)	1951(2)	4319(1)	49(1)
C(9)	8554(2)	2844(2)	5075(1)	46(1)
C(10)	10118(3)	2707(3)	6197(1)	64(1)
C(11)	9631(3)	4174(3)	6493(1)	63(1)
C(12)	8535(2)	5034(3)	6071(1)	58(1)
C(13)	7996(2)	4358(2)	5323(1)	49(1)
C(14)	6711(3)	797(3)	4595(1)	64(1)
C(15)	7980(3)	6602(3)	6433(2)	84(1)

**Table 3. Selected bond lengths [Å] and angles [deg] for 1.**

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

**Table 4. Bond lengths [Å] and angles [deg] for 1.**

---

O(1)-C(1)	1.225(2)
N(1)-C(10)	1.332(3)
N(1)-C(9)	1.334(2)
O(2)-C(8)	1.416(2)
C(1)-C(2)	1.482(3)
C(1)-C(13)	1.488(3)
C(2)-C(7)	1.391(3)
C(2)-C(3)	1.393(3)
C(3)-C(4)	1.374(4)
C(4)-C(5)	1.373(4)
C(5)-C(6)	1.380(3)
C(6)-C(7)	1.388(3)
C(7)-C(8)	1.507(3)
C(8)-C(9)	1.521(3)
C(8)-C(14)	1.532(3)
C(9)-C(13)	1.402(3)
C(10)-C(11)	1.371(3)
C(11)-C(12)	1.380(3)
C(12)-C(13)	1.409(3)
C(12)-C(15)	1.505(3)
C(10)-N(1)-C(9)	117.1(2)
O(1)-C(1)-C(2)	120.9(2)
O(1)-C(1)-C(13)	121.9(2)
C(2)-C(1)-C(13)	117.1(2)
C(7)-C(2)-C(3)	119.6(2)
C(7)-C(2)-C(1)	121.2(2)
C(3)-C(2)-C(1)	119.0(2)

---

C(4)-C(3)-C(2)	120.5(2)
C(5)-C(4)-C(3)	119.9(2)
C(4)-C(5)-C(6)	120.3(2)
C(5)-C(6)-C(7)	120.6(2)
C(6)-C(7)-C(2)	119.0(2)
C(6)-C(7)-C(8)	120.2(2)
C(2)-C(7)-C(8)	120.8(2)
O(2)-C(8)-C(7)	106.7(2)
O(2)-C(8)-C(9)	110.7(2)
C(7)-C(8)-C(9)	111.8(2)
O(2)-C(8)-C(14)	109.9(2)
C(7)-C(8)-C(14)	109.7(2)
C(9)-C(8)-C(14)	108.0(2)
N(1)-C(9)-C(13)	123.2(2)
N(1)-C(9)-C(8)	114.5(2)
C(13)-C(9)-C(8)	122.1(2)
N(1)-C(10)-C(11)	123.8(2)
C(10)-C(11)-C(12)	120.3(2)
C(11)-C(12)-C(13)	116.9(2)
C(11)-C(12)-C(15)	118.9(2)
C(13)-C(12)-C(15)	124.2(2)
C(9)-C(13)-C(12)	118.6(2)
C(9)-C(13)-C(1)	118.8(2)
C(12)-C(13)-C(1)	122.6(2)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

**Table 5. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 1.****The anisotropic displacement factor exponent takes the form:**

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

---

—

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	81(1)	56(1)	119(2)	-13(1)	3(1)	27(1)
N(1)	58(1)	50(1)	60(1)	2(1)	-2(1)	6(1)
O(2)	74(1)	63(1)	60(1)	-4(1)	5(1)	27(1)
C(1)	49(1)	39(1)	83(2)	3(1)	10(1)	2(1)
C(2)	43(1)	46(1)	72(1)	10(1)	1(1)	-2(1)
C(3)	59(1)	54(1)	100(2)	19(1)	-10(1)	0(1)
C(4)	69(2)	79(2)	91(2)	36(2)	-19(1)	-7(1)
C(5)	73(2)	89(2)	64(2)	16(1)	-7(1)	-10(2)
C(6)	66(1)	63(1)	60(1)	6(1)	0(1)	-1(1)
C(7)	45(1)	46(1)	59(1)	7(1)	5(1)	-2(1)
C(8)	52(1)	40(1)	53(1)	0(1)	7(1)	8(1)
C(9)	44(1)	41(1)	54(1)	4(1)	10(1)	1(1)
C(10)	65(1)	62(1)	64(1)	4(1)	-5(1)	0(1)
C(11)	70(1)	60(1)	58(1)	-7(1)	4(1)	-11(1)
C(12)	61(1)	48(1)	67(1)	-5(1)	17(1)	-7(1)
C(13)	48(1)	40(1)	60(1)	0(1)	13(1)	-3(1)
C(14)	74(2)	45(1)	72(2)	7(1)	-4(1)	-10(1)
C(15)	98(2)	64(2)	92(2)	-27(1)	15(2)	-1(1)

---

**Table 6. Hydrogen coordinates (  $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for 1.**

	x	y	z	U(eq)
H(2)	9456(18)	427(21)	4274(4)	79
H(3)	5764(2)	6675(3)	3462(2)	86
H(4)	5673(3)	5905(3)	2100(2)	96
H(5)	6622(3)	3419(3)	1718(2)	91
H(6)	7582(2)	1651(3)	2699(1)	76
H(10)	10864(3)	2164(3)	6494(1)	77
H(11)	10042(3)	4591(3)	6981(1)	75
H(14A)	5917(7)	1424(3)	4815(8)	77
H(14B)	7105(4)	70(11)	5010(6)	77
H(14C)	6344(10)	174(12)	4132(2)	77
H(15A)	6966(6)	6469(7)	6582(9)	101
H(15B)	8047(17)	7462(5)	6035(4)	101
H(15C)	8574(11)	6875(11)	6914(6)	101

## J. Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> Böhm, H.-J., Klebe, G., Kubinyi, H., *Wirkstoffdesign* **1996**, Spektrum Akademischer Verlag.
- <sup>2</sup> Bracher, F., *Einsichten* (LMU München), **2000**, 2, 34-37.
- <sup>3</sup> Symposium der Phytochemical Society of Europe/ Societé de Pharmacognosie de France Paris, Januar **1998**.
- <sup>4</sup> Harvey, A., *Drug Discovery Today* **2000**, 5, 294-300.
- <sup>5</sup> Shaman Pharmaceuticals – <http://www.netsci.org/Science/Special/feature11.html> (**2003**)
- <sup>6</sup> Rios, J. L., Cortes, D., Valverde, S., *Planta Medica* **1989**, 55, 321-323.
- <sup>7</sup> Fries, R. E., *Die natürlichen Pflanzenfamilien*, Bd. 17a II (Hrsg.: Engler, A., Prantl, K.), Duncker u. Humboldt, Berlin **1959**, S. 1ff.
- <sup>8</sup> Warburg, O., *Die Pflanzenwelt*, Bd. 2, Bibliographisches Institut, Leipzig **1916**, S. 38ff.
- <sup>9</sup> Leboeuf, M., Cavé, P. K., Mukherjee, B., Mukherjee, R., *Phytochemistry* **1982**, 21, 2783-2813.
- <sup>10</sup> Klein, E., *Dragoco Reports* **1975**, (Ger. Ed.) 22, 75-81, 99-107, 167-177.
- <sup>11</sup> Achenbach, H., Loewel, M., *Phytochemistry* **1995**, 40, 967-973.
- <sup>12</sup> Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 4. Neuauflage **1972**, Band III, S. 105-106.
- <sup>13</sup> Rupprecht, J. K., Hui, Y. H., McLaughlin, J. L., *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 273-278.
- <sup>14</sup> Cavé, A., Leboeuf, M., Waterman, P. G. in *Alkaloids, Chem. Biol. Perspect.* Vol. 5, Wiley Interscience Publ., New York **1987**, 133-270.
- <sup>15</sup> De Almeida, M. E. L., Braz, R., von Bülow, M. V., Gottlieb, O. R., Maia, J. G. S., *Phytochemistry* **1976**, 15, 1186-1187.
- <sup>16</sup> Waterman, P. G., Muhammad, I., *Phytochemistry* **1985**, 24, 523-527.
- <sup>17</sup> Goulart, M. O. F., Santana, A. E. G., de Oliveira, A. B., de Oliveira, G. G., Maia, J. G. S., *Phytochemistry* **1986**, 25, 1691-1695.
- <sup>18</sup> Laprévotte, O., Roblot, F., Hocquemiller, R., Cavé, A., *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 555-561.
- <sup>19</sup> Tadić, D., Cassels, B. K., Leboeuf, M., Cavé, A., *Phytochemistry* **1987**, 26, 537-541.
- <sup>20</sup> Bou-Abdallah, E., Jossang, A., Tadić, D., Leboeuf, M., Cavé, A., *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 273-278.
- <sup>21</sup> Bowden, B. F., Ritchie, E., Taylor, W. C., *Austr. J. Chem.* **1972**, 25, 2659-2669.
- <sup>22</sup> Leboeuf, M., Streith, J., Cavé, A., *Ann. Pharm. Fr.* **1975**, 33, 43-47.
- <sup>23</sup> Rao, J. U. M., Giri, G. S., Hanumaiah, T., Rao, K. V. J., *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 346-347.
- <sup>24</sup> Zjawiony, J. K., Srivastava, A. R., Hufford, C. D., Clark, A. M., *Heterocycles* **1994**, 39, 779-800.
- <sup>25</sup> Carroll, A. R., Taylor, W. C., *Austr. J. Chem.* **1991**, 44, 1615-1626.
- <sup>26</sup> Shamma, M., Guinaudeau, H., *Tetrahedron* **1984**, 40, 4795-4822.
- <sup>27</sup> Bracher, F., *Pharm. Ztg. Wiss.* **1992**, 5, 109-117.

- <sup>28</sup> Konoshima, T., Kozuka, M., Koyama, J., Okatani, T., Tagahara, K., Tokuda, H., *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 987-995.
- <sup>29</sup> Peterson, J. R., Zjawiony, J. K., Liu S., Hufford, C. D., Clark, A. M., Rogers, R. D., *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4069-4077.
- <sup>30</sup> Bracher F., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1994**, 327, 371-375.
- <sup>31</sup> Bracher F., *Pharmazie* **1993**, 48, 521-523.
- <sup>32</sup> Löwel, M., Dissertation Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg **1992**.
- <sup>33</sup> PCT Int. Appl. (**1992**) WO 9222297.
- <sup>34</sup> Chen, Ch.-Y., Chang, F.-R., Wu, Y.-Ch., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6247-6248.
- <sup>35</sup> Ajana, W., Feliu, L., Alvarez, M., Joule, J. A., *Tetrahedron* **1998**, 54, 4405-4412.
- <sup>36</sup> Bracher, F., *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 87-88.
- <sup>37</sup> Chigr, M., Fillion, H., Rougny, A., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5913-5916.
- <sup>38</sup> Perez, J. M., Avendano, C., Menendez, J. C., *Tetrahedron* **1995**, 51, 6573-6583.
- <sup>39</sup> Perez, J. M., Lopez-Alvarado, P., Alonso, M. A., Avendano, C., Menendez, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6955-6958.
- <sup>40</sup> Tödter, C., Lackner, H., *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1385-1394.
- <sup>41</sup> Nebois, P., Barret, R., Fillion, H., *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 31, 2569-2572.
- <sup>42</sup> Severin, T. H., Lerche, H., Zimmermann, B., *Chem. Ber.* **1985**, 118, 4760-4773.
- <sup>43</sup> Grunwell, J. R., Karipides, A., Wigal, C. T., Heinzman, S. W., Parlow, J., Surso, J. A., Clayton, L., Fleitz, F. J., Daffner, M., Stevens, J. E., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 91-95.
- <sup>44</sup> Pascual-Alfonso, E., Avendaño, C., Menéndez, J. C., *Synlett* **2000**, 205-208.
- <sup>45</sup> Chaker, L., Pautet, F., Fillion, H., *Heterocycles* **1995**, 41, 1169-1179.
- <sup>46</sup> Babu, G., Perumal, P.T., *Aldrichimica Acta* **2000** (1), 16-22.
- <sup>47</sup> Laurent-Robert, H., Garrigues, B., Dubac, J., *Synlett* **2000**, 1160-1162.
- <sup>48</sup> Lee, H., Lee, S.-I., Yang, S.-I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2991-2994.
- <sup>49</sup> Kobayashi, S., Ishitani, H., Nagayama, S., *Synthesis* **1995**, 1195-1202.
- <sup>50</sup> Loh, T-P., Pei, J., Lin, M., *Chem. Commun.* **1996**, 2315-2317.
- <sup>51</sup> Ali, T., Chauhan, K. K., Frost, C. G., *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 40, 5621-5624.
- <sup>52</sup> Weinreb, S. M., in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I.(Eds.), Pergamin Press, Oxford (UK), **1991**, Vol. 5, 401-449.
- <sup>53</sup> Bouaziz, Z. ; Nebois, P., Fillion, H. , Luche, J.-L. ; Jenner, G. ; *Tetrahedron* **1995**, 51, 4057-4064.
- <sup>54</sup> Krapcho, A. P., Ellis, M., *ARKIVOC* **2000**, 1, 43-50  
(<http://www.arkat.org/arkat/journal/Issue1/ARK000007/ms7.pdf>).
- <sup>55</sup> Said, S. B., Skarzewski, J., Mlochowski, J., *Synthesis* **1989**, 223-224.
- <sup>56</sup> Molina, P., Pastor, A., Vilaplana, M. J., *Tetrahedron* **1995**, 51, 1265-1276.



- <sup>57</sup> Liu, M.-C., Lin, T.-S., Penketh, P., Sartorelli, A. C., *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4234-4243.
- <sup>58</sup> Sartorelli, A. C., Agrawal, K. C., Booth, B. A., Pittman, J., Bartholomew, D. G., Broom, A. D., *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 830-834.
- <sup>59</sup> Easmon, J., Heinisch, G., Pürstinger, G., Langer, T., Österreicher, J. K., Grunicke, H. H., Hofmann, J., *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 4420-4425.
- <sup>60</sup> Gingras, D., Pagé, M., Annabi, B., Béliveau, R., *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, 1405, 341-350.
- <sup>61</sup> Wagner, U., *Pharm. Ztg.* **2000**, 145, 1123-1124.
- <sup>62</sup> Thorn, G. D., *Phytopathology* **1961**, 51, 77-80.
- <sup>63</sup> Behforouz, M., Gu, Z., Stelzer, L. S., Ahmadian, M., Haddad, J., Scherschel, J. A., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2211-2214.
- <sup>64</sup> Behforouz, M., Gu, Z., Cai, W., Horn, M. A., Ahmadian, M., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7089-7091.
- <sup>65</sup> Mayring, L. P., Dissertation LMU München **1981**.
- <sup>66</sup> Riemann, U.; Dissertation LMU München **1983**.
- <sup>67</sup> Bowden, B. F., Picker, K., Ritchie, E., Taylor, W. C., *Aust. J. Chem.* **1975**, 28, 2681-2701.
- <sup>68</sup> Laue, T., Plagens, A., Namen- und Schlagwortreaktionen der Organischen Chemie, Teubner Studienbücher, 3. Aufl. **1998**, S. 235-238.
- <sup>69</sup> Takeuchi, N., Ohki, J., Tobinaga, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 481-487.
- <sup>70</sup> Bontemps, N., Delfourne, E., Bastide, J., Francisco, C., Bracher, F., *Tetrahedron* **1997**, 53, 1743-1750.
- <sup>71</sup> Tödter, C., Lackner, H., *Synthesis* **1997**, 567-572.
- <sup>72</sup> Marcos, A., Pedregal, C., Avendano, C., *Tetrahedron* **1994**, 50, 12941-12952.
- <sup>73</sup> López-Alvarado, P., Avendano, C., Menendez, J. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 229-233.
- <sup>74</sup> PCT Int. Appl. (**2001**) WO 0112597.
- <sup>75</sup> Potts, K. T., Bhattacharjee, D., Walsh, E.B., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2011-2021.
- <sup>76</sup> Khan, A. T., Blessing, B., Schmidt, R. R., *Synthesis* **1994**, 255-257.
- <sup>77</sup> Horiguchi, Y., Tomoda, K., Sano, T., *Heterocycles* **1999**, 51, 1669-1680.
- <sup>78</sup> Samajdar, S., Becker, F. F., Banik, B. K., *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 8017-8020.
- <sup>79</sup> Perry, P. J., Gowan, S. M., Reszka, A. P., Polucci, P., Jenkins, T. C., Kelland, L. R., Neidle, S., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3253-3260.
- <sup>80</sup> Deady, L. W., Desneves, J., Kaye, A. J., Finlay, G. J., Baguley, B. C., Denny, W. A., *Biorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 445-452.
- <sup>81</sup> Nicolaou, K. C., Koumbis, A. E., Snyder, S. A., Simonsen, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2529-2533.
- <sup>82</sup> Periodensystem der Elemente, VCH, Weinheim.

- 
- <sup>83</sup> Vetelino, M. G., Coe, J. W., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 219-222.
- <sup>84</sup> Riesgo, E. C., Jin, X., Thummel, R. P., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3017-3022.
- <sup>85</sup> Dupeau, P., Renouard, T., Le Bozec, H., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7503-7506.
- <sup>86</sup> Achremowicz, L., *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1681-1684.
- <sup>87</sup> Mosher, M. D., Natale, N. R., *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 779-781.
- <sup>88</sup> Roberts, D., Joule, J. A., Bros, M. A., Alvarez, M., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 568-577.
- <sup>89</sup> Vismara, E., Fontana, R., Minisci, F., *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, 117, 135-136.
- <sup>90</sup> Markovac, A., Stevens, C. L., Ash, A. B., Hackley Jr., B. E., *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 841-843.
- <sup>91</sup> Kornblum, N., Jones, W. J., Anderson, G. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4113.
- <sup>92</sup> Chaker, L., Pautet, F., Fillion, H., *Monath. Chem.* **1997**, 128, 681-685.
- <sup>93</sup> Okabe, T., Uemi, K., Suzuki, H., Suda, H., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1996**, Banyu Pharma Co. Ltd. Japan; JP 94-191982.
- <sup>94</sup> Weidner-Wells, M. A., Altom, J., Fernandez, J., Frago-Spano, S. A., Hilliard, J., Ohemeng, K., Barrett, J. F., *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 97-100.
- <sup>95</sup> Bair, K. W., Tuttle, R. L., Knick, V. C., Cory, M., McKee, D. D., *J. Med. Chem.* **1990**, 30, 2385-2393.
- <sup>96</sup> *Drugs of the Future* **1993**, 18, 216-219.
- <sup>97</sup> Wu, C., Johnson, R. K., Mattern, M. R., Wong, J. C., Kingston, D. G. I., *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 963-968.
- <sup>98</sup> Rizzacasa, M., Sargent, M. V., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 301-302.
- <sup>99</sup> Alcalde, E., Dinarés, I., Pérez-García, L., Roca, T., *Synthesis* **1992**, 395-398.
- <sup>100</sup> Nakayama, J., Ueda, K., Hoshino, M., Takemasa, T., *Synth. Commun.* **1977**, 770-772.
- <sup>101</sup> Bracher, F., *Arch. Pharm.* **1989**, 322, 293-294.
- <sup>102</sup> Abdulla, R. F., Brinkmeyer, R. S., *Tetrahedron* **1979**, 35, 1675-1735.
- <sup>103</sup> Meerwein, H., Florian, W., Schön, N., Stopp, G., *Liebigs Ann.* **1961**, 641, 1-39.
- <sup>104</sup> Meerwein, H. et al., *Chem. Ber.* **1956**, 89, 2060-2079.
- <sup>105</sup> Brederbeck, H., Effenberger, F., Simchen, G., *Chem. Ber.* **1963**, 96, 1350.
- <sup>106</sup> Brederbeck, H., Effenberger, F., Simchen, G., *Angew. Chem.* **1961**, 73, 493.
- <sup>107</sup> Brederbeck, H., Effenberger, F., Zeyfang, D., *Chem. Ber.* **1968**, 101, 4036-4047.
- <sup>108</sup> Brederbeck, H., Effenberger, F., Botsch, H., *Chem. Ber.* **1964**, 97, 3397-3406.
- <sup>109</sup> Brederbeck, H., Simchen, G., Rebsdatt, S., Kantlehner, W., Horn, P., Wahl, R., Hoffmann, H., Grieshaber, P., *Chem. Ber.* **1968**, 101, 41-50.
- <sup>110</sup> Brederbeck, H., Simchen, G., Wahl, R., *Chem. Ber.* **1968**, 101, 4048-4056.
- <sup>111</sup> Brechbühler, H., Büchi, H., Hatz, E., Schreiber, J., Eschenmoser, A., *Angew. Chem.* **1963**, 75, 296.
- <sup>112</sup> Büchi, H., Steen, K., Eschenmoser, A., *Angew. Chem. Internat. Ed.* **1964**, 3, 62.

- <sup>113</sup> Zhang, N.; Wu, B., *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, **2002**, 12, 423-425.
- <sup>114</sup> Svete, J., Stanovnik, B., *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 869-876.
- <sup>115</sup> Dahmani, Z., Rahmouni, M., Brugidou, R., Bazureau, J. P., Hamelin, J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8453-8456.
- <sup>116</sup> Kim, S., Oh, C. H., Ko, J. S., Ahn, K. H., Kim, Y. J., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1927-1932.
- <sup>117</sup> Lindsay, B. S., Christiansen, H. C., Copp, B. R., *Tetrahedron* **2000**, 56, 497-505.
- <sup>118</sup> PCT Int. Appl. (**1998**) WO 97-JP3354.
- <sup>119</sup> Beller, M., Trauthwein, H., Eichberger, M., Breindl, C., Müller, T., *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1121-1132.
- <sup>120</sup> Edwards, O. E., Greaves, A. M., Sy, W.-W., *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 1163-1172.
- <sup>121</sup> Crary, J. W., Quayle, O. R., Lester, C. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5584-5587.
- <sup>122</sup> Chupp, J. P., Molyneaux, J. M., *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26 645-653.
- <sup>123</sup> Boyd, M. R., Farian, C., Belfiore, P., Gagliardi, S., Kim, J. W., Hayakawa, Y., Beutler, J. A., McKee, T. C., Bowman, B. J., Bowman, E. J., *J. Pharm. Exper. Ther.* **2001**, 297, 114-120.
- <sup>124</sup> Stefanuti, I., Smith, S. A., Taylor, R. J. K., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 3735-3738.
- <sup>125</sup> Snider, B. B., Song, F., *Organic Lett.*, 2000, 3, 407-408.
- <sup>126</sup> Möhrle, H., Lessel, J., *Arch. Pharm.* **1990**, 323, 405-410.
- <sup>127</sup> Möhrle, H., Gundlach, P., *Arch. Pharm.* **1969**, 302, 291-296.
- <sup>128</sup> Jouglet, B., Oumoch, S., Rousseau, G., *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3869-3874.
- <sup>129</sup> PCT Int. Appl. (**1995**) WO 9523135.
- <sup>130</sup> Bollinger, B., Dissertation LMU München **1994**.
- <sup>131</sup> Copar, A.; Stanovnik, B.; Tisler, M.; *J. Het. Chem.*, **1996**, 33, 465-474.
- <sup>132</sup> Nebois, P., Carneiro do Nascimento, S., Boitard, M., Bartoli, M.-H., Fillion, H., *Pharmazie* **1994**, 49, 819-821.
- <sup>133</sup> Koyama, J., Morita, I., Tagahara, K., Osakai, T., Hotta, H., Yang, M. X., Mukainaka, T., Nishino, H., Tokuda, H, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1214-1216.
- <sup>134</sup> Schultz, T. W., Sinks, G. D., Cronin, M. T. D, *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1998**, 17, 375.
- <sup>135</sup> Krishnan, P., Bastow, K. F., *Biochem. Pharmac.* **2000**, 60, 1367-1379.
- <sup>136</sup> Likhitwitayawuid, K., Kaewamatawong, R., Ruangrunsi, N., Krungkrai, J., *Planta Medica* **1998**, 64, 237-241.
- <sup>137</sup> Kesteleyn, B., De Kimpe, N., Van Puyvelde, L., *Synthesis* **1999**, 1881-1883.
- <sup>138</sup> Soonthornchareonnon, N., Suwanboriux, K., Bavovada, R., PatarapanichC., Cassady, J. M., *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1390-1394.
- <sup>139</sup> Salmon-Chemin, L., Buisine, E., Yardley, V., Kohler, S., Debreu, M.-A., Landry, V., Sergheraert, C., Croft, S. L., Krauth-siegel, R. L., Davioud-Charvet, E., *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 548-565.

- <sup>140</sup> Kirkpatrick, D. L., *Curr. Pharm. Design* **1997**, 3, 305-322.
- <sup>141</sup> Dierickx, P. J., *Biochem. Pharmacol.* **1994**, 48, 1976-1978.
- <sup>142</sup> Rasamizafy, S., Hocquemiller, R., Cassels, B. K., Cavé, A., *J. Nat. Prod.* **1987**, 4, 759-761.
- <sup>143</sup> Simoneau, B., Brassard, P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1507-1510.
- <sup>144</sup> Jung, M. E., Hagenah, J. A., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1889-1902.
- <sup>145</sup> Rizzacasa, M., Sargent, M. V., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 301-302.
- <sup>146</sup> Falling, S. N., Rapoport, H., *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1260-1270.
- <sup>147</sup> Kaslow, C. E., Sommer, N. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 48, 644-647.
- <sup>148</sup> Inoue, A., Nakano, K., Kuroki, N., Konishi, K., *J. Soc. Org. Synthet. Chem., Japan* **1956**, 14, 513-516.
- <sup>149</sup> PCT Int. Appl. **1998**, JP 10036328.
- <sup>150</sup> Husu, B., Kafka, S., Kadunc, Z., Tisler, M., *Monatsh. Chem.* **1988**, 119, 215-222.
- <sup>151</sup> PCT Int. Appl. **1996**, JP 08325214.
- <sup>152</sup> Bittner, S., Lempert, D., *Synthesis* **1994**, 917-919.
- <sup>153</sup> Meakins, G. D., Bruekelman, S. P., Leach, S. E., Tirel, M. D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2804-2807.
- <sup>154</sup> Vallejos, G., Cassels, B. K., Rezende, M. C., Sepulveda Boza, S., *Synth. Commun.* **1999**, 29, 809-814.
- <sup>155</sup> Gonzalez, C., Guitan, E., Castedo, L., *Tetrahedron* **1999**, 55, 5195-5206.
- <sup>156</sup> Kovtonyuk, V. N., Kobrina, L. S., Bagryanskaya, I. Y., Gatilov, Y. V., *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, 35, 67-70.
- <sup>157</sup> Copp, Brent A.; Lindsay, Brent S.; Pearce, A. Norrie; *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 2587-2592.
- <sup>158</sup> Bandgar, B. P., Uppalla, L. S., Sadavarte, V. S., *Monath. Chemie* **2000**, 131, 949-952.
- <sup>159</sup> Kamal, A., Laxman, E., Reddy, P. S. M. M., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8631-8634.
- <sup>160</sup> Daab, J., Dissertation TU Braunschweig **2001**.
- <sup>161</sup> Kast, O., Dissertation LMU München **2003**.
- <sup>162</sup> Puzik, A., Dissertation LMU München **2003**.
- <sup>163</sup> Arnold, Z., *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1963**, 28, 863-868.
- <sup>164</sup> Kandeel, M. M., abbady, M. S., Youssef, M. S. K., *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 41-47.
- <sup>165</sup> De, D., Mague, J. T., Byers, L. D., Krogstad, D. J., *Tetrahedron Let.* **1995**, 36, 205-208.
- <sup>166</sup> Katsuyama, I., Zjawiony, J. K., *Chem. Lett.* **2000**, 568-569.
- <sup>167</sup> Akendengue, B., Ngou-Milama, E., Koudogbo, B, Roblot, F., Laurens, A., Hocquemiller, R., *Nat. Prod. Lett.* **1998**, 13, 147-150.
- <sup>168</sup> Lodde, N., Dissertation Universität Bonn **1979**.
- <sup>169</sup> Vierhapper, F. W., Eliel, E. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2256-2257.
- <sup>170</sup> Vierhapper, F. W., Eliel, E. L., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2729-2734.

- <sup>171</sup> Reimann, E., Unger, H., *Arch. Pharm.* **1983**, 316, 210-212.
- <sup>172</sup> Kobayashi, K., Oda, N., Sakakibara, J., *Fac. Pharm. Sci.* **1983**, 103, 473-479.
- <sup>173</sup> Kursanov, D. N., Parnes, Z. N., Loim, N. M., *Synthesis* **1974**, 633-651.
- <sup>174</sup> Williams, W., Sun, X., Jebaratnam, D., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4364-4369.
- <sup>175</sup> Bracher F., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, 325, 645-648.
- <sup>176</sup> Golinski, J., Balicki, R., *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1529-1534.
- <sup>177</sup> Kobayashi, G., Furukawa, S., *Pharm. Bull. (Tokyo)* **1953**, 1, 347.
- <sup>178</sup> Boekelheide, V., Linn, W. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1286-1291.
- <sup>179</sup> Katada, M., *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1945**, 65, 70.
- <sup>180</sup> Ablordeppey S. Y., Fan P., Clark A. M., Nimrod A., *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 343-349.
- <sup>181</sup> Ablordeppey, S. Y., Clark, A. M., *Med. Chem. Res.*, **1999**, 9, 118-132.
- <sup>182</sup> Bowden, B. F., Picker, K., Ritchie, E., Taylor, W. C., *Aust. J. Chem.* **1975**, 28, 2681-2701.
- <sup>183</sup> Zjawiony, J. K., Srivastava, A. R., Hufford, C. D., Clark, A. M., *Heterocycles* **1994**, 39, 779-800.
- <sup>184</sup> Kim, D. W., Choi, H. Y., Lee, K.-J., Chi, D. Y., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 445 – 447.
- <sup>185</sup> Croisy-Delcey, M., Huel, C., Bisagni, E., *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 55-60.
- <sup>186</sup> Ubeda, J. I., Villacampa, M., Avendano, C., *Synthesis* **1999**, 8, 1335-1340.
- <sup>187</sup> Monge, A., Alvarez, E., San Martin, C., Nadal, E., Ruiz, I., Font, M., Martinez-Irujo, J., Santiago, E., Prieto, I., Lasarte, J., Sarobe, P., Borrás, F., *Drug Design and Discovery* **1997**, 14, 291-303.
- <sup>188</sup> Konoshima, T., Kozuka, M., Koyama, J., Okatani, T., Tagahara, K, Tokuda, H., *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 987-995.
- <sup>189</sup> Grasberger, F., Dissertation LMU München **2001**.
- <sup>190</sup> Benend, H., Dissertation LMU München **1989**.
- <sup>191</sup> Ghiaci, M., Bakhtiari, K., *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1803-1807.
- <sup>192</sup> Guetté, J.-P., Guy, A., *Synthesis* **1980**, 222-223.
- <sup>193</sup> Horning, E. C., Stromberg, V. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2680.
- <sup>194</sup> Kamijo, T., Harada, H., Iizuka, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2560-2564.
- <sup>195</sup> PCT Int Appl. **1999**, WO 9921838.
- <sup>196</sup> Njar, V. C. O., *Synthesis* **2000**, 2019-2021.
- <sup>197</sup> Chen, Ch.-Y., Chang, F.-R., Wu, Y.-Ch., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6247-6248.
- <sup>198</sup> Ajana, W., Feliu, L., Alvarez, M., Joule, J. A., *Tetrahedron* **1998**, 54, 4405-4412.
- <sup>199</sup> Mosman, T., *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55-63.
- <sup>200</sup> Bracher, F., *Pharm. Uns. Zeit*, **2003**, 32, 118-123.
- <sup>201</sup> Müller, J., Dissertation LMU München **2002**.
- <sup>202</sup> Produktinformation Carl Zeiss, D-07740 Jena **2001**.

- 
- <sup>203</sup> Graham, F. L., Smiley, J., *Virology* **1973**, 52, 456-457.
- <sup>204</sup> Scudiero, D. A., Shoemaker, R. H., Paull, K. D., Monks, A., Tierney, S., Nofziger, T. H., Currens, M. J., Seniff, D., Boyd, M. R., *Cancer Res.* **1988**, 48, 4827-4833.
- <sup>205</sup> Bensa, D., Brunel, J.-M., Buono, G., Rodriguez, J., *Synlett* **2001**, 715-717.
- <sup>206</sup> Lemaire, M., *Tetrahedron* **1987**, 43, 835-844.
- <sup>207</sup> Jung, M. E., Hagenah, J. A., *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5359-5361.
- <sup>208</sup> Heinzman, S. W., Grunwell, J. R., *Tetrahedron Letters.* **1980**, 21, 4305-4308.
- <sup>209</sup> Lopes, J. N. C., *Ciencia e Cultura (Sao Paulo)* **1977**, 29, 1145-1149.
- <sup>210</sup> Malesani, G., *J. Het. Chem.* **1985**, 22, 1141-1142.
- <sup>211</sup> Leir, C. M., *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 911-913.
- <sup>212</sup> Irving, H. M.; Pennington, A. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 3782-3785.
- <sup>213</sup> Severin, Th.; Poehlmann, H.; *Chem. Ber.* **1977**, 110, 491-496.
- <sup>214</sup> Potts, K. T., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2011-2021.







## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Frank **Dombeck**  
geboren am: 26. Juli 1967 in Herzberg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig  
Kinder: eine Tochter  
Eltern: Hans-Joachim Dombeck, kfm. Angestellter  
Waltraud Dombeck, geb. Scholz  
Geschwister: Uwe Dombeck, Diplom-Bankbetriebswirt  
Peter Dombeck, Diplom-Kaufmann

### Ausbildung:

1973 - 1977 Grundschule Dreilinden, Osterode am Harz  
1977 - 1986 Kreismagistraturschule Osterode am Harz  
1986 - 1988 Berufsfachschule für Pharmazeutisch-Technische Assistenten, Osterode am Harz  
1988 - 1989 PTA-Praktikum, Apotheke am Rathaus, Herzberg am Harz  
1989 - 1990 Bahnhofapotheke, Osterode am Harz  
1990 - 1994 Studium der Pharmazie an der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig  
1994 - 1995 Pharmaziepraktikum Fa. Schaper & Brümmer, Salzgitter-Ringelheim  
1995 Apotheke Westercelle, Celle  
23. März 1993 Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung  
09. November 1994 Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung  
13. Dezember 1995 Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung  
05. Januar 1996 Approbation als Apotheker  
Jan. 1996 - Okt. 1996 St. Petri Apotheke, Braunschweig  
April 1996 - Juli 1997 Beginn der Promotion am Institut für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig (Herrn Univ.-Prof. Dr. F. Bracher)  
seit August 1997 Fortsetzung der Promotion am Department für Pharmazie/ Zentrum für Pharmaforschung der LMU München (Herrn Univ.-Prof. Dr. F. Bracher)  
29. Oktober 1999 Prüfung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik





