



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

## **„Herstellung und spektroskopische Charakterisierung von Imidazo[1,2-a]indol-9-on“**

Verfasserin

Franziska Misliwetz

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie UniStG

Betreuer: Ao. Univ.-Prof. Mag. Ernst Urban

## **Danksagung:**

Zu aller erst möchte ich mich bei Herrn Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Ernst Urban bedanken und zwar für die Verwirklichung dieser Diplomarbeit am Department für Medizinische/ Pharmazeutische Chemie der Universität Wien. Aber vor allem möchte ich mich für seine Zeit, sein Verständnis und seiner jederzeitigen Hilfestellung bedanken, sowie auch für die Aufnahme und Auswertung der gesamten Spektren.

Außerdem möchte ich mich noch herzlich bei Dr. Sebastien Queva, Dr. Mehrdad Dirin, Diplom Ingenieur Michael Sonntagbauer, Bettina Pachmann und Stefan Eberhart vom Department für Medizinische/ Pharmazeutische Chemie der Universität Wien für ihre fachliche als auch seelische Unterstützung (falls ein Versuch mal nicht gelungen ist) bedanken.

Ansonsten möchte ich auch meinen Kollegen Mohamed El-Gamal und Andrea Haumer für die hervorragende Zusammenarbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Brüdern, Freunden und meinem Freund Albert Schneider, die mich in meinem Weg immer unterstützt und motiviert haben.

**Inhaltsverzeichnis:**

<b>1) Einleitung:</b>	-1-
<u>1) Das zentrale Nervensystem:</u>	-1-
<u>2) 1.γ-Aminobuttersäure:</u>	-1-
1. Allgemeines	-1-
2. Biosynthese von GABA	-2-
3. Rezeptoren:	-3-
a) GABA <sub>A</sub> -Rezeptor	-3-
b) GABA <sub>B</sub> -Rezeptor	-4-
c) GABA <sub>C</sub> -Rezeptor	-5-
<u>3) Benzodiazepine:</u>	-6-
1. Allgemeines	-6-
2. Vertreter:	-6-
a) 1,4-Benzodiazepine	-6-
b) Imidazobenzodiazepine	-6-
c) Repräsentative Liganden für die BDZ BS	-7-
<u>4) Neue Modelle für GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Liganden:</u>	-8-
1. Grundidee	-8-
2. Schlussfolgerung	-8-
<b>2) Hauptteil:</b>	-10-
<u>1) Themenstellung:</u>	-10-
1. Ziel	-10-
2. Herstellung vom Imidazo[1,2-a]-9-on:	-10-
a) Herstellung vom o-silyl-aryltriflat	-11-
b) Umsetzung vom o-silyl-aryltriflat mit Imidazol-2-carbonsäureethylester	-12-
c) N-Arylierung	-12-
3. Aldoladdition vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on mit 2-Acetylthiophen	-14-

## Inhaltsverzeichnis

<u>2) Synthesewege:</u>	-15-
1. Herstellung vom 2-(Trimethylsilyl)phenyl Trifluormethansulfonat:	-15-
a) 1. Schritt = (2-Chlorphenoxy)trimethylsilan herstellen	-15-
b) 2. Schritt = Trimethyl[2-(trimethylsilyl)phenoxy]silan herstellen	-16-
c) 3. Schritt = 2-(Trimethylsilyl)phenol herstellen	-17-
d) 4. Schritt = 2-(Trimethylsilyl)phenyl trifluormethansulfonat herstellen	-18-
e) Tabellen 1-4	-20-
2. Herstellung vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on durch die Umsetzung von Imidazol-2-carbonsäureester mit dem o-silyl-aryltriflat:	-22-
a) Herstellung	-22-
b) Analytische Interpretation vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on:	-23-
c) Tabelle 5	-24-
3. N-Arylierung von Methyl 2-Iodobenzoat:	-25-
a) Durchführung	-25-
4. Aldoladdition:	-26-
a) Benzophenon mit 2-Acetylthiophen	-26-
5. Konklusion	-27-
<b>3) Experimenteller Teil:</b>	-28-
<u>1) Geräte und Methoden:</u>	-28-
1. Glasgeräte	-28-
2. Lösungsmittel und Reagenzien	-28-
3. Käuflich erworbene Substanzen	-28-
4. Dünnschichtchromatographie	-29-
5. Säulenchromatographie	-29-
6. NMR	-29-
<u>2) Herstellungen:</u>	-30-
1. Herstellung des 2-(Trimethylsilyl)phenyl Trifluormethansulfonats (mf008):	-30-
a) 1. Schritt = (2-Chlorphenoxy)trimethylsilan herstellen	-30-
b) 2. Schritt = Trimethyl[2-(trimethylsilyl)phenoxy]silan herstellen	-31-
c) 3. Schritt = 2-(Trimethylsilyl)phenol herstellen	-32-
d) 4. Schritt = 2-(Trimethylsilyl)phenyl trifluormethansulfonat herstellen	-33-
2. Herstellung des Imidazo[1,2-a]indol-9-ons (mf009):	-34-
a) Durchführung	-34-

## Inhaltsverzeichnis

b) Säulenchromatographie	-35-
<b>4) Anhang:</b>	-36-
<u>1) Literaturverzeichnis</u>	-36-
<u>2) Curriculum Vitae</u>	-38-
<u>3) Spektrentafeln</u>	-39-

## 1) Einleitung:

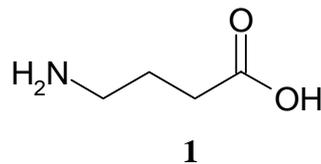
### 1) Das zentrale Nervensystem (=ZNS):

Das menschliche Gehirn besteht aus einem Netzwerk von über 100 Milliarden Neuronen (Nervenzellen). Neben dem Gehirn wird auch noch das Rückenmark zum ZNS gezählt. Das menschliche Nervensystem ist zuständig für die Regulation von unbewussten Körperfunktionen und bewussten wahrnehmbaren Denkabläufen. Nervenzellen können auf einen Reiz mit einem Aktionspotential reagieren. Bei Neuronen geschieht die Erregungsübertragung durch chemische Synapsen, wobei Neurotransmitter als chemische Botenstoffe dienen. Neurotransmitter können exzitatorisch oder inhibitorisch wirken [1].

### 2) $\gamma$ -Aminobuttersäure (=GABA):

#### 1. Allgemeines:

Während Glutamat der wichtigste erregende Transmitter im zentralen Nervensystem ist, fungiert  $\gamma$ -Aminobuttersäure (**1**) (=GABA) als einer der wichtigsten hemmenden Neurotransmitter im ZNS [2].

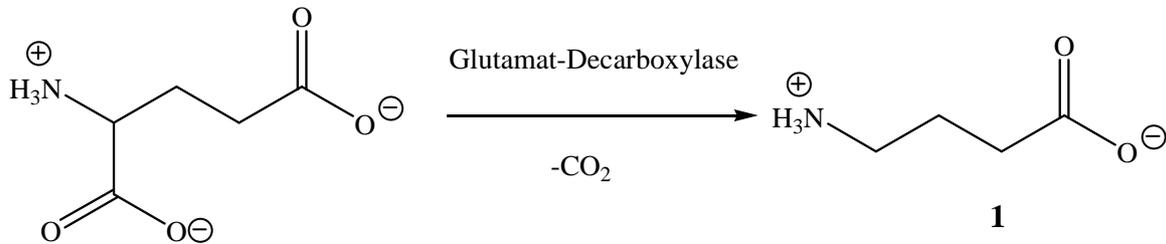


*Abbildung 1:  $\gamma$ -Aminobuttersäure (**1**) [3]*

Generell sind GABA-Rezeptoren im menschlichen Gehirn und spinalen Cortex weit verbreitet. Die  $\gamma$ -Aminobuttersäure (**1**) spielt eine wichtige Rolle in den Basalganglien und im Cerebellum, wo es die motorische Kontrolle beeinflusst. Dazu spielt GABA (**1**) auch noch eine wichtige Rolle im Thalamus, wo GABA-erge Kreise die Wachsamkeit bzw. den Schlaf regulieren. GABA-erge Interneuronen werden auch im spinalen Cortex gefunden, wo sie Motorneuronen beeinflussen, die für die Spinal-Reflexe und die Bewegungskoordination zuständig sind. Aber die höchste GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren-Dichte befindet sich im limbischen System, welches in Gedächtnis- und Emotionsprozesse eingreift [5].

## 2. Biosynthese von GABA:

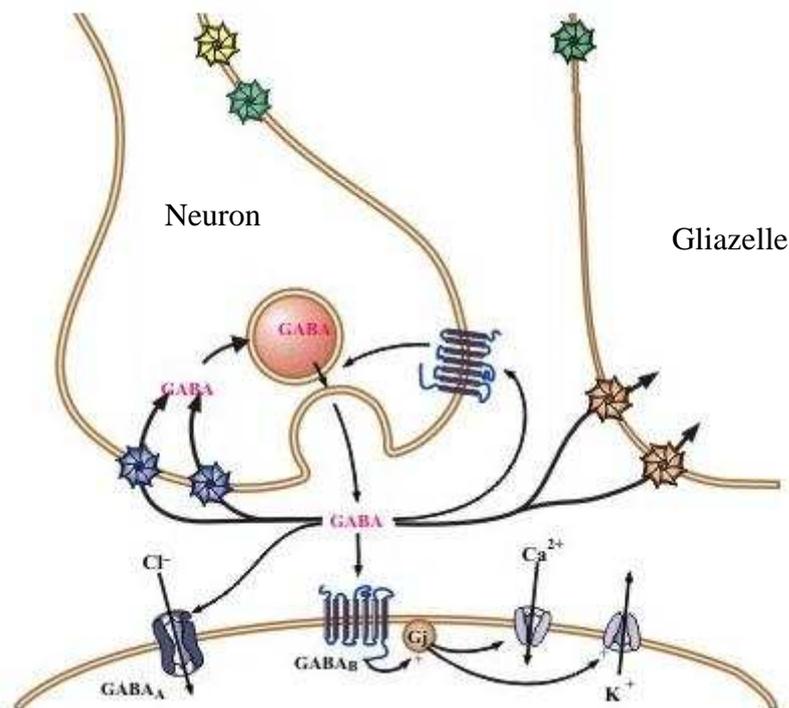
GABA (**1**) wird aus Glutamat durch die Glutamat-Decarboxylase synthetisiert, welche ausschließlich in GABAergen-Neuronen exprimiert wird [5].



**Abbildung 2:** Biosynthese von **1** [5]

Aus dem Axoplasma wird der Neurotransmitter **1** in Speichervesikel aufgenommen [2].

Wenn eine adäquate Depolarisation die präsynaptische Membran erreicht, dann verschmilzt das Vesikel mit der Membran und GABA (**1**) wird in den synaptischen Spalt freigegeben [5].



**Abbildung 3:** Präsynaptisches GABA (**1**) wird in Vesikeln gespeichert. Eine Depolarisation der präsynaptischen Membran führt zu einer GABA-Ausschüttung in den synaptischen Spalt. Dort kann GABA (**1**) dann mit prä- und postsynaptischen GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren interagieren.

[http://www.cup.uni-muenchen.de/ph/aks/wanner/neu/forschung/forschung\\_eng.html](http://www.cup.uni-muenchen.de/ph/aks/wanner/neu/forschung/forschung_eng.html) [5]

### 3. Rezeptoren:

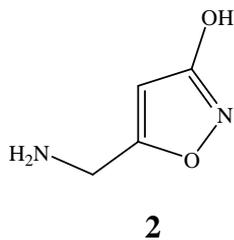
Es existieren drei Hauptgruppen von GABA-Rezeptoren und zwar GABA<sub>A</sub>-, GABA<sub>B</sub>- und GABA<sub>C</sub>-Rezeptoren [1].

#### a) GABA<sub>A</sub>-Rezeptor:

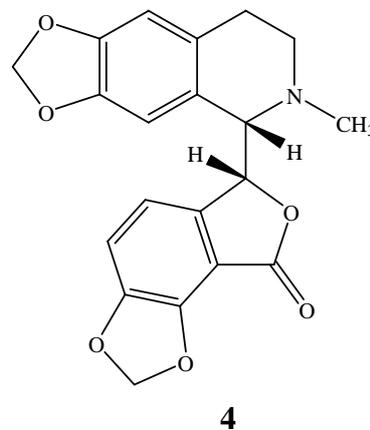
Der ionotrope GABA<sub>A</sub>-Rezeptor zählt zu den ligandengesteuerten Chloridionenkanälen [7;8].

Durch die Bindung von GABA öffnet sich der Chloridkanal und der Chloridstrom einwärts wird verstärkt. Die Zelle wird hyperpolarisiert und es kommt zur verminderten Erregbarkeit. Die Zelle wird dadurch gehemmt. Dieser Effekt wird bei vielen Antiepileptika genutzt [4].

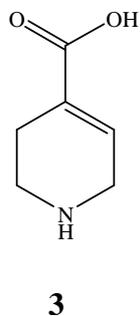
Der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor wird durch GABA (1), Muscimol (2) und Isoguvacin (3) aktiviert und durch Bicucullin (4) gehemmt [5].



**Abbildung 4:** Muscimol (2) (=GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Agonist) [3]



**Abbildung 6:** (+)-Bicucullin (4) (=GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Antagonist) [6]

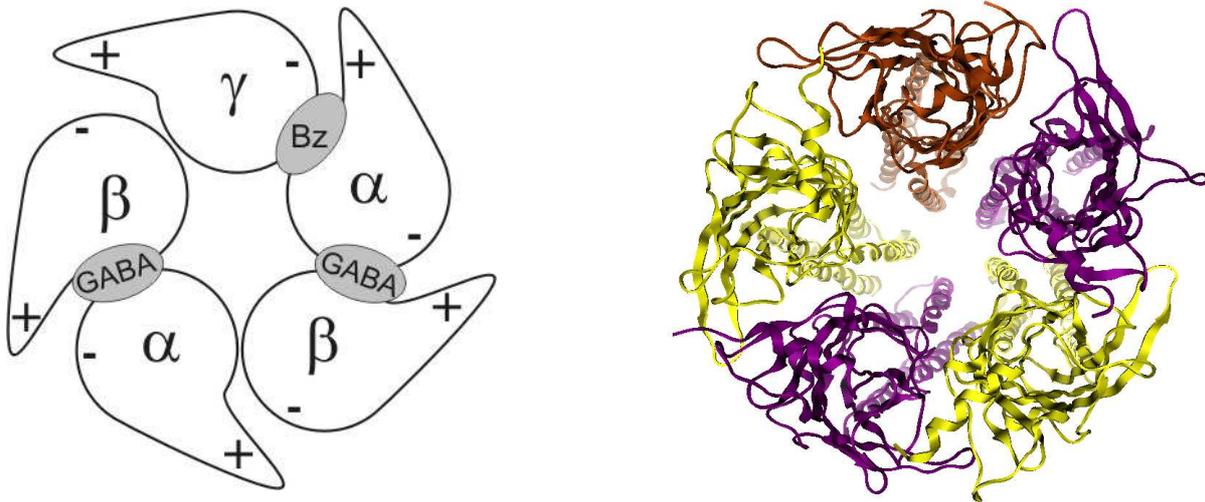


**Abbildung 5:** Isoguvacin (3) (=GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Agonist) [3]

Die GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren werden auch als „Cys-loop“-Rezeptoren bezeichnet.

## Einleitung

Alle Vertreter dieser Superfamilie haben eine gleiche Organisation und zwar besteht jede Untereinheit aus einer extrazellulären Ligandenbindungsstelle, welche eine Disulfidbrücke enthält, dann noch vier transmembranären Segmenten und einer großen cytoplasmatischen Domäne, deren Struktur noch unaufgeklärt ist. Meist sind sie als Pentamere organisiert [9].



**Abbildung 7:** Illustration von extrazellulären, zahlreich vorhandenen GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Die Bindungsseite der Benzodiazepinen (Bz) ist an der  $\alpha$ +/ $\gamma$ - Kontaktfläche lokalisiert, während sich die für GABA (1) (GABA) an der  $\beta$ +/ $\alpha$ - Kontaktfläche befindet [5].

Das resultierende Pentamer formt einen Anionen-selektiven Kanal. Die Mehrheit der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Proteine bestehen aus einer  $\alpha$ -, zwei  $\beta$ - und zwei  $\gamma$ -Untereinheiten, wobei jede einzelne Untereinheit eine Plus- und Minusseite hat [10].

Neben den Bindungsstellen für GABA (1) und den Benzodiazepinen, existieren noch eine Reihe weiterer Bindungsstellen für allosterische Modulatoren oder GABA-mimetische Bestandteile [11].

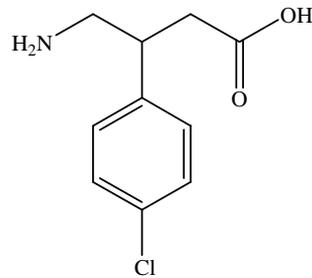
### b) GABA<sub>B</sub>-Rezeptor:

Der metabotrope GABA<sub>B</sub>-Rezeptor gehört zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Wenn GABA (1) bindet, vermindert er durch das inhibitorische G-Protein die Offenwahrscheinlichkeit von Calciumkanälen und erhöht die Offenwahrscheinlichkeit von Kaliumkanälen [2; 4].

## Einleitung

Die Kaliumkanäle werden also geöffnet, während sich die Calciumkanäle schließen. Der Calciumeinstrom bedeutet Erregung und der Kaliumausstrom bedeutet Hemmung und dadurch bewirkt der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor eine Hemmung der Effektorzellen [2; 4].

Als GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Agonist gilt Baclofen (5).



5

**Abbildung 8:** Baclofen (5) [6]

Im Gegensatz zum Liganden-gesteuerten Chloridionenkanal braucht dieser „Second-Messenger“-Prozess mehr Zeit für die Signalübertragung [5].

### c) GABA<sub>C</sub>-Rezeptor:

Neben den GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zählen auch die ionotropen GABA<sub>C</sub>-Rezeptoren zu den ligandengesteuerten Chloridkanälen. Der GABA<sub>C</sub>-Rezeptor ist ein Homopentamer aus ρ-Untereinheiten [1]. Bis heute wurden fünf verschiedene ρ-Untereinheiten geklont, wobei diese keine Interaktionen mit den klassischen α-, β- und γ-Untereinheiten der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zeigen. Daher wurde geschlossen, dass GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>C</sub>-Rezeptoren in funktioneller und physikalischer Hinsicht eine eigenständige Rezeptorgruppe sind [17].

	<i>GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren</i>	<i>GABA<sub>C</sub>-Rezeptoren</i>
<b>Kanaltyp</b>	Chloridkanal	Chloridkanal
<b>Leitfähigkeit</b>	27-30 pS	7-8 pS
<b>Durchschnittliche Kanalöffnungsdauer</b>	25-30 ms	150-200 ms
<b>Kanalaufbau</b>	Heterooligomer	homooligomer

**Abbildung 9:** Unterschiede zwischen GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>C</sub>-Rezeptoren [17]

### **3) Benzodiazepine:**

#### **1. Allgemeines:**

Es gibt eine große Anzahl von strukturell- unterschiedlichen Wirkstoffen, die an der Benzodiazepinbindungsstelle (=BDZ BS) vom GABA<sub>A</sub>-Rezeptor binden. Neben den 1,4-Benzodiazepinen und den Imidazobenzodiazepinen binden zum Beispiel auch noch die Triazolopyrimidine oder Pyridodiindole an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor [12; 13].

#### **2. Vertreter:**

##### **a) 1,4-Benzodiazepine:**

Der Großteil der 1,4-Benzodiazepine mit einer Affinität zur Benzodiazepinbindungsstelle (=BDZ BS) hat gemeinsame charakteristische Substituenten.

Durch in silico generierte Strukturmodelle wurde die Erkenntnis gewonnen, wie Benzodiazepine an die Rezeptoren gebunden werden (Struktur-Aktivitäts-Beziehungen).

Für den Wirkstoff Diazepam (**9**) konnte gezeigt werden, dass die Methylgruppe am N1 nicht so wichtig für die Bindung ist, aber die Doppelbindung zwischen N4 und C5 und der Phenylring am C5 essentiell für die Affinität zur Benzodiazepinbindungsstelle zu sein scheint [5].

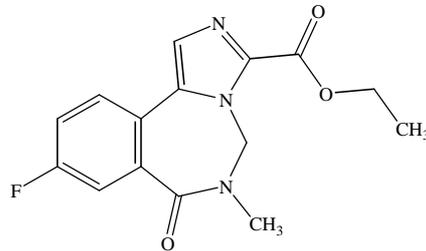
##### **b) Imidazobenzodiazepine :**

Die Fusion von einem Imidazoring mit der 1,4-Benzodiazepinstruktur führte zur Klasse der Imidazobenzodiazepine. Deren wichtigster Vertreter ist der Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist Flumazenil (**6**) (=Ro15-1788). Im Gegensatz zu den agonistischen Benzodiazepinen besitzt Flumazenil (**6**) eine Carbonylgruppe am C5. Außerdem wurde für manche Bindung an Rezeptor-Subtypen beobachtet, dass eine Esterbindung am C3' wichtig für eine hohe Affinität ist [5].

## Einleitung

c) chemische Verbindungen, die repräsentative Liganden für die BDZ BS sind [5]:

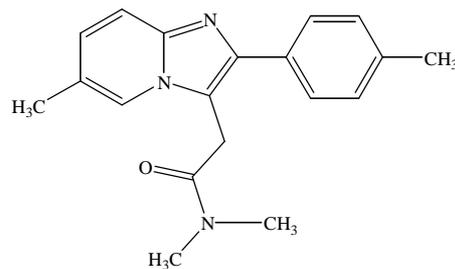
- Imidazobenzodiazepine:



**6**

*Abbildung 10:* Flumazenil (**6**) (=BDZ BS-Antagonist) [5]

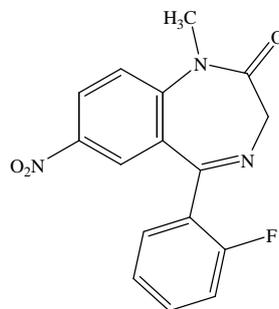
- Imidazopyridine:



**7**

*Abbildung 11:* Zolpidem (**7**) (=GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Agonist) [5]

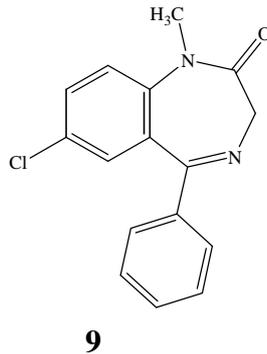
- 1,4-Benzodiazepine:



**8**

*Abbildung 12:* Flunitrazepam (**8**) (=BDZ BS-Agonist) [5]

## Einleitung



**Abbildung 13:** Diazepam (9) (=BDZ BS-Agonist) [5]

### **4) Neue Modelle für GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Liganden:**

#### **1. Grundidee:**

Das rationale Design von Arzneistoffen wird wesentlich vereinfacht, wenn die Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur des Zielproteins bekannt ist. Dadurch, dass die GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren membrangebundene Proteine sind, ist die experimentelle Determination der Struktur durch Röntgenstrukturanalyse sehr herausfordernd und es steht bis heute keine Struktur für den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor zur Verfügung [5].

Da sequenziell homologe Proteine strukturell aufgeklärt werden konnten, gelingt es durch „Homology Modeling“ Modelle und somit Strukturhypothesen des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors zu generieren. Homology Modeling verwendet die strukturellen Informationen des homologen Vorlageproteins und die Primärsequenz des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors um diese GABA<sub>A</sub>-Modelle zu erstellen. Ein wichtiges Ziel beim Generieren von Modellen ist es Informationen über die Bindungstasche zu erhalten [5].

#### **2. Schlussfolgerung:**

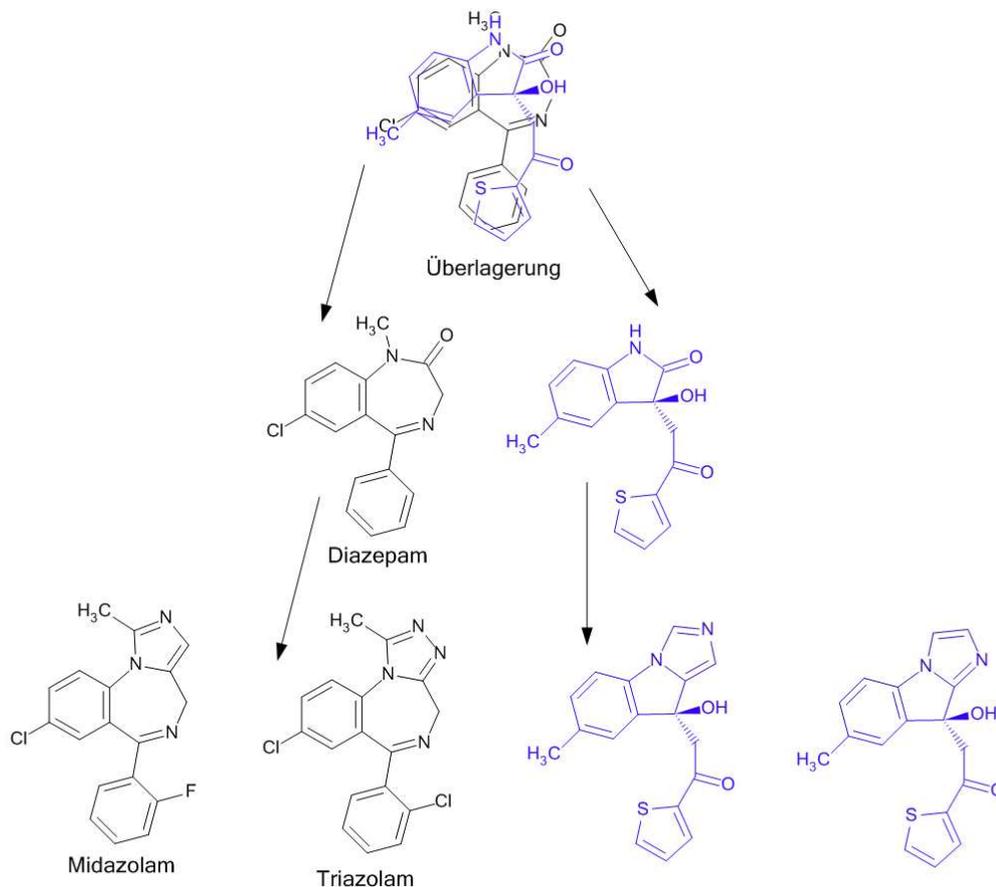
Anhand von der Information über den Bindungsmodus wurde eine Substanzbibliothek (DUD) gescreent.

## Einleitung

Es wurde eine neue Substanzklasse identifiziert, die im Pharmacophore folgende Ähnlichkeiten zu Diazepam (**9**) aufweist: Die Anordnung der hydrophoben Systeme und der Wasserstoffbrückenakzeptoren ist gleich [5].

Laut Literatur [18] wurde festgestellt, dass die Abhängigkeit der Benzodiazepine mit der  $\alpha 1$ -Untereinheit der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren in direktem Zusammenhang steht.

Ziel der neuesten Forschung auf dem Gebiet der GABA-Rezeptoren ist es Wirkstoffe mit Benzodiazepin-analoger Struktur zu finden, die geringere Affinität zu der Untereinheit  $\alpha 1$  als zu den Untereinheiten  $\alpha 2$  und  $\alpha 3$  aufweisen, da wie oben erwähnt die Aktivierung über die Untereinheit  $\alpha 1$  für die unerwünschte Abhängigkeit vom Benzodiazepintyp verantwortlich gemacht wird. Erwünscht sind also selektiv wirksame Substanzen für die  $\alpha 1$ -Untereinheit der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Weitere Studien werden zeigen ob dies für diese geeigneten Kandidaten möglich sein wird [5].

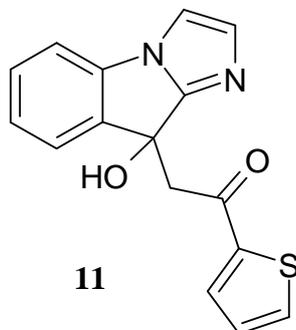


**Abbildung 14:** Diese Illustration soll die Ähnlichkeiten der Wasserstoffakzeptorstellen zwischen Diazepam (**9**), Midazolam und der neuen gefundenen Verbindung zeigen [5].

## 2) Hauptteil:

### 1) Themenstellung:

#### 1. Ziel:

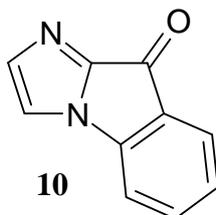


**Abbildung 15:** 9-(2-Acetylthiophenyl)-Imidazo[1,2-a]indol-9-ol (**11**)

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es die gesuchte Zielverbindung 9-(2-Acetylthiophenyl)-Imidazo[1,2-a]indol-9-ol (**11**) herzustellen und an die Arbeitsgruppe von Professor Rasmus P. Clausen, einem Spezialisten für die pharmakologische Testung ZNS- aktiver Substanzen, zu schicken.

#### 2. Herstellung vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**):

Zuerst wurde es versucht den Heterocyclus **10** herzustellen, der dann am Ende durch eine Aldoladdition mit 2-Acetylthiophen zur gewünschten Zielverbindung (**11**) umgesetzt werden soll.

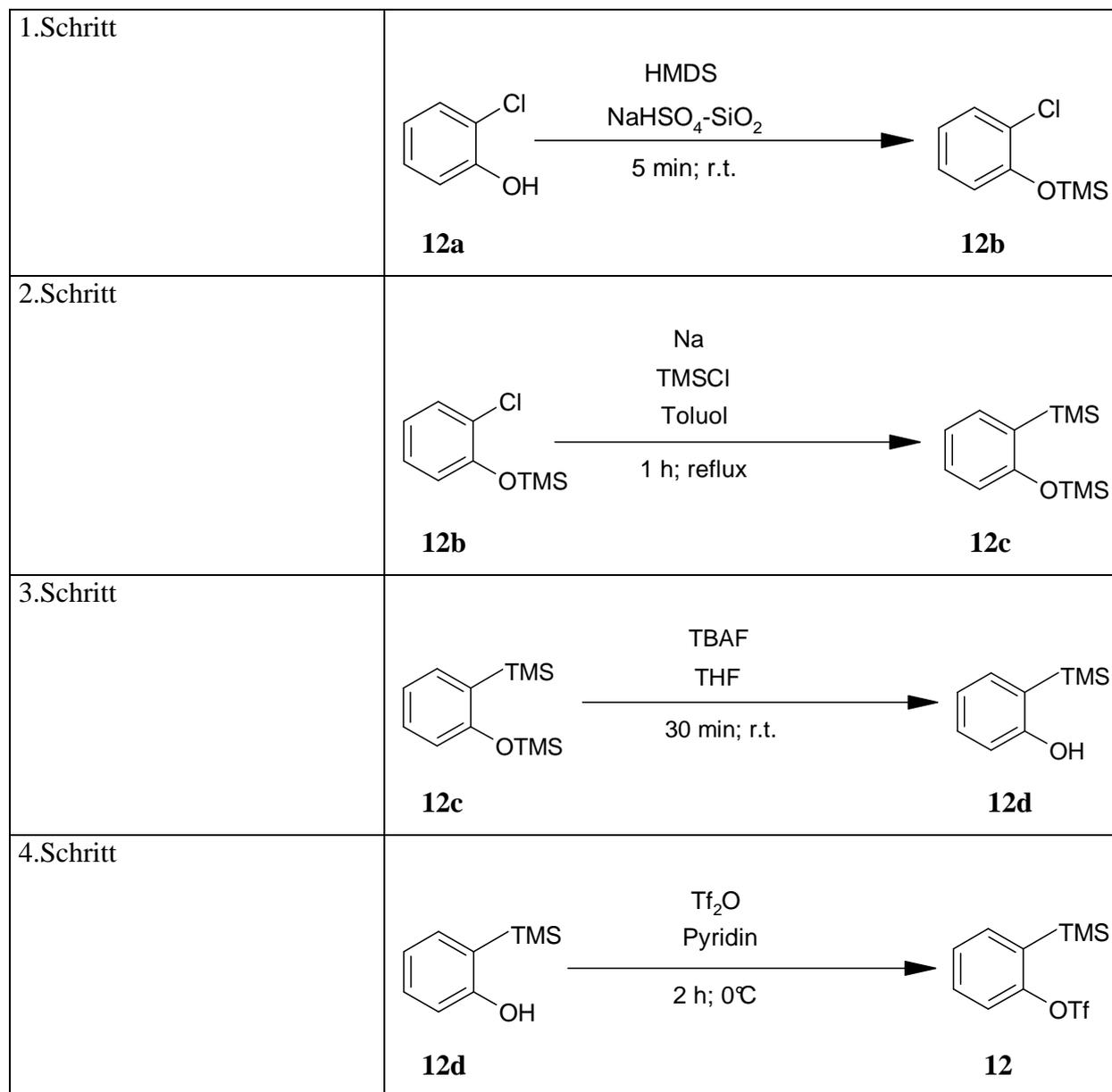


**Abbildung 16:** Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**)

## Hauptteil

### a) Herstellung vom o-silyl-aryltriflat (**12**):

In Anlehnung an die Literatur wurde für die Herstellung des Heterocyclus **10** das o-silyl-aryltriflat (**12**) hergestellt und zwar durch eine 4-Stufensynthese [14, 15].



**Abbildung 17:** Überblick über o-silyl-aryltriflat-Herstellung (**12**) [15]

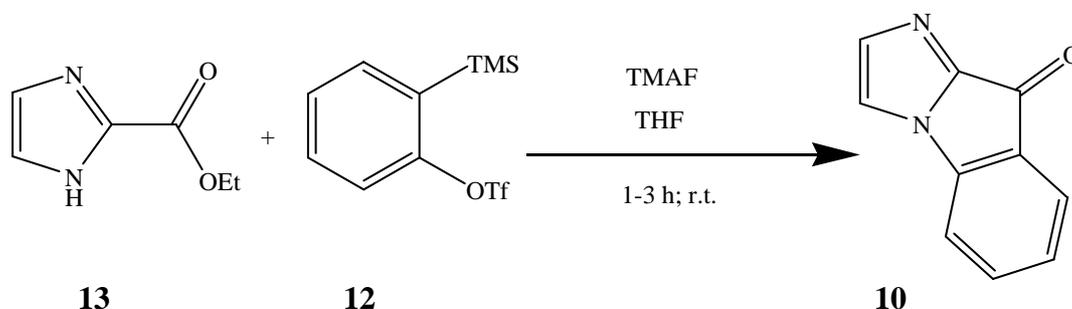
Aus dem Chlorphenol (**12a**) wird das (2-Chlorphenoxy)trimethylsilan (**12b**) gewonnen und dieses wird dann zum Trimethyl[2-(trimethylsilyl)phenoxy]silan (**12c**) umgesetzt.

Dieses wird wiederum zum 2-(Trimethylsilyl)phenol (**12d**) umgesetzt, aus dem man zuletzt das 2-(Trimethylsilyl)phenyl trifluormethansulfonat (**12**) herstellt [15].

## Hauptteil

### b) Umsetzung vom o-silyl-aryltriflat (**12**) mit Imidazol-2-carbonsäureethylester (**13**):

Laut Literatur wird **12** mit dem Imidazol-2-carbonsäureethylester (**13**) zum Imidazo-[1,2-a]indol-9-on (**10**) umgesetzt [14].

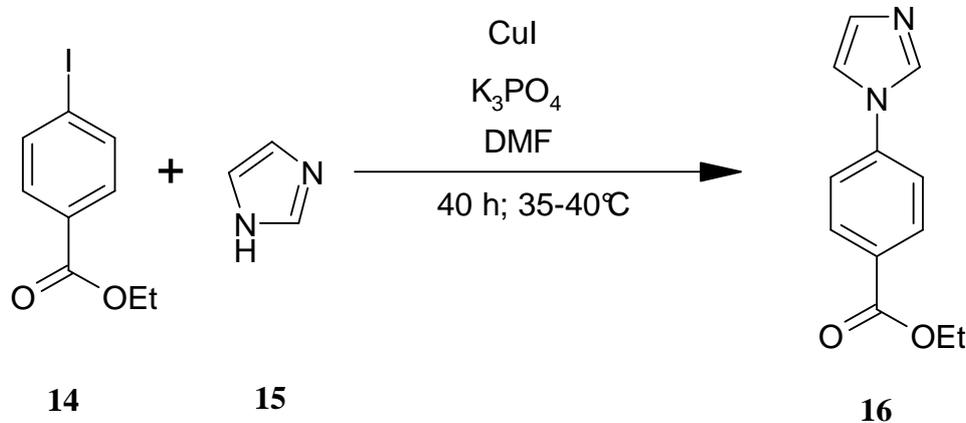


**Abbildung 18:** Umsetzung zum Heterocyclus **10** [14]

### c) Herstellung vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**) durch Kupfer-katalysierte N-Arylierung:

Da meine experimentell erhaltenen Ausbeuten vom gesuchten Heterocyclus **10** gering waren, wurde nach einer Alternative in der Herstellung gesucht.

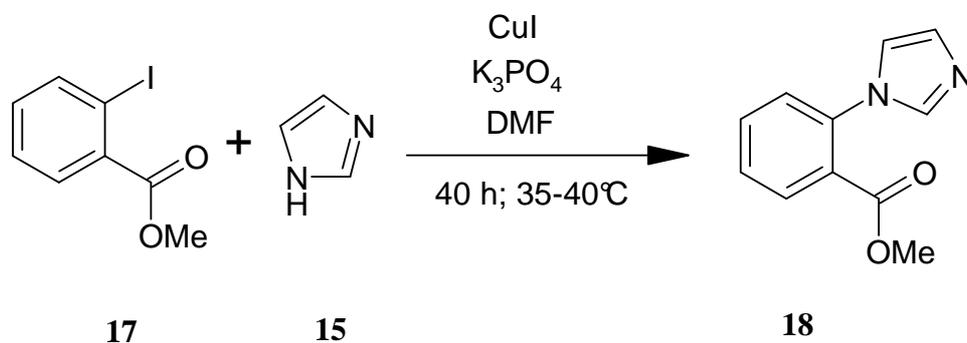
In der Literatur wird die Herstellung von p-Imidazo-benzoesäureethylester (**16**) mit einer Ausbeute von 91 % beschrieben und zwar durch eine Kupfer-katalysierte N-Arylierung in Abwesenheit eines Liganden [16].



**Abbildung 19:** Herstellung von **16** [16]

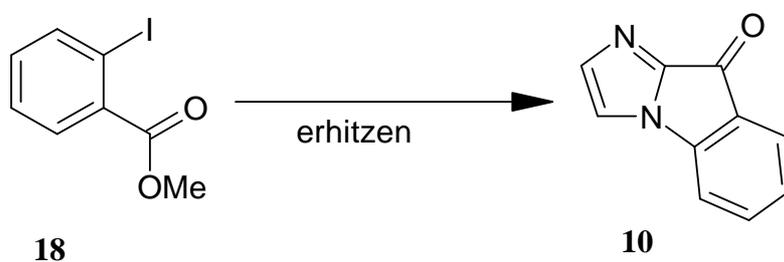
## Hauptteil

Daher versuchten wir dieselbe Kupfer-katalysierte N-Arylierung mit o-Iodo-benzoessäuremethylester (**17**) und Imidazol (**15**).



*Abbildung 20:* Herstellung von **18**

Die Idee war, dass das Produkt **18** dann durch Erhitzen cyclisiert wird und der gewünschte Heterocyclus **10** entsteht.



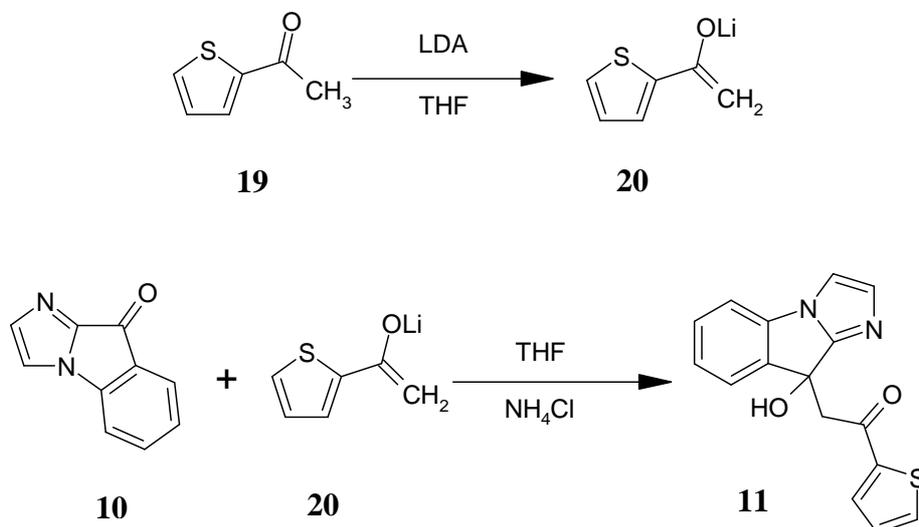
*Abbildung 21:* Cyclisierung zum Heterocyclus **10** durch Erhitzen

Die Überprüfung durch das <sup>1</sup>H-NMR und die Dünnschichtchromatographie zeigte, dass nur die Edukte zu sehen sind und kein gewünschtes Produkt (**18**) entstanden ist.

Daher konnte auch keine Cyclisierung zum Heterocyclus **10** versucht werden.

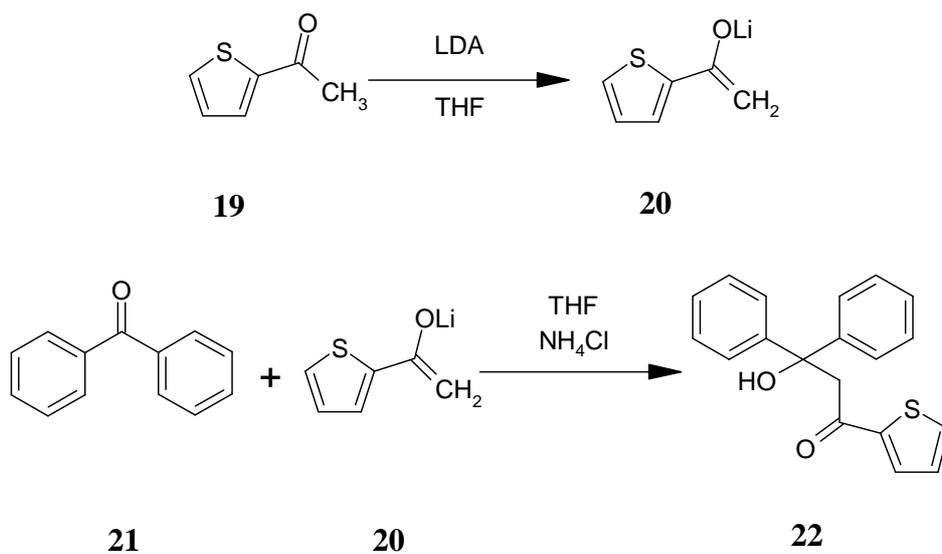
### 3. Aldoladdition vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**) mit 2-Acetylthiophen (**19**):

Der Heterocyclus **10** wird dann zum Schluss mit 2-Acetylthiophen (**19**), welches durch Lithiumdiisopropylamid als Enolat **20** vorliegt, durch eine Aldoladdition zur Zielverbindung **11** umgesetzt.



**Abbildung 22:** Aldoladdition von **10**

Bevor diese Reaktion mit **10** durchgeführt wurde, wurde die Aldoladdition am Benzophenon (**21**) versucht, da nur geringe/ begrenzte Mengen vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**) zur Verfügung standen.



**Abbildung 23:** Aldoladdition von **21**

## Hauptteil

Nach vier erfolglosen Ansätzen wurde Soda statt dem Ammoniumchlorid zur Aufarbeitung verwendet, aber auch das brachte nicht das gewünschte Produkt **22**.

Egal ob 5%-Ammonchloridlösung oder Soda für die Aufarbeitung verwendet wurde, die  $^1\text{H}$ -NMR-Überprüfung und Dünnschichtchromatographie zeigte, dass kein Produkt **22** entstanden ist, sondern nur die Edukte zu sehen sind.

Daher wurde die Aldoladdition vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**) mit dem 2-Acetylthiophen (**19**) nicht versucht.

### 2) Synthesewege:

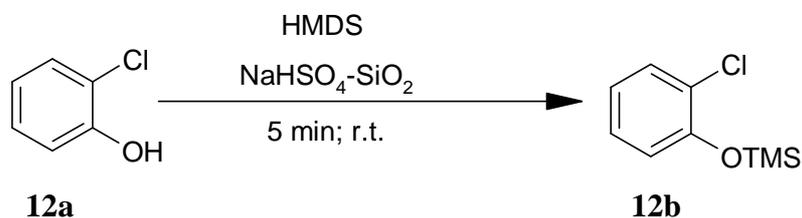
#### 1. Herstellung vom 2-(Trimethylsilyl)phenyl Trifluormethansulfonat (**12**):

Laut Literatur wird die Herstellung vom o-silyl-aryltriflat (**12**) als eine Vierstufen-Synthese, mit einer Ausbeute von 81 % unter 4 h Reaktionszeit, beschrieben [15].

Die Reaktionen wurden unter Argongasatmosphäre durchgeführt.

Als Fließmittel für die Dünnschichtchromatographie wurde Petrolether- Ethylacetat (9:1) verwendet.

a) 1. Schritt = (2-Chlorphenoxy)trimethylsilan (**12b**) herstellen [15]:



**Abbildung 24:** Herstellung von **12b** [15]

Es wird Natriumhydrogensulfat, welches auf Kieselgel aufgezogen wurde und als Katalysator vorhanden ist, vorgelegt und 2-Chlorphenol (**12a**) (1 Äquivalent) wird dazugegeben.

## Hauptteil

Dann gibt man tropfenweise Hexamethyldisilazan (1 Äquivalent) dazu. HMDS dient als Base und deprotoniert das Phenol. Außerdem überträgt es noch die Silylgruppe an das Phenolat und das entstandene Trimethylsilylkation ist sehr stabil.

Die Mischung wird für 5 min bei Raumtemperatur unter Argongasatmosphäre gerührt und dann mit Dichlormethan verdünnt. Es wird filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und man erhält das Produkt (**12b**) laut Literatur als farbloses Öl (98 %) [15].

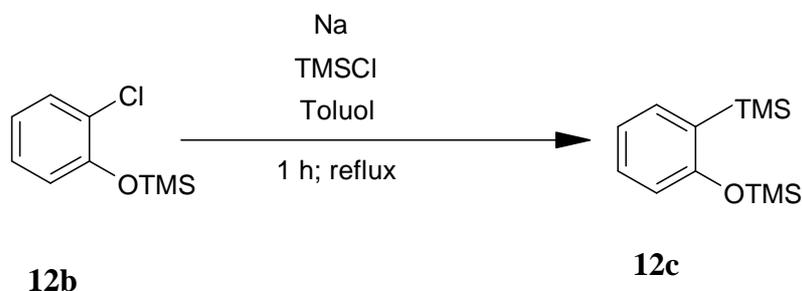
Die Struktur des Produkts **12b** konnte mittels  $^1\text{H}$ -NMR (*siehe Tabelle 1/ Abbildung 28*) bestätigt werden.

Die unterschiedlichen Reaktionszeiten ergaben jedoch keinen wesentlichen Unterschied bezüglich meiner Ausbeute.

Bei mf008, mf010, mf012 und mf017 ist das Produkt **12b** laut  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in Ordnung, jedoch ist bei mf010 noch Lösungsmittel vorhanden.

Außerdem ist noch bei mf014 neben dem Produkt **12b** eine nicht bekannte Verunreinigung zu erkennen.

b) 2. Schritt = Trimethyl[2-(trimethylsilyl)phenoxy]silan (**12c**) herstellen [15]:



**Abbildung 25:** Herstellung von **12c** [15]

Unter Argongasatmosphäre wird metallisches Natrium (2.09 Äquivalent) mit frisch destilliertem Toluol versetzt und solange unter Rückfluss erhitzt, bis das metallische Natrium geschmolzen ist. Das metallische Natrium liegt in zweifacher Menge vor. Es reagiert einerseits mit dem Chlortrimethylsilan und andererseits mit dem Chloratom vom (2-Chlorphenoxy)trimethylsilan (**12b**). Es entsteht unter anderem Natriumchlorid.

## Hauptteil

Dann gibt man tropfenweise Chlortrimethylsilan (0.6 Äquivalent) dazu und erhitzt weiter für 15 min unter Rückfluss.

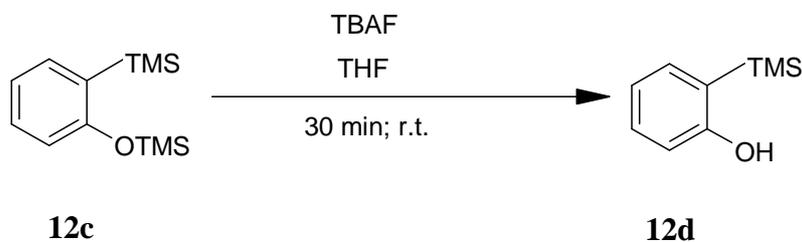
Zum (2-Chlorphenoxy)trimethylsilan (**12b**) (1 Äquivalent) kommt ebenfalls tropfenweise Chlortrimethylsilan (0.6 Äquivalent) dazu und man überführt diese Lösung in den Reaktionskolben. Die Mischung wird für 45 min unter Rückfluss erhitzt und wenn sie Raumtemperatur erreicht hat, filtriert man sie. Es wird mit Toluol und Hexan nachgewaschen und das Lösungsmittel mit dem Rotavapor entfernt. Man erhält das Produkt **12c** laut Literatur als farbloses Öl (96 %) [15].

Das Produkt **12c** wurde mittels  $^1\text{H}$ -NMR (*siehe Tabelle 2/ Abbildung 29*) nachgewiesen.

Die Zeitunterschiede während der Reaktion zeigten kaum Unterschiede, außer das bei mf012, welches für 2 h unter Rückfluss gerührt wurde, noch ein Nebenprodukt mit ~20 % entstanden ist.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von mf008, mf010, mf014 und mf017 zeigt, dass das Produkt **12c** in Ordnung ist, wobei in mf008 noch Tetrahydrofuran, in mf010 und mf014 noch Toluol vorhanden ist.

c) 3. Schritt = 2-(Trimethylsilyl)phenol (**12d**) herstellen [15]:



**Abbildung 26:** Herstellung von **12d** [15]

Zur gerührten Lösung von Trimethyl[2-(trimethylsilyl)phenoxy]silan (**12c**) (1 Äquivalent) in frisch destilliertem Tetrahydrofuran wird tropfenweise Tetrabutylammoniumfluorid (1 Äquivalent) dazugegeben. Das Trimethylsilyl am Sauerstoffatom wird durch das Fluorid abgespalten und es entsteht das Tetrabutylammoniumphenolat. Durch die danach folgende wässrige Aufarbeitung erhält man dann das Phenol.

## Hauptteil

Die Mischung wird für 30 min bei Raumtemperatur unter Argon gerührt und dann durch eine kurze Säule, die mit Kieselgel gefüllt ist, filtriert.

Es wird mit Hexan- Ethylacetat (9:1) nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält das Produkt **12d** laut Literatur als schwach gelbes Öl (96 %) [15].

Eine Erkenntnis dieser Diplomarbeit war, dass die Menge von 1 Äquivalent TBAF, wie laut Literatur angegeben, große Probleme in der Aufarbeitung bereitete [15].

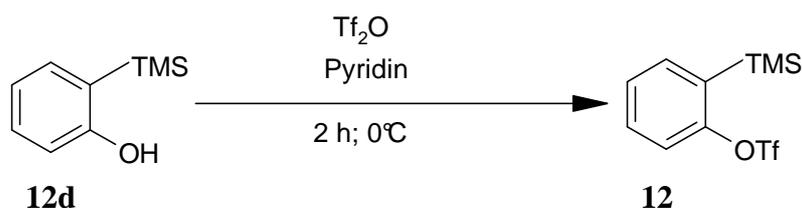
Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (*siehe Tabelle 3/ Abbildung 30*) bestätigte zwar das Produkt **12d**, aber zeigt auch noch das Vorhandensein eines Tetrabutylammoniumsignals. Trotz mehrerer Nachbehandlungen, wie zum Beispiel nochmals abnutschen durch eine Säule mit Kieselgel oder ausschütteln mit 5%-Ammonchloridlösung, war das Tetrabutylammoniumsignal immer noch vorhanden.

Es stellte sich heraus, dass eine Menge von 0.1-0.49 Äquivalent TBAF bessere Ergebnisse brachte, denn dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zufolge ist das Produkt ohne Tetrabutylammoniumsignal als Verunreinigung entstanden. Durch diese Erkenntnis war die Auf- /Weiterverarbeitung wesentlich leichter und gleichzeitig war es auch noch kostengünstiger.

Die NMR-Spektren von mf008, mf014 und mf017 zeigten das Produkt **12d**, wobei in mf014 auch noch Lösungsmittel zu sehen ist.

Das Spektrum von mf010 zeigt noch, dass Tetrabutylammoniumhydroxid in der Probe vorhanden ist und jenes von mf012 zeigt zwar das Produkt **12d**, aber es ist auch noch ein anderes Produkt entstanden, was aber nicht das Tetrabutylammoniumsignal ist.

d) 4. Schritt = 2-(Trimethylsilyl)phenyl trifluormethansulfonat (**12**) herstellen [15]:



**Abbildung 27:** Herstellung von **12** [15]

## Hauptteil

Unter Argongasatmosphäre wird die Lösung von 2-(trimethylsilyl)phenol (**12d**) (1 Äquivalent) in frisch destilliertem Dichlormethan auf 0°C abgekühlt.

Man gibt tropfenweise frisch destilliertes Pyridin (1.1 Äquivalent) und dann noch Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.1 Äquivalent) dazu.

Das Pyridin bildet möglicherweise einen Aktivester mit dem Trifluormethansulfonsäureanhydrid. Die Hydroxylgruppe greift an und das Triflat geht als Abgangsgruppe weg.

Die Mischung wird für 2 h bei 0°C unter Argon gerührt. Dann gibt man gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser dazu.

Die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert und die gesammelten, organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird mit dem Rotavapor entfernt.

Man erhält das Produkt **12** laut Literatur als farbloses Öl (90 %) [15].

Durch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wurde das Produkt **12** bestätigt (*siehe Tabelle 4/Abbildung 31*).

Das Spektrum von mf008 zeigt das Produkt **12**, während bei mf010 noch immer das Tetrabutylammoniumsignal zu sehen ist.

Im Spektrum von mf012 sieht man zwar das Produkt **12**, aber auch noch das Phenol.

In den Spektren von mf014 und mf017 ist das Produkt **12** zwar vorhanden, aber auch noch eine unbekannte Verunreinigung.

Da es die Vermutung gab, dass das Pyridin nicht ganz trocken war, wurde dieser Schritt einmal mit Dimethylaminopyridin statt Pyridin versucht.

Jedoch brachte das auch keine Verbesserung der Ergebnisse.

## Hauptteil

e) Tabellen 1-4:

**Abbildung 28:** Tabelle 1:

<b>Ansatz (1.Schritt)</b>	<b>2- Chlorphenol (mmol)</b>	<b>HMDS (mmol)</b>	<b>NaHSO4- SiO2 (g)</b>	<b>Temperatur (C°)</b>	<b>Zeit</b>	<b>Ausbeute (%(mmol))</b>
<b>Mf008</b>	15.56	15.56	0.08	r.t.	5 min	107.26% (16.69)
<b>Mf010</b>	15.56	15.56	0.08	r.t.	1 h	111.44% (17.34)
<b>Mf012</b>	15.56	15.56	0.08	r.t.	30 min	107.58% (16.74)
<b>Mf014</b>	15.56	15.56	0.08	r.t.	1 h	111.63% (17.37)
<b>Mf017</b>	15.56	15.56	0.08	r.t.	1 h	98.14% (15.27)

**Abbildung 29:** Tabelle 2:

<b>Ansatz (2.Schritt)</b>	<b>(2Chlorphenoxy)- trimethylsilan (mmol)</b>	<b>Natrium (mmol)</b>	<b>Chlortrimethyl silan (mmol)</b>	<b>Temperatur (C°)</b>	<b>Zeit</b>	<b>Ausbeute (%(mmol))</b>
<b>Mf008</b>	16.02	33.49	9.57	reflux	1 h 15	96.25% (15.42)
<b>Mf010</b>	16.53	34.36	9.94	reflux	1 h 25	110.65% (18.29)
<b>Mf012</b>	15.85	33.06	9.48	reflux	2 h	86.31% (13.68)
<b>Mf014</b>	16.79	35.23	10.03	reflux	1 h 40	92.97% (15.61)
<b>Mf017</b>	14.91	31.32	8.93	reflux	1 h 15	98.99% (14.76)

Hauptteil

Abbildung 30: Tabelle 3:

<i>Ansatz (3.Schritt)</i>	<i>Trimethyl[2- (trimethylsilyl) phenoxy]silan (mmol)</i>	<i>TBAF (mmol)</i>	<i>TBAF-Äquivalent (bezogen auf Edukt)</i>	<i>Temperatur (C°)</i>	<i>Zeit</i>	<i>Ausbeute (%(mmol))</i>
<b>Mf008</b>	15.10	7.38	0.49	r.t	40 min	96.23% (14.53)
<b>Mf010</b>	16.73	16.71	1	r.t	1 h	132.22% (22.12)
<b>Mf012</b>	13.35	1.34	0.1	r.t.	1 h 30	116.78% (15.59)
<b>Mf014</b>	15.20	1.53	0.1	r.t.	2 h	105.46% (16.03)
<b>Mf017</b>	14.34	1.42	0.1	r.t.	1 h	115.06% (16.50)

Abbildung 31: Tabelle 4:

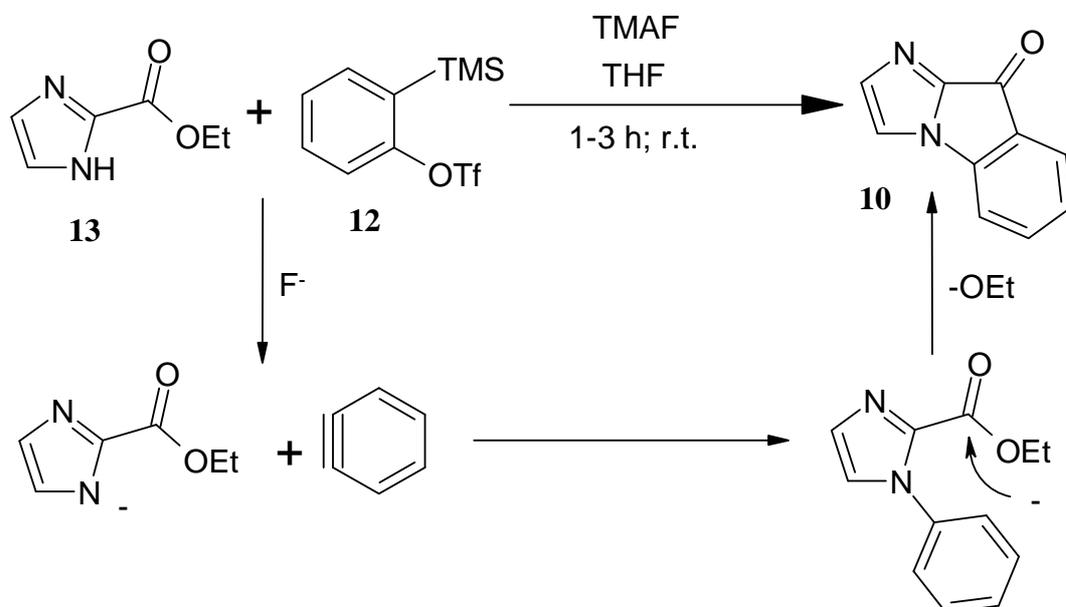
<i>Ansatz (4.Schritt)</i>	<i>2(trimethylsilyl)- phenol (mmol)</i>	<i>Tf2O (mmol)</i>	<i>Pyridin (P) oder Dimethylaminopyridin (D) (mmol)</i>	<i>Temperatur (C°)</i>	<i>Zeit</i>	<i>Ausbeute (%(mmol))</i>
<b>Mf008</b>	14.22	15.63	P; 15.68	0°	2 h	84.04% (11.95)
<b>Mf010</b>	21.88	24.07	P; 24.02	0°	2 h	87.16% (19.07)
<b>Mf012</b>	15.03	16.52	P; 16.56	0°	2 h	76.71% (11.53)
<b>Mf014</b>	15.18	19.74	P; 16.69	0°	2 h	72.66% (11.03)
<b>Mf017</b>	16.19	17.79	D; 17.84	0°	2 h	106.18% (17.19)

## 2. Herstellung vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**) durch die Umsetzung von Imidazol-2-carbonsäureester (**13**) mit dem o-silyl-aryltriflat (**12**):

In der Literatur wird beschrieben, dass der Heterocyclus **10** durch die Reaktion von Imidazol-2-carbonsäureethylester (**13**) mit ortho-Silylaryltriflat (**12**) in Anwesenheit von Tetramethylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran zu 59 % entstanden ist [14].

Die Reaktion wurde unter Argongasatmosphäre durchgeführt und als Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie diente Ethylacetat.

### a) Herstellung vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**) [14]:



**Abbildung 32:** Herstellung von **10** [14]

Zur Lösung von 2-Imidazolcarbonsäureethylester (**13**) (1 Äquivalent) und Tetramethylammoniumfluorid (2.5 Äquivalent) in frisch destilliertem Tetrahydrofuran gibt man das ortho-Silyl-Aryltriflat (**12**) (1.1 Äquivalent) und rührt für 1-3 h bei Raumtemperatur unter Argon. Das mild-basische Fluorid vom Tetramethylammoniumfluorid induziert eine Deprotonierung vom Imidazol-Stockstoffatom und generiert das Benzin aus dem o-Silyl-Aryltriflat. Dann kommt es zu einer nukleophilen Delokalisation vom Anion und es kommt zum Ringschluss.

## Hauptteil

Danach wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Zuletzt wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und man erhält das Produkt **10** laut Literatur mit einer Ausbeute von 59 % [14].

Durch das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnte das Produkt **10** (*siehe Tabelle 5/ Abbildung 34*) zwar nachgewiesen werden, jedoch mit einer viel geringeren Ausbeute als in der Literatur angegeben [14].

Das Spektrum von mf009 zeigt ein Polymer, das Produkt **10** und den Ester, wobei man das reine Produkt (24.74 %) mittels Säule gewinnen konnte. Bei mf011 war neben dem schon erwähnten auch noch das Tetraethylammoniumsignal vorhanden, wobei man auch hier mit Hilfe der Säule das reine Produkt **10** (16.25 %) gewinnen konnte. Bei mf013 konnte man nach der Säule auch das reine Produkt **10** erhalten (13.72 %), jedoch zeigt das Spektrum auch noch das Aceton vorhanden ist. Die Spektren mf015 und mf017 zeigten nach der Säule zwar auch das Produkt **10** (15.79 % +15.61 %), aber es ist verunreinigt mit einer unbekannt Substanz.

### b) Analytische Interpretation vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on:

Das Protonenresonanzspektrum zeigt im Aromatenbereich Signale für 6 Protonen, wobei die Wasserstoffe H-8 (7,65 ppm), H-6 (7,53 ppm), H-3 (7,41 ppm) und H-5 (7,16 ppm) perfekt getrennt zur Resonanz kommen. Die Wasserstoffe H-7 und H-2 liefern ein Multiplett, das mit dem Lösungsmittelsignal bei 7,26 ppm überlagert detektiert wird.

Das Kohlenstoffresonanzspektrum zeigt im Aromatenbereich Signale für 6 Methinkohlenstoffe und für 3 quartäre Kohlenstoffe. Das Signal des Carbonylkohlenstoffs (C-9) bei 177,69 ppm fehlt, kann aber aus dem HMBC-Spektrum ermittelt werden.

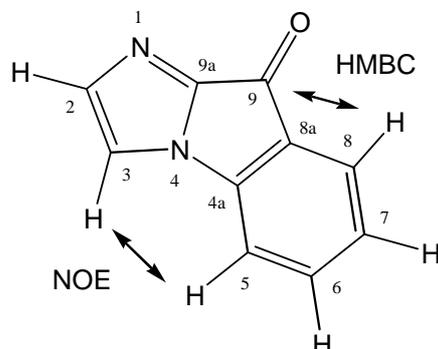
Die Aufnahme des COSY-Spektrum ermöglicht die Zuordnung der Protonensignale. Man erkennt zwei Kopplungssysteme: einen 1,2-substituierten Phenylring und einen 1,2-substituierten Imidazolring.

Das HSQC-Spektrum ermöglicht anhand der Korrelationssignale die Zuordnung der Methinkohlenstoffe zu den direkt daran gebundenen Wasserstoffen, deren relative Stellung ja aus dem COSY-Spektrum ermittelt wurde.

Die Verknüpfung der Ringsysteme kann durch Interpretation der Korrelationssignale im HMBC-Spektrum nachgewiesen werden. Ein Schlüsselsignal ist die Konnektivität zwischen dem Carbonylkohlenstoff und dem vicinal benachbarten Wasserstoff H-8 im Phenylring.

## Hauptteil

Der quartäre Kohlenstoff C-4a liefern Korrelationssignale zu den vicinalen Wasserstoffen H-6 und H-8, der quartäre Kohlenstoff C-8a zu den vicinalen Wasserstoffen H-5 und H-7 und der quartäre Kohlenstoff C-9a zu den vicinalen Imidazol-Protonen H-2 und H-3.



**Abbildung 33:** Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**)

Abschließend wurde noch ein NOESY-Spektrum gemessen, das die räumliche Nähe von nichtkoppelnden Protonen indiziert. anhand dieser Messung konnte zwischen den beiden Imidazol-Protonen unterschieden werden und somit auch die Zuordnung der Imidazol-Kohlenstoffe gesichert werden.

Somit ergibt sich aus den gesammelten Spektraldaten zweifelsfrei die im Formelbild angegebene Konstitution der analysierten Verbindung.

c) Tabelle 5:

**Abbildung 34:** Tabelle 5:

<b>Ansatz</b>	<b>Imidazolcarbon- säureester (mmol)</b>	<b><i>o</i>-silyl- aryltriflat (mmol)</b>	<b>TMAF (mmol)</b>	<b>Temperatur (C°)</b>	<b>Zeit</b>	<b>Ausbeute (%(mmol))</b>
<b>Mf009</b>	3.92	4.32	9.77	r.t.	16 h	24.74% (0.97)
<b>Mf011</b>	10.77	11.83	26.95	r.t.	16 h	16.25% (1.75)
<b>Mf013</b>	10.35	11.35	25.76	r.t.	17 h	13.72% (1.42)
<b>Mf015</b>	9.56	10.54	23.94	r.t.	18 h	15.79% (1.51)
<b>Mf018</b>	10.70	11.76	26.73	r.t.	20 h	15.61% (1.67)

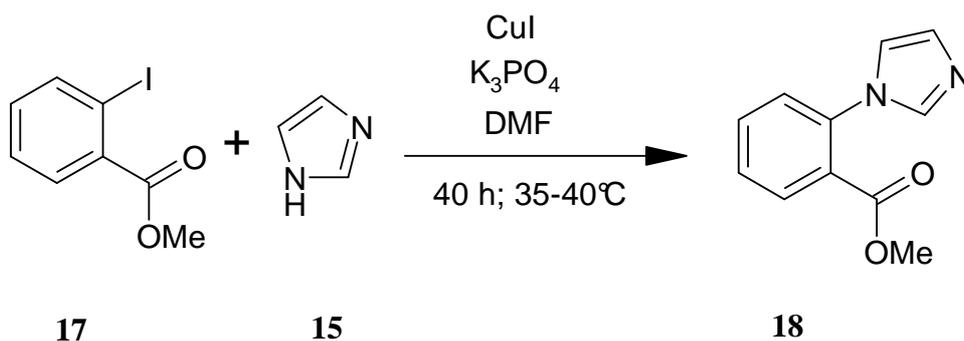
### 3. N-Arylierung vom Methyl 2-Iodobenzoat (**17**):

Da meine gewonnenen Ausbeuten vom Heterocyclus **10** durch die bisher beschriebenen Synthesewege leider sehr gering waren, wurde nach einer Alternative in der Herstellung des Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**) gesucht.

Der Literatur zufolge wurde die N-Arylierung in Abwesenheit eines Liganden am Ethyl 4-Iodobenzoat (**14**) mit dem 1,3-Imidazol (**15**) beschrieben und zwar mit einer Ausbeute von 91 % [16].

Daher wurde versucht das Methyl 2-Iodobenzoat (**17**) mit dem 1,3-Imidazol (**15**) unter Argon umzusetzen. Als Fließmittel für die Dünnschichtchromatographie wurde Ethylacetat verwendet. Das entstandene Produkt (**18**) wollte man dann durch Erhitzen zum Heterocyclus **10** cyclisieren lassen.

#### a) Durchführung:



**Abbildung 35:** Herstellung von **18**

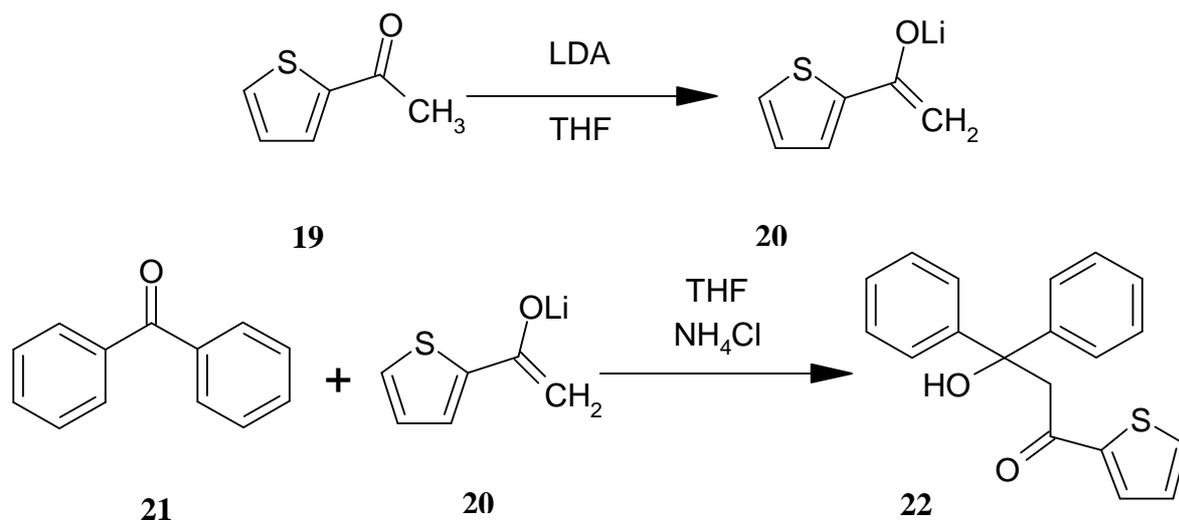
Man wiegt das Kupferiodid (0.2 Äquivalent), das Kaliumphosphat (2 Äquivalent), das Imidazol (**15**) (1.4 Äquivalent) und das Aryliodid (**17**) (1 Äquivalent) ein und gibt frisch destilliertes Dimethylformamid dazu. Kupferiodid wird katalytisch eingesetzt und das Kupfer-I wird zum Kupfer-II oxidiert, während ein Imidazolradikalanion entsteht. Kaliumphosphat fungiert als Base. Es kommt zu einer Kopplungsreaktion.

Die Mischung wird für 40 h bei 40°C unter Argon gerührt und dann mit Ethylacetat verdünnt. Es wird im Anschluss durch eine kurze Säule, die mit Kieselgel gefüllt ist, abgenutscht und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird bei reduziertem Druck entfernt.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum und laut Dünnschichtchromatographie sieht man jedoch nur die Edukte mit Dimethylformamid und kein Produkt **18**. Daher wurde auch nicht zum Heterocyclus **10** cyclisiert.

**4. Aldoladdition:**

Die Reaktion wurde unter Argon durchgeführt und als Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie wurde Petrolether- Ethylacetat (9:1) verwendet.

**a) Aldoladdition vom Benzophenon (**21**) mit 2-Acetylthiophen (**19**):**

**Abbildung 36:** Herstellung von **22**

2-Acetylthiophen (**19**) (1 Äquivalent) wird mit frisch destilliertem Tetrahydrofuran versetzt und unter Argon auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt mittels Trockeneis.

In einem anderen Kolben wird frisch destilliertes Diisopropylamin (1.09 Äquivalent) in frisch destilliertem Tetrahydrofuran auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und man gibt Butyllithium (1 Äquivalent) unter Argongasatmosphäre dazu. Das entstandene Lithiumdiisopropylamid wird zum **19** getropft und es wird für 1 h bei  $\sim -5^\circ\text{C}$  unter Argon gerührt. Das 2-Acetylthiophen (**19**) wird durch das Lithiumdiisopropylamid, welches als Base wirkt, in die Enolatform **20** überführt.

Diese Mischung überführt man in einen Kolben, der mit Benzophenon (1 Äquivalent) und frisch destilliertem Tetrahydrofuran gefüllt ist. Es wird für 2 h unter Argongasatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird die Mischung in einen Kolben getropft, der mit 5%iger Ammonchloridlösung (im Überschuss) gefüllt ist. Durch die wässrige Aufarbeitung erhält man das Phenol.

Es wird zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird mit vermindertem Druck entfernt.

## Hauptteil

Durch das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum und Dünnschichtchromatographie konnte festgestellt werden, dass keine Umsetzung erfolgt ist, denn es sind nur die Edukte und kein Produkt **22** vorhanden.

Dadurch, dass die Aldoladdition mit dem Benzophenon (**21**) fehlschlug, wurde sie nicht mit dem Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**) versucht.

### 5. Konklusion:

Die wichtigste Erkenntnis dieser Diplomarbeit war, dass bei der Herstellung vom o-silyl-aryltriflat (**12**) im 3. Schritt 0.1-0.49 Äquivalente statt 1 Äquivalent Tetrabutylammoniumfluorid, wie in der Literatur angegeben [15], bessere Ergebnisse brachte und die Aufarbeitung leichter war, da kein Tetrabutylammoniumhydroxid mehr vorhanden war in Schritt 4 und der Weiterverarbeitung zum Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**).

Die Schritte in der Herstellung des o-silyl-aryltriflats (**12**) waren zwar reproduzierbar, aber es konnten nicht die gleichen Ausbeuten, wie in der Literatur [15] angegeben wurden, erreicht werden.

Dadurch dass die Aldoladdition mit dem Benzophenon (**21**) und 2-Acetylthiophen (**19**) nicht funktioniert hat, wurde sie nicht mehr mit dem Heterocyclus **10** probiert und damit das Ziel dieser Diplomarbeit nicht erreicht.

Jedoch konnte mit Hilfe von den Protonen- und Kohlenstoffresonanzspektren, sowie den HSQC-, HMBC-, COSY und NOESY-Spektren die vollständige Struktur vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**) aufgeklärt werden.

### 3) Experimenteller Teil:

#### 1) Geräte und Methoden:

##### 1. Glasgeräte:

Alle Glasgeräte und Magnetstäbe wurden vor der Verwendung im Trockenschrank bei ~150°C für mindestens 2h getrocknet und im Exicator gegeben um abzukühlen.

Zum Schluss wurden sie evakuiert und mit der Argonanlage über einen Schlauch verbunden. Alle Reaktionen erfolgten unter Argongasatmosphäre. Der Transfer von Reagenzien erfolgte mittels Spritzen und Nadeln.

##### 2. Lösungsmittel und Reagenzien:

Das Lösungsmittel Tetrahydrofuran und Toluol wurde mit Natrium und Benzophenon, das als Indikator dient, unter Argon getrocknet und immer frisch destilliert verwendet.

Das Lösungsmittel Dimethylformamid wurde mit Calciumhydrid unter Argongasatmosphäre getrocknet und immer frisch destilliert verwendet.

Diisopropylamin und Pyridin wurde mit Kaliumhydroxid unter Argon getrocknet und immer frisch destilliert verwendet.

Dichlormethan wurde mit Siccapent unter Argon getrocknet und immer frisch destilliert verwendet.

##### 3. Käuflich erworbene Substanzen:

Von einem Großanbieter wurde 2-Chlorphenol (**12a**), HMDS, Trifluormethansulfonsäureanhydrid, 2-Imidazolcarbonsäureethylester (**13**), Tetramethylammoniumfluorid, Tetrabutylammoniumfluorid, Methyl 2-Iodbenzoat (**17**) und 2-Acetylthiophen (**19**) käuflich erworben.

### 4. Dünnschichtchromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigfolien, die mit Kieselgel beschichtet sind, von der Firma Merck (DC Kieselgel 60 F254) verwendet.

Bei der Herstellung vom 2-(Trimethylsilyl)phenyl Trifluormethansulfonat (**12**) und der Aldoladdition wird bei der DC-Kontrolle Petrolether- Ethylacetat (10ml; 9:1) als mobile Phase genommen.

Dagegen wird bei der Herstellung vom Imidazo[1,2-a]indol-9-on (**10**) und bei der N-Arylierung Ethylacetat (10ml) für die DC-Kontrolle als Fließmittel verwendet.

Es wurde unter UV-254 nm detektiert.

### 5. Säulenchromatographie:

Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 verwendet. Das Kieselgel wurde mit Petrolether-Ethylacetat (1:1) aufgeschlemmt und mit Klopfen in die Säule gebracht. Die verwendeten, gepackten Säulen wurden vor der Trennung drei Mal mit Petrolether- Ethylacetat (1:1) durchgespült, um die Säule noch dichter und ohne Lufteinschlüsse zu bekommen.

Die Fraktionen, die pro Eprovette gesammelt wurden, enthielten 20-25ml.

### 6) NMR:

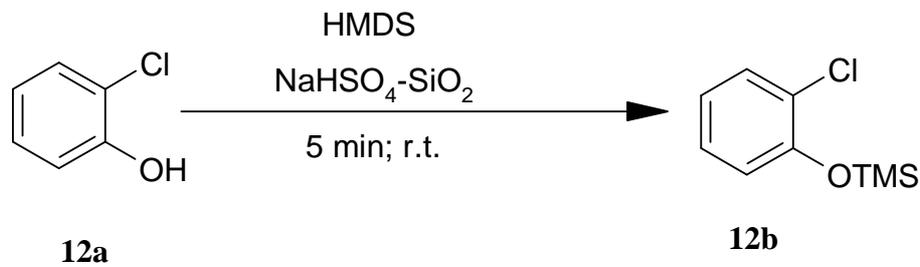
Die  $^1\text{H}$ - und die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mittels dem Bruker Avance DPx200 bzw. Bruker Avance 500, Kernresonanzspektrometer erfasst. Durch das Lösungsmittelsignal vom deuterierten Chloroform, dessen Peak im  $^1\text{H}$ -NMR bei  $\delta$  7.26 ppm und beim  $^{13}\text{C}$ -NMR bei  $\delta$  77.00 ppm erscheint, erfolgte die Eichung der ppm-Skala.

Für die Auswertung werden die Abkürzungen s (= Singulett), d (= Duplett), t (= Triplett), m (= Multipllett), dd (= Duplett von Duplett) und dt (= Duplett von Triplett) verwendet.

**2) Herstellungen:**

**1. Herstellung des 2-(Trimethylsilyl)phenyl Trifluormethansulfonats (**12**) (mf008) [15]:**

a) 1. Schritt = (2-Chlorphenoxy)trimethylsilan (**12b**) herstellen:



**Abbildung 37:** Herstellung von **12b** [15]

Zuerst wird 2-Chlorphenol (**12a**) (2.00 g; 15.56 mmol; 1 Äquivalent) in einen Kolben eingewogen und dann kommt  $\text{NaHSO}_4\text{SiO}_2$  (0.09 g) dazu. Unter Argongasatmosphäre wird zu der Mischung tropfenweise Hexamethyldisilazan (3.22 ml; 15.56 mmol; 1 Äquivalent) dazugegeben und für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Mischung mit Dichlormethan (8 ml) verdünnt, filtriert und mit Dichlormethan (8 ml) nachgewaschen.

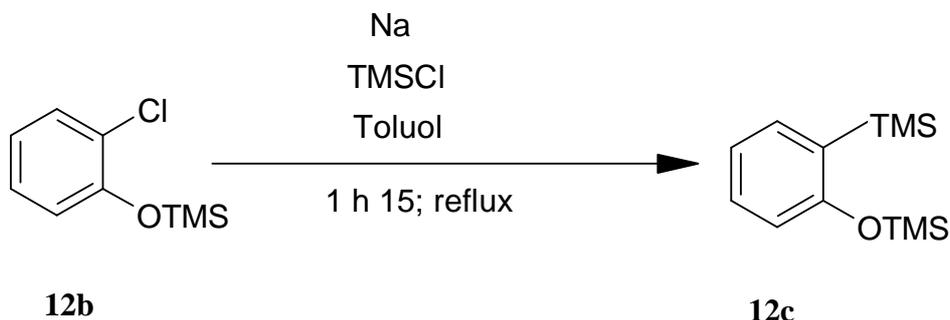
Am Schluss wird das Lösungsmittel mit vermindertem Druck entfernt.

Mittels DC (Petrolether- Ethylacetat 9:1) sieht man einen schwachen Spot (=“Fleck“) bei einem  $R_f$ -Wert von 0.46, welches das 2-Chlorphenol ist. Dazu sieht man noch einen stärkeren Spot bei einem  $R_f$ -Wert von 0.90, was das gewünschte Produkt **12b** ist.

Man erhält das Produkt **12b** (3.351 g; 107.26 %;  $R_f=0.90$ ) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.35 (dd; 1H;  $J = 7.9$  und  $1.6$  Hz; H-6), 7.13 (dt; 1H;  $J = 7.7, 7.7$  und  $1.6$  Hz; H-4), 6.91 (dt; 1H;  $J = 7.6, 7.6$  und  $1.6$  Hz; H-5), 6.89 (dd; 1H;  $J = 7.9$  und  $1.6$  Hz; H-3), 0.30 (s; 9H; OTMS)

b) 2. Schritt = Trimethyl[2-(trimethylsilyl)phenoxy]silan (**12c**) herstellen:



**Abbildung 38:** Herstellung von **12c** [15]

Es wird vorsichtig metallisches Natrium (0.77 g; 33.49 mmol; 2.09 Äquivalent) in einen 2-Halsmetallierkolben gegeben. Dieses versetzt man mit frisch destilliertem Toluol (20 ml) und rührt bei 130°C unter Arongasatmosphäre bis das Natrium geschmolzen ist. Danach kommt Chlortrimethylsilan (1.21 ml; 9.57 mmol; 0.6 Äquivalent) dazu und man rührt 15 min bei 130°C unter Argon weiter.

In einen Kolben mit (2-Chlorphenoxy)trimethylsilan (**12b**) (3.215 g; 16.02 mmol; 1 Äquivalent) unter Argon kommt ebenfalls Chlortrimethylsilan (1.21 ml; 9.57 mmol; 0.6 Equivalent) und danach überführt man diese Lösung mittels Spritze in den Metallierkolben.

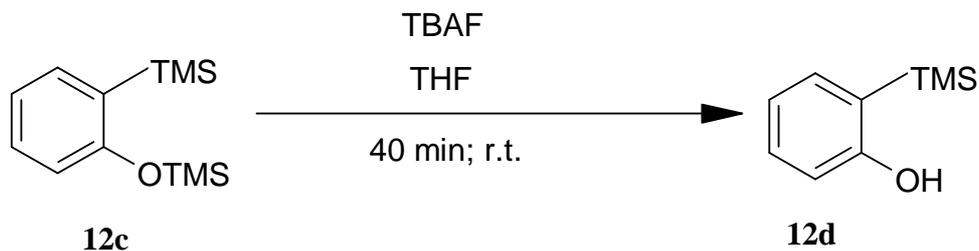
Unter Argongasatmosphäre wird diese Mischung für 1h bei 130°C unter Rückfluss gerührt und dann abgenutscht. Es wird mit Toluol (10 ml) nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Durch die Dünnschichtchromatographie (Petrolether- Ethylacetat 9:1) sieht man einen Spot bei dem Rf-Wert von 0.96, wobei es sich um **12c** handelt.

Man erhält das Produkt **12c** (3.677 g; 96.25 %; Rf=0.96) als schwach-gelbes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.37 (dd; 1H; J = 7.3 und 1.9 Hz; H-6), 7.24 (ddd; 1H; J=7.9, 7.3 und 1.9 Hz; H-4), 6.93 (dt; 1H; J = 7.3, 7.3 und 1.0 Hz; H-5), 6.75 (d; 1H; J = 7.9 und 1.0 Hz; H-3), 0.32 (s; 9H; OTMS), 0.25 (s; 9H; TMS)

c) 3. Schritt = 2-(Trimethylsilyl)phenol (**12d**) herstellen:



**Abbildung 39:** Herstellung von **12d** [15]

Unter Argonatmosphäre versetzt man Trimethyl[2-(trimethylsilyl)phenoxy]silan (**12c**) (3.6 g; 15.10 mmol; 1 Äquivalent) mit frisch destilliertem Tetrahydrofuran (18 ml).

In einem anderen Kolben wird Tetrabutylammoniumfluorid (1.93 g; 7.38 mmol; 0.49 Äquivalent) eingewogen und unter Argon mit frisch destilliertem Tetrahydrofuran (10 ml) versetzt. Diese Lösung wird mittels Spritze tropfenweise in den Reaktionskolben überführt und mit frisch destilliertem Tetrahydrofuran (3 ml) nachgewaschen.

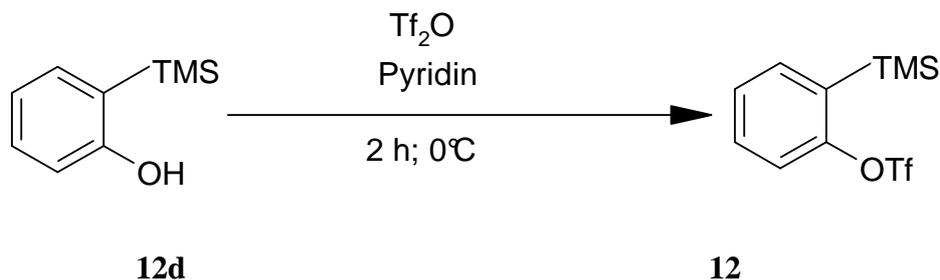
Die Mischung wird für 40 min bei Raumtemperatur unter Argon gerührt und dann abgenutscht mit einer Nutsche, die mit Kieselgel (~4 cm) gefüllt ist. Es wird mit Petrolether-Ethylacetat (40 ml; 9:1) nachgewaschen und das Lösungsmittel mit vermindertem Druck entfernt.

Anhand der DC (Petrolether- Ethylacetat 9:1) sieht man einen deutlichen Spot bei einem Rf-Wert von 0.57, wobei es sich um **12d** handelt.

Man erhält das Produkt **12d** (2.417 g; 96.23 %; Rf=0.57) als gelb- oranges Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.37 (dd; 1H; J = 7.3 und 1.6 Hz; H-6), 7.24 (dt; 1H; J = 7.7, 7.7 Hz und 1,6 Hz; H-4), 6.93 (t; 1H; J = 7.7 Hz; H-5), 6.68 (d; 1H; J = 8.2 Hz; H-3), 5.18 (s; 1H; OH), 0.31 (s; 9H; TMS)

d) 4.Schritt = 2-(Trimethylsilyl)phenyl Trifluormethansulfonat (**12**) herstellen:



**Abbildung 40:** Herstellung von **12** [15]

Unter Argongasatmosphäre wird 2-(Trimethylsilyl)phenol (**12d**) (2.365 g; 14.22 mmol; 1 Äquivalent) mit frisch destilliertem Dichlormethan (38 ml) versetzt und auf 0°C abgekühlt. Zuerst gibt man mit einer Spritze tropfenweise frisch destilliertes Pyridin (1.27 ml; 15.68 mmol; 1.1 Äquivalent) und dann tropfenweise Trifluormethansulfonsäureanhydrid (2.58 ml; 15.63 mmol; 1.1 Äquivalent) dazu.

Die Mischung wird für 2 h bei 0°C unter Argon gerührt, wobei das Thermometer außerhalb des Kolbens ist.

Danach wird 3%-NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 ml) und Wasser (20 ml) dazugegeben.

Es wird mit Dichlormethan (3x15 ml) ausgeschüttelt und die organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Zuletzt wird das Lösungsmittel abrotiert.

Die DC (Petrolether- Ethylacetat 9:1) zeigte einen Spot mit dem R<sub>f</sub>-Wert von 0.88, welches **12** ist.

Man erhält das Produkt **12** (3.566 g; 84.04 %; R<sub>f</sub>=0.88) als braunes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.60 – 7.29 (m; 4H; H-3, H-4, H-5, H-6), 0.37 (s; 9H; TMS)

2) Herstellung des Imidazo[1,2-a]indol-9-ons (**10**) (mf009) [14]:

Da das gewonnene o-silyl-aryltriflat (**12**) vermutlich instabil ist, wurde es sofort nach der Herstellung mit dem Imidazol-2-carbonsäureethylester (**13**) umgesetzt.

a) Durchführung:

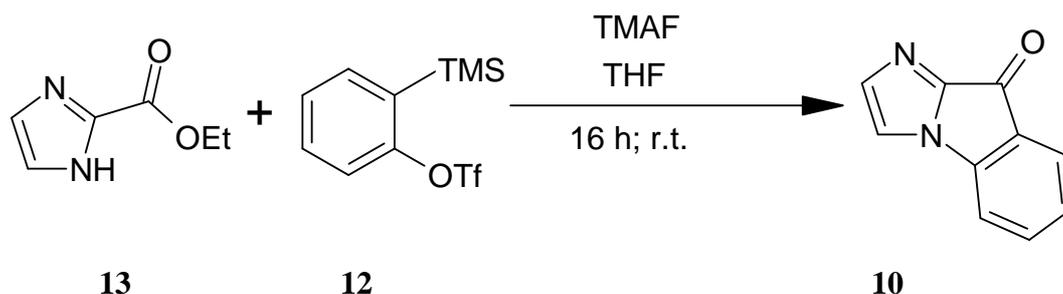


Abbildung 41: Herstellung von **10** [14]

Es werden Imidazol-2-carbonsäureethylester (**13**) (0.55 g; 3.92 mmol; 1 Äquivalent) und Tetramethylammoniumfluorid (0.81 g; 8.70 mmol; 2.22 Äquivalent) eingewogen und unter Argon mit frisch destilliertem Tetrahydrofuran (20 ml) versetzt.

In einem anderen Kolben wird 2-(Trimethylsilyl)phenyl Triflourmethansulfonat (**12**) (1.29 g; 4.32 mmol; 1.1 Äquivalent) mit frisch destilliertem Tetrahydrofuran (10 ml) versetzt und in den Reaktionskolben mittels Spritze tropfenweise überführt.

Die Mischung wird für 16 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt und danach mit Wasser (55 ml) verdünnt. Es wird mit Dichlormethan (3\*25 ml) ausgeschüttelt und die organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abrotiert.

Man erhält ein dunkles Öl (1.061 g; 158.93 %; Rf=0.36+0.64+0.94).

Laut <sup>1</sup>H -NMR (Spektrum mf009) ist das gewünschte Produkt **10** entstanden, daher wird mittels Säule aufgearbeitet.

## Experimenteller Teil

### b) Säulenchromatographie:

Das Rohprodukt (1.061 g) wird durch Flash- Chromatographie (63 g Kieselgel 60) gereinigt. Von Eprovette 1-13 wird mit Petrolether-Ethylacetat (1:1) und von Eprovette 14-53 mit Petrolether-Ethylacetat (1:2) und von Eprovette 54-79 mit Ethylacetat eluiert.

In den Eprovetten 1-3 ist ein Polymer (0.179 g; 26.79 %). Die DC (Ethylacetat) zeigte einen Spot mit einem Rf-Wert von 0.94.

In den Eprovetten 17-29 ist das gewünschte Produkt **10** (0.165 g; 24.74 %) (Spektrum mf009-b) enthalten, welches nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ein gelblicher Feststoff ist. Mittels DC (Ethylacetat) wurde ein Spot mit einem Rf-Wert von 0.61 sichtbar.

In den Eprovetten 31-56 befindet sich der Ester, also das Edukt (0.307 g; 45.92 %), welches einen Rf-Wert von 0.35 auf der DC (Ethylacetat) zeigte.

$^1\text{H}$ -NMR (500MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.65 (d; 1H; J = 7.3 Hz; H-8), 7.53 (t; 1H; J = 7.6 Hz; H-6), 7.41 (s; 1H; H-3), 7.27 (m; 1H; H-7), 7.25 (s; 1H; H-2), 7.16 (d; 1H; J = 7.9 Hz; H-5)

$^{13}\text{C}$ -NMR (125MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 177.69 (Cq; C-9 aus dem HMBC), 146.06 (Cq; C-9a), 141.45 (Cq; C-4a), 137.41 (CH; C-3), 135.49 (CH; C-6), 128.35 (Cq; C-8a), 127.25 (CH; C-7), 125.44 (CH; C-8), 114.96 (CH; C-2), 111.49 (CH; C-5)

## 4) Anhang:

### 1. Literaturverzeichnis:

- [1] Werner Müller-Esterl; *Biochemie- Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*; Spektrum Akademischer Verlag **2004**; 1. Auflage; Seite 377-391; Elsevier
- [2] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel; *Aktories/Förstermann/Hofmann/Starke- Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; Urban und Fischer **2005**, 9.Auflage, Seite 135-137 ; Elsevier
- [3] Thomas Gruber; *N-(3,3-Diphenylpropyl)-derivate spirocyclischer Aminosäuren mit GABA- analoger Struktur*; Diplomarbeit Universität Wien **2002**
- [4] Claudia Dellas; *Crashkurs Pharmakologie*; Urban und Fischer **2006**; 2.Auflage, Seite 267-272; Elsevier
- [5] Lars Richter; *Ranking Ligand Docking Poses by Geometric Scores: Application to the GABA<sub>A</sub>-Receptor*; Diplomarbeit Universität Wien
- [6] <http://www.sigmaaldrich.com/austria.html>; **2011**
- [7] J. Bormann; *Electrophysiology of GABA and GABAA receptor subtypes*; Trends Neurosci **1988**; 11, 112–116
- [8] Silvilotti, Nistri; *GABA receptor mechanisms in the central nervous system*; Prog. Neurobiol. **1991**; 36, 35–92
- [9] J. L. Galzi, J. P. Changeux; *Neurotransmitter-Gated Ion Channels as Unconventional Allosteric Proteins*; Current Opinion in Structural Biology **1994**; 4(4), 554-565

- [10] K. H. Backus, M. Arigoni, et al; *Stoichiometry of a recombinant GABA(A) receptor deduced from mutation-induced rectification*; *Neuroreport* **1993**; 5, 285-288
- [11] W. Sieghart; *Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric Acid<sub>A</sub> receptor subtypes*; *Pharmacological Reviews* **1995**; 47(2), 181-234
- [12] K. W. Gee, R. E. Brinton, et al.; *CL 218872 antagonism of diazepam induced loss of righting reflex: Evidence for partial agonistic activity at the benzodiazepine receptor*; *Life Sci.* **1983**; 32, 1037 – 1040
- [13] M. S. Allen, T. J. Hagen, et al.; *Synthesis of novel 3-substituted  $\beta$ -carbolines as benzodiazepine receptor ligands: probing the benzodiazepine receptor pharmacophore*; *J. Med. Chem.* **1988**; 31, 1854-1861
- [14] R.D. Giacometti, Y.K.Ramtohol; *Synthesis of Polycyclic Indolone and Pyrroloindolone Heterocycles via the Annulation of Indole- and Pyrrole-2-Carboxylate Esters with Arynes*; *Synlett* **2009**, No.12, pp 2010-2016; Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York
- [15] Darcy J. Atkinson, Jonathan Sperry, Margaret A. Brimble; *Improved Synthesis of the Benzyne Precursor 2-(Trimethylsilyl)phenyl Trifluoromethanesulfonate*; *Synthesis* **2010**, No.6, pp 0911-0913; Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York
- [16] Liangbo Zhu, Gaocan Li, Liang Luo, Peng Guo, Jingbo Lan and Jingsong You; *Highly Functional Group Tolerance in Copper-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles under Mild Conditions*; *J. Org. Chem.* **2009**, 74, No.5, 2200-2202; American Chemical Society
- [17] Karin Zobl; *Arylalkylderivate der 2-Aza-spiro[5.5]undecan-7-carbonsäure*; *Diplomarbeit Universität Wien* **2001**
- [18] <http://derstandard.at/1265851876886/Benzodiazepine-Wie-Schlafmittel-suechtig-machen>; *Wie Schlafmittel süchtig machen*; **2010**

## **2. Curriculum Vitae:**

### **1. Persönliche Angaben:**

Name: Franziska Misliwetz

Geburtsdatum: 23.März 1987

Geburtsort: Wien; Österreich

Eltern: Univ. Prof. Dr. Johann Misliwetz  
Sonja Misliwetz, geb. Mitterbach

Geschwister: Johann Misliwetz (2.November 1982)  
Oskar Misliwetz (16.Juli 1988)

### **2. Schulischer/ Beruflicher Werdegang bis April 2012:**

September 1993-Juni 1997: Volksschule Kaisermühlen; 1220 Wien

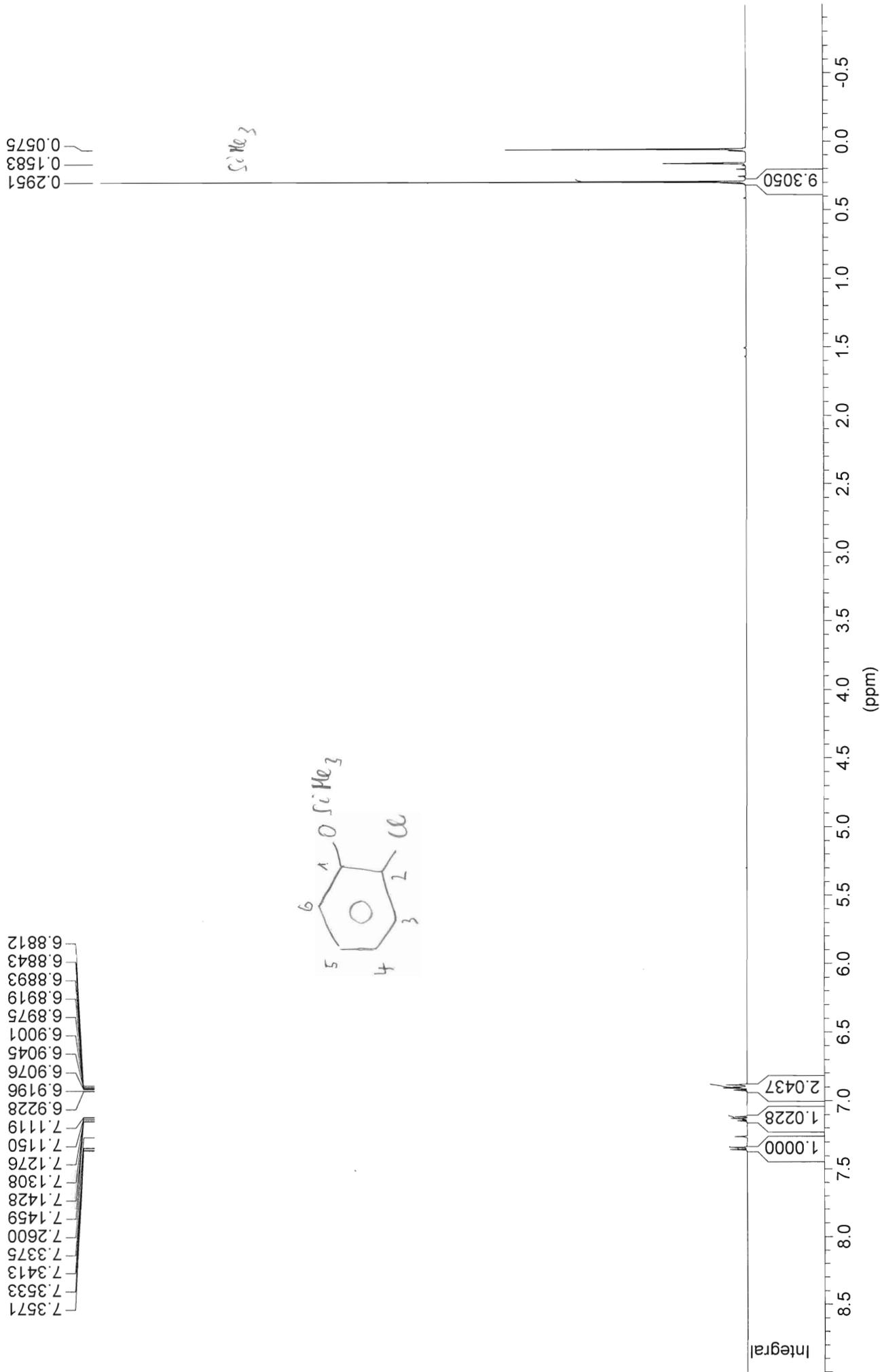
September 1997-Juni 2005: Allgemeine höher bildende Schule mit Matura;  
Zirkusgasse 1020 Wien

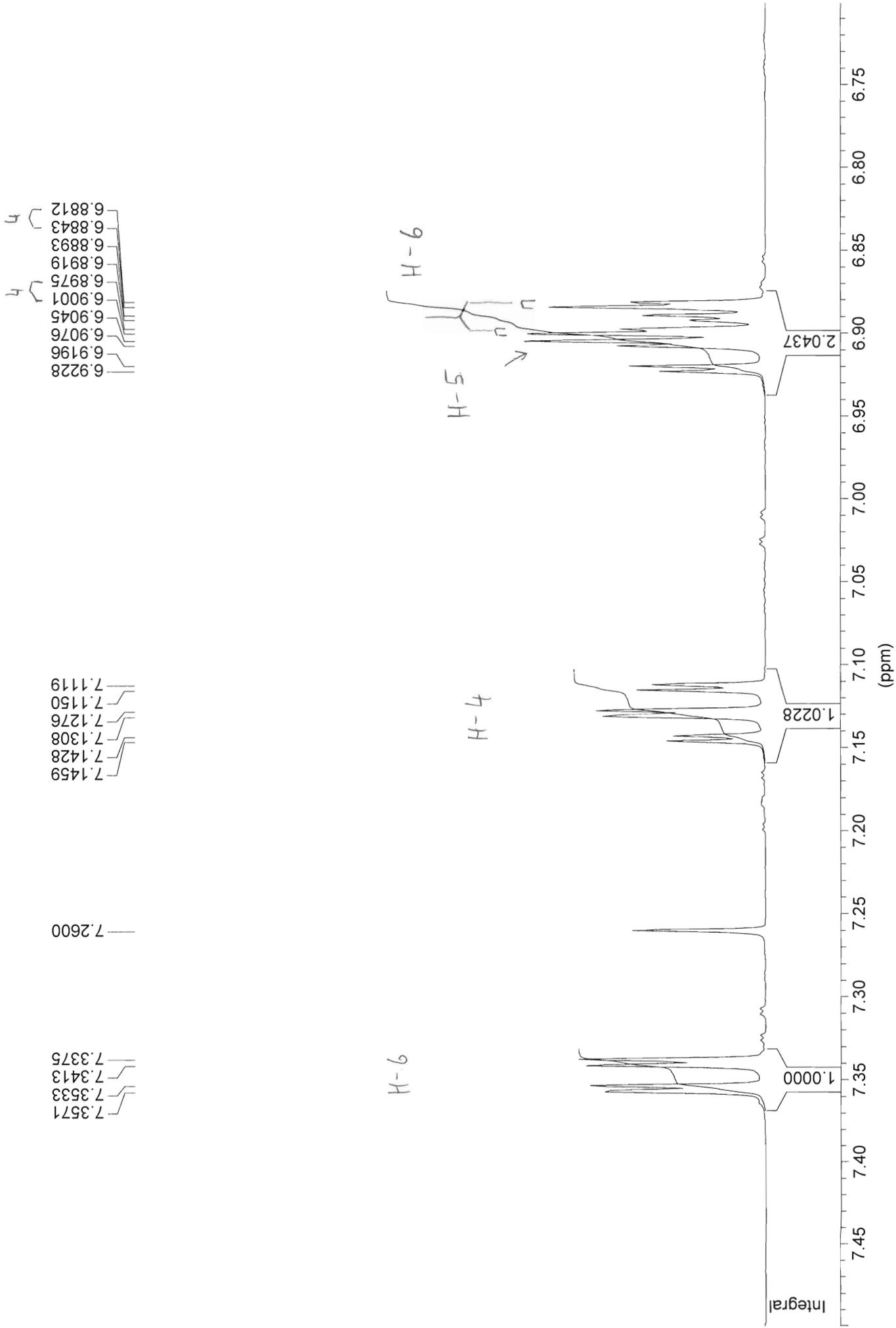
Ab September 2005: Studium der Pharmazie an der Uni Wien; 1090 Wien

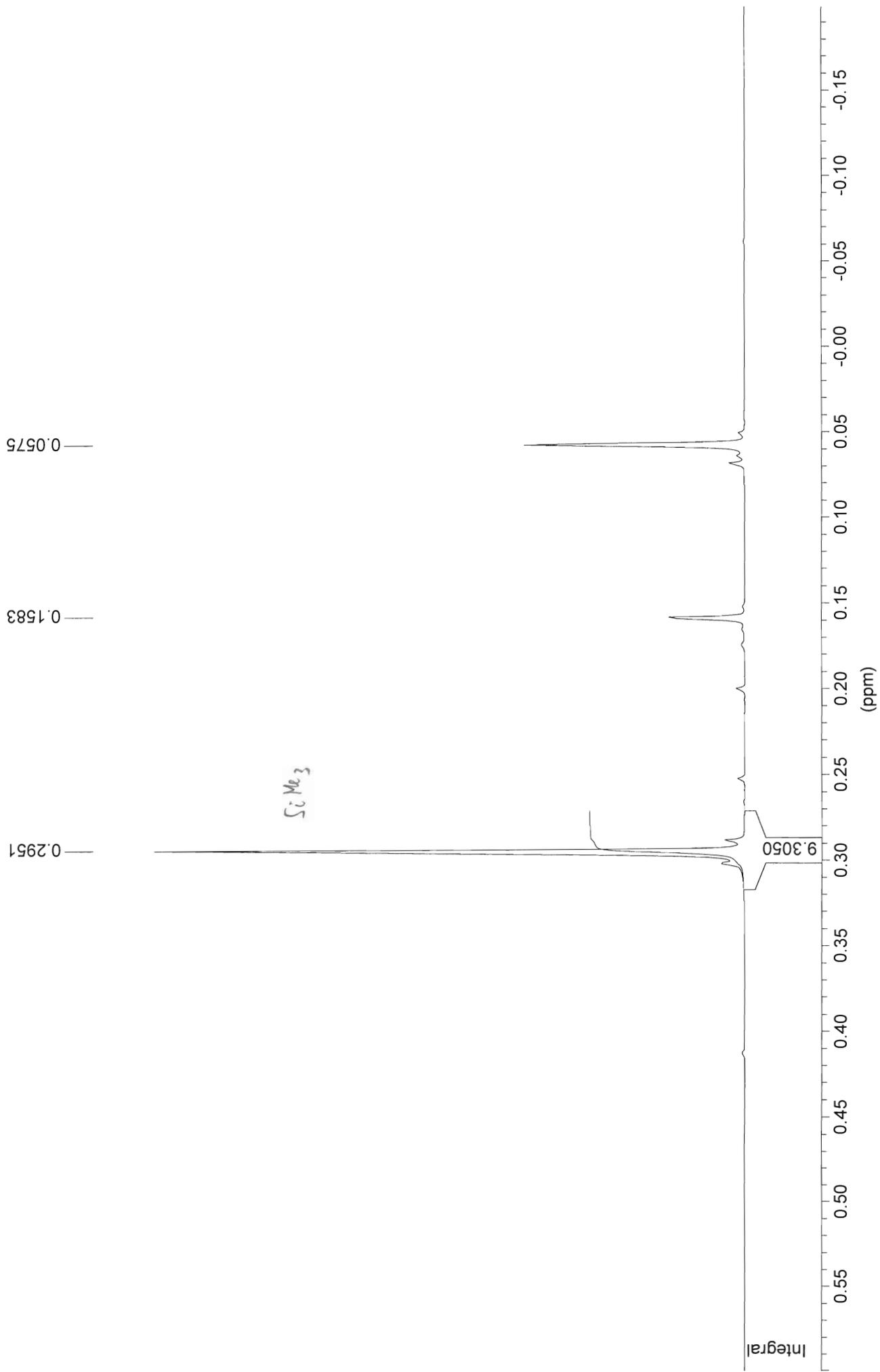
September 2008: Ferialpraktikum bei Austrian Research Centers GmbH  
(Bereich Life Sciences-Chemische Analytik-Dopinglabor)

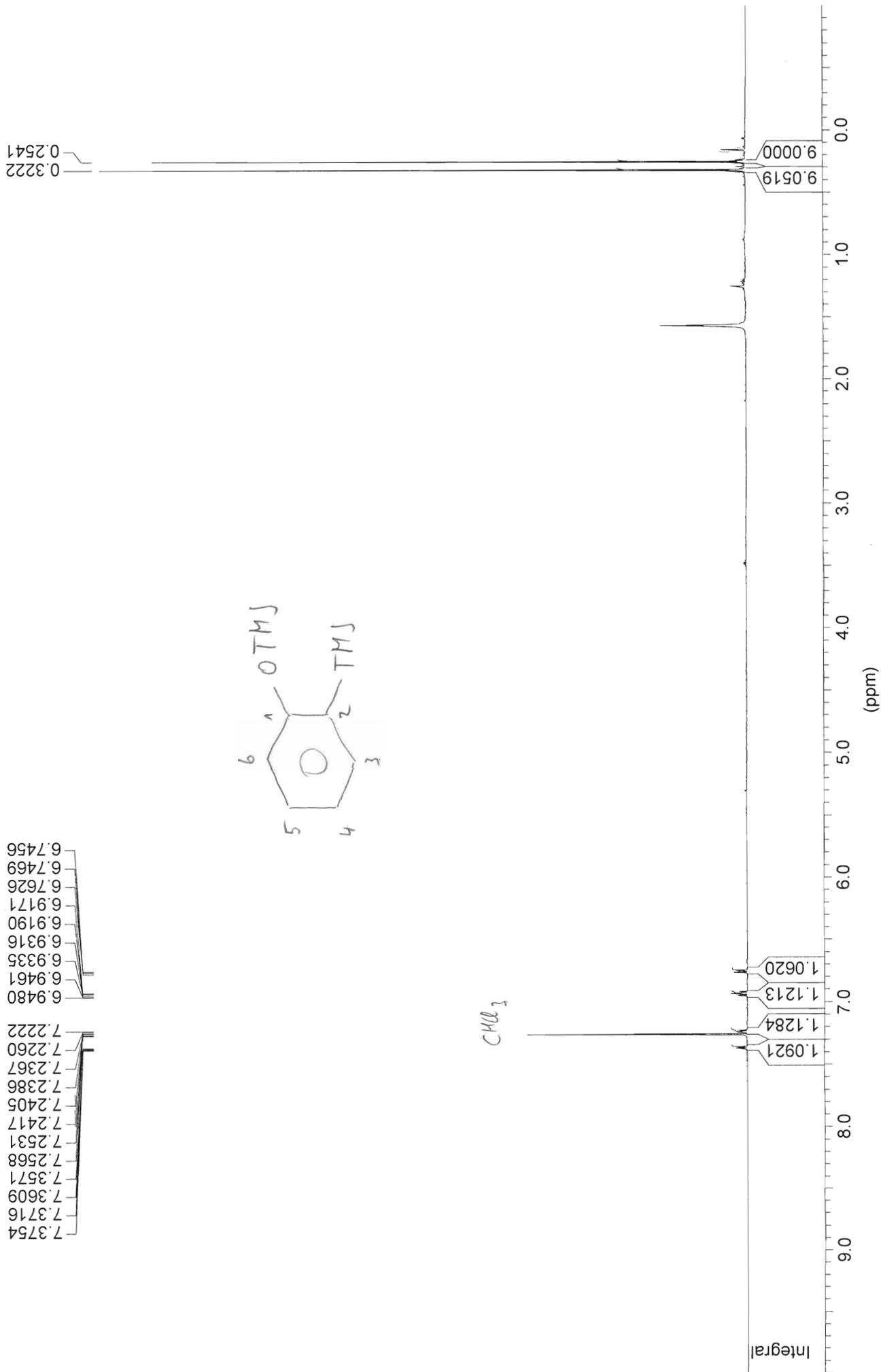
März 2009-Februar 2010: Tutorin im Arzneistoffanalytik-Praktikum in der Uni

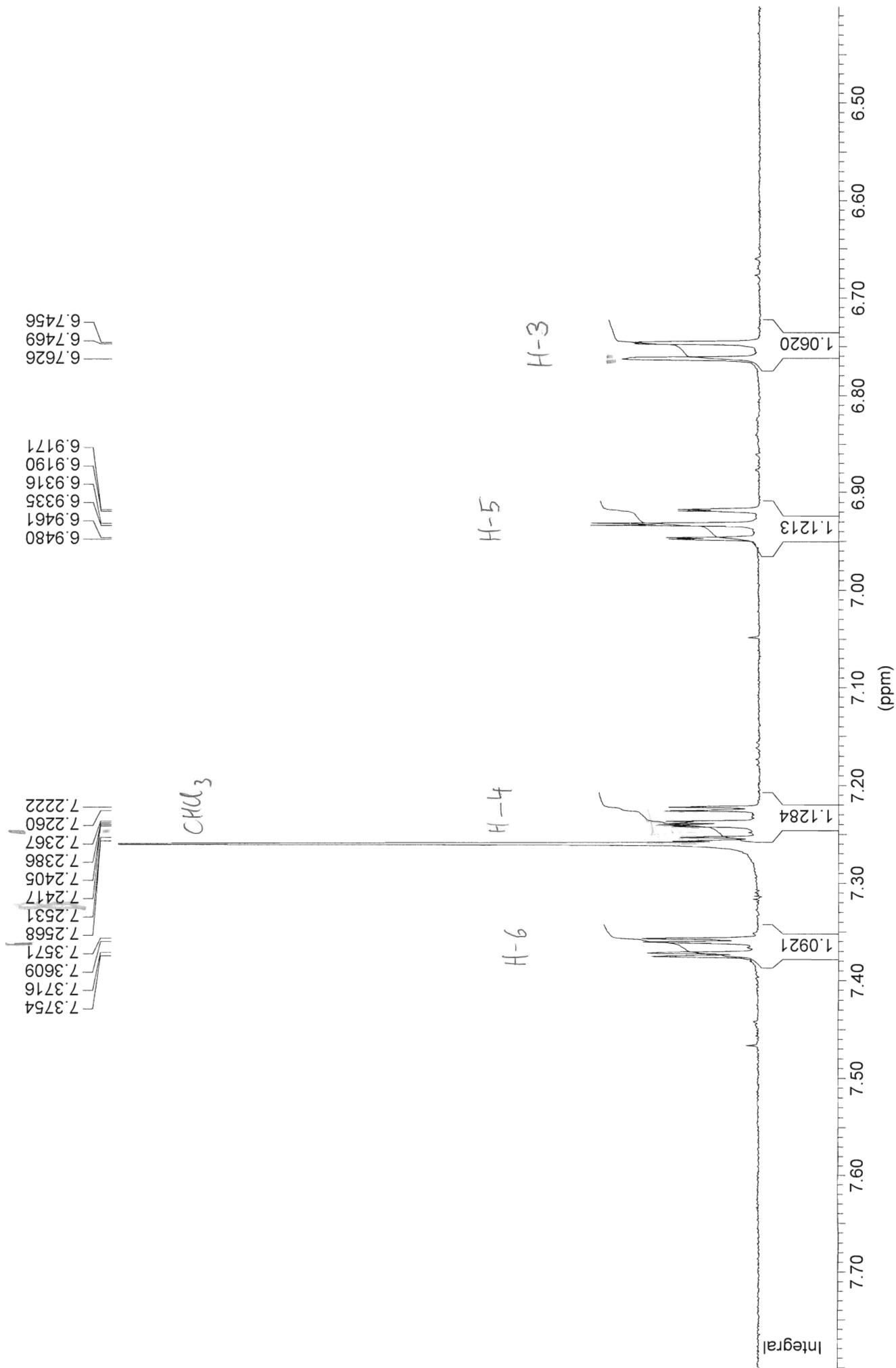
Februar 2012: Ferialpraktikum bei AGES Pharm Med GmbH







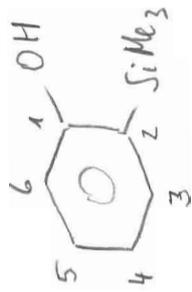




7.3798  
7.3766  
7.3653  
7.3621  
7.2600  
7.2524  
7.2493  
7.2367  
7.2335  
7.2222  
7.2184  
6.9410  
6.9391  
6.9265  
6.9246  
6.9120  
6.9101  
6.8883  
6.6719

5.1766

0.3134



SiMe<sub>3</sub>

OH

OH

THF

THF

Integral

1.0000  
1.0931  
1.0385  
0.9829

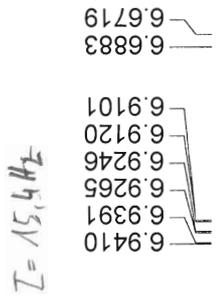
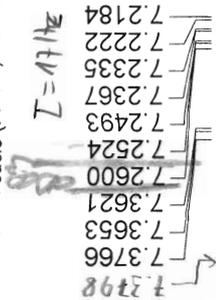
0.9796

9.0754

(ppm)

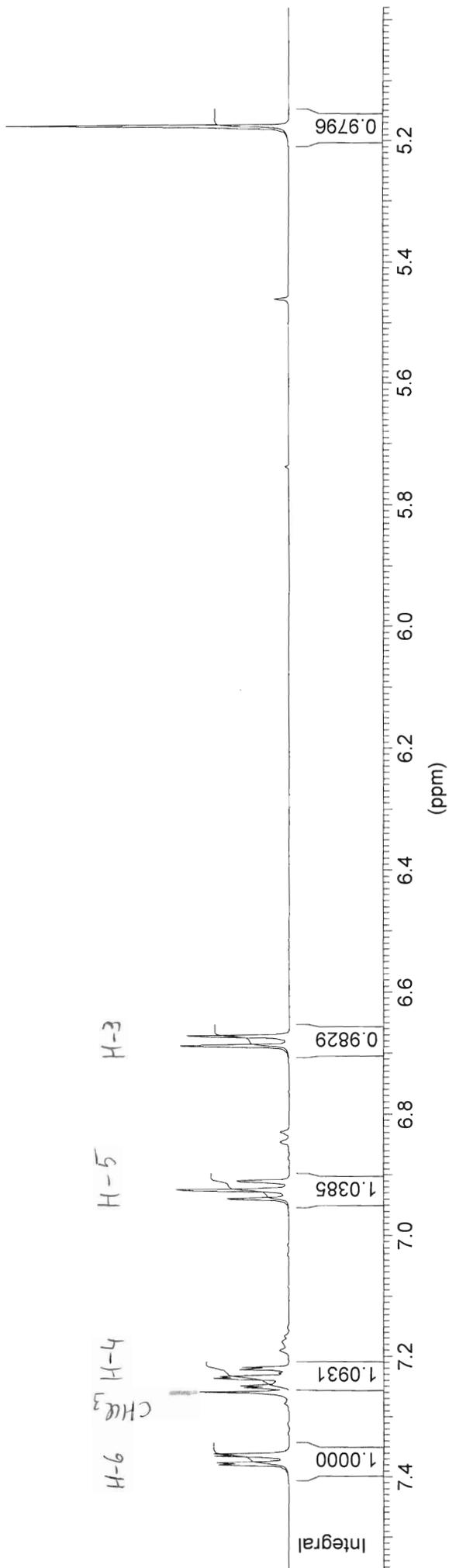


mf008c in cdcl3 (Proton) 20.4.2011

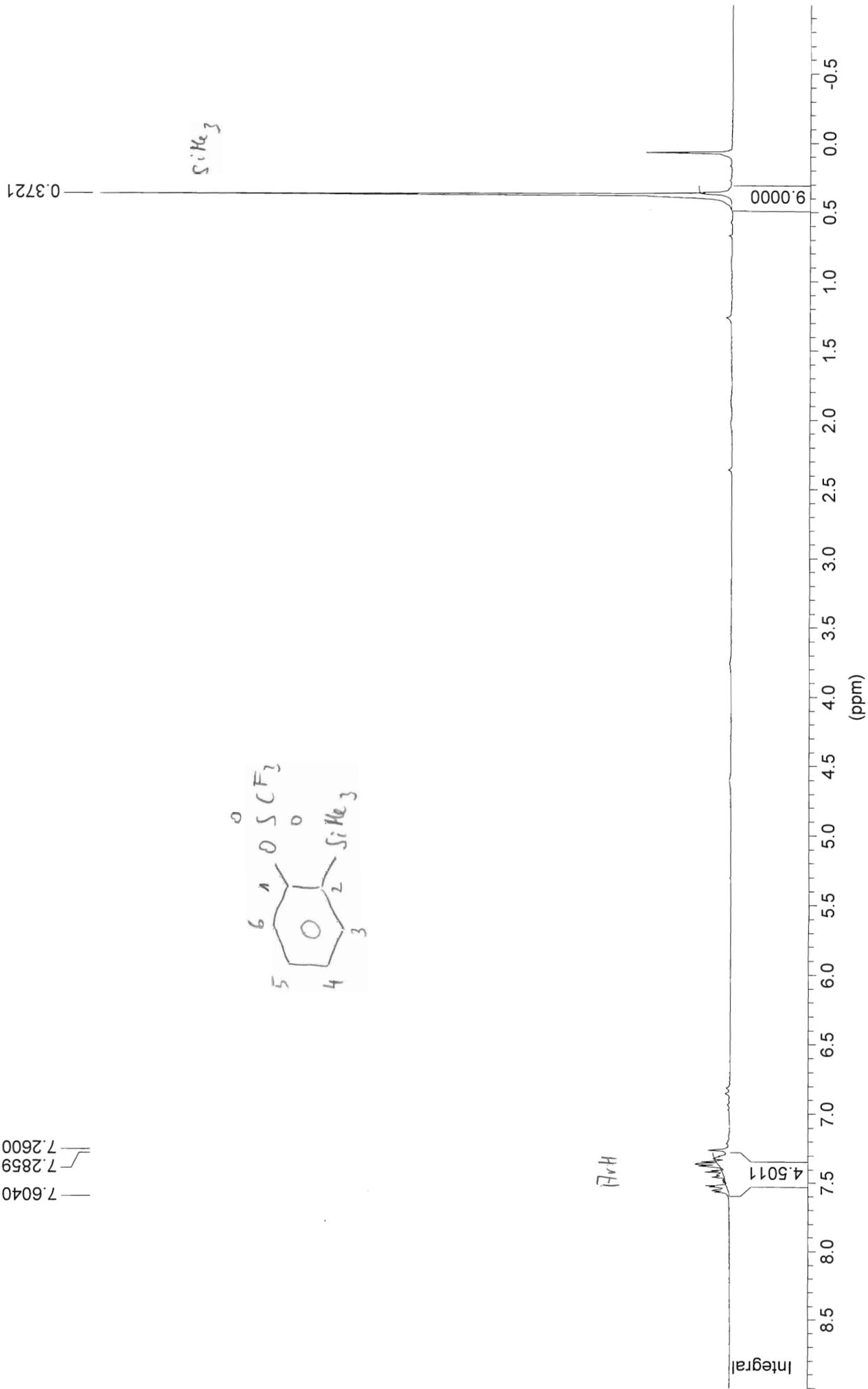
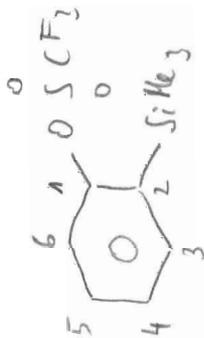


5.1766

OH



7.6040  
7.2859  
7.2600



7.6040  
7.2859  
7.2600

ArH

CHCl<sub>3</sub>

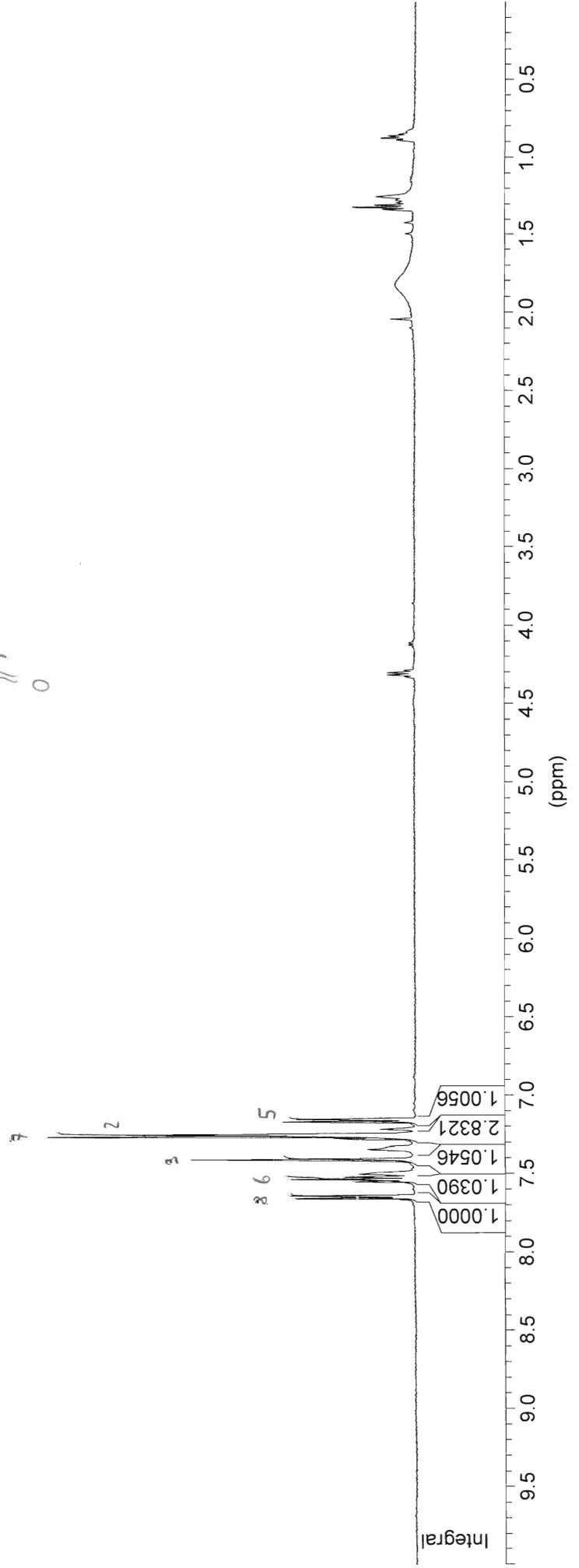
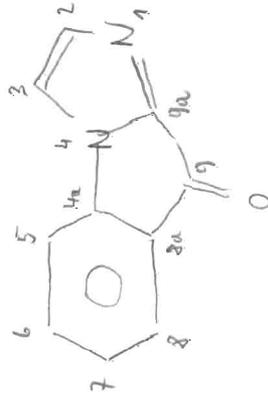
Integral

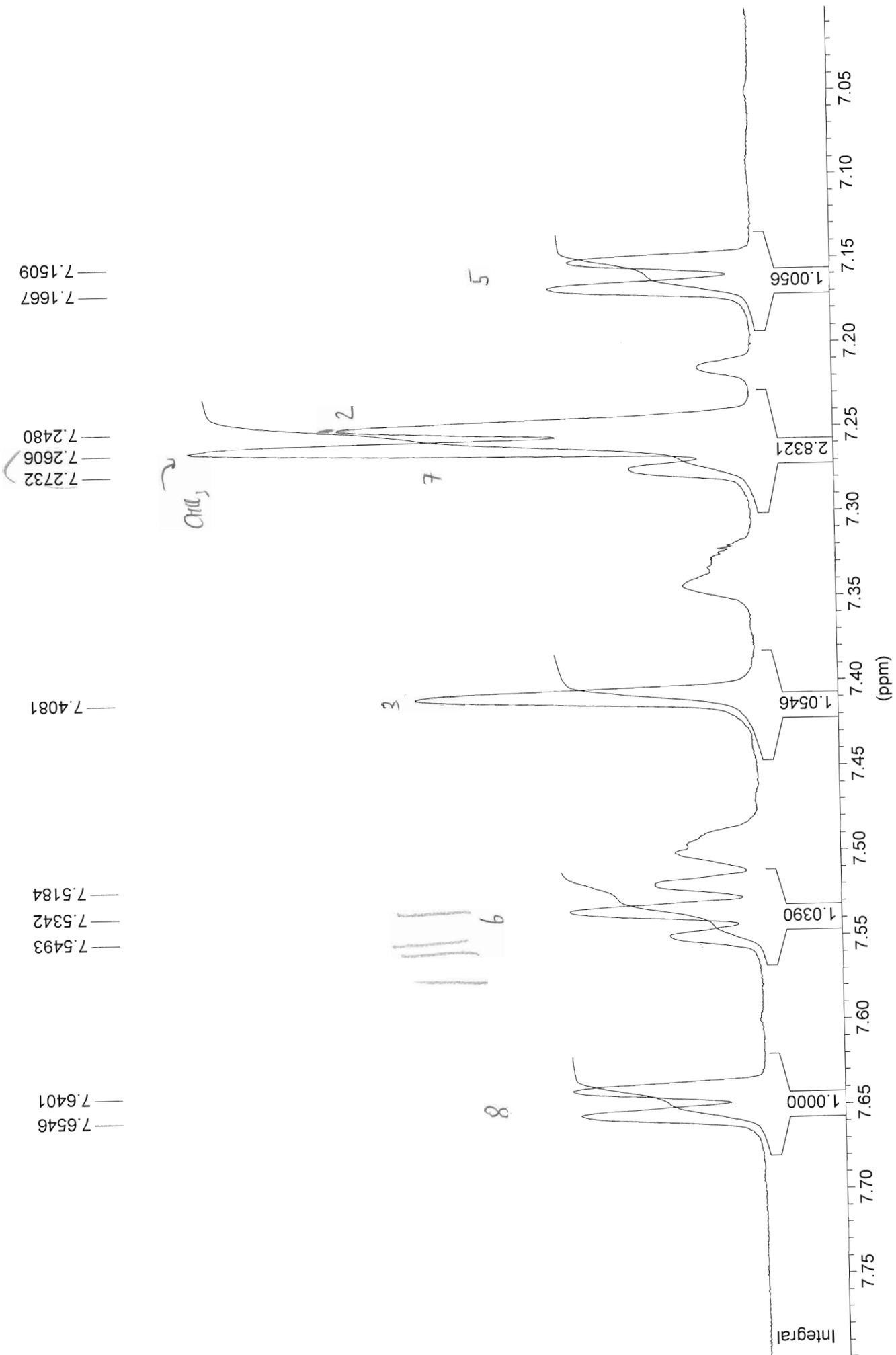
4.5011

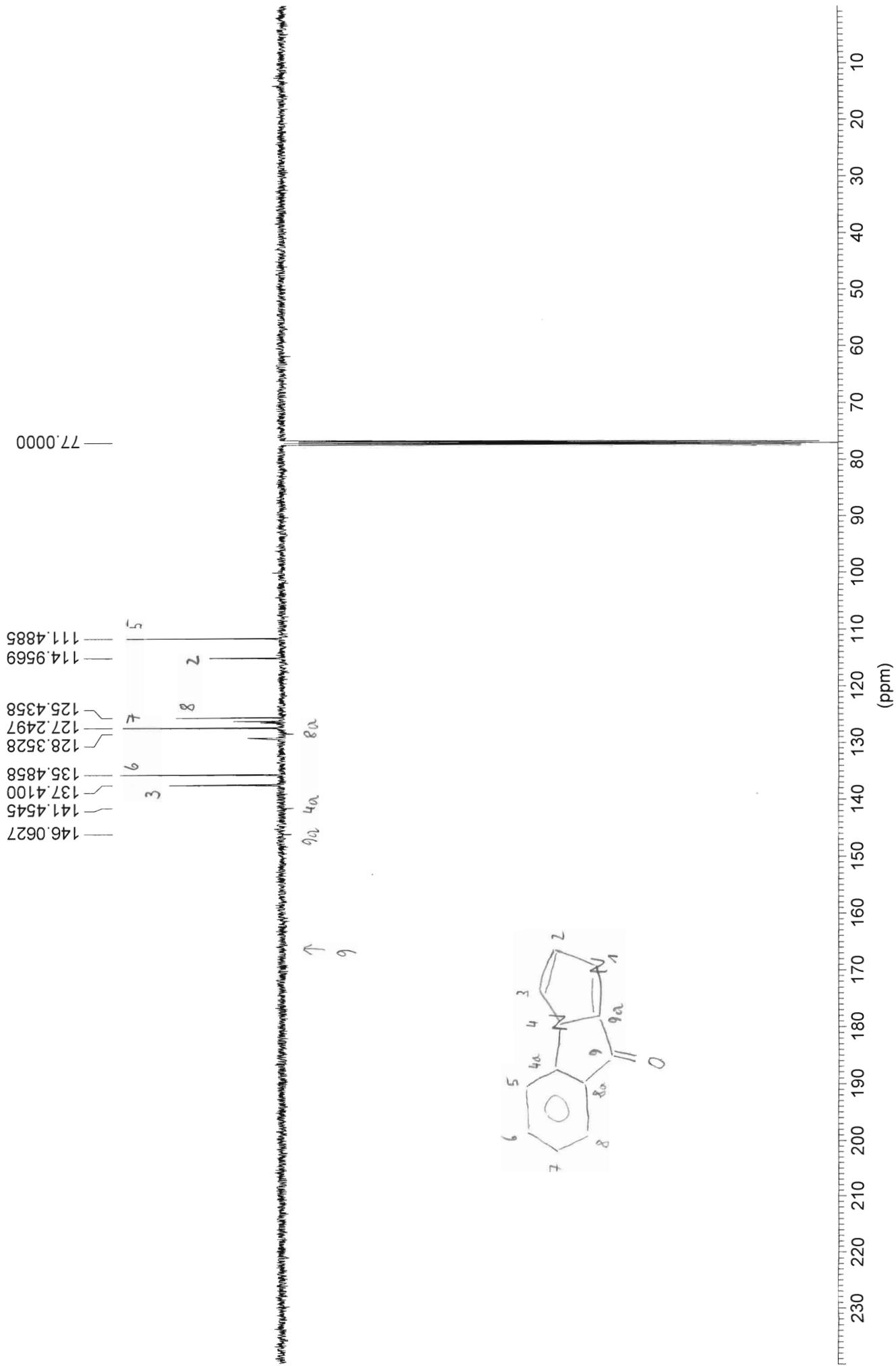
(ppm)

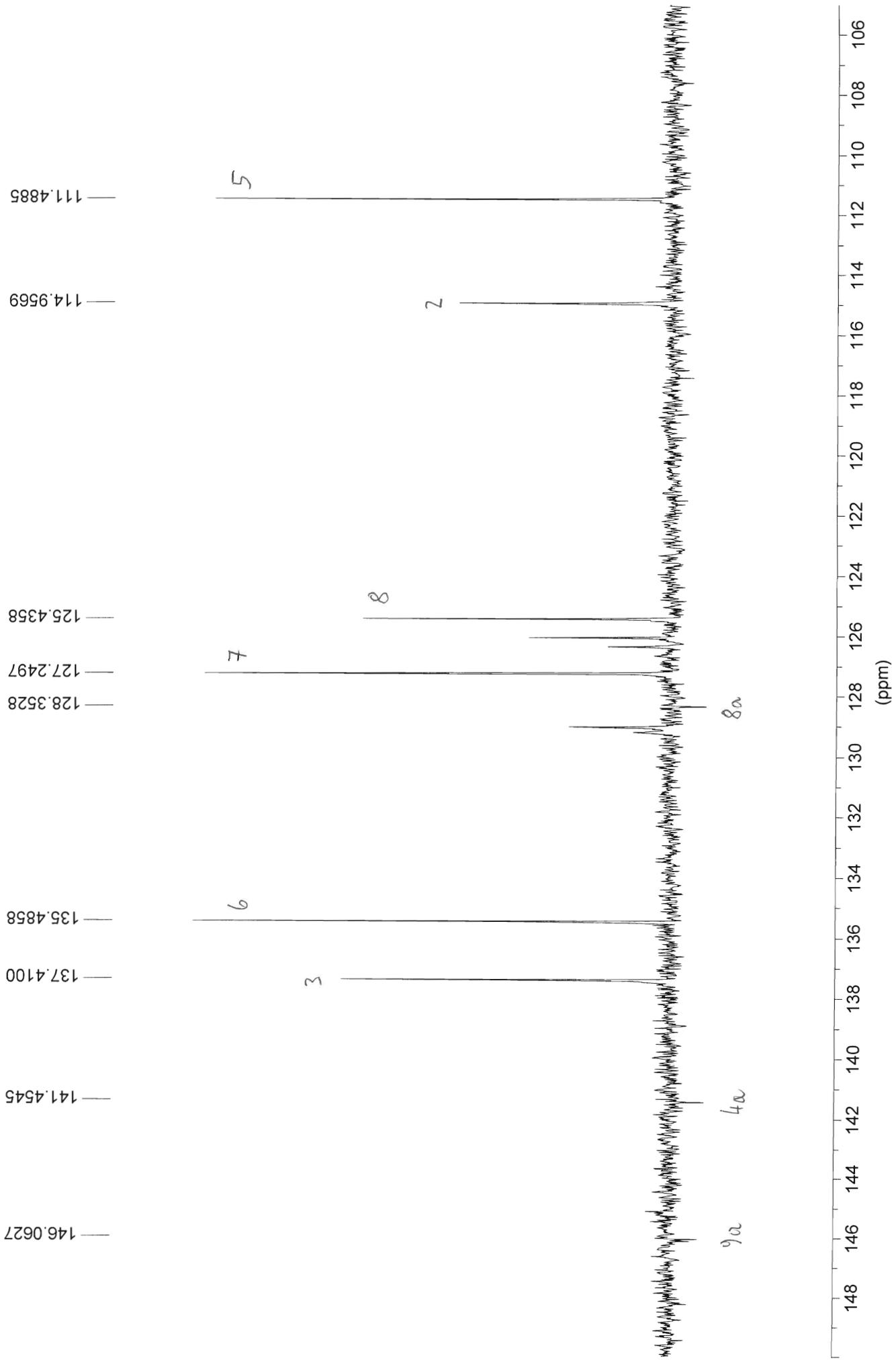


7.6546  
7.6401  
7.5493  
7.5342  
7.5184  
7.4081  
7.2732  
7.2606  
7.2480  
7.1667  
7.1509

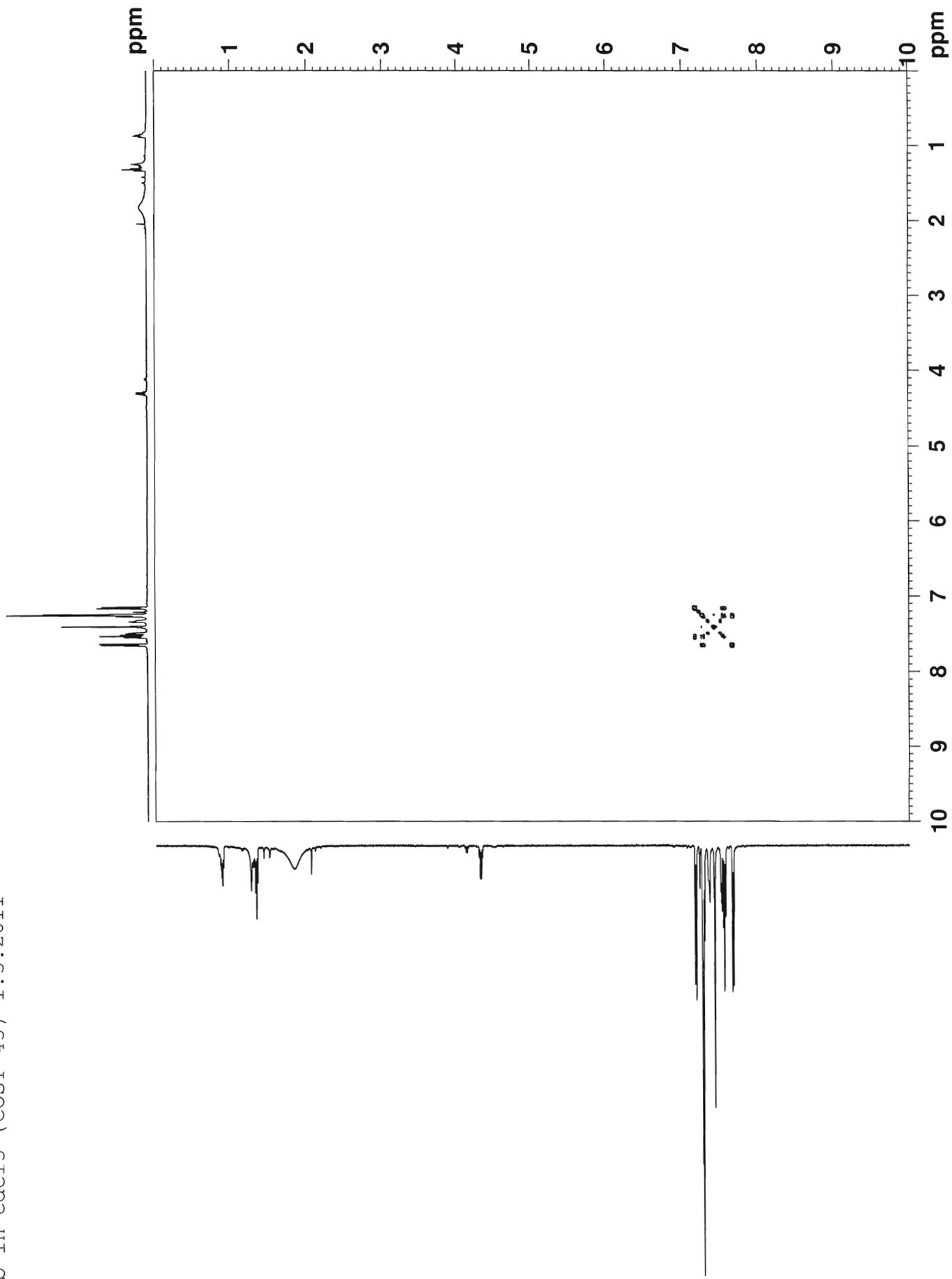




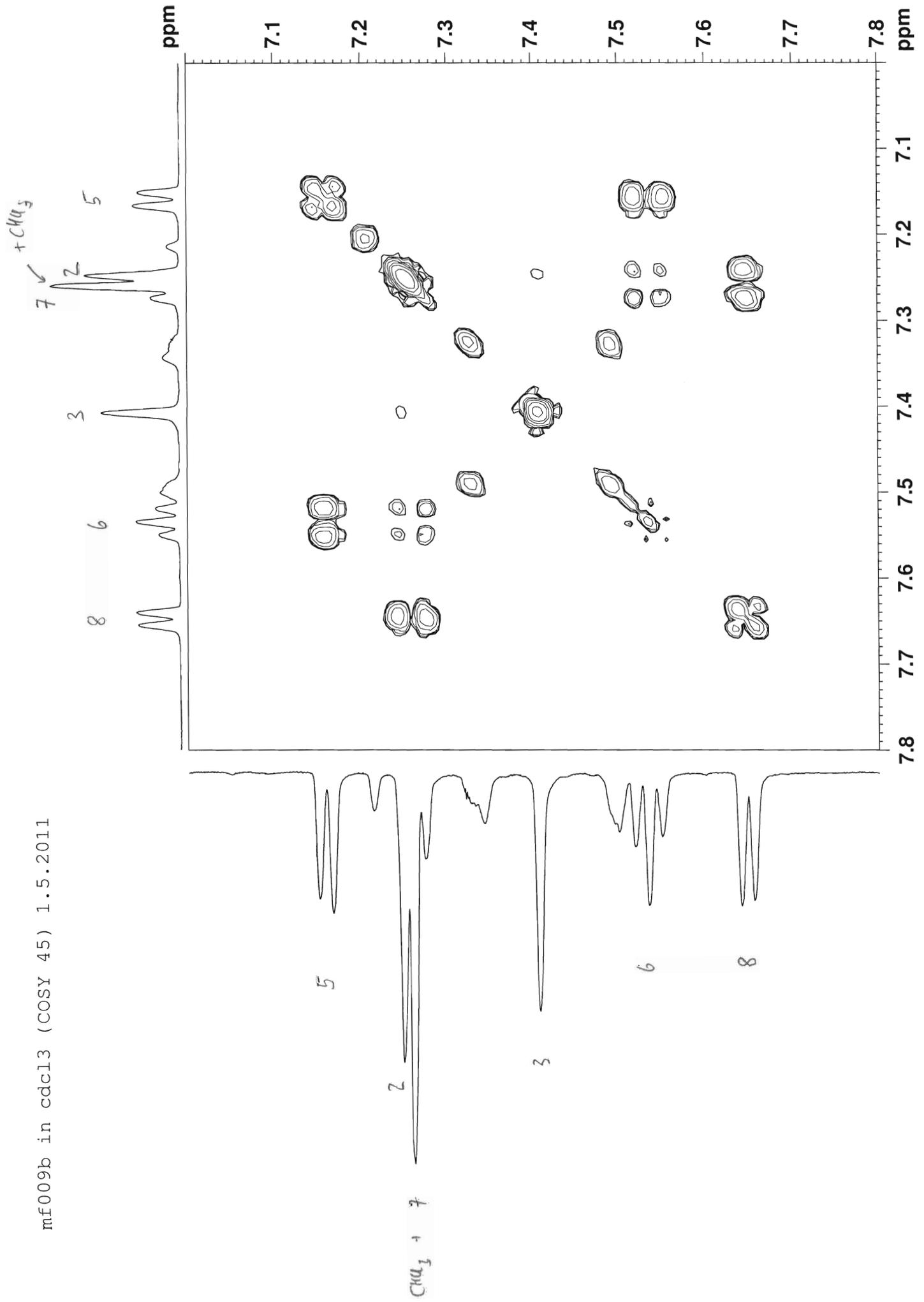




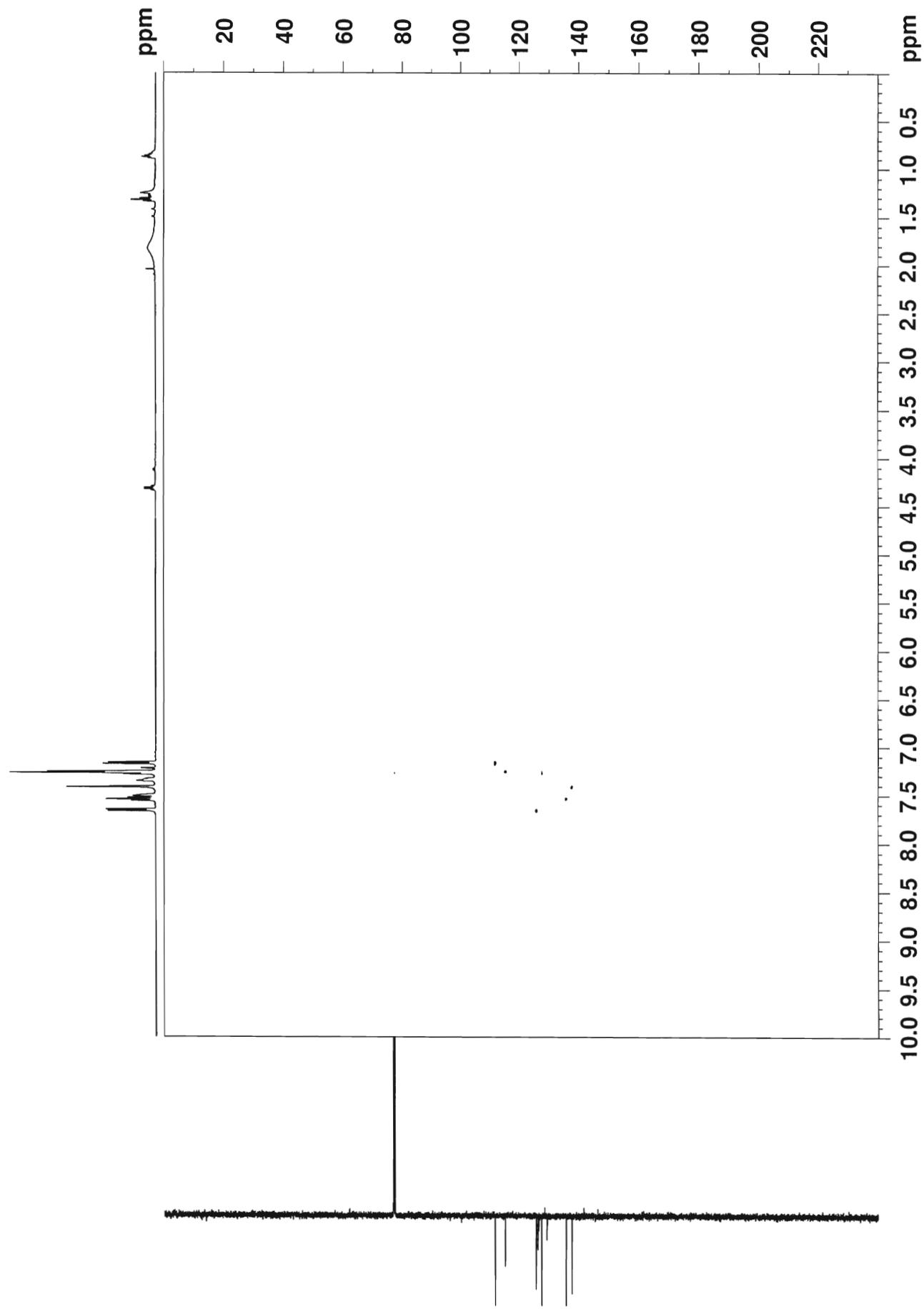
mf009b in cdcl3 (COSY 45) 1.5.2011



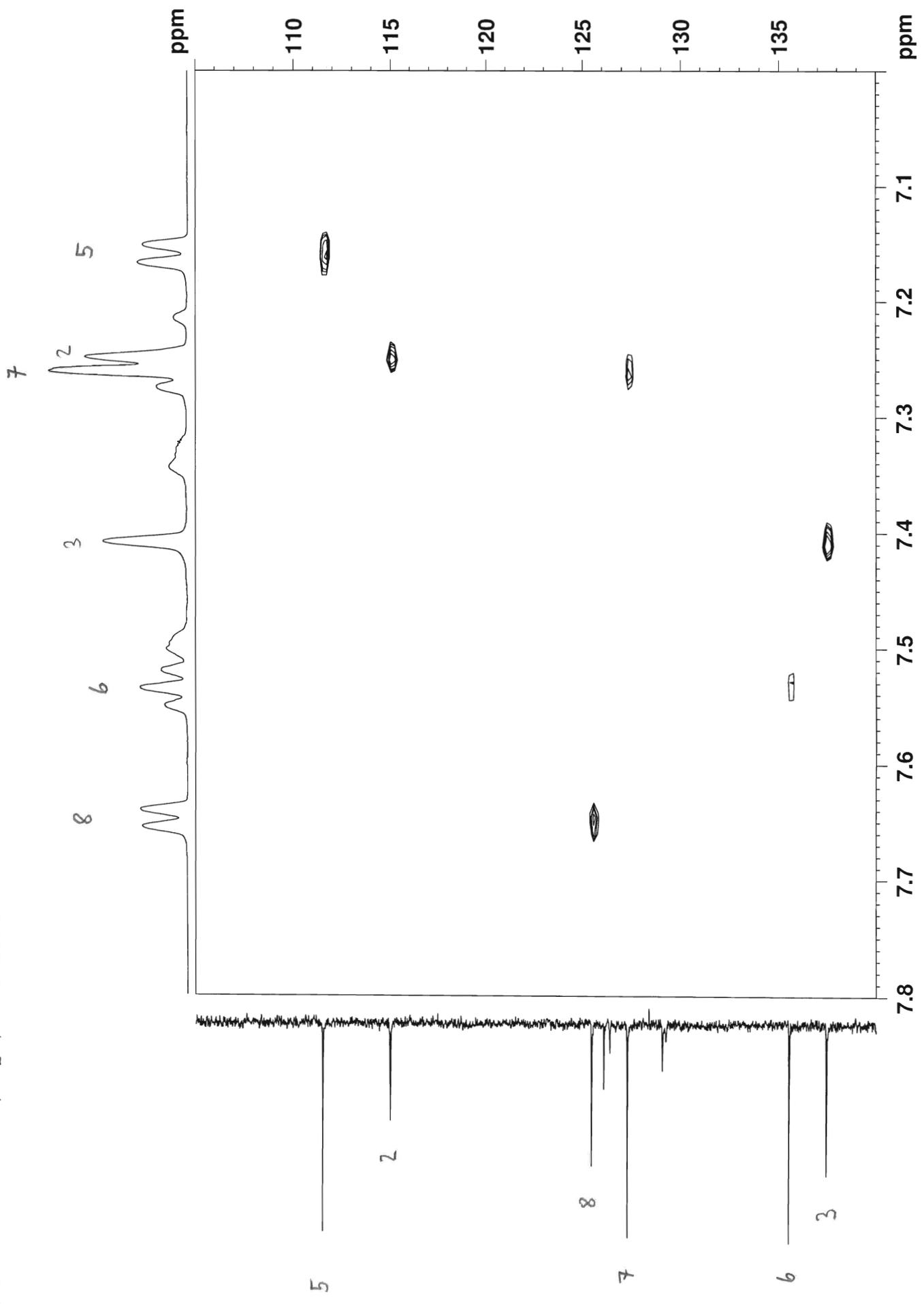
mf009b in cdcl3 (COSY 45) 1.5.2011



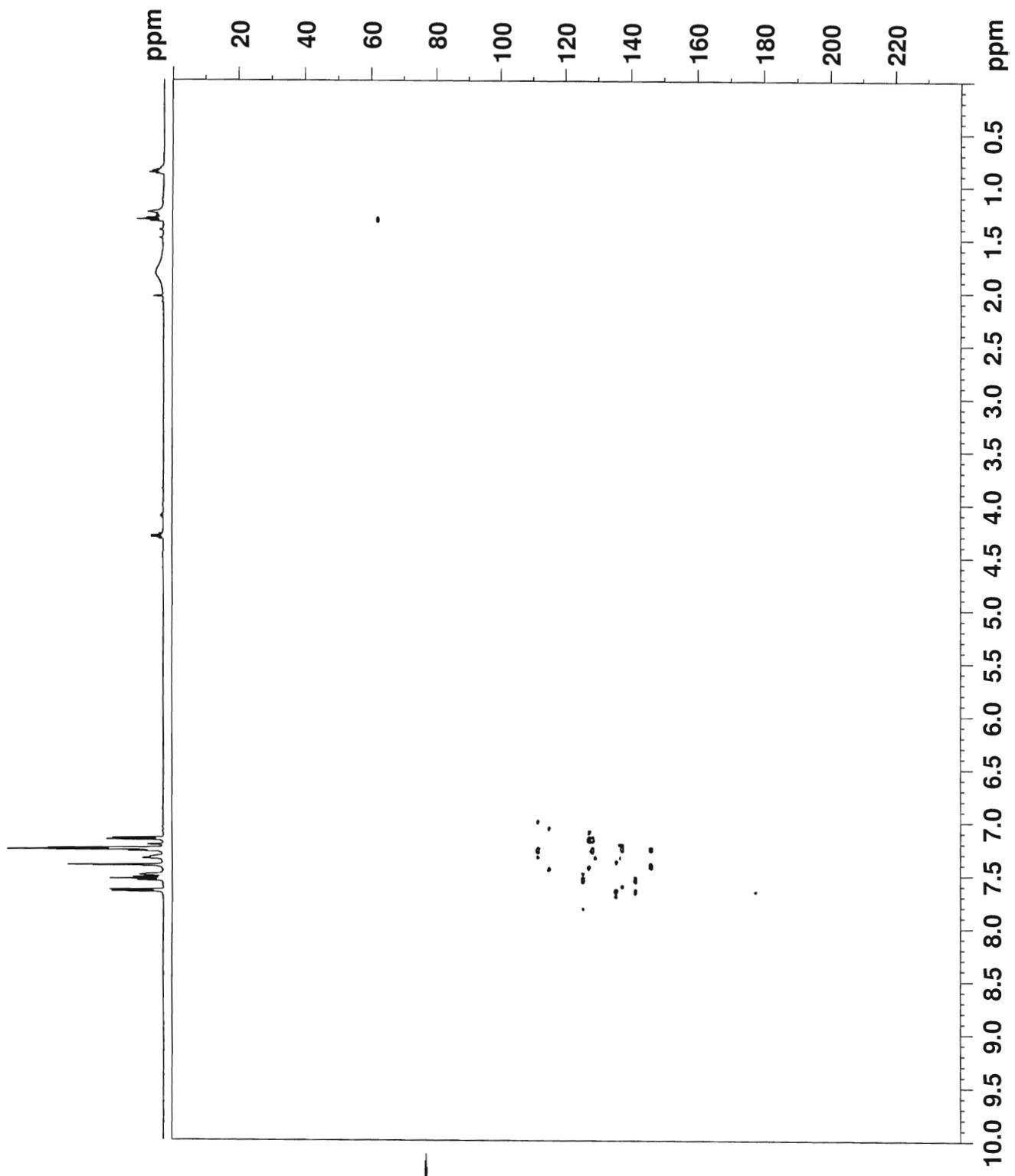
mf009b in cdcl3 (HSQC) 1.5.2011



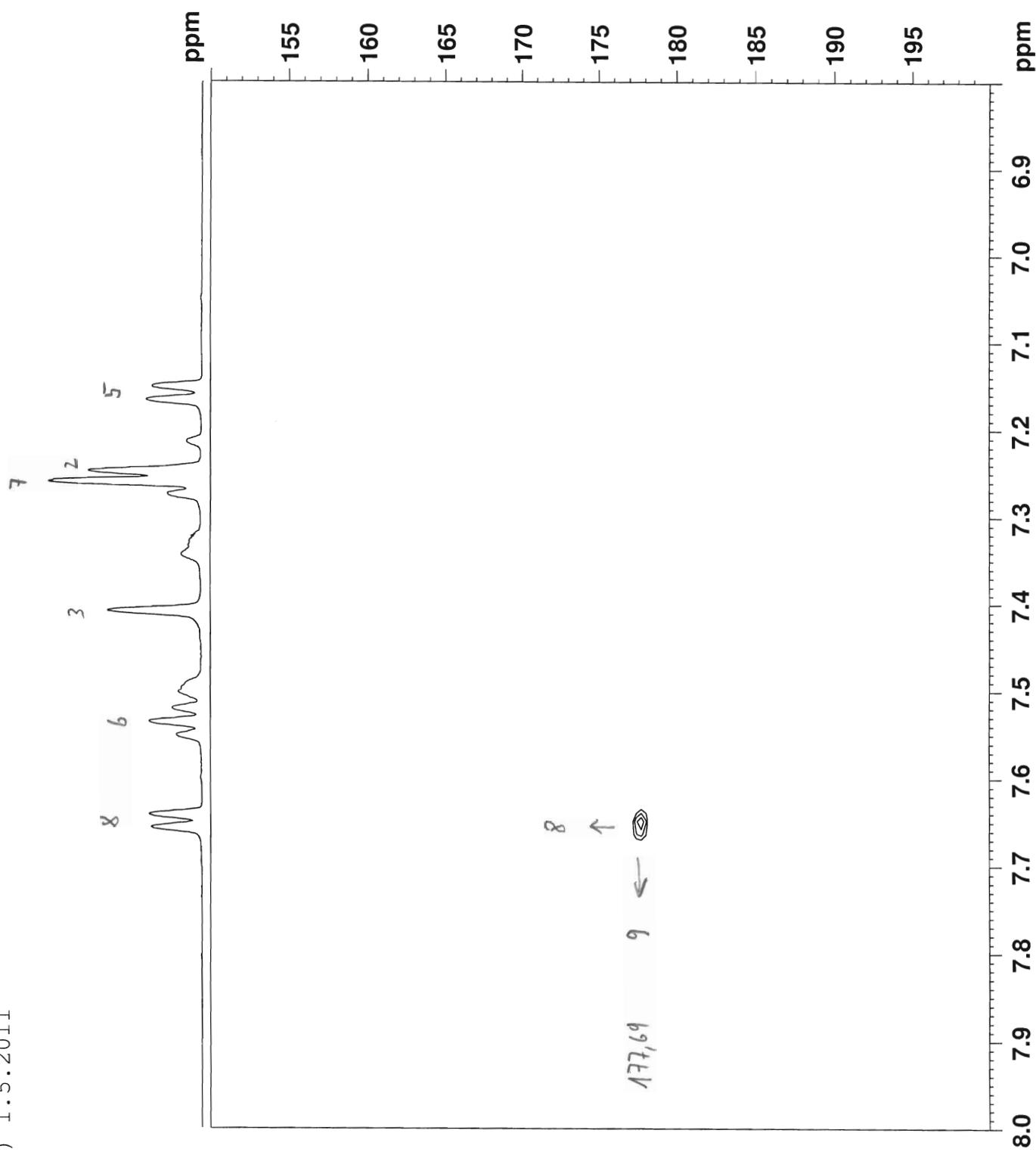
mf009b in cdcl3 (HSQC) 1.5.2011



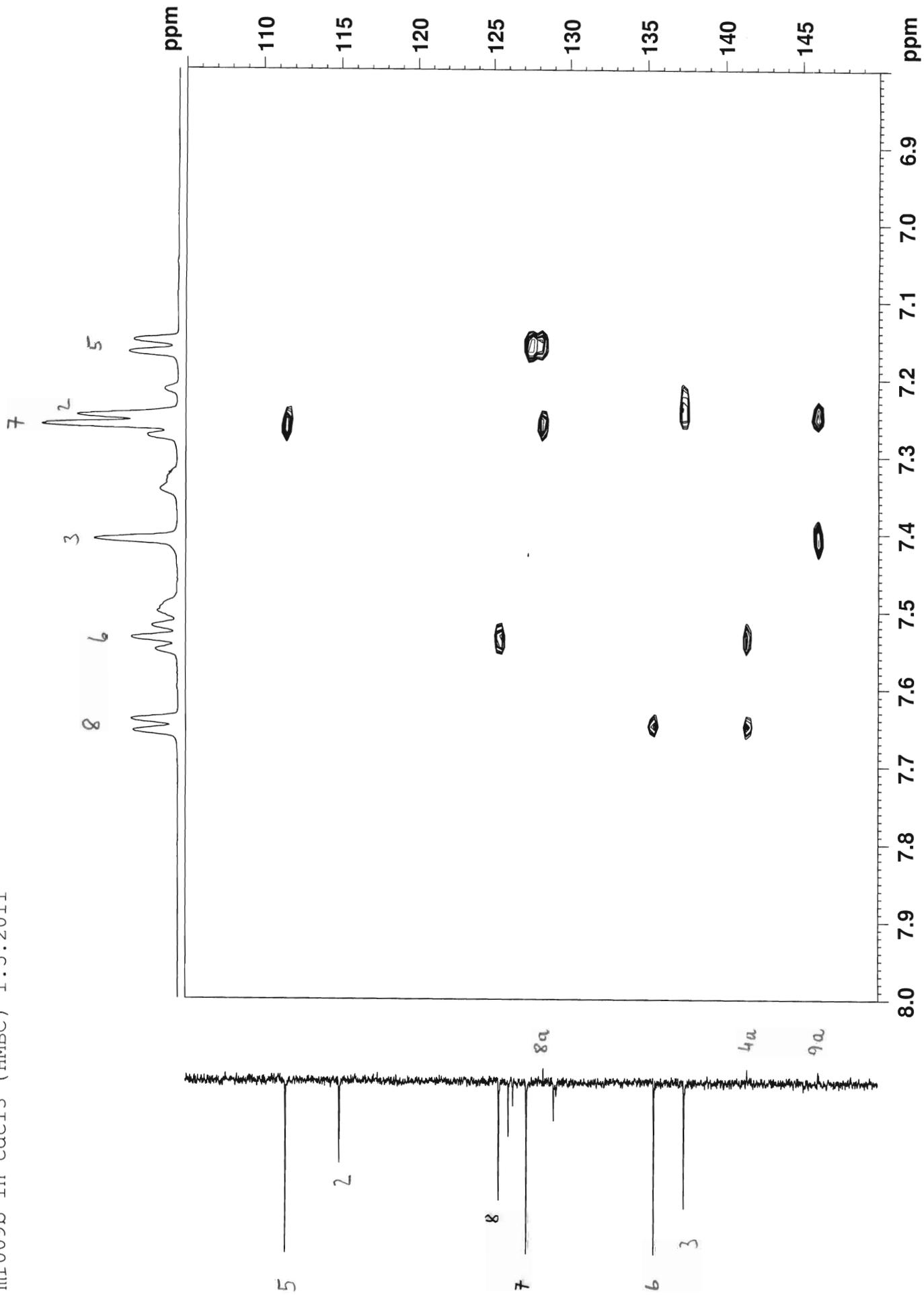
mf009b in cdcl3 (HMBC) 1.5.2011



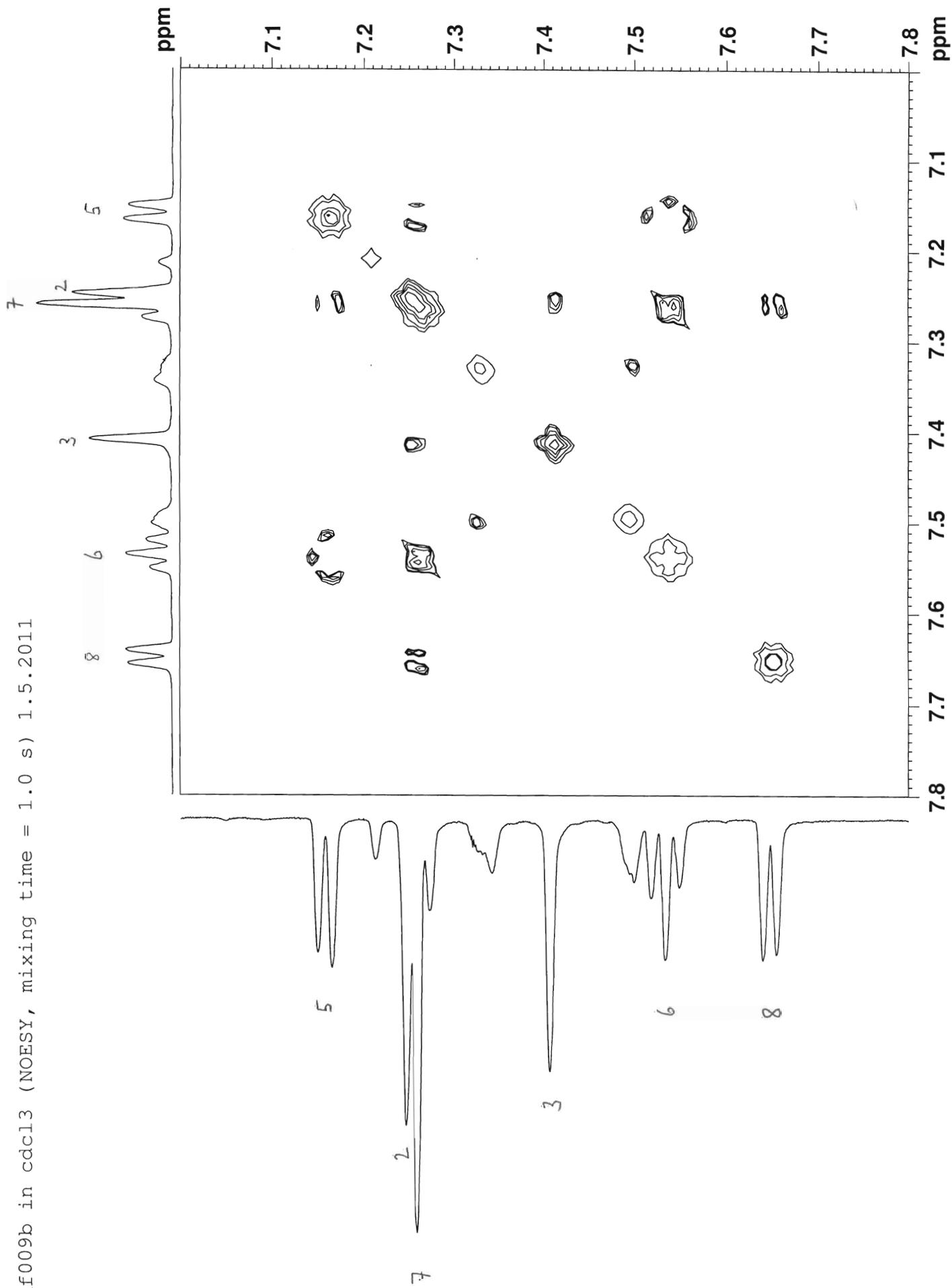
mf009b in cdcl3 (HMBC) 1.5.2011



mf009b in cdcl3 (HMBC) 1.5.2011



mf009b in cdcl3 (NOESY, mixing time = 1.0 s) 1.5.2011



mf009b in cdcl3 (NOESY, mixing time = 1.0 s) 1.5.2011

