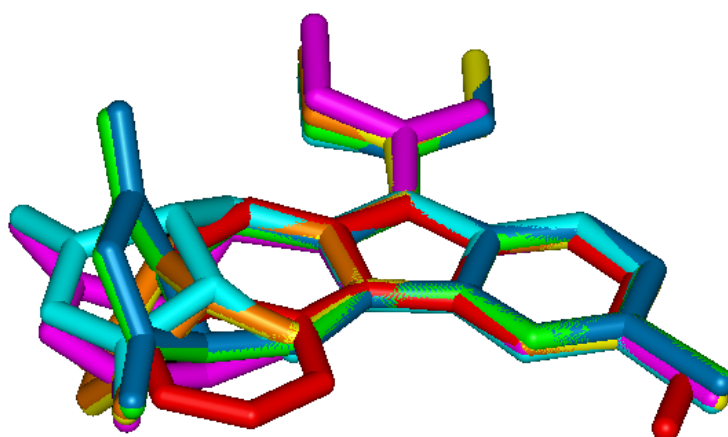


Synthese und Charakterisierung neuer  
funktionalisierter Mono- und Bis-tetrahydropyrrolo-  
[3,4-*b*]carbazole als potentielle DNA-Liganden



**Dissertation**  
zur Erlangung des Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“  
am Fachbereich Chemie und Pharmazie  
der Johannes Gutenberg-Universität  
in Mainz

vorgelegt von  
**Kerstin Urte Meyer**  
geboren in München

**Mainz 2000**

*meinen Eltern und Ewald*

Titelbild: Überlagerungen verschiedener konformerer Strukturen der Verbindung **34** mit einem der beiden chromophoren Ringsysteme des Flexi-Di-Moleküls (**10**) (vgl. Kap. 9.5.1, S. 85)

Tag der mündlichen Prüfung: 07.06.2000

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	I
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	VI
<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b> .....	1
<b>2 Synthese der Diene</b> .....	8
2.1 Darstellung substituierter 2,3-Dimethylindole.....	8
<b>3 Darstellung der Dienophile</b> .....	12
3.1 Darstellung der Monodienophile.....	12
3.2 Darstellung der Bisdienophile.....	13
<b>4 Darstellung der Monotetrahydropyrrolo[3,4-<i>b</i>]carbazole</b> .....	14
4.1 Synthese der Monotetrahydropyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazole .....	15
4.2 Strukturaufklärung der Tetrahydropyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazole.....	18
<b>5 Die Bistetrahydropyrrolo[3,4-<i>b</i>]carbazole</b> .....	24
5.1 Synthese der Bistetrahydropyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazole.....	24
5.1.1 Darstellung der aliphatisch verbrückten Bistetrahydropyrrolo[3,4- <i>b</i> ]- carbazole.....	24
5.1.2 Darstellung diamidisch verbrückter Bistetrahydropyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazole .....	26
5.1.3 Strukturaufklärung der Bistetrahydropyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazole.....	29
<b>6 HPLC zur Strukturanalytik</b> .....	39
6.1 Einführung in die HPLC.....	40
6.2 Chirale HPLC.....	41
<b>7 Reaktionsmechanismus zur repetitiven Diels-Alder-Reaktion</b> ..	48
<b>8 Synthese coplanarer Mono- und Bispyrrolo[3,4-<i>b</i>]carbazole</b> ....	51
<b>9 Theorie und Simulationen</b> .....	53
9.1 Theoretische Grundlagen .....	54
9.1.1 Ab initio und semiempirische Quantenchemie .....	54
9.1.2 Empirische Kraftfelder und Molekulare Mechanik.....	59
9.2 Konformationsanalyse.....	64
9.3 Die Diels-Alder-Reaktion.....	69
9.3.1 Theorie der Diels-Alder-Reaktion.....	69
9.3.2 Reaktivität der Diene.....	73
9.3.2.1 Theoretische Beschreibung der Indol-2,3-chinodimethane.....	73

9.3.3	Reaktivität der verwendeten Dienophile .....	76
9.4	Berechnung des Übergangszustandes .....	78
9.5	Modellierung des DNA-Binde-Verhaltens der „einfachen“ Tetrahydro- pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazole .....	84
9.5.1	Konformerensuche und Molekülvergleiche .....	85
9.5.2	Docking .....	90
<b>10</b>	<b>DNA-Bindung</b> .....	<b>94</b>
<b>11</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>98</b>
<b>12</b>	<b>Experimenteller, chemisch-präparativer Teil</b> .....	<b>102</b>
12.1	Allgemeine Angaben .....	102
12.1.1	Geräte .....	102
12.1.2	Materialien .....	104
12.1.2.1	Lösungsmittel und Schutzgase .....	104
12.1.2.2	Aktivierung des Molekularsiebs .....	104
12.1.2.3	Sonstiges .....	105
12.2	Darstellung der Ausgangsverbindungen .....	105
12.2.1	2,3-Dimethylindol ( <b>12</b> ) .....	105
12.2.2	In 5-Position substituierte 2,3-Dimethylindole .....	105
12.2.2.1	5-Methoxy-2,3-dimethylindol ( <b>13</b> ) .....	106
12.2.2.2	5-Brom-2,3-dimethyl-indol ( <b>14</b> ) .....	107
12.2.3	5-Cyano-2,3-dimethyl-indol ( <b>15</b> ) .....	108
12.3	Darstellung der N-substituierten 2,3-Dimethylindole .....	109
12.3.1	N-Methoxycarbonyl-2,3-dimethylindole .....	109
12.3.1.1	N-Methoxycarbonyl-2,3-dimethylindol ( <b>16</b> ) .....	110
12.3.1.2	N-Methoxycarbonyl-2,3-dimethyl-5-methoxyindol ( <b>17</b> ) .....	111
12.3.1.3	N-Methoxycarbonyl-5-brom-2,3-dimethylindol ( <b>18</b> ) .....	112
12.3.1.4	N-Methoxycarbonyl-5-cyano-2,3-dimethylindol ( <b>19</b> ) .....	113
12.4	Darstellung der N-Methoxycarbonyl-2,3-di(brommethyl)indole .....	114
12.4.1	N-Methoxycarbonyl-2,3-di(brommethyl)indole .....	114
12.4.1.1	N-Methoxycarbonyl-2,3-di(brommethyl)indol ( <b>20</b> ) .....	115
12.4.1.2	N-Methoxycarbonyl-2,3-di(brommethyl)-5-methoxyindol ( <b>21</b> ) .....	116
12.4.1.3	N-Methoxycarbonyl-5-brom-2,3-di(brommethyl)indol ( <b>22</b> ) .....	117
12.4.1.4	N-Methoxycarbonyl-5-cyano-2,3-di(brommethyl)indole ( <b>23</b> ) .....	118
12.5	Allgemeine Darstellung der Bismaleinimidoalkane .....	119
12.5.1	2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-carbonsäuremethylester ( <b>28</b> ) .....	119
12.5.2	Darstellung der Bismaleinimide .....	120
12.5.2.1	1,3-Bis(maleimido)propan ( <b>29</b> ) .....	120
12.5.2.2	1,4-Bis(maleinimido)butan ( <b>30</b> ) .....	121
12.5.2.3	1,12-Bis(maleinimido)dodekan ( <b>31</b> ) .....	122
12.6	[4+2]-Cycloaddition von <i>in situ</i> erzeugten N-Methoxycarbonyl-2,3- indolchinodimethanen mit cyclischen Dienophilen .....	123
12.6.1	Reaktion mit cyclischen Maleinsäurederivaten .....	123
12.6.1.1	5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol- 1,3-dion ( <b>32</b> ) .....	124
12.6.1.2	5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -furo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3- dion ( <b>33</b> ) .....	125

12.6.1.3	8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (34).....	126
12.6.1.4	8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-furo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (35).....	127
12.6.1.5	8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (36).....	128
12.6.1.6	8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-furo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (37).....	130
12.6.1.7	8-Methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (38).....	131
12.6.2	Reaktion mit cyclischen Bismaleinderivaten .....	132
12.6.2.1	1,3-Bis(5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)propan (39).....	133
12.6.2.2	2-(3-Maleinimido-propanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo [3,4-b]carbazol-1,3-dion (40) .....	134
12.6.2.3	1,4-Bis(5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)butan (41).....	135
12.6.2.4	2-(4-Maleinimido-butanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (42) .....	136
12.6.2.5	2-(4-Maleinimido-butanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (44) .....	139
12.6.2.6	1,3-Bis(8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)propan (45) .....	140
12.6.2.7	1,4-Bis(8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo [3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)butan (46).....	141
12.6.2.8	1,12-Bis(8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)dodekan (47).....	142
12.6.2.9	1,3-Bis(8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)propan (48) .....	143
12.6.2.10	8-Brom-2-(4-maleinimido-propanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (49) .....	144
12.6.2.11	1,4-Bis(5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)butan (50).....	145
12.6.2.12	8-Brom-2-(4-maleinimido-butanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (51).....	147
12.6.2.13	1,12-Bis(5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)dodekan (52).....	148
12.6.2.14	1,3-Bis(8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)propan (53) .....	149
12.6.2.15	1,4-Bis(8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)butan (54).....	150
12.6.2.16	8-Cyano-2-(4-maleinimido-butanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (55).....	152
12.6.2.17	1,12-Bis(8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)dodekan (56).....	153
12.7	Allgemeine Darstellung der Maleinimidocarbonsäuren.....	154
12.7.1	2-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)essigsäure (77) .....	155
12.7.2	3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)propansäure (78) .....	156
12.7.3	4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)buttersäure (79) .....	157
12.7.4	5-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)pentansäure (80).....	158
12.7.5	Darstellung von 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)hexansäure (82) .....	159

12.7.5.1	( <i>Z</i> )-3-(6-Carboxyhexylcarbonyl)-acrylsäure ( <b>81</b> ) .....	159
12.7.5.2	6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)hexansäure ( <b>82</b> ).....	160
12.8	Allgemeine Darstellung der Maleinimidotetrahydropyrrolo[3,4- <i>b</i> ]- carbazolcarbonsäuren .....	162
12.8.1	2-(5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]car- bazol-1,3-dion-2-yl)essigsäure ( <b>83</b> ) .....	163
12.8.2	3-(5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]car- bazol-1,3-dion-2-yl)propansäure ( <b>85</b> ) .....	164
12.8.3	4-(5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]car- bazol-1,3-dion-2-yl)buttersäure ( <b>87</b> ).....	165
12.8.4	5-(5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]car- bazol-1,3-dion-2-yl)pentansäure ( <b>89</b> ).....	166
12.8.5	6-(5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]car- bazol-1,3-dion-2-yl)hexansäure ( <b>91</b> ).....	168
12.8.6	2-(8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)essigsäure ( <b>93</b> ) .....	169
12.8.7	3-(8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)propansäure ( <b>95</b> ).....	170
12.8.8	4-(8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)buttersäure ( <b>96</b> ).....	171
12.8.9	5-(8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)pentansäure ( <b>97</b> ) .....	173
12.8.10	6-(8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)hexansäure ( <b>101</b> ) .....	174
12.8.11	3-(8-Methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)propansäure ( <b>104</b> ).....	175
12.8.12	4-(8-Methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)buttersäure ( <b>106</b> ).....	177
12.8.13	5-(8-Methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)pentansäure ( <b>108</b> ) .....	178
12.8.14	6-(8-Methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)hexansäure ( <b>110</b> ) .....	179
12.8.15	3-(8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)propansäure ( <b>113</b> ).....	180
12.8.16	4-(8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)buttersäure ( <b>115</b> ).....	181
12.8.17	5-(8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)pentansäure ( <b>117</b> ) .....	183
12.8.18	6-(8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)hexansäure ( <b>119</b> ) .....	184
12.9	Allgemeine Darstellung der diamidischen Bistetrahydropyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazole .....	186
12.9.1	1,2-Bis( $\alpha$ -5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-essigsäureamido)ethan ( <b>84</b> ) .....	187
12.9.2	1,2-Bis( $\beta$ -5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-propansäureamido)ethan ( <b>86</b> ).....	188
12.9.3	1,2-Bis( $\gamma$ -5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-butansäureamido)ethan ( <b>88</b> ) .....	189
12.9.4	1,2-Bis( $\delta$ -5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a <i>H</i> -pyr- rolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-pentansäureamido)ethan ( <b>90</b> ) .....	190

12.9.5	1,2-Bis( $\epsilon$ -5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-hexansäureamido)ethan ( <b>92</b> ).....	191
12.9.6	1,2-Bis( $\alpha$ -8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-essigsäureamido)ethan ( <b>94</b> ).....	193
12.9.7	1,2-Bis( $\beta$ -8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-propansäureamido)ethan ( <b>100</b> ).....	194
12.9.8	1,2-Bis( $\gamma$ -8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-butansäureamido)ethan ( <b>99</b> ).....	195
12.9.9	1,2-Bis( $\delta$ -8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-pentansäureamido)ethan ( <b>98</b> ).....	196
12.9.10	1,2-Bis( $\epsilon$ -8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-hexansäureamido)ethan ( <b>102</b> ).....	198
12.9.11	1,2-Bis( $\beta$ -8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-propansäureamido)ethan ( <b>105</b> ).....	199
12.9.12	1,2-Bis( $\gamma$ -8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-butansäureamido)ethan ( <b>107</b> ).....	201
12.9.13	1,2-Bis( $\delta$ -8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-pentansäureamido)ethan ( <b>109</b> ).....	202
12.9.14	1,2-Bis( $\beta$ -8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-propansäureamido)ethan ( <b>114</b> ).....	203
12.9.15	1,2-Bis( $\gamma$ -8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-butansäureamido)ethan ( <b>116</b> ).....	204
12.9.16	1,2-Bis( $\delta$ -8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-pentansäureamido)ethan ( <b>118</b> ).....	206
12.9.17	1,2-Bis( $\epsilon$ -8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl-hexansäureamido)ethan ( <b>120</b> ).....	207
12.10	Oxidationsprodukte primärer Diels-Alder-Produkte.....	209
12.10.1	5-Methoxycarbonyl-5H-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion ( <b>121</b> ).....	209
12.10.2	5-Methoxycarbonyl-5H-furo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion ( <b>122</b> ).....	210
12.10.3	1,3-Bis(5-methoxycarbonyl-5H-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)-propan ( <b>123</b> ).....	211
12.10.4	2-(3-Maleinimidopropanyl)-5-methoxycarbonyl-5H-pyrrolo-[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion ( <b>124</b> ).....	213
12.10.5	1,12-Bis(5-methoxycarbonyl-5H-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]carbazol-1,3-dion-2-yl)-dodekan ( <b>125</b> ).....	214
<b>Literaturverzeichnis</b> .....		215
<b>Lebenslauf</b> .....		222
<b>Formeltafel</b> .....		223



## Abkürzungsverzeichnis

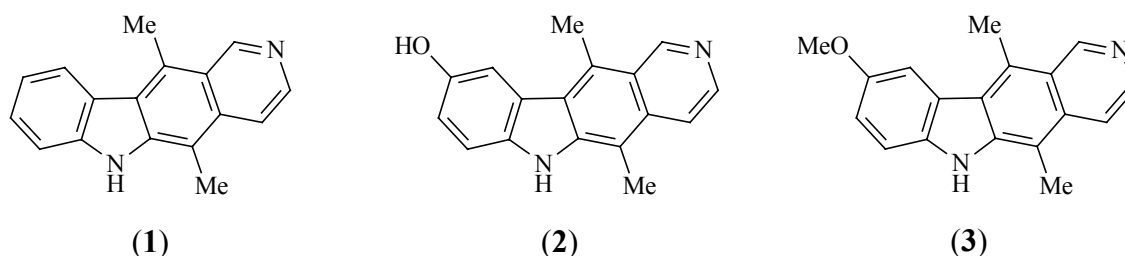
AIBN	2,2'-Azo-bis-(isobuttersäurenitril)
AM1	Austin Model 1
au	atomic units
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DME	Ethylenglycoldimethylether, 1,2-Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonucleic Acid
EI-MS	Electron Impact Mass Spectrometry
EtAc	Essigsäureethylester, Ethylacetat
FC	'flash'-Chromatographie
FD-MS	Field Desorption Mass Spectrometry
FMO	Frontier Molecular Orbital
H,C-COSY	$^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ Heteronuclear Correlated Spectroscopy
H,H-COSY	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ Homonuclear Correlated Spectroscopy
H <sub>f</sub>	Heat of Formation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrarot Spektroskopie
IUPAC	International Union of Pure Applied Chemistry
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MeOH	Methanol
MNDO	Modified Neglect of Differential Overlap
MOPAC	Molecular Orbital Program (Package)
NBS	N-Bromsuccinimid
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
PE	Petrolether

---

PM3	<b>Parametric Molecular Orbital (Theory)</b>
RDA	<b>Retro-Diels-Alder</b>
RMSD	<b>Root Mean Square Distance</b>
RP	<b>Reversed Phase</b>
SC	<b>Säulenchromatographie</b>
SCF	<b>Self Consistent Field</b>
UV/VIS	<b>Ultraviolet/Visible (spectroscopy)</b>
ZDO	<b>Zero Differential Overlap</b>

## 1 Einleitung und Zielsetzung

Synthesestrategien zur Darstellung substituierter Carbazole und Tetrahydrocarbazole und deren Varianten sind seit der Entdeckung des Ellipticins (**1**) 1959 von großem Interesse und von außerordentlicher chemischer, pharmazeutischer und medizinischer Relevanz<sup>[1]</sup>. Carbazolderivate, wie auch Tetrahydrocarbazole haben strukturbedingt die unterschiedlichsten pharmakologischen Eigenschaften. Sie zeigen ein breites Spektrum an antibiotischen, antiviralen, enzyminhibitorischen und cytotoxischen<sup>[2-13]</sup> Aktivitäten. Generell findet man, daß speziell polycyclische aza-aromatische Struktureinheiten, ebenso wie aminoalkyl Einheiten zu Carbazolen führen, die Antitumoraktivität aufweisen<sup>[14-17]</sup>.



Das Wirkstoff-Design von antitumoraktiven Pharmaka wird heute zunehmend auf molekularbiologischen Erkenntnissen aufgebaut. Die Interaktion zwischen DNA und DNA-bindenden Proteinen bezeichnet bekanntlich das zentrale Geschehen in der Regulation der Genexpression. In diesem Zusammenhang ist ein Haupt-Forschungsgebiet in der Medizinischen Chemie die Entwicklung tumorselektiver Krebsmittel, welche die DNA im Replikationsprozeß möglichst sequenzselektiv blockieren<sup>[18]</sup>. Solche Moleküle gehören zu der Substanzklasse, die in der Lage ist, die Genexpression entweder agonistisch oder aber antagonistisch zu beeinflussen. In den 60iger Jahren erkannte man dann die selektive cytotoxische Aktivität des Naturstoffes Ellipticin (**1**) und seiner Derivate 9-Hydroxy- (**2**) und 9-Methoxyellipticin (**3**) gegen Krebs-Zelllinien. Durch gezielte Substitution der 9-Position des Ellipticins konnte eine selektive cytotoxische Wirkung gegen Leukämie-Zellen<sup>[19]</sup> erreicht werden, während die strukturelle Variation der N(2)-substituierten Derivate zu einer Aktivität gegen Gehirntumor-Zelllinien<sup>[20]</sup> führte. Die anfängliche Hypothese<sup>[24]</sup>, daß es sich bei Ellipticin um einen Interkalator<sup>1</sup> handele, konnte schließlich mit Hilfe der NMR-Studien von

<sup>1</sup> Die DNA-Interkalation, erstmals von Lerman<sup>[21],[22]</sup> vorgeschlagen, beinhaltet das Interkalieren eines im allgemeinen planaren, aromatischen Moleküls zwischen zwei DNA-Basenpaare, auf Grund von  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen. Die Konsequenzen einer DNA-Interkalation sind vielseitig<sup>[23]</sup>.

Patel et al.<sup>[25]</sup> auf molekularer Ebene bewiesen werden. Aus diesen Gründen haben Ellipticin und seine Abkömmlinge auch die Funktion einer Leitstruktur übernommen. Aber auch andere aromatische, anellierte Verbindungen sind in der Lage in die DNA zu interkalieren. An dieser Stelle sei als Vertreter einer solchen Klasse das Handelspräparat Daunorubicin (**4**)<sup>[26],[27]</sup> genannt. Anhand von Abb. 1-1 (S. 2) läßt sich erkennen, daß dieser Stoff zwischen diskrete Basenpaare der DNA nicht nur einfach, sondern mehrfach interkaliert<sup>[28]</sup>.

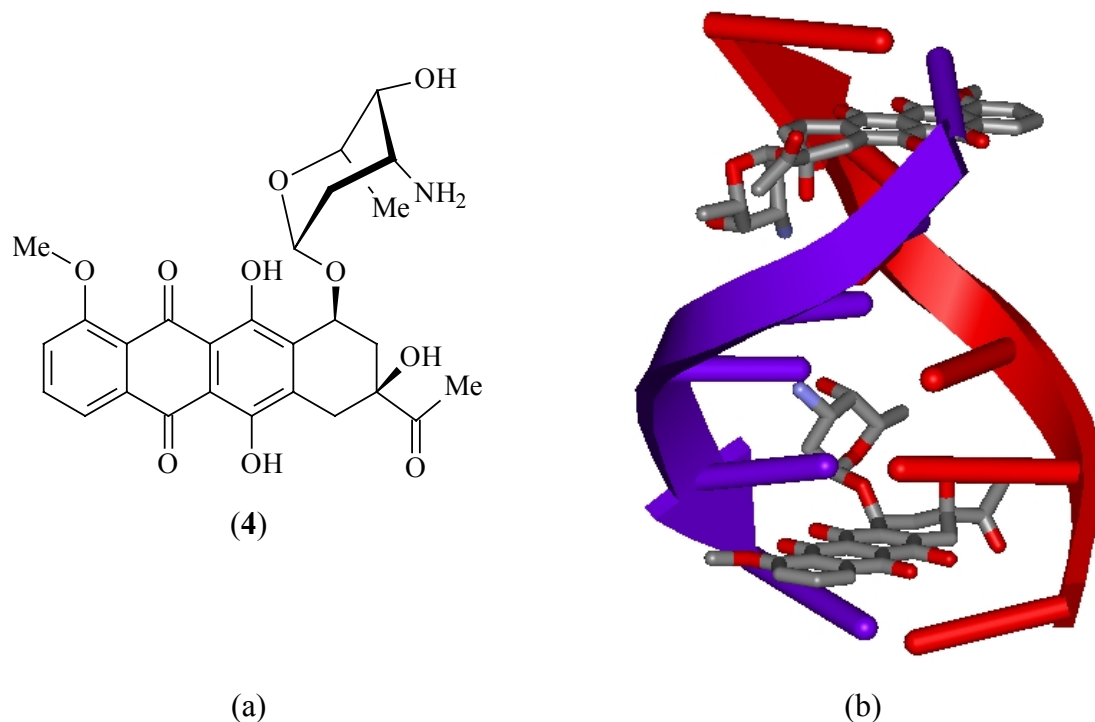
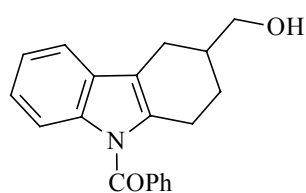
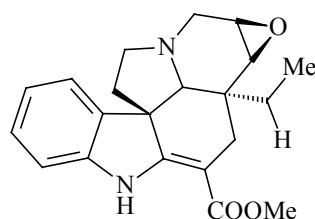


Abb. 1-1: (a) Strukturformel von Daunorubicin (**4**). (b) Röntgenkristallstruktur<sup>2</sup> eines DNA-Hexanucleotid-Daunorubicin-Komplexes<sup>[28]</sup>. Als Darstellung der DNA wurde die Leiterdarstellung gewählt, um den Liganden besser sichtbar zu machen. Die Pfeile stehen für die Polarität der DNA-Einzelstränge (3′-5′). Der DNA-Ausschnitt zeigt die Basenpaare 5′-d-(CGCGCG)-3′. Gut zu erkennen ist, daß 2 Ligandenmoleküle in die DNA jeweils zwischen die Basenpaare an den Enden des Hexanucleotids interkalieren.

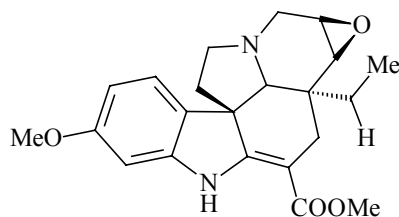
Nicht nur die vollaromatischen Carbazole, sondern auch Tetrahydrocarbazole spielen eine bedeutsame pharmakologische Rolle, wie z.B. das 3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-9-yl)-phenyl-methanon (**5**)<sup>[29],[31]</sup> und die [*c,d*]anellierten Tetrahydrocarbazol-Alkaloide Lochnericin (**6**), Lochnerinin (**7**), Hörhammericin (**8**), welche cytotoxisch aktive Substanzen darstellen<sup>[32],[33]</sup>.



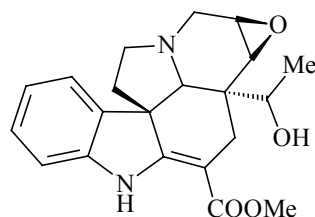
(5)



(6)



(7)

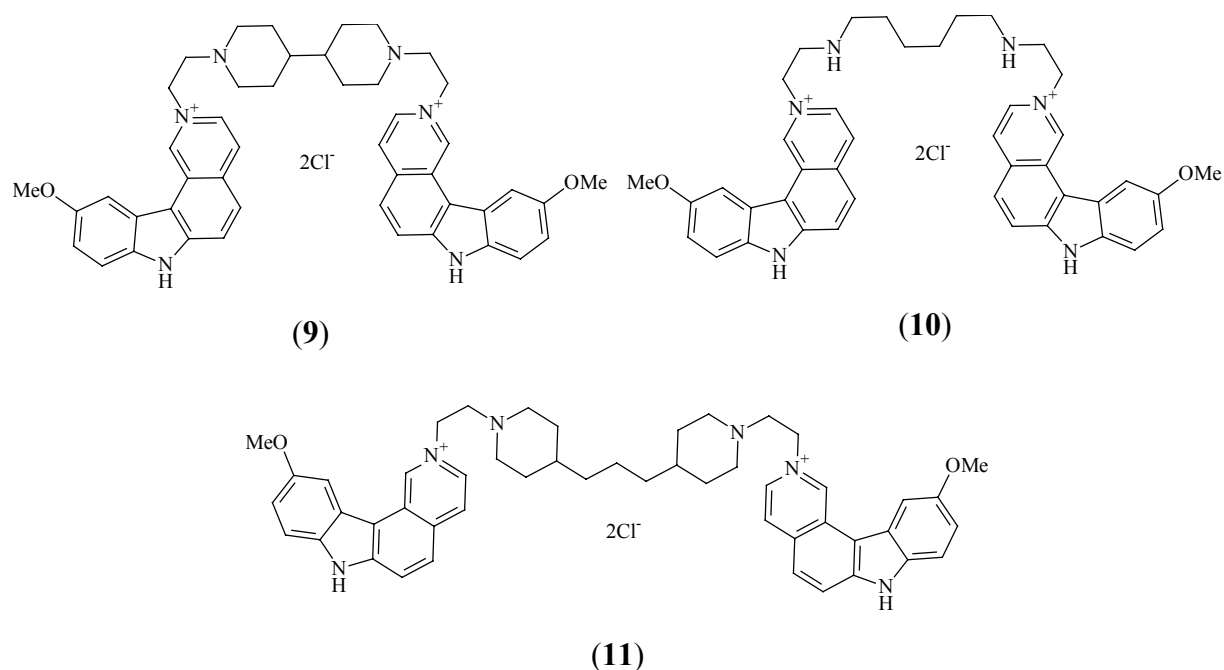


(8)

Dennoch sollte man nicht vergessen, daß kleine Moleküle, die mit der DNA wechselwirken können, im Vergleich zu Peptiden und Proteinen oft wenig spezifisch sind, weshalb dann auch Synthesestrategien für „mittlere“ Moleküle entwickelt wurden.

Vor diesem Hintergrund wurden Bisinterkalatoren synthetisiert, wie z.B. die Bispyrido[*c*]carbazole Ditercalinium<sup>[34],[35]</sup> (**9**), Flexi-Di (**10**)<sup>[36],[37]</sup> und D232 (**11**)<sup>[41]</sup> oder aber verschiedene zur Acridin-Klasse gehörende Bisacridine<sup>[38]</sup>. Von den genannten Bispyrido[*c*]carbazolen (**9**), (**10**) und (**11**) komplexiert mit Oligonucleotiden konnten Röntgenkristallstrukturen erhalten werden. Bei den röntgenkristallographisch bestimmten Komplexen von Ditercalinium (**9**) und Flexi-Di (**10**) mit den Tetranucleotiden 5'-d(CGCG)-3' ist auffällig, daß jeweils ihre beiden aromatischen Ringsysteme den gleichen Abstand, zum einen von 12.1 Å für Flexi-Di (**10**) und zum anderen von 11.8 Å für Ditercalinium (**9**), inne haben (vgl. Abb. 1-2, S. 5). Der Unterschied der beiden Bisinterkalatoren liegt in der Rigidität der Spacer. Ditercalinium (**9**), welches sowohl in Prokaryonten als auch in Eukaryonten biologische Aktivität<sup>[39]</sup> zeigt, besitzt den vergleichsweise rigiden Diethylbipiperidin-Linker verglichen mit Flexi-Di (**10**), welches mit seinem flexiblen Spermin-Linker nur in Prokaryonten<sup>[40]</sup> biologische Aktivität zeigt.

<sup>2</sup> Alle in dieser Arbeit abgebildeten Röntgenkristallstrukturen wurden mit dem WebLab ViewerPro 3.5 von MSI visualisiert<sup>[29]</sup>.



Variationen am Spacer von Verbindung **9** führten dann zu dem Bispyrido[*c*]carbazol D232 (**11**). Hier variierte man die Kettenlänge<sup>[41]</sup> im Vergleich zu dem Bisinterkalator Ditercalinium (**9**). Auch die Verbindung D232 (**11**), als ein Vertreter der Ditercalinium Sub-Familie, besteht aus zwei einfach positiv geladenen 7*H*-Pyrido-carbazoleinheiten und einem geladenen Linker. Der Linker ist relativ lang und semirigide, da drei Methylengruppen die beiden Piperidineinheiten trennen. Bemerkenswert ist, daß D232 so gut wie keine biologische Aktivität aufweist, trotz seiner hohen Bindungsaffinität zur DNA<sup>[42]</sup>. Mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturen der Liganden (**9**), (**10**) und (**11**) mit DNA-Oligonucleotiden ist außer einer Abstandsbestimmung, die genaue Bestimmung auf molekularer Ebene der Art und Weise, wie Ditercalinium (**9**)<sup>[43]</sup>, Flexi-Di (**10**)<sup>[44]</sup> und D232 (**11**)<sup>[41]</sup> interkalieren und zwischen welchen Basenpaaren die Interkalation stattfindet, möglich. Dargestellt sind hier exemplarisch die Röntgenkristallstrukturen von Ditercalinium und Flexi-Di (vgl. Abb. 1-2, S.5). Die Daten von D232 standen noch nicht in die Nucleic Acid Database [<http://ndbserver.rutgers.edu>] zur Verfügung.

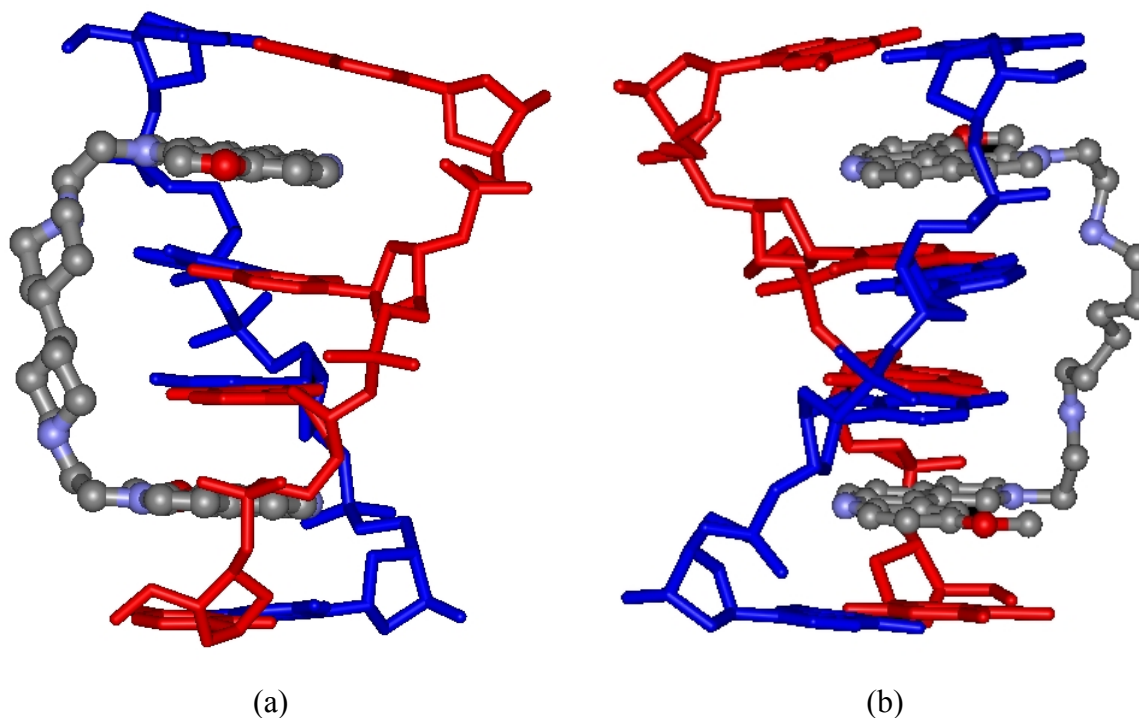


Abb. 1-2: Darstellung der beiden Röntgenkristallstrukturen mit den Interkalatoren (a) Ditercalinium (**9**) mit den DNA-Basen 5'-d(CGCG)-3'<sup>[43]</sup> und (b) Flexi-Di (**10**) mit den DNA-Basen 5'-d(<sup>Br</sup>CGCG)-3'<sup>[44]</sup>. Der Abstand zwischen den beiden aromatischen Ringsystemen innerhalb eines Liganden ist mit 12.1 Å für **10** und 11.8 Å für **9** nahezu identisch. Hierbei wurde der Abstand zwischen den positiv geladenen Stickstoffatomen als Referenz für den Abstand beider Ringsysteme gewählt.

Durch den verlängerten Spacer erreichte man eine Bisinterkalation bei **11** über 4 Basenpaare (5'-d-(CGTACG)-3'), während sowohl Ditercalinium als auch Flexi-Di nur über zwei Basenpaare (5'-d-(CGCG)-3') interkalieren.

Bei Bisinterkalatoren ist aber oft nicht nur die Interkalation allein ausschlaggebend für die Bindung am Biopolymer, sondern es gibt hier noch einen weiteren nicht zu vernachlässigenden Faktor, die sogenannte Rinnenbindung<sup>3</sup>. Ein Rinnenbinder kann entweder an die kleine Furche (*Minor Groove*) oder die große Furche (*Major Groove*) der DNA binden. Als Beispiel einer solchen Bindung ist hier der reine *Minor-Groove-Binder* Netropsin<sup>[46]-[48]</sup> gewählt worden. Wie auch schon bei den Bispyrido[*c*]carbazolen existiert auch von Netropsin eine Röntgenkristallstruktur komplexiert mit einem DNA-Oligomer<sup>[49]</sup>, anhand derer sich die Wechselwirkung des Liganden mit der DNA gut verdeutlichen läßt (vgl. Abb. 1-3, S. 6).

<sup>3</sup> Rinnenbindungen, die in der Regel mit den nach außen gerichteten „seitlichen“ Strukturelementen der DNA aufgebaut werden, beruhen zum einen auf ionischen Wechselwirkungen und zum anderen auf der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen<sup>[45]</sup>.

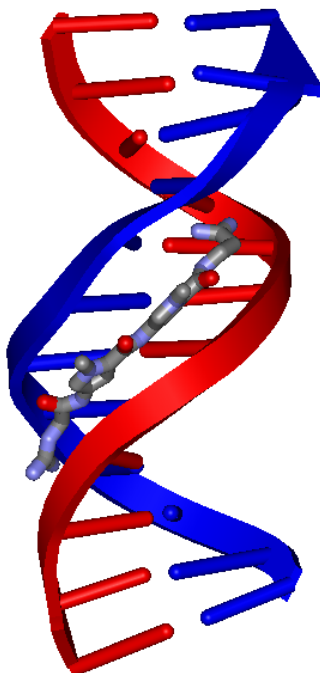


Abb. 1-3: Darstellung von Netropsin, als typischer Rinnenbinder, kristallisiert mit dem DNA-Dodacamer 5'-d-(CGCGATATCGCG)-3'<sup>[49]</sup>.

Vor diesem Hintergrund sollen in der vorliegenden Arbeit die folgenden Ziele verfolgt werden:

1. In der Carbazol-Chemie sollen neue, anellierte Verbindungen mit potentieller DNA-Affinität und Antitumoraktivität entwickelt werden. Auf molekularer Ebene werden DNA-Interkalation und/oder DNA-Rinnenbindung erwartet.
2. In Anlehnung an die literaturbekannten pharmakologischen Eigenschaften von Carbazolen, anellierten Systemen und Biscarbazolen mit definierten Linkern als Leitbilder, sollen konkret neue pyrrolo[3,4-*b*]anellierte Bistetrahydrocarbazole mit flexiblen Linkern, mit sowohl aliphatischen als auch diamidischen bzw. peptidischen Funktionalisierungen, dargestellt werden.
3. Als Schlüsselreaktion soll die in unserem Arbeitskreis etablierte Indol-2,3-chinodimethan-Diels-Alder-Reaktion<sup>[50]</sup> [vgl. Abb. 1-4, S. 7] mit geeigneten Dienen zu Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolen erstmals weiterführend erprobt werden. Darüber hinaus sollen, in Abhängigkeit von den Zielverbindungen, auch andere leistungsfähige Verfahren eingesetzt und evaluiert werden.
4. Um künftige Struktur-Wirkungsbeziehungen auf rationaler Ebene aufzubauen, soll der Linker der linear zu verbindenden Pyrrolo[*b*]carbazole rein aliphatische Glieder mit unterschiedlicher Kettenlänge und im Hinblick auf die Entwicklung neuer Peptidomimeti-



ka als DNA-Liganden auch aliphatische Diamid-Ketten darstellen. Ebenso an biologisch aktiven Leitbilder orientiert sollen die in der Synthese einzusetzenden Indol-Derivate gezielt funktionalisiert werden, um ein zu erwartendes breiteres Spektrum von antitumoraktiven Wirkungen für darüber hinausgehende Studien zu erhalten.

5. Im theoretischen Teil der Arbeitsplanungen sollen erste Computer-Molecular-Modelling-Studien zur Problematik der Diels-Alder-Cyclo-Additionen und deren Reaktivität, aber auch zur Molekülgestalt, d.h. zur Konformation der synthetisierten potentiellen DNA-Liganden vorgenommen werden. Desweiteren sollen erste Docking-Experimente der einfachen Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole vorgenommen werden.
6. In Zusammenarbeit mit externen Laboratorien sollen schließlich richtungsweisende DNA-Bindestudien erfolgen.

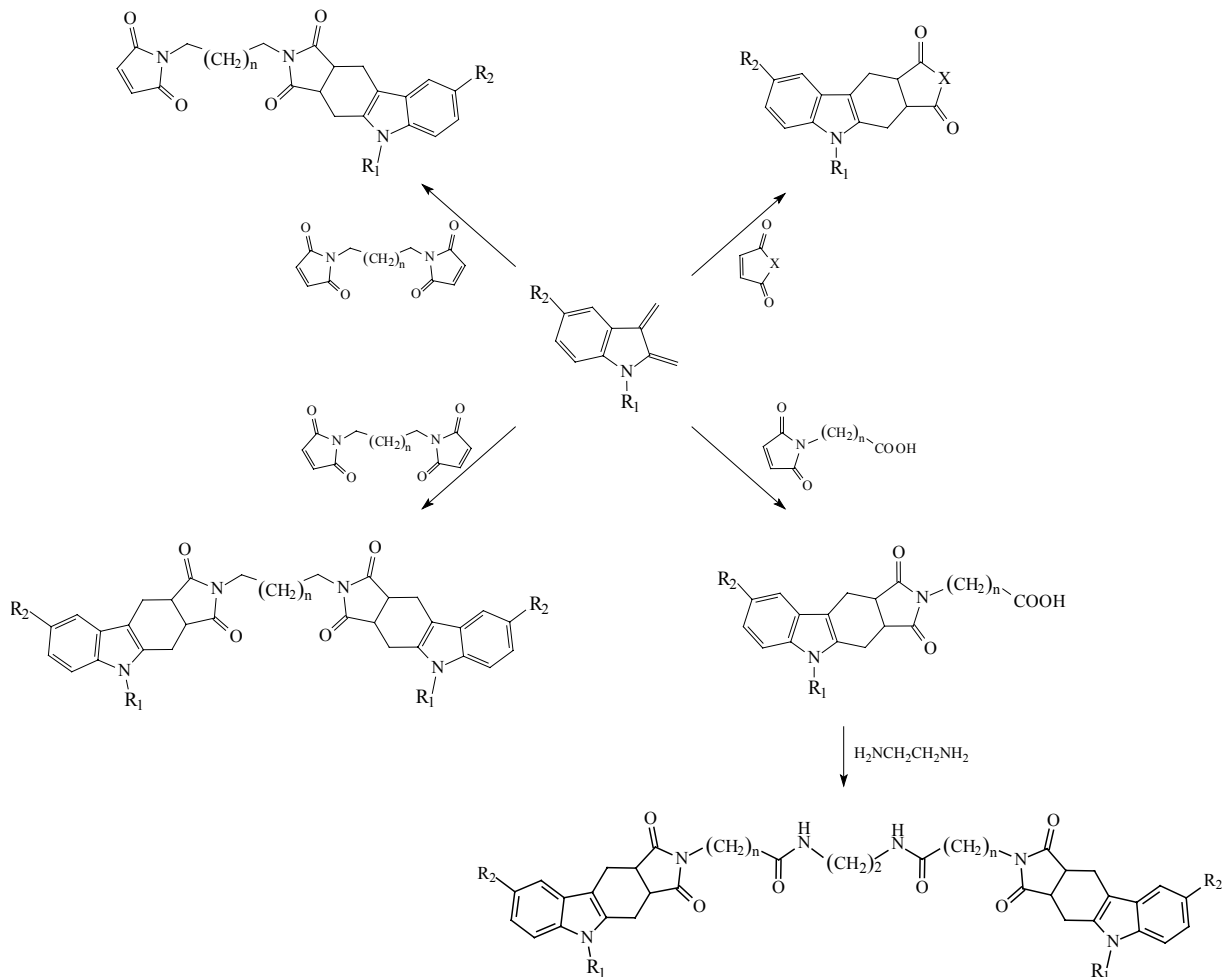
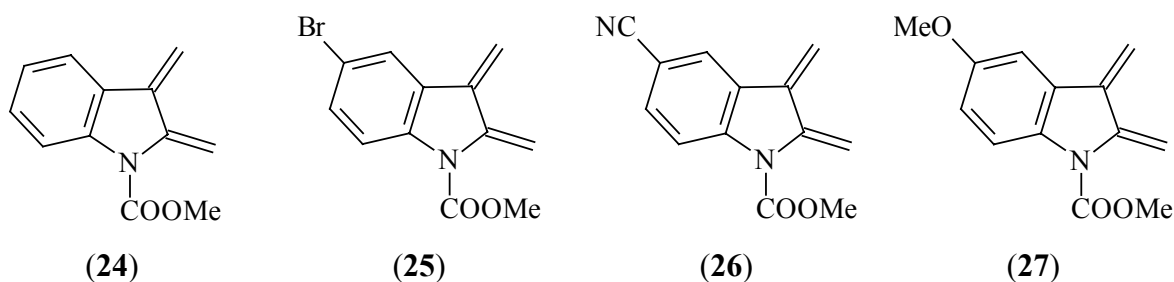


Abb. 1-4: Darstellung der Synthesestrategie zur Entwicklung neuer pyrrolo[3,4-*b*]annelierter Tetrahydrocarbazolderivate mit potentieller DNA-Affinität und Antitumoraktivität.

## 2 Synthese der Diene

Im folgenden soll auf die Synthese der unterschiedlich substituierten ortho-Chinodimethane 1-Methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**24**), 5-Brom-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**25**), 5-Cyano-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**26**) und 5-Methoxy-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**27**) eingegangen werden.



Die Diene **24**, **25**, **26** und **27** stellen die Ausgangssubstanzen zur Synthese der Mono- und Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole dar (vgl. Abb. 1-4, S. 7). Wichtig zu erwähnen ist, daß die Indol-2,3-chinodimethane nur *in situ* erzeugt werden können. Aus diesem Grund müssen zunächst substituierte 2,3-Dibrommethylindole dargestellt werden. Mit deren Hilfe ist man dann in der Lage die entsprechenden ortho-substituierten 2,3-Indolchinodimethane auf elegante Art und Weise *in situ* zu generieren. Auf die Synthese der 2,3-Dibrommethylindole und deren Edukte wird im folgenden eingegangen.

### 2.1 Darstellung substituiertes 2,3-Dimethylindole

Die Darstellung von 5-Methoxy-2,3-dimethylindol ( ) und 5-Brom-2,3-dimethylindol ( ) erfolgte mittels einer Variante der Fischerschen Indolsynthese<sup>[54]</sup>. Hier wurde von den entsprechenden Hydrazinhydrochloriden, die von der Firma Fluka erworben wurden, ausgegangen (vgl. Abb. 2-1, S. 9).

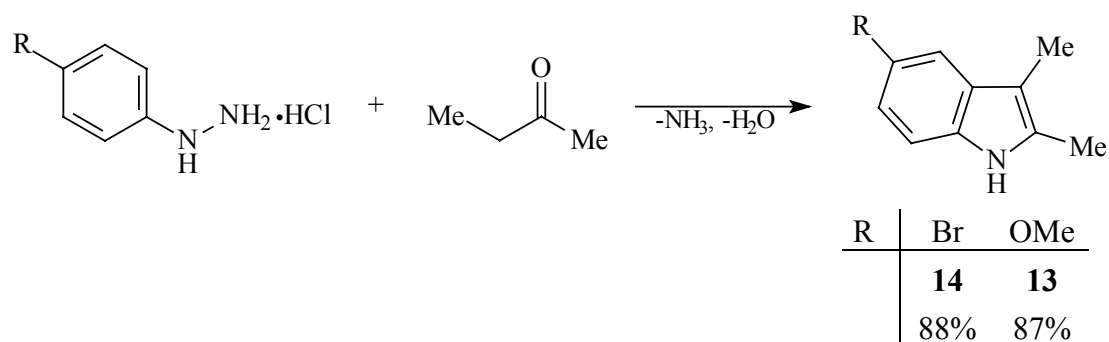


Abb. 2-1: Darstellung der beiden in 5-Position substituierten 2,3-Dimethylindole **14**, **13** mittels einer Variante der Fischerschen Indolsynthese<sup>[54]</sup>. Die Prozentzahlen geben die bei der Reaktion erhaltenen Ausbeuten an.

Diese Variante zur Darstellung der Indole wurde gewählt, da die entsprechenden Produkte so bequem und effizient zugänglich waren. Die Cyanoverbindung<sup>[55]</sup> (**15**) konnte nun aus der Bromverbindung (**14**) mit Hilfe eines Überschusses an Kupfercyanid gewonnen werden. Grundsätzlich kann es hier, aufgrund des ambifunktionellen Cyanids, zur Ausbildung des gewünschten Nitrils oder aber eines Isocyanids kommen. Um das Gleichgewicht der Reaktion in Richtung des Nitrils zu lenken, wurde mit N-Methylpyrrolidon als Lösungsmittel gearbeitet.

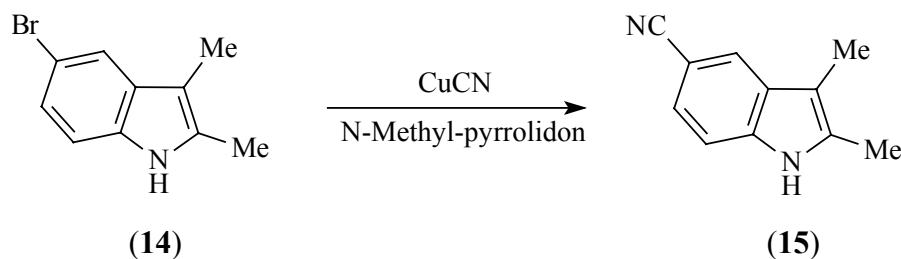


Abb. 2-2: Synthese von 5-Cyano-2,3-dimethylindol (**15**). Die Substitution verläuft nach dem S<sub>N</sub>2-Mechanismus und erfolgt bevorzugt am stärker nucleophilen C-Atom. Die Ausbeute der Reaktion beträgt 64% und fällt mit steigendem Ansatz.

Die Cyanogruppierung stellt bekanntlich eine gut Ausgangsgruppe für weitere Funktionalisierungen dar, wie z.B. ihre Transformation zu Amino- oder Carbonsäurefunktionen.

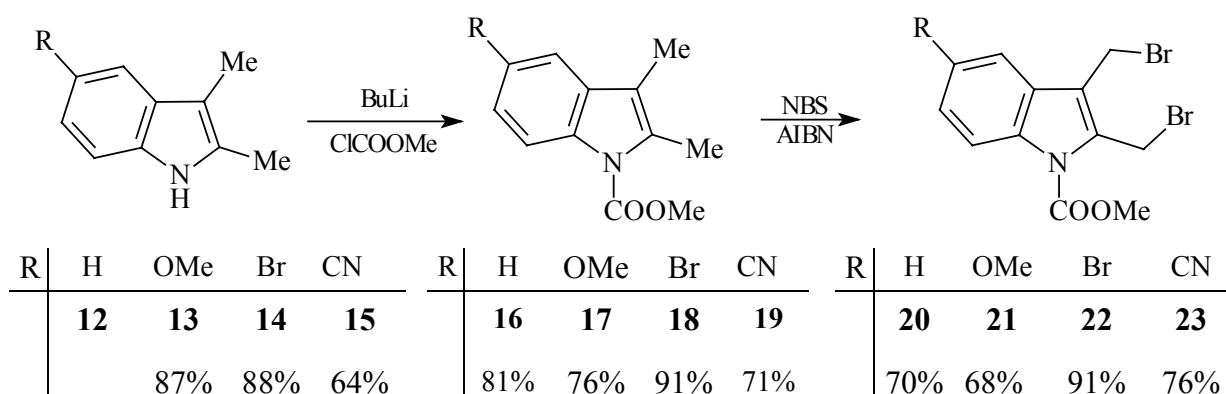


Abb. 2-3: Schematische Darstellung der Synthesesequenz ausgehend von den 2,3-Dimethylindolen über die N-Methoxycarbonyl-2,3-dimethylindole zu den 2,3-Dibrommethyl-1-methoxycarbonylindolen. Die Prozentzahlen geben die bei den Reaktionen erreichten Ausbeuten an.

Im Anschluß an die Synthese der in 5-Position substituierten 2,3-Dimethylindole, wurde am Indolstickstoff eine Elektronenakzeptorgruppe eingeführt, um die anschließende Bromierung mittels N-Bromsuccinimid (NBS) zu ermöglichen. Die Bromierung ohne Schutzgruppe am Stickstoff führt zu einem unkontrollierbaren Reaktionsverlauf, welcher wiederum zu einem massiven Ausbeuteverlust führt. Diese Gruppe spielt aber auch im weiteren eine wichtige Rolle. Die Methoxycarbonylgruppe, die hier gewählt wurde, eignete sich zum einen auf Grund ihres induktiven und mesomeren Effektes und zum anderen wegen ihrer relativ geringen räumlichen Ausdehnung. Die räumliche Ausdehnung ist hier von großem Interesse, da beachtet werden muß, daß eine Interkalation zwischen diskrete Basen der DNA nicht behindert wird (Kap. 9.5.2, S. 90). Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Faktor ist die relativ einfache präparative Handhabung. Die Einführung der Akzeptorgruppe gelang mittels Chlorameisensäuremethylester und Butyllithium (BuLi) in hohen Ausbeuten (vgl. Abb. 2-3, S.10). Die N-substituierten 2,3-Dimethylindole (1-Methoxycarbonyl-2,3-dimethylindol (**16**), 5-Methoxy-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylindol (**17**), 5-Brom-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylindol (**18**), 5-Cyano-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylindol (**19**)) konnten dann im nächsten Schritt ebenfalls in hohen Ausbeuten mittels NBS und dem Radikalstarter 2,2'-Azobis-isobuttersäurenitril (AIBN) zweifach bromiert werden. Diese N-substituierten 2,3-Dibrommethylindole **20**, **21**, **22** und **23** sollten nun einfache Synthesebausteine zur Darstellung von Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolderivaten darstellen<sup>[56]</sup> (vgl. Abb. 1-4, S. 7). Wie die weiterführenden Studien der vorliegenden Arbeit zeigen, können aus den Verbindungen **20**, **21**, **22** und **23** *in situ* die entsprechenden 2,3-Chinodimethane (1-Methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**24**), 5-Brom-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-

---

2,3-dihydro-indol (**25**), 5-Cyano-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**26**), 5-Methoxy-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**27**)) erzeugt werden. Diese stellen laut quantenmechanischer Berechnungen reaktive, elektronenreiche Diene für die Diels-Alder-Reaktion dar (vgl. Kap. 9.3.2, S. 73)<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> In meiner Diplomarbeit wurden bereits die ersten Pilotstudien zu dieser Arbeit ausgearbeitet. Die Darstellung des einfachen N-substituierten 2,3-Dibromindols und dessen weitere Umsetzung mit „einfachen“ Mono- und Bisdienophilen wurde dort bereits validiert. In der Diplomarbeit wurde allerdings mit der Benzoylschutzgruppe gearbeitet, welche sterisch wesentlich anspruchsvoller ist und aus diesem Grund in der vorliegenden Arbeit gegen die kleinere Methoxycarbonylgruppe ausgetauscht wurde.

### 3 Darstellung der Dienophile

Im folgenden soll auf die Synthese der Dienophile etwas näher eingegangen werden. Als Dienophile wurden ausschließlich cyclische, symmetrische Verbindungen der Maleinsäurereihe verwendet. Es wurden sowohl Mono- als auch Bisdienophile synthetisiert. Deren Auswahl richtete sich allein nach der Verwendbarkeit der Zielverbindungen mit verschiedenen Linkern als potentielle Cytostatika (vgl. Abb. 1-4, S.7).

#### 3.1 Darstellung der Monodienophile

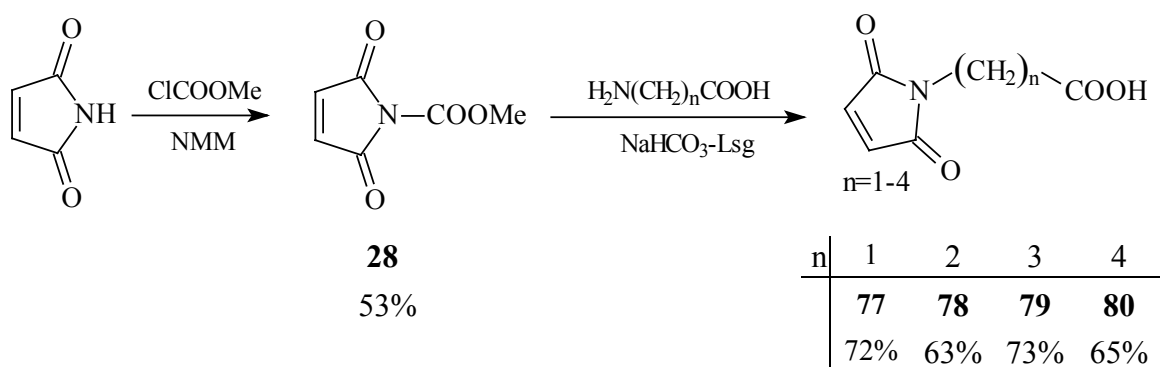


Abb. 3-1: Schematische Darstellung der Synthese der Maleinimidocarbonsäuren ausgehend von Maleinimid über N-Methoxycarbonylmaleinimid. Die Prozentzahlen geben die bei der Synthese erzielten Ausbeuten an.

Zur Darstellung der Maleinimidocarbonsäuren **77**, **78**, **79** und **80** mußte ausgehend von Maleinimid, zunächst 2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-carbonsäuremethylester<sup>[57]</sup> (**28**) hergestellt werden. Aus diesem konnten dann durch Zugabe der entsprechenden Aminosäuren in NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. die Verbindungen **77**, **78**, **79** und **80** erhalten werden.

Für die Darstellung von 5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)hexansäure (**82**) mußte ein anderer Syntheseweg eingeschlagen werden, da hier die obige Synthesestrategie versagte. Hier wurde ausgehend von Maleinsäureanhydrid zunächst durch Zugabe von 6-Aminohexansäure in Eisessig (Z)-3-(6-Carboxyhexylcarbonyl)acrylsäure (**81**) hergestellt. Aus Verbindung **81** konnte durch Wasserabspaltung schließlich die Maleinimidohexansäure (**82**) erhalten werden (vgl. Abb. 3-2, S. 13).

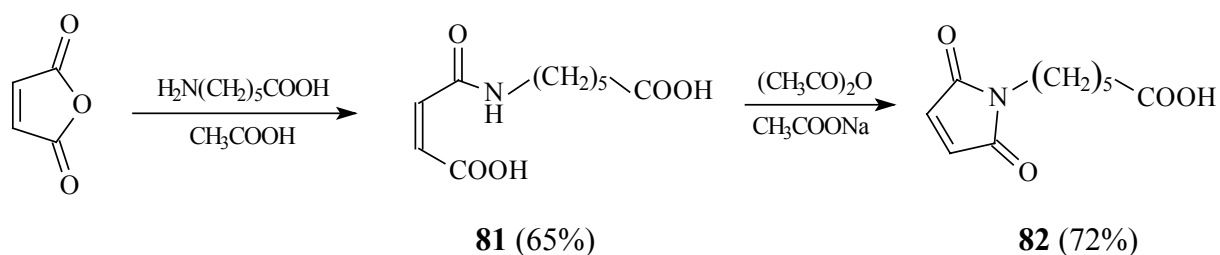


Abb. 3-2: Darstellung der Synthese der Maleinimidohexansäure **82**, ausgehend von Maleinsäureanhydrid über (Z)-3-(6-Carboxyhexylcarbamoyl)acrylsäure **81**. Die erhaltenen Ausbeuten sind in Prozent angegeben<sup>[134]</sup>.

Generell sollte man erwarten, daß auch die anderen Maleinimidocarbonsäuren auf diesem Weg zugänglich sind. So gelang auch die Synthese der anderen (Z)-3-[(n-Carboxyalkylcarbamoyl)acrylsäuren. Aber die Cyclisierung zu den N-substituierten Maleinimiden (vgl. Abb. 3-2, S.13) gelang nicht bzw. verlief nur in sehr geringen Ausbeuten. Diese Maleinimidocarbonsäuren **77**, **78**, **79**, **80** und **82** sollten in einer weiteren Reaktion über die Bildung eines gemischten Säureanhydrids zu diamidischen Bismaleinimiden umgesetzt werden<sup>[131]</sup>. Mit Hilfe dieser diamidischen Bismaleinimide sollten dann linear verbrückte diamidische Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole aufgebaut werden. Auf Grund schlechter Ausbeuten (ca. 10%) bei der Synthese diamidischen Bismaleinimiden bei steigendem Reaktionsansatz, mußte eine andere Synthesestrategie entwickelt werden (vgl. Kap. 5.1.2, S. 26).

### 3.2 Darstellung der Bisdienophile

Zur gezielten Einführung aliphatischer Linker sollten Bisdienophile von Interesse sein. Diese wurden ausgehend von Maleinimid, über das Zwischenprodukt 2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-carbonsäuremethylester (**28**) hergestellt. Die Verbindungen **29**, **30** und **31** konnten in mittleren Ausbeuten isoliert werden (vgl. Abb. 3-3, S. 13).

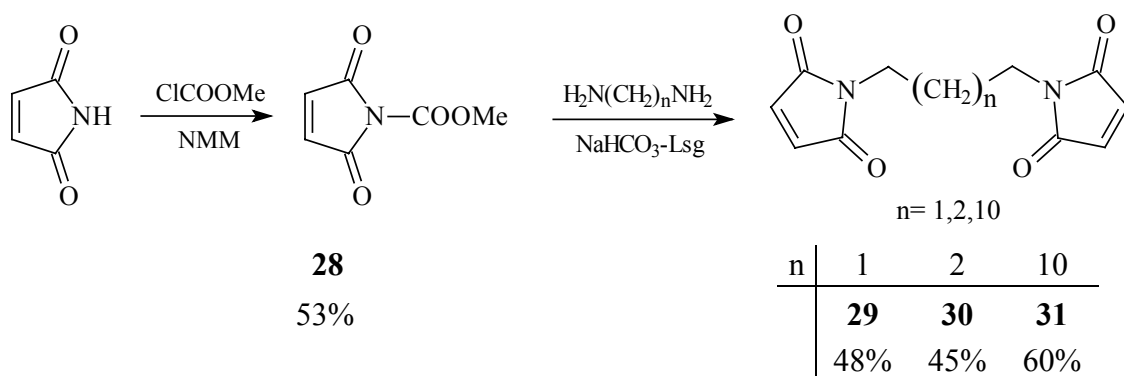


Abb. 3-3: Synthese der Bisdienophile **29**, **30** und **31** aus **28**. Die erzielten Ausbeuten sind in Prozent angegeben.

## 4 Darstellung der Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

In den folgenden Abschnitten wird auf die Synthese der Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole eingegangen. Die synthetisierten Monotetrahydrocarbazole stellen potentielle DNA-Interkalatoren dar. Die einfachen Monotetrahydrocarbazole (vgl. Abb. 4-1, S. 14 (oben)) dienen zunächst der Validierung der Diels-Alder-Reaktion. Anschließend wurde versucht, die aus der Reaktion mit dem einfachen Maleinimid entstandenen Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole durch Darstellung ihres Natriumsalzes mit verschiedenen Bisbromalkanen in aliphatisch verbrückte Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole zu überführen. Diese Synthesestrategie schlug aber fehl.

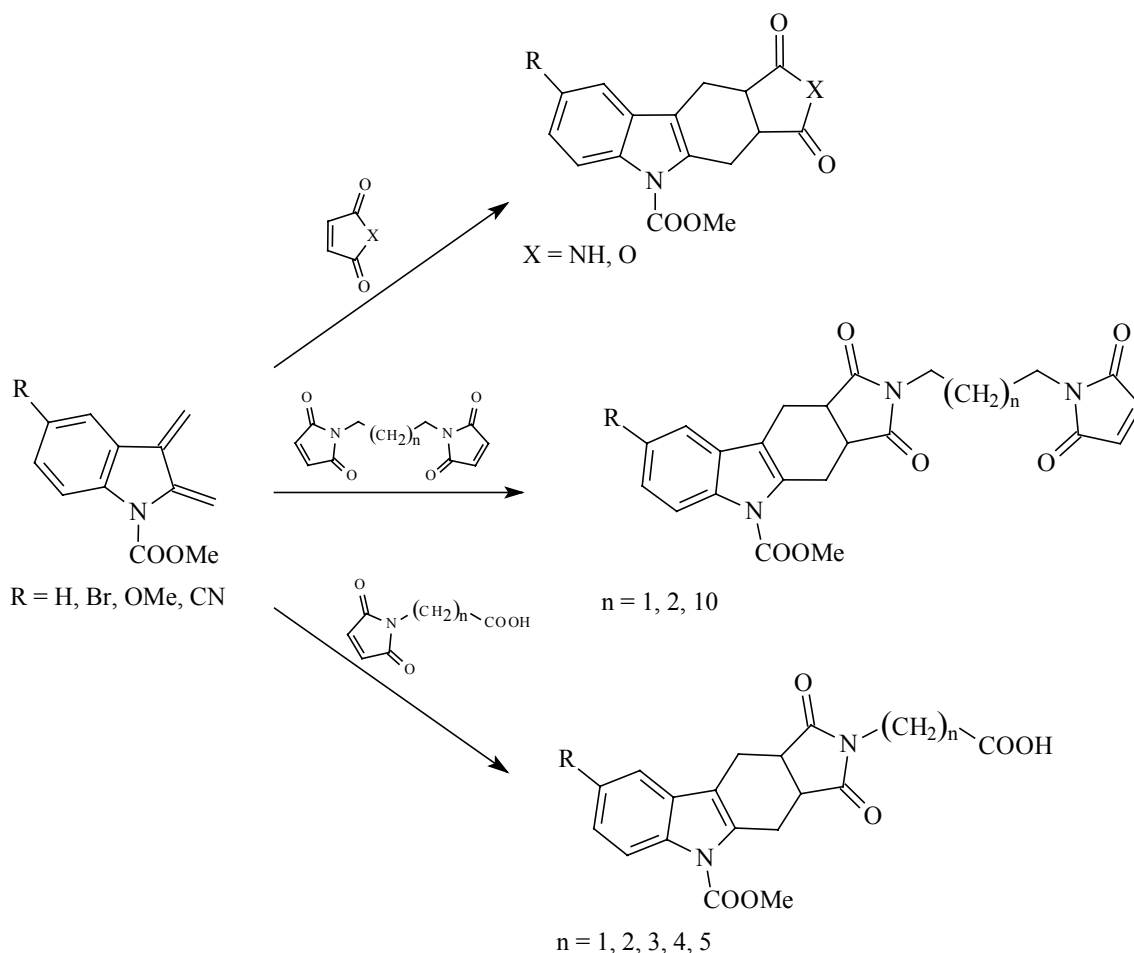


Abb. 4-1: Darstellung der in dieser Arbeit synthetisierten Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole; (oben) für die Validierung der Diels-Alder-Reaktion synthetisierte Monotetrahydrocarbazole, (mitte) Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolcarbonsäuren, die als Edukte für die Darstellung der Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]amidocarbazole dienen; (unten) Monotetrahydrocarbazole als potentielle DNA-Liganden.



Aus diesem Grund wurde dann ausgehend von den Furoverbindungen **33**, **35** und **37** versucht Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole durch Zugabe aliphatischer Diamine zu synthetisieren. Aber auch diese Synthesestrategie schlug fehl bzw. führte nur zu sehr schlechten Ausbeuten (<10%). Die Synthese der Furoverbindungen wurde aber dennoch nicht verworfen, denn durch Dehydrierung der Verbindung **33** in ihr entsprechendes aromatisches Korrespondat **122** konnte schließlich aus dem Pyrrolo[3,4-*b*]carbazol **122** das Bispyrrolo[3,4-*b*]carbazol **123** synthetisiert werden (vgl. Kap. 8, S. 51).

Die in Abb. 4-1 (S. 14 (mitte)) dargestellten Tetrahydrocarbazole stellen potentielle DNA-Liganden dar. Der aromatische Teil vermag evtl. in diskrete Basenpaare der DNA zu interkalieren, während der flexible Teil eine Bindung an die Rinne möglich macht.

Die Tetrahydrocarbazolcarbonsäuren (vgl. Abb. 4-1, S. 14 (unten)) dagegen dienten als Edukte für die Synthese der diamidischen Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole (vgl. Kap. 5.1.2, S. 26).

In dem folgenden Abschnitt wird nun zunächst die Synthese der Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole beschrieben, um dann in einem weiteren Abschnitt auf deren Strukturaufklärung einzugehen.

#### 4.1 Synthese der Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

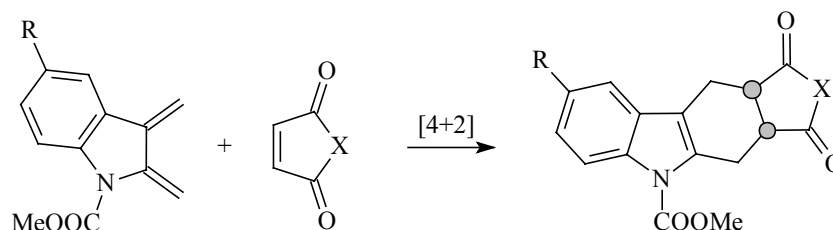


Abb. 4-2: Allgemeiner Verlauf der Diels-Alder-Reaktion. Die zwei grauen Punkte kennzeichnen die, bei der Diels-Alder-Reaktion entstehenden, chiralen Kohlenstoff-Atome.

Für die Synthese der Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole mußten zunächst einmal ausgehend von den 2,3-Dibromdimethylindolen **20**, **22**, **23** und **21** die entsprechenden Indol-2,3-chinodimethane **24**, **25**, **26** und **27** *in situ* erzeugt werden. Zu diesem Zweck wurden die Dienvorstufen **20**, **22**, **23** und **21** und die Dienophile jeweils im Verhältnis 1:1 in abs. DMF erhitzt. Nach dem Temperieren auf 50-55°C wurde NaI als Katalysator zugegeben. Nach bis zu dreistündiger Reaktionsdauer konnten die Produkte (vgl. Abb. 4-3, S. 16; Abb. 4-4, S. 17) durch säulen-chromatographische Aufarbeitung erhalten werden (vgl. Kap. 12.6.1, S.123; Kap. 12.6.2, S. 132; Kap. 12.7, S. 154).

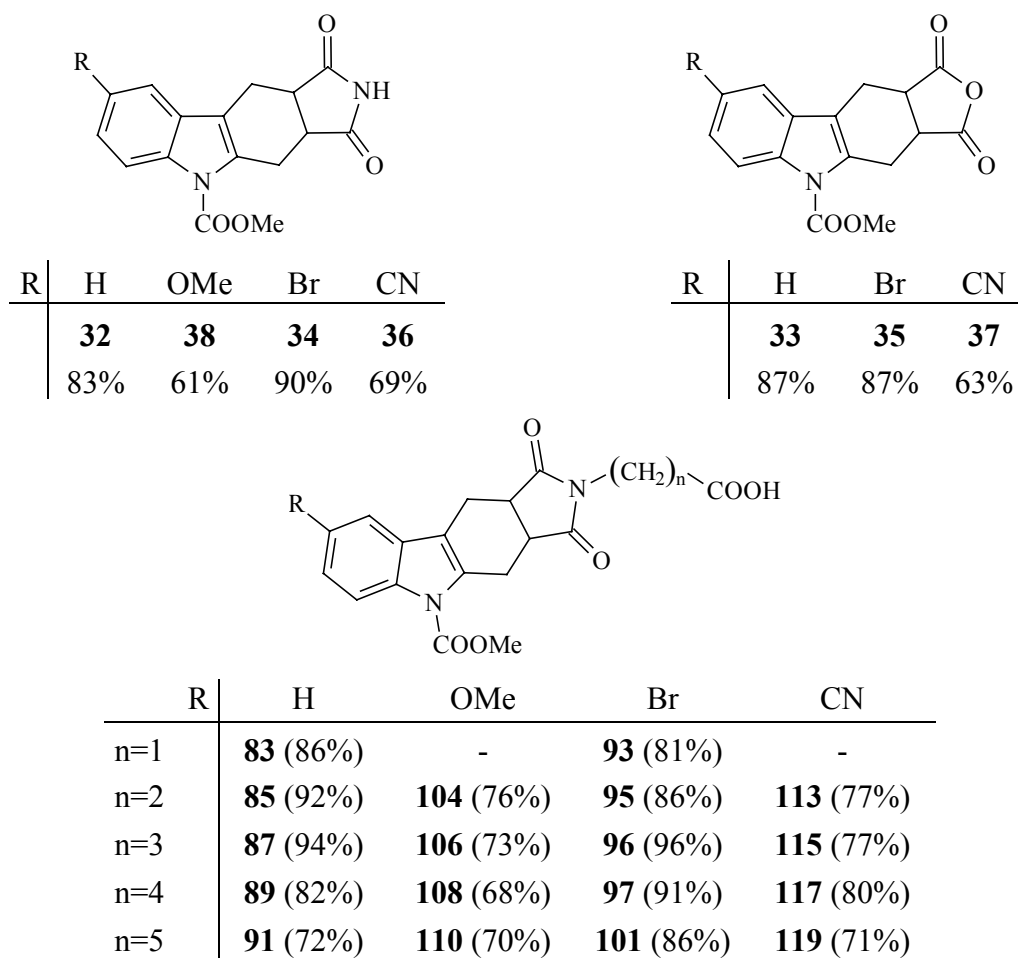


Abb. 4-3: Darstellung der im Laufe dieser Arbeit synthetisierten einfachen Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole. Prozentzahlen geben die bei der Synthese erzielten Ausbeuten an.

Die in Abb. 4-4 (S. 17) dargestellten Monotetrahydrocarbazole konnten bei der Synthese der Bistetrahydrocarbazole (vgl. Abb. 5-1, S. 25) isoliert werden. Die bei den Reaktionen erzielten Ausbeuten sind den Abbildungen zu entnehmen. Man kann erkennen, daß die Diels-Alder-Reaktion im allgemeinen in sehr guten Ausbeuten verläuft. Allerdings ist anhand der Ausbeuten auch zu erkennen, daß die Erzeugung des 5-Methoxy-1-methoxycarbonyl-2,3-indolchinodimethans **27** aus der 2,3-Dibrommethyl-indolverbindung **21** Probleme bereitet, denn hier liegen die Ausbeuten bei nur ca. 60%. Die Synthese der 8-Methoxy-substituierten Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole bereitete generell Probleme. So liegen nicht nur die erzielten Ausbeuten mit 40% bis maximal 70% relativ niedrig, sondern die Produkte zeigen auch eine wesentlich höhere Zersetzungstendenz als ihre Strukturanaloga.

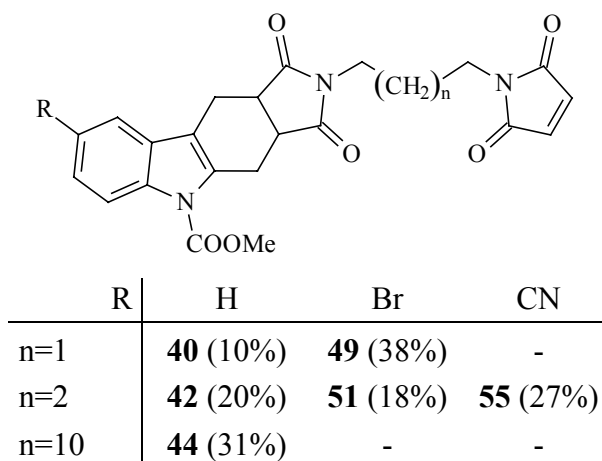


Abb. 4-4: Monotetrahydrocarbazole, die bei den Syntheseansätzen zu den Bistetrahydrocarbazolen isoliert wurden. Die Ausbeuten sind in Prozent angegeben und erscheinen auf den ersten Blick sehr niedrig, allerdings darf man nicht außer Acht lassen, daß diese Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole als Nebenprodukt bei der repetitiven Diels-Alder-Reaktion isoliert wurden.

## 4.2 Strukturaufklärung der Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

In diesem Abschnitt soll dargelegt werden, welche Methoden zur Strukturaufklärung der einfachen Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole herangezogen wurden.

Zunächst soll am Beispiel des Monotetrahydrocarbazols **34** gezeigt werden, wie bei der Strukturaufklärung der „einfachen“ Tetrahydrocarbazole vorgegangen wurde. Zunächst einmal wurden Standardmethoden (IR-,  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie und die Massenspektrometrie) zur Aufklärung der Konstitution der verschiedenen Verbindungen eingesetzt.

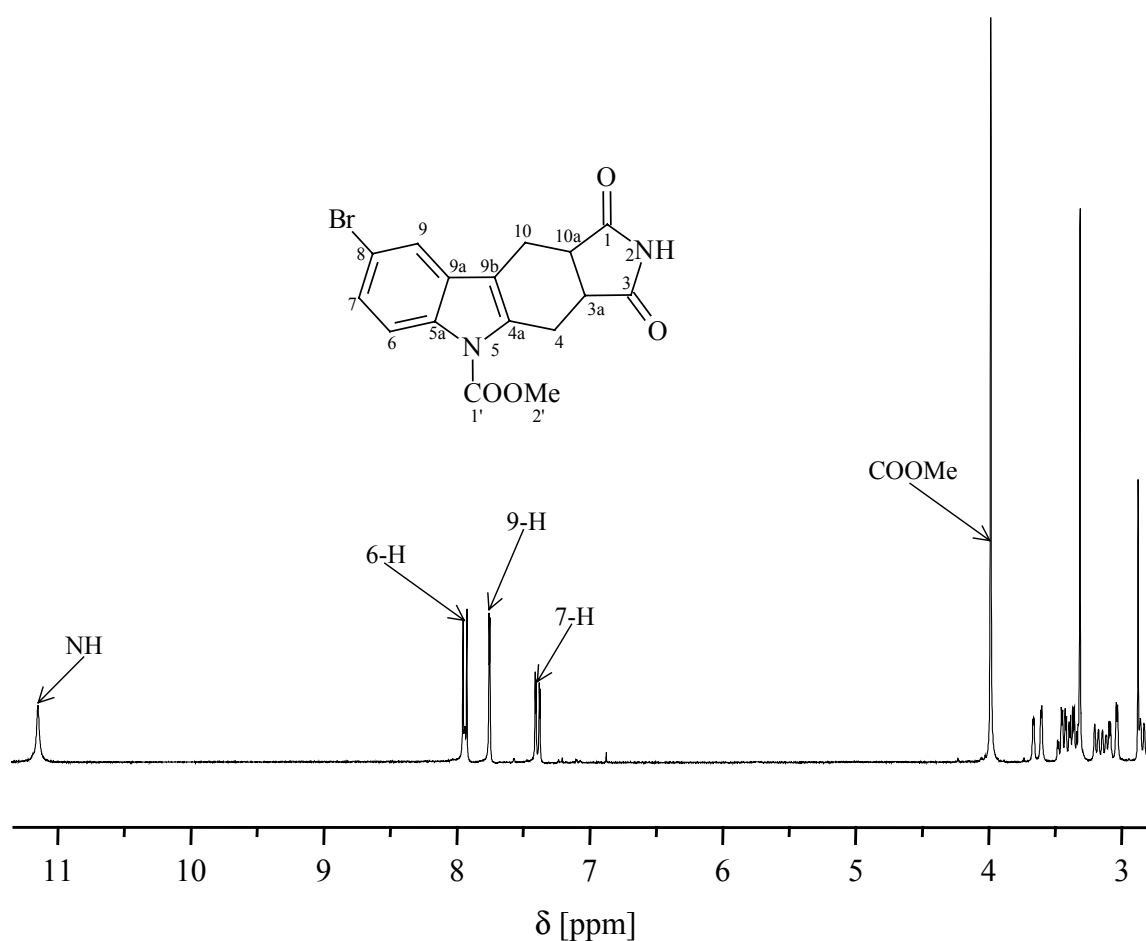


Abb. 4-5: Darstellung des 300 MHz  $^1\text{H}$ -Spektrums von Verbindung **34** aufgenommen in  $\text{DMSO-d}_6$ . Die Protonen, die ohne weitere Experimente (z.B. Kopplungsmuster im aromatischen Bereich) genau bestimmbar waren, sind diesem  $^1\text{H}$ -Spektrum durch ihre entsprechende Zählweise zugeordnet.

Wie man anhand des 300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums (vgl. Abb. 4-5, S.18) erkennen kann, ist zunächst keine eindeutige Zuordnung der Protonen des Tetrahydrocarbazols im Aliphatenbereich möglich, deshalb wurden hier weitere NMR-Verfahren angewendet.

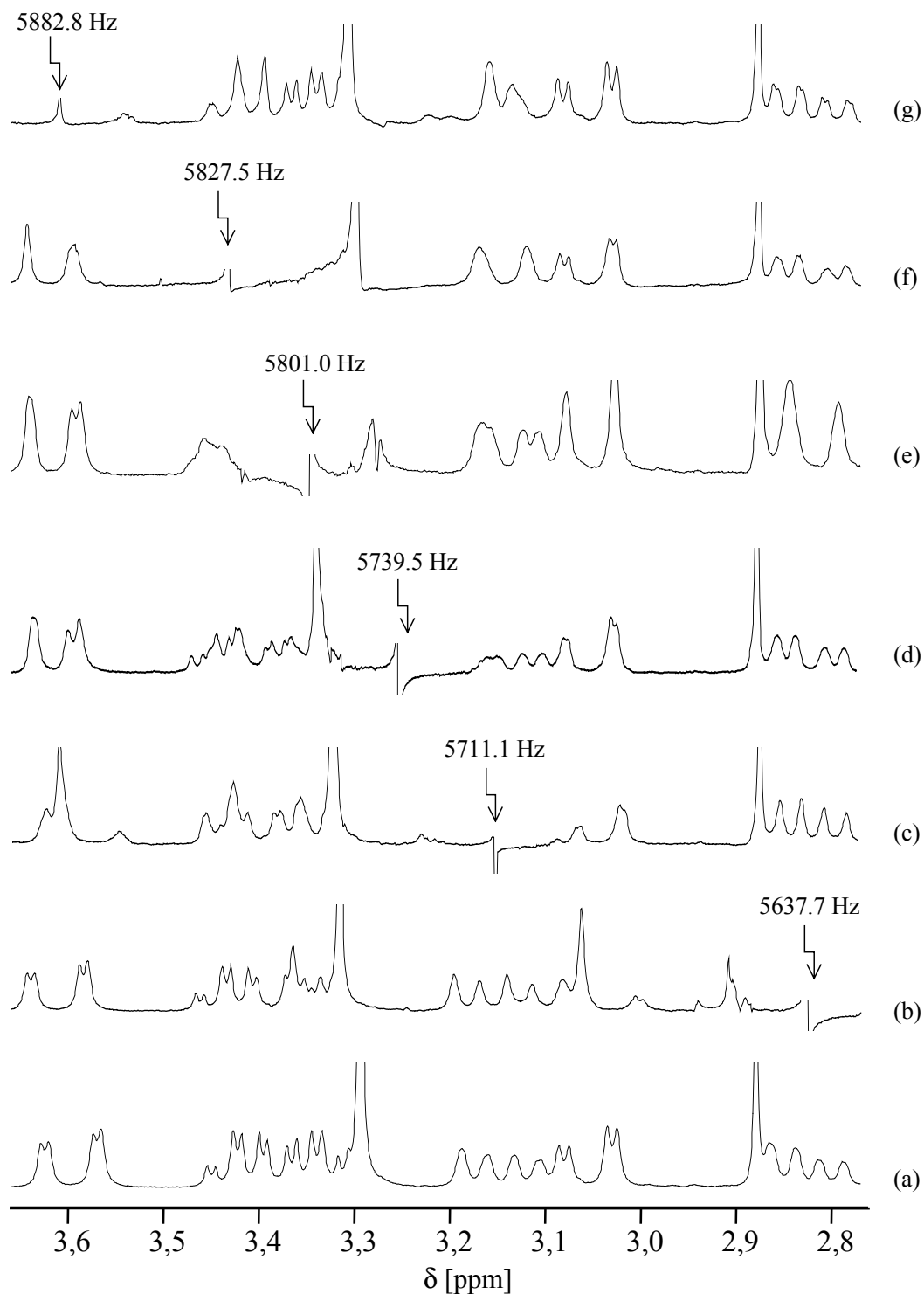


Abb. 4-6: (a) 300 MHz  $^1\text{H}$ -Spektrum des Aliphaten-Bereiches der Verbindung **34** in  $\text{DMSO-d}_6$ ; (b)-(g) geben die  $^1\text{H}$ -Spektren wieder, in die bei verschiedenen Frequenzen eingestrahlt wurde. Die Pfeile zeigen die Frequenz an, in welche eingestrahlt wurde (die Einstrahlfrequenz ist in Hz angegeben). Anhand dieser Spektren kann eine Zuordnung der aliphatischen Protonen der Verbindung **34** getroffen werden (vgl. Zuordnung der Protonen in Abb. 4-8, S. 21).

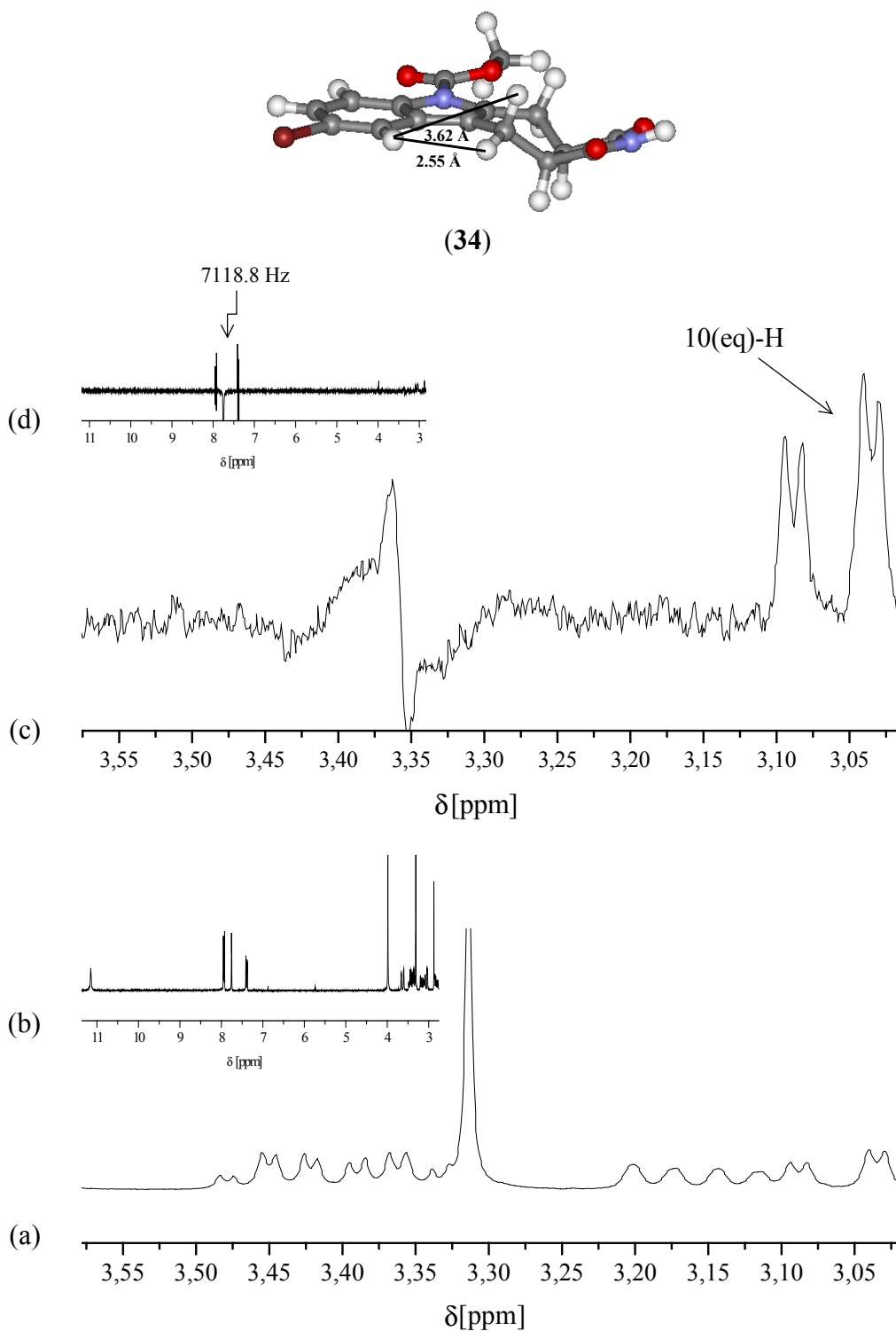


Abb. 4-7: (a) Aliphaten-Ausschnitt des 300 MHz  $^1\text{H}$ -Spektrums der Verbindung **34** in  $\text{DMSO-d}_6$ . (b)  $^1\text{H}$ -Spektrum der Verbindung **34**. (c) gleicher Ausschnitt wie (a), es kommt zu einer Intensitätsvergrößerung bei  $\delta = 3.06$  ppm durch das zusätzliche Einstrahlen in das  $9^{\text{e}}$ -H Proton bei 7118.8 Hz (vgl. (d)). Vergleicht man diese Intensitätsvergrößerung mit Verbindung **34**, erkennt man zunächst, daß es sich um das 10-H Proton handeln muß. Außerdem muß es sich um das Pseudo-äquatoriale handeln wegen des kürzeren Abstands (2.37 Å), bezogen auf eine energetisch günstige Konformation von Verbindung **34**.

Zur Konstitutionsaufklärung wurde zusätzlich in die verschiedenen Protonen des Aliphaten-Bereiches von Verbindung **34** eingestrahlt, um benachbarte Protonen erkennen zu können (vgl. Abb. 4-7, S. 20), und außerdem wurde der Kern-Overhauser-Effekt<sup>[63]</sup> (NOE: *Nuclear Overhauser Effect*) genutzt<sup>5</sup>.

Der NOE-Effekt kann sowohl zur Lösung von Konstitutions- und Konfigurationsproblemen als auch zu Konformationsanalysen herangezogen werden. In diesem Fall konnten so zunächst die dem Kohlenstoffatom C-4 gehörenden Protonen zugeordnet werden. Anschließend konnte geklärt werden, welche Protonen an C-4 und C-10 pseudo-axial und welche pseudo-äquatorial in Verbindung **34** angeordnet sind (vgl. Abb. 4-7 S. 20).

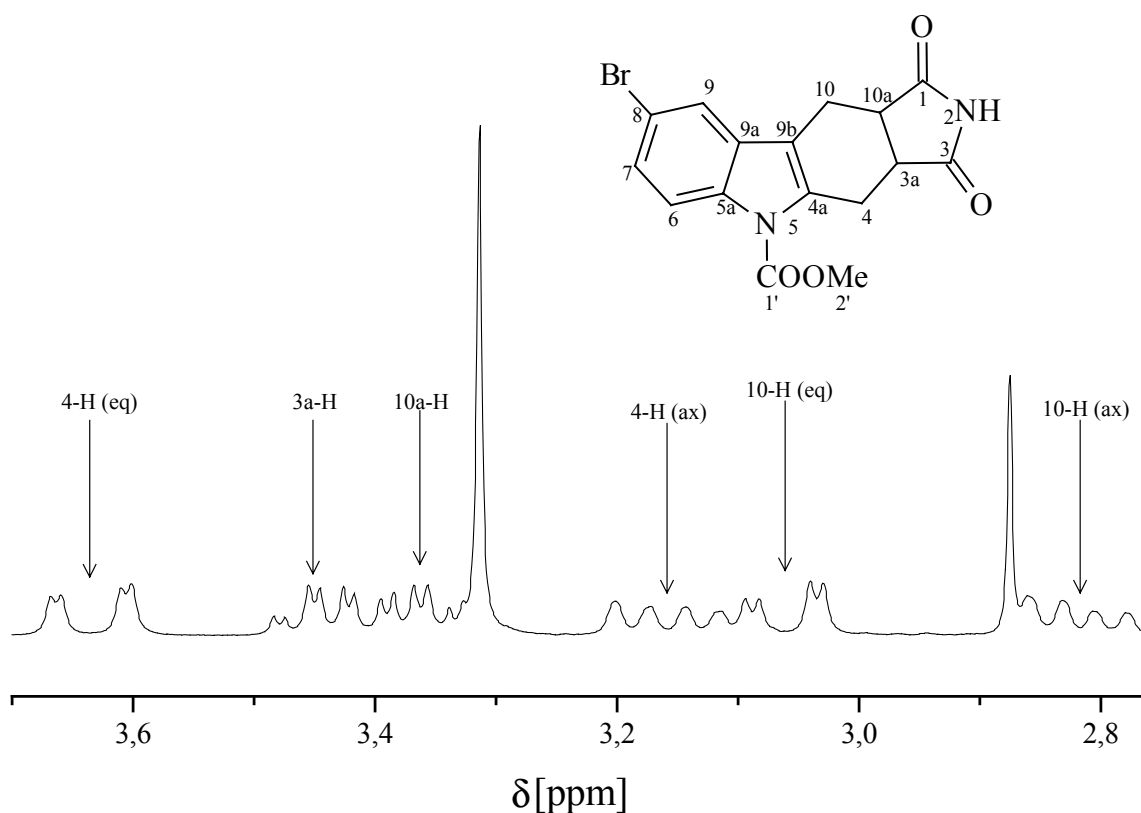


Abb. 4-8: Aliphaten-Bereich des 300 MHz <sup>1</sup>H-Spektrums der Verbindung **34** in DMSO-d<sub>6</sub>. Die durch kombinatorische Interpretation aller eingesetzter Verfahren erhaltenen Informationen sind hier wiedergegeben.

Aufgrund dieser verwendeten Techniken konnte die Konstitution der Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolserie schließlich aufgeklärt werden. Die Kopplungsmuster der diastereotopen Protonen 4-H und 10-H sprechen zusätzlich für eine *cis*-Konformation der 3a-H und

<sup>5</sup> Den NOE-Effekt findet man in der <sup>1</sup>H-Resonanz bei Doppelresonanz-Experimenten<sup>[59],[58]</sup>. So kann die Intensität einer beobachteten <sup>1</sup>H-Absorption  $\nu_A$  durch ein zusätzliches Einstrahlen in  $\nu_B$  vergrößert werden. Diese Intensitätsvergrößerung erhält man aber nur dann, wenn der Abstand zwischen zwei Kernen klein ist, da die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zu  $1/r^6$  proportional ist.

10a-H Protonen. Mit dieser Feststellung kann die Aussage getroffen werden, daß die zur Darstellung der Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole genutzte Diels-Alder-Reaktion konzertiert und damit *cis*-selektiv abläuft.

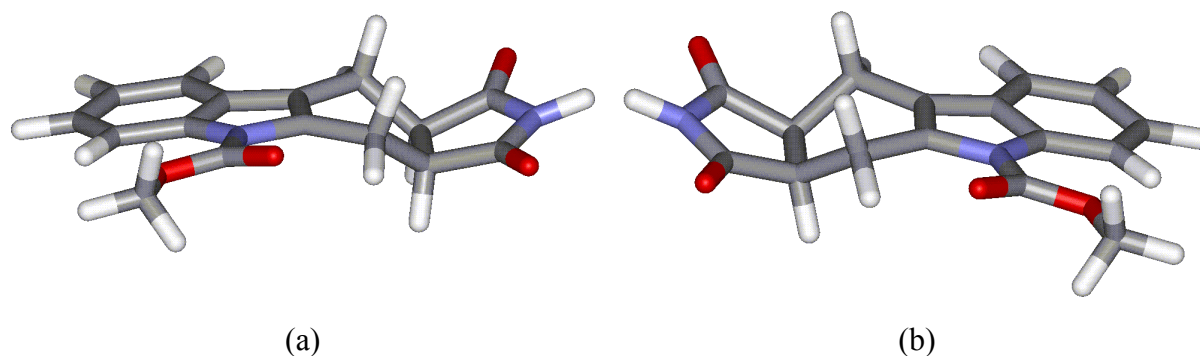


Abb. 4-9: Eine Molekülkonformation des bei der Diels-Alder-Reaktion entstehenden Racemates der Verbindung **34**. (a) Geometrie der (C-3a-S, C-10a-R)-Form I und (b) Geometrie der (C-3a-R, C-10a-S)-Form II.

Allerdings muß man hier noch andere konfigurative Aspekte beachten. Konfigurationsbetrachtungen sind in dieser Arbeit von besonderem Interesse, da die Synthese potentieller DNA-Liganden im Vordergrund steht. Die DNA, die auf Grund ihrer Helixstruktur selbst chiral ist, vermag in einigen Fällen nur mit einer speziellen Konfiguration und Konformation eines Liganden zu wechselwirken<sup>[27]</sup>. Vor diesem Hintergrund ist es möglich, daß auch nur eine Form des bei der Reaktion entstandenen Racemats (vgl. Abb. 4-9, S. 22) als DNA-Ligand fungieren kann.

Da bei der Synthese aller hier vorgestellter Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole (vgl. Abb. 4-4, S. 17) die Diels-Alder-Reaktion verwendet wurde, sind zwei Produkte zu erwarten. Es sollte auf Grund der *cis*-Selektivität, die, wie bereits oben erläutert, vorausgesetzt werden kann, zur Bildung eines Racemats (Abb. 4-9, S. 22) kommen. Auch die theoretischen Berechnungen zeigen zum einen, daß die Diels-Alder-Reaktion konzertiert und damit *cis*-selektiv (vgl. Kap. 9.3, S. 69) ablaufen sollte und zum anderen, daß keiner der vier möglichen Übergangszustände bei der Reaktion bevorzugt wird (vgl. Kap. 9.4, S. 78), was zu erwarten war. Zur Verdeutlichung wurden die beiden enantiomeren Moleküle in einer energieminierten Sesselkonformation dargestellt (vgl. Abb. 4-9, S.22).



---

Da es nicht gelang durch Zusatz chiraler Reagenzien eine Aufspaltung des Protonensatzes im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zu erhalten, wurde hier ein anderer Ansatz gewählt. Mit Hilfe der chiralen HPLC gelang es zu zeigen, daß die Enantiomere tatsächlich, wie zu erwarten, im Verhältnis 1:1 entstanden sind und voneinander abgetrennt werden können (Kap. 6.2, S. 41). Auf diesen trivialen Erkenntnissen aufbauend, konnte dann für die Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole gezeigt werden, daß deren Racemat und die dazu diastereomere meso-Form zu gleichen Verhältnissen gebildet wurden (vgl. Kap. 5.1.3, S. 29).

## 5 Die Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

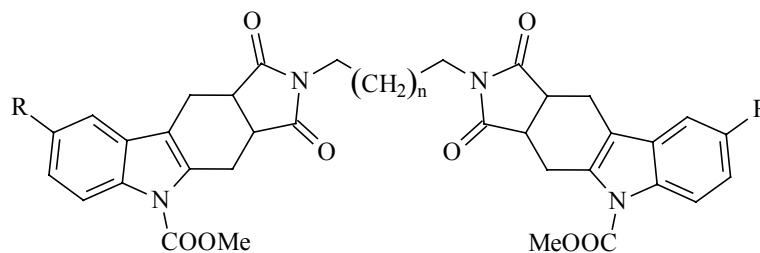
In den nun folgenden Abschnitten soll auf die Synthese und Strukturaufklärung der in dieser Arbeit synthetisierten Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole eingegangen werden. Bei deren Syntheseplanung waren zwei Dinge von Bedeutung. Zum einen sollte untersucht werden, ob Variationen in 8-Position zu einem biologisch veränderten Verhalten führen, was schon früher z.B. bei der Derivatisierung von Ellipticin (vgl. Kap. 1, S. 1) festgestellt werden konnte. Desweiteren sollte der Einfluß der Spacer auf das biologische Verhalten geprüft werden. Aus diesem Grund wurden zum einen flexible aliphatische und zum anderen diamidische Spacer eingeführt. Die Einführung der amidischen Strukturelemente sollte zu einer Einschränkung der Flexibilität des Spacers durch den partiellen Doppelbindungscharakter der Amide führen. In dem nun folgenden Abschnitt wird zunächst auf die Synthese der verschiedenen Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole eingegangen.

### 5.1 Synthese der Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

Es wurden im Verlauf dieser Arbeit, wie bereits oben erwähnt, zwei unterschiedliche Arten von Bistetrahydrocarbazolen synthetisiert. Zum einen solche mit aliphatischem Spacer, zum anderen Bistetrahydrocarbazole mit diamidischem Linker. Zunächst wird nun auf die Synthese der Bistetrahydrocarbazole mit aliphatischem Spacer eingegangen.

#### 5.1.1 Darstellung der aliphatisch verbrückten Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

Die Dienvorstufe und das Bisdienophil werden im Verhältnis 2:1 zusammengegeben, auf 50-55°C temperiert und anschließend durch Zugabe des Katalysators NaI zur Reaktion gebracht. Als Bisdienophile wurden die aliphatisch verbrückten Bismaleinimide **29**, **30** und **31** verwendet. Mittels säulenchromatographischer Aufarbeitung an Kieselgel konnten die Bistetrahydrocarbazole (vgl. Kap. 12.6.2, S. 132) nach mehrstündiger Reaktionszeit rein isoliert werden.



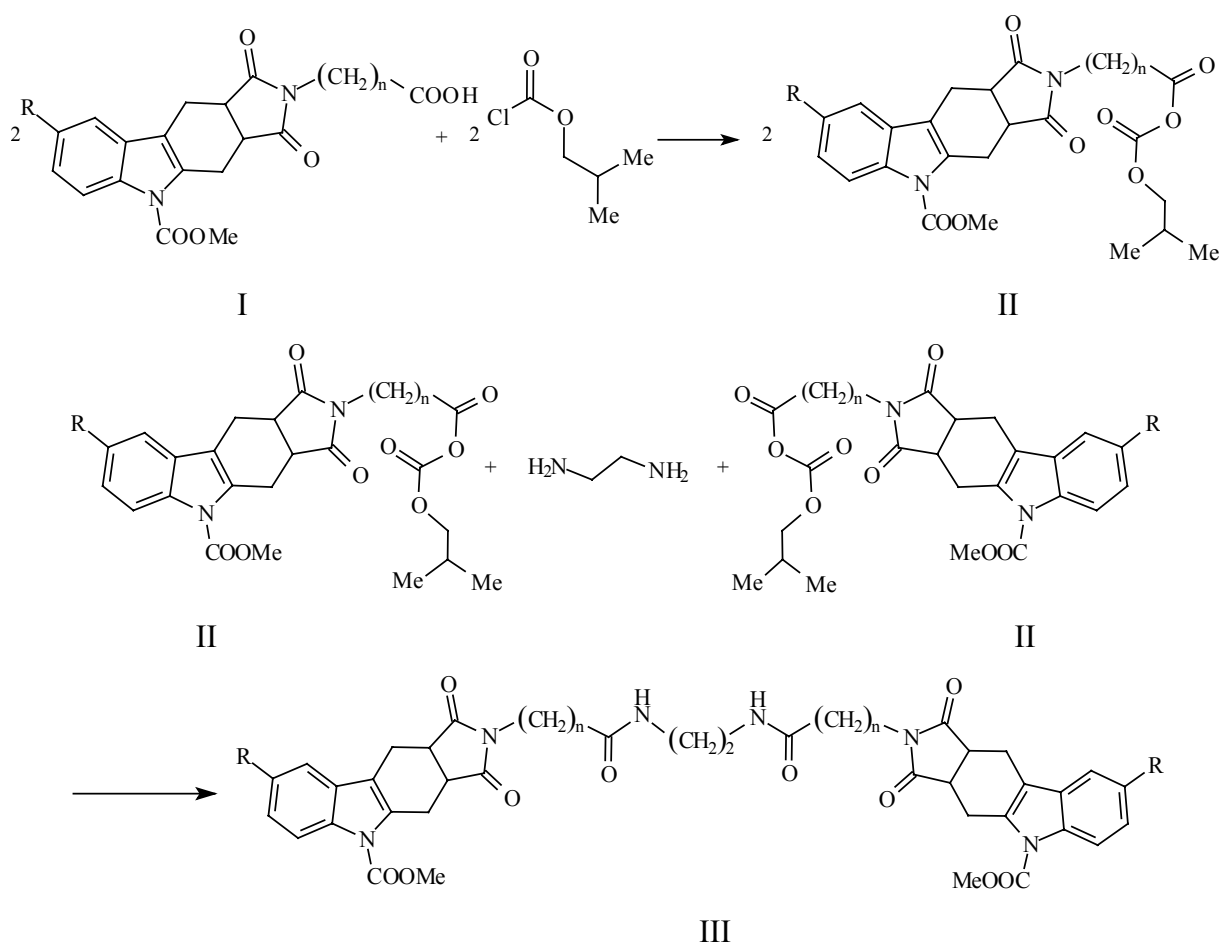
R	H	OMe	Br	CN
n=1	<b>39</b> (87%)	<b>45</b> (58 %)	<b>48</b> (54%)	<b>53</b> (66%)
n=2	<b>41</b> (68%)	<b>46</b> (56 %)	<b>50</b> (78%)	<b>54</b> (53%)
n=10	<b>43</b> (53%)	<b>47</b> (59%)	<b>52</b> (92%)	<b>56</b> (72%)

Abb. 5-1: Darstellung der in dieser Arbeit synthetisierten aliphatisch verbrückten Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole. Prozentzahlen geben die Ausbeute, die bei der Synthese erzielt wurde, an.

Die in Abb. 5-1 (S. 25) aufgeführten prozentualen Ausbeuten mögen auf den ersten Blick teilweise recht niedrig erscheinen, man darf hier allerdings nicht außer Acht lassen, daß von den Verbindungen **39**, **41**, **43**, **48**, **50** und **54** ebenfalls die monomere Form (vgl. Abb. 4-4, S.17) isoliert wurde. Desweiteren ist, wie auch schon bei den Monotetrahydrocarbazolen, auffällig, daß die Synthese der 8-Methoxyverbindungen (**45**, **46**, **47**) in weit schlechteren Ausbeuten verläuft, als die Synthese der anderen, auf gleichem Wege erhalten, Verbindungen.

### 5.1.2 Darstellung diamidisch verbrückter Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

Für die Einführung peptidähnlicher Linker zwischen die beiden Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolgerüste war die Strategie der weiteren Funktionalisierung der Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolcarbonsäuren (vgl. Abb. 4-1(mitte), S. 14) erfolgreich.



R	H	CN
n=1	<b>84</b> (96%)	-
n=2	<b>86</b> (96%)	<b>114</b> (90%)
n=3	<b>88</b> (94%)	<b>116</b> (89%)
n=4	<b>90</b> (91%)	<b>118</b> (96%)
n=5	<b>92</b> (87%)	<b>120</b> (86%)

Abb. 5-2: Darstellung der diamidischen Bistetrahydrocarbazole ausgehend von verschiedenen Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolcarbonsäuren über Säureanhydride (vgl. Kap. 12.9, S. 186). Die bei der Synthese erzielten Ausbeuten sind in Prozent angegeben.

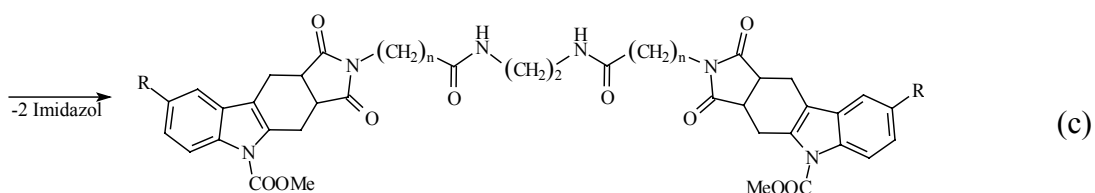
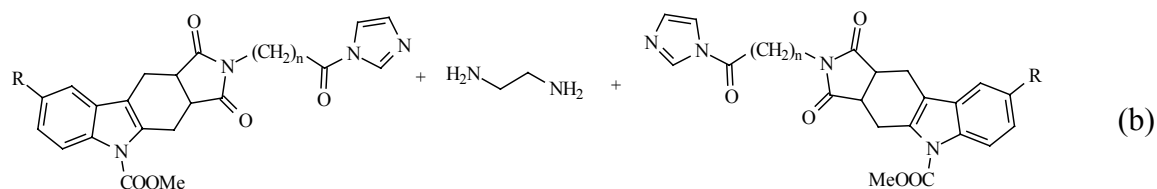
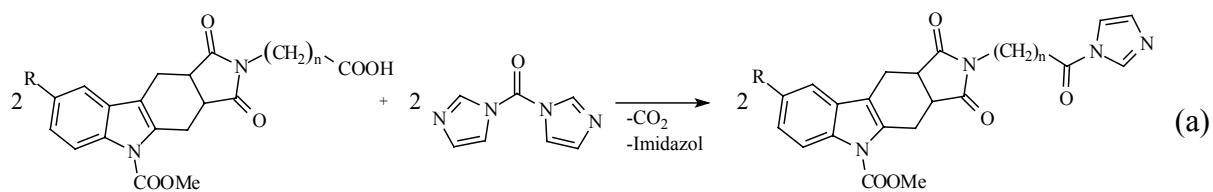
Die Linker wurden auf zwei unterschiedlichen Synthesewegen hergestellt. Zunächst soll die im präparativen Teil als Methode 1 bezeichnete Darstellungsweise erläutert werden (vgl. Kap. 12.9, S. 186).

Bei dieser Methode wurde aus der entsprechenden Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolcarbonsäure I zunächst ein gemischtes Säureanhydrid II hergestellt, welches eine sehr gute Abgangsgruppe darstellt. Anschließend wurden das gemischte Säureanhydrid II und 1,2-Diaminoethan im Verhältnis 2:1 zusammengegeben und 24h in THF bei RT gerührt (vgl. Abb. 5-2, S. 26).

Auf die oben beschriebene Art und Weise konnten die Diamid-Bindungen praktisch quantitativ geknüpft werden. Diese Methode hat den Vorteil, daß sie auch zur Darstellung der Cyanocarbazolcarbonsäuren verwendet werden konnte, denn hier versagte die im folgenden beschriebene Methode 2. Zur schematischen Darstellung des Reaktionsverlaufes von Methode 2 vgl. Abb. 5-3 (S. 28).

Bei Methode 2 wurde ebenfalls von den Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolcarbonsäure ausgegangen. Die Umsetzung zu den diamidischen Linkern erfolgte hier mittels 1,1'-Carbonyldiimidazol. Bei der hier verwendeten Azolid-Methode kommt es zunächst zur Ausbildung eines Aminosäureimidazolid (vgl. Abb. 5-3 a, S. 28), welches dann mit 1,2-Diaminoethan im Verhältnis 2:1 zu dem entsprechenden Diamid umgesetzt wird (vgl. Abb. 5-3 (a), (b) und (c)). Diese Reaktion ist eine sequenzielle Eintopfreaktion und besitzt damit den großen Vorteil, daß hier keine Zwischenstufe isoliert werden muß.

Bei den beiden verwendeten Methoden konnten sehr gute Ausbeuten erzielt werden (vgl. Abb. 5-2, S. 26; Abb. 5-3, S. 28). Allerdings wurden die Reaktionen auch nur in sehr kleinem Maßstab durchgeführt, weshalb für die Anwendbarkeit auf größere Maßstäbe keinerlei Aussage getroffen werden kann.

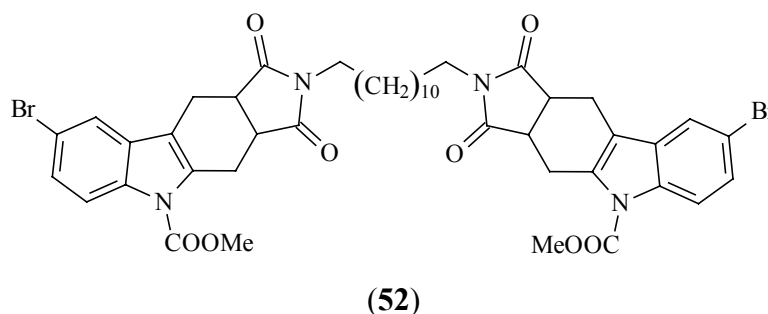


R	Br	OMe
n=1	<b>92</b> (91%)	-
n=2	<b>100</b> (88%)	<b>105</b> (88%)
n=3	<b>99</b> (92%)	<b>107</b> (88%)
n=4	<b>98</b> (96%)	<b>109</b> (77%)
n=5	<b>102</b> (98%)	-

Abb. 5-3: Darstellung der Amidknüpfung nach Methode 2. Die Amidknüpfung erfolgte mittels 1,1'-Carbonyldiimidazol. (a) Zunächst kommt es zur Ausbildung eines Aminosäureimidazolid, welches dann mit 1,2-Diaminoethan zu dem entsprechenden Diamid umgesetzt wird (vgl. (b) und (c)). Die Ausbeuten sind in Prozent angegeben.

5.1.3 Strukturaufklärung der Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

In diesem Abschnitt wird auf die Strukturaufklärung der Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole eingegangen. Es wurde sowohl die Massenspektrometrie (FD-Massen-Spektrometrie) als auch die NMR-Spektroskopie ( $^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR-, NOE-,  $\text{H,H-COSY}$ -,  $\text{H,C-COSY}$ -Spektroskopie)<sup>[62],[58]</sup> zur Identifizierung der Konstitution der Verbindungen (vgl. Abb. 5-11, S. 37) herangezogen.



Um die Protonen und Kohlenstoffatome der verschiedenen in dieser Arbeit synthetisierten Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole zuordnen zu können, sind an Verbindung **52** exemplarisch zur genauen Bestimmung  $\text{H,H-COSY}$ - und  $\text{H,C-COSY}$ -Spektren in Aceton- $\text{d}_6$  aufgenommen worden. Abb. 5-4 (S. 30) und Abb. 5-5 (S. 31) zeigen zunächst Ausschnitte des  $\text{H,H-COSY}$ -Spektrums der Verbindung **52** in Aceton- $\text{d}_6$ . Wie man erkennen kann, ist der Aliphaten-Bereich (vgl. Abb. 5-4, S. 30) gut aufgespalten und läßt damit erste Aussagen über das Spinmuster der aliphatischen Protonen zu. Probleme bereitet aber auch hier, wie schon bei der Strukturaufklärung der Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole (vgl. Kap. 4.2, S. 18), die exakte Zuordnung der 4'-H, 10'-H Protonen, deren Diastereotopie sich aus dem  $\text{H,C-COSY}$ -Spektrum (vgl. Abb. 5-7, S. 33) gut ablesen läßt. Aus den oben genannten Gründen wurde, wie auch bei der Strukturaufklärung der „einfachen“ Tetrahydrocarbazole (vgl. Abb. 4-7, S. 20), ein NOE-Spektrum aufgenommen, mit dessen Hilfe geklärt werden konnte, daß für das Multipllett bei  $\delta=3.28$  ppm unter anderem die beiden pseudoäquatorialen Protonen 10'-H (eq) verantwortlich sind. Bei dem NOE-Spektrum wurde zusätzlich in das 9'-H Proton bei  $\nu = 7223.0$  Hz eingestrahlt (vgl. Abb. 5-6, S.32). Mit Hilfe des  $\text{H,H-COSY}$ -Spektrums konnten dann sukzessive die verbliebenen Protonen zugeordnet werden. Dementsprechend sind für das dd ( $J = 17.4$  Hz,  $J = 8.7$  Hz) bei  $\delta=2.90$  ppm die beiden pseudoaxialen Protonen von 10'-H (ax) verantwortlich. Das Multipllett bei  $\delta = 3.28$  ppm entspricht, zum einen, wie

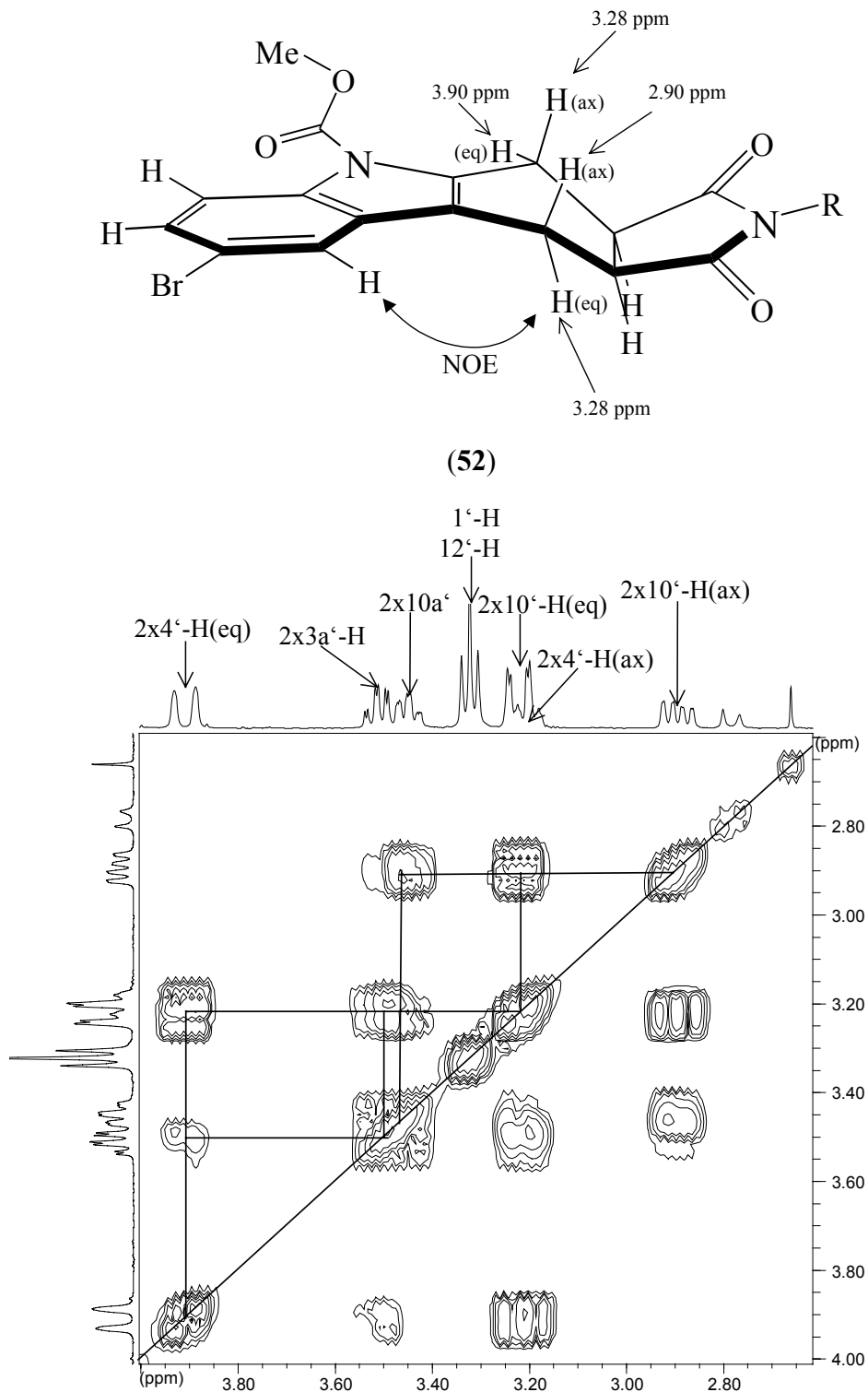


Abb. 5-4: Ausschnitt aus dem Aliphaten-Bereich des 400 MHz <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY-Spektrum der Verbindung **52** (Aceton-d<sub>6</sub>). Es wurde der Ausschnitt von  $\delta = 2.7\text{-}3.9$  ppm gewählt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde bei der Strichformel der Verbindung **52** nur ein Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazol-Gerüste berücksichtigt.



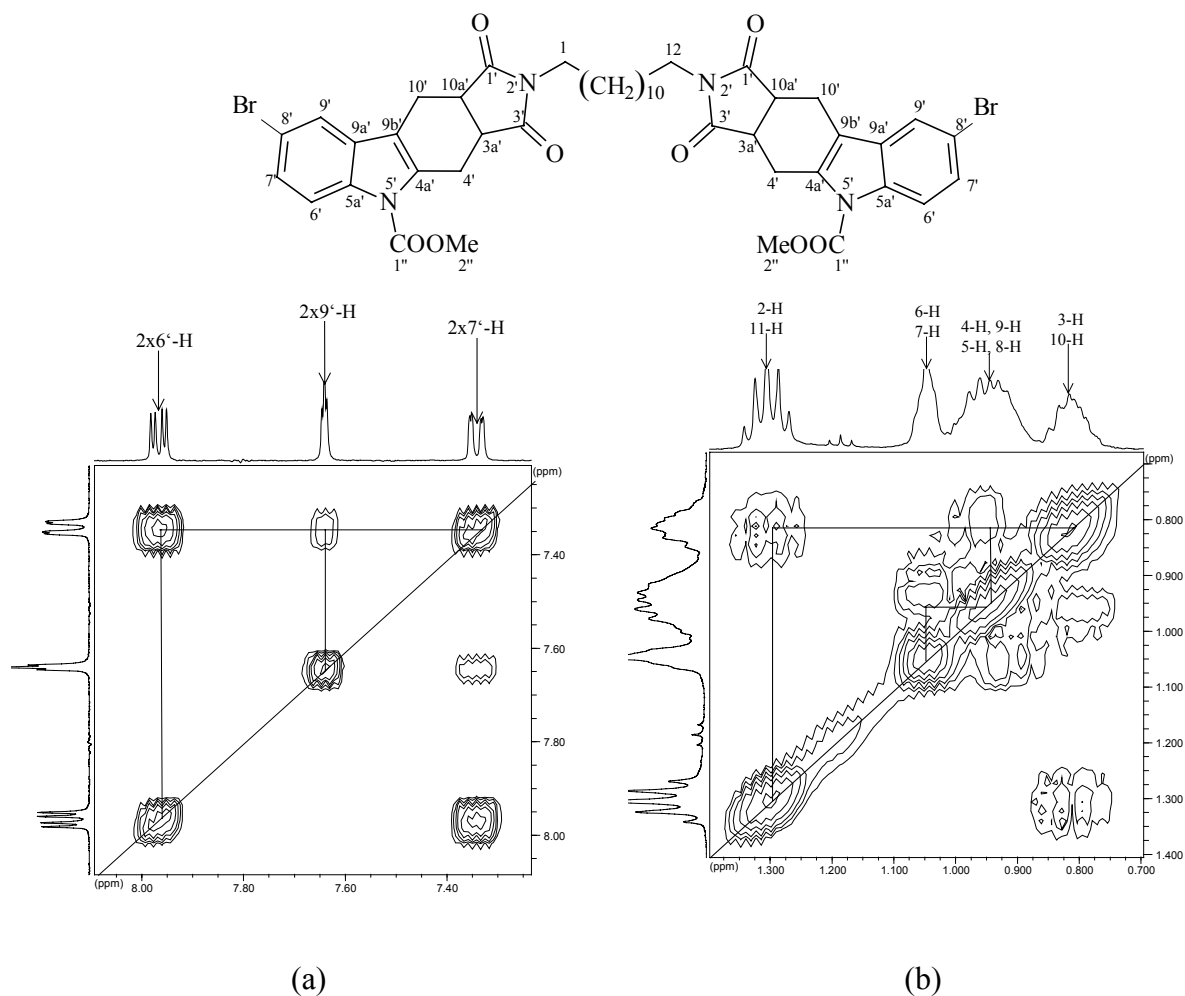


Abb. 5-5: Ausschnitte aus dem 400 MHz  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY-Spektrum der Verbindung **52** (Aceton- $d_6$ ). (a) Aromaten-Bereich von  $\delta = 7.2$ - $8.1$  ppm, (b) Aliphaten-Bereich von  $\delta = 0.8$ - $1.4$  ppm.

schon erwähnt, den beiden pseudoäquatorialen Protonen  $10'$ -H (eq) und zum anderen den beiden pseudoaxialen Protonen  $4'$ -H (ax). Die beiden pseudoaxialen Protonen  $4'$ -H (ax) sind hierbei Hochfeld verschoben verglichen zu den beiden  $10'$ -H (eq) Protonen. Das dd ( $J = 17.3$  Hz,  $J = 1.9$  Hz) bei  $\delta = 3.90$  ppm kann schließlich den zwei pseudoäquatorialen Protonen  $4'$ -H zugeordnet werden.

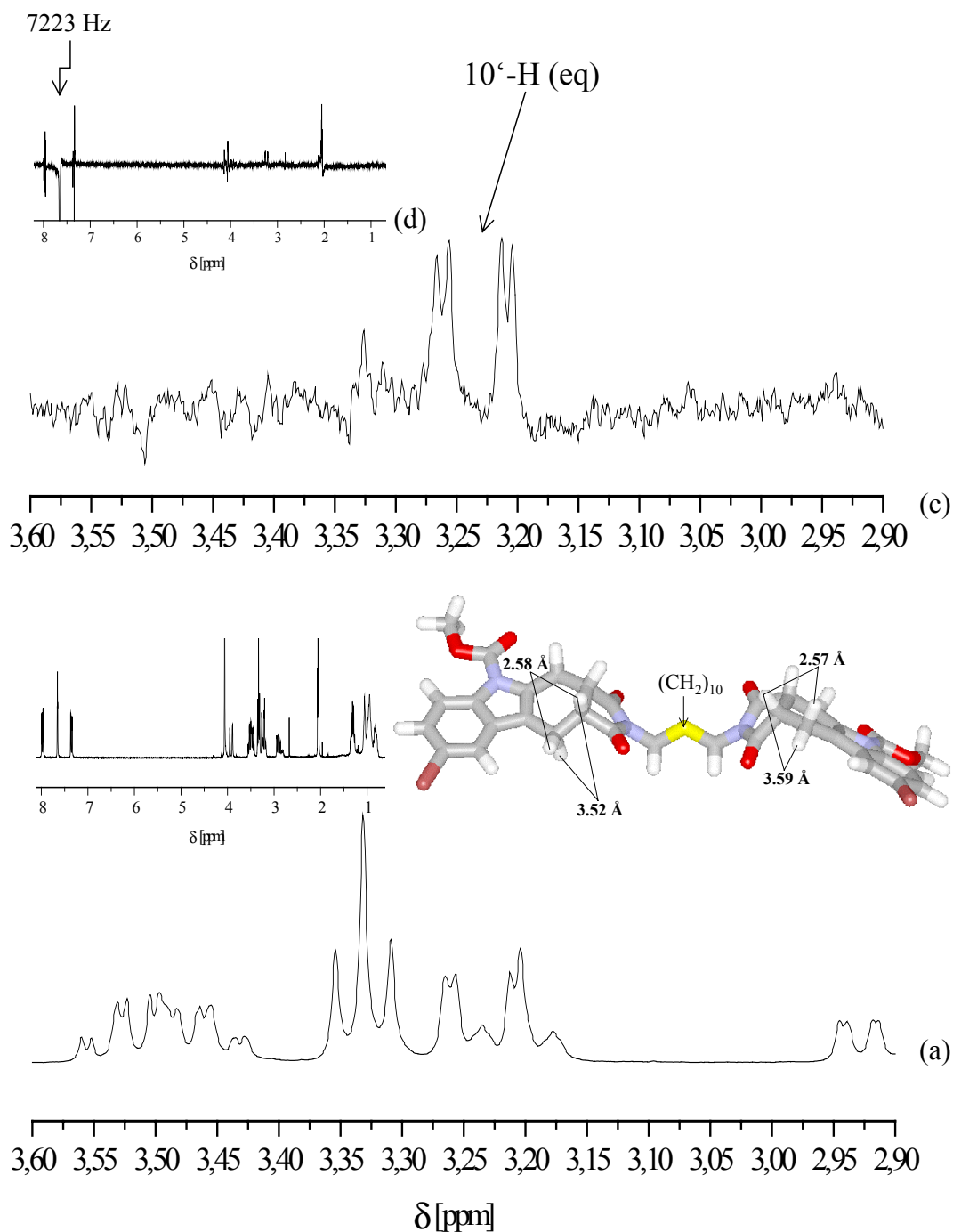


Abb. 5-6: 300 MHz NOE-Spektrum der Verbindung **52** in Aceton- $d_6$ . (a) Aliphaten-Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -Spektrums der Verbindung **52**. (b) gesamtes  $^1\text{H}$ -Spektrum. (c) gleicher Ausschnitt wie in (a). Zu erkennen ist eine Intensitätsvergrößerung bei  $\delta = 3,28$  ppm durch das zusätzliche Einstrahlen in die  $9'$ -H Protonen bei  $\nu = 7223,0$  Hz (vgl. (d)). Vergleicht man diese Identitätsvergrößerung mit einer Minimumskonformation von Verbindung **52** (mitte rechts), wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Darstellung der  $\text{C}_{10}$ -Kette (vgl. gelbe Markierung) verzichtet wurde, erkennt man, daß es sich bei diesen Protonen um die  $10'$ -H (eq) pseudo-äquatorialen Protonen handeln muß, auf Grund ihres kürzeren Abstands (2,37 Å) zu den  $9'$ -H Protonen.

Abb. 5-7 (S. 33) zeigt den Aliphaten-Bereich des  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -COSY-Spektrums der Verbindung **52** (Aceton- $d_6$ ). Die diastereotopen Protonen von C-4' und C-10' sind gut voneinander getrennt, so daß es möglich ist, zwischen den Kohlenstoffatomen C-4' und C-10' zu unterscheiden.

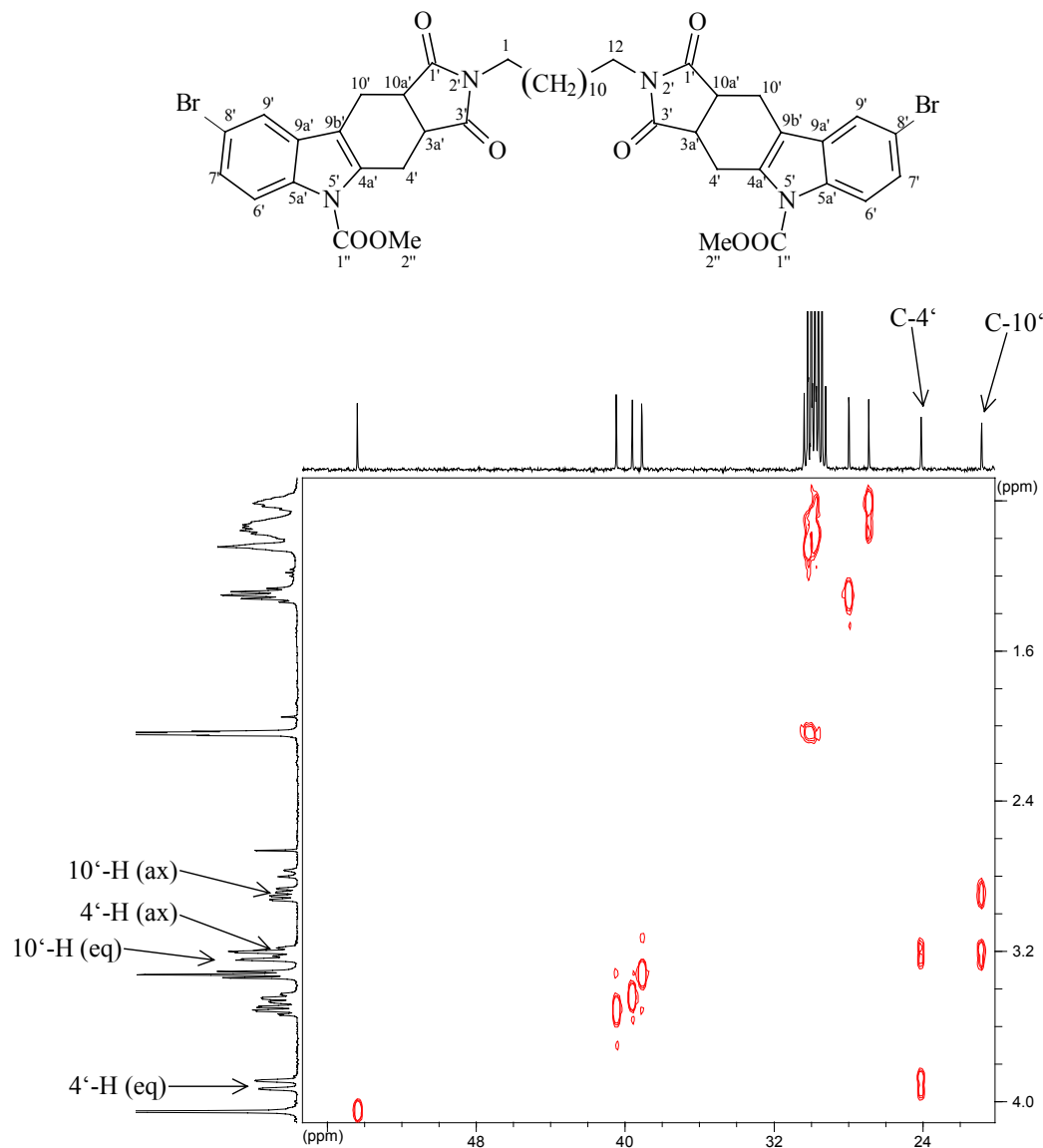


Abb. 5-7: Aliphaten-Bereich des 400MHz/100MHz  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -COSY-Spektrums der Verbindung **52** in Aceton- $d_6$ . Deutlich zu erkennen ist die Diastereotopie der Kohlenstoffatome C-4' und C-10'.

Auch für die restlichen Kohlenstoffatome kann mit Hilfe des  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -COSY-Spektrums eine vollständige Zuordnung getroffen werden (vgl. Abb. 5-9, S. 35).

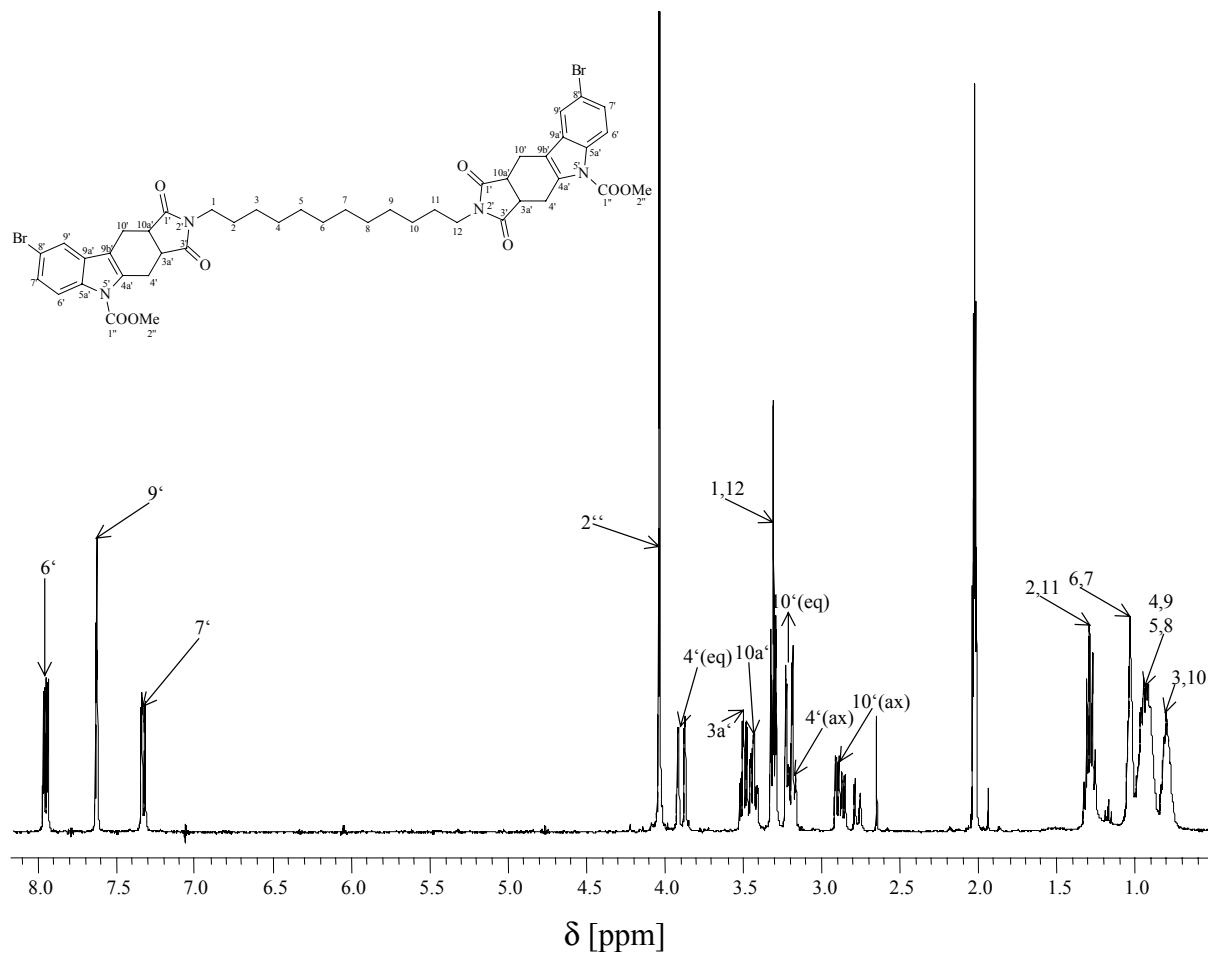


Abb. 5-8: Darstellung des 400 MHz  $^1\text{H}$ -Spektrums der Verbindung **52** in Aceton- $\text{d}_6$ . Die Zuordnung der einzelnen Protonen entspricht derer, die durch die kombinatorische Anwendung der verschiedenen NMR-Messungen gewonnen wurden.

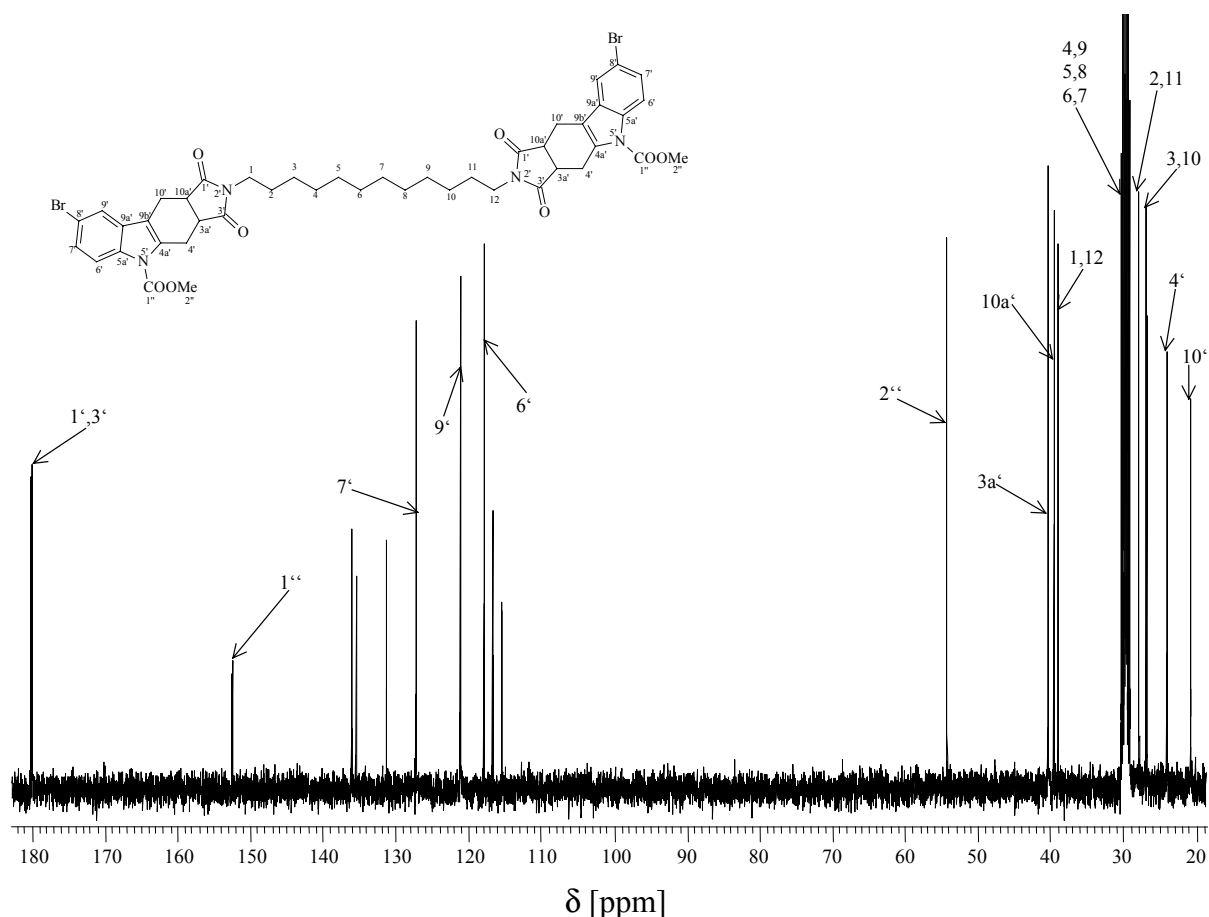
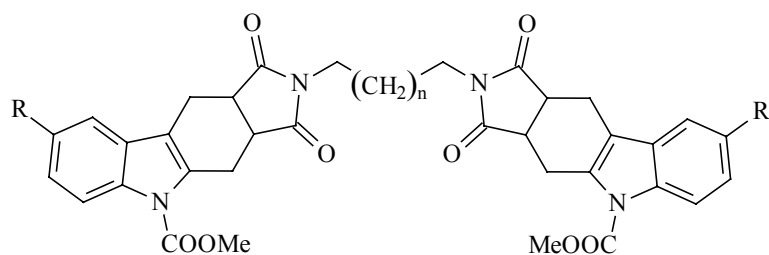
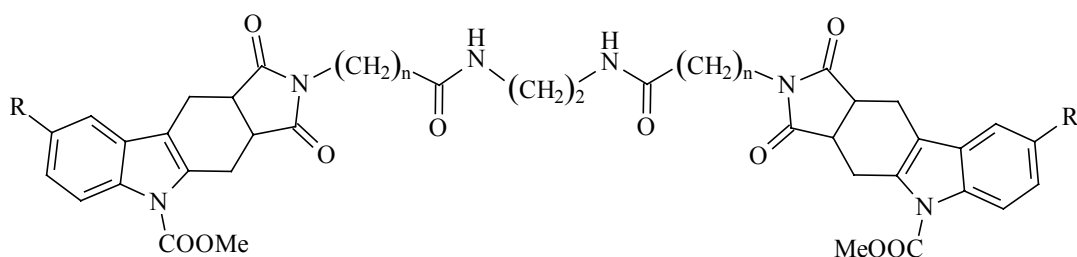


Abb. 5-9:  $^{13}\text{C}$ -spektroskopische Zuordnung der Kohlenstoffatome von Verbindung **52** (100 MHz, Aceton- $d_6$ ). Bei den nicht näher definierten Signalen handelt es sich um quartäre Kohlenstoffatome. Auf deren genaue Zuordnung wurde verzichtet.

Durch die kombinatorische Interpretation aller Spektren ist es nun möglich die meisten Signale zuzuordnen. Auf die Zuordnung der quartären C-Atome wurde hier verzichtet (vgl. Kap. 4.2, S. 18). Da die Konstitution der Verbindung **52** nun geklärt ist, sind somit auch die anderen auf diese Art und Weise hergestellten Verbindungen (vgl. Abb. 5-10, S. 36) konstitutionell gesichert, da ihre NMR-Spektren, sowohl  $^1\text{H}$ -NMR- als auch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, sich kaum von denen der analysierten Verbindung **52** unterscheiden.



R	H	OMe	Br	CN
n=1	<b>39</b>	<b>45</b>	<b>48</b>	<b>53</b>
n=2	<b>41</b>	<b>46</b>	<b>50</b>	<b>54</b>
n=3	<b>43</b>	<b>47</b>	<b>52</b>	<b>56</b>



R	H	OMe	Br	CN
n=1	<b>84</b>	-	<b>92</b>	-
n=2	<b>86</b>	<b>105</b>	<b>100</b>	<b>114</b>
n=3	<b>88</b>	<b>107</b>	<b>99</b>	<b>116</b>
n=4	<b>90</b>	<b>109</b>	<b>98</b>	<b>118</b>
n=5	<b>92</b>	-	<b>102</b>	<b>120</b>

Abb. 5-10: Darstellung aller in der vorliegenden Arbeit synthetisierter Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole.

Die Konstitution der genannten Verbindungen (vgl. Abb. 5-10, S. 36) ist nun gesichert, allerdings läßt sich das Problem der Produktstereochemie mit Hilfe NMR-spektroskopischer Maßnahmen nicht lösen, da im Produkt stereochemische Sonden fehlen (vgl. Abb. 5-11, S. 37), die es ermöglichen würden zwischen den im Prinzip zu erwartenden Enantiomeren I und II als Racemat und der meso-Form III zu unterscheiden. Beim Aufbau der Bis-[2+4]-Cycloaddukte werden bei dieser Synthese 4 neue Stereozentren gebildet. Setzt man cis-Selektivität bei der repetitiven Diels-Alder-Reaktion voraus, sind 3 Stereoisomere, nämlich zwei  $C_2$ -symmetrische Enantiomere (I: (C-3a'-R, C-10a'-S)<sub>2</sub>; II: (C-3a'-S, C-10a'-R)<sub>2</sub>) (vgl. Abb. 5-11, S.37 (a), (b)) und eine  $C_s$ -symmetrische Mesoform (III: C-3a'-R, C-10a'-S;

C-3a'-S, C-10a'-R) (vgl. Abb. 5-11, S.37: (c)) zu erwarten. Cis-Konformation der Protonen 3a'-H und 10a'-H kann auch hier wieder auf Grund der Kopplungskonstanten der Protonen 4'-H und 10'-H belegt werden (vgl. Kap. 4.2, S. 18). Im folgenden wird auch hier auf die Lösung des Problems der Stereochemie großer Wert gelegt, da die Möglichkeit besteht, daß nur eine stereoisomere Form an die DNA binden kann (vgl. Kap. 4.2, S. 18).

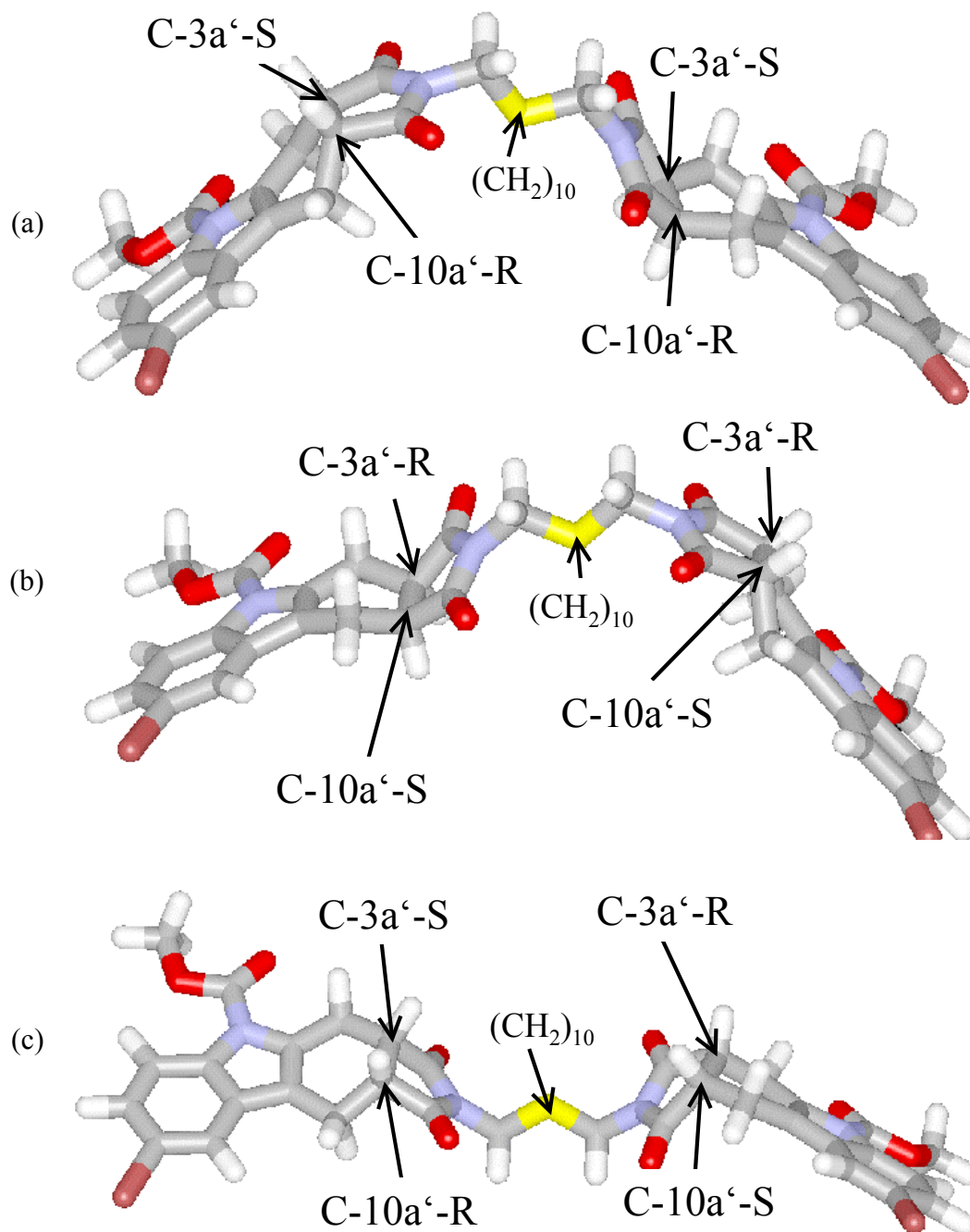


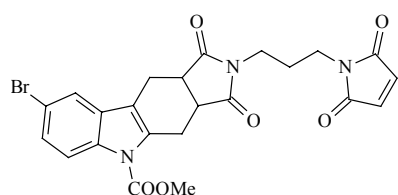
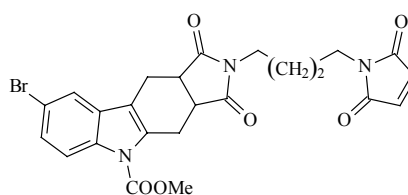
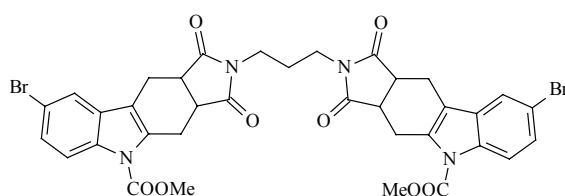
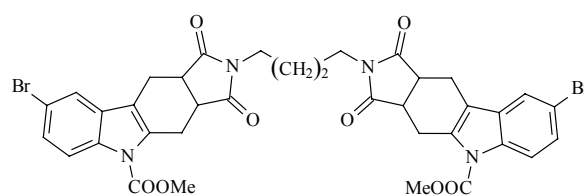
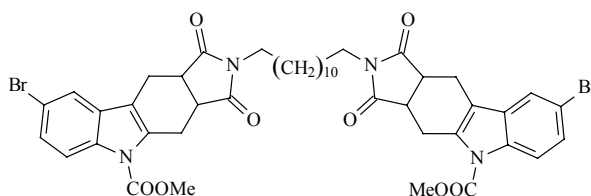
Abb. 5-11: Darstellung der 3 stereoisomeren Formen von Verbindung 52. Die zentrale aliphatische Kette wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit reduziert dargestellt (vgl. gelbe Markierung). Die 2 C<sub>2</sub>-symmetrischen Moleküle (a) II und (b) I liegen bei den Syntheseprodukten als Racemat vor, was sich mittels chiraler HPLC beweisen lies, (c) stellt die meso-Form III der Verbindung 52 dar.

Obwohl das Racemat und die meso-Form zueinander Diastereomere darstellen, die man in der Regel NMR-spektroskopisch unterscheiden kann, findet man keinerlei Aufspaltung des Protonensatzes im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum. Der Beweis, welches Stereoisomer vorliegt, könnte letztendlich durch analytische HPLC-Untersuchungen an chiralen Absorbentien (Beweis des Racemats (a), (b) und der meso-Form (c) in Abb. 5-11, S. 37) und eine darauffolgende Röntgenkristallstruktur der isolierten Substanzen erbracht werden.



## 6 HPLC zur Strukturanalytik

In dem nun folgenden Kapitel soll etwas näher auf die in dieser Arbeit durchgeführten HPLC-Untersuchungen eingegangen werden. Zunächst einmal soll eine kurze, allgemeine Einführung in die Prinzipien der HPLC gegeben werden, um dann das Prinzip der chiralen HPLC erläutern zu können. Am Ende dieses Kapitels wird anhand der aliphatischen Mono- und Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole **48**, **49**, **50**, **51** und **52** gezeigt, daß das Racemat, welches bei der Synthese der Monotetrahydrocarbazole gebildet wird, und die meso-Form sowie das Racemat, welches bei der repetitiven Diels-Alder-Reaktion entsteht, zu gleichen Verhältnissen ausgebildet wurden. Mit Hilfe der chiralen HPLC konnten erstmals die stereoisomeren Formen sowohl der Mono- und als auch der Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole voneinander getrennt werden. Durch quantenmechanischen Rechnungen soll dieses Produktspektrum untermauert werden (vgl. Kap. 9.4, S. 78).

**(49)****(51)****(48)****(50)****(52)**

## 6.1 Einführung in die HPLC

Unter der Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) versteht man die automatische Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie in Säulen mit der Fähigkeit hochauflösender Trennungen in einem weiten Bereich von Substanzklassen.

Ein optimales Arbeiten lassen gepackte Säulenmaterialien mit einem Durchmesser von 5-10  $\mu\text{m}$  zu, da die theoretische Trennstufenhöhe vom Quadrat des mittleren Teilchendurchmesser abhängig ist. Ein zunehmender Druckabfall führt zu einer unerwünschten Temperaturerhöhung in der mobilen Phase und damit zu Störungen im chromatographischen System. Auf das Apparative soll im folgenden nicht eingegangen werden. Es sei an dieser Stelle nur erwähnt, daß die Detektion der getrennten Mono- und Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole mittels eines UV-Detektors bei  $\lambda = 254 \text{ nm}$  vorgenommen wurde (vgl. 12.1.1, S. 102).

Im folgenden soll näher auf die Säulenmaterialien eingegangen, damit das Trennprinzip bei der chiralen HPLC verständlich wird. Eine essentielle Eigenschaft für Trägermaterialien in der HPLC ist deren Druckstabilität. Diese Anforderungen erfüllen poröse Materialien, wie z.B. Kieselgel und Aluminiumoxid, denn diese besitzen eine große spezifische Oberfläche (50-500  $\text{m}^2/\text{g}$ ), ein großes Porenvolumen (0.2-2  $\text{ml/g}$ ) und einen Teilchendurchmesser zwischen 5-50  $\mu\text{m}$ . Je kleiner der Teilchendurchmesser ist, desto kürzer kann man auch die Säulenlänge für eine bestimmte Trennstufenzahl wählen.

Grundsätzlich muß man in Abhängigkeit vom Trennmaterial verschiedene Arten der HPLC unterscheiden. So gibt es die Verteilungschromatographie, zu der die *reversed phase*-Chromatographie (kurz RP genannt) und die Normalphasen-Chromatographie zählen, die Adsorptionschromatographie, die Ionenaustauschchromatographie und die Ausschlußchromatographie. Im folgenden wird ausschließlich auf die verwendete Verteilungschromatographie Bezug genommen. Für die Umkehrphasen- (RP) bzw. die Normalphasen-HPLC nutzt man als stationäre Phase eine chemisch gebundene Phase. Als Trägermaterial dient z.B. Kieselgel, dessen Oberfläche aus Silanol-(Hydroxy)-Gruppen besteht. Zur Hydrophobierung modifiziert man das Kieselgel z.B. mit Alkylchlorsilanen und erhält so als chemisch gebundene Phase Siloxane (Si-O-Si-Gruppierung). Diese so erhaltenen Phasen lassen sich teilweise sogar sowohl in der RP-HPLC als auch in der Normalphasen-HPLC einsetzen. Die Auswahl der stationären Phase ergibt sich aus der Polarität der zu trennenden Substanzen. Grundsätzlich sollte eine ähnliche Polarität ausgewählt werden. Zur Bewertung

der Polarität von Solventien wurden eluotrope Reihen<sup>[73]</sup> aufgestellt, mit deren Hilfe sich die Polarität von Lösungsmittelgemischen berechnen läßt.

## 6.2 Chirale HPLC

Die Synthese enantiomeren reiner Verbindungen, vor allem die Synthese chiraler Arzneistoffe, aber auch die Synthese chiraler Agrochemikalien (Pestizide, Insektizide, Fungizide) und Geschmacksverstärker, ist von wachsender Bedeutung. So erlangt auch die chirale HPLC immer größere Bedeutung, wobei trennanalytische Aufgaben im Vordergrund stehen.

Wie weiter oben schon erwähnt wurde, kann der Beweis für das Vorhandensein der Enantiomeren I und II als Racemat und der meso-Form III (vgl. Abb. 5-11 (a), (b), (c), S.37) bei den neuen Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolen letztlich nur mit Hilfe chiraler Sonden geklärt werden. Hier bietet sich das Verfahren der chiralen HPLC an.

Die Enantiomeren-Trennungen laufen, wie in Kap. 6.1 (S. 40) beschrieben, ebenfalls nach dem Prinzip selektiv bindende Stoffe an ein Trägermaterial zu fixieren ab. Als Trennmaterien werden hier die unterschiedlichsten, meist chemisch chiral modifizierten Kieselgele, verwendet<sup>[73]</sup>.

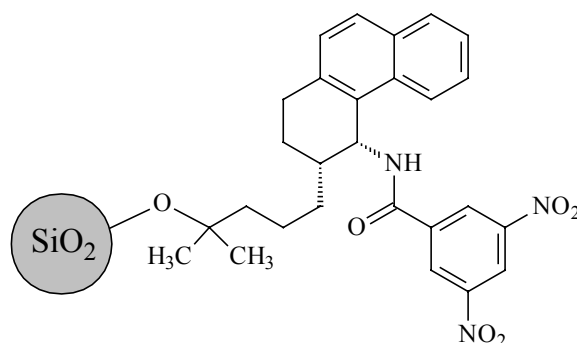


Abb. 6-1: Darstellung der chemischen Struktur der (R,R)-Whelk-O1. Es handelt sich um eine chemisch gebundene Phase. Diese stationäre Phase beruht auf dem „Brush-Type“-Konzept<sup>7</sup> von Pirkle.

Zur Trennung der Substanzen<sup>6</sup> kam hier die (R,R)-Whelk-O1-Säule (vgl. Abb. 6-1) zum Einsatz. Sie ist eine stationäre Phase nach dem „Brush-Type“ Konzept<sup>7</sup> von Pirkle<sup>[80]</sup>. Für die

<sup>6</sup> Die Pilotstudie zur Enantiomeren-Trennung wurde von mir im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. G. Blaschke an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster erstmals durchgeführt.

<sup>7</sup> Brush-Type bedeutet, daß ein chiraler Selektor kovalent an z.B. Kieselgel gebunden ist und als Monolayer vorliegt.

stereoselektive Bindung sind bei dieser stationären Phase sowohl  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen als auch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Enantiomer bzw. anderen Stereoisomeren und chiralem Selektor verantwortlich. Auf Basis dieser Chromatographie gelang die analytische Trennung der aliphatischen Mono- und Bistetrahydrocarbazole. Mit den hier erreichten Trennungen konnte zum einen die Produktstereochemie der repetitiven Diels-Alder-Reaktion geklärt werden, zum anderen ist man nun in der Lage die Verbindungen enantiomerenrein zu isolieren, und man befindet sich in der Position bei DNA-Binde-Studien und biologischen Testungen zu überprüfen, ob alle Stereoisomere oder nur ein bestimmtes biologisch aktiv sind. Im folgenden wird nur auf die Verbindungen **48**, **49**, **50**, **51** und **52** (vgl. Abb. 6-2, S. 42; Abb. 6-3, S. 43) eingegangen, da die Trennung aller anderer aliphatischer Tetrahydrocarbazole vergleichbare Ergebnisse erzielte.

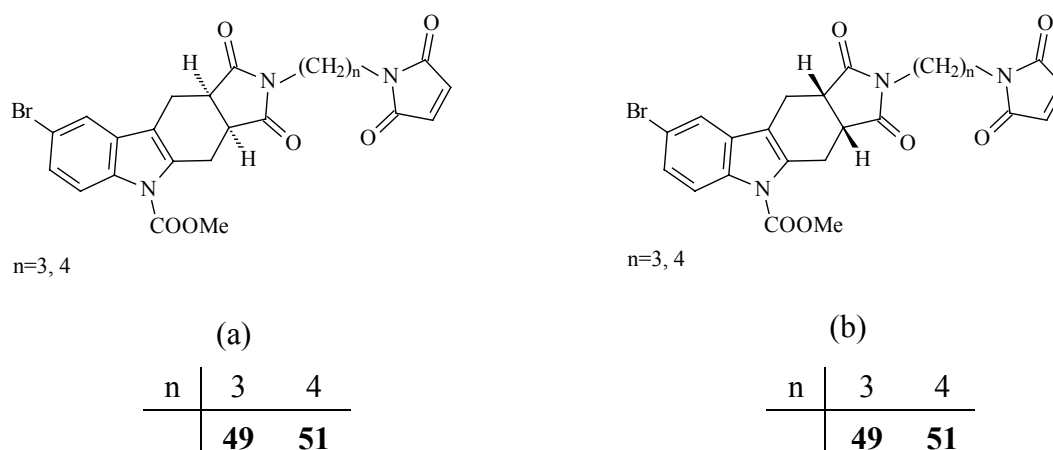


Abb. 6-2: Darstellung der möglichen Stereoisomeren-Produkte bei der „einfachen“ Diels-Alder-Reaktion. (a) (3a'-S, 10a'-R)-Form des Enantiomerpaars und (b) (3a'-R, 10a'-S)-Form der Verbindungen **49** und **51**.

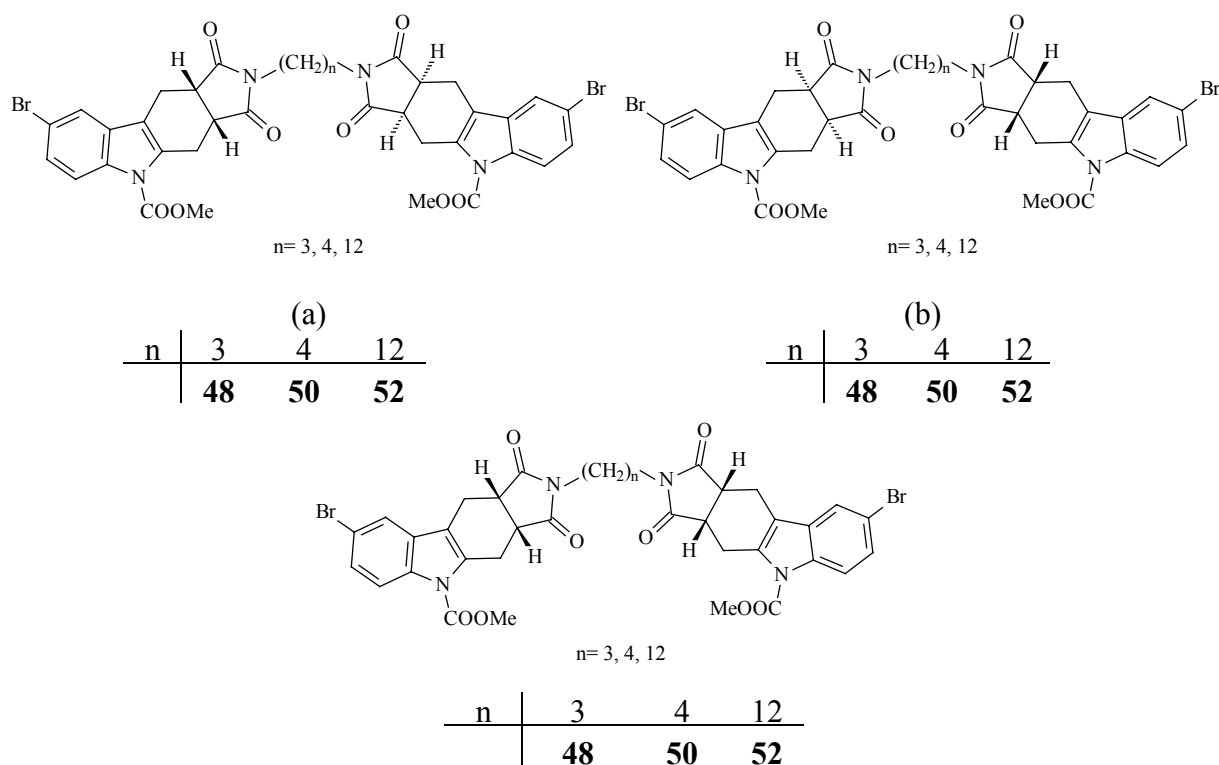


Abb. 6-3: Darstellung der möglichen Stereoisomeren-Produkte der Verbindungen **48**, **50** und **52** bei der repetitiven Diels-Alder-Reaktion. (a)  $(3a'-R, 10a'-S)_2$ - und (b)  $(3a'-S, 10a'-R)_2$ -Form der  $C_2$ -symmetrischen Enantiomere und (c)  $(3a'-R, 10a'-S)(3a'-S, 10a'-R)$ -Form der  $C_3$ -symmetrischen meso-Form.

In den folgenden Abbildungen sind die HPLC-Chromatogramme der Verbindungen **48**, **49**, **50**, **51** und **52** dargestellt. Für die Trennungen wurden verschiedene Eluenten verwendet, zum einen ein i-Propanol/n-Hexan Gemisch im Verhältnis 70/30, zum anderen verschiedene Acetonitril/Wasser-Gemische.

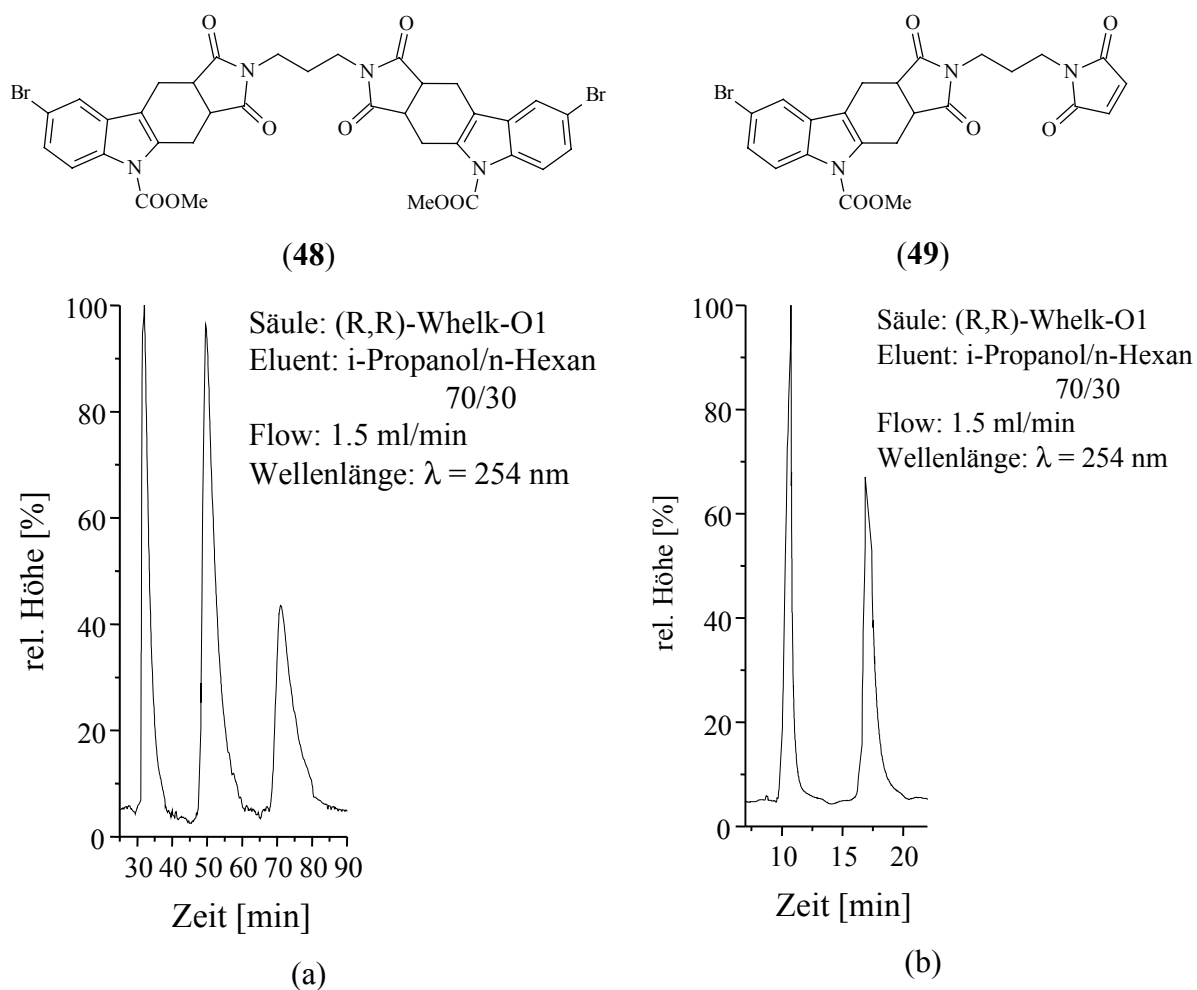


Abb. 6-4: HPLC-Chromatogramme der Verbindungen **48** und **49**. (a) zeigt 3 Peaks im Verhältnis 1:2:1, was mit der Theorie übereinstimmt, da die Enantiomeren I und II als Racemat (Retentionszeit: 34 min und 76 min) und die meso-Form III (Retentionszeit: 53 min) im Verhältnis 1:1 (vgl. Abb. 5-11, S. 37) vorliegen müssen. (b) zeigt im Gegensatz zu (a) erwartungsgemäß nur 2 Peaks und diese im Verhältnis 1:1, was wiederum der Theorie entspricht, da hier bei der Diels-Alder-Reaktion nur 1 Enantiomerenpaar I und II entsteht (vgl. Abb. 6-2, S. 42).

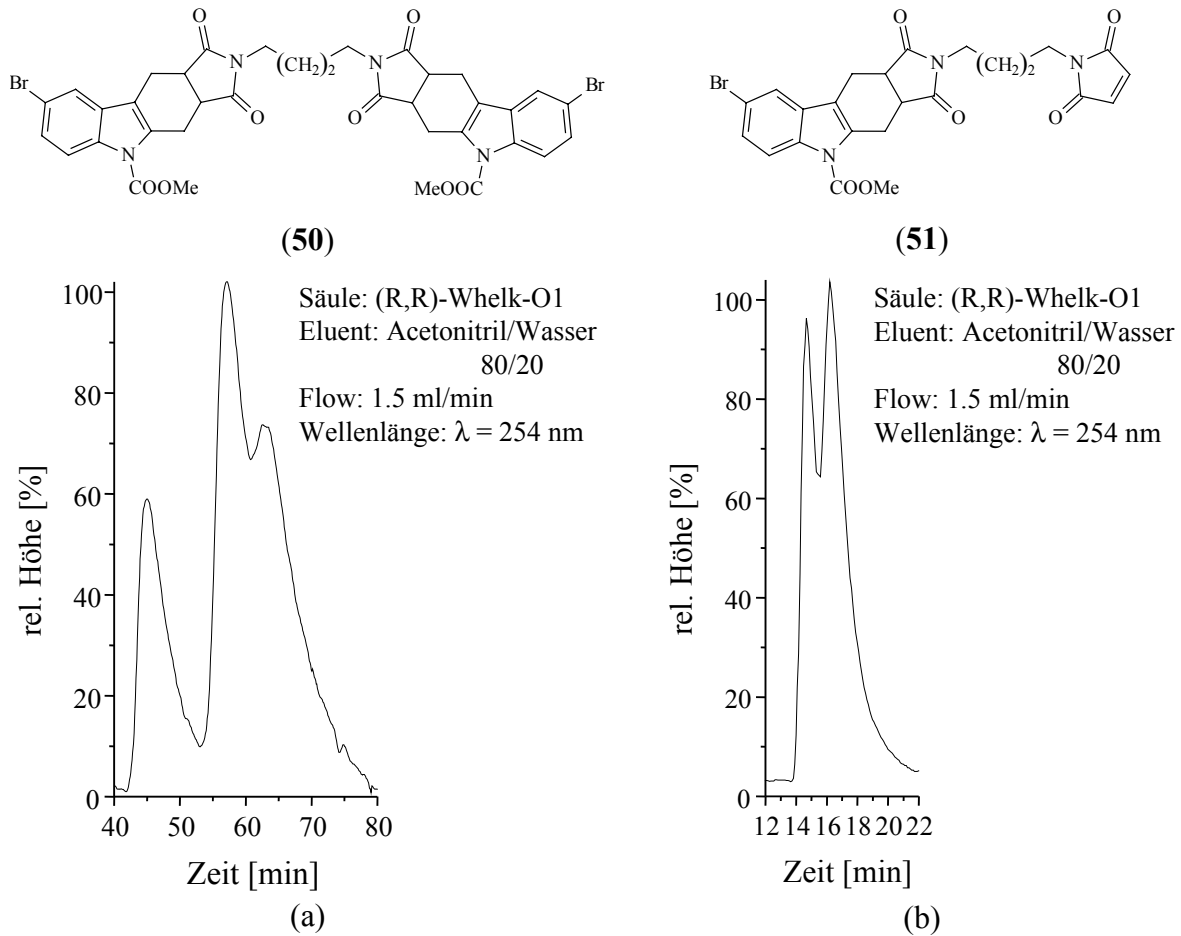
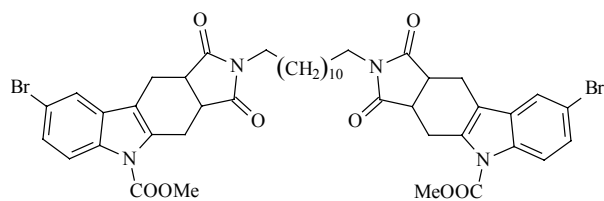


Abb. 6-5: Zu Abb. 6-4 (S. 44) analoge Darstellung der Verbindungen **50** und **51**. Auch hier erkennt man (a) prinzipiell 3 Peaks für die 3 Stereoisomere I, II und III, auch wenn diese nicht so gut wie in Abb. 6-4 voneinander getrennt sind und keine Flächenanalyse durchgeführt werden konnte, gleiches gilt für das Racemat (I und II) in (b).



(52)

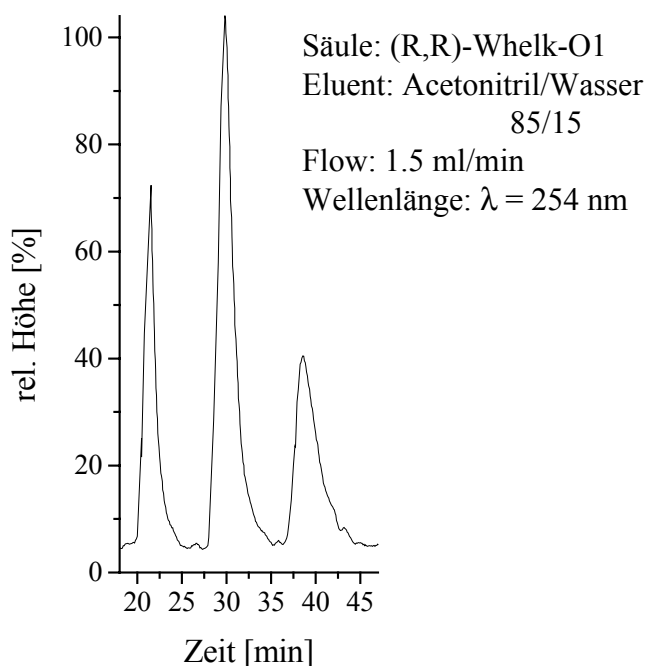


Abb. 6-6: HPLC-Chromatogramm der Verbindung **52**. Hier sind die 3 Peaks ebenfalls gut voneinander getrennt, und es konnte eine Flächenanalyse durchgeführt werden. Die Peaks liegen im Verhältnis 1:2:1 vor, wobei die Enantiomeren I und II als Racemat (Retentionszeit: 22 min und 41 min) und die meso-Form III (Retentionszeit: 31 min) von Verbindung **52** im Verhältnis 1:1 vorhanden sind, was der Theorie der repetitiven Diels-Alder-Reaktion entspricht.

Die hier dargestellten Chromatogramme stellen nur einen Auszug der durchgeführten chiralen Trennungen dar. Die Trennung der Substanzen wurde an allen in Kap. 12.6 (S. 123) aufgeführten Verbindungen vorgenommen. Allerdings ergaben sich analoge Informationen, weshalb auf die Darstellung der anderen Chromatogramme verzichtet wurde.



Mit der hier erstmals durchgeführten Trennung der Stereoisomere konnte deren alleiniges Entstehen gesichert werden. Die Diels-Alder-Reaktion verläuft dementsprechend konzertiert und cis-selektiv, was schon die Kopplungskonstanten der Protonen 4'-H und 10'-H belegten (vgl. Kap. 4.2, S. 18; Kap. 5.1.3, S. 29). Desweiteren läßt sich aus den erhaltenen Ergebnissen ablesen, daß bei der repetitiven Diels-Alder-Reaktion kein Übergangszustand gegenüber den anderen energetisch bevorzugt ist. Dieses Ergebnis erhält man auch durch theoretische Betrachtungen der Diels-Alder-Reaktion (vgl. Kap. 9.3, S. 69). Außerdem kann man nun mit Hilfe der präparativen chiralen HPLC das bei der Reaktion entstehende Racemat (I und II) der Monotetrahydrocarbazole und das Racemat und die meso-Form (I, II und III) der Bistetrahydrocarbazole voneinander trennen.

## 7 Reaktionsmechanismus zur repetitiven Diels-Alder-Reaktion

In dem folgenden Abschnitt soll der Reaktionsverlauf der Diels-Alder-Reaktion, die zu den Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolen führt, näher untersucht werden.

Um zu klären, ob es sich bei der Diels-Alder-Reaktion um eine repetitive, also konsekutive, oder aber um eine Doppel-Diels-Alder-Reaktion, im Sinne von zeitlich nahezu gleichzeitig ablaufend, handelt, wurde der Reaktionsverlauf mittels der zeitabhängigen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie verfolgt (vgl. Abb. 7-1, S. 49). Das Spektrum zum Zeitpunkt  $t = 0$  min entspricht der reinen Mischung der Verbindungen **22** und **29** (oben), nach Zugabe von NaI wurde direkt ein weiteres Spektrum ( $t = 1$  min) aufgenommen; hier zu erkennen ist die Neubildung einer Methylgruppe, die hochfeldverschoben zu 2'-H, der Methoxycarbonylgruppe, ist. Hochfeldverschoben zu den Protonen 3'-H und 4'-H kommt es ebenfalls zur Ausbildung eines neuen Singulett, was auf das Entstehen von Verbindung **49** hinweist. Desweiteren kann man bei  $\delta = 3.7$  ppm die Ausbildung von den 4'-H (eq) Protonen verfolgen. Zum Zeitpunkt  $t = 30$  min erfolgte ein erneute Zugabe von NaI, was eine vollständige Umsetzung zu Verbindung **48** (unten) zum Zeitpunkt  $t = 40$  min im Rahmen der NMR-Nachweisgrenze zur Folge hat. Die Entstehung des *in situ* generierten Chinodimethans **22** läßt sich weder in dieser Reaktionsverfolgung noch bei einer analogen Reaktionsverfolgung, bei der nur **22** eingesetzt wurde, nachweisen (die Reaktionstemperatur betrug jeweils 50-55°C). Grundsätzlich gibt es Schwierigkeiten das Chinodimethan in genügend hohen Konzentration ausreichend lange zu erhalten, so daß es mittels spektroskopischer Verfahren nachgewiesen werden kann. Während das *o*-Xylylen experimentell gut untersucht werden konnte<sup>[81],[82]</sup>, gibt es nur wenig direkte Beweise<sup>[84],[85]</sup> für die Entstehung der *in situ* generierten Indol-2,3-chinodimethane aus den entsprechenden 2,3-Dibromindolen. Der spektroskopische Nachweis gelang schließlich bei  $-30^\circ\text{C}$  ausgehend von 2,3-Bisbrommethylindol über das Bisiodmethylindol in Aceton<sup>[86]</sup>.

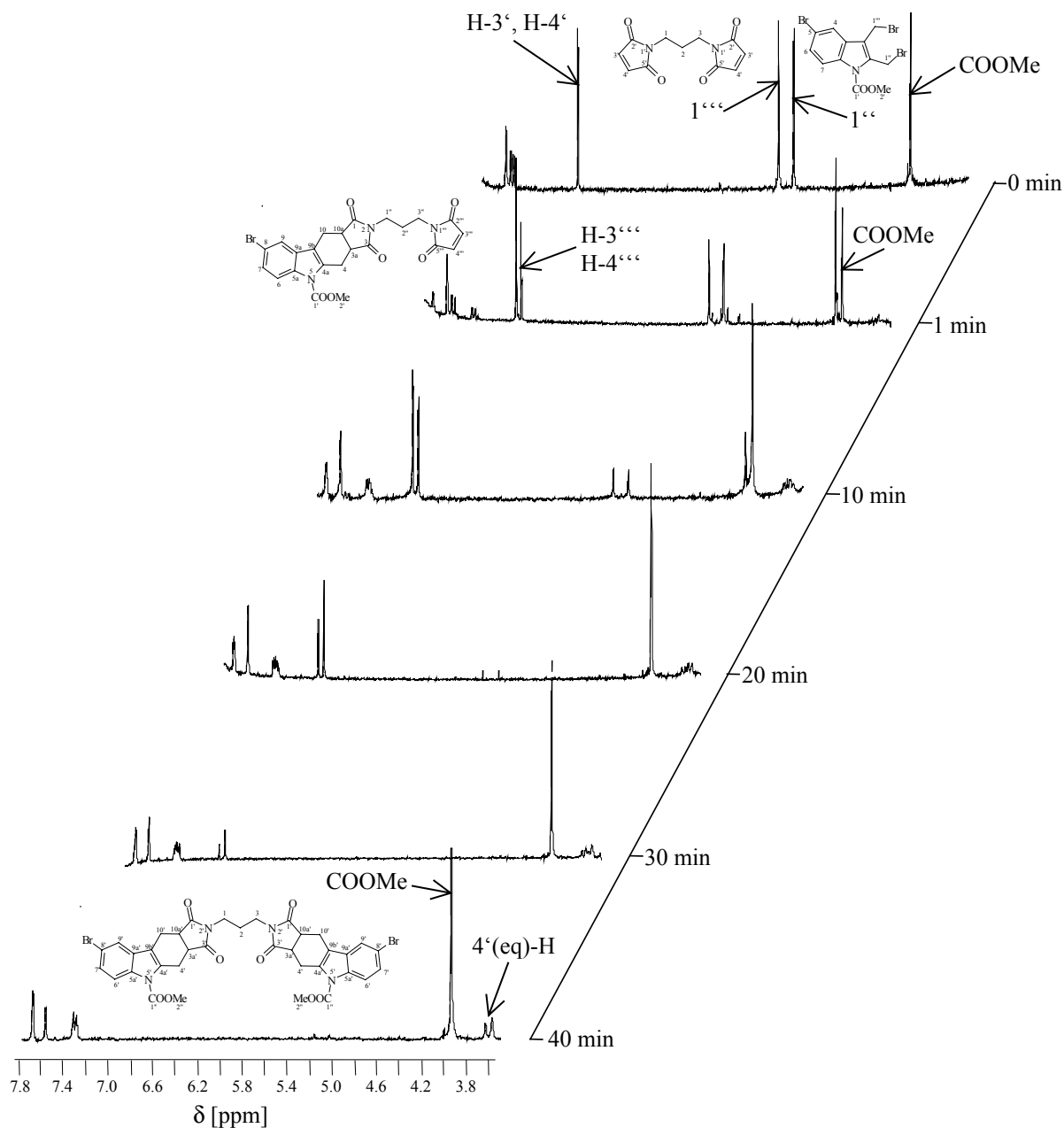


Abb. 7-1: Verfolgung des Reaktionsverlaufes der repetitiven Diels-Alder-Reaktion mit den Edukten **22** und **29** (oben), die im Verhältnis 2:1 eingesetzt wurden, mittels 300 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in  $\text{DMSO-d}_6$ . Die Zeitangabe erfolgt in Minuten. Im Laufe der 40 min läßt sich die Ausbildung eines neuen Singulett verfolgen. Dieses ist hochfeldverschoben verglichen mit dem Singulett der Protonen ( $3'\text{-H}$ ,  $4'\text{-H}$ ) des Maleinimid Spacers (**29**) und kann den Protonen ( $3''''\text{-H}$ ,  $4''''\text{-H}$ ) der Verbindung **49** (vgl.  $t = 1$  min) zugeordnet werden. Nach 40 min sind weder die  $3'\text{-H}$  und  $4'\text{-H}$  Protonen von **22**, noch die  $3''''\text{-H}$ ,  $4''''\text{-H}$  Protonen von **49** zu erkennen, was einer vollständigen Umsetzung zu Verbindung **48** (unten) im Rahmen der NMR-Nachweisgrenze entspricht.

Für die Entstehung des Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazols (**48**) bedeutet dies, daß der Reaktionsverlauf aller Wahrscheinlichkeit vollgundermaßen abläuft.

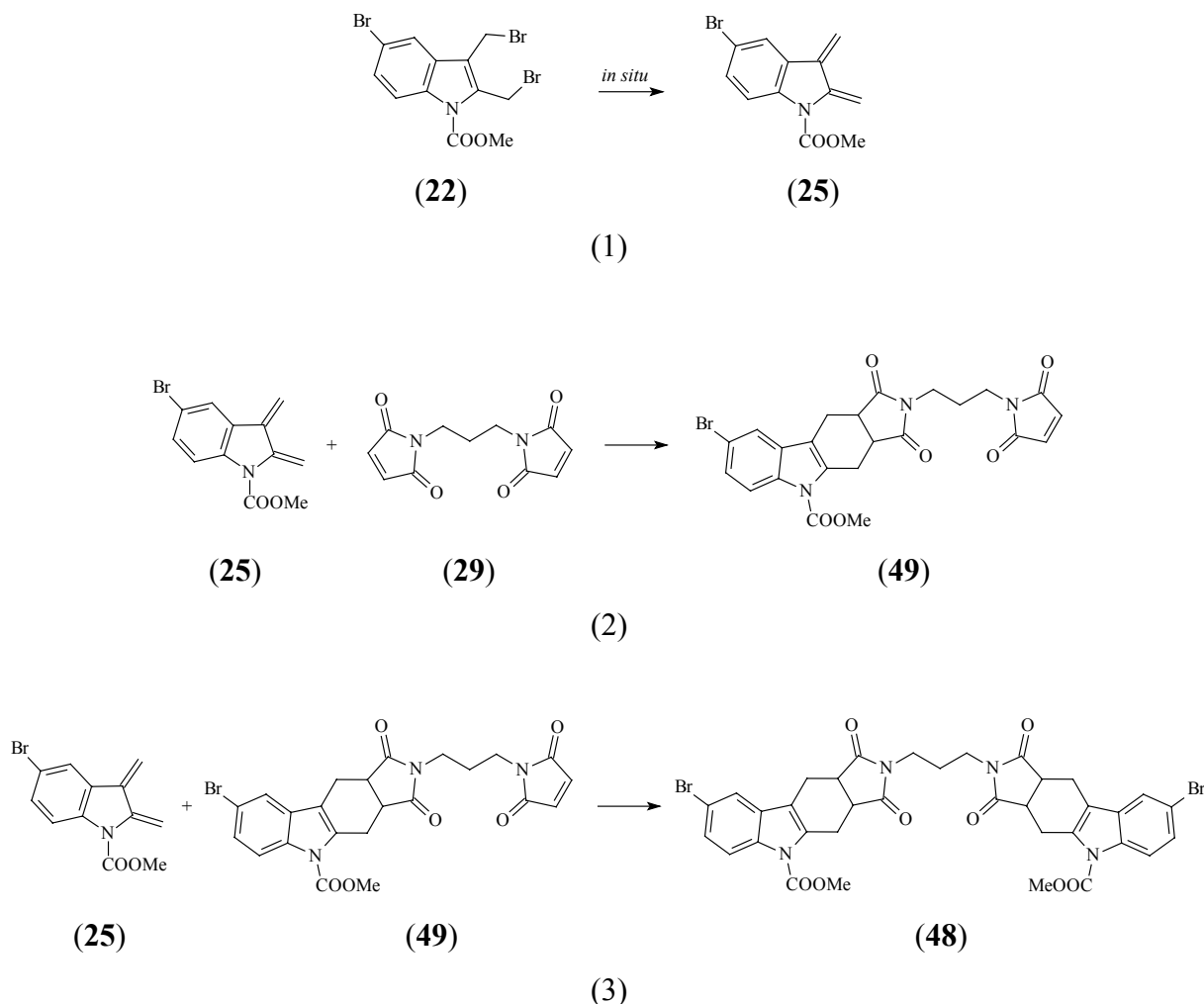


Abb. 7-2: Darstellung des wahrscheinlichen Reaktionsverlaufes. (1) Die Dibromverbindung (**22**) wird *in situ* sofort zum Chinodimethan (**25**) umgesetzt und (2) reagiert mit dem Bisdienophil (**29**) zu dem Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazol (**49**). (3) Anschließend reagiert Verbindung **49** weiter zu dem Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazol (**48**).

Dieser Reaktionsverlauf sollte selbstverständlich auf alle anderen Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole übertragbar sein. Man kann mit Hilfe der Reaktionsverfolgung allerdings nicht ausschließen, daß auch die Möglichkeit einer gleichzeitigen Umsetzung mit zwei Chinodimethanen **25** zu dem Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazol **48** besteht.

## 8 Synthese coplanarer Mono- und Bispyrrolo[3,4-*b*]carbazole

Da in dieser Arbeit die Synthese potentieller DNA-Liganden in Form von Interkalatoren angestrebt wurde und viele DNA-Interkalatoren planare Chromophore aufweisen (vgl. Kap. 1, S.1), wurden exemplarisch ausgewählte Tetrahydrocarbazole (vgl. Abb. 8-1, S.51) zu voll aromatischen Carbazolen dehydriert.

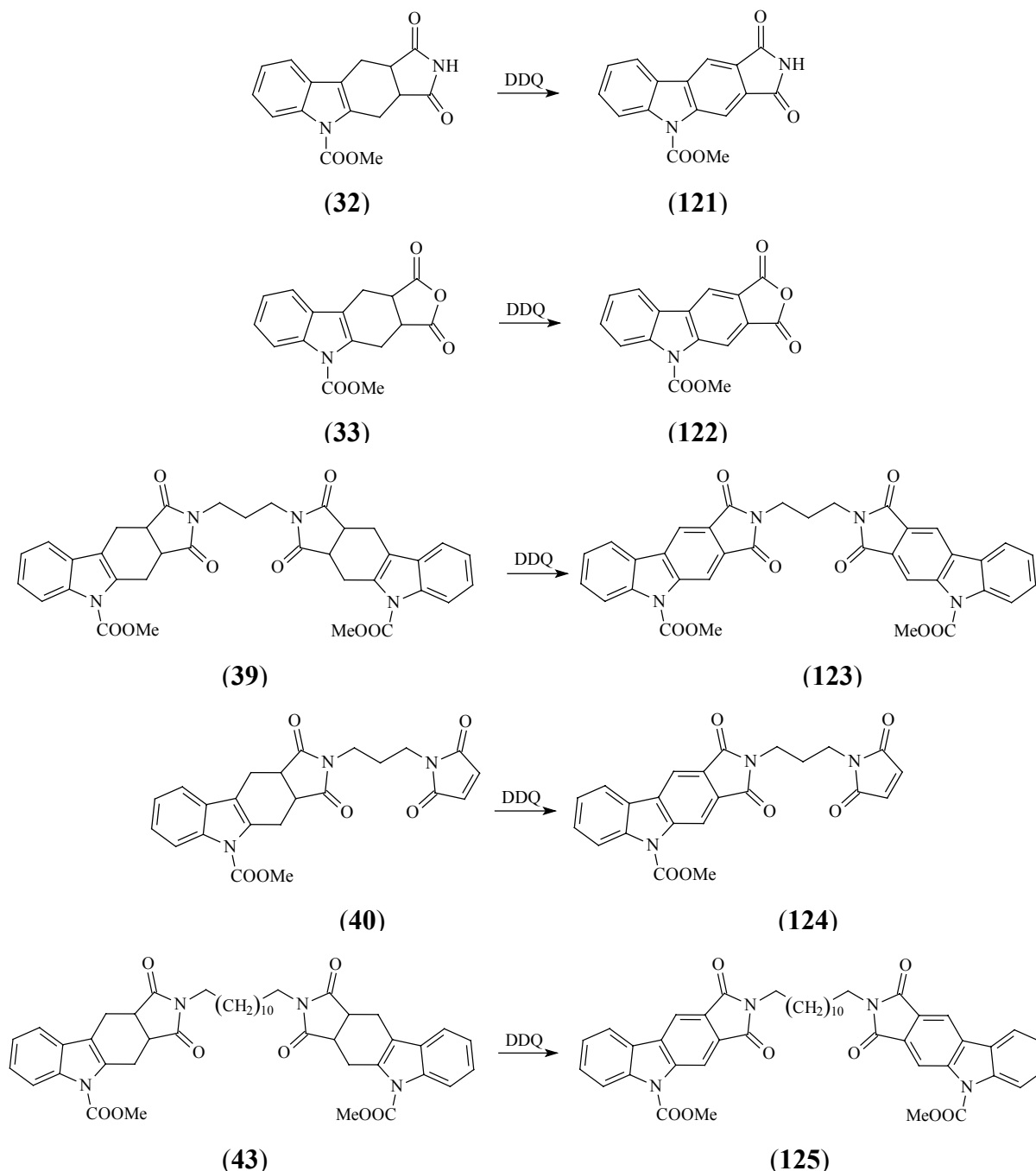


Abb. 8-1: Tetrahydrocarbazole, die mittels DDQ in ihre aromatischen Korrespondate überführt wurden.

Die durch Diels-Alder-Reaktion erhaltenen „einfachen“ Tetrahydrocarbazolderivate **32**, **33** und **40** lassen sich durch Dehydrierung mit DDQ<sup>8</sup> (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon)<sup>[83]</sup> in die entsprechenden aromatischen Carbazole **121**, **122** und **124** in guten Ausbeuten (ca. 70%) überführen, während sich die Bistetrahydrocarbazole **39** und **43** nur relativ schlecht dehydrieren lassen (Ausbeute: ca. 40% d. Th.). Vor ein weiteres Problem wird man durch die starke Abnahme der Ausbeute mit steigendem Ansatz gestellt.

Aus diesem Grund müßte zur Darstellung von Bispyrrolo[3,4-*b*]carbazolen dieser Art eine andere Synthesestrategie angestrebt werden.

Ein Ansatz wäre von Verbindung **122** ausgehend die entsprechenden aromatischen Biscarbazole zu synthetisieren. Die Synthese des Biscarbazols **123** ausgehend von der Furoverbindung **122** gelingt durch Umsetzung mit 1,3-Diaminopropan in Eisessig in mittleren Ausbeuten (43%), wie bereits in Kap. 4 (S. 14) angesprochen (vgl. Kap. 12.10.3, S. 211).

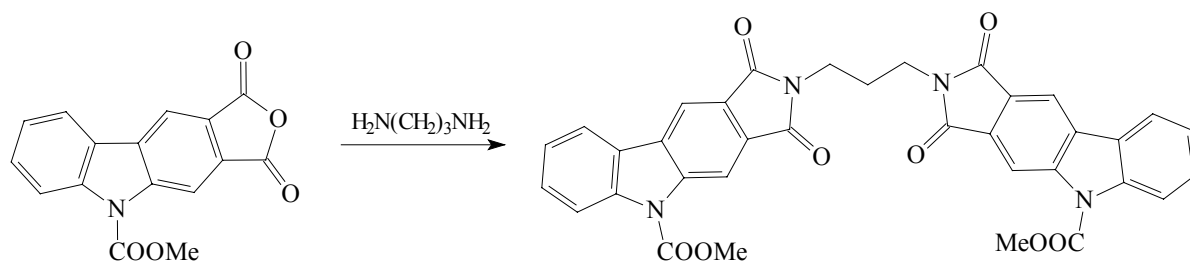


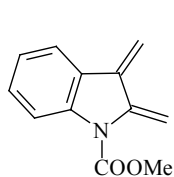
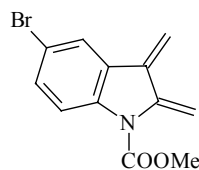
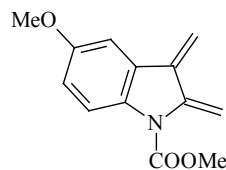
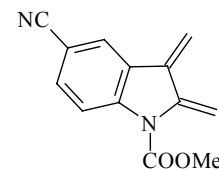
Abb. 8-2: Synthese des Bispyrrolo[3,4-*b*]carbazols **123** ausgehend von dem Furo[3,4-*b*]carbazol **121**.

Aber die Synthese der Ausgangsverbindungen kann immer nur in geringem Maßstab durchgeführt werden, da die Ausbeuten sich bei steigendem Ansatz drastisch verringern. Der Vorteil besteht darin, daß man immer von dem gleichen Edukt ausgehend die Linker vielseitig variieren kann. Es könnten hier aliphatische, aminische, peptidische und amidische Diamine zur Synthese verwendet werden. An dieser Stelle könnte man Festphasensysteme einsetzen. Auf diese Weise kann so schneller eine vielseitige Substanzbibliothek aufgebaut werden.

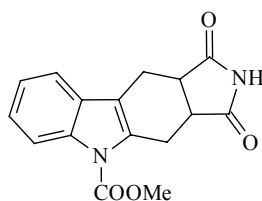
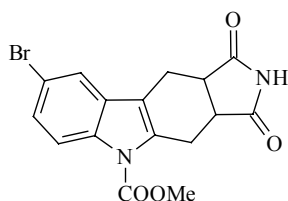
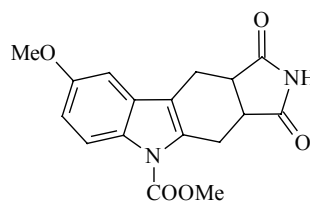
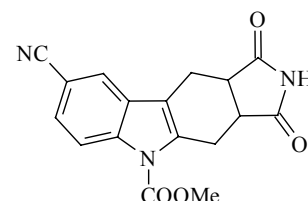
<sup>8</sup> DDQ wurde hier als Dehydrierungsreagenz verwendet, da andere Reagenzien, wie z.B. Pd/C oder Pt/C wesentlich schlechtere Ausbeuten lieferten, bzw. nicht zu den gewünschten Produkt führten.

## 9 Theorie und Simulationen

In den folgenden Kapiteln sollen die vier *in situ* erhaltenen Indol-2,3-chinodimethane **24**, **25**, **26** und **27** und die zugehörigen mit Maleinimid gebildeten Diels-Alder-Produkte **32**, **34**, **36** und **38** mittels computer-theoretischer Verfahren studiert werden.

**(24)****(25)****(27)****(26)**

Die ersten Abschnitte dieses Kapitels sollen dazu dienen die grundlegenden Ideen zu einigen wichtigen theoretischen Verfahren zu erläutern. Begonnen werden soll hierbei mit den Prinzipien quantenmechanischer Verfahren, wobei auf die Hartree-Fock, die Roothan Gleichungen, sowie auf AM1- und PM3-Techniken eingegangen werden soll.

**(32)****(34)****(38)****(36)**

Im Anschluß daran werden klassische theoretische Verfahren besprochen, die zur Konformationssuche molekularer Systeme genutzt werden sollen. Das sind die semiempirischen Kraftfelder und zwei Minimierungsalgorithmen, die in der Molekularmechanik zur Anwendung kommen.

Anschließend sollen diese Techniken verwendet werden, um das konformative Verhalten, sowie die Reaktivität und Stereospezifität der Diels-Alder-Reaktion zu beschreiben.

Abgerundet werden soll dieses Kapitel durch einen Abschnitt, in dem versucht werden soll mittels Molekülvergleichs zwischen einem bekannten, biologisch aktiven DNA-Interkalator und den in dieser Arbeit synthetisierten, potentiellen Interkalatoren das DNA-Bindeverhalten abzuschätzen. Desweiteren soll zusätzlich durch einfache Dockingexperimente mit

dem Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazol das Binde-Verhalten an ein DNA-Tetranucleotid untersucht werden.

## 9.1 Theoretische Grundlagen

Die folgenden Abschnitte sollen in die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten theoretischen Verfahren einführen, ohne dabei dem Anspruch nach Vollständigkeit gerecht zu werden. Den Anfang macht eine kurze Einleitung in ab initio Verfahren, die in den hier vorgestellten Untersuchungen zwar nicht zum Einsatz kommen, aber nötig sind, um die verwendete semiempirische Technik AM1 zu verstehen. Anschließend wird ein Überblick über Kraftfeldrechnungen gegeben, die zur Konformationsanalyse der vier *in situ* generierten Indol-2,3-chinodimethanen **24**, **25**, **26** und **27** herangezogen werden.

Eine mehr umfassende Übersicht über die hier beschriebenen Verfahren kann der Literatur entnommen werden. So gibt [60] einen sehr systematischen und breiten Überblick über ab initio Techniken. Andere Referenzen zur ab initio und semiempirischen Quantenchemie sind in den Literaturstellen z.B. [62]-[69] zu finden. Kraftfelder, Molekulare Mechanik inklusive Minimierungsalgorithmen werden in den Literaturen detailliert diskutiert<sup>[70]-[72]</sup>.

### 9.1.1 Ab initio und semiempirische Quantenchemie

Ziel vieler quantenchemischer Berechnungen ist es, die nichtrelativistische zeitunabhängige Schrödingergleichung<sup>9</sup>

$$\hat{H}|\Phi\rangle = E|\Phi\rangle \quad \text{Gl. 1}$$

zu lösen. Hierbei ist  $\hat{H}$  der Hamiltonoperator, der die kinetische und potentielle Energie eines Vielteilchensystems, bestehend aus  $N$  Elektronen und  $M$  Atomkernen, mit der Gesamtenergie  $E$  beschreibt. Die Funktion  $\Phi$  heißt Wellenfunktion und hängt sowohl von den Kernkoordinaten  $\{\mathbf{R}_A\}$  als auch von den Orts- und Spinkoordinaten der Elektronen  $\{\mathbf{r}_i, \sigma\}$  ab. Da diese Gleichung schon für einfache Moleküle nicht exakt lösbar<sup>10</sup> ist, muß der Quantenchemiker auf approximative Lösungen zurückgreifen. Zunächst einmal werden die Elektronen von den

<sup>9</sup> Natürlich sind auch zeitabhängige Phänomene Gegenstand intensiver quantenchemischer Analysen, doch sollen diese hier nicht weiter betrachtet werden.



Atomkernen separiert, was als Born-Oppenheimer Approximation<sup>11</sup> bezeichnet wird und zu der sogenannten elektronischen Schrödinger-Gleichung führt. Weiterhin wird die Gesamtelektronenwellenfunktion, die von sämtlichen Elektronenkoordinaten abhängt, in ein Produkt von Eielektronenwellenfunktionen separiert<sup>12</sup>. Dieses Hartree-Produkt ist jedoch noch nicht antisymmetrisch bezüglich Teilchenpermutation, d.h. die Wellenfunktion gehorcht nicht dem Pauli-Prinzip. Allerdings kann die Funktion durch Linearkombination aller permutierten Hartree-Produkte in eine antisymmetrische Wellenfunktion transformiert werden. Das Resultat kann in Form einer Slater-Determinante formuliert werden.

$$|\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)\rangle = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\mathbf{x}_1) & \chi_j(\mathbf{x}_1) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_1) \\ \chi_i(\mathbf{x}_2) & \chi_j(\mathbf{x}_2) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\mathbf{x}_N) & \chi_j(\mathbf{x}_N) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix} \quad \text{Gl. 2}$$

Hierbei ist  $\chi_i(\mathbf{x}_l)$  das Spinorbital  $i$  des Elektrons  $l$  mit der kombinierten Raum-Spin-Koordinate  $\mathbf{x}_l$ . Die Spinorbitale selbst können gemäß

$$\left. \begin{aligned} \chi_{2i-1}(\mathbf{x}) &= \psi_i(\mathbf{r})\alpha(\varpi) \\ \chi_{2i}(\mathbf{x}) &= \psi_i(\mathbf{r})\beta(\varpi) \end{aligned} \right\} \quad i = 1, 2, \dots, k \quad \text{Gl. 3}$$

in eine Bahnfunktion  $\psi_i(\mathbf{r})$ , die nur noch von den räumlichen Koordinaten  $\mathbf{r}$  des Elektrons abhängt, und in eine Spinfunktion  $\alpha(\varpi)$  (bzw.  $\beta(\varpi)$ ) separiert werden<sup>13</sup>. Wenn also  $k$  Bahnfunktionen  $\{\psi_i \mid i = 1, 2, \dots, k\}$  gegeben sind, kann man hieraus einen Satz von  $2k$  Spinorbitalen  $\{\chi_i \mid i = 1, 2, \dots, 2k\}$  konstruieren<sup>14</sup>. Die Hartree-Fock-Gleichungen können dann mit Hilfe der Variationsrechnung abgeleitet werden. Die Gesamtenergie  $E$  wird dabei als Funktional des Erwartungswertes der Slater-Determinante  $|\Psi\rangle$  bezüglich des elektronischen Hamiltonoperators beschrieben, d.h.

<sup>10</sup> Schon ab drei Teilchen ist die Schrödinger-Gleichung nicht mehr exakt lösbar.

<sup>11</sup> Diese Approximation ist in einigen Fällen nicht mehr gültig, so z.B. bei Rotationsspektren hoch angeregter Moleküle oder in der Ultra-Kurzzeitspektroskopie.

<sup>12</sup> Man spricht in diesem Zusammenhang auch von Hartree-Approximation.

<sup>13</sup> Hier wurde angenommen, daß die zwei Elektronen eines Spinorbitals mit unterschiedlichen Spins durch ein und dieselbe Bahnfunktion beschrieben werden. In der Quantenchemie spricht man auch von *Restricted Hartree-Fock* (RHF).

$$E[\Psi] = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle \quad \text{Gl. 4}$$

Durch Variation der Funktionen und Minimierung der Energie gelangt man durch umfangreiche Umformungen zu den sogenannten Hartee-Fock-Gleichungen. Es handelt sich hierbei um eine Integro-Differential-Gleichung, die lediglich für Atome und Hydride gelöst werden kann. Will man molekulare Systeme berechnen, muß man von einer weiteren Approximation Gebrauch machen. Die Bahnfunktionen werden dabei als Linearkombination bekannter Basisfunktionen  $\phi_\mu$  ausgedrückt, d.h.

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^k C_{\mu i} \phi_\mu \quad i = 1, 2, \dots, k \quad \text{Gl. 5}$$

Durch weitere Umformungen erhält man schließlich eine Matrixengleichung, die als Roothaan-Gleichung bekannt ist und zur Lösung molekularer ab initio Rechnungen herangezogen wird, wobei im folgenden davon ausgegangen werden soll, daß über die Spinfunktionen bereits integriert wurde.

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\boldsymbol{\epsilon} \quad \text{Gl. 6}$$

Die Überlapp-Matrix  $\mathbf{S}$  ist von der Dimension  $k \times k$  und enthält folgende Matrixelemente

$$S_{\mu\nu} = \int d\mathbf{r}_1 \phi_\mu^*(\mathbf{r}_1) \phi_\nu(\mathbf{r}_1) = \langle \mu | \nu \rangle \quad \text{Gl. 7}$$

Im Fall eines orthonormierten Basissystems, d.h.  $\langle \mu | \nu \rangle = \delta_{\mu\nu}$ , ist  $\mathbf{S}$  eine Einheitsmatrix. Die  $k \times k$  Matrix  $\mathbf{C}$  enthält die Koeffizienten aus Gl. 5.

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} C_{11} & C_{12} & \cdots & C_{1k} \\ C_{21} & C_{22} & \cdots & C_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_{k1} & C_{k2} & \cdots & C_{kk} \end{pmatrix} \quad \text{Gl. 8}$$

---

<sup>14</sup> Bei  $N$  Elektronen bedeutet das, daß man  $N$  Spinorbitale und  $N/2$  Bahnorbitale erhält.

Die Orbitalenergien  $\varepsilon_i$  stecken in der Diagonalmatrix  $\boldsymbol{\varepsilon}$ .

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 & & & \mathbf{0} \\ & \varepsilon_2 & & \\ & & \ddots & \\ \mathbf{0} & & & \varepsilon_k \end{pmatrix} \quad \text{Gl. 9}$$

Die Fockmatrix  $\mathbf{F}$  enthält die quantenmechanischen Operatoren, nämlich

$$\begin{aligned} F_{\mu\nu} &= H_{\mu\nu}^{core} + \sum_a \sum_{\lambda\sigma}^{N/2} C_{\lambda a} C_{\sigma a}^* [2(\mu\nu | \sigma\lambda) - (\mu\lambda | \sigma\mu)] \\ &= H_{\mu\nu}^{core} + G_{\mu\nu} \end{aligned} \quad \text{Gl. 10}$$

Der erste Summand auf der rechten Seite der letzten Gleichung beschreibt die kinetische Energie und die potentielle Wechselwirkungsenergie der Elektronen mit den Kernen<sup>15</sup>. Es handelt sich also um sogenannte Einelektronen-Integrale. Der zweite Term beinhaltet die Zweielektronen-Integrale  $(\mu\nu | \sigma\lambda)$  und  $(\mu\lambda | \sigma\mu)$  mit der Notation

$$(\mu\nu | \lambda\sigma) = \int d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \phi_\mu^*(\mathbf{r}_1) \phi_\nu(\mathbf{r}_1) r_{12}^{-1} \phi_\lambda^*(\mathbf{r}_2) \phi_\sigma(\mathbf{r}_2) \quad \text{Gl. 11}$$

wobei  $r_{12}$  der Abstand beider Elektronen ist. Dementsprechend steht der zweite Term für die Coulomb- und Austauschwechselwirkungen der Elektronen untereinander. Bei genauerer Betrachtung von Gl. 10 stellt man fest, daß der Fock-Operator selbst von den Orbitalkoeffizienten abhängt, d.h. die zu lösende Roothaan-Gleichung (Gl. 6) stellt ein nicht-lineares Gleichungssystem dar, das iterativ und bis zur Selbstkonsistenz gelöst werden muß.

Das eben beschriebene Verfahren zur Berechnung molekularer Systeme wird als Hartree-Fock SCF (*Self Consistent Field*<sup>16</sup>) Rechnung bezeichnet. Es handelt sich um eine ab initio Technik, da bis auf die oben genannten Approximationen keine weiteren Vereinfachungen,

<sup>15</sup>  $H_{\mu\nu}^{core} = \int d\mathbf{r}_1 \phi_\mu^*(\mathbf{r}_1) \left[ -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_A|} \right] \phi_\nu(\mathbf{r}_1)$ , wobei die Summe über alle Kerne  $A$  läuft.

<sup>16</sup> Die Roothaan-Gleichung wird solange iterativ gelöst bis bestimmte Konvergenzkriterien erfüllt sind, d.h. bis zur Selbstkonsistenz.

Parametrisierungen oder Vernachlässigungen von Integralen gemacht werden. Ein Großteil der Rechenleistung muß hierbei in die Berechnung der diskutierten Integrale investiert werden. Damit ist man, je nach zur Verfügung stehender Rechenleistung, auf eine bestimmte Systemgröße beschränkt. Allerdings gibt es Ansätze, bestimmte Integrale zu vernachlässigen oder zu parametrisieren.

Die heute wichtigste Gruppe von den sogenannten semiempirischen Verfahren basiert auf der *Zero-Differential-Overlap* (ZDO) Näherung. Man geht davon aus, daß einige Integrale aus  $G_{\mu\nu}$  klein sind und somit näherungsweise vernachlässigt werden können. Eine wichtige Untergruppe der ZDO-Verfahren gehören zu den *NDDO* (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) Techniken, zu denen MNDO<sup>[77]</sup> (*Modified Neglect of Differential Overlap*, 1973), AM1 (Austin Model 1, 1985)<sup>[73]</sup> und PM3<sup>[74]</sup> (Parametric Method 3, 1973) zählen. Hier gilt:

$$(\mu^A \lambda^B | \sigma^C \nu^D) = \delta_{AB} \delta_{CD} (\mu^A \lambda^A | \sigma^C \nu^C) \quad \text{Gl. 12}$$

In anderen Worten, man vernachlässigt alle Zweielektronen-Integrale mit drei oder vier beteiligten Atomzentren, wobei  $A$ ,  $B$ ,  $C$  und  $D$  die jeweiligen Atomzentren betiteln, wohingegen Ein- und Zweizentren-Integrale berechnet werden. Weiterhin werden in den semiempirischen Rechnungen lediglich Valenzelektronen berücksichtigt, d.h. die Einführung sogenannter *Core*-Potentiale wird nötig, um die Valenzelektronen davon abzuhalten in den *Core* zu fallen. Dieses Potential enthält verschiedene Parameter, wodurch sich die verschiedenen MNDO Verfahren unterscheiden. Neben einer deutlich verkürzten Rechendauer der semiempirischen Verfahren gegenüber ab initio Rechnungen hat sich gezeigt, daß beispielsweise AM1 und PM3 bessere<sup>17</sup> Bindungsgeometrien als entsprechende ab initio Rechnungen liefern<sup>[82]</sup>. So haben sich diese Verfahren in den letzten Jahren als die Methoden der Wahl für die quantenchemische Analyse mittelgroßer organischer Verbindungen (10-20 Atome) herauskristallisiert. Im Rahmen dieser Arbeit wird, wie weiter unten beschrieben, die AM1-Technik verwendet, um Diels-Alder-Übergangszustände zu berechnen.

---

<sup>17</sup> Besser heißt hier, daß experimentell gemessene Werte genauer reproduziert werden.

### 9.1.2 Empirische Kraftfelder und Molekulare Mechanik

Die Anwendung der im letzten Abschnitt besprochenen quantenchemischen Verfahren limitiert den Wissenschaftler in der Systemgröße, die er untersuchen möchte, auf zumeist kleine Moleküle mit bis zu 100 (Schwer-)Atomen. Trotz steigender Rechenleistung sind routinemäßig derzeit lediglich Berechnungen bei gegebener Geometrie möglich. Die Durchmusterung des Konformationsraums mittels Quantenchemie ist meist zu aufwendig. Will man größere Systeme untersuchen oder Konformationssuchen durchführen, muß man auf weitere Freiheitsgrade verzichten<sup>18</sup>. Entsprechend der oben besprochenen Born-Oppenheimer Approximation kann die Bewegung der Kerne von der der Elektronen separiert werden, d.h. die Bewegung eines komplexen molekularen Systems kann als Bewegung eines Systems bestehend aus N Punktmassen<sup>19</sup> in einem effektiven Potentialfeld verstanden werden. Eine weitere Annahme ist, daß die Bewegung der Punktmassen durch klassische Gesetze beschrieben werden kann. Durch Abbildung quantenchemischer Potentiale auf klassische Modellpotentiale wird versucht ein Kraftfeld, ein sogenanntes empirisches Kraftfeld, zur Beschreibung des Systems zu entwickeln. Die Gesamtenergie eines molekularen Systems wird als Summe unterschiedlicher Potentialbeiträge geschrieben.

$$E = \sum_{i<j} u^{vdw} + \sum_{i<j} u^{Coulomb} + \sum_{\langle ij \rangle} u^{Bindung} + \sum_{\langle ijk \rangle} u^{Winkel} + \sum_{\langle ijkl \rangle} u^{Torsion} + \dots \quad \text{Gl. 13}$$

wobei die ersten beiden Terme die Lennard-Jones bzw. die Coulomb-Paarwechselwirkungen beschreiben, also die nichtbindenden Wechselwirkungen. Die nächste Summe steht für die Energie der kovalenten Bindungen. Die beiden letzten Terme stehen für Winkeldeformationen und Torsionen. Komplexere Kraftfelder, wie das MM2/MM3<sup>[89],[90]</sup>- oder MMFF94<sup>[91]</sup>-Kraftfeld, enthalten noch weitere Summanden. So kann man sich beispielsweise vorstellen, daß die Dehnung einer Bindung sowie die Deformation eines Bindungswinkels gekoppelt sind. Sogenannte Kreuzterme werden solchen Kopplungen gerecht. Aber auch andere Beiträge, durch z.B. Polarisation, sind denkbar. Je nach Systemgröße und Eigenschaft<sup>20</sup> an der

<sup>18</sup> Schon bei ab initio Verfahren wurde die Bewegung der Kerne und Elektronen separiert. Außerdem wurden Nukleonen erst gar nicht berücksichtigt.

<sup>19</sup> Die Punktmassen entsprechen den Atomzentren.

<sup>20</sup> Es ist klar, daß dies keine Eigenschaft sein kann, die von den Elektronen abhängig ist oder durch andere Quanteneffekte bestimmt wird.

man interessiert ist, stehen Kraftfelder unterschiedlicher Komplexität zur Verfügung. Ein Kraftfeld mit relativ einfachen analytischen Potentialfunktionen ist beispielsweise das AMBER<sup>[88]</sup>-Kraftfeld, das für Biopolymere, wie DNA oder Proteine, parametrisiert ist. Andere, komplexere Kraftfelder, wie das MM2 oder MM3 Kraftfeld<sup>[89],[90]</sup> sind dagegen für kleine organische Moleküle optimiert. Empirische Kraftfelder enthalten Parameter, die sehr sorgfältig angepaßt werden müssen, so daß atomare und makroskopische Charakteristika des jeweiligen Systems möglichst realitätsnah beschrieben werden können. Je komplexer ein Kraftfeld ist, desto mehr Parameter müssen i.a. angepaßt werden<sup>21</sup>. Kraftfelder finden u.a. in Molekulardynamik, Monte-Carlo-Simulationen und in der Molekularen Mechanik ihre Anwendung.

Ein Kraftfeld, das für kleine bis mittelgroße organische Moleküle konzipiert wurde und im Rahmen dieser Arbeit verwendet wird, ist das MMFF94<sup>[91]</sup>-Kraftfeld, das bei Merck USA entwickelt wurde. Das MMFF94-Kraftfeld, wie auch manch anderes Kraftfeld, reproduziert aufgrund seiner analytischen Potentialausdrücke und seiner sorgfältigen Parametrisierung molekulare Eigenschaften, wie beispielsweise Bindungsgeometrien besser als insbesondere korrelationsfreie ab initio Hartree-Fock-Berechnungen. Darum und aus Gründen der Rechengeschwindigkeit wurden die im nächsten Abschnitt vorgestellte Konformationsanalyse der Indolderivate mittels des MMFF94-Kraftfeldes durchgeführt.

Bisher wurden Techniken besprochen, um Energien oder andere Eigenschaften molekularer Systeme bei gegebener Molekülgeometrie zu berechnen. Es stellt sich nun die Frage, wie man den Konformationsraum durchmustern kann, um Minima auf der Energiehyperfläche zu lokalisieren. Abb. 9-1 (S. 61) zeigt schematisch eine eindimensionale Energiehyperfläche, d.h. die Darstellung der konformativen Energie  $E$  als Funktion der eindimensionalen Konformation  $x$ . Punkte von besonderem Interesse auf der Hyperfläche sind die lokalen Minima und das globale Minimum. Eine Vielzahl von Algorithmen werden in der Literatur (z.B. [71] und [73]) beschrieben, um diese Punkte auszumachen; doch gibt es noch kein Verfahren das globale Energieminimum eines flexiblen Moleküls mit Bestimmtheit zu finden. Ein systematisches Abtasten einer multidimensionalen Hyperfläche ist wegen der kombinatorischen Explosion nur für Moleküle mit wenigen Freiheitsgraden möglich. So müßten für ein Molekül mit 10 drehbaren Torsionen schon  $10^{10}$  verschiedenen Berechnungen

---

<sup>21</sup> was zu einem ganz erheblichen Aufwand führen kann.

durchgeführt werden, wenn man annimmt, daß für jeden Dieder nur 10 unterschiedliche Winkel angenommen werden. In der Molekularen Mechanik geht man von einer Startkonformation aus und versucht mit Hilfe eines Minimierungsalgorithmus das nächstliegende Minimum zu finden. Über Energiebarrieren kann man sich dabei nicht bewegen. Dafür wäre beispielsweise die Einführung einer Temperatur nötig. Bei der Molekularen-Mechanik handelt es sich also um rein energetische Betrachtungen, ohne daß entropische Einflüsse berücksichtigt werden<sup>22</sup>. Selbst wenn man sicher ist, daß man mit Hilfe von Molekularer-Mechanik das globale Minimum (Abb. 9-1, S. 64) aufgefunden hat, heißt das nicht, daß das Molekül tatsächlich in dieser Konformation auch überwiegend vorliegt. Dies verdeutlichen die Minima 3 und 4 in Abb. 9-1 (S. 61). Das globale Minimum ist ein schmales, tiefes Minimum, d.h. es werden auch weniger Zustände existieren, als in einem breiten, etwas energiereicheren Minimum, das erheblich mehr Zustände enthält. So kann es also sein, daß ein weniger tiefes Minimum stärker populiert ist als das globale Minimum.

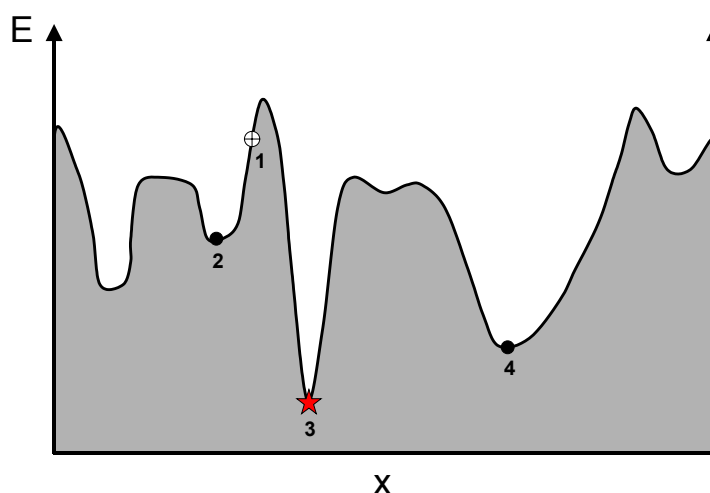


Abb. 9-1: Hypothetische eindimensionale Energiehyperfläche, d.h. Darstellung der Energie als Funktion der Konformation  $x$ , gekennzeichnet durch lokale Minima, z.B. 2 und 4, und ein globales Minimum 3. Ein Molekül mit der Konformation 1 wird leicht in das lokale Minimum 2 gelangen, dagegen benötigt es eine Aktivierungsenergie, um das globale Energieminimum 3 zu erreichen. Es ist jedoch nicht gesagt, daß das globale Minimum auch die Konformation mit der höchsten Populationsdichte bestimmt, denn ein steiles und tiefes Minimum enthält wesentlich weniger Zustände als ein breites, weniger tiefes Minimum 4.

<sup>22</sup> Dies erklärt man am einfachsten anhand der Gibbs-Helmholz-Gleichung  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ . Bei  $T = 0$  fällt der entropische Term auf der rechten Seite der Gleichung weg und übrig bleibt lediglich der Enthalpieterm.

Eine Klasse weit verbreiteter Minimierungsalgorithmen verwendet Ableitungen der Energiefunktion  $E$ . In diesem Zusammenhang erweist es sich als nützlich die Potentialfunktion in einer Taylor-Reihe in vektorieller Schreibweise zu entwickeln.

$$E(\mathbf{x}) = E(\mathbf{x}_k) + (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k) \mathbf{E}'(\mathbf{x}_k) + \frac{(\mathbf{x} - \mathbf{x}_k)^T}{2} \mathbf{E}''(\mathbf{x}_k) (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k) + \dots \quad \text{Gl. 14}$$

wobei hier von der eindimensionalen Koordinate  $x$  auf  $3N$  Koordinaten  $\mathbf{x}$  verallgemeinert wurde. Der Spaltenvektor

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_{3N} \end{pmatrix} \quad \text{Gl. 15}$$

definiert also eine komplette Molekülkonformation.  $\mathbf{E}'(\mathbf{x}_k)$  ist ein  $3N$  Spaltenvektor mit den Elementen  $\partial E / \partial x_i$  und wird auch Gradient  $\mathbf{g}(\mathbf{x}_k)$  genannt.  $\mathbf{E}''(\mathbf{x}_k)$  ist die  $3N \times 3N$  Hesse Matrix mit den Matrixelementen  $\partial^2 E / \partial x_i \partial x_j$ . Der Ausdruck (Gl. 14) erlaubt eine Abschätzung der Energie des Moleküls mit einer neuen Konformation  $\mathbf{x}$  ausgehend von der Molekülkonformation  $\mathbf{x}_k$ . Der *Steepest Descent*-Algorithmus macht lediglich von den ersten Ableitungen Gebrauch. Man bewegt sich hierbei parallel zur Richtung der Nettokraft, d.h. „bergab“. Mathematisch kann das durch einen normierten Einheitsvektor  $\hat{\mathbf{s}}_k$  entgegen des Gradienten formuliert werden.

$$\hat{\mathbf{s}}_k = -\frac{\mathbf{g}_k}{|\mathbf{g}_k|} \quad \text{Gl. 16}$$

Der Algorithmus ist numerisch sehr robust<sup>23</sup>, doch werden u.U. viele Rechenschritte nötig, um das Energieminimum zu erreichen. Der *Newton-Raphson*-Algorithmus verwendet zusätzlich die Ableitungen zweiter Ordnung. Damit kann das Minimum durch nur einen Schritt bestimmt werden. Dies gilt allerdings nur, wenn die Konformation schon nahe am

---

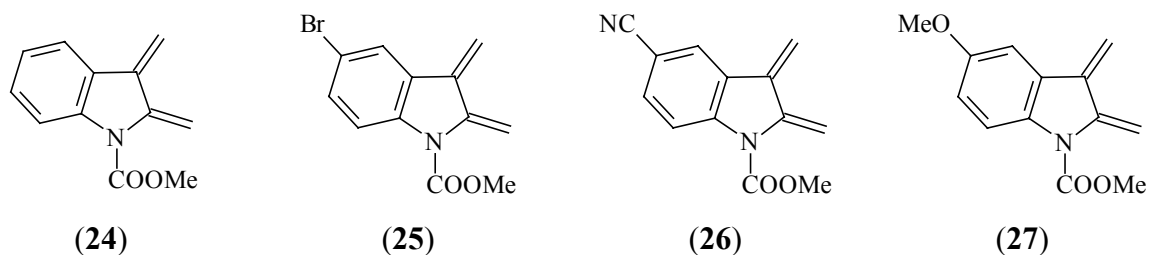
<sup>23</sup> d.h. der Algorithmus kann auch für ungünstige Konformationen eingesetzt werden, die weit vom Minimum entfernt liegen.



---

Gleichgewicht liegt, d.h. wenn die Potentialfunktion durch eine quadratische Funktion approximiert werden kann. Für Moleküle mit Konformationen weit vom Gleichgewicht entfernt, ist dieser Algorithmus oftmals ungeeignet und führt gegebenenfalls zu einem Absturz des Programms. Aus diesem Grund werden beide Algorithmen häufig kombiniert, d.h. man startet mit dem *Steepest Descent*-Verfahren und schaltet, nachdem die ursprünglich energiereiche Konformation in eine günstigere Molekülgeometrie transformiert wurde, auf den *Newton-Raphson* Algorithmus um, um dann das Minimum zu erreichen. Wie schon erwähnt, muß dieses Energieminimum nicht unbedingt dem globalen Minimum entsprechen (vgl. Abb. 9-1, S. 61).

## 9.2 Konformationsanalyse



Im folgenden soll der Konformationsraum von den vier Chinodimethan-Derivaten **24**, **25**, **26** und **27** systematisch durchmustert werden. Ausgehend von den energiearmen Konformationen sollen dann in Kap. 9.4 (S. 78) die Übergangszustände der Verbindungen **24**, **25**, **26** und **27** mit Maleinimid für die Diels-Alder-Reaktion berechnet werden.

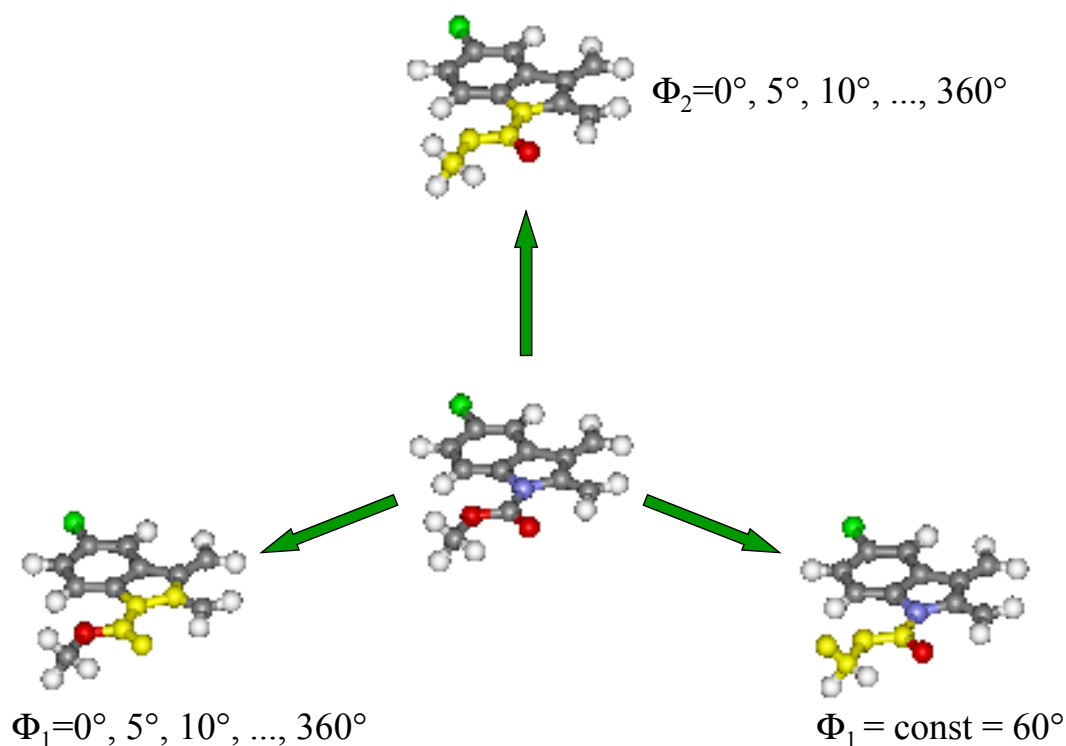


Abb. 9-2: Definition der Dieder, die während der systematischen Konformationsuche variiert werden. Das Chinodimethan-Derivat (mitte) mit variablen Seitenrest R (grün) weist ein starres Ringsystem mit drei rotierbaren Bindungen auf. Diese Dieder sind gelb markiert. Die Dieder  $\phi_1$  und  $\phi_2$  werden in  $5^\circ$  Schritten zwischen  $0^\circ$  und  $360^\circ$  variiert. Die Rotation der Methylgruppe  $\phi_3$  wird konstant auf  $60^\circ$  gehalten.

Abb. 9-2 (S. 64) zeigt den allgemeinen Aufbau der Chinodimethane. Der rigide Aufbau des Moleküls mit nur wenigen frei rotierbaren Bindungen erlaubt eine systematische Vorgehensweise, ohne der kombinatorischen Explosion zu unterliegen. Die drei rotierbaren Bindungen innerhalb der Methoxycarbonylgruppe sind in der Abb. 9-2 (S. 64) gelb markiert und mit  $\phi_1$ ,  $\phi_2$  und  $\phi_3$  benannt.

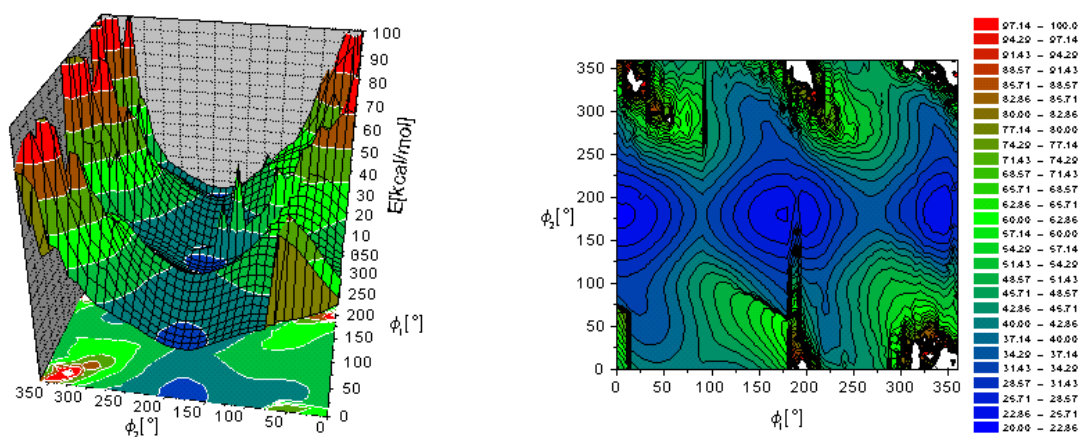


Abb. 9-3: Konformationsenergie  $E$  von Verbindung **24** in [kcal/mol] als Funktion der zwei Torsionen  $\phi_1$  und  $\phi_2$ . In der dreidimensionalen Darstellung (links) erkennt man zwei Energieminima, die in der Kontur-Darstellung (rechts) mehr quantitativ interpretierbar werden. Die Minima liegen bei  $(\phi_1 \approx 0^\circ, \phi_2 \approx 180^\circ)$  bzw. bei  $(\phi_1 \approx 180^\circ, \phi_2 \approx 180^\circ)$ .

Die Winkel  $\phi_1$  und  $\phi_2$  werden in  $5^\circ$ -Schritten zwischen  $0^\circ$  und  $360^\circ$  variiert. Die Methylgruppe der Methoxycarbonylgruppe, d.h.  $\phi_3$ , soll bei  $60^\circ$  fixiert werden, da ihr Einfluß auf das konformative Verhalten als geringer eingestuft wird, als das der beiden anderen Torsionen. Definitionsgemäß soll die s-cis-Konformation einem Winkel von  $0^\circ$  (vgl.  $\phi_1$  in Abb. 9-2, S. 64 entspricht der s-cis-Konformation) entsprechen. Insgesamt werden pro Derivat  $73 \times 73 = 5329$  unterschiedliche Konformationen analysiert. Mit Hilfe des Programmpaketes PCModel7<sup>[92]</sup> wird unter Anwendung des MMFF94-Kraftfeldes für jede dieser eingestellten Konformationen eine Energieminimierung durchgeführt, wobei aus den oben genannten Gründen mit dem *Steepest Descent*-Algorithmus begonnen wird und nach einiger Zeit auf den *Newton Raphson*-Algorithmus umgestellt wird. Die für jede Minimierung vorgegebenen Diederwinkel werden dabei festgehalten. Die vier Chinodimethan-Derivate unterscheiden sich lediglich in ihren Substitutionsresten  $-R$  ( $-H$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-OMe$ ), wobei die zwei hinzukommenden rotierbaren Bindungen von 5-Methoxy-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**27**) gesondert betrachtet und weiter unten diskutiert werden.

Abb. 9-3 (S. 65) zeigt das Energieprofil der Konformationssuche von 1-Methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**24**) als dreidimensionaler Hyperfläche (links) bzw. als Kontur-Darstellung (rechts). Deutlich zu erkennen sind zwei Energieminima entlang der  $\phi_2 \approx 180^\circ$  Achse. Idealerweise sollten beide Darstellungen periodisch in  $\phi_1$ - und  $\phi_2$ -Richtung sein, was näherungsweise auch erfüllt ist. In den hier durchgeführten Minimierungen wurde jeweils die vorhergehende Konformation als Ausgangspunkt für die neue Minimierung herangezogen, d.h. den Minimierungen bei beispielsweise  $\phi_2 = 0^\circ$  und  $\phi_1 = 0^\circ$  sowie  $\phi_2 = 0^\circ$  und  $\phi_1 = 360^\circ$  liegen unterschiedliche Ausgangskonformationen zugrunde. Unter Berücksichtigung der „Rauhigkeit“ der Energiehyperfläche kann dies zu nicht identischen Energieminima<sup>24</sup> führen, und damit zu einem nicht perfekt periodischen Erscheinungsbild beider Darstellungen (Abb. 9-3, S. 65 und Abb. 9-4, S. 66).

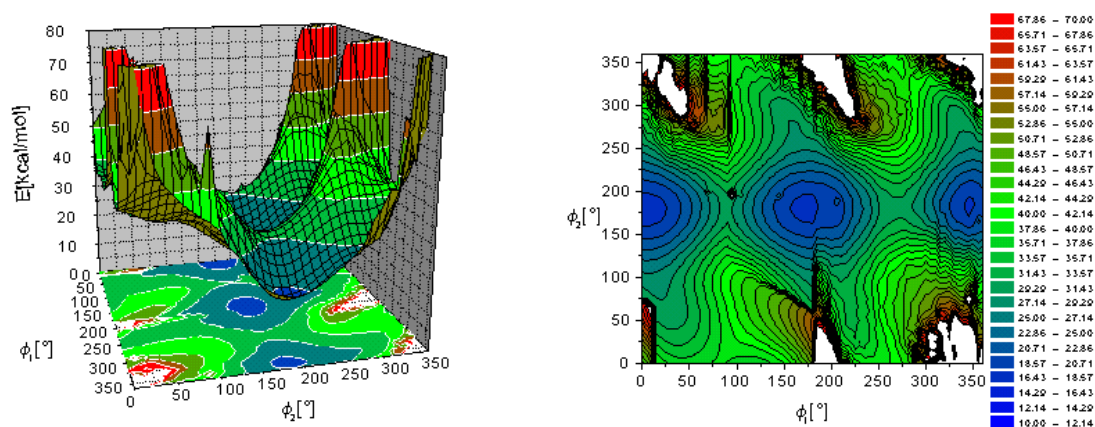
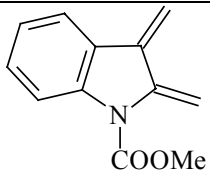
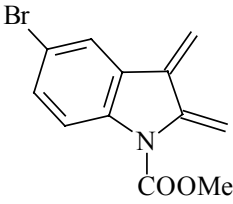
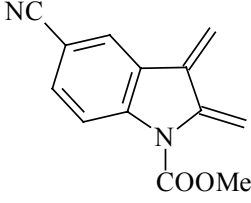
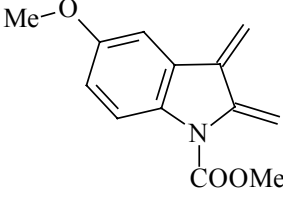
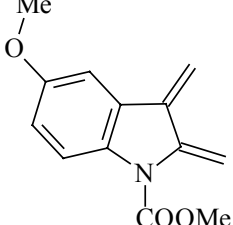


Abb. 9-4: Zu Abb. 9-3 (S. 65) analoge Darstellung der Energie  $E$  von 5-Brom-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**25**) als Funktion der zwei Torsionswinkel  $\phi_1$  und  $\phi_2$ . Unabhängig von dem Substituenten R wurden die gleichen Minima gefunden. Die Abbildungen unterscheiden sich von denen in Abb. 9-3 (S. 65) im wesentlichen in der absoluten Energie.

Abb. 9-4 (S. 66) zeigt die analogen Ergebnisse der Konformationssuche für 5-Brom-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**25**). Abgesehen von den absoluten Energien sind die Ergebnisse der systematischen Durchmusterung des Konformationsraums denen von dem Chinodimethan **24** aus Abb. 9-3 (S. 65) sehr ähnlich, was auch zu erwarten war. Schließlich wird ein Substituent an einer Position eingeführt, an der er nur noch einen

<sup>24</sup> Jeder berechnete Punkt entspricht schließlich einem Energieminimum bei vorgegebenem Diederwinkel.

geringen sterischen Einfluß auf die freie Beweglichkeit der Methoxycarbonylgruppe haben sollte. Gleiches gilt auch für das 5-Cyano-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**26**).

Verbindung:	$E(\phi_1 = 0^\circ \quad \phi_2 = 180^\circ)$ [kcal/mol]	$E(\phi_1 = 180^\circ \quad \phi_2 = 180^\circ)$ [kcal/mol]
 <b>(24)</b>	22.16	22.64
 <b>(25)</b>	17.36	17.70
 <b>(26)</b>	39.46	40.64
 <b>(27)</b>	30.42	30.22
 <b>(27)</b>	30.47	30.56

Tab. 9-1: Angabe der absoluten Energien in [kcal/mol] der vier verschiedenen Verbindungen **24**, **25**, **26** und **27**. Für die Definition der Dieder-Winkel  $\phi_1$  und  $\phi_2$  vgl. Abb. 9-2 (S. 64). Bei Verbindung **27** wurde zusätzlich noch die Methoxy-Gruppe in 5-Position für die Berechnung der absoluten Energien mit einbezogen, da sie noch zwei zusätzliche Rotationsfreiheitsgrade besitzt.

Bei dem 5-Methoxy-1-methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**27**) kommen, wie bereits zu Beginn des Kapitels erwähnt, noch zwei weitere Rotationsfreiheitsgrade hinzu, wovon der Dieder mit dem terminalen Wasserstoff abermals bei  $60^\circ$  fixiert wird. Die Me-

thoxygruppe wird systematisch von  $0^\circ$  bis  $360^\circ$  in  $5^\circ$ -Schritten rotiert, und zwar bei ( $\phi_1 = 0^\circ$  und  $\phi_2 = 180^\circ$ ) sowie bei ( $\phi_1 = 180^\circ$  und  $\phi_2 = 180^\circ$ ).

Tab. 9-1 (S. 67) faßt die Ergebnisse der durchgeführten Molekular-Mechanik-Berechnungen zusammen. Wie anhand der Tab. 9-1 (S. 67) zu erkennen, liefern die Molekular-Mechanik-Berechnungen für die vier Chinodimethan-Derivate **24**, **25**, **26** und **27** bezüglich der Dieder-Winkel  $\phi_1$  und  $\phi_2$  vergleichbare Aussagen. So gibt es jeweils zwei günstige Konformationen für die Verbindungen **24**, **25** und **26**, nämlich zum einen die s-cis- und zum anderen die s-trans-Konformation bezogen auf die Methoxycarbonylgruppe. Bei Verbindung **27** kommen noch zwei zusätzliche Rotationsfreiheitsgrade hinzu und man erhält hier insgesamt vier energetisch gleichermaßen günstige Konformationen. Die in Tab. 9-1 (S. 67) dargestellten energetisch günstigen Konformationen werden für die im folgenden durchgeführten Berechnungen herangezogen.

Bei der Auswertung der hier vorgestellten Konformationsanalysen ist es wichtig, einige Sachverhalte zu bedenken. Zunächst einmal handelt es sich um reine Energiebetrachtungen, d.h. die Temperatur und damit die Entropie spielen hier keine Rolle. Wenn man wissen möchte, welche Konformation bei Raumtemperatur überwiegt, müsste eine Technik verwendet werden, die Temperatureffekte berücksichtigt, wie dies beispielsweise bei Molekulardynamik-Simulationen der Fall ist, denn, wie oben schon erwähnt, sind enge, tiefe Energietäler unter Umständen weniger populiert als breitere, aber weniger tiefe Täler, da diese gegebenenfalls wesentlich mehr Zustände enthalten, die bei vorgegebener Temperatur populiert werden können. Weiterhin wurden die Chinodimethane **24**, **25**, **26** und **27** im Vakuum untersucht, d.h. Lösungsmittelleffekte spielten auch hier keine Rolle. Lösungsmittelleffekte haben aber sicherlich einen nicht unwesentlichen Einfluß auf das konformative Verhalten gelöster Substanzen.

## 9.3 Die Diels-Alder-Reaktion

Bevor nun näher auf die Berechnung der Übergangszustände zur Vorhersage des Reaktionsvorganges Kap. 9.4 (S. 78) eingegangen wird, soll die Theorie der Diels-Alder-Reaktion genauer betrachtet werden. Bei der Diels-Alder-Reaktion<sup>[93]</sup>, die nach ihren Entdeckern benannt wurde, kommt es zur Addition eines konjugierten Diens an eine Doppel- oder Dreifachbindung (Dienophil) unter Ausbildung eines sechsgliedrigen Ringes. Diese Reaktion gehört mit zu den wichtigsten Ringschlußreaktionen der Organischen Chemie, da sie im allgemeinen einfach durchzuführen ist und immer cis-selektiv, sowie regio- und stereoselektiv, wenn konzertiert ablaufend, verläuft. Sie spielt bei vielen Naturstoff- und Arzneistoffsynthesen, wie z.B. der Cortison-Totalsynthese<sup>[94],[95]</sup>, eine zentrale Schlüsselrolle.

### 9.3.1 Theorie der Diels-Alder-Reaktion

Die Diels-Alder-Reaktion, welche zur Gruppe der pericyclischen Reaktionen zählt, läßt sich prinzipiell mit Hilfe verschiedener Methoden theoretisch<sup>[96]</sup> beschrieben. Die folgenden 3 Methoden, die insbesondere zur Produktvorhersage dienen, stellen einen Auszug dieser Methoden dar und werden im weiteren z. T. näher erläutert:

- Erhaltung der Orbitalsymmetrie nach Woodward und Hoffmann<sup>[97]-[100]</sup>
- FMO-Theorie nach Fukui und Oosterhoff<sup>[102],[103]</sup>
- Hückel-Möbius-Theorie nach Evans, Dewar und Zimmermann<sup>[109]</sup>

Die Anwendung dieser theoretischen Methoden liefert qualitative Vorhersagen über das Reaktionsverhalten der einzelnen Komponenten und über das Produktspektrum in pericyclischen Reaktionen. Die drei von verschiedenen Ansätzen ausgehenden, theoretischen Methoden liefern dabei weitgehend übereinstimmende Ergebnisse.

Die Klopman-Salem-Gleichung<sup>[104],[110],[111]</sup> ermöglicht eine quantitative Abschätzung der Reaktivität eines Systems

$$\Delta E = \underbrace{-\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{\text{1. Term}} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{\text{2. Term}} + \underbrace{\sum_r^{\text{bes.}} \sum_s^{\text{unbes.}} - \sum_s^{\text{bes.}} \sum_r^{\text{unbes.}} 2 \frac{\left( \sum_{ab} \frac{c_{ra} c_{sb} \beta_{ab}}{E_r - E_s} \right)^2}{E_r - E_s}}_{\text{3. Term}} \quad \text{Gl. 17}$$

mit:  $q_a, q_b$ : Elektronenpopulation der Atomorbitale a und b

$\beta$ : Resonanzintegral

$S$ : Überlappungsintegral

$Q_k, Q_l$ : Gesamtladungen an den Atomen k und l

$c_{ra}, c_{sb}$ : Koeffizienten des Atomorbitals a bzw. b im Molekülorbital r bzw. s

$E_r, E_s$ : Energie des Molekülorbitals r bzw. s

Die in die Klopman-Salem-Gleichung<sup>[110],[111]</sup> eingehenden Terme besitzen für den zu untersuchenden Reaktionstyp unterschiedliche Relevanz:

1. Term: Störung 1. Ordnung, hierbei werden die antibindenden Wechselwirkungen der besetzten Orbitale der Reaktionspartner berücksichtigt (*closed-shell*-Abstoßung).
2. Term: Coulomb-Wechselwirkung, dieser Term ist für polare bzw. ionisch verlaufende Reaktionen von Bedeutung.
3. Term: Störung 2. Ordnung, es handelt sich um die Wechselwirkung aller besetzter mit allen unbesetzten Orbitalen.

Mit Hilfe von Gl. 17 wird es möglich unter Berücksichtigung der Grenzorbitale zu bestimmen, ob es sich um eine Diels-Alder-Reaktion mit normalem, neutralem oder inversem Elektronenbedarf<sup>[105]-[107]</sup> handelt. Energetisch am günstigsten ist der Reaktionstyp mit der geringsten HOMO-LUMO-Energiedifferenz, denn die Wechselwirkung zwischen energetisch ähnlichen Orbitalen ist größer, als zwischen Orbitalen mit großen Energiedifferenzen.



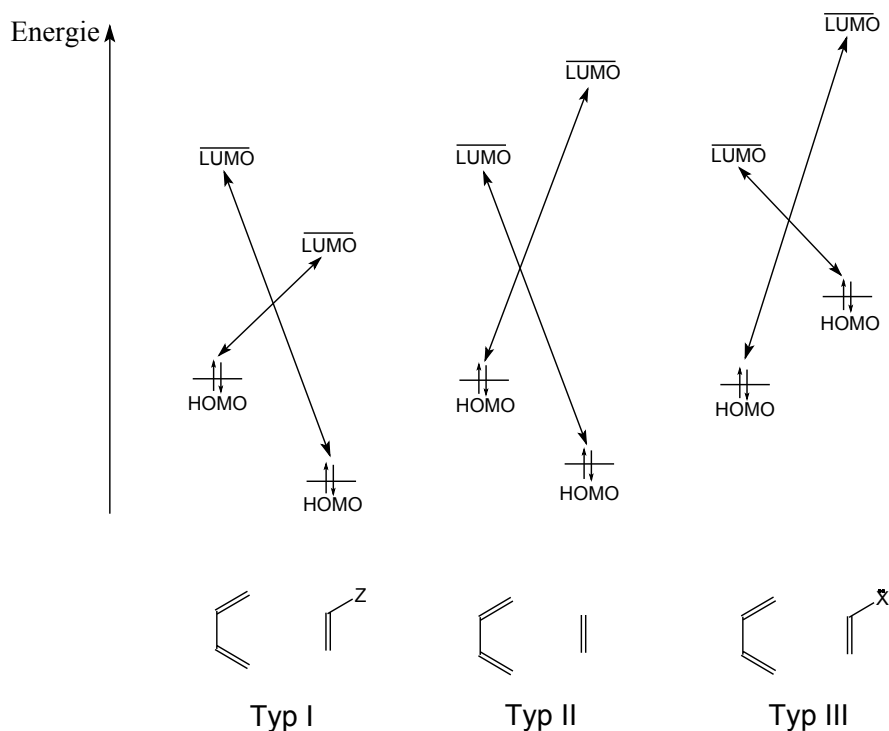


Abb. 9-5: Einteilung der Diels-Alder-Reaktion in die drei möglichen Reaktionstypen nach Lit. [105]. X steht hierbei für Elektronenüberschuß-Gruppen und Z steht für elektronenziehende Gruppen

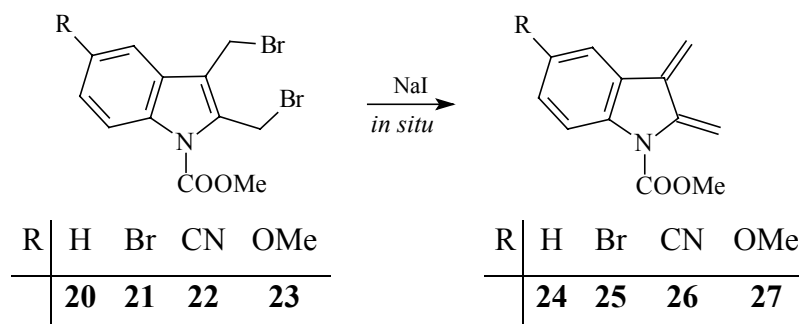
Bei der Typ I-Reaktion (Reaktion mit normalem Elektronenbedarf) erfolgt die Cycloaddition  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$  kontrolliert, während bei der Typ II-Reaktion (Reaktion mit neutralem Elektronenbedarf) die HOMO-LUMO-Energiedifferenzen der beiden Reaktionspartner annähernd gleich groß sind und die Reaktion somit gleichermaßen  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$  und  $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}\text{-LUMO}_{\text{Dien}}$  kontrolliert erfolgen kann. Bei der Typ III-Reaktion handelt es sich um eine Reaktion mit inversem Elektronenbedarf, sie verläuft also  $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}\text{-LUMO}_{\text{Dien}}$  kontrolliert (vgl. Abb. 9-5, S. 71).

Die Selektivität der Diels-Alder-Reaktion erklärt sich ebenfalls durch die genannten Theorien:

1. Nach der Woodward-Hoffmann-Theorie gilt für thermische [4+2]-Cycloadditionen eine supra-suprafaciale Annäherung ( $\pi_{4s}+\pi_{2s}$ -Reaktion) der Reaktanten-Orbitale gleichen Vorzeichens (= Erhalt der Orbitalsymmetrie), so daß unter cis-Addition die Konfiguration von Dien und Dienophil im Endprodukt erhalten bleibt.
2. Die Regioselektivität bzw. -spezifität der Diels-Alder-Reaktion zweier unsymmetrischer Reaktionspartner läßt sich mit Hilfe der Größe der Koeffizienten  $c_{ra}$  und  $c_{sb}$  (vgl. Gl. 17, S.70) beschreiben, da diese maßgeblich durch die Substituenten des reaktiven Systems bestimmt werden.
3. Die endo-Selektivität der Diels-Alder-Reaktion basiert auf der Ausbildung stabilisierender, sekundärer Grenzorbitalwechselwirkungen im Übergangszustand<sup>[112]</sup>.
4. Die Enantio- bzw. Diastereoselektivität<sup>[113],[114]</sup> läßt sich durch den Einsatz chiraler Diene, Dienophile oder chiraler Katalysatoren erreichen<sup>[114]</sup>. Hierbei verläuft die Reaktion über diastereomorphe Übergangszustände. Die Bildung des bevorzugten Enantiomers bzw. Diastereomers unterliegt einer kinetischen und/oder thermodynamischen Kontrolle.

Eine Abweichung der FMO-theoretischen Voraussagen kann immer dann eintreten, wenn die Molekülgeometrie des Grundzustandes oder aber die des Übergangszustandes beeinträchtigt ist (zur Berechnung des Übergangszustandes vgl. Kap. 9.4, S. 78). Dies kann z.B. durch sterische oder elektronische Substituenteneffekte, Solvatationseffekte oder andere physikalische Einflußfaktoren bewirkt werden<sup>[113]</sup>.

## 9.3.2 Reaktivität der Diene

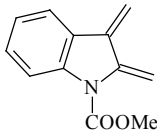
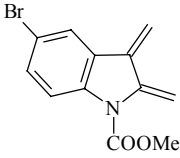
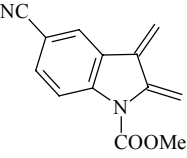
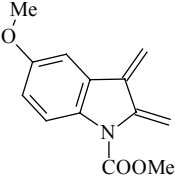
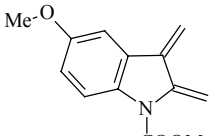


Im folgenden soll nun auf die Reaktivität der Diene und damit der Chinodimethane **24**, **25**, **26** und **27** eingegangen werden. Die Erzeugung der Chinodimethane **24**, **25**, **26** und **27** wurde bereits in Kap. 2 (S. 8) diskutiert. Deshalb sei an dieser Stelle nur nochmals kurz daraufhin gewiesen, dass die in 5-Position substituierten N-Methoxycarbonyl-2,3-dibrommethylindole **20**, **21**, **22** und **23** einfache Synthesebausteine zur Darstellung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazolderivaten darstellen. Aus den Verbindungen **20**, **21**, **22** und **23** können *in situ* die entsprechenden Chinodimethane **24**, **25**, **26** und **27** erzeugt werden. Auf diese Art und Weise lassen sich auf sehr elegantem und direktem Weg sowohl Mono- als auch Bistetrahydrocarbazole erhalten.

## 9.3.2.1 Theoretische Beschreibung der Indol-2,3-chinodimethane

Zur Abschätzung der Reaktivität der Diels-Alder-Reaktion wurden die folgenden Moleküldaten (Bildungsenthalpien ( $\Delta H_f$ ), Energien der HOMO's und LUMO's und AO-Koeffizienten) der Diene unter Verwendung  $\pi$ -MO-kraftfeldmechanischer und quantenmechanischer semiempirischer MO-Programme berechnet.

Die *in situ* erzeugten in 5-Position substituierten Indol-2,3-chinodimethane stellen nach den AM1-Berechnungen<sup>[73]</sup> mit ihren HOMO-Energien reaktive Diene in der HOMO<sub>Dien</sub>-LUMO<sub>Dienophil</sub> (Typ I-Reaktion) kontrollierten Diels-Alder-Reaktion dar (vgl. Abb. 9-6, S. 75). Aufgrund der starken Polymerisations- und Zersetzungstendenz der 2,3-Dibrommethylindolderivate wurde am Stickstoffatom des Indolringes eine Elektronenakzeptorgruppe, in der vorliegenden Arbeit die Methoxycarbonylgruppe, eingeführt, wodurch die *in situ* erzeugten Diene thermodynamisch stabilisiert werden konnten.

										
	<b>24</b>		<b>25</b>		<b>26</b>		<b>27</b>		<b>27</b>	
	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
$E_{\text{HOMO}}$ [eV]	-8.39	-8.39	-8.68	-8.68	-8.79	-8.80	-8.34	-8.35	-8.39	-8.39
$E_{\text{LUMO}}$ [eV]	-0.45	-0.45	-0.57	-0.57	-0.80	-0.77	-0.47	-0.46	-0.50	-0.49

Tab. 9-2: Energieinhalte der HOMO's und der LUMO's der coplanaren Verbindungen **24**, **25**, **26** und **27** (Methoxycarbonylgruppe zeigt für (a) s-cis- und für (b) s-trans-Konformation, berechnet mit dem Programmpaket SPARTAN<sup>[121]</sup> unter Verwendung der im Programm implementierten AM1-Parametrisierung ausgehend von den energiearmen Konformeren aus den Molekular-Mechanik-Berechnungen (vgl. Tab. 9-1, S. 67).

Wie sich an Tab. 9-2 ablesen läßt, hat die Variation in 5-Position keinen großen Einfluß auf die Energieinhalte der HOMO's und der LUMO's. Auch die s-cis- und die s-trans-Konformation der Methoxycarbonylgruppe übt praktisch keinerlei Einfluß auf die Energieinhalte aus. Aus diesem Grund werden auch für alle weiteren Berechnungen sowohl die s-cis- als auch die s-trans-Konformation herangezogen.

Um die Diels-Alder-Reaktivität der in 5-Position substituierten Chinodimethane genau bewerten zu können, wurden ihre mittels Molekular-Mechanik-Berechnungen (vgl. Tab. 9-1, S. 67) vorminimierten Konformationen mittels der AM1-Parameter berechnet.

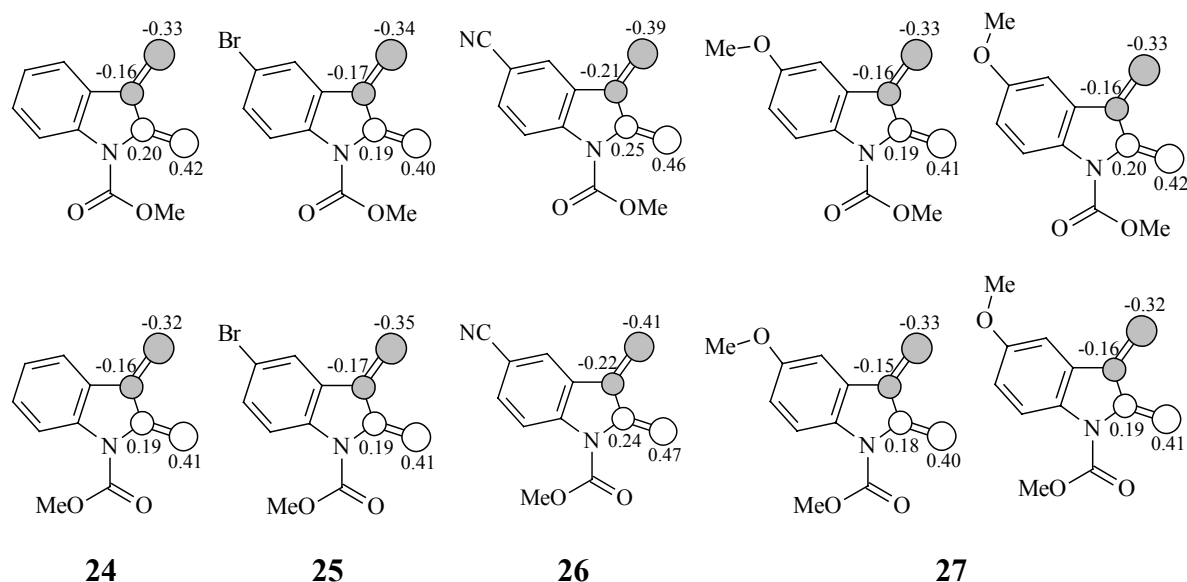
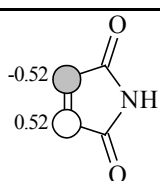
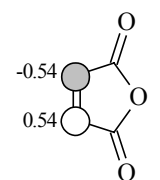


Abb. 9-6:  $p_z$ -AO-Koeffizienten des Dien-Teils der Verbindungen **24**, **25**, **26** und **27** im HOMO, berechnet mit SPARTAN unter Verwendung der im Programm implementierten AM1-Parametrisierung.

Man erhält für die Dien-Teile der 2,3-Indolchinodimethane **24**, **25**, **26** und **27** für die s-cis- und die s-trans-Konformation der jeweiligen Verbindung analoge  $p_z$ -Koeffizienten. Vergleicht man die  $p_z$ -Koeffizienten der Verbindungen untereinander, so stellt man fest, daß auch hier keine große Varianz zu erkennen ist. Auf Grund dieser Ergebnislage müßten die Chinodimethane **24**, **25**, **26** und **27** in etwa die gleiche Reaktivität bei der Diels-Alder-Reaktion besitzen. Diese theoretisch erhaltenen Ergebnisse lassen sich weitgehend mit den präparativen Ergebnissen korrelieren, wobei, wie schon öfter erwähnt, die Methoxy-Gruppe in 5-Position einen Ausnahmestatus besitzt, da die Umsetzung der Dibromverbindung *in situ* zum Chinodimethan präparative Probleme bereitete.

### 9.3.3 Reaktivität der verwendeten Dienophile

Auch die Dienophile lassen sich nach der semiempirisch-quantenmechanisch berechneten Reaktivität aufgrund der Lage der LUMO-Energien erwartungsgemäß auf eine Typ-I Diels-Alder-Reaktion schließen. Die Berechnung der Reaktivität der  $2\pi$ -Komponente erfolgte, wie auch schon die Berechnung der Dienophile, mittels der in SPARTAN integrierten AM1-Parametrisierung. Die elektronischen Moleküldaten der verwendeten Dienophile, Maleinimid und Maleinsäureanhydrid, und die  $p_z$ -Koeffizienten des Dienophil-Teils sind in Tab. 9-3 dargestellt. Es werden hier nur Maleinimid und Maleinsäureanhydrid betrachtet, da bei den Bismaleinimiden die Zahl der Freiheitsgrade mit wachsender Kettenlänge exponentiell ansteigt, aber sich der für die Elektronenverteilung entscheidende Teil nicht ändert.

Dienophil	MO-Energien [eV]	
	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$
	-11.26	-1.21
	-12.02	-1.62

Tab. 9-3: Energien der Grenzorbitale der cyclischen Dienophile Maleinimid und Maleinsäureanhydrid berechnet unter Verwendung von SPARTAN und dessen implementierten AM1-Algorithmus. Desweiteren sind die  $p_z$ -AO-Koeffizienten des Dienophil-Teils im LUMO der beiden Verbindungen dargestellt.

Zusammenfassend lassen sich für die Diene und die Dienophile auf Basis der quantenmechanischen Daten folgende Reaktivitätsvoraussagen treffen:

- Die Diels-Alder-Reaktion der Chinodimethane sollte aufgrund der Grenzorbitalenergien  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$  kontrolliert ablaufen, da die  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$ -Energiedifferenzen im Bereich von 7.1 eV liegen, während die  $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}\text{-LUMO}_{\text{Dien}}$ -Energiedifferenzen im Bereich von 10.5 eV (vgl. Abb. 9-7, S. 77; Abb. 9-8, S. 78) liegen. Es handelt sich also um eine Diels-Alder-Reaktion des Typ I.
- Bei Verwendung unsymmetrischer Dienophile sollte sich aufgrund der Koeffizientenverteilung (vgl. Abb. 9-6, S.75) selektiv eines der möglichen Regioisomere ausbilden.

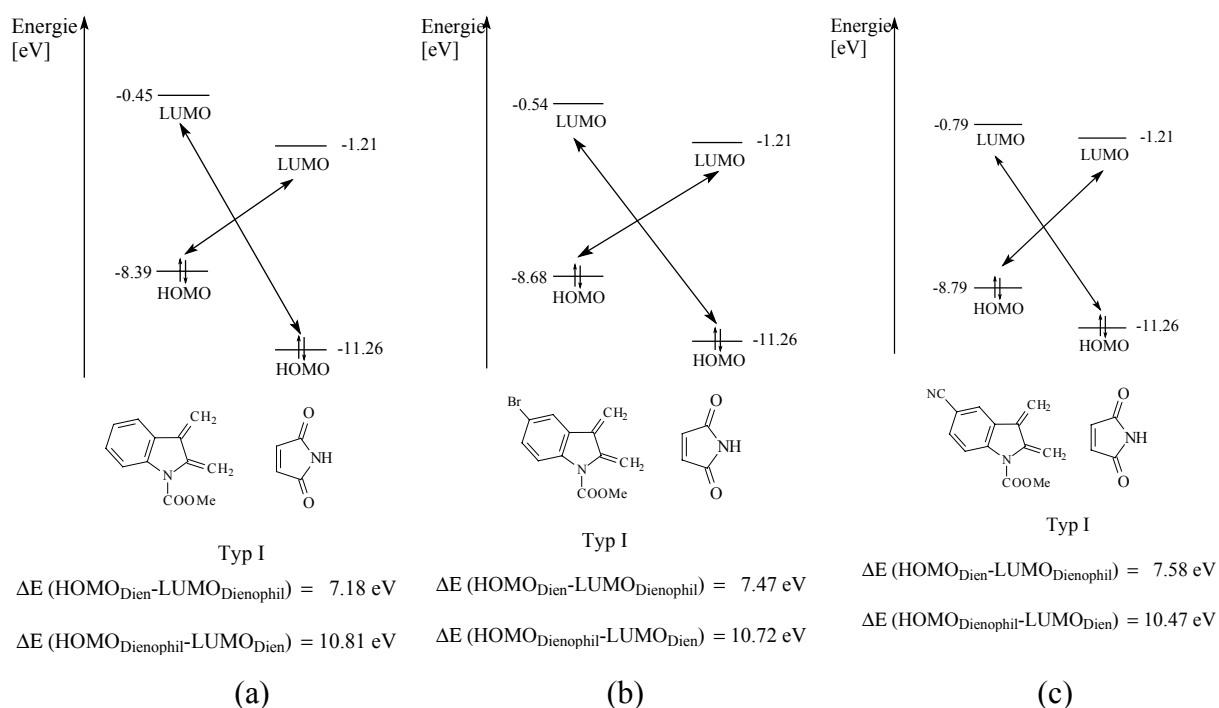


Abb. 9-7: HOMO- und LUMO-Zusammenstellung der Energien in [eV] der Verbindungen **24**, **25** und **26** mit Maleinimid als Reaktionspartner. Die Werte, die in dem Graphen angegeben sind, lassen nur eine Typ I Reaktion zu. D.h. die  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$ -Kontrolle sollte den Reaktionsvorgang bestimmen.

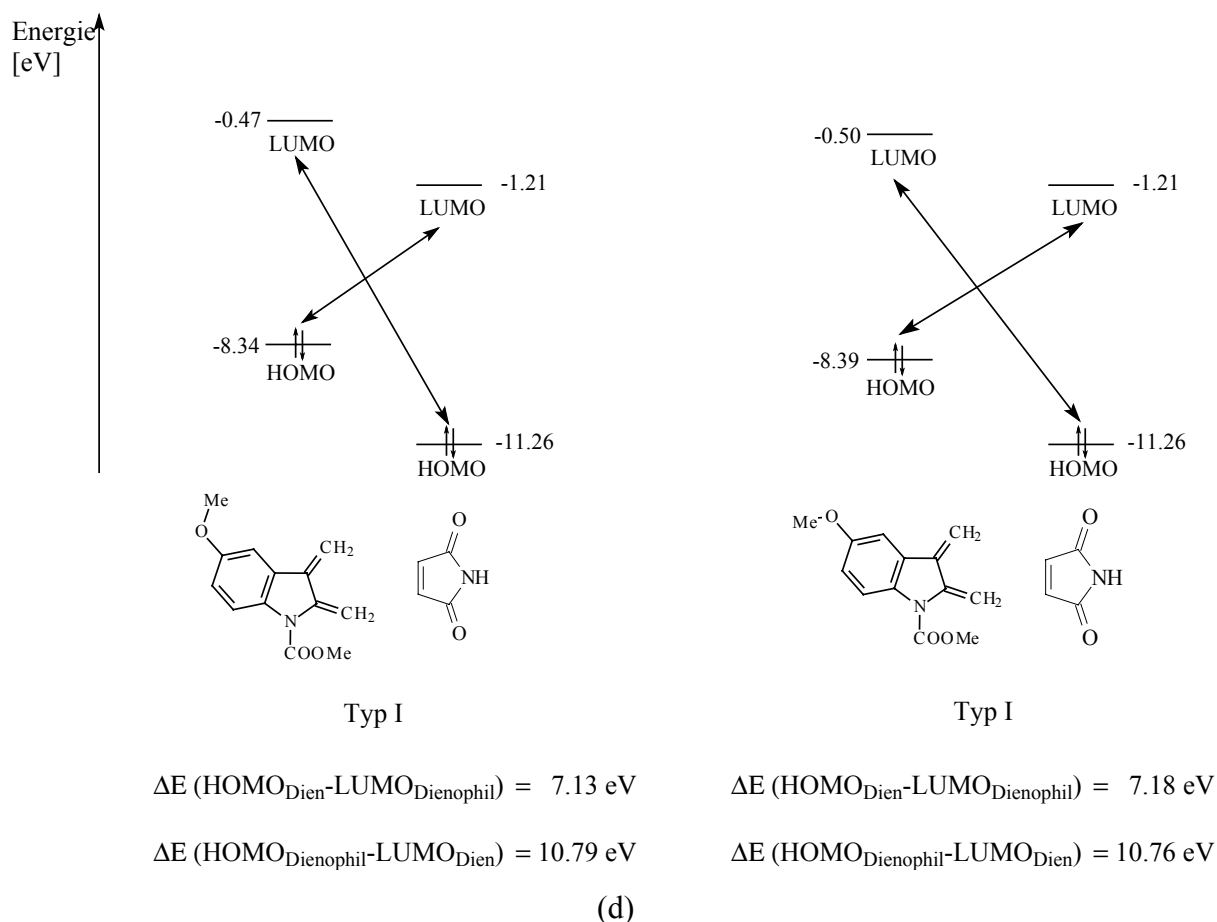


Abb. 9-8: HOMO- und der LUMO-Zusammenstellung der Energien in [eV] der Verbindung **27** mit Maleinimid als Reaktionspartner. Die Werte, die in dem Graphen angegeben sind, lassen nur eine Typ I Reaktion zu. D.h. die  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$  Kontrolle sollte den Reaktionsvorgang bestimmen.

Die in diesem Kapitel durchgeführten Berechnungen haben gezeigt, daß es sich um eine  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$  kontrollierte Diels-Alder-Reaktion handelt. D.h. die Reaktion läuft konzertiert, also stereospezifisch ab. Dies stimmt mit den aus den HPLC-Untersuchungen erhaltenen Ergebnissen überein (vgl. Kap. 6.2, S. 41).

## 9.4 Berechnung des Übergangszustandes

Ausgehend von den energiearmen Konformeren aus Kap. 9.2 (S. 64) sollen für 1-Methoxycarbonyl-2,3-dimethylen-2,3-dihydroindol (**24**) und dessen Substitutionsprodukte **25**, **26** und **27** die Übergangszustände einer [4+2]-Diels-Alder-Cycloaddition mit Maleinimid berechnet werden. Das Dienophil kann über vier unterschiedliche Annäherungs-Orientierungen mit den Chinodimethanen reagieren.



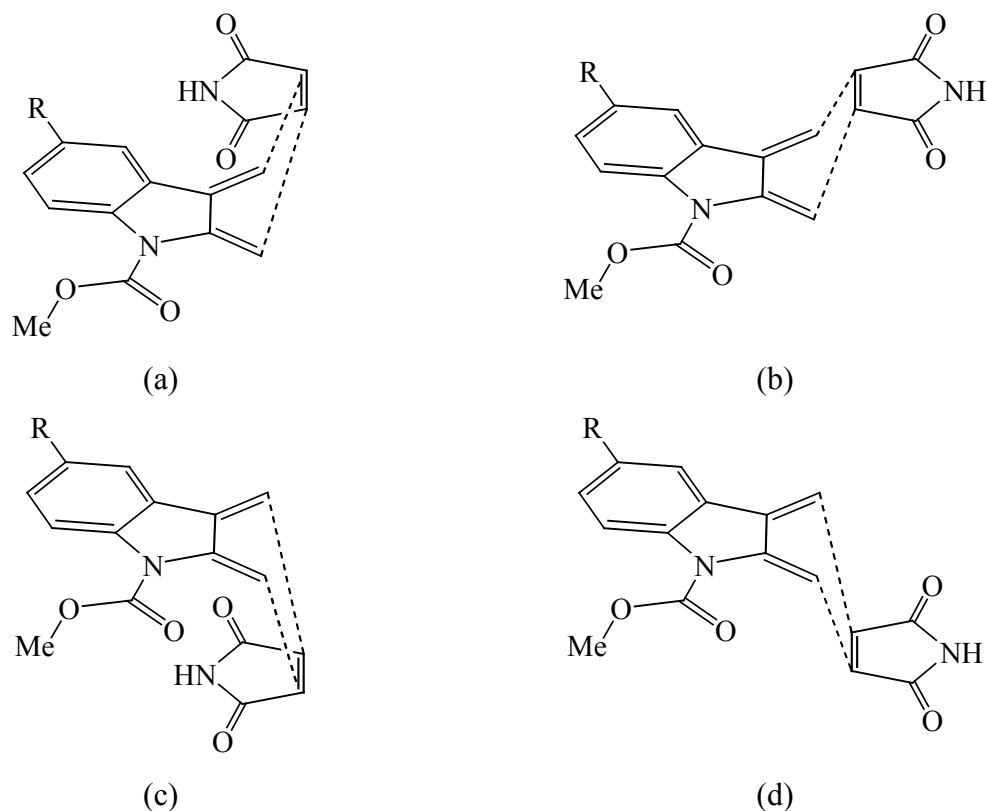


Abb. 9-9: Darstellung der möglichen Angriffe des Maleinimids (a)  $\beta$ -endo und (b)  $\beta$ -exo (c)  $\alpha$ -endo und (d)  $\alpha$ -exo. Die Methoxycarbonylgruppe ist hier in s-cis-Konformation dargestellt.

Es kann oberhalb, also  $\beta$ -endo und  $\beta$ -exo (s. Abb. 9-9 a,b), sowie unterhalb, d.h.  $\alpha$ -endo und  $\alpha$ -exo (s. Abb. 9-9 c,d), der Ringebene der Chinodimethane mit dem entsprechenden Dien-Derivat reagieren, wobei zwei neue chirale Zentren und damit auch 2 unterschiedliche Produkte entstehen.

Bei insgesamt 8 unterschiedlichen Strukturen<sup>25</sup> der Chinodimethane (**24**, **25**, **26**, **27**) ergeben sich nach der maximal möglichen Orientierung also 32 unterschiedliche Berechnungen von Übergangszuständen. Im folgenden sollen exemplarisch die molekularen Graphen von 5-Brom-2,3-indolchinodimethan (**25**) gezeigt werden, wobei nur auf die  $\beta$ -exo- und die  $\alpha$ -exo-Form eingegangen wird.

<sup>25</sup> Es handelt sich um 8 unterschiedliche Strukturen, da bei den vier *in situ* generierten Chinodimethanen sowohl deren s-cis- als auch s-trans-Konformation berücksichtigt werden.

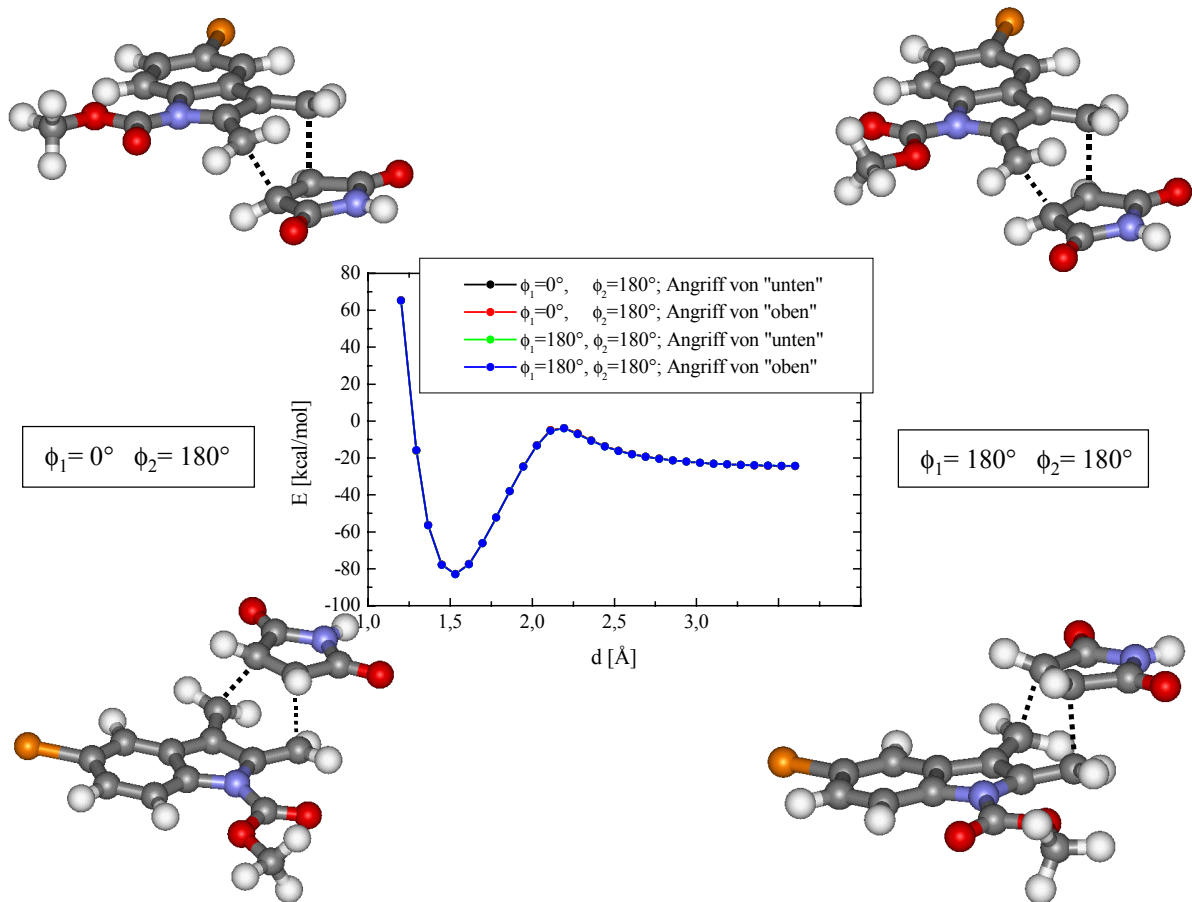


Abb. 9-10: Energie  $E$  als Funktion des interatomaren Abstandes  $d$  (weiß punktiert) für die möglichen Übergangszustände der zwei energiearmen Konformere (links s-cis- und rechts s-trans-Konformation) des Bromchinodimethans (**25**) bei exo-Annäherung (oben  $\alpha$ -exo unten  $\beta$ -exo Annäherung). Die semiempirischen AM1-Berechnungen zeigen, daß die Kurven identisch sind. Das Gleichgewicht (Minimum), der Übergangszustand (Maximum) und der Abstand beginnender Wechselwirkung (Auslauf) werden durch eine differentielle Auftragung in Abb. 9-11 (S.81) bestimmt.

Die beiden Übergangszustände ausgehend von der  $\beta$ -exo- und der  $\alpha$ -exo-Form stimmen nämlich mit denen der  $\beta$ -endo- und  $\alpha$ -endo-Form überein. Die Ergebnisse aus den Berechnungen der drei anderen Chinodimethanderivate (**24**, **26**, **27**) führen zu völlig analogen Resultaten und werden aus diesem Grund nicht dargestellt.

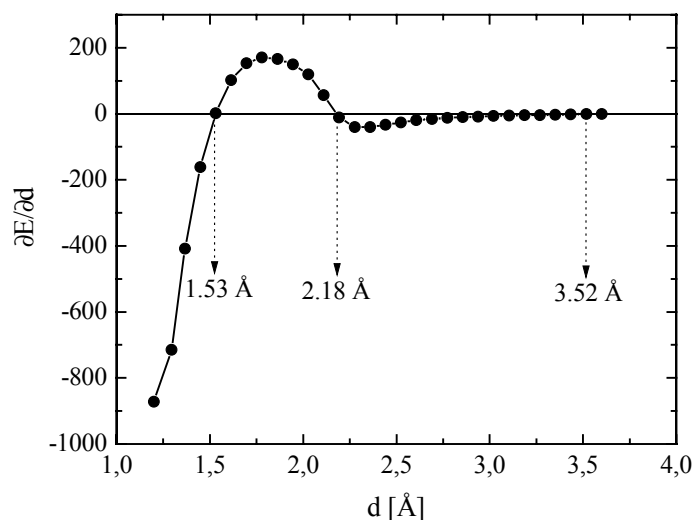


Abb. 9-11: Differentielle Auftragung zur Ermittlung des Abstandes beginnender Wechselwirkung, des Übergangszustandes und des Gleichgewichtsabstandes der reagierenden Spezies (von rechts nach links).

Die Ermittlung der Übergangszustandsgeometrien wurde mit Hilfe der semiempirischen AM1-Methode, wie sie in SPARTAN<sup>[118]</sup> implementiert ist, durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die in Abb. 9-10 (S. 80) weiß punktierten Bindungen in 30 Schritten zwischen  $1.2 \text{ \AA}$  und  $5.32 \text{ \AA}$  variiert. Abb. 9-10 (S. 80) zeigt die berechneten eindimensionalen Reaktionskoordinaten, d.h. die Darstellung der Energie  $E$  als Funktion des variierten Abstandes  $d$ , für Bromchinodimethan (**25**). Wie man erkennen kann, liegen alle vier Kurven direkt aufeinander. Die charakteristischen Punkte dieser Kurve, d.h. Minimum, Maximum und der Abstand beginnender Wechselwirkung zwischen beiden Komponenten, können am besten anhand der differentiellen Auftragung<sup>26</sup> in Abb. 9-11 (S. 81) aus den Schnittpunkten des Graphen mit der Nullachse ermittelt werden. Man erkennt, daß es ab einem Abstand von  $d = 3.52 \text{ \AA}$  zu einer ersten Wechselwirkung zwischen beiden Spezies kommt. Bei  $d = 2.18 \text{ \AA}$  ist der Übergangszustand erreicht. Der Gleichgewichtsabstand beträgt  $d = 1.53 \text{ \AA}$ . Wird der Abstand weiter verringert, dann führen repulsive Wechselwirkungen zu einem steilen Anstieg der Energie.

<sup>26</sup> Die charakteristischen Punkte weisen alle eine horizontale Tangente auf.

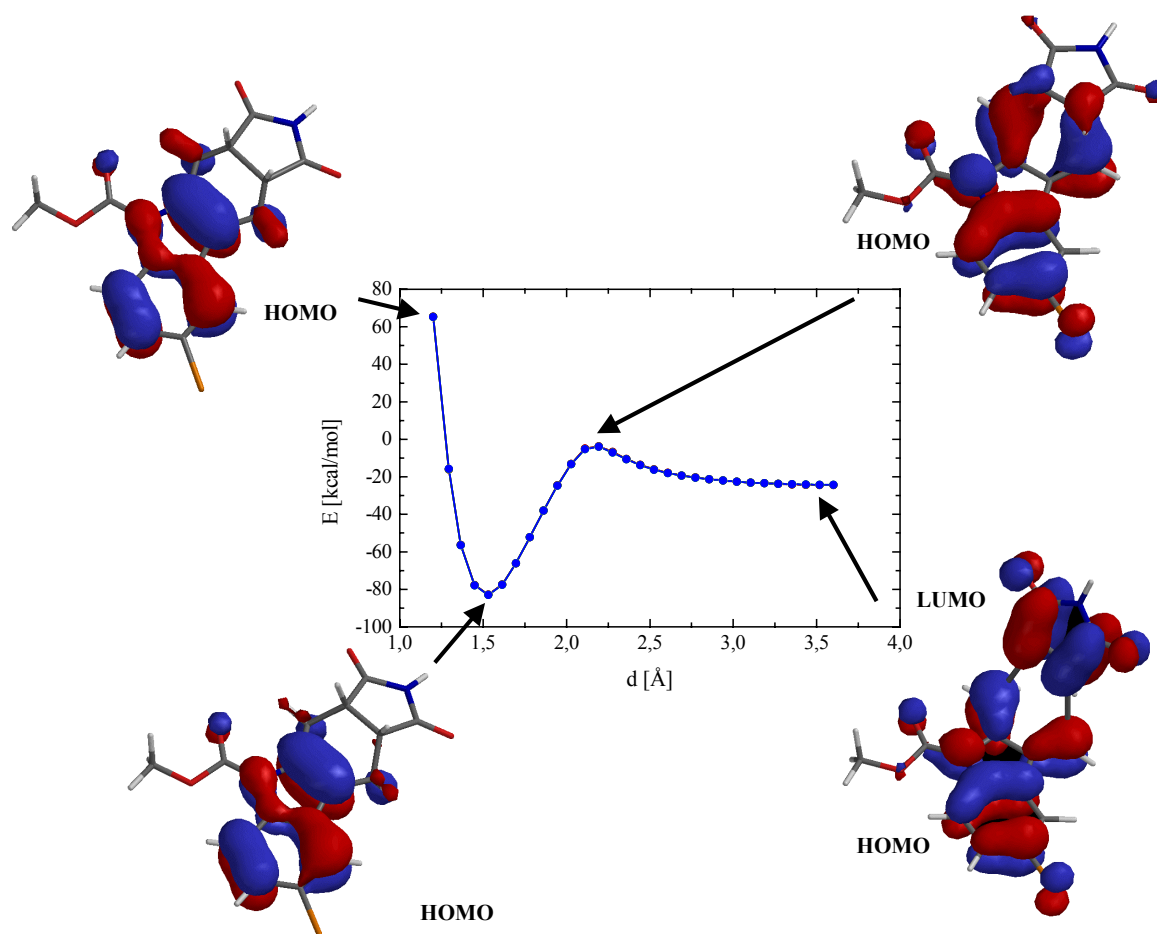


Abb. 9-12: Orbitalentwicklung entlang der eindimensionalen Reaktionskoordinate am Beispiel der Entstehung des HOMO's von dem Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazol **34**. Zum Zeitpunkt beginnender Wechselwirkung (rechts) ist zunächst das HOMO von 5-Brom-2,3-indolchinoxindimethan (**25**) und das LUMO von Maleinimid dargestellt. Unterschiedliche Farben kennzeichnen verschiedene Vorzeichen der Wellenfunktion. Die dargestellte Annäherung zwischen **25** (in *s-cis*-Konformation) und Maleinimid erfolgt  $\alpha$ -exo.

Identische Abstände ergeben sich auch für die anderen Chinodimethanderivate (**24**, **26**, **27**). Abb. 9-12 (S.82) zeigt, wie sich die HOMO's des Bromchinodimethans bei der Reaktion mit Maleinimid, dessen LUMO angegeben ist, mit dem Abstand  $d$  ändern. Ganz analog ist in Abb. 9-13 (S.83) die Entwicklung der Gesamtelektronendichte zu sehen.

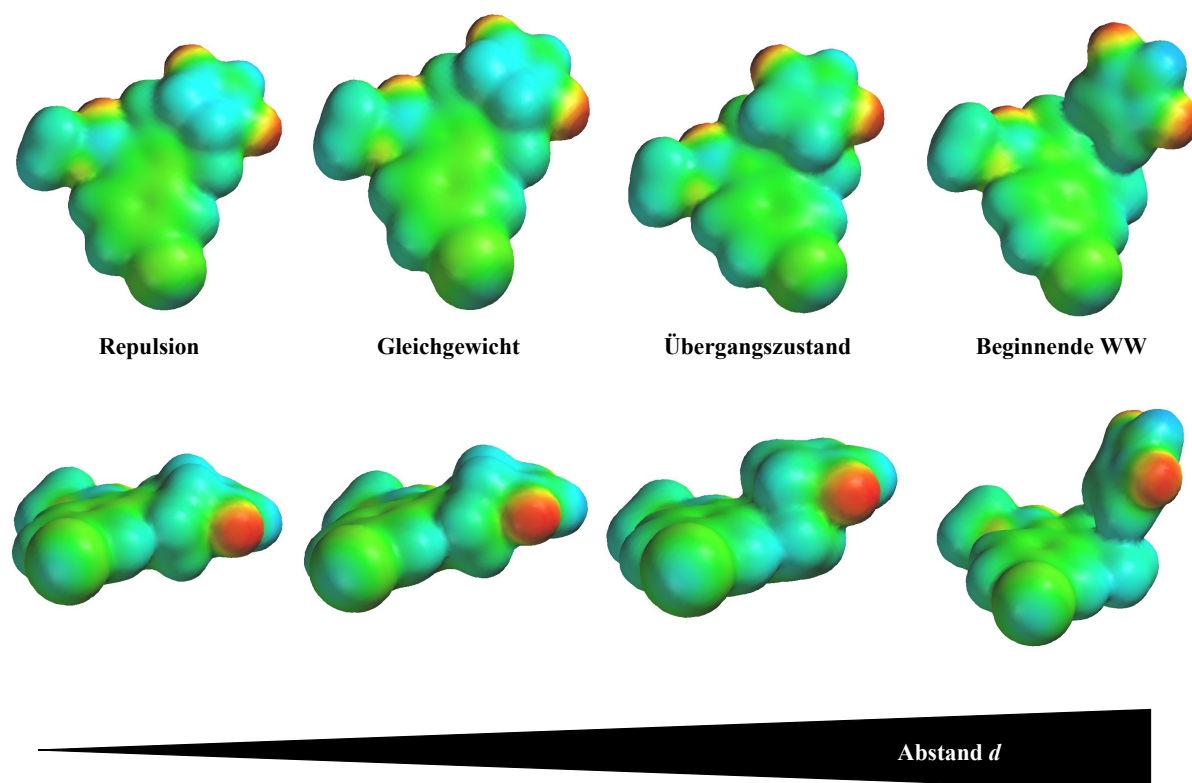


Abb. 9-13: Gesamtelektronendichte und elektrostatisches Potential in Abhängigkeit des Abstandes  $d$ . Zu sehen sind jeweils zwei Sichten, eine Aufsicht (oben) und eine Seitenansicht (unten). Rote Bereiche kodieren Regionen erhöhter negativer Ladungen, wohingegen blaue Bereiche positiv geladene Regionen kennzeichnen. Farbcodierungen dazwischen liegender Ladungen entsprechen den Regenbogenfarben. An dem Punkt beginnender Wechselwirkungen, ist deutlich eine erste Überlappung der Elektronenwolken zu erkennen. Schon im Übergangszustand ist es zu einer Neuorientierung des Maleinimids gekommen. Im Gleichgewicht ist die Bindung noch etwas verkürzt und der Fünfring des ursprünglichen Maleinimids noch etwas gedreht.

Anhand der hier durchgeführten Untersuchung der Diels-Alder-Übergangszustände konnte demonstriert werden, daß weder die  $\alpha$ -exo bzw.  $\beta$ -exo noch die  $\alpha$ -endo bzw. die  $\beta$ -endo Annäherung, wie zu erwarten, bevorzugt sind. Da sich für die entstehenden Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole gleiche Energien ergeben, so ist auch zu erwarten, daß auch bei einer repetitiven Diels-Alder-Reaktion keinerlei Übergangszustände bevorzugt sind, auch wenn bei dieser Reaktion Diastereomere gebildet werden.

## 9.5 Modellierung des DNA-Binde-Verhaltens der „einfachen“ Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

Die Modellierung biologischer Aktivitäten und insbesondere Bindungsmoden von Wirkstoffmolekülen zählt heute zu den großen Herausforderungen in der medizinisch-chemischen Forschung<sup>[119],[120]</sup>. Die Vision eines rein computereperimentellen Wirkstoffdesigns ist aber trotz intensiver Bemühungen, Algorithmen zu entwickeln oder zu optimieren, sowie der rasanten Entwicklung der Computertechnologie noch in ferner Zukunft. Kritiker bezweifeln, ob dieses Ziel überhaupt erreicht werden kann. Zu komplex sei die Wechselbeziehung zwischen Rezeptor, Ligand und umgebenden Medium, als daß sie am Computer simuliert werden könnte.

Dennoch können Methoden aus dem Computer-Unterstützten-Wirkstoffdesign wertvolle Hinweise auf Bindungsmoden sowie Bindungsaffinitäten geben. Derzeit stehen für fast jedes Stadium der Entwicklung eines Arzneistoffs Algorithmen zur Verfügung, um den Prozeß der Arzneistoffentwicklung zu unterstützen. Angefangen mit der Bioinformatik zur Auffindung neuer Targets und zur Strukturvorhersage von Proteinen, über die Computerchemie zur Simulation kleiner Moleküle und deren Wechselwirkung mit dem Target bis hin zu Techniken zur Simulation von ADME- (*Adsorption, Distribution, Metabolism and Excretion*, also pharmakokinetischer Eigenschaften) und toxikologischen Daten. Übergeordnetes Ziel ist dabei die Entwicklung immer besserer, d.h. nebenwirkungsärmerer, und selektiverer Arzneistoffe in einer immer kürzeren Zeit. Mehr hierzu kann der Literatur entnommen werden<sup>[120]</sup>.

Die hier durchgeführten Untersuchungen sind von sehr einfacher Natur, und es soll nicht der Eindruck geweckt werden, als ob die präsentierten Ergebnisse tatsächlich den Vorgängen in der Natur entsprächen. Sicherlich gibt es heutzutage Möglichkeiten, bei bekannter dreidimensionaler Struktur des Targets, die Interaktion des Wirkstoffs mit diesem eingehender zu studieren<sup>27</sup>, als das hier geschieht, doch würden diese komplexen Analysen den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen. An entsprechender Stelle soll jedoch auf die teilweise drastischen Approximationen aufmerksam gemacht werden, damit sich der Leser ein kritisches Bild von den im folgenden vorgestellten Studien machen kann. Ziel ist es, einen

---

<sup>27</sup> Natürlich gibt es auch eine Vielzahl von Techniken, um Targets unbekannter Struktur zu analysieren, doch sind diese Verfahren meist weniger zuverlässig.

Hinweis zu erhalten, ob die synthetisierten Mono- und Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole als DNA-Interkalatoren wirken könnten oder nicht.

Zunächst soll eine Konformationssuche der Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole **32**, **34**, **36** und **38** durchgeführt werden, um mögliche energiearme Konformationen aufzufinden. Diese Konformationen sollen anschließend mit Flexi-Di (**10**) verglichen werden. Der Konformationsvergleich wird repräsentativ für Verbindung **34** vorgenommen, sollte aber auch für die anderen Tetrahydrocarbazole Gültigkeit besitzen. Schließlich sollen einige der Konformationen der Verbindung **34** in ein DNA-Tetranucleotid gedockt werden. Das Docken soll einen ersten Hinweis auf das Bindungsverhalten von Verbindung **34** liefern und ein Vorhersagemodell für die anderen in dieser Arbeit synthetisierten Tetrahydrocarbazole darstellen.

### 9.5.1 Konformerensuche und Molekülvergleiche

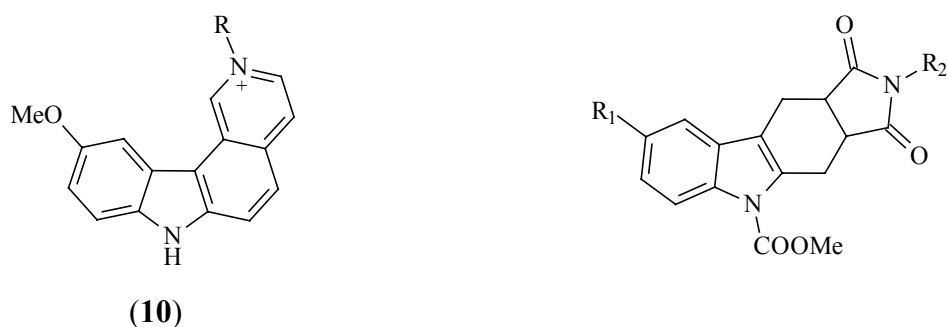


Abb. 9-14: Darstellung des chromophoren Teils von Flexi-Di (**10**) (links) und des chromophoren Teils aller in dieser Arbeit synthetisierten Mono- und Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole (rechts).

Nachdem die Reaktionskoordinaten der Diels-Alder-Reaktionen von den 2,3-Indolchinodimethanen (**24**, **25**, **26**, **27**) und Maleinimid mittels semiempirischer Quantenchemie untersucht wurden, soll nun nach energiearmen Konformationen der Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole (**32**, **34**, **36**, **38**) gesucht werden. Zu diesem Zweck wird das Konformationsmodul innerhalb des Programmpaketes SPARTAN<sup>[121]</sup> verwendet. Es führt unter Anwendung des MMFF94-Kraftfeldes eine automatisierte systematische Konformationssuche durch, wobei die Zahl der eingestellten Torsionen von der Anzahl der im Molekül vorkommenden Torsionen abhängt. Nachdem einige der energiearmen Konformationen generiert wurden, sollen diese mit Flexi-Di (**10**) verglichen werden. Flexi-Di (**10**) ist ein

DNA-Interkalator, dessen DNA-Komplex mit Hilfe der Röntgenkristallographie bestimmt wurde. Die Struktur ist als PDB-Datei in der PDB-Datenbank [<http://pdb.gmd.de>] gespeichert.

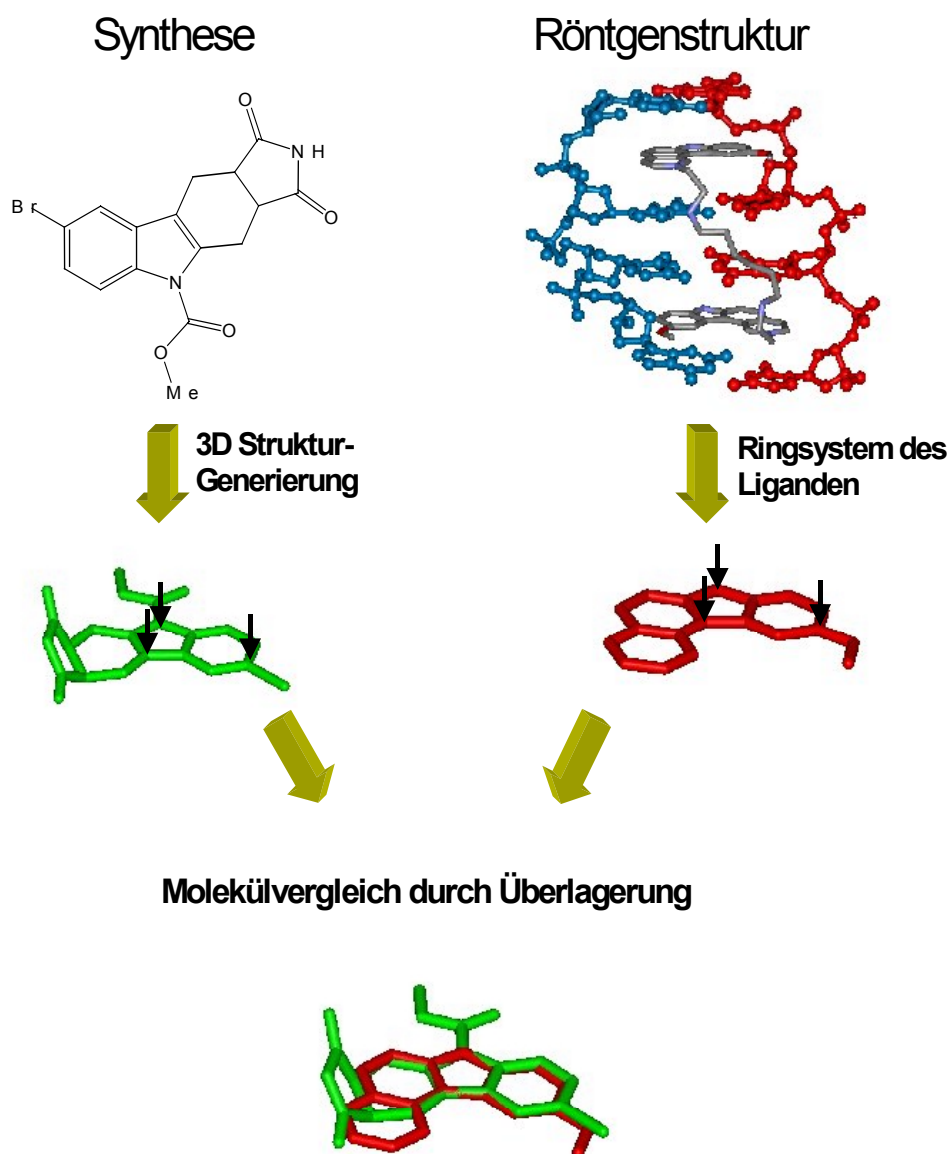


Abb. 9-15: Vorgehensweise beim Vergleich der synthetisierten Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole am Beispiel von Verbindung **34** mit Flexi-Di an das DNA-Tetranucleotid d(CGCG). Zunächst wird mit Hilfe einer systematischen Konformationssuche ein Satz energiearmer Konformationen (illustriert am Beispiel von Verbindung **34**) erzeugt (linker Teil). Gleichzeitig wird der Ligand, Flexi-Di, aus dem röntgenkristallographisch bestimmten Komplex mit dem Tetranucleotid isoliert und eines der beiden chromophoren Ringsysteme aus dem Liganden geschnitten (rechter Teil). Anschließend werden drei Punkte (weiße Markierungen) in den beiden Molekülen gemeinsamen Ringsystem definiert. Beide Moleküle werden anschließend so überlagert, daß die Summe der mittleren quadratischen Verschiebung minimal wird (unten).



Aus diesem Komplex wird eines der beiden aromatischen Ringsysteme des Bispyrido[*c*]carbazols (**10**) herausgeschnitten. Dieses Fragment wird dann mit den ermittelten Konformeren überlagert, man spricht auch von *Alignment* (s. Abb. 9-15, S. 86).

Beim Überlagern der Moleküle wird ein Satz von Atomen definiert, deren mittlerer quadratische Abstand (RMSD—*root mean square distance*) minimiert werden soll. Bei  $N$  Überlagerungszentren (s. weiß markierte Atome in Abb. 9-15, S. 86) gilt also

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N d_i^2}{N}} = \min \quad \text{Gl. 18}$$

wobei  $d_i$  der Abstand zwischen zwei einander zugeordneten Atompaaren in unterschiedlichen Molekülen ist.

Während des Überlagerungsvorgangs bleiben die Moleküle starr. Die Resultate der Konformationsanalyse sind in Abb. 9-17 (S. 89) dargestellt. Ausgehend von den vier Strukturen ( $\alpha$ -exo und  $\beta$ -exo Annäherung zum einen für die *s*-cis- und zum anderen für die *s*-trans-Konformation) aus den semiempirischen Rechnungen wurden sechs geometrisch unterschiedliche und energiearme Konformere gefunden. Wie oben schon diskutiert wurde, sagt die Anordnung der Konformere entsprechend ihrer Energie nichts über die Wahrscheinlichkeit derer realer Existenz aus. Es soll auch nochmals darauf hingewiesen werden, daß es sich um reine Vakuumminimierungen bei  $T=0$  K handelt, ohne daß ein Lösungsmittel berücksichtigt wurde. Die Abb. 9-17 (S. 89) und Abb. 9-18 (S. 89) zeigen die mit dem Flexi-Di-Chromophor (**10**) überlagerten Strukturen. Es zeigt sich, daß die Konformere C und F der ebenen Struktur des Flexi-Di (**10**) am nächsten kommen, wohingegen Teile der anderen Konformere stark von der vorgegebenen Struktur abweichen

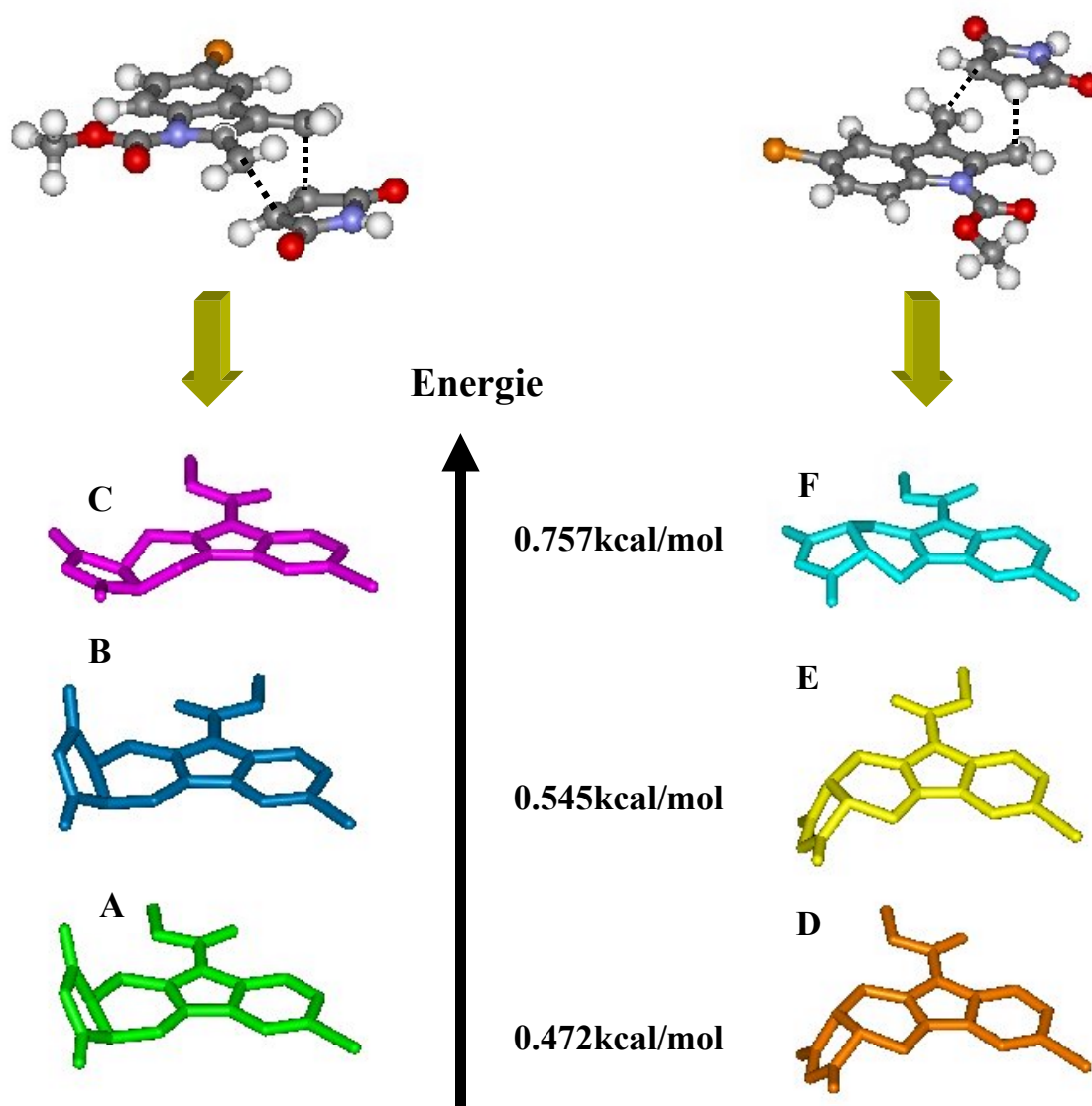


Abb. 9-16: Ergebnisse der systematischen Konformationsanalyse. Die Startkonformationen sind die aus der semiempirischen Quantenchemie resultierenden Strukturen (vgl. Abb. 9-10, S. 80). Die Konformere A bis C erhält man, wenn man die Strukturen mit  $\phi_1 = 0^\circ$  und  $\phi_2 = 180^\circ$  (s-cis-Konformation) als Startkonformation nimmt, wobei die Energie der Paare A-D, B-E und C-F energetisch identisch sind und jeweils Racemate darstellen. Man erkennt, daß auch die Methoxycarbonylgruppe rotiert wird. Die Konformere B bis F (umkreiste Buchstaben) erhält man auch, wenn man mit den entsprechenden Strukturen mit  $\phi_1 = 180^\circ$  und  $\phi_2 = 180^\circ$  (s-trans-Konformation) startet.

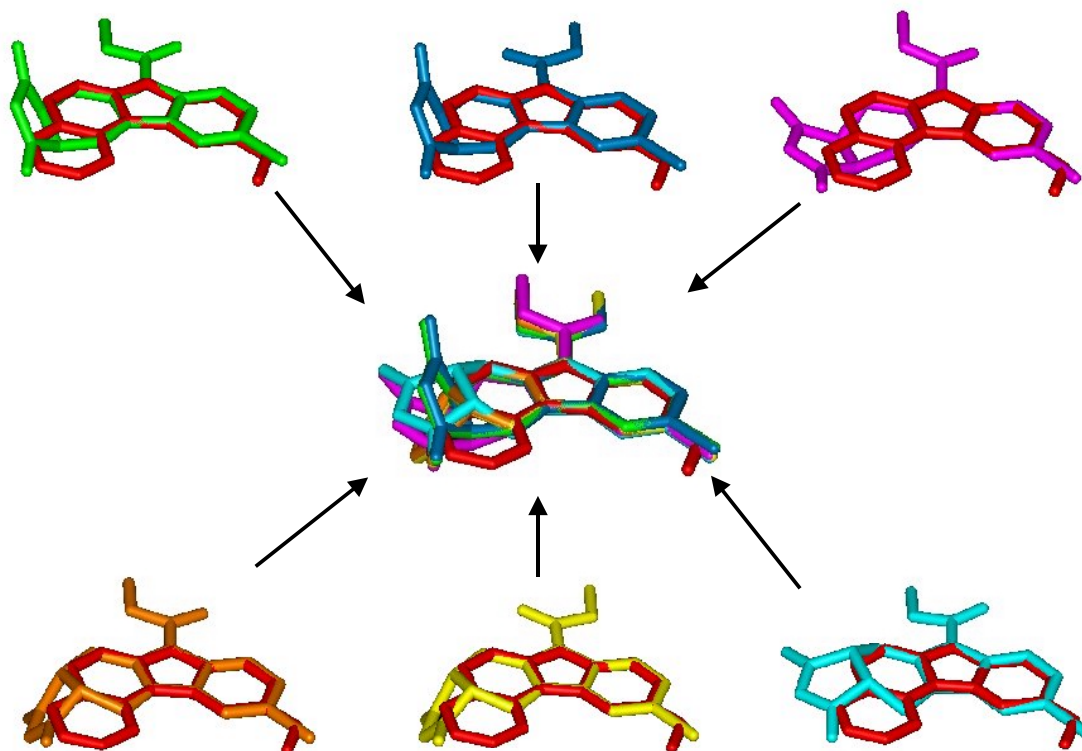


Abb. 9-17: Überlagerung der Konformere A bis F aus Abb. 9-16 (S. 88) mit dem aromatischen Ringsystem des Flexi-Di (rot). Dem Flexi-Di-Chromophor am ähnlichsten scheinen die energiereicheren Konformere C (rechts oben) und F (rechts unten) zu sein. Die anderen Konformere ragen stärker aus der Ringebene heraus, was in Abb. 9-18 (S.89) noch deutlicher zum Ausdruck kommt.

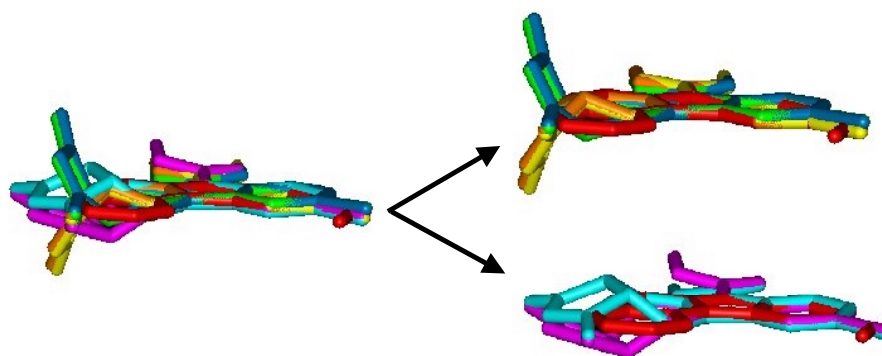


Abb. 9-18: Seitenansicht aller mit dem Flexi-Di-Chromophor (rot) überlagerten Konformere (links) und Aufspaltung in zwei Gruppen (rechts) mit mehr (C,F) und weniger (A, B, D, E) ähnlichen Strukturen. Es ist deutlich zu erkennen, daß die Konformere C und F mit der ebenen Struktur des Flexi-Di Ringsystems in großen Bereichen gut übereinstimmen.

Besser als das Fitten starrer Moleküle wäre ein Algorithmus, der gleichzeitig dem flexiblen Charakter gerecht würde. Somit könnten die Konformere in eine zwar energiereichere, aber dafür mehr planare Konformation gezwungen werden. Es wäre durchaus denkbar, daß eine energiereichere Konformation der Konformation im an die DNA gebundenen Zustand entspricht.

Die hier durchgeführten Konformationssuchen haben ergeben, daß durchaus eine Interkalation der Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]-Verbindungen **32**, **34**, **36** und **38** in Frage kommt. Auch wenn die Überlagerungen zeigen, daß gerade die energetisch ungünstigeren Konformere C und F mit der ebenen Struktur des Flexi-Di-Ringsystems in großen Bereichen gut übereinstimmen, so können diese, da die Berechnung im Vakuum durchgeführt wurde, also keine Lösungsmittelleffekte berücksichtigt wurden, evtl. vorgefunden werden.

### 9.5.2 Docking

Zum Abschluß sollen zwei repräsentative Konformere der Verbindung in die aufgeweitete DNA-Oligonucleotid-Bindestelle des Flexi-Di gedockt werden<sup>[70],[120]</sup>. Zu diesem Zweck muß zunächst die Bindungsregion des Flexi-Di-Moleküls in dem Tetranucleotid vermessen werden, um eine Abstandsmatrix für das Docking-Experiment zu definieren. Diese Abstände dienen als Referenzabstände für die zu dockenden Strukturen. Abb. 9-20 (S. 92) zeigt einen Ausschnitt aus der Röntgenstruktur des Flexi-Di-DNA-Tetranucleotid-Komplexes und die definierten Abstände. Im nächsten Schritt werden die zum Liganden Flexi-Di analogen Atome innerhalb der Konformere selektiert. Es wird dann versucht, die vordefinierte Abstandsmatrix bestmöglich zu erfüllen. Mit anderen Worten, die Summe der mittleren quadratischen Abstände wird wieder minimiert (Minimierungsmethode). Es handelt sich also um ein rein Geometrie getriebenes Docking, energetische Betrachtungen spielen hierbei keine Rolle. Abb. 9-20 (S. 92) zeigt die Resultate der mit dem Programm ChemDraw3D<sup>[115]</sup> durchgeführten Docking-Experimente für zwei repräsentative Konformere A und C (vgl. Abb. 9-18, S. 89). Während Konformer A stark in die Ebene der darüberliegenden Basen ragt, ist der Überlapp der Basen mit Konformer C wesentlich geringer.

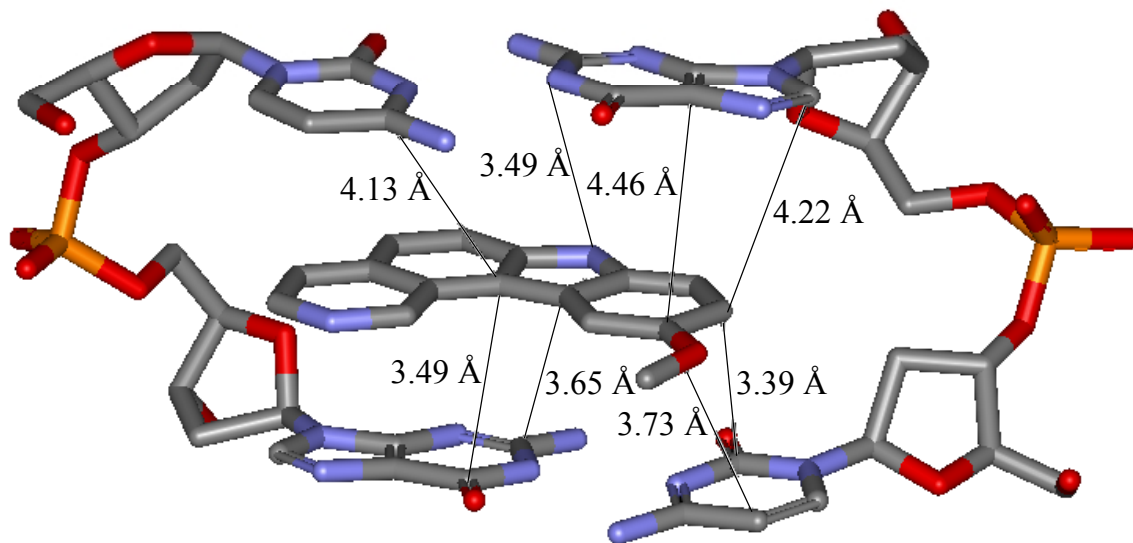


Abb. 9-19: Dinucleotidausschnitt der Röntgenstruktur eines Teils des Liganden Flexi-Di im DNA-Oligonucleotid-Komplex. Vier Atome werden definiert, und ihre Abstände werden zu ausgewählten Atomen in den Basen ober- und unterhalb der Ringebene des Liganden vermessen, um eine Abstandsmatrix für die folgenden Dockingexperimente zu definieren.

Wie schon gesagt, beim Docken werden hier rein geometrische Überlegungen angestellt. Beide Moleküle, Ligand und DNA-Abschnitt, bleiben beim Docken starr. Dies ist sicherlich eine drastische Einschränkung zur Simulation realer Verhältnisse<sup>28</sup>. Zum einen ist nicht gesagt, daß die gedockten Konformere, die den energiearmen Konformeren im Vakuum entsprechen, auch den dreidimensionalen Strukturen der biologisch aktiven Spezies entsprechen. Außerdem ist auch die DNA nicht starr, wenn der Ligand gebunden wird. Eine Methode, die ein flexibles Docken erlaubt, würde zuverlässigere Resultate liefern. Ein anderes, heute noch ungelöstes Problem, ist die quantitative Bewertung der gedockten Strukturen. Nicht immer ist ein graphischer Vergleich gedockter Komplexe möglich, so daß Funktionen (*scoring functions*) entwickelt werden müssen, die eine quantitative Bewertung der gedockten Strukturen erlaubt. So könnte man beispielsweise die Wechselwirkungsenergie des Rezeptor-Ligand-Komplexes berechnen.

<sup>28</sup> Aber wie andere Arbeiten in unserem Arbeitskreis gezeigt haben, kann diese Vorgehensweise zu durchaus wertvollen Informationen führen<sup>[116],[117]</sup>.

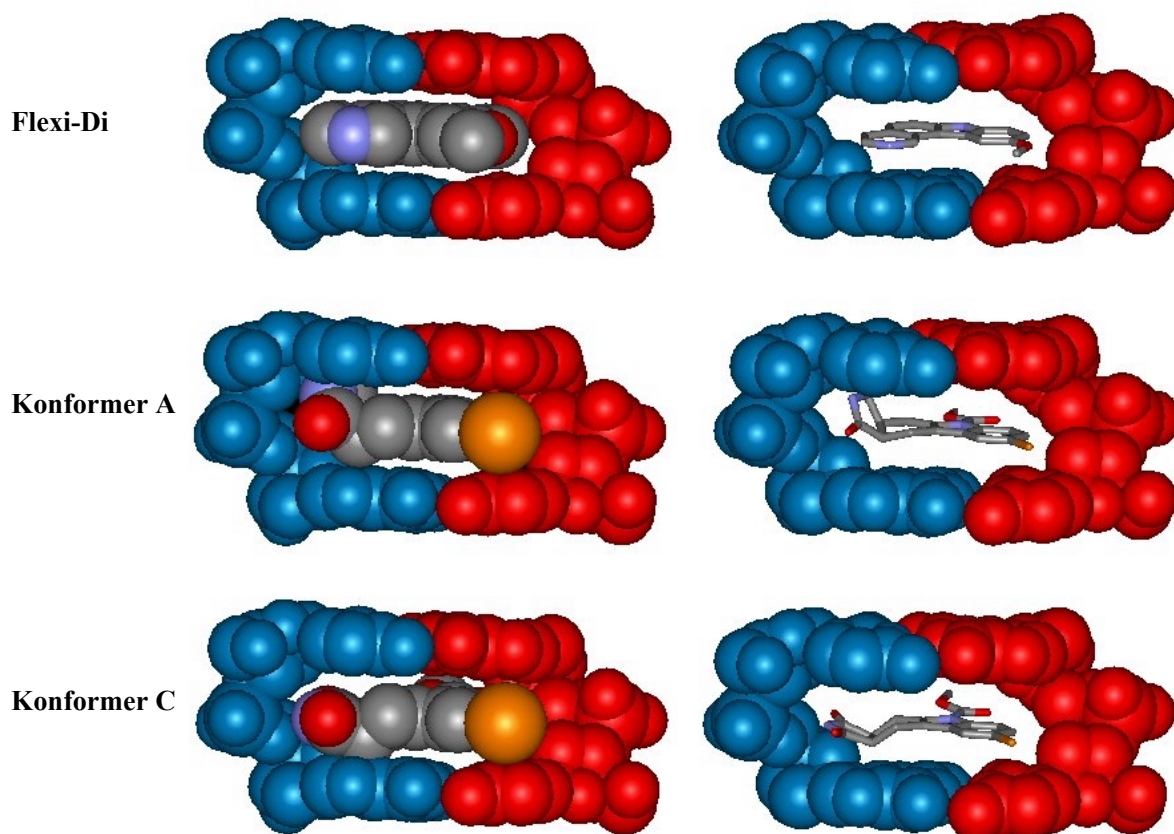


Abb. 9-20: Graphische Veranschaulichung der Dockingstudie als CPK-CPK (links) und CPK-Zylinder (rechts)-Modell. Es wurden zwei der Konformere A und C aus Abb. 9-18 (S. 89) in die Flexi-Di-Bindungsregion eingepaßt, so daß die in Abb. 9-19 (S. 91) definierte Abstandsmatrix optimal erfüllt wird. Zum Vergleich ist auch der Ausschnitt der Röntgenstruktur des Flexi-Di-DNA Komplexes gezeigt (oben). Konformer A, das dem Flexi-Di weniger ähnlich ist als Konformer C, ragt dabei stärker in die Ebene der Basen hinein als Konformer A. Es handelt sich hier um eine qualitative Bewertung der gedockten Strukturen.

Ein Punkt, der gegen den in Abb. 9-20 (S. 92) dargestellten Bindungsmodus der Konformere C und A spricht, ist die Tatsache, daß die Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazol-Ringsysteme einen Spacer enthalten, der hier nicht modelliert wurde. Abb. 9-21 (S. 93) veranschaulicht, welchen Einfluß der Spacer auf den Bindungsmodus haben könnte.



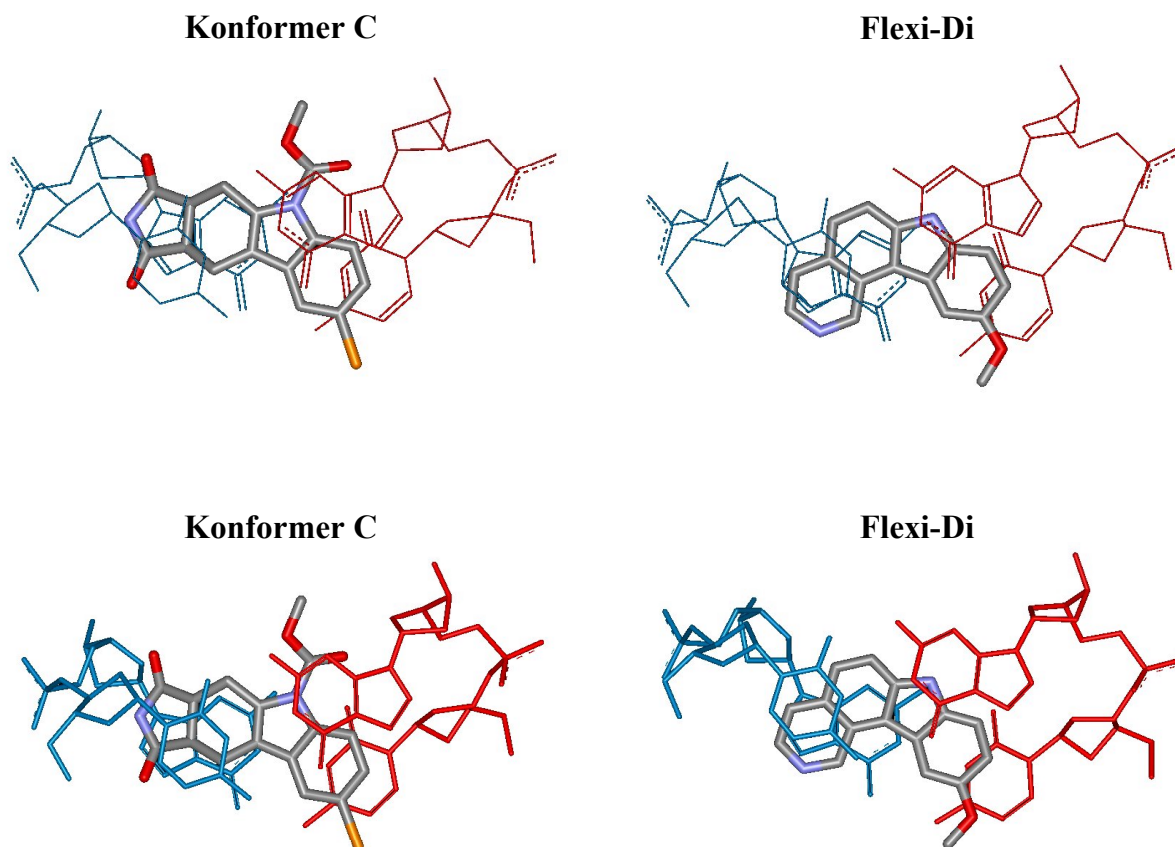


Abb. 9-21: Aufsicht auf die gedockte Struktur des Konformers C in Helix-Achse. Die weißen Pfeile markieren die Stellen, an denen die Spacerketten lokalisiert sind. Man erkennt, daß der Spacer des Konformers C direkt in den blau markierten DNA Strang ragen würde. Dies deutet allerdings auf einen zu Flexi-Di (**10**) unterschiedlichen Bindungsmodus hin, dessen Spacer frei aus der Bindestelle hervortreten.

Der Spacer bei Flexi-Di (**10**) ragt nämlich fast senkrecht zu der Verbindungsachse beider DNA-Stränge aus der Bindungsregion heraus, ganz im Gegenteil zu dem Spacer der Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazol-Derivate, deren Spacer direkt auf eine der beiden DNA Stränge stoßen würde. Mit anderen Worten, der Ligand müsste ein wenig gedreht werden. Wenn sich die Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazol-Derivate in den experimentellen Bindestudien an eine DNA als aktive Interkalatoren erweisen, werden sie mit großer Sicherheit einen zu Flexi-Di unterschiedlichen Bindungsmodus aufweisen.

Nichtsdestotrotz zeigen auch die starren Docking-Experimente, die an Verbindung **34** durchgeführt wurden, daß eine Interkalation zwischen die diskreten Basenpaare der DNA möglich ist. Für die Tetrahydrocarbazole, die am Pyrrolo-Stickstoff derivatisiert wurden, ist allerdings, wie oben erläutert, ein anderer Bindungsmodus anzunehmen, verglichen mit dem Bispyrido[*c*]carbazol (**10**).

## 10 DNA-Bindung

Um herauszufinden, ob die synthetisierten Mono- und Bistetrahydrocarbazole nun auch wirklich an die DNA binden und damit evtl. cytotoxische bzw. antitumoraktive Eigenschaften besitzen, werden die folgenden Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole<sup>[124]</sup> bei Dr. C. Bailly<sup>29</sup> in Lille/Frankreich getestet. Leider liegen zu diesem Zeitpunkt die Ergebnisse der DNA-Bindestudien noch nicht vor.

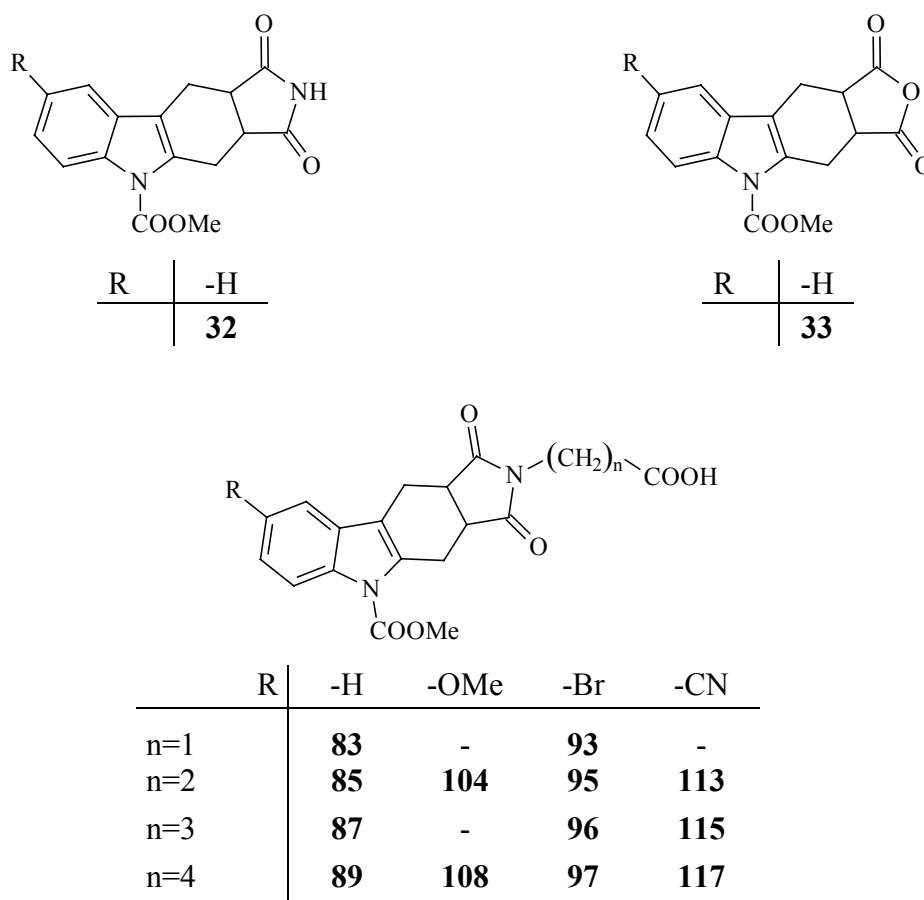
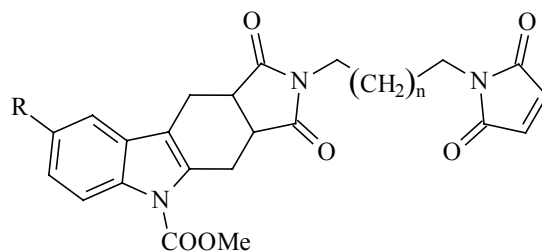


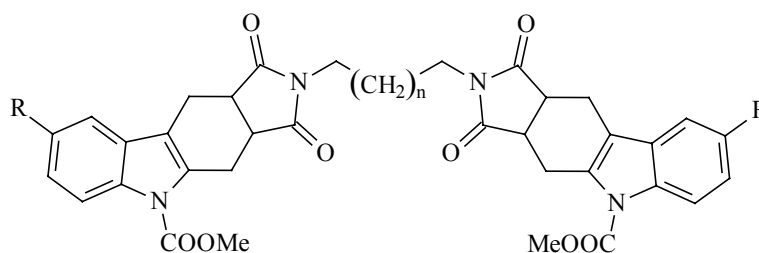
Abb. 10-1: Darstellung der zur Testung eingereichten Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole.

<sup>29</sup> bei dem ich an dieser Stelle für die Testung der zahlreichen Substanzen bedanken möchte. Dr. C. Bailly, Institut de Recherches sur le Cancer de Lille, Inserm U-524, Place de Verdun, 59045 Lille Cedex-France.

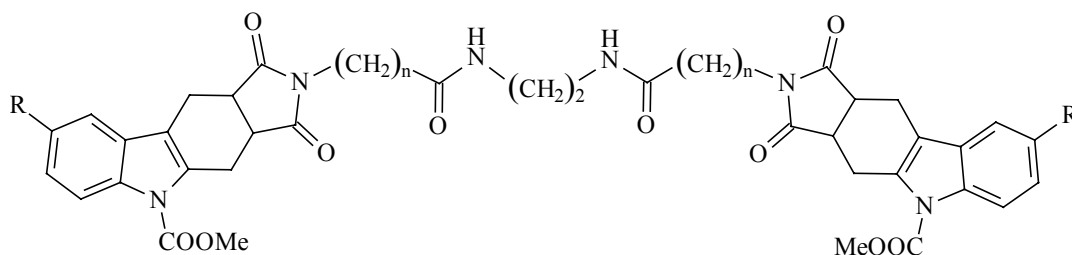




	R	-H	-Br	-CN
n=1		<b>40</b>	<b>49</b>	-
n=2		<b>42</b>	<b>51</b>	<b>55</b>
n=10		<b>44</b>	-	-



	R	-H	-OMe	-Br	-CN
n=1		<b>39</b>	<b>45</b>	<b>48</b>	<b>53</b>
n=2		<b>41</b>	<b>46</b>	<b>50</b>	<b>54</b>
n=3		<b>43</b>	<b>47</b>	<b>52</b>	<b>56</b>



	R	H	OMe	Br	CN
n=1		<b>84</b>	-	-	-
n=2		<b>86</b>	<b>105</b>	<b>100</b>	-
n=3		<b>88</b>	-	<b>99</b>	-
n=4		<b>90</b>	-	<b>98</b>	-
n=5		<b>92</b>	-	<b>102</b>	<b>120</b>

Abb. 10-2: Darstellung der zur Testung eingereichten Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

Die Testung der Substanzen erfolgt mittels DNase-Footprinting-assays. Mit diesem Assay kann man selektive Informationen erhalten, an welche Basensequenzen ein DNA-Ligand bindet. Bei der DNaseI-Footprinting<sup>30</sup>-Methode geht man folgendermaßen vor (vgl. Abb. 10-2, S. 95).

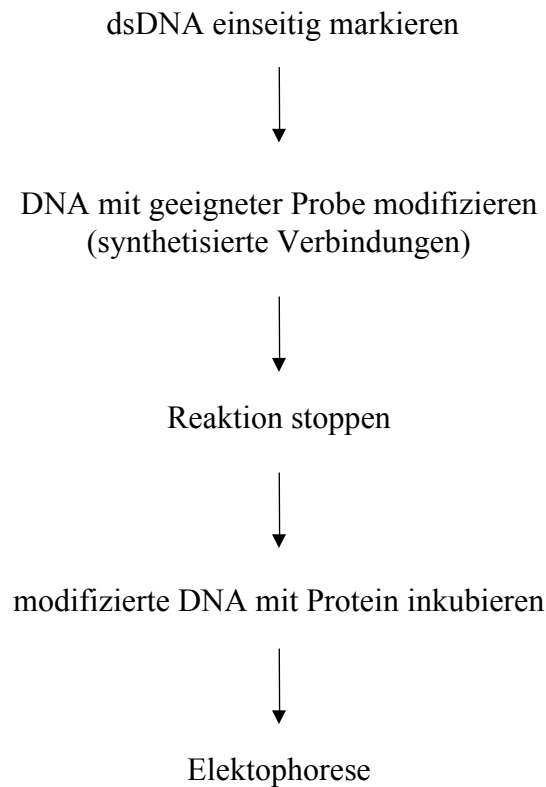


Abb. 10-3: Schematische Darstellung des Ablaufes eines Footprinting-Assays<sup>[122]</sup>

Zunächst einmal wird die dsDNA, welche einseitig markiert ist, mit den Verbindungen (vgl. Abb. 10-1, S. 94; Abb. 10-2, S. 95) über einen Zeitraum von ca. 20 min inkubiert, anschließend wird dann die DNaseI zugegeben. Nach ungefähr 4 min wird die Spaltungsreaktion gestoppt und mittels Elektrophorese analysiert. Zu beachten ist, daß eine Spaltung nur dann erfolgen kann, wenn die mittlere Weite der kleinen DNA-Furche ca. 13 Å beträgt<sup>31</sup>.

Die zweite DNA-Bindungsstudie verläuft über die Bestimmung der  $T_m$ -Werte der DNA. Die  $T_m$ -Werte entsprechen der Schmelztemperatur. Hierzu wird die Schmelztemperatur gegen die Absorption aufgetragen. Die DNA besitzt einen spezifischen  $T_m$ -Wert, so daß Substanzen, die an die DNA binden, den  $T_m$ -Wert der DNA beeinflussen. Damit kann allgemein nachgewie-

<sup>30</sup> DNaseI bindet dsDNA auf der Seite der kleinen DNA-Furche und hydrolysiert das DNA-Rückgrat, indem sie an den 3'-Enden der Spaltprodukte Hydroxyle und an den 5'-Enden der Spaltprodukte Phosphate hinterläßt<sup>[122]</sup>.

<sup>31</sup> d.h. Strecken von  $A_nT_n$ - mit einer kleinen Furchen-Weite von 9 Å, bzw. von  $G_nC_n$ -Bereichen mit einer kleinen Furchen-Weite von 16 Å werden nicht gebunden. Deshalb kann DNaseI nur für die Untersuchung der Bindung von Liganden an DNA mit einer Mischsequenz verwendet werden.

sen werden, ob Substanzen an die DNA binden. Allerdings ist dieser Versuch unspezifisch, denn hier kann nicht bestimmt werden, nach welcher Art (Interkalation, Rinnenbindung) und an welchen Bereich der DNA ein potentieller Ligand bindet.

Mit Hilfe der kombinatorischen Anwendung dieser beiden Binde-Studien ist man in der Lage zu erkennen, ob die eingereichten Substanzen an die DNA binden. Betrachtet man allerdings nur die DNase-Footprinting-Methode kann diese negative Ergebnisse liefern, obwohl eine Bindung erfolgt. Solche negativen Ergebnisse erhält man genau dann, wenn zwar eine DNA-Bindung erfolgt, diese aber nicht spezifisch ist. Durch die zusätzliche Messung der  $T_m$ -Werte kann man solch negative Ergebnisse ausschließen.

## 11 Zusammenfassung und Ausblick

Ein großes Interesse der Wirkstoffentwicklung basiert auf der Synthese sequenzspezifischer DNA-Liganden. Diese verfügen als potentielle Antitumorwirkstoffe über ein zu erwartendes hohes Potential zur Krebstherapie. Bedenkt man, daß statistisch etwa jeder zweite Mensch im Laufe seines Lebens einmal an Krebs erkrankt, ist die Cytostatika-Forschung nach wie vor aktuell und bedeutsam.

Grundsätzlich unterscheidet man im Bezug auf den Bindungsmodus zwischen zwei verschiedenen DNA-Liganden-Klassen. Zum einen gibt es die sogenannten Interkalatoren, die mit den DNA-Basenpaaren hauptsächlich über  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen interagieren, zum anderen gibt es die Rinnenbinder, die entweder an die kleine oder große Furche der DNA binden. Für beide Klassen ist die Sequenzspezifität gegenüber der DNA von enormer Bedeutung, denn nur so ist gewährleistet, daß ein Wirkstoff genselektiv die Replikation spezifischer Zellen retardieren oder gar inhibieren kann.

Funktionalisierte und anellierte Carbazole sind struktureller Bestandteil einer Vielzahl physiologisch und pharmakologisch interessanter Naturstoffe, die Leitstruktur-Charakter besitzen. In diesem Zusammenhang sollten insbesondere auch Biscarbazol-Derivate als potentielle DNA-Liganden von besonderem Interesse sein.

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurden neue potentielle Interkalatoren auf Carbazol-Basis synthetisiert. Bei diesen Verbindungen handelt es sich entweder um ein oder aber um zwei heteroaromatische, relativ elektronenarme Ringsysteme, die über verschiedene Linker (Kettenlänge, Funktionalität) verknüpft sind (Kap. 12.6.1, S. 123; Kap. 12.8, S. 162; Kap.12.6.2, S. 132; Kap. 12.9, S.186). Diese variablen Linker sollten an die Rinne der DNA binden können.

Zum Aufbau der Zielmoleküle (Abb. 1-4, S. 7), also der Mono- und Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole, bieten sich pericyclische Synthesestrategien als Schlüsselreaktion an. In dieser Arbeit wurde sich die intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen zunutze gemacht. In diesem Zusammenhang hat sich das *in situ* erzeugte und in 1,5-Position derivatisierte Indol-2,3-chinodimethan-Stammsystem, als  $4\pi$ -Komponente, für den Aufbau neuer Mono- und Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole geeignet.

So wurden hier die synthetischen Eigenschaften der *in situ* erzeugten, in 1,5-Position substituierten Indol-2,3-chinodimethane und deren präparative Eignung zum Aufbau [*b*]anellierter und funktionalisierter Mono- und Bistetrahydrocarbazolderivate und

vollaromatischer Carbazolderivate untersucht. Im Laufe der Studien zeigte sich, daß eine Elektronenakzeptorgruppe in 1-Position des Indolrings eine große Auswirkung auf die Stabilität der *in situ* generierten Indol-2,3-chinodimethanderivate hat. Die hier gewählte Methoxycarbonyl-Funktion hat aber nicht nur den Vorteil, daß sie sich mit fast 100%iger Ausbeute einführen (Abb. 2-3, S. 10) ließ und auch eine hohe Umsetzung zu den Indol-2,3-chinodimethanderivaten ermöglichte, sondern sie reduziert aufgrund ihres –M-Effektes die Elektronendichte des indolischen Ringsystems, was den Merkmalen der Interkalatoren als Endprodukte recht nahe kommt.

Diese *in situ* erzeugten Diene konnten unter Bildung von neuen, stabilen und selektiv funktionalisierten Tetrahydrocarbazolen umgesetzt werden. Wichtig für die Umsetzung war eine ausreichende Dienophilie des Reaktionspartners für die Diels-Alder-Reaktion (vgl. Kap. 9.3, S. 69). Maleinimidderivate eigneten sich hier besonders gut. Mit den cyclischen Maleinimidderivaten (vgl. Kap. 12.5, S. 119; Kap. 12.7, S. 154) als Dienophilen resultierten in guten Ausbeuten neue [*b*]anellierte Mono- und Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole. Die Darstellung der aliphatisch verbrückten Biscarbazole gelang auf direktem Wege über verschiedene Bismaleinimidoalkane. Die diamidischen Bistetrahydrocarbazolen konnten dagegen mittels der Azolid-Methode bzw. über die Generierung eines gemischten Säureanhydrids aus den Tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazolcarbonsäuren (Abb. 4-3, S. 16) aufgebaut werden (Abb. 5-2, S.26, Abb. 5-3, S. 28). Motiviert pharmakologisch interessante Leitsubstanzen zu finden wurden zusätzlich durch Dehydrierung einiger Tetrahydrocarbazolderivate auch planare [*b*]anellierte Carbazolderivate synthetisiert. Die Oxidation mit DDQ hat sich hierbei als schonende und effektive Variante erwiesen, um die Tetrahydrocarbazole in ihre entsprechenden aromatischen Korrespondate (vgl. Kap. 8, S.51) zu überführen.

Zur Strukturaufklärung der Mono- und Bistetrahydrocarbazole wurden Standardverfahren wie <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR-, IR-Spektroskopie und die Massenspektrometrie herangezogen. Desweiteren wurden zweidimensionale NMR-Techniken, in Form von H,C-COSY- und H,H-COSY Messungen, und NOE-Messungen genutzt. Mit Hilfe der kombinatorischen Interpretation aller Verfahren konnte geklärt werden, daß die Diels-Alder-Reaktion erwartungsgemäß cis-selektiv verläuft. Die auf Grund theoretischer Überlegungen zu erwartenden Stereoisomeren-Familie (Racemat, Mesoform) der Bistetrahydrocarbazole konnte letztlich durch chirale HPLC bestätigt werden (vgl. Kap. 6.2, S. 41). Mittels der chiralen HPLC gelang es zu zeigen, daß bei der Reaktion zu den Bistetrahydrocarbazolen drei

stereoisomere Formen gebildet werden, die im Verhältnis 1:2:1 (Racemat : Meso = 1:1) vorliegen, was konform zu den theoretischen Überlegungen ist.

In einer der Synthese ergänzten theoretischen Studie wurden zur Analyse der Stereospezifität quantenchemische Berechnungen durchgeführt. Die AM1-Berechnungen sowohl der Diene (vgl. Kap. 9.3.2, S. 73) als auch der Dienophile (vgl. Kap. 9.3.3, S. 76) sagen auf Basis der Grenzorbitalenergiedifferenzen eine  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$  (Typ I-Reaktion) kontrollierte [4+2]-Cycloaddition voraus. Ähnliche Voraussagen lassen sich auch für die Bisdienophile anstellen, da deren HOMO und LUMO-Energien nicht von denen der Monodienophile abweichen dürften (HOMO-LUMO-Energiedifferenzen von 7.13-7.58 eV).

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisierten, einfach funktionalisierten [b]anellierten Carbazol-Derivate könnten evtl. physiologisch hochaktive Verbindungen darstellen. Obwohl tieferegehende und umfangreichere theoretische Analysen eine ganze Dissertation füllen könnten, wurden hier elementare Modellstudien durchgeführt, um letztlich das DNA-Bindevverhalten einiger der synthetisierten Spezies abzuschätzen (vgl. Kap. 9, S. 53).

Zunächst wurde eine systematische Konformationsanalyse der vier Indol-2,3-chinodimethane (**24**, **25**, **26**, **27**) im Vakuum durchgeführt. Anschließend wurden die energiearmen Konformere einer Diels-Alder-Reaktion mit Maleinimid in einem semiempirisch-quantenchemischen AM1-Experiment unterzogen. Die erhaltenen Monotetrahydrocarbazole (**32**, **34**, **36**, **38**) wurden abermals einer systematischen Konformationsanalyse unterzogen. Die hierbei erhaltenen Strukturen wurden mit einem Teil des röntgenkristallographisch bestimmten Komplexes von Flexi-Di (**10**) mit einem DNA-Tetranucleotid verglichen. Zwei repräsentative Konformere der Verbindung **34** wurden anschließend an das DNA-Tetranucleotid aus dem Flexi-Di-Komplex gedockt (Abb. 9-20, S. 92). Sowohl die Liganden als auch die DNA wurden dabei in ihrer Konformation fixiert. Diese einfachen Studien weisen darauf hin, daß die hier synthetisierten Strukturen wahrscheinlich einen anderen Bindungsmodus aufweisen als das Bispyrido[c]carbazol **10**, allerdings erlaubt ihre räumliche Anordnung durchaus eine Interkalation. Die Aussagekraft der gewonnenen Resultate ist aber durch die Restriktionen der verwendeten Modelle limitiert.

Eine Serie der neuen Carbazole wurde zu einer externen Arbeitsgruppe (Dr. C. Bailly, Lille<sup>[29]</sup>) für DNA-Bindestudien gegeben.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Diels-Alder-Reaktion mit den in 1,5-Position substituierten Indol-2,3-chinodimethanen (**24**, **25**, **26**, **27**) und cyclischen Mono-

und Bisdienophilen eine effektive und flexible Methode zur Darstellung präparativ interessanter, potentiell antitumoraktiver Carbazole darstellt.

Zugang zu enantiomerenreinen Tetrahydrocarbazolderivaten ist sicher durch Studien auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese zu erreichen, z. B. durch den Einsatz chiraler Katalysatoren bzw. chiraler Reaktanten. Hierbei handelt es sich mit Sicherheit um interessante Impulse zur Darstellung optisch reiner Carbazol-Derivate. Aber auch durch die präparative HPLC würde man in der Lage sein die einzelnen Verbindungen in enantiomerenreiner Form zu gewinnen (vgl. Kap. 6, S. 39).

Mit Röntgenkristallstrukturen der synthetisierten Mono- und Bistetrahydrocarbazole könnte man deren geometrische Daten mit den semiempirisch-quantenmechanisch berechneten Daten vergleichen. Auch die Möglichkeit einer Interkalation könnte man durch den Erhalt einer Röntgenkristallstruktur komplexiert mit einem Oligonucleotid überprüfen.

Präparativ könnte die Einführung weiterer Stickstoffatome in die chromophoren Ring-Systeme die  $\pi$ -Akzeptorstärke erhöhen und damit eventuell zu besseren Bindungsstärken an der DNA führen, auch [c]anellierte Carbazole könnten in der Lage sein die Bindungsstärken zu vergrößern. Schließlich könnte der Spacer noch vielfältig verändert werden. Hier wäre zu überlegen mit Festphasen-Systemen zu arbeiten, mit denen man sich schneller Zugang zu vielfältigen Substanzbibliotheken, insbesondere mit variablen Amid- oder Peptid-Ketten, verschaffen kann.

Weitere Modellierungstudien, die die volle Flexibilität der Strukturen bei Molekülvergleichen und Docking berücksichtigen, wären in Zukunft auch in der Lage bessere Voraussagen über potentielle Bindungen der Liganden zu liefern. Aber auch DFT (Dichtefunktional)-Rechnungen oder quantenchemische Analysen zu  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen Interkalator und den Basen der DNA könnten interessanten Aufschluß für neue Synthesestrategien liefern.

## 12 Experimenteller, chemisch-präparativer Teil

### 12.1 Allgemeine Angaben

#### 12.1.1 Geräte

##### **Schmelztemperatur:**

Gerät: Büchi Schmelzbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli, unkorrigierte Werte in °C

##### **Elementaranalysen:**

Gerät: Haereus CHN rapid (Institut für Organische Chemie, Universität Mainz, Herr Dindorf)

Für einige, der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen, war es nicht möglich reproduzierbare Elementaranalysen anzufertigen, da es zu unstöchiometrischen Lösungsmiteleteinschlüssen kam.

##### **Massenspektren:**

Gerät:

- Varian MAT CH7A EI-Massenspektrometer (Institut für Organische Chemie, Universität Mainz, Frau Eider); 70 eV Ionisierungsenergie
- Finnigan MAT95 FD-Massenspektrometer (Institut für Organische Chemie, Universität Mainz, Frau Eider); 5 kV Ionisierungsenergie
- Varian MAT 311A EI-Massenspektrometer (Institut für Pharmazie, Universität Mainz, Frau Dr. B. Kohl, Herr Dr. J. Schweppenhäuser); 70 eV Ionisierungsenergie; bei den mit \* gekennzeichneten Massen, findet man einen Molpeak, der um eine halbe Masseneinheit zu niedrig ist, was auf eine technisch bedingte ungenaue Kalibrierung der Masse zurückzuführen ist.

Angaben in m/z, relative Intensität in Klammern

M<sup>+</sup>: Molekülion (M<sup>+</sup>)



**IR-Spektren:**

Gerät: Beckman IR 4220 (Institut für Pharmazie, Universität Mainz)

Medium: KBr-Preßlinge, NaCl-Platten

Angaben der Banden als Wellenzahl  $\tilde{\nu}$  in  $[\text{cm}^{-1}]$

Charakterisierung der Banden: weak (w)

medium (m)

strong (s)

**NMR-Spektren:**

Gerät: • 300 MHz ( $^1\text{H}$ ): Bruker WM-300 (Institut für Pharmazie, Universität Mainz)

• 400 MHz ( $^1\text{H}$ ): Bruker AM-400 oder ARX-400 (Institut für Organische Chemie, Universität Mainz, Herr Kolshorn, Frau Gemmer)

• 75 MHz ( $^{13}\text{C}$ ): Bruker WM-300 (Institut für Pharmazie, Universität Mainz)

• 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ): Bruker AM-400 oder ARX-400 (Institut für Organische Chemie, Universität Mainz, Herr Kolshorn, Frau Gemmer)

Die Angabe der verwendeten Lösungsmittel erfolgt in Klammern, die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt nach der  $\delta$ -Skala in ppm und bezieht sich auf das jeweils verwendete Lösungsmittel.

Abkürzungen:

s: Singulett

dd: Duplett vom Duplett

d: Duplett

ddd: Duplett vom Duplett vom Duplett

t: Triplet

dt: Duplett vom Triplet

q: Quartett

m: Multiplett

q: Quintett

$J$ : Kopplungskonstante als  $|J|$  in Hz

**Chromatographie:**

Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Plastikfolien, Kieselgel 60F<sub>254</sub>, Schichtdicke 0.2 mm (Firma Merck)

Säulenchromatographie (SC): Kieselgel, Korngröße 0.063-0.200 mm (Firma Merck)

Flashchromatographie (FC): Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.063 mm (Firma Merck)

High Pressure Liquid Chromatographie (HPLC) Geräte: Pumpe: Merck/Hitachi, Intelligent-Pump, Modell L-6200

Detektor: Merck/Hitachi, UV-Detektor, Modell L-4000

Integrator: Merck/Hitachi, Chromato-Integrator, Model D-2500

Säule: (R,R)-Whelk O 1 (Firma Merck)

Fließmittel: alle Angaben beziehen sich auf Volumenanteile

**12.1.2 Materialien****12.1.2.1 Lösungsmittel und Schutzgase**

Die Trocknung der Lösungsmittel und Schutzgase erfolgte nach den Vorschriften des Organikums<sup>[122]</sup> und des Houben-Weyl<sup>[126]</sup>. Die Lagerung der Lösungsmittel erfolgte nach dem Absolutieren über Molekularsieb 3 bzw. 4 Å (Fa. Merck, Fa. Aldrich).

Unter Ether ist der Diethylether und unter Petrolether der Petrolether des Siedebereichs 40°-60°C zu verstehen.

**12.1.2.2 Aktivierung des Molekularsiebs**

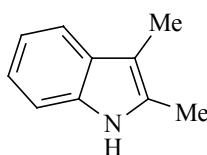
Das Molekularsieb der Korngröße 3 bzw. 4 Å (Fa. Merck, Fa. Aldrich) wurde mindestens 2 Tage im Vakuumtrockenschrank bei 200°C aktiviert.

## 12.1.2.3 Sonstiges

Bei N-Buthyllithium (BuLi) handelt es sich um eine 1,6 molare Lösung in n-Hexan (Fa. Aldrich).

## 12.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen

### 12.2.1 2,3-Dimethylindol (**12**)

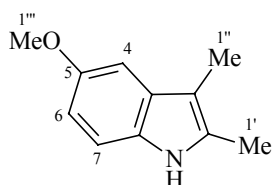


Die Substanz wurde von der Firma Fluka bezogen und direkt verwendet. Die physikalischen Daten<sup>[126]</sup> stimmen mit denen der Literatur überein.

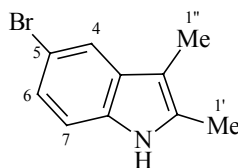
### 12.2.2 In 5-Position substituierte 2,3-Dimethylindole

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der in 5-Position substituierten 2,3-Dimethylindole:

10g des entsprechenden Hydrazinhydrochlorids werden in einem Überschuß an 2-Butanon 2 h lang unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen abfiltriert, und das Filtrat wird schließlich bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgearbeitet.

12.2.2.1 5-Methoxy-2,3-dimethylindol (**13**)

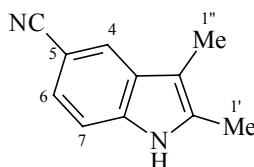
Summenformel:	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO						
Molekulargewicht:	175.23						
Einsatzmengen:	4-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid:	10g	(57 mmol)				
	2-Butanon:	10 ml					
Ausbeute:	8.68g (87% d.Th.)						
Aufarbeitung:	säulenchromatographisch (EtAc/PE: 1/6)						
Schmelzpunkt:	115°C (EtAc/PE) Lit: 104-115°C <sup>[127]</sup> (EtAc)						
EI-MS; m/z (%):	175.4 (M <sup>+</sup> , 100)	174.2 (28.57)	160.3 (57.09)	132.4 (42.36)			
	131.1 (15.05)	117.3 (10.27)	87.7 (9.92)				
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	2.21 (s, 3H, CH <sub>3</sub> , 1 <sup>''</sup> -H); 2.33 (s, 3H, CH <sub>3</sub> , 1 <sup>'</sup> -H); 3.88 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ); 6.78 (dd, 1H, J=8.5, J=2.4, CH, 6-H); 6.95 (d, 1H, J=2.4, CH, 7-H); 7.13 (d, 1H, J=8.6, CH, 4-H); 7.55 (bs, 1H, NH)						
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	9.4 (CH <sub>3</sub> , C-1 <sup>''</sup> ); 11.5 (CH <sub>3</sub> , C-1 <sup>'</sup> ); 56.1 (OCH <sub>3</sub> ); 100.6 (CH); 110.6 (CH); 110.8 (CH); 130.0 (Cq); 130.4 (2Cq); 154.0 (2Cq, C-5)						
Elementaranalyse:	Ber.:	C	75.40	H	7.48	N	7.99
	Gef.:	C	75.36	H	7.52	N	8.02
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3400 (s)	3000 (m)	2940 (m)	2820 (s)	1590 (m)	1480 (s)	
	1455 (s)	1430 (s)	1295 (m)	1240 (s)	1220 (s)	1180 (m)	
	1140 (m)	1120 (s)	1060 (s)	1130 (m)	930 (w)	830 (s)	
	810 (m)	790 (m)					

12.2.2.2 5-Brom-2,3-dimethyl-indol (**14**)

Summenformel:	$C_{10}H_{10}BrN$
Molekulargewicht:	224.10
Einsatzmengen:	4-Bromphenylhydrazinhydrochlorid: 10g (45 mmol) 2-Butanon: 10 ml
Aufarbeitung	säulenchromatographisch (PE/EtAc 4/1)
Ausbeute:	8.82g (88% d.Th.)
Schmelzpunkt:	138°C (EtAc/PE) Lit: 138°C <sup>[128]</sup> (EtAc)
EI-MS; m/z (%):	225.2 (94.68) 223.3 ( $M^+$ , 100) 210.1 (28.79) 208.1 (27.98) 143.1 (33.90) 115.5 (12.07) 102.0 (10.91) 72.6 (29.68) 71.8 (28.64)
$^1H$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, $CDCl_3$ )	2.18 (s, 3H, $CH_3$ , 1''-H); 2.34 (s, 3H, $CH_3$ , 1'-H); 7.09 (d, 1H, $J=8.76$ , CH, 7-H); 7.17 (dd, 1H, $J=8.76$ , $J=1.78$ , CH, 6-H); 7.68 (d, 1H, $J=1.50$ , CH, 4-H), 8.01 (bs, 1H, NH)
$^{13}C$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (75 MHz, $CDCl_3$ )	8.4 ( $CH_3$ , C-1''); 11.6 ( $CH_3$ , C-1'); 107.0 (Cq); 111.6 (CH); 112.32 (Cq); 120.7 (CH); 123.6 (CH); 131.4 (Cq); 132.4 (Cq); 133.9 (Cq)
Elementaranalyse:	Ber.: C 53.60 H 4.50 N 6.25 Gef.: C 53.57 H 4.54 N 6.28
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $cm^{-1}$ ]:	3400 (s) 2920 (w) 2860 (w) 1580 (w) 1470 (s) 1440 (w) 1390 (w) 1310 (m) 1295 (w) 1240 (m) 1220 (w) 900 (s) 870 (s) 805 (s) 750 (s) 600 (m) 500 (m)

12.2.3 5-Cyano-2,3-dimethyl-indol<sup>[138]</sup> (**15**)

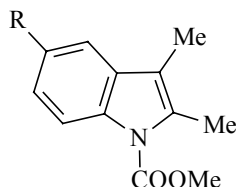
10 mmol der Verbindung **14** und 204 mmol CuCN werden in 40 ml N-Methylpyrrolidon 1h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 100 ml NH<sub>3</sub> (aq.) gegeben, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt und säulenchromatographisch (EtAc) gereinigt.



Summenformel:	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub>
Molekulargewicht:	170.21
Einsatzmengen:	Verbindung <b>14</b> : 2.24 g (10 mmol) CuCN 1.8 g (204 mmol)
Ausbeute:	1.1 g (64%)
Aufarbeitung	säulenchromatographisch (PE/EtAc 2/1)
Schmelzpunkt:	147°C (EtAc) Lit.: 147-148°C <sup>[55]</sup>
EI-MS; m/z (%):	170.4 (M <sup>+</sup> , 100) 155.4 (12.78) 144.4 (28.48)
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	2.21 (s, 3H, CH <sub>3</sub> , 1''-H); 2.38 (s, 3H, CH <sub>3</sub> , 1'-H); 7.26-7.34 (m, 2H, 2CH); 7.78 (d, 1H, J=1.48, CH, 4-H); 8.17 (bs, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	8.3 (CH <sub>3</sub> , C-1''); 11.5 (CH <sub>3</sub> , C-1'); 101.7 (Cq, C≡N); 108.0 (Cq); 110.8 (CH); 123.4 (CH); 124.0 (CH); 129.3 (Cq); 133.3 (Cq); 137.0 (Cq); 153.95 (Cq)
Elementaranalyse	Ber.: C 77.62 H 5.92 N 16.46 Gef.: C 77.58 H 5.90 N 16.44
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3340 (s) 2920 (w) 2880 (w) 2240 (s) 1700 (w) 1660 (m) 1630 (w) 1510 (s) 1480 (s) 1360 (w) 1330 (m) 1305 (w) 1240 (m) 1190 (w) 940 (w) 880 (m) 800 (s) 640 (m)

## 12.3 Darstellung der N-substituierten 2,3-Dimethylindole

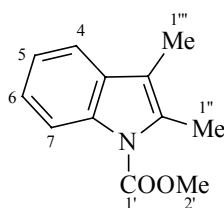
### 12.3.1 N-Methoxycarbonyl-2,3-dimethylindole



-R: -H, -OMe, -Br, -CN

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N-Methoxy-2,3-dimethylindole:

Zu einer Lösung von 35 mmol der entsprechenden 2,3-Dimethylindole (**12**, **13**, **14**, **15**) in 100 ml abs. Ether werden bei  $-60^{\circ}\text{C}$  unter starkem Rühren und Stickstoffatmosphäre 42 mmol (24.83 ml) BuLi langsam zugetropft. Anschließend werden ebenfalls langsam 42 mmol (3.26 ml) Chlorameisensäuremethylester zugetropft. Die Reaktionslösung wird nach einer Stunde des Rührens langsam auf RT gebracht, hydrolisiert und mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung mehrmals ausgeschüttelt. Die Etherphase wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 25 ml Methanol aufgenommen und nach 24 h werden die gelben Kristalle des Produkts abgesaugt und getrocknet.

12.3.1.1 N-Methoxycarbonyl-2,3-dimethylindol (**16**)

Summenformel:  $C_{12}H_{13}NO_2$

Molekulargewicht: 203.24

Einsatzmengen: Verbindung **12**: 5.08g (35 mmol)

Ausbeute: 5.76 g (81% d. Th.)

Schmelzpunkt: 45-48°C (MeOH) gelbe plättchenförmige Kristalle

EI-MS; m/z (%): 202.9 ( $M^+$ , 18.75) 144.0 (15.37) 143.0 (100) 87.0 (6.68)  
69.0 (37.98)

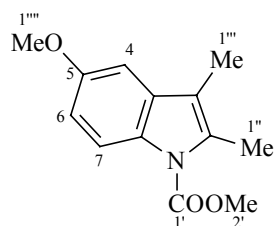
$^1H$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 2.18 (s, 3H,  $CH_3$ , 1'''-H); 2.52 (s, 3H,  $CH_3$ , 1''-H); 4.01 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 7.30 (m, 2H, CH, 5-H, 6-H); 7.42 (dd, 1H,  $J=7.8$ ,  $J=3.9$ , CH, 4-H); 8.06 (dd, 1H,  $J=8.2$ ,  $J=3.9$ , CH, 7-H)

$^{13}C$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 8.7 ( $CH_3$ , C-1'''); 13.6 ( $CH_3$ , C-1''); 53.3 ( $COOCH_3$ ); 114.5 (Cq);  
(75 MHz,  $CDCl_3$ ) 115.4 (CH); 117.9 (CH); 122.7 (CH); 123.6 (CH); 131.1 (Cq);  
132.8 (Cq); 135.5 (Cq); 152.9 (Cq,  $COOCH_3$ )

Elementaranalyse Ber.: C 70.92 H 6.48 N 6.89  
Gef.: C 70.98 H 6.42 N 6.91

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]: 2960 (w) 2940 (w) 2860 (w) 2730 (s) 1620 (m) 1460 (s)  
1450 (s) 1395 (m) 1360 (s) 1340 (s) 1260 (m) 1220 (s)  
1195 (m) 1140 (s) 1120 (m) 1130 (w) 1110 (w) 770 (m)  
759 (m)



12.3.1.2 N-Methoxycarbonyl-2,3-dimethyl-5-methoxyindol (**17**)

Summenformel:  $C_{13}H_{15}NO_3$

Molekulargewicht: 233.26

Einsatzmengen: Verbindung **13**: 6.13 g (35 mmol)

Ausbeute: 6.21 g (76% d.Th.)

Schmelzpunkt: 62°C (MeOH)

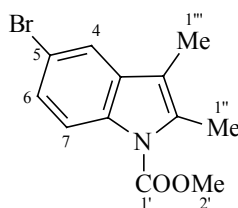
EI-MS; m/z (%): 233.2 ( $M^+$ , 100) 218.4 (25.44) 174.3 (33.48) 159.2 (17.97)  
146.4 (25.82) 131.1 (37.55) 130.2 (16.29) 77.3 (17.08)  
59.5 (26.57)

$^1H$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 2.15 (s, 3H,  $CH_3$ , 1'''-H); 2.51 (s, 3H,  $CH_3$ , 1''-H); 3.87 (s, 3H,  $OCH_3$ );  
(300 MHz,  $CDCl_3$ ) 4.00 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 6.86 (m, 2H, 5-H, 6-H); 7.42 (d, 1H,  $J=8.6$ ,  
7-H)

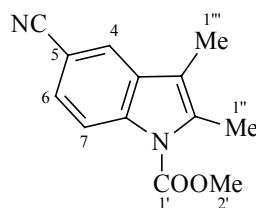
$^{13}C$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 8.8 ( $CH_3$ , C-1'''); 13.7 ( $CH_3$ , C-1''); 53.2 ( $COOCH_3$ ); 55.7 ( $OCH_3$ );  
(75 MHz,  $CDCl_3$ ) 101.1 (CH); 111.5 (CH); 114.3 (Cq); 116.1 (CH); 130.1 (Cq);  
131.9 (Cq); 133.7 (Cq); 152.2 ( $COOCH_3$ ); 156.0 (Cq, C-5)

Elementaranalyse Ber.: C 66.94 H 6.48 N 6.00  
Gef.: C 67.01 H 6.51 N 6.02

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]: 3010 (w) 2980 (w) 2940 (w) 2240 (w) 1740 (s) 1620 (m)  
1490 (s) 1470 (s) 1440 (s) 1380 (s) 1330 (s) 1290 (m)  
1270 (s) 1240 (s) 1220 (s) 1140 (s) 1080 (s) 1040 (m)  
990 (m) 970 (m) 930 (m) 840 (m) 805 (m) 770 (m)

12.3.1.3 N-Methoxycarbonyl-5-brom-2,3-dimethylindol (**18**)

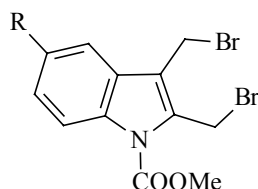
Summenformel:	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub>							
Molekulargewicht:	282.13							
Einsatzmengen:	Verbindung <b>14</b> : 7.84 g (35 mmol)							
Ausbeute:	9.0g (91% d.Th.)							
Schmelzpunkt:	130°C (MeOH)							
EI-MS; m/z (%):	283.2	(98.16)	280.9	(M <sup>+</sup> , 100)	238.0	(22.67)	236.2	(22.78)
	223.9	(25.49)	222.1	(25.34)	202.1	(17.86)	143.1	(73.84)
	115.0	(27.19)	101.9	(30.29)				
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	2.11 (s, 3H, CH <sub>3</sub> , 1''-H); 2.48 (s, 3H, CH <sub>3</sub> , 1'''-H); 4.00 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.26 (dd, 1H, J=6.9, J=3.0, CH, 6-H); 7.48 (d, 1H, CH, 4-H); 7.88 (d, 1H, J=8.3, CH, 7-H)							
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	8.4 (CH <sub>3</sub> , C-1'''); 11.7 (CH <sub>3</sub> , C-1''); 53.4 (COOCH <sub>3</sub> ); 107.1 (Cq); 111.6 (CH); 112.3 (Cq); 120.7 (CH); 123.6 (CH); 131.34 (Cq); 132.4 (Cq); 133.9 (Cq); 152.9 (COOCH <sub>3</sub> )							
Elementaranalyse	Ber.:	C	51.09	H	4.29	N	4.96	
	Gef.:	C	51.12	H	4.31	N	4.98	
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2960 (w)	2940 (w)	2860 (w)	2740 (s)	1590 (w)	1460 (s)		
	1395 (m)	1380 (s)	1350 (m)	1330 (s)	1280 (m)	1220 (s)		
	1155 (m)	1080 (w)	1060 (s)	985 (w)	960 (w)	870 (m)		
	830 (m)	800 (s)	770 (s)					

12.3.1.4 N-Methoxycarbonyl-5-cyano-2,3-dimethylindol (**19**)

Summenformel:	$C_{13}H_{12}N_2O_2$
Molekulargewicht:	228.25
Einsatzmengen:	Verbindung <b>15</b> : 5.96 g (35 mmol)
Ausbeute:	5.67g (71% d.Th.)
Schmelzpunkt:	132°C (MeOH)
EI-MS; m/z (%):	227.9 ( $M^+$ , 100) 201.9 (36.42) 168.9 (27.56) 142.9 (19.45)
$^1H$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, $CDCl_3$ )	2.18 (s, 3H, $CH_3$ , 1'''-H); 2.53 (s, 3H, $CH_3$ , 1''-H); 4.05 (s, 3H, $COOCH_3$ ); 7.47 (dd, 1H, $J=8.36$ , $J=1.65$ , CH, 6-H); 7.70 (d, 1H, $J=1.40$ , CH, 4-H); 8.13 (d, 1H, $J=8.04$ , CH, 7-H)
$^{13}C$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (75 MHz, $CDCl_3$ )	8.6 ( $CH_3$ , C-1'''); 13.7 ( $CH_3$ , C-1''); 53.8 ( $COOCH_3$ ); 101.9 (Cq, $C\equiv N$ ); 106.0 (Cq); 114.2 (CH); 116.1 (Cq); 120.0 (CH); 122.6 (CH); 131.1 (Cq); 135.4 (Cq); 137.5 (Cq); 152.2 ( $COOCH_3$ )
Elementaranalyse:	Ber.: C 68.41 H 5.30 N 12.27 Gef.: C 68.38 H 5.27 N 12.23
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $cm^{-1}$ ]:	2980 (w) 2920 (w) 2230 (s) 1750 (s) 1570 (w) 1470 (s) 1440 (s) 1380 (s) 1350 (m) 1330 (s) 1260 (s) 1225 (s) 1195 (m) 1185 (m) 1150 (m) 1130 (m) 1080 (m) 990 (w) 960 (m) 905 (s) 805 (s) 765 (s)

## 12.4 Darstellung der N-Methoxycarbonyl-2,3-di(brommethyl)indole<sup>[56]</sup>

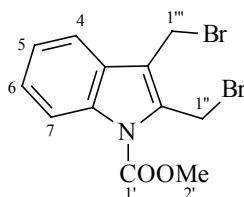
### 12.4.1 N-Methoxycarbonyl-2,3-di(brommethyl)indole



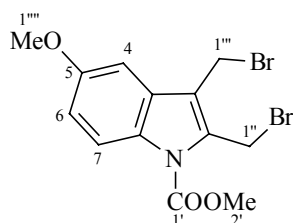
-R: -H, -OMe, -Br, -CN

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N-Methoxy-2,3-di(brommethyl)indole:

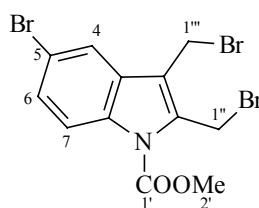
Die 2,3-Dimethylindolderivate und N-Bromsuccinimid (NBS) werden im molaren Verhältnis 1:2 in CCl<sub>4</sub> suspendiert und unter Schutzgasatmosphäre bis zum Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 10 mg AIBN als Radikalstarter hinzugegeben. Nach ca. 3h ist die Reaktion beendet, nach Abkühlen wird die Lösung filtriert und fast bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird aus n-Hexan umkristallisiert.

12.4.1.1 N-Methoxycarbonyl-2,3-di(brommethyl)indol (**20**)

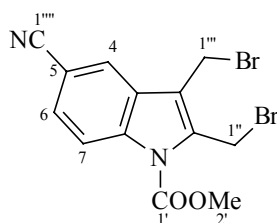
Summenformel:	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>					
Molekulargewicht:	361.03					
Einsatzmengen:	Verbindung <b>16</b> :	5.0g	(23 mmol)			
	NBS:	8.3g	(46 mmol)			
Ausbeute:	8g (70% d.Th.)					
Schmelzpunkt:	148°C (n-Hexan)					
EI-MS; m/z (%):	162.7	(8.63)	361.0	(M <sup>+</sup> , 18.05)	358.6	(10.67)
	280.0	(100)	200.9	(57.51)	157.0	(41.80)
	115.2	(33.94)	142.2	(59.10)		
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]:	(s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 4.68 (s, 2H, CH <sub>2</sub> , 1'''-H); 5.05 (s, 2H, CH <sub>2</sub> , 1''-H);					
(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	7.36 (m, 2H, 5-H, 6-H); 7.63 (dd, 1H); 8.10 (dd, 1H)					
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]:	21.4 (CH <sub>2</sub> , C-1'''); 22.7 (CH <sub>2</sub> , C-1''); 54.2 (COOCH <sub>3</sub> ); 116.2 (CH);					
(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	119.2 (CH); 119.8 (Cq); 123.9 (CH); 126.4 (CH); 127.4 (Cq);					
	134.0 (Cq); 136.3 (Cq); 153.1 (Cq, COOCH <sub>3</sub> )					
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2980 (w)	1730 (s)	1455 (s)	1440 (s)	1380 (m)	1360 (s)
	1340 (s)	1310 (w)	1280 (m)	1230 (s)	1210 (m)	1170 (w)
	1130 (m)	1030 (w)	770 (m)	760 (m)	750 (m)	

12.4.1.2 N-Methoxycarbonyl-2,3-di(brommethyl)-5-methoxyindol (**21**)

Summenformel:	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>				
Molekulargewicht:	391.05				
Einsatzmengen:	Verbindung <b>17</b> : 5.4g (23 mmol)				
	NBS: 8.3g (46 mmol)				
Ausbeute:	6.1g (68% d.Th.)				
Schmelzpunkt:	147°C (n-Hexan)				
EI-MS; m/z (%):	390.1 (M <sup>+</sup> , 6.18)	311.3 (33.07)	309.2 (33.86)	257.3 (18.26)	
	255.3 (50.90)	230.9 (41.42)	191.5 (13.71)	171.7 (27.06)	
	159.8 (38.32)	127.9 (52.66)	95.5 (20.89)		
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	3.78 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ); 4.00 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 4.58 (s, 2H, CH <sub>2</sub> , 1''''-H); 4.95 (s, 2H, CH <sub>2</sub> , 1''-H); 6.88 (dd, 1H, J=8.5, J=2.6, 6-H); 7.11 (d, 1H, J=2.24, 4-H); 7.89 (d, 1H, J=9.0, 7-H)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	21.7 (CH <sub>2</sub> , C-1'''''); 22.7 (CH <sub>2</sub> , C-1'''); 50.2 (OCH <sub>3</sub> ); 55.7 (COOCH <sub>3</sub> ); 101.3 (CH); 115.3 (CH); 117.0 (CH); 119.4 (Cq); 132.6 (Cq); 134.4 (Cq); 138.9 (Cq); 156.5 (COOCH <sub>3</sub> ); 159.9 (Cq, C-5)				
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3000 (w)	2870 (w)	1740 (s)	1610 (w)	1465 (m) 1440 (s)
	1380 (m)	1360 (m)	1330 (w)	1280 (m)	1255 (w) 1220 (m)
	1200 (s)	1170 (m)	1130 (s)	1105 (m)	1040 (w) 800 (w)
					760 (m)

12.4.1.3 N-Methoxycarbonyl-5-brom-2,3-di(brommethyl)indol (**22**)

Summenformel:	$C_{12}H_{10}Br_3NO_2$
Molekulargewicht:	439.92
Einsatzmengen:	Verbindung <b>18</b> : 6.5g (23 mmol) NBS: 8.3g (46 mmol)
Ausbeute:	9.2g (91% d.Th.)
Schmelzpunkt:	154°C (n-Hexan)
EI-MS; m/z (%):	447.8 (4.63) 445.5 (15.59) 443.1 (13.63) 440.9 ( $M^+$ 4.71) 363.2 (55.68) 360.7 (100) 358.3 (57.36) 281.7 (38.13) 279.5 (37.84) 237.2 (18.66) 235.2 (18.11) 222.0 (27.77) 220.2 (31.48) 154.6 (20.72) 141.2 (64.60) 114.1 (21.35) 99.4 (19.74) 75.2 (11.91)
$^1H$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, $CDCl_3$ )	4.10 (s, 3H, $COOCH_3$ ); 4.61 (s, 2H, $CH_2$ , 1''-H); 5.00 (s, 2H, $CH_2$ , 1'''-H); 7.45 (dd, 1H, $J=7.6, J=2.0$ , CH, 6-H); 7.73 (d, 1H, $J=1.4$ , CH, 4-H); 7.96 (d, 1H, $J=9.9$ , CH, 7-H)
$^{13}C$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (75 MHz, $CDCl_3$ )	21.7 ( $CH_2$ , C-1'''); 22.7 ( $CH_2$ , C-1''); 53.8 ( $COOCH_3$ ); 106.0 (Cq); 114.2 (Cq); 116.1 (CH); 120.0 (Cq); 122.6 (CH); 126.8 (CH); 131.1 (Cq); 137.5 (Cq); 152.2 (Cq, $COOCH_3$ );
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $cm^{-1}$ ]:	2980 (w) 1750 (s) 1700 (w) 1450 (m) 1440 (s) 1380 (s) 1350 (s) 1315 (m) 1275 (s) 1230 (m) 1210 (m) 1200 (s) 1175 (m) 810 (m) 765 (w)

12.4.1.4 N-Methoxycarbonyl-5-cyano-2,3-di(brommethyl)indole (**23**)

Summenformel:	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>							
Molekulargewicht:	386.04							
Einsatzmengen:	Verbindung <b>19</b> : 5.3g (23 mmol)							
	NBS: 8.3g (46 mmol)							
Ausbeute:	6.8g (76% d.Th.)							
Schmelzpunkt:	133°C (n-Hexan)							
EI-MS; m/z (%):	386.4	(1.07)	384.7	(M <sup>+</sup> , 3.8)	382.9	(1.33)	305.9	(9.88)
	304.0	(10.46)	225.5	(7.93)	181.6	(9.03)	166.8	(8.69)
	106.8	(11.47)	98.5	(100)	56.7	(99.86)		
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4.14 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 4.64 (s, 2H, CH <sub>2</sub> , 1'''-H); 5.00 (s, 2H, CH <sub>2</sub> , 1''-H); 7.62 (dd, H, J=8.86, J=2.17, CH, 6-H); 7.97 (d, 1H, J=1.86, CH, 4-H); 8.21 (d, 1H, J=8.84, CH, 7-H)							
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	20.2 (CH <sub>2</sub> , C-1'''); 21.6 (CH <sub>2</sub> , C-1''); 54.8 (COOCH <sub>3</sub> ); 101.4 (Cq, C≡N); 107.5 (Cq); 117.1 (CH); 119.2 (Cq); 124.1 (CH); 129.2 (CH); 131.6 (Cq); 136.2 (Cq); 138.9 (Cq); 150.0 (COOCH <sub>3</sub> )							
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2980 (w)	2920 (w)	2230 (s)	1750 (s)	1570 (w)	1470 (s)		
	1440 (s)	1380 (s)	1350 (m)	1330 (s)	1260 (s)	1225 (s)		
	1195 (m)	1185 (m)	1150 (m)	1130 (m)	1080 (m)	990 (w)		
	960 (m)	905 (s)	805 (s)	765 (s)				

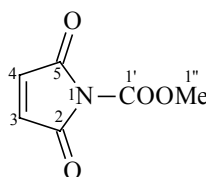


## 12.5 Allgemeine Darstellung der Bismaleinimidoalkane<sup>[131]</sup>

Als Ausgangsverbindung der Bismaleinimide wurde 2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-carbonsäuremethylester (**28**) verwendet.

### 12.5.1 2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-carbonsäuremethylester (**28**)

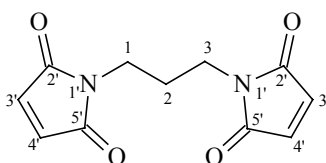
Die Verbindung wurde nach einer modifizierten Vorschrift von [139] dargestellt. 8 g (83 mmol) Maleinimid und 9.07 ml (83 mmol) N-Methylmorpholin werden in 400 ml EtAc gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden langsam 6.43 ml Chlorameisensäuremethylester zugetropft und innerhalb von 2h auf RT erwärmt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand aus EtAc/Isopropylether umkristallisiert.



Summenformel:	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>4</sub>		
Molekulargewicht:	155.0		
Ausbeute:	6.83 g (53% d. Th.)		
Schmelzpunkt:	61-63°C (EtAc/Isopropylether) farblose kristalline Nadeln	61-62°C (EtAc/Isopropylether) <sup>[139]</sup> farblose kristalline Nadeln	
EI-MS; m/z (%):	154.9 (13.90) 55.2 (38.61)	124.7 (100.00)	70.3 (34.71) 60.0 (21.33)
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	3.94 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 6.82 (s, 2H, 2xCH, 3-H, 4-H)		
Elementaranalyse:	Ber.: C 46.46 H 3.25 N 9.03		
	Gef.: C 46.49 H 3.29 N 9.08		

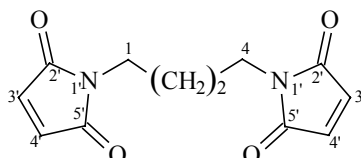
12.5.2 Darstellung der Bismaleinimide<sup>[131]</sup>

Zu 5 mmol des entsprechenden N,N'-Diaminoalkans in 45 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>/THF (1:1)-Lösung werden bei 0°C 12 mmol der Verbindung **28** portionsweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird für weitere 10 min bei 0°C gerührt und anschließend 45 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub>/THF (1:1)-Lösung hinzugegeben. Das Gemisch wird nun für weiter 3h bei RT gerührt, wobei nach je 1 h 45 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub>/THF (1:1)-Lösung zugegeben werden. Die Lösung wird mit EtAc mehrmals ausgeschüttelt, die EtAc-Extrakte werden vereinigt, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, bis ein gelblich-weißer Feststoff entsteht, der über Nacht vollständig ausfällt.

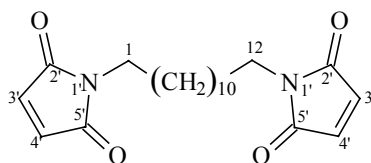
12.5.2.1 1,3-Bis(maleimido)propan (**29**)

Summenformel:	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>						
Molekulargewicht:	234.2						
Einsatzmengen:	Verbindung <b>28</b> :	2 g	12 mmol				
	1,3-Diaminopropan:	370 mg	5 mmol				
Ausbeute:	561 mg (48% d. Th.)						
Schmelzpunkt:	170°C (EtAc)	174°C (EtAc) <sup>[136]</sup>					
	(gelblich-weißer Feststoff)	(gelblich-weißer Feststoff)					
EI-MS; m/z (%):	234.3	(12.56)	136.0	(19.91)	109.0	(25.97)	96.9 (100.00)
	82.1	(13.56)	75.3	(13.92)	69.5	(33.86)	
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1.90 (p, 2H, CH <sub>2</sub> , 2-H); 3.50 (t, 4H, J=7.06, 2x CH <sub>2</sub> , 1-H, 3-H); 6.67 (s, 4H, 4x CH, 2x3'-H, 2x4'-H)						
Elementaranalyse	Ber.:	C 56.4	H 4.3	N 12.0			
	Gef.:	C 56.5	H 4.4	N 12.0			

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	3160 (w)	3080 (m)	2980 (w)	2940 (w)	1700 (s)	1585 (w)
	1460 (s)	1410 (s)	1385 (s)	1355 (m)	1335 (m)	1295 (m)
	1275 (w)	1185 (s)	1155 (m)	1105 (w)	1070 (w)	1020 (w)
	915 (m)	850 (s)	800 (m)	700 (s)		

12.5.2.2 1,4-Bis(maleinimido)butan (**30**)

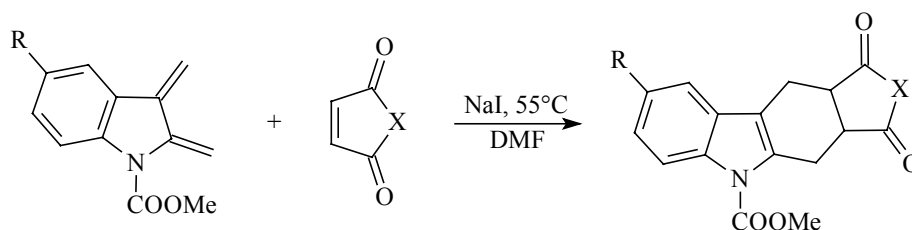
Summenformel:	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$						
Molekulargewicht:	248.08						
Einsatzmengen:	Verbindung <b>28</b> :	2 g	12 mmol				
	1,4-Diaminobutan:	440 mg	5 mmol				
Ausbeute:	558 mg (45% d. Th.)						
Schmelzpunkt:	194°C (EtAc)		194°C (EtAc) <sup>[136]</sup>				
	(gelblich-weißer Feststoff)		(gelblich-weißer Feststoff)				
EI-MS; m/z (%):	248.1	(8.90)	167.0	(10.50)	138.1	(35.44)	
	82.1	(23.13)	70.8	(8.08)	66.8	(21.56)	
<sup>1</sup> H-NMR; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	1.55 (p, 4H, 2x $\text{CH}_2$ , 2-H, 3-H); 3.51 (t, 4H, $J=7.28$ , 2x $\text{CH}_2$ , 1-H, 4-H); 6.66 (s, 4H, 4xCH, 2x3'-H, 2x4'-H)						
Elementaranalyse	Ber.:	C	58.10	H	4.88	N	11.29
	Gef.:	C	58.22	H	4.93	N	11.41
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	3160 (w)	3090 (m)	2960 (w)	2930 (w)	1700 (s)	1580 (w)	
	1445 (s)	1405 (s)	1365 (s)	1345 (m)	1315 (w)	1285 (m)	
	1215 (w)	1135 (s)	1060 (w)	1020 (m)	990 (w)	885 (m)	
	850 (s)	790 (m)	700 (s)				

12.5.2.3 1,12-Bis(maleinimido)dodekan (**31**)

Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>						
Molekulargewicht:	360.45						
Einsatzmengen:	Verbindung <b>28</b> :	2 g	12 mmol				
	1,12-Diaminododekan:	440 mg	5 mmol				
Ausbeute:	1.08 g (60% d.Th)						
Schmelzpunkt:	112°C (EtAc)	111.5-113°C <sup>[137]</sup>					
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	0.94-1.00 (m, 16H, 8CH <sub>2</sub> , 3-H, 10-H, 5-H, 8-H, 4-H, 9-H, 6-H, 7-H); 1.35 (q, 4H, 2xCH <sub>2</sub> , 2-H, 11-H); 3.51 (t, 4H, J=7.28, 2xCH <sub>2</sub> , 1-H, 12-H); 6.66 (s, 4H, 4xCH, 2x3'-H, 2x4'-H)						
Elementaranalyse	Ber.:	C	66.64	H	7.83	N	7.77
	Gef.:	C	66.73	H	7.91	N	7.82
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3110 (w)	3090 (m)	2920 (s)	2850 (m)	1700 (s)	1470 (m)	
	1450 (m)	1420 (s)	1375 (m)	1345 (m)	1305 (w)	1280 (w)	
	1240 (m)	1205 (m)	1190 (m)	1130 (m)	990 (w)	925 (w)	
	840 (s)	770 (w)	700 (s)				

## 12.6 [4+2]-Cycloaddition von *in situ* erzeugten N-Methoxycarbonyl-2,3-indolchinodimethanen mit cyclischen Dienophilen

### 12.6.1 Reaktion mit cyclischen Maleinsäurederivaten

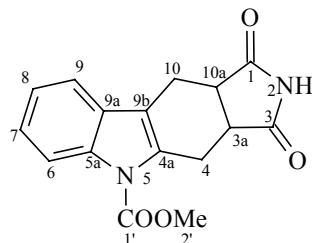


R = H, OMe, Br, CN  
X = NH, O

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole aus den Verbindungen **20**, **22**, **21** und **23** und den Dienophilen Maleinimid und Maleinsäureanhydrid:

Die Dienvorstufe und das Dienophil werden im Verhältnis 1:1 in abs. DMF bzw. DME gelöst, unter Schutzgas auf 50-55°C erhitzt und dann 10 mg NaI (Katalysator) zugegeben. Die Lösung verfärbt sich sofort rötlich-braun. Nach 3h ist die Reaktion beendet, die Reaktionslösung wird abgekühlt, im Vakuum eingedunstet, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung mehrmals ausgeschüttelt, bis sich die Lösung entfärbt. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte werden vereinigt und im Vakuum bis zur Trockene eingedunstet. Die weitere Aufarbeitung erfolgte mittels Umkristallisation aus n-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

12.6.1.1 5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a*H*-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion  
(32)

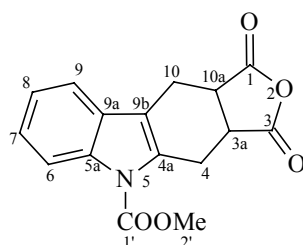


Summenformel:	$C_{16}H_{14}N_2O_4$
Molekulargewicht:	298.29
Einsatzmengen:	Verbindung <b>20</b> : 1.33 g (3.7 mmol) Maleinimid: 352 mg (3.7 mmol)
Ausbeute:	916 mg (83% d. Th.)
Schmelzpunkt:	192°C (n-Hexan)
EI-MS; m/z (%):	298.4 ( $M^+$ , 100) 200.9 (34.67) 168.0 (16.46) 166.9 (31.47) 166.0 (15.78) 157.0 (15.52) 143.0 (11.40) 142.2 (10.33) 115.2 (11.56) 97.2 (11.53)
$^1H$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, DMSO- $d_6$ )	2.86-2.95 (dd, 1H, $J=8.73$ , $J=2.93$ , $CH_2$ -H, 10-H); 3.15-3.43 (m, 4H, 2xCH, 2x $CH_2$ -H, 10a-H, 3a-H, 10-H, 4-H); 3.63 (dd, 1H, $J=17.39$ , $CH_2$ -H, 4-H); 4.01 (s, 3H, $COOCH_3$ ); 7.19-7.29 (m, 2H, 2xCH, 7-H, 8-H); 7.41 (dd, 1H, $J=8.72$ , $J=1.43$ , CH, 9-H); 8.09 (dd, 1H, $J=8.00$ , CH, 6-H); 11.12 (bs, 1NH)
$^{13}C$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (75 MHz, DMSO- $d_6$ )	20.3 ( $CH_2$ , C-10); 23.1 ( $CH_2$ , C-4); 39.9 (CH, C-10a); 40.9 (CH, C-3a); 53.7 ( $CH_3$ , $COOCH_3$ ); 115.1 (Cq); 115.6 (CH); 117.8 (CH); 123.2 (CH); 124.4 (CH); 128.5 (Cq); 132.8 (Cq); 136.0 (Cq); 152.2 (Cq, $COOCH_3$ ); 180.0 (Cq, C=O); 180.1 (Cq, C=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	2975 (w)	2900 (w)	1780 (s)	1700 (s)	1440 (s)
	1405 (s)	1360 (s)	1315 (s)	1270 (m)	1220 (s)
	1190 (m)	1160 (w)	1140 (m)	1120 (m)	1100 (s)
	1040 (w)	1020 (w)	830 (s)	770 (w)	760 (s)
	740 (s)	690 (s)			

Elementaranalyse:	Ber.:	C	64.42	H	4.73	N	9.39
	Gef.:	C	64.68	H	4.78	N	9.42

### 12.6.1.2 5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-furo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (33)



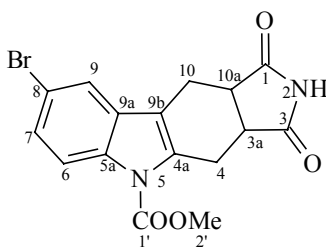
Summenformel:	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5$			
Molekulargewicht:	299.28			
Einsatzmengen:	Verbindung <b>20</b> : 1.33 g (3.7 mmol)			
	Maleinsäuranhydrid: 355 mg (3.7 mmol)			
Ausbeute:	963 mg (87% d. Th.)			
Schmelzpunkt:	138°C (n-Hexan)			
EI-MS; m/z (%):	299.2 ( $\text{M}^+$ , 100)	271.1 (18.39)	226.2 (29.54)	194.0 (40.10)
	193.2 (73.14)	191.9 (17.82)	191.1 (14.27)	166.9 (25.88)
	166.1 (21.83)	143.1 (14.96)	115.2 (12.52)	97.3 (10.42)
	86.3 (60.12)	84.2 (100)		
$^1\text{H-NMR}$ ; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ )	2.82-2.93 (dd, 1H, $J=8.73$ , $J=2.93$ , $\text{CH}_2\text{-H}$ , 10-H); 3.20-3.41 (m, 4H, 2xCH, 2x $\text{CH}_2\text{-H}$ , 10a-H, 3a-H, 10-H, 3-H); 3.61 (dd, 1H, $J=17.39$ , $\text{CH}_2\text{-H}$ , 4-H); 4.00 (s, 3H, $\text{COOCH}_3$ ); 7.20-7.30 (m, 2H); 7.44 (dd, 1H, $J=8.72$ , $J=1.43$ ); 8.12 (dd, 1H, $J=8.00$ )			

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 20.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 23.2 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 40.0 ( $\text{CH}$ , C-10a); 40.7 ( $\text{CH}$ , C-3a); 53.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ ); 115.2 (Cq); 115.7 ( $\text{CH}$ ); 117.9 ( $\text{CH}$ ); 123.4 ( $\text{CH}$ ); 124.3 ( $\text{CH}$ ); 128.6 (Cq); 132.7 (Cq); 136.2 (Cq); 152.4 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 183.3 (Cq,  $\text{C}=\text{O}$ ); 184.1 (Cq,  $\text{C}=\text{O}$ )

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2975 (w) 2900 (w) 1780 (s) 1700 (s) 1440 (s)  
 1405 (s) 1360 (s) 1315 (s) 1270 (m) 1220 (s)  
 1190 (m) 1160 (w) 1140 (m) 1120 (m) 1100 (s)  
 1040 (w) 1020 (w) 830 (s) 770 (w) 760 (s)  
 740 (s) 690 (s)

Elementaranalyse: Ber.: C 64.21 H 4.38 N 4.68  
 Gef.: C 64.32 H 4.44 N 4.70

12.6.1.3 8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion (**34**)



Summenformel:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4$

Molekulargewicht: 377.19

Einsatzmengen: Verbindung **22**: 1.63 g (3.7 mmol)  
 Maleinimid: 552mg (3.7 mmol)

Ausbeute: 1.26 g (90% d. Th.)

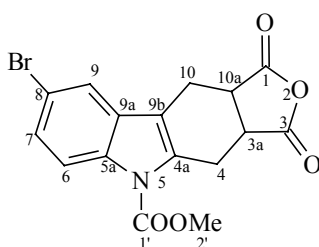
Schmelzpunkt: 128°C (n-Hexan)

EI-MS; m/z (%): 379.0 (98.83) 377.2 ( $\text{M}^+$ ; 100.0) 397.1 (68.78) 338.3 (34.75)  
 299.8 (24.23) 241.3 (10.47) 96.8 (38.67)



$^1\text{H-NMR}$ ; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, DMSO- $d_6$ )	2.82 (dd, 1H, $J=8.27$ , $J=15.68$ , $\text{CH}_2\text{-H}$ , 10-H); 3.06 (dd, 1H, $J=3.19$ , $J=15.72$ , $\text{CH}_2\text{-H}$ , 10-H); 3.16 (dd, 1H, $J=8.48$ , $J=17.64$ , $\text{CH}_2\text{-H}$ , 4-H); 3.15-3.43 (m, 2H, 2xCH, 10a-H, 3a-H); 3.64 (dd, 1H, $J=2.98$ , $J=17.79$ , $\text{CH}_2\text{-H}$ , 4-H); 3.99 (s, 3H, $\text{COOCH}_3$ ); 7.39 (dd, 1H, $J=2.18$ , $J=8.80$ , CH, 7-H); 7.75 (d, 1H, $J=2.21$ , CH, 9-H); 7.93 (dd, 1H, $J=8.84$ , CH, 6-H); 11.15 (bs, 1NH)
$^{13}\text{C-NMR}$ ; $\delta$ [ppm]: (75 MHz, DMSO- $d_6$ )	20.3 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 23.4 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 38.4 (CH, C-10a); 39.6 (CH, C-4a); 53.9 ( $\text{COOCH}_3$ ); 114.3 (Cq); 116.7 (Cq); 117.1 (CH, C-6); 120.7 (CH, C-9); 127.1 (CH, C-7); 130.2 (Cq); 134.1 (Cq); 134.8 (Cq); 151.9 (Cq, $\text{COOMe}$ ); 179.1 (Cq, C=O); 179.2 (Cq, C=O)
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	3100 (w) 2960 (w) 1785 (m) 1735 (s) 1710 (s) 1605 (w) 1460 (m) 1440 (s) 1400 (w) 1370 (s) 1335 (s) 1275 (w) 1255 (w) 1235 (m) 1200 (w) 1175 (w) 1140 (s) 1130 (m) 1060 (m) 1020 (m) 970 (w) 860 (w) 820 (w) 805 (m) 790 (w) 765 (m)
Elementaranalyse:	Ber.: C 50.95 H 3.42 N 7.43 Gef.: C 50.82 H 3.41 N 7.40

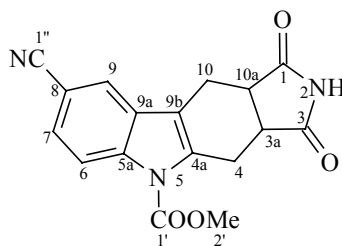
#### 12.6.1.4 8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-furo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion (35)



Summenformel:	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_5$
Molekulargewicht:	378.17
Einsatzmengen:	Verbindung <b>22</b> : 1.63 g (3.7 mmol) Maleinsäuranhydrid: 355mg (3.7 mmol)
Ausbeute:	1.18 g (84% d. Th.)

Schmelzpunkt:	137°C (n-Hexan)
EI-MS; m/z (%):	380.0 (98.67) 378.1 (M <sup>+</sup> , 100.0) 298.4 (67.98) 267.3 (9.78) 239.3 (45.87) 200.1 (28.26) 141.7 (10.87) 98.2 (17.89)
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	2.84 (dd, 1H, <i>J</i> =8.21, <i>J</i> =15.78, CH <sub>2</sub> -H, 10-H); 3.09 (dd, 1H, <i>J</i> =2.97, <i>J</i> =15.81, CH <sub>2</sub> -H, 10-H); 3.19 (dd, 1H, <i>J</i> =8.28, <i>J</i> =17.46, CH <sub>2</sub> -H, 4-H); 3.19-3.41 (m, 2H, 2xCH, 10a-H, 3a-H); 3.64 (dd, 1H, <i>J</i> =3.01, <i>J</i> =17.81, CH <sub>2</sub> -H, 4-H); 4.01 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.41 (dd, 1H, <i>J</i> =2.18, <i>J</i> =8.84, CH, 7-H); 7.75 (d, 1H, <i>J</i> =2.16, CH, 9-H); 7.93 (dd, 1H, <i>J</i> =8.80, CH, 6-H)
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	20.4 (CH <sub>2</sub> , C-10); 23.5 (CH <sub>2</sub> , C-4); 38.3 (CH, C-10a); 39.5 (CH, C-4a); 53.8 (COOCH <sub>3</sub> ); 114.2 (Cq); 116.6 (Cq); 117.2 (CH, C-6); 120.7 (CH, C-9); 127.2 (CH, C-7); 130.1 (Cq); 134.2 (Cq); 134.7 (Cq); 151.8 (Cq, C=O); 180.3 (Cq, C=O); 180.5 (Cq, C=O)
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3060 (w) 2905 (w) 2840 (w) 1740 (s) 1705 (s) 1645 (s) 1590 (w) 1460 (s) 1440 (s) 1395 (m) 1365 (s) 1335 (m) 1280 (m) 1250 (m) 1210 (s) 1150 (s) 1105 (w) 1060 (m) 1040 (w) 1015 (w) 995 (w) 965 (w) 945 (w) 930 (w) 865 (w) 805 (m) 760 (m)

12.6.1.5 8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a*H*-pyrrolo[3,4-*b*]-carbazol-1,3-dion (**36**)

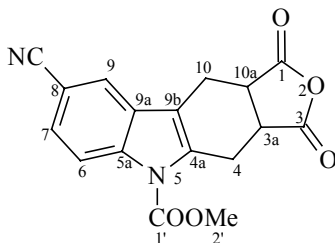


Summenformel:	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Molekulargewicht:	323.30
Einsatzmengen:	Verbindung <b>23</b> : 1.43g (3.7 mmol) Maleinimid: 552 mg (3.7 mmol)

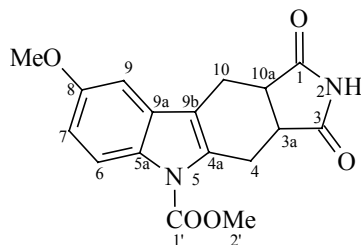
---

Ausbeute:	825 mg (69% d. Th.)
Schmelzpunkt:	158°C
EI-MS; m/z (%):	323.3 (M <sup>+</sup> , 100.0) 297.5 (23.22) 264.1 (5.37) 238.5 (38.79) 166.9 (45.78) 107.8 (17.68) 97.4 (12,48)
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	2.91-2.98 (dd, 1H, CH <sub>2</sub> -H, 10-H); 3.21-3.46 (m, 4H, 2xCH, 2xCH <sub>2</sub> -H, 10a-H, 3a-H, 10-H, 3-H); 3.63 (dd, 1H, J=17.39, CH <sub>2</sub> -H, 4-H); 3.99 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.55 (dd, 1H, J=7.47, J=1.62, 7-H); 7.76 (d, 1H, J=1.59, 9-H); 8.15 (d, 1H, J=7.53, 6-H); 10.23 (bs, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	19.6 (CH <sub>2</sub> , C-10); 22.9 (CH <sub>2</sub> , C-4); 39.5 (CH, C-10a); 40.3 (CH, C-4a); 54.7 (COOCH <sub>3</sub> ); 105.7 (Cq, C≡N); 115.0 (Cq); 116.5 (CH, C-6); 119.8 (Cq); 123.3 (CH, C-9); 127.4 (CH, C-7); 128.7 (Cq); 136.4 (Cq); 137.4 (Cq); 151.5 (Cq, COOCH <sub>3</sub> ); 181.0 (Cq, C=O); 181.1 (Cq, C=O)
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3050 (w) 2960 (w) 2900 (w) 2215 (m) 1780 (m) 1720 (s) 1620 (w) 1465 (m) 1440 (s) 1405 (m) 1370 (s) 1330 (s) 1315 (m) 1285 (w) 1270 (w) 1230 (m) 1185 (m) 1130 (m) 1020 (w) 830 (m) 775 (m)
Elementaranalyse:	Ber.: C 63.16 H 4.05 N 13.00 Gef.: C 62.98 H 4.06 N 12.98

12.6.1.6 8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-furo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion (**37**)

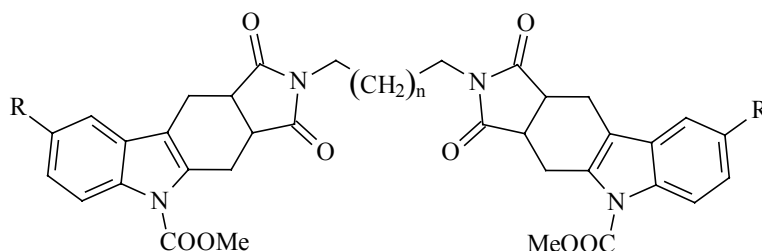


Summenformel:	$C_{17}H_{12}N_2O_5$
Molekulargewicht:	324.29 (n-Hexan)
Einsatzmengen:	Verbindung <b>23</b> : 1.43 g (3.7 mmol) Maleinsäuranhydrid: 355 mg (3.7 mmol)
Ausbeute:	756 mg (63% d. Th.)
Schmelzpunkt:	142°C
EI-MS; m/z (%):	324.3 ( $M^+$ , 100.0) 298.4 (17.89) 265.3 (7.68) 238.5 (29.16) 167.1 (37.49) 107.8 (12.37) 98.1 (12.67)
$^1H$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, DMSO- $d_6$ )	2.91-2.98 (dd, 1H, $J=8.96$ , $J=2.53$ , $CH_2$ -H, 10-H); 3.15-3.43 (m, 4H, 2xCH, 2x $CH_2$ -H, 10a-H, 3a-H, 10-H, 3-H); 3.63 (dd, 1H, $J=17.57$ , $CH_2$ -H, 4-H); 4.01 (s, 3H, $COOCH_3$ ); 7.53 (dd, 1H, $J=7.50$ , $J=1.54$ , 7-H); 7.78 (d, 1H, $J=1.53$ , 9-H); 8.15 (d, 1H, $J=7.53$ , 6-H)
$^{13}C$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (75 MHz, DMSO- $d_6$ )	19.5 ( $CH_2$ , C-10); 22.6 ( $CH_2$ , C-4); 39.4 (CH, C-10a); 40.5 (CH, C-4a); 54.3 ( $COOCH_3$ ); 105.9 (Cq, $C\equiv N$ ); 115.2 (Cq); 116.3 (CH, C-6); 119.6 (Cq); 123.2 (CH, C-9); 127.2 (CH, C-7); 128.5 (Cq); 136.6 (Cq); 137.7 (Cq); 151.4 (Cq, $COOCH_3$ ); 181.5 (Cq, C=O); 181.7 (Cq, C=O)
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $cm^{-1}$ ]:	3040 (w) 2940 (w) 2880 (w) 2210 (m) 1740 (m) 1700 (s) 1610 (w) 1465 (s) 1440 (s) 1400 (m) 1365 (s) 1330 (m) 1320 (m) 1285 (w) 1250 (m) 1215 (m) 1185 (m) 1130 (m) 1040 (w) 970 (w) 900 (w) 820 (w) 765 (w)

12.6.1.7 8-Methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion (**38**)

Summenformel:	$C_{17}H_{16}N_2O_5$
Molekulargewicht:	328.23
Einsatzmengen:	Verbindung <b>21</b> : 1.45 g (3.7 mmol) Maleinimid: 352 mg (3.7 mmol)
Ausbeute:	741 mg (61% d. Th.)
Schmelzpunkt:	148°C (n-Hexan)
EI-MS; m/z (%):	328.1 ( $M^+$ , 100.0) 313.0 (56.34) 284.9 (15.76) 268.8 (12.89) 253.7 (11.67) 231.2 (34.65) 226.1 (8.34) 216.0 (12.78) 187.3 (9.31) 128.9 (5.78) 97.1 (10.21)
$^1H$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, DMSO- $d_6$ )	2.96-3.13 (dd, 2H, 2CH <sub>2</sub> - <u>H</u> , 10-H, 4-H); 3.31-3.45 (m, 3H, 2xCH, 2x CH <sub>2</sub> - <u>H</u> , 10a-H, 3a-H, 10-H); 3.65 (dd, 1H, $J=6.93$ , $J=2.60$ , CH <sub>2</sub> - <u>H</u> , 4-H); 3.84 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.98 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.05 (d, 1H, $J=9.12$ , 7-H); 7.94 (s, 1H, 9-H); 8.00 (d, 1H, $J=9.07$ , 6-H), 10.11 (bs, 1H, 1NH)
$^{13}C$ -NMR; $\delta$ [ppm]: (75 MHz, DMSO- $d_6$ )	21.3 (CH <sub>2</sub> , C-10); 23.2 (CH <sub>2</sub> , C-4); 36.1 (CH, C-10a); 40.4 (CH, C-4a); 54.3 (COO <u>C</u> H <sub>3</sub> ); 57.3 (OCH <sub>3</sub> ); 109.6 (CH); 115.1 (Cq); 115.3 (2CH); 127.8 (Cq); 131.2 (Cq); 136.7 (Cq); 151.5 (Cq, <u>C</u> OOCH <sub>3</sub> ); 152.1 (Cq, C-8); 181.1 (Cq, C=O); 181.2 (Cq, C=O)
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3060 (w) 2950 (w) 2875 (w) 2215 (m) 1735 (m) 1705 (s) 1615 (w) 1470 (s) 1435 (s) 1405 (m) 1370 (m) 1335 (m) 1320 (m) 1290 (w) 1245 (s) 1210 (m) 1195 (m) 1135 (m) 1040 (w) 965 (w) 900 (w) 820 (w) 765 (w)

## 12.6.2 Reaktion mit cyclischen Bismaleinderivaten



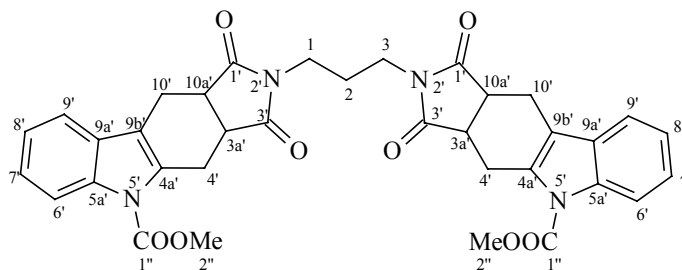
n: 1, 2, 10

R -H, -OMe, -Br, -CN

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der Monotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole aus den Verbindungen **20**, **22**, **21** und **23** und den Bisdienophilen 1,3-Bismaleinimidopropan, 1,4-Bismaleinimidobutan, 1,12-Bismaleinimidododekan:

Die Dienvorstufe und das Dienophil werden im Verhältnis 2:1 in abs. DMF unter Schutzgas gelöst, auf 50-55°C erhitzt und dann werden 10 mg NaI (Katalysator) zugegeben. Die Lösung verfärbt sich sofort rötlich-braun. Nach ca. 3h Stunden ist die Reaktion beendet (Kontrolle: DC), die Reaktionslösung wird abgekühlt, im Vakuum eingeeengt und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Es wird mehrmals mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt, bis sich die Lösung entfärbt, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte werden vereinigt und im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt, der Rückstand wird säulenchromatographisch (Eluent: PE/EtAc = 1/2) aufgearbeitet.

12.6.2.1 1,3-Bis(5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion-2-yl)propan (**39**)



Summenformel:  $C_{35}H_{32}N_4O_8$

Molekulargewicht: 636.66

Einsatzmengen: Verbindung **20**: 1.0g (2.8 mmol)  
Verbindung **29**: 324mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 776mg (87% d.Th.)

Schmelzpunkt: 119°C (EtAc)

FD-MS; m/z (%): 636.7 (100)

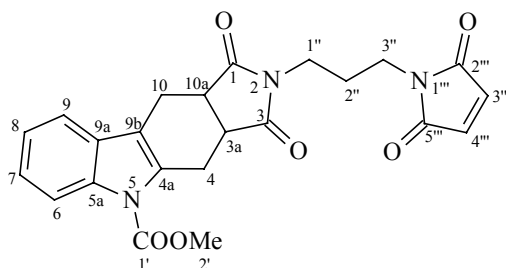
$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 1.24 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ , 2-H); 2.89-2.97 (m, 2H,  $2\times\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $2\times 10'\text{-H}$ ); 3.24-3.30 (m, 6H); 3.31 (t, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ , 1-H, 3-H); 3.33 (m, 2H); 3.89 (dd, 2H,  $J=16.91$ ,  $J=2.11$ ,  $2\times\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $2\times 4'\text{-H}$ ); 4.04 (s, 6H,  $2\times\text{COOCH}_3$ ); 7.21-7.27 (m, 4H,  $4\times\text{CH}$ ,  $2\times 7'\text{-H}$ ,  $2\times 8'\text{-H}$ ); 7.39 (dd, 2H,  $J=6.46$ ,  $J=2.14$ ,  $2\times\text{CH}$ ,  $2\times 9'\text{-H}$ ); 8.04 (d, 2H,  $J=6.65$ ,  $J=1.75$ ,  $2\times\text{CH}$ ,  $2\times 6'\text{-H}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 20.5 ( $2\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{C-}10'$ ); 23.2 ( $2\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{C-}4'$ ); 24.3 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 38.2 ( $2\text{CH}$ ,  $2\times\text{C-}10a'$ ); 38.7 ( $2\text{CH}_2$ , C-1, C-4); 39.7 ( $2\text{CH}$ ,  $2\times\text{C-}3a'$ ); 53.7 ( $2\times\text{COOCH}_3$ ); 115.0 ( $2\text{Cq}$ ); 115.6 ( $2\text{CH}$ ); 117.0 ( $2\text{CH}$ ); 123.2 ( $2\text{CH}$ ); 124.4 ( $2\text{CH}$ ); 128.4 ( $2\text{Cq}$ ); 132.8 ( $2\text{Cq}$ ); 135.9 ( $2\text{Cq}$ ); 152.2 ( $2\text{Cq}$ ,  $2\times\text{COOCH}_3$ ); 179.2 ( $2\text{Cq}$ ,  $2\times\text{C=O}$ ); 179.5 ( $2\text{Cq}$ ,  $2\times\text{C=O}$ )

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2975 (w)	2900 (w)	1780 (s)	1700 (s)	1440 (s)
	1405 (s)	1360 (s)	1315 (s)	1270 (m)	1220 (s)
	1190 (m)	1160 (w)	1140 (m)	1120 (m)	1100 (s)
	1040 (w)	1020 (w)	830 (s)	770 (w)	760 (s)
	740 (s)	690 (s)			

Elementaranalyse:	Ber.:	C	66.03	H	5.07	N	8.80
	Gef.:	C	66.27	H	5.12	N	8.83

12.6.2.2 2-(3-Maleinimido-propanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo [3,4-*b*]carbazol-1,3-dion (**40**)



Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Molekulargewicht:	435.43
Einsatzmengen:	Verbindung <b>20</b> : 1.0g (2.8 mmol) Verbindung <b>29</b> : 324mg (1.4 mmol)
Ausbeute:	61 mg (10% d.Th.)
Schmelzpunkt:	168°C (EtAc)
EI-MS; m/z (%):	434.9 (M <sup>+</sup> , 84.33) 376.3 (19.27) 200.5 (40.33) 193.4 (67.22) 166.8 (85.49) 143.9 (21.39) 139.7 (46.23) 109.5 (28.39) 97.2 (9.31) 81.8 (10.86)
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1.21 (q, 2H, CH <sub>2</sub> , 2''-H); 2.87-2.94 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -H, 10-H); 3.22-3.51 (m, 8H, 2CH <sub>2</sub> -H, 2CH, 2CH <sub>2</sub> , 4-H, 10-H, 3a-H, 10a-H, 1''-H, 3''-H); 3.71 (dd, 1H, J=16.91, J=2.03, CH <sub>2</sub> -H, 4-H); 4.04 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 6.67 (s, 2H, 2CH, 3'''-H, 4'''-H); 7.22-7.28 (m, 2H, 2CH, 7-H, 8-H); 7.39 (dd, 1H, J=6.46, J=2.14, CH, 9-H); 8.04 (dd, 1H, J=6.65, J=1.97, CH, 6'-H)

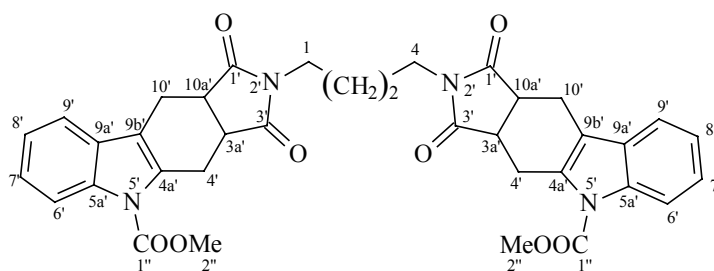


$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 20.3 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 23.2 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 26.3 ( $\text{CH}_2$ , C-2''); 35.0 ( $\text{CH}_2$ ); 36.4 ( $\text{CH}_2$ ); 38.7 ( $\text{CH}$ , C-10a'); 39.6 ( $\text{CH}$ , C-3a'); 53.7 ( $\text{COOCH}_3$ ); 115.1 (Cq); 115.6 ( $\text{CH}$ ); 117.8 ( $\text{CH}$ ); 123.1 ( $\text{CH}$ ); 124.4 ( $\text{CH}$ ); 128.4 (Cq); 132.7 (Cq); 134.1 (2CH, C-3''', C-4'''); 136.0 (Cq); 152.2 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 170.8 (2C=O, C-2''', C-5'''); 179.2 (Cq, C=O); 179.5 (Cq, C=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3035 (w)	2905 (w)	1785 (s)	1705 (s)	1435 (s)
1405 (m)	1365 (s)	1315 (m)	1270 (m)	1220 (s)
1185 (m)	1155 (w)	1140 (m)	1120 (m)	1100 (s)
1040 (w)	1020 (w)	830 (s)	770 (w)	760 (s)
740 (s)	690 (s)			

12.6.2.3 1,4-Bis(5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion-2-yl)butan (**41**)



Summenformel:  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8$

Molekulargewicht: 650.69

Einsatzmengen: Verbindung **20**: 1.0g (2.8 mmol)  
Verbindung **30**: 347mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 619mg (68% d.Th.)

Schmelzpunkt: 197°C (EtAc)

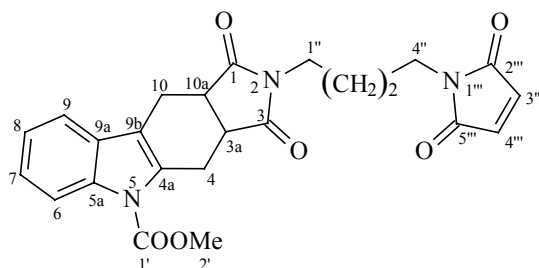
FD-MS; m/z (%): 650.7 (100)

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 1.17 (q, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 1-H, 4-H); 2.86-2.95 (m, 2H, 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x10'-H); (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.18-3.28 (m, 6H); 3.31 (t, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 1-H, 4-H); 3.33 (m, 2H); 3.89 (dd, 2H,  $J=16.91$ ,  $J=2.11$ , 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x4'-H); 4.04 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 7.22-7.26 (m, 4H, 4xCH, 2x7'-H, 2x8'-H); 7.41 (dd, 2H,  $J=6.46$ ,  $J=2.14$ , 2xCH, 2x9'-H); 8.07 (d, 2H,  $J=6.65$ ,  $J=1.75$ , 2xCH, 2x6'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 20.5 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-10'); 23.3 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4'); 24.3 (2CH<sub>2</sub>, C-2, C-3); (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 38.2 (2CH, 2xC-10a'); 38.7 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-4); 39.7 (2CH, 2xC-3a'); 53.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 115.0 (2Cq); 115.6 (2CH); 117.8 (2CH); 123.2 (2CH); 124.4 (2CH); 128.4 (2Cq); 132.8 (2Cq); 136.0 (2Cq); 152.2 (2Cq, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 179.2 (2Cq, 2xC=O); 179.5 (2Cq, 2xC=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2960 (w)	2860 (w)	1780 (s)	1720 (s)	1460 (s)
	1445 (s)	1400 (s)	1375 (s)	1330 (s)	1220 (s)
	1190 (w)	1140 (s)	1120 (m)	1040 (m)	1020 (w)
	760 (m)	750 (m)			

12.6.2.4 2-(4-Maleinimido-butanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion (**42**)



Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Molekulargewicht: 449.46

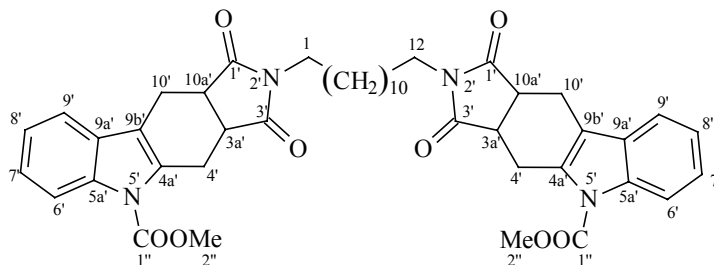
Einsatzmengen: Verbindung **20**: 1.0g (2.8 mmol)  
Verbindung **30**: 347mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 126 mg (20 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 172°C (EtAc)

---

EI-MS; m/z (%):	449.1 (M <sup>+</sup> , 37.36)	389.9 (19.27)	295.7 (23.57)	251.2 (52.59)	
	226.8 (20.79)	193.5 (77.47)	167.6 (88.40)	156.9 (27.65)	
	143.6 (47.89)	129.7 (33.35)	114.5 (20.27)	109.5 (30.46)	
	84.4 (20.24)				
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1.13-1.49 (m, 4H, 2CH <sub>2</sub> , 1''-H, 4''-H); 2.86-2.95 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -H, 10-H); 3.16-3.33 (m, 8H, 2CH <sub>2</sub> -H, 2CH, 2CH <sub>2</sub> , 4-H, 10-H, 3a-H, 10a-H, 1''-H, 4''-H); 3.84 (dd, 1H, J=16.84, J=1.98, CH <sub>2</sub> -H, 4-H); 4.01 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 6.67 (s, 2H, 2CH, 3'''-H, 4'''-H); 7.22-7.26 (m, 2H, 2CH, 7-H, 8-H); 7.41 (dd, 1H, J=6.46, J=2.14, CH, 9-H); 8.07 (d, 1H, J=6.55, J=1.87, CH, 6-H)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	20.4 (CH <sub>2</sub> , C-10); 23.3 (CH <sub>2</sub> , C-4); 24.3 (CH <sub>2</sub> ); 24.7 (CH <sub>2</sub> ); 38.2 (CH, C-10a); 38.7 (CH <sub>2</sub> ); 39.1 (CH <sub>2</sub> ); 39.7 (CH, C-3a); 53.7 (COOCH <sub>3</sub> ); 115.0 (Cq); 115.6 (CH); 117.8 (CH); 123.2 (CH); 124.4 (CH); 128.4 (Cq); 132.8 (Cq); 134.2 (2CH, C-3''', C-4'''); 136.0 (Cq); 152.2 (Cq, COOCH <sub>3</sub> ); 171.0 (2Cq, 2C=O, C-2''', C-5'''); 179.2 (Cq, C=O); 179.5 (Cq, C=O)				
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2960 (w)	2860 (w)	1780 (s)	1720 (s)	1460 (s)
	1445 (s)	1400 (s)	1375 (s)	1330 (s)	1220 (s)
	1190 (w)	1140 (s)	1120 (m)	1040 (m)	1020 (w)
	760 (m)	750 (m)			

12.6.2.4.1 1,12-Bis(5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion-2-yl)dodekan (**43**)

 Summenformel:  $C_{44}H_{50}N_4O_8$ 

Molekulargewicht: 762.90

 Einsatzmengen: Verbindung **20**: 1.0g (2.8 mmol)  
 Verbindung **31**: 505mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 566mg (53% d.Th.)

Schmelzpunkt: 58 °C (EtAc)

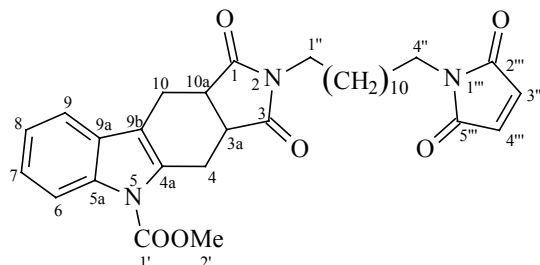
FD-MS; m/z (%): 762.9 (100)

 $^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 0.93-1.13 (m, 12H, 6xCH<sub>2</sub>); 1.21-1.29 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 6-H, 7-H); 1.33-1.43 (q, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2-H, 11-H); 2.88-2.95 (m, 2H, 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x10<sup>4</sup>-H); 3.20-3.41 (m, 12H, 2xCH<sub>2</sub>, 4xCH<sub>2</sub>-H, 4xCH, 1-H, 12-H, 2x10<sup>4</sup>-H, 2x4<sup>4</sup>-H, 10a<sup>4</sup>-H, 3a<sup>4</sup>-H); 3.93 (dd, 2H,  $J=16.94$ ,  $J=2.13$ , 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x4<sup>4</sup>-H); 4.04 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 7.22-7.29 (m, 4H, 4xCH, 2x7<sup>4</sup>-H, 2x8<sup>4</sup>-H); 7.42 (dd, 2H,  $J=6.59$ ,  $J=1.98$ , 2xCH, 2x9<sup>4</sup>-H); 8.09 (d, 2H,  $J=7.06$ ,  $J=1.50$ , 2xCH, 2x6<sup>4</sup>-H)

 $^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 20.6 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-10<sup>4</sup>); 23.4 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4<sup>4</sup>); 26.5 (2CH<sub>2</sub>, C-3, C-10); 26.9 (2CH<sub>2</sub>, C-2, C-11); 27.5 (2CH<sub>2</sub>); 29.1 (2CH<sub>2</sub>); 29.3 (2CH<sub>2</sub>); 29.5 (2CH, 2xC-10a<sup>4</sup>); 29.7 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-12); 38.8 (2CH, 2xC-3a<sup>4</sup>); 53.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 115.1 (2Cq); 115.6 (2CH); 117.8 (2CH); 123.2 (2CH); 124.4 (2CH); 128.4 (2Cq); 132.8 (2Cq); 136.0 (2Cq); 152.2 (2Cq, 2xC=O); 179.4 (2Cq, 2xC=O); 179.6 (2Cq, 2xC=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2920 (m)	2840 (m)	1740 (s)	1700 (s)	1460 (m)
	1440 (m)	1400 (m)	1365 (s)	1320 (m)	1220 (m)
	1140 (w)	1130 (w)	1120 (w)	770 (m)	745 (m)

Elementaranalyse:	Ber.:	C	69.27	H	6.61	N	7.34
	Gef.:	C	69.44	H	6.69	N	7.45

12.6.2.5 2-(4-Maleinimido-butanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion (**44**)Summenformel:  $C_{32}H_{39}N_3O_6$ 

Molekulargewicht: 561.67

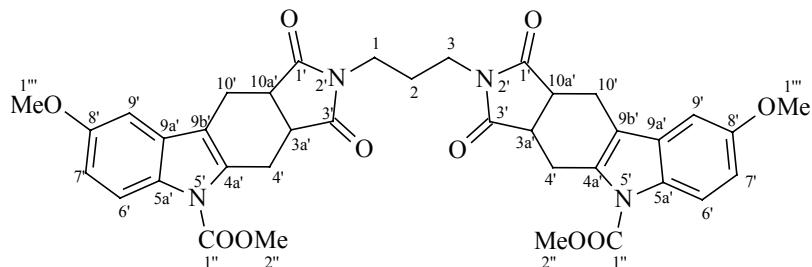
Einsatzmengen: Verbindung **20**: 1.0g (2.8 mmol)  
Verbindung **31**: 505mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 244mg (31% d.Th.)

Schmelzpunkt: 58°C (EtAc)

FD-MS;  $m/z$  (%): 561.7 (100) $^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 0.96-1.24 (m, 16H, 8xCH<sub>2</sub>); 1.36 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.56 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.91 (dd, 1H,  $J=16.81$ ,  $J=7.40$ , CH<sub>2</sub>-H); 3.16-3.51 (m, 8H, 2xCH<sub>2</sub>, 2x CH<sub>2</sub>-H, 2xCH); 3.93 (dd, 1H,  $J=16.99$ ,  $J=2.11$ , CH<sub>2</sub>-H); 4.03 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 6.66 (s, 2H, 2xCH); 7.19-7.29 (m, 2H, 2xCH); 7.41 (dd, 1H,  $J=6.84$ ,  $J=2.36$ , CH); 8.08 (d, 1H,  $J=6.88$ ,  $J=1.65$ , CH) $^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 20.6 (CH<sub>2</sub>, C-10); 23.4 (CH<sub>2</sub>, C-4); 26.5 (CH<sub>2</sub>); 26.8 (CH<sub>2</sub>); 27.5 (CH<sub>2</sub>); 28.6 (CH<sub>2</sub>); 29.0 (CH<sub>2</sub>); 29.1 (CH<sub>2</sub>); 29.3 (CH<sub>2</sub>); 29.5 (3CH<sub>2</sub>); 38.0 (CH<sub>2</sub>); 38.8 (CH, C-10a); 39.1 (CH<sub>2</sub>); 39.8 (CH, C-3a); 53.7 (COOCH<sub>3</sub>); 115.1 (Cq); 115.6 (CH); 117.8 (CH); 123.1 (CH); 124.4 (CH); 128.5 (Cq); 132.8 (Cq); 134.0 (2CH, C-3'', C-4''); 136.0 (Cq); 152.2 (Cq, COOCH<sub>3</sub>); 170.9 (2Cq, 2xC=O); 179.4 (Cq, C=O); 179.6 (Cq, C=O)IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:  
2920 (m)    2860 (m)    1740 (s)    1700 (s)    1440 (s)  
1400 (s)    1360 (s)    1315 (m)    1250 (w)    1210 (m)  
1180 (w)    1140 (w)    1105 (m)    1000(w)    820 (m)  
760 (m)    740 (m)    680 (m)

12.6.2.6 1,3-Bis(8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)propan (**45**)



Summenformel:  $C_{37}H_{36}N_4O_{10}$

Molekulargewicht: 696.71

Einsatzmengen: Verbindung **21**: 1.1g (2.8 mmol)  
Verbindung **29**: 324mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 566 mg (58% d. Th.)

Schmelzpunkt: 88°C (EtAc)

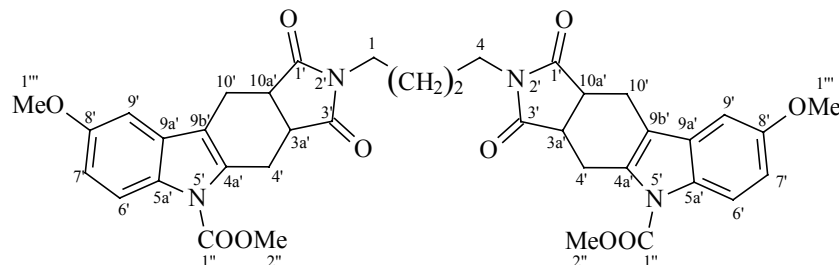
FD-MS; m/z (%): 696.7 (100)

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 0.80-0.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , 2-H); 3.20-3.37 (m, 14H, 2xCH, 3x $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ -H, 2x10a'-H, 2x4a'-H, 1-H, 3-H, 2x10'-H, 2x3'-H); 3.87 (dd, 2H, 2x $\text{CH}_2$ -H, 2x4'-H); 3.90 (s, 6H, 2x $\text{OCH}_3$ ) 4.03 (s, 6H, 2x $\text{COOCH}_3$ ); 6.83 (m, 2H, CH, 2x7'-H); 7.27 (m, 2H, 2CH, 2x9'-H); 8.03 (m, 2H, 2CH, 2x6'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 21.9 (2 $\text{CH}_2$ , 2xC-10'); 23.5 (2 $\text{CH}_2$ , 2xC-4'); 24.2 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 38.0 (2 $\text{CH}_2$ , C-1, C-3); 39.1 (2CH, 2xC-10a'); 39.3 (2CH, 2xC-3a'); 54.9 (2x $\text{COOCH}_3$ ); 57.3 (2x $\text{OCH}_3$ ); 102.4 (2Cq); 109.4 (4CH, 2xC-6', 2xC-9'); 114.7 (2CH, 2xC-7'); 115.5 (2Cq); 120.3 (2Cq); 128.1 (2Cq); 135.4 (2Cq); 151.8 (2Cq, 2x $\text{COOCH}_3$ ); 179.2 (2Cq, 2xC=O); 179.3 (2Cq, 2xC=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	2940 (w)	2840 (w)	1740 (s)	1700 (s)	1445 (s)
	1405 (s)	1370 (m)	1320 (w)	1275 (m)	1240 (w)
	1140 (s)	1120 (m)	1080 (m)	800 (w)	765 (w)

12.6.2.7 1,4-Bis(8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3a*H*-pyrrolo  
[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl)butan (**46**)



Summenformel:  $C_{38}H_{38}N_4O_{10}$

Molekulargewicht: 710.74

Einsatzmengen: Verbindung **21**: 1.1g (2.8 mmol)  
Verbindung **30**: 347mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 557mg (56% d.Th.)

Schmelzpunkt: 138°C (EtAc)

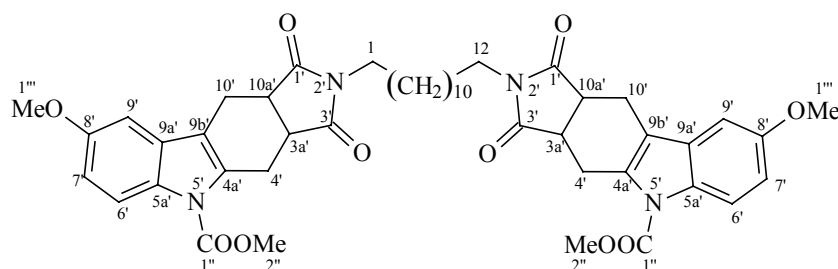
FD-MS;  $m/z$  (%): 710.5 (100)

$^1H$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 1.19-1.27 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 2-H, 3-H); 3.11-3.33(m, 14H, 4xCH, 6xCH<sub>2</sub>, 2CH<sub>2</sub>-H, 2x10a'-H, 2x3a'-H, 1-H, 3-H, 2x10'-H, 2x4'-CH<sub>2</sub>-H); 3.87 (dd, 2H, 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x4'-CH<sub>2</sub>-H); 3.90 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>); 4.03 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 6.86 (dd, 2H,  $J=9.12$ ,  $J=2.75$ , 2CH, 2x7'-H); 7.27 (m, 2H, 2CH, 2x9'-H); 8.03 (m, 2H, 2CH, 2x6'-H)

$^{13}C$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 21.9 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-10'); 23.5 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4'); 24.3 (2CH<sub>2</sub>, C-2, C-3); 38.1 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-4); 39.0 (2CH, 2xC-10a'); 39.3 (2CH, 2xC-3a'); 53.9 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 57.3 (2xOCH<sub>3</sub>); 102.4 (2Cq); 109.4 (4CH, 2xC-6', 2xC-9'); 114.6 (2CH, 2xC-7'); 115.5 (2Cq); 120.3 (2Cq); 128.1 (2Cq); 135.4 (2Cq); 151.7 (2Cq, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 179.2 (2Cq, 2xC=O); 179.3 (2Cq, 2xC=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2940 (w)	2840 (w)	1745 (s)	1700 (s)	1445 (s)
	1405 (s)	1370 (m)	1320 (w)	1265 (m)	1240 (w)
	1145 (s)	1120 (s)	1080 (m)	800 (w)	765 (w)

12.6.2.8 1,12-Bis(8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)dodekan (**47**)



Summenformel:  $C_{46}H_{54}N_4O_{10}$

Molekulargewicht: 822.96

Einsatzmengen: Verbindung **21**: 1.1g (2.8 mmol)  
Verbindung **31**: 505mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 680mg (59% d.Th.)

Schmelzpunkt: 198°C (EtAc)

FD-MS; m/z (%): 823.0 (100)

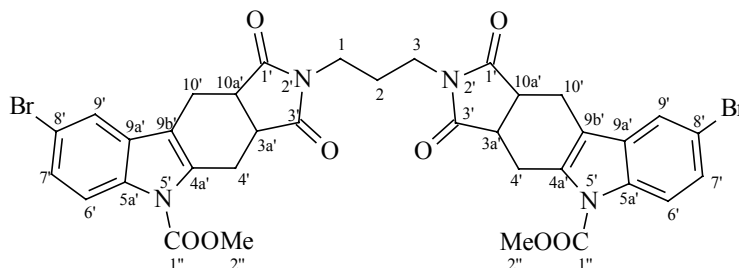
$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 0.94-1.34 (m, 16H, 8CH<sub>2</sub>, 3-H, 10-H, 5-H, 8-H, 4-H, 9-H, 6-H, 7-H); 1.37 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 2-H, 11-H); 2.88-3.33 (m, 6H, 2CH<sub>2</sub>, 2CH<sub>2</sub>-H, 2x10<sup>4</sup>-H, 2x4<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>-H); 3.37 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 1-H, 12-H); 3.66-3.92 (m, 12H, 2CH, 2CH<sub>2</sub>-H, 2OCH<sub>3</sub>, 2x10a<sup>4</sup>-H, 2x3a<sup>4</sup>-H, 2xCH<sub>2</sub>-H); 4.03 (s, 6H, 2COOCH<sub>3</sub>); 6.86 (m, 2H, 2CH, 2x7<sup>4</sup>-H); 7.28 (m, 2H, 2CH, 2x9<sup>4</sup>-H); 8.05 (m, 2H, 2CH, 2x6<sup>4</sup>-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 22.1 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-10<sup>4</sup>); 23.6 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4<sup>4</sup>); 26.4 (2CH<sub>2</sub>, C-3, C-10); 27.5 (2CH<sub>2</sub>, C-2, C-11); 29.0 (2CH<sub>2</sub>); 29.9 (2CH<sub>2</sub>); 39.1 (2CH, 2xC-10a<sup>4</sup>); 39.1 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-12); 39.4 (2CH, 2xC-3a<sup>4</sup>); 53.9 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 57.3 (2xOCH<sub>3</sub>); 104.0 (2Cq); 109.3 (4CH, 2xC-6<sup>4</sup>, 2xC-9<sup>4</sup>); 115.0 (2CH, 2xC-7<sup>4</sup>); 115.6 (2Cq); 120.4 (2Cq); 128.2 (2Cq); 138.2 (2Cq); 151.7 (2Cq, 2xC<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 179.2 (2Cq, 2xC=O); 179.3 (2Cq, 2xC=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2940 (w)	2840 (w)	1740 (s)	1700 (s)	1440 (m)
	1400 (m)	1360 (m)	1320 (w)	1270 (m)	1240 (w)
	1130 (s)	1090 (s)	800 (w)	760 (w)	



12.6.2.9 1,3-Bis(8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)propan (**48**)



Summenformel:  $C_{35}H_{30}Br_2N_4O_8$

Molekulargewicht: 794.45

Einsatzmengen: Verbindung **21**: 784mg (2.8 mmol)  
Verbindung **29**: 324mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 601mg (54% d.Th.)

Schmelzpunkt: 128°C (EtAc)

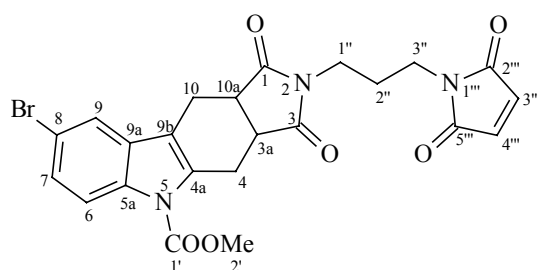
FD-MS; m/z (%): 794.4 (100)

$^1H$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 1.71-1.79 (m, 2H,  $CH_2$ , 2-H); 2.88 (dd, 2H,  $J=16.01$ ,  $J=7.84$ ,  $2 \times CH_2$ -H,  $2 \times 10^{\prime}$ -H); 3.13-3.37 (m, 12H,  $2 \times CH$ ,  $2 \times CH_2$ ,  $2 \times CH_2$ -H,  $2 \times 10a^{\prime}$ -H,  $2 \times 3a^{\prime}$ -H, 1-H, 3-H,  $2 \times 10^{\prime}$ -H,  $2 \times 3^{\prime}$ -H); 3.87 (dd, 2H,  $J=16.84$ ,  $J=2.34$ ,  $2 \times CH_2$ -H,  $2 \times 3^{\prime}$ -H); 4.05 (s, 6H,  $2 \times COOCH_3$ ); 7.32 (dd, 2H,  $J=8.84$ ,  $J=1.85$ ,  $2 \times 7^{\prime}$ -H); 7.54 (d, 2H,  $J=1.9$ ,  $2 \times 9^{\prime}$ -H); 7.96 (d, 2H,  $J=8.82$ ,  $2 \times 6^{\prime}$ -H)

$^{13}C$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 20.1 ( $2 \times CH_2$ ,  $2 \times C-10^{\prime}$ ); 23.2 ( $2 \times CH_2$ ,  $2 \times C-4^{\prime}$ ); 25.1 ( $CH_2$ , C-2); 36.1 ( $2 \times CH_2$ , C-1, C-3); 38.5 ( $2 \times CH$ ,  $2 \times C-10a^{\prime}$ ); 39.5 ( $2 \times CH$ ,  $2 \times C-4a^{\prime}$ ); 53.9 ( $2 \times COOCH_3$ ); 114.2 (2Cq); 116.6 (2Cq); 117.1 ( $2 \times CH$ ,  $2 \times C-6^{\prime}$ ); 120.7 ( $2 \times CH$ ,  $2 \times C-9^{\prime}$ ); 127.1 ( $2 \times CH$ ,  $2 \times C-7^{\prime}$ ); 130.2 (2Cq); 134.1 (2Cq); 134.7 (2Cq); 151.9 (2Cq,  $2 \times COOCH_3$ ); 179.0 (2Cq,  $2 \times C=O$ ); 179.1 (2Cq,  $2 \times C=O$ )

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	2975 (w)	2900 (w)	1740 (s)	1700 (s)	1440 (s)
	1400 (s)	1365 (s)	1315 (m)	1270 (w)	1220 (m)
	1150 (m)	1120 (w)	1060 (m)	1020 (w)	820 (w)
	760 (w)				
Elementaranalyse:	Ber.:	C 52.92	H 3.81	N 7.05	
	Gef.:	C 53.07	H 3.92	N 7.13	

12.6.2.10 8-Brom-2-(4-maleinimido-propanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (**49**)

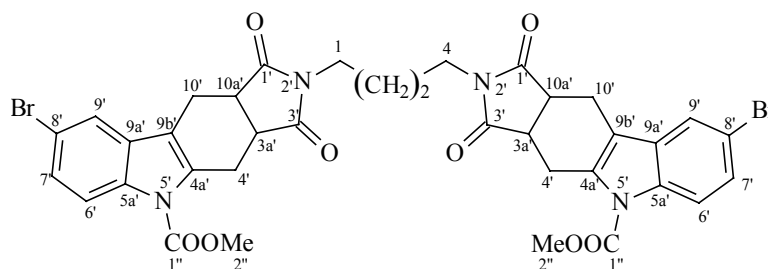


Summenformel:	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_6$
Molekulargewicht:	514.33
Einsatzmengen:	Verbindung <b>21</b> : 784mg (2.8 mmol)
	Verbindung <b>29</b> : 324mg (1.4 mmol)
Ausbeute:	274mg (38% d.Th.)
Schmelzpunkt:	168°C (EtAc)
EI-MS; m/z (%)*:	513.6 (31.71) 511.9 ( $\text{M}^+$ , 29.68) 431.7 (8.21) 331.0 (20.52)
	328.8 (20.41) 224.6 (73.24) 166.8 (100) 154.9 (65.71)
	139.8 (62.17) 109.5 (46.95) 106.7 (36.49) 90.7 (20.10)
$^1\text{H-NMR}$ ; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	1.82 (q, 2H); 3.04 (dd, 1H, $J=18.43$ , $J=8.71$ ); 3.22-3.44 (m, 8H); 3.92 (dd, 1H, $J=17.43$ , $J=2.01$ ); 4.04 (s, 3H); 6.65 (s, 2H); 7.34 (dd, 1H, $J=8.82$ , $J=2.20$ ); 7.54 (d, 1H, $J=1.9$ ); 7.96 (d, 1H, $J=9.03$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 20.17 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 23.26 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 26.29 ( $\text{CH}_2$ , C-2''); 35.03 ( $\text{CH}_2$ ); (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 36.48 ( $\text{CH}_2$ ); 38.61 (CH, C-10a); 39.53 (CH, C-3a); 53.92 ( $\text{COOCH}_3$ ); 114.26 (Cq); 116.58 (Cq); 117.13 (CH, C-6); 120.67 (CH, C-7); 127.17 (CH, C-7); 130.15 (Cq); 134.07 (Cq); 134.15 (2CH, C-3'', C-4''); 134.76 (Cq); 151.93 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 170.53 (2Cq, 2C=O, C-2'', C-5''); 179.06 (Cq, C=O); 179.19 (Cq, C=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	2975 (w)	2900 (w)	1740 (s)	1700 (s)	1460 (m)
	1440 (s)	1400 (s)	1365 (s)	1315 (m)	1280 (w)
	1240 (w)	1220 (m)	1140 (m)	1110 (w)	1060 (w)
	1020 (w)	830 (m)	760 (w)	695 (m)	

12.6.2.11 1,4-Bis(5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion-2-yl)butan (**50**)



Summenformel:  $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_8$

Molekulargewicht: 808.48

Einsatzmengen: Verbindung **21**: 784mg (2.8 mmol)

Verbindung **30**: 347mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 883mg (78% d.Th.)

Schmelzpunkt: 219°C (EtAc)

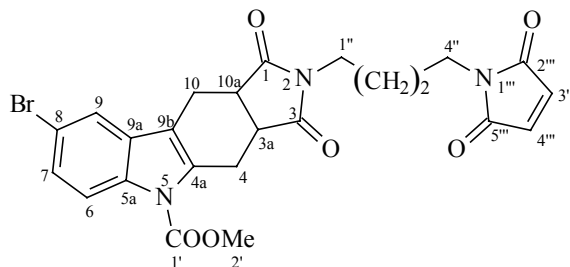
FD-MS; m/z (%): 808.5 (100)

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 1.63 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 2-H, 3-H); 2.88 (dd, 2H,  $J=15.96$ ,  $J=6.65$ , 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x10'-H); 2.95-3.36 (m, 12H, 2CH<sub>2</sub>, 4xCH<sub>2</sub>-H, 4CH, 1-H, 4-H, 2x10'-H, 2x4'-H, 2x10a'-H, 2x3a'); 3.89 (dd, 2H,  $J=17.23$ ,  $J=2.34$ , 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x4'-H); 4.05 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 7.35 (dd, 2H,  $J=8.88$ ,  $J=1.85$ , 2CH, 2x7'-H); 7.54 (d, 2H,  $J=1.90$ , 2CH, 2x9'-H); 7.97 (d, 2H,  $J=8.84$ , 2CH, 2x6'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 20.1 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-10'); 23.2 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4'); 25.2 (2CH<sub>2</sub>, C-2, C-3); 36.1 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-4); 38.6 (2CH, 2xC-10a'); 39.4 (2CH, 2xC-4a'); 53.9 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 114.2 (2Cq); 116.6 (2Cq); 117.2 (2CH, 2xC-6'); 120.6 (2CH, 2xC-9'); 127.2 (2CH, 2xC-7'); 130.2 (2Cq); 134.1 (2Cq); 134.7 (2Cq); 151.9 (2Cq, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 179.0 (2Cq, 2xC=O); 179.1 (2Cq, 2xC=O)

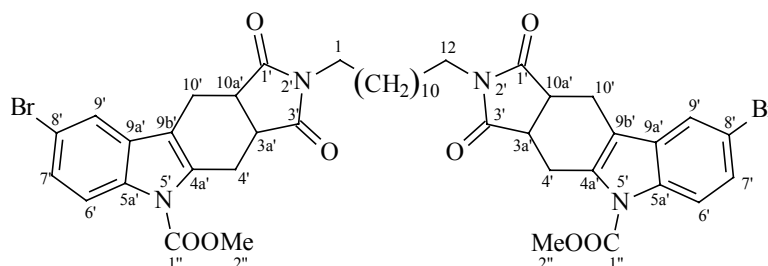
IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2975 (w)      2900 (w)      1730 (s)      1700 (s)      1440 (s)  
 1400 (s)      1360 (s)      1320 (m)      1270 (m)      1220 (s)  
 1190 (w)      1140 (s)      1060 (m)      1020 (w)      790 (m)  
 780 (w)      730 (m)

Elementaranalyse: Ber.:    C 53.48    H 3.99    N 6.93  
 Gef.:    C 53.68    H 4.01    N 6.99

12.6.2.12 8-Brom-2-(4-maleinimido-butanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (**51**)

Summenformel:	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>				
Molekulargewicht:	528.35				
Einsatzmengen:	Verbindung <b>21</b> : 784mg (2.8 mmol) Verbindung <b>30</b> : 324mg (1.4 mmol)				
Ausbeute:	133mg (18% d.Th.)				
Schmelzpunkt:	168°C (EtAc)				
EI-MS; m/z (%)*:	527.8 (25.51)	525.5 (M <sup>+</sup> , 24.08)	331.0 (20.34)	328.8 (20.52)	
	224.6 (73.24)	166.8 (58.82)	134.7 (24.09)	109.5 (33.78)	
	106.7 (27.82)	96.9 (21.02)	81.7 (17.71)		
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1.77-1.84 (m, 4H, 2CH <sub>2</sub> , C-2'', C-3''); 3.04 (dd, 1H, J=17.43, J= 8.71, CH <sub>2</sub> -H, C-10); 3.22-3.44 (m, 8H, 2CH <sub>2</sub> -H, 2CH <sub>2</sub> , 2CH, C-4, C-10, C-3a, C-10a, C-1'', C-4''); 3.92 (dd, 1H, J=17.43, J=2.01, CH <sub>2</sub> -H, C-4); 4.04 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 6.65 (s, 2H, 2CH, 3'''-H, 4'''-H); 7.34 (dd, 1H, J=8.82, J=2.20, CH, 7-H); 7.54 (d, 1H, J=1.9, CH, 9-H); 7.96 (d, 1H, J=9.03, CH, 6-H)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	20.2 (CH <sub>2</sub> , C-10); 23.3 (CH <sub>2</sub> , C-4); 26.3 (CH <sub>2</sub> ); 35.0 (CH <sub>2</sub> ); 36.5 (CH <sub>2</sub> ); 36.7 (CH <sub>2</sub> ); 38.6 (CH, C-10a); 39.5 (CH, C-3a); 53.9 (COOCH <sub>3</sub> ); 114.3 (Cq); 116.6 (Cq); 117.1 (CH, C-6); 120.7 (CH, C-9); 127.2 (CH, C-7); 130.2 (Cq); 134.1 (Cq); 134.2 (2CH, C-3''', C-4'''); 134.8 (Cq); 151.9 (Cq, COOCH <sub>3</sub> ); 170.5 (2Cq, 2C=O, C-2''', C-5'''); 179.1 (Cq, C=O); 179.2 (Cq, C=O)				
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2965 (w)	2860 (w)	1740 (s)	1700 (s)	1465 (s)
	1445 (s)	1405 (s)	1370 (s)	1325 (m)	1280 (w)
	1230 (m)	1200 (w)	1140 (s)	1060 (m)	1030 (m)
	830 (w)	820 (w)	760 (w)		

12.6.2.13 1,12-Bis(5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion-2-yl)dodekan (**52**)



Summenformel:  $C_{44}H_{48}Br_2N_4O_8$

Molekulargewicht: 920.70

Einsatzmengen: Verbindung **21**: 784mg (2.8 mmol)  
Verbindung **31**: 505mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 1.19g (92% d.Th.)

Schmelzpunkt: 92°C (EtAc)

FD-MS; m/z (%): 920.7 (100)

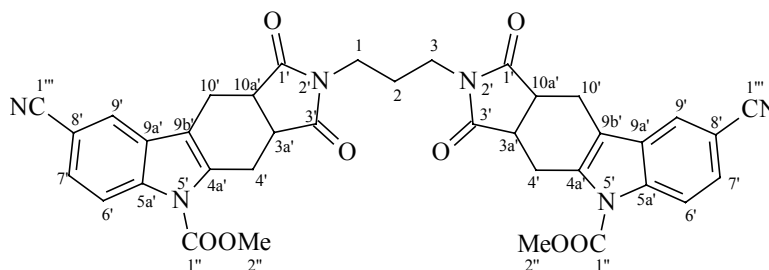
$^1H$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 0.94-0.98 (m, 16H, 6CH<sub>2</sub>, 3-H, 10-H, 5-H, 8-H, 4-H, 9-H, 6-H, 7-H); 1.35 (q, 4H, 2 CH<sub>2</sub>, 2-H, 11-H); 2.88-2.96 (dd, 2H, 2 CH<sub>2</sub>-H, 2x10'-CH<sub>2</sub>-H); 3.21-3.34 (m, 4H, 4CH<sub>2</sub>-H, 2x10'-CH<sub>2</sub>-H, 2x4'-CH<sub>2</sub>-H); 3.36-3.41 (m, 8H, 2CH<sub>2</sub>, 4CH, 1-H, 12-H, 2x10a'-H, 2x3a'-H); 3.95 (dd, 2H,  $J=17.40$ ,  $J=1.76$ , 2CH<sub>2</sub>-H, 2x4'-CH<sub>2</sub>-H); 4.08 (s, 6H, 2COOCH<sub>3</sub>); 7.52 (dd, 2H,  $J=8.65$ ,  $J=1.3$ , 2CH, 2x7'-H); 8.02 (d, 2H,  $J=1.3$ , 2CH, 2x9'-H); 8.19 (d, 2H,  $J=8.64$ , 2CH, 2x6'-H)

$^{13}C$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 17.7 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-10'); 20.8 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4'); 23.8 (2CH<sub>2</sub>, C-3, C-10); 24.8 (2CH<sub>2</sub>, C-2, C-11); 26.3 (2CH<sub>2</sub>); 26.7 (2CH<sub>2</sub>); 26.8 (2CH<sub>2</sub>); 35.9 (2CH, 2xC-10a'); 36.5 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-12); 36.9 (2CH, 2xC-3a'); 51.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 104.1 (2Cq); 112.2 (2Cq); 113.8 (2CH, 2xC-6'); 116.8 (2Cq); 119.8 (2CH, 2xC-9'); 124.9 (2CH, 2xC-7'); 125.9 (2Cq); 135.2 (2Cq); 149.0 (2Cq, 2xC=O); 176.4 (2Cq, 2xC=O); 176.5 (2Cq, 2xC=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	2975 (w)	2900 (w)	1740 (s)	1700 (s)	1440 (s)
	1400 (s)	1360 (s)	1315 (m)	1270 (m)	1220 (m)
	1190 (w)	1140 (m)	1120 (w)	1060 (m)	1020 (w)
	820 (w)	800 (w)	760 (w)		

Elementaranalyse:	Ber.:	C	57.40	H	5.25	N	6.09
	Gef.:	C	57.60	H	5.30	N	6.18

12.6.2.14 1,3-Bis(8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)propan (**53**)



Summenformel:  $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_8$

Molekulargewicht: 686.68

Einsatzmengen: Verbindung **23**: 1.1 g (2.8 mmol)  
Verbindung **29**: 324mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 634mg (66% d.Th.)

Schmelzpunkt: 178°C (EtAc)

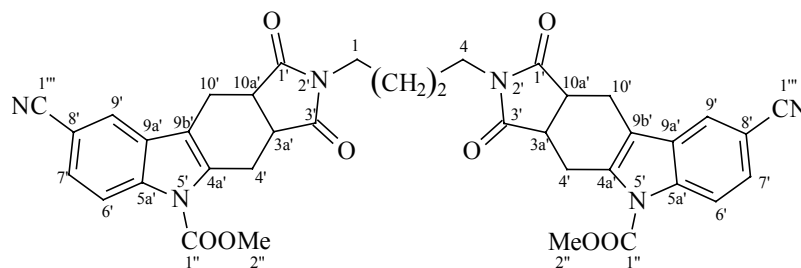
FD-MS;  $m/z$  (%): 686.7 (100)

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 1.22-1.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , 2-H); 2.88-2.97 (m, 2H,  $2\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $2 \times 10^{\text{c}}\text{-H}$ ); 3.18-3.39 (m, 12H,  $2\text{CH}_2$ ,  $2\text{CH}_2\text{-H}$ , 2CH, 1-H, 3-H,  $2 \times 10^{\text{c}}\text{-H}$ ,  $2 \times 4^{\text{c}}\text{-H}$ ,  $2 \times 10^{\text{a}}\text{c}\text{-H}$ ,  $2 \times 3^{\text{a}}\text{c}\text{-H}$ ); 3.87 (dd, 2H,  $J=17.44$ ,  $2\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $2 \times 4^{\text{c}}\text{-H}$ ); 4.08 (s, 6H,  $2 \times \text{COOCH}_3$ ); 7.53 (dd, 2H,  $J=6.93$ ,  $J=1.43$ , 2CH,  $2 \times 7^{\text{c}}\text{-H}$ ); 7.74 (d, 2H,  $J=1.89$ , 2CH,  $2 \times 9^{\text{c}}\text{-H}$ ); 8.18 (d, 2H,  $J=8.66$ , 2CH,  $2 \times 6^{\text{c}}\text{-H}$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 17.3 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-10<sup>4</sup>); 20.6 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4<sup>4</sup>); 22.4 (CH<sub>2</sub>, C-2); 33.4 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-3); 35.7 (2CH, 2xC-10a<sup>4</sup>); 36.6 (2CH, 2xC-3a<sup>4</sup>); 51.6 (2COOCH<sub>3</sub>); 104.0 (2C<sub>q</sub>, 2xC≡N); 111.9 (2C<sub>q</sub>); 113.8 (2CH, 2xC-6<sup>4</sup>); 116.9 (2C<sub>q</sub>); 119.9 (2CH, 2xC-9<sup>4</sup>); 124.9 (2CH, 2xC-7<sup>4</sup>); 125.9 (2C<sub>q</sub>); 132.6 (2C<sub>q</sub>); 135.7 (2C<sub>q</sub>); 149.0 (2C<sub>q</sub>, 2xC=O); 176.17 (2C<sub>q</sub>, 2xC=O); 176.25 (2C<sub>q</sub>, 2xC=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2960 (w)	2860 (w)	2220 (s)	1760 (s)	1700 (s)
	1460 (s)	1440 (s)	1400 (s)	1370 (m)	1330 (m)
	1230 (m)	1190 (m)	1140 (m)	1120 (m)	1020 (w)
	820 (w)	760 (m)			

12.6.2.15 1,4-Bis(8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl)butan (**54**)



Summenformel: C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>

Molekulargewicht: 700.71

Einsatzmengen: Verbindung **23**: 1.1 g (2.8 mmol)  
Verbindung **30**: 347 mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 520 mg (53% d.Th.)

Schmelzpunkt: 108 °C (EtAc)

FD-MS; m/z (%): 700.7 (100)



$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 1.22-1.27 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 2-H, 3-H); 2.88-2.97 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>-H, 2x10<sup>4</sup>-H); 3.20-3.40 (m, 12H, 2CH<sub>2</sub>, 6CH<sub>2</sub>-H, 2CH, 1-H, 4-H, 2x10<sup>4</sup>CH<sub>2</sub>-H, 2x4<sup>4</sup>CH<sub>2</sub>-H, 2x10a<sup>4</sup>-H, 2x3a<sup>4</sup>-H); 3.90 (dd, 2H, 2CH<sub>2</sub>-H, 2x4<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>-H); 4.08 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 7.53 (dd, 2H,  $J=7.46$ ,  $J=1.43$ , 2CH, 2x7<sup>4</sup>-H); 7.75 (d, 2H,  $J=1.45$ , 2CH, 2x9<sup>4</sup>-H); 8.18 (d, 2H,  $J=7.46$ , 2CH, 2x6<sup>4</sup>-H)

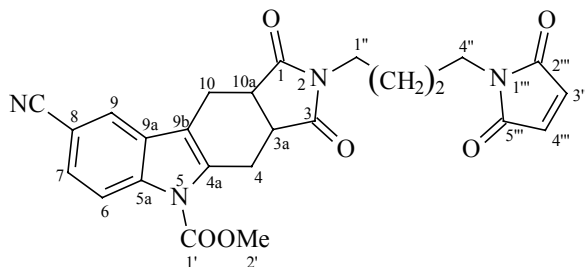
$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 20.2 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-10<sup>4</sup>); 23.3 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4<sup>4</sup>); 24.3 (2CH<sub>2</sub>, C-2, C-3); 38.3 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-4); 38.4 (2CH, 2xC-10a<sup>4</sup>); 39.4 (2CH, 2xC-3a<sup>4</sup>); 54.3 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 106.7 (2Cq, 2xC $\equiv$ N); 114.7 (2Cq); 116.5 (2CH, 2xC-6<sup>4</sup>); 119.5 (2Cq); 122.6 (2CH, 2xC-9<sup>4</sup>); 127.6 (2CH, 2xC-7<sup>4</sup>); 128.6 (2Cq); 135.4 (2Cq); 137.9 (2Cq); 151.6 (2Cq, 2xC=O); 178.9 (2Cq, 2xC=O); 179.0 (2Cq, 2xC=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>]:

2960 (m)	2860 (m)	2220 (m)	1740 (s)	1680 (s)
1465 (s)	1440 (s)	1400 (s)	1370 (s)	1350 (m)
1330 (s)	1315 (m)	1230 (w)	1190 (w)	1130 (s)
820 (w)	760 (w)			

Elementaranalyse: Ber.: C 65.14 H 4.60 N 11.99  
Gef.: C 65.32 H 4.63 N 11.88

12.6.2.16 8-Cyano-2-(4-maleinimido-butanyl)-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion (**55**)



Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

Molekulargewicht: 474.47

Einsatzmengen: Verbindung **23**: 1.1g (2.8 mmol)  
Verbindung **30**: 347mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 179mg (27% d.Th.)

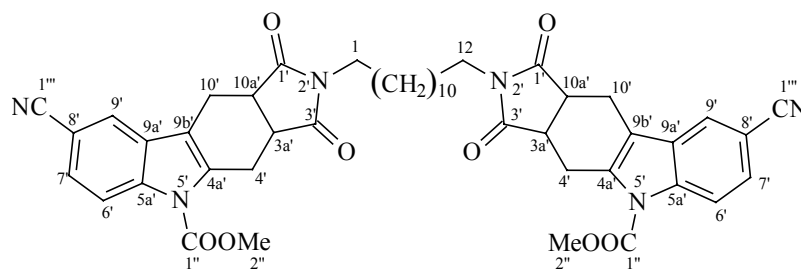
Schmelzpunkt: 92°C (EtAc)

EI-MS; m/z (%): 474.5 (M<sup>+</sup>, 4.79) 319.2 (7.89) 276.5 (4.77) 250.5 (3.93)  
218.5 (5.15) 205.6 (5.30) 168.8 (14.80) 148.6 (9.69)  
98.6 (72.80) 69.3 (9.41)

<sup>1</sup>H-NMR; δ [ppm]: 1.34-1.48 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 1''-H, 4''-H); 3.04 (dd, 1H, J=18.43, J= 8.35, CH<sub>2</sub>-H, 10-H); 3.24-3.38 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>-H, 4-H, 10-H); 3.40-3.46 (m, 6H, 2CH, 2CH<sub>2</sub>, 10a-H, 3a-H, 1''-H, 4''-H); 3.92 (dd, 1H, J=19.29, J=2.10, CH<sub>2</sub>-H, 4-H); 4.08 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 6.64 (s, 2H, 2CH, 3'''-H, 4'''-H); 7.53 (dd, 1H, J=8.70, J=1.54, 7-H); 7.54 (d, 1H, J=1.44, 9-H); 7.96 (d, 1H, J=8.66, 6-H)

<sup>13</sup>C-NMR; δ [ppm]: 20.1 (CH<sub>2</sub>, C-10); 23.2 (CH<sub>2</sub>, C-4); 24.7 (CH<sub>2</sub>); 26.3 (CH<sub>2</sub>); 35.0 (CH<sub>2</sub>); 36.48 (CH<sub>2</sub>); 38.64 (CH, C-10a); 39.50 (CH, C-3a); 54.34 (COOCH<sub>3</sub>); 106.9 (Cq, C≡N); 114.7 (Cq); 117.5 (CH, C-6); 119.5 (Cq); 121.9 (CH, C-9); 127.5 (CH, C-7); 128.6 (Cq); 134.1 (Cq); 134.2 (2CH, C-3''', C-4'''); 134.8 (Cq); 151.7 (Cq, COOCH<sub>3</sub>); 170.4 (2Cq, C=O, C-2''', C-5'''); 178.9 (Cq, C=O); 180.0 (Cq, C=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>]: 2960 (m) 2860 (m) 2220 (m) 1740 (s) 1680 (s)  
1470 (s) 1440 (s) 1400 (s) 1370 (s) 1350 (m)  
1330 (s) 1315 (m) 1230 (w) 1190 (w) 1130 (s)  
1030 (w) 1005 (w) 830 (s) 770 (s) 700 (s)

12.6.2.17 1,12-Bis(8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)dodekan (**56**)Summenformel:  $C_{46}H_{48}N_6O_8$ 

Molekulargewicht: 812.92

Einsatzmengen: Verbindung **23**: 1.1g (2.8 mmol)  
Verbindung **31**: 505mg (1.4 mmol)

Ausbeute: 831mg (73% d.Th.)

Schmelzpunkt: 82°C (EtAc)

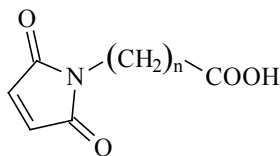
FD-MS; m/z (%): 812.9 (100)

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 0.94-1.02 (m, 16H, 6CH<sub>2</sub>, 3-H, 10-H, 5-H, 8-H, 4-H, 9-H, 6-H, 7-H); 1.35 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 2-H, 11-H); 2.88-2.96 (dd, 2H, 2 CH<sub>2</sub>-H, 2x10'-CH<sub>2</sub>-H); 3.21-3.34 (m, 4H, 4CH<sub>2</sub>-H, 2x10'-CH<sub>2</sub>-H, 2x4'-CH<sub>2</sub>-H); 3.31-3.41 (m, 8H, 2CH<sub>2</sub>, 4CH, 1-H, 12-H, 2x10a'-H, 2x3a'-H); 3.95 (dd, 2H,  $J=17.40$ ,  $J=1.76$ , 2CH<sub>2</sub>-H, 2x4'-CH<sub>2</sub>-H); 4.08 (s, 6H, 2COOCH<sub>3</sub>); 7.52 (dd, 2H,  $J=8.65$ ,  $J=1.3$ , 2CH, 2x7'-H); 8.02 (d, 2H,  $J=1.3$ , 2CH, 2x9'-H); 8.20 (d, 2H,  $J=8.64$ , 2CH, 2x6'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 17.7 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-10'); 20.9 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4'); 23.8 (2CH<sub>2</sub>, C-3, C-10); 24.8 (2CH<sub>2</sub>, C-2, C-11); 26.3 (2CH<sub>2</sub>); 26.7 (2CH<sub>2</sub>); 26.8 (2CH<sub>2</sub>); 35.9 (2CH, 2xC-10a'); 36.5 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-12); 36.9 (2CH, 2xC-3a'); 51.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 104.1 (2Cq, C≡N); 112.2 (2Cq); 113.8 (2CH, 2xC-6'); 116.8 (2Cq); 119.8 (2CH, 2xC-9'); 124.9 (2CH, 2xC-7'); 125.9 (2Cq); 132.7 (2Cq); 135.2 (2Cq); 149.0 (2Cq, 2xC=O); 176.35 (2Cq, 2xC=O); 176.47 (2Cq, 2xC=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2920 (w)	2860 (w)	2210 (m)	1740 (s)	1690 (s)
	1460 (m)	1440 (m)	1400 (m)	1365 (s)	1330 (m)
	1230 (w)	1190 (w)	1120 (m)	820 (w)	760 (w)

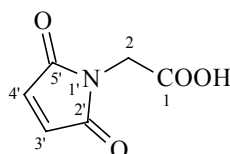
## 12.7 Allgemeine Darstellung der Maleinimidocarbonsäuren<sup>[133]</sup>



n: 1, 2, 3, 4

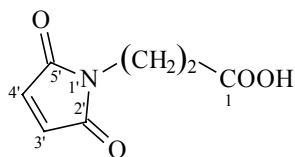
7.5 mmol der Aminosäure werden 35 ml NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gelöst und bei 0°C-3°C werden unter starkem Rühren langsam 7.5 mmol (1.16g) der Verbindung **28** zugegeben. Nach 10 min. werden 100 ml H<sub>2</sub>O zugegeben und weitere 60 min. gerührt. Anschließend wird mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisiert, der Rückstand im Vakuum auf 20 ml eingengt, mit 1 molarer H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf einen pH-Wert von 1-2 eingestellt und mehrmals mit EtAc ausgeschüttelt. Die vereinigten EtAc-Extrakte werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum vollständig eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>COOH = 9:1).

## 12.7.1 2-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)essigsäure (77)



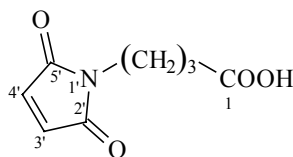
Summenformel:	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>4</sub>				
Molekulargewicht:	155.11				
Einsatzmengen:	Glycin: 563mg				
Ausbeute:	1.16g (72% d.Th.)				
Schmelzpunkt:	114°C (CHCl <sub>3</sub> )		113-113.5°C <sup>[139]</sup>		
EI-MS; m/z (%):	154.9 (M <sup>+</sup> , 19.85)	111.8 (13.83)	110.5 (100)	109.0 (99.98)	
	96.5 (10.51)	82.9 (19.14)	81.7 (99.98)	74.5 (25.02)	
	56.0 (57.42)				
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4.13 (s, 2H, CH <sub>2</sub> , 2-H); 7.12 (s, 2H, 2CH, 3'-H, 4'-H), 12.4 (bs, 1H, COOH)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	38.9 (CH <sub>2</sub> , C-2); 135.2 (2CH, C-3', C-4'); 169.2 (Cq, COOH); 170.7 (Cq, 2xC=O, C-2', C-5')				
Elementaranalyse:	Ber.:	C 46.46	H 3.25	N 9.03	
	Gef.:	C 46.52	H 3.28	N 9.07	
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2500 (m)	1700 (s)	1660 (sw)	1600 (w)	1430 (s)
	1400 (w)	1380 (m)	1360 (w)	1305 (w)	1280 (w)
	1250 (m)	1230 (w)	1155 (s)	1080 (m)	1045 (w)
	920 (m)	900 (w)	935 (s)	810 (w)	780 (w)
	700 (s)	685 (m)	640 (m)		

## 12.7.2 3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)propansäure (78)

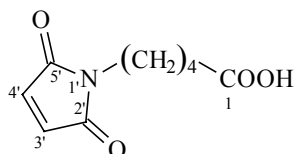


Summenformel:	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub>			
Molekulargewicht:	169.13			
Einsatzmengen:	β-Alanin: 669mg			
Ausbeute:	799mg (63% d.Th.)			
Schmelzpunkt:	108°C (CHCl <sub>3</sub> )	106-107°C (EtAc/PE) <sup>[139]</sup>		
EI-MS; m/z (%):	169.7 (M <sup>+</sup> , 18.1)	128.3 (59.21)	110.4 (11.24)	99.5 (71.34)
	88.7 (8.14)	71.5 (18.86)		
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	2.48 (t, 2H, CH <sub>2</sub> , 2-H); 3.59 (t, 2H, CH <sub>2</sub> , 3-H); 7.01 (s, 2H, 2CH, 3'-H, 4'-H); 12.8 (bs, 1H, COOH)			
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	32.7 (CH <sub>2</sub> , C-2); 33.6 (CH <sub>2</sub> , C-3); 134.9 (2CH, C-3', C-4'); 171.0 (Cq, <u>C</u> OOH); 172.4 (2Cq, 2xC=O, C-2', C-5')			
Elementaranalyse:	Ber.:	C 49.71	H 4.17	N 8.28
	Gef.:	C 49.75	H 4.20	N 8.32
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2400 (m)	1730 (s)	1700 (s)	1600 (m)
	1405 (s)	1380 (s)	1360 (m)	1305 (m)
	1220 (m)	1185 (w)	1145 (s)	1070 (m)
	1000 (w)	940 (m)	920 (w)	830 (s)
	720 (w)	690 (s)	670 (m)	780 (w)

## 12.7.3 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)buttersäure (79)



Summenformel:	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>				
Molekulargewicht:	183.16				
Einsatzmengen:	4-Aminobuttersäure: 775mg				
Ausbeute:	1.02g (73% d.Th.)				
Schmelzpunkt:	91-93°C (CHCl <sub>3</sub> )		90-92°C <sup>[139]</sup>		
EI-MS; m/z (%):	183.1 (M <sup>+</sup> , 7.15)	165.1 (22.35)	136.8 (17.20)	128.1 (18.51)	123.9 (24.97)
		109.8 (100.0)	98.9 (38.61)	82.1 (28.82)	
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1.70 (q, 2H, CH <sub>2</sub> , 3-H); 2.18 (t, 2H, CH <sub>2</sub> , 2-H); 3.41 (t, 2H, CH <sub>2</sub> , 4-H); 6.96 (s, 2H, 2CH, 3'-H, 4'-H); 13.1 (bs, 1H, COOH)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	23.7 (CH <sub>2</sub> , C-3); 31.1 (CH <sub>2</sub> , C-2); 36.8 (CH <sub>2</sub> , C-4); 134.7 (2CH, C-3', C-4'); 171.4 (Cq, COOH); 174.1 (2Cq, 2xC=O, C-2', C-5')				
Elementaranalyse:	Ber.:	C 52.46	H 4.95	N 7.65	
	Gef.:	C 52.52	H 4.99	N 7.68	
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2400 (m)	1700 (s)	1600 (m)	1445 (s)	1410 (s)
	1360 (s)	1340 (m)	1330 (m)	1280 (m)	1245 (s)
	1230 (m)	1185 (w)	1145 (m)	1070 (m)	1050 (w)
	985 (w)	960 (w)	925 (w)	880 (m)	840 (s)
	815 (m)	720 (w)	695 (s)		

12.7.4 5-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)pentansäure (**80**)

Summenformel:	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>				
Molekulargewicht:	197.19				
Einsatzmengen:	5-Amino-n-pentansäure: 881mg				
Ausbeute:	961 mg (65% d.Th.)				
Schmelzpunkt:	80°C (CHCl <sub>3</sub> )		82-83°C <sup>[139]</sup>		
EI-MS; m/z (%):	197.6 (M <sup>+</sup> , 7.02)	179.5 (22.96)	151.5 (20.11)	138.2 (10.68)	
	116.2 (12.70)	109.9 (100.0)	99.2 (12.48)	82.3 (31.28)	
	75.2 (19.06)	55.1 (25.35)			
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1.62 (m, 4H, 2 CH <sub>2</sub> , 3-H, 4-H); 2.09 (t, 2H, CH <sub>2</sub> , 2-H); 3.09 (m, 2H, CH <sub>2</sub> , 5-H); 6.25 (s, 2H, 2CH, 3'-H, 4'-H); 13.4 (bs, 1H, COOH)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	22.7 (CH <sub>2</sub> , C-3); 23.2 (CH <sub>2</sub> , C-4); 31.1 (CH <sub>2</sub> , C-2); 36.8 (CH <sub>2</sub> , C-4); 134.7 (2CH, C-3', C-4'); 171.4 (Cq, COOH); 174.1 (2Cq, 2xC=O, C-2', C-5')				
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2400 (m)	1700 (s)	1600 (w)	1455 (m)	1410 (s)
	1370 (m)	1355 (s)	1320 (m)	1260 (w)	1220 (s)
	1150 (s)	1130 (w)	1090 (m)	1085 (m)	1005 (w)
	985 (w)	940 (m)	875 (w)	845 (s)	830 (s)
	760 (w)	710 (m)	695 (s)	635 (m)	

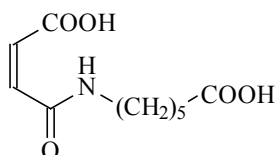


### 12.7.5 Darstellung von 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)hexansäure (**82**)<sup>[134]</sup>

Hier konnte die in Kap.12.7 (S.154) aufgezeigte Darstellung der Maleinimidocarbonsäuren nicht verwendet werden, deshalb mußte zunächst (Z)-3-(6-Carboxyhexylcarbamoyl)-acrylsäure (**81**) hergestellt werden:

Eine Mischung aus 10.19 mmol Maleinsäureanhydrid und 10.19 mmol 6-Aminohexansäure wurden über Nacht in 20 ml Eisessig gerührt, der Niederschlag abfiltriert und aus i-Propanol umkristallisiert.

#### 12.7.5.1 (Z)-3-(6-Carboxyhexylcarbamoyl)-acrylsäure (**81**)



Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>

Molekulargewicht: 229.23

Einsatzmengen: 6-Aminohexansäure: 881mg (10.19 mmol)  
Maleinsäureanhydrid: 1g (10.19 mmol)

Ausbeute: 961 mg (65% d.Th.)

Schmelzpunkt: 165-167°C (i-Propanol) 171-173°C (i-Propanol/H<sub>2</sub>O)<sup>[134]</sup>

EI-MS; m/z (%): 229.4 (M<sup>+</sup>, 7.02) 179.5 (22.96) 151.5 (20.11) 138.2 (10.68)  
116.2 (12.70) 109.9 (100.0) 99.2 (12.48) 82.3 (31.28)  
75.2 (19.06) 55.1 (25.35)

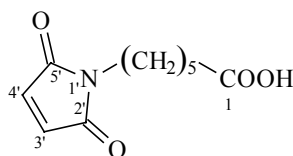
<sup>1</sup>H-NMR; δ [ppm]: 1.27 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, 4'-H); 1.41-1.52 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 3'-H, 5'-H); 2.19 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, 2'-H); 3.14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, 6'-H); 6.22 (d, 1H, J=12.43, CH); 6.38 (d, 1H, J=12.74, CH); 9.14 (t, 1H, 1NH); 13.4 (bs, 2H, 2COOH)

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 24.4 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 26.2 ( $\text{CH}_2$ , C-3); 28.3 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 33.8 ( $\text{CH}_2$ , C-2); (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 39.4 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 132.1 (CH); 133.3 (CH); 165.6 ( $\text{C}_q$ , COOH); 165.7 ( $\text{C}_q$ , COOH); 174.7 ( $\text{C}_q$ , C=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	3600-2800 (m)	3320 (s)	3060 (m)	2950 (m)	1710 (s)
	1690 (s)	1625 (s)	1570 (s)	1520 (s)	1470 (m)
	1410 (s)	1385 (m)	1280 (s)	1240 (m)	1230 (m)
	1215 (m)	1195 (s)	1110 (m)	1070 (w)	895 (m)
	880 (m)	800 (w)	740 (w)	640 (m)	605 (m)

### 12.7.5.2 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)hexansäure (**82**)

Zu 5.23 mmol der Verbindung **81** in 5ml Essigsäureanhydrid wurden 3 mmol Natriumacetat gegeben und 2h lang unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde die Reaktionsmischung abgekühlt, in Wasser aufgenommen und mit EtAc ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit dem Eluent  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOH} = 9/1$



Summenformel:  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

Molekulargewicht: 211.21

Einsatzmengen: 6-Aminohexansäure: 981mg

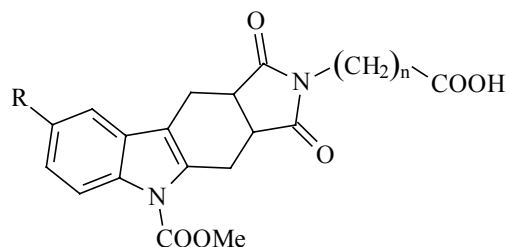
Ausbeute: 1.27g (80% d.Th.)

Schmelzpunkt: 89-91°C ( $\text{CHCl}_3$ )      88-91°C (i-Propanol/ $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>[139]</sup>

---

EI-MS; m/z (%):	211.3 (M <sup>+</sup> , 10.69)	193.1 (25.09)	175.1 (10.25)	130.1 (11.30)	
	112.0 (16.38)	109.9 (100.0)	98.9 (13.48)	82.1 (19.65)	
	68.1 (14.12)	56.0 (16.45)			
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1.24 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 1.51 (m, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 2.15 (t, 2H, CH <sub>2</sub> , 2-H); 3.39 (t, 2H, CH <sub>2</sub> , 6-H); 6.62 (s, 2H, 2CH, 3'-H, 4'-H); 12.3 (bs, 1H, COOH)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	24.3 (CH <sub>2</sub> , C-4); 25.9 (CH <sub>2</sub> , C-3); 28.0 (CH <sub>2</sub> , C-5); 33.7 (CH <sub>2</sub> , C-2); 37.2 (CH <sub>2</sub> , C-6); 134.7 (2CH, C-3', C-4'); 171.4 (Cq, COOH); 174.6 (2Cq, 2xC=O, C-2', C-5')				
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2430(m)	1705 (s)	1610 (w)	1460 (m)	1405 (s)
	1365 (m)	1355 (s)	13150 (m)	1255 (w)	1220 (s)
	1150 (s)	1135 (w)	1095 (m)	1095 (m)	1005 (w)
	985 (w)	945 (m)	875 (w)	845 (s)	830 (s)
	760 (w)	710 (m)	695 (s)	640 (m)	

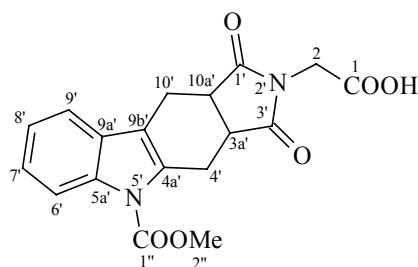
## 12.8 Allgemeine Darstellung der Maleinimidotetrahydropyrrolo[3,4-*b*]-carbazolcarbonsäuren



n: 1-5  
R -H, -OCH<sub>3</sub>, -Br, -CN

Die Dienvorstufe und das Dienophil werden im Verhältnis 1:1 in abs. DMF bzw. DME gelöst, unter Schutzgas auf 50-55°C erhitzt und dann 10 mg NaI (Katalysator) zugegeben. Die Lösung verfärbt sich sofort rötlich-braun. Nach 3h ist die Reaktion beendet, die Reaktionslösung wird abgekühlt, im Vakuum eingengt, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung mehrmals ausgeschüttelt, bis sich die Lösung entfärbt. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte werden vereinigt und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte säulenchromatographisch (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COOH = 9/1).

12.8.1 2-(5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion-2-yl)essigsäure (**83**)



Summenformel:  $C_{18}H_{16}N_2O_6$

Molekulargewicht: 356.33

Einsatzmengen: Verbindung **20**: 469 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **77**: 202 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 398mg (86% d.Th.)

Schmelzpunkt: 183°C (CHCl<sub>3</sub>)

EI-MS; m/z (%):

355.8	(M <sup>+</sup> , 17.89)	338.6	(56.89)	324.7	(12.56)	310.8	(35.78)
296.5	(46.78)	279.7	(12.89)	251.8	(18.67)	200.6	(11.89)
141.7	(15.78)	153.2	(9.76)	134.2	(16.78)	106.5	(17.56)
96.3	(12.89)	59.2	(87.89)				

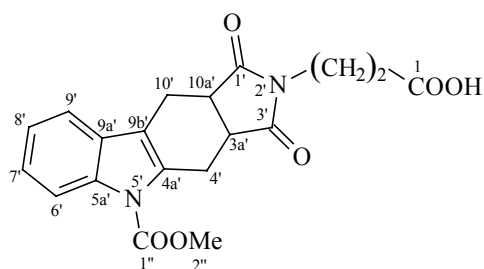
<sup>1</sup>H-NMR; δ [ppm]: 2.95-3.60 (m, 6H, 2CH<sub>2</sub>, 2CH); 3.98 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.00 (s, 2H, (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) CH<sub>2</sub>, 2-H); 7.22 (m, 2H, 2CH, 7'-H, 8'-H); 7.51 (dd, 1H, J=6.84, J=2.08, CH, 9'-H); 7.96 (dd, 1H, J=7.49, J=2.04, CH, 6'-H), 12.11 (1bs, 1H, COOH)

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 19.61 ( $\text{CH}_2$ , C-10 $'$ ); 22.71 ( $\text{CH}_2$ , C-4 $'$ ); 38.25 ( $\text{CH}$ , C-10a $'$ ); 39.12 ( $\text{CH}$ , C-3a $'$ ); 39.21 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 54.17 ( $\text{COOCH}_3$ ); 114.76 (Cq); 115.46 ( $\text{CH}$ ); 118.21 ( $\text{CH}$ ); 123.20 ( $\text{CH}$ ); 124.31 ( $\text{CH}$ ); 128.59 (Cq); 133.10 (Cq); 135.51 (Cq); 152.02 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 168.43 (Cq, C=O); 179.12 (Cq, C=O); 180.37 (Cq, C=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3600-2800 (m)	1700 (s)	1670 (s)	1590 (w)	1560 (w)
1420 (s)	1395 (s)	1350 (m)	1330 (s)	1305 (m)
1280 (m)	1230 (w)	1200 (m)	1160 (m)	1145 (s)
1095 (s)	1000 (s)	850 (w)	820 (m)	765 (s)

### 12.8.2 3-(5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion-2-yl)propansäure (**85**)



Summenformel:  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$

Molekulargewicht: 370.36

Einsatzmengen: Verbindung **20**: 469 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **78**: 215 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 443 mg (92% d.Th.)

Schmelzpunkt: 119°C ( $\text{CDCl}_3$ )

EI-MS; m/z (%):

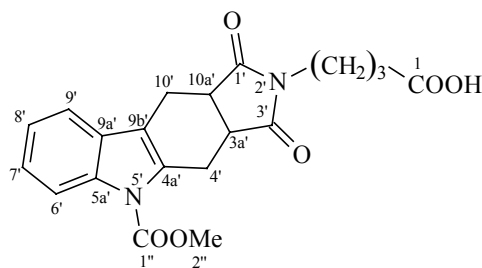
369.7 ( $\text{M}^+$ ; 62.3)	225.9 (48.7)	224.7 (84.8)	200.7 (39.2)
193.7 (60.2)	167.8 (61.5)	166.8 (100)	165.9 (58.6)
157.0 (17.3)	155.9 (15.3)	142.9 (20.8)	141.9 (20.6)
115.9 (12.6)			

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 2.34 (t, 2H,  $J=7.4$ ,  $\text{CH}_2$ , 2-H); 3.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , 10a'-H); 3.24 (dd, (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1H,  $J=17.58$ ,  $J=8.88$ ,  $\text{CH}_2\text{-H}$ , 4'-H); 3.37 (td, 1H,  $J=11.44$ ,  $J=2.89$ , CH, 10a'-H); 3.44 (m, 1H,  $J=8.45$ ,  $J=2.90$ , CH, 3a'-H); 3.56 (t, 2H,  $J=7.42$ ,  $\text{CH}_2$ , 3-H); 3.60 (dd, 1H,  $J=17.64$ ,  $J=2.85$ ,  $\text{CH}_2\text{-H}$ , 4'-H); 3.98 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 7.20 (m, 2H, 2CH, 7'-H, 8'-H); 7.45 (dd, 1H,  $J=6.73$ ,  $J=2.16$ , CH, 9'-H); 8.00 (dd, 1H,  $J=6.75$ ,  $J=2.04$ , 6'-H); 12.32 (bs, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 19.6 ( $\text{CH}_2$ , C-10'); 22.8 ( $\text{CH}_2$ , C-4'); 31.8 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 34.5 ( $\text{CH}_2$ , (50.3MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) C-3); 38.1 (CH, C-10a'); 39.1 (CH, C-3a'); 54.0 ( $\text{COOCH}_3$ ); 114.8 (Cq); 115.5 (CH); 118.0 (CH); 123.1 (CH); 124.1 (CH); 128.5 (Cq); 133.1 (Cq); 135.6 (Cq); 151.9 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 172.1 (Cq, COOH); 179.2 (Cq, C=O); 179.3 (Cq, C=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	3600-2800 (m)	1740 (s)	1700 (s)	1640 (s)	1460 (s)
	1440 (s)	1405 (s)	1370 (s)	1350 (m)	1330 (s)
	1260 (m)	1230 (s)	1200 (m)	1160 (m)	1145 (s)
	1105 (m)	1090 (m)	1065 (w)	1045 (w)	1015 (m)
	995 (w)	970 (w)	950 (m)	890 (m)	765 (s)
	750 (m)	675 (s)			

### 12.8.3 4-(5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion-2-yl)buttersäure (**87**)



Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$

Molekulargewicht: 384.38

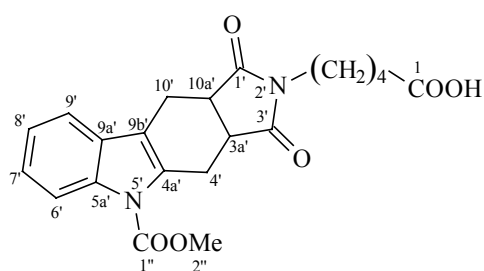
Einsatzmengen: Verbindung **20**: 469 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **79**: 238 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 470 mg (94% d.Th.)

Schmelzpunkt: 163°C ( $\text{CHCl}_3$ )

EI-MS; m/z (%):	384.5 (M <sup>+</sup> 33.6)	338.6 (35.8)	276.5 (16.3)	201.4 (41.7)
	167.5 (24.9)	149.2 (61.2)	144.3 (16.1)	129.4 (18.6)
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	1.53 (q, 2H, CH <sub>2</sub> , 3-H); 1.97 (t, 2H, J=7.4, CH <sub>2</sub> , 2-H); 2.90 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -H, 10'-H); 3.04 (dd, 1H, J=15.80, J=3.46, CH <sub>2</sub> -H, 10'-H); 3.21 (dd, 1H, J=17.72, J=8.35, CH <sub>2</sub> -H, 4'-H); 3.30 (t, 2H, J=6.77, CH <sub>2</sub> , 4-H); 3.41 (dt, 1H, J=11.69, J=3.63, CH, 10a'-H); 3.47 (td, 1H, J=10.67, J=2.70, CH, 3a'-H); 3.64 (dd, 1H, J=17.41, J=2.61, CH <sub>2</sub> -H, 4'-H) 3.98 (s, 3H); 7.20 (m, 2H); 7.45 (dd, 1H, J=6.73, J=2.16); 8.00 (dd, 1H, J=6.75, J=2.04)			
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	19.9 (CH <sub>2</sub> , C-10 <sup>c</sup> ); 22.7 (CH <sub>2</sub> , C-4 <sup>c</sup> ); 23.0 (CH <sub>2</sub> , C-3); 30.8 (CH <sub>2</sub> , C-2); 37.8 (CH <sub>2</sub> , C-4); 38.4 (CH, C-10a <sup>c</sup> ); 39.1 (CH, C-3a <sup>c</sup> ); 54.2 (COOCH <sub>3</sub> ); 115.1 (Cq); 115.5 (CH); 118.2 (CH); 123.2 (CH); 124.3 (CH); 128.5 (Cq); 133.5 (Cq); 135.5 (Cq); 152.0 (Cq, COOCH <sub>3</sub> ); 174.0 (Cq, COOH); 179.9 (Cq, C=O); 179.9 (Cq, C=O)			
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2800 (m)	1740 (s)	1700 (s)	1605 (w)
	1440 (s)	1400 (s)	1370 (s)	1350 (m)
	1270 (m)	1230 (s)	1190 (m)	1160 (m)
	1100 (m)	1030 (m)	940 (w)	900 (m)
	760 (s)			815 (w)

#### 12.8.4 5-(5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion-2-yl)pentansäure (**89**)

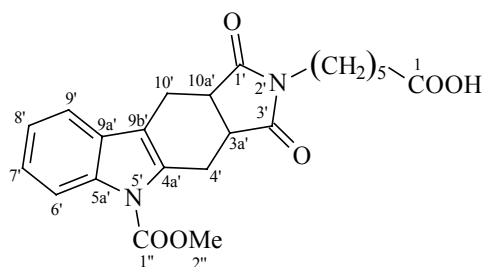


Summenformel:	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
Molekulargewicht:	398.41
Einsatzmengen:	Verbindung <b>20</b> : 469 mg (1.3 mmol) Verbindung <b>80</b> : 256 mg (1.3 mmol)
Ausbeute:	425 mg (82% d.Th.)



Schmelzpunkt:	104°C (CHCl <sub>3</sub> )				
EI-MS; m/z (%):	398.4 (M <sup>+</sup> , 41.87)	381.3 (35.89)	371.3 (12.87)	353.2 (53.78)	
	339.4 (36.78)	325.1 (15.89)	311.2 (11.65)	297.3 (37.87)	
	266.1 (10.45)	238.6 (18.98)	196.8 (34.79)	152.0 (22.78)	
	138.1 (9.45)	124.5 (13.78)	110.1 (14.78)	87.2 (30.98)	
	60.1 (100.0)				
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	1.19 (m, 4H, 2CH <sub>2</sub> , 3-H, 4-H); 1.87 (t, 2H, <i>J</i> =7.4, CH <sub>2</sub> , 2-H); 2.89 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -H, 10'-H); 3.02 (dd, 1H, <i>J</i> =15.80, <i>J</i> =3.46, CH <sub>2</sub> -H, 10'-H); 3.17-3.52 (m, 5H, CH <sub>2</sub> -H, CH <sub>2</sub> , 2CH, 4'-H, 5-H, 10a'-H, 3a'-H); 3.62 (dd, 1H, <i>J</i> =17.41, <i>J</i> =2.61, CH <sub>2</sub> -H, 4'-H); 4.02 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.20 (m, 2H, 7'-H, 8'-H); 7.45 (dd, 1H, <i>J</i> =6.73, <i>J</i> =2.16, 9'-H); 8.00 (dd, 1H, <i>J</i> =6.75, <i>J</i> =2.04, 6'-H); 12.14 (bs, 1H, COOH)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	20.0 (CH <sub>2</sub> , C-10'); 21.4 (CH <sub>2</sub> , C-4'); 21.5 (CH <sub>2</sub> , C-3); 23.2 (CH <sub>2</sub> , C-4); 26.7 (CH <sub>2</sub> , C-2); 33.1 (CH <sub>2</sub> , C-5); 38.5 (CH, C-10a'); 39.4 (CH, C-3a'); 54.2 (COOCH <sub>3</sub> ); 115.1 (Cq); 115.5 (CH); 118.1 (CH); 123.2 (CH); 124.2 (CH); 128.5 (Cq); 133.5 (Cq); 135.5 (Cq); 152.0 (Cq, COOCH <sub>3</sub> ); 174.3 (Cq, COOH); 179.8 (Cq, C=O); 179.9 (Cq, C=O)				
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2800 (m)	1740 (s)	1700 (s)	1605 (w)	1460 (s)
	1440 (s)	1400 (s)	1370 (s)	1350 (m)	1330 (s)
	1270 (m)	1230 (s)	1190 (m)	1160 (m)	1145 (s)
	1100 (m)	1030 (m)	940 (w)	900 (m)	815 (w)
	760 (s)				

12.8.5 6-(5-Methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]-carbazol-1,3-dion-2-yl)hexansäure (**91**)



Summenformel:  $C_{22}H_{24}N_2O_6$

Molekulargewicht: 412.44

Einsatzmengen: Verbindung **20**: 469 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **82**: 275 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 373 mg (72% d.Th.)  
gelbes Öl

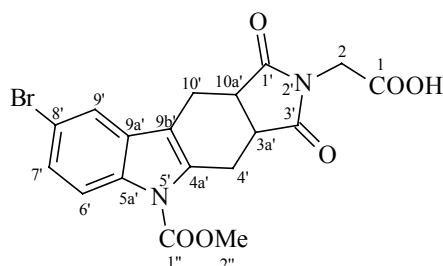
EI-MS; m/z (%): 412.4 ( $M^+$ , 29.67) 367.3 (19.34) 353.1 (37.89) 341.0 (19.98)  
339.2 (16.90) 325.6 (14.21) 311.9 (16.81) 308.4 (16.63)  
297.6 (25.90) 211.2 (31.75) 201.2 (16.94) 186.0 (19.43)  
166.5 (46.57) 158.2 (21.67)

$^1H$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 0.73-0.79 (m, 2H,  $CH_2$ , 4-H); 1.14-1.27 (m, 2H,  $CH_2$ , 3-H); 1.44-1.49 (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) (m, 2H,  $CH_2$ , C-5); 1.87 (t, 2H,  $CH_2$ , C-2); 2.75 (m, 1H,  $CH_2$ -H, 10'-H); 2.94 (dd, 1H,  $J=15.80$ ,  $J=3.46$ ,  $CH_2$ -H, 10'-H); 3.17-3.62 (m, 5H,  $CH_2$ -H,  $CH_2$ , 2CH, 4'-H, 6-H, 10a'-H, 3a'-H); 3.74 (dd, 1H,  $J=17.41$ ,  $J=2.61$ ,  $CH_2$ -H, 4'-H); 3.99 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 7.22 (m, 2H, 2CH, 7'-H, 8'-H); 7.45 (dd, 1H,  $J=6.73$ ,  $J=2.16$ , CH, 9'-H); 8.00 (dd, 1H,  $J=6.75$ ,  $J=2.04$ , 6'-H)

$^{13}C$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 20.0 ( $CH_2$ , C-10'); 21.2 ( $CH_2$ , C-4'); 21.5 ( $CH_2$ , C-4); 23.2 ( $CH_2$ , C-3); 26.1 ( $CH_2$ , C-5); 26.9 ( $CH_2$ , C-2); 33.3 ( $CH_2$ , C-5); 38.5 (CH, C-10a'); 39.4 (CH, C-3a'); 54.1 ( $COOCH_3$ ); 115.2 (Cq); 115.4 (CH); 118.1 (CH); 123.2 (CH); 124.3 (CH); 128.5 (Cq); 133.6 (Cq); 135.5 (Cq); 152.0 (Cq,  $COOCH_3$ ); 171.3 (Cq, COOH); 179.8 (Cq, C=O); 179.9 (Cq, C=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2800 (m)	1740 (s)	1700 (s)	1605 (w)	1460 (s)
	1440 (s)	1400 (s)	1370 (s)	1350 (m)	1330 (s)
	1270 (m)	1230 (s)	1190 (m)	1160 (m)	1145 (s)
	1100 (m)	1030 (m)	940 (w)	900 (m)	815 (w)
	760 (s)				

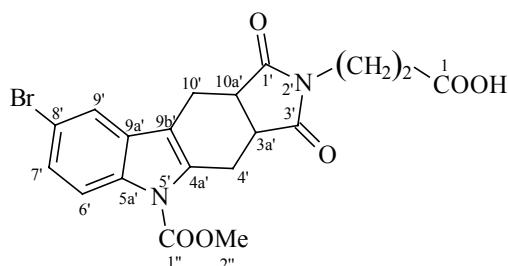
### 12.8.6 2-(8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)essigsäure (**93**)



Summenformel:	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>					
Molekulargewicht:	435.23					
Einsatzmengen:	Verbindung <b>22</b> :	572 mg	(1.3 mmol)			
	Verbindung <b>77</b> :	202 mg	(1.3 mmol)			
Ausbeute:	458 mg (81% d.Th.)					
Schmelzpunkt:	152°C (CHCl <sub>3</sub> )					
EI-MS; m/z (%):	436.9	(57.67)	435.1	(M <sup>+</sup> , 56.78)	420.1	(44.48)
	392.1	(56.78)	389.9	(56.01)	356.3	(65.78)
	340.0	(15.73)	311.9	(27.33)	282.2	(19.05)
	222.9	(14.52)	155.3	(9.87)	110.2	(11.78)
	96.2	(18.87)				
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]:	2.97-3.10 (m, 2H, CH <sub>2</sub> , 10'-CH <sub>2</sub> ); 3.33-3.58 (m, 4H, CH <sub>2</sub> , 2CH, 4'-H, 10a'-H, 3a'-H); 3.91 (s, 2H, CH <sub>2</sub> , 2-H); 3.98 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.40 (dd, 1H, J=8.84, J=2.11, 7'-H); 7.76 (d, 1H, J=2.10, 9'-H); 7.92 (d, 1H, J=8.84, 6'-H), 12.06 (bs, 1H, 1COOH)					
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]:	19.4 (CH <sub>2</sub> , C-10'); 22.6 (CH <sub>2</sub> , C-4'); 38.0 (CH, C-10a'); 38.6 (CH <sub>2</sub> , C-2); 38.9 (CH, C-3a'); 54.4 (COOCH <sub>3</sub> ); 114.2 (Cq); 115.9 (Cq); 117.3 (CH, C-6'); 121.0 (CH, C-9'); 126.7 (CH, C-7'); 130.6 (Cq); 134.4 (Cq); 134.8 (Cq); 151.7 (Cq, COOCH <sub>3</sub> ); 165.9 (Cq, COOH); 179.1 (Cq, C=O); 179.2 (Cq, C=O)					

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2800 (m)	1730 (s)	1590 (m)	1545 (m)	1455 (s)
	1440 (s)	1410 (s)	1390 (m)	1370 (s)	1330 (s)
	1250 (m)	1230 (m)	1180 (m)	1150 (s)	1060 (s)
	1030 (w)	1010 (w)	930 (m)	820 (m)	810 (w)
	760 (m)	740 (w)			

12.8.7 3-(8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl)propansäure (**95**)



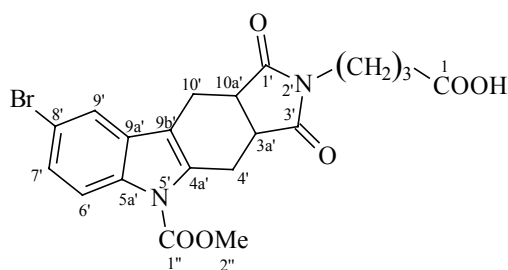
Summenformel:	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>					
Molekulargewicht:	449.25					
Einsatzmengen:	Verbindung <b>22</b> : 572 mg (1.3 mmol) Verbindung <b>78</b> : 215 mg (1.3 mmol)					
Ausbeute:	502 mg (86% d.Th.)					
Schmelzpunkt:	189°C (CHCl <sub>3</sub> )					
EI-MS; m/z (%):	451.0 (67.79)	449.4 (M <sup>+</sup> , 68.21)	405.8 (29.56)	404.1 (28.99)	368.9 (45.78)	347.2 (12.78)
	345.1 (12.69)	310.2 (18.90)	298.1 (45.56)	296.9 (44.98)	239.4 (9.76)	237.9 (9.59)
	188.1 (17.17)	159.1 (12.67)	96.1 (11.43)			
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]:	2.34 (t, 2H, <i>J</i> =7.08, CH <sub>2</sub> , 2-H); 2.93 (dd, 1H, <i>J</i> =15.80, <i>J</i> =8.05); 3.01 (dd, 1H, <i>J</i> =16.09, <i>J</i> =3.64, CH <sub>2</sub> -H, 10'-CH <sub>2</sub> -H); 3.22-3.56 (m, 6H, 2CH <sub>2</sub> , 2CH, 4'-H, 10a'-H, 3a'-H, 3-H); 3.98 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.38 (dd, 1H, <i>J</i> =8.92, <i>J</i> =1.94, 7'-H); 7.75 (d, 1H, <i>J</i> =1.94, 9'-H); 7.92 (d, 1H, <i>J</i> =8.94, 6'-H); 12.03 (bs, 1H, COOH)					

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 19.6 ( $\text{CH}_2$ , C-10 $'$ ); 22.8 ( $\text{CH}_2$ , C-4 $'$ ); 31.8 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 34.5 ( $\text{CH}_2$ , C-3); 38.1 ( $\text{CH}$ , C-10a $'$ ); 39.1 ( $\text{CH}$ , C-3a $'$ ); 54.0 ( $\text{COOCH}_3$ ); 114.7 (Cq); 115.9 (Cq); 117.4 ( $\text{CH}$ , C-6 $'$ ); 120.8 ( $\text{CH}$ , C-9 $'$ ); 126.6 ( $\text{CH}$ , C-7 $'$ ); 130.4 (Cq); 134.3 (Cq); 135.2 (Cq); 151.7 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 173.9 (Cq, COOH); 179.7 (Cq, C=O); 179.8 (Cq, C=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3600-2800 (m)	1725 (s)	1595 (m)	1540 (m)	1450 (s)
1440 (s)	1410 (m)	1390 (m)	1370 (s)	1330 (s)
1250 (m)	1240 (m)	1180 (m)	1150 (s)	1060 (s)
1030 (w)	1010 (w)	930 (m)	820 (m)	810 (w)
760 (m)	740 (w)			

### 12.8.8 4-(8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)buttersäure (**96**)



Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_6$

Molekulargewicht: 463.28

Einsatzmengen: Verbindung **22**: 572 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **79**: 238 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 578 mg (96% d.Th.)

Schmelzpunkt: 199°C ( $\text{CHCl}_3$ )

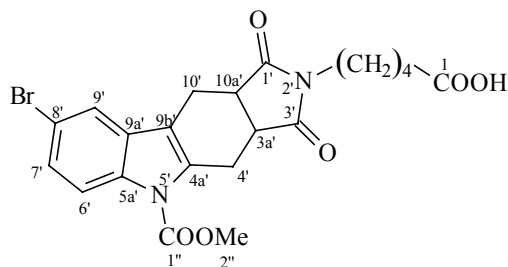
EI-MS; m/z (%):

463.3 (35.1)	461.1	$\text{M}^+$ (35.1)	417.1 (74.9)	416.1 (23.3)
415.2 (66.3)	332.2	(20.7)	330.4 (21.8)	308.3 (35.5)
305.4 (17.8)	303.3	(19.4)	302.4 (31.7)	224.6 (70.7)
180.6 (21.3)	179.5	(32.2)	167.8 (26.2)	166.9 (100)
165.8 (49.8)	140.8	(23.6)	139.9 (18.8)	109.5 (19.4)
85.9 (39.9)	84.7	(29.3)	83.8 (31.1)	60.0 (65.9)

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 1.53 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ , 3-H); 1.94 (t, 2H,  $J=7.4$ ,  $\text{CH}_2$ , 2-H); 2.87 (dd, 1H, (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $J=15.80$ ,  $J=8.05$ ,  $\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $10'\text{-CH}_2\text{-H}$ ); 3.06 (dd, 1H,  $J=16.09$ ,  $J=3.64$ ,  $\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $10'\text{-CH}_2\text{-H}$ ); 3.18-3.51 (m, 5H, 2CH,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $10\text{a}'\text{-H}$ ,  $3\text{a}'\text{-H}$ ,  $4'\text{-CH}_2\text{-H}$ , 4-H); 3.64 (dd, 1H,  $J=17.33$ ,  $J=2.454$ ,  $\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $4'\text{-CH}_2\text{-H}$ ); 3.98 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 7.37 (dd, 1H,  $J=8.81$ ,  $J=1.68$ , CH,  $7'\text{-H}$ ); 7.75 (d, 1H,  $J=1.65$ ,  $9'\text{-H}$ ); 7.92 (d, 1H,  $J=8.79$ , CH,  $6'\text{-H}$ ); 12.09 (bs, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 19.8 ( $\text{CH}_2$ , C- $10'$ ); 22.7 ( $\text{CH}_2$ , C- $4'$ ); 23.1 ( $\text{CH}_2$ , C-3); 30.7 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 37.8 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 38.4 (CH, C- $10\text{a}'$ ); 39.0 (CH, C- $3\text{a}'$ ); 53.4 ( $\text{COOCH}_3$ ); 114.6 (Cq); 115.9 (Cq); 117.4 (CH, C- $6'$ ); 120.8 (CH, C- $9'$ ); 126.6 (CH, C- $7'$ ); 130.4 (Cq); 134.3 (Cq); 135.2 (Cq); 151.7 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 173.9 (Cq, COOH); 179.7 (Cq, C=O); 179.8 (Cq, C=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	3600-2800 (bw)	1730 (s)	1700 (s)	1685 (w)	1605 (w)
	1440 (s)	1400 (s)	1370 (s)	1345 (s)	1220 (s)
	1280 (w)	1240 (s)	1230 (s)	1190 (m)	1145 (s)
	1125 (m)	1060 (m)	1020 (m)	1005 (m)	830 (w)
	805 (m)	760 (m)			

12.8.9 5-(8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)pentansäure (**97**)Summenformel:  $C_{21}H_{21}BrN_2O_6$ 

Molekulargewicht: 477.31

Einsatzmengen: Verbindung **22**: 572 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **80**: 256 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 565 mg (91% d.Th.)

Schmelzpunkt: 169°C (CHCl<sub>3</sub>)

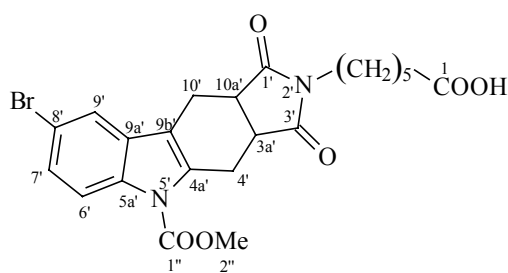
EI-MS; m/z (%):	479.0 (M <sup>+</sup> , 79.7)	476.6 (77.7)	461.0 (32.6)	459.1 (29.7)
	433.5 (34.7)	431.8 (24.8)	430.8 (16.9)	305.6 (38.6)
	303.6 (13.9)	281.3 (24.7)	279.7 (19.8)	226.6 (28.7)
	223.3 (19.5)	222.5 (11.9)	181.5 (23.9)	168.3 (19.5)
	167.5 (27.9)	141.5 (32.8)	140.2 (21.0)	115.2 (14.9)
	100.4 (70.9)			

<sup>1</sup>H-NMR; δ [ppm]: 0.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, 3-H); 1.43 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, 3-H); 1.98 (t, 2H, *J*=7.4, (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) CH<sub>2</sub>, 2-H); 2.897 (dd, 1H, *J*=15.80, *J*=8.05, CH<sub>2</sub>-H, 10'-CH<sub>2</sub>-H); 3.06 (dd, 1H, *J*=16.09, *J*=3.64, CH<sub>2</sub>-H, 10'-CH<sub>2</sub>-H); 3.20-3.49 (m, 5H, 2CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-H, 10a'-H, 3a'-H, 4'-CH<sub>2</sub>-H, 4-H); 3.64 (dd, 1H, *J*=17.33, *J*=2.454, CH<sub>2</sub>-H, 4'-CH<sub>2</sub>-H); 3.98 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 7.37 (dd, 1H, *J*=8.81, *J*=1.68, CH, 7'-H); 7.75 (d, 1H, *J*=1.65, 9'-H); 7.92 (d, 1H, *J*=8.79, CH, 6'-H); 12.09 (bs, 1H, COOH)

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 20.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10 $'$ ); 22.2 ( $\text{CH}_2$ , C-4 $'$ ); 22.8 ( $\text{CH}_2$ , C-3); 23.6 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 26.8 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 33.4 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 38.2 ( $\text{CH}$ , C-10a $'$ ); 39.7 ( $\text{CH}$ , C-3a $'$ ); 53.74 ( $\text{COOCH}_3$ ); 115.0 (Cq); 115.6 ( $\text{CH}$ , C-6); 117.8 ( $\text{CH}$ , C-9); 123.2 ( $\text{CH}$ , C-7); 128.4 (Cq); 130.8 (Cq); 132.8 (Cq); 136.0 (Cq); 152.2 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 174.1 (Cq,  $\text{COOH}$ ); 179.2 (Cq,  $\text{C=O}$ ); 179.5 (Cq,  $\text{C=O}$ )

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3600-2800 (m) 1730 (s) 1700 (s) 1600 (w) 1465 (s)  
 1440 (s) 1400 (m) 1375 (s) 1330 (m) 1310 (w)  
 1250 (w) 1230 (w) 1215 (w) 1150 (s) 1060 (m)  
 1030 (m) 930 (w) 820 (m) 770 (m)

### 12.8.10 6-(8-Brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)hexansäure (**101**)



Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_6$

Molekulargewicht: 491.33

Einsatzmengen: Verbindung **22**: 572 mg (1.3 mmol)  
 Verbindung **82**: 275 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 549 mg (86% d.Th.)  
 gelbes Öl

EI-MS; m/z (%): 491.2 ( $\text{M}^+$ , 69.7) 489.1 (67.7) 476.2. (19.6) 474.3 (19.2)  
 411.3 (32.8) 396.2 (26.8) 366.4 (12.9) 238.3 (38.6)  
 223.3 (19.5) 222.5 (24.7) 279.7 (19.8) 226.6 (28.7)  
 100.4 (27.9)

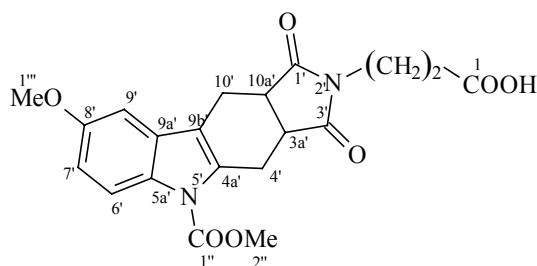


$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 0.73-0.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , 4-H); 1.14-1.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , 3-H); 1.44-1.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C-5); 1.87 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ , C-2); 2.75 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -H, 10'-H); 2.94 (dd, 1H,  $J=15.80$ ,  $J=3.46$ ,  $\text{CH}_2$ -H, 10'-H); 3.17-3.62 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ -H,  $\text{CH}_2$ , 2CH, 4'-H, 6-H, 10a'-H, 3a'-H); 3.74 (dd, 1H,  $J=17.41$ ,  $J=2.61$ ,  $\text{CH}_2$ -H, 4'-H); 3.99 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 7.37 (dd, 1H,  $J=8.81$ ,  $J=1.68$ , CH, 7'-H); 7.75 (d, 1H,  $J=1.65$ , 9'-H); 7.92 (d, 1H,  $J=8.79$ , CH, 6'-H); 12.09 (bs, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 19.8 ( $\text{CH}_2$ , C-10'); 21.0 ( $\text{CH}_2$ , C-4'); 21.5 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 23.0 ( $\text{CH}_2$ , C-3); 26.0 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 27.0 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 33.3 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 38.5 (CH, C-10a'); 39.6 (CH, C-3a'); 53.7 ( $\text{COOCH}_3$ ); 115.2 (Cq); 115.6 (CH); 117.8 (CH); 123.2 (CH); 128.5 (Cq); 130.3 (Cq); 132.9 (Cq); 135.5 (Cq); 152.0 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 171.3 (Cq, COOH); 179.8 (Cq, C=O); 179.9 (Cq, C=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	2960 (w)	2860 (w)	1780 (s)	1720 (s)	1460 (s)
	1445 (s)	1400 (s)	1375 (s)	1330 (s)	1220 (s)
	1190 (w)	1140 (s)	1120 (m)	1040 (m)	1020 (w)
	760 (m)	750 (m)			

### 12.8.11 3-(8-Methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)propansäure (**104**)



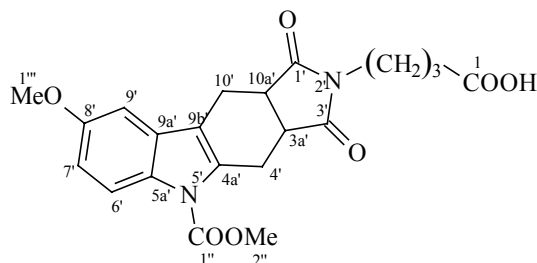
Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$

Molekulargewicht: 400.38

Einsatzmengen: Verbindung **21**: 508 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **78**: 215 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 396 mg (76% d.Th.)

Schmelzpunkt:	144°C (CHCl <sub>3</sub> )				
EI-MS; m/z (%):	400.5 (M <sup>+</sup> , 37.89)	385.4 (21.84)	355.1 (24.56)	341.2 (31.78)	
	326.5 (19.78)	298.5 (12.70)	284.3 (29.56)	240.5 (18.46)	
	235.1 (17.89)	165.3 (19.56)	122.3 (9.78)		
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	2.35 (t, 2H, J=7.83, CH <sub>2</sub> , 2-H); 2.88-3.06 (m, 2H, CH <sub>2</sub> , 10'-H); 3.20-3.53 (m, 6H, 2CH <sub>2</sub> , 2CH, 4'-H, 3-H, 10a'-H, 3a'-H); 3.77 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.95 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 6.83 (dd, 1H, J=9.05, J=2.41, CH, 7'-H); 7.04 (d, 1H, J=2.41, CH, 9'-H); 7.87 (d, 1H, J=9.04, CH, 6'-H)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	19.6 (CH <sub>2</sub> , C-10'); 22.7 (CH <sub>2</sub> , C-4'); 31.8 (CH <sub>2</sub> , C-2); 34.5 (CH <sub>2</sub> , C-3); 38.1 (CH, C-10a'); 40.1 (CH, C-3a'); 54.1 (OCH <sub>3</sub> ); 55.7 (COOCH <sub>3</sub> ); 101.0 (CH, C-6'); 112.6 (CH, C-9'); 114.9 (Cq); 116.2 (CH, C-7'); 129.5 (Cq); 129.9 (Cq); 133.9 (Cq); 151.9 (Cq); 156.1 (Cq, COOCH <sub>3</sub> ); 172.2 (Cq, COOH); 179.5 (Cq, C=O); 179.6 (Cq, C=O)				
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2800 (m)	1740 (s)	1700 (s)	1610 (m)	1480 (m)
	1440 (s)	1410 (s)	1380 (s)	1335 (m)	1315 (m)
	1290 (w)	1250 (m)	1225 (s)	1195 (m)	1140 (s)
	1020 (m)	815 (m)	765 (w)		

12.8.12 4-(8-Methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)buttersäure (**106**)Summenformel:  $C_{21}H_{22}N_2O_7$ 

Molekulargewicht: 414.41

Einsatzmengen: Verbindung **21**: 508 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **79**: 238 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 393 mg (73% d.Th.)

Schmelzpunkt: 132°C (CHCl<sub>3</sub>)

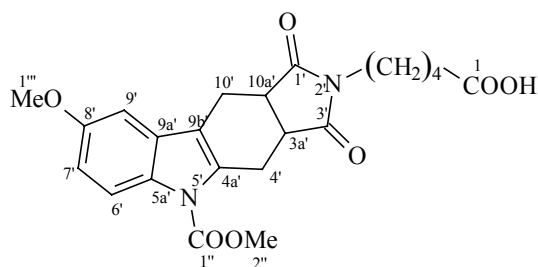
EI-MS; m/z (%)*: 414.4 (M <sup>+</sup> , 36.78) 369.4 (23.48) 231.3 (13.65) 96.2 (10.43)	399.3 (17.84) 355.5 (11.56) 183.1 (16.78) 59.5 (100.0)	397.5 (24.78) 341.2 (25.45) 172.3 (8.56)	371.2 (36.87) 327.4 (10.36) 138.1 (23.67)
--	---	--	---

<sup>1</sup>H-NMR; δ [ppm]: 1.53 (q, 2H, 3-H); 1.94 (t, 2H, *J*=7.4, 2-H); 2.87 (dd, 1H, *J*=15.80, *J*=8.05, CH<sub>2</sub>-H, 10<sup>c</sup>-H); 3.06-3.51 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, 2CH<sub>2</sub>-H, 2CH, 4-H, 10<sup>c</sup>-H, 4<sup>c</sup>-H, 10a<sup>c</sup>-H, 3a<sup>c</sup>-H); 3.72 (dd, 1H, *J*=17.33, *J*=2.45, CH<sub>2</sub>-H, 4<sup>c</sup>H); 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.98 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 7.07 (dd, 1H, *J*=8.91, *J*=1.98, 7<sup>c</sup>-H); 7.23 (d, 1H, *J*=1.65, 9<sup>c</sup>-H); 7.99 (d, 1H, *J*=8.89, 6<sup>c</sup>-H), 12.48 (bs, 1H, 1COOH)

<sup>13</sup>C-NMR; δ [ppm]: 19.8 (CH<sub>2</sub>, C-10<sup>c</sup>); 22.7 (CH<sub>2</sub>, C-4<sup>c</sup>); 23.1 (CH<sub>2</sub>, C-3); 30.7 (CH<sub>2</sub>, C-2); 37.8 (CH<sub>2</sub>, C-4); 38.34 (CH, C-10a<sup>c</sup>); 39.1 (CH, C-3a<sup>c</sup>); 54.3 (OCH<sub>3</sub>); 57.2 (COOCH<sub>3</sub>); 109.5 (2CH, C-6<sup>c</sup>, C-9<sup>c</sup>); 115.0 (Cq); 115.2 (CH, C-7<sup>c</sup>); 127.8 (Cq); 131.2 (Cq); 136.6 (Cq); 151.4 (Cq); 152.0 (Cq, COOCH<sub>3</sub>); 174.2 (Cq, COOH); 179.7 (Cq, C=O); 179.8 (Cq, C=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	3600-2800 (m)	1730 (s)	1700 (s)	1605 (w)	1560 (w)
	1440 (s)	1400 (s)	1360 (s)	1325 (m)	1275 (s)
	1250 (w)	1230 (s)	1205 (w)	1195 (w)	1140 (s)
	1080 (m)	800 (w)	765 (w)		

12.8.13 5-(8-Methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)pentansäure (**108**)



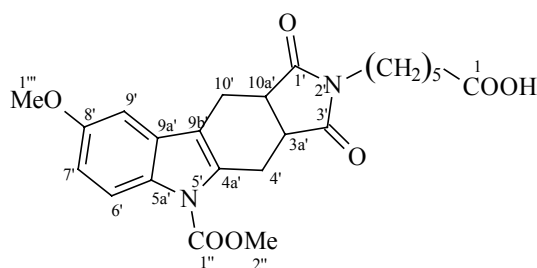
Summenformel:	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$
Molekulargewicht:	428.44
Einsatzmengen:	Verbindung <b>21</b> : 508 mg (1.3 mmol) Verbindung <b>80</b> : 256 mg (1.3 mmol)
Ausbeute:	557 mg (68% d.Th.)
Schmelzpunkt:	156°C ( $\text{CHCl}_3$ )
EI-MS; m/z (%):	427.9 ( $\text{M}^+$ , 20.3) 412.9 (10.76) 384.8 (17.89) 325.7 (18.56) 280.6 (16.78) 266.7 (19.78) 231.4 (12.56) 197.0 (70.22) 188.4 (19.45) 96.3 (15.46)
$^1\text{H-NMR}$ ; $\delta$ [ppm]:	1.08 (q, 2H, $\text{CH}_2$ ); 1.26 (q, 2H, $\text{CH}_2$ ); 1.92 (t, 2H, 2-H); 3.00-3.18 (m, (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) 2H, $\text{CH}_2$ , 10'-H); 3.24 (t, 2H, $\text{CH}_2$ , 5-H); 3.32-3.48 (m, 2H, 2CH, 10a'-H, 3a'-H, 4'- $\text{CH}_2$ -H); 3.67 (dd, 1H, $J=17.42$ , $J=2.64$ , $\text{CH}_2$ -H, 4'- $\text{CH}_2$ -H); 3.83 (m, 4H, $\text{OCH}_3$ , $\text{CH}_2$ -H, 4'- $\text{CH}_2$ -H); 3.98 (s, 3H, $\text{COOCH}_3$ ); 7.03 (dd, 1H, $J=9.02$ , CH, 7'-H); 7.21 (d, 1H, CH, 9'-H); 8.00 (d, 1H, $J=9.08$ , CH, 6'-H); 12.57 (bs, 1H, $\text{COOH}$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 21.5 ( $\text{CH}_2$ , C-10 $'$ ); 23.4 ( $\text{CH}_2$ , C-4 $'$ ); 26.7 ( $\text{CH}_2$ , C-3); 33.0 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 37.9 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 39.1 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 39.1 ( $\text{CH}$ , C-10a $'$ ); 39.1 ( $\text{CH}$ , C-3a $'$ ); 54.4 ( $\text{OCH}_3$ ); 57.2 ( $\text{COOCH}_3$ ); 109.6 (2CH, C-6 $'$ , C-9 $'$ ); 115.1 (Cq); 115.3 ( $\text{CH}$ , C-7 $'$ ); 127.7 (Cq); 131.2 (Cq); 136.6 (Cq); 151.5 (Cq); 152.0 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 174.2 (Cq, COOH); 179.7 (2Cq, 2C=O);

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3600-2800 (m)	1740 (s)	1700 (s)	1605 (w)	1560 (w)
1440 (s)	1400 (s)	1360 (s)	1325 (m)	1275 (s)
1250 (w)	1230 (s)	1205 (w)	1195 (w)	1140 (s)
1080 (m)	800 (w)	765 (w)		

#### 12.8.14 6-(8-Methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)hexansäure (**110**)



Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$

Molekulargewicht: 442.46

Einsatzmengen: Verbindung **21**: 508 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **82**: 275 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 402 mg (70% d.Th.)  
gelblich-bräunliches Öl

EI-MS;  $m/z$  (%)\*: 442.9 ( $\text{M}^+$ , 20.3) 427.9 (17.97) 412.9 (21.78) 400.1 (16.89)  
231.7 (12.90) 211.0 (16.89) 188.7 (12.67) 159.8 (16.90)  
138.4 (19.45)

$^1\text{H}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 0.73-0.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , 4-H); 1.14-1.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , 3-H); 1.44-1.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C-5); 1.87 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ , C-2); 2.75 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -H, 10 $'$ -H); 2.94 (dd, 1H,  $J=15.80$ ,  $J=3.46$ ,  $\text{CH}_2$ -H, 10 $'$ -H); 3.17-3.62 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ -H,  $\text{CH}_2$ , 2CH, 4 $'$ -H, 6 -H, 10a $'$ -H, 3a $'$ -H); 3.74 (dd, 1H,

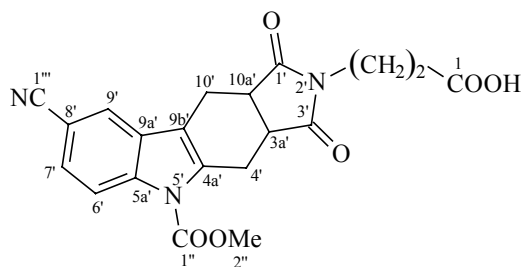
$J=17.41$ ,  $J=2.61$ ,  $\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $4'\text{-H}$ ); 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.99 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 7.03 (dd, 1H,  $J=9.02$ , CH,  $7'\text{-H}$ ); 7.21 (d, 1H, CH,  $9'\text{-H}$ ); 8.00 (d, 1H,  $J=9.08$ , CH,  $6'\text{-H}$ ); 12.57 (bs, 1H,  $1\text{COOH}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 19.8 ( $\text{CH}_2$ , C- $10'$ ); 21.7 ( $\text{CH}_2$ , C- $4'$ ); 21.6 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 22.9 ( $\text{CH}_2$ , C-3); 25.8 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 27.2 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 33.1 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 38.4 (CH, C- $10\text{a}'$ ); 39.3 (CH, C- $3\text{a}'$ ); 53.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\underline{\text{COOCH}_3}$ ); 109.6 (2CH, C- $6'$ , C- $9'$ ); 115.1 (Cq); 115.3 (CH, C- $7'$ ); 127.7 (Cq); 131.2 (Cq); 136.6 (Cq); 151.5 (Cq); 152.0 (Cq,  $\underline{\text{COOCH}_3}$ ); 174.2 (Cq,  $\text{COOH}$ ); 179.7 (2Cq,  $2\text{C=O}$ )

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3600-2800 (m)	1740 (s)	1700 (s)	1605 (w)	1560 (w)
1440 (s)	1400 (s)	1360 (s)	1325 (m)	1275 (s)
1250 (w)	1230 (s)	1205 (w)	1195 (w)	1140 (s)
1080 (m)	800 (w)	765 (w)		

### 12.8.15 3-(8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)propansäure (**113**)



Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$

Molekulargewicht: 395.37

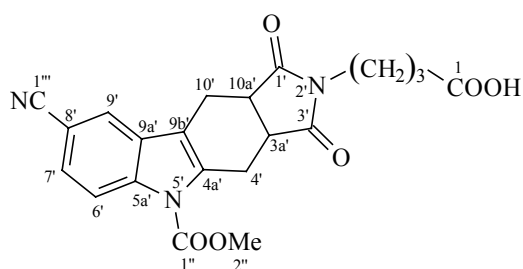
Einsatzmengen: Verbindung **23**: 502 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **78**: 215 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 396 mg (77% d.Th.)

Schmelzpunkt:  $205^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ )

EI-MS; m/z (%):	395.7 (M <sup>+</sup> 75.2)	377.5 (41.8)	349.8 (74.4)	323.6 (27.5)	
	321.5 (56.8)	320.4 (83.1)	251.4 (72.7)	250.4 (54.3)	
	192.3 (100)	191.3 (46.6)	182.3	26.3	
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]:	2.34 (t, 2H, J=7.44, CH <sub>2</sub> , 2-H); 2.98-3.04 (m, 2H, CH <sub>2</sub> , 10'-H); 3.24-3.58 (m, 6H, 2CH <sub>2</sub> , 2CH, 4'-H, 3-H, 10a'-H, 3a'-H); 4.01 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.65 (dd, 1H, J=8.60, J=1.70, CH, 7'-H); 8.13-8.16 (m, 2H, 2CH, 9'-H, 7'-H); 12.63 (bs, 1H, COOH)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]:	19.41 (CH <sub>2</sub> , C-10'); 22.77 (CH <sub>2</sub> , C-4'); 31.82 (CH <sub>2</sub> , C-2); 34.52 (CH <sub>2</sub> , C-3); 38.02 (CH, C-10a'); 38.90 (CH, C-3a'); 54.69 (COOCH <sub>3</sub> ); 105.58 (Cq, C≡N); 114.73 (Cq); 116.46 (CH, C-6'); 119.82 (Cq); 123.32 (CH, C-9'); 127.40 (CH, C-7'); 128.75 (Cq); 136.10 (Cq); 137.51 (Cq); 151.57 (Cq, COOCH <sub>3</sub> ); 172.17 (Cq, COOH); 179.28 (Cq, C=O); 179.37 (Cq, C=O)				
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2800 (m)	2220 (s)	1740 (s)	1700 (s)	1620 (w)
	1460 (s)	1440 (s)	1400 (s)	1370 (s)	1330 (s)
	1270 (w)	1230 (m)	1180 (m)	1150 (w)	1130 (s)
	1090 (m)	900 (m)	990 (w)	830 (m)	760 (m)

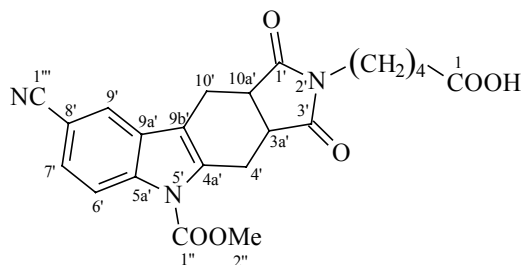
12.8.16 4-(8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)buttersäure (**115**)



Summenformel:	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Molekulargewicht:	409.39
Einsatzmengen:	Verbindung <b>23</b> : 502 mg (1.3 mmol) Verbindung <b>79</b> : 238 mg (1.3 mmol)

Ausbeute:	410 mg (77% d.Th.)				
Schmelzpunkt:	190°C (CHCl <sub>3</sub> )				
EI-MS; m/z (%):	408.9	M <sup>+</sup> (2.6)	142.2	(27.8)	110.1 (12.6) 99.3 (24.4)
	95.9	(9.1)	94.1	(10.1)	
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1.53 (q, 2H, CH <sub>2</sub> , 3-H); 1.92 (t, 2H, <i>J</i> =7.79, CH <sub>2</sub> , 2-H); 2.93 (dd, 1H, <i>J</i> =15.98, <i>J</i> =8.43, CH <sub>2</sub> -H, 10'-CH <sub>2</sub> -H); 3.11 (dd, 1H, <i>J</i> =15.79, <i>J</i> =3.26, CH <sub>2</sub> -H, 10'-CH <sub>2</sub> -H); 3.26 (dd, 1H, <i>J</i> =17.33, <i>J</i> =9.04, CH <sub>2</sub> -H, 4'-CH <sub>2</sub> -H); 3.33-3.53 (m, 4H, CH <sub>2</sub> , 2CH, 4-H, 10a'-H, 3a'-H); 3.63 (dd, 1H, <i>J</i> =17.37, <i>J</i> =2.73, CH <sub>2</sub> -H, 4'-CH <sub>2</sub> -H); 4.01 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.63 (dd, 1H, <i>J</i> =8.78, <i>J</i> =1.93, CH, 6'-H); 8.11-8.14 (m, 2H, 2CH, 9'-H, 7'-H); 12.53 (bs, 1H, COOH)				
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	19.7 (CH <sub>2</sub> , C-10'); 22.7 (CH <sub>2</sub> , C-4'); 23.1 (CH <sub>2</sub> , C-3); 30.7 (CH <sub>2</sub> , C-2); 37.8 (CH <sub>2</sub> , C-3); 38.3 (CH, C-10a'); 39.2 (CH, C-3a'); 54.7 (COOCH <sub>3</sub> ); 105.6 (Cq, C≡N); 115.0 (Cq); 116.5 (CH, C-6'); 119.8 (Cq); 123.3 (CH, C-9'); 127.4 (CH, C-7'); 128.6 (Cq); 136.3 (Cq); 137.5 (Cq); 151.5 (Cq, COOCH <sub>3</sub> ); 173.9 (Cq, COOH); 179.7 (Cq, C=O); 179.8 (Cq, C=O)				
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2800 (m)	2220 (s)	1740 (s)	1700 (s)	1605 (w)
	1460 (s)	1440 (s)	1400 (s)	1370 (s)	1320 (s)
	1270 (w)	1230 (s)	1180 (s)	1160 (m)	1135 (s)
	1090 (m)	1020 (m)	990 (w)	880 (m)	825 (w)
	760 (m)				



12.8.17 5-(8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)pentansäure (**117**)

Summenformel:  $C_{22}H_{21}N_3O_6$

Molekulargewicht: 423.42

Einsatzmengen: Verbindung **23**: 502 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **80**: 256 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 440 mg (80% d.Th.)

Schmelzpunkt: 147°C (CHCl<sub>3</sub>)

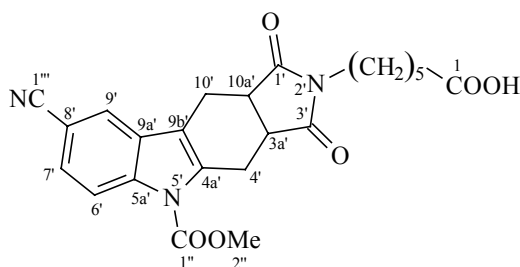
EI-MS; m/z (%): 423.3 M<sup>+</sup> (5.7) 377.3 (20.6) 249.9 (10.6) 95.9 (60.0)  
94.2 (80.4)

<sup>1</sup>H-NMR; δ [ppm]: 1.12 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, 3-H); 1.30 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, 4-H); 1.95 (t, 2H, *J*=7.79, (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) CH<sub>2</sub>, 2-H); 2.93 (dd, 1H, *J*=15.98, *J*=8.43, CH<sub>2</sub>-H, 10'-CH<sub>2</sub>-H); 3.11 (dd, 1H, *J*=15.79, *J*=3.26 CH<sub>2</sub>-H, 10'-CH<sub>2</sub>-H); 3.26 (dd, 1H, *J*=17.33, *J*=9.04, CH<sub>2</sub>-H, 4'-CH<sub>2</sub>-H); 3.33-3.53 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, 2CH, 4-H, 10a'-H, 3a'-H); 3.65 (dd, 1H, *J*=17.37, *J*=2.73, CH<sub>2</sub>-H, 4'-CH<sub>2</sub>-H); 4.01 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 7.63 (dd, 1H, *J*=8.78, *J*=1.93, CH, 6'-H); 8.11-8.14 (m, 2H, 2CH, 9'-H, 7'-H); 12.53 (bs, 1H, COOH)

<sup>13</sup>C-NMR; δ [ppm]: 19.9 (CH<sub>2</sub>, C-10'); 21.5 (CH<sub>2</sub>, C-4'); 23.2 (CH<sub>2</sub>, C-3); 26.2 (CH<sub>2</sub>, C-4); 30.7 (CH<sub>2</sub>, C-2); 37.8 (CH<sub>2</sub>, C-5); 38.4 (CH, C-10a'); 39.2 (CH, C-3a'); 54.7 (COOCH<sub>3</sub>); 105.6 (Cq, C≡N); 115.0 (Cq); 116.5 (CH, C-6'); 119.8 (Cq); 123.3 (CH, C-9'); 127.4 (CH, C-7'); 128.6 (Cq); 136.3 (Cq); 137.5 (Cq); 151.5 (Cq, COOCH<sub>3</sub>); 174.2 (Cq, COOH); 179.7 (Cq, C=O); 179.8 (Cq, C=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3600-2800 (m)	2220 (s)	1740 (s)	1700 (s)	1625 (w)
	1470 (s)	1445 (s)	1400 (s)	1370 (s)	1340 (s)
	1260 (m)	1230 (s)	1180 (m)	1155 (m)	1135 (s)
	1105 (m)	1025 (s)	930 (m)	895 (w)	845 (m)
	770 (m)				

12.8.18 6-(8-Cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)hexansäure (**119**)



Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Molekulargewicht: 437.45

Einsatzmengen: Verbindung **23**: 502 mg (1.3 mmol)  
Verbindung **79**: 275 mg (1.3 mmol)

Ausbeute: 404 mg (71% d.Th.)  
gelbes, viskoses Öl

<sup>1</sup>H-NMR;  $\delta$  [ppm]: 0.73-0.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, 4-H); 1.14-1.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, 3-H); 1.44-1.49 (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C-5); 1.87 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, C-2); 2.75 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-H, 10<sup>c</sup>-H); 3.07-3.64 (m, 6H, 2CH<sub>2</sub>-H, CH<sub>2</sub>, 2CH, 4<sup>c</sup>-H, 6<sup>c</sup>-H, 10a<sup>c</sup>-H, 3a<sup>c</sup>-H); 3.74 (dd, 1H,  $J=17.37$ ,  $J=2.73$ , CH<sub>2</sub>-H, 4<sup>c</sup>-CH<sub>2</sub>-H); 4.01 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 7.63 (dd, 1H,  $J=8.78$ ,  $J=1.93$ , CH, 6<sup>c</sup>-H); 8.11-8.14 (m, 2H, 2CH, 9<sup>c</sup>-H, 7<sup>c</sup>-H); 12.53 (bs, 1H, COOH)

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 19.8 ( $\text{CH}_2$ , C-10 $'$ ); 21.7 ( $\text{CH}_2$ , C-4 $'$ ); 21.6 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 22.9 ( $\text{CH}_2$ , C-3); 25.8 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 27.2 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 33.1 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 38.4 ( $\text{CH}$ , C-10a $'$ ); 39.2 ( $\text{CH}$ , C-3a $'$ ); 54.7 ( $\text{COOCH}_3$ ); 105.6 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ); 115.0 ( $\text{C}_q$ ); 116.5 ( $\text{CH}$ , C-6 $'$ ); 119.8 ( $\text{C}_q$ ); 123.3 ( $\text{CH}$ , C-9 $'$ ); 127.4 ( $\text{CH}$ , C-7 $'$ ); 128.6 ( $\text{C}_q$ ); 136.3 ( $\text{C}_q$ ); 137.5 ( $\text{C}_q$ ); 151.5 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{COOCH}_3$ ); 174.2 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{COOH}$ ); 179.7 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ); 179.8 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$ )

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3600-2800 (m)	1740 (s)	1700 (s)	1605 (w)	1560 (w)
	1440 (s)	1400 (s)	1360 (s)	1325 (m)
	1250 (w)	1230 (s)	1205 (w)	1195 (w)
	1080 (m)	800 (w)	765 (w)	1140 (s)

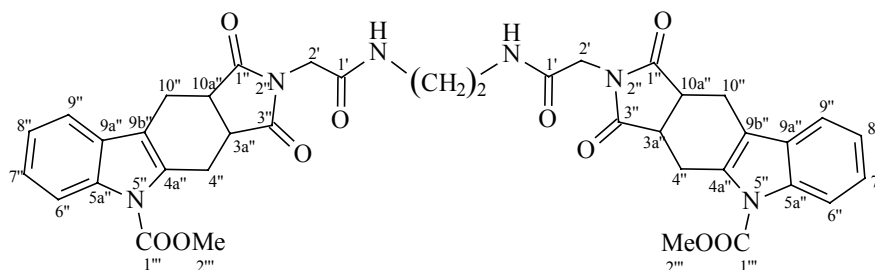
## 12.9 Allgemeine Darstellung der diamidischen Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole

Die Darstellung der Diamide erfolgte auf 2 verschiedene Arten. Diese werden jetzt vorgestellt und unter der entsprechenden Verbindung wird dann nur noch auf die verwendete Methode verwiesen.

Methode 1: Zunächst erfolgte die Synthese eines gemischten Säureanhydrids. Dessen Synthese erfolgte nach [131]: Zu 0.18 mmol der entsprechenden Carbazolcarbonsäure und 0.18 mmol N-Methylmorpholin in 2 ml THF wurden bei  $-15^{\circ}\text{C}$  tropfenweise 0.18 mmol Isobutylchloroformat zugegeben, innerhalb einer halben Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde in 50 ml Wasser aufgenommen und mit EtAc mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck wurde das Lösungsmittel vollständig entfernt. Das entstandene Öl wurde sofort weiter verarbeitet. Zu 0.18 mmol des gemischten Säureanhydrid in 2 ml THF wurden bei  $0^{\circ}\text{C}$  0.09 mmol 1,2-Diaminoethan gegeben. Die Mischung wurde dann über Nacht gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt und die Verbindung aus dem entsprechend angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Methode 2: Hier erfolgte die Darstellung mittels 1,1'-Carbonyldiimidazol (DCI)<sup>[134]</sup> 0.18 mmol der entsprechenden Carbazolcarbonsäure und 0.18 mmol DCI in 2 ml THF wurden 1h unter Rückfluß gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend wurde 0.09 mmol 1,2-Diaminoethan zugegeben und nach 10 min 37 mg (0.24 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en. Bei Raumtemperatur wurde dann über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde in 1 N HCl aufgenommen, mehrmals mit EtAc und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Die org. Extrakte wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-Hexan}$  umkristallisiert.

12.9.1 1,2-Bis( $\alpha$ -5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl-essigsäureamido)ethan (**84**)



Summenformel:  $C_{38}H_{36}N_6O_{10}$

Molekulargewicht: 736.72

Darstellung: Methode 1 (vgl. Kap.12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **83**: 64.1 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 63.5 mg (96% d.Th.)

Schmelzpunkt: 141°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

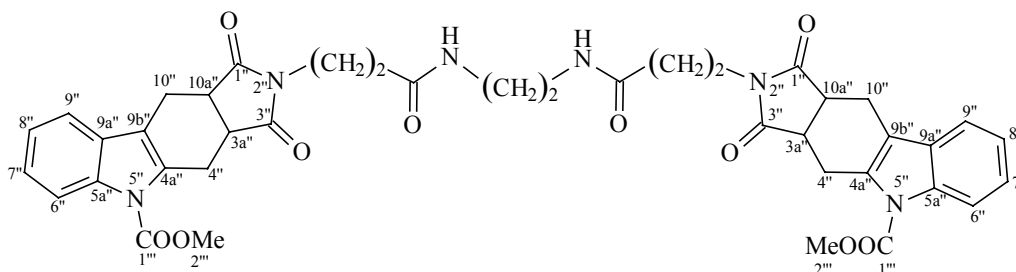
FD-MS; m/z (%): 736.7 (100)

<sup>1</sup>H-NMR;  $\delta$  [ppm]: 2.95-3.60 (m, 16H, 6CH<sub>2</sub>, 4CH, 1-H, 2-H, 2x10<sup>''</sup>-H, 2x4<sup>''</sup>-H, (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2x10a<sup>''</sup>-H, 2x3a<sup>''</sup>-H); 4.00 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 4.02 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 2x2<sup>''</sup>-H); 7.22 (m, 4H, 4CH, 2x7<sup>''</sup>-H, 2x8<sup>''</sup>-H); 7.49 (dd, 2H, *J*=6.84, *J*=2.08, 2xCH, 9<sup>''</sup>-H); 7.96 (dd, 2H, *J*=7.49, *J*=2.04, CH, 2x6<sup>''</sup>-H), 8.10 (bt, 2H, 2NHCO)

<sup>13</sup>C-NMR;  $\delta$  [ppm]: 19.5 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10<sup>''</sup>); 22.6 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4<sup>''</sup>); 38.0 (2xCH, 2xC-10a<sup>''</sup>); 38.6 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-2); 39.1 (2CH, C-3a<sup>''</sup>); 39.3 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-2<sup>''</sup>); 54.2 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 114.7 (2xCq); 115.5 (2xCH); 118.3 (2xCH); 123.2 (2xCH); 124.4 (2xCH); 128.6 (2xCq); 133.1 (2xCq); 135.5 (2xCq); 152.0 (2xCq, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 165.9 (2xCq, 2xNHCO); 179.2 (2xCq, 2xC=O); 179.3 (2xCq, 2xC=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3500-3380 (m) 1740 (s) 1700 (s) 1550 (m) 1450 (m) 1430 (m)  
1420 (m) 1370 (s) 1250 (w) 1220 (m) 1140 (s) 760 (s)  
740 (m)

12.9.2 1,2-Bis( $\beta$ -5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl-propansäureamido)ethan (**86**)



Summenformel:  $C_{40}H_{40}N_6O_{10}$

Molekulargewicht: 764.79

Darstellung: Methode 1 (vgl. Kap.12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **85** 66.7 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 66.1 mg (96% d.Th.)

Schmelzpunkt: 102°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

EI-MS; m/z (%): 764.8 (100)

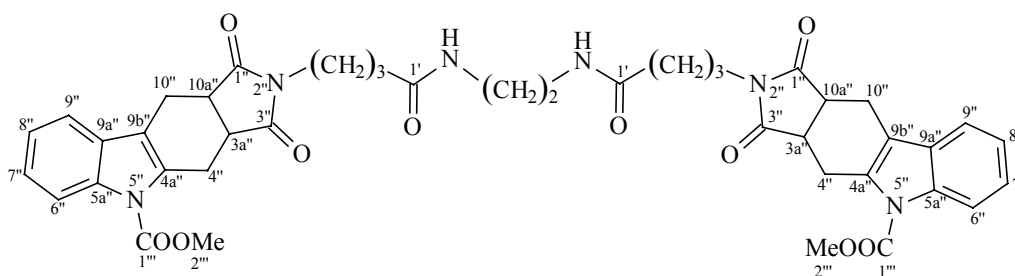
<sup>1</sup>H-NMR;  $\delta$  [ppm]: 2.16 (t, 4H,  $J=7.4$ , 2CH<sub>2</sub>, 2x2'-H); 2.89-3.00 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2x10a''-H); 3.23 (dd, 2H,  $J=17.14$ ,  $J=8.31$ , 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x4''-H); 3.32-3.50 (12H, 4CH<sub>2</sub>, 4CH, 1-H, 2-H, 2x3'-H, 2x3a''-H, 2x10a''-H); 3.58 (dd, 4H,  $J=17.18$ ,  $J=2.58$ , 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x4'-H); 3.97 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 7.20 (m, 4H, 4CH, 2x7'-H, 2x8'-H); 7.45 (dd, 2H,  $J=6.73$ ,  $J=2.16$ , 2xCH, 2x9'-H); 8.00 (dd, 2H,  $J=6.75$ ,  $J=2.04$ , 2CH, 2x6'-H), 8.08 (bt, 2H, 2NHCO)

<sup>13</sup>C-NMR;  $\delta$  [ppm]: 19.6 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10''-H); 22.8 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''-H); 33.3 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-2''-H); 35.2 (2xCH<sub>2</sub>); 38.1 (2xCH, 2xC-10a''-H); 38.4 (2xCH<sub>2</sub>); 39.2 (2xCH, 2xC-3a''-H); 54.2 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 114.8 (2xCq); 115.5 (2xCH); 118.2 (2xCH); 123.2 (2xCH); 124.3 (2xCH); 128.5 (2xCq); 133.3 (2xCq); 135.5 (2xCq); 152.0 (2xCq, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 169.6 (2xCq, 2xNHCO); 179.5 (2xCq, 2xC=O); 179.6 (2xCq, 2xC=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3500-3380 (m) 2980 (w) 2900 (w) 1720 (s) 1700 (s) 1540 (m)  
 1455 (m) 1435 (m) 1400 (w) 1365 (s) 1320 (w) 1220 (m)  
 1270 (w) 1140 (s) 765 (s) 740 (m)

Elementaranalyse: Ber.: C 62.82 H 5.27 N 10.99  
 Gef.: C 62.87 H 5.28 N 10.59

### 12.9.3 1,2-Bis( $\gamma$ -5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl-butansäureamido)ethan (**88**)



Summenformel:  $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{10}$

Molekulargewicht: 792.84

Darstellung: Methode 1 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **87**: 69.2 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 67.1 mg (94% d.Th.)

Schmelzpunkt:  $82^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

FD-MS;  $m/z$  (%): 792.9 (100)

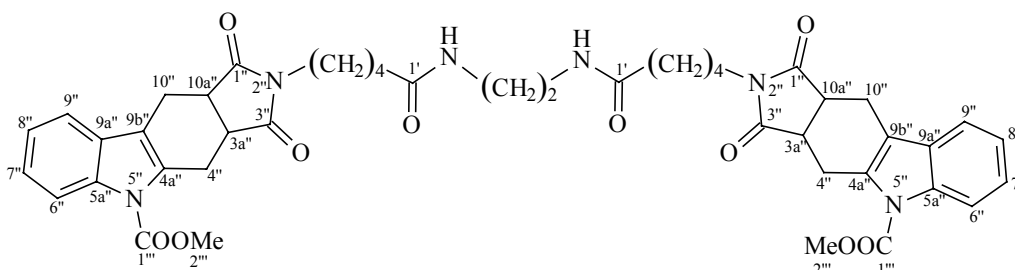
$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 0.88 (q, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ,  $2\times 3'\text{-H}$ ); 1.24 (t, 4H,  $J=7.4$ ,  $2\times\text{CH}_2$ ,  $2\times 2'\text{-H}$ );  
 (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.57-1.93 (m, 6H,  $2\times\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $2\times 10''\text{-H}$ ,  $2\times 4''\text{-CH}_2\text{-H}$ ); 2.73-  
 3.51 (m, 12H, 4CH, 4 $\text{CH}_2$ ,  $2\times 10\text{a}''\text{-H}$ ,  $2\times 3\text{a}''\text{-H}$ , 1-H, 2-H,  $2\times 4'\text{-H}$ );  
 3.95 (dd, 2H,  $J=17.41$ ,  $J=2.61$ ,  $2\times\text{CH}_2\text{-H}$ ,  $2\times 4''\text{-H}$ ); 4.02 (s, 6H,  
 $2\times\text{COOCH}_3$ ); 7.25 (m, 4H, 4CH,  $2\times 7''\text{-H}$ ,  $2\times 8''\text{-H}$ ); 7.45 (dd, 2H,  
 $J=6.73$ ,  $J=2.16$ ,  $2\times\text{CH}$ ,  $2\times 9''\text{-H}$ ); 8.01 (dd, 2H,  $J=6.75$ ,  $J=2.04$ ,  
 $2\times\text{CH}$ ,  $2\times 6''\text{-H}$ ); 8.09 (bt, 2H, 2NHCO)

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 20.6 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10''); 23.1 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 23.5 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-3''); 29.7 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-2''); 32.4 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 39.0 (2xCH, 2xC-10a''); 39.5 (2xCH<sub>2</sub>, C-1, C-2); 39.9 (2xCH, 2xC-3a''); 53.9 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 115.6 (2xCq); 115.7 (2xCH); 117.7 (2xCH); 123.3 (2xCH); 124.6 (2xCH); 128.5 (2xCq); 133.5 (2xCq); 135.5 (2xCq); 152.0 (2xCq, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 172.2 (2xCq, 2xCONH); 179.8 (4xCq, 4xC=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3500-3380 (m) 2980 (w) 2900 (w) 1730 (m) 1690 (s) 1650 (m)  
1540 (m) 1455 (m) 1440 (m) 1400 (w) 1365 (s) 1320 (w)  
1260 (w) 1220 (w) 1140 (s) 765 (s) 740 (m)

Elementaranalyse: Ber.: C 63.63 H 5.59 N 10.60  
Gef.: C 63.42 H 5.45 N 10.21

#### 12.9.4 1,2-Bis( $\delta$ -5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl-pentansäureamido)ethan (**90**)



Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>

Molekulargewicht: 820.89

Darstellung: Methode 1 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **89**: 71.7 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 67.2 mg (91% d.Th.)

Schmelzpunkt: 84°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

FD-MS; m/z (%): 820.9 (100)

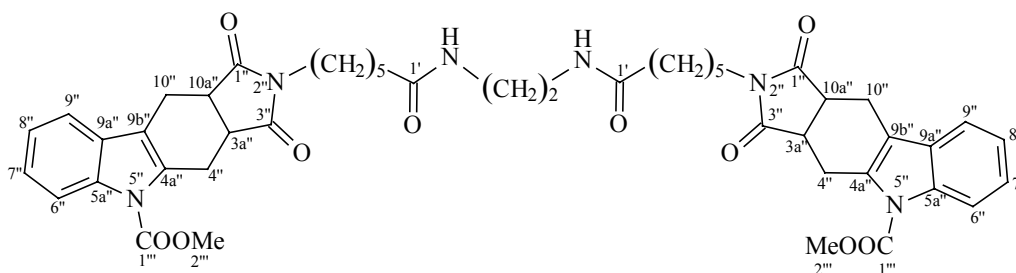


$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 1.08 (q, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2x3'-H); 1.26 (q, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2x4'-H); 1.92 (t, (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2x2'-H); 2.93 (m, 2H, 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x10''-CH<sub>2</sub>-H); 3.12-3.48 (m, 10H, 4CH, 2xCH<sub>2</sub>-H, 4CH<sub>2</sub>, 2x10a''-H, 2x3a''-H, 1-H, 2-H 2x4'-CH<sub>2</sub>-H); 3.67 (t, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2x5'); 3.93 (dd, 4H, 2xCH<sub>2</sub>-H; 2x4'-CH<sub>2</sub>-H); 4.02 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 7.18-7.33 (m, 4H, 4CH, 2x7'-H, 2x8'-H); 7.48 (dd, 2H,  $J=6.75$ ,  $J=2.17$ , 2CH, 2x9'-H); 8.10 (dd, 2H,  $J=6.74$ ,  $J=2.04$ , 2CH, 2x6'-H); 8.19 (bt, 2H, 2NHCO)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 20.5 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10''); 22.4 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 23.1 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-3''); 23.3 (2xCH<sub>2</sub>, C-4''); 26.7 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-2''); 30.4 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-5''); 38.8 (2xCH, 2xC-10a''); 39.9 (2CH<sub>2</sub>); 40.0 (2xCH, 2xC-3a''); 53.8 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 115.1 (2xCq); 115.6 (2xCH); 117.8 (2xCH); 123.2 (2xCH); 124.4 (2xCH); 128.4 (2xCq); 132.8 (2xCq); 135.9 (2xCq); 152.2 (2xCq, 2xC=O); 173.6 (2xCq, 2xNHCO); 179.6 (2xCq, 2xC=O); 179.8 (2xCq, 2xC=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>]: 3500-3380 (m) 2940 (w) 2860 (w) 1730 (s) 1690 (s) 1650 (m)  
1540 (m) 1450 (m) 1440 (m) 1400 (m) 1365 (s) 1320 (m)  
1260 (w) 1220 (w) 1140 (m) 1030 (w) 765 (s) 740 (m)

### 12.9.5 1,2-Bis( $\epsilon$ -5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyr-olo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl-hexansäureamido)ethan (**92**)



Summenformel: C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>

Molekulargewicht: 848.95

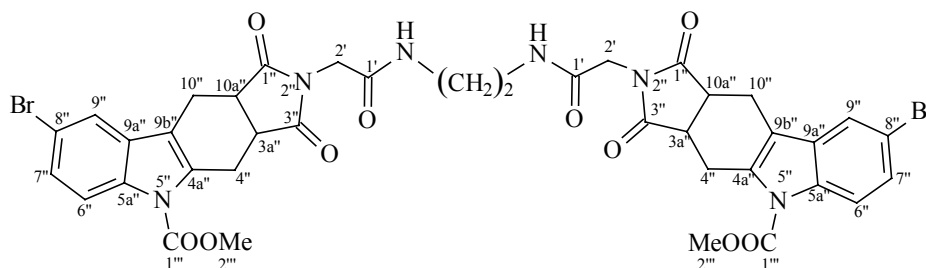
Einsatzmengen: Verbindung **83**: 71.7 mg (1.6 mmol)

Darstellung: Methode 1 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

---

Ausbeute:	66.5 mg (87% d.Th.)
Schmelzpunkt:	87°C (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
EI-MS; m/z (%):	848.5
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	0.73-0.79 (m, 4H, 2xCH <sub>2</sub> , 2x4'-H); 1.14-1.27 (m, 4H, 2xCH <sub>2</sub> , 2x3'-H); 1.44-1.49 (m, 4H, 2xCH <sub>2</sub> , 2xC-5'); 1.87 (t, 4H, 2xCH <sub>2</sub> , 2xC-2); 2.75 (m, 2H, 2xCH <sub>2</sub> -H, 2x10'-H); 2.94 (dd, 2H, J=15.80, J=3.46, 2xCH <sub>2</sub> -H, 2x10'-H); 3.17-3.62 (m, 14H, 2xCH <sub>2</sub> -H, 4CH <sub>2</sub> , 4CH, 2x4'-H, 2x1-H, 2x2-H, 2x6'-H, 2x10a'-H, 2x3a'-H); 3.74 (dd, 2H, J=17.41, J=2.61, 2xCH <sub>2</sub> -H, 2x4'-H); 3.99 (s, 6H, 2xCOOCH <sub>3</sub> ); 7.22 (m, 4H, 4CH, 2x7'-H, 2x8'-H); 7.45 (dd, 2H, J=6.73, J=2.16, CH, 2x9'-H); 8.00 (dd, 2H, J=6.75, J=2.04, 2xCH, 2x6'-H); 8.14 (bt, 2H, 2NHCO)
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	20.1 (2xCH <sub>2</sub> , 2xC-10''); 21.2 (2xCH <sub>2</sub> , 2xC-4''); 24.3 (2xCH <sub>2</sub> , 2xC-4'); 25.9 (2xCH <sub>2</sub> , 2xC-3'); 28.0 (2xCH <sub>2</sub> , C-5'); 33.7 (2xCH <sub>2</sub> , 2xC-2'); 37.3 (2xCH <sub>2</sub> , 2xC-6'); 38.5 (2xCH, 2xC-10a''); 39.1 (2CH <sub>2</sub> , C-1, C-2); 39.4 (2xCH, 2xC-3a'); 54.1 (2xCOOCH <sub>3</sub> ); 115.2 (2xCq); 115.4 (2xCH); 118.1 (2xCH); 123.2 (2xCH); 124.3 (2xCH); 128.5 (2xCq); 133.6 (2xCq); 135.5 (2xCq); 152.0 (2xCq, 2xCOOCH <sub>3</sub> ); 169.7 (2xCq, 2xCONH); 179.8 (2xCq, 2xC=O); 179.9 (2xCq, 2xC=O)
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3500-3380 (m) 2940 (w) 2860 (w) 1730 (s) 1690 (s) 1650 (m) 1540 (m) 1450 (m) 1440 (m) 1400 (m) 1365 (s) 1320 (m) 1260 (w) 1220 (w) 1140 (m) 1030 (w) 765 (s) 740 (m)

12.9.6 1,2-Bis( $\alpha$ -8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl-essigsäureamido)ethan (**94**)



Summenformel:  $C_{38}H_{34}Br_2N_6O_{10}$

Molekulargewicht: 894.53

Darstellung: Methode 2 (vgl. Kap. 12.9 S.186)

Einsatzmengen: Verbindung (**93**) 78.34 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 73.3 mg (91%)

Schmelzpunkt: 87°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

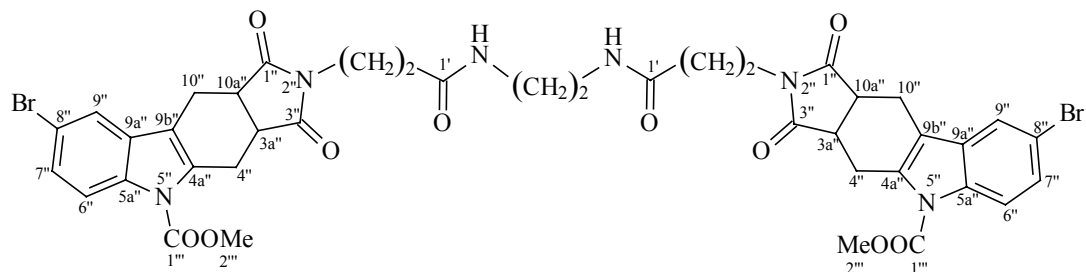
EI-MS; m/z (%): 894.7

<sup>1</sup>H-NMR;  $\delta$  [ppm]: 2.99-3.12 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2x10<sup>''</sup>-C); 3.35-3.60 (m, 16H, 6CH<sub>2</sub>, 4CH, 2xC-2<sup>''</sup>, 2x4<sup>''</sup>-H, 2x10a<sup>''</sup>-H, 2x3a<sup>''</sup>-H, 1-H, 2-H); 4.00 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 7.40 (dd, 2H, *J*=8.84, *J*=2.11, 2xCH, 2x7<sup>''</sup>-H); 7.76 (d, 2H, *J*=2.10, 2xCH, 2x9<sup>''</sup>-H); 7.92 (d, 2H, *J*=8.84, 2H, 2x6<sup>''</sup>-H), 8.06 (bt, 2H, 2xNHCO)

<sup>13</sup>C-NMR;  $\delta$  [ppm]: 19.4 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10<sup>''</sup>); 22.7 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4<sup>''</sup>); 38.0 (2xCH, 2xC-10a<sup>''</sup>); 38.6 (2CH<sub>2</sub>); 38.9 (2xCH, 2xC-3a<sup>''</sup>); 39.0 (2CH<sub>2</sub>); 54.4 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 114.2 (2xCq); 115.9 (2xCq); 117.3 (2xCH, 2xC-6<sup>''</sup>); 121.0 (2xCH, 2xC-9<sup>''</sup>); 126.7 (2xCH, 2xC-7<sup>''</sup>); 130.6 (2xCq); 134.4 (2xCq); 134.8 (2xCq); 151.7 (2xCq, 2xC=O); 165.9 (2xCq, 2xCONH); 179.1 (2xCq, 2xC=O); 179.2 (2xCq, 2xC=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>]: 3500-3380 (m) 2940 (w) 2860 (w) 1740 (m) 1700 (s) 1645 (w)  
1550 (m) 1460 (w) 1440 (m) 1400 (m) 1365 (m) 1320 (w)  
1280 (w) 1230 (w) 1140 (m) 1060 (w) 1005 (w) 800 (w)  
760 (w)

12.9.7 1,2-Bis( $\beta$ -8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl-propansäureamido)ethan (**100**)



Summenformel:  $C_{40}H_{38}Br_2N_6O_{10}$

Molekulargewicht: 922.58

Darstellung: Methode 2 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **95**: 80.9 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 73.1 mg (88% d.Th.)

Schmelzpunkt: 94°C ( $CH_2Cl_2$ )

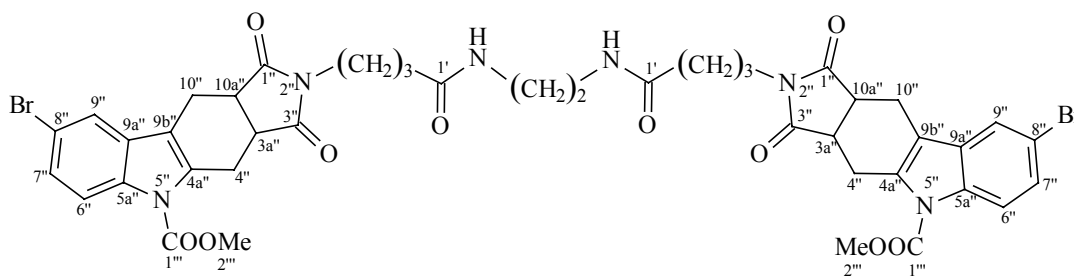
FD-MS; m/z (%): 922.6 (100)

$^1H$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 2.32 (t, 4H,  $J=7.11$ ,  $2 \times CH_2$ ,  $2 \times 2'-H$ ); 2.95 (dd, 2H,  $J=15.80$ ,  $J=8.05$ ,  $2 \times CH_2-H$ ,  $2 \times 10''-H$ ); 3.04 (dd, 2H,  $J=16.15$ ,  $J=3.47$ ,  $2 \times CH_2-H$ ,  $2 \times 10'''-H$ ); 3.19-3.62 (m, 16H,  $6 \times CH_2$ ,  $4 \times CH$ ,  $2 \times 3'-H$ ,  $1-H$ ,  $2-H$ ,  $2 \times 4''-H$ ,  $2 \times 10a''-H$ ,  $2 \times 3a''-H$ ); 3.98 (s, 6H,  $2 \times COOCH_3$ ); 7.37 (dd, 2H,  $J=8.92$ ,  $J=1.84$ ,  $2 \times CH$ ,  $2 \times 7''-H$ ); 7.75 (d, 2H,  $J=1.84$ ,  $2 \times CH$ ,  $2 \times 9''-H$ ); 7.86 (bt, 2H,  $2 \times NH$ ); 7.92 (d, 2H,  $J=8.94$ ,  $2 \times CH$ ,  $2 \times 6''-H$ )

$^{13}C$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 19.5 ( $2 \times CH_2$ ,  $2 \times C-10''$ ); 22.9 ( $2 \times CH_2$ ,  $2 \times C-4''$ ); 30.7 ( $2 \times CH$ ,  $2 \times C-10a''$ ); 33.3 ( $2 \times CH_2$ ,  $2 \times C-3''$ ); 35.3 ( $2 \times CH_2$ , C-1, C-2); 38.1 ( $2 \times CH$ ,  $2 \times C-3a''$ ); 38.4 ( $2 \times CH_2$ ,  $2 \times C-4$ ); 54.4 ( $2 \times COOCH_3$ ); 114.3 ( $2 \times Cq$ ); 115.9 ( $2 \times Cq$ ); 117.3 ( $2 \times CH$ ,  $2 \times C-6''$ ); 120.8 ( $2 \times CH$ ,  $2 \times C-9''$ ); 126.7 ( $2 \times CH$ ,  $2 \times C-7''$ ); 130.5 ( $2 \times Cq$ ); 134.34 ( $2 \times Cq$ ); 135.1 ( $2 \times Cq$ ); 151.7 ( $2 \times Cq$ ,  $2 \times COOCH_3$ ); 169.6 ( $2 \times Cq$ ,  $2 \times CONH$ ); 179.7 ( $2 \times Cq$ ,  $2 \times C=O$ ); 179.8 ( $2 \times Cq$ ,  $2 \times C=O$ )

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3500-3380 (m) 2940 (w) 2860 (w) 1740 (m) 1700 (s) 1645 (w)  
 1550 (m) 1460 (w) 1440 (m) 1400 (m) 1365 (m) 1320 (w)  
 1280 (w) 1230 (w) 1140 (m) 1060 (w) 1005 (w) 800 (w)  
 760 (w)

12.9.8 1,2-Bis( $\gamma$ -8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl-butansäureamido)ethan (**99**)



Summenformel:  $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_{10}$

Molekulargewicht: 950.64

Darstellung: Methode 2 (vgl. Kap. 12.9 S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **96**: 83.4 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 78.7 mg (92% d.Th.)

Schmelzpunkt:  $84^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

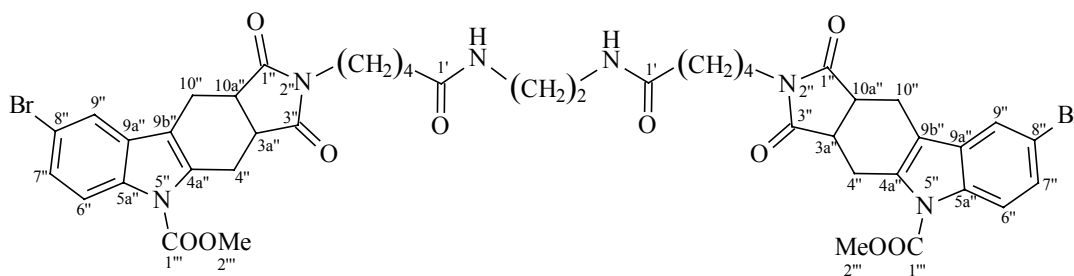
FD-MS;  $m/z$  (%): 950.9 (100)

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 0.82 (q, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ,  $2 \times 3''\text{-H}$ ); 1.84 (t, 4H,  $J=7.08$ ,  $2 \times \text{CH}_2$ ,  $2 \times 2''\text{-H}$ );  
 (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 2.85 (dd, 2H,  $J=15.80$ ,  $J=8.05$ ,  $2 \times \text{CH}_2\text{-H}$ ,  $2 \times 10''\text{-H}$ ); 3.04-3.22 (m, 4H,  $4 \times \text{CH}_2\text{-H}$ ,  $2 \times 10''\text{-H}$ ,  $2 \times 4''\text{-H}$ ); 3.23-3.32 (m, 8H,  $4 \times \text{CH}_2$ ,  $2 \times \text{C-4}'$ , C-1, C-2); 3.40-3.52 (m, 4H,  $4 \times \text{CH}$ ,  $2 \times 10\text{a}''\text{-H}$ ,  $2 \times 3\text{a}''\text{-H}$ ); 3.70 (dd, 2H,  $J=15.80$ ,  $J=2.53$ ,  $2 \times \text{CH}_2\text{-H}$ ,  $4''\text{-H}$ ); 3.98 (s, 6H,  $2 \times \text{COOCH}_3$ ); 7.36 (dd, 2H,  $J=8.92$ ,  $J=2.09$ ,  $2 \times \text{CH}$ ,  $2 \times 7''\text{-H}$ ); 7.75 (d, 2H,  $J=2.01$ ,  $2 \times \text{CH}$ ,  $2 \times 9''\text{-H}$ ); 7.88 (bt, 2H,  $2 \times \text{NHCO}$ ); 7.93 (d, 2H,  $J=8.94$ ,  $2 \times \text{CH}$ ,  $2 \times 6''\text{-H}$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 19.7 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10''); 23.0 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 23.4 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-3''); 30.7 (2xCH, 2xC-10a''); 32.8 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-2''); 38.2 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-2); 38.3 (2xCH, 2xC-3a''); 39.0 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 54.4 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 114.5 (2xCq); 115.9 (2xCq); 117.3 (2xCH, 2xC-6''); 120.8 (2xCH, 2xC-9''); 126.7 (2xCH, 2xC-7''); 130.4 (2xCq); 134.3 (2xCq); 135.2 (2xCq); 151.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 171.5 (2xCq, 2xCONH); 179.6 (2xCq, 2xC=O); 179.7 (2xCq, 2xC=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3500-3380 (m) 2960 (w) 2905 (w) 1740 (s) 1700 (s) 1650 (m)  
1540 (m) 1460 (s) 1440 (s) 1400 (s) 1365 (s) 1320 (m)  
1280 (w) 1230 (m) 1150 (s) 1060 (m) 1020 (w) 805 (w)  
765 (w)

12.9.9 1,2-Bis( $\delta$ -8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl-pentansäureamido)ethan (**98**)



Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>

Molekulargewicht: 978.69

Darstellung: Methode 2 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **97**: 85.9 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 84.6 mg (96% d.Th.)

Schmelzpunkt: 101°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

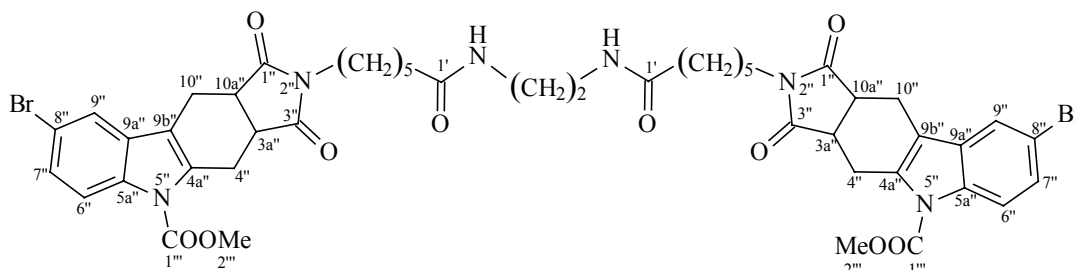
FD-MS; m/z (%): 978.5

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 1.10-1.32 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>, 2x3'-H, 2x4'-H); 2.48 (t, 4H,  $J=7.08$ , (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2xCH<sub>2</sub>, 2x2'-H); 2.85 (dd, 2H,  $J=15.80$ ,  $J=8.05$ , 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x10''-H); 3.04-3.32 (m, 4H, 4CH<sub>2</sub>-H, 2x10''-CH<sub>2</sub>-H, 2x4''-CH<sub>2</sub>-H); 3.23-3.54 (m, 12H, 2CH<sub>2</sub>, 4CH, 2xC-4', C-1, C-2; 2x10a''-H, 2x3a''-H); 3.68 (dd, 2H,  $J=15.80$ ,  $J=2.53$ , 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x4'-H); 3.93 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 7.36 (dd, 2H,  $J=8.92$ ,  $J=2.09$ , 2xCH, 2x7''-H); 7.75 (d, 2H,  $J=2.01$ , 2xCH, 2x9''-H); 7.80 (t, 2H, 2xNHCO); 7.94 (d, 2H,  $J=8.94$ , 2xCH, 2x6''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 19.8 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10''); 22.3 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 23.1 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-3'); 26.7 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4'); 30.7 (2xCH, 2xC-10a''); 34.8 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-2'); 38.1 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-2); 38.4 (2xCH, 2xC-3a'); 39.0 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-5'); 54.4 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 114.5 (2xCq); 115.9 (2xCq); 117.3 (2xCH, 2xC-6''); 120.8 (2xCH, 2xC-9''); 126.6 (2xCH, 2xC-7''); 130.4 (2xCq); 134.3 (2xCq); 134.3 (2xCq); 151.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 172.0 (2xCq, 2xCONH); 179.7 (2xCq, 2xC=O); 179. (2xCq, 2xC=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>]: 3500-3380 (m) 2960 (w) 2830 (w) 1745 (s) 1695 (s) 1640 (m)  
1545 (m) 1455 (s) 1440 (s) 1400 (s) 1365 (s) 1320 (m)  
1280 (w) 1230 (w) 1145 (m) 1060 (m) 1020 (w) 860 (w)  
805 (m) 765 (w)

12.9.10 1,2-Bis( $\epsilon$ -8-brom-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl-hexansäureamido)ethan (**102**)



Summenformel:  $C_{46}H_{50}Br_2N_6O_{10}$

Molekulargewicht: 1006.75

Darstellung: Methode 2 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **101**: 88.4 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 88.8 mg (98% d.Th.)

Schmelzpunkt: 76°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

FD-MS; m/z (%): 1007.1(100)

<sup>1</sup>H-NMR;  $\delta$  [ppm]: 1.27 (q, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2x4'-H); 1.41-1.52 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>, 2x3'-H, 2x5'-H); 2.19 (t, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2x2'-H); 2.85 (dd, 2H,  $J=15.80$ ,  $J=8.05$ , 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x10''-H); 3.04-3.32 (m, 4H, 4CH<sub>2</sub>-H, 2x10''-H, 2x4''-H); 3.23-3.54 (m, 12H, 4CH<sub>2</sub>, 4CH, 2xC-6', C-1, C-2; 2x10a''-H, 2x3a''-H); 3.68 (dd, 2H,  $J=15.80$ ,  $J=2.53$ , 2xCH<sub>2</sub>-H, 2x4'-H); 3.93 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 7.36 (dd, 2H,  $J=8.92$ ,  $J=2.09$ , 2xCH, 7''-H); 7.75 (d, 2H,  $J=2.01$ , 2xCH, 2x9''-H); 7.80 (t, 2H, 2xNHCO); 7.94 (d, 2H,  $J=8.94$ , 2CH, 2x6''-H)

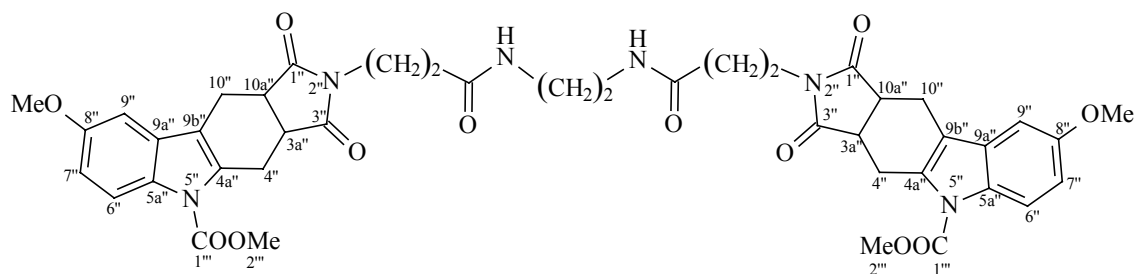


$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 20.0 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10''); 23.3 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 24.3 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-3''); 25.6 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 26.9 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-2''); 30.7 (2xCH, 2xC-10a''); 34.1 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-5''); 38.2 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-2); 38.5 (2xCH, 2xC-3a''); 39.0 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-6''); 54.4 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 114.7 (2xCq); 116.0 (2xCq); 117.3 (2xCH, 2xC-6''); 120.8 (2xCH, 2xC-9''); 126.6 (2xCH, 2xC-7''); 130.4 (2xCq); 134.3 (2xCq); 134.3 (2xCq); 151.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 172.3 (2xCq, 2xCONH); 179.7 (2xCq, 2xC=O); 179.8 (2xCq, 2xC=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>]: 3500-3380 (m) 2940 (w) 2860 (w) 1740 (s) 1695 (s) 1650 (w)  
1540 (m) 1460 (m) 1440 (s) 1400 (m) 1365 (m) 1320 (w)  
1280 (w) 1230 (m) 1145 (s) 1060 (w) 1025 (w) 820 (w)  
805 (w) 765 (w)

Elementaranalyse: Ber.: C 54.88 H 5.01 N 8.35  
Gef.: C 56.78 H 4.91 N 8.29

### 12.9.11 1,2-Bis( $\beta$ -8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl-propansäureamido)ethan (**105**)



Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub>

Molekulargewicht: 824.84

Darstellung: Methode 2 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **104**: 72.1 mg (0.18 mmol)

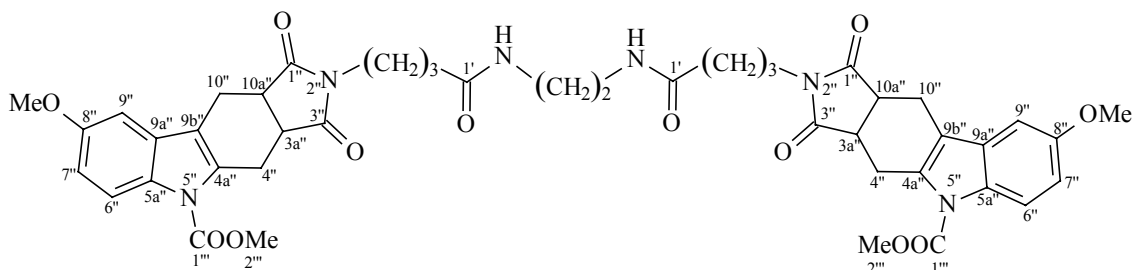
Ausbeute: 65.3 mg (88% d.Th.)

Schmelzpunkt: 132°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

---

FD-MS; m/z (%):	824.8 (100)
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	2.35 (t, 4H, <i>J</i> =7.83, 2xCH <sub>2</sub> , 2x2'-H); 2.88-3.06 (m, 4H, 2xCH <sub>2</sub> , 2x10''-H); 3.20-3.53 (m, 16H, 6CH <sub>2</sub> , 4CH, 2x4''-H, 2x3''-H, 1-H, 2-H, 2x10a''-H, 2x3a''-H); 3.77 (s, 6H, 2xOCH <sub>3</sub> ), 3.95 (s, 6H, 2xCOOCH <sub>3</sub> ); 6.83 (dd, 2H, <i>J</i> =9.05, <i>J</i> =2.41, 2xCH, 2x7''-H); 7.04 (d, 2H, <i>J</i> =2.41, 2xCH, 2x9''-H); 7.87 (d, 2H, <i>J</i> =9.04, 2xCH, 6''-H); 7.98 (bt, 2H, 2xNHCO)
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	19.7 (2xCH <sub>2</sub> , 2xC-10''); 22.8 (2xCH <sub>2</sub> , 2xC-4''); 30.7 (2xCH, 2xC-10a''); 33.4 (2xCH <sub>2</sub> , 2xC-2''); 35.2 (2xCH <sub>2</sub> , 2xC-3''); 38.1 (2xCH, 2xC-3a''); 38.4 (2CH <sub>2</sub> , C-1, C-2); 54.1 (2xOCH <sub>3</sub> ); 55.7 (2xCOOCH <sub>3</sub> ); 101.2 (2xCH, 2xC-6''); 112.6 (2xCH, 2xC-9''); 114.9 (2xCq); 116.2 (2xCH, 2xC-7''); 129.5 (2xCq); 129.9 (2xCq); 133.9 (2xCq); 151.9 (2xCq); 156.1 (2xCq, 2xCOOCH <sub>3</sub> ); 169.6 (2xCq, 2xCONH); 179.5 (2xCq, 2xC=O); 179.6 (2xCq, 2xC=O)
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3500-3380 (m) 2970 (w) 2905 (w) 1740 (m) 1700 (s) 1650 (w) 1545 (m) 1460 (m) 1440 (s) 1405 (m) 1370 (s) 1330 (w) 1265 (m) 1230 (m) 1140 (s) 1120 (m) 1100 (m) 1080 (m) 1020 (w) 805 (m) 765 (m)

12.9.12 1,2-Bis( $\gamma$ -8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl)-butansäureamidoethan (**107**)



Summenformel:  $C_{44}H_{48}N_6O_{12}$

Molekulargewicht: 852.89

Darstellung: Methode 2 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung : 74.6 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 68.3 mg (88% d.Th.)

Schmelzpunkt: 129°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

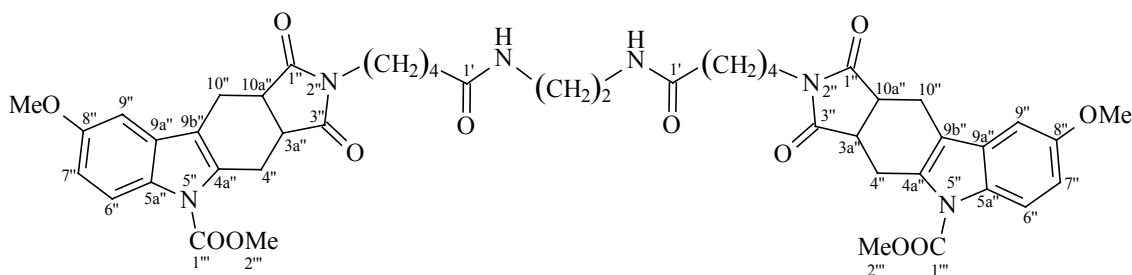
FD-MS; m/z (%): 853.0 (100)

<sup>1</sup>H-NMR;  $\delta$  [ppm]: 1.57 (q, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2x3'-H); 1.98 (t, 4H,  $J=7.83$ , 2xCH<sub>2</sub>, 2x2'-H); 2.89-3.53 (m, 20H, 8CH<sub>2</sub>, 4CH, 2x4''-H, 2x10'', 2x3'-H, 1-H, 2-H, 2x10a''-H, 2x3a''-H); 3.77 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 6.83 (dd, 2H,  $J=9.05$ ,  $J=2.41$ , 2xCH, 2x7''-H); 7.04 (d, 2H,  $J=2.41$ , 2xCH, 2x9''-H); 7.87 (d, 2H,  $J=9.04$ , 2xCH, 6''-H), 8.00 (bt, 2H, 2xNHCO)

<sup>13</sup>C-NMR;  $\delta$  [ppm]: 19.7 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10''); 22.8 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 30.7 (2xCH, 2xC-10a''); 33.4 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-2'); 35.2 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-3'); 37.8 (CH<sub>2</sub>, C-4'); 38.1 (2xCH, 2xC-3a''); 38.4 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-2); 54.1 (2xOCH<sub>3</sub>); 55.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 101.2 (2xCH, 2xC-6''); 112.6 (2xCH, 2xC-9''); 114.9 (2xCq); 116.2 (2xCH, 2xC-7''); 129.5 (2xCq); 129.9 (2xCq); 133.9 (2xCq); 151.9 (2xCq); 156.1 (2xCq, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 169.6 (2xCq, 2xCONH); 179.5 (2xCq, 2xC=O); 179.6 (2xCq, 2xC=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	3500-3380 (m)	2965 (w)	2900 (w)	1745 (m)	1705 (s)	1655 (w)
	1545 (m)	1460 (m)	1435 (s)	1400 (m)	1370 (s)	1330 (w)
	1265 (m)	1230 (m)	1140 (s)	1120 (m)	1105 (m)	1085 (m)
	1020 (w)	800 (m)	760 (m)			

12.9.13 1,2-Bis( $\delta$ -8-methoxy-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl-pentansäureamido)ethan (**109**)



Summenformel:  $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_{12}$

Molekulargewicht: 880.95

Darstellung: Methode 2 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung : 77.11 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 61.0 mg (77% d.Th.)

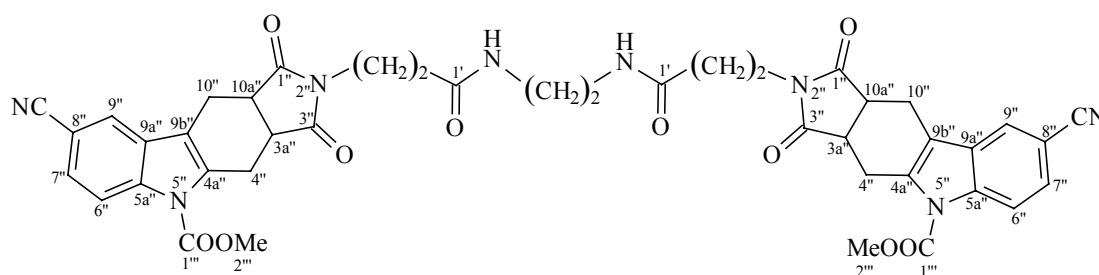
Schmelzpunkt: 117°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 1.11 (q, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ); 1.26 (q, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ); 1.97 (t, 4H, 2x $\text{CH}_2$ , 2x2'-H); 2.98-3.67 (m, 20H, 8 $\text{CH}_2$ , 4CH, 2x4''-H, 2x10''-H, 2x3''-H, 1-H, 2-H 2x10a''-H, 2x3a''-H); 3.77 (s, 6H, 2x $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (s, 6H, 2x $\text{COOCH}_3$ ); 6.83 (dd, 2H,  $J=9.05$ ,  $J=2.41$ , 2xCH, 2x7''-H); 7.04 (d, 2H,  $J=2.41$ , 2xCH, 2x9''-H); 7.87 (d, 2H,  $J=9.04$ , 2xCH, 6''-H), 7.96 (bt, 2H, 2xNHCO)

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 21.3 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10''); 23.2 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 23.9 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-3''); 24.2 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4'); 26.9 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-2''); 30.8 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-5''); 38.4 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-2); 38.9 (2xCH, 2xC-10a''); 40.1 (2xCH, 2xC-3a''); 54.1 (2xOCH<sub>3</sub>); 55.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 101.2 (2xCH, 2xC-6''); 112.6 (2xCH, 2xC-9''); 114.9 (2xCq); 116.2 (2xCH, 2xC-7''); 129.5 (2xCq); 129.9 (2xCq); 133.9 (2xCq); 151.9 (2xCq); 156.1 (2xCq, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 169.6 (2xCq, 2xCONH); 179.5 (2xCq, 2xC=O); 179.6 (2xCq, 2xC=O)

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3500-3380 (m) 2965 (w) 2900 (w) 1745 (m) 1705 (s) 1655 (w)  
1545 (m) 1460 (m) 1435 (s) 1400 (m) 1370 (s) 1330 (w)  
1265 (m) 1230 (m) 1140 (s) 1120 (m) 1105 (m) 1085 (m)  
1020 (w) 800 (m) 760 (m)

12.9.14 1,2-Bis( $\beta$ -8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl-propansäureamido)ethan (**114**)



Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>

Molekulargewicht: 826.87

Darstellung: Methode 1 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **117**: 71.2 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 67.0 mg (90% d.Th.)

Schmelzpunkt: 98°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

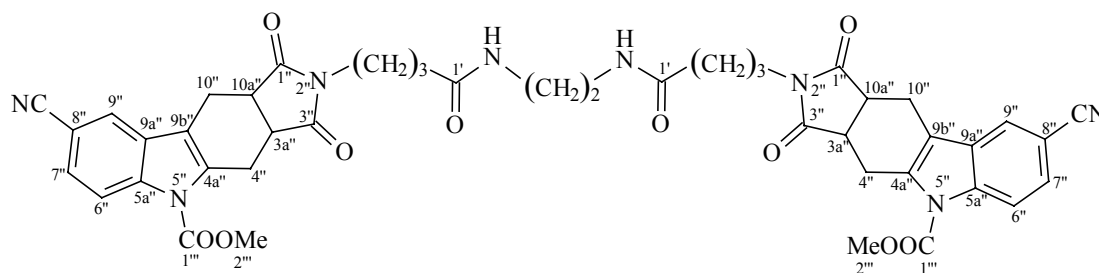
FD-MS; m/z (%): 826.7

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 2.32 (t, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ,  $2\times 2'\text{-H}$ ); 3.04-3.60 (m, 20H,  $8\text{CH}_2$ , 4CH, (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $2\times 10^{\text{a}''}\text{-H}$ ,  $2\times 4^{\text{a}''}\text{-H}$ ,  $2\times 3^{\text{a}''}\text{-H}$ , 1-H, 2-H,  $2\times 10^{\text{a}''}\text{-H}$ ,  $2\times 3^{\text{a}''}\text{-H}$ ); 3.78 (s, 6H,  $2\text{COOCH}_3$ ); 7.63 (dd, 2H,  $J=8.78$ ,  $J=1.93$ , 2CH,  $6^{\text{a}''}\text{-H}$ ); 7.74 (bt, 2H, CONH); 8.11-8.14 (m, 4H, 4CH,  $9^{\text{a}''}\text{-H}$ ,  $7^{\text{a}''}\text{-H}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 20.4 ( $2\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{C-}10^{\text{a}''}$ ); 22.0 ( $2\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{C-}4^{\text{a}''}$ ); 34.7 ( $2\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{C-}2'$ ); 38.1 ( $2\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{C-}3'$ ); 38.6 ( $2\text{CH}_2$ , 1-H, 2-H); 39.4 (4CH,  $2\times\text{C-}10^{\text{a}''}$ ,  $2\times\text{C-}3^{\text{a}''}$ ); 51.5 ( $2\text{COOCH}_3$ ); 100.9 ( $2\text{C}_q$ ,  $2\times\text{C}\equiv\text{N}$ ); 107.7 ( $2\text{C}_q$ ); 112.5 ( $2\text{CH}$ ,  $2\text{C-}6^{\text{a}''}$ ); 121.1 ( $2\text{C}_q$ ); 123.0 ( $2\text{CH}$ ,  $2\times\text{C-}9^{\text{a}''}$ ); 112.5 ( $2\text{CH}$ ,  $2\times\text{C-}7^{\text{a}''}$ ); 126.5 ( $2\text{C}_q$ ); 136.2 ( $2\text{C}_q$ ); 137.4 ( $2\text{C}_q$ ); 151.5 ( $2\text{C}_q$ ,  $2\times\text{C=O}$ ); 169.9 ( $2\text{C}_q$ ,  $2\times\text{CONH}$ ); 180.0 ( $2\text{C}_q$ ,  $2\times\text{C=O}$ ); 180.1 ( $2\text{C}_q$ ,  $2\times\text{C=O}$ )

IR (KBr);  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3360-3260 (m) 2970 (w) 2895 (w) 2220 (s) 1690 (s) 1640 (m)  
1545 (m) 1470 (m) 1440 (s) 1400 (m) 1370 (w) 1330 (w)  
1260 (m) 1230 (m) 1190 (w) 1175 (w) 1150 (m) 1130 (m)  
1105 (w) 1060 (w) 1030 (m) 940 (w) 905 (w) 880 (w)  
805 (w)

### 12.9.15 1,2-Bis( $\gamma$ -8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-b]carbazol-1,3-dion-2-yl-butansäureamido)ethan (**116**)



Summenformel:  $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_{10}$

Molekulargewicht: 842.86

Darstellung: Methode 1 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

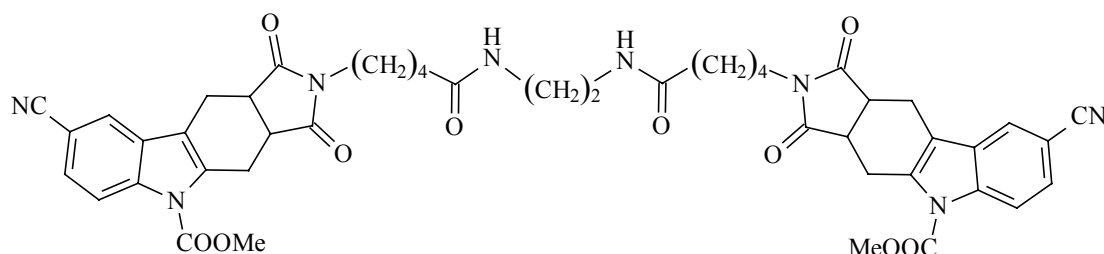
Einsatzmengen: Verbindung **117**: 73.7 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 67.5 mg (89% d.Th.)

---

Schmelzpunkt:	98°C (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
EI-MS; m/z (%):	842.9 (100)
<sup>1</sup> H-NMR; δ [ppm]: (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	1.58 (q, 4H, 2CH <sub>2</sub> , 2x3'-H); 1.98 (t, 4H, 2CH <sub>2</sub> , 2x2'-H); 3.10-3.67 (m, 20H, 8CH <sub>2</sub> , 4CH, 2x10''-H, 2x4''-H, 2x4'-H, 1-H, 2-H, 2x10a'-H, 2x3a'-H); 3.78 (s, 6H, 2COOCH <sub>3</sub> ); 7.63 (dd, 2H, J=8.78, J=1.93, 2CH, 6'-H); 7.74 (bt, 2H, CONH); 8.11-8.14 (m, 4H, 4CH, 9'-H, 7'-H)
<sup>13</sup> C-NMR; δ [ppm]: (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	20.4 (2CH <sub>2</sub> , 2xC-10''); 22.7 (2CH <sub>2</sub> , 2xC-4''); 23.4 (2CH <sub>2</sub> , 2xC-3'); 31.7 (2CH <sub>2</sub> , 2xC-2'); 37.6 (2CH <sub>2</sub> , 2xC-4'); 38.6 (2CH <sub>2</sub> , 1-H, 2-H); 39.4 (4CH, 2xC-10a'', 2xC-3a''); 51.5 (2COOCH <sub>3</sub> ); 100.9 (2Cq, 2xC≡N); 107.7 (2Cq); 112.5 (2CH, 2C-6''); 121.1 (2Cq); 123.0 (2CH, 2xC-9''); 112.5 (2CH, 2xC-7''); 126.5 (2Cq); 136.2 (2Cq); 137.4 (2Cq); 151.5 (2Cq, 2xCOOCH <sub>3</sub> ); 169.5 (2Cq, 2xCONH); 180.0 (2Cq, 2xC=O); 180.1 (2Cq, 2xC=O)
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	3360-3260 (m) 2970 (w) 2895 (w) 2220 (s) 1690 (s) 1640 (m) 1545 (m) 1470 (m) 1440 (s) 1400 (m) 1370 (w) 1330 (w) 1260 (m) 1230 (m) 1190 (w) 1175 (w) 1150 (m) 1130 (m) 1105 (w) 1060 (w) 1030 (m) 940 (w) 905 (w) 880 (w) 805 (w)

12.9.16 1,2-Bis( $\delta$ -8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl-pentansäureamido)ethan (**118**)



Summenformel:  $C_{46}H_{46}N_8O_{10}$

Molekulargewicht: 870.91

Darstellung: Methode 1 (vgl. Kap. 12.9, S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **117**: 76.2 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 75.2 mg (96% d.Th.)

Schmelzpunkt: 98°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

EI-MS; m/z (%): 870.9 (100)

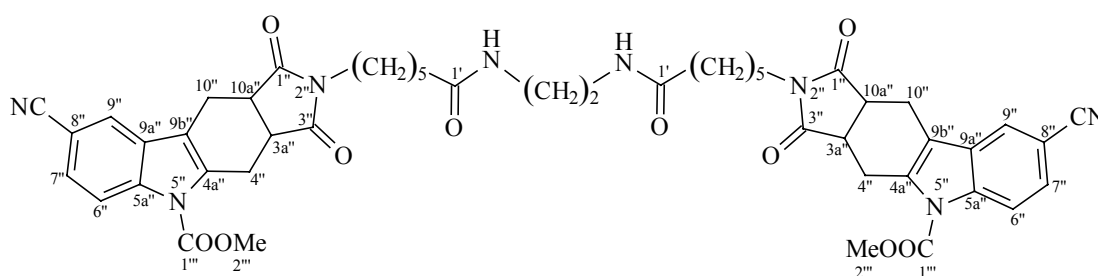
<sup>1</sup>H-NMR;  $\delta$  [ppm]: 1.14 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 2x3'-H); 1.31 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 2x4'-H); 1.92 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>, 2x2'-H); 3.10-3.67 (m, 20H, 8CH<sub>2</sub>, 4CH, 2x10'-H, 2x4'-H, 2x5'-H, 1-H, 2-H, 2x10a'-H, 2x3a'-H); 3.78 (s, 6H, 2COOCH<sub>3</sub>); 7.63 (dd, 2H, *J*=8.78, *J*=1.93, 2CH, 6'-H); 7.74 (bt, 2H, CONH); 8.11-8.14 (m, 4H, 4CH, 9'-H, 7'-H)

<sup>13</sup>C-NMR;  $\delta$  [ppm]: 20.1 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-10''); 21.7 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 23.4 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-3''); 26.4 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-4''); 30.7 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-2''); 37.6 (2CH<sub>2</sub>, 2xC-5''); 38.6 (2CH<sub>2</sub>, 1-H, 2-H); 39.3 (2CH, 2xC-10a''); 39.4 (2CH, 2xC-3a''); 51.5 (2COOCH<sub>3</sub>); 100.9 (2Cq, 2xC $\equiv$ N); 107.7 (2Cq); 112.5 (2CH, 2C-6''); 121.1 (2Cq); 123.0 (2CH, 2xC-9''); 112.5 (2CH, 2xC-7''); 126.5 (2Cq); 136.2 (2Cq); 137.4 (2Cq); 151.5 (2Cq, 2xC=O); 170.0 (2Cq, 2xCONH); 180.0 (2Cq, 2xC=O); 180.1 (2Cq, 2xC=O)



IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3360-3260 (m) 2970 (w) 2895 (w) 2220 (s) 1690 (s) 1640 (m)  
 1545 (m) 1470 (m) 1440 (s) 1400 (m) 1370 (w) 1330 (w)  
 1260 (m) 1230 (m) 1190 (w) 1175 (w) 1150 (m) 1130 (m)  
 1105 (w) 1060 (w) 1030 (m) 940 (w) 905 (w) 880 (w)  
 805 (w)

12.9.17 1,2-Bis( $\epsilon$ -8-cyano-5-methoxycarbonyl-4,5,10,10a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl-hexansäureamido)ethan (**120**)



Summenformel:  $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_{10}$

Molekulargewicht: 898.97

Darstellung: Methode 1 (vgl. Kap. 12.9 S.186)

Einsatzmengen: Verbindung **119**: 78.7 mg (0.18 mmol)

Ausbeute: 69.6 mg (86% d.Th.)

Schmelzpunkt:  $72^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 0.75-0.81 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{C-4}'$ ); 1.16-1.29 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{3}'\text{-H}$ );  
 (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.46 (q, 4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{5}'\text{-H}$ ); 1.89 (t, 4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $2\times\text{2}'\text{-H}$ ); 2.98-3.71 (m,  
 20H,  $8\text{CH}_2$ , 4CH,  $2\times\text{10}'\text{-H}$ ,  $2\times\text{4}'\text{-H}$ ,  $2\times\text{6}'\text{-H}$ , 1-H, 2-H,  $2\times\text{10a}'\text{-H}$ ,  
 $2\times\text{3a}'\text{-H}$ ); 3.76 (s, 6H,  $2\text{COOCH}_3$ ); 7.62 (dd, 2H,  $J=8.78$ ,  $J=1.93$ ,  
 2CH,  $6'\text{-H}$ ); 7.86 (bt, 2H, CONH); 8.09-8.12 (m, 4H, 4CH,  $9'\text{-H}$ ,  
 $7'\text{-H}$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR;  $\delta$  [ppm]: 19.8 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-10'); 21.7 (2xCH<sub>2</sub>, 2xC-4'); 21.6 (2xCH<sub>2</sub>, C-4);  
(75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 22.9 (2xCH<sub>2</sub>, C-3); 25.8 (2xCH<sub>2</sub>, C-5); 27.2 (2xCH<sub>2</sub>, C-2); 33.1  
(2xCH<sub>2</sub>, C-6); 38.2 (2CH<sub>2</sub>, 1-H, 2-H); 38.4 (2xCH, 2xC-10a'); 39.2  
(2xCH, 2xC-3a'); 54.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 100.9 (2xCq, 2xC≡N); 107.7  
(2xCq); 112.5 (2xCH, 2xC-6'); 121.1 (2xCq); 123.0 (2xCH, 2xC-9');  
112.5 (2xCH, 2xC-7'); 126.5 (2xCq); 136.2 (2xCq); 137.4 (2xCq);  
151.5 (2xCq, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 170.1 (2xCq, 2xCONH); 179.9 (2xCq,  
2xC=O); 180.1 (2xCq, 2xC=O)

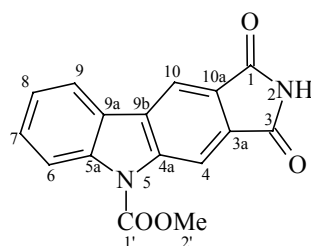
IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>]: 3360-3260 (m) 2970 (w) 2895 (w) 2220 (s) 1690 (s) 1640 (m)  
1545 (m) 1470 (m) 1440 (m) 1400 (m) 1370 (m) 1330 (m)  
1260 (s) 1230 (m) 1190 (w) 1175 (w) 1150 (m) 1130 (m)  
1105 (w) 1060 (w) 1030 (m) 940 (w) 905 (w) 880 (w)  
805 (w)

## 12.10 Oxidationsprodukte primärer Diels-Alder-Produkte

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer temperierten Lösung mit 0.1 mmol der Monotetrahydrocarbazole **32**, **33** und **40** in 50 ml Xylol werden 0.3 mmol DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon) als Feststoff zugegeben. Nach einer halben Stunde wird die Reaktionslösung abgekühlt und mit 50%iger NaOH-Lösung ausgeschüttelt, mit H<sub>2</sub>O neutral gewaschen und die organische Phase im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Mit den Bistetrahydrocarbazolen **39** und **43** verfährt man analog, allerdings benötigt man hier 0.6 mmol DDQ zur Umsetzung zu den vollaromatischen Biscarbazolen.

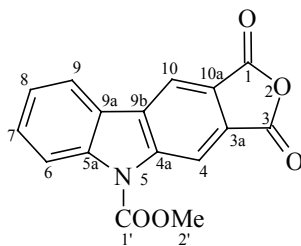
### 12.10.1 5-Methoxycarbonyl-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion (**121**)



Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>			
Molekulargewicht:	294.26			
Einsatzmengen:	Verbindung <b>32</b> : 29.4 mg (0.1 mmol)			
	DDQ: 68.1 mg (0.3 mmol)			
Ausbeute:	24.7 mg (82% d. Th.)			
Schmelzpunkt:	192°C (MeOH)			
EI-MS; m/z (%)*:	294.1 (M <sup>+</sup> ; 42.08)	273.3 (21.56)	251.2 (23.78)	231.1 (16.48)
	215.9 (15.68)	178.5 (16.46)	164.0 (21.88)	88.3 (44.67)

$^1\text{H-NMR}$ ; $\delta$ [ppm]: (300 MHz, DMSO- $d_6$ )	4.12 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.19-7.29 (m, 2H, 2xCH, 7-H, 8-H); 7.41 (dd, 1H, $J=8.72$ , $J=1.43$ , CH, 9-H); 7.69 (s, 1H, CH), 8.09 (dd, 1H, CH, 6-H); 8.42 (s, 1H, CH); 10.22 (bs, 1NH)				
$^{13}\text{C-NMR}$ ; $\delta$ [ppm]: (75 MHz, DMSO- $d_6$ )	53.7 (CH <sub>3</sub> , COOCH <sub>3</sub> ); 109.9 (CH); 115.3 (Cq); 115.6 (CH); 115.9 (CH); 117.9 (CH); 123.4 (CH); 124.6 (CH); 124.8 (Cq); 128.4 (Cq); 128.5 (Cq); 132.8 (Cq); 136.0 (Cq); 152.2 (Cq, COOCH <sub>3</sub> ); 180.0 (Cq, C=O); 180.1 (Cq, C=O)				
IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]:	2980 (w)	2960 (w)	1780 (s)	1700 (s)	1440 (s)
	1405 (s)	1360 (s)	1315 (s)	1270 (m)	1220 (s)
	1190 (m)	1160 (w)	1140 (m)	1120 (m)	1100 (s)
	1040 (w)	1020 (w)	830 (s)	770 (w)	760 (s)
	740 (s)	690 (s)			

### 12.10.2 5-Methoxycarbonyl-5*H*-furo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion (**122**)



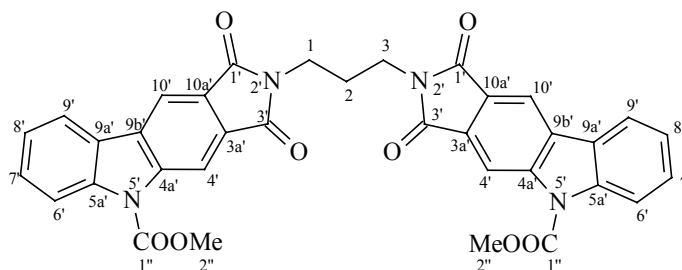
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub>				
Molekulargewicht:	295.25				
Einsatzmengen:	Verbindung <b>33</b> :	29.9 mg (0.1 mmol)			
	DDQ:	68.1 mg (0.3 mmol)			
Ausbeute:	22.4 mg (76% d. Th.)				
Schmelzpunkt:	142°C				
EI-MS; m/z (%):	295.1 (M <sup>+</sup> , 35.08)	275.3 (19.35)	251.2 (25.46)	231.1 (20.24)	
	216.2 (15.68)	179.0 (17.72)	164.1 (29.77)	88.3 (38.80)	

$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 4.01 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 7.19-7.29 (m, 2H, 2CH); 7.41 (dd, 1H,  $J=8.72, J=1.43$ , CH); 7.66 (s, 1H, CH); 8.09 (dd, 1H,  $J=8.00$ , CH); 8.40 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 53.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ ); 110.0 (CH); 115.4 (Cq); 115.8 (CH); 115.9 (CH); 118.0 (CH); 123.6 (CH); 124.5 (CH); 124.7 (Cq); 128.6 (Cq); 128.7 (Cq); 132.8 (Cq); 136.3 (Cq); 152.5 (Cq,  $\text{COOCH}_3$ ); 183.4 (Cq, C=O); 184.1 (Cq, C=O)

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	2980 (w)	2960 (w)	1780 (s)	1700 (s)	1440 (s)
	1405 (s)	1360 (s)	1315 (s)	1270 (m)	1220 (s)
	1190 (m)	1160 (w)	1140 (m)	1120 (m)	1100 (s)
	1040 (w)	1020 (w)	830 (s)	770 (w)	760 (s)
	740 (s)	690 (s)			

### 12.10.3 1,3-Bis(5-methoxycarbonyl-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]-carbazol-1,3-dion-2-yl)propan (**123**)



Summenformel:  $\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$

Molekulargewicht: 628.59

Einsatzmengen: Verbindung **39**: 63.7 (0.1 mmol)  
DDQ: 138.2 (0.6 mmol)

Ausbeute: 37.0 mg (59% d.Th.)

Schmelzpunkt: 119°C ( $\text{CHCl}_3$ )

EI-MS;  $m/z$  (%): 636.7 (100)

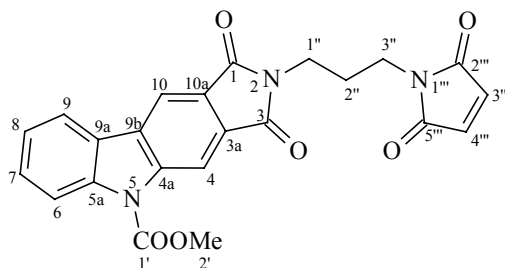
$^1\text{H-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 1.24 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ , 2-H); 3.31 (t, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ , 1-H, 3-H); 4.04 (s, 6H,  $2\times\text{COOCH}_3$ ); 7.21-7.27 (m, 4H,  $4\times\text{CH}$ ,  $2\times 7'$ -H,  $2\times 8'$ -H); 7.39 (dd, 2H,  $J=6.46$ ,  $J=2.14$ ,  $2\times\text{CH}$ ,  $2\times 9'$ -H); 7.71 (s, 2H,  $2\times\text{CH}$ ); 8.04 (d, 2H,  $J=6.65$ ,  $J=1.75$ ,  $2\times\text{CH}$ ,  $2\times 6'$ -H), 8.41 (s, 2H,  $2\times\text{CH}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ ;  $\delta$  [ppm]: 24.3 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 38.7 ( $2\text{CH}_2$ , C-1, C-3); 53.7 ( $2\times\text{COOCH}_3$ ); 109.8 ( $2\times\text{CH}$ ); 115.0 ( $2\times\text{Cq}$ ); 115.6 ( $2\times\text{CH}$ ); 115.9 ( $2\times\text{CH}$ ); 117.0 ( $2\times\text{CH}$ ); 123.2 ( $2\times\text{CH}$ ); 124.4 ( $2\times\text{CH}$ ); 124.5 ( $2\times\text{Cq}$ ); 128.4 ( $2\times\text{Cq}$ ); 128.6 ( $2\times\text{Cq}$ ); 132.8 ( $2\times\text{Cq}$ ); 135.9 ( $2\times\text{Cq}$ ); 152.2 ( $2\times\text{Cq}$ ,  $2\times\text{COOCH}_3$ ); 179.2 ( $2\text{Cq}$ ,  $2\times\text{C=O}$ ); 179.5 ( $2\text{Cq}$ ,  $2\times\text{C=O}$ )

IR (KBr); $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]:	2980 (m)	2890 (m)	1780 (s)	1700 (s)	1440 (s)
	1405 (s)	1360 (s)	1315 (s)	1270 (m)	1220 (s)
	1190 (m)	1160 (w)	1140 (m)	1120 (m)	1100 (s)
	1040 (w)	1020 (w)	830 (s)	770 (w)	760 (s)
	740 (s)	690 (s)			

Die gerade charakterisierte Verbindung konnte noch auf eine andere Art dargestellt werden. An dieser Stelle sei diese weitere Variante beschrieben<sup>[139]</sup>.

0.1 mmol der Verbindung **122** und 0.05 mmol 1,3-Diaminopropan werden in 5 ml Eisessig gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert (Ausbeute: 27 mg, 43% d.Th.).

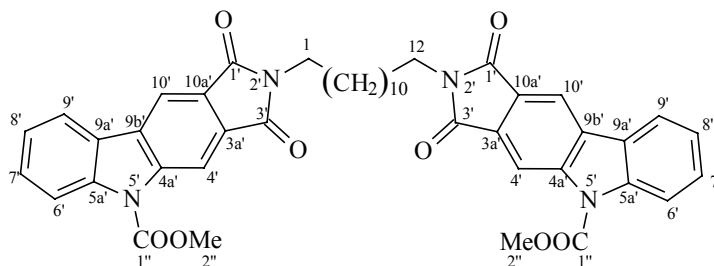
12.10.4 2-(3-Maleinimidopropanyl)-5-methoxycarbonyl-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion (**124**)Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Molekulargewicht: 431.40

Einsatzmengen: Verbindung **40**: 43.5 (0.1 mmol)  
DDQ: 68.1 mg (0.3 mmol)

Ausbeute: 32.8 mg (76% d.Th.)

Schmelzpunkt: 168°C (CHCl<sub>3</sub>)EI-MS; m/z (%): 431.5 (M<sup>+</sup>, 42.13) 372.7 (19.27) 335.4 (12.87) 293.3 (29.56)  
276.3 (67.89) 234.3 (21.39) 216.2 (34.78) 179.6 (25.47)  
88.0 (49.31) 81.8 (12.86)<sup>1</sup>H-NMR; δ [ppm]: 1.21 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, 2<sup>''</sup>-H); 3.22-3.51 (m, 4H, 1<sup>''</sup>-H, 3<sup>''</sup>-H); 4.04 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 6.67 (s, 2H, 2CH, 3<sup>'''</sup>-H, 4<sup>'''</sup>-H); 7.22-7.28 (m, 2H, 2CH, 7-H, 8-H); 7.39 (dd, 1H, *J*=6.46, *J*=2.14, CH, 9-H); 7.62 (s, 1H, CH); 8.04 (dd, 1H, *J*=6.65, *J*=1.97, CH, 6<sup>'</sup>-H); 8.43 (s, 1H, CH)<sup>13</sup>C-NMR; δ [ppm]: 26.4 (CH<sub>2</sub>, C-2<sup>''</sup>); 35.1 (CH<sub>2</sub>); 36.5 (CH<sub>2</sub>); 53.8 (COOCH<sub>3</sub>); 110.1 (CH); 115.8 (Cq); 116.0 (2CH); 117.9 (CH); 123.3 (CH); 124.4 (Cq); 124.6 (CH); 128.4 (Cq); 128.6 (Cq); 132.7 (Cq); 134.1 (2CH, C-3<sup>'''</sup>, C-4<sup>'''</sup>); 136.0 (Cq); 152.2 (Cq, COOCH<sub>3</sub>); 170.8 (2C=O, C-2<sup>'''</sup>, C-5<sup>'''</sup>); 179.2 (Cq, C=O); 179.5 (Cq, C=O)IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>]: 2980 (w) 2880 (w) 1785 (s) 1705 (s) 1435 (s)  
1405 (m) 1365 (s) 1315 (m) 1270 (m) 1220 (s)  
1185 (m) 1155 (w) 1140 (m) 1120 (m) 1100 (s)  
1040 (w) 1020 (w) 830 (s) 770 (w) 760 (s)  
740 (s) 690 (s)

12.10.5 1,12-Bis(5-methoxycarbonyl-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]carbazol-1,3-dion-2-yl)dodekan (**125**)

 Summenformel:  $C_{44}H_{42}N_4O_8$ 

Molekulargewicht: 754.83

 Einsatzmengen: Verbindung **43**: 76.3 mg (0.1 mmol)  
 DDQ: 136.2 mg (0.6 mmol)

Ausbeute: 40.0 mg (53% d.Th.)

 Schmelzpunkt: 58 °C (CDCl<sub>3</sub>)

 FD-MS; *m/z* (%): 754.6 (100)

<sup>1</sup>H-NMR; δ [ppm]: 0.93-1.13 (m, 12H, 6xCH<sub>2</sub>); 1.21-1.29 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 6-H, 7-H);  
 (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1.33-1.43 (q, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 2-H, 11-H); 3.30-3.39 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, 1-H,  
 12-H); 4.04 (s, 6H, 2xCOOCH<sub>3</sub>); 7.22-7.29 (m, 4H, 4xCH, 2x7'-H,  
 2x8'-H); 7.42 (dd, 2H, *J*=6.59, *J*=1.98, 2xCH, 2x9'-H); 7.65 (s, 2H,  
 2xCH); 8.09 (d, 2H, *J*=7.06, *J*=1.50, 2xCH, 2x6'-H), 8.43 (s, 2H,  
 2xCH)

<sup>13</sup>C-NMR; δ [ppm]: 26.5 (2CH<sub>2</sub>, C-3, C-10); 26.9 (2CH<sub>2</sub>, C-2, C-11); 27.5 (2CH<sub>2</sub>); 29.1  
 (2CH<sub>2</sub>); 29.3 (2CH<sub>2</sub>); 29.7 (2CH<sub>2</sub>, C-1, C-12); 53.7 (2xCOOCH<sub>3</sub>); 110  
 (2CH); 115.1 (2Cq); 115.6 (2CH); 115.9 (2CH); 117.8 (2CH); 123.2  
 (2CH); 124.4 (2CH); 126.7 (2Cq); 128.4 (2Cq); 128.6 (2Cq); 132.8  
 (2Cq); 136.0 (2Cq); 152.2 (2Cq, 2xC=O); 179.4 (2Cq, 2xC=O); 179.6  
 (2Cq, 2xC=O)

 IR (KBr);  $\tilde{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>]: 2960 (m) 2940 (m) 2870 (m) 1740 (s) 1700 (s)  
 1460 (m) 1440 (m) 1400 (m) 1365 (s) 1320 (m)  
 1220 (m) 1140 (w) 1130 (w) 1120 (w) 770 (m)  
 745 (m)



---

## Literaturverzeichnis

- [1] P. Bhattacharyya, D.P. Chakraborty, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **52**, 159 (1987)
- [2] D.P. Chakraborty, S. Roy, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **57**, 71-81 (1991)
- [3] J. Bergmann, B. Pelcman, *Pure. Appl. Chem.*, **62**, 1967-1978 (1990)
- [4] U. Pindur, *Chimia*, **44**, 406 (1990)
- [5] H.-J. Knölker, *Synlett*, 371-382 (1992)
- [6] K. Diker, M.D. de Maindreville, D. Royer, F. Le Provost, J. Lévy, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7463-7467 (1999)
- [7] D. P. Chakraborty, *Carbazole Alkaloids* in: *Fortsch. Chem. Organ. Naturstoffe*, **34**; W. Herz, H. Grisebach, G.W. Kirby (Eds.), Springer, Wien, NY, 299 ff (1977)
- [8] P. Bhattacharyya, D. P. Chakraborty, *Carbazole Alkaloids in: Fortsch. Chem. Organ. Naturstoffe*, **52**, W. Herz, H. Grisebach, G.W. Kirby, C. Tamm (Eds.), Springer, Wien, NY, 159 ff (1987)
- [9] D. P. Chakraborty, S. Roy, *Carbazole Alkaloids in: Fortsch. Chem. Organ. Naturstoffe*, **57**, W. Herz, H. Grisebach, G.W. Kirby, W. Steglich, C. Tamm (Eds.), Springer, Wien, NY, 299 ff (1977)
- [10] J. E. Saxton, *Indoles*, Part 4, *The Monoterpenoid Indole Alkaloids*, J. Wiley, NY (1983)
- [11] Y. Ban, Y. Murakami, *Medical Research Rev.*, **8**, 231-308 (1988)
- [12] U. Pindur, E. Akgün, *Chemiker-Zeitung*, **108**, 371-380 (1984)
- [13] P. Bhattacharyya, B. K. Chowdhry, *J. Nat. Prod.*, **48**, 465ff (1985)
- [14] B.P. Teressa, J. Gallego, A.R. Ortiz, F. Gago, *J. Med. Chem.*, **39**, 4810-4824 (1996)
- [15] G. M. Blaubeuren, *Pharmazie*, **23**, 42-45 (1995)
- [16] C. Garbay-Jaureguiberry, M.C. Barsi, A. Jacequemin-Sablon, J.B. Le Perq, B.P. Roques, *J. Med. Chem.*, **35**, 72-81 (1992)
- [17] R.J. Cherney, S.G. Swartz, A.D. Patten, E. Akamike, J.H. Sun, R.F. Kaltenbach, S.P. Seitz, C.H. Behrens, Z. Getahun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 163-168 (1997)
- [18] M.R. TePaske, J.B. Gloer, D.T. Wicklow, P.F. Dowd, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5965 (1989)
- [19] R. Devraj, M. Cushman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 369-372 (1997)

- [20] E.M. Acton, V.L. Narayanan, P.A. Risbood, R.H. Shoemaker, D.T. Vitica, M.R. Boyd, *J. Med. Chem.*, **37**, 2185-2189 (1994)
- [21] L.S. Lerman, *J. Mol. Biol.*, **3**, 18-27 (1961)
- [22] L.S. Lerman, *J. Cell Comp. Physiol.*, (**suppl.1**), 1ff. (1964)
- [23] L.D. Williams, M. Egli, Q. Gao, A. Rich, *Structure and Function*, Vol. I: Nucleic Acids, R.H. Sarma, M.H. Sarma, Adenine Press: Albany (1992)
- [24] K.W. Kohn, M.J. Waring, D. Glaubiger, C.A. Friedman, *Cancer Res.*, **35**, 71-76 (1975)
- [25] N. Patel, J. Bergman, A. Gräslund, *Eur. J. Biochem.*, **197**, 507-604 (1991)
- [26] V.G. Isaev, T.T. Garmaeva, A.A. Skorokhod, E.N. Parovichnikova, N.G. Tiurina, R.A. Kucher, V.M. Vitvitskii, F.I. Ataulakhanov, V.G. Savchenko, *Ter Arkh*, **71**, 32-37 (1999)
- [27] N. Simeon, E. Chatelut, P. Canal, M. Nertz, F. Couderc, *J. Chromatogr A*, **20**, 449-454 (1999)
- [28] A.H.-J. Wang, Y.-G. Gao, Y.-C. Liaw, Y.-K. Li, *Biochemistry*, **30**, 3812-3815 (1991)
- [29] WebLab ViewerPro 3.5, Molecular Simulations, Inselkammerstr. 1, 82008 Unterhaching, Deutschland (2000)
- [30] Patent, Sterling Drug, US 4028382, Chem.Abstr., EN, **87**, 84814 (1977)
- [31] Patent, Sterling Drug, US 4001270, Chem.Abstr., EN, **87**, 39275 (1977)
- [32] G.A. Cordell, N.R. Farnsworth, *J Pharm Sci*, **65**, 366-369 (1976)
- [33] J.A. Morgan, J.V. Shanks, *Phytochemistry*, **51**, 61-68 (1999)
- [34] Q. Gao, L.D. Williams, M. Egli, D. Rabinovich, S.-H. Chen, G.J. Quigley, A. Rich, *A. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **88**, 2422 (1991)
- [35] L.D. Williams, Q. Gao, *Biochemistry*, **31**, 4315 (1992)
- [36] M.E. Peek, L.A. Lipscomb, J.A. Bertrand, Q. Gao, B.P. Roques, C. Garbay-Jaureguiberry, *Biochemistry*, **33**, 3794 (1994)
- [37] M.E. Peek, L.A. Lipscomb, J. Haseltine, Q. Gao, B.P. Roques, C. Garbay-Jaureguiberry, *J. Bioorganic and Med. Chem.*, **3**, 693 (1995)
- [38] A Adams., J. M Guss, C. A Collyer, W. A Denny, L. P Wakelin, *Biochemistry*, **38**, 9221-9225 (1999)
- [39] D. Pelaprat, A. Delbarre, I. Le Guen, B.P. Roques, J.B. Le Percq, *J. Med. Chem.*, **23**, 1336 (1980)

- [40] J. Pothier, M. Delepierre, M.C. Barsi, C. Garbay-Jaureguiberry, J. Igolen, M. Le Bret, B.P. Roques, *Biopolymers*, **31**, 1309 (1991)
- [41] X. Shui, M.E. Peek, L.A. Lipscomb, Q. Gao, C. Ogata, B.P. Roques, C. Garbay-Jaureguiberry, A.P. Wilkinson, L.D. Williams, *Curr. Med. Chem.*, **7**, 59-71 (2000)
- [42] S.C. Jain, H.M. Sobell, *J. Biomol. Struct. Dynam.*, **1**, 1179 (1984)
- [43] Q. Gao, L.D. Williams, M. Egli, D. Rabinovich, S.-L. Chen, G.J. Quigley, A. Rich, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **88**, 2422-2426 (1991)
- [44] M.E. Peek, L.A. Lipscomb, J.A. Bertrand, Q. Gao, B.P. Roques, C. Garbay-Jaureguiberry, L.D. Williams, *Biochemistry*, **33**, 3794-3800 (1994)
- [45] M. Coll, J. Aymami, G.A. Van Der Marel, J.H. Van Boom, A. Rich, A.H.-J. Wang *Biochemistry*, **28**, 310-320 (1989)
- [46] B. Herberich, J.D. Scott, R.M. Williams, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 523-532 (2000)
- [47] A. Puckowska, D. Bartulewicz, A. Markowska, K. Zwierz, A. Rozanski, *Rocz Akad Med Bialymst*, **44**, 200-215 (1999)
- [48] N.G. Abrescia, L. Malinina, J.A. Subirana, *J. Mol. Biol.*, **294**, 657-666 (1999)
- [49] M. Coll, J. Aymami, G.A. Van Der Marel, J.H. Van Boom, A. Rich, A.H.-J. Wang, *Biochemistry*, **28**, 310-320 (1989)
- [50] U. Pindur, *Cycloaddition Reactions of Indole Derivatives* in: *Advances in Nitrogen Heterocycles*, **Vol. I**, 121-172, C.J. Moody (Ed.), JAI Press, Greenwich, Connecticut, USA (1994)
- [51] U. Pindur, H. Erfanian-Abdoust, *Liebigs Ann. Chem.*, 803-805 (1988)
- [52] H. Erfanian-Abdoust, Dissertation, Mainz (1991)
- [53] W.A. Denny, G.J. Atwell, B.C. Baguley, L.P.G. Wakelin, *J. Med. Chem.*, **28**, 1568-1579 (1985)
- [54] R.J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New-York (1976)
- [55] M. Abdullaev, A.N. Kost, L.G. Yudib, *Khimiya*, **27**, 113-115 (1972)
- [56] M. Haber, *Dissertation*, Mainz (1992)
- [57] M. Bodanzky, A. Bodanzky, Introduction of Amine Protecting Groups: Maleoylamino Acids and Maleoyl-Peptides, in *Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag: New York, 29-31 (1984)
- [58] H. Duddeck, W. Dietrich, G. Tóth, *Structure Elucidation by Modern NMR. A Workbook*, Dietrich Steinkopf Verlag, 211pp. (1998)

- [59] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1995)
- [60] A. Szabo und N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, Dover Publications Inc. (1996)
- [61] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1991)
- [62] H. Friebolin, *Ein- und Zweidimensionale NMR-Spektroskopie-Eine Einführung*, VCH-Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1999)
- [63] J.H. Noggle, R.E. Schirmer, *The Nuclear Overhauser Effect, Chemical Applications*, Academic Press, NY, USA (1971)
- [64] R.W. Kunz, *Molecular Modelling für Anwender*, B.G. Teubner, Stuttgart, (1997)
- [65] H.-D. Höltje, G. Folkers, *Molecular Modeling Basic Principles and Applications*, **Vol. 5**, VCH Verlag (1997)
- [66] F. L. Pilar, *Elementary Quantum Chemistry*, McGraw-Hill Publishing Company (1990)
- [67] H.-H. Schmidtke, *Quantenchemie*, VCH Weinheim (1994)
- [68] W.J. Hehre, J. Yu, P.E. Klunzinger, L. Lou, *A Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, Wavefunction Inc. (1998)
- [69] I.N. Levine, *Quantum Chemistry*, **4**, Prentice Hall (1991)
- [70] A.R. Leach, *Molecular Modelling, Principles and Applications*, Addison Wesley Longman Limited, Harlow Essex London (1996)
- [71] R. Haberlandt, S. Fritzsche, G. Peinel und K. Heinzinger, *Molekulardynamik*, Vieweg (1995)
- [72] R. W. Kunz, *Molecular Modelling für Anwender*, Teubner Studienbücher, 1991
- [73] M.J.S. Dewar, E.G Zoebisch, E.F. Healy, J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902ff (1985)
- [74] J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10**, 209-264 (1989)
- [75] J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **12**, 320-341 (1991)
- [76] J.J.P. Stewart, *J. Aided Mol. Des.*, **4**, 1-104 (1990)
- [77] W. Thiel, A.A. Voityuk, *J.Phys.Chem.*, **100**, 616ff. (1996)
- [78] D.A. Skoog, J.J. Leary, *Instrumentelle Analytik*, Springer Verlag Berlin, Heidelberg (1996)
- [79] G. Schwedt, *Chromatographische Trennmethode, Theoretische Grundlagen, Techniken und analytische Anwendungen*, Thieme Verlag Stuttgart (1994)

- [80] Chrom Book, Merck (1996)
- [81] W.S. Trahanovsky, J.R. Macias, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6820-6821 (1986)
- [82] J. Michl, C.R. Flynn, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5802 (1973)
- [83] M. Rogge, *Dissertation*, Mainz (1994)
- [84] E.R. Marinelli, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2745-2748 (1982)
- [85] O.M. Kakiwczyk, K.N. Nielsen, H.N. de Carvalho, G.I. Dmitrienko, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6541-6544 (1998)
- [86] S.F. Vice, H.N. de Carvalho, N.G. Taylor, G.I. Dmitrienko, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7289-7292 (1989)
- [87] „Reviews in Computational Chemistry“, Ed.: K.B. Lipkowitz, D.B. Boyd, Vol.2, VCH Publishers, New York (1999)
- [88] P. von Rague Schleyer (Ed. in Chief), *Encyclopedia of Computational Chemistry*, **2**, E-L, 1013-1035 (1998)
- [89] T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **17**, 490-615 (1996)
- [90] U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, American Chemical Society, Washington DC. (1982)
- [91] P. A. Kollman, *Chem. Rev.*, **93**, 2395-2417 (1993)
- [92] PC-MODEL7, *Molecular Modelling Software*, Serena Software (1999)
- [93] O. Diels, K. Alder, *Ann. Chem.*, **460**, 98-122 (1928)
- [94] J. A. Berson, *Tetrahedron*, **48**, 3-17 (1992)
- [95] Alkaloide
- [96] R. Herges, *Angew. Chem.*, **106**, 261-283 (1994)
- [97] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, VCH-Verlag, Weinheim (1970)
- [98] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, **81**, 797-870 (1969)
- [99] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4388-4389 (1965)
- [100] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4389-4390 (1965)
- [101] N. T. Anh, *Die Woodward-Hoffmann-Regeln und ihre Anwendung*, Verlag Chemie, Weinheim (1972)
- [102] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 57-64 (1971)
- [103] K. Fukui, *Angew. Chem.*, **94**, 852-861 (1982)
- [104] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1988)

- [105] R. Sustmann, J. Sauer, *Angew. Chemie*, **92**, 773-868 (1980)
- [106] J. Sauer, *Angew. Chemie*, **79**, 76-94 (1976)
- [107] J. Sauer, *Angew. Chemie*, **78**, 233-252 (1966)
- [108] R. Sustmann, M. Dern, R. Kasten, W. Sicking; *Chem. Ber.*, **120**, 1315-1322 (1987)
- [109] M. J. S. Dewar, *Angew. Chem.*, **83**, 859-946 (1971)
- [110] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 223-234 (1968)
- [111] L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 543-552 und 553-566 (1968)
- [112] M. Kakushima, *Can. J. Chem.*, **57**, 2564-2568 (1979)
- [113] R. R. Schmidt, *Acc. Chem. Res.*, **19**, 250-258 (1986)
- [114] U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.*, **93**, 741-761 (1993)
- [115] ChemDrawStd.5, CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA
- [116] G. Fischer, *Dissertation*, Mainz (1997)
- [117] C. Rehn, *Dissertation*, Mainz (1995)
- [118] A PC Spartan Pro User's Guide, Wavefunction Inc, (1999)
- [119] *Journal of Chemical Information and Computer Science*, ACS
- [120] H.-J. Böhme, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign, Der Weg zum Arzneimittel*, Spektrum Akademischer Verlag (1996)
- [121] PC Spartan Pro, Modelling Software, Wavefunction Inc., Irvine, CA
- [122] F. Lottspeich, H. Zorbas, Bioanalytik, Spektrum, Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin (1998)
- [123] T. Diggermann, *Gentechnik, Biotechnik*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1999)
- [124] C. Bailly, *Curr. Med. Chem.*, **7**, 39-58 (2000)
- [125] Autorenkollektiv, *Organikum*, **18**, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1990)
- [126] Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, **4**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968)
- [127] Patent, I.G.Farbenind., DE 574840, **19**, 820 (1931)
- [128] Roth, Lepke, *Arch. Pharm*, **305**, 170 (1972)
- [129] R. Brückner, R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **56**, 1677-1679 (1991)
- [130] M. Abdullaev, A.N. Kost, L.G. Yudin, *Khimiya*, **27**, 113-115 (1972)

- [131] J. C. Cheronis, E. T. Whalley, K. T. Nguyen, S. R. Eubanks, L. G. Allen, M. J. Duggen, S. D. Loy, K. A. Bonham, J. K. Blodgett, *J. Med. Chem.*, **35**, 1563-1572 (1992)
- [132] M. Bodanzky, A. Bodanzky, Introduction of Amine Protecting Groups: Maleoylamino Acids and Maleoyl-Peptides, in *Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag: New York (1984), 29-31
- [133] O. Keller, J. Rudinger; *Helv. Chim. Acta*; **58**, 2, 1975, 531-541
- [134] A.S. Kalgutkar, B.C. Crews, L.J. Marnett, *J. Med. Chem.*, **39**, 1692-1703 (1996)
- [135] P.L. Ornstein, M.B. Arnold, N.K. Allen, T. Bleisch, P.S. Borromeo, C.W. Lugar, J.D. Leander, D. Lodge, D.D. Schoepp, *J. Med. Chem.*, **39**, 2232-2244 (1996)
- [136] Schryver, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 137-144 (1973)
- [137] Winogradowa et al., *Azerb. Khim. Zh.*, **2**, 79-81 (1978)
- [138] M. Abdullaev, A.N. Kost, L.G. Yudin, *Khimiya*, **27**, 1, 113-115 (1972)
- [139] D.M.Y. Barrett, I.A. Kahwa, J.T. Mague, G.L. McPherson, *J. Org. Chem.*, **60**, 5946-5953 (1995)
- [140] D.H. Rich et al., *J. Med. Chem.*, **18**, 1004-1010 (1975)

## Lebenslauf

Name: Kerstin Urte Meyer  
 geboren: am 21. Juni 1972 in München  
 Familienstand: ledig  
 Staatsangehörigkeit: deutsch

### Promotion:

---

seit 01.01.1998 Promotion im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. U. Pindur am Institut für Pharmazie, Mainz  
 Fachbereich: Organische Chemie  
 Thematik: Synthese und Charakterisierung neuer funktionalisierter Mono- und Bistetrahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole als potentielle DNA-Liganden

### Studium:

---

1998 Adolf-Todt Preis  
 seit 10.1997 Diplom-Chemiker  
 Diplomarbeit bei Herrn Prof. Dr. W. Baumann, Physikalische Chemie unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Pindur, Institut für Pharmazie, Mainz: *Darstellung potentieller DNA-Liganden der Biscarbazol-Reihe und deren strukturelle Eigenschaften*  
 WS 1995/96 Auslandssemester an der University of California Irvine (UCI), USA (DAAD-Stipendium)  
 04.11.1994 Diplom-Chemiker Vorexamen  
 ab WS 1992/93 Diplom-Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz  
 ab WS 1991/92 Englisch und Französisch Studium, Université de Bretagne Occidentale, Brest (Frankreich)

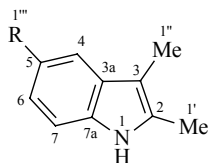
### Schule

---

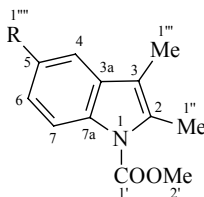
1991 Allgemeine Hochschulreife, Gymnasium Nieder-Olm



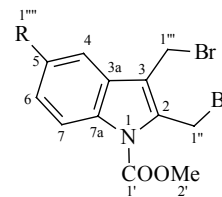
## Formeltafel



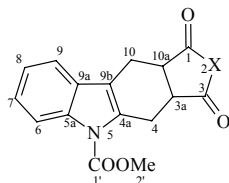
R	H	OCH <sub>3</sub>	Br	CN
	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>



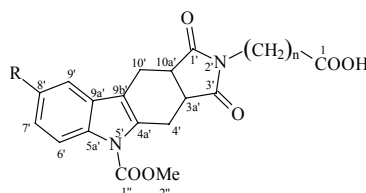
R:	H	OCH <sub>3</sub>	Br	CN
	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>



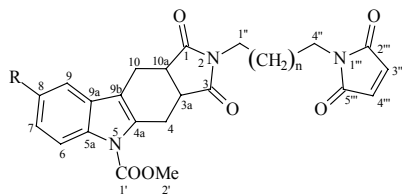
R	H	OCH <sub>3</sub>	Br	CN
	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>



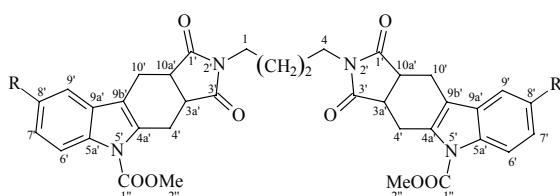
R	H	OMe	Br	CN
X=O	<b>32</b>	<b>38</b>	<b>34</b>	<b>36</b>
X=NH	<b>33</b>	-	<b>35</b>	<b>37</b>



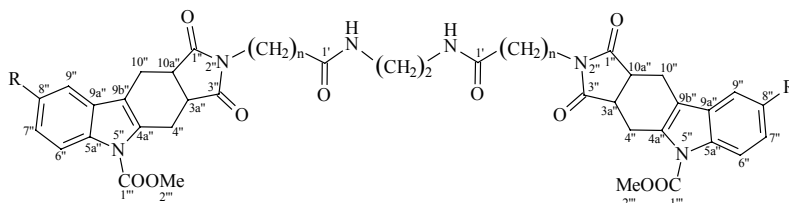
R	H	OMe	Br	CN
n=1	<b>83</b>	-	<b>93</b>	-
n=2	<b>85</b>	<b>104</b>	<b>95</b>	<b>113</b>
n=3	<b>87</b>	<b>106</b>	<b>96</b>	<b>115</b>
n=4	<b>89</b>	<b>108</b>	<b>97</b>	<b>117</b>
n=5	<b>91</b>	<b>110</b>	<b>10</b>	<b>119</b>



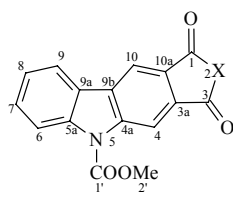
R	H	Br	CN
n=1	<b>40</b>	<b>49</b>	-
n=2	<b>42</b>	<b>51</b>	<b>55</b>
n=10	<b>44</b>	-	-



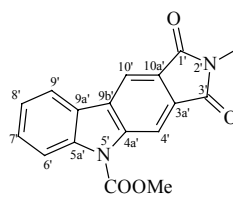
R	H	OMe	Br	CN
n=1	<b>39</b>	<b>45</b>	<b>48</b>	<b>53</b>
n=2	<b>41</b>	<b>46</b>	<b>50</b>	<b>54</b>
n=3	<b>43</b>	<b>47</b>	<b>52</b>	<b>56</b>



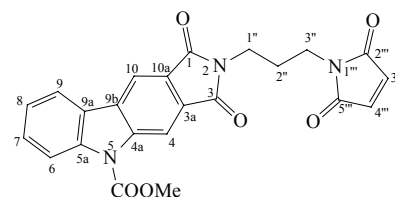
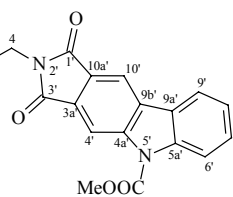
R	H	OMe	Br	CN
n=1	<b>84</b>	-	<b>92</b>	-
n=2	<b>86</b>	<b>105</b>	<b>100</b>	<b>114</b>
n=3	<b>88</b>	<b>107</b>	<b>99</b>	<b>116</b>
n=4	<b>90</b>	<b>109</b>	<b>98</b>	<b>118</b>
n=5	<b>92</b>	-	<b>102</b>	<b>120</b>



X	NH	O
	<b>121</b>	<b>122</b>



n	1	10
	<b>123</b>	<b>125</b>



124