

p-Chinoide Indol- und Isoindol-Derivate  
als Synthone der Nenitzescu-Reaktion

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

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

vorgelegt von

**Anja Sippel**

aus Lünen

Düsseldorf 2002

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. U. Kuckländer

Korreferent: Prof. Dr. H. Weber

Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.2002

Diese Arbeit wurde als elektronische Dissertation veröffentlicht.

URL: <http://www.ulb.uni-duesseldorf.de/diss/mathnat/2002/sippel.html>

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

**Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer**

Am Institut für Pharmazeutische Chemie der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Herrn Prof. Dr. H. Weber danke ich ebenfalls recht herzlich  
für die freundliche Übernahme des Korreferats



*Für Peter und  
meine Eltern*



# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Problemstellung	10
2	Umsetzung von 6,7,8,9-Tetrahydro-5 <i>H</i> -carbazol-1,4-dion	11
2.1	Synthese und Struktur von 6,7,8,9-Tetrahydro-5 <i>H</i> -carbazol-1,4-dion 12	11
2.1.1	Darstellung von 6,7,8,9-Tetrahydro-5 <i>H</i> -carbazol-1,4-dion 12	11
2.1.2	Struktur von 6,7,8,9-Tetrahydro-5 <i>H</i> -carbazol-1,4-dion 12	16
2.2	Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern	17
2.2.1	Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern	17
2.3	Umsetzung mit 3-Aminopent-2-en-1-onen	24
3	Strukturvariation der Pyrrolocarbazole	27
3.1	Acetylierung der Pyrrolocarbazole	27
3.2	Versuch der Mannich-Basen-Herstellung mit Pyrrolocarbazolen	30
4	Oxidation der Pyrrolocarbazole	31
5	Umsetzung von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon	32
5.1	Synthese und Struktur von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon 20	32
5.1.1	Darstellung von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon 20	32
5.1.2	Struktur von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon 20	33
5.2	Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern	34
5.2.1	Umsetzung mit Ethyl-3-methylaminocrotonat	34
5.2.1.1	Darstellung von Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2,3-dicarboxylat 54	40

---

5.2.1.2	Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern	41
5.2.2	Umsetzung mit N-unsubstituierten 3-Aminocrotonsäureestern	46
5.2.3	Umsetzung mit Ethyl-3-isobutylaminocrotonat	51
5.2.4	Umsetzung mit unterschiedlich substituierten N-Benzylaminocrotonsäure ethylestern	52
5.2.5	Umsetzung mit unterschiedlich substituierten N-Arylaminocrotonsäure ethylestern	54
5.3	Umsetzung mit 3-Aminopent-2-en-1-onen	61
5.4	Umsetzung mit 3-Amino-1-phenylbut-2-en-1-on	62
5.5	Umsetzung mit 3-Aminozimtsäureestern	65
5.6	Umsetzung mit cyclischen $\beta$ -Ketoenaminen	71
5.6.1	Umsetzung mit 6-Amino-1,3-dimethyluracilen	71
5.6.2	Umsetzung mit 3-Amino-5,5-dimethyl-cyclohex-2-enon	73
6	Untersuchungen zur Reaktivität von Pyrrolo[3,4- <i>d</i> ]indolen	74
6.1	Umsetzung mit Enaminonüberschuss	74
6.2	Reaktivitätsuntersuchungen von Pyrrolo[3,4- <i>d</i> ]indol 48 in Methanol	76
6.3	Umsetzung von Pyrrolo[3,4- <i>d</i> ]indol 48b mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat 2b bzw. Anisidin 85	78
6.4	Umsetzung vom Methanoladdukt 50b mit p-Chloranilin 89 bzw. Ethyl-3-(4-tolylamino) crotonat 2e	80
6.5	Umsetzung von Pyrrolo[3,4- <i>d</i> ]indolen 48 in Eisessig	81
6.6	Umsetzung von Pyrrolo[3,4- <i>d</i> ]indol 48b in Acetanhydrid	92
6.6.1	Gegensynthese der isomeren Indole 96 oder 97	97
7	Pharmakologische Untersuchungen	103
8	Zusammenfassung	110
9	Experimenteller Teil	124
9.1	Allgemeine Angaben	124

---

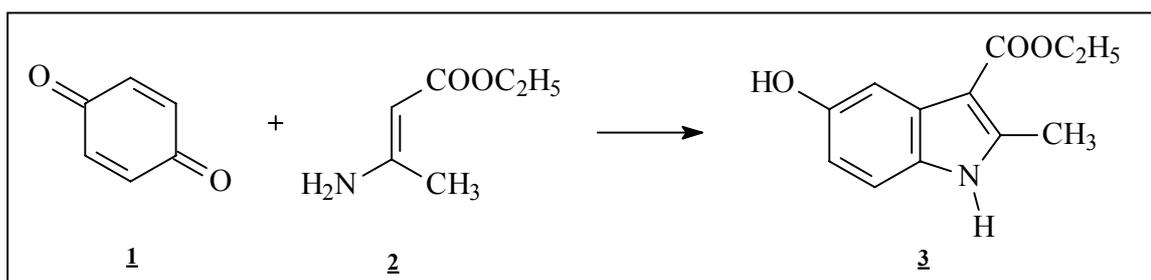
9.1.1	Geräte und Hilfsmittel	124
9.1.2	Verzeichnis der Abkürzungen	126
9.1.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften	128
9.1.4	Darstellung der Ausgangsverbindungen	129
9.2	Darstellung und Charakterisierung der Substanzen	130
10	Literaturverzeichnis	289



# 1 Einleitung und Problemstellung

## 1.1 Einleitung

1929 setzte Nenitzescu<sup>1</sup> erstmalig 1,4-Benzochinon **1** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2** zu einem 5-Hydroxyindolderivat **3** um (Schema 1).



**Schema 1:** 5-Hydroxyindolsynthese nach Nenitzescu

Eine große Anzahl an Zwischen- und Nebenprodukten konnte durch Variation der Reaktionsbedingungen inzwischen isoliert werden<sup>2,3,4</sup>. Der Reaktionsverlauf der als Nenitzescu-Reaktion bekannten Umsetzung ist eingehend untersucht worden<sup>5,6,7,8,9</sup>.

Neben substituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\beta$ -Aminocrotonsäureestern als Enaminonkomponente fanden auch  $\beta$ -Amino- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone<sup>10</sup> sowie cyclische Enaminone<sup>11</sup> Anwendung in der Nenitzescu-Reaktion.

Auch der Einfluss der Chinonkomponente wurde durch vielfältige Variationen untersucht. Das 1,4-Benzochinon ersetzte man durch substituierte

<sup>1</sup> C. D. Nenitzescu, *Bul. Soc. Chim. Romania* **1929**, 11,37-43

<sup>2</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1972**, 28, 5251-5259

<sup>3</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1973**, 29, 921-927

<sup>4</sup> D. Raileanu, C. D. Nenitzescu, *Rev.Roum.Chim.***1965**, 10, 339 [C.A. **1965**, 63, 9903f]

<sup>5</sup> R. J. S. Beer, K. Clarke, H. F. Davenport, A. Robertson, *J.Chem.Soc.***1951**, 2029-2032

<sup>6</sup> G. Domschke, H. Fürst, *Chem. Ber.***1959**, 92, 3244-3246

<sup>7</sup> D. Raileanu, M. Palaghita, C. D. Nenitzescu, *Tetrahedron* **1971**, 27, 5031-5047

<sup>8</sup> G. R. Allen, Jr., *Org. React. NY* **1973**, 20, 337-455

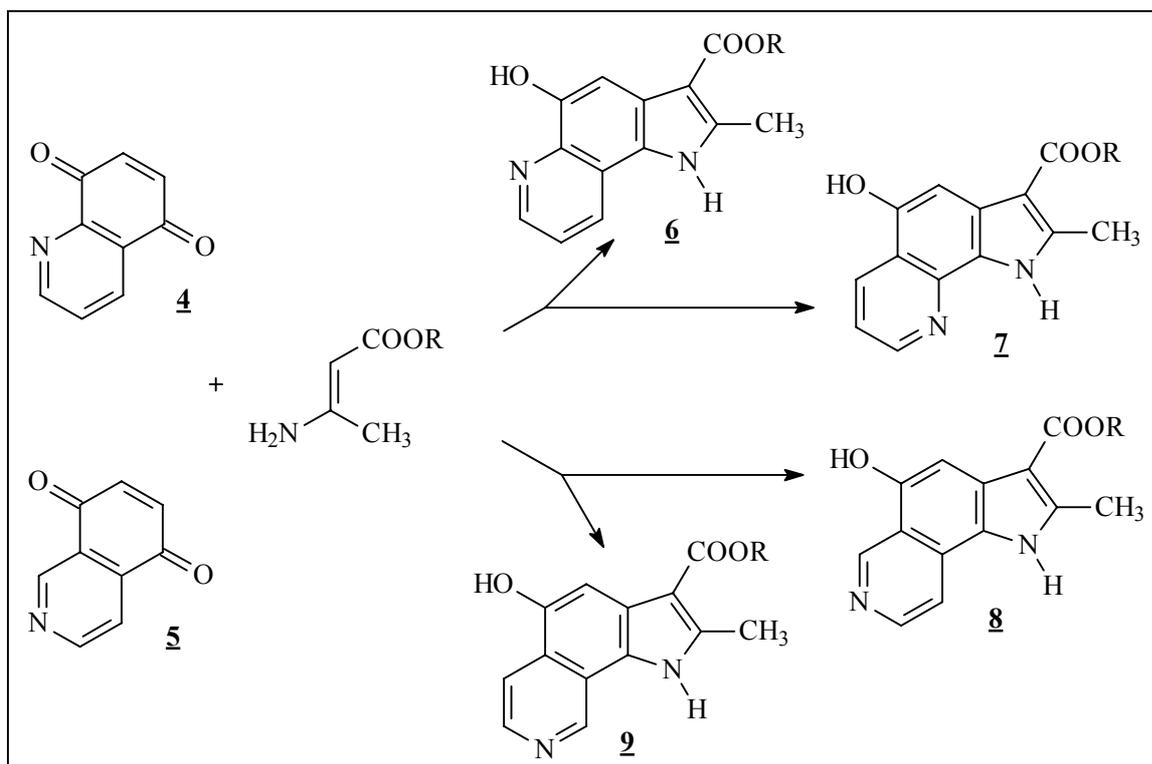
<sup>9</sup> J. B. Patrick, E. K. Saunders, *Tetrahedron Letters* **1979**, 42, 4009-4012

<sup>10</sup> V. G. Granik, V. M. Lyubchynskaya, T. I. Mukhanova, *Khim. Farm. Zh.* **1993**, 27,37-55

<sup>11</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 152-158

1,4-Benzochinone<sup>12,13,14</sup>, 1,4-Naphthochinone<sup>15,16</sup>, Chinonimine<sup>17,18</sup> sowie 1,2-Naphthochinone<sup>19</sup>.

Erst in letzter Zeit wurde der Einsatz heterocyclisch kondensierter Chinone bei der Nenitzescu-Reaktion näher untersucht. Anwendung fanden dabei das Chinolin-5,8-dion **4** (Honl<sup>20</sup>) und das Isochinolin-5,8-dion **5** (Czwalinna<sup>21</sup>). Aufgrund der unsymmetrischen Struktur der verwendeten Chinone konnte eine Isomerenbildung nicht ausgeschlossen werden (Schema 2).



**Schema 2:** Nenitzescu-Reaktion mit Chinolin-5,8-dion **4** und Isochinolin-5,8-dion **5**

<sup>12</sup> G.R. Allen, Jr., C. Pidacks, M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2536-2544

<sup>13</sup> G.R. Allen, Jr., M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 198-200

<sup>14</sup> U. Kuckländer, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1989**, 322, 183-184

<sup>15</sup> A. N. Grinev, N. K. Kul'bovskaya, A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1955**, 25, 135 [C. A. **1956**, 50, 4903g]

<sup>16</sup> U. Kuckländer, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 129-139

<sup>17</sup> G. Domschke, G. Heller, U. Natzeck, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 939-943

<sup>18</sup> E. A. Titov, A. S. Grishchenko, L. A. Gura, A. N. Kost, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1973**, 11, 1451-1454; Engl. Trans.: *Chem. Heterocycl. Compd.* **1973**, 9, 1311-1314

<sup>19</sup> W. Diepenbrock, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2000**

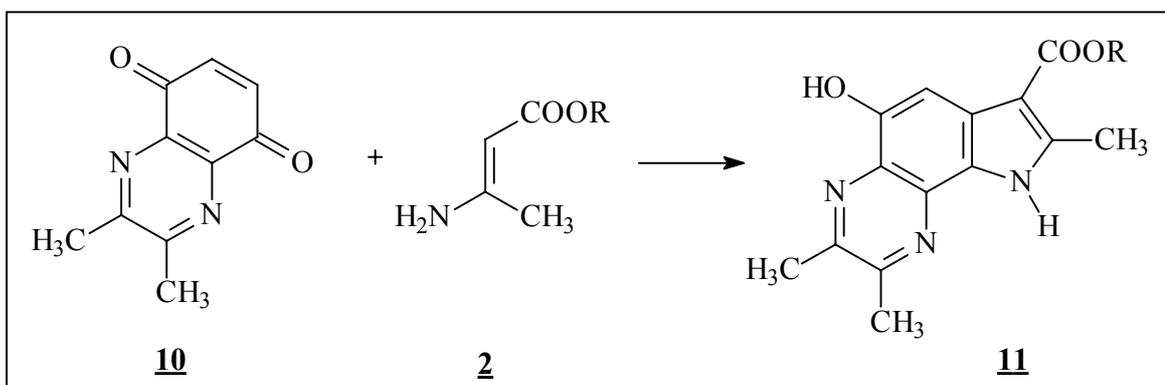
<sup>20</sup> I. Honl, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**

<sup>21</sup> S. Czwalinna, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2001**

Im Verlauf der Nenitzescu-Reaktion nach Honl kam es zur Bildung der postulierten substituierten 1*H*-Pyrrolo[2,3-*f*]- bzw. -[3,2-*h*]chinolinen **6** bzw. **7** und nach Czwalińska zu den substituierten 1*H*-Pyrrolo[2,3-*f*]- bzw. -[3,2-*h*]isochinolinen **8** bzw. **9**.

Auch wenn aufgrund des kondensierten heterocyclischen Ringes von vornherein die Entstehung disubstituierter Nebenprodukte ausgeschlossen werden sollte, so war doch die Isolierung einzelner Verbindungen schwierig und die Ausbeuten gering.

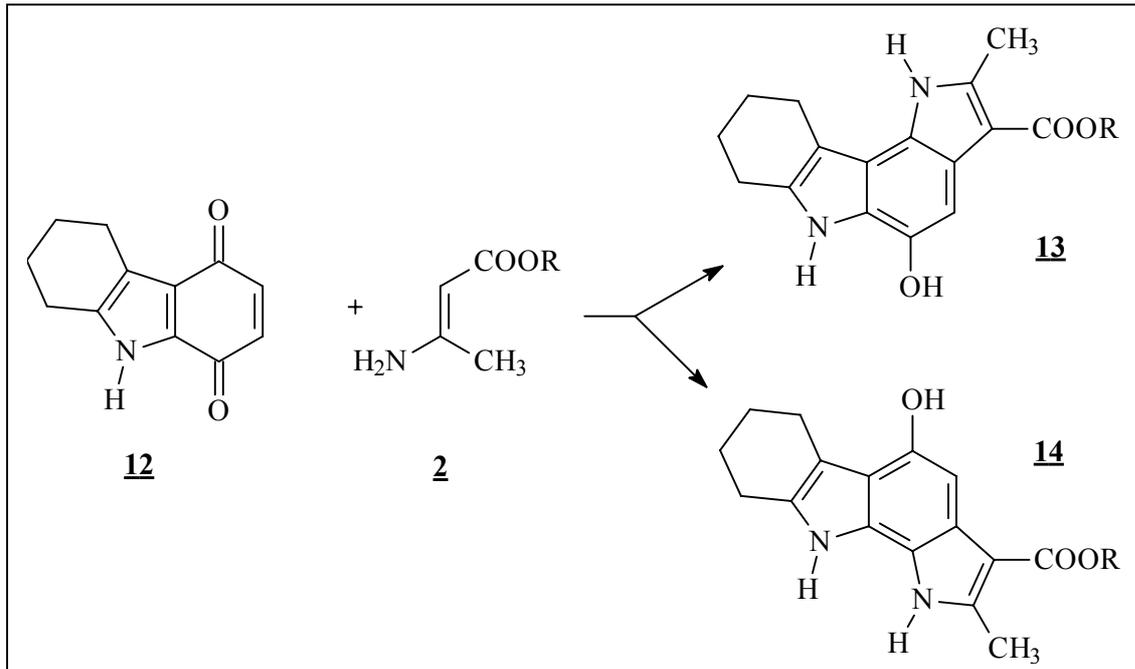
Durch Einsatz eines symmetrischen Chinons, dem 2,3-Dimethyl-chinoxalin-5,8-dion **10**<sup>21</sup>, entstanden einheitlich substituierte Produkte, so z.B. bei der Reaktion mit Enaminon **2** das 9*H*-Pyrrolo[2,3-*f*]chinoxalin-Derivat **11** (Schema 3).



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

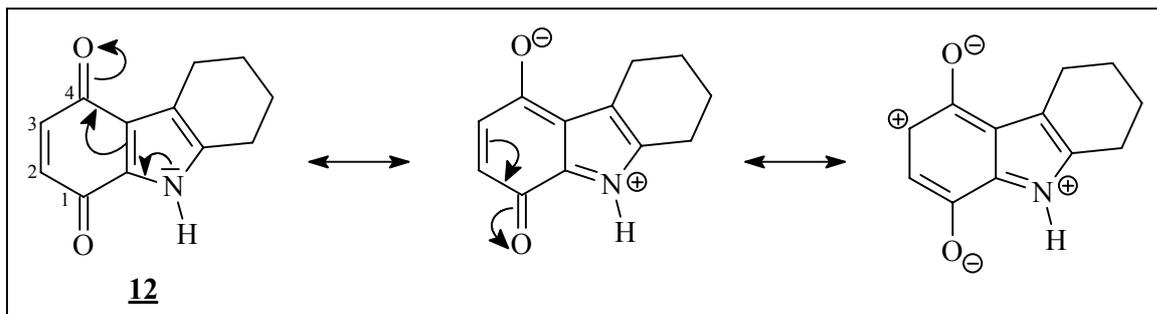
Da bisher nur die Verwendung von Chinon-Derivaten mit kondensiertem 6-Ring-Heterocyclus untersucht wurde, sollte im Rahmen dieser Arbeit die Reaktion kondensierter 5-Ring-Heterocyclen näher betrachtet werden.

Zum Einsatz kam dabei das unsymmetrische 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12**. Hier stellt sich die Frage, an welcher Stelle der Doppelbindung des Chinons der Angriff des Enaminons stattfinden wird. Auch hier könnte es, wie bereits dargelegt, zur Entstehung der Isomeren 1*H*-Pyrrolo[3,2-*c*]- bzw. -[2,3-*a*]carbazol **13** bzw. **14** kommen (Schema 4).



**Schema 4:** mögliche Nenitzescu-Reaktion mit 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12**

Beim Carbazol **12** ist eine vinyloge Amidstruktur vorhanden, die mesomeriestabilisiert vorliegt. Dies bedingt eine höhere Reaktivität am C(3) des Chinons, sodass dort der nukleophile Angriff bevorzugt erfolgen könnte (Schema 5). Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass vorrangig Isomer **13** gebildet wird.



**Schema 5:** mesomere Grenzstrukturen von 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12**

Die nach Nenitzescu entstandenen Indol- und Benzofuranderivate sind von pharmakologischem Interesse<sup>22,23,24</sup>, vor allem im Hinblick auf ihre zytotoxische Aktivität<sup>25</sup>.

Allgemein gibt es unterschiedliche Möglichkeiten, wie letztere Wirkung entfaltet werden kann.

Zum einen z.B. durch DNA-Interkalation, worunter das Einschleiben eines planaren Moleküls zwischen zwei gestapelte Basenpaare der DNA verstanden wird. Dadurch wird die DNA-Helix aufgeweitet und damit die Matrizenfunktion blockiert, wodurch sowohl die DNA- als auch die RNA-Synthese beeinflusst wird<sup>26</sup>.

Bekanntere Vertreter dieser Gruppe stellen die Ellipticin-Alkaloide dar, die überwiegend in Apocynaceae verbreitet vorkommen. Das Pyrido[4,3-*b*]carbazol Ellipticin **15**, mit einer Indolpartialstruktur, weist hohe zytotoxische Aktivität gegenüber Leukämiezellen des Typs L 1210, aber auch gegen verschiedene andere tumoröse Zellen in höheren Organismen auf. Hydroxylierung in Position 9 und Quaternisierung des Pyridin-Stickstoffs führten zum 2-Methyl-9-hydroxyellipticinumacetat (Celiptium®) **16**. Im Vergleich zu **15** erreicht dies unter völligem Verlust der mutagenen Komponente eine potenzierte und relativ selektive Antitumor-Aktivität<sup>27, 28</sup>. Aufgrund ihres planaren Baus sind sie gute Substrate für eine optimale Interkalation in die DNA-Doppelhelix. Aber auch nichtlinear-anellierte Vertreter als N-Positionsisomere (**17** und **18**) wurden synthetisiert, deren DNA-Affinität mit derjenigen der Ellipticine vergleichbar ist<sup>27,29,30</sup> (Abbildung 1).

---

<sup>22</sup> F. Eiden, U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1971**, 304, 57-64

<sup>23</sup> J. M. Pawlak, V. V. Khau, D. R. Hutchison, M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9055-9059

<sup>24</sup> J. F. Poletto, G. R. Allen, Jr., A. E. Sloboda, M. J. Weiss, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 757-765

<sup>25</sup> U. Kuckländer, H. Pitzler, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1994**, 327, 137-142

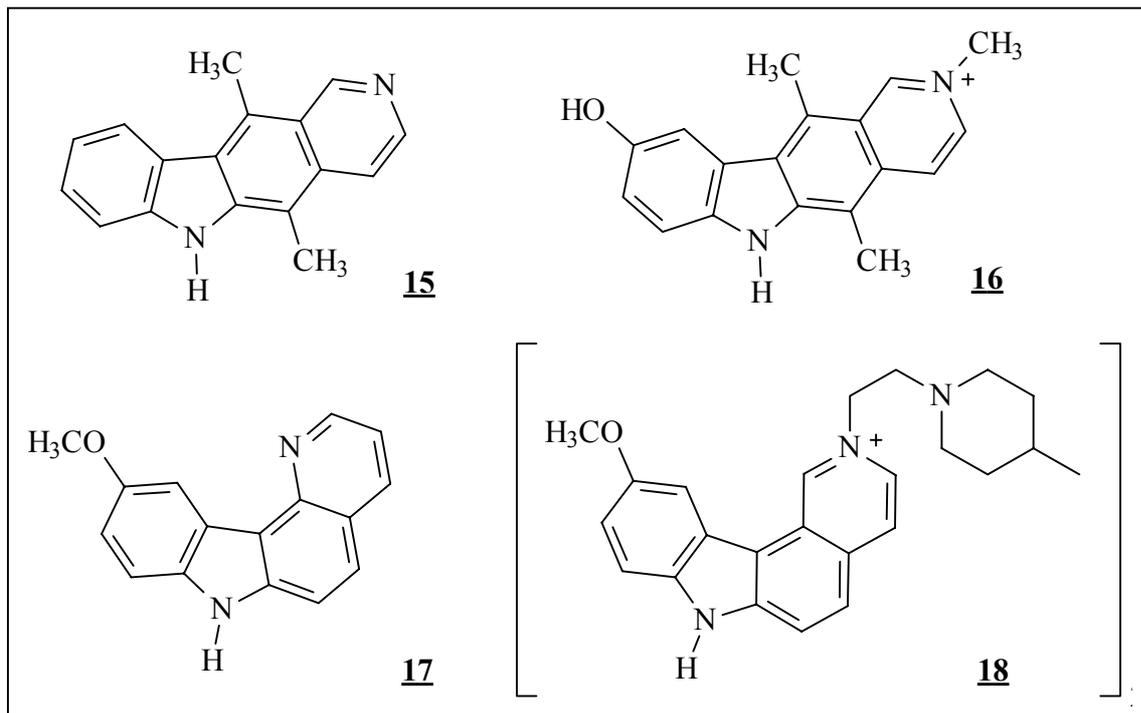
<sup>26</sup> J. Drews, *Grundlagen der Chemotherapie*, Springer-Verlag Wien New York **1979**, 121-128

<sup>27</sup> U. Pindur, *Pharmazie in unserer Zeit* **1987**, 47-52

<sup>28</sup> V. K. Kansal, S. Funakoshi, P. Mangeney, B. Gillet, E. Guittet, J.-Y. Lallemand, P. Potier, *Tetrahedron* **1985**, 41(22), 5107-5120

<sup>29</sup> S. A. Gamage, J. A. Spicer, G. J. Atwell, J. Finlay, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1999**, 42 (13), 2383-2393

<sup>30</sup> N. Gresh, B. Rene, X-W. Hui, M-C. Barsi, B. P. Roques, C. Garbay, *J. Biom. Struct. & Dyn.* **1994**, 12, 91-110



**Abbildung 1:** Ellipticin-Derivate

Somit könnten auch die im Rahmen dieser Arbeit geplanten nichtlinear-anellierten Pyrrolocarbazole **13** bzw. **14**, mit Indol-Teilstruktur, DNA-interkalierende Eigenschaften aufweisen.

Die allgemeinen Voraussetzungen für eine DNA-Interkalation wurden wie folgt definiert<sup>31,32</sup>.

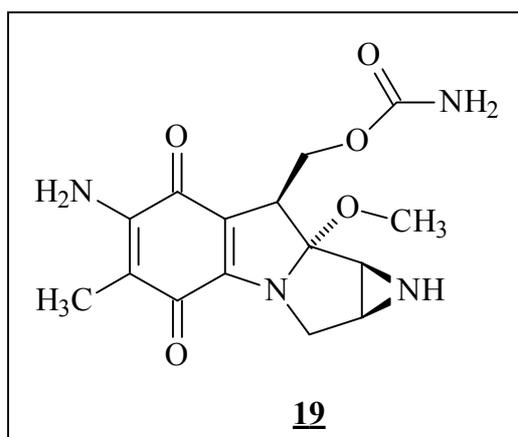
Der planare Molekülteil soll eine Mindestfläche von  $28 \text{ \AA}^2$  aufweisen, was einem kondensierten System mit drei- bis vier Ringen entspricht. Das sterische Einpassen in die Zwischenräume der Dinukleotid-Basenstapel muss ohne Sprengung der Wasserstoffbrücken der Basenpaare erfolgen. Im Molekül selber dürfen neutrale oder positiv geladene Substituenten (oder Atome) vorhanden sein, jedoch keine negativ geladenen Gruppen. Insgesamt soll ein enger (jedoch nicht abstoßender) Kontakt mit der DNA-Oberfläche (optimale van der Waals-Interaktion) zustande kommen und die Substituenten am Ringsystem sollen sich bestmöglichst der DNA-Oberfläche anpassen.

<sup>31</sup> U. Pindur, M. Haber, K. Sattler, *Pharmazie in unserer Zeit* **1992**, 21-36

<sup>32</sup> K. J. Miller, J. Macrea, *Biopolymers* **1980**, 19, 2067-2089

Allerdings wird die Interkalation nicht mehr als alleiniger Wirkungsmechanismus angesehen. Vielmehr vermutet man, dass eine Hemmung der Topoisomerase II maßgeblich zum Effekt mit beiträgt<sup>33</sup>. Desweiteren werden für Ellipticinderivate auch alkylierende Eigenschaften angenommen. Nach metabolischer Bioaktivierung reagieren sie über die Stufe des Chinonimins (Michael-Akzeptor) mit mehreren nukleophilen Biomolekülen<sup>26</sup>.

Als Prototyp der bioreduktiven Alkylantien, einer weiteren Gruppe von Zytostatika, darf das Mitomycin C **19** angesehen werden<sup>34,35</sup> (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Mitomycin C

NAD(P)H:Chinon-Oxidoreduktase ( $\equiv$  DT-Diaphorase), eine Zwei-Elektronen-Reduktase, die vor allem in letzter Zeit wegen ihrer erhöhten Konzentration in verschiedenen Tumoren Aufmerksamkeit erlangte, ist in der Lage, mittels einer Reduktion der Chinonstruktur die bioreduktiven Alkylantien wie z. B. Mitomycin C **19** in ihre aktive Wirkform zu überführen, die dann ihrerseits mit biologisch wichtigen Molekülen reagieren kann<sup>36,37,38,39,40</sup>.

<sup>33</sup> P. D'Arpa, L. F. Liu, *Biochim. Biophysica Acta* **1989**, 989, 163-177

<sup>34</sup> N. Zein, H. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 296-297

<sup>35</sup> E. A. Oostveen, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1987**, 43 (1), 255-262

<sup>36</sup> R. M. Phillips, P. B. Hulbert, M. C. Bibby, N. R. Sleight, J. A. Double, *Br. J. Cancer* **1992**, 65, 359-364

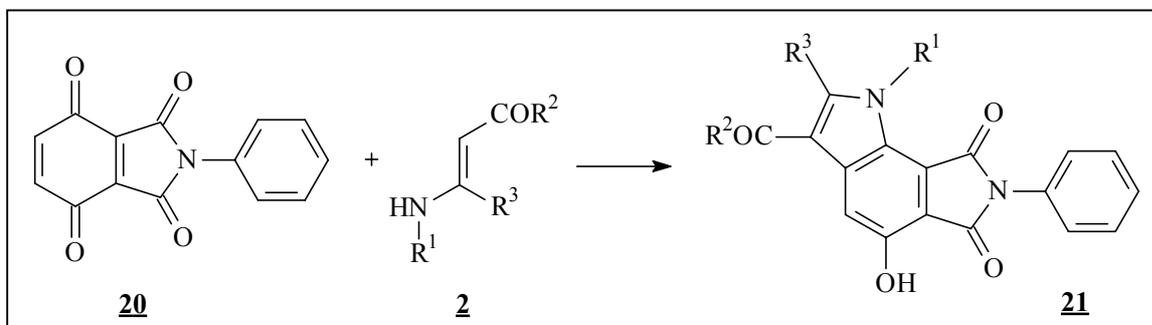
<sup>37</sup> H. D. Beall, S. Winski, E. Swann, A. R. Hudnott, A. S. Cotterill, N. O'Sullivan, S. J. Green, R. Bien, D. Siegel, D. Ross, C. J. Moody, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4755-4766

<sup>38</sup> E. Smitskamp-Wilms, G. Giaccone, HM Pinedo, BFAM van der Laan, GJ Peters, *Br. J. Cancer* **1995**, 72, 917-921

<sup>39</sup> P. A. Andrews, S. Pan, N. R. Bachur, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4158-4166

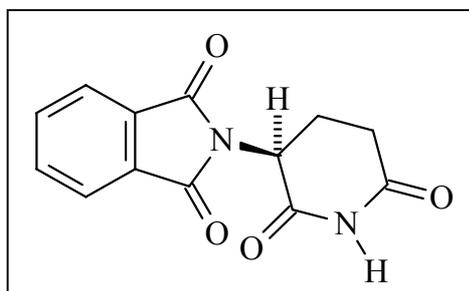
<sup>40</sup> H. D. Beall, A. R. Hudnott, S. Winski, D. Siegel, E. Swann, D. Ross, C. J. Moody, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* **1998**, 8, 545-548

Das 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **20**, ein Chinon mit einem kondensierten 5-Ring-Heterocyclus, schien als weiteres Edukt für die Nenitzescu-Reaktion interessant zu sein. Aufgrund der symmetrischen Struktur des Chinons sollten sich bei der Umsetzung nach Nenitzescu einheitliche Produkte vom Typ **21** ergeben (Schema 6).



**Schema 6:** mögliche Nenitzescu-Reaktion mit 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **20**

Auch pharmakologisch könnte das 2-Phenylisindol **20** von Interesse sein. Als Partialstruktur ist es in Thalidomid (Contergan®) **22** (Abbildung 3) und dessen Strukturabwandlungen (Abbildung 4) enthalten.



**Abbildung 3:** Thalidomid **22**

Thalidomid wurde 1956 als Hypnoticum eingeführt und 1961 wegen teratogener und anderer Nebenwirkungen (Polyneuritiden) vom Markt genommen. Trotz alledem ist seine pharmakologische Wirkung immer noch bedeutend. Einsatz findet es heute bei der Behandlung von Lepra, Lupus erythematoses, Malaria und AIDS, da es neben der sedativen auch antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung aufweist<sup>41,42,43,44</sup>.

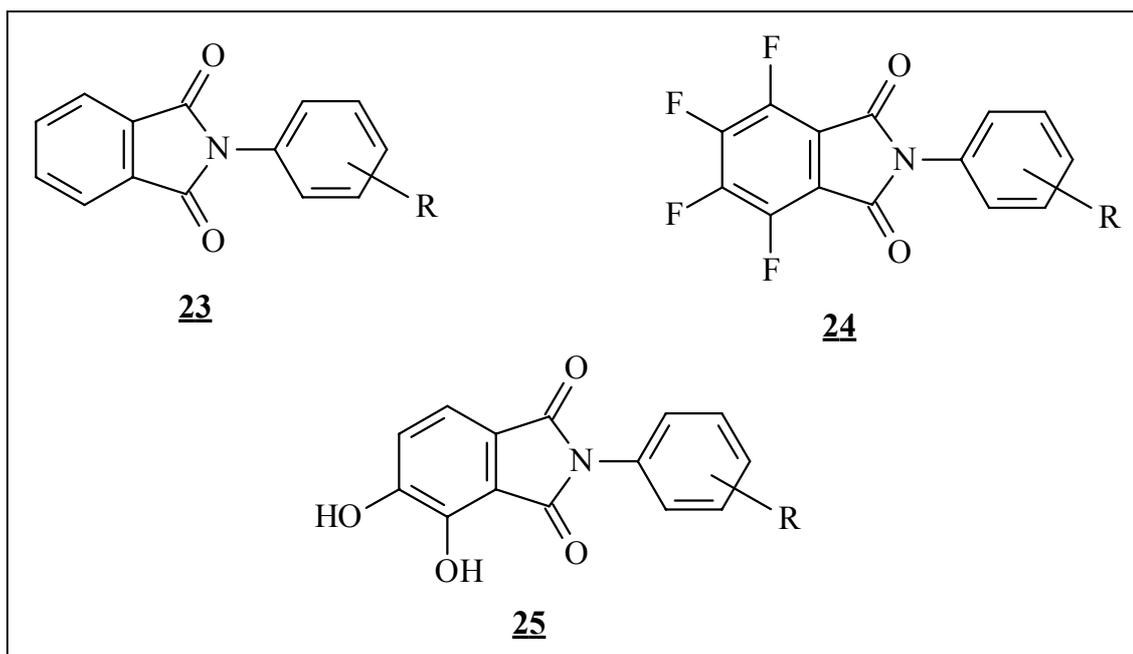
<sup>41</sup> J. Knabe, *Pharmazie in unserer Zeit* **1998**, 2, 66-67

<sup>42</sup> K. Sasaki, Y. Shibata, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, 18 (9), 1228-1233

<sup>43</sup> Y. Shibata, K. Sasaki, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44 (1), 156-162

<sup>44</sup> H. Miyachi, A. Ogasawara, A. Azuma, Y. Hashimoto, *Bioorg. & Med. Chem.* **1997**, 5 (11), 2095-2102

Besonders interessant ist auch seine hemmende Wirkung auf die Produktion des Tumornekrose-Faktors  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  ist ein wichtiges Zytokin mit gegensätzlichen Effekten: der direkten Tumorbekämpfung auf der einen Seite und der Stimulation des Immunsystems auf der anderen Seite<sup>45</sup>. Deshalb wurde im Rahmen der Forschung zur Krebsbekämpfung Thalidomid vielfach modifiziert. Der Glutarimid-Ring wurde durch einen Phenylring ersetzt **23**, der an verschiedenen Positionen substituiert wurde. Dies schien auf die Wirkung keinen größeren Einfluss zu haben, da diese Strukturen weiterhin aktiv waren<sup>44</sup>. Interessanter wurde es, wenn am aromatischen Ring des Thalidomids Veränderungen vorgenommen wurden. Durch Fluorierung **24** konnte die inhibierende Wirkung von TNA- $\alpha$  im Vergleich zu Thalidomid auf das 500fache gesteigert werden<sup>46</sup>. Hydroxylierung in Position 4,5 **25** (bzw. 5,6) erhöhten die Freisetzungsrates von TNF- $\alpha$ <sup>47</sup> (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Strukturvariationen von Thalidomid

<sup>45</sup> A. Azuma, H. Miyuchi, Y. Shibata, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *Biol. Pharm. Bull.* **1996**,19(7), 1001-1003

<sup>46</sup> S. Niwayama, B. E. Turk, J. O. Liu, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3044-3045

<sup>47</sup> R. Teubert, Ref. K. Eger, Dissertation Leipzig **1997**

Auch durch Variation der Enaminonkomponente bei der im Rahmen dieser Arbeit geplanten Umsetzung mit 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **20** sollte es zu Strukturvariationen am anellierten Ring des Phenylimids **21** (s.S.8) kommen.

Welche Auswirkungen dies im Bezug auf die zytotoxische Aktivität haben würde, sollten entsprechende Untersuchungen ergeben.

## 1.2 Problemstellung

Erstmals sollten im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion Chinone mit einem heterocyclisch kondensierten 5-Ring-System zum Einsatz kommen und die Reaktionsprodukte im Hinblick auf potentielle Wirkstoffe pharmakologisch untersucht werden, sodass sich das Ziel dieser Arbeit wie folgt formulieren lässt:

- Die Umsetzung von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion **12** mit verschiedenen Enaminonen nach Nenitzescu sollte zur Darstellung neuer, unterschiedlich substituierter 1H-Pyrrolo[3,2-c] bzw. [2,3-a]carbazole **13** bzw. **14** genutzt werden.
- Die neuen Pyrrolocarbazole sollten durch Oxidation in die entsprechenden o-Chinone überführt werden, da erfahrungsgemäß<sup>48,49</sup> o-chinoide Strukturen die Zytotoxizität erhöhen.
- Das Reaktionsverhalten bei der Umsetzung von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **20** mit acyclischen und cyclischen Enaminonen im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion sollte untersucht werden.
- Die Struktur der nach der Nenitzescu-Reaktion entstandenen Produkte sollte weiter abgewandelt werden.
- Die Reaktionsprodukte sollten hinsichtlich ihrer zytotoxischen Aktivität getestet werden.

---

<sup>48</sup> K. T. Lam, P. K. Garg, S. M. Swanson, J. M. Pezzuto, *J. of Pharm. Sci.* **1988**, 77 (5), 393-395

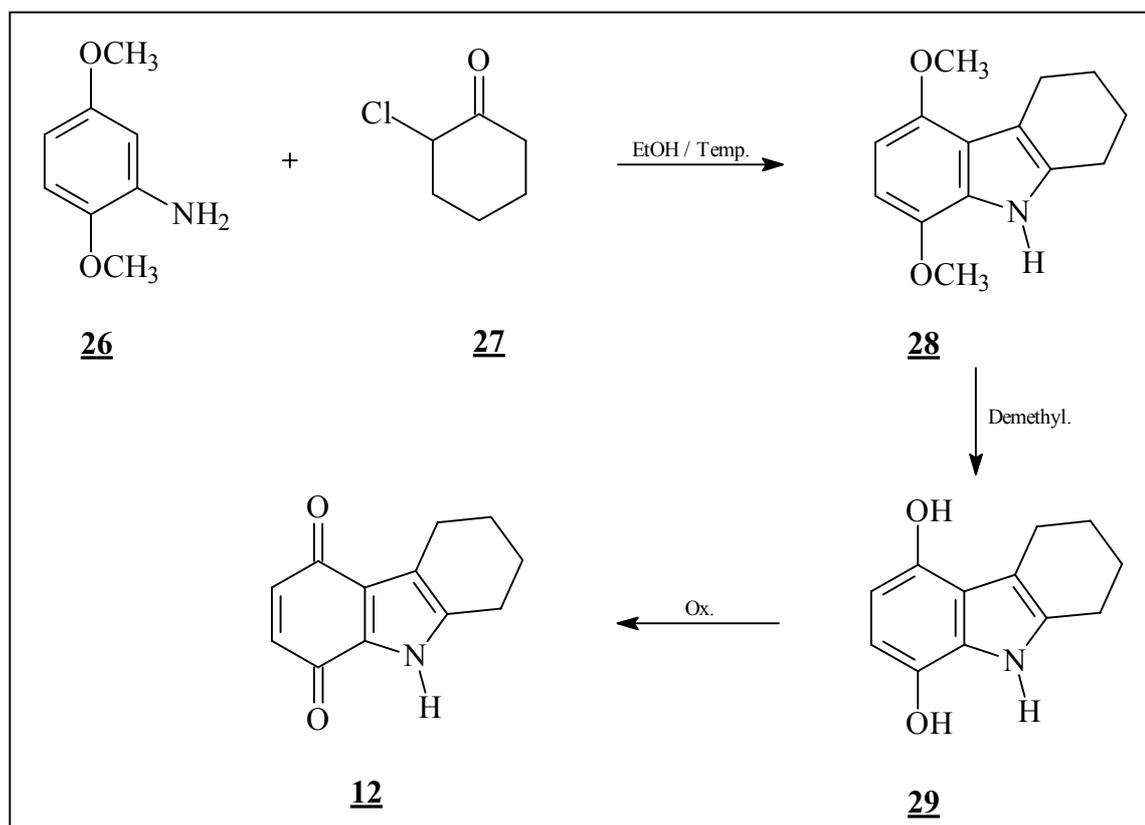
<sup>49</sup> T. Takada, M. Akiba, Jpn. Pat. No. 74 18, 891; [C. A. **1974**, 81, 63480z]

## 2 Umsetzung von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion

### 2.1 Synthese und Struktur von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion 12

#### 2.1.1 Darstellung von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion 12

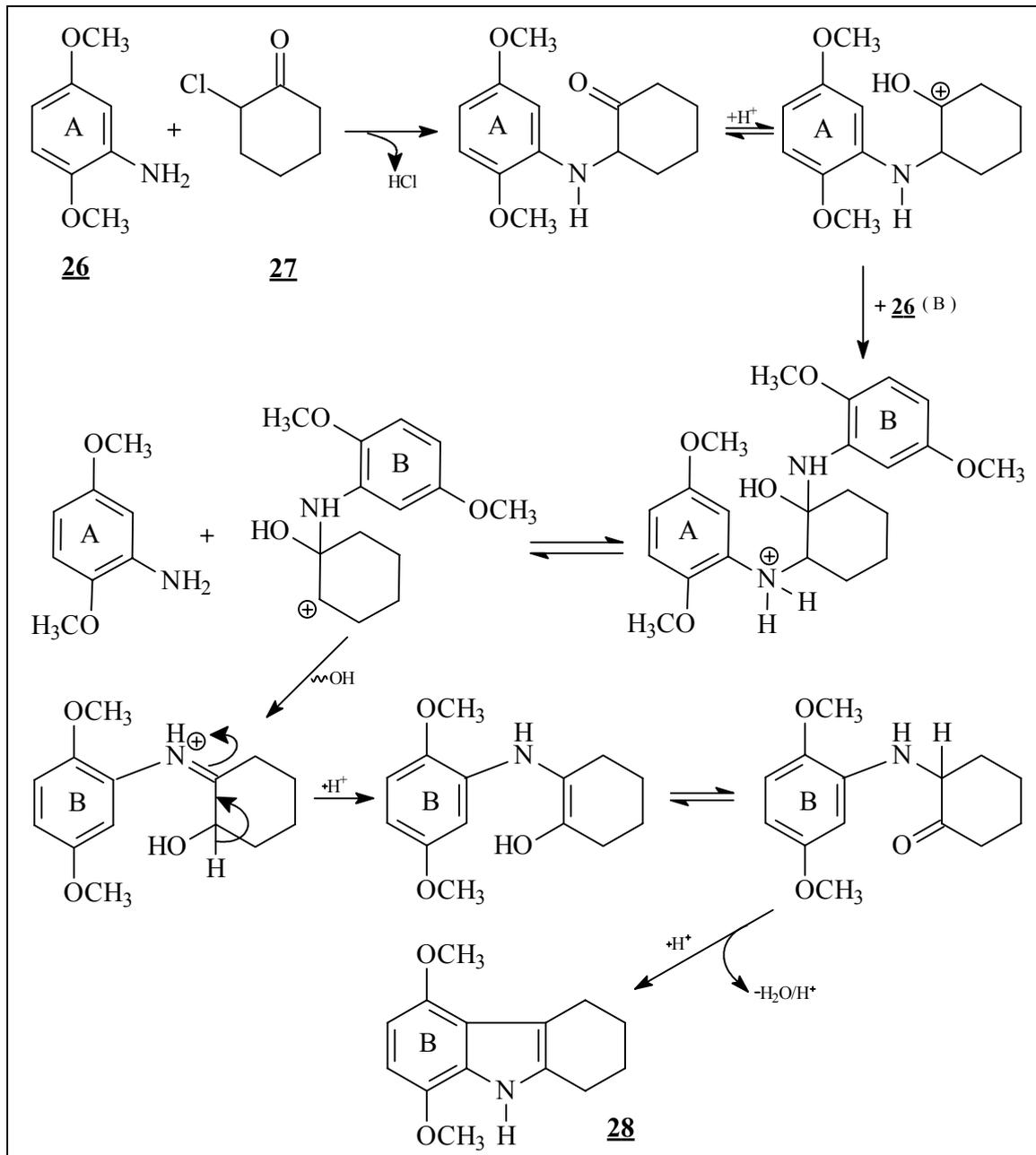
Die Synthese von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion 12 erfolgt in Anlehnung an das von Blackhall und Thomson<sup>50</sup> durchgeführte Verfahren und verläuft über drei Stufen (Schema 7).



**Schema 7:** Darstellung von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion 12

<sup>50</sup> A. Blackhall, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3916-3919

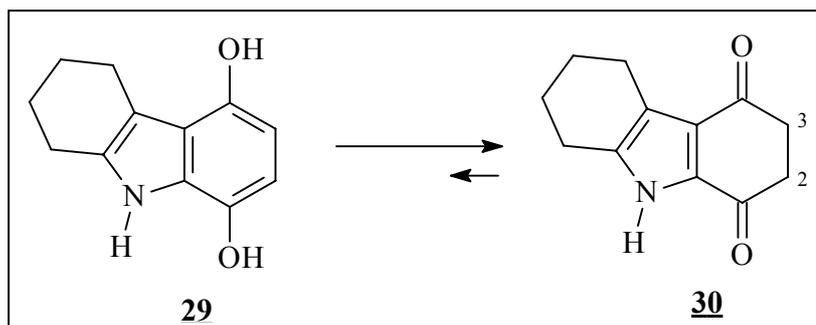
Die Umsetzung wird mit 2,5-Dimethoxyanilin **26** und 2-Chlorcyclohexanon **27** durchgeführt. Der Ringschluss zum "Indol" erfolgt nach der Bischler-Indolsynthese<sup>51</sup> (Schema 8), und es entsteht das 1,4-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazol **28**.



**Schema 8:** Bischler-Indolsynthese zum 1,4-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazol **28**

<sup>51</sup> W. J. Houlihan, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1972**, Indole Band 1, 317-385

Die Demethylierung vom 1,4-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazol **28** erfolgt mit Bortribromid in trockenem Dichlormethan unter Argon. Dabei entsteht allerdings nicht direkt das erwartete 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-diol **29**, sondern das 3,5,6,7,8,9-Hexahydro-2H-carbazol-1,4-dion **30**. Dies konnte von Malesani<sup>52,53</sup> gezeigt werden. Es liegt eine Keto-Enol-Tautomerie vor, deren Gleichgewicht zugunsten des Ketons verschoben ist (Schema 9).



**Schema 9:** Keto-Enol-Tautomerie von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-diol **29**

Laut Malesani<sup>54</sup> soll eine größere Elektronendichte an Position C(2) und C(3) des Moleküls vorliegen. Dies soll zur Konsequenz haben, dass die Hydrogenatome der Hydroxylgruppen in diese Positionen wandern.

Auch das in Chloroform aufgenommene <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abbildung 5) stützt die These Malesanis, dass die Ketoform **30** vorliegt. Die vier Protonen in Position C(2) und C(3) erscheinen bei 2,91 ppm, laut Literatur<sup>55,56</sup> sollten sie bei 2,95 ppm auftreten. Da sie durch die Carbonylgruppen abgeschirmt werden, ist ihre chemische Verschiebung identisch und sie tauchen als Singulett auf<sup>55</sup>. Das NH-Proton ist bei 9,90 ppm zu sehen, laut Literatur<sup>56</sup> sollte es bei 10,5 ppm liegen.

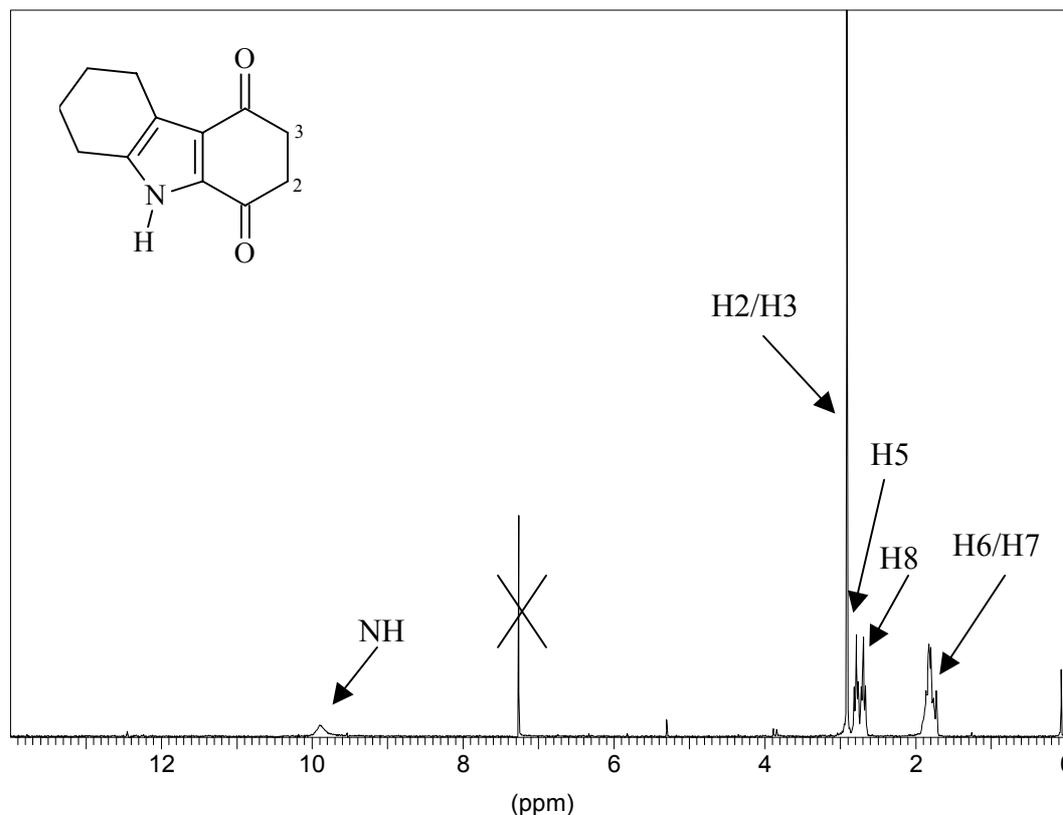
<sup>52</sup> G. Malesani, G. Rigatti, *Z. Naturforsch.* **1975**, 30b, 954-958

<sup>53</sup> G. Malesani, G. Chiarello, M. G. Ferlin, S. Masiero, *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, 18, 613-617

<sup>54</sup> G. Malesani, G. Chiarello, *Gazzetta Chimica Italiana* **1975**, 105, 293-302

<sup>55</sup> G. Malesani, G. Rigatti, G. Rodighiero, *Tetrahedron Letters* **1969**, 48, 4173-4174

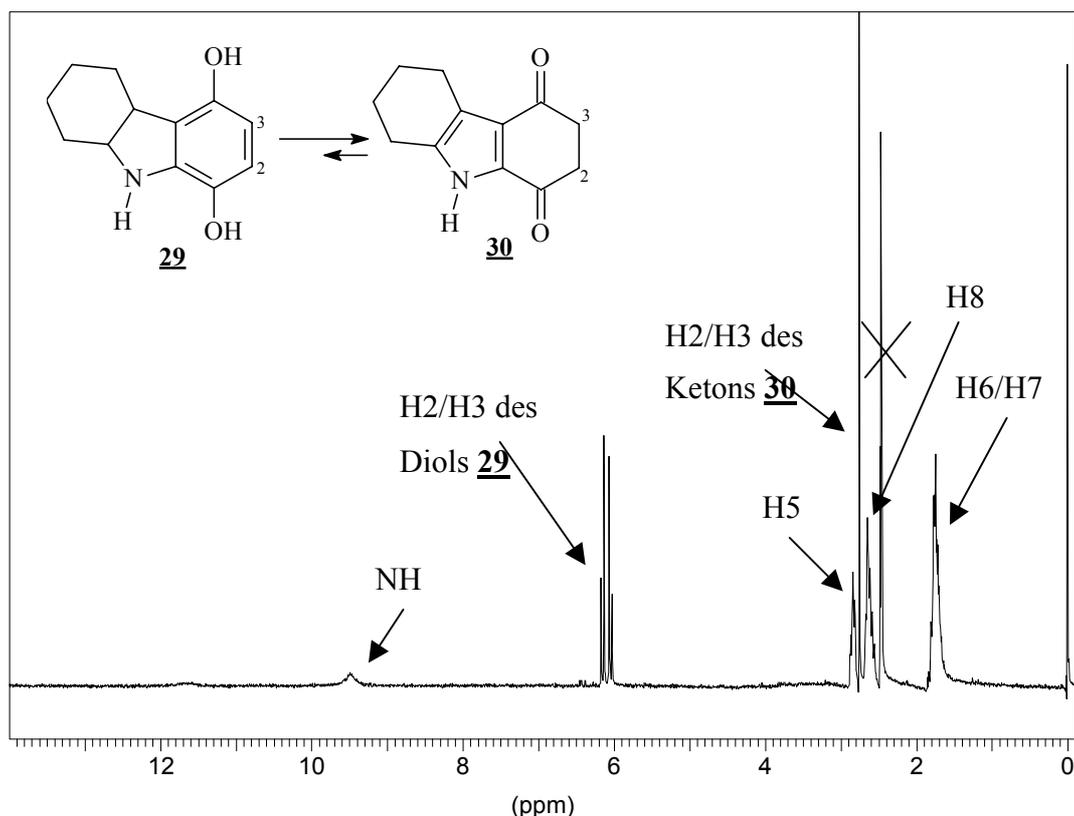
<sup>56</sup> J. G. Berger, *Tetrahedron Letters* **1972**, 5, 394-395



**Abbildung 5:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 3,5,6,7,8,9-Hexahydro-2*H*-carbazol-1,4-dion **30** (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

Liegt das Molekül in der Ketoform **30** vor, ist es einer direkten Oxidation zum Chinon nicht zugänglich. Erst nach Erhitzen verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der Hydroxyform **29**<sup>57</sup>. Beobachtungen zur Enolisierung konnten auch bei der Aufnahme eines  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von **30** in DMSO gemacht. Die Lösung der Substanz wurde ca. 15 min auf 100 °C erhitzt, kurz stehen gelassen und dann vermessen. Durch Auftreten eines AB-Systems bei 6 ppm ist zu erkennen, dass neben der Ketoform **30** nun auch die Hydroxyform **29** vorliegt (Abbildung 6).

<sup>57</sup> G. Malesani, U. Quintily, G. Chiarelto, *Z. Naturforsch.* **1979**, 34b, 333-338



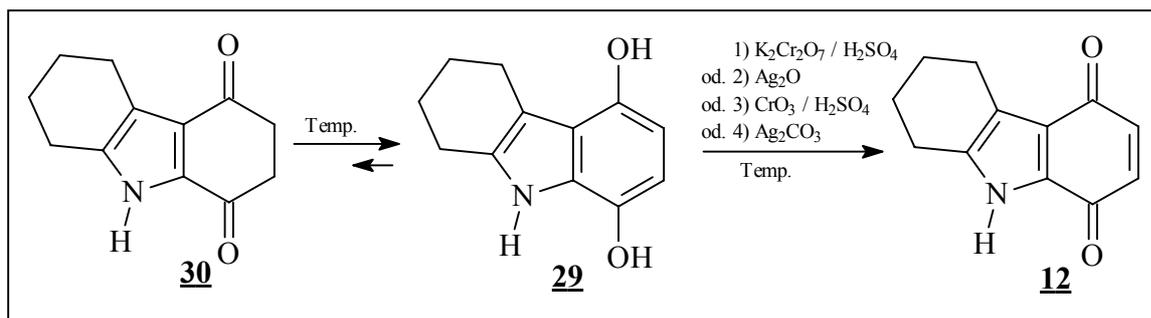
**Abbildung 6:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 3,5,6,7,8,9-Hexahydro-2H-carbazol-1,4-dion bei erhöhter Temperatur (200MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)

Da also nur die Hydroxyform **29** einer Oxidation zum Chinon zugänglich ist, muss der Vorgang in einer unter Rückfluss erhitzten Lösung ablaufen. Die Oxidation selbst kann mit verschiedenen Oxidationsmittel durchgeführt werden. Anwendung fanden dabei unter anderem schwefelsaures Kaliumdichromat in Aceton<sup>50,53,54</sup>, Silberoxid in Dimethylsulfoxid, schwefelsaures Chrom-VI-oxid in Aceton oder Silbercarbonat auf Celite<sup>®</sup> in trockenem Dichlormethan<sup>58</sup> (Schema 10).

Am effektivsten erwies sich dabei die Anwendung von schwefelsaurem Kaliumdichromat in Aceton.

Die Gesamtausbeute der Reaktion über alle drei Stufen beträgt 29%.

<sup>58</sup> J. Parrick, A. Yahya, *J. Chem. Research(S)* **1990**, 201-214



**Schema 10:** Oxidationsvariationen von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-diol 29

### 2.1.2 Struktur von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion 12

Durch spektroskopische Untersuchungen konnte die Struktur des 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dions 12 bestätigt werden. Es ergibt sich eine Bruttoformel, deren Masse mit dem im Massenspektrum aufgeführten Molpeak bei  $m/z = 201$  übereinstimmt. Im IR-Spektrum erkennt man eine breite, nicht aufgespaltene Bande bei  $1636\text{ cm}^{-1}$ , die den Carbonylgruppen zugeordnet werden kann und ein Signal für die Aminogruppe bei  $3201\text{ cm}^{-1}$ . Ebenso treten im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die entsprechenden Signale für die Struktur auf. Bei 9,53 ppm liegt ein breites, austauschbares Signal für das NH-Proton; bei 6,5 ppm erscheinen zwei Dubletts für das AB-System der H2- und H3-Protonen mit einer Kopplungskonstanten von  $J = 10,24\text{ Hz}$ . Als zwei "Triplets" bei 2,78 ppm und 2,68 ppm erscheinen die Protonen vom C(5) und C(8), und als "Quartett" bei 1,82 ppm die Protonen vom C(6) und C(7). Auch die Verbrennungsanalyse entspricht der berechneten Elementarzusammensetzung.

## 2.2 Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern

Vielfältigen Einsatz in der Nenitzescu-Reaktion fanden Aminocrotonsäureester. Aufgrund ihrer einfachen Herstellungsweise durch Umsetzung von Acetessigsäureester mit Ammoniak bzw. primären Aminen<sup>59</sup> sind sie leicht zugänglich und mannigfaltig variierbar. Unterschiedlich substituiert wurde dabei der Enaminstickstoff, aber auch der Ester, um einen möglichen Einfluss der Substituenten auf die Reaktion zu untersuchen.

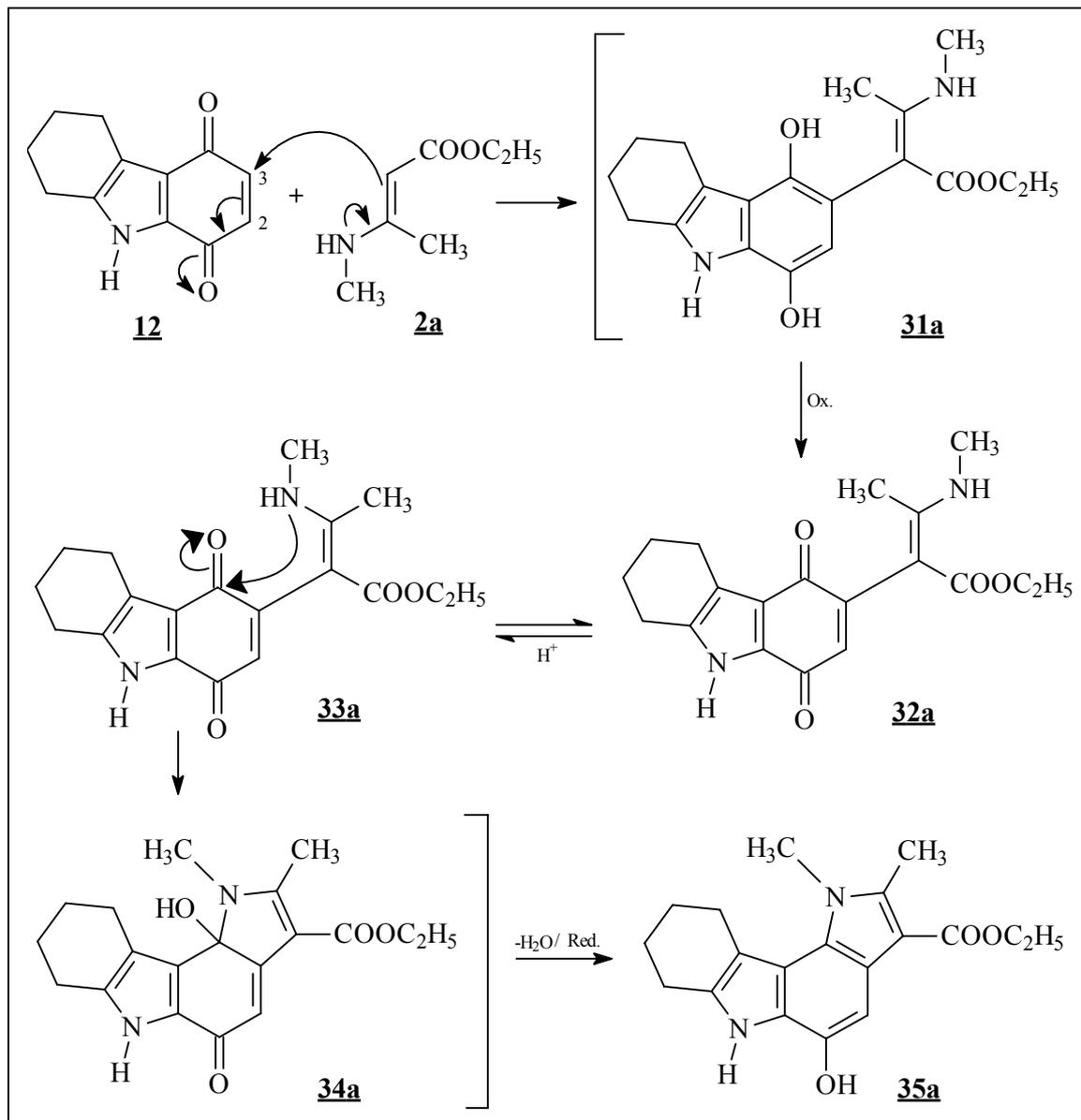
Bei Durchführung der Reaktion wurde unter anderem Eisessig als Lösungsmittel verwendet. Dies bewirkt, dass die Elektrophilie der Chinonkomponenten im sauren Milieu durch Erhöhung der Carbonylaktivität gesteigert wird. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass es leicht zu einer Isomerisierung von Enaminon und auch primär entstehenden Additionsprodukten kommt, was die 5-Hydroxyindolbildung unterstützt<sup>8</sup>. Als weiteres Reaktionsmilieu wurde Methanol eingesetzt. Hier sollte die Umsetzung auf der Stufe des Carbinolamins stehen bleiben<sup>3</sup>.

### 2.2.1 Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern

Die Umsetzung von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion **12** mit Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a** erfolgt mit äquimolaren Mengen der eingesetzten Edukte in Eisessig. Da es sich bei dem Chinon **12** bereits um eine rote Substanz handelt, ändert sich die Farbe des Reaktionsansatzes nicht. Allerdings war eine leichte Erwärmung festzustellen, und nach zwei Stunden rühren bei Raumtemperatur fiel ein grünlicher Niederschlag aus. Wie bereits auf Seite vier dargelegt, sollte der Angriff des Enaminons eher an Position drei des Chinons erfolgen, sodass es zur Entstehung von einheitlichen Produkten vom Typ **13** (s. Schema 4 S.4) kommen würde. In Anbetracht dieser Vermutung ergibt sich folgender Reaktionsmechanismus zur Bildung des Pyrrolo[3,2-c]carbazols **35a** (Schema 11).

---

<sup>59</sup> *Organikum*, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1990, 390-393



**Schema 11:** Reaktionsmechanismus zur Bildung des Pyrrolo[3,2-*c*]carbazols **35a**

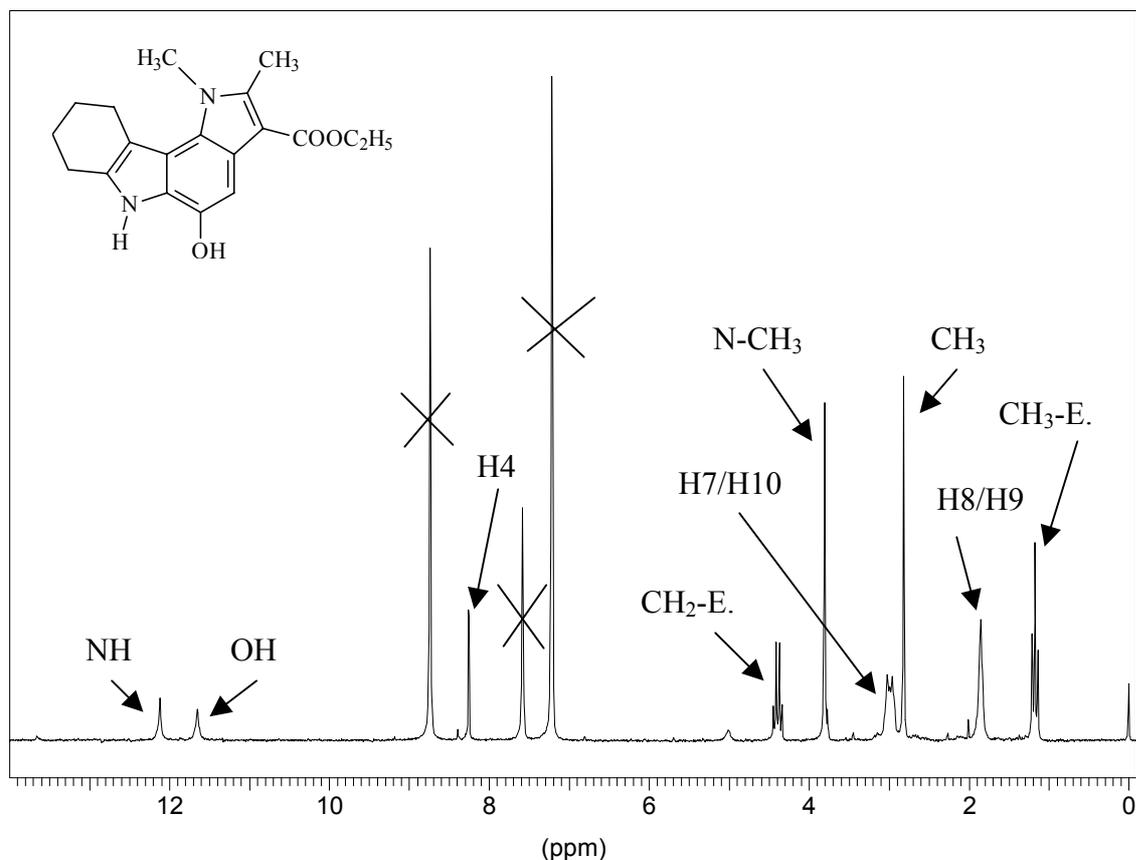
Bei der Umsetzung von 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** mit Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a** kommt es zu einer 1,4-Addition des Enamins an das Chinon. Es entsteht das Hydrochinonaddukt **31a**, das durch überschüssiges 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** aus dem Reaktionsansatz zum p-Chinon **32a** oxidiert wird, während **12** selbst zum Hydrochinonderivat reduziert wird. Das saure Reaktionsmilieu begünstigt die Isomerisierung, sodass aus der *Z*-konfigurierten Verbindung die *E*-konfigurierte **33a** entsteht. Durch nukleophilen Angriff des Enaminstickstoffs am Carbonylkohlenstoff des Chinonteils wird das *E*-Isomer zum

Carbinolamin **34a** cyclisiert, welches dann seinerseits nach Reduktion in das Ethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-*c*]carbazol-3-carboxylat **35a** überführt wird. Dabei kann das Hydrochinon **31a**, oder auch das im Verlauf der Reaktion gebildete 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-diol **29**, als Reduktionsmittel dienen.

Das nach diesem Reaktionsmechanismus zu erwartende Ethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-*c*]carbazol-3-carboxylat **35a** sollte nun spektroskopisch untersucht werden.

Durch Addition der beiden Edukte bei der Umsetzung und anschließender Wasserabspaltung ergibt sich eine Bruttoformel, deren Masse mit dem im Massenspektrum aufgetretenen Molpeak bei  $m/z = 326$  übereinstimmt. Im IR-Spektrum erkennt man eine scharfe Bande bei  $3484\text{ cm}^{-1}$ , die der Aminogruppe zugeordnet werden kann. Die breite Bande bei  $3362\text{ cm}^{-1}$  deutet auf das Vorliegen einer Hydroxylgruppe hin. Die Carbonylvalenzschwingung des Ethylesters tritt bei  $1683\text{ cm}^{-1}$  auf.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Pyridin- $d_5$  (Abbildung 7) weist bei 12,11 ppm und 11,64 ppm zwei Signale auf, die nach Zusatz von  $\text{D}_2\text{O}$  nicht mehr sichtbar sind. Dies deutet auf die Anwesenheit von zwei austauschbaren Protonen hin, die von der Amin- bzw. von der Hydroxylgruppe stammen dürften. Bei 8,25 ppm liegt ein Singulett-Signal vor, das dem einzelnen, aromatisch gebundenen Proton in Position C(4) zuzuordnen ist. Die Methylengruppe des Esters liegt als Quartett bei 4,39 ppm vor. Das Singulett bei 3,81 ppm entspricht der Methylgruppe am Stickstoff. Die Protonen vom C(7) und C(10) treten bei 3,02-2,96 ppm als "Dublett" auf. Das Singulett bei 2,82 ppm ist der Methylgruppe am C(2) zuzuordnen. Als breites "Singulett" kann man bei 1,85 ppm die Protonen vom C(8) und C(9) erkennen und als Triplett bei 1,17 ppm die Methylgruppe des Esters.

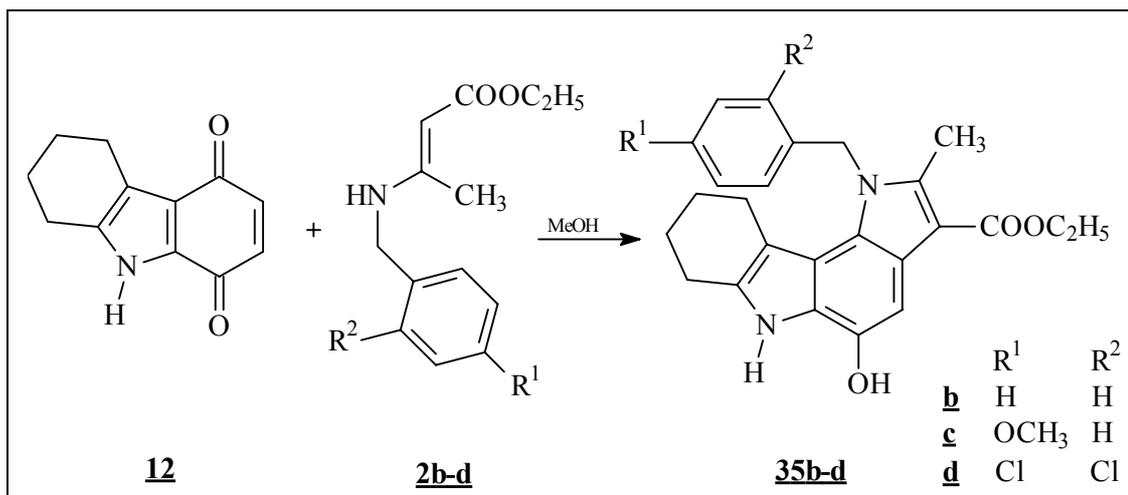


**Abbildung 7:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Pyrrolo[3,2-*c*]carbazol **35a** (200MHz, Pyridin)

Die in Eisessig durchgeführte Reaktion lieferte also das Ethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-*c*]carbazol-3-carboxylat **35a**.

In einer analogen Reaktion wurde Methanol statt Eisessig verwendet. Hier sollte die Reaktion auf der Stufe des Carbinolamins enden <sup>3</sup>. Wider Erwarten erhielt man jedoch auch hier das 5-Hydroxyindol, und sogar in sehr viel besserer Ausbeute, als in Eisessig. Deshalb wurden alle nachfolgenden Umsetzungen in Methanol durchgeführt.

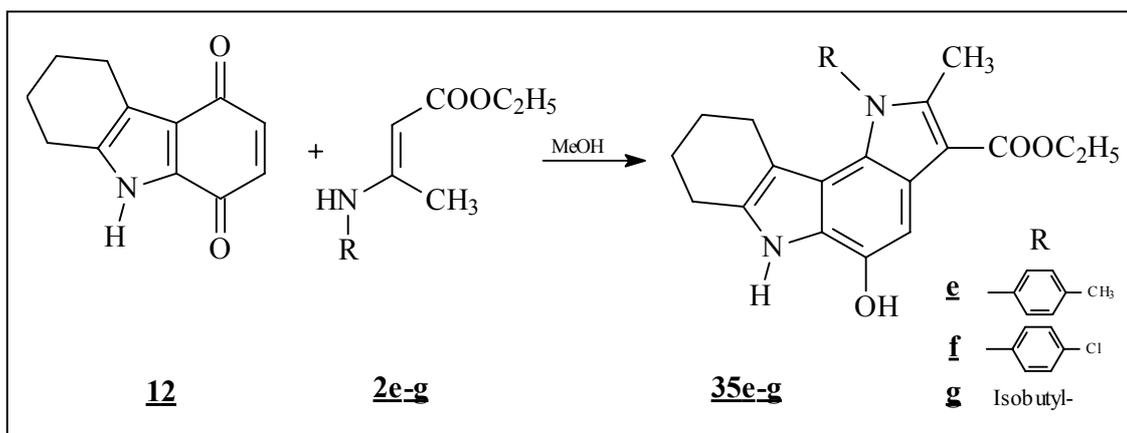
Beim Einsatz von Aminocrotonsäureestern mit unterschiedlich substituierten Benzylderivaten am Enaminstickstoff **2b-d** konnten entsprechenden Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole **35b-d** erhalten werden (Schema 12).



**Schema 12:** Reaktion von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion **12** mit 3-Aminocrotonsäureestern **2b-d**

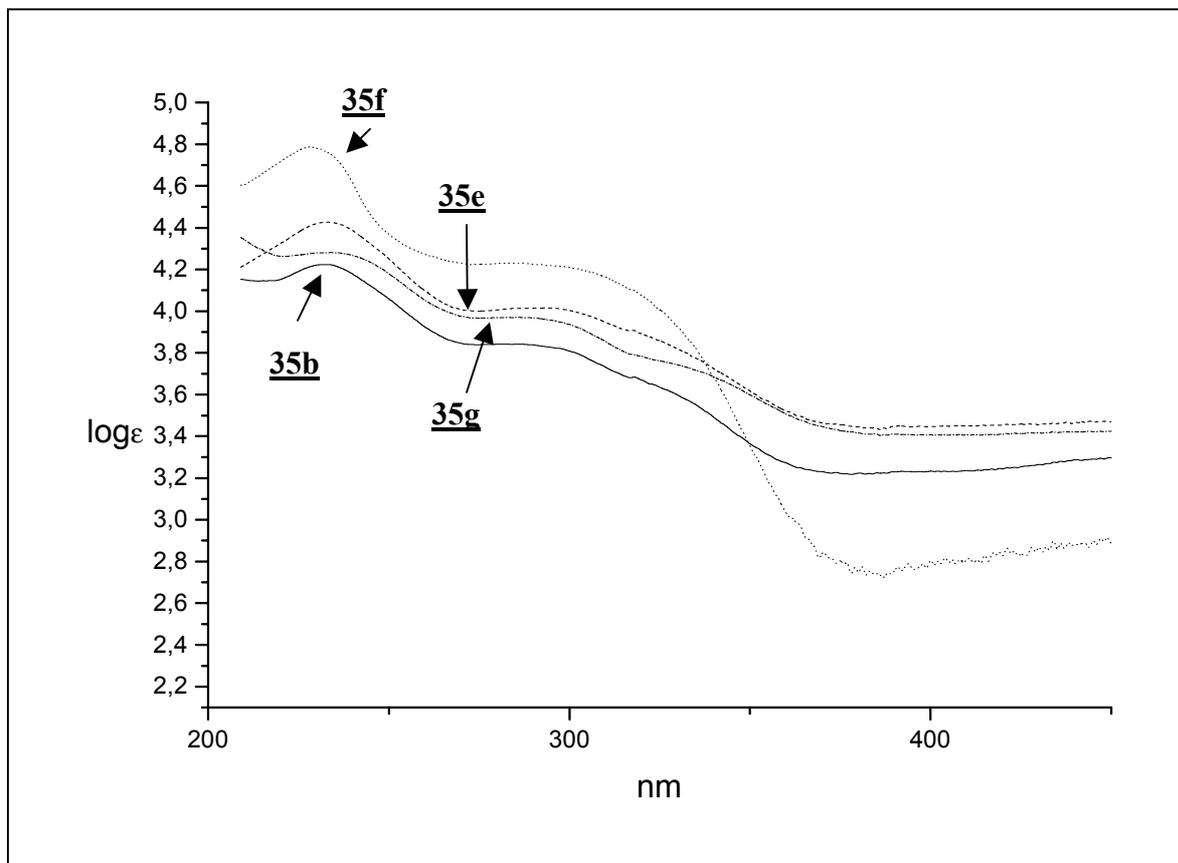
Dass die Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole **35b-d** in analoger Weise zum Pyrrolo[3,2-*c*]carbazol **35a** entstanden sind, konnte durch Vergleich der spektroskopischen Daten bestätigt werden. Diese sind in den charakteristischen Signalen ähnlich dem vom Pyrrolo[3,2-*c*]carbazol **35a**, das bereits beschrieben wurde. Auch die Verbrennungsanalyse entspricht den jeweiligen Elementarzusammensetzungen.

Bei der Umsetzung von Ethyl-3-(4-tolyl-) bzw. -(4-chlorphenyl)aminocrotonat **2e,f** und Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2g** mit 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion **12** sollten ebenfalls die analogen Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole **35e-g** entstehen (Schema 13).



**Schema 13:** Reaktion von 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion **12** mit 3-Aminocrotonsäureester **2e-g**

Auch hier wiesen die Massenspektren die entsprechenden Molpeaks auf, und im IR-Spektrum waren die entsprechenden Banden für die Amino-, Hydroxyl- und Carbonylschwingung zu erkennen. Ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war jedoch von diesen Substanzen nicht zu erstellen. Deshalb wurden UV-Spektren angefertigt, durch deren Vergleich festgestellt werden sollte, ob gleiche chromophore Systeme vorliegen (Abbildung 8).



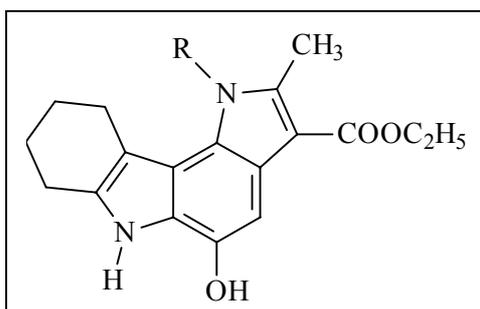
**Abbildung 8:** UV-Spektrum der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole 35b und 35e-g in Methanol

Wie zu erkennen ist, sind die UV-Spektren der Produkte 35e-g und das vom Pyrrolo[3,2-*c*]carbazol 35b, dessen Struktur durch die spektroskopischen Daten ermittelt wurde, ähnlich. Deshalb kann angenommen werden, dass generell Pyrrolocarbazole vom Typ 35 entstanden sind.

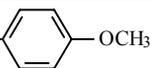
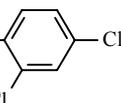
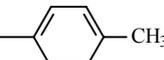
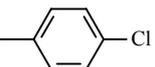
Insgesamt gesehen, verhalten sich die Alkylderivate der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole 35a-d verhältnismäßig gleich, sowohl in ihrer Reaktionszeit, als auch in ihrer Ausbeute (Tabelle 1). Abweichend hiervon tritt nur das Pyrrolo[3,2-*c*]carbazol 35g in

Erscheinung. Die Ausbeute ist in diesem Fall vermindert. Dies könnte mit der sterisch anspruchsvollen Struktur des Isobutylrestes zusammenhängen.

Bei den Pyrrolo[3,2-*c*]carbazolen **35e-f** steht der Stickstoff direkt mit einem Phenylring in Konjugation. Hier kommt es zur Erhöhung der Reaktionszeit und einer stark reduzierten Ausbeute. Dies könnte neben einer verringerten Nukleophilie wiederum durch sterische Einflüsse bedingt sein, bei **35f** jedoch zusätzlich durch den elektronenziehenden Einfluss des p-Chlor-Substituenten.



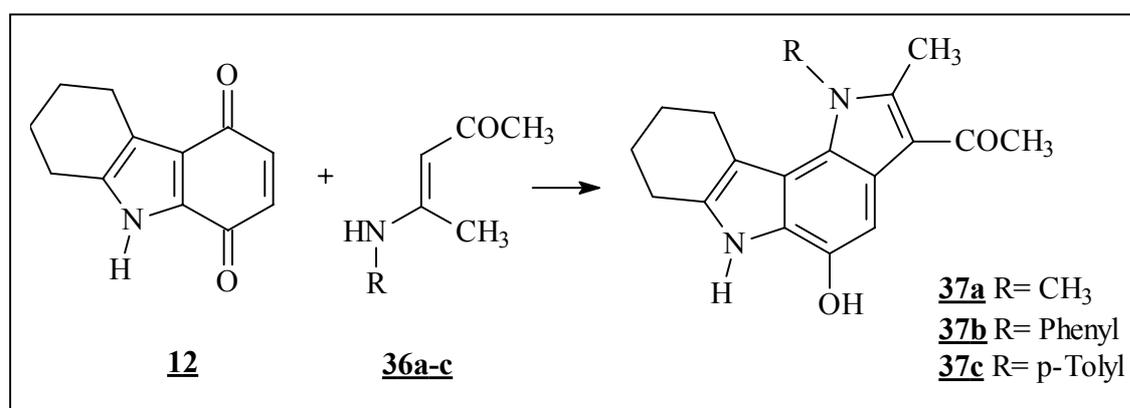
**Abbildung 9:** Grundstruktur des Pyrrolo[3,2-*c*]carbazols **35**

Substanz	R	Ausbeute [%]	Reaktionszeit
<b>35a</b>	-CH <sub>3</sub>	62	2h
<b>35b</b>	-CH <sub>2</sub> - 	67	4h
<b>35c</b>	-CH <sub>2</sub> - 	63	3h
<b>35d</b>	-CH <sub>2</sub> - 	51	5h
<b>35e</b>	- 	29	12h
<b>35f</b>	- 	14	16h
<b>35g</b>	-CH <sub>2</sub> - 	27	6h

**Tabelle 1:** Ausbeuten und Reaktionszeiten der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazolderivate **35**

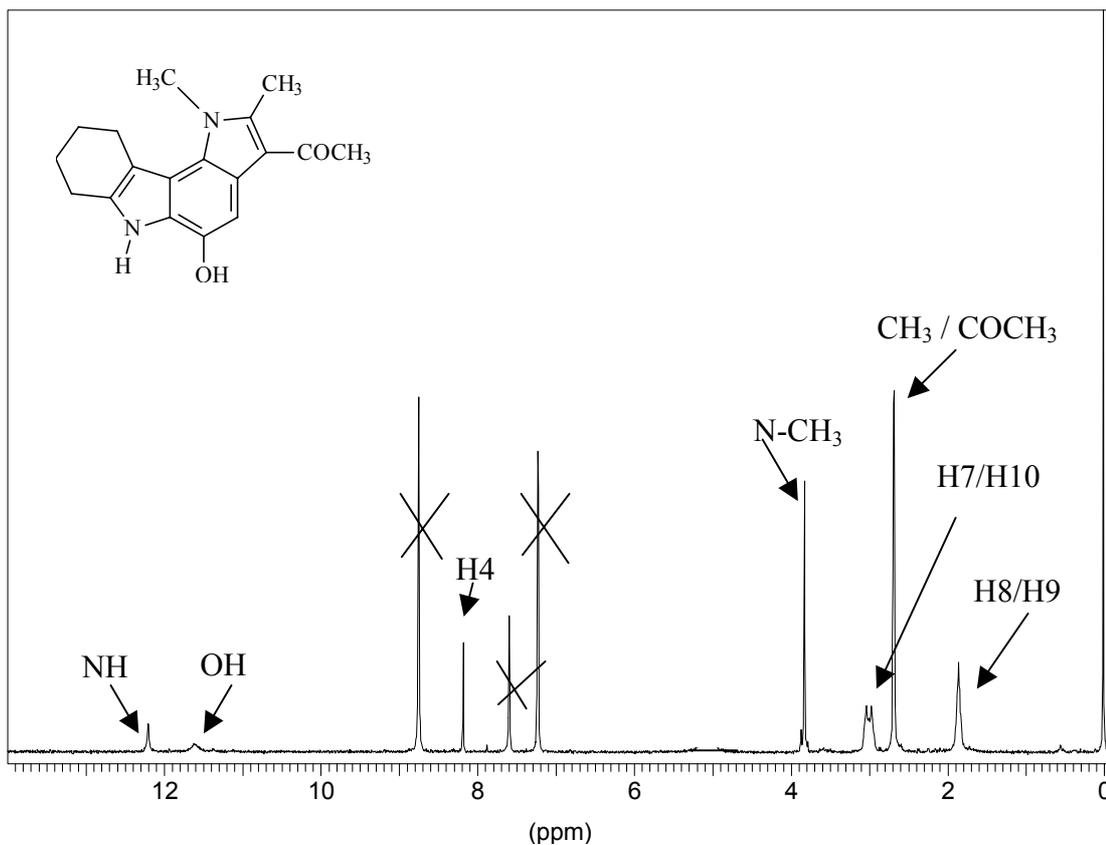
### 2.3 Umsetzung mit 3-Aminopent-2-en-1-onen

Um die Variationsbreite der Nenitzescu-Reaktion mit 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** als Edukt weiter zu untersuchen, wurde es mit 3-Aminopent-2-en-1-onen **36a-c** zur Reaktion gebracht. Dabei entsteht analog der Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern das entsprechende 5-Hydroxypyrrolo[3,2-*c*]carbazol der Struktur **37** (Schema 14).



**Schema 14:** Reaktion von 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** mit 3-Aminopent-2-en-1-on **36a-c**

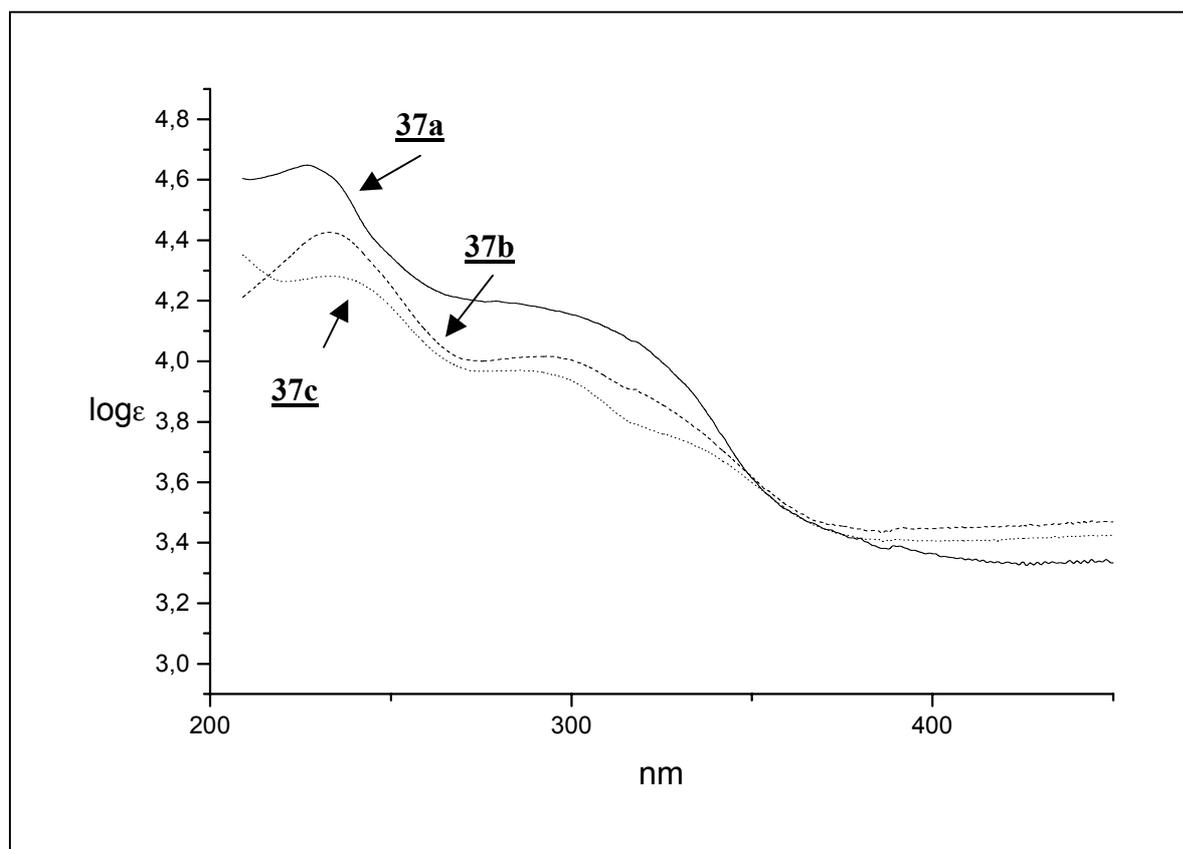
Die spektroskopischen Untersuchungen von **37a** bestätigten die Umsetzung zum 5-Hydroxypyrrolo[3,2-*c*]carbazol. Das Massenspektrum weist bei  $m/z = 296$  den zugehörigen Molpeak auf. Im IR-Spektrum erkennt man bei  $3468\text{ cm}^{-1}$  und  $3375\text{ cm}^{-1}$  die Valenzschwingungen für die Amino- bzw. Hydroxylgruppe und bei  $1596\text{ cm}^{-1}$  eine starke Bande für die Carbonylgruppe. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Pyridin- $d_5$  (Abbildung 10) treten die Signale für die entsprechenden Protonen auf. Die Signale bei 12,2 ppm und 11,62 ppm verschwinden nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Zusatz, sodass sie der Amino- und der Hydroxylgruppe zugeordnet werden können. Bei 8,18 ppm erscheint ein Singulett, das dem einzelnen, aromatisch gebundenem Proton am C(4) entspricht. Die Methylgruppe am Stickstoff tritt bei 3,82 ppm auf. Die H7- und H10-Protonen des Cyclohexanringes erscheinen als eine Art "Dublett" bei 3,03-2,97 ppm und die H8- und H9-Protonen als breites "Singulett" bei 1,86 ppm. Bei 2,68 ppm und 2,69 ppm ist jeweils ein Singulett zu erkennen, das der Methylgruppe am C(2) und der Acetylgruppe am C(3) zuzuordnen ist.



**Abbildung 10:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum vom Pyrrolo[3,2-*c*]carbazol **37a** (200MHz, Pyridin)

Die spektroskopischen Untersuchungen der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole **37b** und **37c** ergaben im Massenspektrum den jeweiligen Molpeak. Auch hier sind im IR-Spektrum die Banden für die Amino-, Hydroxyl- und Acetylgruppe zu erkennen, allerdings war es nicht möglich, ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aufzunehmen. Deshalb wurden auch hier die entstandenen Strukturen mit Hilfe von UV-Spektren verglichen (Abbildung 11).

Die UV-Spektren der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole **37b** und **37c** verlaufen ähnlich dem UV-Spektrum von **37a**, dessen Struktur durch die spektroskopischen Daten belegt wurde. Somit kann auch hier angenommen werden, dass Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole vom Typ **37** entstanden sind.



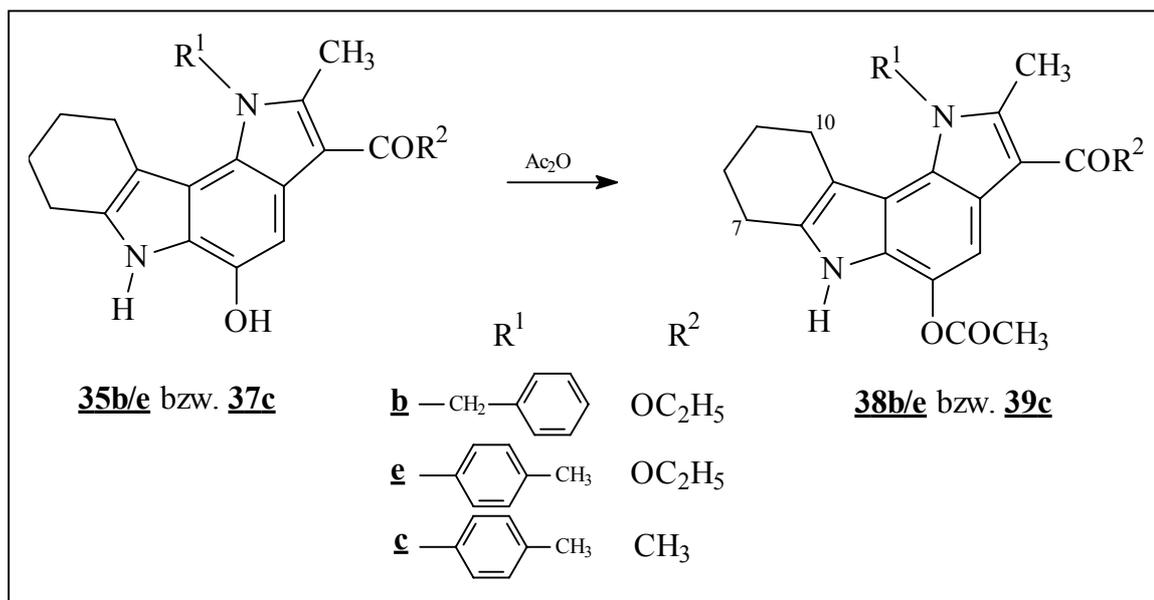
**Abbildung 11:** UV-Spektrum der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole **37a-c** in Methanol

### 3 Strukturvariation der Pyrrolocarbazole

#### 3.1 Acetylierung der Pyrrolocarbazole

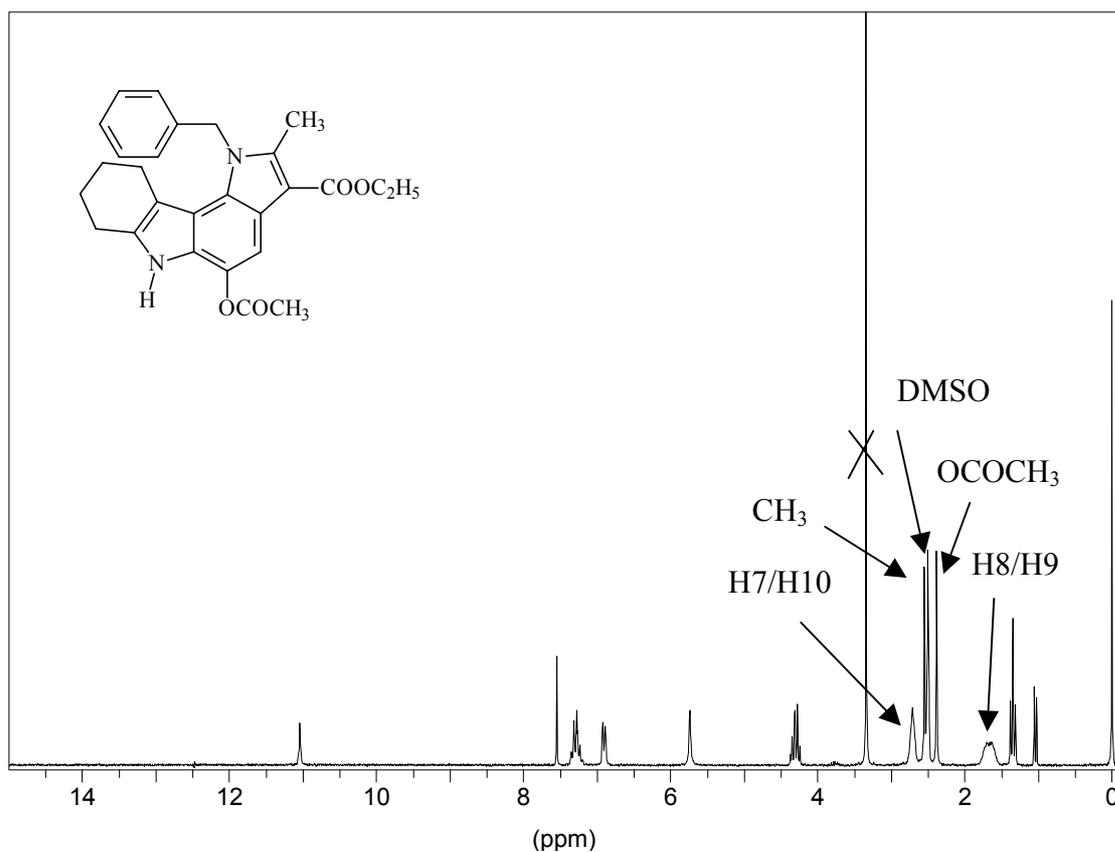
Um die Struktur der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazolderivate **35b/e** und **37c** eingehender zu untersuchen, wurden diese acetyliert. Dies sollte die Lipophilie erhöhen, sodass ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgrund besserer Löslichkeit aufgenommen werden kann.

Die entsprechenden Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole fielen nach kurzem Rühren in einem Gemisch aus Acetanhydrid und Pyridin als acetylierte Produkte **38b/e** bzw. **39c** aus (Schema 15).



**Schema 15:** Acetylierung der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazolderivate **35** bzw. **37**

Die spektroskopische Untersuchung der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole **38b/e** und **39c** bestätigte die Entstehung der einzelnen Strukturen. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum tritt ein zusätzliches Signal auf, das den Protonen der Acetylgruppe am C(5) zugeordnet werden kann (Abbildung 12 und 13).

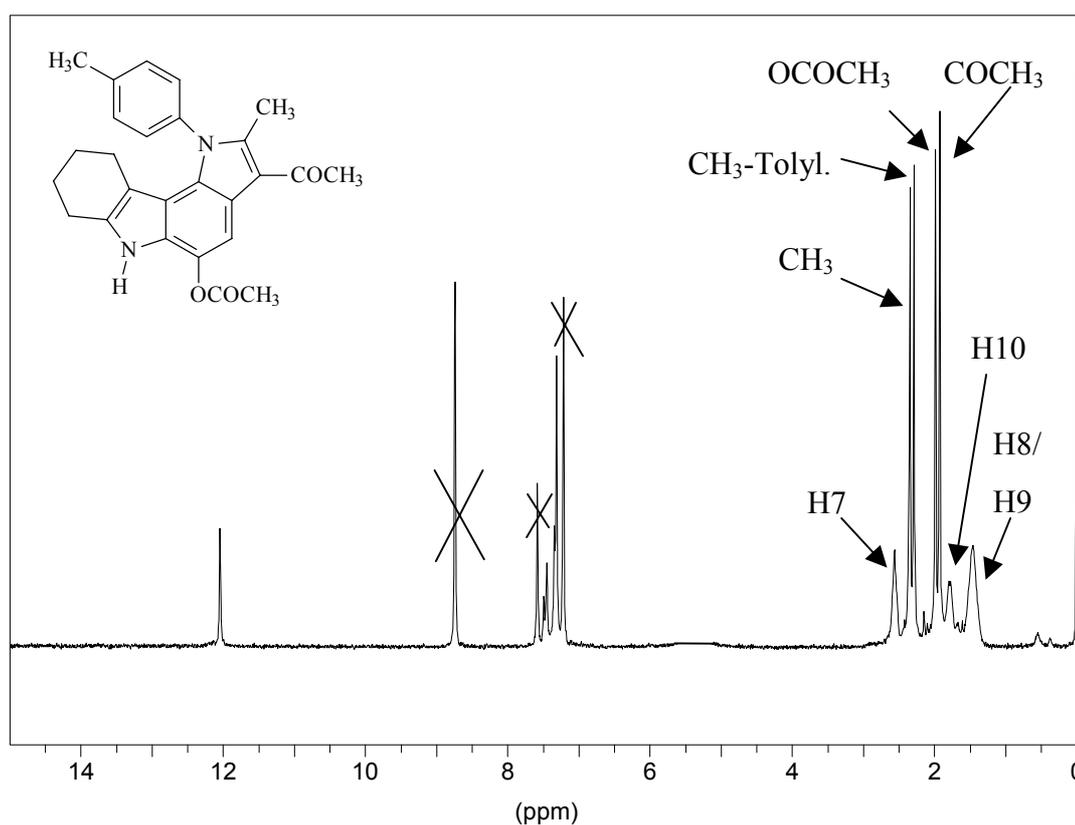


**Abbildung 12:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom Acetylierungsprodukt **38b** (200MHz, DMSO)

Außerdem weisen die Spektren der beiden Acetylierungsprodukte **38b** und **39c** beim Vergleich noch einen weiteren Unterschied auf. Während bei **38b** das Signal der Methylen-Protonen vom C(7) und C(10) zusammen bei 2,71 ppm auftreten, sind im Spektrum von **39c** bei 2,56 ppm und 1,77 ppm zwei Signale für die entsprechenden Protonen zu finden. Das Signal bei 2,56 ppm ist den Protonen am C(7) zuzuordnen, das bei 1,77 ppm denen am C(10). Dass es zu einer Hochfeldverschiebung der Protonen vom C(10) kommt, lässt sich folgendermaßen begründen: während beim Acetylierungsprodukt **38b** die Benzylgruppe in der Lage ist, sich aus der Ebene des Ringsystems herauszudrehen und damit keinen Einfluss auf die Protonen am C(10) ausübt, ist der Phenylring vom Acetylierungsprodukt **39c** nicht dazu in der Lage.

Aufgrund des "Ringstromeffektes", den aromatische Ringe induzieren, erfahren Protonen, die in diesen Einfluss kommen, eine Hochfeldverschiebung<sup>60,61</sup>.

Der Phenylring des Acetylierungsproduktes **39c** übt diesen Effekt auf die Protonen am C(10) aus und verschiebt das Signal zu höherem Feld.



**Abbildung 13:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum vom Acetylierungsprodukt **39c** (200MHz, Pyridin)

Dieses spektroskopische Phänomen spricht neben der theoretischen Überlegung nochmals dafür, dass der Angriff der Enaminone am Chinon **12** in Position drei erfolgt und nicht an Position zwei, was zu Produkten vom Typ **14** führen würde (vergleiche Schema 4 S.4). Bei Typ **14** ist es aufgrund der Struktur des Ringsystems nicht möglich, dass Protonen des Cyclohexanringes in den Einflussbereich des Phenylringes gelangen und eine Hochfeldverschiebung erfahren.

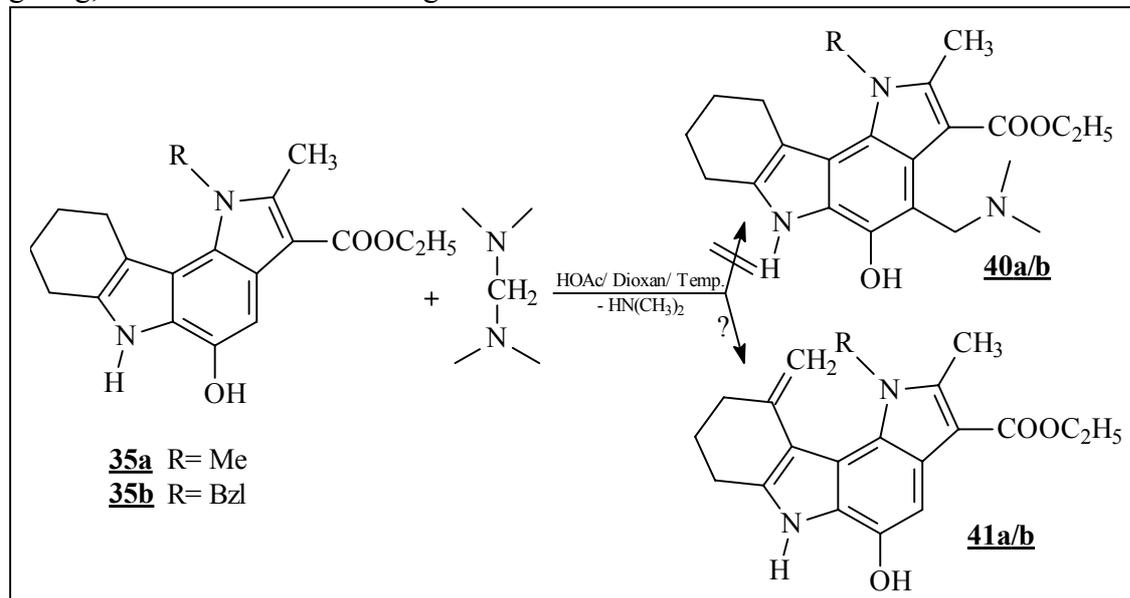
<sup>60</sup> M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden der organischen Chemie*, 5. überarb. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1995**, 105

<sup>61</sup> H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim **1999**, 49

### 3.2 Versuch der Herstellung von Mannichbasen mit Pyrrolocarbazolen

Als weitere Strukturvariation der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole sollte eine Mannich-Base hergestellt werden. Die Einführung der Diaalkylaminoalkylseitenkette bewirkt dabei eine Erhöhung der Hydrophilie und damit der Löslichkeit. Außerdem kann häufig eine Wirkungsverstärkung zytotoxisch aktiver Substanzen festgestellt werden<sup>62</sup>.

Normalerweise erfolgen elektrophile Substitutionen am C(3) des Indols. Sollte diese Position besetzt sein, so ist der Benzolring nächster Angriffspunkt<sup>63</sup>. In dem hier vorliegenden Pyrrolo[3,2-*c*]carbazol ist als einziges die Position am C(4) für einen elektrophilen Angriff begünstigt, da Position 6 und 7 des Indols durch Anellierung eines weiteren Indolkerns belegt sind. Die Reaktion wurde mit einem Überschuss an Bis-(dimethylamino)-methan und katalytischen Mengen Eisessig in siedendem Dioxan durchgeführt. Es war jedoch nicht möglich, die entsprechenden Mannich-Basen zu isolieren. Aufgrund des Massenspektrums wurde angenommen, dass es zur Bildung der Produkte **41a/b** gekommen ist (Schema 16). Allerdings waren die isolierten Mengen zu gering, um weitere Untersuchungen durchführen zu können.



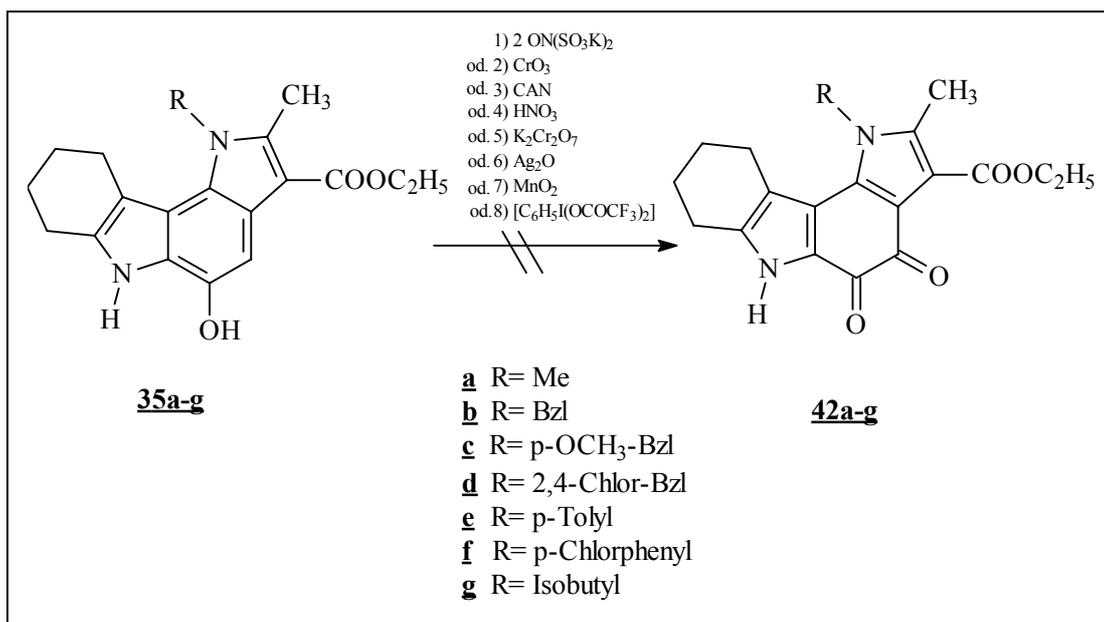
**Schema 16:** Versuch der Mannich-Basen-Herstellung mit Pyrrolo[3,2-*c*]carbazol **35**

<sup>62</sup> C. Rivalle, F. Wendling, P. Tambourin, J.-M. Lhoste et al., *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 181-185

<sup>63</sup> H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, 22. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart **1991**, 725

## 4 Oxidation der Pyrrolocarbazole

Eine weitere Möglichkeit das zytotoxische Potential (s. Kapitel 7) zu erhöhen, besteht in der Einführung einer o-Chinonpartialstruktur in das Molekül<sup>49,50</sup>. Zur Oxidation sollten mehrere Verfahren angewendet werden, unter anderem Fremy's Salz<sup>64</sup>, Chromsäure<sup>65</sup>, Ammoniumcer-(IV)-nitrat<sup>66</sup> und Salpetersäure<sup>67</sup>. Vor allem mit Salpetersäure in Eisessig konnten Honl<sup>20</sup> und Czwalinna<sup>21</sup> die entsprechenden o-Chinone isolieren. Da es aber bei dem im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Pyrrolo[3,2-*c*]carbazolen mit diesen Oxidationsmitteln nicht zur Umsetzung zu den gewünschten o-Chinonen kam, wurden weitere Versuche mit Kaliumdichromat, Silberoxid, Braunstein oder Bis-trifluoracetoxy-iod-benzol durchgeführt. Bei den eingesetzten Pyrrolo[3,2-*c*]carbazolen **35a-g** war die Reaktion jedoch nicht erfolgreich (Schema 17).



**Schema 17:** Oxidationsversuche mit Pyrrolo[3,2-*c*]carbazolsäureestern **35a-g**

<sup>64</sup> H.-J. Teuber, G. Thaler, *Chem. Berichte* **1959**, 92, 667-673

<sup>65</sup> A. N. Grinev, H. Shih-chun, a. P. Terent'ev., *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30, 501-505; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1960**, 30, 524-528

<sup>66</sup> S. Itoh, Y. Fukui, M. Ogino et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2788-2793

<sup>67</sup> A. N. Grinev, Khun'Shchi-tsyun', A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, 32, 1951-1957; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1962**, 32, 1931-1936

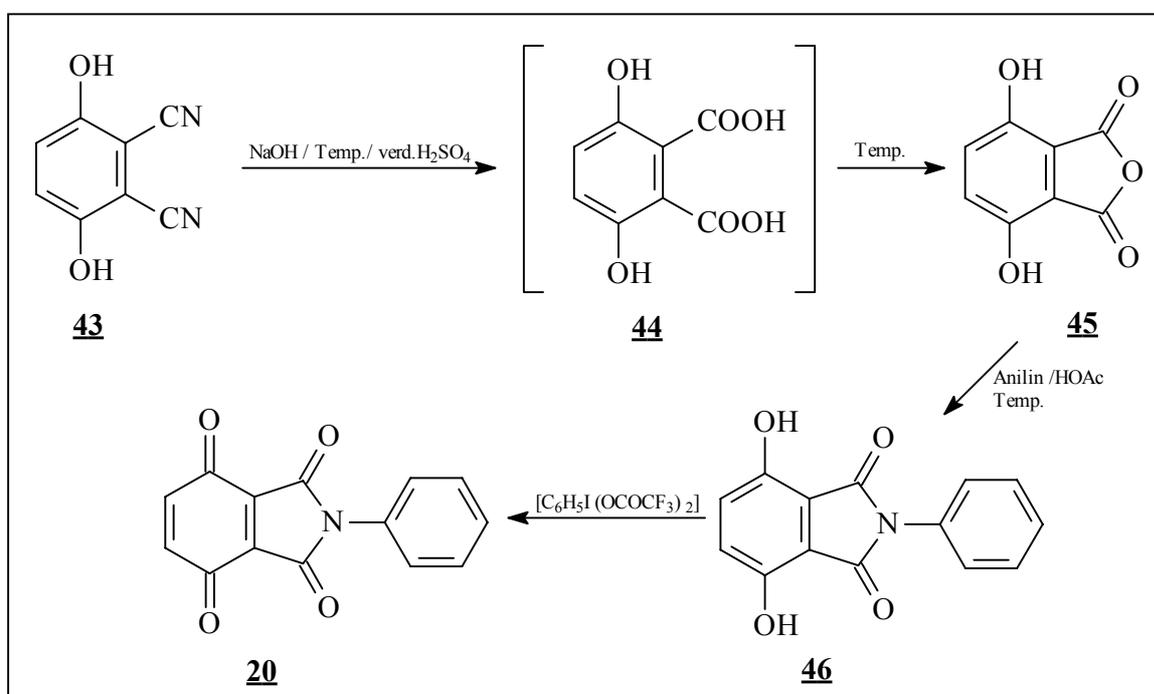
## 5 Umsetzung von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon

### 5.1 Synthese und Struktur von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon 20

#### 5.1.1 Darstellung von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon 20

Die Synthese von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon 20 ist bekannt<sup>68,69</sup> und ausgehend vom 2,3-Dicyanhydrochinon 43 ist es in drei Stufen zugänglich (Schema 18).

Die Gesamtausbeute der Reaktion über alle drei Stufen beträgt 34%.



**Schema 18:** Darstellung von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon 20

<sup>68</sup> J. Thiele, F. Günther, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1906**, 349, 45-66

<sup>69</sup> K. Kanematsu, S. Morita, S. Fukushima, E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5211-5215

### 5.1.2 Struktur von 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon 20

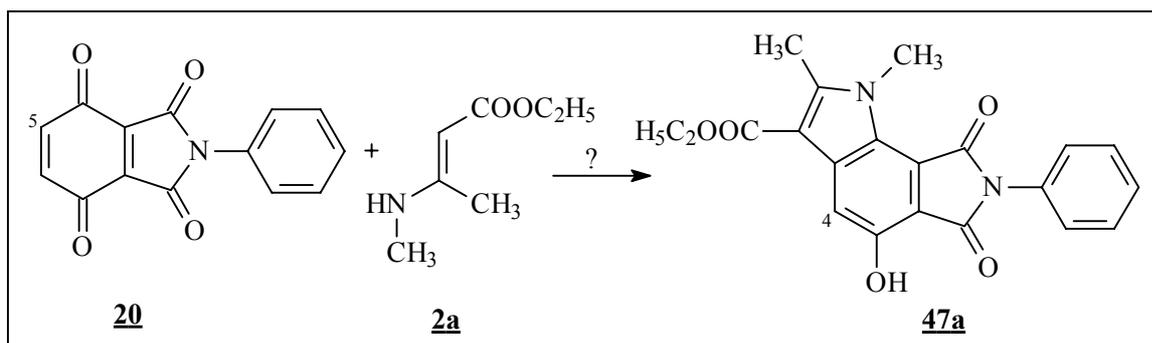
Die Struktur des 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon 20 konnte durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden. Es ergibt sich eine Bruttoformel, die mit dem im Massenspektrum auftretenden Molpeak bei  $m/z = 253$  übereinstimmt. Im IR-Spektrum erkennt man zwei Banden bei  $1736\text{ cm}^{-1}$  und  $1731\text{ cm}^{-1}$ , die dem Lactam zugeordnet werden können. Bei  $1674\text{ cm}^{-1}$  und  $1658\text{ cm}^{-1}$  erscheinen die Banden für das Chinon. Das zugehörige  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO- $d_6$  weist bei 7,67-7,30 ppm die Signale für die Phenylprotonen auf. Bei 7,08 ppm sind die Protonen vom C(5) und C(6) als Singulett zu erkennen. Auch die Verbrennungsanalyse entspricht der berechneten Elementarzusammensetzung.

## 5.2 Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern

Auch hier sollte der Einfluss unterschiedlich substituierter Aminocrotonsäureester auf die Nenitzescu-Reaktion mit 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **20** als Chinonkomponente untersucht werden.

### 5.2.1 Umsetzung mit Ethyl-3-methylaminocrotonat

Bei der Umsetzung von 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **20** mit Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a** wird Chinon und Enaminon im Verhältnis 1:1,5 eingesetzt und ein beiger Niederschlag fällt aus. Die Umsetzung sollte dabei analog dem im Schema 11 Seite 18 aufgeführten Reaktionsmechanismus verlaufen und die entsprechenden Pyrrolo[2,3-*e*]indole **47a** liefern (Schema 19).

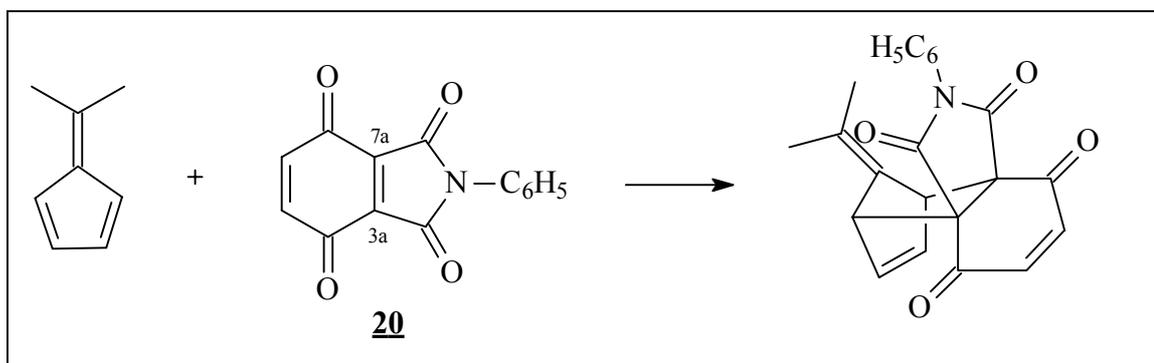


**Schema 19:** Mögliche Umsetzung zu Pyrrolo[2,3-*e*]indol **47a**

Aufgrund der spektroskopischen Daten konnte die Struktur **47a** jedoch nicht bestätigt werden. Schon der im Massenspektrum auftretende Molpeak bei  $m/z = 428$  stimmt nicht mit dem für die Struktur **47a** berechneten Masse von 378 überein. Auch das in Chloroform aufgenommene  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist mehr Signale auf, als dem Pyrrolo[2,3-*e*]carbazol **47a** entsprechen würde.

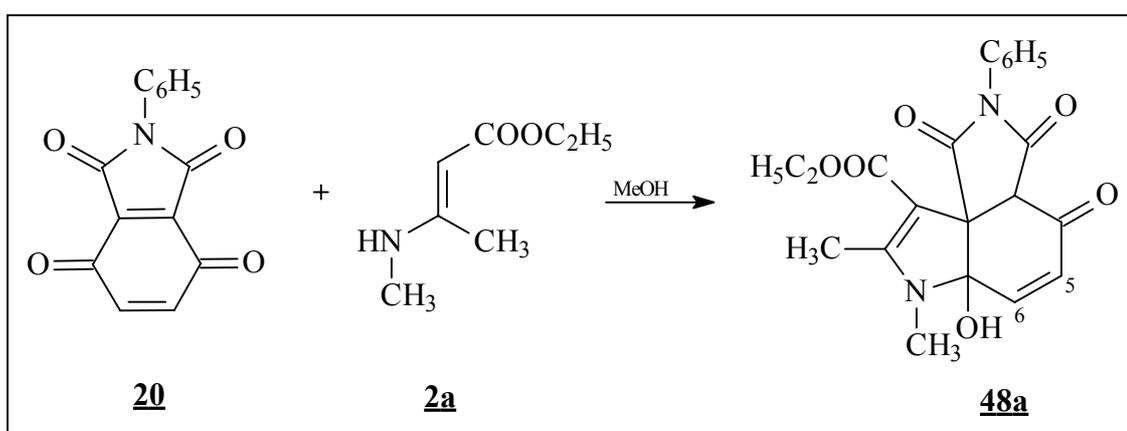
Daher wurde überlegt, ob der Angriff des Enaminons an das Chinon tatsächlich in Position 5 erfolgt, wie oben dargestellt, oder ob eine andere Stelle reaktiver ist, sodass eine andere Struktur resultiert.

Entsprechende Diels-Alder-Untersuchungen<sup>68,70,71</sup> mit 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **20** zeigen, dass vor allem die Position 3a bzw. 7a sehr reaktiv sind (Schema 20).



**Schema 20:** Diels-Alder-Untersuchungen mit 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **20**

Berücksichtigt man die Möglichkeit einer Reaktion am C(3a) bzw. C(7a) von 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **20** mit Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a**, so wäre eine Reaktion am C(3a) in Form einer Nenitzescu-Reaktion analog dem Mechanismus aus Schema 11 Seite 18 denkbar, die auf der Stufe des Carbinolamins stehen bleibt. Dabei könnten Produkte vom Typ des Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48** entstehen (Schema 21).

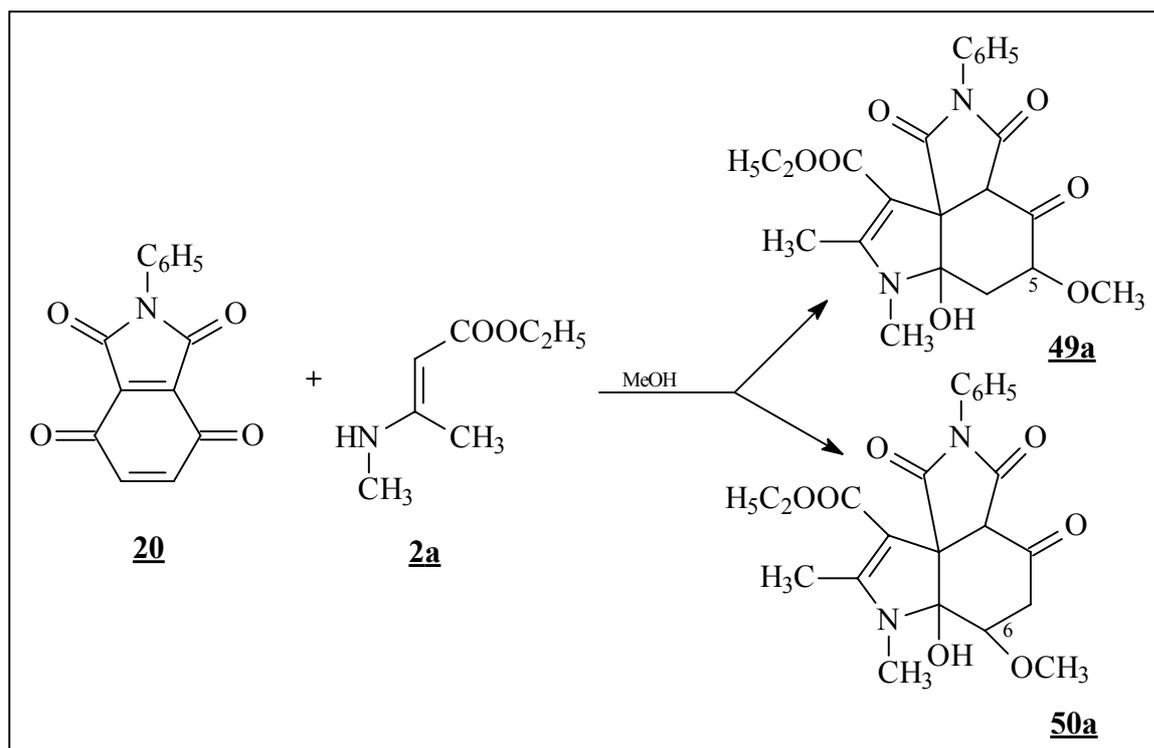


**Schema 21:** mögliche Synthese der Pyrrolo[3,4-*d*]indole **48a**

Die berechnete Masse für das Produkt **48a** beträgt 396. Die Differenz zur ermittelten Masse von 428 ist 32. Dies lässt vermuten, dass es zur Anlagerung des Lösungsmittels Methanol an das Molekül **48a** gekommen ist. Da im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum kein AB-System um 6,5 ppm auftritt, scheint die Anlagerung des Lösungsmittels am C(5) oder C(6) erfolgt zu sein (Schema 22).

<sup>70</sup> D. J. Pointer, J. B. Wilford, O. J. R. Hodder, *J. Chem. Soc.* **1971**, B, 2009-2020

<sup>71</sup> R. Gaertner, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6150-6153

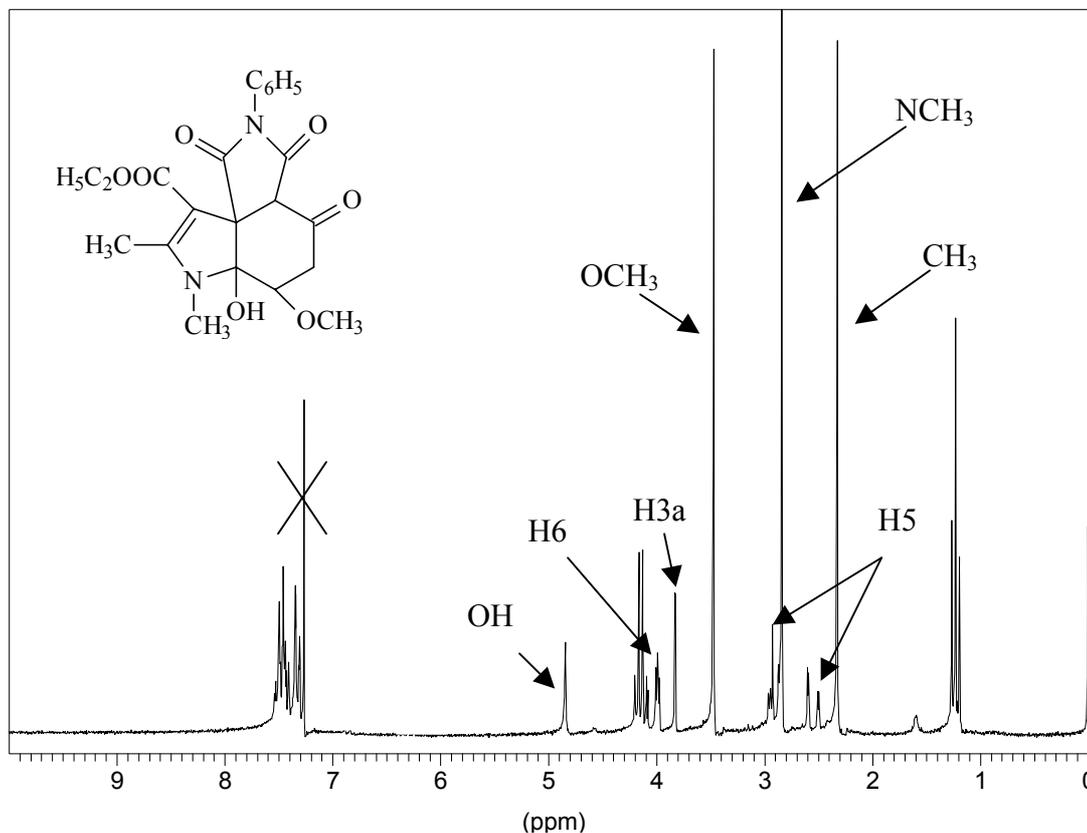


**Schema 22:** mögliche Synthese des Methanoladduktes **49a** oder **50a**

Die Lösungsmittelanlagerung als nucleophile Addition sollte eher an C(6) als an C(5) erfolgen, da diese Position mit der Carbonylgruppe an C(4) in Konjugation steht, sodass Pyrrolo[3,4-*d*]indole vom Typ **50a** entstanden sein sollten.

Die Molmasse des Methanoladduktes **50a** stimmt nun auch mit dem im Massenspektrum aufgeführten Molpeak von  $m/z = 428$  überein. Die Bande für das Keton am C(4) ist im IR-Spektrum bei  $1724\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen, weitere Banden für die Carbonylgruppen sind bei  $1704\text{ cm}^{-1}$ ,  $1685\text{ cm}^{-1}$  und  $1653\text{ cm}^{-1}$ . Auch die Elementaranalyse entspricht der berechneten Bruttoformel. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Chloroform (Abbildung 14) weist die zugehörigen Signale aus. Entscheidend ist, wie oben bereits erwähnt, das Fehlen eines AB-Systems um 6,5 ppm, wie es für die Vinyl-Protonen am C(5) und C(6) bei Strukturtyp **48a** charakteristisch wäre. Man erkennt bei 3,47 ppm ein Singulett, das der Methoxy-Gruppe zugeordnet werden kann. Als Dublett eines Dubletts tritt bei 3,99 ppm das Proton in Position C(6) auf. Bei 2,90 ppm und 2,55 ppm ist jeweils das Dublett eines Dubletts für die Protonen vom C(5) zu erkennen. Die vicinale Kopplung beträgt  $J = 2,68\text{ Hz}$  und die geminale  $J = 18,74\text{ Hz}$ . Aufgrund dieser

Signale kann vermutet werden, dass es zu einer Anlagerung von Lösungsmittel während der Umsetzung gekommen ist.

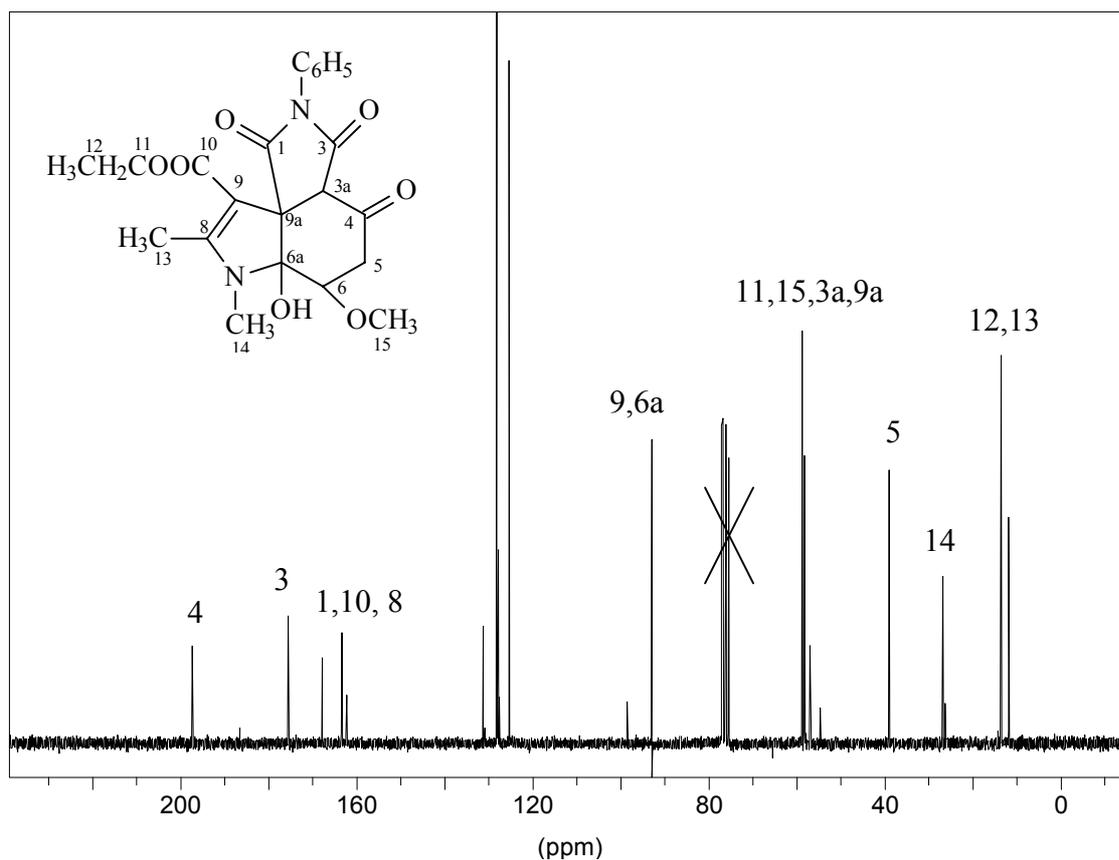


**Abbildung 14:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Methanoladduktes **50a** (200MHz, Chloroform)

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum steht demnach in voller Übereinstimmung mit der Struktur des Methanoladduktes **50a**. Um weitere Anhaltspunkte für diesen recht ungewöhnlichen Angriff des Enaminons an die Position 3a des Chinons zu erhalten, wurde ein  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum in Chloroform aufgenommen (Abbildung 15).

Für die Struktur von **50a** spricht das Auftreten eines Singulets bei 57,92 ppm. Diese chemische Verschiebung ist charakteristisch für  $\text{sp}^3$ -hybridisierte C-Atome und kann dem Spiro-C-Atom in Position 9a zugeordnet werden. Weiterhin typisch für das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **50a** ist auch das Erscheinen eines Dubletts bei 59,10 ppm, das dem C-Atom in Position 3a entspricht und das Singulett bei 93,86 ppm für das C(6a).

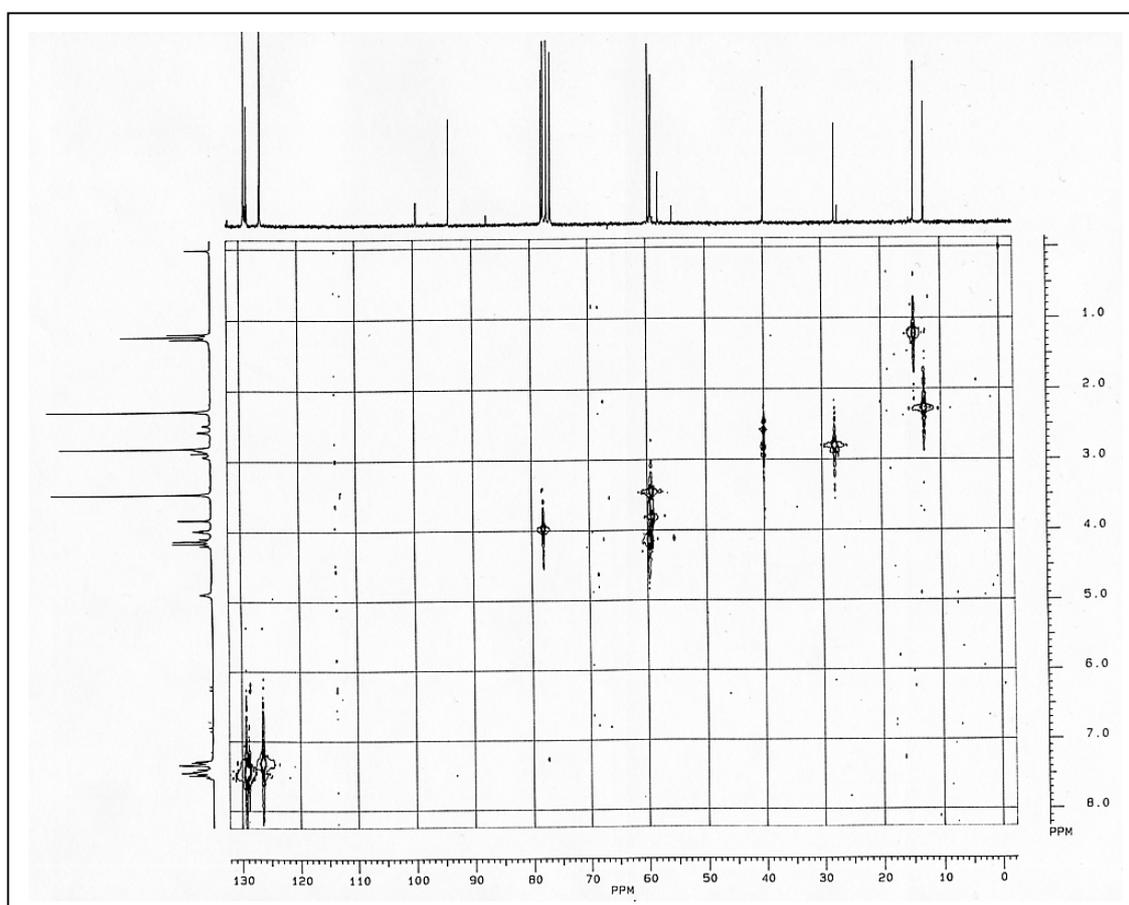
Beim Pyrrolo[2,3-*e*]indol **47a** (s. Schema 19 S.34), das im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion normalerweise entstanden wäre, dürften die oben aufgeführten Signale nicht in Erscheinung treten. Außerdem müsste im Aromatenbereich ein weiteres Dublett für das C-Atom aus Position 4 (s. Schema 19 S.34) zu erkennen sein, im Spektrum treten jedoch nur die Dubletts für die C-Atome des Phenylringes auf.



**Abbildung 15:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum vom Methanoladdukt **50a** (50MHz, Chloroform)

Durch Aufnahme eines  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -Korrelationsspektrums sollten charakteristische Signale in ihrer Zuordnung nochmals überprüft werden. Im wiedergegebenen Konturdiagramm (Abbildung 16) erkennt man, dass sich an dem  $^{13}\text{C}$ -Kern bei 39,93 ppm zwei Protonen befinden, die bei 2,90 ppm und 2,55 ppm zur Resonanz kommen. Damit kann dieses Signal dem C(5) zugeordnet werden. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum tritt bei 57,92 ppm und 93,86 ppm jeweils ein Singulett auf, zu dem kein Proton im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in Resonanz steht. Damit wird die Annahme, dass es sich bei dem einen Signal bei 57,92 ppm um das Spiro-C-Atom in Position 9a und bei dem anderem um das C-Atom in

Position 6a handelt, bestätigt. Beide Signale tauchen in dem für sie charakteristischem Bereich der chemischen Verschiebung auf. Die in der Protonen-Resonanz bei 3,47 ppm absorbierende OCH<sub>3</sub>-Gruppe enthält einen Kohlenstoff, der die chemische Verschiebung von 59 ppm besitzt. Ebenfalls bei 59 ppm ist das Signal für die Methylengruppe des Esters und das für das C-Atom in Position 3a zu erkennen, die mit den entsprechenden Protonen bei 4,14 ppm bzw. 3,82 ppm im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum korrelieren. Das Signal bei 3,99 ppm im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, das dem Proton in Position 6 zugeordnet wurde, korreliert mit einem Kohlenstoffatom, das die chemische Verschiebung von 77 ppm besitzt. Da dieses Signal im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum durch das Chloroform-Signal überlagert wurde, war die Zuordnung dort nicht eindeutig möglich.



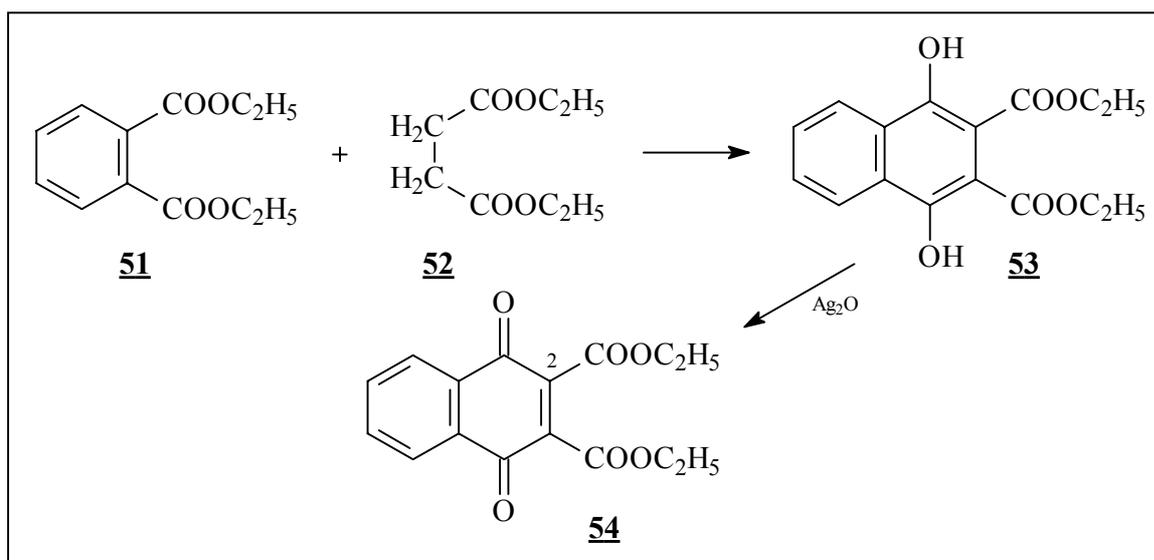
**Abbildung 16:** <sup>13</sup>C/<sup>1</sup>H-Korrelationsspektrum des Methanoladduktes **50a** in Chloroform

Aufgrund dieser Spektren kann man davon ausgehen, dass das Methanoladdukt Ethyl-6a-hydroxy-6-methoxy-7,8-dimethyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]indol-9-carboxylat **50a** entstanden ist.

Der Angriff des Enaminons an 2-Phenylisoindol **20** ist also in Position 3a erfolgt. Um diese, im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion recht ungewöhnliche Angriffsstelle weiter zu untersuchen, wurde ein strukturell ähnliches Chinon, das Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2,3-dicarboxylat **54**, hergestellt und mit Aminocrotonsäureestern umgesetzt. Dabei sollte überprüft werden, ob der Angriff des Enaminons in ähnlicher Weise erfolgt wie beim 2-Phenylisoindol **20**.

### 5.2.1.1 Darstellung von Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2,3-dicarboxylat **54**

Die Umsetzung zum Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2,3-dicarboxylat **54** erfolgt mit Phthalsäurediethylester **51** und Bernsteinsäureester **52** nach dem von Homeyer und Wallingford durchgeführten Verfahren <sup>72</sup> (Schema 23).



**Schema 23:** Darstellung von Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2,3-dicarboxylat **54**

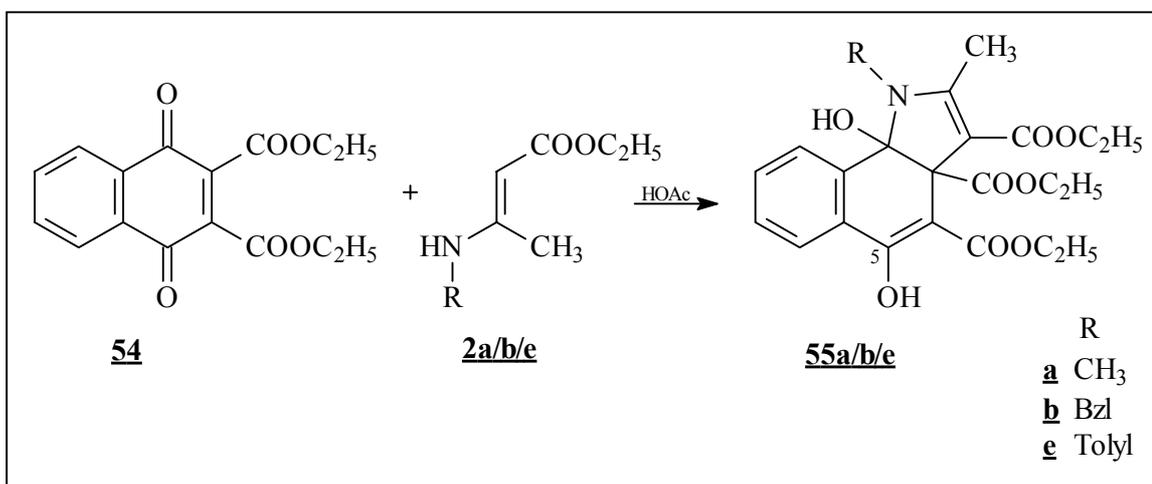
Die spektroskopischen Daten belegen die Entstehung von Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2,3-dicarboxylat **54**.

<sup>72</sup> A. H. Homeyer, V. H. Wallingford, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 798-801

### 5.2.1.2 Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern

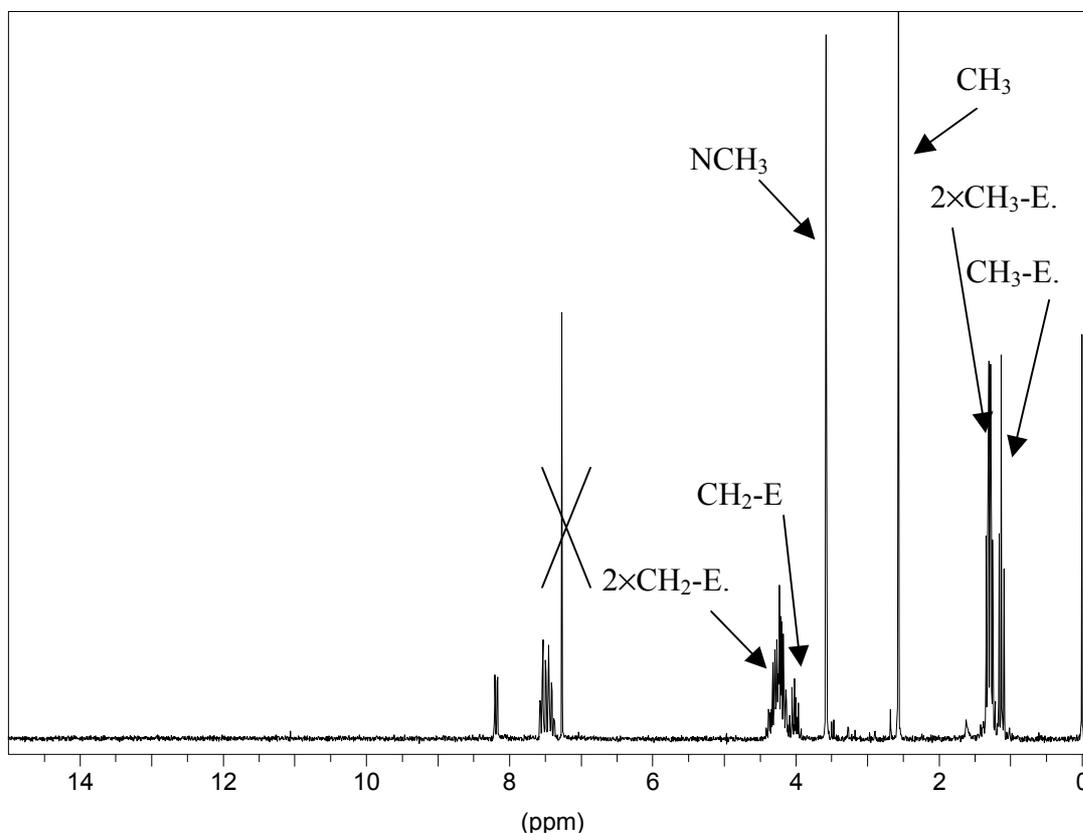
Durch die Anellierung des Phenylringes an das Chinon wurde von vornherein die Möglichkeit zur Bildung von "normalen" Nenitzescu-Produkten ausgeschlossen. Sollte also eine Umsetzung stattfinden, so kann diese nur am C(2) des Moleküls erfolgen. Diese Position ist durch zwei Carbonylgruppen aktiviert und dadurch strukturell verwandt mit dem 2-Phenylisindol 20.

Bei der Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonsäureestern sollten sich also Michael-Addukte vom Typ 55 ergeben (Schema 24).



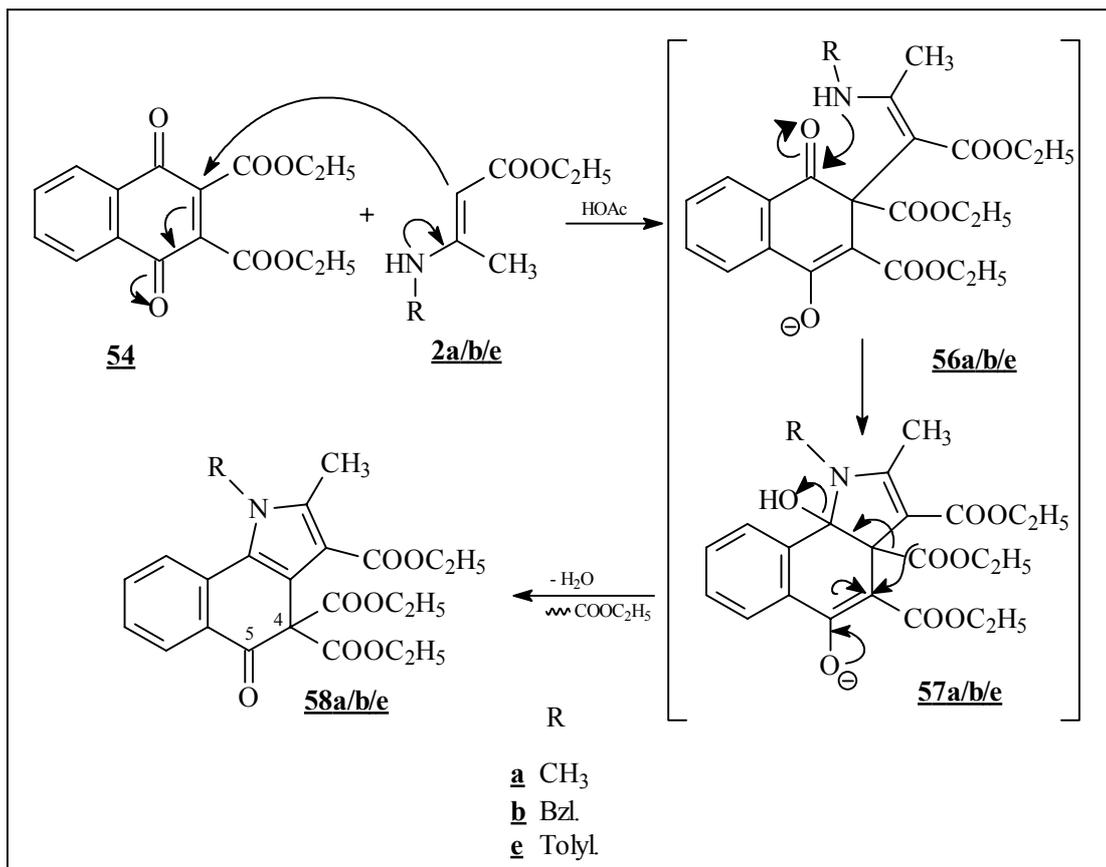
**Schema 24:** Reaktion von Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2,3-dicarboxylat 54 mit 3-Aminocrotonsäureestern 2a/b/e

Die spektroskopischen Daten konnten jedoch die Struktur der Benzo[g]indol-3,3a,4-tricarboxylate 55a/b/e nicht bestätigen. Im jeweiligen Massenspektrum ergab sich eine Differenz von 18. Dies könnte bedeuten, dass die Reaktion in diesem Fall nicht auf der Stufe des Carbinolamins stehen geblieben ist, sondern unter Reduzierung und Wasserabspaltung das Indol-Derivat entstanden ist. Aber auch mit dieser Annahme ist Struktur 55 nicht mit dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Chloroform (Abbildung 17) in Einklang zu bringen. Es ist kein austauschbares Signal zu erkennen. Für die Hydroxylgruppe in Position 5 vom Benzo[g]indol-3,3a,4-tricarboxylat 55 müsste dieses jedoch vorhanden sein.



**Abbildung 17:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Umsetzungsprodukt **58a** (200MHz, Chloroform)

Zu erkennen sind hingegen die Signale für die drei Carbonsäureethylester, wobei eines hochfeldverschoben auftaucht. Anzunehmen ist jedoch, dass beim Benzo[g]indol-3,3a,4-tricarboxylat **55** die drei Ester in ihrer chemischen Verschiebung ähnlich sind. Deshalb wurde vermutet, dass die Hochfeldverschiebung des einen Esters aufgrund sterischer Faktoren zustande kommt, wenn zwei der drei Carbonsäureethylester am selben C-Atom gebunden vorliegen. Unter Zugrundelegung dieser Annahme wurden die Struktur **58a/b/e** formuliert (Schema 25).



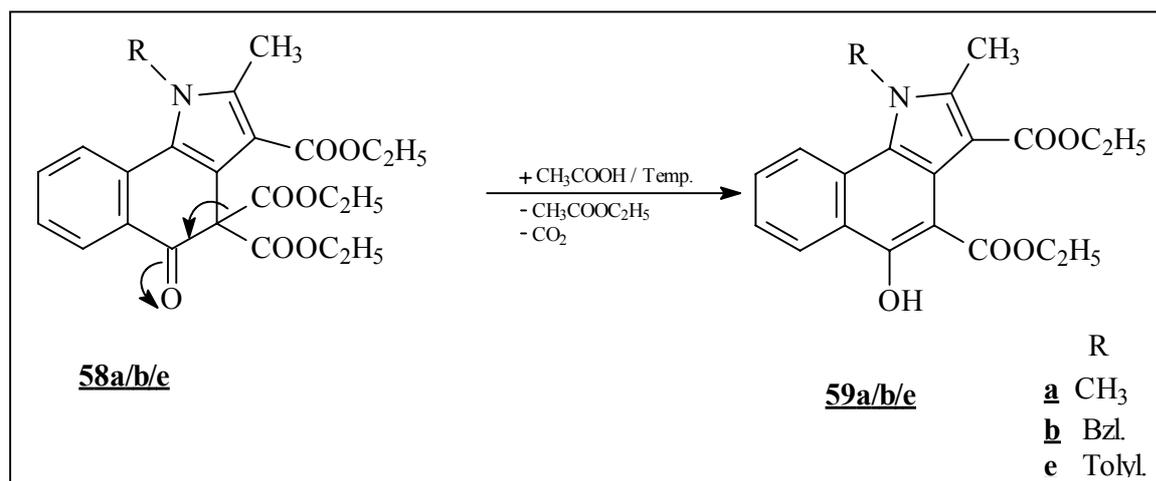
**Schema 25:** Umsetzung zu den Benzo[g]indol-3,4,4-tricarboxylaten **58a/b/e**

Nach Angriff des  $\beta$ -C-Atoms des Enaminons an das Chinon **54** in Position 2 kommt es nach "Carbonsäureethylester-Shift" und Wasserabspaltung zur Bildung der Benzo[g]indol-3,4,4-tricarboxylate **58a/b/e**.

Diese Struktur findet sich im Einklang mit den spektroskopischen Daten. Der in den jeweiligen Massenspektren auftretende Molpeak entspricht den berechneten Bruttoformeln. Auch die im IR-Spektrum zu erkennende Carbonylbande bei  $1736\text{ cm}^{-1}$  kann mit der Ketofunktion in Position 5 der Benzo[g]indol-3,4,4-tricarboxylate **58a/b/e** erklärt werden, während sie mit den Benzo[g]indol-3,3a,4-tricarboxylaten **55a/b/e** nicht vereinbar wäre. Auch die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren weisen die für die Benzo[g]indol-3,4,4-tricarboxylate **58a/b/e** erforderlichen Signale auf. In dem abgebildeten  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **58a** erkennt man bei 8,2 ppm ein Dublett, das dem Proton vom C(6) zugeordnet werden kann. Aufgrund der Nachbarschaft zur Carbonylgruppe am C(5) liegt dieses Signal tieffeldverschoben vor. Bei 7,57-7,38 ppm liegen die Signale der Protonen vom C(7), C(8) und C(9) als Multiplett vor. Bei 3,57 ppm tritt das Signal für

die Methylgruppe aus Position 2 auf. Bereits beschrieben wurden die Signale der drei Carbonyl ester. Das vom Benzyl-Derivat **58b** aufgenommene  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum in Chloroform unterstützt die Entstehung der angenommenen Strukturen. Bei 181,35 ppm ist das Signal für die Carbonylfunktion am C(5) zu erkennen. Bei 174,77 ppm, 167,20 ppm und 165,80 ppm tauchen die Signale für die Carbonylgruppen der Ester auf. Als Singulets treten bei 163,61 ppm und 156,94 ppm die in Nachbarschaft zum Stickstoff stehenden C-Atome auf. Die Singulets bei 116,3 ppm und 104,09 ppm können den C-Atomen in Position 3 bzw. 3a zugeordnet werden. Das Spiro-C-Atom aus Position 4 erscheint bei 79,47 ppm. Im hohen Feld sind um 60 ppm drei Triplets für die Methylengruppen der Ester. Die Methylgruppen der Ester erscheinen als Quartetts bei 14 ppm. Bei 52,70 ppm tritt das Triplett für die Methylengruppe des Benzylrestes in Erscheinung. Auch die Verbrennungsanalysen entsprechen der jeweiligen Elementarzusammensetzung.

Aus den Benzo[g]indol-3,4,4-tricarboxylaten **58a/b/e** konnten bei der Umsetzung in Eisessig bei erhöhter Temperatur die entsprechenden Benzo[g]indol-3,4-dicarboxylate **59a/b/e** hergestellt werden (Schema 26).



**Schema 26:** Synthese der Benzo[g]indol-3,4-dicarboxylate **59a/b/e**

Auch hier konnte mit Hilfe der spektroskopischen Daten die Entstehung der Benzo[g]indol-3,4-dicarboxylate **59a/b/e** bestätigt werden.

Die für die Benzo[g]indol-3,4,4-tricarboxylate **58a/b/e** im IR-Spektrum aufgetretene Carbonylbande bei  $1736\text{ cm}^{-1}$  ist für die Benzo[g]indol-3,4-dicarboxylate **59a/b/e** nicht mehr zu erkennen. Dies spricht für das Verschwinden der Carbonylfunktion in Position 5. Dafür tritt bei  $3400\text{ cm}^{-1}$  eine Bande für die entsprechende Hydroxylgruppe auf. Im jeweiligen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Chloroform verschwindet das Signal für die zum höheren Feld verschobene Carbonsäureethylestergruppe, sodass von deren Abspaltung ausgegangen werden kann. Zu erkennen ist hingegen nun ein austauschbares Signal bei  $11,09\text{ ppm}$  für die Hydroxylgruppe.

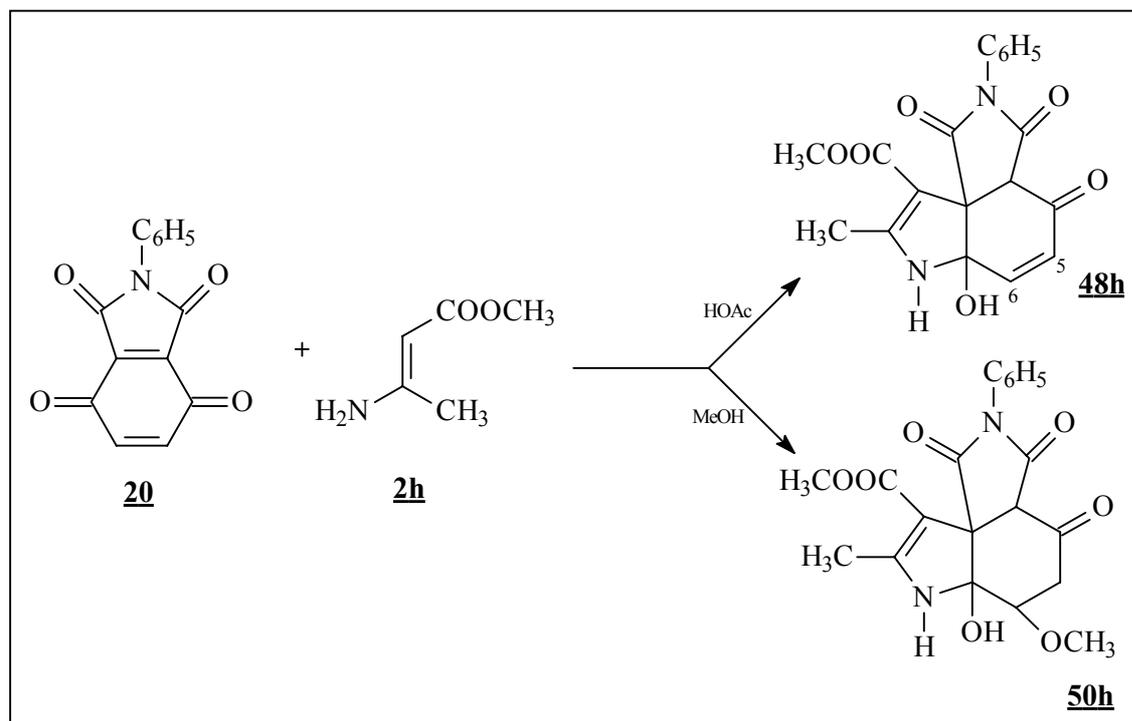
Diese Umsetzung lieferte also einen weiteren Hinweis darauf, dass im Rahmen der Nenitzescu-Reaktion der Angriff des Enaminons an nicht durch Wasserstoff substituierte Positionen des Chinonringes erfolgen kann.

Die Möglichkeit des postulierten Angriffs eines Enaminons an das 2-Phenylisoindol **20** in Position 3a kann anhand dieser Ergebnisse weiter bestätigt werden.

### 5.2.2 Umsetzung mit N-unsubstituierten 3-Aminocrotonsäureestern

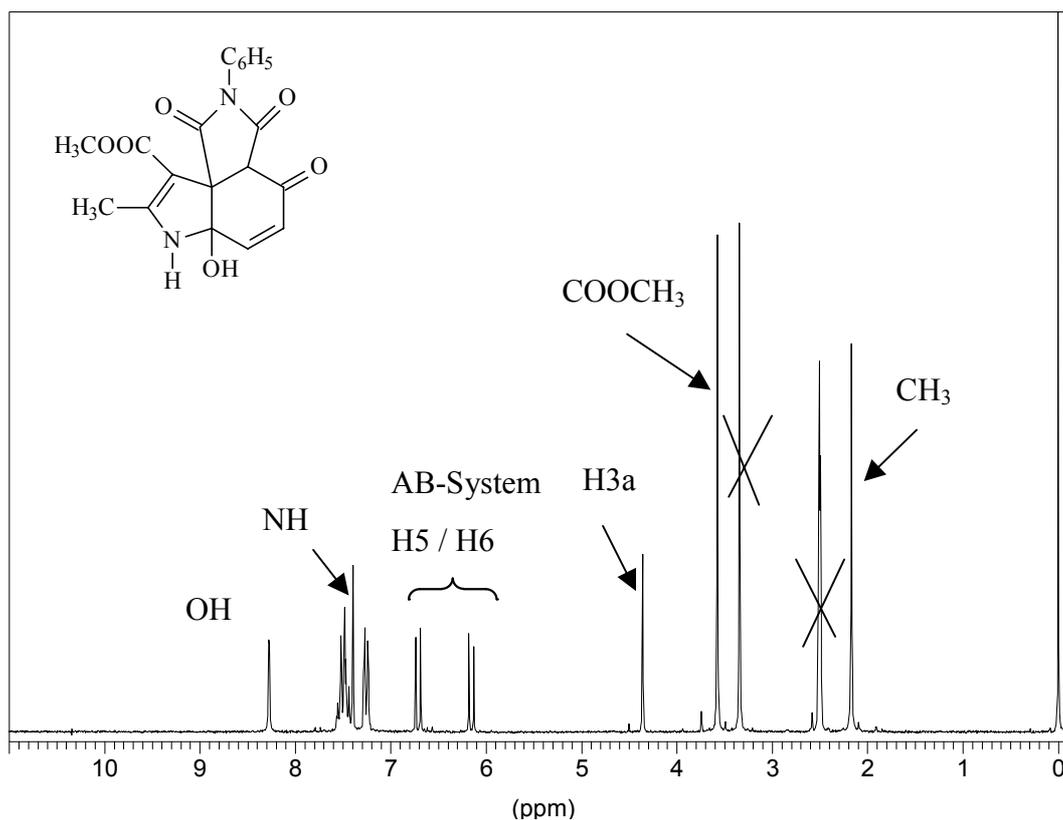
Zum Einsatz kam der Methyl-, Ethyl- bzw. Benzylester der 3-Aminocrotonsäure **2h/i/k**. Dabei sollte untersucht werden, welchen Einfluss die zunehmende Größe des Substituenten der Carboxylgruppe auf die Umsetzung hat. Beobachtungen in diese Richtung machten schon Patrick und Saunders<sup>9</sup>, die bei der Reaktion vom Methyl- über Ethyl- zum t-Butylestern der 3-Aminocrotonsäure mit p-Benzochinon eine Verminderung der Ausbeute feststellen konnten.

Die Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Methyl-3-aminocrotonat **2h** wurde sowohl in Eisessig, als auch in Methanol durchgeführt. Aus letzterem Lösungsmittel konnte analog zum Methanoladdukt **50a** (s. Schema 22 S.36) das Produkt **50h** isoliert werden. In Eisessig scheint es jedoch nicht zur Anlagerung von Lösungsmittel zu kommen, sodass das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48h** vergleichbar mit **48a** (s. Schema 21 S. 35) entstanden sein könnte (Schema 27).



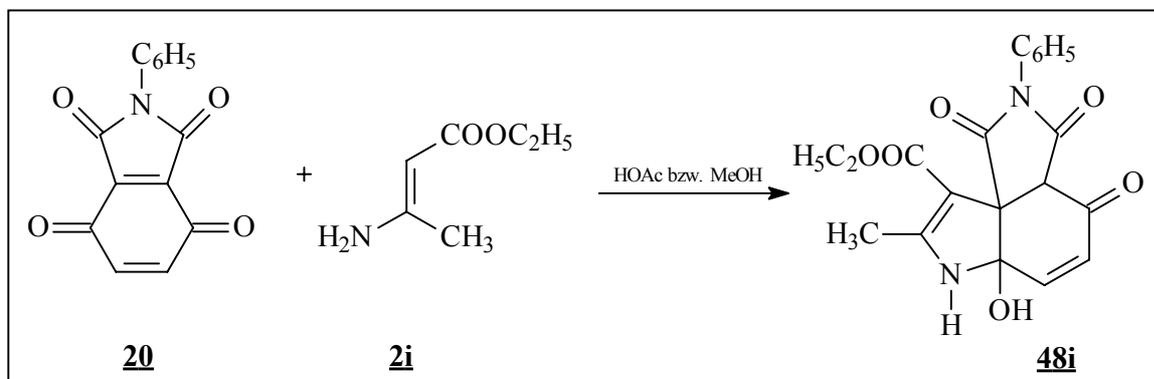
**Schema 27:** Reaktion von 2-Phenylisoindol **20** mit Methyl-3-aminocrotonat **2h**

Durch die spektroskopischen Daten konnte sowohl für **48h**, als auch für **50h** die Struktur bestätigt werden. Das Massenspektrum weist für **50h** den Molpeak mit  $m/z=400$  und für **48h** den Molpeak von  $m/z = 368$  auf, was der jeweiligen berechneten Bruttoformeln entspricht. Unterschiede traten im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO auf. Für das Methanoladdukt **50h** ist bei 3,34 ppm das Signal für die  $\text{OCH}_3$ -Gruppe zu erkennen. Als "Triplet" tritt bei 3,78 ppm das Signal des  $\text{H}_6$ -Protons auf. Jeweils als Dublett eines Dubletts erscheinen mit einer geminalen Kopplung von  $J=18,74$  die Methylenprotonen vom C(5). Diese Signale fehlen beim Pyrroloindol **48h**. Stattdessen tritt ein AB-System bei 6,5 ppm auf (Abbildung 18). Dies spricht dafür, wie bereits auf Seite 35 dargelegt, dass es in diesem Fall nicht zur Anlagerung von Lösungsmittel gekommen ist, und ein Carbinolamin vom Typ **48** entstanden ist.



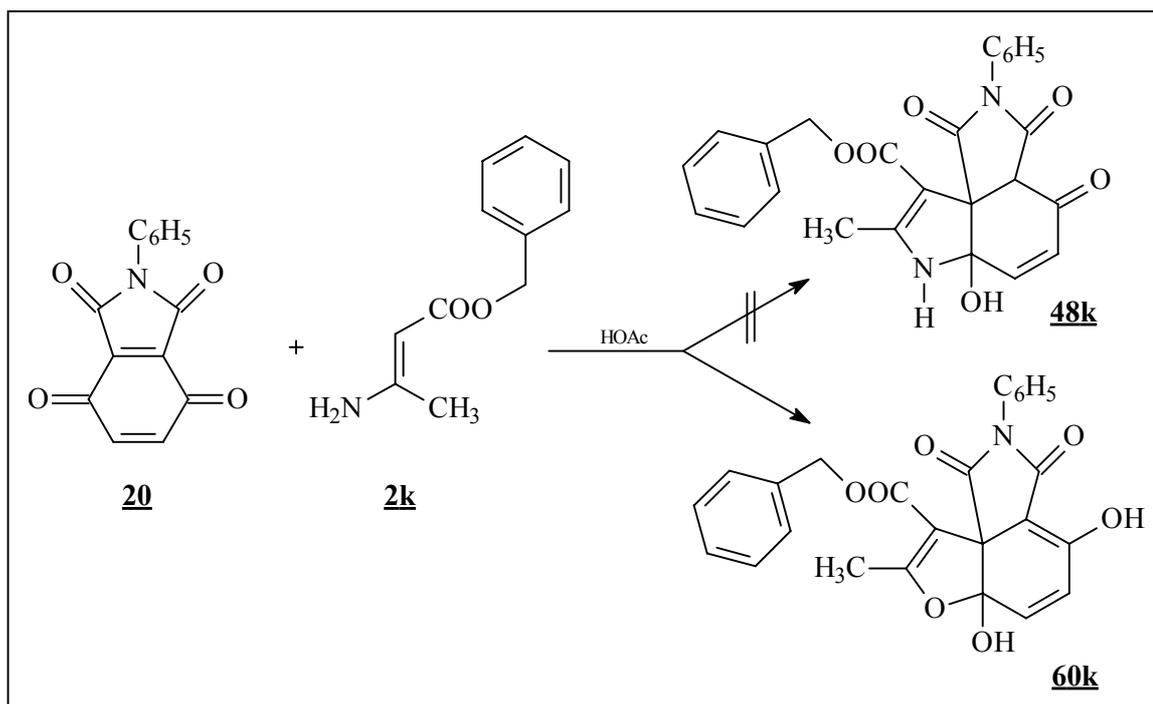
**Abbildung 18:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom Pyrroloindol **48h** (200MHz, DMSO)

Bei der Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2i** entstand laut spektroskopischer Untersuchung sowohl in Eisessig als auch Methanol einheitlich das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48i** (Schema 28).



**Schema 28:** Reaktion von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2i**

Ferner wurde die Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Benzyl-3-aminocrotonat **2k** durchgeführt. Allerdings konnte nur bei der Umsetzung in Eisessig ein Reaktionsprodukt isoliert werden, während es in Methanol laut DC-Überprüfung zur Zersetzung kam. Bei der spektroskopischen Untersuchung des Umsetzungsproduktes aus Eisessig stellte sich jedoch heraus, dass die ermittelten Daten weder mit Strukturtyp **48k** noch mit **50k** völlig in Einklang zu bringen waren. Das Massenspektrum weist einen Molpeak bei  $m/z = 445$  auf, für das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48k** sollte er bei  $m/z = 444$  liegen. Auch das Ergebnis der Verbrennungsanalyse entspricht nicht den berechneten Werten. Bei dem erwarteten Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48k** hätte der Stickstoffgehalt 6,3% betragen. Laut Elementaranalyse enthält das Umsetzungsprodukt jedoch nur 3,29% Stickstoff. Diese Daten ließen die Vermutung zu, dass es diesmal zur Bildung eines Furanderivates statt eines Indols gekommen ist. Bei der Aufnahme eines  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums in DMSO sind jedoch zwei austauschbare Signale bei 9,03 ppm und 4,49 ppm zu erkennen. Diese lassen sich mit dem Vorliegen einer enolischen Form erklären, die zwei austauschbare Signale verursacht (Schema 29). Auch das Fehlen eines Singulett für das Proton in Position 6a unterstützt die Vermutung, dass sich die Enolform gebildet hat.



**Schema 29:** Reaktion von 2-Phenylisindol **20** mit Benzyl-3-aminocrotonat **2k**

Mit der Struktur des Furanderivates **60k** können die aufgeführten spektroskopischen Daten in Einklang gebracht werden.

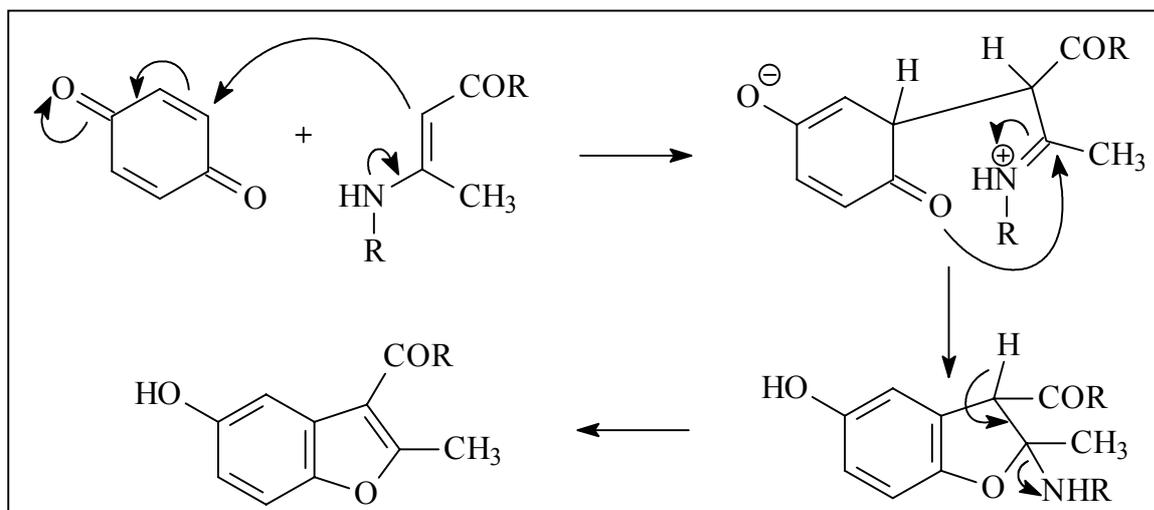
Schon Grinev und Mitarbeiter<sup>73,74</sup> beobachteten die Bildung von Benzofuran-Derivaten bei der Umsetzung nach Nenitzescu. Die Entstehung von Indol- oder Furan-Derivaten machten sie dabei von verschiedenen Faktoren abhängig. Zum einen sollte die Bildung abhängig sein von der Basizität der verwendeten Enaminone. Bei stark basischen Aminen sollten sich ausschließlich Benzofurane bilden, bei schwach basischen hingegen nur Indol-Derivate und bei mittleren Gemische aus beiden<sup>73</sup>. Zum anderen sollte aber auch das eingesetzte Chinon die Reaktion in eine Richtung lenken können. Bei elektronenziehenden Substituenten wie z.B. Chloratomen, sollten Benzofurane resultieren, bei elektronenschiebenden Methylsubstituenten Indolderivate<sup>74</sup>.

<sup>73</sup> A.N. Grinev, V. I. Shvedov, I. P. Sugrobova, *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 2298-2303; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem. USSR* **1961**, 31, 2140-2145

<sup>74</sup> A. N. Grinev, V. L. Florent'ev, V. I. Shevedov, A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30, 2133-2315; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1960**, 30, 2291-2295

Zur Umsetzung kamen die drei verschieden substituierten Ester der 3-Aminocrotonsäure **2h/i/k**, die am Stickstoff alle unsubstituiert vorlagen, d.h. sie dürften alle eine ähnlich starke Basizität aufweisen. Trotzdem konnte nur in einem Fall ein Furan-Derivat isoliert werden, während sonst die Indole entstanden. Diese uneinheitlichen Umsetzungsprodukte lassen vermuten, dass der Reaktionsmechanismus vielschichtiger ist, als von Grinev angenommen wurde.

Die Bildung der Benzofuran-Derivate soll nach folgendem Verfahren erfolgen <sup>75</sup> (Schema 30).



**Schema 30:** Bildungsweg von Benzofuran-Derivaten

Nach Bildung des positivierten Stickstoffs kann es zum nukleophilen Angriff des Sauerstoffs am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom des Enaminons kommen. Das dabei entstehende Cyclisierungsprodukt wandelt sich nach Abspaltung des Aminrestes in das 5-Hydroxybenzofuranderivat um.

Im vorliegenden Fall muss es allerdings schon vor Bildung des Furans zur Hydrolyse des Amins gekommen sein.

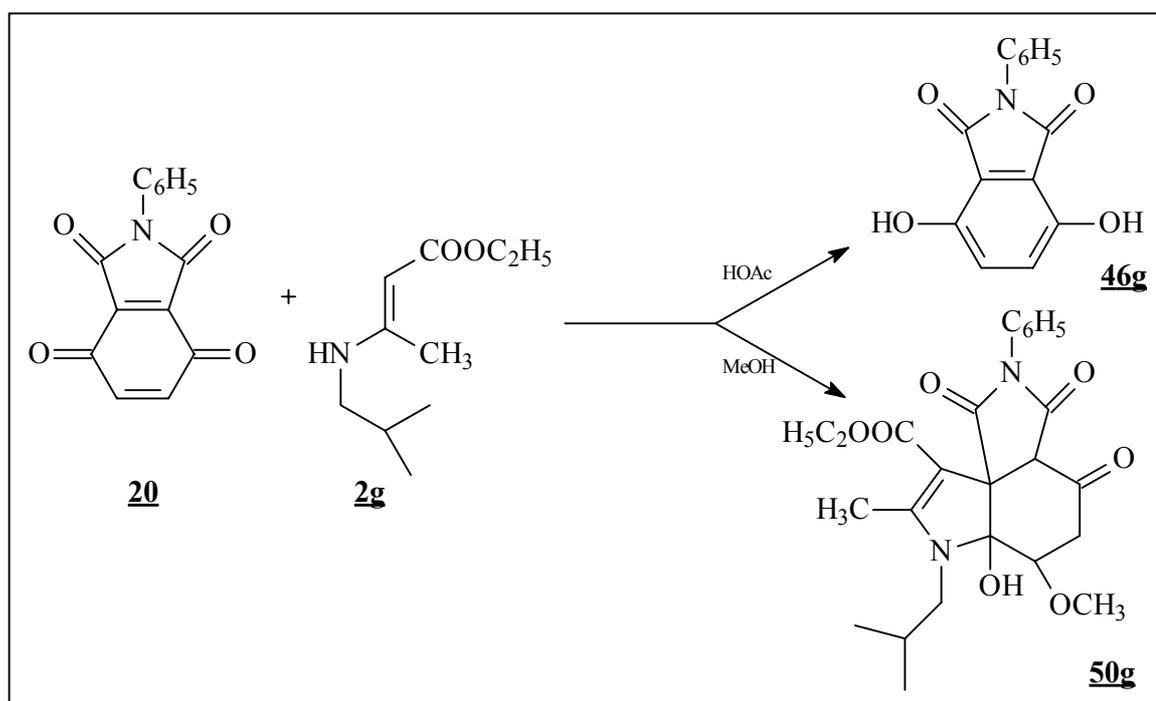
Der eingangs erwähnte Vergleich der Ausbeute von Patrick und Saunders <sup>9</sup> konnte hier nur zwischen dem Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48h** und **48i** vorgenommen werden. Analog zu dieser Untersuchung ist auch hier vom Methyl- (50%) zum Ethyl-Derivat (7%) ein starker Rückgang der Ausbeute zu verzeichnen.

<sup>75</sup> G. Domschke, *J. f. prakt. Chemie* **1966**, 32(4), 140-143

### 5.2.3 Umsetzung mit Ethyl-3-isobutylaminocrotonat

Das Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2g** wurde mit 2-Phenylisindol **20** zur Reaktion gebracht, um zu untersuchen, welchen Einfluss der Einsatz eines sterisch anspruchsvollen Substituenten an der Aminofunktion des Enaminons auf die Reaktion hat.

Während bei der Umsetzung in Eisessig nur das Hydrochinon vom 2-Phenylisindol **20** isoliert werden konnte, fand in Methanol die Reaktion zum Methanoladdukt **50g** statt (Schema 31).



**Schema 31:** Reaktion von 2-Phenylisindol **20** mit Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2g**

Dass das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **50g** entstanden ist, sollte sich durch Vergleich von charakteristischen Signalen, die für das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **50a** bereits beschrieben wurden, bestätigen lassen. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO ist bei 3,35 ppm das Signal für die Methoxygruppe erkennbar. Für das Proton am C(6) erscheint bei 3,96 ppm ein Singulett. Das eine Proton am C(5) taucht bei 3,25 ppm als Dublett eines Dubletts auf und das andere bei 2,55 ppm als Singulett. Ein AB-System tritt nicht in Erscheinung, sodass die Lösungsmittelanlagerung am C(6) bestätigt wird. Auch die Signale für den Isobutylrest sind größtenteils zu erkennen. Um 2,8 ppm tritt das Signal für die Methylen-Gruppe des Isobutylrestes auf. Bei 1,75 ppm ist ein Multiplett für die

CH-Gruppe zu erkennen und die beiden Methylgruppen erscheinen bei 0,90 ppm und 0,87 ppm als Singulets.

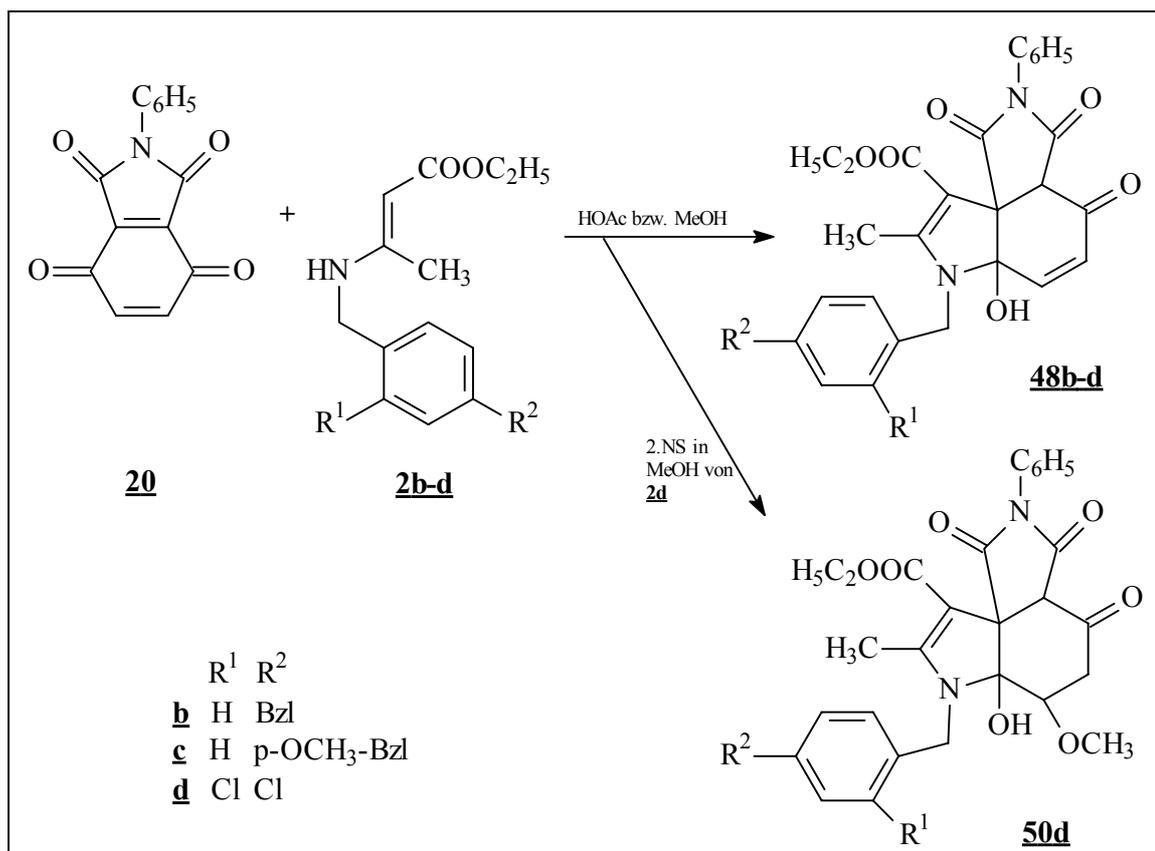
Da einige Signale durch die DMSO-Signale überlagert wurden und damit die Zuordnung erschwerten, sollte durch Aufnahme eines  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums die Struktur weiter überprüft werden. Hier ist bei 78,68 ppm das Dublett vom C(6) und bei 48,49 ppm das Triplett vom C(5) zu erkennen. Für den Isobutylrest ist bei 58,53 ppm das Triplett für die Methylengruppe, bei 28,23 ppm das Dublett für die CH-Gruppe und bei 20,31 ppm bzw. 20,15 ppm die Quartetts für die Methylgruppen. Weiterhin zu erkennen ist bei 59,65 ppm das Singulett für das Spiro-C-Atom in Position 9a. Die Signale für die Carbonyl-C-Atome tritt im tiefen Feld in Resonanz.

Anhand dieser Spektren kann somit die Entstehung des Pyrrolo[3,4-*d*]indols **50g** bestätigt werden.

#### 5.2.4 Umsetzung mit unterschiedlich substituierten N-Benzylaminocrotonsäureethylestern

Beim Einsatz von Aminocrotonsäureestern mit unterschiedlich substituierten Benzylderivaten am Enaminstickstoff **2b-d** konnten sowohl aus Eisessig als auch aus Methanol Pyrrolo[3,4-*d*]indole vom Typ **48** isoliert werden. Lediglich beim 2,4-Dichlorbenzylderivat **2d** konnte bei der Umsetzung in Methanol nach Isolierung eines Hauptproduktes vom Typ **48d** als Nebenprodukt das Methanoladdukt **50d** gewonnen werden (Schema 32).

Da das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **50d** in analoger Weise zum Pyrrolo[3,4-*d*]indol **50a** entstanden ist, ebenso wie **48b-d** zu **48h**, konnte auch hier durch Vergleich von charakteristischen Signalen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum die Bildung der Produkte bestätigt werden. Für **48b-d** war das Auftauchen eines AB-Systems um 6 ppm typisch. Für **50d** waren die Signale für die Methoxygruppe und die Protonen vom C(6) und C(5) kennzeichnend. Damit konnte anhand der spektroskopischen Daten die Entstehung von **48b-d** und **50d** bestätigt werden.



**Schema 32:** Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Aminocrotonsäureestern **2b-d**

Dabei beeinflusst der sterisch anspruchsvollere Benzylrest die Reaktion nicht negativ, da alle Umsetzungsprodukte in guten Ausbeuten isolierbar waren.

Untersuchungen diesbezüglich führten auch schon Granik et al.<sup>76</sup> durch. Sie stellten fest, dass bei der Umsetzung mit N-Methyl-, N-Ethyl- und N-Benzyl-Derivaten des Aminocrotonsäureethylesters mit 1,4-Benzochinon-Derivaten die Ausbeute mit Zunahme der Größe des Restes am Stickstoff steigt.

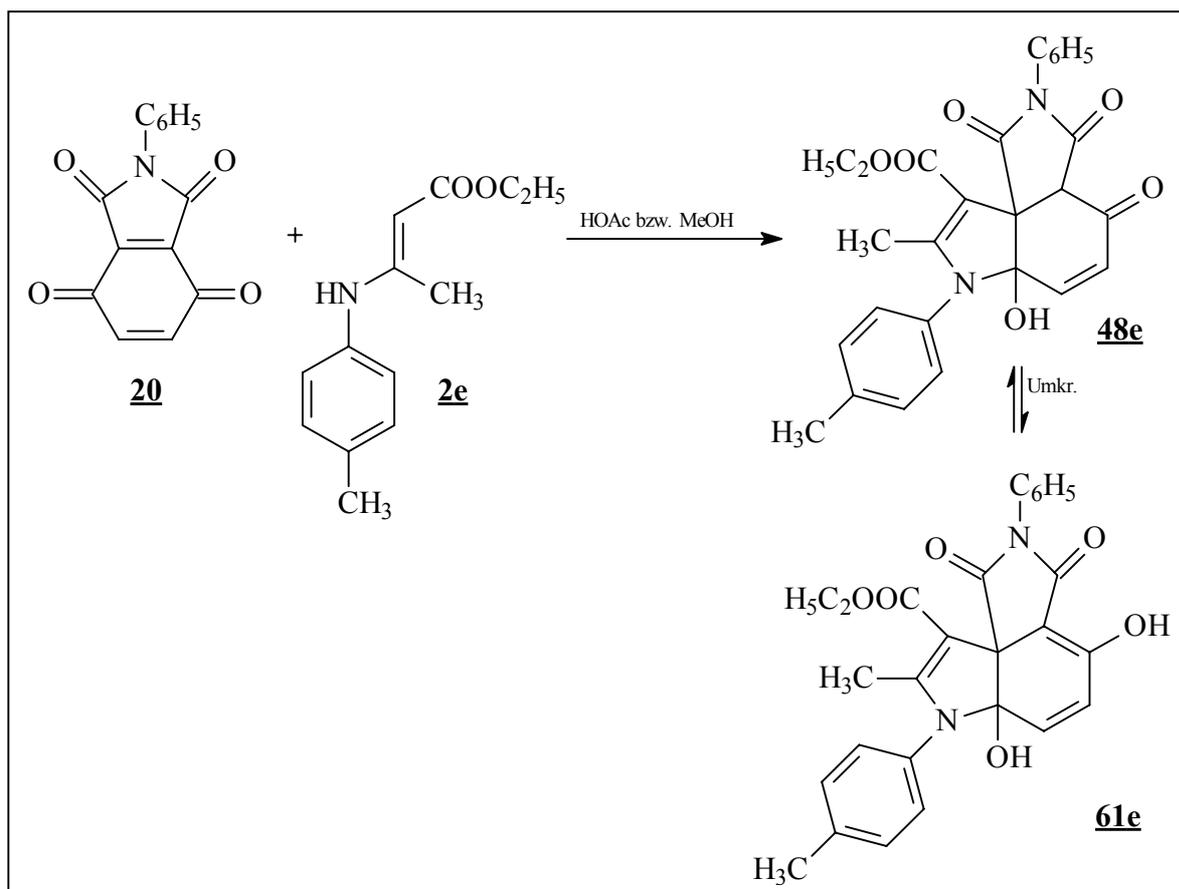
Bei der Umsetzung von **20** mit dem N-Methyl-Derivat konnte nur das Methanoladdukt **50a** isoliert werden, ebenso wie beim N-Isobutyl-Derivat **50g**. Da bei der Umsetzung mit N-Benzyl-Derivaten hauptsächlich Pyrrolo[3,4-*d*]indole vom Typ **48** entstanden sind, war ein Vergleich mit diesen Isolierungsprodukten nicht möglich. Dennoch könnte vermutet werden, dass die von Granik et al. durchgeführten Untersuchungen auch hier zutreffen, da die Ausbeute des N-Benzyl-Derivates mit 89% sehr hoch war.

<sup>76</sup> N. I. Mikerova, L. M. Alekseeva, E. K. Panisheva, Yu. N. Sheinker, V. G. Granik, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, 26, 274-278

### 5.2.5 Umsetzung mit unterschiedlich substituierten N-Arylaminocrotonsäureethylestern

Welchen Einfluss die Verwendung von N-Aryl- statt N-Alkylaminocrotonsäureethylester hat, sollten die folgenden Umsetzungen zeigen. Zum Einsatz kamen der p-Tolyl-, p-Chlorphenyl- und p-Methoxyphenylaminocrotonsäureethylester **2e/f/m**.

Bei der Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat **2e** konnten sowohl in Eisessig als auch in Methanol das Pyrroloindol **48e** isoliert werden. Nach umkristallisieren aus Toluol wurde nach Aufnahme eines  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums festgestellt, dass aus der Ketoform **48e** die Enolform **61e** entstanden ist (Schema 33). Bestätigt wird dies durch die entsprechenden Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO. Hier ist bei 7,79 ppm ein zusätzliches, austauschbares Signal für die zweite Hydroxylgruppe, und das Signal für das Proton in Position 3a verschwindet.



**Schema 33:** Reaktion von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat **2e**

Die Umsetzung von Ethyl-3-(4-chloramino)crotonat **2f** mit 2-Phenylisindol **20** lieferte in Methanol lediglich das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f**. In Eisessig fielen nacheinander zwei unterschiedliche Niederschläge aus. Während der zweite Niederschlag sich als Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f** herausstellte, mussten für das Hauptprodukt die spektroskopischen Daten näher betrachtet werden.

Die im IR-Spektrum auftretende Bande bei  $1729\text{ cm}^{-1}$ , die beim Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f** der Carbonylgruppe von Position 4 zugeordnet werden kann, ist im IR-Spektrum des Hauptniederschlags nicht zu erkennen. Des Weiteren liegt auch der gefundene Molpeak im Massenspektrum mit  $m/z = 602$  um 109 höher als für das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f** erwartet. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO ist ein weiteres austauschbares Signal zu erkennen, und das Signal für das Proton in Position 3a verschwindet. Da aber in der Verbrennungsanalyse ein erhöhter Stickstoffgehalt gefunden wird, kann es sich diesmal nicht um die Enolform des Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f** handeln, wie zuvor beim Pyrrolo[3,4-*d*]indol **61e** angenommen. Außerdem sind in dem Bereich, in dem aromatische Protonen in Erscheinung treten, mehr Signale zu finden, als für den Phenylring in Position 2 und den p-Chlorphenylring in Position 7 allein nötig wären. Dies lässt den Schluss zu, dass es zur Anlagerung der Aminokomponente des Aminocrotonsäureesters in Position 4 gekommen ist (Schema 34). Damit könnte das Verschwinden der Carbonylbande im IR-Spektrum erklärt werden, ebenso der erhöhte Stickstoffgehalt in der Elementaranalyse. Auch die zusätzlichen Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und die erhaltene Masse kann damit in Einklang gebracht werden. Dass es sich nur um eine Partialstruktur des Aminocrotonsäureesters handelt, kann unter anderem anhand des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums belegt werden, da dort kein weiteres Signal für einen zusätzlichen Ester in Erscheinung tritt.

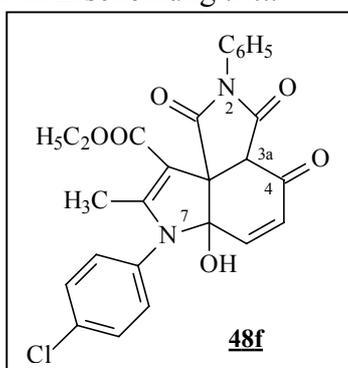
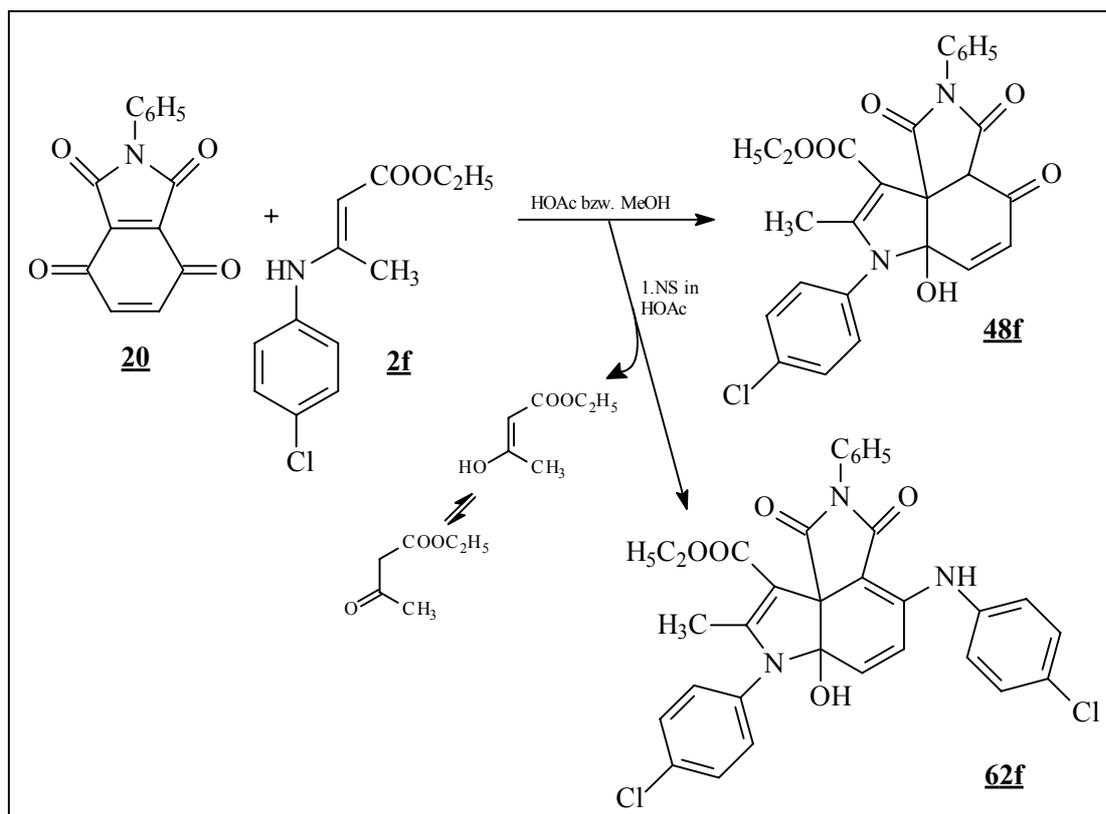


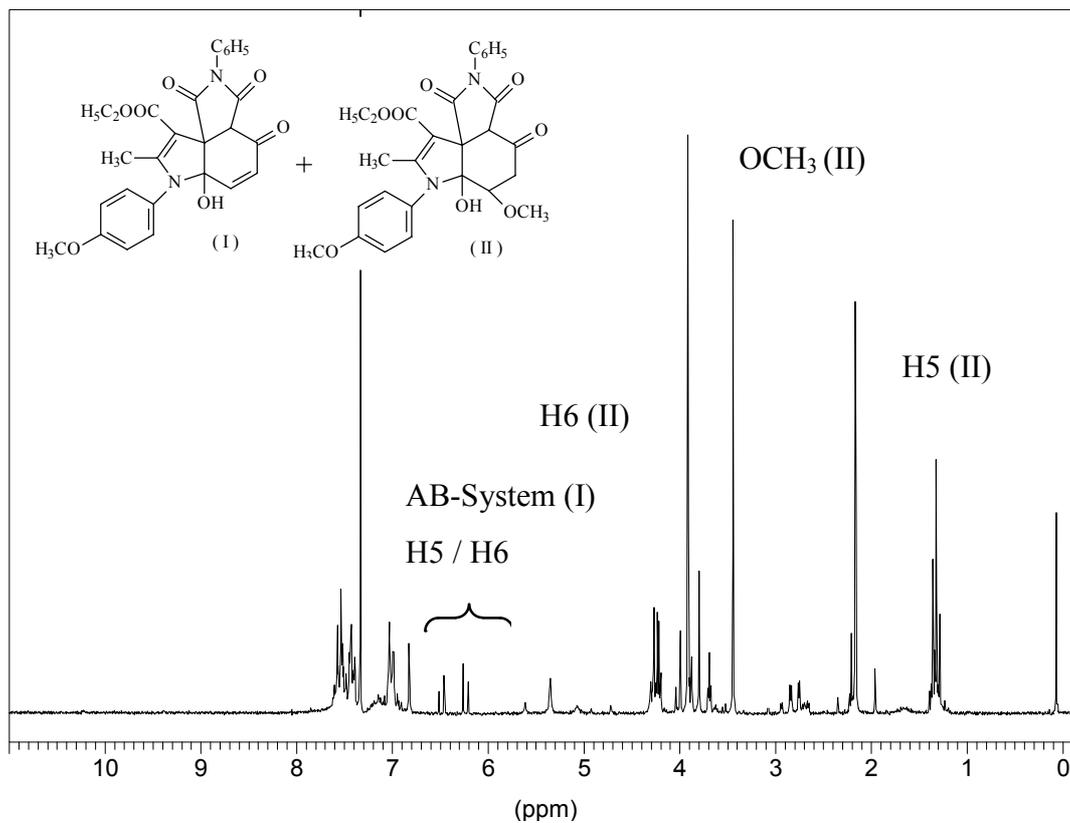
Abbildung 19: Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f**



**Schema 34:** Reaktion von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-(4-chloramino)crotonat **2f**

Bei der Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** und Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)crotonat **2f** werden die beiden Edukte im Verhältnis 1:1,5 eingesetzt, d.h. im Reaktionsgemisch liegt ein Überschuss an Enaminon vor. Dadurch ist es möglich, dass es zur 1,2-Addition vom Enamin-Stickstoff kommt, während der entstandene Acetessigester abgespalten wird.

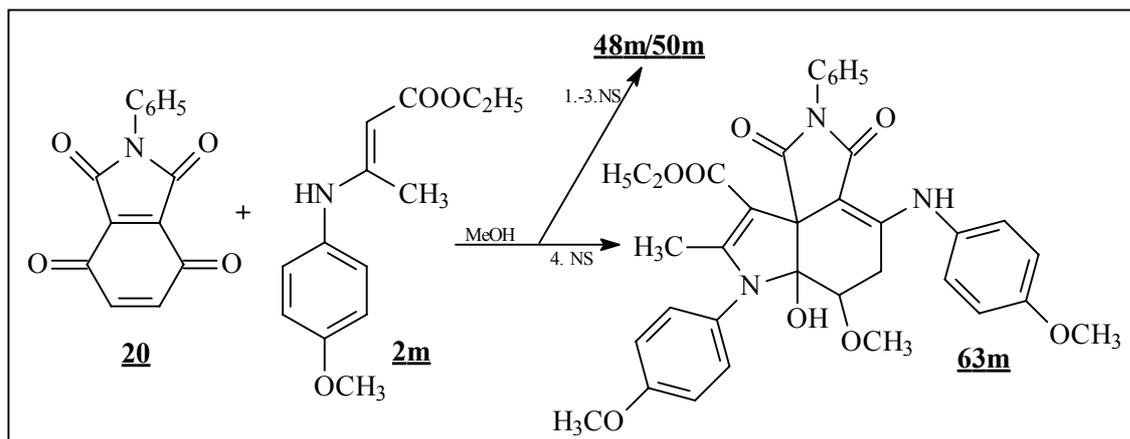
Bei der Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat **2m** konnte aus Eisessig nur das eingesetzte Enaminon zurückgewonnen werden, eine Reaktion erfolgte nicht. In Methanol konnten nach und nach mehrere Niederschläge abgetrennt werden. Die spektroskopische Untersuchung ergab, dass es sich bei den ersten Niederschlägen um eine Mischung aus Strukturtyp **48** und Methanoladdukt **50** handelt (Abbildung 20).



**Abbildung 20:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum vom Reaktionsgemisch **48m/50m** (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Während die ersten drei Niederschläge eine Mischung aus **48m/50m** darstellten, war im vierten Niederschlag laut DC-Untersuchung nur eine Substanz vorhanden. Analog der Umsetzung mit Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)crotonat **2f** zum Produkt **62f**, stellte sich heraus, dass auch hier eine Reaktion der Carbonylgruppe in Position 4 erfolgt ist, in diesem Fall allerdings entsprechend mit p-Anisidin. Bestätigt wird dies zum einen durch das IR-Spektrum, in dem die bei  $1726\text{ cm}^{-1}$  auftretende Bande, die beim Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48m** der Carbonylfunktion in Position 4 zugeordnet werden kann, für das Produkt aus Niederschlag 4 nicht zu erkennen ist. Auch der im Massenspektrum auftretende Molpeak liegt um 137 höher als für Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48m** erwartet. Des weiteren spricht das Verschwinden des Signals für das Proton vom C(3a) im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in Chloroform dafür, ebenso wie das zusätzliche austauschbare Signal bei 9,32 ppm für die Aminogruppe und die weiteren Signale im aromatischen Bereich.

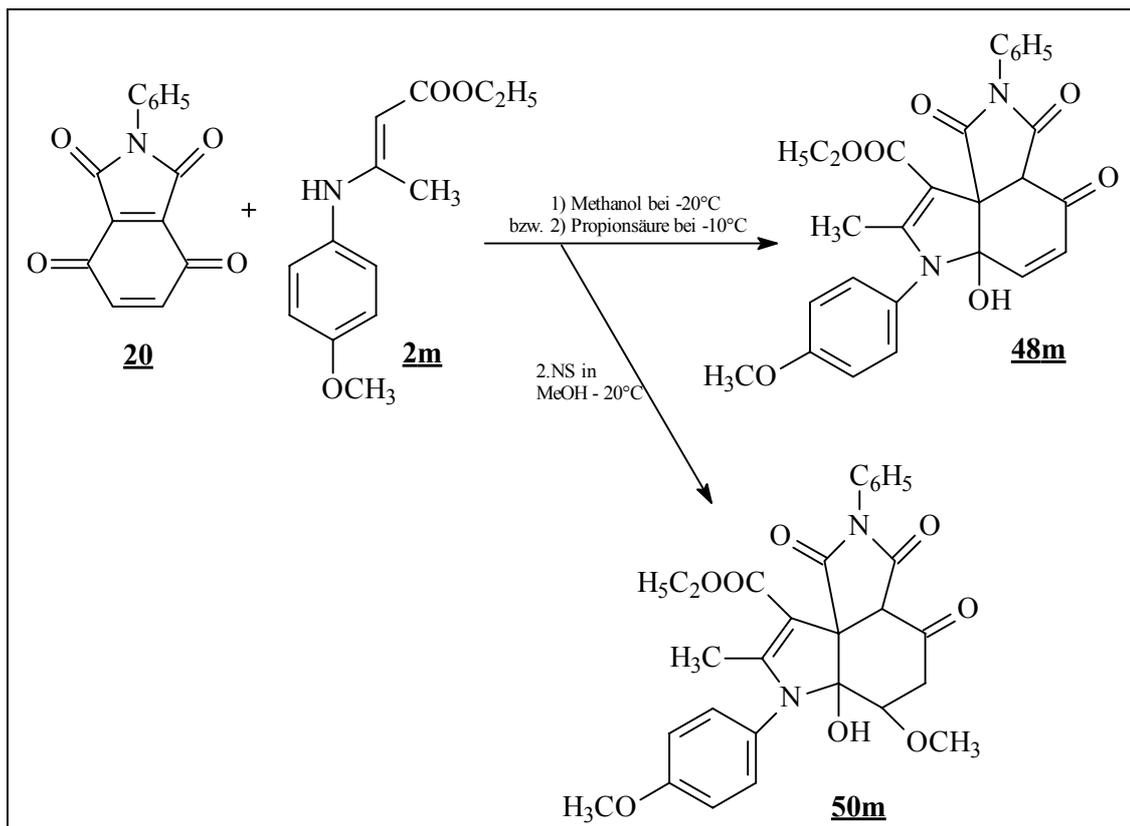
Allerdings ist hier zu erkennen, dass es zusätzlich zur Anlagerung von Lösungsmittel in Position 6 gekommen ist. Dies wird durch das Verschwinden des AB-Systems bei 6 ppm deutlich. Dafür tritt bei 3,01 ppm das Singulett für die Methoxygruppe auf. Als Singulett taucht das Proton vom C(6) bei 3,84 ppm auf. Das eine Proton in Position 5 ist als Dublett eines Dubletts bei 2,90 ppm zu erkennen und als Dublett bei 2,40 ppm das andere (Schema 35).



**Schema 35:** Reaktion von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat **2m**

Um aus dem Reaktionsgemisch **48m/50m** die einzelnen Strukturen isolieren zu können, wurden Variationen in den Reaktionsbedingungen vorgenommen. Zum einen wurde die Umsetzung bei tiefen Temperaturen durchgeführt, zum anderen wurde Propionsäure statt Methanol als Lösungsmittel verwendet (Schema 36).

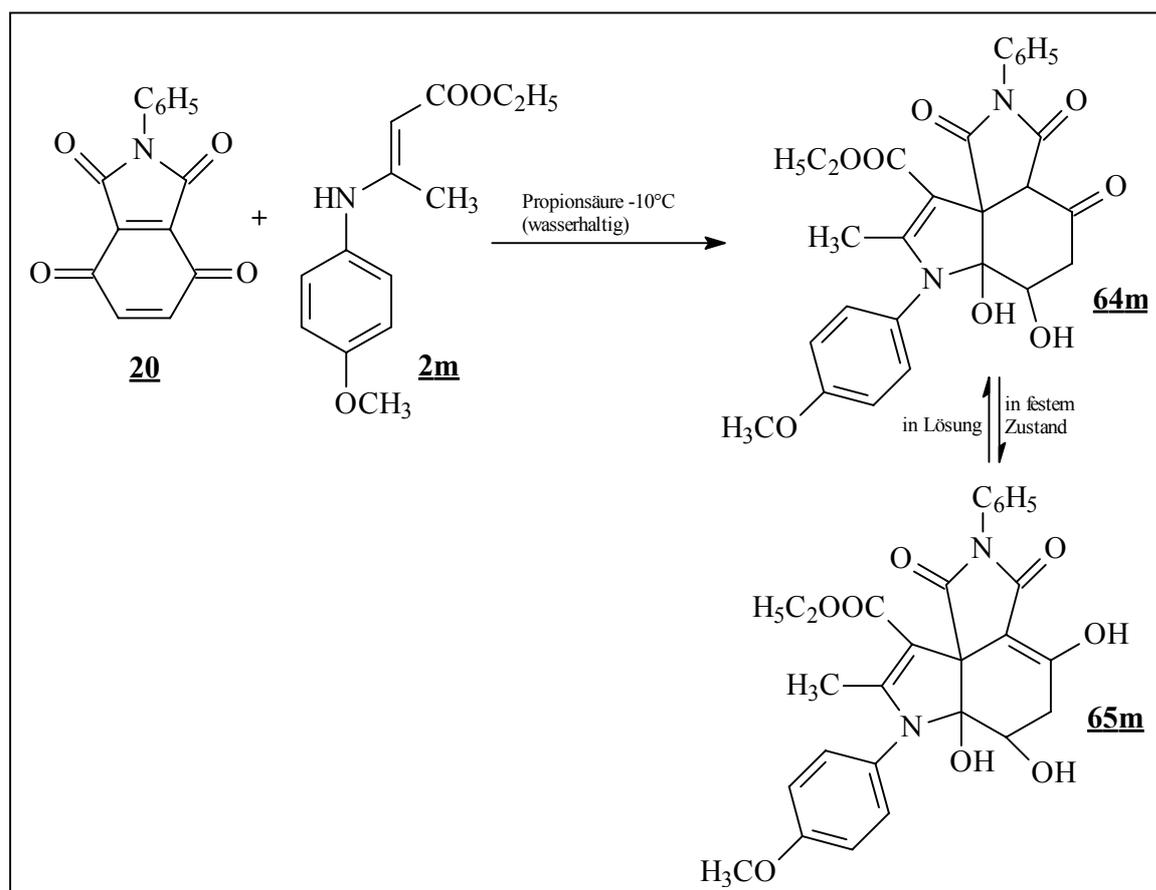
Die Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat **2m** in Propionsäure bei  $-10^{\circ}\text{C}$  lieferte einheitlich das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48m**. Die Umsetzung in Methanol wurde bei  $-20^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Zunächst konnte das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48m** erhalten werden, danach das Methanoladdukt **50m**. Die Variation von Lösungsmittel und/oder Temperatur erlaubt es also, statt eines Produktgemisches bei der Umsetzung die Strukturen getrennt zu isolieren.



**Schema 36:** Lösungsmittel-/Temperaturvariationen zur Isolierung von **48m** und **50m**

Bei der Umsetzung von 2-Phenylisindol **20** mit Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)-crotonat **2m** in Propionsäure bei  $-10^{\circ}\text{C}$  entstand bei Zugabe des Enaminons zur Suspension des Chinons eine violette Lösung. Da diese Färbung einen Hinweis auf die Entstehung von ringoffenen Produkten gibt, sollten hier die Reaktionsbedingungen noch weiter variiert werden, um die möglicherweise entstehenden Zwischenprodukte isolieren zu können. Deshalb wurde hier, entgegen der bisherigen Verfahrensweise, das Enaminon in Propionsäure vorgelegt, auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und die Suspension des Chinons zugetropft. Auch hier entstand eine violette Lösung. Die spektroskopischen Untersuchungen des entstandenen Niederschlages ergaben jedoch, dass kein Zwischenprodukt entstanden ist, das näheren Aufschluss über den Reaktionsverlauf geben könnte. Allerdings konnte es auch nicht mit Pyrrolo[3,4-*d*]indol vom Typ **48m** in Einklang gebracht werden. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO ist ein zusätzliches austauschbares Signal zu erkennen. Da aber in diesem Fall das Signal für das Proton in

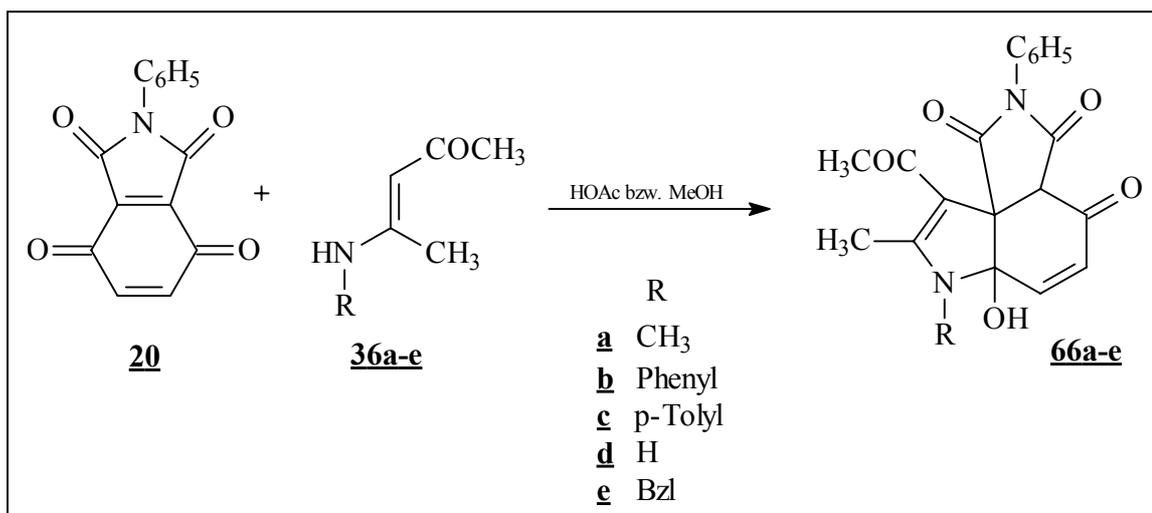
Position 3a noch zu erkennen ist, kann es sich nicht um die Enolform handeln, wie beim Pyrroloindol **61e** (s. Schema 33 S. 52). Die Elementaranalyse ergab, dass zwischen den berechneten Werten für Pyrroloindol **48m** und den erhaltenen Werten eine Differenz liegt, die einem Wassermolekül entspricht. Deshalb wurde angenommen, dass es zur Anlagerung von Wasser aus der Propionsäure in Position 6 gekommen ist. Das Proton in Position 6 erscheint als Quartett bei 3,69 ppm. Als Dublett eines Dubletts ist das eine Proton in Position 5 bei 2,78 ppm zu erkennen, während das andere, teilweise überlagert vom DMSO-Signal, als Singulett bei 2,39 ppm auftritt. Die vicinale Kopplung beträgt  $J=1,27$ . Somit scheint diese Vermutung richtig zu sein. Im IR-Spektrum fehlte jedoch die Bande für die Carbonylgruppe in Position 4. Dies überraschte zunächst. Nimmt man jedoch an, dass die Substanz im festen Zustand in der Enolform vorliegt, während sie in Lösung in die Ketoform übergeht, so sind alle spektroskopischen Daten mit Pyrrolo[3,4-*d*]indol **64m** bzw. **65m** in Einklang zu bringen (Schema 37).



**Schema 37:** variierte Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat **2m**

### 5.3 Umsetzung mit 3-Aminopent-2-en-1-onen

Bei der Reaktion von 2-Phenylisindol **20** mit 3-Aminopent-2-en-1-onen **36a-e** entsteht sowohl in Eisessig, als auch in Methanol, ein 5-Hydroxypyrrolo[3,4-*d*]indol vom Typ **66**. Dies kann als Analogon vom Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48** aufgefasst werden (Schema 38).



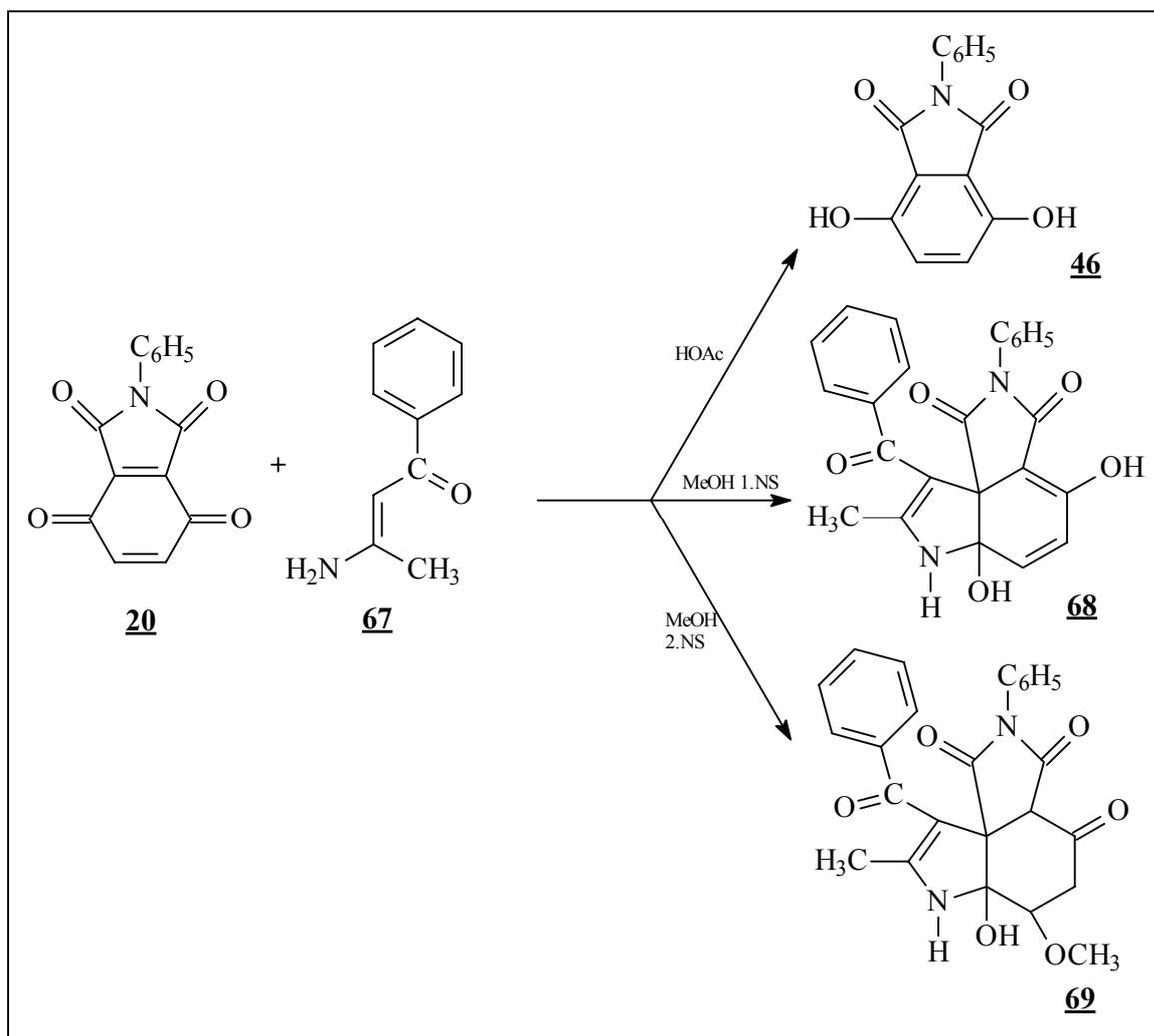
**Schema 38:** Reaktion von 2-Phenylisindol **20** mit 3-Aminopent-2-en-1-onen **36a-e**

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in DMSO wies ein zweites austauschbares Signal auf, was die Vermutung nahe legt, dass hier die Enolform, analog der Umsetzung mit Aminocrotonsäureester **2e** zum Derivat **61e** (s. Schema 33 S. 54), entstanden ist. Nach Aufnahme eines <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums in DMSO konnte diese Vermutung jedoch nicht bestätigt werden. Hier taucht bei 52,25 ppm ein Dublett auf, das dem C-Atom in Position 3a zugeordnet werden kann. Es scheint sich hierbei also um ein sehr acides H-Atom zu handeln, sodass im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach D<sub>2</sub>O-Zusatz ebenfalls langsam ein Austausch erfolgt. Dies könnte möglicherweise damit zusammenhängen, dass eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Proton am C(3a) und dem Keton der Acetylgruppe ausgebildet wird und damit eine austauschbare Hydroxylgruppe "vorgetauscht" wird.

Insgesamt gesehen kann anhand der spektroskopischen Daten die Entstehung der Pyrrolo[3,4-*d*]indole vom Typ **66a-e** bestätigt werden.

### 5.4 Umsetzung mit 3-Amino-1-phenylbut-2-en-1-on

Bei der Umsetzung von 3-Amino-1-phenylbut-2-en-1-on **67** mit 2-Phenylisoindol **20** wurde aus Eisessig nur das Hydrochinonderivat vom 2-Phenylisoindol **20** erhalten, die gewünschte Umsetzung erfolgte nicht. In Methanol konnte in etwa gleichen Verhältnissen ein 5-Hydroxypyrrolo[3,4-*d*]indol-derivat **68** isoliert werden, und ein entsprechendes Methanoladdukt **69** (Schema 39). Die Umsetzung verlief in Analogie zur Reaktion mit Aminocrotonaten zum Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48** bzw. **50**.

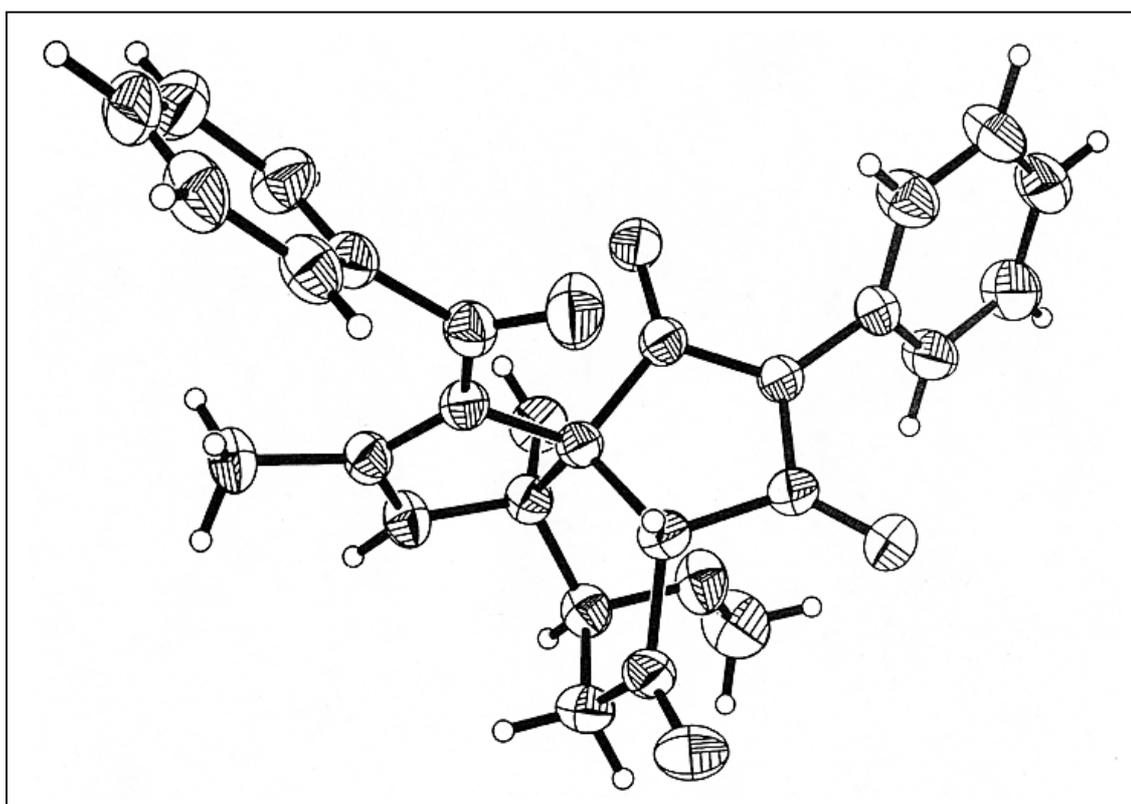


**Schema 39:** Reaktion von 2-Phenylisoindol **20** mit 3-Amino-1-phenylbut-2-en-1-on **67**

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom Pyrrolo[3,4-*d*]indol **68** ist ein zusätzliches austauschbares Signal zu erkennen. Gleichzeitig verschwindet das Signal für das Proton in Position 3a.

Dies spricht dafür, dass hier analog der Umsetzung mit Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat **2e** zum Pyrrolo[3,4-*d*]indol **61e** (s.Schema 33 S.54) die Enolform entstanden ist. Weiterhin charakteristisch für das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **68** ist das Auftreten eines AB-Systems bei etwa 6 ppm. Für das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **69** ist das Auftauchen des Signals für die Methoxygruppe bei 3,50 ppm typisch, ebenso wie die Signale der Protonen am C(5) und C(6). Als "Triplet" ist das C(6)-Proton bei 3,91 ppm zu erkennen. Als Dublett eines Dubletts treten bei 2,91 ppm bzw. 2,85 ppm die Signale der C(5)-Protonen auf.

Zusätzlich konnte vom Methanoladdukt **69** eine Röntgenstrukturanalyse <sup>77</sup> angefertigt werden (Abbildung 21 und 22).



**Abbildung 21:** Molekülstruktur vom 9-Benzoyl-6a-hydroxy-6-methoxy-8-methyl-2-phenyl-5,6,6a,7-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]indol-1,3(2*H*),4(3*aH*)trion **69**

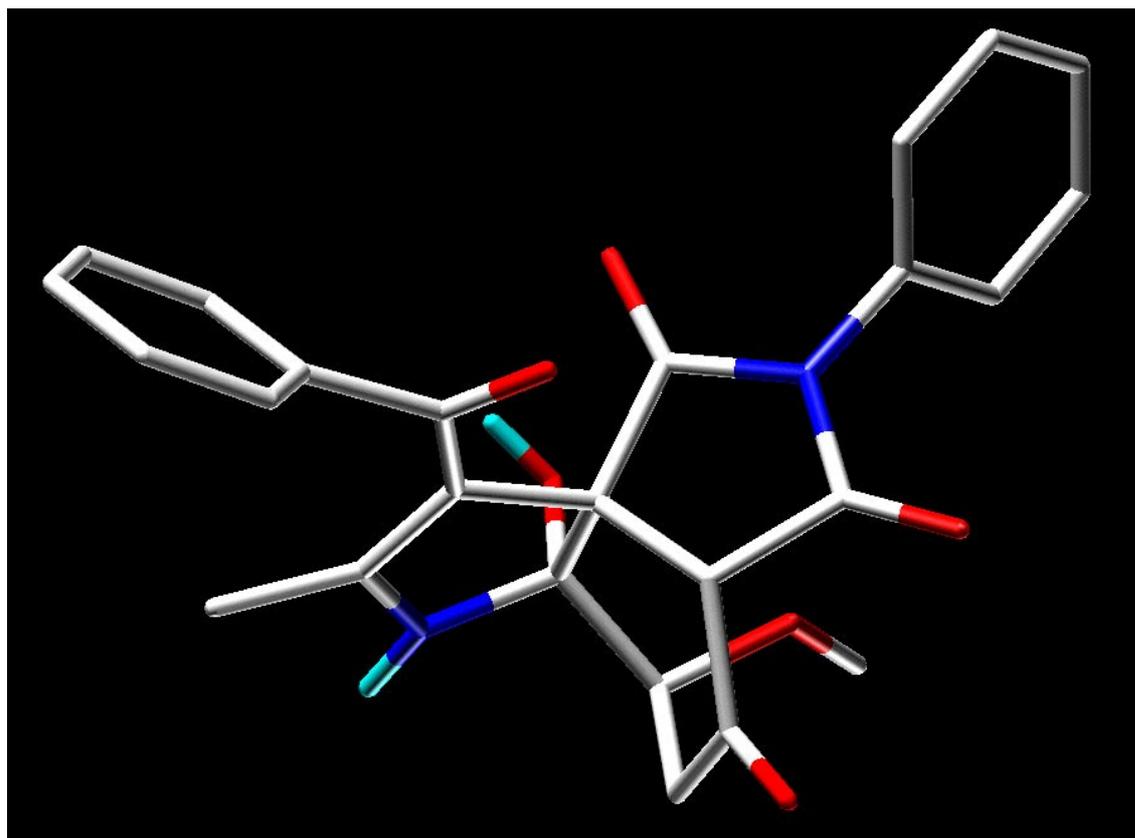
<sup>77</sup> Prof. Dr. W. Frank, Inst. für Anorg. Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Die Abbildung der Röntgenstruktur vom 9-Benzoyl-6a-hydroxy-6-methoxy-8-methyl-2-phenyl-5,6,6a,7-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]indol-1,3(2*H*),4(3*aH*)trion **69** zeigt zudem eindeutig, dass der Angriff eines Enaminons an 2-Phenylisoindol **20** in Position 3a tatsächlich so erfolgt, wie bisher angenommen wurde.

Zudem konnte damit bewiesen werden, dass der Angriff des Lösungsmittels am C(6) des Moleküls stattgefunden hat, wie in Schema 22 S.36 postuliert wurde.

Auffällig ist, dass die Methoxygruppe am C(6) und die Hydroxylgruppe am C(6a) cisständig zueinander angeordnet sind.

Zur besseren Übersicht wurde zusätzlich zum Kugelmodell für Substanz **69** (Abbildung 21) noch ein capped sticks Modell mit Hilfe der ermittelten Werte aus der Röntgenstrukturanalyse dargestellt (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** capped sticks Modell von Struktur **69**

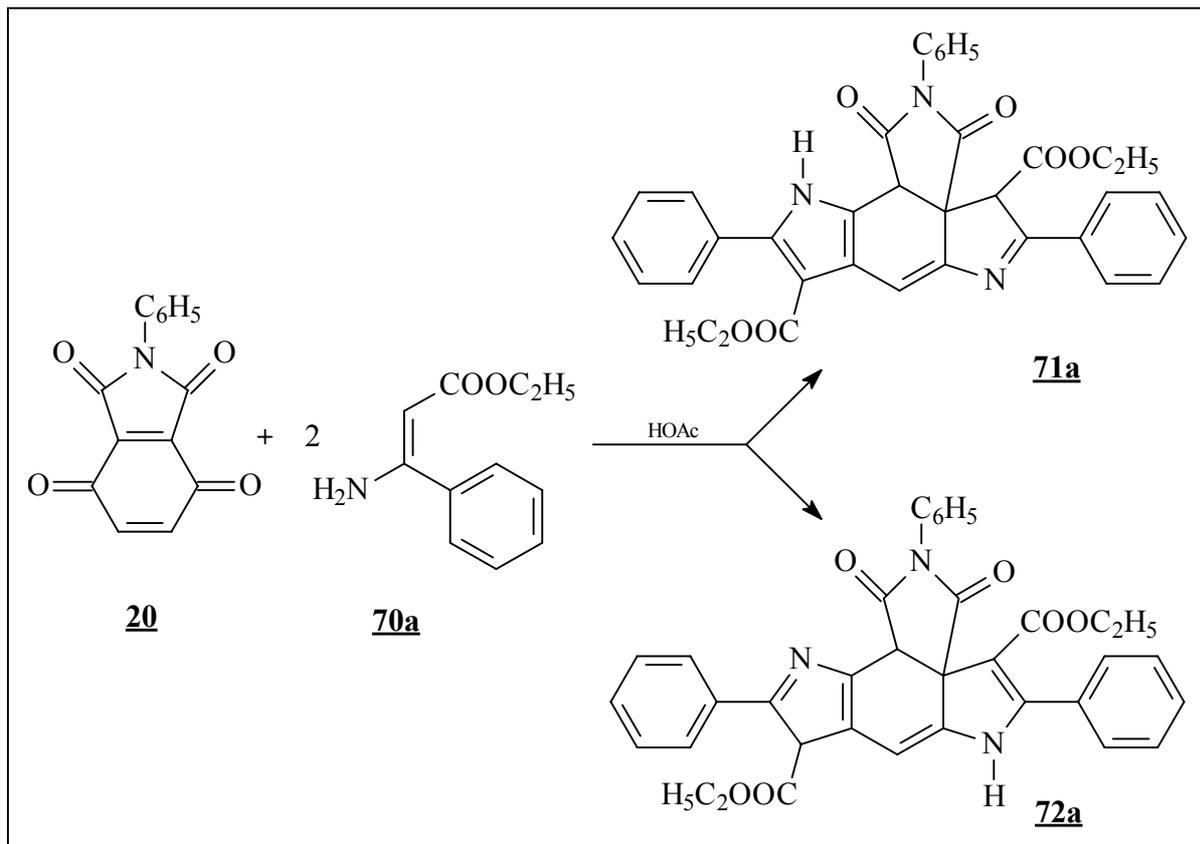
Kohlenstoff: grau; Sauerstoff: rot; Stickstoff: blau; Wasserstoff: türkis

## 5.5 Umsetzung mit 3-Aminozimtsäureestern

Bei der Reaktion von 2-Phenylisindol **20** mit dem Ethylester der 3-Aminozimtsäure **70a** war nur nach Umsetzung in Eisessig ein Produkt zu isolieren. Dieses war mit den bisher erhaltenen Pyrrolo[3,4-*d*]indolen **48** bzw. **50** aus den Umsetzungen mit Aminocrotonaten bzw. Aminopentanonen nicht vergleichbar.

Das Massenspektrum weist bei  $m/z = 599$  den Molpeak auf. Dieses entspricht der Masse eines Umsetzungsproduktes von 2-Phenylisindol **20** mit zwei Ethyl-3-aminocinnamatmolekülen **70a** unter Wasserabspaltung. Im IR-Spektrum ist bei  $3400\text{ cm}^{-1}$  die Bande für die Aminogruppe zu erkennen. Bei  $1720\text{ cm}^{-1}$  ist eine breite Bande für die Carbonylgruppen, und bei  $1694\text{ cm}^{-1}$  ist die Schwingung für die C=N-Gruppe zu beobachten. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO sind bei 4,2 ppm und 3,60 ppm zwei Quartetts und bei 1,16 ppm und 0,77 ppm zwei Tripletts als Signale für zwei Ethylester zu erkennen. Bei 5,20 ppm und 4,95 ppm erscheinen zwei Singulets, die jeweils einem Proton entsprechen. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind ebenfalls zwei Signale für die Ester zu erkennen. Bei 60,80 ppm und 58,47 ppm treten die Tripletts der Methylengruppen der Ester in Resonanz und bei 13,74 ppm und 13,44 ppm die entsprechenden Quartetts der Methylgruppen. Bei 45,82 ppm und 45,39 ppm sind zwei Dubletts von CH-Gruppen zu erkennen. Das Spiro-C-Atom erscheint als Singulett bei 69,09 ppm.

Diese Daten lassen vermuten, dass es zur Anlagerung von zwei Enaminonmolekülen **70a** an 2-Phenylisindol **20** gekommen ist, sodass die Dipyrroloindole **71a** bzw. **72a** entstanden sein könnten (Schema 40).

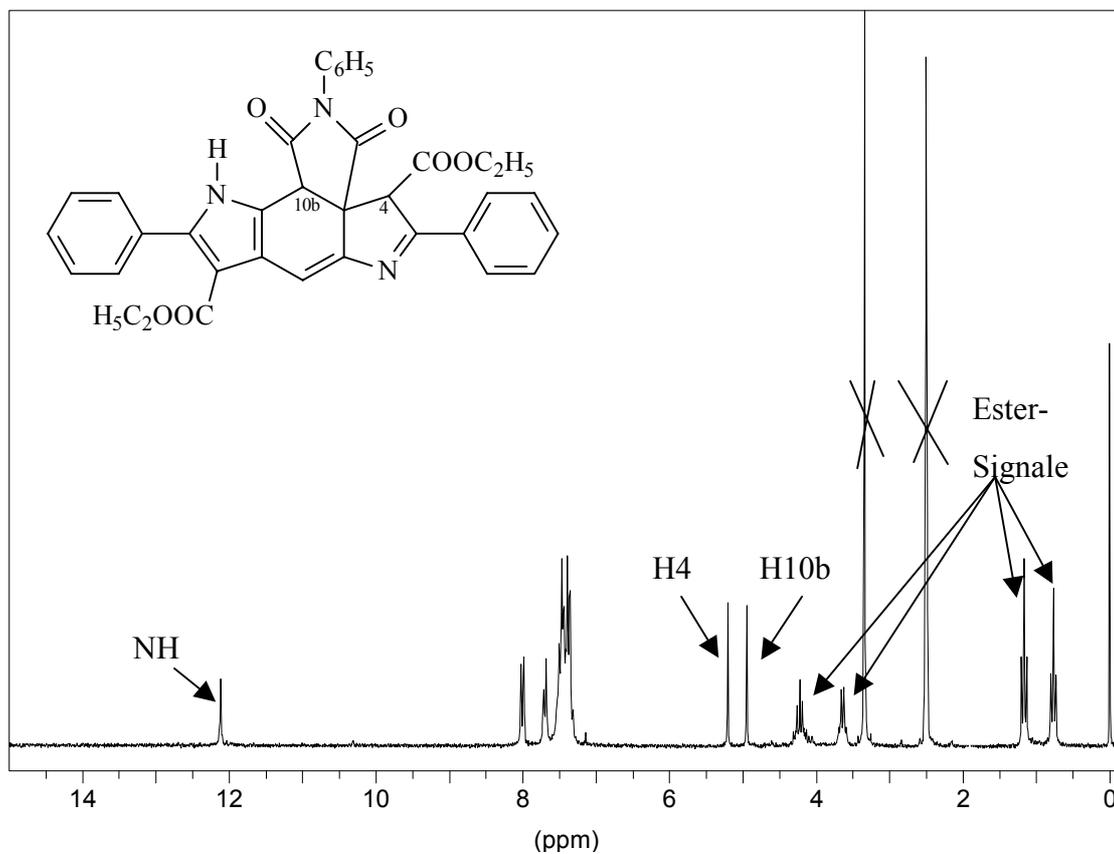


**Schema 40:** Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit 3-Ethylaminocinnamat **68a**

Mit Hilfe von MOPAC wurde, bei Einsatz des semiempirischen Parametersatzes AM1, die Molekülgeometrie und die Bildungsenthalpie (heat of formation,  $\Delta H_f$ ) der Dipyrroloindole **71a** und **72a** berechnet. Dabei stellte sich heraus, dass die Bildung des Dipyrroloindols **71a** energetisch günstiger ist, als die von **72a** ( $\Delta H_f$  für **71a**: 35,887 KJ/mol und  $\Delta H_f$  für **72a**: 266,598 KJ/mol).

Auch das in DMSO aufgenommene  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 23) unterstützt die Annahme, dass das Dipyrroloindol **71a** entstanden ist.

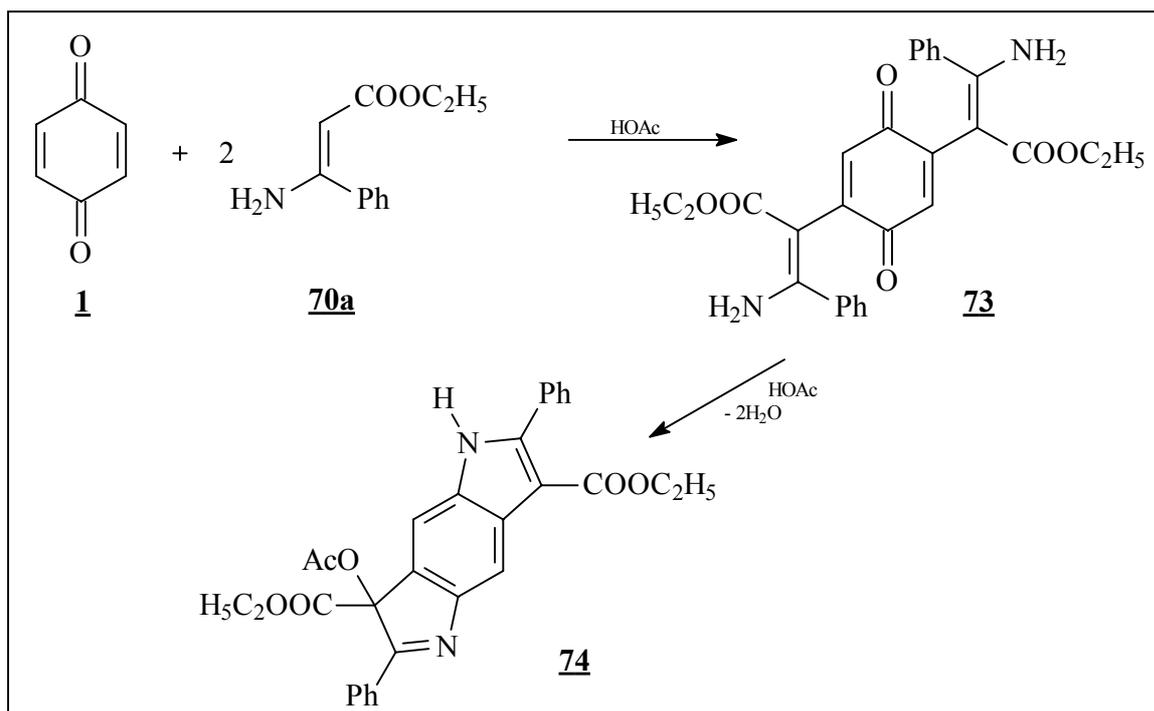
Dazu werden die beiden Singulets bei 5,20 ppm und 4,95 ppm näher betrachtet. Das Signal bei 4,95 ppm kann dem Proton in Position 10b zugeordnet werden. Das Signal vom Proton in Position 4 liegt aufgrund der Abschirmung durch den Ethylester und die Carbonylgruppe zu tiefem Feld verschoben vor. Beim Dipyrroloindol **72a** wäre diese Art der Abschirmung nicht möglich und damit auch nicht die entsprechende Tieffeldverschiebung des Signals.



**Abbildung 23:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum vom Dipyrroloindol **71a** (200MHz, DMSO- $d_6$ )

Anhand dieser Daten kann davon ausgegangen werden, dass das Dipyrroloindol **71a** entstanden ist.

Schon Raileanu et al.<sup>7</sup> führten Untersuchungen durch, bei denen sie 1,4-Benzochinon **1** mit Ethyl-3-aminocinnamat **70a** zur Reaktion brachten. Dabei stellten sie fest, dass es nicht zur Bildung der im Verlauf der Nenitzescu-Reaktion normalerweise entstehenden 5-Hydroxyindole kommt. Stattdessen erfolgt eine trans-Anlagerung von zwei Enaminonen und es bildet sich das Dipyrroloindol **74** unter Essigsäureanlagerung (Schema 41).

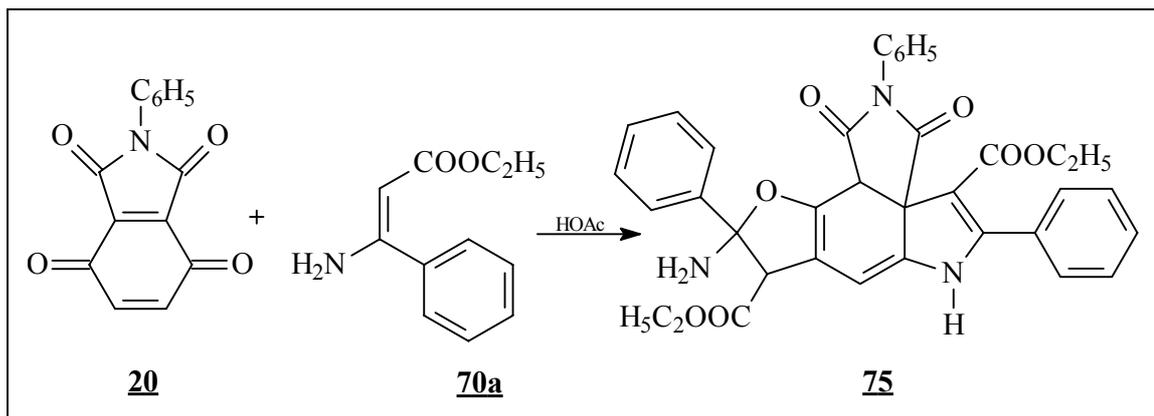


**Schema 41:** Reaktion von 1,4-Benzochinon **1** mit Ethyl-3-aminocinnamat **70a**

Dies unterstützt ebenfalls die Annahme, dass bei der Umsetzung von 2-Phenylisoidol **20** mit Ethyl-3-aminocinnamat **70a** zwei Enaminonmoleküle mit dem Chinon reagiert haben.

Bei der Isolierung des Dipyrroloindols **71a** wurde das Enaminon im Überschuss zugegeben. Um eine Mono-Addition des Enaminons zu erreichen, sollten nun Chinon und Enaminon im Verhältnis 1:1 eingesetzt werden. Als Hauptprodukt konnte zunächst nur das Hydrochinonderivat vom 2-Phenylisoidol **20** zurückgewonnen werden. Die spektroskopischen Daten für das Nebenprodukt ergaben, dass es auch hier zur Anlagerung von zwei Enaminonmolekülen gekommen ist. Allerdings wurde nicht das Dipyrroloindol-Derivat **71a** gebildet.

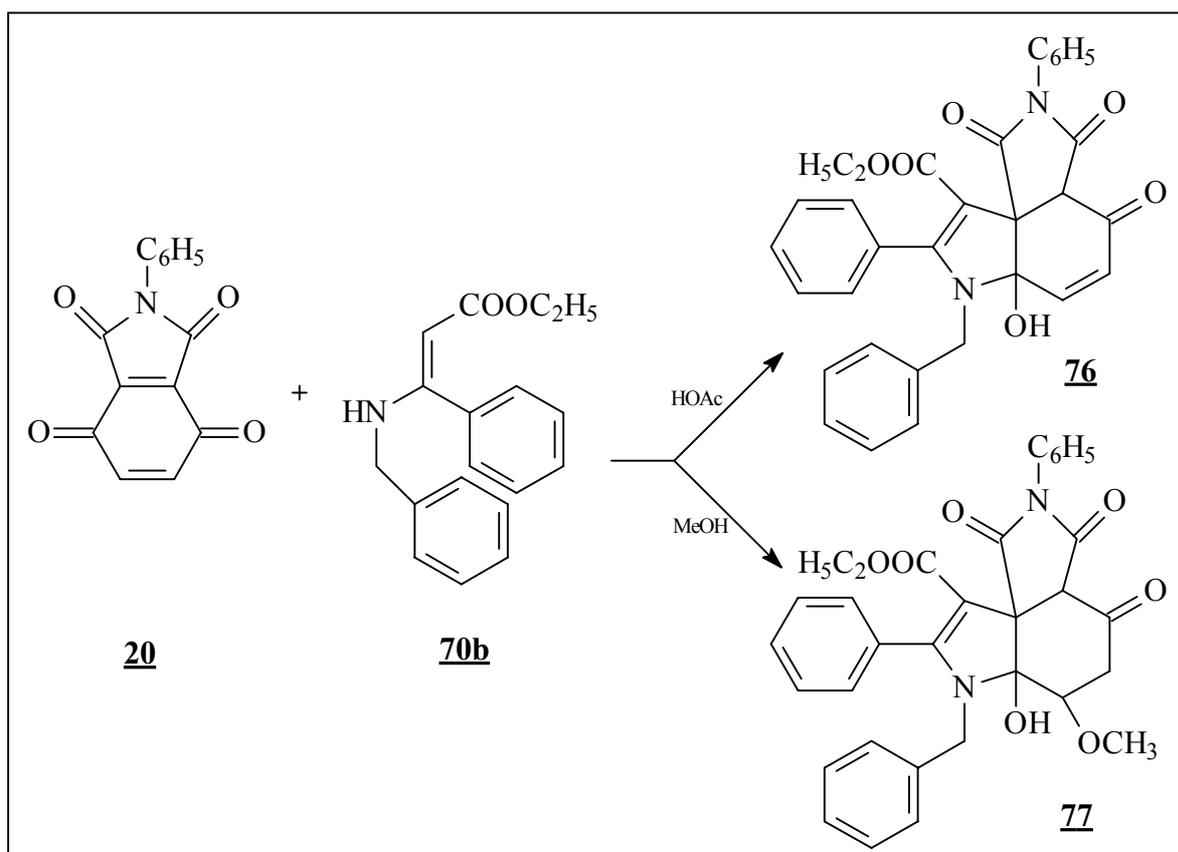
Das Massenspektrum weist einen Molpeak bei  $m/z = 616$  auf. Damit kann angenommen werden, dass bei der Reaktion von 2-Phenylisoidol **20** mit zwei Enaminon-Molekülen **70a** zum einen ein Pyrrolo-Derivat unter Wasserabspaltung gebildet wurde. Zum anderen scheint ein Furan-Derivat unter Einbehaltung der Aminogruppe entstanden zu sein (Schema 42).



**Schema 42:** Umsetzung von 2-Phenylisindol **20** mit Ethyl-3-aminocinnamat **70a** im Verhältnis 1:1

Für die Entstehung des Furano[2,3-*f*]-pyrrolo[2,3-*d*]indols **75** spricht das im Massenspektrum auftretende Signal bei  $m/z = 599$ , das auf die Abspaltung von Ammoniak zurückgeführt werden kann. Im IR-Spektrum ist die Schwingung für die C=N-Gruppe bei  $1694\text{ cm}^{-1}$  nicht mehr zu erkennen. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten die entsprechenden Signale für zwei Ester auf. Bei 4,10 ppm und 3,90 ppm sind zwei Quartetts für die Methylengruppe der Ester und bei 1,20 ppm und 0,99 ppm die Triplets für die Methylgruppe. Bei 6,69 ppm und 4,45 ppm erscheinen die Singulets für die Protonen aus Position 8 bzw. 10b. Auch die drei austauschbaren Signale für die Aminogruppen kommen bei 12,18 ppm, 10,31 ppm und 7,02 ppm zur Resonanz. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind die Triplets für Methylengruppe der Ester bei 59,10 ppm und 58,37 ppm und die Quartetts der Methylgruppen bei 14,03 ppm und 13,90 ppm erkennbar. Bei 61,13 ppm tritt das Singulett für das Spiro-C-Atom in Position 3a in Resonanz, bei 68,26 ppm und 45,93 ppm sind die Dubletts für das C(8)- und C(10b)-Atom und als Singulett ist bei 92,63 ppm das Signal für das C(9)-Atom zu erkennen. Auch die Verbrennungsanalyse entspricht der berechneten Elementarzusammensetzung.

Bei der Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-benzylaminocinnamat **70b** konnte sowohl aus Eisessig als auch aus Methanol ein Produkt isoliert werden. Durch Überprüfung von charakteristischen Signalen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigte sich, dass der aus Eisessig erhaltene Niederschlag **76** mit dem Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48** vergleichbar ist. Das aus Methanol erhaltene Umsetzungsprodukt **77** stimmt mit dem Methanoladdukt **50** überein. Diese Reaktionen erfolgten in Analogie zur Umsetzung mit Aminocrotonaten (Schema 43).

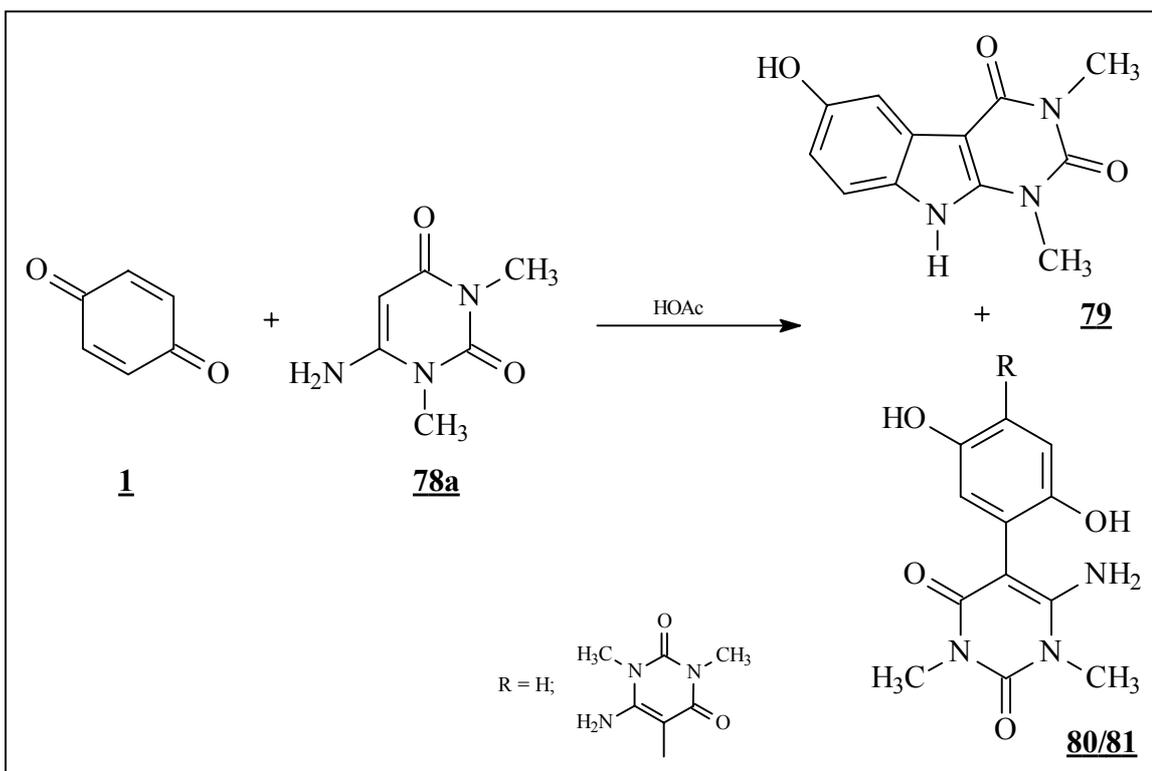


**Schema 43:** Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-benzylaminocinnamat **70b**

## 5.6 Umsetzung mit cyclischen $\beta$ -Ketoenaminen

### 5.6.1 Umsetzung mit 6-Amino-1,3-dimethyluracilen

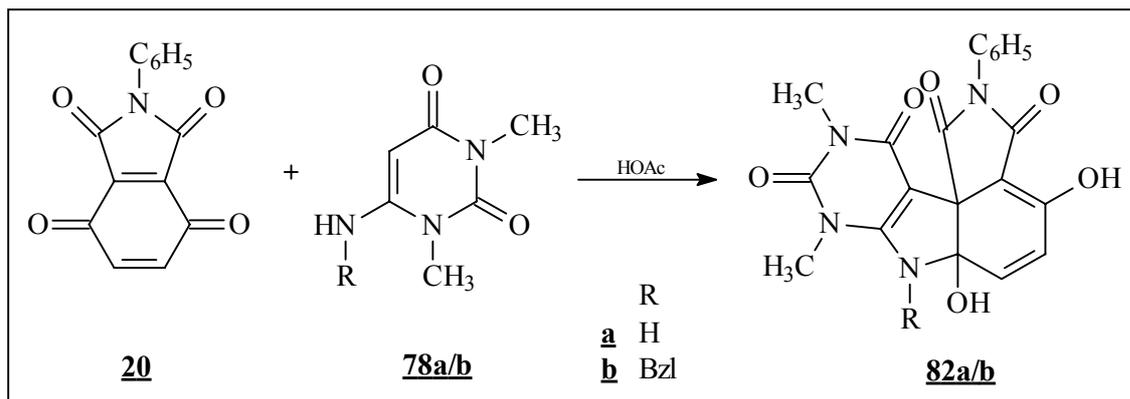
Bernier und Henichart <sup>78</sup> führten die Umsetzung von 1,4-Benzochinon **1** mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **78a** durch. Sie erhielten dabei neben dem Pyrimidoindolderivat **79** auch Mono- und Bishydrochinonaddukte **80/81** (Schema 44).



**Schema 44:** Reaktion von 1,4-Benzochinon **1** mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **78a**

Dies sollte sich auf die Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit den Uracilen **78a/b** übertragen lassen, sodass die entsprechenden Pyrimidoderivate **82a/b** resultieren würden (Schema 45).

<sup>78</sup> J.-L. Bernier, J.-F. Henichart, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4197-4198



**Schema 45:** Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Uracilderivaten **78a/b**

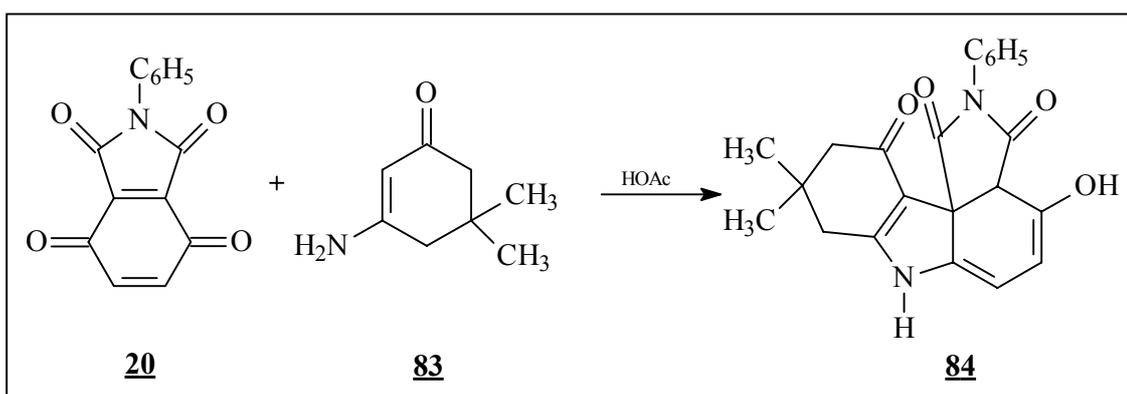
Die Bildung von Bishydrochinonaddukten sollte hingegen aufgrund der Pyrrolokondensation des Chinons unmöglich sein.

Analog zur Umsetzung mit Aminocrotonaten sollten dabei Pyrrolo[3,4-*d*]indole vom Typ **48** entstehen. Die Massenspektren weisen den jeweiligen Molpeak bei  $m/z = 408$  für **82a** bzw.  $m/z = 498$  für **82b** auf. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Reaktionsprodukte erscheint jedoch ein weiteres austauschbares Signal, während das Signal für das Proton in Position 3a nicht mehr auftritt. Dies spricht dafür, dass hier die Pyrimido-Derivate **82a/b** in der Enolform vorliegen, so wie bereits für Pyrrolo[3,4-*d*]indol **61e** in Schema 33 S.54 beschrieben. Das AB-System der Protonen vom C(5) und C(6) liegt tieffeldverschoben vor, sodass nur ein Teil davon zu erkennen ist, während der andere Teil durch die Signale der Protonen des Phenylringes überlagert ist. Diese chemische Verschiebung scheint lösungsmittelabhängig in Pyridin aufzutreten. Da die Pyrimido-Derivate **82a/b** jedoch nur in Pyridin löslich waren, wurde diese Vermutung durch Aufnahme eines Vergleichspektrums vom Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b** bestätigt. Hier war in DMSO ein AB-System zu erkennen, während es in Pyridin zur Tieffeldverschiebung des AB-Systems kam, sodass es teilweise überlagert wurde durch die Signale der Phenylprotonen. Im Benzylderivat **82b** erscheinen die Methylenprotonen des Benzylrestes in zwei getrennten Dubletts mit einer Kopplungskonstanten für geminale Wasserstoffatome von 18,2 Hz. Dies ist mit der durch die Hydroxylgruppe eingeschränkten freien Drehbarkeit des Benzylrestes erklärbar. Dadurch sind die beiden Methylenprotonen nicht mehr äquivalent und treten in Resonanz miteinander.

Auch der hohe Stickstoffgehalt der Pyrimido-Derivate mit 13,72 % für **82a** und 11,24% für **82b** kann mit Hilfe der Elementaranalyse bestätigt werden. Damit kann anhand der spektroskopischen Daten die Bildung der Pyrimido[6,5-*b*]pyrrolo[3,4-*d*]indole **82a/b** unterstützt werden.

### 5.6.2 Umsetzung mit 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enon

Bei der Umsetzung von 2-Phenylisindol **20** und 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enon **83** in Eisessig sollten Pyrrolo[3,4-*d*]indole vom Typ **48** entstehen, vergleichbar zur Reaktion mit Aminocrotonaten. Im Massenspektrum tritt der Molpeak bei  $m/z = 376$  auf. Für analog entstandene Pyrrolo[3,4-*d*]indole vom Typ **48** müsste er um 18 höher liegen. Dies lässt vermuten, dass die Umsetzung nicht wie bisher auf der Stufe des Carbinolamins abbrach, sondern sich unter Wasserabspaltung und Reduzierung das entsprechende Indolderivat gebildet hat. Allerdings sind zwei austauschbare Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO, und das Singulett für das Proton in Position 3a ist bei 5,39 ppm zu erkennen. Dies lässt vermuten, dass die Enolform vom Cyclohexanon[3,2-*b*]pyrrolo[3,4-*d*]indol **84** vorliegt.



**Schema 46:** Umsetzung von 2-Phenylisindol **20** mit 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enon **83**

## 6 Untersuchungen zur Reaktivität von Pyrrolo[3,4-*d*]indolen

Durch Variation der Reaktionsbedingungen bzw. der eingesetzten Edukte sollte die Struktur der Pyrrolo[3,4-*d*]indole vom Typ **48** bzw. **50** modifiziert werden.

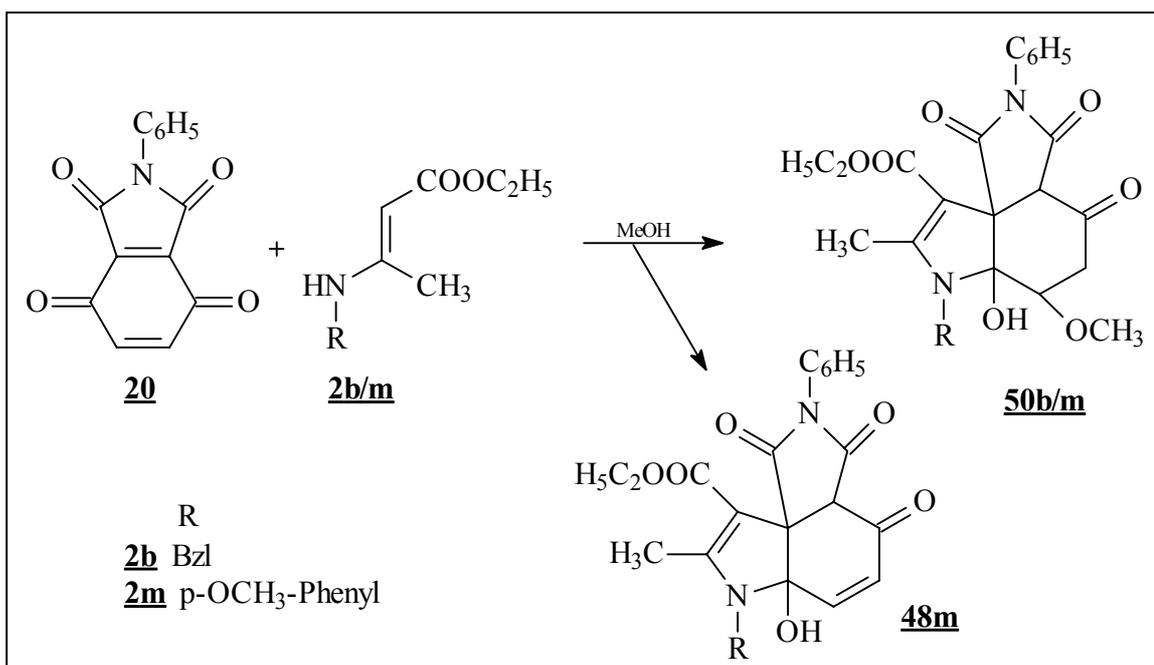
### 6.1 Umsetzung mit Enaminonüberschuss

Aufgrund der wegen der Anlagerung von Methanol offenkundigen Reaktivität der Reaktionsprodukte, sollte durch Einsatz eines Überschusses an Enaminon überprüft werden, ob sich ein weiteres Enaminon-Molekül anlagern lässt. Umgesetzt wurde 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-benzylamino- bzw. (4-methoxyphenylamino)crotonat **2b** bzw. **2m**.

Entgegen der Erwartung reagierte jedoch auch hier Chinon und Enaminon im Verhältnis 1:1.

Wie die spektroskopischen Daten ergaben, lieferte die Reaktion mit Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat **2m** nur die bekannten Pyrrolo[3,4-*d*]indole vom Typ **48m** bzw. **50m**, wie die spektroskopischen Daten ergaben.

Bei der Umsetzung mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** konnte lediglich das Methanoladdukt **50b** isoliert werden. Dies konnte zum einen durch das Massenspektrum bestätigt werden. Hier taucht der Molpeak bei  $m/z = 504$  auf. Für Pyrrolo[3,4-*d*]indole vom Typ **48** läge er bei 472. Die Differenz von 32 spricht für die Anlagerung des Lösungsmittels Methanol. Zum anderen sind auch im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die charakteristischen Signale für Methanoladdukte zu erkennen. Bei 3,38 ppm ist das Signal für die Methoxygruppe zu erkennen und bei 3,71 ppm das Signal vom Proton in Position 6. Es erscheint als Quartett. Bei 2,60-2,49 ppm und 2,37-2,26 ppm kommt jeweils als Dublett eines Dubletts die Protonen vom C(5) mit einer geminalen Kopplungskonstanten von  $J = 19,0$  Hz zur Resonanz. Die vicinale Kopplungskonstante beträgt  $J = 3,2$  Hz.



**Schema 47:** Reaktion von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl- 3-benzylamino- bzw. - (4-methoxyphenylamino)crotonat **2b** bzw. **2m** im Überschuss

## 6.2 Reaktivitätsuntersuchungen von Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48** in Methanol

Es ist naheliegend, dass die Methanol-Addukte vom Typ **50** aus den Pyrrolo[3,4-*d*]indolen **48** durch nucleophile 1,4-Addition von Methanol entstanden sind. Dies sollte hier näher untersucht werden. Variiert wurde die Reaktionszeit und/oder die Temperatur. Einsatz fand das Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]indol-9-carboxylat **48b** bzw. das entsprechende Tolylderivat **48e**.

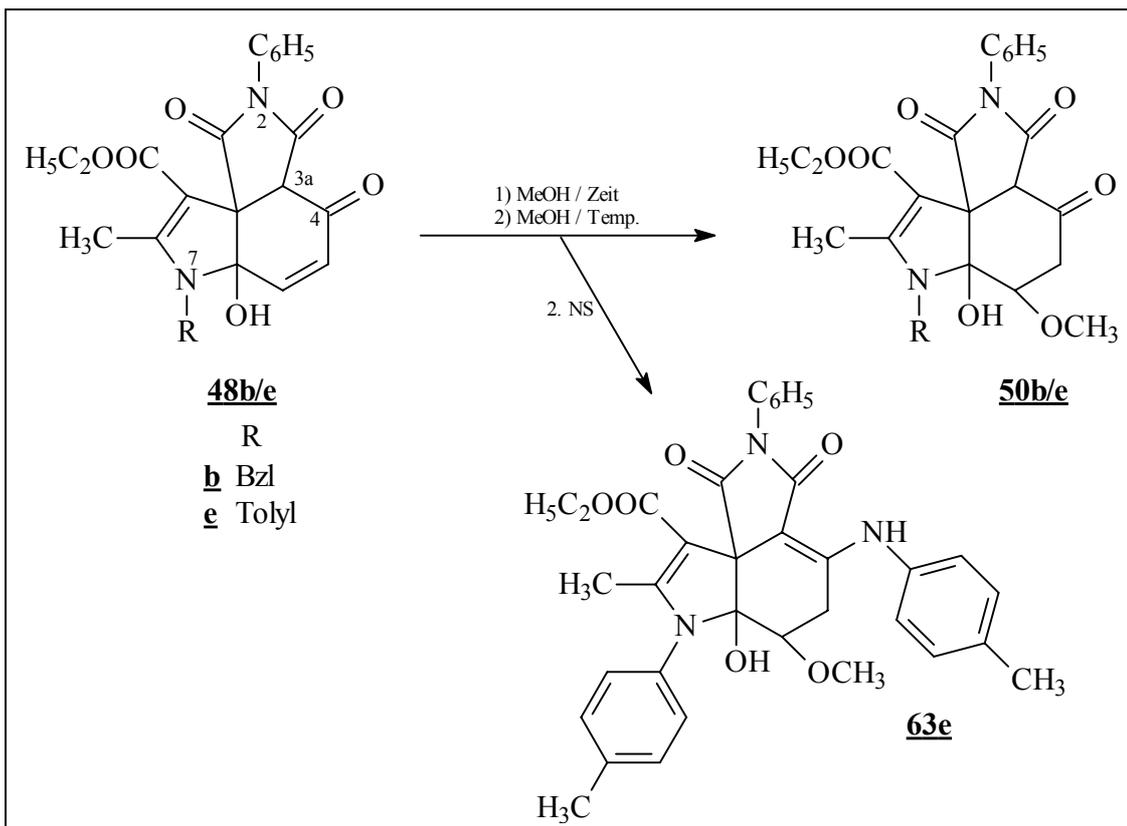
Das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b** konnte in Methanol sowohl durch Erhitzen, als auch durch Erhöhung der Reaktionszeit in das entsprechende Methanoladdukt **50b** überführt werden. Da dieses Produkt bereits spektroskopisch untersucht wurde, konnte hier durch Vergleich der Daten die Bildung des Methanoladduktes **50b** bestätigt werden.

Auch aus dem Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48e** konnte als Hauptprodukt ebenfalls das Methanoladdukt **50e** dargestellt werden. Dies war anhand der charakteristischen Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum analog zum Methanoladdukt **50b** eindeutig zu belegen. Auch im Massenspektrum tritt der um 32 erhöhte Molpeak auf.

Als Nebenprodukt konnte eine Substanz isoliert werden, die in Analogie zum Anisidino-Addukt **63m** (s. S. 58 Schema 35) entstanden ist. Anhand der spektroskopischen Daten konnte dies bestätigt werden. Im IR-Spektrum ist die Bande bei 1731 cm<sup>-1</sup>, die beim Methanoladdukt **50b** der Carbonylgruppe in Position 4 zugeordnet werden kann, nicht mehr zu erkennen. Des Weiteren liegt auch der gefundene Molpeak im Massenspektrum mit  $m/z = 593$  um 89 höher, als für Methanoladdukt **50b** erwartet. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum tritt ein weiteres austauschbares Signal bei 9,46 ppm für die Aminogruppe auf. Im tiefen Feld, in dem Bereich wo aromatische Protonen zur Resonanz kommen, sind mehr Signale zu finden, als für den Phenylring in Position 2 und den p-Tolylring in Position 7 allein nötig wären. Das Signal für das Proton aus Position 3a verschwindet hingegen. Diese Daten belegen, dass es zu einer 1,2-Addition vom Enamin-Stickstoff an den Carbonylkohlenstoff in Position 4 gekommen ist, unter Abspaltung von Acetessigester. Auch die Lösungsmittelanlagerung kann anhand der auftretenden Signale bestätigt werden. Bei

2,89 ppm erscheint das Singulett für die Methoxygruppe. Als Singulett tritt bei 3,24 ppm das Proton vom C(6) auf. Bei 2,81 ppm ist als Dublett das eine Proton aus Position 5 zu erkennen und das zweite Proton in Position 5 als Dublett eines Dubletts bei 2,73 ppm.

Diese Daten belegen die Bildung des Toluidino-Adduktes **63e**, das in Analogie zum Anisidino-Addukt **63m** entstanden ist (Schema 48).



**Schema 48:** Reaktionsuntersuchungen des Pyrrolo[3,4-d]indols **48b/e** in Methanol

Aufgrund dieser Untersuchungen kann angenommen werden, dass die bisher als Nebenprodukte isolierten Methanoladdukte **50** durch Anlagerung von Methanol in 6-Stellung an die Pyrrolo[3,4-d]indole **48** gebildet wurden.

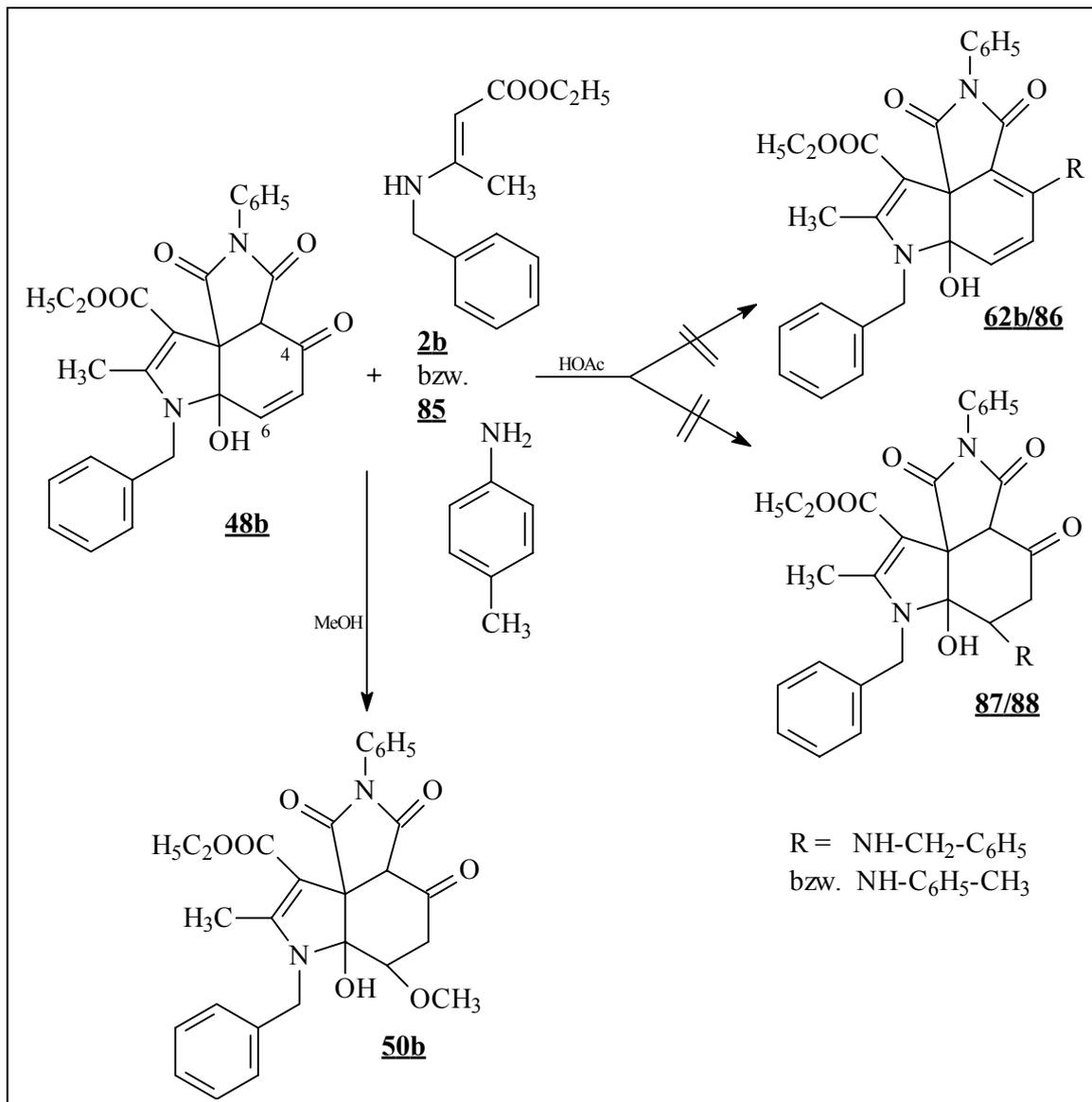
### 6.3 Umsetzung von Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b** mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** bzw. Anisidin **85**

Wie die Bildung der Methanoladdukte **50** zeigt, ist die Position 6 der Pyrrolo[3,4-*d*]indole **48** reaktiv gegenüber Nucleophilen.

Es sollte daher versucht werden, ob eine Anlagerung auch mit anderen nucleophilen Edukten möglich ist.

Zum Einsatz kam das Enaminon Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** bzw. das *p*-Anisidin **85** als primäres Amin, die mit Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b** umgesetzt werden sollten. Der Angriff könnte wie die Methanolanlagerung in Position 6 der Moleküle zu den Strukturen **87/88** erfolgen. Aber auch Position 4 scheint einem Angriff zugänglich zu sein. Analog zur Umsetzung von 2-Phenylisindol **20** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2f** zum Produkt **62f** (s. S.56 Schema 34) könnte auch hier eine Reaktion an der Carbonylgruppe in Position 4 stattfinden. Bei der Umsetzung mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** zur Struktur **62b** würde eine 1,2-Addition vom Enaminstickstoff erfolgen, während der entstehende Acetessigester abgespalten wird. Auch bei der Reaktion mit *p*-Anisidin **85** könnte der Amin-Stickstoff unter Wasserabspaltung mit der Carbonylfunktion in Position 4 reagieren und Produkt **86** liefern.

Bei beiden Umsetzungen in Eisessig konnte allerdings kein Produkt isoliert werden; laut DC-Kontrolle kam es zur Zersetzung. Im Lösungsmittel Methanol hingegen erhielt man ein Produkt, das sich nach Analyse der spektroskopischen Daten jedoch wieder als Methanoladdukt **50b** herausstellte (Schema 49).

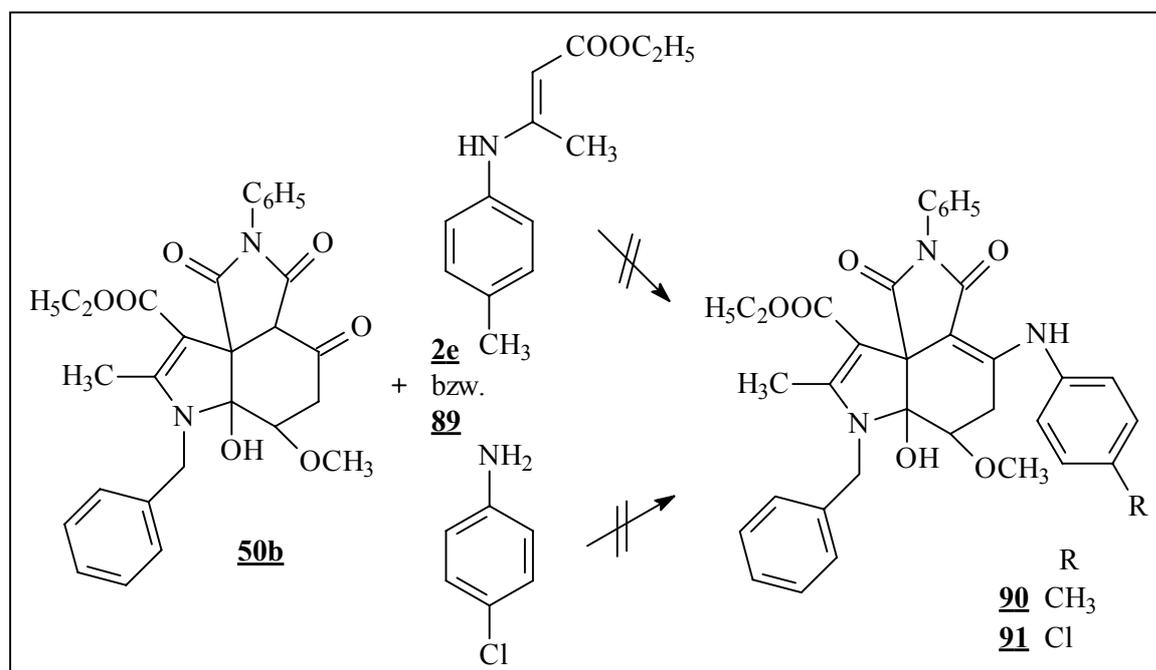


**Schema 49:** Reaktion vom Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b** mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** bzw. p-Anisidin **85** in Eisessig bzw. Methanol

#### 6.4 Umsetzung vom Methanoladdukt **50b** mit p-Chloranilin **89** / Ethyl-3-(4-tolylamino) crotonat **2e**

Durch Einsatz des Methanoladduktes **50b** sollte es bei Umsetzung mit Chloranilin **89** bzw. Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat **2e** gezielt zur Anlagerung in Position 4 des Moleküls kommen, da Position 6 durch die Methanolanlagerung bereits blockiert ist. Auch hier könnte die Carbonylfunktion in Position 4 unter 1,2-Addition mit dem jeweiligen Amin-Stickstoff zu den Produkten **90** bzw. **91** reagieren. Bei der Umsetzung mit Enaminon **2e** käme es dann zur Abspaltung von Acetessigester und bei der Reaktion mit p-Chloranilin **89** von Wasser.

Die Umsetzungen wurden sowohl in Eisessig, als auch in Methanol durchgeführt, unter Variation der Reaktionsbedingungen. Während es in Eisessig laut DC-Kontrolle zur Zersetzung kam, konnte im Lösungsmittel Methanol ein Produkt isoliert werden. Nach Analyse der spektroskopischen Daten wurde jedoch festgestellt, dass hier das eingesetzte Edukt **50b** quantitativ wieder erhalten werden konnte.



**Schema 50:** Reaktion vom Methanoladdukt **50b** mit Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat **2e** bzw. p-Chloranilin **89** in Eisessig bzw. Methanol

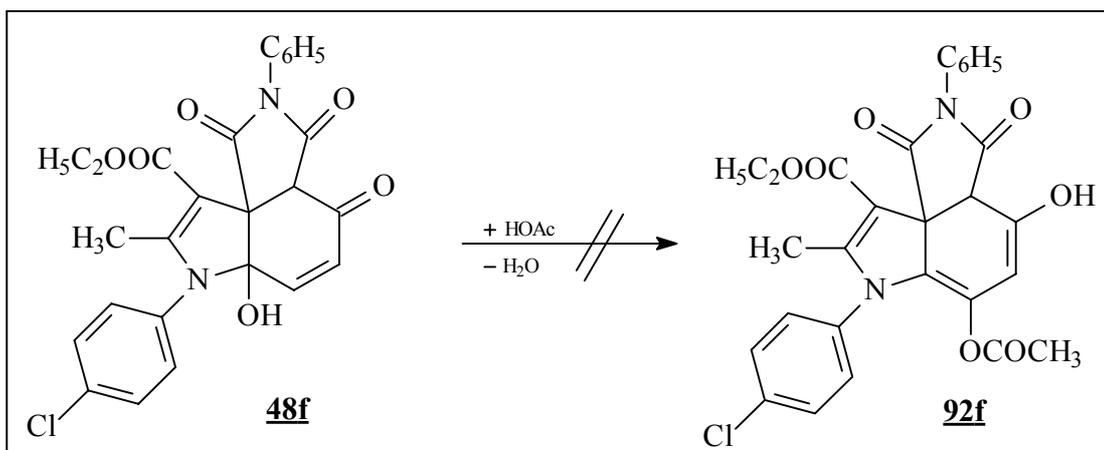
## 6.5 Umsetzung von Pyrrolo[3,4-*d*]indolen **48** in Eisessig

Wie bei den Reaktionsuntersuchungen in Methanol gezeigt werden konnte, ist die Position 6 der Pyrrolo[3,4-*d*]indole **48** reaktiv gegenüber Nukleophilen, sodass Methanoladdukte vom Typ **50** entstehen.

Ob es bei der Umsetzung in Eisessig zu einer ähnlichen Anlagerung an die Pyrrolo[3,4-*d*]indole **48** kommen würde, sollte hier näher untersucht werden.

Zum Einsatz kam das Ethyl-7-(4-chlorphenyl)-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]indol-9-carboxylat **48f**.

Das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f** wurde bei Raumtemperatur in Eisessig gerührt und dann ca. vierzehn Tage stehen gelassen. Dabei sollte sich unter Anlagerung der Acetylgruppe in Position 6 und Abspaltung von Wasser ein Pyrrolo[3,4-*d*]indol vom Typ **92f** bilden (Schema 51).



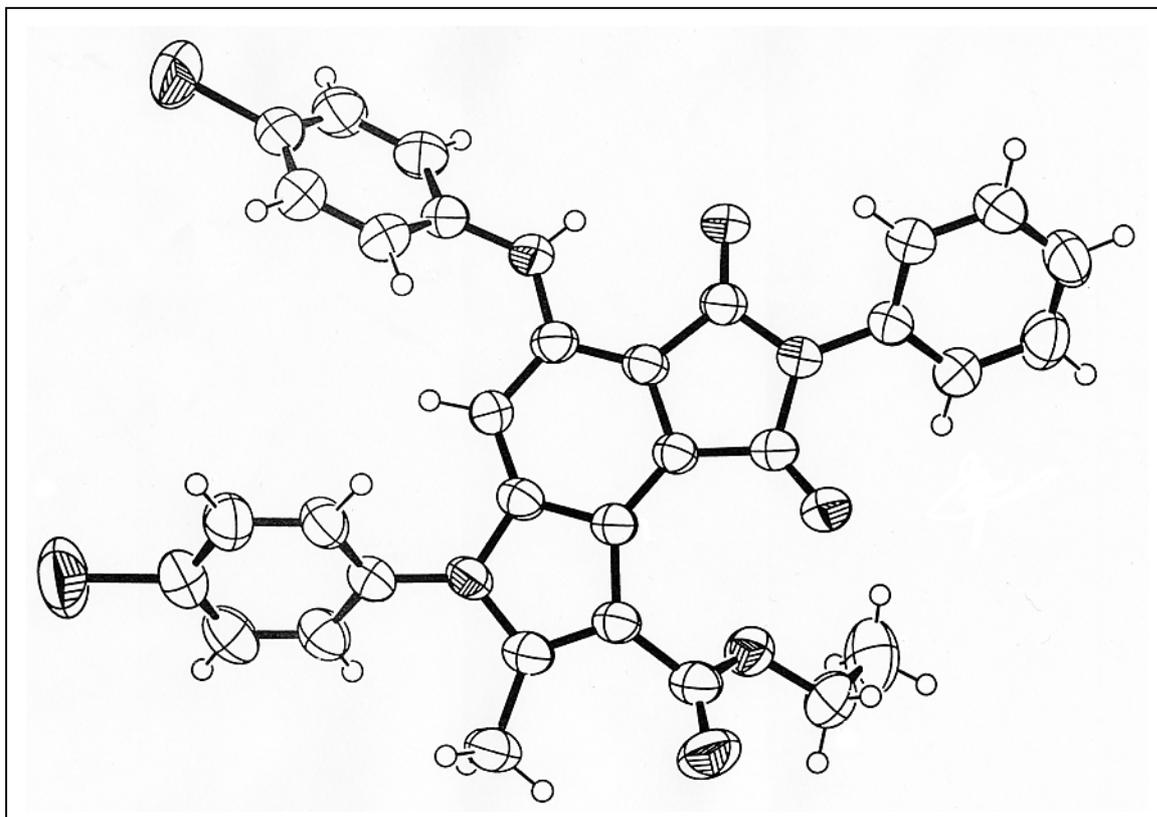
**Schema 51:** Reaktionsuntersuchung vom Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f** in Eisessig

Die spektroskopischen Daten konnten jedoch die Entstehung des Pyrrolo[3,4-*d*]indols vom Typ **92f** nicht bestätigen.

Im Massenspektrum erhält man den Molpeak bei  $m/z = 584$ . Dieser liegt um 85 höher, als für das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **92f** berechnet wurde. Auch das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist nicht die erforderlichen Signale auf. Ein Signal für die Methylgruppe des Acetylrestes ist z.B. nicht zu erkennen. Das Integralverhältnis der Signale im Bereich aromatischer

Protonen entspricht ca. zwanzig Protonen. Dies sind mehr, als für das Pyrrolo[3,4-d]indol **92f** in Erscheinung treten dürften. Auch die Signale für den Ester bei 4,46 ppm und 1,37 ppm sind nicht klar zu erkennen. Dadurch kann angenommen werden, dass das Produkt nicht in reiner Form erhalten wurde. Betrachtet man dazu die DC-Untersuchung, so sind dort zwei rote Flecken direkt übereinander liegend zu erkennen. Damit kann vermutet werden, dass vielleicht ein Isomerengemisch isoliert worden ist. Trotzdem war es nicht möglich, anhand der spektroskopischen Daten die Struktur eindeutig zu bestimmen.

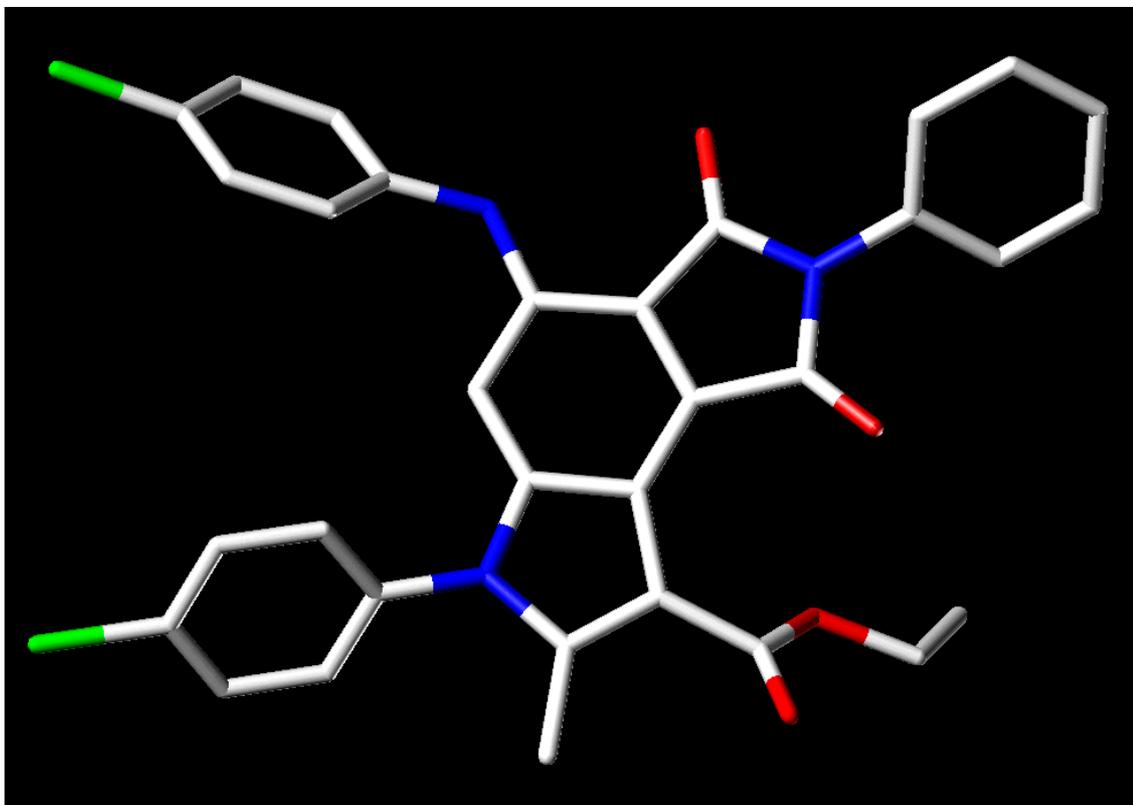
Mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse<sup>79</sup> von ausgewählten Kristallen konnte jedoch die Konstitution **93f** für das eine Isomer ermittelt werden (Abbildung 24 und 25).



**Abbildung 24:** Molekülstruktur vom Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-4-(4-chlorphenylamino)-7-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrrolo[3,4-e]indol-8-carboxylat **93f**

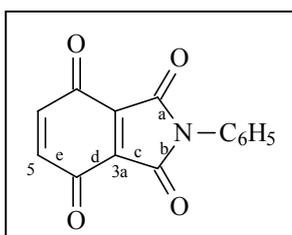
<sup>79</sup> Dr. G. Reiß, Inst. für Anorg. Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Auch hier wurde zur besseren Übersicht zusätzlich zum Kugelmodell für das Pyrrolo[3,4-*e*]indol **93f** (Abbildung 24) ein capped sticks Modell mit Hilfe der ermittelten Werte aus der Röntgenstrukturanalyse dargestellt (Abbildung 25).



**Abbildung 25:** capped sticks Modell von Struktur **93f**  
Kohlenstoff: grau; Sauerstoff: rot; Stickstoff: blau; Chlor: grün

Wie zu erkennen ist, hat auch hier die Carbonylfunktion in Position 4 mit dem Enaminstickstoff reagiert, unter Anlagerung von p-Chloranilin und Abspaltung von Acetessigester. Interessant ist, dass der Pyrrol-Ring nun nicht mehr an Seite *d* des 2-Phenylisoindols **20** anelliert ist, sondern an Seite *e*.



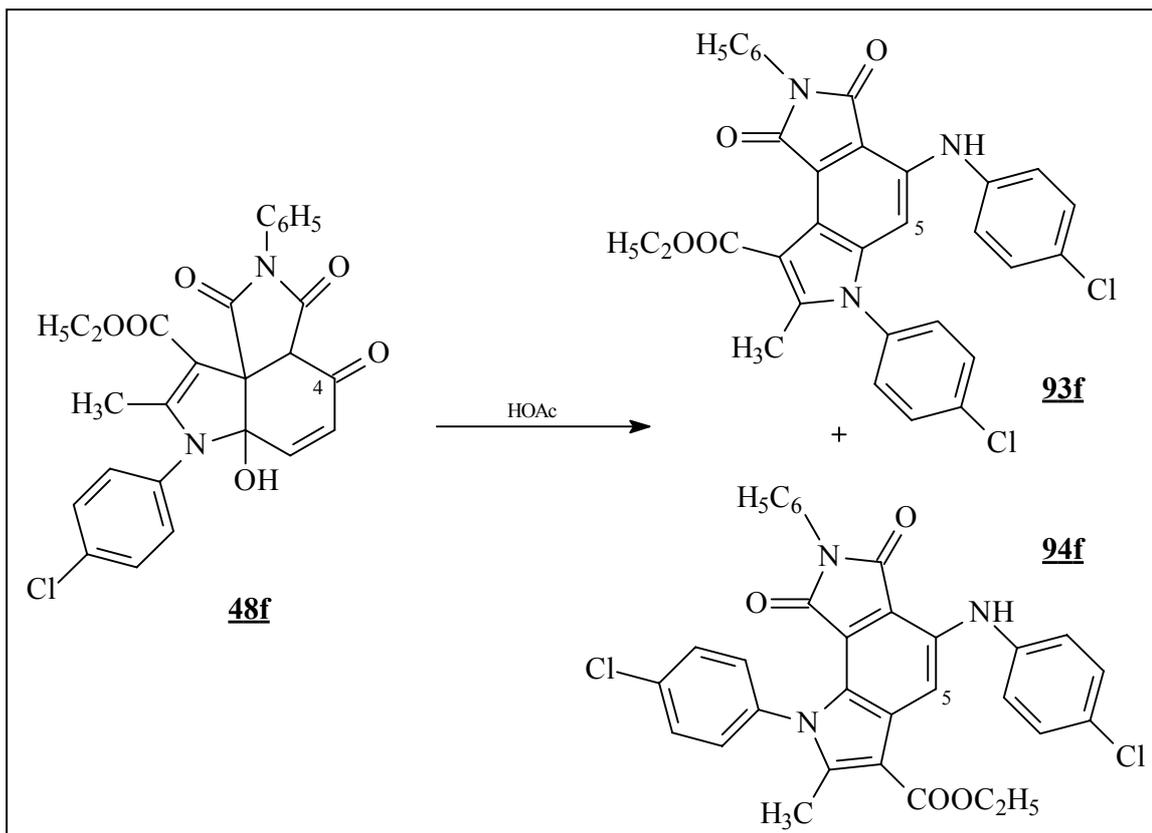
**Abbildung 26:** 2-Phenylisoindol **20**

Mit dieser Struktur ist der im Massenspektrum auftretende Molpeak bei  $m/z = 584$  in Einklang zu bringen. Im IR-Spektrum erkennt man bei  $3376\text{ cm}^{-1}$  die Bande für die Aminogruppe und bei  $1744\text{ cm}^{-1}$ ,  $1713\text{ cm}^{-1}$  und  $1684\text{ cm}^{-1}$  die Banden für Carbonylgruppen. Auch die Verbrennungsanalyse stimmt mit der berechneten Elementaranalyse überein.

Wie bereits erwähnt, weist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu viele Signale für ein Produkt auf. Mit der Vermutung, dass dieses Produkt vielleicht als Isomerengemisch vorliegt, mit einem Haupt- und einem Nebenisomer, sind jedoch alle Signale erklärbar.

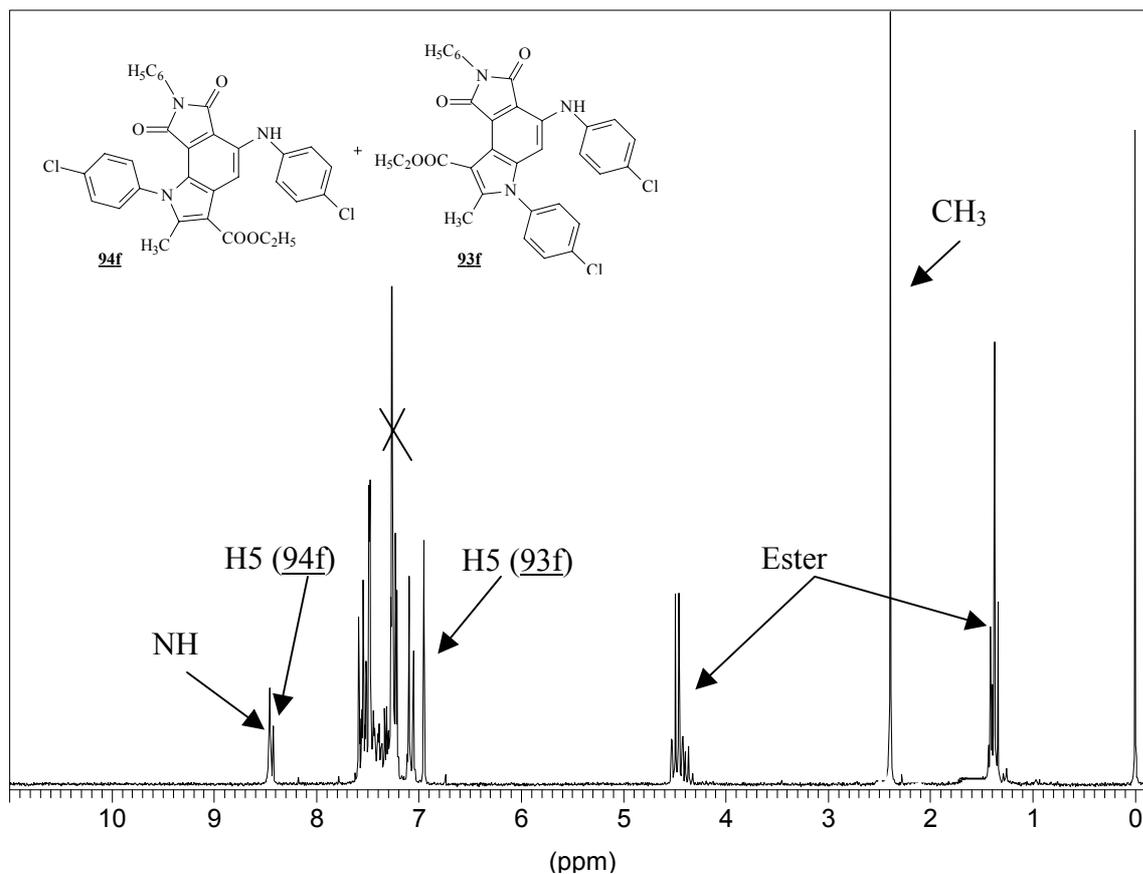
Das bei  $8,45\text{ ppm}$  auftretende austauschbare Signal kann der Aminogruppe zugeordnet werden. Auch die sechszwanzig Protonen im aromatischen Bereich sind mit zwei isomeren Strukturen in Einklang zu bringen. Das nicht deutlich zu erkennende Quartett und Triplet des Esters kann mit Auftreten eines weiteren Estersignals des zweiten Isomers erklärt werden. Bei  $2,39\text{ ppm}$  erscheint das Signal der Methylgruppe auf. Auch die beiden Singulets bei  $8,42\text{ ppm}$  und  $6,95\text{ ppm}$ , die jeweils einem Proton entsprechen, können mit dem Isomerengemisch begründet werden. Diese Signale entsprechen dem Proton in Position 5. Liegt das Produkt wie in der Röntgenanalyse für Pyrrolo[3,4-*e*]indol **93f** dargestellt vor, so kommt das Signal für das Proton in Position 5 bei  $6,95\text{ ppm}$  zur Resonanz. Für das Isomer **94f** wird dieses hingegen zu tieferem Feld verschoben, da es durch die Carbonylgruppe abgeschirmt wird und erscheint bei  $8,42\text{ ppm}$  (Schema 52).

Anhand dieser Daten kann die Entstehung von Pyrrolo[3,4-*e*]indol **93f** bzw. Pyrrolo[3,4-*g*]indol **94f** bestätigt werden.

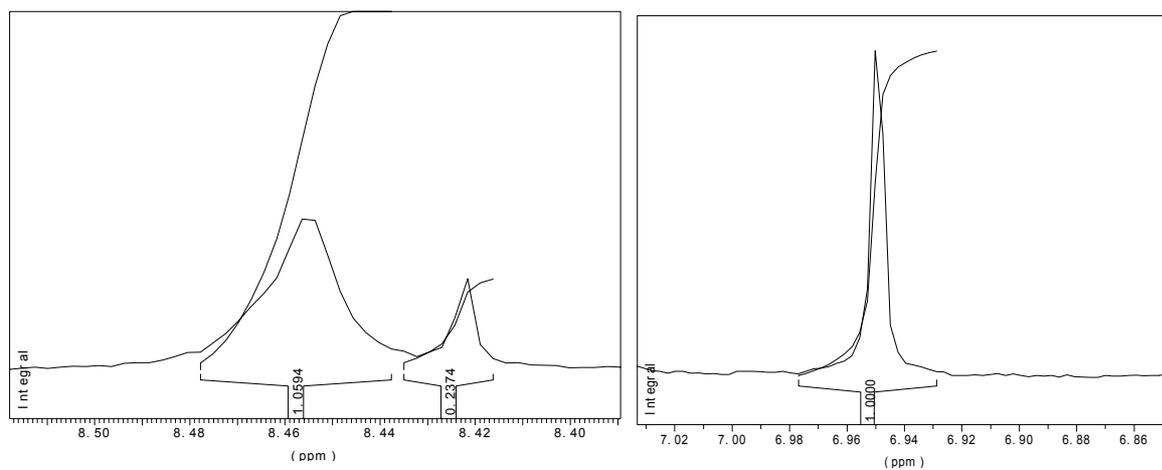


**Schema 52:** Reaktion von Struktur **48f** zu den Produkten **93f** und **94f**

Welches Isomer die Hauptkomponente darstellt, sollte durch Intensitätsvergleich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 27) ermittelt werden. Dazu wurden die beiden Signale für das Proton aus Position 5 näher betrachtet (Ausschnittsvergrößerung in Abbildung 28). Dem Signal bei 6,95 ppm ist laut Integral die Intensität 1 zuzuordnen, während für das Signal bei 8,42 ppm lediglich eine Intensität von 0,24 auftritt. Prozentual gesehen liegen Pyrrolo[3,4-*e*] bzw. [3,4-*g*]indol **93f** bzw. **94f** im Verhältnis 76 zu 24 vor. Damit kann das Pyrrolo[3,4-*e*]indol **93f** als Hauptkomponente und **94f** als Nebenkomponeute des Isomerengemisches angesehen werden.

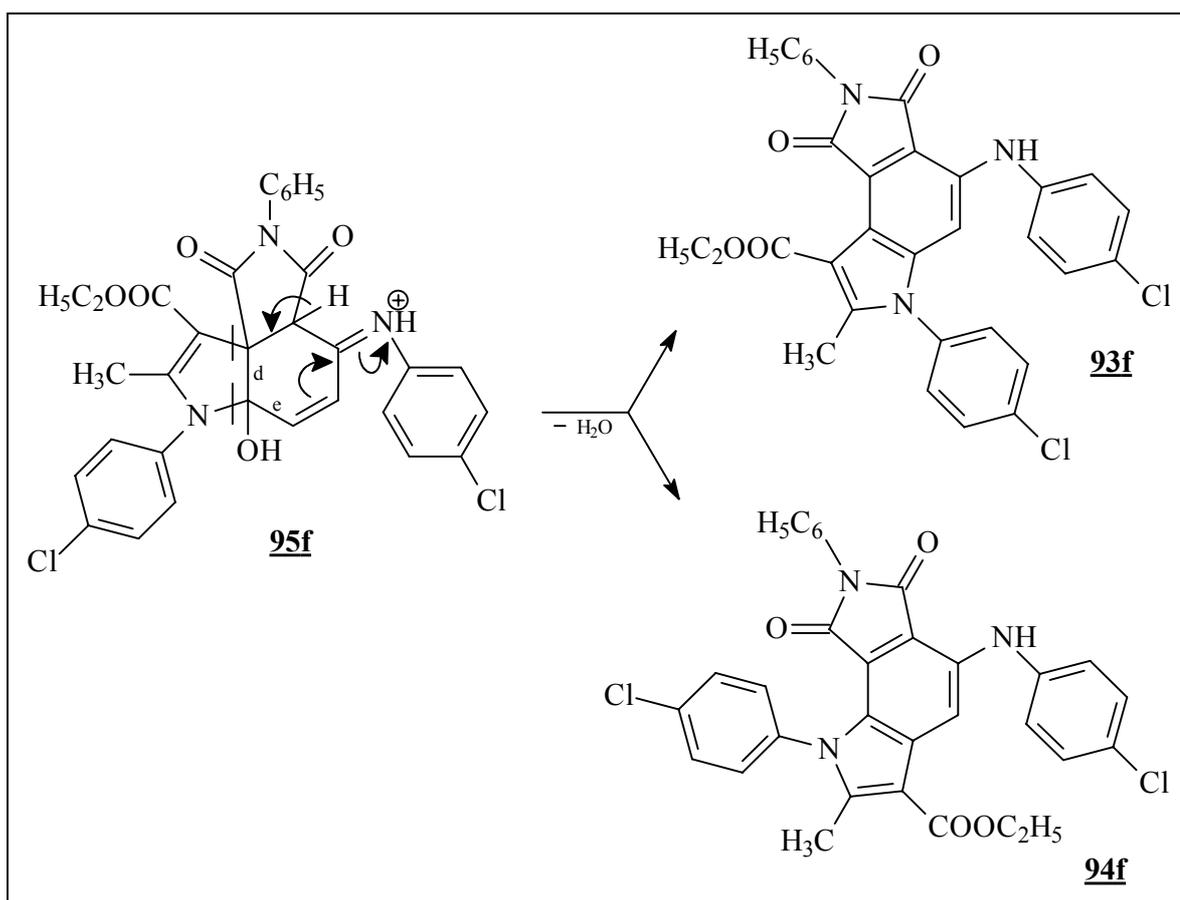


**Abbildung 27:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Isomerengemisch **93f/94f** (200MHz, Chloroform)



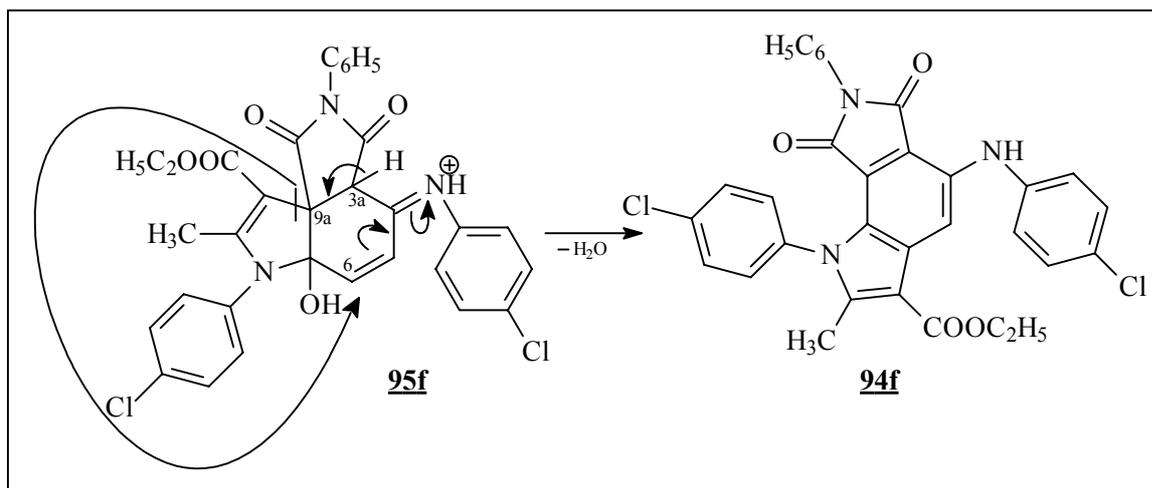
**Abbildung 28:** Ausschnittsvergrößerung des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Isomerengemisches **93f/94f**

Wie die Umlagerung von Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f** zu den Pyrrolo[3,4-*e*] bzw. [3,4-*g*]indolen **93f** bzw. **94f** erfolgte, kann nicht eindeutig geklärt werden, da es nicht möglich war, eventuell auftretende Zwischenprodukte zu isolieren. Nach 1,2-Addition des Enaminon-Stickstoffs an der Carbonylgruppe in Position 4 unter Abspaltung von Acetessigester könnte sich das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **95f** bilden. Dieses scheint sich unter Trennung der Bindungen zwischen Enaminon Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)crotonat **2f** und Chinon 2-Phenylisoindol **20** und Neuverknüpfung an der Seite e des 2-Phenylisoindol **20** zum Pyrrolo[3,4-*e*]indol **93f** umzulagern. Auch für die Umlagerung zum Pyrrolo[3,4-*g*]indol **94f** kann dieser Verlauf vermutet werden, wobei sich das Enaminon hier entgegengesetzt wieder anlagern müsste. Die Aromatisierung zum Benzolring erfolgt dann unter Wasserabspaltung (Schema 53).



**Schema 53:** mögliche Umlagerung des Pyrrolo[3,4-*d*]indols **95f**

Allerdings ist für Pyrrolo[3,4-g]indol **94f** noch eine weitere Möglichkeit in Betracht zu ziehen. Die Abspaltung des aciden Protons aus Position 3a ermöglicht eine Trennung der Bindung am C(9a). Nach Drehung um eine C-N-Einfachbindung kommt es in Position 6 zur neuen Verknüpfung. Unter Wasserabspaltung aromatisiert die Struktur zum Pyrrolo[3,4-g]indol **94f** (Schema 54).



**Schema 54:** mögliche Umlagerungsreaktion zum Pyrrolo[3,4-g]indol **94f**

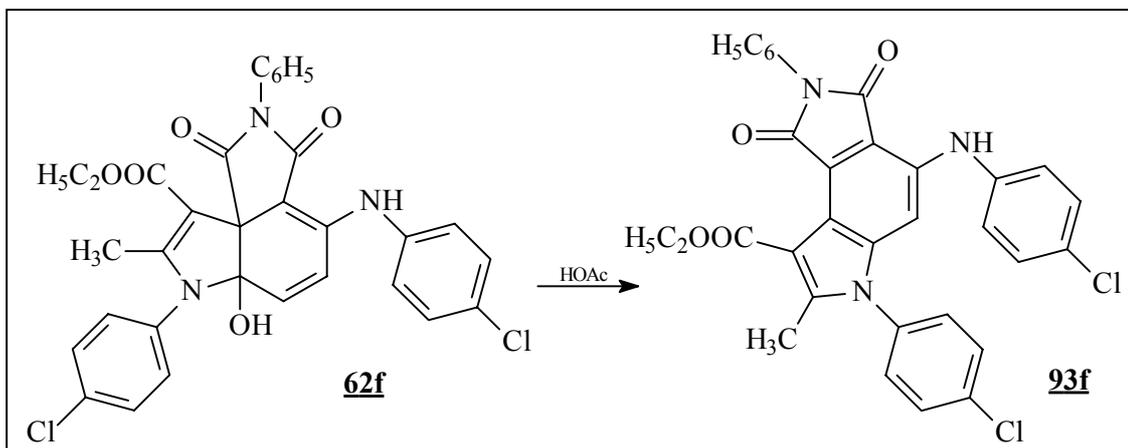
Wie bereits erwähnt, reagierte beim Pyrrolo[3,4-d]indol **48f** die Carbonylfunktion in Position 4 mit dem Enaminstickstoff. Dabei erfolgt die Anlagerung von p-Chloranilin unter Abspaltung von Acetessigester.

Bei der Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)crotonat **2f** war das Pyrrolo[3,4-d]indol **62f** isoliert worden (s. Schema 34 S. 56), bei dem die Carbonylfunktion analog reagiert hatte.

Hier stellte sich nun die Frage, ob auch das Pyrrolo[3,4-d]indol **62f** zum Pyrrolo[3,4-e] bzw. [3,4-g]indol **93f** bzw. **94f** umgelagert werden könnte.

Durch Vergleich der spektroskopischen Daten des Reaktionsproduktes aus Eisessig mit denen von **93f** bzw. **94f** konnte bestätigt werden, dass es auch hier zur Umlagerung gekommen ist. Allerdings erhält man kein Isomerengemisch, sondern hier konnte das Pyrrolo[3,4-e]indol-Isomer **93f** in reiner Form isoliert werden (Schema 55). Dies wird

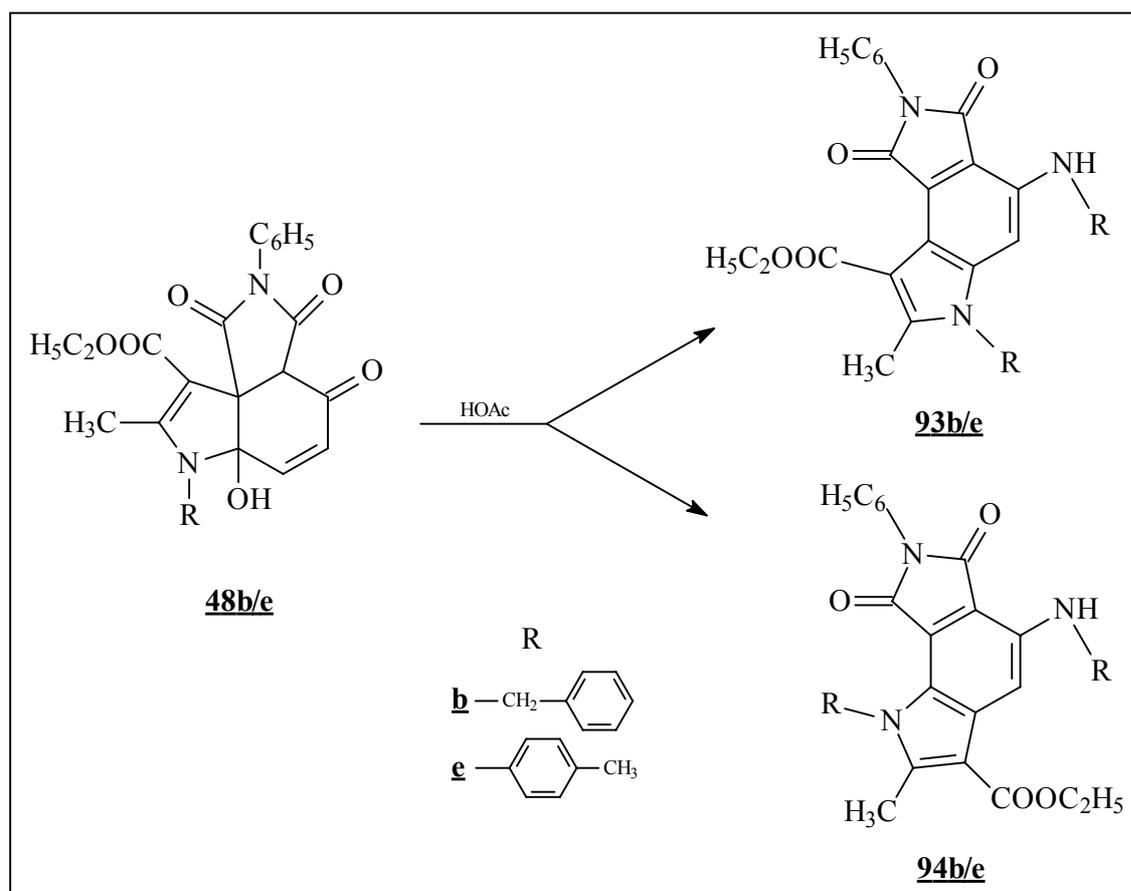
durch entsprechende Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigt. Das Proton in Position 5 ist im hohen Feld bei 6,95 ppm zu erkennen. Auch das Quartett bei 4,46 ppm und das Triplet bei 1,37 ppm für den Ester ist hier nicht durch ein weiteres Estersignal überlagert. Im aromatischen Bereich treten nur die Signale für die Protonen eines Isomers auf.



**Schema 55:** Umsetzung des Pyrrolo[3,4-*d*]indols **62f** zu Pyrrolo[3,4-*e*]indol **93f**

Ob es auch bei anderen Pyrrolo[3,4-*d*]indolen zu einer analogen Umlagerung kommt, sollte durch entsprechende Behandlung der Pyrrolo[3,4-*d*]indole **48b** und **48e** in Eisessig überprüft werden.

Bei den Produkten beider Umsetzungen taucht im Massenspektrum der jeweils für die analoge Struktur **93/94** zutreffende Molpeak bei  $m/z = 543$  auf (Schema 56).

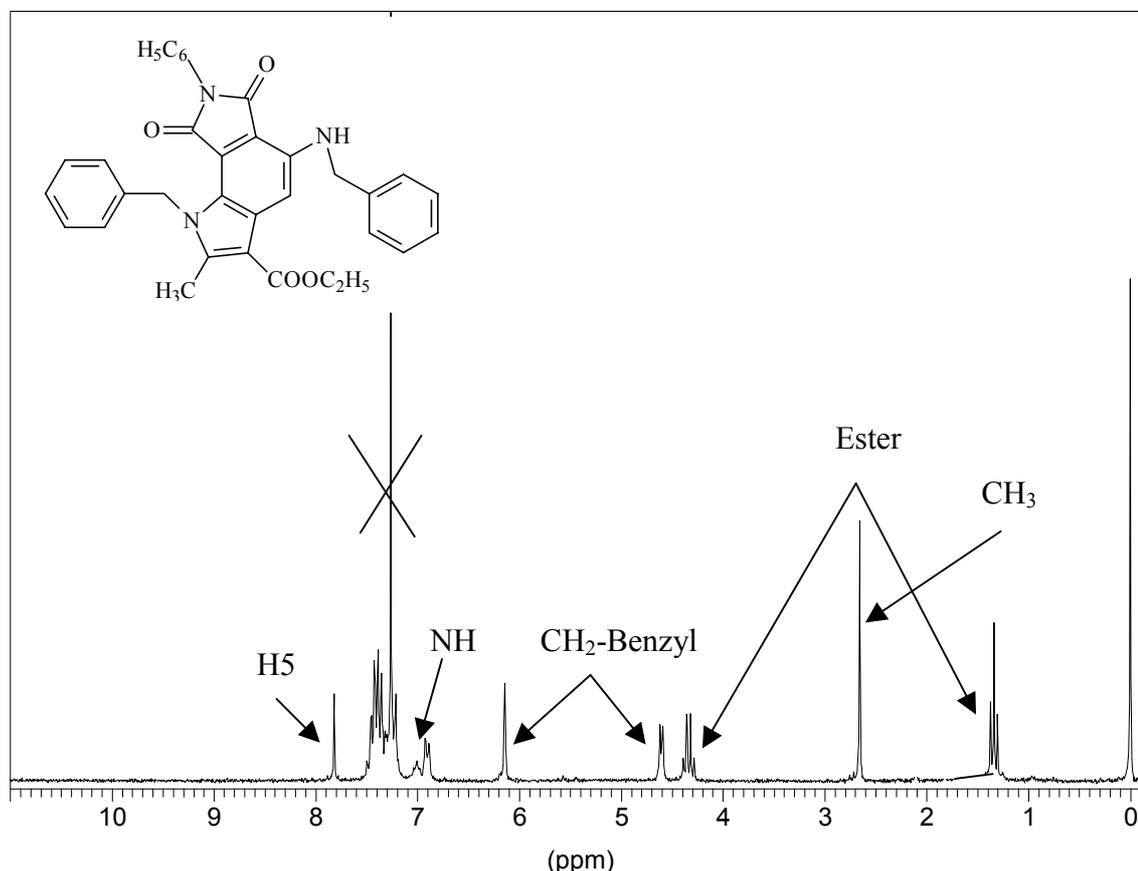


**Schema 56:** Umlagerung der Pyrrolo[3,4-*d*]indole **48b/e** zu den Pyrrolo[3,4-*e*] bzw. [3,4-*g*]indolen **93b/e** bzw. **94b/e**

Welches der beiden Isomere **93b/e** bzw. **94b/e** entstanden ist, konnte durch Analyse des entsprechenden <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums geklärt werden.

Für das Isomer aus der Umlagerung mit Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b** weist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die folgenden Signale auf: Bei 7,01 ppm ist ein austauschbares Signal zu erkennen, das der Aminogruppe zugeordnet werden kann. Das Quartett des Esters tritt bei 4,33 ppm und das Triplet bei 1,34 ppm auf. Die Signale für die Methylengruppen der beiden Benzylreste sind als Singulett bei 6,14 ppm und als Dublett bei 4,60 ppm zu erkennen. Da die eine Benzylgruppe in Resonanz mit dem Aminproton steht, erfolgt die Aufspaltung zum Dublett mit einer vicinalen Kopplungskonstanten von  $J = 5,59$  Hz. Nach D<sub>2</sub>O-Zusatz geht das zum Dublett aufgespaltene Signal in ein Singulett über. Bei 7,82 ppm ist ein Singulett, das dem

Proton in Position 5 entspricht. Diese Tieffeldverschiebung deutet auf die Entstehung des Isomers Pyrrolo[3,4-g]indol **94b** hin (Abbildung 29).



**Abbildung 29:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum vom Pyrrolo[3,4-g]indol **94b** (200MHz, Chloroform)

Bei der Umsetzung vom Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48e** erhält man, analog zur Reaktion mit Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f**, ebenfalls ein Isomerengemisch. Dies konnte anhand der im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auftretenden Singulets für das Proton in Position 5 bei 7,02 ppm und 8,39 ppm festgestellt werden. In diesem Fall war es jedoch möglich, mit Hilfe einer präparativen DC ein Isomer in reiner Form abzutrennen. Isoliert wurde das Isomer Pyrrolo[3,4-g]indol **94e**, was durch das alleinige Auftreten des tieffeldverschobenen Singulets bei 8,39 ppm für das Proton in Position 5 bestätigt wird.

## 6.6 Umsetzung von Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b** in Acetanhydrid

Bei der Umsetzung von Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]indol-9-carboxylat **48b** in Acetanhydrid erhielt man ein Produkt, das mit den bisher erhaltenen Reaktionsprodukten nicht vergleichbar war. Die Umsetzung wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt, sowohl unter Erwärmung, als auch bei Raumtemperatur unter Zusatz katalytischer Mengen von Pyridin. Laut spektroskopischer Daten ist jedoch bei beiden Reaktionen das gleiche Produkt entstanden.

Im Massenspektrum, das mit der "Fast-Atom-Bombardment" Methode in einer 3-Nitrobenzylalkohol-Matrix aufgenommen wurde, erhält man den Molpeak bei  $m/z=395$ . Das IR-Spektrum weist bei  $3463\text{ cm}^{-1}$  eine breite, schwache Bande auf, die auf eine Hydroxylgruppe hinweisen könnte. Bei  $1775\text{ cm}^{-1}$  erkennt man eine scharfe Bande, die einem Ester oder einem Anhydrid zugeordnet werden könnte. Eine weitere Bande für eine Carbonylfunktion ist bei  $1719\text{ cm}^{-1}$ . Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist bei 12,75 ppm ein austauschbares Signal zu erkennen, das unter Berücksichtigung des IR-Spektrums einer Hydroxylgruppe zugeordnet werden kann. Bei 7,37-7,02 ppm erscheinen die Signale der fünf Protonen des Benzylrestes. Zwei Dublett-Signale sind bei 7,62 ppm und 6,96 ppm zu erkennen. Bei 5,56 ppm ist ein Singulett, das der Methylengruppe des Benzylrestes zugeordnet werden kann. Das Quartett des Esters erscheint bei 4,20 ppm und das Triplett bei 1,27 ppm. Bei 2,62 ppm und 2,22 ppm treten zwei Singulett in Resonanz, die einer Methylgruppe und einem Acetylrest entsprechen könnten (Abbildung 30).

Unter Berücksichtigung der spektroskopischen Daten lassen sich zwei Produkte, **96** bzw. **97**, formulieren, die unter diesen Bedingungen möglicherweise entstanden sind (Schema 57).

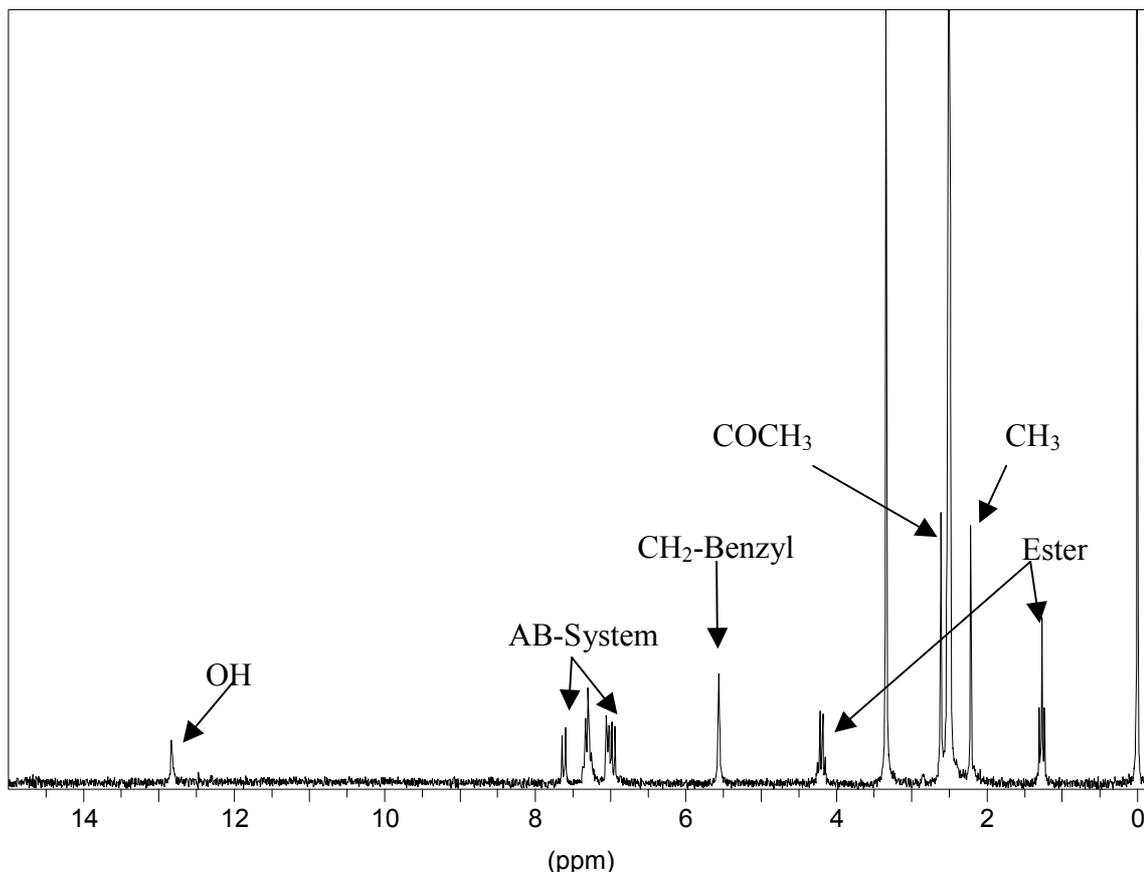
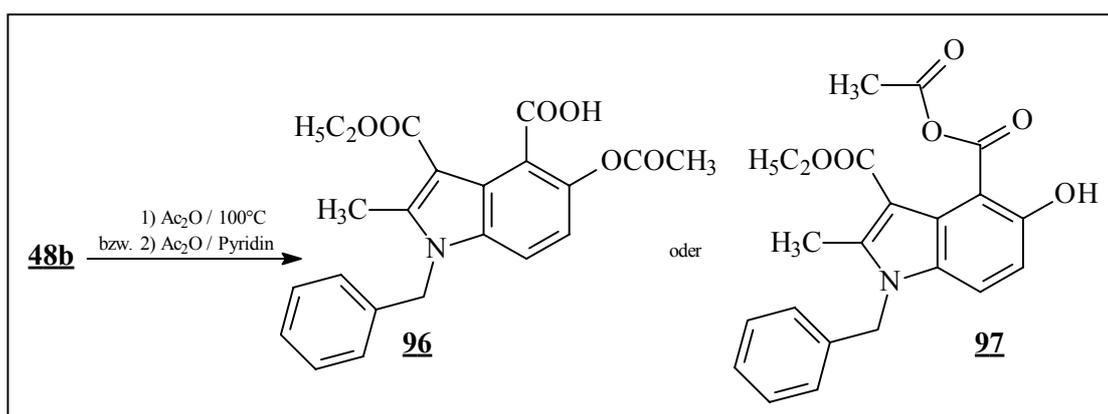
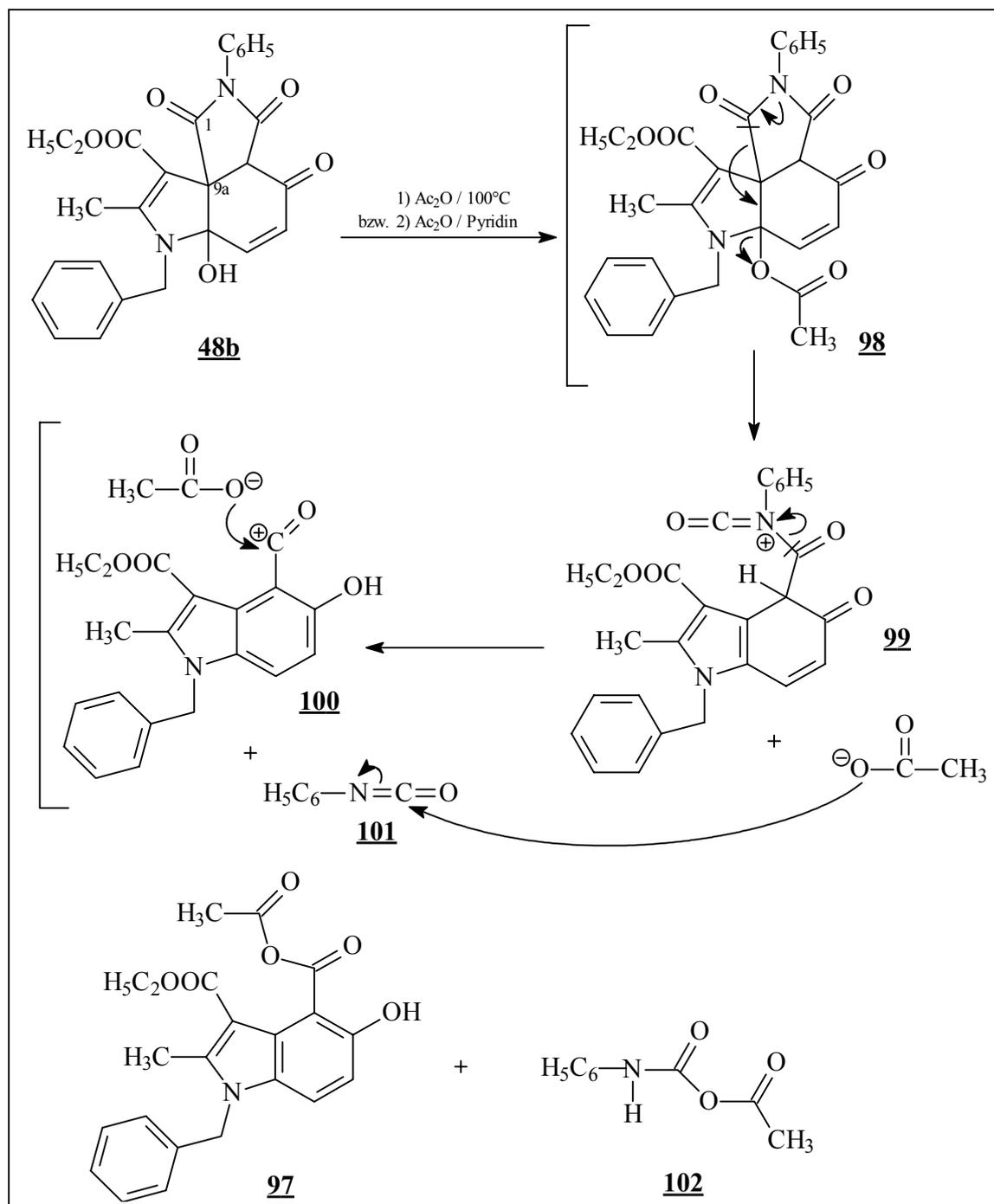


Abbildung 30:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum vom Produkt **96/97** (200MHz, DMSO- $d_6$ )



Schema 57: Möglicherweise entstandene Produkte **96** bzw. **97** aus der Umsetzung mit Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b**

Das Anhydrid **97** könnte dabei nach folgendem Reaktionsmechanismus entstanden sein (Schema 58).

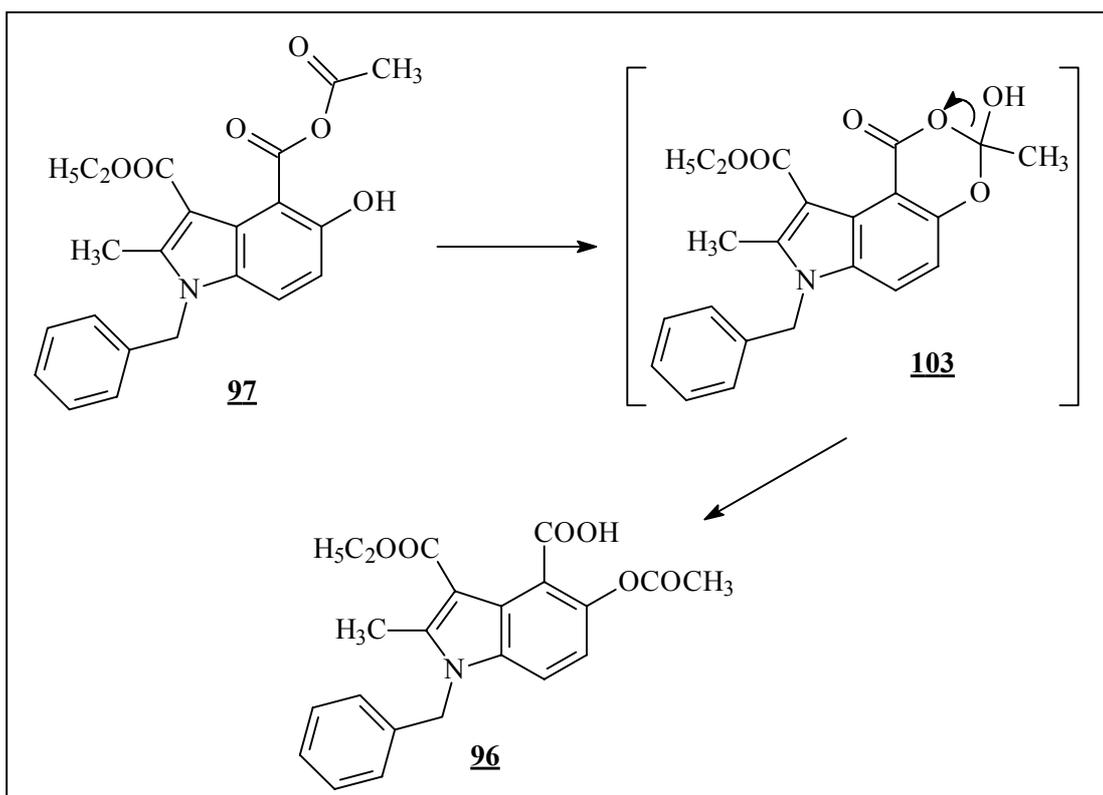


**Schema 58:** möglicher Mechanismus zur Bildung von Produkt **97**

In Acetanhydrid kommt es zur Abspaltung der acetylierten Hydroxylgruppe von **98**. Aufgrund der Aromatisierungstendenz kommt es zur Auftrennung der Bindung zwischen Position 1 und 9a. Nach Abspaltung des Isocyanatobenzens **101** kommt es zur

Anlagerung des Acetatansions an das entstandene Kation **100** unter Bildung des Anhydrids **97**. Das abgespaltene Isocyanatobenzen **101** reagiert ebenfalls mit den Acetatationen zum Acetylphenylcarbammat **102**. Während das Anhydrid **97** als Niederschlag erhalten wird, scheint das Acetylphenylcarbammat **102** in Lösung zu verbleiben.

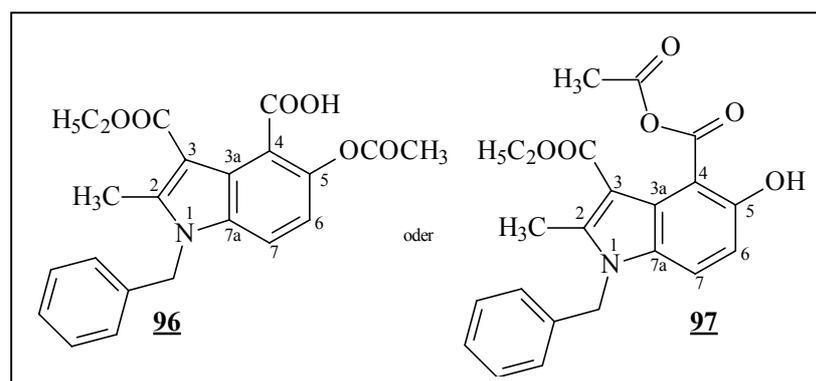
Das Indol **96** könnte sich dabei aus dem Anhydrid **97** nach folgendem Mechanismus gebildet haben (Schema 59).



**Schema 59:** Mögliche Umlagerung vom Anhydrid **97** zum Indol **96**

Das Anhydrid **97** geht unter Bildung eines cyclischen Zwischenproduktes **103** und Acylwanderung in das Indol **96** über.

Auch das in DMSO aufgenommene  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ließ keinen weiteren Rückschluss zu, welche der beiden Strukturen entstanden sein könnte. Im tiefen Feld sind drei Singulets bei 169,26 ppm, 166,83 ppm und 164,45 ppm für die Carbonylfunktionen zu erkennen. Bei 144,87 ppm, 142,75 ppm und 136,82 ppm erscheinen die Singulets für die C-Atome aus Position 5, 4 und 2. Im aromatischen Bereich sind die Signale für den Benzylrest zu erkennen. Die C-Atome aus Position 7a und 3a kommen bei 122,25 ppm und 119,32 ppm zur Resonanz. Jeweils als Dublett ist das C(6) und das C(7) bei 117,08 ppm und 112,22 ppm zu erkennen. Das Singulett bei 105,35 ppm ist dem C(3) zuzuordnen. Als Triplet und Quartett kommen im hohen Feld die Signale des Esters zur Resonanz. Das Triplet der Methylengruppe des Benzylrestes ist bei 46,04 ppm, als Quartett tritt bei 20,55 ppm die Methoxygruppe auf und bei 11,41 ppm die Methylgruppe aus Position 2.



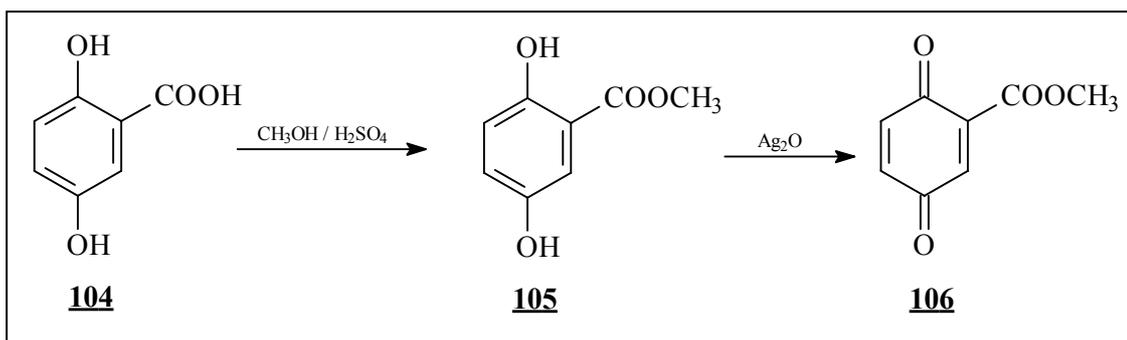
**Abbildung 31:** Indol 96 und Anhydrid 97

Da alle Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums beiden Strukturen zugeordnet werden können, war die Entscheidung, welche Struktur entstanden ist, auf diesem Weg nicht möglich.

Deshalb wurde versucht, eine der beiden Verbindungen im Rahmen einer Gegensynthese darzustellen.

### 6.6.1 Gegensynthese der isomeren Indole 96 oder 97

Für die Gegensynthese sollte als Chinonkomponente das 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 106 zum Einsatz kommen. Als Ausgangsverbindung zur Darstellung diente Gentisinsäure 104, die durch eine säurekatalysierte Veresterung mit Methanol in den Gentisinsäuremethylester 105 überführt wurde <sup>80</sup>. Die anschließende Oxidation wurde mit Silber(I)oxid in absolutem Benzen durchgeführt <sup>81</sup> (Schema 60).



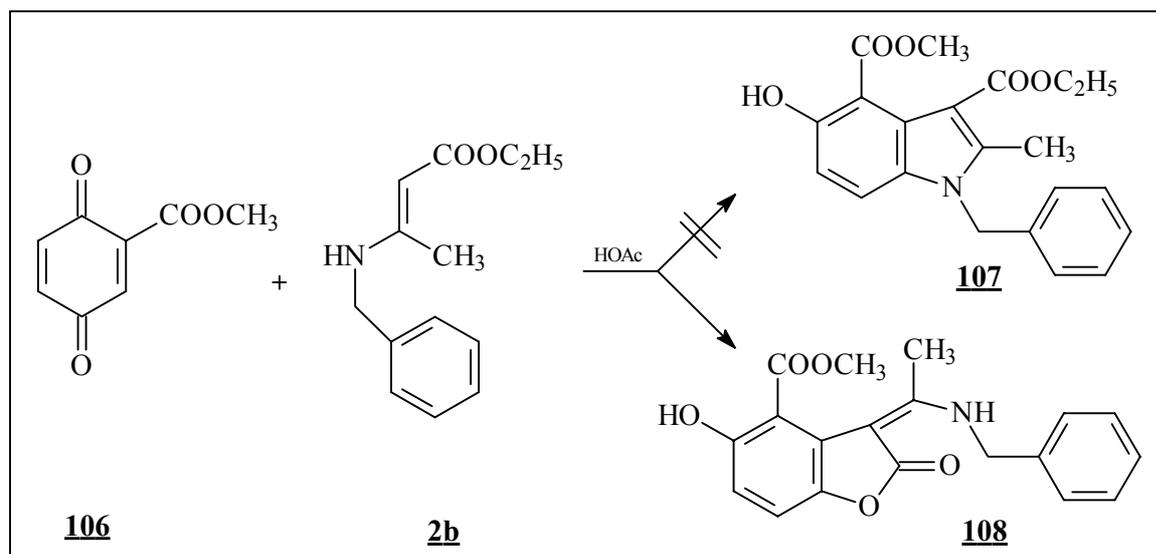
**Schema 60:** Darstellung des 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinons 106

Das 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon 106 wurde mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat 2b im Rahmen einer "normalen" Nenitzescu-Reaktion in Eisessig umgesetzt. Dabei sollte das 5-Hydroxyindol 107 entstehen. Bei Analyse der spektroskopischen Daten konnte dieses jedoch nicht bestätigt werden. Im Massenspektrum erhält man den Molpeak bei  $m/z = 339$ . Dieser Wert ist um 28 niedriger, als erwartet. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist bei 7,18 ppm und 6,69 ppm jeweils ein Dublett auf. Dieses AB-System wird durch die Protonen in Position 6 und 7 verursacht. Bei 4,66 ppm tritt das Signal für die Methylenprotonen des Benzylrestes auf. Da es in Resonanz zum Aminoproton steht, erfolgt die Aufspaltung zum Dublett. Nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Zusatz erscheint das zum Dublett aufgespaltene Signal nur noch als Singulett. Bei 3,80 ppm und 2,10 ppm sind zwei Singulett zu erkennen, die der Methoxygruppe und einer weiteren Methylgruppe zugeordnet werden können. Die Signale des Ethylesters treten jedoch nicht in Erscheinung.

<sup>80</sup> *Organikum*, 20. Auflage, VEB deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1996, 441

<sup>81</sup> J. Cason, *Org. Reactions* 1948, 4, 355

Anhand dieser Daten lässt sich Benzofurano-Derivat **108** formulieren, das bei dieser Umsetzung entstanden ist (Schema 61).

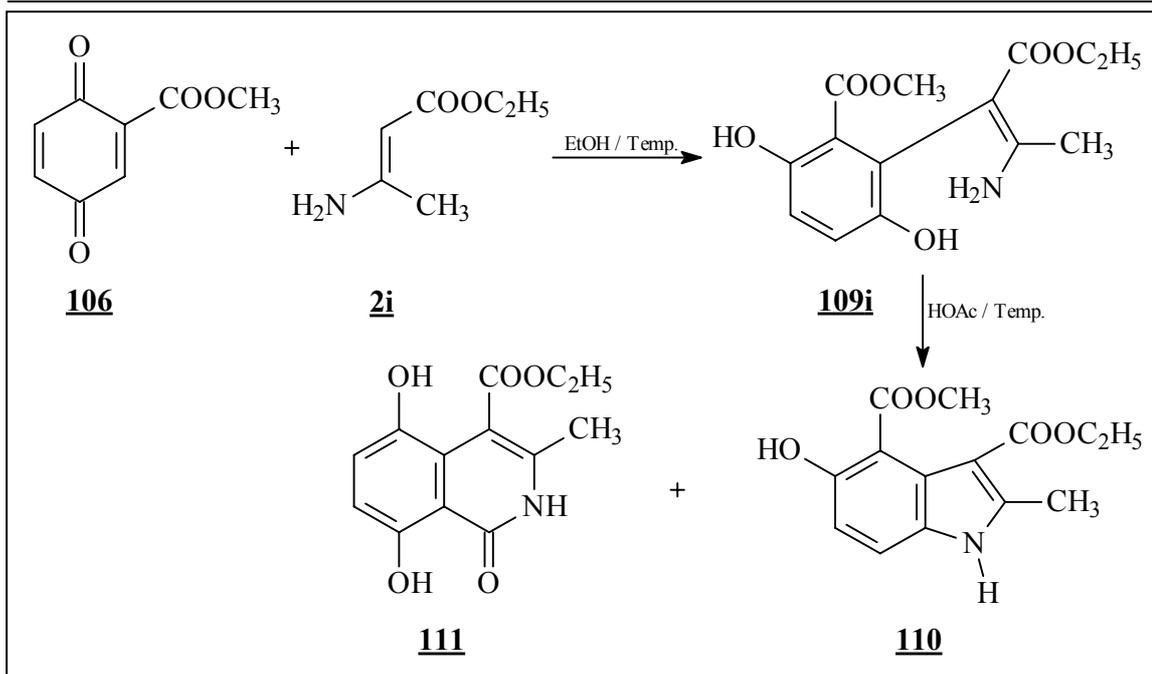


**Schema 61:** Reaktion von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **106** mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** in Eisessig.

Die Cyclisierung von Struktur **108** erfolgt dabei zwischen Hydroxylgruppe des Hydrochinons und dem Ethylester unter Bildung des Lactonrings.

Auf diesem Wege war also die Isolierung des 5-Hydroxyindols **107** nicht möglich. Deshalb sollte analog dem von Allen und Weiss<sup>13</sup> durchgeführtem Verfahren die Synthese von Struktur **107** erfolgen.

Allen und Weiss<sup>13</sup> führten die Umsetzung von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **106** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2i** in Ethanol durch und erhielten das ringoffene Produkt **109i**. Dieses setzte sich in Eisessig zu einem Gemisch aus 5-Hydroxyindol **110** und einem Isochinolin-Derivat **111** um. Aus dem Gemisch konnten die beiden Verbindungen in reiner Form isoliert werden (Schema 62).



**Schema 62:** Reaktion von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **106** mit Ethyl-3-aminocrotonat **2i** nach Allen und Weiss

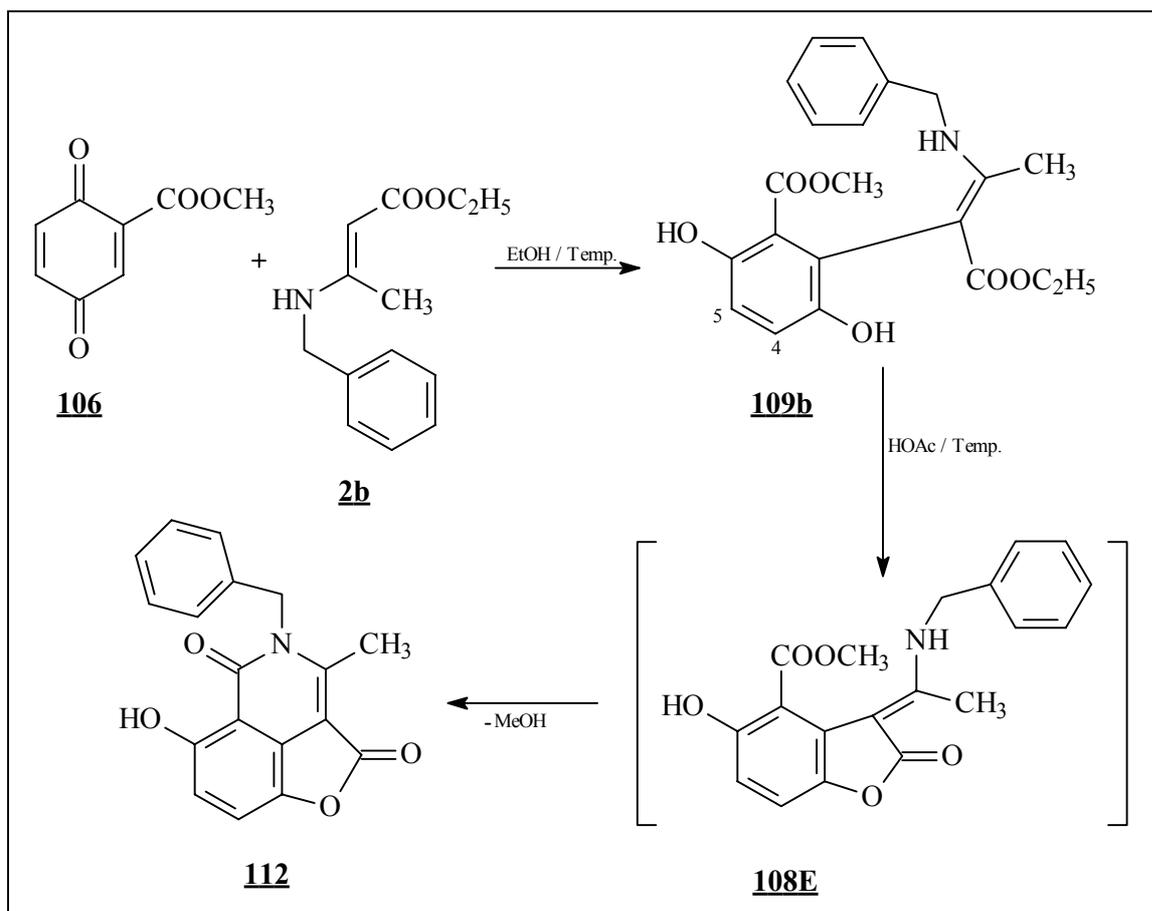
Daraufhin wurde im Rahmen der Gegensynthese das Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** mit 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **106** ebenfalls in Ethanol umgesetzt, um gegebenenfalls das Indol **107** darstellen zu können.

Auch hier konnte das ringoffene Derivat **109b** isoliert werden, wie die Analyse der spektroskopischen Daten ergab.

Der im Massenspektrum erhaltene Molpeak bei  $m/z = 385$  stimmt mit der berechneten Bruttoformel überein. Im IR-Spektrum sind bei  $3382\text{ cm}^{-1}$  und  $3280\text{ cm}^{-1}$  die Banden für die Hydroxyl- und Aminogruppe zu erkennen. Bei  $1661\text{ cm}^{-1}$  und  $1644\text{ cm}^{-1}$  erscheinen die Banden der Carbonylgruppen. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind bei 10,65 ppm, 10,10 ppm und 5,26 ppm drei austauschbare Signale, die der Aminogruppe und den Hydroxylgruppen des Hydrochinons zugeordnet werden können. Als AB-System sind bei 7,10 ppm und 6,90 ppm die Signale der Protonen in Position 4 und 5 zu erkennen. Als Dublett tritt das Signal der Methylengruppe des Benzylrestes bei 4,52 ppm in Resonanz. Da diese in Nachbarschaft zur Aminogruppe steht, kommt es zur Aufspaltung zum Dublett. Bei 4,10 ppm und 1,07 ppm sind die Signale des Ethylesters zu erkennen. Bei 3,79 ppm tritt die Methoxygruppe auf und bei 1,67 ppm ein Singulett für die Methylgruppe.

Bei der weiteren Umsetzung erhielt man jedoch weder ein 5-Hydroxyindol-, noch ein Isochinolin-Derivat. Dies war den spektroskopischen Daten zu entnehmen.

Im Massenspektrum erhält man den Molpeak bei  $m/z = 307$ . Dieser liegt um 60 niedriger, als für das 5-Hydroxyindol **107** berechnet wurde. Bezieht man noch das Furan-Derivat **108** in diese Überlegungen mit ein, so ergibt sich hier eine Differenz von 32 gegenüber dem isolierten Produkt. Dieser Wert lässt vermuten, dass es unter Abspaltung von Methanol zur Cyclisierung gekommen ist und das Furo[4,3,2-*d,e*]isochinolin-Derivat **112** entstanden ist (Schema 63).



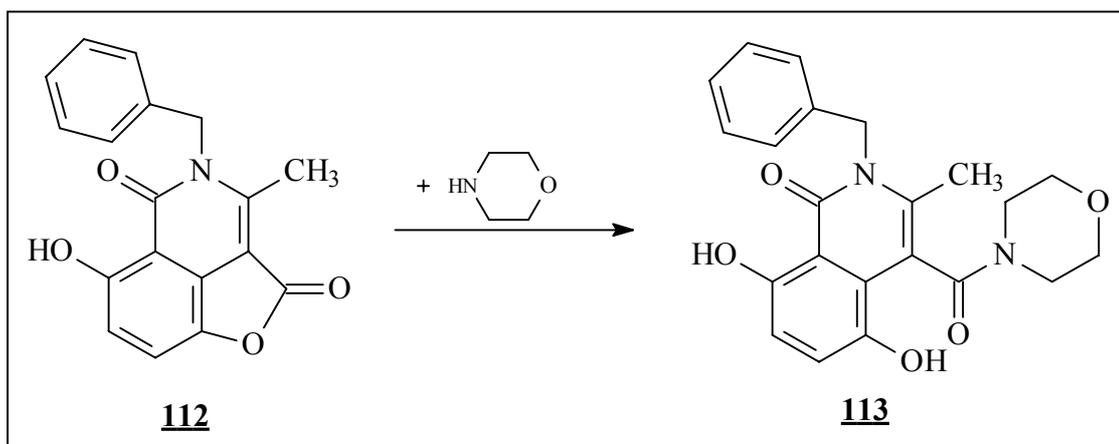
**Schema 63:** Reaktion von 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzoquinon **106** mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** zum Furo[4,3,2-*d,e*]isochinolin **112**

Die Cyclisierung vom ringoffenen Derivat **109b** könnte über das in Eisessig zum E-Isomer umgelagerte Benzofuran **108E** zum Furo[4,3,2-*d,e*]isochinolin **112** erfolgen.

Auch im IR-Spektrum sind die entsprechenden Banden für das Furo[4,3,2-*d,e*]isochinolin **112** zu finden. Bei  $3348\text{ cm}^{-1}$  ist eine schwache Bande für die Hydroxylgruppe zu erkennen. Die Bande für das Lacton taucht bei  $1764\text{ cm}^{-1}$  auf und bei  $1683\text{ cm}^{-1}$  tritt die Bande für das Lactam in Erscheinung. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum tritt bei  $9,82\text{ ppm}$  ein austauschbares Signal für die Hydroxylgruppe auf. Die Methylgruppe erscheint bei  $2,70\text{ ppm}$ . Das Methylensignal des Benzylrestes ist bei  $5,42\text{ ppm}$  als Singulett zu erkennen. Hier tritt das Signal nicht mehr als Dublett auf, wie für das Benzofuran **108**, und auch das Signal für die Methoxygruppe ist verschwunden. Diese Daten unterstützen damit die Vermutung, dass das Furo[4,3,2-*d,e*]isochinolin **112** entstanden ist.

Als weiterer Nachweis für die Bildung des Furo[4,3,2-*d,e*]isochinolins **112** wurde dieses mit Morpholin umgesetzt. Hierbei sollte es zur Aminolyse des Lactonringes kommen. Anhand der spektroskopischen Daten konnte die Entstehung des Isochinolins **113** bestätigt werden (Schema 64).

Im Massenspektrum tritt der Molpeak bei  $m/z = 394$  auf. Im IR-Spektrum verschwindet die Bande für das Lacton bei  $1764\text{ cm}^{-1}$ , während die Bande für das Lactam weiterhin zu erkennen ist. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten nun zwei austauschbare Signale für die Hydroxylgruppen des Hydrochinons auf. In zwei getrennten Dubletts mit einer Kopplungskonstanten für geminale Wasserstoffatome von  $16,5\text{ Hz}$  taucht bei  $5,4\text{ ppm}$  die Methylengruppe des Benzylrestes auf. Als Multipletts sind von  $3,79$  bis  $3,01\text{ ppm}$  die vier Methylengruppen des Morpholinrestes zu erkennen.



**Schema 64:** Umsetzung des Furo[4,3,2-*d,e*]isochinolins **112** mit Morpholin

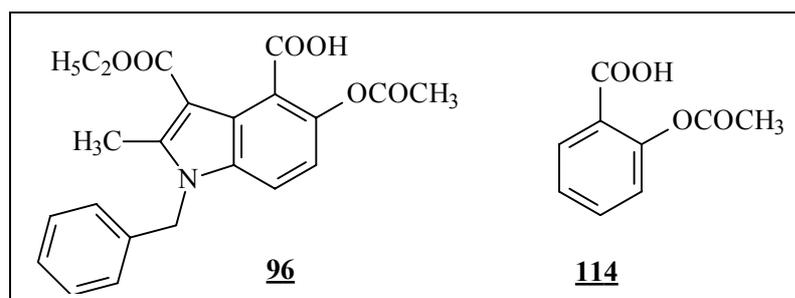
Im Rahmen der Gegensynthese sollte ein Produkt synthetisiert werden, das beweisen würde, welche der beiden Strukturen **96** oder **97** sich bei der Umsetzung von Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b** gebildet hat.

Die erhaltenen Strukturen **108** und **112** konnten jedoch nicht zur Beweisführung herangezogen werden.

Einen Hinweis zur Struktur gibt das Verhalten der Substanz beim Schmelzen. Der Schmelzvorgang läuft unter Gasentwicklung ab, was eher auf das Indol **96** zutreffen würde, da hier bei Temperaturerhöhung Kohlendioxid abgespalten werden sollte.

Auch chemisch erscheint die Struktur des Indols **96** wahrscheinlicher.

Betrachtet man die Struktur des Indols **96** genauer, so kann man als Teilstruktur die 2-Acetoxybenzoesäure **114** (Aspirin<sup>®</sup>) erkennen (Abbildung 32).



**Abbildung 32:** Indol **96** und 2-Acetoxybenzoesäure **114**

Die 2-Acetoxybenzoesäure **114** wird durch Acetylierung von Salicylsäure in Acetanhydrid hergestellt. Zur Vermeidung der Bildung von Anhydriden wird die Reaktion unter Zusatz katalytischer Mengen an Pyridin durchgeführt<sup>82</sup>.

Ein analoges Verfahren wurde auch hier bei der Umsetzung des Pyrrolo[3,4-*d*]indols **48b** in Acetanhydrid angewendet. Damit dürfte auch hier der Pyridin-Zusatz die Bildung des Anhydrids **97** unterdrückt haben, sodass das Indol **96** entstanden ist.

<sup>82</sup> *Hagers Handbuch*, 5. Auflage, Springer Verlag 1993, 7,40-42

## 7 Pharmakologische Untersuchungen

Einige der hier im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole, Pyrrolo[3,4-*d*]indole, Benzo[*g*]indol-3,4,4-tricarboxylate bzw. -3,4-dicarboxylate, das Furo[2,3-*h*]isoindol und das Pyrrolo[3,4-*e*]indol (Abbildung 33 und 34) wurden hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften getestet.

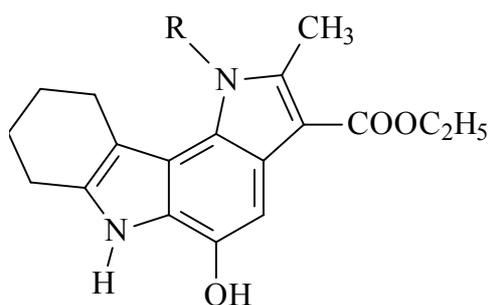
Die in den Abbildungen 33 und 34 aufgeführten Verbindungen wurden zur Ermittlung der Zytotoxizität vom amerikanischen National Cancer Institut (NCI) einer invitro-Testung an humanen Karzinomzellen unterzogen<sup>83</sup>.

Von den untersuchten Substanzen wird eine Verdünnung mit einer Konzentration von  $1 \times 10^{-4}$  mol/l hergestellt. Im ersten Test wird das Verhalten der potentiellen Wirkstoffe gegenüber drei Zelllinien ( NCI-H460 = Lungen-; MCF7 = Brust-; SF-268 = ZNS-Karzinomzellen) geprüft (Tabelle 2). Dazu werden die Substanzen mit den Zellen über 48h inkubiert. Nach Fixierung der Zellen mit Trichloressigsäure wird ein proteinbindender Farbstoff (Sulforhodamin B) zugefügt. Die Auswertung des Zellwachstums erfolgt über UV/VIS-photometrischer Bestimmung. Die prozentuale Wachstumshemmung wird über einen Vergleich mit dem Wachstum von unbehandelten Zellen ermittelt. Ergebnisse mit negativem Vorzeichen bedeuten den Zelltod. Ist bei mindestes einer dieser Zelllinien eine Reduktion des Wachstums auf 32% oder weniger zu verzeichnen, so wird diese Substanz in einem 60-Zelllinien-Assay weiter untersucht. Mit dieser Methode ist es möglich, ca. 95% der Substanzen zu erkennen, die auch in dem 60-Zelllinien-Assay eine Wirksamkeit zeigen.

Bei einigen Substanzen wurden keine detaillierten Ergebnisse der drei Zelllinien übersendet, sondern es wurde nur eine Angabe über "Aktiv oder Inaktiv" gemacht. Diese Substanzen sind im zweiten Teil der Tabelle 2 aufgeführt.

---

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



**35a** R= CH<sub>3</sub>

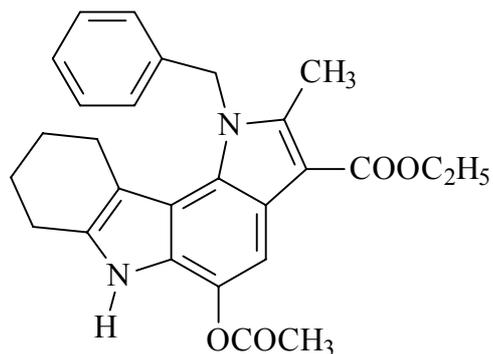
**35b** R= Bzl

**35c** R= p-OCH<sub>3</sub>-Bzl

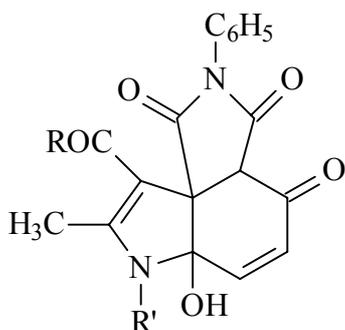
**35d** R= 2,4-Dichlor-Bzl

**35e** R= p-Tolyl

**35f** R= p-Chlorphenyl



**38b**



**48h** R= OCH<sub>3</sub>; R'= H

**48b** R= OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R'= Bzl

**48c** R= OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R'= p-OCH<sub>3</sub>-Bzl

**48d** R= OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R'= 2,4-Dichlor-Bzl

**48f** R= OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R'= p-Chlorphenyl

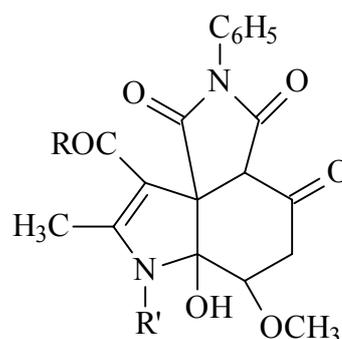
**48m** R= OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R'= p-OCH<sub>3</sub>-Phenyl

**66d** R= CH<sub>3</sub>; R'= H

**66a** R= CH<sub>3</sub>; R'= CH<sub>3</sub>

**66b** R= CH<sub>3</sub>; R'= Phenyl

**66c** R= CH<sub>3</sub>; R'= p-Tolyl



**50h** R= OCH<sub>3</sub>; R'=H

**50g** R= OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R'= Isobutyl

**50b** R= OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R'= Bzl.

**50d** R= OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R'= 2,4-Dichlor-Bzl

**Abbildung 33:** vom NCI-Institut getestete Substanzen

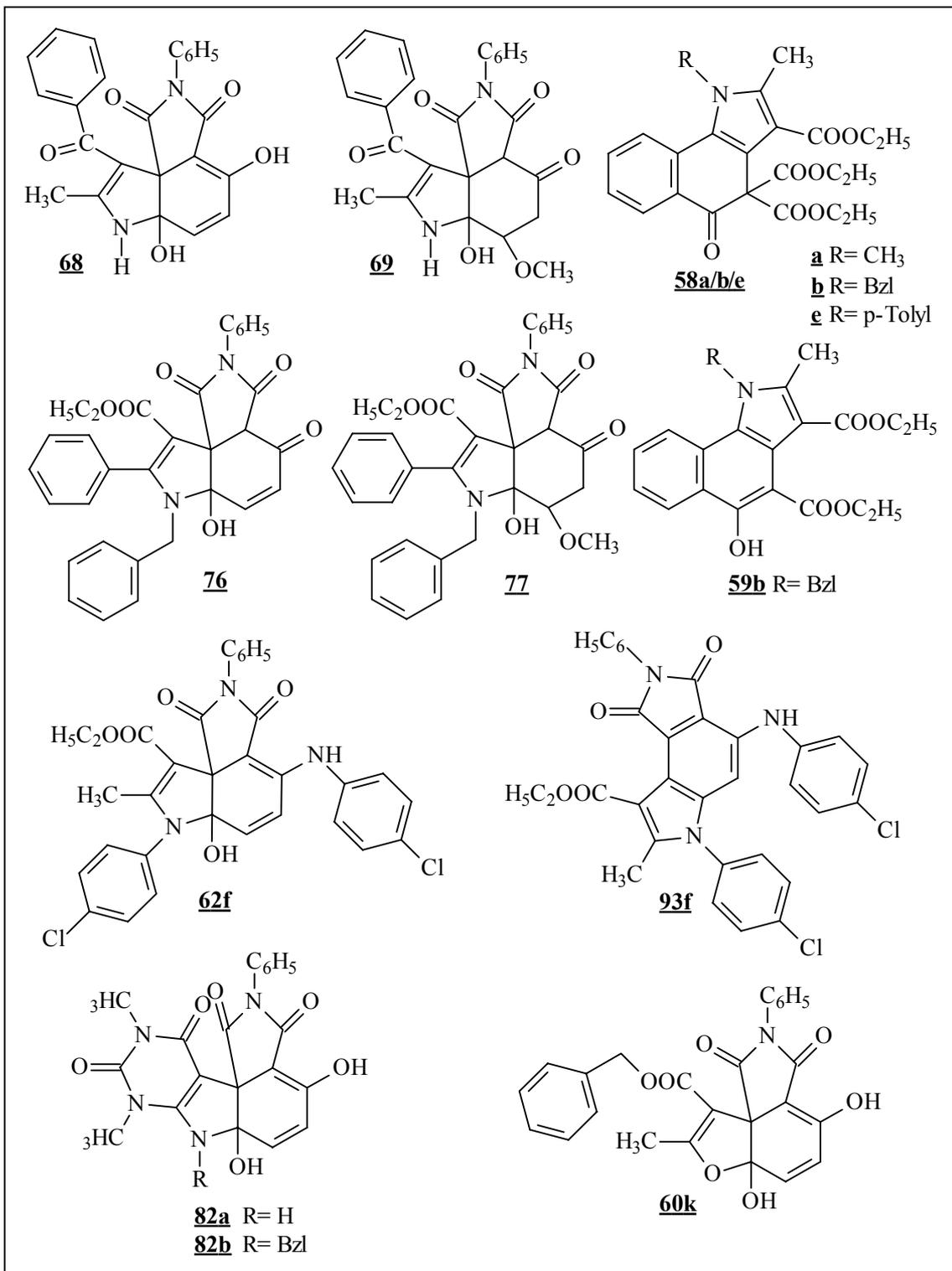


Abbildung 34: vom NCI-Institut getestete Substanzen

Verbindung	Zellwachstum [%]			
	NCI-H460	MCF7	SF-268	
<b><u>35a</u></b>	2	-23	13	aktiv
<b><u>35b</u></b>	-62	-30	-46	aktiv
<b><u>35c</u></b>	38	83	56	inaktiv
<b><u>35d</u></b>	0	0	0	aktiv
<b><u>35e</u></b>	3	22	3	aktiv
<b><u>35f</u></b>	26	56	32	aktiv
<b><u>38b</u></b>	56	87	82	inaktiv
<b><u>48b</u></b>	-69	-80	-69	aktiv
<b><u>48c</u></b>	53	77	82	inaktiv
<b><u>48f</u></b>	-80	-85	-92	aktiv
<b><u>48m</u></b>	3	40	37	aktiv
<b><u>58b</u></b>	53	98	99	inaktiv
<b><u>59b</u></b>	69	94	74	inaktiv
<b><u>60k</u></b>	1	97	79	aktiv
<b><u>62f</u></b>	-34	-20	9	aktiv
<b><u>66d</u></b>	93	104	124	inaktiv
<b><u>66a</u></b>	53	97	68	inaktiv
<b><u>69</u></b>	16	-87	14	aktiv
<b><u>76</u></b>	0	0	9	aktiv
<b><u>77</u></b>	1	31	42	aktiv
<b><u>82a</u></b>	88	82	88	inaktiv
<b><u>93f</u></b>	53	58	68	inaktiv

Verbindung	
<b><u>48h</u></b>	aktiv
<b><u>50d</u></b>	aktiv
<b><u>50h</u></b>	inaktiv
<b><u>50g</u></b>	aktiv
<b><u>50b</u></b>	aktiv
<b><u>50d</u></b>	aktiv
<b><u>58a</u></b>	inaktiv
<b><u>58e</u></b>	aktiv
<b><u>66b</u></b>	inaktiv
<b><u>66c</u></b>	aktiv
<b><u>68</u></b>	aktiv
<b><u>82b</u></b>	inaktiv

**Tabelle 2:**

Wachstumshemmung  
humaner  
Karzinomzellen im  
drei Zellinientest mit  
ausgewählten  
Strukturen

Wie diese Ergebnisse zeigen, ist bei den meisten der ausgewählten Substanzen eine relativ starke Wachstumshemmung der Karzinomzellen zu verzeichnen. Ausnahmen davon bilden das p-Methoxybenzylierte Pyrrolo[3,2-*c*]carbazol **35c**, sowie das p-Methoxybenzylierte Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48c**. Auch das acetylierte Pyrrolo[3,2-*c*]carbazol **38b** erweist sich als inaktiv. Die Pyrrolo[3,4-*d*]indole **66a/b/d**, die sich aus der Umsetzung mit Aminopentanonen ergeben haben, sind ebenfalls unwirksam. Auch die Pyrimido[6,5-*b*]pyrrolo[3,4-*d*]indole **82a/b**, die Benzo[*g*]indol-tri- bzw. dicarboxylate **58a/b** bzw. **59b**, das Methanoladdukt **50h** und das Pyrrolo[3,4-*e*]indol **93f** zeigen keinen ausgeprägten Effekt.

Die als aktiv erkannten Substanzen wurden einem 60-Zelllinien-Test unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Verbindung	log <sub>10</sub> GI <sub>50</sub>	log <sub>10</sub> TGI	Verbindung	log <sub>10</sub> GI <sub>50</sub>	log <sub>10</sub> TGI
<b>35a</b>	- 4,84	- 4,34	<b>50g</b>	- 4,44	- 4,08
<b>35b</b>	- 5,40	- 4,89	<b>50b</b>	- 5,06	- 4,24
<b>35d</b>	- 4,77	- 4,26	<b>50d</b>	- 5,71	- 5,05
<b>35e</b>	- 4,92	- 4,31	<b>58e</b>	- 4,61	- 4,22
<b>35f</b>	- 4,31	- 4,02	<b>60k</b>	- 4,43	- 4,07
<b>48h</b>	- 4,12	- 4,01	<b>62f</b>	- 5,51	- 4,76
<b>48b</b>	- 5,63	- 5,18	<b>66c</b>	- 4,80	- 4,26
<b>48d</b>	- 5,77	- 5,23	<b>68</b>	- 4,52	- 4,12
<b>48f</b>	- 5,80	- 5,40	<b>69</b>	- 5,08	- 4,53

**Tabelle 3:** mittlere log<sub>10</sub> GI<sub>50</sub>-Werte (50%ige Wachstumshemmung) und mittlere log<sub>10</sub> TGI-Werte (totale Wachstumshemmung) der an sechzig humanen Karzinom-Zelllinien getesteten Substanzen

Die Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole **35** weisen ein planares nichtlinear-anelliertes System bestehend aus vier Ringen auf. Dadurch sollten sie, wie in der Einleitung bereits erwähnt, befähigt sein, als DNA-interkalierende Substanzen zu fungieren. Wie man anhand der TGI-Werte aus Tabelle 3 erkennen kann, weisen die Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole **35a/b/d/e/f** zytostatisches Potential auf. Auch eine gewisse selektive Zytotoxizität der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole **35a/b/d/e/f** gegenüber bestimmten humanen Karzinomzelllinien konnte festgestellt werden. Bei **35a/b** ist eine GI<sub>50</sub> der Lungenkrebszelllinie HOP-92 bei einer Konzentration von  $1,85 \times 10^{-8}$  mol/l für **35a** und  $<1,0 \times 10^{-8}$  mol/l für **35b** bewirkt worden. Die Leukämiezelllinie scheint besonders **35d** gegenüber empfindlich zu sein. In einer Konzentration  $<1,0 \times 10^{-8}$  mol/l kommt es hier zu einer 50%igen Wachstumshemmung der Zelllinien HL-60(TB) und MOLT-4. Eine 50%ige Wachstumshemmung ist durch **35e** in einer Konzentration von  $<1,0 \times 10^{-8}$  mol/l bei der Brustkrebszelllinie HS 578T zu verzeichnen.

Den Daten ist zu entnehmen, dass die Pyrrolo[3,4-*d*]indole **48/50/66/68/69** zytotoxisches Potential aufweisen. Auf welche Weise dies erfolgt, kann nicht geklärt werden. Aufgrund des nicht planaren Ringsystems ist eine DNA-Interkalation nicht möglich. Diese Wirksamkeit scheint sich auf das System aus drei Ringen zu beschränken. Die Pyrimido[6,5-*b*]pyrrolo[3,4-*d*]indole **82a/b** mit Grundkörper aus vier Ringen sind inaktiv. Auch hier zeigen einige Substanzen eine gewisse selektive Zytotoxizität gegenüber bestimmten humanen Karzinomzelllinien. Das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48f** löst eine GI<sub>50</sub> bei einer Konzentration von  $6,5 \times 10^{-8}$  mol/l bei der Lungenzelllinie HOP-92 aus. Die gesamte Leukämiezelllinie scheint gegenüber den Pyrrolo[3,4-*d*]indolen **48d/66c** empfindlich zu sein. Die Konzentration, bei der eine 50%ige Wachstumshemmung dieser Zelllinie ausgelöst wird, beträgt im Mittel für **48d**  $7,6 \times 10^{-7}$  mol/l und für **66c**  $3,3 \times 10^{-6}$  mol/l. Die Leukämiekrebszelllinie ist jedoch gegenüber dem Methanoladdukt von **48d**, der Verbindung **50d**, nicht mehr so aktiv. Stattdessen wird eine 50%ige Wachstumshemmung in einer Konzentration von  $5,4 \times 10^{-8}$  mol/l an der Lungenkrebszelllinie HOP-92 und in einer Konzentration von  $<1,0 \times 10^{-8}$  mol/l an der ZNS-Krebszelllinie SNB-75 bewirkt. Beim Pyrrolo[3,4-*d*]indol **69** wird eine GI<sub>50</sub> bei einer Konzentration von jeweils  $<1,0 \times 10^{-8}$  mol/l bei der Lungenkrebszelllinie HOP-92 und bei der Leukämiezelllinie K-562 ausgelöst.

Bei der Umlagerung der Pyrrolo[3,4-*d*]indole **48** in Eisessig in die Pyrrolo[3,4-*e*] bzw. [3,4-*g*]indole geht der Grundkörper bestehend aus drei Ringen in einen planaren Zustand über. Hier könnte vermutet werden, dass diese Substanzen vielleicht befähigt sind, als DNA-Interkalatoren zu fungieren. Bei der Untersuchung des Pyrrolo[3,4-*e*]indols **93f** konnte jedoch festgestellt werden, dass diese Struktur inaktiv ist.

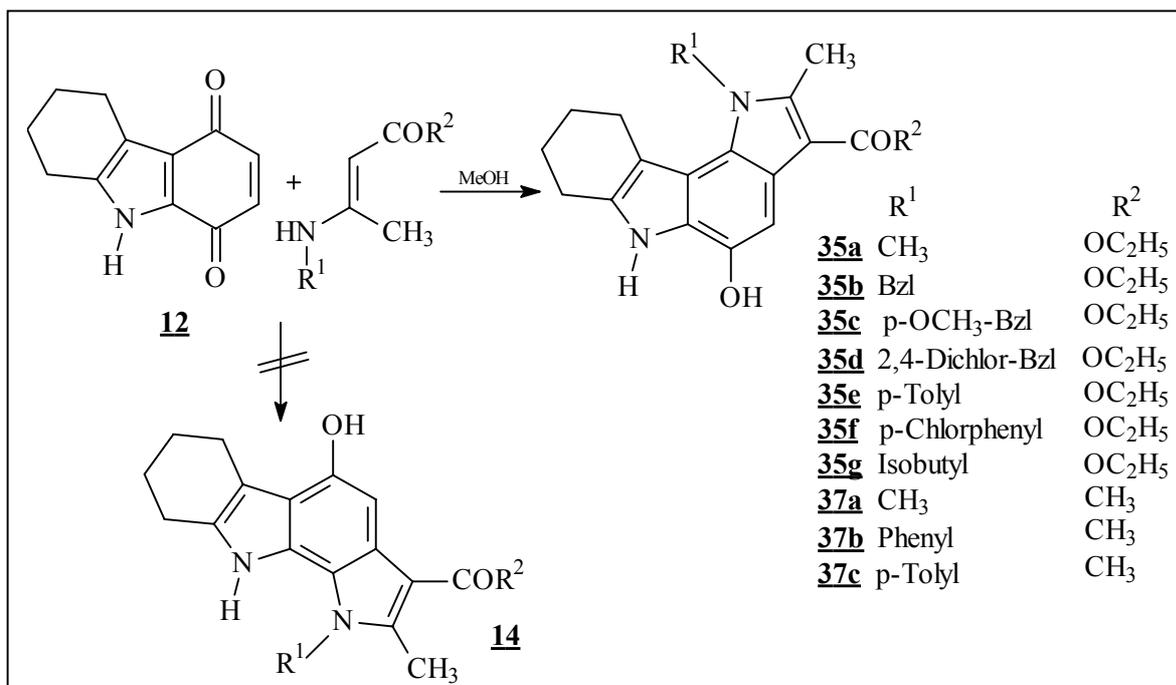
Bei den Benzo[*g*]indol-di- bzw. tricarboxylaten war einzig das Tricarboxylat **58e** aktiv. Vor allem die Leukämiezelllinie ist gegenüber **58e** empfindlich. Eine 50%ige Wachstumshemmung wird bei einer Konzentration von  $<1,0 \times 10^{-8}$  mol/l bei den Zelllinien MOLT-4 und SR ausgelöst.

## 8 Zusammenfassung

Bei der Nenitzescu-Reaktion wurde bisher beim Einsatz von heterocyclischen Systemen nur der Einfluss von Chinon-Derivaten mit kondensiertem 6-Ring-Heterocyclus näher betrachtet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Untersuchung nun auf heterocyclisch kondensierte 5-Ring-Systeme ausgeweitet. Verwendung fand das unsymmetrische 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** und das 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **20**. Ziel war es, neuartige Pyrrolocarbazole und Pyrroloindole zu synthetisieren.

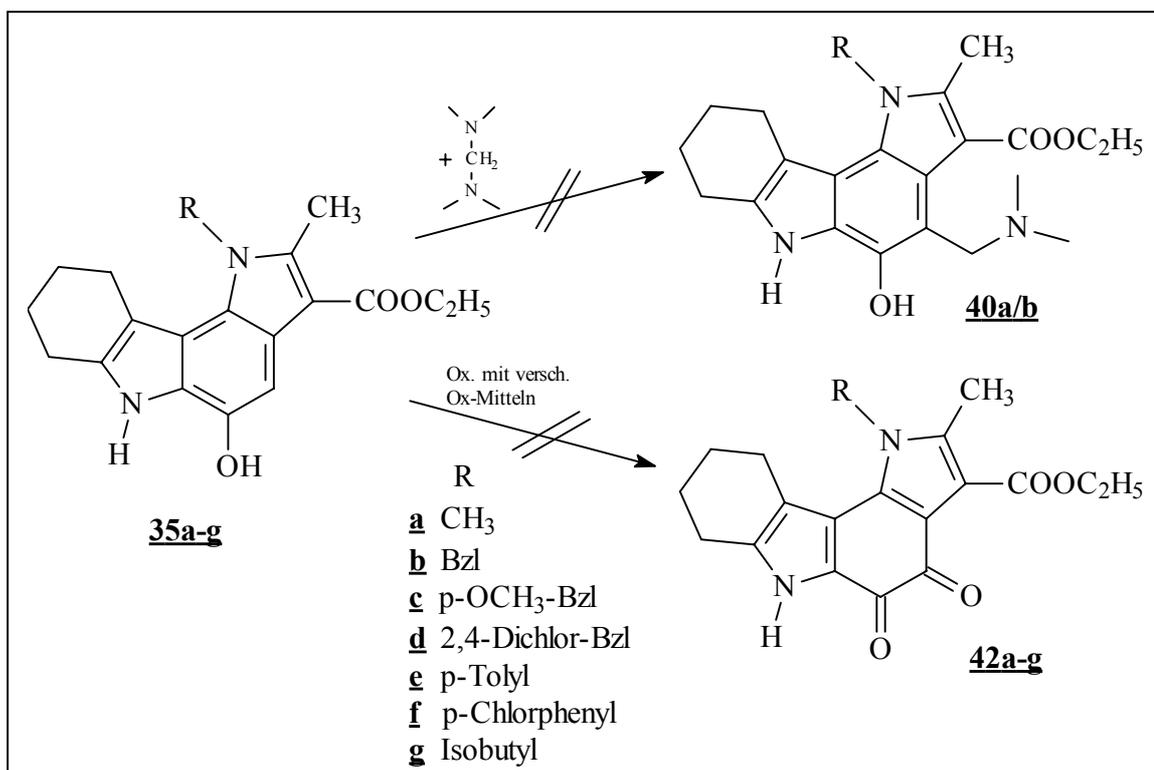
Die erhaltenen Heterocyclen wurden vom National Cancer Institut hinsichtlich ihrer zytotoxischen Aktivität getestet. Da bei vielen eine Wirksamkeit festgestellt werden konnte, sind diese Substanzen auch pharmakologisch von Interesse.

1. Bei der Umsetzung nach Nenitzescu von 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** mit acyclischen  $\beta$ -Enaminonen in Eisessig bzw. Methanol konnten die erwarteten 5-Hydroxypyrrolo[3,2-*c*]carbazole **35** und **37** isoliert werden. Sie setzten sich dabei analog dem für das Benzochinon bekannten Reaktionsmechanismus um.



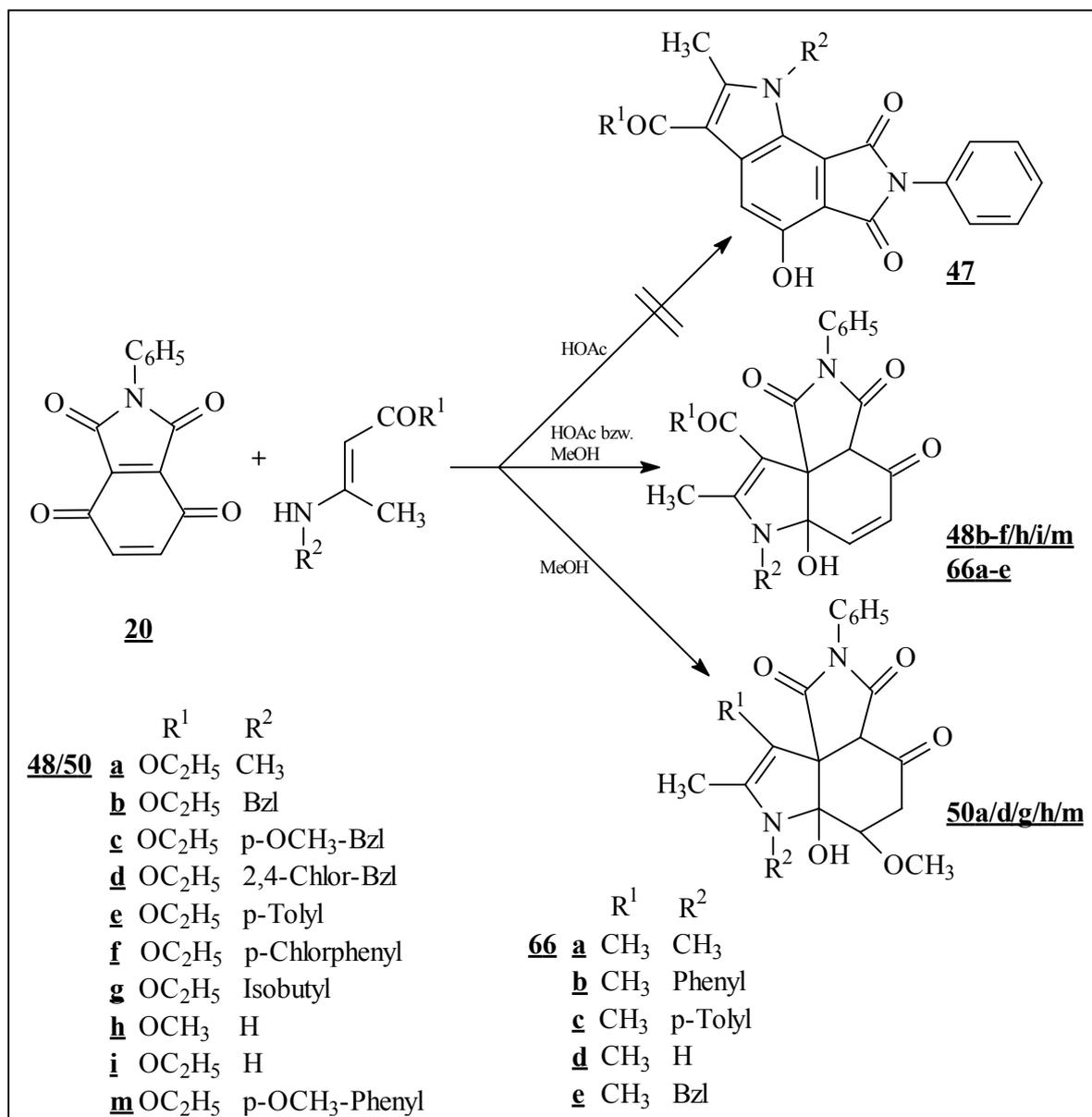
Dass es nicht zur Bildung der Pyrrolo[2,3-*a*]carbazole **14** gekommen ist, konnte mit Hilfe der spektroskopischen Daten belegt werden. Das Signal für die Methylenprotonen am C(10) kommen bei **37c** hochfeldverschoben vor, da sie in den Einflussbereich des Phenylringes geraten. Aufgrund der Struktur des Ringsystems von **14** könnte dieser Effekt dort nicht auftreten.

2. Zur weiteren Strukturvariation sollten aus den gebildeten Pyrrolo[3,2-*c*]carbazolen die entsprechenden Mannich-Basen **40** bzw. o-Chinone **42** synthetisiert werden. Sowohl die Einführung einer basischen Seitenkette, als auch die o-chinoide Partialstruktur könnte das zytotoxische Potential der Pyrrolo[3,2-*c*]carbazole erhöhen. Allerdings war es bei beiden Reaktionen nicht möglich ein entsprechendes Produkt zu isolieren.



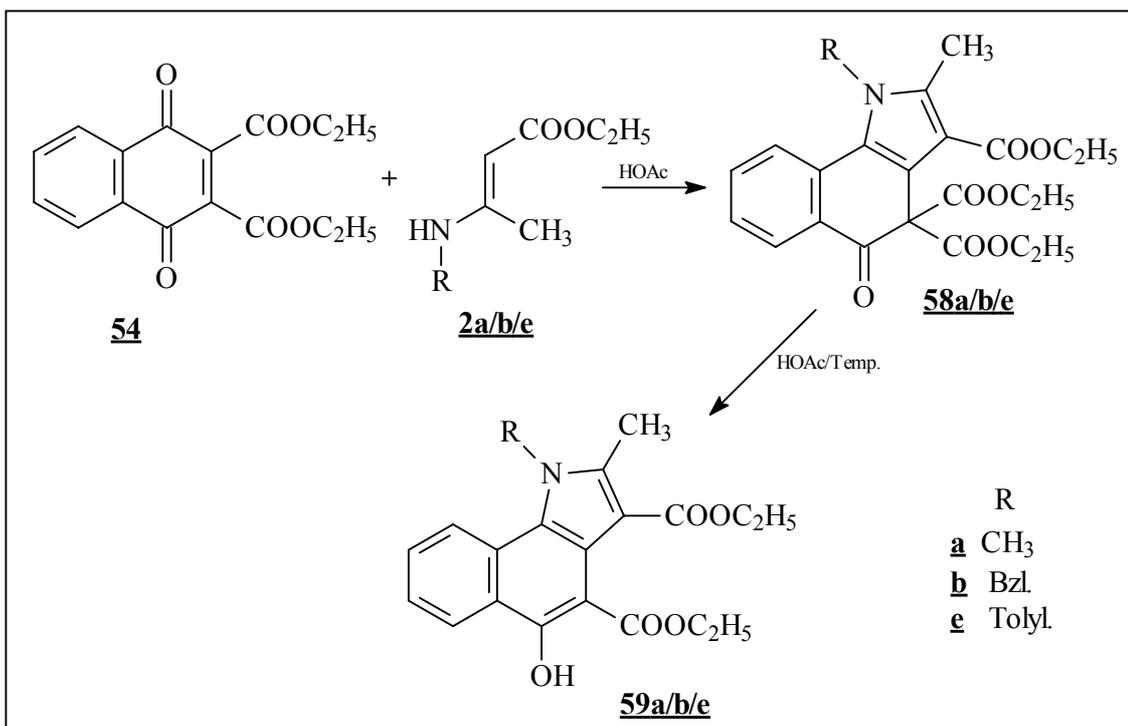
3. Bei der Umsetzung von 2-Phenylisindol **20** mit unsubstituierten bzw. substituierten Aminocrotonsäureestern bzw. Aminopentanonen nach Nenitzescu konnten nicht die erwarteten 5-Hydroxyindole **47** isoliert werden. Aufgrund der Struktur des 2-Phenylisindols **20** ist die Position 3a reaktiver als die Position 5. Deshalb kommt es

bei dieser unerwarteten Nenitzescu-Reaktion zur Bildung der Carbinolamine **48** und **66**, wie anhand der Spektren dargelegt wurde. In Methanol konnte zusätzlich bei einigen Umsetzungen eine Anlagerung des Lösungsmittels in Position 6 beobachtet werden, sodass die Methanoladdukte **50** resultierten.

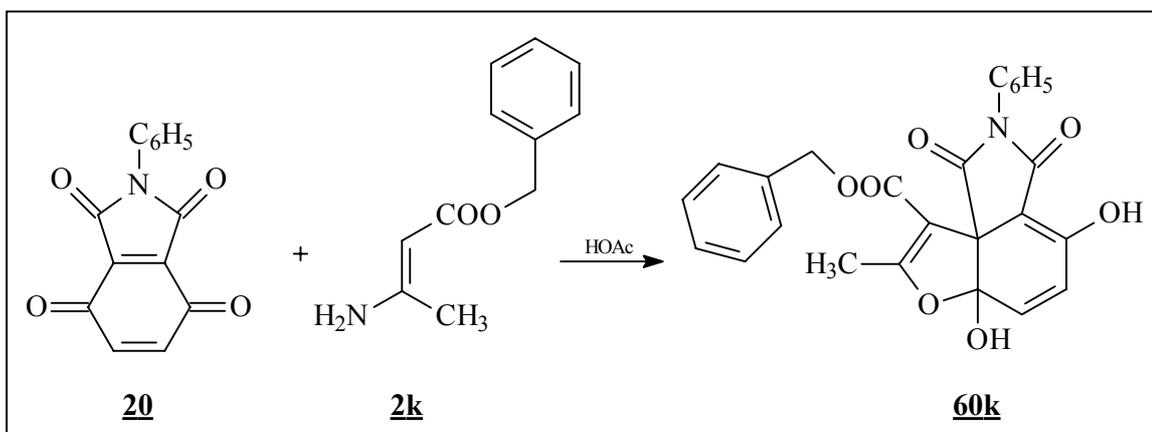


4. Um diese ungewöhnliche Angriffsstelle am C(3a) in Rahmen der Nenitzescu-Reaktion zu überprüfen, wurde ein strukturell ähnliches Chinon, das Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2,3-dicarboxylat **54** hergestellt und mit

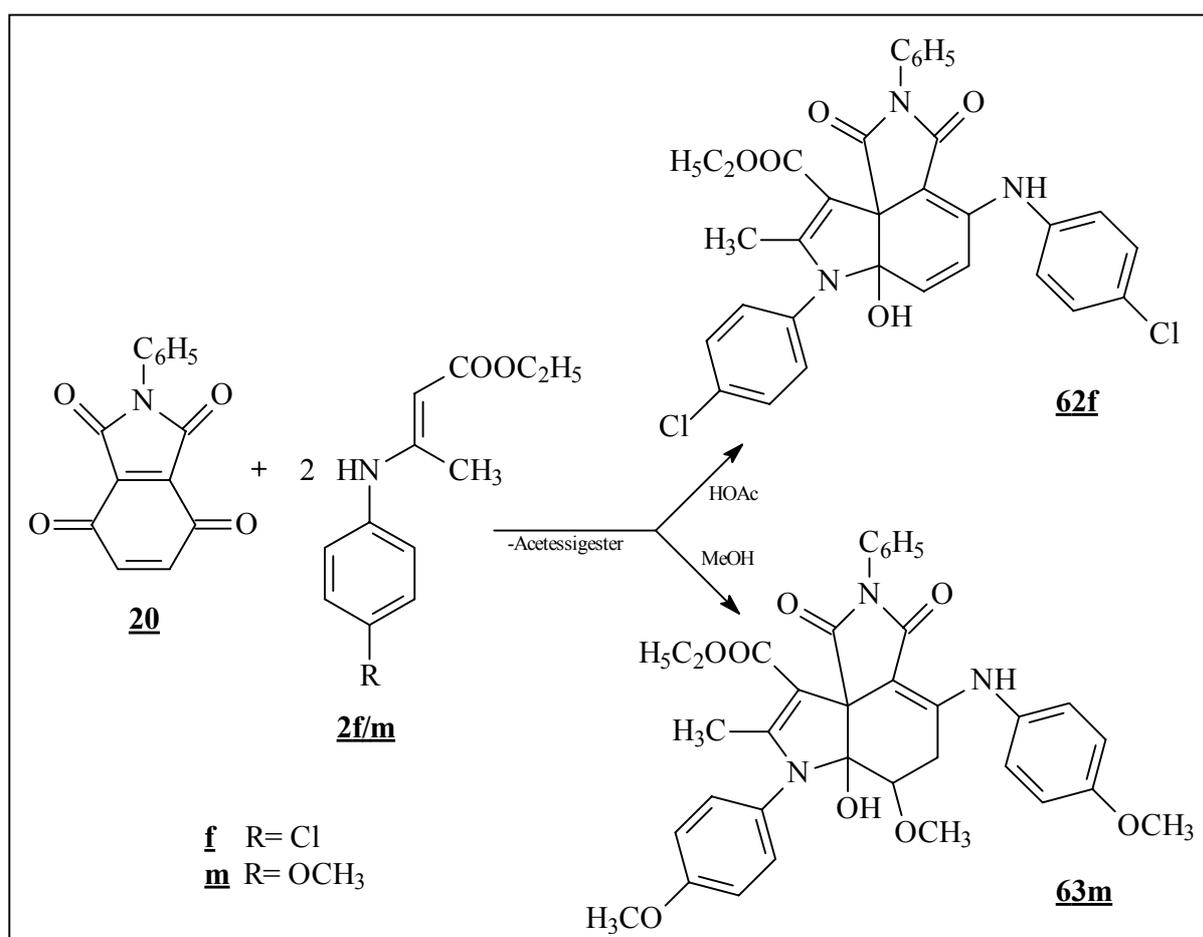
Aminocrotonsäureestern umgesetzt. Hier konnte aus den entstandenen Benzo[g]indol-3,4,4-tricarboxylaten **58a/b/e** die Benzo[g]indol-3,4-dicarboxylate **59a/b/e** erhalten werden. Damit wurde belegt, dass der Angriff eines Enaminons an nicht durch Wasserstoff substituierte Positionen des Chinonringes erfolgen kann.



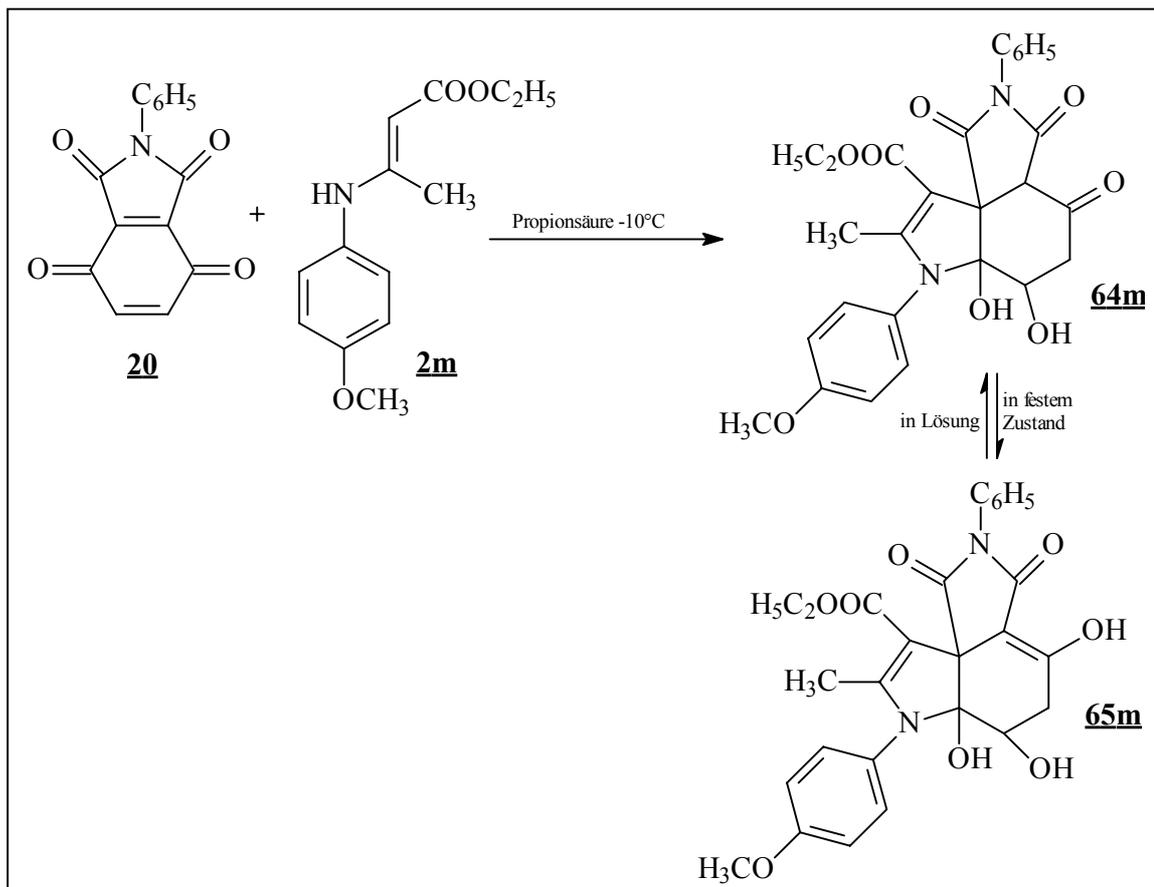
5. Bei der Reaktion von 2-Phenylisoindol **20** mit Benzyl-3-aminocrotonat **2k** wurde statt eines Carbinolamins **48** ein Furo[2,3-*h*]isoindol **60k** synthetisiert.



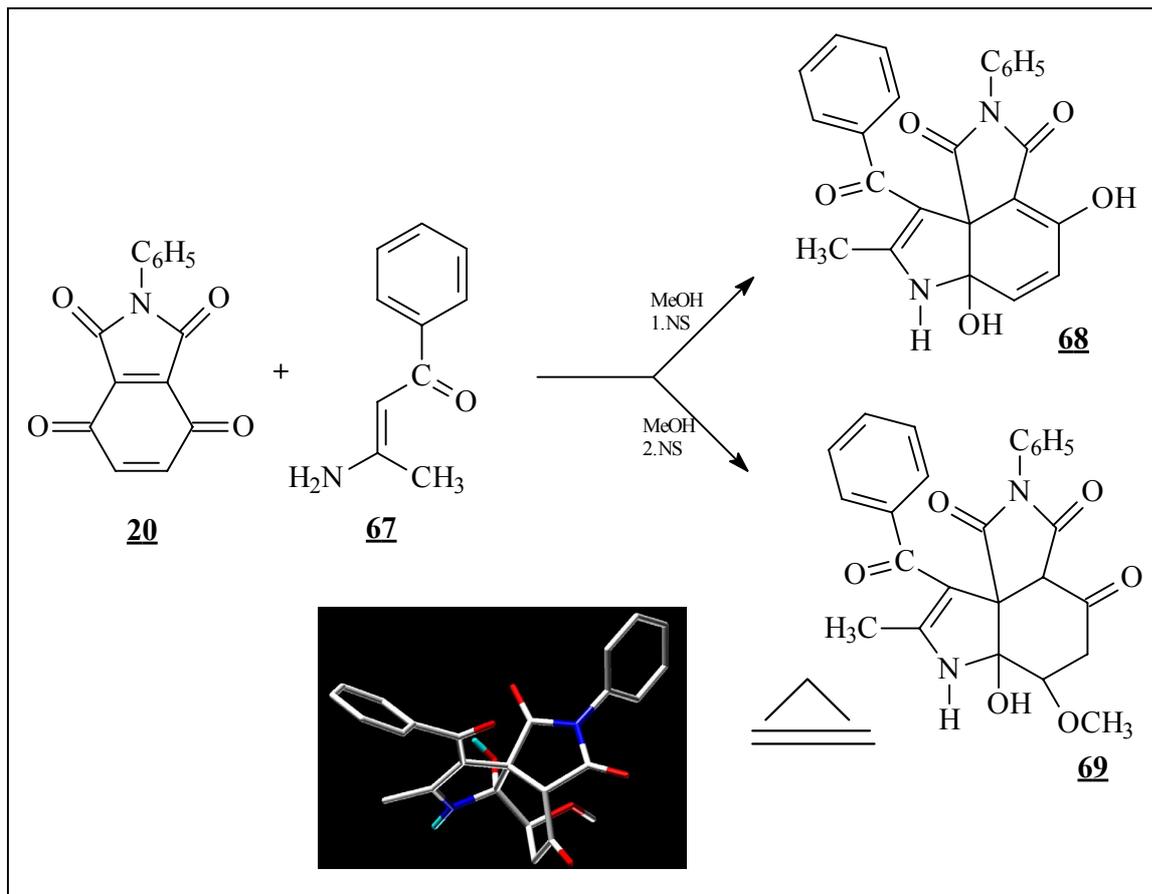
6. Im Rahmen der neuartigen Nenitzescu-Reaktion kam es bei den Enaminonen Ethyl-3-(4-chlorphenylamino) bzw. (4-methoxyphenylamino)crotonat **2f** bzw. **2m** zur Bildung eines Nebenproduktes. Hier hatte die Carbonylgruppe in Position 4 in einer 1,2-Addition mit dem Enaminstickstoff unter Abspaltung von Acetessigester reagiert. So konnte das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **62f** erhalten werden. Bei der Umsetzung mit **2m** kam es zusätzlich zur Methanolanlagerung in Position 6, sodass das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **63m** isoliert werden konnte.



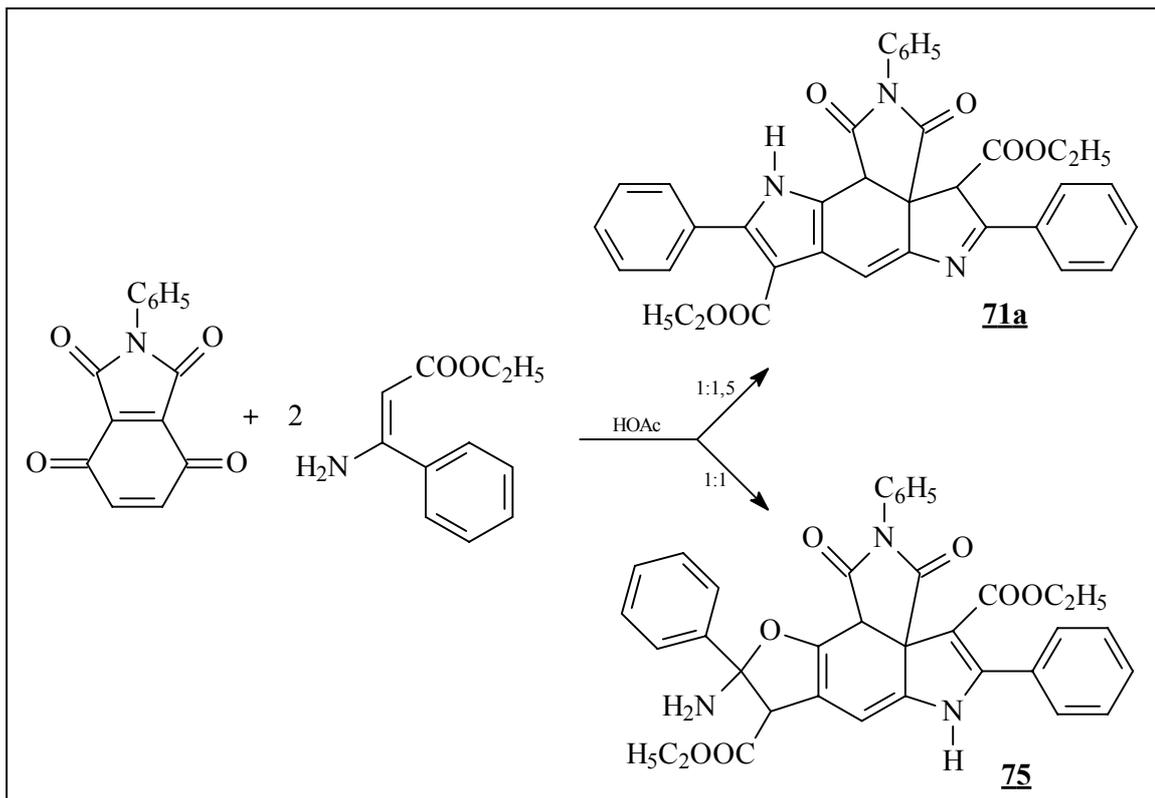
7. Bei der Umsetzung mit Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat **2m** sollten durch Variation der Reaktionsbedingungen auftretende Zwischenprodukte isoliert werden. Damit hoffte man, einen näheren Aufschluss über den Reaktionsverlauf zu erhalten. Isoliert wurde das Produkt **64m** bzw. **65m**. Von seinem Grundkörper her entspricht es dem Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48**. Ein Unterschied ergab sich durch die Wasseranlagerung in Position 6.



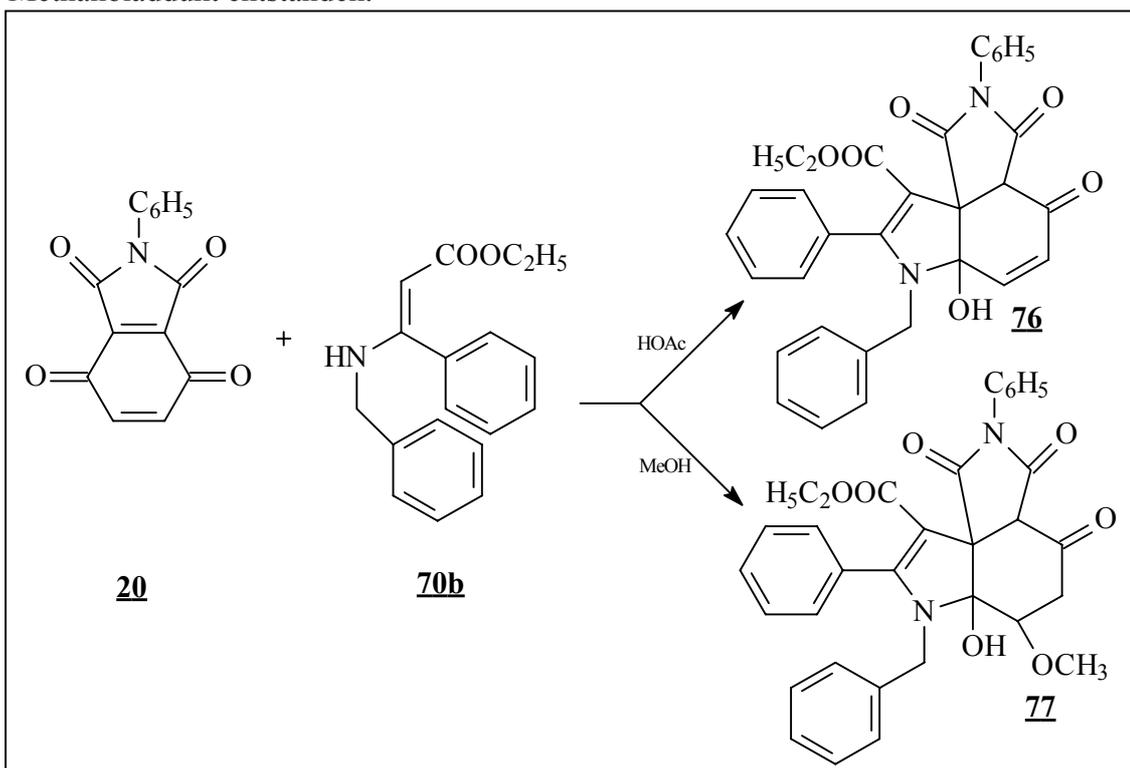
8. Bei der Reaktion von 2-Phenylisoindol **20** mit 3-Amino-1-phenylbut-2-en-1-on **67** in Methanol konnten in Analogie zur Umsetzung mit Aminocrotonsäureestern die entsprechenden Pyrrolo[3,4-*d*]indole **68** bzw. **69** isoliert werden. Während **69** als vergleichbares Methanoladdukt identifiziert werden konnte, unterscheidet sich **68** von den Pyrrolo[3,4-*d*]indolen **48** dadurch, dass es statt in der Ketoform in der Enolform vorliegt. Hier war es möglich, vom Pyrrolo[3,4-*d*]indol **69** eine Röntgenstrukturanalyse anfertigen zu lassen. Diese zeigt eindeutig, dass der Angriff eines Enaminons an das 2-Phenylisoindol **20** tatsächlich so in Position 3a erfolgt, wie bisher angenommen wurde. Auch der Angriff des Lösungsmittels in Position 6 konnte damit bestätigt werden. Zudem konnte man erkennen, dass die Methoxygruppe am C(6) und die Hydroxylgruppe am C(6a) cis-ständig zueinander angeordnet sind.



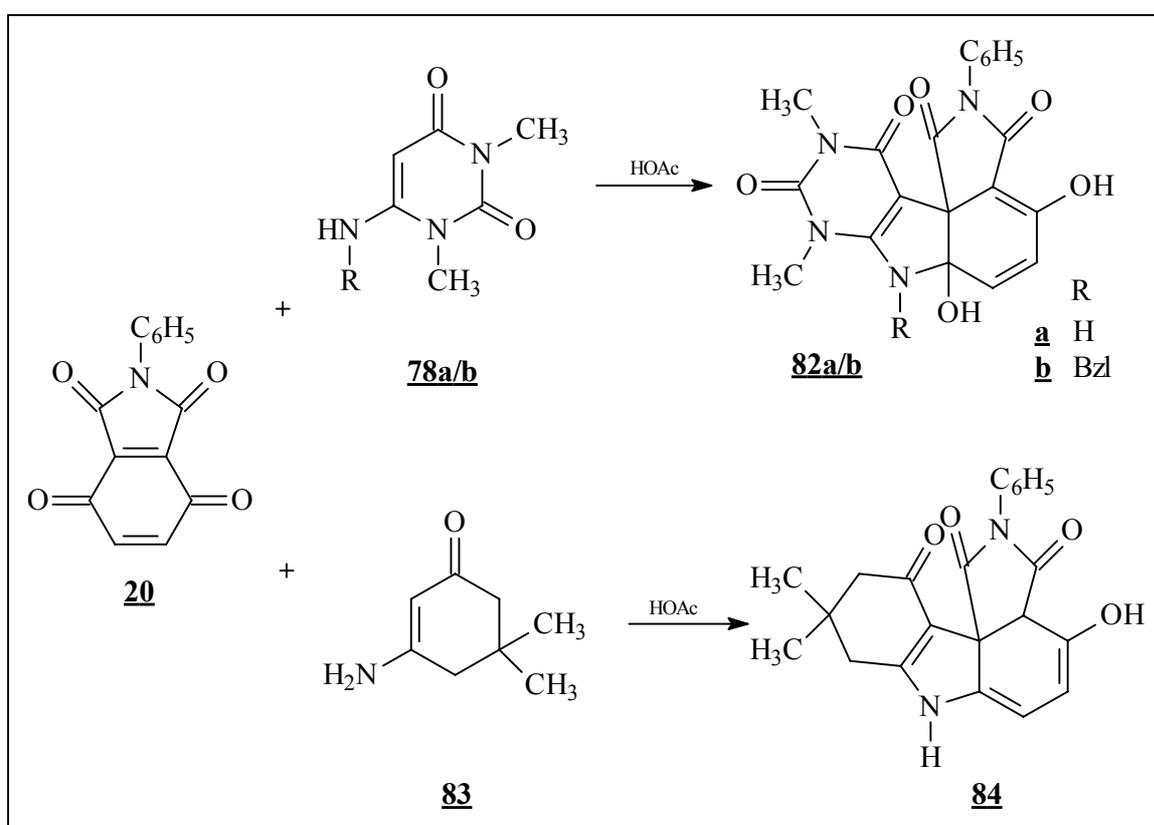
9. Zur Anlagerung von zwei Enaminonmolekülen kam es bei der Umsetzung von 2-Phenylisoindol **20** mit dem Ethyl-3-aminocinnamat **70a**. Wurde die Reaktion im Verhältnis 1:1,5 durchgeführt, so konnte das Dipyrroloindol **71a** isoliert werden. Bei Durchführung der Reaktion im Verhältnis 1:1 konnte statt des Dipyrroloindols **71a** das Furano[2,3-*f*]pyrrolo[2,3-*d*]indol **75** erhalten werden. Allerdings fiel **75** nur als Nebenprodukt bei der Reaktion aus. Als Hauptprodukt erhielt man das Hydrochinon vom 2-Phenylisoindol **20**.



Die Umsetzung von 2-Phenylisindol **20** mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **70b** erfolgte wieder in Analogie zur Reaktion mit Aminocrotonaten. **76** stellt sich als vergleichbare Struktur zum Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48** heraus. Bei **77** ist das entsprechende Methanoladdukt entstanden.

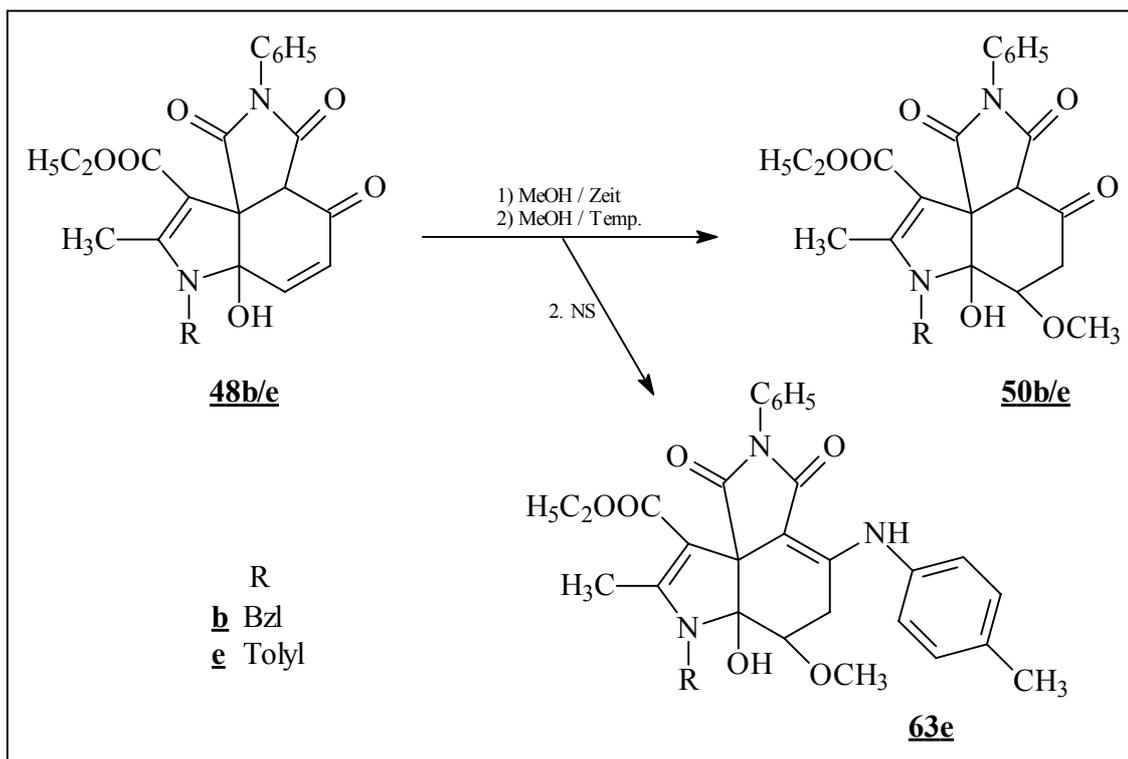


10. Die Reaktion mit cyclischen  $\beta$ -Ketoenaminen lieferte ebenfalls zum Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48** analoge Strukturen. Bei der Umsetzung mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **78a** und dem Benzyl-Derivat **78b** konnten die Pyrimido[6,5-*b*]pyrrolo[3,4-*d*]indole **82a/b** erhalten werden. Allerdings lagen auch sie wieder in der Enol- statt in der Ketoform vor. Bei Einsatz des 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enon **83** wurde das Cyclohexanon[3,2-*b*]pyrrolo[3,4-*d*]indol **84** isoliert. Hier ist die Reaktion jedoch nicht auf der Stufe des Carbinolamins stehen geblieben, sondern unter Reduzierung und Wasserabspaltung hat sich das entsprechende Indol gebildet, das auch hier in der Enolform vorliegt.



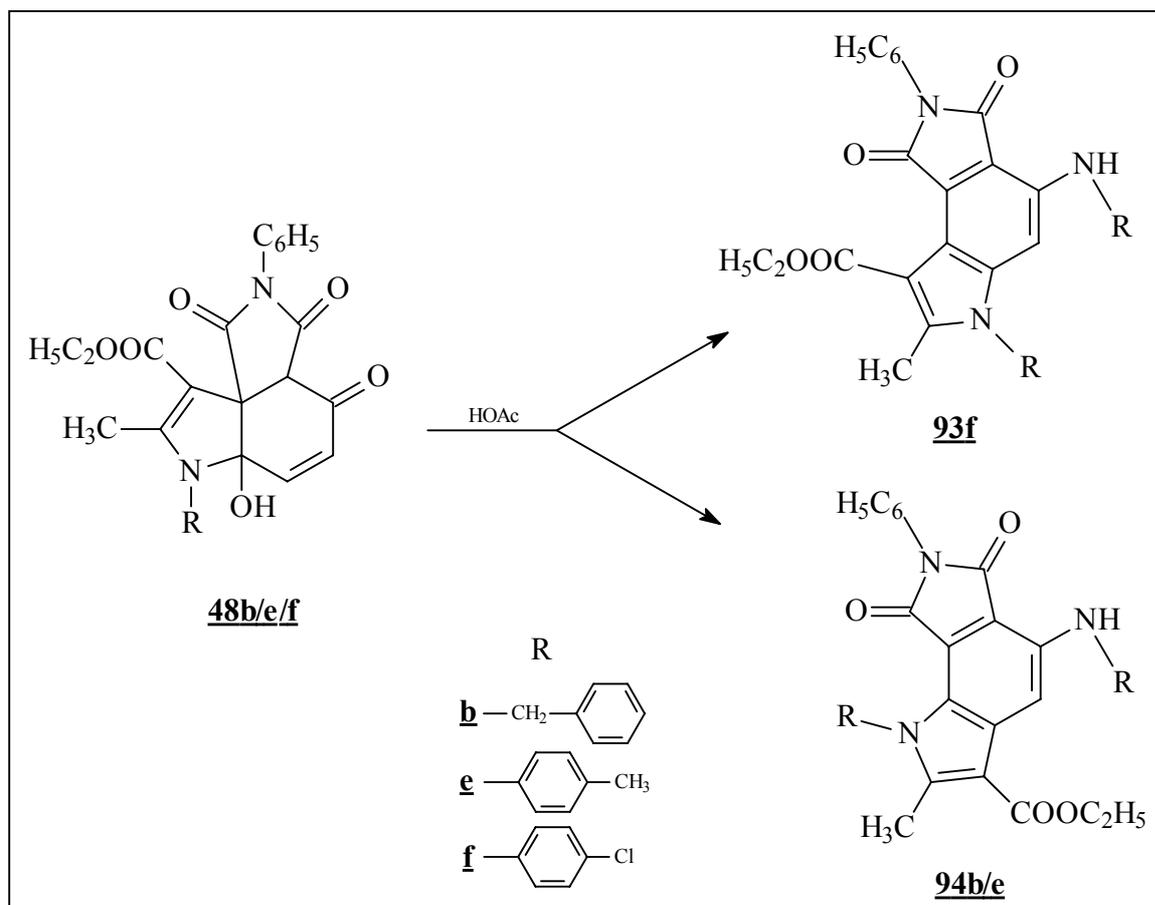
11. Die Methanoladdition an Pyrrolo[3,4-*d*]indolen **48** ist näher untersucht werden. Es konnte festgestellt werden, dass aus den Pyrrolo[3,4-*d*]indolen **48** durch nucleophile 1,4-Addition von Methanol die entsprechenden Methanoladdukte **50** entstanden sind. Während die Methanoladdukte **50** bisher eher als Nebenprodukte isoliert wurden, konnten sie hier gezielt dargestellt werden. Als Nebenprodukt erhielt man aus der

Umsetzung des Pyrrolo[3,4-*d*]indols **48e** das Pyrrolo[3,4-*d*]indol **63e**. Hier ist es neben einer Methanolanlagerung in Position 6 zusätzlich zur 1,2-Addition des Enamin-Stickstoffs an der Carbonylgruppe in Position 4 und Abspaltung von Acetessigester gekommen.

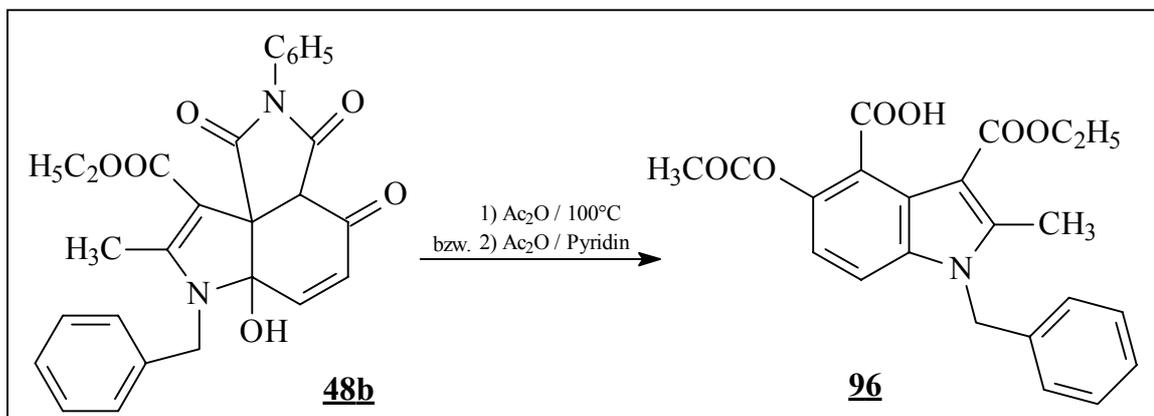


Diese Untersuchungen zeigten, dass die Position 6 der Pyrrolo[3,4-*d*]indole **48** reaktiv gegenüber Nucleophilen ist. Deshalb wurde versucht auch andere nukleophile Edukte, wie ein weiteres Enaminon oder ein primäres Amin, in ähnlicher Weise anzulagern. Hier erhielt man jedoch immer nur das entsprechende Methanoladdukt, eine Anlagerung eines anderen nukleophilen Eduktes erfolgte nicht.

12. Ferner wurde das Verhalten von Pyrrolo[3,4-*d*]indolen **48** in Eisessig untersucht. Auch hier sollte es unter Abspaltung von Wasser zur Anlagerung des Acetylrestes in Position 6 kommen. Dies war nicht der Fall. Stattdessen entstanden durch Umlagerung die Pyrrolo[3,4-*e*] bzw. [3,4-*g*]indole **93** bzw. **94**. Bei Einsatz der Pyrrolo[3,4-*d*]indole **48e,f** wurde ein Isomergemisch aus **93** und **94** erhalten. Im Falle von **48e** konnte mit Hilfe einer präparativen DC das eine Isomer **94e** in reiner Form erhalten werden. Bei Verwendung des Pyrrolo[3,4-*d*]indols **48b** konnte direkt in reiner Form das Isomer **94b** isoliert werden. Bei den Isomeren **93** und **94** erkennt man, dass auch hier die Carbonylgruppe in Position 4 mit dem Enamin-Stickstoff in Form einer 1,2-Addition reagiert hat, unter Abspaltung von Acetessigester. Beim Pyrrolo[3,4-*d*]indol **62f**, bei dem die Carbonylfunktion in analoger Weise bereits reagiert hatte, sollte es deshalb zu einer vergleichbaren Umlagerung kommen. Hier war es möglich, das Isomer **93f** in reiner Form zu isolieren. Insgesamt konnte die Entstehung der Pyrrolo[3,4-*d*]indole **93** und **94** anhand der spektroskopischen Daten und durch Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse vom Isomer **93f** bestätigt werden.

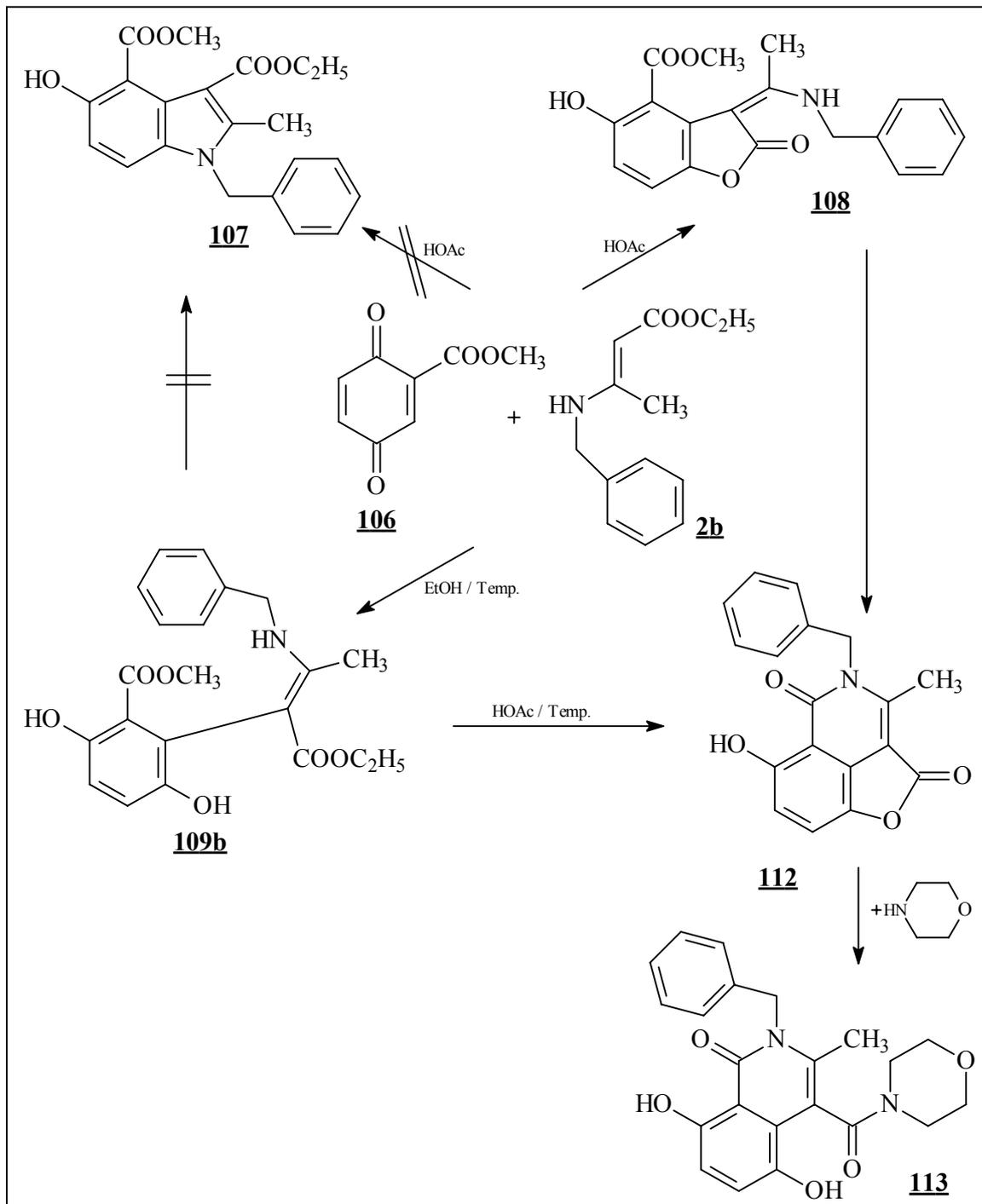


13. Weiterhin wurde das Verhalten von Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b** in Acetanhydrid untersucht. Hier konnte mit Hilfe der spektroskopischen Daten die Bildung des Indols **96** wahrscheinlich gemacht werden.



Da eine Umlagerung vom Pyrrolo[3,4-*d*]indol **48b** zum Indol **96** erstaunlich ist, wurde versucht das Indol **96** im Rahmen einer Gegensynthese darzustellen.

Einsatz fand das 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **106**, das mit Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** in Eisessig nach der "normalen" Nenitescu-Reaktion umgesetzt werden sollte. Anstelle des erwarteten Indols konnte jedoch nur ein Benzofuran-Derivat **108** erhalten werden. Bei Durchführung der Reaktion in Ethanol erfolgte die Isolierung des ringoffenen Hydrochinonadduktes **109b**. Beim Versuch der Cyclisierung des Hydrochinon-Adduktes **109b** zum gewünschten Indol **107** konnte lediglich das Isochinolin-Derivat **112** erhalten werden. Die Struktur des Isochinolins **112** wurde durch Umsetzung mit Morpholin zum Amid **113** bestätigt.



Die Struktur des Indols **96** konnte demnach nicht durch eine Gegensynthese bestätigt werden.

14. Einige der dargestellten Pyrrolocarbazole bzw. Pyrroloindole bzw. Benzo[g]indole wurden vom American National Cancer Institut auf ihre Zytotoxizität getestet. Bei den meisten der untersuchten Substanzen wurde die Wachstumshemmung mit  $\log_{10} GI_{50}$ -Werten zwischen - 4,12 und - 5,80 angegeben, d.h. bei einer mittleren Konzentration von  $10^{-5}$ - $10^{-6}$  mol/l zeigte ein großer Teil der Substanzen eine 50%ige Wachstumshemmung humaner Karzinomzellen. Die mittlere Konzentration, bei der eine vollständige Wachstumshemmung feststellbar ist, wurde mit  $10^{-5}$ - $10^{-6}$  mol/l angegeben. Bei einigen der Substanzen konnte zudem eine gewisse selektive Zytotoxizität gegenüber bestimmten humanen Karzinomzelllinien festgestellt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch mit heterocyclisch kondensierten 5-Ring-Chinonen eine Nenitzescu-Reaktion durchführbar ist. Bei Einsatz des unsymmetrischen Chinons 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** konnten entsprechende "normale" Nenitzescu-Produkte isoliert werden. Bei Einsatz des symmetrischen Chinons 2-Phenylisindol **20** konnten Pyrrolo[3,4-*d*]indole als völlig neuartige Reaktionsprodukte in guter Ausbeute dargestellt werden, die teilweise zytostatisches Potential aufweisen.

# 9 Experimenteller Teil

## 9.1 Allgemeine Angaben

### 9.1.1 Geräte und Hilfsmittel

#### Dünnschichtchromatographie

DC-Alufohlen Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck 5554), Laufhöhe 8,0 cm

Fließmittel: FM1: Toluol/Methanol 90/10

FM2: Aceton/Dichlormethan 50/50

#### Elementaranalysen:

Zentrale Einrichtungen der Chemie/Pharmazie "Mikroanalyse" der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf;

Angaben in % (Molekulargewicht in g/mol)

#### IR-Spektren:

Perkin-Elmer-FT-IR-Spektralphotometer 1600

Angaben der Wellenzahl in  $\text{cm}^{-1}$

#### Massenspektren:

Finnigan 4000: Elektronenstoßionisationsverfahren, Ionisierungsenergie 70 eV;

MAT 8200: Elektronenstoßionisationsverfahren, Ionisierungsenergie 70 eV;

INCOS 50 Finnigan MAT: DCI-Verfahren, Reaktandengas  $\text{NH}_3$ , Angaben als m/z (relative Intensitäten in %)

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren:**

50 MHz-Spektren: Bruker AC 200

Angaben der chemischen Verschiebung  $\delta$  in ppm gegen TMS als innerer Standard

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren:**

200 MHz-Spektren: Bruker AC 200

Angaben der chemischen Verschiebung  $\delta$  in ppm gegen TMS als innerer Standard

**Schmelztemperaturen:**

Gallenkamp-Apparatur (unkorrigiert)

Angaben der Temperatur in °C

**UV/VIS-Spektren:**

Perkin Elmer Lambda 16

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

**Röntgenstrukturanalyse:**

Vierkreisdiffraktometer Siemens/STOE AED2; MoK $\alpha$ -Strahlung; Graphitmonochromator ; Strukturauflösung mittels direkter Methoden (SHELXS-97); Full-Matrix-Verfeinerung gegen  $F^2$  (SHELXS-97) mit anisotropen thermischen Parametern für alle Nicht-Wasserstoffatome.

### 9.1.2 Verzeichnis der Abkürzungen

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Ac <sub>2</sub> O	Acetanhydrid
Aliph.	aliphatisch
Arom.	Aromatisch
Ber.	Berechnet
b	breit
Bzl	Benzyl
Bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
d	Dublett
dd	Doppeldublett
d. Th.	der Theorie
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation
d.h.	das heißt
DMSO	Dimethylsulfoxid
Dt	Dublett eines Triplets
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoßionisation
FAB	Fast-Atom-Bombardement
FM	Fließmittel
Gef.	Gefunden
H	Stunde(n)

---

Hz	Hertz
Int.	Intensität
IR	Infrarot
J	Betrag der Kopplungskonstanten [Hz]
Konz.	Konzentriert
Lit.	Literatur
M	mittel (IR), Multiplett (NMR)
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
M <sup>+•</sup>	Molekülion
ml	Milliliter
NMR	Kernresonanz
NBA	3-Nitrobenzylalkohol
Ppm	part per million
q	Quartett
rf-Wert	Retentionsfaktor
rel.	relativ
RT	Raumtemperatur
s	stark (IR), Singulett (NMR)
sh	Schulter
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TMS	Tetramethylsilan
UV	Ultraviolett
w	weich
Zers.	Unter Zersetzung

---

z.B.	zum Beispiel
$\delta$	chemische Verschiebung
$\epsilon$	molarer Absorptionskoeffizient
$\lambda$	Wellenlänge
" "	Signal erscheint als

### 9.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### AAV 1:

Die angegebene Menge an Chinon wird in 3 ml Eisessig suspendiert. Die angegebene Menge Enaminon wird in 3 ml Eisessig gelöst und zur Suspension gegeben, wobei sich die Suspension auflöst. Es wird die angegebene Zeit bei RT gerührt und der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert.

#### AAV 2:

Wie AAV 1, nur wird hier statt Eisessig Methanol als Lösungsmittel verwendet.

#### AAV 3:

Die angegebene Menge an Chinon wird in 3 ml Methanol suspendiert. Die angegebene Menge Enaminon wird in 3 ml Methanol gelöst und zur Suspension gegeben, wobei sich die Suspension auflöst. Man lässt den Ansatz die angegebene Zeit bei RT rühren, falls bis dahin kein Niederschlag entstanden ist, wird das Lösungsmittel abrotiert. Nach Zusatz einer Mischung aus Petrolether 60/80 und Diethylether wird nochmals bei RT gerührt, bis ein Niederschlag erhalten wird. Umkristallisation aus Toluol.

#### AAV 4:

Wie AAV 3, nur wird hier statt Methanol Eisessig als erstes Lösungsmittel verwendet.

### 9.1.4 Darstellung der Ausgangsverbindungen

- 3-Amino-5,5-dimethyl-cyclohex-2-enon **83** nach Lit.<sup>84</sup>  
6-Amino-1,3-dimethyluracil **78a** bezogen von der Firma Fluka  
4-Aminopent-3-en-2-on **36d** nach Lit.<sup>59</sup>  
Benzyl-3-aminocrotonat **2k** nach Lit.<sup>85</sup>  
6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil **78b** nach Lit.<sup>86</sup>  
4-Benzylaminopent-3-en-2-on **36e** nach Lit.<sup>87</sup>  
2-Chlorcyclohexanon **27** bezogen von der Fa. Fluka  
2,3-Dicyanhydrochinon **43** bezogen von der Fa. Merck  
2,5-Dimethoxyanilin **26** bezogen von der Fa. Aldrich  
Ethyl-3-aminocinnamat **70a** nach Lit.<sup>88</sup>  
Ethyl-3-aminocrotonat **2i** nach Lit.<sup>59</sup>  
Ethyl-3-benzylaminocinnamat **70b** nach Lit.<sup>89</sup>  
Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** nach Lit.<sup>90</sup>  
Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)crotonat **2f** nach Lit.<sup>91</sup>  
Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2g** nach Lit.<sup>89</sup>  
Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)crotonat **2c** nach Lit.<sup>92</sup>  
Ethyl-3-(4-methoxyphenylamino)crotonat **2m** nach Lit.<sup>93</sup>  
Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a** nach Lit.<sup>59</sup>  
Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat **2e** nach Lit.<sup>93</sup>  
Methyl-3-aminocrotonat **2h** bezogen von der Fa. Merck  
4-Methylaminopent-3-en-2-on **36a** nach Lit.<sup>87</sup>  
4-Phenylaminopent-3-en-2-on **36b** nach Lit.<sup>94</sup>  
4-(4-Tolylamino)pent-3-en-2-on **36c** nach Lit.<sup>94</sup>

<sup>84</sup> P. G. Baraldi, D. Simoni, S. Manfredini, *Synthesis* **1983**, 902-903

<sup>85</sup> J. Davoll, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3802-3811

<sup>86</sup> H. Ogura, M. Sakaguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21(9), 2014-2018

<sup>87</sup> G. O. Dudek, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2691-2696

<sup>88</sup> T. Sano et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 497-503

<sup>89</sup> M. A. Sukari, J. M. Vernon, *Tetrahedron* **1983**, 39, 793-796

<sup>90</sup> R. Möhlau, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 3376-3380

<sup>91</sup> G. J. Jadhav, *J. Indian. Chem. Soc.* **1930**, 7, 669-676

<sup>92</sup> A. N. Grinev, K. A. Sklobovskii, *Chem. Of. Heterocyclic Comp.* **1969**, 5, 79-81

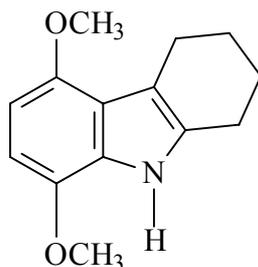
<sup>93</sup> W. Werner, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1755-1760

<sup>94</sup> U. Kuckländer, U. Herweg-Wahl, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 7-10

## 9.2 Darstellung und Charakterisierung der Substanzen

### 5,8-Dimethoxy-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol (28)

### (1,2,3,4-Tetrahydro-5,8-dimethoxycarbazol (Nomenklatur nach Literatur<sup>50</sup>))



#### Darstellung:

10,0g ( 65mmol ) 2,5-Dimethoxyanilin **26** wird mit 5,0g ( 38mmol ) 2-Chlorcyclohexanon **27** in 30ml Ethanol 96% 14h unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wird in Eiswasser gekühlt, das ausfallende Aminhydrochlorid wird abgefrittet und mehrmals mit Diethylether gewaschen. Die Filtrate werden vereinigt und eingeeengt. Der feste Rest wird 2-3mal mit Diethylether ausgekocht. Das hier ausfallende Aminhydrochlorid wird ebenfalls abgefrittet. Das Filtrat wird nacheinander je 3mal mit ca. 100ml 2N-Salzsäure, Wasser und Natriumcarbonatlösung (gesättigt) ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem abrotieren verbleibt ein klebriger, dunkler Rest, der am Kugelrohrföfen im Vakuum bei 220°C gereinigt wird. Ein gelbes Öl geht über, das fest wird. Man erhält ein farbloses Pulver.

Ausbeute: 4,57g ( 52% d. Th.)

Smp.: 95°C ( Lit.<sup>50</sup> 96°C)

rf-Wert: 0,475 ( FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3369 s	NH-Valenz
	2932 s	CH-Valenz
	2851 m	OCH <sub>3</sub> -Valenz

2010-1616 w C=C-Valenz

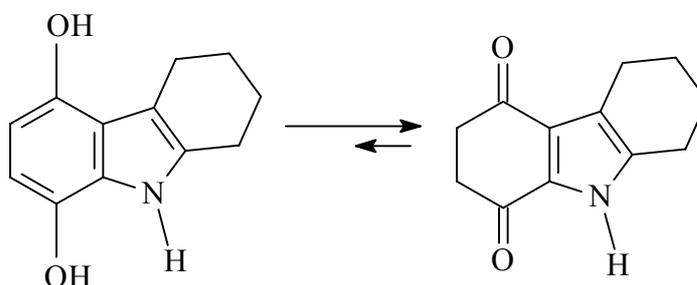
1518 s NH-Deformation

Massenspektrum: 231 ( 100;  $M^{+\bullet}$ ), 216 ( 84;  $M^{+\bullet} - CH_3$ ), 201 (20;  $M^{+\bullet} - 2 \times CH_3$ ), 200 (15;  $M^{+\bullet} - OCH_3$ ), 170 ( 3;  $M^{+\bullet} - 2 \times OCH_3$ ), 108 ( 3; m/z 201 -  $C_6H_5NH_2$ ), 101 ( 11; m/z 157 -  $C_4H_8$ ), 77 ( 9 ), 41 ( 14 )

$^1H$ -NMR-Spektrum ( 200 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,87	s	1H	NH, austauschbar
6,41	d	1H	6-H; $^3J=8,2$
6,33	d	1H	7-H; $^3J=8,2$
3,89	s	3H	$OCH_3$
3,84	s	3H	$OCH_3$
2,92	"t"	2H	1-H
2,70	"t"	2H	4-H
1,84	m	4H	2-H, 3-H

$C_{14}H_{17}NO_2$ ( 231,3 ):	Ber.:	C: 72,70	H: 7,41	N: 6,06
	Gef.:	C: 72,68	H: 7,54	N: 6,01

**6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-diol (29/30)****(1,2,3,4-Tetrahydro-5,8-dihydroxycarbazol (Nomenklatur nach Literatur<sup>50</sup>))****Darstellung:**

Methode A: 2,0g ( 8,6mmol ) 5,8-Dimethoxy-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol **28** wird in 30ml Dichlormethan ( getrocknet ) bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelöst. 17,24g ( 68,8mmol ) Bortribromid wird in Dichlormethan ( getrocknet ) in einem Tropftrichter gelöst und langsam zur Lösung gegeben. Es wird 2-2,5 h bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Lösung wird auf eine Eis-Wasser-Mischung gegeben und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der gesamte Vorgang sollte unter Argon durchgeführt werden. Man erhält eine weiß-rosafarbene watteartige Substanz.

Methode B: 0,5g ( 2,2mmol ) 1,2,3,4-Tetrahydro-5,8-dimethoxycarbazol **28** werden in 20ml Bromwasserstoffsäure 48% bei RT 5 h unter Argon gerührt. Die gelbe Lösung wird filtriert, getrocknet, einrotiert und in Benzol umkristallisiert. Produkt allerdings nicht beständig, deshalb Methode A verwendet.

Ausbeute: Methode A: 1,91g ( 96% d. Th. )

Methode B: 0,28g ( 64% d. Th. )

Smp.:  $220^{\circ}\text{C}$  ( Lit.<sup>50</sup>  $225^{\circ}\text{C}$  )

rf-Wert: 0,35 ( FM1 )

<u>IR-Spektrum ( KBr ):</u> 3200 s	NH-Valenz
2936 s	CH-Valenz
1673 s	C=O-Valenz

1632 s	C=O-Valenz
1490 s	C=C / C=N -Valenz

Massenspektrum: 203 ( 100;  $M^{+\bullet}$  ), 175 ( 64;  $M^{+\bullet} - CO$  ), 147 ( 37;  $M^{+\bullet} - C_4H_8$  ), 119 ( 19 ), 91 ( 13 ), 49 ( 9 )

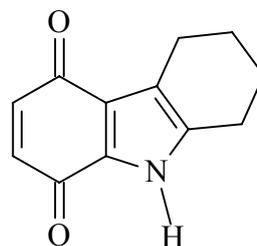
$^1H$ -NMR-Spektrum ( 200 MHz,  $CDCl_3$  ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9,90	s	1H	NH, austauschbar
2,91	s	4H	2-H, 3-H
2,79	"t"	2H	5-H
2,70	"t"	2H	8-H
1,81	m	4H	6-H, 7-H

$C_{12}H_{13}NO_2$ ( 203,25 ):	Ber.:	C: 70,91	H: 6,45	N: 6,89
	Gef.:	C: 70,55	H: 6,56	N: 6,71

### 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion (12)

### (1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol-5,8-chinon (Nomenklatur nach Literatur <sup>50</sup>))



### Darstellung:

Methode A: 0,5g ( 2,5mmol ) 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-diol **29** werden in einer Mischung aus 30ml Aceton und 10ml Wasser unter erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Mischung aus 1,0g ( 3,4mmol ) Kaliumdichromat in 5ml Wasser und 2ml Schwefelsäure 96% gegeben und

15min unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Den Etherextrakt schüttelt man mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gegen, trocknet über Natriumsulfat und rotiert ein. Man erhält rote Kristalle, die in Toluol umkristallisiert werden.

Methode B: 0,5g ( 2,5mmol ) 1,2,3,4-Tetrahydro-5,8-dihydroxycarbazol **29** wird in Dimethylsulfoxid ca. 3 h unter Rückfluss gekocht. 0,58g ( 2,5mmol ) Silberoxid wird zugegeben und noch 15min bei RT gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Silberoxidrückstandes gibt man Wasser zur Lösung und extrahiert mit Diethylether. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und über eine Aluminiumoxid-Säule in Dichlormethan zur Reinigung gegeben. Man erhält rote Kristalle.

Methode C: 0,5g ( 2,5mmol ) 1,2,3,4-Tetrahydro-5,8-dihydroxycarbazol **29** wird in 30ml Aceton unter erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung gibt man eine Mischung aus 0,5g ( 5mmol ) Chrom-VI-oxid in 2ml Schwefelsäure 96% und lässt 15min unter Rückfluss erhitzen. Die Lösung wird abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wird mit Bicarbonat gegengeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält rotbraune Kristalle.

Methode D: 0,28g ( 1,4mmol ) 1,2,3,4-Tetrahydro-5,8-dihydroxycarbazol **29** wird in 200ml trockenem Dichlormethan mit 1,52g ( 2,8mmol ) Silbercarbonat auf Celite 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach abfiltrieren des Silbercarbonat Rückstandes wird die Lösung einrotiert und der erhaltene Rückstand wird in Benzol umkristallisiert.

( Substanz enthält jedoch noch Ausgangsubstanz, die auch nach vielfältiger Variation nicht entfernt werden konnte.)

Ausbeute: Methode A: 0,25g ( 50% d. Th. )

Methode B: 0,04g ( 8% d. Th. )

Methode C: 0,187g ( 47% d. Th. )

Methode D: 0,2g ( 72% d. Th. , aber nicht sauber s.o. )

Smp.: Methode A: 214°C ( Lit.<sup>50</sup> 208-210°C )

Methode B: 140°C

Methode C: 212°C

Methode D: 165°C ( Lit.214-215°C )

rf-Wert: 0,3625 ( FM1 ) ( roter Fleck auf der DC )

<u>IR_Spektrum (KBr)</u> : 3201 s, b	NH-Valenz
2936 s	CH-Valenz
1636 s, b	C=O-Valenz
1584,1569	NH-Deformation, C=C-Valenz

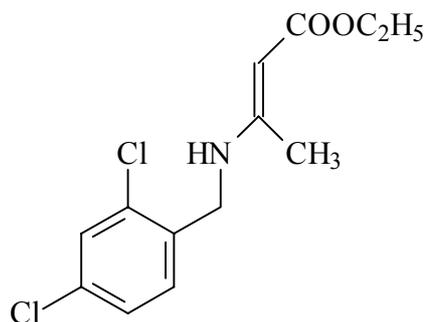
Massenspektrum: 201 ( 100;  $M^{+\bullet}$  ), 186 ( 9;  $M^{+\bullet}$  - NH ), 173 ( 51;  $M^{+\bullet}$  -CO ), 145 ( 7;  $M^{+\bullet}$  -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> ), 117 ( 8; m/z 145 -CO ), 77 ( 18 ), 55 ( 9 )

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9,53	s	1H	NH, austauschbar
6,52	d	1H	2-H; <sup>3</sup> J=10,24
6,51	d	1H	3-H; <sup>3</sup> J=10,25
2,78	"t"	2H	5-H
2,68	"t"	2H	8-H
1,82	m	4H	6-H, 7-H

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 235 ( 4,22 ), 255 (sh), 346 ( 3,4 ), 473 ( 3,5 )

C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> ( 201,23 ):	Ber.:	C: 71,63	H: 5,51	N: 6,96
	Gef.:	C: 72,01	H: 5,99	N: 6,48

**Ethyl-3-(2,4-dichlorbenzylamino)-crotonat (2d)****Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>59</sup>):**

8,8g (0,05mol) 2,4-Dichlorbenzylamin werden mit 5,5g (0,42mol) Acetessigsäureethylester und 0,01g p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Chloroform am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Reaktionswasser mehr abgeschieden wird. Das Reaktionsgemisch wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

Ausbeute: 7,1g (49% d. Th.) weißer NS

Smp.: 69°C

rf-Wert: 0,64 (FM2)

<u>IR-Spektrum(KBr):</u>	3303 s	NH-Valenz
	3088,3065 w	CH-Valenz (arom.)
	2986, 2937, 2907w	CH-Valenz (aliph.)
	1649 s	C=O-Valenz
	1607, 1571, 1563 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 288 (30; M<sup>+</sup>), 252 (46; M<sup>+</sup>-Cl), 242 (53; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O), 214 (42; M<sup>+</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 180 (49; C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NCl<sup>+</sup>), 160 (97; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>+H), 122 (38), 84 (100), 62 (33), 53 (30)

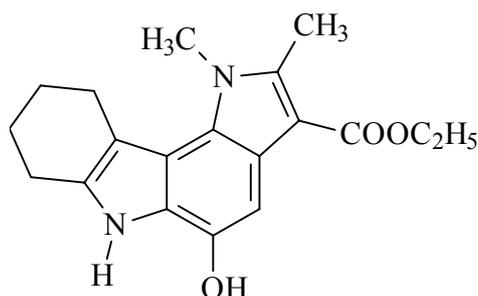
**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9,02-8,93	m	1H	NH, austauschbar
7,39	s	1H	3'-H

7,29-7,23	m	2H	5'-H, 6'-H
4,58	s	1H	2-H
4,46	d	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,12	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0
1,89	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,27	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0

C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ( 288,173):	Ber.:	C: 54,18	H: 5,25	N: 4,86
	Gef.:	C: 54,17	H: 5,34	N: 4,83

**Ethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat (35a)**



**Darstellung:**

Methode a): 0,22g ( 1,1mmol ) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** werden in 3ml Eisessig p.a. suspendiert. 0,158g ( 1,1mmol ) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a** werden in 3ml Eisessig p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die man 2h bei RT rühren lässt. Ein grünlicher NS fällt aus, der in Aceton umkristallisiert wird.

Methode b): Ansatz: 0,5g ( 2,5mmol ) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** und 0,355g ( 2,5mmol ) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a**, nur hier statt Eisessig Methanol als Lösungsmittel verwendet. Rest wie unter a).

Methode c): 0,5g ( 2,5mmol ) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** und 0,355g (2,5mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a** werden in einem Chloroform/Eisessiggemisch (1:1) bei  $-10^{\circ}\text{C}$  für 5h gerührt und danach ins Eisfach gestellt. Aufarbeitung wie unter a).

Ausbeute: Methode a): 0,091g ( 25% d. Th.)

Methode b): 0,5g ( 62% d. Th.)

Methode c): 0,01g ( 2% d. Th. )

Smp.: Methode a):  $270^{\circ}\text{C}$

Methode b):  $252^{\circ}\text{C}$

Methode c):  $275^{\circ}\text{C}$

rf-Wert: 0,3125 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3484 m	NH-Valenz
	3362 m, b	OH-Valenz
	2930 s	CH-Valenz
	1683 s	C=O-Valenz
	1644 s	C=O-Valenz
	1600 s	C=C-Valenz
	1542 m	NH-Deformation

Massenspektrum: 326 ( 100;  $\text{M}^{+\bullet}$ ), 297 ( 42;  $\text{M}^{+\bullet}\text{-C}_2\text{H}_5$ ), 269 ( 9;  $m/z$  297-CO), 253 ( 8;  $\text{M}^{+\bullet}\text{-COOC}_2\text{H}_5$ ), 238 ( 6;  $m/z$  253- $\text{CH}_3$ ), 209 ( 5 ), 163 ( 9 ), 140 ( 18 ), 126 ( 44 ), 112 ( 18 ), 98 ( 9 ), 44 ( 21;  $\text{CO}_2$ )

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$  (200MHz, Pyridin- $d_5$ ):

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstante
12,11	s	1H	NH, austauschbar
11,64	s	1H	OH, austauschbar
8,25	s	1H	4-H

4,39	q	2H	CH <sub>2</sub> ( Ester ), <sup>3</sup> J=7,1
3,81	s	3H	N-CH <sub>3</sub>
3,02-2,96	"d"	4H	7-H,10-H
2,82	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,85	s	4H	8-H,9-H
1,17	t	3H	CH <sub>3</sub> ( Ester ), <sup>3</sup> J=7,1

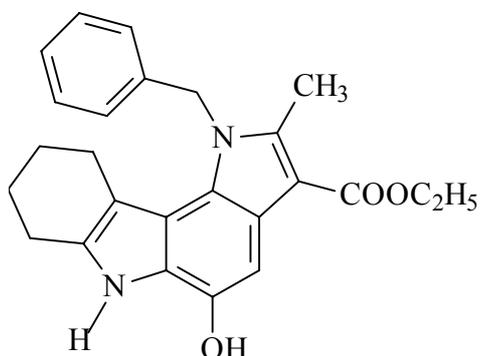
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstante
10,66	s	1H	NH, austauschbar
9,11	s	1H	OH, austauschbar
7,25	s	1H	4-H
4,26	q	2H	CH <sub>2</sub> ( Ester ), <sup>3</sup> J=7,0
3,88	s	3H	N-CH <sub>3</sub>
2,96	s	2H	10-H
2,73	s	2H	7-H
2,68	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,82	s	4H	8-H,9-H
1,36	t	3H	CH <sub>3</sub> ( Ester ), <sup>3</sup> J=7,0

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 233 ( 4,43 ), 291 ( 4,02 )

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( 326,405)

**Ethyl-1-benzyl-5-hydroxy-2-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]-carbazol-3-carboxylat (35b)**



**Darstellung:**

Methode a): 0,5g ( 2,5mmol ) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** werden in 3ml Eisessig p.a. suspendiert. 0,544g ( 2,5mmol ) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** werden in 3ml Eisessig p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die man noch 4h bei RT rühren lässt. Es fällt ein beiger NS aus, der in Methanol umkristallisiert wird.

Methode b): wie Methode a) nur wird hier statt Eisessig Methanol p.a. verwendet.

**Ausbeute:** Methode a): 0,26g ( 26% d. Th.)

Methode b): 0,67g ( 67% d. Th.)

**Smp.:** Methode a): 255°C

Methode b): 265°C

**rf-Wert:** 0,35 ( FM1)

<b><u>IR-Spektrum (KBr):</u></b> 3351 s, b	NH-/OH-Valenz
2934 s	CH-Valenz
1650 s	C=O-Valenz
1598 m	C=C-Valenz
1543 m	NH-Deformation

Massenspektrum: 402 (100;  $M^{+\bullet}$ ), 374 ( 4;  $M^{+\bullet}$ -CO), 357 ( 5;  $M^{+\bullet}$ -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 311 ( 75;  $M^{+\bullet}$ -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 265 ( 39; m/z 311-HOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 238 ( 19; m/z 311-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 208 (4), 163 (2), 91 ( 80; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 44 ( 21 ; CO<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12,17	s	1H	NH, austauschbar
11,72	s	1H	OH, austauschbar
8,34	s	1H	4-H
5,85	s	2H	CH <sub>2</sub> ( Benzyl)
4,39	q	2H	CH <sub>2</sub> ( Ester), <sup>3</sup> J=7,0
2,97	s	2H	10-H
2,85	s	2H	7-H
2,77	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,66	s	4H	8-H, 9-H
1,17	s	3H	CH <sub>3</sub> ( Ester), <sup>3</sup> J=7,0

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

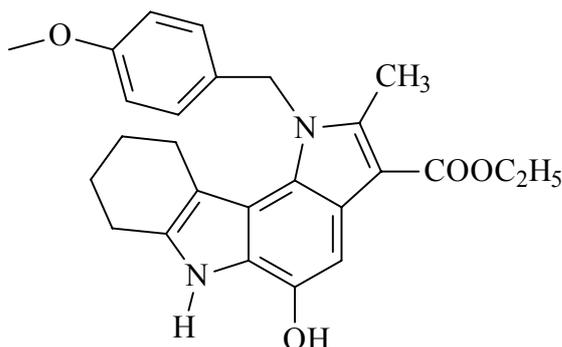
δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10,73	s	1H	NH, austauschbar
9,22	s	1H	OH, austauschbar
7,33	s	1H	4-H
7,31-6,86	m	5H	Benzyl-H
5,68	s	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,27	q	2H	CH <sub>2</sub> ( Ester)
2,68	s	4H	7-H, 10-H

2,49	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,64	s	4H	7-H, 8-H
1,37	s	3H	CH <sub>3</sub> (Ester)

UV/VIS-Spektrum ( MeOH): 232 ( 4,25 ), 290 ( 3,86 )

C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ( 402,503):	Ber.:	C: 74,60	H: 6,51	N: 6,96
	Gef.:	C: 74,43	H: 6,23	N: 6,91

**Ethyl-5-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c] carbazol-3-carboxylat (35c)**



Darstellung:

0,15g (0,7mmol) 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-1,4-dion **12** werden in 3ml Methanol p.a. suspendiert. 0,18g (0,7mmol) Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)-crotonat **2c** werden in 3ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die man noch 3h bei RT rührt. Ein weißer NS fällt aus ( an der Luft gelb werdend ).

Ausbeute: 0,2g ( 63% d. Th. )

Smp: 203°C

rf-Wert: 0,325 (FM1)

IR-Spektrum (KBr): 3378 s, b

NH-/OH-Valenz

2931 s

CH-Valenz

1658 s	C=O-Valenz
1598 s	C=C-Valenz
1512 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 432 ( 9, M<sup>+</sup>•), 429 ( 13; M<sup>+</sup>•-3H•), 311 ( 13; M<sup>+</sup>•-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 234 ( 10; m/z 311-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 205 (5), 149 (6), 121 (100; CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 91 (19; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 77 ( 17; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 44 (73; CO<sub>2</sub>)

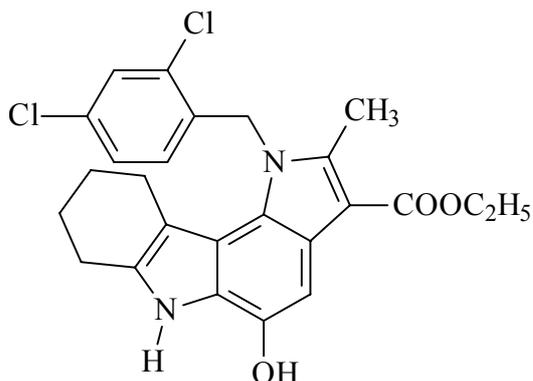
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12,2	s	1H	NH, austauschbar
11,74	s	1H	OH, austauschbar
8,34	s	1H	4-H
7,09	"d"	2H	3'-H, 5'-H; "J"= 8,4
6,89	"d"	2H	2'-H, 6'-H; "J"= 8,4
5,79	s	2H	CH <sub>2</sub> ( Benzyl )
4,39	q	2H	CH <sub>2</sub> ( Ester ); <sup>3</sup> J= 7,0
3,57	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,03	s	2H	10-H
2,87	s	2H	7-H
2,81	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,69	s	4H	8-H, 9-H
1,17	t	3H	CH <sub>3</sub> ( Ester 9), <sup>3</sup> J= 7,0

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 227 ( 4,8 ), 301 ( 4,25 )

$C_{26}H_{28}N_2O_4$ ( 432,53 ):	Ber.:	C: 72,20	H: 6,53	N: 6,48
	Gef.:	C: 72,27	H: 6,64	N: 6,36

**Ethyl-1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-hydroxy-2-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c] carbazol-3-carboxylat (35d)**



**Darstellung:**

0,15g (0,7mmol) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** werden in 3ml Methanol p.a. suspendiert. 0,21g (0,7mmol) Ethyl-3-( 2,4-dichlorbenzylamino)-crotonat **2d** werden in 3ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die man noch 5h bei RT rühren lässt. Ein rosafarbener NS fällt aus.

Ausbeute: 0,18g ( 51% d. Th.)

Smp.: 267°C

rf-Wert: 0,4375 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3474 s	NH-Valenz
	3234 m, b	OH-Valenz
	2925 m	CH-Valenz
	1659 s	C=O-Valenz
	1597 m	C=C-Valenz
	1540 m	NH-Deformation

Massenspektrum: 473 ( 6;  $M^{+•}+2$ ), 471 ( 9;  $M^{+•}$ ), 438 ( 1;  $M^{+•}+2$  -Cl), 436 (1;  $M^{+•}$ -Cl), 311 ( 14;  $M^{+•}+2$  - $C_7H_6Cl_2^+$ ), 307 (22;  $M^{+•}$ - $C_7H_6Cl_2^+$ ), 279 (9), 261 (13), 161 ( 13;  $C_7H_6Cl_2^++2$ ), 159 ( 19;  $C_7H_6Cl_2^+$ ), 124 (7), 44 (100;  $CO_2$ )

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, Pyridin- $d_5$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12,24	s	1H	NH, austauschbar
11,80	s	1H	OH, austauschbar
8,32	s	1H	4-H
6,99	dd	1H	5'-H; $^3J_{(5',6')} = 8,1$
6,49	d	1H	6'-H; $^3J_{(6',5')} = 8,1$
5,78	s	2H	$CH_2$ ( Benzyl)
4,41	q	2H	$CH_2$ (Ester); $^3J = 7,0$
2,9-2,86	"d"	4H	7-H, 10-H
2,79	s	3H	$CH_3$
1,69	s	4H	8-H, 9-H
1,2	t	3H	$CH_3$ (Ester); $^3J = 7,0$

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, DMSO- $d_6$ ):

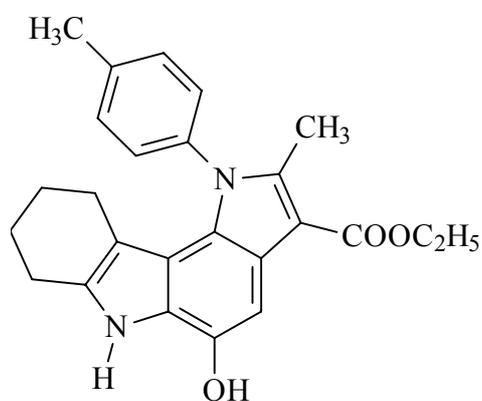
$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10,75	s	1H	NH, austauschbar
9,26	s	1H	OH, austauschbar
7,75	d	1H	3'-H; $^4J_{(3',5')} = 2,0$
7,34	s	1H	4-H
7,25	dd	1H	5'-H; $^3J_{(5',6')} = 8,4$ ; $^4J_{(5',3')} = 2,0$
6,1	d	1H	6'-H; $^3J_{(6',5')} = 8,4$

5,61	s	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,29	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1
2,63	"d"	4H	7-H, 10-H
2,5	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,65	s	4H	8-H, 9-H
1,38	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 228 ( 4,8 ), 283 ( 4,25 )

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> ( 471,387 ): Ber.: C: 63,70      H: 5,13      N: 5,94  
 Gef.: C: 63,50      H: 5,10      N: 5,82

**Ethyl-5-hydroxy-2-methyl-1-(4-tolyl)-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat (35e)**



Darstellung:

0,26g (1,3mmol) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** werden in 3ml Methanol p.a. suspendiert. 0,285g (1,3mmol) Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat **2e** werden in 3ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die man noch 12h bei RT rührt. Es fällt ein dunkelgrüner NS aus, der in Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,15g ( 29% d. Th.)

Smp.: 226°C (Zers.)

rf-Wert: 0,15 ( FM1, bläulicher Fleck auf der DC)

IR-Spektrum (KBr):

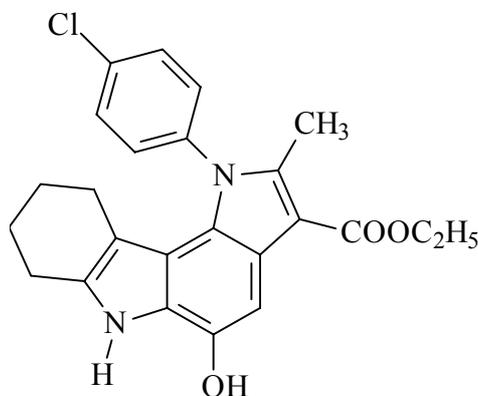
3478, 3388 m, b	NH-/OH-Valenz
2928 s	CH-Valenz
1696,1653 s, b	C=O-Valenz
1598 m	C=C-Valenz
1515 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 402 (39;  $M^{+\bullet}$ ), 398 (15), 374 (10;  $M^{+\bullet}$ -CO), 357 (5;  $M^{+\bullet}$ -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 329 (8;  $M^{+\bullet}$ -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 309 (6), 269 (6), 253 (15; m/z 309-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 239 (4), 201 (6), 187 (4; C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO), 164 (9), 106 (6), 91 (5; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 77 (5; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 44 (100; CO<sub>2</sub>)

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 230 ( 4,38), 318 ( 3,93 )

C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ( 402,503):	Ber.:	C: 74,60	H: 6,51	N: 6,96
	Gef.:	C: 74,48	H: 6,57	N: 6,92

**Ethyl-1-(4-Chlorphenyl)-5-hydroxy-2-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat (35f)**



Darstellung:

0,2g (1mmol) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** werden in 3ml Methanol p.a. suspendiert. 0,238g (1mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenylamino)crotonat **2f** werden in 3ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die 16h gerührt wird. Es fällt ein hellgrüner NS aus, der in Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,059g (14% d. Th.)

Smp.: 251°C (Zers.)

rf-Wert: 0,14 (FM1, bläulicher Fleck auf der DC)

IR-Spektrum (KBr): 3471 m, b NH-/OH-Valenz

2991, 2853 m CH-Valenz

1686,1662 s, b C=O-Valenz

1559 m C=C-Valenz

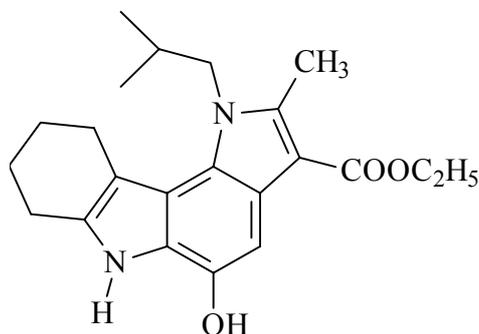
1494 s NH-Deformation

Massenspektrum: 424 (30;  $M^{+}+2$ ), 422 (100;  $M^{+}$ ), 418 (48), 394 (23;  $M^{+}-CO$ ), 389 (8;  $M^{+}+2-Cl$ ), 387 (5;  $M^{+}-Cl$ ), 349 (2;  $M^{+}-COOC_2H_5$ ), 309 (23;  $M^{+}-C_6H_4Cl$ ), 285 (3), 180 (9), 126 (4;  $C_6H_8NO_2$ ), 77(2;  $C_6H_5^{+}$ ); 44 (90;  $CO_2$ )

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 223 (4,37), 318 (3,93)

$C_{24}H_{23}N_2O_3Cl$  ( 422,918)

**Ethyl-5-hydroxy-1-isobutyl-2-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat (35g)**



**Darstellung:**

0,25g (1,2mmol) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** werden in 3ml Methanol p.a. suspendiert. 0,23g (1,2mmol) Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2g** werden in 3ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die man noch 6h bei RT rührt. Ein grünlicher-brauner NS fällt aus, der in Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,12g ( 27% d. Th.)

Smp.: 198°C

rf-Wert: 0,275 (FM1)

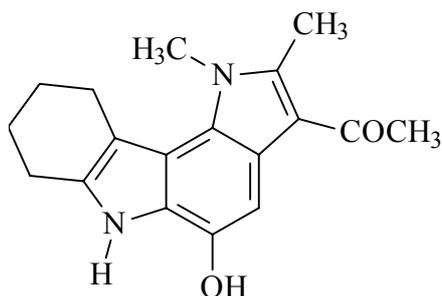
<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3480 m	NH-Valenz
	3208 m, b	OH-Valenz
	2932 s	CH-Valenz
	1694 s	C=O-Valenz
	1622 s	C=C-Valenz
	1544 m	NH-Deformation

Massenspektrum: 368 (100; M<sup>+</sup>), 364 (46), 325 (47; M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 323 (14; M<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 311 (10; M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 295 (8; M<sup>+</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 279 (23), 249 (62; m/z 293-CO<sub>2</sub>), 236 (40), 222 (34), 206(20), 180 (12), 140 (6), 118 (5), 77 (7; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 57(23; C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 45 (24; OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 44 (77; CO<sub>2</sub>)

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 234 ( 4,28 ), 286 ( 3,98 ), 332 (sh)

$C_{22}H_{28}N_2O_3$  ( 368,486)

**1-(5-Hydroxy-1,2-dimethyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-yl)-ethanon (37a)**



Darstellung:

0,2g (1mmol) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** werden in 3ml Methanol p.a. suspendiert. 0,11g(1mmol) 4-Methylamino-pent-3-en-2-on **36a** werden in 3ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die noch 8h bei RT gerührt wird. Ein grünlicher NS fällt aus, der aus Toluol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,18g ( 61% d. Th. )

Smp.: > 300°C

rf-Wert: 0,4375 ( FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3468 s	NH-Valenz
3375 m, b	OH-Valenz
3097, 2930 m	CH-Valenz
1594 s	C=O-Valenz
1576 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 296 (100;  $M^{+\bullet}$ ), 281 (70;  $M^{+\bullet}-CH_3$ ), 277 (45), 268 (15;  $M^{+\bullet}-CO$ ), 253 (19;  $M^{+\bullet}-COCH_3$ ), 225 (15), 211 (7), 183 (5), 138(25), 126 (67;  $M^{+\bullet}-C_{12}H_{13}N$ ), 117 (33), 111 (19;  $C_6H_9NO$ ), 96 (27), 77 (28;  $C_6H_5$ ), 56 (14;  $C_4H_8$ ), 43 (5;  $COCH_3$ )

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d6):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10,69	s	1H	NH, austauschbar
9,17	s	1H	OH, austauschbar
7,28	s	1H	4-H
3,90	s	3H	N-CH <sub>3</sub>
2,97	s	2H	10-H
2,74	s	2H	7-H
2,67	s	3H	COCH <sub>3</sub>
2,5	s	4H	8-H, 9-H

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, Pyridin-d5):

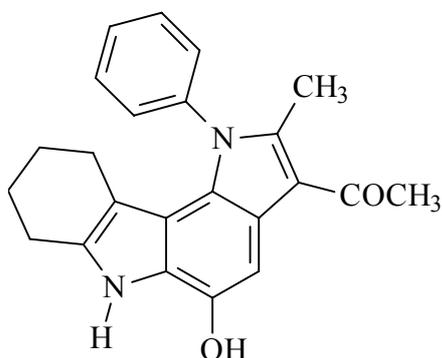
$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstante
12,2	s	1H	NH, austauschbar
11,62	s	1H	OH, austauschbar
8,18	s	1H	4-H
3,82	s	3H	N-CH <sub>3</sub>
3,03-2,97	"d"	4H	7-H, 10-H
2,69	s	3H	CH <sub>3</sub> *
2,68	s	3H	COCH <sub>3</sub> *
1,86	s	4H	8-H, 9-H

\* Zuordnung könnte auch vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 236 (4,38), 318 (4,03)

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 296,378 ):    Ber.:    C: 72,95        H: 6,80        N: 9,45  
    Gef.:    C: 72,97        H: 6,95        N: 9,26

**1-(5-Hydroxy-2-methyl-1-phenyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-yl)ethanon (37b)**



Darstellung:

0,15g (0,7mmol) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** werden in 3ml Methanol p.a. suspendiert. 0,13g (0,7mmol) 4-Phenylamino-pent-3-en-2-on **36b** werden in 3ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die man noch 2d bei RT rühren lässt. Man erhält einen braunen NS, der in Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,03g (11% d. Th.)

Smp.: 263°C

rf-Wert: 0,175 (FM1)

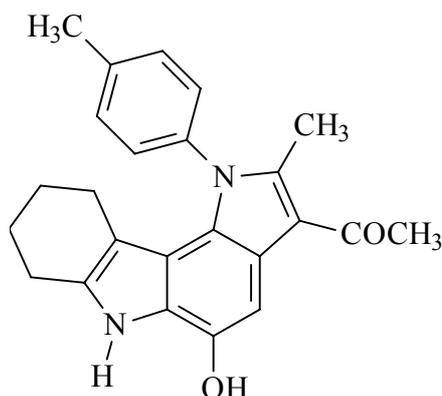
<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3426 m, b	NH-/OH-Valenz
2926, 2852 m	CH-Valenz
1628 s	C=O-Valenz
1594 , 1525 s	C=C-Valenz
1496 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 358 (38;  $M^{+\bullet}$ ), 354 (40), 343 (13;  $M^{+\bullet}-CH_3$ ), 339 (26), 315 (6;  $M^{+\bullet}-COCH_3$ ), 311 (13), 281 (5;  $M^{+\bullet}-C_6H_5^+$ ), 269 (6), 178 (13), 169 (16), 158 (17), 148 (12), 141(16), 128 (9), 115 (9), 104 (8), 77 ( 24;  $C_6H_5^+$ ), 51 (8), 44(100), 43 (31;  $COCH_3$ )

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 226 ( 4,39 ), 319 ( 4,05 )

$C_{23}H_{22}N_2O_2$  ( 358,449 )

**1-[5-Hydroxy-2-methyl-1-(4-tolyl)-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-yl]ethanon (37c)**



Darstellung:

0,15g (0,7mmol) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-1,4-dion **12** werden in 3ml Methanol p.a. suspendiert. 0,14g (0,7mmol) 4-(4-tolylamino)-pent-3-en-2-on **36c** werden in 3ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die man noch 3d bei RT rühren lässt. Es fällt ein grünlicher NS aus, der in Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,09g (33% d. Th.)

Smp.: > 300°C

rf-Wert: 0,225 (FM1)

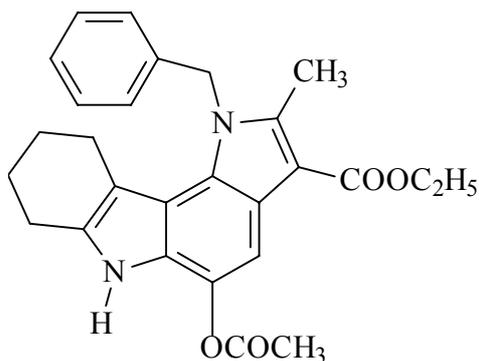
<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3484 s	NH-Valenz
3378 m, b	OH-Valenz
2925,2852 s	CH-Valenz
1632 s	C=O-Valenz
1558 m	C=C-Valenz
1514 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 372 (100;  $M^{+\bullet}$ ), 368 (39), 357 (47;  $M^{+\bullet}$ -CH<sub>3</sub>), 329 (28; m/z 357-CO), 284 (26), 270 (12), 230 (7), 185 (17;  $M^{+\bullet}$ -C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO), 178 (22), 164 (36), 156 (45), 128 (16; C<sub>8</sub>H<sub>2</sub>NO), 91 (21; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 44 (93)

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 227 ( 4,65 ), 279 ( 4,2 )

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 372,476)

**Ethyl-5-acetoxy-1-benzyl-2-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat (38b)**



Darstellung:

0,1g ( 0,2mmol ) Ethyl-1-benzyl-5-hydroxy-2-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat **35b** werden in 10ml Acetanhydrid bei RT gerührt. Nach Zugabe von 10 Trf. Pyridin löst sich die Suspension langsam auf.

Nach ca. 30min. erhält man einen weißen NS, der in Isopropanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,07g ( 78% d. Th. )

Smp.: 238°C

rf-Wert: 0,425 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3348 m, b	NH-Valenz
	2933 m	CH-Valenz
	1756 s	C=O (Acetoxy)
	1687, 1667 s	C=O (Ester)
	1595 w	C=C-Valenz
	1551 m	NH-Deformation

Massenspektrum: 444 (39; M<sup>+</sup>•), 402 (46; M<sup>+</sup>•-COCH<sub>3</sub>+H), 401 (20; M+•-COCH<sub>3</sub>), 373 (1), 327 (10), 311 (25; m/z 327-CH<sub>3</sub>+H), 265 (25; m/z 311-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 238 (15), 237 (11; m/z 265-CO), 221 (3), 209 (4), 182 (1), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 43 (41; COCH<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
11,04	s	1H	NH, austauschbar
7,55	s	1H	4-H
7,31-7,28	m	3H	3'-H, 4'-H, 5'-H
6,92	d	2H	2'-H, 6'-H
5,74	s	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,29	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester), <sup>3</sup> J= 7,0
2,71	s	4H	7-H, 10-H
2,55	s	3H	CH <sub>3</sub> *
2,38	s	3H	COCH <sub>3</sub> *
1,65	s	4H	8-H, 9-H

1,34 t 3H CH<sub>3</sub> (Ester), <sup>3</sup>J= 7,0

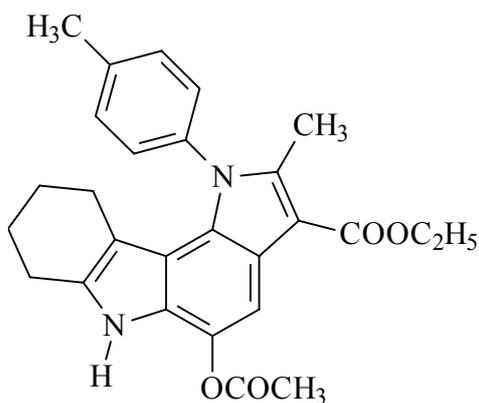
\* Zuordnung könnte vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 298 ( 4,35 )

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ( 444,541 ): Ber.: C: 72,95 H: 6,35 N: 6,30

Gef.: C: 72,59 H: 6,09 N: 6,80

**Ethyl-5-acetoxy-2-methyl-1-(4-tolyl)-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat (38e)**



Darstellung:

0,05g (0,1mmol) Ethyl-5-hydroxy-2-methyl-1-(4-tolyl)-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat **35e** werden in 6ml Acetanhydrid bei RT gerührt. Nach Zugabe von 5 Trf. Pyridin löst sich die Suspension langsam auf, und die Lösung färbt sich braun. Es wird ca.8h bei RT gerührt, danach wird das Lösungsmittel abrotiert. Der entstandene braune NS wird in Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,03g ( 56% d. Th. )

Smp.: >300°C

rf-Wert: 0,275 (FM1)

IR-Spektrum (KBr): 3389 s

NH-Valenz

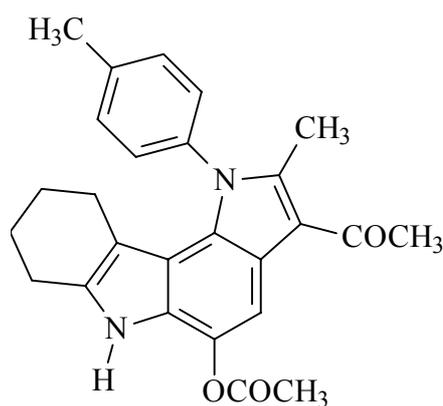
2927 s	CH-Valenz
1756, 1700 s	C=O (Acetoxy)
1622 m	C=O (Ester)
1581 m	C=C-Valenz
1515 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 444 (6;M<sup>+</sup>), 440 (2), 402 (20; M<sup>+</sup>-OCOCH<sub>3</sub>-H), 398 (6), 370 (4; M<sup>+</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 329 (10;m/z 370-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 314 (5;m/z 329-CH<sub>3</sub>), 295 (2), 272 (2), 201 (2), 177 (5),126 (3; C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 91 (3; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77(3; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 56 (3; C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 44 (68), 43 (46; -COCH<sub>3</sub>), 42 (100; -COCH<sub>3</sub>-H), 41 (20)

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 227 ( 4,8 ), 296 ( 4,38 )

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ( 444,541)

**1-(5-Acetoxy-2-methyl-1-phenyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-yl)ethanon (39c)**



Darstellung:

0,09g (0,2mmol) 1-[5-Hydroxy-2-methyl-1-(tolyl)-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c] carbazol-3-yl]ethanon **37c** werden in 5ml Acetanhydrid suspendiert. Nach Zugabe von 10 Trf. Pyridin löst sich die Suspension langsam

auf und es wird 2d bei RT gerührt. Man erhält einen weißen NS, der in Isopropanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,04g ( 40% d. Th. )

Smp.: > 300°C

rf-Wert: 0,1625 ( FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3304 m, b	NH-Valenz
	2929, 2852 m	CH-Valenz
	1760 s	C=O-Valenz (Acetoxy)
	1662 s	C=O-Valenz ( Ester)
	1581 m	C=C-Valenz
	1515 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 414 (4;M<sup>+</sup>•), 372 (100; M<sup>+</sup>•-COCH<sub>3</sub>-H), 368 (17), 357 (17;m/z 372-CH<sub>3</sub>), 329 (81;m/z 357-CO), 326 (29), 314 (8), 290 (8), 231 (2), 167 (3), 149 (17), 119 (5), 104 (7), 91 (16), 77 (14;C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 64 (44), 56 (15; C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 48 (29)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, Pyridin-d<sub>5</sub>):

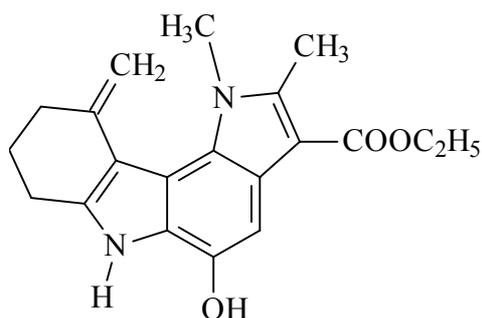
δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12,04	s	1H	NH, austauschbar
7,5-7,31	m	5H	4-H, Toly-H
2,56	s	2H	7-H
2,34	s	3H	CH <sub>3</sub> (Tolyl)*
2,28	s	3H	CH <sub>3</sub> *
1,98	s	3H	-COCH <sub>3</sub> *
1,92	s	3H	-OCOCH <sub>3</sub> *
1,77	s	2H	10-H
1,46	s	4H	8-H, 9-H

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 230 ( 4,6 ), 324 ( 2,35 )

$C_{26}H_{26}N_2O_3$  ( 414,514)

**Ethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-10-methylen-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat (41a)**



Darstellung:

0,2g (0,6mmol) Ethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat **35a** werden mit 0,796g (7,8mmol) Bisdimethylaminomethan und einigen Tropfen Eisessig in 30-40ml absolutem Dioxan bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert.

Ausbeute: 0,01g (3% d. Th.)

Smp.: 183°C

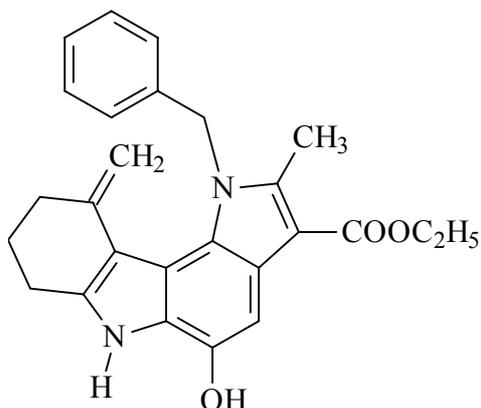
rf-Wert: 0,23 (FM1)

<u>IR-Spektrum:</u> 3425 m	OH/NH-Valenz
3212, 2957 m	CH-Valenz
1728, 1685 s	C=O-Valenz
1653, 1636 s	C=C-Valenz
1598 s	NH-Deformation

Massenspektrum (DCI): 339 ( $M^{+\bullet}$ )

$C_{20}H_{22}N_2O_3$  (339,416)

**Ethyl-1-benzyl-5-hydroxy-2-methyl-10-methylen-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat (41b)**



Darstellung:

0,1g (0,25mmol) Ethyl-1-benzyl-5-hydroxy-2-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]carbazol-3-carboxylat **35a** werden mit 1,01g (9,88mmol) Bisdimethylaminomethan und einigen Tropfen Eisessig in 10-20ml absolutem Dioxan bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert.

Ausbeute: 0,01 g (4% d. Th.)

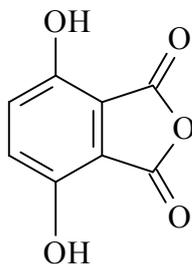
Smp.: 253°C

rf-Wert: 0,388 (FM1)

<u>IR-Spektrum:</u> 3442 m	OH/NH-Valenz
3196, 2962 m	CH-Valenz
1694 s	C=O-Valenz
1617 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 414 (53;  $M^{+\bullet}$ ), 323 (54;  $M^{+\bullet}-C_7H_7^+$ ), 277 (65;  $m/z$  323- $OC_2H_5+H$ ), 220 (29), 127 (14), 91 (100;  $C_7H_7^+$ ), 64 (41), 57 (55), 41 (88)

$C_{28}H_{33}N_3O_3$  (414,503)

**4,7-Dihydroxy-isobenzofuran-1,3-dion (45)****(Dioxyphthalsäureanhydrid (Nomenklatur nach Literatur <sup>68</sup>))****Darstellung:**

5,0g ( 30mmol ) Dicyanhydrochinon **43** werden mit 40g Wasser und 50g Natriumhydroxid 30min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten gießt man in überschüssige verdünnte Schwefelsäure und schüttelt mehrmals mit Ethylacetat aus. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird die Lösung einrotiert. Man erhält Dioxyphthalsäure, die mittels verschiedener Methoden zum Anhydrid aufgearbeitet wird:

Methode a) 2,0g ( 10mmol ) Säure **44** werden im Vakuum bei 220-230° C Badtemperatur sublimiert. Man kristallisiert aus Benzol um und erhält ein schwefelgelbes Pulver.

Methode b) 2,0g ( 10mmol ) Säure **44** werden in 400ml o-Xylol und etwas p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider 4h gekocht. Nach dem Abkühlen erhält man ein gelbes Pulver.

Methode c) 2,0g ( 10mmol ) Säure **44** wird mit Essigsäureanhydrid im 15-fachen Überschuss ca.45min unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen im Kühlschrank fällt das Anhydrid in bräunlichen Nadeln aus.

**Ausbeute:** Methode a) 1,05g ( 58 % d. Th.)

Methode b) 1,1g ( 61 % d. Th.)

Methode c) 1,4g ( 78 % d. Th.)

**Smp:** 200°C ( Literatur <sup>68</sup> 213°C )

**rf-Wert:** 0,125 ( FM2 )

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3464 m, br	OH-Valenz
3071 m, br	CH-Valenz (arom.)
1831 s	C=O-Valenz
1753 s	C=O-Valenz
1494 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 180 ( 100;  $M^{+\bullet}$  ), 162 (86;  $M^{+\bullet}$  -CO ), 134 (53; m/z 162 – CO ), 108 (65;  $M^{+\bullet}$  - CO-O-CO ), 82 ( 19 ), 53 ( 36 )

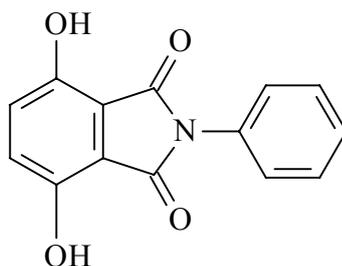
$^1\text{H-NMR-Spektrum}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
10,9	s	2H	OH , austauschbar
7,22	s	2H	5-H,6-H

$\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_5 \times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (189,128)	Ber.:	C: 50,81	H: 2,73
	Gef.:	C: 50,86	H: 2,89

#### 4,7-Dihydroxy-2-phenyl-isoindol-1,3-dion (46)

(Hydrochinon-2,3-dicarboxyl - N-Phenylimid (Nomenklatur nach Literatur <sup>69</sup>))



#### Darstellung:

2,5g ( 14mmol ) 4,7-Dihydroxy-isobenzofuran-1,3-dion **45** und 1,3g ( 14mmol ) Anilin werden in 70ml Eisessig für 2h bei 100°C unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird in Wasser gegeben und filtriert. In Eisessig wird umkristallisiert. Man erhält ein gelbes Pulver.

Ausbeute: 1,0g ( 27% d Th.)

Smp: 255°C ( Lit. <sup>69</sup> 255-257° C )

Rf-Wert: 0,5375 ( FM2 )

<u>IR- Spektrum (KBr):</u> 3402 m,br	OH-Valenz
1752 s	C=O-Valenz
1694 s	C=O-Valenz
1494 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 255 ( 74; M<sup>+</sup> ), 237 ( 3; M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O ), 186 ( 19; M<sup>+</sup> -CO-N-CO ), 180 (100; M<sup>+</sup> -C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>5</sub> ), 178 ( 4; M<sup>+</sup> -Phenyl ), 162 (74), 108 (59), 93 (44)

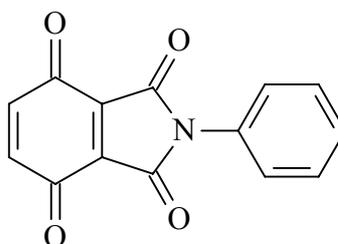
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ( DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10,25	s	2H	OH, austauschbar
7,34-7,53	m	5H	Phenyl
7,14	s	2H	5-H,6-H

C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> ( 255,236 ):	Ber.:	C: 65,88	H: 3,55	N: 5,49
	Gef.:	C: 65,62	H: 3,62	N: 5,42

### 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon (20)

(p-Benzochinon-2,3-dicarboxylic-N-phenylimid (Nomenklatur nach Literatur <sup>69</sup>))



Darstellung:

0,93g ( 3,6mmol ) 4,7-Dihydroxy-2-phenyl-isoindol-1,3-dion **46** und 1,55g (3,6mmol ) Bis-trifluoracetoxy-iod-benzol werden für 1h bei RT in 10ml Chloroform gerührt. Es wird filtriert und der Rückstand wird in Aceton umkristallisiert. Man erhält ein oranges Pulver.

Ausbeute: 0,54g ( 59% d. Th.)

Smp.: 235°C ( Lit. <sup>69</sup> 235-238°C )

rf-Wert: 0,1625 (FM1)

<u>IR- Spektrum (KBr):</u> 3055 w	CH-Valenz
1736, 1731 s	C=O-Valenz ( Amid)
1674 s	C=O-Valenz ( Chinon )
1658 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 253 ( 100; M<sup>+</sup>• ), 225 ( 3; M<sup>+</sup>• -CO ), 183 ( 3; M<sup>+</sup>• -CO-N-CO ), 153 (25), 119 (16), 91 (30), 82 (78), 54 (41)

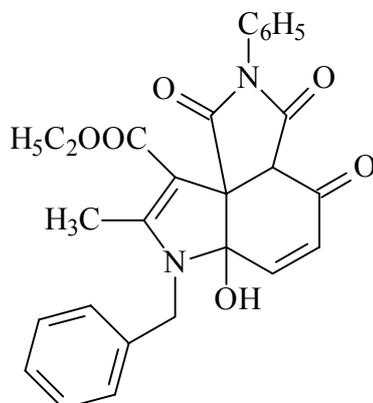
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ( 200MHz,DMSO-d<sub>6</sub> ):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,3-7,67	m	5H	Phenyl
7,08	s	2H	5-H, 6-H

UV/VIS-Spektrum ( MeOH ): 228 ( 4.25 ), 371 ( 3,32 )

C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> ( 253,22 ):	Ber.:	C: 66,41	H: 2,79	N: 5,53
	Gef.:	C: 66,41	H: 3,04	N: 5,52

**Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (48b)**



**Darstellung:**

Methode a) nach AAV 1 und AAV 2

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,39g (1,8mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b**. Nach AAV 1 30min., nach AAV 2 3h bei RT rühren.

Methode b) 0,39g (1,8mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** werden in 3ml Propionsäure gelöst und auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** werden in 3ml Propionsäure suspendiert und zur abgekühlten Lösung gegeben, wobei sich die Suspension langsam auflöst. Man rührt 3h bei  $-10^{\circ}\text{C}$  und stellt den Ansatz über Nacht ins Eisfach.

Methode c): 0,02g (0,04mmol) Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat **48b** sollen zur weiteren Umsetzung in Methanol p.a. gekocht werden. Als erster NS fällt jedoch nur Ausgangssubstanz wieder aus.

**Ausbeute:** Methode a) AAV 1: 0,5g (89% d. Th. ), weißer NS

AAV 2: 0,45g (80% d. Th. ), weißer NS

Methode b) 0,24g (43% d. Th.), hellgelber NS

Methode c) 0,03g (15% d. Th.), hellbraune Kristalle

Smp.: Methode a) AAV 1: 135°C

AAV 2: 175°C

Methode b) 207°C

Methode c) 182°C

rf-Wert: Methode a) 0,288 (FM1)

Methode b) 0,15 (FM1)

Methode c) 0,28 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3220 m	OH-Valenz
	2979, 2939 m	CH-Valenz
	1727 s, b	C=O-Valenz (Amid)
	1689, 1644 s	C=O-Valenz
	1596, 1561 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 472 (2;  $M^{+\bullet}$ ), 426 (1;  $M^{+\bullet}$ -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 399 (1;  $M^{+\bullet}$ -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 353 (1), 307 (1; m/z 399-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>+H), 255 (65; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 211 (31; m/z 255-CO<sub>2</sub>), 183 (22), 172 (26), 154 (14), 126 (1; C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 119 (13), 108 (33), 104 (16), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (57; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (20), 52 (45), 44 (12; CO<sub>2</sub>), 43 (12; OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,53-7,29	m	8H	3'-H, 4'-H, 5'-H; Benzylring
7,12	"d"	2H	2'-H, 6'-H
6,62	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,66
6,10	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,66
4,73-4,50	"q"	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,64	s	1H	OH, austauschbar
4,18	s	1H	3a-H

4,17	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1
2,27	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,24	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,85	s	1H	OH; austauschbar
7,59-7,26	m	10H	Phenyl-/Benzylring
6,91	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,4
6,25	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,4
4,65	"q"	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,47	s	1H	3a-H
4,04	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0
2,1	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,15	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, Pyridin-d5):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,62-7,10	m	11H	Phenyl-/Benzylring; 5-H (Signal teilweise durch Pyridin-Signal überlagert)
6,41	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,4
5,27	s	1H	OH, austauschbar
4,84	s	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,19-4,08	m	3H	3a-H; CH <sub>2</sub> (Ester)
2,23	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,07	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1

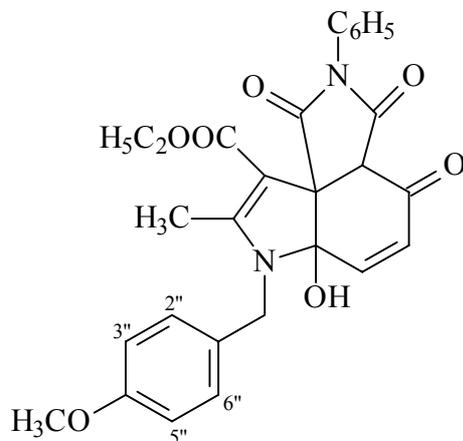
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
187,39	s	C=O (C-4)
176,68	s	C=O (C-3)
168,79	s	C=O (C-1)
164,45	s	C=O (Ester)
161,25	s	C-8
143,06	d	C-6
137,29	d	C-5
131,79-125,87	m	Phenyl-/Benzylring
97,93	s	C-9
87,66	s	C-6a
59,85	t	$\text{CH}_2$ (Ester); $^1J= 143,2$
59,08	s	C-9a
55,41	d	C-3a; $^1J= 140,45$
44,55	t	$\text{CH}_2$ (Benzyl)
14,49	q	$\text{CH}_3$ (Ester); $^1J= 130,4$
12,99	q	$\text{CH}_3$ ; $^1J= 124,03$

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 291 ( 4,15 )

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ ( 472,509 ):	Ber.:	C: 68,63	H: 5,12	N: 5,93
AAV 1:	Gef.:	C: 68,69	H: 5,28	N: 5,96
AAV 2:	Gef.:	C: 68,80	H: 5,26	N: 5,90
Methode b):	Gef.:	C: 68,63	H: 5,20	N: 5,58
Methode c):	Gef.:	C: 68,09	H: 5,16	N: 5,86

**Ethyl-6a-hydroxy-7-(4-methoxybenzyl)-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (48c)**



**Darstellung (nach AAV 1 und 2):**

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,45g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-methoxybenzyl)aminocrotonat **2c**. Nach AAV 1 erhält man nach 12h rühren bei RT einen gelblichen NS. Nach AAV 2 erhält man bereits nach 6h einen gelben NS.

**Ausbeute:** AAV 1: 0,23g (38% d. Th.)

AAV 2: 0,3g (50% d. Th.)

**Smp.:** 168°C

**rf-Wert:** 0,2 (FM1)

<b><u>IR-Spektrum (KBr):</u></b> 3418 s	OH-Valenz
3068, 2993 m	CH-Valenz (arom.)
2982, 2950, 2929 m	CH-Valenz (aliph.)
1720, 1644 s, b	C=O-Valenz
1595 s	C=C-Valenz
1513 s	NH-Deformation

Massenspektrum (FAB+NBA; Matrixpeaks subtrahiert):

502 (10;  $M^{+\bullet}$ ), 457 (3;  $M^{+\bullet}-OC_2H_5$ ), 398 (2), 366 (11;  $m/z$  398- $OCH_3+H$ ), 338 (5;  $m/z$  457- $C_8H_9O+2H$ ), 289 (2), 249 (1;  $C_{14}H_{19}NO_3$ ), 212 (2), 174 (1), 165 (2), 152 (1), 134 (1), 121 (100;  $C_8H_9O$ )

 $^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d6):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,87	s	1H	OH, austauschbar
7,58-7,46	m	3H	3'-H, 4'-H, 5'-H
7,29	"d"	4H	2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H
6,92-6,87	"d"	3H	3''-H, 5''-H, 5-H; $3J(5/6)=10,4$
6,24	d	1H	6-H; $^3J=10,4$
4,56	"q"	2H	$CH_2$ (Benzyl); (teilweise vom 3aH überlagert)
4,46	s	1H	3a-H
4,03	q	2H	$CH_2$ (Ester); $^3J=7,0$
3,72	s	3H	$OCH_3$
2,10	s	3H	$CH_3$
1,14	t	3H	$CH_3$ (Ester); $^3J=7,0$

 $^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, Pyridin-d5):

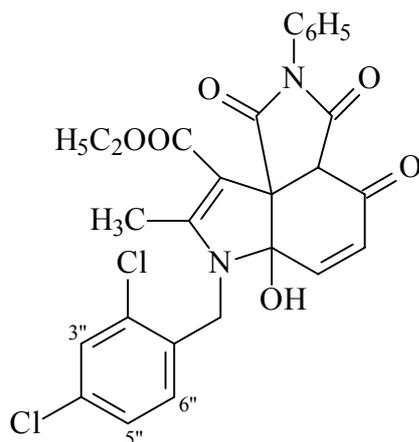
$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,67-6,99	m	10H	Phenyl-H, 4-Methoxy-H, 5-H (Pyridin-Überlagerung)
6,46	d	1H	6-H; $^3J=10,4$
5,33	s	1H	OH, austauschbar
4,83	s	2H	$CH_2$ (Benzyl)
4,19	m	3H	$CH_2$ (Ester), 3a-H
3,67	s	3H	$OCH_3$

2,31	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,11	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 284 ( 4,15 )

C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ( 502,536 ):	Ber.:	C: 66,92	H: 5,22	N: 5,58
AAV 1:	Gef.:	C: 66,61	H: 5,26	N: 5,48
AAV 2:	Gef.:	C: 67,07	H: 5,10	N: 5,86

**Ethyl-7-(2,4-dichlorbenzyl)-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo-[3,4-d]indol-9-carboxylat (48d)**



Darstellung( nach AAV 2 und 4):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,52g (1,8mmol) Ethyl-3-(2',4'-dichlorbenzyl)aminocrotonat **2d**. Nach AAV 2 2h (NS 1 fällt aus) und nach AAV 4 3d und in anderem Lösungsmittel 30min. bei RT rühren (≡ NS 3-5).

Ausbeute: AAV 2: 0,35g (54% d. Th.); gelber NS

AAV 4: 0,2g (31% d. Th.); gelber NS

Smp.: AAV 2: 179°C

AAV 4: 185°C

rf-Wert: 0,525 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3266 m	OH-Valenz
	3096, 2981, 2929 m	CH-Valenz
	1730, 1654, 1636 s	C=O-Valenz
	1591, 1563 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 541 (1; M<sup>+</sup>), 522 (17), 468 (2; M<sup>+</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+2H), 415 (7; M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 412 (42), 377 (6; m/z 412-Cl), 331 (2; m/z 377-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 289 (3), 255 (2; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 242 (4), 214 (3), 176 (10), 161 (61; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>+2), 159 (100; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>), 140 (11), 93 (11), 77 (15; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 45 (6; OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 32 (16; O<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,81	s	1H	OH, austauschbar
7,64-7,40	m	6H	3'-H, 4'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H
7,26	d	2H	2'-H, 6'-H
7,00	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,43
6,25	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,43
4,67	"q"	2H	CH <sub>2</sub> (Dichlorbenzyl)
4,48	s	1H	3a-H
4,06	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0
2,13	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,16	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0

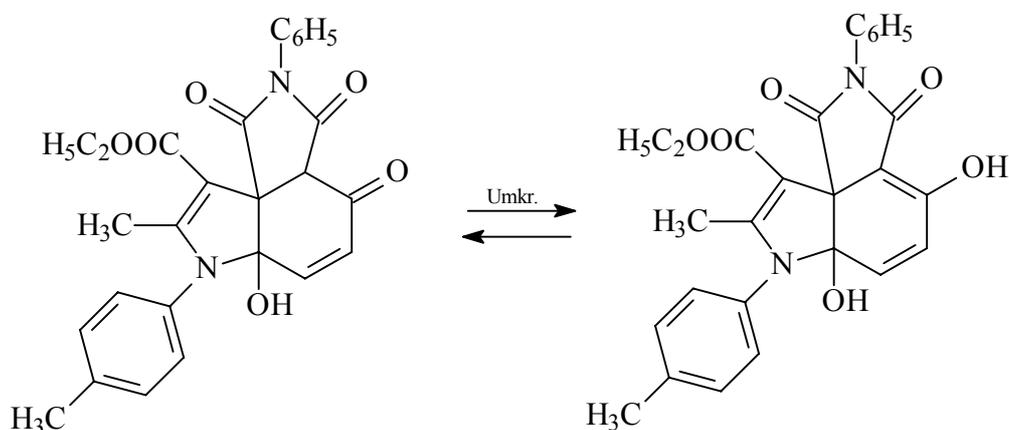
$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,75-7,17	m	8H	Phenylring, 3"-H, 5"-H, 6"-H ( $\text{CDCl}_3$ -Überlagerung)
6,39	d	1H	5-H; $^3\text{J} = 10,0$
6,01	d	1H	6-H; $^3\text{J} = 10,0$
4,56	s	2H	$\text{CH}_2$ (Benzyl)
4,53	s	1H	3a-H
4,25-4,03	m	2H	$\text{CH}_2$ (Ester)
3,55	s	1H	OH, austauschbar
2,17	s	3H	$\text{CH}_3$
1,17	t	3H	$\text{CH}_3$ (Ester); $^3\text{J} = 7,1$

$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$ ( 541,393 ):	Ber.:	C: 59,90	H: 4,10	N: 5,18
	AAV 2:	Gef.: C: 59,57	H: 4,69	N: 5,48
	AAV 4:	Gef.: C: 59,91	H: 4,66	N: 5,47

**Ethyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-7-(4-tolyl)-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (48e)**

**(Ethyl-4,6a-dihydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-7-(4-tolyl)-2,3,6a,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (61e) (nach Umkristallisation)**



**Darstellung (nach AAV 2 und 4):**

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,39g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-tolyl)-aminocrotonat **2e**. Nach AAV 2 15h bei RT rühren. Nach AAV 4 werden 15h und im anderen Lösungsmittel 5h bei RT gerührt.

**Ausbeute:** AAV 2: 0,28g (49% d. Th.)

AAV 4: 0,17g (30% d. Th.)

**Smp.:** 169°C

**rf-Wert:** 0,51 (FM2)

<b><u>IR-Spektrum (KBr):</u></b> 3278 m	OH-Valenz
2985, 2928 m	CH-Valenz
1787, 1732 s	C=O-Valenz (C-4/Amid)
1686, 1657 s	C=O-Valenz
1590, 1574 s	C=C-Valenz

**Massenspektrum:** 472 (6;  $M^{+\bullet}$ ), 426 (1;  $M^{+\bullet}-OC_2H_5+H$ ), 399 (2;  $M^{+\bullet}-COOC_2H_5$ ), 354 (1), 308 (5;  $m/z$  399- $C_7H_7^+$ ), 255 (49;  $C_{14}H_9NO_4$ ), 219 (50;  $C_{13}H_{17}NO_2$ ), 211 (26;  $m/z$

255-CO<sub>2</sub>), 183 (19), 173 (55; m/z 219-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 158 (34; m/z 173-CH<sub>3</sub>), 144 (54), 132 (100), 119 (49), 106 (22), 91 (81; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (46; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (29)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,52-6,98	m	9H	Phenyl-H, Toly-H (überlagert durch das CDCl <sub>3</sub> -Signal)
6,41	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,68
6,14	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,68
5,00	s	1H	OH, austauschbar
4,19	q	2H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J= 7,0 (teilweise vom 3a-Signal überlagert)
4,14	s	1H	3a-H
2,40	s	3H	Toly-CH <sub>3</sub>
2,1	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,25	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): (nach Umkristallisation)

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,79	s	1H	4-OH, austauschbar
7,58-7,18	m	9H	Phenyl-H, Toly-H
6,42	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,53
6,22	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,53
4,42	s	1H	6a-OH, austauschbar
4,08	q	2H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J= 7,01
2,36	s	3H	Toly-CH <sub>3</sub>
2,05	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,17	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,01

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (50MHz, Pyridin- $d_5$ ):

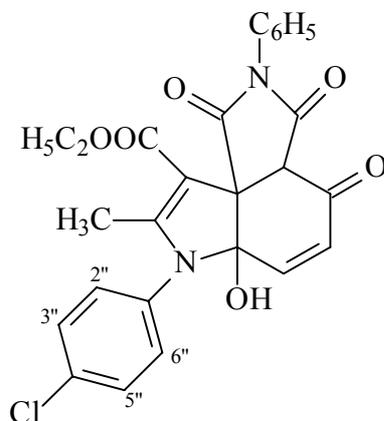
$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
189,19	s	C=O (C-4)
174,74	s	C=O (C-3)
170,39	s	C=O (C-1)
165,54	s	C=O (Ester)
160,72	s	C-8
144,49	d	C-6; $^1J= 162,37$
138,86-123,0	m	C-5; Phenyl-/ Tolytring (Pyridin-Überlagerung)
97,54	s	C-9
90,20	s	C-6a
62,59	s	C-9a
59,64	t	$\text{CH}_2$ (Ester); $^1J= 146,98$
54,44	d	C-3a; $^1J= 137,18$
20,95	q	$\text{CH}_3$ (Ester); $^1J= 126,9$
14,60	q	$\text{CH}_3$ (Tolyl); $^1J= 126,62$ *
14,44	q	$\text{CH}_3$ ; $^1J= 129,96$ *

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 297 ( 4,3 )

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ ( 472,509 ):	Ber.:	C: 68,63	H: 5,12	N: 5,93
AAV 2:	Gef.:	C: 67,60	H: 5,33	N: 5,84
AAV 4 :	Gef.:	C: 68,58	H: 5,09	N: 5,94

**Ethyl-7-(4-chlorphenyl)-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (48f)**



Darstellung (nach AAV 2 und 4):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,43g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenyl)-aminocrotonat **2f**. Nach AAV 2 18h rühren bei RT. Nach AAV 4 werden 8h und im anderen Lösungsmittel 25h bei RT gerührt, wobei hier erst der 2.NS der oben aufgeführten Substanz entspricht. (1.NS  $\equiv$  **62f**)

Ausbeute: AAV 2: 0,1g (17% d. Th.)

AAV 4: 0,03g (5% d. Th.)

Smp.: 150°C

rf-Wert: 0,5 (FM2) / 0,275 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3396 w	OH-Valenz
2985, 2936	CH-Valenz
1729, 1684 s	C=O-Valenz
1657, 1599, 1586 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 494 (6;  $M^{+}+2$ ), 492 (16;  $M^{+}$ ), 446 (5;  $M^{+}-OC_2H_5+H$ ), 419 (3;  $M^{+}-COOC_2H_5$ ), 383 (2; m/z 419-Cl), 327 (3), 290 (8), 255 (100;  $C_{14}H_9NO_4$ ), 239 (28;  $C_{12}H_{14}NO_2Cl$ ), 193 (34), 152 (64), 119 (87), 93 (66), 77 (68;  $C_6H_5^+$ ), 64 (41), 51 (45), 44 (80;  $CO_2$ ), 32 (73)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl}_3\text{):$ 

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,54-7,32	m	7H	3'-H, 4'-H, 5'-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H
7,14	d	2H	2'-H, 6'-H
6,41	d	1H	5-H; $^3J= 10,66$
6,15	d	1H	6-H; $^3J= 10,66$
5,19	s	1H	OH, austauschbar
4,20	q	2H	$\text{CH}_2$ ; $^3J= 7,2$
4,11	s	1H	3a-H
2,10	s	3H	$\text{CH}_3$
1,25	t	3H	$\text{CH}_3$ (Ester); $^3J= 7,2$

 $^1\text{H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d}_6\text{):$ 

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,88	s	1H	OH, austauschbar
7,58-7,13	m	9H	Phenyl-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H
6,42	d	1H	5-H; $^3J= 10,5$
6,22	d	1H	6-H; $^3J= 10,5$
4,41	s	1H	3a-H
4,10	q	2H	$\text{CH}_2$ ; $^3J= 7,0$
2,07	s	3H	$\text{CH}_3$
1,17	t	3H	$\text{CH}_3$ (Ester), $^3J= 7,0$

 $^{13}\text{C-NMR-Spektrum (50MHz, DMSO-d}_6\text{):$ 

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
188,12	s	$\text{C=O (C-4)}$
173,15	s	$\text{C=O (C-3)}$

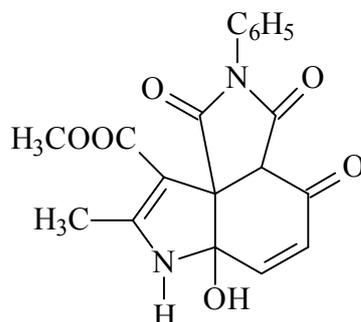
169,01	s	C=O (C-1)
164,29	s	C=O (Ester)
159,7	s	C-8
143,71	d	C-6; $^1J= 166,68$
133,82-126,62	m	C-5; Phenyl-/4-Chlorphenylring
96,46	s	C-9
88,76	s	C-6a
60,99	s	C-9a
58,98	t	CH <sub>2</sub> (Ester); $^1J= 147,5$
52,78	d	C-3a; $^1J= 133,4$
14,24	q	CH <sub>3</sub> (Ester); $^1J= 126,5^*$
13,77	q	CH <sub>3</sub> ; $^1J= 130,1^*$

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 297 ( 3,91)

C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl ( 492,924 ):	Ber.:	C: 63,35	H: 4,29	N: 5,68
AAV 2:	Gef.:	C: 63,07	H: 4,03	N: 5,87
AAV 4:	Gef.:	C: 63,02	H: 4,02	N: 5,85

**Methyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (48h)**



Darstellung (nach AAV 1):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und

0,21g (1,8mmol) Methyl-3-aminocrotonat **2h**, 15 min bei RT rühren.

Ausbeute: 0,22g ( 50% d. Th.), braungrauer NS

Smp.: 167°C

rf-Wert: 0,113 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3292 s,b	NH-/OH-Valenz
	2952, 2925 w	CH-Valenz
	1724 s, b	C=O-Valenz (Amid)
	1666 s	C=O-Valenz
	1591 s	C=C-Valenz
	1499 s	NH-Deformation

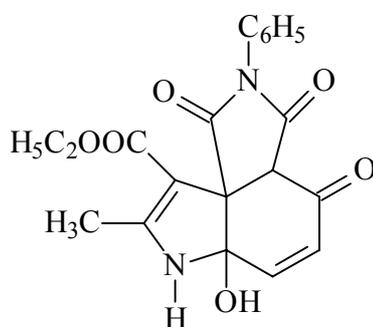
Massenspektrum (FAB+NBA): 368 (28; M<sup>+</sup>•), 352 (3; M<sup>+</sup>•-O), 336 (13; M<sup>+</sup>•-O<sub>2</sub>), 307 (16; m/z 336-CO+H), 289 (13; m/z 307-H<sub>2</sub>O), 255 (4), 232 (71), 218 (9), 204 (43), 190 (11), 180 (9), 176 (6), 165 (7), 154 (100), 147 (2; C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>), 136 (77), 120 (12), 107 (26), 89 (33), 77 (30; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 63 (17), 51 (17)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d}_6\text{):$ 

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8,27	s	1H	OH, austauschbar
7,56-7,43	m	3H	3'-H, 4'-H, 5'-H
7,40	s	1H	NH, austauschbar
7,28-7,23	"d"	2H	2'-H, 6'-H
6,71	d	1H	5-H; $^3J = 10,3$
6,16	d	1H	6-H; $^3J = 10,3$
4,36	s	1H	3a-H
3,57	s	3H	-COOCH <sub>3</sub>
2,16	s	3H	CH <sub>3</sub>

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 276 (4,07)

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ ( 368,357 ):	Ber.:	C: 61,95	H: 4,38	N: 7,61
	Gef.:	C: 61,52	H: 4,37	N: 7,56

**Ethyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6,a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (48i)**

Darstellung (nach AAV 1 und 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,23g (1,8mmol) Ethyl-3-aminocrotonat **2i**. Nach AAV 1 3h bei RT rühren, nach AAV 2 fällt NS direkt nach Auflösung der Suspension wieder aus.

Ausbeute: AAV 1: 0,03g (7% d. Th.), weißer NS

AAV 2: 0,14g (31% d. Th.), weißer NS

Smp.: AAV 1: 167°C

AAV 2: 188°C

rf-Wert: 0,063 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3277 s, b	NH-/OH-Valenz
	2982, 2934 w	CH-Valenz
	1786, 1724 s	C=O-Valenz (C-4/Amid)
	1685, 1661 s	C=O-Valenz
	1587 s	C=C-Valenz
	1499 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 382 (2; M<sup>+</sup>), 364 (46; M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 336 (8; M<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 291 (24), 274 (11), 255 (79), 245 (91), 217 (87; m/z 245-CO), 199 (83; m/z 217-H<sub>2</sub>O), 189 (83), 173 (60; m/z 217-CO<sub>2</sub>), 161 (25), 143 (29), 128 (51; m/z 143-CH<sub>3</sub>), 118 (53), 103 (25; m/z 118-CH<sub>3</sub>), 93 (75), 91 (61; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N), 84 (100), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 62 (72), 56 (94), 49 (82), 45 (2; OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 43 (13)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

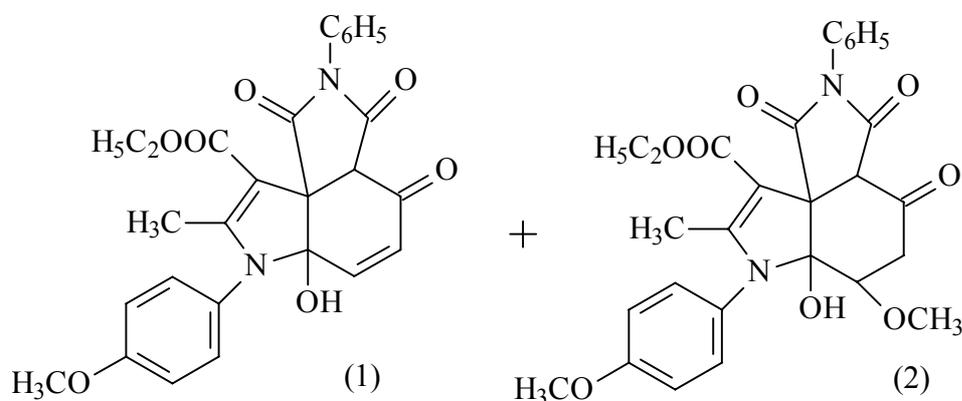
δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8,25	s	1H	NH, austauschbar
7,57-7,40	m	3H	3'-H, 4'-H, 5'-H
7,37	s	1H	OH, austauschbar
7,24	"d"	2H	2'-H, 6'-H
6,71	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,3

6,16	d	1H	6-H; $^3J= 10,3$
4,34	s	1H	3a-H
4,02	q	2H	CH <sub>2</sub> ; $^3J= 7,1$
2,18	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,15	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); $^3J= 7,1$

C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ( 382,384 ):	Ber.:	C: 62,82	H: 4,74	N: 7,33
	Gef.:	C: 62,67	H: 4,38	N: 7,15

**Ethyl-6a-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (48m)**

**Ethyl-6a-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (50m)**



Darstellung (nach AAV 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,42g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)aminocrotonat **2m**. Nach 8h rühren fällt der erste NS. NS 1-3 ergeben die oben aufgeführte Mischung.

Ausbeute: 0,2g (32% d. Th.)

Smp.: 196°C

rf-Wert: 0,275/0,3 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3401 m	OH-Valenz
	2977, 2933 m	CH-Valenz
	1727, 1706 s	C=O-Valenz
	1661, 1609 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 520 (7;  $M^{+\bullet}$ ), 488 (5;  $M^{+\bullet}$ -CH<sub>3</sub>OH), 459 (3), 415 (5), 394 (8;  $M^{+\bullet}$  C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 355 (9), 301 (20), 255 (59; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 235 (61; C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>), 189 (100), 174 (60), 148 (56; C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>+H), 108 (32; C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O), 93 (51), 77 (47; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 64 (12), 52 (17), 45 (6; OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 44 (36; CO<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz; CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,55-7,31	m	7H	3'-H, 4'-H, 5'-H, 4-Methoxyphenyl-H
6,93	d	2H	2'-H, 6'-H
6,42	d	1H	5-H (Struktur 1); <sup>3</sup> J= 10,6
6,16	d	1H	6-H (Struktur 1); <sup>3</sup> J= 10,6
5,28	s	1H	OH, austauschbar
4,16	q	2H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J= 7,1
3,92	s	1H	6-H (Struktur 2)
3,84	s	3H	OCH <sub>3</sub> (Methoxyrest)*
3,62	"t"	1H	5-H (Struktur 2); <sup>3</sup> J= 2,8
3,37	s	3H	OCH <sub>3</sub> (Struktur 2)*
2,77-2,67	dd	1H	5-H (Struktur 2); <sup>3</sup> J= 2,8
2,10	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,25	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1

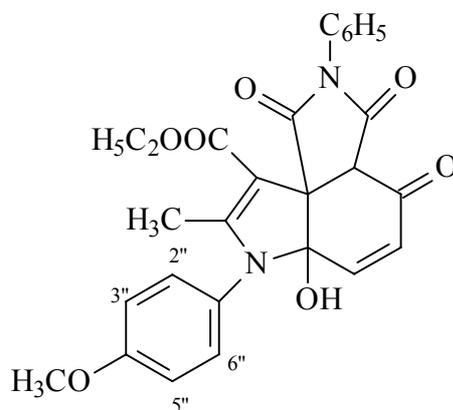
\* Zuordnung könnte vertauscht sein

$C_{27}H_{24}N_2O_7$  (488,509) → Struktur 1

$C_{28}H_{28}N_2O_8$  (520,552) → Struktur 2

EA berechnet. auf Struktur 2:	Ber.:	C: 64,61	H: 5,42	N: 5,38
	Gef.:	C: 64,68	H: 5,31	N: 5,38

**Ethyl-6a-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (48m)**



**Darstellung:**

Methode a): nach AAV 2; Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,71g (3mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)aminocrotonat **2m**. Nach 10h rühren bei RT erster gelblicher NS.

Methode b): 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** werden in 3ml Methanol p.a. suspendiert und auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. 0,42g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)aminocrotonat **2m** werden in 3ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die sich dabei auflöst. Nach 2h rühren bei  $-20^{\circ}\text{C}$  erhält man den ersten grau-bräunlichen NS.

Methode c): 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** werden in 3ml Propionsäure suspendiert und auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. 0,42g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)aminocrotonat **2m** werden in 3ml Propionsäure gelöst und zur abgekühlten Suspension gegeben, die sich dabei zu einer braun-violetten Lösung auflöst. Nach 4h rühren bei  $-10^{\circ}\text{C}$  entsteht ein weißer NS.

Ausbeute: Methode a): 0,25g (44% d. Th.)

Methode b): 0,35g (59% d. Th.)

Methode c): 0,11g (19% d. Th.)

Smp.: Methode a): 178°C

Methode b): 198°C

Methode c): 168°C

rf-Wert: 0,275 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3406 m, b	OH-Valenz
	3050, 2976, 2933 m	CH-Valenz
	1716, 1689, 1658 s	C=O-Valenz
	1608, 1597 s	C=C-Valenz
	1513 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 488 (26;  $M^{+\bullet}$ ), 442 (17;  $M^{+\bullet}$ -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 415 (12;  $M^{+\bullet}$ -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 323 (17), 286 (13), 255 (100; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 235 (45; C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>), 211 (37; m/z 255-CO<sub>2</sub>), 189 (49), 174 (48), 148 (84; C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>+H), 128 (44; C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>+2H), 119 (39), 108 (31), 107 (26; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O), 95 (50), 77 (38; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 60 (20)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,54-7,42	m	3H	3'-H, 4'-H, 5'-H
7,38-7,29	m	2H	2''-H, 6''-H; <sup>3</sup> J <sub>(2''/3'', 6''/5'')</sub> = 8,1
7,16-7,02	m	2H	2'-H, 6'-H
6,94	d	2H	3''-H, 5''-H; <sup>3</sup> J <sub>(3''/2'', 5''/6'')</sub> = 8,1
6,41	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,6
6,16	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,6
5,01	s	1H	OH, austauschbar

4,24-4,13	q	2H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J= 7,05
4,15	s	1H	3a-H
3,85	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,09	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,25	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,05

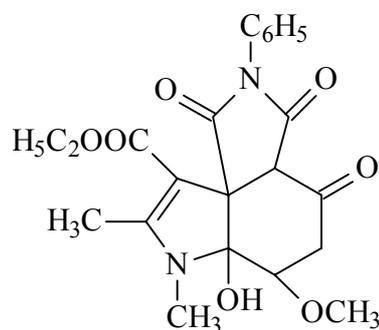
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,74	s	1H	OH, austauschbar
7,58-7,46	m	3H	3'-H, 4'-H, 5'-H
7,30-7,23	2×d	4H	2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H; <sup>3</sup> J <sub>(2''/3'', 6''/5'')</sub> = 8,7
7,03	d	2H	3''-H, 5''-H; <sup>3</sup> J <sub>(3''/2'', 5''/6'')</sub> = 8,7
6,43	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,6
6,23	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,6
4,41	s	1H	3a-H
4,08	q	2H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J= 7,0
3,80	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,04	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,17	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 291 ( 4,28 )

C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ( 488,509 ):	Ber.:	C: 66,39	H: 4,95	N: 5,74
	Methode a):	Gef.: C: 66,62	H: 5,38	N: 5,62
	Methode b):	Gef.: C: 66,52	H: 5,45	N: 5,61
	Methode c):	Gef.: C: 66,51	H: 4,74	N: 5,44

**Ethyl-6a-hydroxy-6-methoxy-7,8-dimethyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (50a)**



**Darstellung:**

0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** werden in 5ml Methanol p.a. suspendiert. 0,26g (1,8mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a** werden in 2ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die sich auflöst. Nach 1,5d rühren bei RT rotiert man das Lösungsmittel ein und gibt ein Gemisch aus Isopropanol/Petrolether/Diethylether zum Rückstand und lässt weiter bei RT rühren. Da kein NS ausfällt, rotiert man wieder ein und kocht den Rückstand mit Diethylether aus. Man erhält einen beigen NS.

Ausbeute: 0,15g ( 29% d. Th.)

Smp.: 158°C

rf-Wert: 0,138 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3375 s	OH-Valenz
3067, 2967, 2956 m	CH-Valenz
1724, 1704 s	C=O-Valenz (Amid)
1685, 1653 s	C=O-Valenz (Ester)
1598 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 428 (11; M<sup>+</sup>), 396 (1; M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>+H), 383 (3; M<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 323 (11), 302 (23; M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 263 (35), 255 (23; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 209 (52), 194 (12), 177 (15), 150 (20), 119 (19), 98 (38), 91 (13; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N), 85 (50), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (10), 56 (100; 2×CO), 52 (12), 43 (14; CH<sub>3</sub>CO)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl}_3\text{):$ 

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,54-7,30	m	5H	2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H
4,84	s	1H	OH, austauschbar
4,14	q	2H	$\text{CH}_2$ ; $^3\text{J} = 7,1$
3,99	"dd"	1H	6-H; $^3\text{J} = 2,68$
3,82	s	1H	3a-H
3,47	s	3H	$-\text{OCH}_3$
2,96-2,84	dd	1H	5-H; $^2\text{J} = 18,74$ ; $^3\text{J} = 2,68$ (Signal teilweise überlagert vom $\text{NCH}_3$ -Signal)
2,84	s	3H	$-\text{NCH}_3$
2,60-2,49	dd	1H	5-H; $^2\text{J} = 18,74$ ; $^3\text{J} = 2,68$
2,32	s	3H	$\text{CH}_3$
1,23	t	3H	$\text{CH}_3$ ; $^3\text{J} = 7,1$

 $^{13}\text{C-NMR-Spektrum (50MHz; CDCl}_3\text{):$ 

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
198,23	s	$\text{C}=\text{O}$ (C-4)
176,46	s	$\text{C}=\text{O}$ (C-3)
168,76	s	$\text{C}=\text{O}$ (C-1)
164,19	s	$\text{C}=\text{O}$ (Ester)
163,06	s	C-8
132,15	s	C-1'
129,09	d	C-3'; C-5'; $^1\text{J} = 152,77$ *
128,65	d	C-4' ; $^1\text{J} = 162,72$

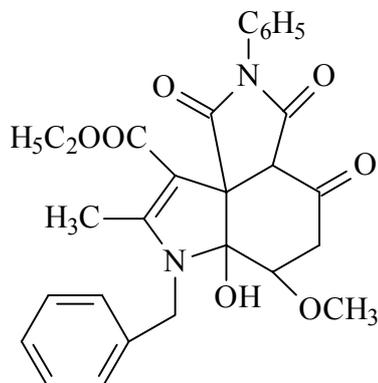
126,28	d	C-2'; C-6'; $^1J= 169,35 *$
99,38	s	C-9
93,86	s	C-6a
77,95	d	C-6
59,61	t	CH <sub>2</sub> (Ester); $^1J= 143,02$ ; $^2J= 4,4$
59,25	q	OCH <sub>3</sub> ; $^1J= 142,97$
59,10	d	C-3a; $^1J= 135,08$
57,92	s	C-9a
39,93	t	C-5; $^1J= 126,1$
27,73	q	NCH <sub>3</sub> ; $^1J= 138,29$
14,43	q	CH <sub>3</sub> (Ester); $^1J= 126,8$
12,73	q	CH <sub>3</sub> ; $^1J= 129,8$

\*Zuordnung könnte vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 290 ( 4,25 )

C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ( 428,454 ):	Ber.:	C: 61,67	H: 5,65	N: 6,54
		C: 61,72	H: 5,61	N: 6,60

**Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-6-methoxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (50b)**



Darstellung :

Methode a) (nach AAV 2): 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,66g (3mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b**, 5h rühren bei RT. Man erhält einen beigen NS.

Methode b): 0,2g (0,04mmol) Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat **48b** werden in Methanol p.a. unter Rückfluss gekocht. Nachdem der erste NS (≡ Ausgangssubstanz) abgefrittet wurde, fällt ein nadelförmiger, gelber NS aus.

Methode c) (nach AAV 2): Ansatz wie unter Methode a) nur wird hier der Ansatz 5h unter Rückfluss erhitzt. Man erhält einen gelben NS:

Methode d): 0,2g (0,04mmol) Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat **48b** werden mit 0,02g (0,09mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** 3h unter Rückfluss gekocht. Ein gelber NS fällt aus, der dem Methanoladdukt entspricht (und nicht einem Umsetzungsprodukt).

Methode e) (nach AAV 2): 0,1g (0,4mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,13g (0,6mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b**. Nach 2h rühren bei RT wird der dabei entstehende gelbe NS für ca. 1Monat ruhig zur Seite gestellt. In dieser Zeit löst sich der entstandene gelbe NS auf und kurze Zeit später erhält man einen nadelförmigen gelblichen NS.

Ausbeute: Methode a): 0,35g (57% d. Th.)

Methode b): 0,05g (25% d. Th.)

Methode c): 0,5g (82% d. Th.)

Methode d): 0,1g (50% d. Th.)

Methode e): 0,13g (65% d. Th.)

Smp.: Methode a): 189°C

Methode b): 220°C

Methode c): 217°C

Methode d): 215°C

Methode e): 238°C

rf-Wert: 0,325 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3366m, b	OH-Valenz
	3067, 2970, 2918 m	CH-Valenz
	1725, 1708 s	C=O (Amid)
	1689, 1654 s	C=O (Ester)
	1594 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 504 (16; M<sup>+</sup>), 472 (9; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH), 443 (8), 399 (11), 378 (38; M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 339 (42), 285 (50), 255 (37; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 219 (36; C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>), 190 (27), 172 (34), 146 (33), 130 (32), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (27; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 62 (22), 44 (5; CO<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

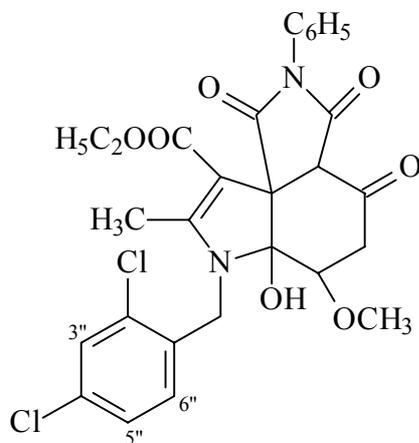
δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
7,54-7,20	m	10H	Benzyl-/Phenylring (überlagert durch das CDCl <sub>3</sub> -Signal)
4,96	s	1H	OH, austauschbar
4,54	s	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,16	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0

3,89	s	1H	3a-H
3,71	"t"	1H	6-H; $^3J = 3,2$
3,38	s	3H	-OCH <sub>3</sub>
2,60-2,49	dd	1H	5-H; $^2J = 19,0$ ; $^3J = 3,2$
2,40	s	3H	CH <sub>3</sub>
2,37-2,26	dd	1H	5-H; $^2J = 19,0$ (teilweise überlagert vom CH <sub>3</sub> -Signal)
1,24	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); $^3J = 7,0$

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 290 (4,25)

C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (504,552):	Ber.:	C: 66,65	H: 5,59	N: 5,55
Methode a):	Gef.:	C: 66,41	H: 5,67	N: 5,65
Methode b):	Gef.:	C: 66,34	H: 5,51	N: 5,50
Methode d):	Gef.:	C: 66,74	H: 5,52	N: 5,50
Methode e):	Gef.:	C: 66,57	H: 5,40	N: 5,55

**Ethyl-7-(2',4'-dichlorbenzyl)-6a-hydroxy-6-methoxy-8-dimethyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (50d)**



Darstellung (nach AAV 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,52g (1,8mmol) Ethyl-3-(2',4'-dichlorbenzyl)aminocrotonat **2d**. Nachdem nach 2h der 1.NS abfiltriert wurde ( $\equiv$  **48d**), fällt nach weiteren 2h rühren bei RT ein 2.NS aus.

Ausbeute: 0,14g (20% d. Th.)

Smp.: 190°C

rf-Wert: 0,425 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3390 m	OH-Valenz
	2979, 2929 m	CH-Valenz
	1729, 1703, 1656 s	C=O-Valenz
	1598, 1562 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 573 (1;  $M^{+\bullet}$ ), 537 (1;  $M^{+\bullet}-Cl$ ), 527 (1;  $M^{+\bullet}-OC_2H_5+H$ ), 511 (1), 467 (2;  $m/z$  511- $CO_2$ ), 446 (11;  $M^{+\bullet}-C_6H_8NO_2+H$ ), 407 (13), 353 (18), 287 (20;  $C_{13}H_{15}NO_2Cl_2-H$ ), 255 (69;  $C_{14}H_9NO_4$ ), 214 (25), 160 (100;  $C_7H_5Cl_2+H$ ), 126 (30;  $C_6H_8NO_2$ ), 118 (43), 91 (57;  $C_7H_7^+$ ), 77 (56;  $C_6H_5^+$ ), 62 (37), 49 (42)

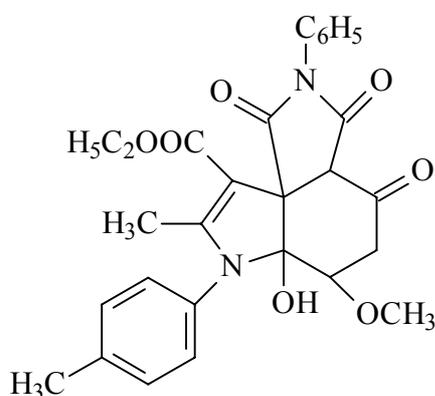
 $^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7,67-7,20	m	8H	Phenyl-H, 3"-H, 5"-H, 6"-H
7,02	s	1H	OH, austauschbar
4,62-4,47	"q"	2H	CH <sub>2</sub> (Dichlorbenzyl), (überlagert vom 3a-H-Signal)
4,48	s	1H	3a-H
4,06	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester)
3,85	s	1H	6-H
3,28	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,55	s	1H	5-H; ( teilweise überlagert vom DMSO-Signal)

2,45	s	1H	5-H; ( teilweise überlagert vom DMSO-Signal)
2,19	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,15	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester)

C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> ( 573,436 ):	Ber.:	C: 58,65	H: 4,57	N: 4,89
	Gef.:	C: 58,90	H: 4,61	N: 5,10

**Ethyl-6a-hydroxy-6-methoxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-7-(4-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (50e)**



Darstellung (nach AAV 2):

Ansatz: 0,1g (0,4mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,13g (0,6mmol) Ethyl-3-(4-tolyl)aminocrotonat **2e**. Nach 2h rühren bei RT wird der dabei entstehende gelbe NS für ca. 1Monat ruhig zur Seite gestellt. In dieser Zeit löst sich der entstandene gelbe NS auf und kurze Zeit später erhält man einen gelblichen neuen NS, der ein Gemisch aus zwei Substanzen darstellt. Mittels Umkristallisation in Toluol kann dieses Gemisch getrennt werden und man erhält einen hellgelben und einen dunkelgelben NS (Der erste entspricht dem Methanoladdukt, der zweite entspricht **63e**).

Ausbeute: 0,06g (30% d. Th.)

Smp.: 232°C

rf-Wert: 0,238 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3409 m	OH-Valenz
2980, 2926 w	CH-Valenz
1731, 1708, 1682 s	C=O-Valenz
1592 s	C=C-Valenz

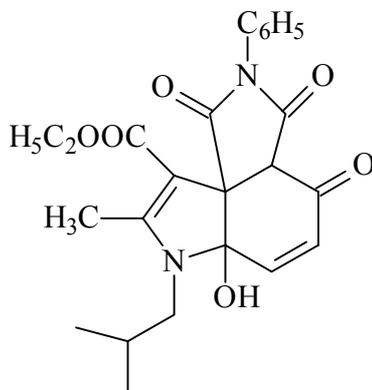
Massenspektrum: 504 (15;  $M^{+\bullet}$ ), 472 (6;  $M^{+\bullet}$ -CH<sub>3</sub>OH), 459 (7;  $M^{+\bullet}$ -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 443 (8), 399 (16), 378 (40;  $M^{+\bullet}$ -C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 339 (42), 298 (25), 286 (100; m/z 378-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N+H), 271 (28), 255 (26; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 219 (30; C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>), 197 (15), 173 (20), 154 (15), 132 (85), 119 (12), 91 (90; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (20; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (30), 44 (22; CO<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,59-7,20	m	9H	Phenyl-H, Toly-H
7,34	s	1H	OH, austauschbar
4,07	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1
3,83	s	1H	3a-H
3,43	"s"	1H	6-H
3,24	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,71	"s"	1H	5-H
2,33	s	3H	CH <sub>3</sub> -Tolyl
2,30	"s"	1H	5-H (teilweise vom CH <sub>3</sub> -Tolyl-Signal überlagert)
2,04	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,56	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1

C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ( 504,552 ):	Ber.:	C: 66,65	H: 5,59	N: 5,59
	Gef.:	C: 66,83	H: 5,43	N: 5,35

**Ethyl-6a-hydroxy-7-isobutyl-6-methoxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (50g)**



Darstellung (nach AAV 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und

0,33g (1,8mmol) Ethyl-3-isobutylaminocrotonat **2g**, 3d bei RT rühren.

Ausbeute: 0,18g ( 34% d. Th. ), hellgelber NS

Smp.: 182°C

rf-Wert: 0,288 (FM1)

IR-Spektrum: 3388 m, b                    OH-Valenz

2963, 2934 m                    CH-Valenz

1726, 1707, 1686 s                    C=O-Valenz

1654, 1594 s                    C=C-Valenz

Massenspektrum: 470 (19; M<sup>+</sup>), 425 (5; M<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 409 (8), 365 (8), 344 (31; M<sup>+</sup>C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 305 (38), 264 (17), 251 (59), 236 (30; m/z 251-CO), 219 (23), 202 (15; m/z 219-OH), 191 (13), 174 (13; m/z 202-CO<sub>2</sub>), 168 (20), 138 (21), 120 (22), 93 (61), 85 (55), 77 (19; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 57 (100; C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>), 41 (67), 32 (56; OCH<sub>3</sub>+H)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,58-7,44	m	3H	3'-H, 4'-H, 5'-H
7,19	d	2H	2'-H, 6'-H

6,74	s	1H	OH, austauschbar
4,01	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester), <sup>3</sup> J= 6,96
3,96	s	1H	6-H (teilweise vom CH <sub>2</sub> -Ester-Signal überlagert)
3,76	s	1H	3a-H
3,35	s	3H	OCH <sub>3</sub> (erst nach D <sub>2</sub> O-Zusatz vom DMSO-Signal unterscheidbar)
3,25	"dd"	1H	5-H ( Signal erst nach D <sub>2</sub> O-Zusatz vollständig)
2,88-2,77	m	2H	CH <sub>2</sub> (Isobutylrest)
2,55	"s"	1H	5-H ( Signal teilweise vom DMSO-Signal überlagert)
2,28	s	1H	CH <sub>3</sub>
1,75	m	1H	CH (Isobutylrest)
1,12	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 6,96
0,90	s	3H	CH <sub>3</sub> (Isobutylrest)
0,87	s	3H	CH <sub>3</sub> (Isobutylrest)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,53-7,15	m	5H	Phenyl-H ( überlagert vom CDCl <sub>3</sub> -Signal )
4,85	s	1H	OH, austauschbar
4,13	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1
3,91	dd	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 2,1
3,87	s	1H	3a-H
3,47	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,42-3,31	dd	1H	5-H
2,97-2,78	m	2H	CH <sub>2</sub> (Isobutylrest)
2,65-2,55	dd	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 2,1

2,34	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,90-1,76	m	1H	CH (Isobutylrest)
1,22	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1
0,98	d	3H	CH <sub>3</sub> (Isobutylrest)
0,94	d	3H	CH <sub>3</sub> (Isobutylrest)

<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

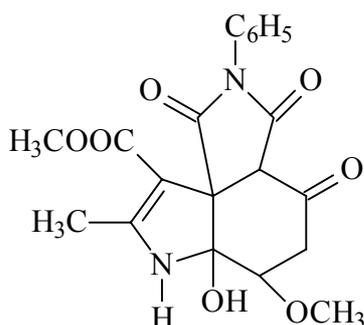
δ(ppm)	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
199,41	s	C=O (C-4)
173,41	s	C=O (C-3)
168,80	s	C=O (C-1)
164,16	s	C=O (Ester)
132,76	s	C-1'
128,94	d	C-3', C-5'; <sup>1</sup> J= 163,5 *
128,22	d	C-4'; <sup>1</sup> J= 164,2
126,59	d	C-2', C-6'; <sup>1</sup> J= 161,9 *
96,39	s	C-9
94,18	s	C-6a
89,10	s	C-8
78,68	d	C-6
59,65	s	C-9a
58,53	t	CH <sub>2</sub> (Isobutylrest); <sup>1</sup> J= 147,11 *
58,43	t	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>1</sup> J= 147,8 *
58,16	d	C-3a; <sup>1</sup> J= 135,38
48,49	t	C-5
28,23	d	CH (Isobutylrest)

20,31	q	CH <sub>3</sub> (Isobutylrest)
20,15	q	CH <sub>3</sub> (Isobutylrest)
14,30	q	CH <sub>3</sub> (Ester)
13,28	q	CH <sub>3</sub>

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (470,535):	Ber.:	C: 63,82	H: 6,43	N: 5,95
	Gef.:	C: 63,76	H: 6,54	N: 5,87

**Methyl-6a-hydroxy-6-methoxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (50h)**



Darstellung (nach AAV 3):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und

0,21g (1,8mmol) Methyl-3-aminocrotonat **2h**, 3d bei RT rühren.

Ausbeute: 0,39g ( 81% d. Th.), fleischfarbener NS

Smp.: 159°C

rf-Wert: 0,113 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3491, 3393 m, b	NH-/OH-Valenz
	2990, 2949, 2911 w	CH-Valenz
	1728, 1700 s	C=O-Valenz (Amid)

1662 s	C=O-Valenz
1605 m	C=C-Valenz
1496 m	NH-Deformation

Massenspektrum: 400 (1; M+•), 382 (9; M+•-H<sub>2</sub>O), 351 (2), 263 (45; m/z 351-2×CO<sub>2</sub>), 231 (100; m/z 263-OCH<sub>3</sub>+H), 205 (16; m/z 231-CH<sub>3</sub>+H), 192 (14), 176 (9), 160 (5), 147 (2; C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>), 144 (6), 119 (11), 91 (5), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+), 59 (9, COOCH<sub>3</sub>), 31 (11)

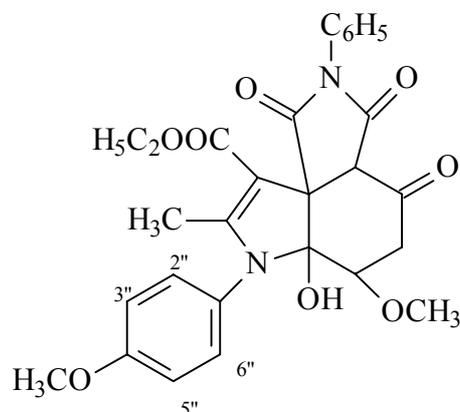
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8,03	s	1H	NH, austauschbar
7,57-7,39	m	3H	3'-H, 4'-H, 5'-H
7,20	"d"	2H	2'-H, 6'-H
6,69	s, b	1H	OH, austauschbar
3,78	"t"	1H	6-H
3,74	s	1H	3a-H
3,55	s	3H	-COOCH <sub>3</sub>
3,34	s	3H	-OCH <sub>3</sub>
2,73	dd	1H	5-H; <sup>2</sup> J= 18,74
2,65	dd	1H	5-H; <sup>2</sup> J= 18,74
2,16	s	3H	CH <sub>3</sub>

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 280 ( 4,25 )

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ( 400,4 )

**Ethyl-6a-hydroxy-6-methoxy-7-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (50m)**



Darstellung:

Methode a): nach AAV 2: Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,71g (3mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)aminocrotonat **2m**. Nach 10h rühren bei RT wurde der erste NS abgefrittet ( $\equiv$ **48m**) und nach weiteren 4h erhält man erneut einen gelblichen NS.

Methode b): 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **29** werden in 3ml Methanol p.a. suspendiert und auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. 0,42g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)aminocrotonat **2m** werden in 3ml Methanol p.a. gelöst und zur Suspension gegeben, die sich auflöst. Nachdem nach 2h rühren bei  $-20^{\circ}\text{C}$  der erste NS abgefrittet wurde ( $\equiv$ **48m**), stellt man den Ansatz über Nacht ins Eisfach und erhält einen zweiten braunen NS.

Ausbeute: Methode a): 0,2g (32% d. Th.)

Methode b): 0,09g (15% d. Th.)

Smp.: Methode a):  $164^{\circ}\text{C}$

Methode b):  $172^{\circ}\text{C}$

rf-Wert: 0,3 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3395 m, b	OH-Valenz
3068, 2977, 2932 m	CH-Valenz
1726, 1706, 1681 s	C=O-Valenz

1654,1609 s	C=C-Valenz
1593 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 520 (29;  $M^{+\bullet}$ ), 488 (13;  $M^{+\bullet}$ -CH<sub>3</sub>OH), 442 (4; m/z 488-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 415 (5; m/z 488-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 394 (11;  $M^{+\bullet}$ -C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 376 (18), 355 (13), 323 (6), 301 (30), 255 (75; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 235 (68; C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>), 211 (15; m/z 255-CO<sub>2</sub>), 189(92), 174 (35), 148 (65; C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>+H), 108(100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O+H), 77(32;C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 32(41;OCH<sub>3</sub>+H)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,60-7,32	m	5H	3'-H, 4'-H, 5'-H, 2''-H, 6''-H
7,30-7,20	"d"	2H	2'-H, 6'-H
7,27	s	1H	OH, austauschbar
7,02-6,94	d	2H	3''-H, 5''-H
4,06	q	2H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J= 7,07
3,83	s	1H	3a-H
3,78	s	3H	OCH <sub>3</sub> (4-Methoxyphenylrest)
3,63	s	1H	6-H
3,40	s	1H	5-H
3,23	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,74	s	1H	5-H
2,02	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,15	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,07

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,53-6,79	m	13H	Phenylring, 2× 4-Methoxyphenylring
5,55	s	1H	OH, austauschbar
4,20	q	2H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J= 7,1

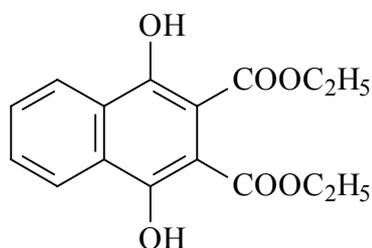
3,97	s	1H	3a-H
3,85	s	3H	OCH <sub>3</sub> (4-Methoxyphenylrest)
3,80	s	1H	6-H
3,73	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,37	s	1H	5-H
2,63	s	1H	5-H
2,14	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,27	s	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> ( 520,552 ): Ber.: C: 64,61 H: 5,42 N: 5,38

Methode a): Gef.: C: 64,78 H: 5,24 N: 5,32

Methode b): Gef.: C: 64,69 H: 5,49 N: 5,61

### Diethyl-1,4-dihydroxy-naphthalen-2,3-dicarboxylat (53)



#### Darstellung:

24,0g ( 1,04 mol ) elementares Natrium wird in einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Thermometer und Rückflusskühler in 500ml absolutem Ethanol unter rühren gelöst. Nachdem sich das Natrium aufgelöst hat, wird auf dem Ölbad erhitzt und 310ml Alkohol abdestilliert. 400ml Phthalsäurediethylester **51** wird zugefügt und die Mischung auf 110-120°C erhitzt. Innerhalb von 1,5h fügt man aus dem Tropftrichter 88,0g ( 505mmol ) Bernsteinsäurediethylester **52** zu und erhitzt noch weitere 45min. Das Alkoholat löst sich langsam und man erhält

200ml Alkohol als Destillat. Die Reaktionsmischung wird rötlich und ein fester Niederschlag scheidet sich ab. Nach Abkühlung des Kolbens wird 500ml Wasser zugefügt, um den festen Anteil zu lösen. Das Öl wird mit Hilfe von Dichlormethan abgetrennt. Die organische Phase wird mit verdünnter Natriumhydroxidlösung, die etwas Natriumhydrogensulfat enthält, extrahiert. Die wässrigen Extrakte werden mit überschüssiger Salzsäure angesäuert und das ölige Produkt extrahiert man mit Diethylether. Nach dem trocknen über Natriumsulfat und einrotieren erhält man einen rötlichen Rückstand, der fest wird. Dieser wird in Alkohol gelöst und mit Eis/ Salzsäure ausgefällt. Man erhält ein ockerfarbenes Pulver.

Ausbeute: 13g ( 9% d. Th. )

Smp: 63°C ( Lit. <sup>72</sup> 62-63°C )

rf-Wert: 0,79 ( FM1 )

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3380 w, b	OH-Valenz
	2973 m	CH-Valenz
	1684 s	C=O-Valenz
	1663 s	C=O-Valenz
	1583 m	C=C-Valenz

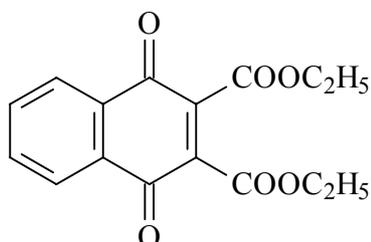
Massenspektrum: 304 ( 12; M<sup>+</sup> ), 258 ( 33; M<sup>+</sup> - HOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ), 230 ( 80; M<sup>+</sup> -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ), 212 ( 100; m/z 258- HOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ), 184 ( 45; m/z 212- CO ), 157 (22), 128 (32), 101 (24)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ).

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10,44	"t"	2H	2×OH, austauschbar
8,37-8,31	m	2H	5-H, 8-H
7,72-7,66	m	2H	6-H, 7-H
4,37	q	4H	CH <sub>2</sub> ( 2×Ester ), <sup>3</sup> J=6,9
1,36	t	6H	CH <sub>3</sub> ( 2×Ester ), <sup>3</sup> J=6,9

$C_{16}H_{12}O_6$  ( 304,304):      Ber.: C:63,15      H:5,30  
    Gef.: C:62,88      H: 5,07

**Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2,3-dicarboxylat (54)**



Darstellung:

2,0g ( 6,6mmol ) Diethyl-1,4-dihydroxy-naphthalen-2,3-dicarboxylat **53** werden mit 5,0g ( 22mmol ) Silberoxid und ca. 10g Natriumsulfat in 80ml Diethylether 5h bei RT gerührt. Das Silberoxid wird abfiltriert, das Filtrat wird einrotiert, mit Diethylether/Petrolether 60/80 versetzt und ins Eisfach gegeben. Es bilden sich gelbe Kristalle.

Ausbeute: 1,3g ( 66% d. Th. )

Smp: 53°C

rf-Wert: 0,77 ( FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 2992 s	CH-Valenz
1744 s	C=O-Valenz ( Ester )
1732 s	C=O-Valenz ( Ester )
1677 s	C=O-Valenz ( Chinon )
1592s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 302 (10;  $M^{+\bullet}$ ), 256 (48;  $M^{+\bullet}-2\times CO$ ), 229 (100;  $M^{+\bullet}-COOC_2H_5$ ), 184 (44;  $m/z$  229- $OC_2H_5$ ), 156 ( 66;  $m/z$  229- $COOC_2H_5$  ), 127 ( 84 ), 100 (41 ), 76 (39), 51(39)

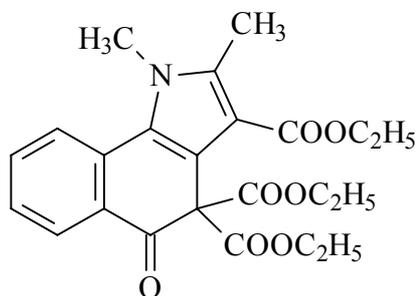
$^1\text{H-NMR-Spektrum}$  ( 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8,18-8,09	m	2H	5-H, 8-H
7,87-7,78	m	2H	6-H, 7-H
4,42	q	4H	$\text{CH}_2$ ( 2 $\times$ Ester ); $^3\text{J}=7,0$
1,38	t	6H	$\text{CH}_3$ ( 2 $\times$ Ester ); $^3\text{J}=7,2$

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 253 ( 4,33 ), 338 ( 3,57 )

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$  ( 302,288 ): Ber.: C: 63,57 H: 4,67

Gef.: C: 63,60 H: 4,60

**Triethyl-1,2-dimethyl-5-oxo-1,5-dihydro-benzo[glindol-3,4,4-tricarboxylat (58a)**Darstellung:

0,3g (1mmol) Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2,3-dicarboxylat **54** werden in 3ml Eisessig p.a. gelöst. 0,142g (1mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a** werden ebenfalls in 3ml Eisessig p.a. gelöst und zur Lösung gegeben, die 1d bei RT gerührt wird. Die Lösung wird auf Eis gegeben und mit Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand mit Petrolether 60/80 / Ether versetzt. Nachdem 4h bei RT gerührt wurde, stellt man den Ansatz über Nacht ins Eisfach und erhält einen gelben NS.

Ausbeute: 0,1g (23% d. Th.)

Smp.: 162°C

rf-Wert: 0,588 (FM1)

IR-Spektrum(KBr): 2979, 2937 m CH-Valenz  
 1736, 1726, 1699 s C=O-Valenz  
 1633, 1596, 1562 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 427 (2; M<sup>+</sup>), 382 (4; M<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 354 (67; M<sup>+</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 309 (98), 281 (100; m/z 309-CO<sub>2</sub>), 263 (24), 252 (50), 236 (28; m/z 252-O), 208 (49), 181 (41), 179 (64), 166 (18), 151 (53), 138 (28), 126 (16; C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 116 (14), 90 (17), 77 (31; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 62 (12), 54 (22), 41 (66)

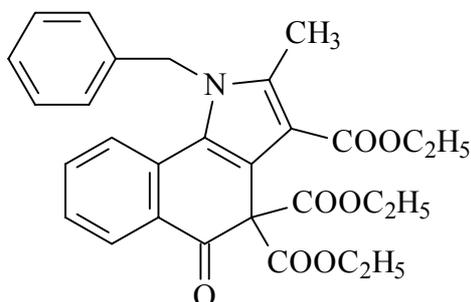
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8,2	"d"	1H	6-H
7,57-7,38	m	3H	7-H, 8-H, 9-H
4,37-4,13	2×q	4H	CH <sub>2</sub> (Ester C4/C3); <sup>3</sup> J=7,1
4,02	q	2H	CH <sub>2</sub> (zweiter Ester C4); <sup>3</sup> J=7,1
3,57	s	3H	N-CH <sub>3</sub>
2,56	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,29	2xt	6H	CH <sub>3</sub> (Ester C4/C3); <sup>3</sup> J=7,1
1,12	t	3H	CH <sub>3</sub> (zweiter Ester C4); <sup>3</sup> J=7,1

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 282 (4,15), 442 (4,2)

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub> ( 427,463): Ber.: C: 64,63 H: 5,90 N: 3,28  
 Gef.: C: 64,43 H: 6,02 N: 3,15

**Triethyl-1-benzyl-2-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-benzo[g]indol-3,4,4-tricarboxylat**  
**(58b)**



Darstellung:

0,3g (1mmol) Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2,3-dicarboxylat **54** und 0,22g (1mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** werden in 3ml Eisessig p.a. gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird auf Eis gegeben und mit Diethylether extrahiert. Nach dem Abrotieren der Lösung erhält man einen gelben NS.

Ausbeute: 0,28g (56% d. Th.)

Smp.: 198°C

rf-Wert: 0,41 (Chloroform/Ethylacetat 8:2)

IR-Spektrum (KBr): 2979, 2937 w CH-Valenz

1736, 1727, 1702 s C=O-Valenz

1642, 1598, 1569 m C=C-Valenz

Massenspektrum: 503 (5; M<sup>+</sup>), 458 (9; M<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 430 (39; M<sup>+</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 385 (46), 357 (18; m/z 385-CO<sub>2</sub>), 310 (18), 294 (25), 266 (26), 222 (24), 194 (13), 164 (17), 129 (15), 126 (7; C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 64 (30), 43 (19)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz; CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung; Kopplungskonstanten
8,21	"d"	1H	6-H
7,46-7,18	m	9H	7-H, 8-H, 9-H, Benzyl (überlagert vom CDCl <sub>3</sub> -Signal)
5,14	"q"	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)

4,39-4,22	2×q	4H	CH <sub>2</sub> (Ester C4/C3); <sup>3</sup> J=7,0
4,03	q	2H	CH <sub>2</sub> (zweiter Ester C4); <sup>3</sup> J=7,0
2,38	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,34	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester C4); <sup>3</sup> J=7,0*
1,29	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester C3); <sup>3</sup> J=7,0*
1,13	t	3H	CH <sub>3</sub> (zweiter Ester C4); <sup>3</sup> J=7,0

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
181,35	s	C=O (C5)
174,77	s	C=O (Ester)
167,20	s	C=O (Ester)
165,80	s	C=O (Ester)
163,61	s	C-2
156,94	s	C-9b
136,34	s	C-1'
134,66	s	C-5a
133,60	s	C-9a
130,44	d	C-7; <sup>1</sup> J= 162,78
129,25	d	C-2', C-6'; <sup>1</sup> J= 160,65
128,90	d	C-8; <sup>1</sup> J= 162,69
128,23	d	C-9; <sup>1</sup> J= 164,67
127,95	d	C-6; <sup>1</sup> J= 161,42
126,12	d	C-3'; C-5'; <sup>1</sup> J= 160,33

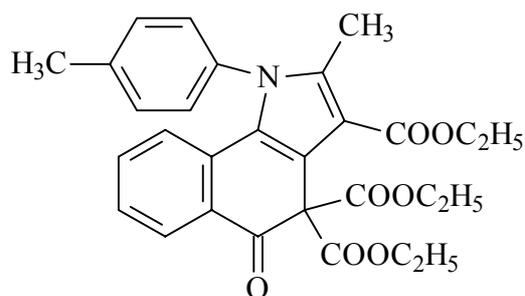
122,74	d	C-4'; $^1J= 159,38$
116,3	s	C-3
104,09	s	C-3a
79,47	s	C-4
64,66	t	CH <sub>2</sub> (Ester C4); $^1J= 149,45^*$
60,63	t	CH <sub>2</sub> (Ester C4); $^1J= 147,44^*$
60,24	t	CH <sub>2</sub> (Ester C3); $^1J= 147,14^*$
52,70	t	CH <sub>2</sub> (Benzyl); $^1J= 138,92$
14,68	q	CH <sub>3</sub> (Ester C4); $^1J= 126,94^*$
14,28	q	CH <sub>3</sub> (Ester C4); $^1J= 127,04^*$
14,20	q	CH <sub>3</sub> (Ester C3); $^1J= 130,39^*$
13,56	q	CH <sub>3</sub> ; $^1J= 128,23$

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 282 (4,15), 434 ( 4,1)

C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub> ( 503,561):	Ber.:	C: 69,17	H: 5,80	N: 2,78
	Gef.:	C: 69,20	H: 5,89	N: 2,80

**Triethyl-2-methyl-5-oxo-1-(4-tolyl)-1,5-dihydro-benzo[g]indol-3,4,4-tricarboxylat**  
**(58e)**



Darstellung:

0,3g (1mmol) Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2,3-dicarboxylat **54** werden in 3ml Eisessig p.a. gelöst. 0,22g (1mmol) Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat **2e** werden in 3ml Eisessig p.a. gelöst und zur Lösung gegeben. Nach 3d rühren bei RT gibt man Wasser zur Lösung und extrahiert sie mit Dichlormethan. Das Lösungsmittel wird einrotiert und man versetzt den Rückstand mit Petrolether 60/80. Nach 3h rühren bei RT erhält man einen gelben NS.

Ausbeute: 0,14 (28% d. Th. )

Smp.: 164°C

rf-Wert: 0,388 (FM1)

IR-Spektrum (KBr): 2981, 2936 m CH-Valenz  
 1740, 1688 s C=O-Valenz  
 1629, 1596, 1571 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 503 (2; M<sup>+</sup>), 458 (3; M<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 431 (76; M<sup>+</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-H), 385 (100; m/z 458-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 357 (79; m/z 385-CO), 328 (44), 284 (63; m/z 328-CO<sub>2</sub>), 269 (46), 256 (54), 241 (48), 214 (19), 192 (16), 164 (24), 140 (16), 126 (23; C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 113 (17), 91 (57; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (10; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 64 (47), 49 (9), 43 (25), 41 (63), 40 (51)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

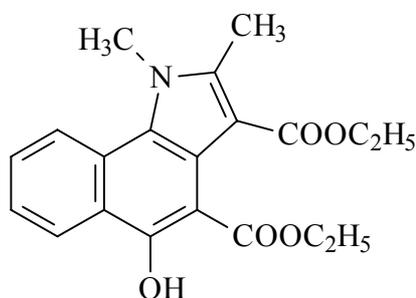
δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8,21	"d"	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 7,8; <sup>4</sup> J= 1,3
7,40	"d"	1H	8-H; <sup>3</sup> J= 7,4
7,33	s	4H	2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H
7,08	"dt"	1H	9-H; <sup>3</sup> J= 7,4; <sup>4</sup> J= 1,3
6,36	"d"	1H	7-H; <sup>3</sup> J= 7,8
4,33	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester C4); <sup>3</sup> J= 6,9

4,24	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester C3); <sup>3</sup> J= 6,9
4,18	q	2H	CH <sub>2</sub> (zweiter Ester C4); <sup>3</sup> J= 7,1
2,49	s	3H	CH <sub>3</sub>
2,27	s	3H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
1,36	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester C4); <sup>3</sup> J= 6,9
1,31	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester C3); <sup>3</sup> J= 6,9
1,05	t	3H	CH <sub>3</sub> (zweiter Ester C4); <sup>3</sup> J= 7,1

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 279 ( 4,17 ), 430 ( 4,1)

C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub> ( 503,561 ):	Ber.:	C: 69,17	H: 5,81	N: 2,78
	Gef.:	C: 69,00	H: 5,86	N: 2,66

**Diethyl-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1*H*-benzo[*g*]indol-3,4-dicarboxylat (59a)**



Darstellung:

Methode a): 0,3g ( 1mmol) Diethyl-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2,3-dicarboxylat **54** werden in 3ml Eisessig p.a. gelöst. 0,142g (1mmol) Ethyl-3-methylaminocrotonat **2a** werden ebenfalls in 3ml Eisessig p.a. gelöst und zur Lösung gegeben. Nach 3d rühren bei RT fallen gelbe Kristalle aus.

Methode b): 0,1g (0,2mmol) Triethyl-1,2-dimethyl-5-oxo-1,5-dihydrobenzo[*g*]indol-3,4,4-tricarboxylat **58a** werden in 12ml Eisessig p.a. 3h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird abrotiert und zum öligen Rückstand

wird Petrolether 60/80 gegeben und nochmals kurz unter Rückfluss gekocht.  
Man erhält einen gelbgrünen NS.

Ausbeute: Methode a): 0,22g ( 62% d. Th.)

Methode b): 0,05g ( 71% d. Th.)

Smp.: 165°C

rf-Wert: 0,738 (FM1)

IR-Spektrum (KBr):

3391 m	OH-Valenz
2984, 2902 m	CH-Valenz
1694 s	C=O-Valenz
1618, 1582 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 355 (23;  $M^{+\bullet}$ ), 309 (94;  $M^{+\bullet}$ -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 281 (100;  $M^{+\bullet}$ -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 263 (62;m/z 281-H<sub>2</sub>O), 237 (43), 235 (25;m/z 263-CO<sub>2</sub>), 208 (47;m/z 281-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 180 (98; m/z 208-CO<sub>2</sub>), 166 (35), 152 (54), 139 (29), 117 (22), 104 (23), 90 (47), 77 (54; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 45 (93; OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 44 (53; CO<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz), CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
11,05	s	1H	OH, austauschbar
8,52	"d"	1H	6-H, <sup>3</sup> J=8,4; <sup>4</sup> J=1,0
8,36	"d"	1H	9-H, <sup>3</sup> J=8,4; <sup>4</sup> J=1,4
7,66	"dt"	1H	7-H, <sup>3</sup> J=7,0; <sup>4</sup> J=1,4
7,49	"dt"	1H	8-H, <sup>3</sup> J=7,0; <sup>4</sup> J=1,0
4,38	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester C3 od. C4); <sup>3</sup> J=7,0
4,29	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester C4 od. C3); <sup>3</sup> J=7,2
4,12	s	3H	N-CH <sub>3</sub>
2,67	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,35	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester C3 od. C4); <sup>3</sup> J=7,0

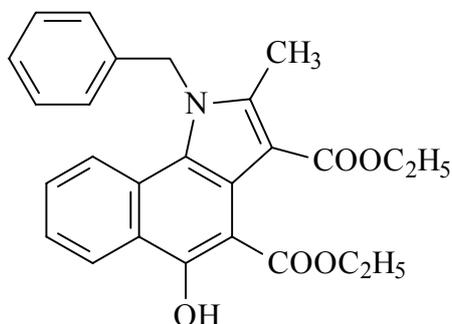
1,34 t 3H CH<sub>3</sub>(Ester C4 od. C3); <sup>3</sup>J=7,2

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 222 (4,41), 242 (4,55), 259 (4,5), 276 (4,6), 367 (3,75)

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> ( 355,398): Ber.: C: 67,59 H: 5,96 N: 3,94

Gef.: C: 67,37 H: 6,06 N: 3,90

**Diethyl-5-hydroxy-1-benzyl-2-methyl-1*H*-benzo[*g*]indol-3,4-dicarboxylat (59b)**



Darstellung:

0,04g (0,08mmol) Triethyl-1-benzyl-2-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-benzo[*g*]indol-3,4,4-tricarboxylat **58b** werden in 10ml Eisessig p.a. 3h unter Rückfluss gekocht, filtriert und das Lösungsmittel wird abrotiert. Zum Rückstand gibt man Petrolether 60/80 und kocht kurz aus und erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0,01g (29% d. Th.)

Smp.: 177°C

rf-Wert: 0,94 (Chloroform/Ethylacetat 8:2)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3408 m	OH-Valenz
3087, 3064, 3031,	CH-Valenz (arom.)
2981, 2937 m	CH-Valenz (aliph.)
1694, 1659 s	C=O-Valenz
1620, 1583 s	C=C-Valenz

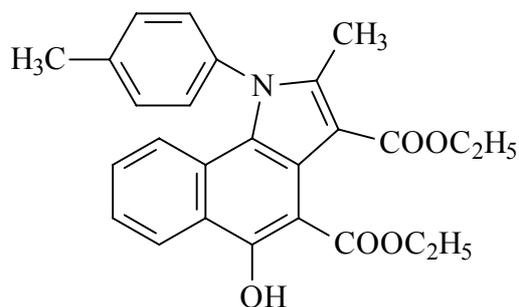
Massenspektrum: 431 (22;  $M^{+\bullet}$ ), 385 (56;  $M^{+\bullet}$ -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 357 (35;  $M^{+\bullet}$ -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 313 (13; m/z 357-CO<sub>2</sub>), 294 (40; m/z 385-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 266 (42), 249 (15), 222 (60), 194 (23), 165 (23), 151 (10), 139 (19), 129 (21), 126 (9; C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 124 (12), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (8; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 64 (44), 56 (17), 43 (16)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
11,09	s	1H	OH, austauschbar
8,53-8,48	m	1H	6-H
7,94-7,89	m	1H	9-H
7,46-7,28	m	6H	7-H, 8-H, 1'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H
7,14	"d"	2H	2'-H, 6'-H
5,73	s	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,41	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester C3 od. C4); <sup>3</sup> J= 7,0
4,34	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester C4 od. C3); <sup>3</sup> J= 7,1
2,61	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,38	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester C3 od. C4); <sup>3</sup> J= 7,1
1,36	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester C4 od. C3); <sup>3</sup> J= 7,0

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 243 (3,9), 265 (4,0), 276 (4,05), 276 (4,13), 367 (4,05)

C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> ( 431,496 ):	Ber.:	C: 72,37	H: 5,84	N: 3,25
	Gef.:	C: 72,25	H: 5,91	N: 3,22

**Diethyl-5-hydroxy-2-methyl-1-(4-tolyl)-1H-benzo[glindol-3,4-dicarboxylat (59e)****Darstellung:**

0,08g (0,2mmol) Triethyl-2-methyl-5-oxo-1-(4-tolyl)-1,5-dihydrobenzo[g]indol-3,4,4-tricarboxylat **58e** werden in 10ml Eisessig p.a. 3h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand mit Petrolether 60/80 ausgekocht. Man erhält einen weiß-grünlichen NS.

**Ausbeute:** 0,07 ( 100% d. Th.)

**Smp.:** 77°C

**rf-Wert:** 0,75 (FM1)

**IR-Spektrum (KBr):**

3429 w	OH-Valenz
2980, 2928 w	CH-Valenz
1707, 1659 s	C=O-Valenz
1621, 1583 m	C=C-Valenz

**Massenspektrum:** 431 (10; M<sup>+</sup>), 385 (81; M<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 357 (87; M<sup>+</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 340 (16; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+), 339 (22), 313 (24), 284 (92; m/z 357-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 270 (32), 254 (29), 240 (41), 193 (20), 165 (13), 139 (16), 127 (38; C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>+H), 120 (23), 102 (12), 91 (47; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 89 (29), 77 (11; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 45 (100; OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 44 (87; CO<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

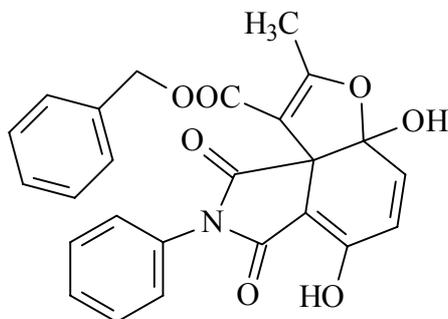
δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Koppungskonstanten
11,10	s	1H	OH, austauschbar
8,44	d	1H	6-H
7,48-7,18	m	6H	7-H, 8-H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H ( überl. Vom CDCl <sub>3</sub> -Sig.)

6,97	d	1H	9-H
4,41	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester C3 od.C4); <sup>3</sup> J= 7,1
4,35	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester C4 od.C3); <sup>3</sup> J= 7,1
2,54	s	3H	CH <sub>3</sub>
2,34	s	3H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
1,39	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester C3 od.C4); <sup>3</sup> J= 7,1
1,37	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester C4 od. C3); <sup>3</sup> J= 7,1

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 243 (4,55), 262 (4,52), 269 (sh), 367 (3,8)

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> ( 431,496 ):      Ber.:    C: 72,37      H: 5,84      N: 3,25  
    Gef.:    C: 72,02      H: 6,06      N: 3,68

**Benzyl-3a,6-dihydroxy-2-methyl-7,9-dioxo-8-phenyl-3a,7,8,9-tetrahydrofuro[2,3-*h*]isoindol-1-carboxylat (60k)**



Darstellung (nach AAV 1):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und

0,34g (1,8mmol) Benzyl-3-aminocrotonat **2k**, 5h bei RT rühren.

Ausbeute: 0,1g ( 19% d. Th. ), weißer NS

Smp.: 161°C

rf-Wert: 0,3 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3386 w	OH-Valenz
	3067, 3040, 2968 w	CH-Valenz
	1732, 1704 s	C=O-Valenz (Amid)
	1646 m	C=O-Valenz (Ester)
	1607, 1598 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 445 (8; M<sup>+</sup>), 402 (1; M<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>CO), 354 (1; M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 339 (3; m/z 354-CH<sub>3</sub>), 311 (1), 255 (11), 217 (3), 192 (2), 150 (2), 135 (2; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OOC), 108 (16), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 82 (8), 77 (4; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 43 (25; CH<sub>3</sub>CO)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

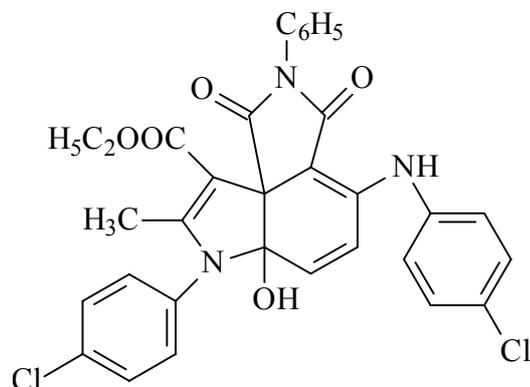
δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9,03	s	1H	3a-OH; austauschbar*
7,53-7,27	m	10H	Phenyl-/Benzyl-H
6,93	d	1H	4-H; <sup>3</sup> J= 10,3
6,29	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,3
5,18	s	2H	CH <sub>2</sub>
4,49	s	1H	6-OH; austauschbar*
2,29	s	3H	CH <sub>3</sub>

\* Zuordnung könnte auch vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 225 (sh), 370 ( 3,35 )

C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>7</sub> ( 445,437 ):	Ber.:	C: 67,41	H: 4,30	N: 3,15
	Gef.:	C: 67,21	H: 4,45	N: 3,29

**Ethyl-4-(4-chlorphenylamino)-7-(4-chlorphenyl)-6a-hydroxy-8-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-2,3,6a,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (62f)**



Darstellung (nach AAV 4):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,43g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenyl)aminocrotonat **2e**, zunächst 8h bei RT rühren, und im anderen Lösungsmittel noch eine weitere Stunde (NS1 ≠ **48f**)

Ausbeute: 0,19g (26% d. Th.)

Smp.: 176°C

rf-Wert: 0,663 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3321 m	OH-Valenz
3059, 2975, 2930 m	CH-Valenz
1678, 1652 s	C=O-Valenz
1591, 1570 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 604 (1;  $M^{+\bullet}+2$ ), 602 (4;  $M^{+\bullet}$ ), 557 (1;  $M^{+\bullet}-OC_2H_5$ ), 528 (2;  $M^{+\bullet}-COOC_2H_5$ ), 492 (3;  $C_{26}H_{21}N_2O_6Cl$ ), 474 (12;  $m/z$  492- $H_2O$ ), 401 (3;  $m/z$  474- $COOC_2H_5$ ), 364 (45;  $m/z$  401- $Cl$ ), 319 (10;  $m/z$  364- $OC_2H_5$ ), 284 (2;  $m/z$  319- $Cl$ ), 255 (35;  $C_{14}H_9NO_4$ ), 239 (27;  $C_{12}H_{14}NO_2Cl$ ), 193 (27), 177 (21), 152 (56), 129 (15), 127 (62;  $C_6H_8NO_2+H$ ), 111 (21), 93 (20), 77 (26;  $C_6H_5^+$ ), 45 (36;  $OC_2H_5$ ), 31 (100)

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9,38	s	1H	NH, austauschbar
7,57-7,14	m	13H	Phenyl-H, 2× p-Chlorphenyl-H
7,22	s	1H	OH, austauschbar
6,37	d	1H	C-6; $^3J=9,96$
5,96	d	1H	C-5; $^3J=9,96$
4,04	q	2H	CH <sub>2</sub> ; $^3J=7,0$
2,09	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,14	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); $^3J=7,0$

 $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (50MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
176,45	s	C=O (C-3)
169,10	s	C=O (C-1)
165,18	s	C=O (Ester)
160,08	s	C-8
142,04	s	C-4
136,54	s	C-4 des 4-Chlorphenylrestes *
134,52	s	C-4 des 4-Chlorphenylaminorestes *
132,16-121,60	m	Phenylring; 2× 4-Chlorphenylring; C-5; C-6
103,65	s	C-3a
91,86	s	C-9
91,06	s	C-6a
59,72	t	CH <sub>2</sub> ; $^1J=147,11$
58,42	s	C-9a

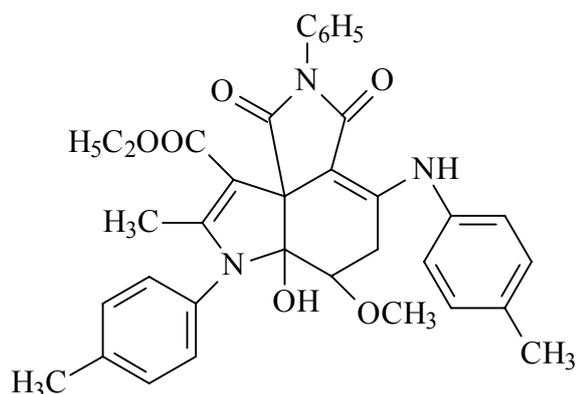
14,94	q	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>1</sup> J= 130,29 *
14,47	q	CH <sub>3</sub> *

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 258 ( 4,43 ), 319 ( 4,35)

C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> ( 602,482):	Ber.:	C: 63,79	H: 4,18	N: 6,98
	Gef.:	C: 63,31	H: 4,31	N: 6,71

**Ethyl-6a-hydroxy-6methoxy-8-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-7-(4-tolyl)-4-(4-tolylamino)-2,3,5,6,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (63e)**



Darstellung (nach AAV 2):

Ansatz: 0,1g (0,4mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,13g (0,6mmol) Ethyl-3-(4-tolylamino)crotonat **2e**. Nach 2h rühren bei RT wird der dabei entstehende gelbe NS für ca. 1Monat ruhig zur Seite gestellt. In dieser Zeit löst sich der entstandene gelbe NS auf und kurze Zeit später erhält man einen neuen gelblichen NS, der ein Gemisch aus zwei Substanzen darstellt. Mittels Umkristallisation in Toluol kann diese Gemisch getrennt werden und man erhält einen hellgelben und einen dunkelgelben NS (Der hellgelbe stellt dabei das Methanoladdukt **50e** dar).

Ausbeute: 0,03g (13% d. Th.)

Smp.: 155°C

rf-Wert: 0,288 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3421 m, b	OH-/NH-Valenz
	3029, 2979, 2926 m	CH-Valenz
	1740, 1729, 1678 s	C=O-Valenz
	1637, 1610 s	C=C-Valenz
	1595 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 593 (2; M<sup>+</sup>•), 562 (8; M<sup>+</sup>•-OCH<sub>3</sub>), 544 (10), 498 (8), 488 (11), 455 (17), 396 (19; m/z 488-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+H), 378 (20; m/z 396-H<sub>2</sub>O), 344 (55), 308 (15), 285 (19), 255 (17; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 219 (29; C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>), 173 (29; m/z 219-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 158 (16), 144 (25), 132 (100), 106 (37), 91 (69; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (28; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (33), 44 (21; CO<sub>2</sub>)

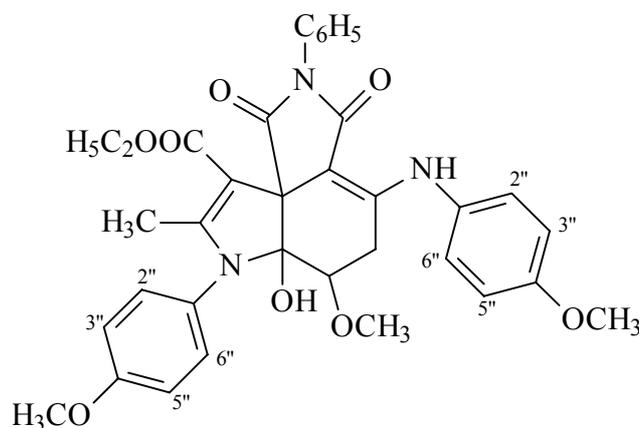
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9,46	s	1H	NH, austauschbar
7,78-7,02	m	13H	Phenyl-H, 2× Toly-H
6,21	s	1H	OH, austauschbar
3,99	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1
3,24	"s"	1H	6-H
2,89	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,81	"d"	1H	5-H
2,73	dd	1H	5-H
2,34	s	3H	CH <sub>3</sub> -Tolyl
2,28	s	3H	CH <sub>3</sub> -Tolyl
2,06	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,08	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 303 (4,5)

$C_{35}H_{35}N_3O_5$  (593,695):

**Ethyl-6a-hydroxy-6-methoxy-7-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methoxyphenylamino)-8-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-2,3,5,6,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (63m)**



Darstellung (nach AAV 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,42g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)aminocrotonat **2m**. Nachdem nach 8h rühren bei RT die ersten drei NS nach und nach abgefrittet wurden, fällt ein dunkelgelber vierter NS aus.

Ausbeute: 0,07g (9% d. Th.)

Smp.: 171°C

rf-Wert: 0,375 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3407, 3316 m	OH-/NH-Valenz
2979, 2956, 2931 m	CH-Valenz
1678, 1648 s	C=O-Valenz
1625, 1625, 1608 s	C=C-Valenz
1590 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 625 (7;  $M^{+\bullet}$ ), 593 (12;  $M^{+\bullet}-CH_3OH$ ), 564 (2), 520 (25;  $M^{+\bullet}-C_7H_7O-2H$ ), 488 (10;  $C_{27}H_{24}N_2O_7$ ), 470 (15), 394 (9), 360 (63), 345 (26), 301 (26;  $m/z$  345- $CO_2$ ), 255 (32;  $C_{14}H_9NO_4$ ), 235 (53;  $C_{13}H_{17}NO_3$ ), 189 (83), 174 (42), 148 ( $100; C_8H_5NO_2+H$ ), 135 (16), 123 (43), 108 (55), 93 (28), 77 ( $C_6H_5^+$ ), 65 (14), 52 (19), 44 (14;  $CO_2$ )

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9,32	s	1H	NH, austauschbar
7,56-6,85	m	13H	Phenyl-H, 2× 4-Methoxyphenylring-H
4,85	s	1H	OH, austauschbar
4,24-4,01	m	3H	$CH_2$ (Ester)
3,84	s	1H	C-6
3,83	s	3H	$OCH_3$ (4-Methoxyphenyl)*
3,81	s	3H	$OCH_3$ (4-Methoxyphenylamino)*
3,01	s	3H	$OCH_3$
2,95-2,86	dd	1H	5-H; $^3J=3,9$
2,45-2,37	d	1H	5-H
2,16	s	3H	$CH_3$
1,16	t	3H	$CH_3$ (Ester); $^3J=7,1$

\*Zuordnung könnte vertauscht sein

$^{13}C$ -Spektrum (50MHz, Pyridin- $d_5$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
175,51	s	$C=O$ (C-3)
169,96	s	$C=O$ (C-1)
166,00	s	$C=O$ (Ester)
160,80	s	C-8

159,74	s	C-4 des 4-Methoxyphenylrestes *
157,93	s	C-4 des 4-Methoxyphenylaminorestes *
152,21	s	C-4
136,00-123,01	m	Phenylring, 2× C-1 vom 4-Methoxyphenylring
114,90	d	C-3"; C-5" (von beiden Methoxyphenylringen)
114,72	d	C-2"; C-6" (von beiden Methoxyphenylringen)
101,61	s	C-3a
98,21	s	C-9
96,81	s	C-6a
80,26	d	C-6; $^1J= 147,14$
60,23	s	C-9a
59,23	t	CH <sub>2</sub> (Ester); $^1J= 146,44$
58,08	q	OCH <sub>3</sub> ; $^1J= 141,71$
55,48	q	2× OCH <sub>3</sub> (4-Methoxyphenylrest); $^1J= 143,99$
28,34	t	C-5; $^1J= 134,54$
14,83	q	CH <sub>3</sub> ; CH <sub>3</sub> (Ester); $^1J= 129,51$

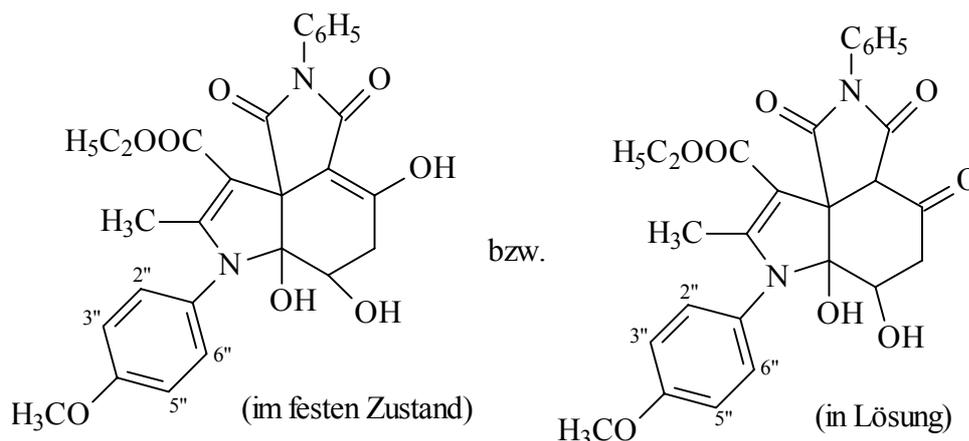
\* Zuordnung könnte vertauscht sein

C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> ( 625,695 ):	Ber.:	C: 67,19	H: 5,64	N: 6,72
	Gef.:	C: 67,13	H: 4,82	N: 6,36

**Ethyl-4,6,6a-trihydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (64m)** (im festen Zustand)

bzw.

**Ethyl-4,6a-dihydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (65m)** (in Lösung)



Darstellung:

0,42g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)aminocrotonat **2m** werden in 3ml Propionsäure gelöst, und auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. 0,3g (1,2mmol) 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon **20** werden in 3ml Propionsäure suspendiert und zur abgekühlten Lösung gegeben. Die Suspension löst sich bei Zugabe auf und ergibt eine violette Lösung. Es wird 2h bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt und danach wird die Lösung ins Eisfach gestellt. Nach 1Woche erhält man einen grauen NS, der in Toluol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,13g (22% d. Th.)

Smp.:  $217^{\circ}\text{C}$

rf-Wert: 0,25 (FM1)

IR-Spektrum (KBr):

3411 m, b	OH-Valenz
2979, 2932 w	CH-Valenz
1724, 1703 s	C=O-Valenz
1654, 1610 m	C=C-Valenz

Massenspektrum: 506 (21;  $M^{+\bullet}$ ), 488 (17;  $M^{+\bullet}-H_2O$ ), 442 (7;  $m/z$  488- $OC_2H_5+H$ ), 418 (7), 394 (13), 341 (5), 312 (8), 301 (80), 286 (20), 255 (9;  $C_{14}H_9NO_4$ ), 235 (5;  $C_{13}H_{17}NO_3$ ), 214 (8), 184 (5), 148 (100;  $C_8H_5NO_2+H$ ), 123 (15), 107 (12;  $C_7H_7O$ ), 92 (18), 77 ( $C_6H_5^+$ ), 65 (10), 55 (10), 44 (25;  $CO_2$ ), 39 (19)

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, DMSO- $d_6$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,58-7,41	m	5H	3'-H, 4'-H, 5'-H, 2''-H, 6''-H
7,30-7,23	m	2H	2'-H, 6'-H
7,25	s	1H	6a-OH; austauschbar*
7,14-6,95	"d"	2H	3''-H, 5''-H
5,98	s	1H	6-OH; austauschbar*
4,12-4,01	q	2H	$CH_2$ ; $^3J=7,1$
3,83	s	1H	3a-H
3,78	s	3H	$OCH_3$
3,69	"q"	1H	6-H; $^3J=1,27$
2,82-2,73	dd	1H	5-H; $^3J=1,27$
2,39	"s"	1H	5-H
2,03	s	3H	$CH_3$
1,15	t	3H	$CH_3$ (Ester); $^3J=7,1$

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, Pyridin- $d_5$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,70-7,66	d	2H	2''-H, 6''-H; $^3J_{(2''/3''; 6''/5'')}=7,9$
7,35-7,25	m	5H	Phenyl-H (überlagert vom Pyridin-Signal)
7,06-7,02	d	2H	3''-H, 5''-H; $^3J_{(3''/2''; 5''/6'')}=7,9$
5,11	s	1H	6a-OH, austauschbar *
4,67	s	1H	6-OH, austauschbar *

4,62	s	1H	3a-H
4,24	q	2H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J= 7,0
3,75	"s"	1H	6-H
3,73	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,06	"s"	1H	5-H
2,23	"s"	1H	5-H
2,14	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,16	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

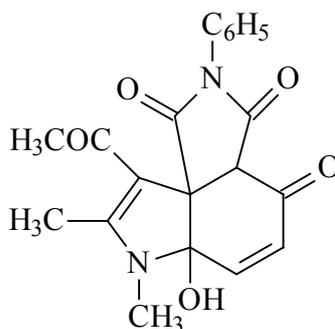
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50MHz, Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
200,36	s	C=O (C-4)
175,66	s	C=O (C-3)
170,19	s	C=O (C-1)
165,12	s	C=O (Ester)
161,77	s	C-8
159,57	s	C-1'
135,94-122,97	m	Phenylring (überlagert vom Pyridin-Signal), C-3", C-5"
115,16	d	C-2", C-6"; <sup>1</sup> J= 160,4
100,30	s	C-9
95,55	s	C-6a
69,83	d	C-6; <sup>1</sup> J= 147,1
61,13	s	C-9a
60,24	d	C-3a; <sup>1</sup> J= 134,6
59,57	t	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>1</sup> J= 147,5

55,54	q	OCH <sub>3</sub> ; <sup>1</sup> J= 144,4
43,32	t	C-5; <sup>1</sup> J= 130,29
14,68	q	CH <sub>3</sub> ; <sup>1</sup> J= 126,8
13,91	q	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>1</sup> J= 129,9

C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> ( 506,525 ):	Ber.:	C: 64,02	H: 5,17	N: 5,53
	Gef.:	C: 63,74	H: 5,29	N: 5,28

**9-Acetyl-6a-hydroxy-7,8-dimethyl-2-phenyl-6a,7-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-1,3(2H),4(3aH)trion (66a)**



Darstellung (nach AAV 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,20g (1,8mmol) 4-Methylaminopent-3-en-2-on **36a**. Nach 5min rühren bei RT erhält man einen weißen NS.

Ausbeute: 0,2g ( 45% d. Th.)

Smp.: 195°C

rf-Wert: 0,15 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3428 w, b	OH-Valenz
	3074, 2996, 2920 m, b	CH-Valenz
	1784, 1720, 1678 s	C=O-Valenz
	1596, 1548, 1500 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 366 (2;  $M^{+\bullet}$ ), 323 (3;  $M^{+\bullet}$ -COCH<sub>3</sub>), 273 (1), 255 (13; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 230 (2), 211 (9; m/z 255-CO<sub>2</sub>), 183 (11), 154 (9), 135 (3), 119 (13), 113 (14, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO), 98 (17), 93 (20), 91 (15; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 54 (100; C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), 43 (55; COCH<sub>3</sub>)

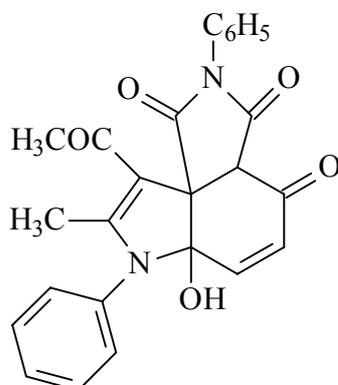
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,64	s	1H	OH, austauschbar
7,56-7,39	m	3H	3'-H, 4'-H,5'-H
7,23	d	2H	2'-H, 6'-H
6,98	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,5
6,25	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,5
4,43	s	1H	3a-H
2,97	s	3H	NCH <sub>3</sub>
2,31	s	3H	-OCH <sub>3</sub>
2,22	s	3H	CH <sub>3</sub>

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 304 ( 4,15 )

C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ( 366,384 ):	Ber.:	C: 65,57	H: 4,95	N: 7,65
	Gef.:	C: 65,29	H: 5,02	N: 7,69

**9-Acetyl-6a-hydroxy-8-methyl-2,7-diphenyl-6a,7-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-1,3(2H),4(3aH)trion (66b)**



Darstellung (nach AAV 1 und 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,32g (1,8mmol) 4-Phenylamino-3-en-2-on **36b**. Bei beiden AAV entsteht direkt nach Auflösung der Suspension ein neuer weißer NS.

Ausbeute: AAV 1: 0,43g (84% d. Th.)

AAV 2: 0,42g (82% d. Th.)

Smp.: AAV 1: 184°C

AAV 2: 198°C

rf-Wert: 0,1 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr)</u> : 3420 m, b	OH-Valenz
3064, 3038, 2913 m	CH-Valenz
1789, 1723, 1680 s	C=O-Valenz
1563 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 428 (8; M<sup>+</sup>•), 385 (26; M<sup>+</sup>•-COCH<sub>3</sub>), 382 (8), 335 (9; M<sup>+</sup>•-C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N), 309 (10), 291 (19), 266 (15), 255 (70; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 211 (41; m/z 255-CO<sub>2</sub>), 183 (40), 175 (50; C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO), 159 (77), 131 (54), 127 (23), 116 (100), 93 (83; C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N), 91 (38; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N), 77 (90; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 64 (51), 51 (41), 49 (44), 43 (10; COCH<sub>3</sub>)

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstante
7,77	s	1H	OH, austauschbar
7,58-7,26	m	10H	2× Phenyl-H
6,45	d	1H	5-H; $^3J= 10,44$
6,24	d	1H	6-H; $^3J= 10,44$
4,40	s	1H	3a-H
2,28	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,17	s	3H	CH <sub>3</sub>

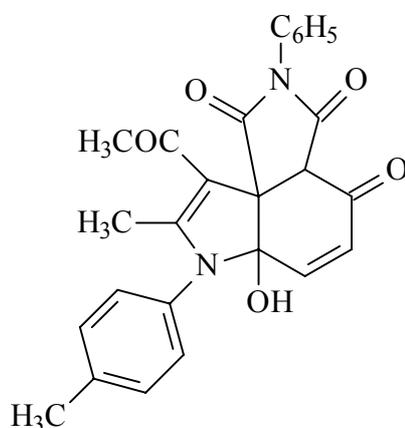
 $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstante
190,17	s	C=O (Acetyl)
188,36	s	C=O (C-4)
172,96	s	C=O (C-3)
169,30	s	C=O (C-1)
158,65	s	C-8
143,98	d	C-6; $^1J= 166,7$
134,71-126,65	m	2× Phenyl-C; C-5
110,02	s	C-9
87,93	s	C-6a
61,02	s	C-9a
52,25	d	C-3a; $^1J= 136,6$
28,97	q	OCH <sub>3</sub> ; $^1J= 126,8$
14,82	q	CH <sub>3</sub> ; $^1J= 129,5$

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 305 (4,27)

C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (428,455):	Ber.:	C: 70,08	H: 4,71	N: 6,54
AAV 1:	Gef.:	C: 69,92	H: 4,80	N: 6,40
AAV 2:	Gef.:	C: 69,86	H: 5,03	N: 6,26

**9-Acetyl-6a-hydroxy-8-methyl-2-phenyl-7-(4-tolyl)-6a,7-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-1,3(2H),4(3aH)trion (66c)**



Darstellung (nach AAV 1 und 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,34g (1,8mmol) 4-(4-Tolyl)aminopent-3-en-2-on **36c**. Nach beiden AAV entsteht direkt nach Auflösung der Suspension ein gelblicher NS.

Ausbeute: AAV 1: 0,43g (81% d. Th.)

AAV 2: 0,47g (89% d. Th.)

Smp.: 197°C

rf-Wert: 0,15 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3401 s, b	OH-Valenz
3064, 3036, 2927 m	CH-Valenz
1777, 1713 s	C=O-Valenz (C-4/Amid)

1684, 1653 s                      C=O-Valenz

1636, 1580 s                      C=C-Valenz

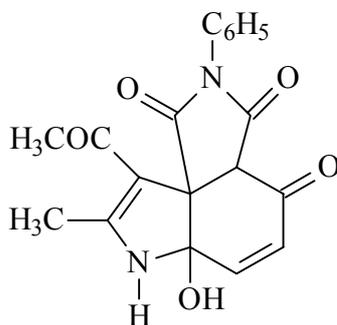
Massenspektrum: 442 (4;  $M^{+\bullet}$ ), 399 (11;  $M^{+\bullet}$ -COCH<sub>3</sub>), 349 (2; C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N), 323 (2), 280 (9), 255 (25; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 240 (16), 211 (17; m/z 255-CO<sub>2</sub>), 189 (30; C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO), 174 (40), 146 (30), 132 (50), 119 (27), 107 (43), 91 (100; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N), 77 (57; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (73), 52 (91), 43 (87; COCH<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,72	s	1H	OH, austauschbar
7,57-7,22	m	9H	Phenyl-H, Tolyl-H
6,44	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,4
6,23	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,4
4,40	s	1H	3a-H
2,37	s	3H	CH <sub>3</sub> (Tolyl)
2,27	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,08	s	3H	CH <sub>3</sub>

C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ( 442,482 ):	Ber.:	C: 70,58	H: 5,01	N: 6,33
	AAV 1:	Gef.: C: 70,30	H: 5,01	N: 6,21
	AAV 2:	Gef.: C: 70,30	H: 4,86	N: 6,37

**9-Acetyl-6a-hydroxy-8-methyl-2-phenyl-6a,7-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-1,3(2H),4(3aH)trion (66d)**



Darstellung (nach AAV 1 und 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,18g (1,8mmol) 4-Aminopent-3-en-2-on **36d**. Nach AAV 1 wird 3,5h bei RT gerührt und man erhält einen hellgelben NS. Nach AAV 2 erhält man nach 20min. einen weißen NS.

Ausbeute: AAV 1: 0,19g (45% d. Th.)

AAV 2: 0,29g (69% d. Th.)

Smp.: AAV 1: 182°C

AAV 2: 190°C

rf-Wert: 0,513 (FM2)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3457 s, b	OH-Valenz
3154, 3094, 2930 s, b	CH-Valenz
1724, 1677 s	C=O-Valenz
1640 s	C=C-Valenz
1569s	NH-Deformation

Massenspektrum: 352 (1; M<sup>+</sup>), 334 (4; M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 292 (13; m/z 334-COCH<sub>3</sub>+H), 274 (2), 255 (36; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 248 (9; m/z 292-CO<sub>2</sub>), 215 (23), 211 (20; m/z 255-CO<sub>2</sub>), 200 (5), 187 (29), 172 (29; m/z 200-CO), 159 (11), 154(13), 144(20), 119(21),99(28;C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO), 93 (31), 84 (34), 77 (67; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 52 (100), 43 (91; COCH<sub>3</sub>)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d}_6\text{):$ 

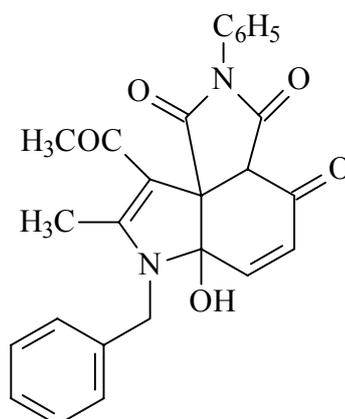
$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8,60	s	1H	OH, austauschbar
7,55-7,42	m	3H	3'-H, 4'-H, 5'-H
7,34	s	1H	NH, austauschbar
7,24	d	2H	2'-H, 6'-H
6,74	d	1H	5-H; $^3J = 10,3$
6,16	d	1H	6-H; $^3J = 10,3$
2,26	s	3H	$\text{OCH}_3$
2,18	s	3H	$\text{CH}_3$

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$  ( 352,357 ): Ber.: C: 64,77 H: 4,58 N: 7,95

AAV 1: Gef.: C: 64,50 H: 4,55 N: 8,00

AAV 2: Gef.: C: 64,46 H: 4,54 N: 8,00

**9-Acetyl-7-benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-2-phenyl-6a,7-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-1,3(2H),4(3aH)trion (66e)**



Darstellung (nach AAV 1 und 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,34g (1,8mmol) 4-Benzylaminopent-3-en-2-on **36e**. Nach AAV 1 erhält man nach 5min. rühren bei RT einen ockerfarbenen NS, nach AAV 2 erhält man nach 1min einen hellbraunen NS.

Ausbeute: AAV 1: 0,27g (51% d. Th.)

AAV 2: 0,41g (77% d. Th.)

Smp.: 177°C

rf-Wert: 0,175 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3422 s	OH-Valenz
	3066, 3028, 3004 s	CH-Valenz (arom.)
	2974, 2938 m	CH-Valenz (aliph.)
	1776, 1709, 1681 s	C=O-Valenz
	1636, 1573 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 442 (3; M<sup>+</sup>), 399 (2; M<sup>+</sup>-COCH<sub>3</sub>), 349 (2; C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N), 323 (3), 266 (3), 255 (100; C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>), 211 (27; m/z 255-CO<sub>2</sub>), 189 (44; C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO), 183 (9), 174 (22), 146 (7), 119 (4), 108 (7), 93 (15; C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N), 91 (84; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N), 77 (11; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (8), 52 (3), 44 (3; CO<sub>2</sub>), 43 (9; COCH<sub>3</sub>), 32 (13)

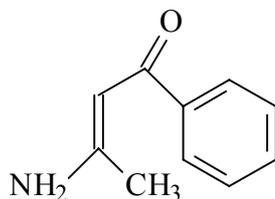
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,83	s	1H	OH, austauschbar
7,57-7,22	m	10H	Phenyl-H, Benzyl-H
6,93	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,3
6,25	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,3
4,83-4,63	"q"	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)

4,52	s	1H	3a-H
2,21	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,13	s	3H	CH <sub>3</sub>

C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ( 442,482 ):	Ber.:	C: 70,58	H: 5,01	N: 6,33
	AAV 1:	Gef.: C: 69,93	H: 4,86	N: 6,14
	AAV 2:	Gef.: C: 70,27	H: 5,01	N: 6,29

### 3-Amino-1-phenyl-but-2-en-1-on (67)



Darstellung (in Anlehnung an Literatur <sup>95</sup>):

16,2g (0,1mol) Benzylaceton und 38,5g (0,5mol) Ammoniumacetat werden in 100ml Ethanol p.a. 2-3h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und zum Rückstand wird Dichlormethan gegeben. Die organische Phase wird mit 5%iger Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in Toluol umkristallisiert. Man erhält einen weißen NS.

Ausbeute: 9,4g ( 58% d. Th.)

Smp.: 145°C

rf-Wert: 0,325(FM1)

IR-Spektrum (KBr):

3315 s	NH-Valenz
3166 s	CH-Valenz
1628 s	C=O-Valenz

<sup>95</sup> L.Claisen, *Chem. Ber.* **1926**, 59, 144-153

1607, 1594 s	C=C-Valenz
1570, 1536 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 161 (23;  $M^{+\bullet}$ ), 159 (98), 143 (27;  $m/z$  159-NH<sub>2</sub>), 127 (12), 104 (65; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO), 84 (100), 77 (90; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (66), 52 (54), 48 (40), 43 (2; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
10,06	s	1H	NH, austauschbar
7,85-7,38	m	5H	Phenyl-H
5,70	s	1H	2-H
1,99	s	3H	CH <sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
7,89-7,34	m	5H	Phenyl-H
5,73	s	1H	2-H
5,24	s	1H	NH, austauschbar
2,05	s	3H	CH <sub>3</sub>

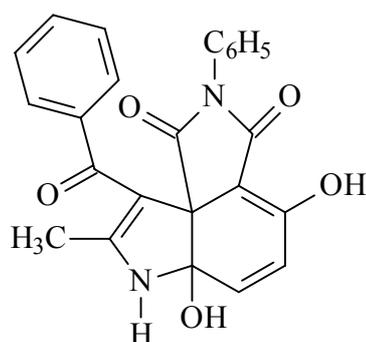
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50MHz, DmsO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Zuordnung
186,50	s	C=O
164,48	s	C-3
140,13	s	C-1'
130,38	d	C-4'

128,10	d	C-2', C-6'
126,57	d	C-3', C-5'
90,39	d	C-2
21,69	q	CH <sub>3</sub>

C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO ( 161,208 ):	Ber.:	C: 74,51	H: 6,88	N: 8,69
	Gef.:	C: 74,65	H: 6,93	N: 8,93

**9-Benzoyl-4,6a-dihydroxy-8-methyl-2-phenyl-6a,7-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-1,3(2H)dion (68)**



Darstellung (nach AAV 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,29g (1,8mmol) 3-Amino-1-phenyl-but-2-en-1-on **67**. Nach ca. 2 min. rühren bei RT erhält man den ersten braunen NS.

Ausbeute: 0,18g (37% d. Th.)

Smp.: 182°C

rf-Wert: 0,225 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3376 m, b	OH-/NH-Valenz
	3063 m	CH-Valenz
	1716 s, b	C=O-Valenz
	1596 s	C=C-Valenz
	1492 s	NH-Deformation

Massenspektrum (FAB+NBA): 414 (3;  $M^{+\bullet}$ ), 395 (3), 307 (18;  $M^{+\bullet}$ - $C_7H_5O+2H$ ), 289 (14), 278 (21), 255 (4;  $C_{14}H_9NO_4$ ), 211 (4;  $m/z$  255- $CO_2$ ), 180 (9), 165 (9), 154 (100), 136 (76), 124 (11), 105 (39;  $C_7H_5O$ ), 89 (51), 77 (70;  $C_6H_5^+$ ), 63 (42), 51 (47)

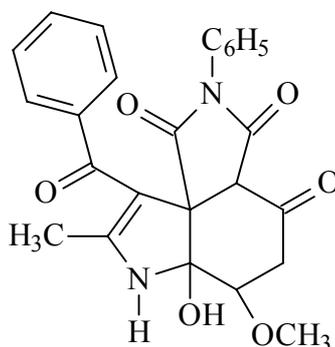
$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, DMSO- $d_6$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10,90	s	1H	4-OH, austauschbar *
8,88	s	1H	6a-OH, austauschbar *
7,56-7,11	m	10H	2× Phenyl-H
6,95	s	1H	NH, austauschbar *
6,80	d	1H	5-H; $^3J= 10,4$
6,20	d	1H	6-H; $^3J= 10,4$
1,54	s	3H	$CH_3$

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

$C_{24}H_{18}N_2O_5$ (414,428):	Ber.:	C: 69,56	H: 4,38	N: 6,76
	Gef.:	C: 69,63	H: 5,03	N: 6,30

**9-Benzoyl-6a-hydroxy-6-methoxy-8-methyl-2-phenyl-5,6,6a,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-1,3(2H),4(3aH)trion (69)**



Darstellung (nach AAV 2):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,29g (1,8mmol) 3-Amino-1-phenyl-but-2-en-1-on **67**. Nachdem der nach 2min. rühren bei RT entstandene NS abgefrittet wurde, lässt man die Lösung ca. 2 Wochen ruhig stehen. Es entstehen beige Kristalle.

Ausbeute: 0,17g (32% d. Th.)

Smp.: 206°C

rf-Wert: 0,15 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3409, 3369 s	NH-/OH-Valenz
3058, 2983 m	CH-Valenz
1782, 1724, 1701 s	C=O-Valenz
1598, 1578 s	C=C-Valenz
1562, 1493 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 446 (6; M<sup>+</sup>), 396 (3), 308 (20), 276 (15; m/z 308-OCH<sub>3</sub>+H), 266 (9), 255 (3; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 249 (10), 211 (6), 183 (3), 161 (4; C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO), 119 (7), 105 (100; C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O), 91 (6; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N), 77 (45; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 55 (7), 31 (83; OCH<sub>3</sub>)

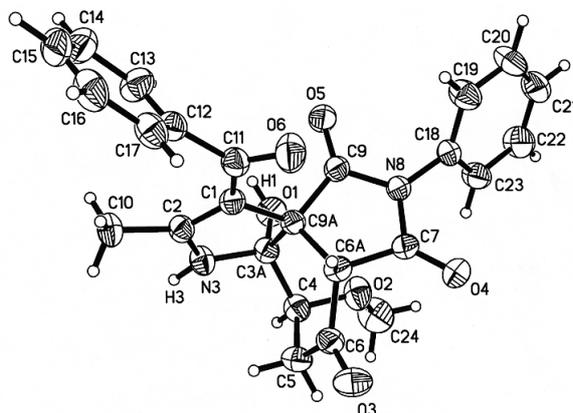
$^1\text{H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl}_3\text{):$ 

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,50-7,35	m	10H	2× Phenyl-H
5,41	s	1H	OH, austauschbar *
4,85	s	1H	NH, austauschbar *
4,08	s	1H	3a-H
3,91	"t"	1H	6H
3,50	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,91	dd	1H	5-H
2,85	dd	1H	5-H
1,73	s	3H	COCH <sub>3</sub>

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 312 ( 4,25 )

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ ( 446,471 ):	Ber.:	C: 67,26	H: 4,97	N: 6,28
	Gef.:	C: 67,16	H: 4,93	N: 6,31

Röntgenstrukturanalyse:**Tab.1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung**

Empirical formula	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
Formula weight	446.45
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	C2/c
Unit cell dimensions	a = 8.8140(18) Å    α = 104.06°(3) b = 11.912(2) Å    β = 109.79°(3) c = 12.219(2) Å    γ = 106.96°(3)
Volume	1068.2(4) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	2, 1.388 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.100 mm <sup>-1</sup>
F(000)	468
Crystal size	0,28 x 0,11 x 0,06 mm
Theta range for data collection	3.60 to 30.00°
Limiting indices	-12 ≤ h ≤ 11, -16 ≤ k ≤ 16, -14 ≤ l ≤ 17
Reflections collected / unique	21311 / 5977 [R(int) = 0.1224]
Completeness to theta = 30.00°	96.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	5977 / 0 / 308
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.009
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0740, wR2 = 0.1537

R indices (all data)

R1 = 0.1074, wR2 = 0.1670

Largest diff. peak and hole

0.318 and -0.320 e.Å<sup>-3</sup>**Tab. 2. Bindungslängen [Å] und –winkel [°]**

O(1)-C(3A)	1.404(3)	C(24)-H(243)	0.9600
O(1)-H(1)	0.8200	C(24)-H(242)	0.9600
O(2)-C(24)	1.401(3)	C(24)-H(241)	0.9600
O(2)-C(4)	1.432(3)	C(23)-H(23)	0.9300
O(3)-C(6)	1.210(3)	C(22)-H(22)	0.9300
O(4)-C(7)	1.203(3)	C(22)-C(23)	1.388(4)
O(5)-C(9)	1.205(3)	C(21)-H(21)	0.9300
O(6)-C(11)	1.238(3)	C(21)-C(22)	1.364(4)
N(3)-C(2)	1.359(3)	C(20)-H(20)	0.9300
N(3)-C(3A)	1.452(3)	C(20)-C(21)	1.370(4)
N(3)-H(3)	0.9600	C(19)-H(19)	0.9300
N(8)-C(9)	1.382(3)	C(19)-C(20)	1.386(4)
N(8)-C(7)	1.384(3)	C(18)-C(23)	1.373(3)
N(8)-C(18)	1.445(3)	C(18)-C(19)	1.368(3)
C(7)-C(6A)	1.523(3)	C(17)-H(17)	0.9300
C(9)-C(9A)	1.521(3)	C(16)-H(16)	0.9300
C(3A)-C(4)	1.511(3)	C(16)-C(17)	1.384(4)
C(3A)-C(9A)	1.591(3)	C(15)-H(15)	0.9300
C(1)-C(2)	1.365(3)	C(15)-C(16)	1.358(5)
C(1)-C(11)	1.438(3)	C(14)-H(14)	0.9300
C(1)-C(9A)	1.511(3)	C(14)-C(15)	1.380(4)
C(2)-C(10)	1.493(3)	C(13)-H(13)	0.9300
C(4)-C(5)	1.509(4)	C(13)-C(14)	1.387(4)
C(4)-H(4)	0.9800	C(12)-C(17)	1.395(3)
C(5)-C(6)	1.481(4)	C(12)-C(13)	1.372(4)
C(5)-H(51)	0.9700	C(11)-C(12)	1.501(3)
C(5)-H(52)	0.9700	C(10)-H(103)	0.9600
C(6)-C(6A)	1.516(3)	C(10)-H(102)	0.9600

---

C(6A)-C(9A)	1.544(3)	C(10)-H(101)	0.9600
C(6A)-H(6A)	0.9800		
C(3A)-O(1)-H(1)	110.0	C(2)-C(10)-H(102)	109.5
C(24)-O(2)-C(4)	114.8(2)	H(101)-C(10)-H(102)	109.5
C(2)-N(3)-C(3A)	113.13(19)	C(2)-C(10)-H(103)	109.5
C(2)-N(3)-H(3)	121.4	H(101)-C(10)-H(103)	109.5
C(3A)-N(3)-H(3)	124.4	H(102)-C(10)-H(103)	109.5
C(9)-N(8)-C(7)	113.16(18)	O(6)-C(11)-C(1)	120.5(2)
C(9)-N(8)-C(18)	121.75(19)	O(6)-C(11)-C(12)	118.3(2)
C(7)-N(8)-C(18)	125.06(19)	C(1)-C(11)-C(12)	121.2(2)
O(4)-C(7)-N(8)	124.6(2)	C(13)-C(12)-C(17)	119.5(2)
O(4)-C(7)-C(6A)	127.9(2)	C(13)-C(12)-C(11)	120.8(2)
N(8)-C(7)-C(6A)	107.39(18)	C(17)-C(12)-C(11)	119.5(2)
O(5)-C(9)-N(8)	123.4(2)	C(12)-C(13)-C(14)	120.6(3)
O(5)-C(9)-C(9A)	127.7(2)	C(12)-C(13)-H(13)	119.7
N(8)-C(9)-C(9A)	108.86(19)	C(14)-C(13)-H(13)	119.7
O(1)-C(3A)-N(3)	111.12(19)	C(15)-C(14)-C(13)	119.4(3)
O(1)-C(3A)-C(4)	106.03(18)	C(15)-C(14)-H(14)	120.3
N(3)-C(3A)-C(4)	111.2(2)	C(13)-C(14)-H(14)	120.3
O(1)-C(3A)-C(9A)	113.91(19)	C(16)-C(15)-C(14)	120.4(3)
N(3)-C(3A)-C(9A)	100.77(16)	C(16)-C(15)-H(15)	119.8
C(4)-C(3A)-C(9A)	113.88(19)	C(14)-C(15)-H(15)	119.8
C(2)-C(1)-C(11)	130.7(2)	C(15)-C(16)-C(17)	120.8(3)
C(2)-C(1)-C(9A)	108.92(19)	C(15)-C(16)-H(16)	119.6
C(11)-C(1)-C(9A)	120.1(2)	C(17)-C(16)-H(16)	119.6
N(3)-C(2)-C(1)	110.8(2)	C(16)-C(17)-C(12)	119.3(3)
N(3)-C(2)-C(10)	117.6(2)	C(16)-C(17)-H(17)	120.3
C(1)-C(2)-C(10)	131.5(2)	C(12)-C(17)-H(17)	120.3
O(2)-C(4)-C(5)	108.5(2)	C(19)-C(18)-C(23)	121.4(2)
O(2)-C(4)-C(3A)	107.0(2)	C(19)-C(18)-N(8)	120.0(2)

C(5)-C(4)-C(3A)	112.2(2)	C(23)-C(18)-N(8)	118.6(2)
O(2)-C(4)-H(4)	109.7	C(18)-C(19)-C(20)	119.1(3)
C(5)-C(4)-H(4)	109.7	C(18)-C(19)-H(19)	120.5
C(3A)-C(4)-H(4)	109.7	C(20)-C(19)-H(19)	120.5
C(6)-C(5)-C(4)	112.4(2)	C(21)-C(20)-C(19)	119.8(3)
C(6)-C(5)-H(51)	109.1	C(21)-C(20)-H(20)	120.1
C(4)-C(5)-H(51)	109.1	C(19)-C(20)-H(20)	120.1
C(6)-C(5)-H(52)	109.1	C(22)-C(21)-C(20)	120.8(3)
C(4)-C(5)-H(52)	109.1	C(22)-C(21)-H(21)	119.6
H(51)-C(5)-H(52)	107.8	C(20)-C(21)-H(21)	119.6
O(3)-C(6)-C(5)	122.0(2)	C(21)-C(22)-C(23)	119.9(3)
O(3)-C(6)-C(6A)	119.3(2)	C(21)-C(22)-H(22)	120.0
C(5)-C(6)-C(6A)	107.0	C(23)-C(22)-H(22)	120.0
C(7)-C(6A)-H(6A)	107.0	C(18)-C(23)-C(22)	119.0(3)
C(9A)-C(6A)-H(6A)	107.0	C(18)-C(23)-H(23)	120.5
C(1)-C(9A)-C(9)	113.71(18)	C(22)-C(23)-H(23)	120.5
C(1)-C(9A)-C(6A)	115.24(18)	O(2)-C(24)-H(241)	109.5
C(9)-C(9A)-C(6A)	102.45(17)	O(2)-C(24)-H(242)	109.5
C(1)-C(9A)-C(3A)	102.86(17)	H(241)-C(24)-H(242)	109.5
C(9)-C(9A)-C(3A)	109.26(17)	O(2)-C(24)-H(243)	109.5
C(6A)-C(9A)-C(3A)	113.55(17)	H(241)-C(24)-H(243)	109.5
C(2)-C(10)-H(101)	109.5	H(242)-C(24)-H(243)	109.5

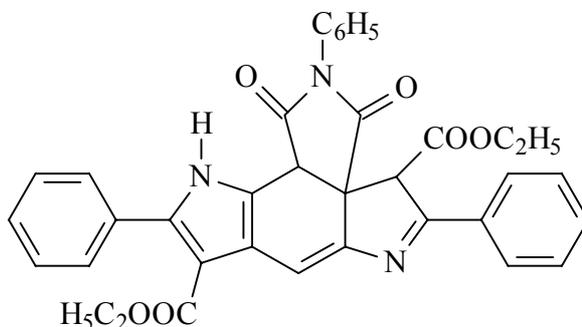
**Tab. 3. Torsionswinkel**

C(9)-N(8)-C(7)-O(4)	-178.4(2)	N(8)-C(9)-C(9A)-C(1)	141.38(19)
C(18)-N(8)-C(7)-O(4)	3.6(4)	O(5)-C(9)-C(9A)-C(6A)	-165.6(2)
C(9)-N(8)-C(7)-C(6A)	-1.8(2)	N(8)-C(9)-C(9A)-C(6A)	16.4(2)
C(18)-N(8)-C(7)-C(6A)	-179.84(19)	O(5)-C(9)-C(9A)-C(3A)	73.6(3)
C(7)-N(8)-C(9)-O(5)	172.2(2)	N(8)-C(9)-C(9A)-C(3A)	-104.4(2)
C(18)-N(8)-C(9)-O(5)	-9.6(3)	C(6)-C(6A)-C(9A)-C(1)	94.0(2)
C(7)-N(8)-C(9)-C(9A)	-9.7(3)	C(7)-C(6A)-C(9A)-C(1)	-140.70(19)

C(18)-N(8)-C(9)-C(9A)	168.46(18)	C(6)-C(6A)-C(9A)-C(9)	-141.96(19)
C(2)-N(3)-C(3A)-O(1)	-104.0(2)	C(7)-C(6A)-C(9A)-C(9)	-16.7(2)
C(2)-N(3)-C(3A)-C(4)	138.2(2)	C(6)-C(6A)-C(9A)-C(3A)	-24.3(3)
C(2)-N(3)-C(3A)-C(9A)	17.1(2)	C(7)-C(6A)-C(9A)-C(3A)	101.0(2)
C(3A)-N(3)-C(2)-C(1)	-9.3(3)	O(1)-C(3A)-C(9A)-C(1)	101.4(2)
C(3A)-N(3)-C(2)-C(10)	172.8(2)	N(3)-C(3A)-C(9A)-C(1)	-17.6(2)
C(11)-C(1)-C(2)-N(3)	-177.3(2)	C(4)-C(3A)-C(9A)-C(1)	-136.79(19)
C(9A)-C(1)-C(2)-N(3)	-3.9(3)	O(1)-C(3A)-C(9A)-C(9)	-19.7(2)
C(11)-C(1)-C(2)-C(10)	0.1(5)	N(3)-C(3A)-C(9A)-C(9)	-138.73(18)
C(9A)-C(1)-C(2)-C(10)	173.5(2)	C(4)-C(3A)-C(9A)-C(9)	102.1(2)
C(24)-O(2)-C(4)-C(5)	105.3(3)	O(1)-C(3A)-C(9A)-C(6A)	-133.35(19)
C(24)-O(2)-C(4)-C(3A)	-133.5(2)	N(3)-C(3A)-C(9A)-C(6A)	107.6(2)
O(1)-C(3A)-C(4)-O(2)	60.4(2)	C(4)-C(3A)-C(9A)-C(6A)	-11.6(2)
N(3)-C(3A)-C(4)-O(2)	-178.71(18)	C(2)-C(1)-C(11)-O(6)	162.6(3)
C(9A)-C(3A)-C(4)-O(2)	-65.7(2)	C(9A)-C(1)-C(11)-O(6)	-10.2(4)
O(1)-C(3A)-C(4)-C(5)	179.3(2)	C(2)-C(1)-C(11)-C(12)	-20.1(4)
N(3)-C(3A)-C(4)-C(5)	-59.8(3)	C(9A)-C(1)-C(11)-C(12)	167.1(2)
C(9A)-C(3A)-C(4)-C(5)	53.2(3)	O(6)-C(11)-C(12)-C(13)	122.5(3)
O(2)-C(4)-C(5)-C(6)	59.1(3)	C(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-54.9(3)
C(3A)-C(4)-C(5)-C(6)	-58.9(3)	O(6)-C(11)-C(12)-C(17)	-52.4(3)
C(4)-C(5)-C(6)-O(3)	-158.6(2)	C(1)-C(11)-C(12)-C(17)	130.2(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(6A)	21.9(3)	C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	0.3(4)
O(3)-C(6)-C(6A)-C(7)	77.8(3)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-174.6(3)
C(5)-C(6)-C(6A)-C(7)	-102.7(2)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.4(5)
O(3)-C(6)-C(6A)-C(9A)	-159.9(2)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.1(5)
C(5)-C(6)-C(6A)-C(9A)	19.6(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	0.9(5)
O(4)-C(7)-C(6A)-C(6)	-41.5(3)	C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	-1.0(4)
N(8)-C(7)-C(6A)-C(6)	142.09(19)	C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	0.4(4)
O(4)-C(7)-C(6A)-C(9A)	-171.5(2)	C(11)-C(12)-C(17)-C(16)	175.4(2)
N(8)-C(7)-C(6A)-C(9A)	12.1(2)	C(9)-N(8)-C(18)-C(19)	67.5(3)
C(2)-C(1)-C(9A)-C(9)	131.8(2)	C(7)-N(8)-C(18)-C(19)	-114.6(3)
C(11)-C(1)-C(9A)-C(9)	-53.9(3)	C(9)-N(8)-C(18)-C(23)	-109.5(3)

C(2)-C(1)-C(9A)-C(6A)	-110.3(2)	C(21)-C(22)-C(23)-C(18)	1.3(5)
C(11)-C(1)-C(9A)-C(6A)	63.9(3)	N(8)-C(18)-C(23)-C(22)	176.2(3)
C(2)-C(1)-C(9A)-C(3A)	13.8(2)	C(19)-C(18)-C(23)-C(22)	-0.7(4)
C(11)-C(1)-C(9A)-C(3A)	-172.0(2)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-1.0(5)
O(5)-C(9)-C(9A)-C(1)	-40.6(3)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	0.1(5)
C(7)-N(8)-C(18)-C(23)	68.4(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0.4(5)
C(23)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.1(4)	N(8)-C(18)-C(19)-C(20)	-177.0(3)

**Diethyl-1,3-dioxo-2,5,9-triphenyl-1,2,3,4,10,10b-hexahydro-**  
**dipyrrolo[3,4-d;2,3-f]indol-4,8-dicarboxylat (71a)**



Darstellung (nach AAV 1):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,34g (1,8mmol) Ethyl-3-aminocinnamat **70a**. Nach 3h rühren bei RT erhält man einen bräunlichen NS, der nach Umkristallisation in Toluol gelblich gefärbt ist.

Ausbeute: 0,14g (19% d. Th.)

Smp.: 255°C

rf-Wert: 0,5 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3400 m	NH-Valenz
	3058, 2979, 2936 m	CH-Valenz
	1720 s	C=O-Valenz
	1694 s	C=N-Valenz
	1598 s	C=C-Valenz
	1574 s	NH-Deformation

Massenspektrum(FAB+NBA): 616 (3; M<sup>+</sup>+H<sub>2</sub>O), 599 (52; M<sup>+</sup>), 554 (6; M<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 479 (21), 452 (100), 451 (78; m/z 479-CO), 424 (14), 407 (21; m/z 451-CO<sub>2</sub>), 379 (20;

m/z 451-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 351 (11), 307 (20), 289 (13), 255 (3), 218 (5), 190 (4), 165 (10), 154 (91), 136 (77), 107 (35), 89 (59), 77 (84; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 63 (47)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12,11	s	1H	NH, austauschbar
8,02-7,31	m	16H	3× Phenylringe, 7-H
5,20	s	1H	4-H
4,95	s	1H	10b-H
4,31-4,13	"m"	2H	CH <sub>2</sub> (Ester)
3,60	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1
1,16	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester)
0,77	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1

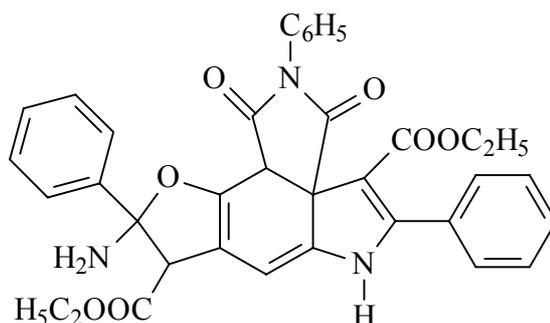
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
183,80	s	C=O (Ester am C-4)
171,86	s	C=O (C-3)
168,59	s	C=O (C-1)
163,49	s	C=O (Ester am C-8)
162,90	s	C-5
161,73	s	C-9
137,35-120,29	m	C-7, 3× Phenylringe, C-6a, C-7a, C-10a
109,64	s	C-8
69,09	s	C-3a
60,80	t	CH <sub>2</sub> (Ester)
58,47	t	CH <sub>2</sub> (Ester)
45,82	d	C-10b; <sup>1</sup> J= 144,1
45,39	d	C-4; <sup>1</sup> J= 146,2
13,74	q	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>1</sup> J= 127,0
13,44	q	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>1</sup> J= 126,5

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 220 ( 4,55 ), 296 ( 4,13)

$C_{36}H_{29}N_3O_6$ ( 599,658) $\times H_2O$ :	Ber.:	C: 70,12	H: 5,07	N: 6,82
	Gef.:	C: 70,52	H: 4,90	N: 6,64

**Diethyl-9-amino-1,3-dioxo-2,5,9-triphenyl-2,3,6,8,9,10b-hexahydro-1H-furano[2,3-f]-pyrrolo[2,3-d]indol-4,8-dicarboxylat (75)**



Darstellung (nach AAV 1):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,23g (1,2mmol) Ethyl-3-aminocinnamat **70a**. Nach ca. 5h rühren bei RT erhält man den ersten dunkelbraunen NS, der dem Hydrochinon von 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** entspricht. Nach weiteren 3h rühren bei RT fällt ein beiger NS aus.

Ausbeute: 0,05g (7% d. Th.)

Smp.: 233°C (Ammoniak entweicht)

rf-Wert: 0,513 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3314 s, b	NH-Valenz
	3059, 2981, 2934 m	CH-Valenz
	1704, 1647 s, b	C=O-Valenz
	1594 s	C=C-Valenz
	1574 m	NH-Deformation

Massenspektrum (FAB+NBA): 616 (3;  $M^{+\bullet}$ ), 599 (3;  $M^{+\bullet}-NH_3$ ), 586 (1), 570 (96;  $M^{+\bullet}-OC_2H_5+H$ ), 552 (3), 524 (2;  $m/z$  552-CO), 496 (1), 479 (5), 451 (6;  $m/z$  524-

COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 423 (4), 325 (3), 307 (15), 289 (10), 212 (5), 180 (7), 154 (100), 136 (73), 120 (14), 107 (30), 89 (38), 77 (47; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 63 (23), 51 (29)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung
12,18	s	1H	NH <sub>2</sub> , austauschbar
10,31	s	1H	NH <sub>2</sub> , austauschbar
8,25	s	1H	7-H
7,58-7,14	m	15H	3× Phenyl-H
7,02	s	1H	NH, austauschbar
6,69	s	1H	8-H
4,55	s	1H	10b-H
4,10	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester)
3,90	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester)
1,20	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester)
0,99	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester)

<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

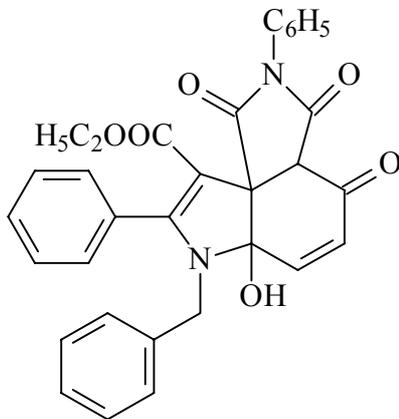
δ(ppm)	Mult.	Zuordnung
173,50	s	C=O (Ester am C8)
172,85	s	C=O (C-3)
168,26	s	C=O (C-1)
163,72	s	C=O (Ester am C4)
161,36	s	C-5
148,39	s	C-10a
136,33	s	C-1'
132,65-125,73	m	3× Phenylringe

117,10	s	C-6a
109,75	s	C-7a
95,60	s	C-4
92,63	s	C-9
68,26	d	C-10b
61,13	s	C-3a
59,10	t	CH <sub>2</sub> (Ester)
58,37	t	CH <sub>2</sub> (Ester)
45,93	d	C-8
14,03	q	CH <sub>3</sub> (Ester)
13,90	q	CH <sub>3</sub> (Ester)

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 225 (sh), 293 ( 3,6 )

C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> ( 616,666 ):    Ber.:    C: 70,12        H: 4,90        H: 6,82  
    Gef.:    C: 70,22        H: 4,89        H: 6,60

**Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-1,3,4-trioxo-2,8-diphenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (76)**



Darstellung (nach AAV 1):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,51g (1,8mmol) Ethyl-3-benzylaminocinnamat **70b**. Nach ca. 1min. rühren bei RT fällt ein beiger NS aus.

Ausbeute: 0,59g (92% d. Th.)

Smp.: 159°C

rf-Wert: 0,275 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3360 s	OH-Valenz
	3066, 3041 m	CH-Valenz (arom.)
	2982, 2932 m	CH-Valenz (aliph.)
	1732, 1662, 1611 s	C=O-Valenz
	1597, 1582, 1570 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 534 (16; M<sup>+</sup>), 461(3; M<sup>+</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 459 (5), 397 (1), 369(2; m/z 397-CO), 328 (1), 308 (3), 281 (10; C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>), 255 (17; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 234 (5), 208 (6), 183 (2), 132 (3), 119 (3), 104 (9), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (7; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 32 (82)

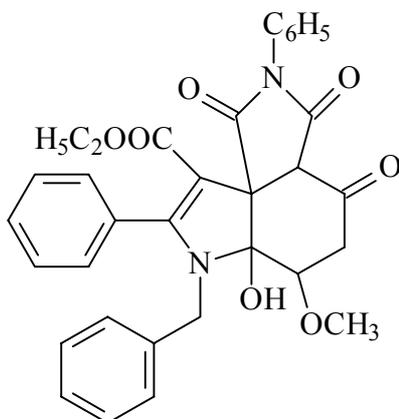
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,53-6,99	m	14H	2× Phenyl-H, Benzylring-H
6,57	d	1H	5-H; <sup>3</sup> J= 10,5
6,04	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,5
5,13	s	1H	OH, austauschbar
4,54-4,24	"q"	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,21	s	1H	3a-H
3,96-3,84	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0
0,85	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,0

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 299 (4,18)

$C_{32}H_{26}N_2O_6$  ( 534,58 ):      Ber.:    C: 68,68      H: 5,09      N: 4,71  
    Gef.:    C: 68,94      H: 5,28      N: 4,82

**Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-6-methoxy-1,3,4-trioxo-2,8-diphenyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat (77)**



Darstellung (nach AAV 3):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,51g (1,8mmol) Ethyl-3-benzylaminocinnamat **70b**. Zunächst 8h bei RT rühren, ohne NS. Nach Lösungsmittelwechsel mehrere NS, wobei nur der dritte NS sauber ist; hellgelber NS.

Ausbeute: 0,06g (9% d. Th.)

Smp.: 145°C

rf-Wert: 0,363 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3427 s, b	OH-Valenz
3061, 3031 m	CH-Valenz
2979, 2930 m	CH-Valenz
1785, 1724, 1661 s	C=O-Valenz
1618, 1587 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 566 (1;  $M^{+\bullet}$ ), 534 (1;  $M^{+\bullet}$ -CH<sub>3</sub>OH), 440 (3), 401 (5), 369 (1), 347 (5), 310 (2), 281 (9; C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>), 255 (9; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 208 (9), 193 (3), 154 (2), 146 (2), 132 (2), 127 (2), 119 (9), 106 (11), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 44 (12)

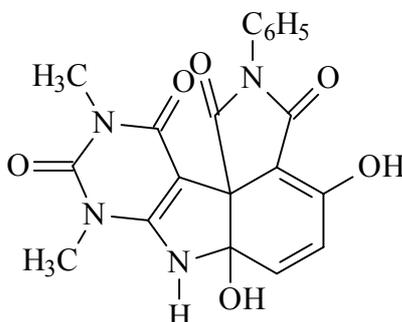
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,54-7,11	m	14H	2× Phenyl-H, Benzylring-H (CDCl <sub>3</sub> -Überlagerung)
5,30	s	1H	OH, austauschbar
4,44-4,19	"q"	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
3,96-3,85	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1 (überlagert vom 3aH-Signal)
3,92	s	1H	3a-H
3,58	"t"	1H	6-H
3,36	s	3H	OCH <sub>3</sub>
2,52-2,41	dd	1H	5-H; <sup>2</sup> J= 18,8
2,37-2,26	dd	1H	5-H; <sup>2</sup> J= 18,8
0,88	t	3H	CH <sub>3</sub> ; <sup>3</sup> J= 7,1

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 294 (4,25)

C <sub>33</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ( 566,623 ):	Ber.:	C: 69,95	H: 5,34	N: 4,95
	Gef.:	C: 69,78	H: 5,39	N: 4,66

**4,6a-Dihydroxy-8,10-dimethyl-2-phenyl-7,8-dihydro-6aH-pyrimido[6,5-b]-pyrrolo[3,4-d]indol-1,3(2H),9,11(10H)tetraon (82a)**



Darstellung (nach AAV 1):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon 20 und 0,28 (1,8mmol) 6-Amino-1,3-dimethyl-1H-pyrimidin-2,4-dion **78a**. Nach ca. 10min. rühren bei RT erhält man einen braun-grauen NS, der in Toluol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,43g (88% d. Th.)

Smp.: 222°C

rf-Wert: 0,275 (FM1), 0,375 (FM2)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3236 s, b	OH-/NH-Valenz
2908 m	CH-Valenz
1729, 1682 s	C=O-Valenz
1634 s	C=C-Valenz
1557 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 408 (1; M<sup>+</sup>), 390 (27; M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 346 (3), 317 (2; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N), 297 (2), 270 (17), 255 (100; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 243 (50), 211 (35; m/z 255-CO<sub>2</sub>), 183 (26; m/z 211-CO), 154 (19; C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 130 (19), 119 (18), 108 (31), 104 (9), 93 (80), 91 (25; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N), 77 (68; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (15), 51 (34), 43 (19), 32 (47)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$  (200MHz, Pyridin- $d_5$ ):

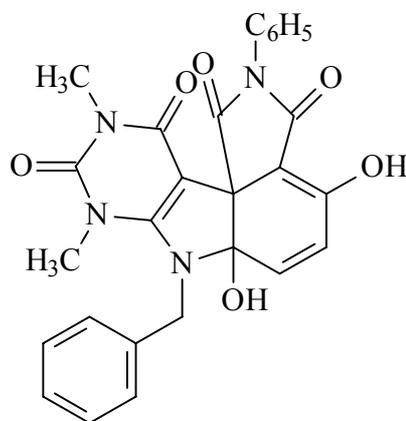
$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10,34	s	1H	NH, austauschbar *
7,38-7,22	m	6H	Phenyl-H, 5-H (teilweise vom Pyridin-Signal überlagert)
7,16	s	1H	4-OH, austauschbar *
6,53	d	1H	6-H; $^3J = 10,4$
5,61	s	1H	6a-OH, austauschbar *
3,35	s	3H	$\text{NCH}_3$
3,33	s	3H	$\text{NCH}_3$

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 260 ( 4,08 )

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ ( 408,388 ):	Ber.:	C: 58,85	H: 3,95	N: 13,72
	Gef.:	C: 58,53	H: 4,07	N: 13,54

**7-Benzyl-4,6a-dihydroxy-8,10-dimethyl-2-phenyl-7,8-dihydro-6aH-pyrimido[6,5-*b*]-pyrrolo[3,4-*d*]indol-1,3(2*H*),9,11(10*H*)tetraon (82b)**



Darstellung (nach AAV 1):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,44g (1,8mmol) 6-Benzylamino-1,3-dimethyl-1H-pyrimidin-2,4-dion **78b**. Nach ca. 2h rühren bei RT ändert sich die Farbe des NS (Suspension hatte sich diesmal bei Zugabe des Amins nicht aufgelöst) und man erhält einen braungrauen NS, der in Toluol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,50g (84% d. Th.)

Smp.: 205°C

rf-Wert: 0,125 (FM1), 0,213 (FM2)

IR-Spektrum (KBr): 3405 w OH-Valenz  
 3065 w CH-Valenz  
 1731, 1704 s C=O-Valenz  
 1646, 1596 s C=C-Valenz

Massenspektrum: 498 (2; M<sup>+</sup>), 405 (2), 391 (11; M<sup>+</sup>C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N+2H), 363 (1; m/z 391-CO), 304 (1), 278 (2), 255 (49; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 245 (37; C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 211 (14), 183 (11), 159 (3), 154 (8), 128 (4), 106 (15), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 82 (29), 77 (32; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (26), 55 (24), 52 (17), 42 (8), 39 (9), 32 (100)

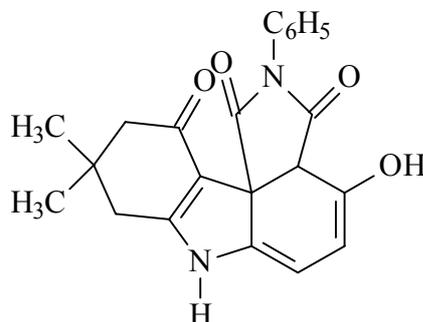
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,79-7,22	m	11H	Phenyl-H, Benzyl-H, 5-H; (Pyridin-Überlagerung)
7,62	s	1H	4-OH, austauschbar (teilweise Überlagerung)*
6,55	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 10,38
5,84	s	1H	6a-OH *
5,38-5,13	dd	2H	CH <sub>2</sub>
3,42	s	3H	8-NCH <sub>3</sub> *
3,27	s	3H	10-NCH <sub>3</sub> *

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> ( 498,513):	Ber..	C: 65,05	H: 4,45	N: 11,24
		C: 64,81	H: 4,53	N: 10,89

**4-Hydroxy-9,9-dimethyl-2-phenyl-7,8-dihydro-3aH-cyclohexano[3,2-b]-pyrrolo[3,4-d]indol-1,3(2H),11(10H)trion (84)**



Darstellung (nach AAV 1):

Ansatz: 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,25g (1,8mmol) 3-Amino-5,5-dimethyl-cyclohex-2-enon **83**. Nach 6h rühren bei RT erhält man einen gelben NS.

Ausbeute: 0,01g (2% d. Th.)

Smp.: 221°C

rf-Wert: 0,363 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3255, 3154 m, b	OH-/NH-Valenz
	3066, 2958 m	CH-Valenz
	1747, 1659 s	C=O-Valenz
	1636, 1609 s	C=C-Valenz
	1576, 1558 s	NH-Deformation

Massenspektrum: 376 (1; M<sup>+</sup>), 374 (51), 359 (100; M<sup>+</sup>-OH), 349 (19), 316 (13), 292 (2), 265(2), 255 (6; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>), 217 (6), 202 (2), 179 (2), 166 (5), 139 (15; C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO), 108 (23), 83 (65), 77 (13; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 55 (20), 43 (17)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12,74	s	1H	OH, austauschbar *
9,83	s	1H	NH, austauschbar *

7,63-7,41	m	6H	5-H, Phenyl-H
6,85	d	1H	6-H; $^3J= 8,8$
5,39	s	1H	3aH
0,99	s	6H	2× CH <sub>3</sub>
0,96	s	4H	2× 8-H, 2× 10-H

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

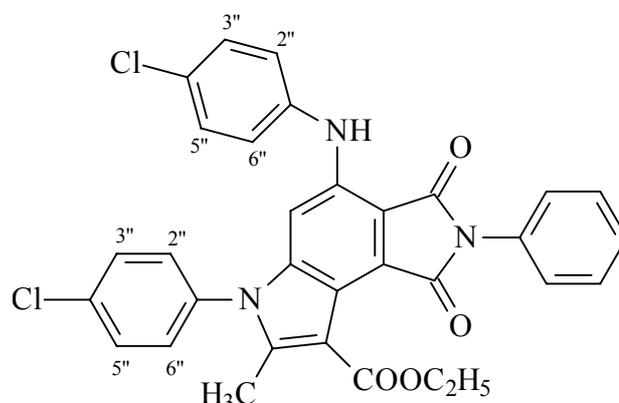
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
13,30	s	1H	OH, austauschbar *
11,35	s	1H	NH, austauschbar *
7,69	d	1H	5-H; $^3J= 8,8$
7,62-7,48	m	5H	Phenyl-H (überlagert vom Pyridin-Signal)
7,00	d	1H	6-H; $^3J= 8,8$
5,55	s	1H	3a-H
1,04	s	4H	2× 8-H, 2× 10-H
1,01	s	6H	2× CH <sub>3</sub>

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ( 376,422 )

**Ethyl-6-(4-chlorphenyl)-4-(4-chlorphenylamino)-7-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrrolo[3,4-e]indol-8-carboxylat (93f)**



**Darstellung:**

Methode a): 0,3g (1,2mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,43g (1,8mmol) Ethyl-3-(4-chlorphenyl)aminocrotonat **2f** werden in Eisessig p.a. 2d bei RT gerührt. Es entsteht ein gelber NS ( $\equiv$  **48f**). Danach wird die Lösung 2 Wochen ruhig stehen gelassen. Der gelbe NS löst sich auf und man erhält rote Kristalle.

Methode b): 0,05g (0,1mmol) Ethyl-4-(4-chlorphenylamino)-7-(4-chlorphenyl)-6a-hydroxy-8-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-2,3,6a,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat **62f** wird in Eisessig p.a. für 1 Monat ruhig stehen gelassen. Der gelbe NS geht in rote Kristalle über.

**Ausbeute:** Methode a): 0,04g (6% d. Th.)

Methode b): 0,01g (21% d. Th.)

**Smp.:** Methode a): 265°C

Methode b): 258°C

**rf-Wert:** 0,763 (FM1)

<b><u>IR-Spektrum (KBr):</u></b> 3376 m	NH-Valenz
3064, 2986, 2936 m	CH-Valenz
1744, 1713, 1684 s	C=O-Valenz
1634, 1593 s	C=C-Valenz

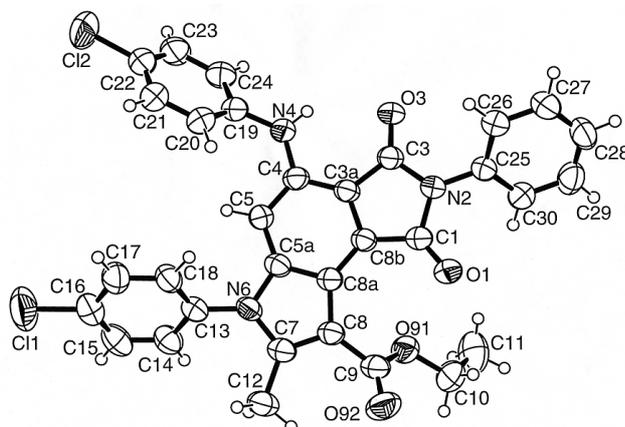
Massenspektrum: 584 (43;  $M^{+\bullet}$ ), 581 (49), 539 (63;  $M^{+\bullet}-OC_2H_5$ ), 537 (70), 511 (21;  $m/z$  539-CO), 475 (71;  $m/z$  511-Cl), 390 (12), 354 (43;  $m/z$  390-Cl), 326(38), 292 (53), 269 (54), 210 (36), 196 (37), 177 (47), 145 (43), 112 (20;  $C_6H_5Cl$ ), 110 (40), 77 (100;  $C_6H_5^+$ ), 40 (49)

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8,45	s	1H	NH, austauschbar
7,56	d	4H	2"-H, 3"-H der beiden 4-Chlorphenylringe
7,51-7,21	m	5H	Phenylring, überlagert durch das $CDCl_3$ -Signal
7,07	d	4H	5"-H, 6"-H der beiden 4-Chlorphenylringe
6,95	s	1H	5-H
4,46	q	2H	$CH_2$ ; $^3J=7,1$
2,39	s	3H	$CH_3$
1,37	t	3H	$CH_3$ ; $^3J=7,1$

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 246 ( 3,51 ), 295 ( 3,4 )

$C_{32}H_{23}N_3O_4Cl_2$ ( 584,466 ):	Ber.:	C: 65,76	H: 3,97	N: 7,19
Methode a)	Gef.:	C: 65,50	H: 3,94	N: 7,02
Methode b)	Gef.:	C: 66,04	H: 3,59	N: 7,00

Röntgenstrukturanalyse:**Tab. 1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung**

Empirical formula	$C_{32} H_{23} Cl_2 N_3 O_4$	
Formula weight	584,435	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	monoklin	
Space group	$C2/c$	
Unit cell dimensions	$a = 30.1201(18) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 11.5110(9) \text{ \AA}$	$\beta = 105.369(7)^\circ$ .
	$c = 16.3690(10) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	$5472.4(6) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Density (calculated)	$1.419 \text{ Mg/m}^3$	
Absorption coefficient	$0.282 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	2416	
Crystal size	$0.3 \times 0.1 \times 0.05 \text{ mm}^3$	
Theta range for data collection	$2.19 \text{ to } 25.00^\circ$ .	
Index ranges	$-35 \leq h \leq 35, -13 \leq k \leq 13, -19 \leq l \leq 19$	

Reflections collected	30450
Independent reflections	4773 [R(int) = 0.0270]
Completeness to theta = 25.00°	99.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4773 / 0 / 438
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	2.648
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0492, wR2 = 0.0823
R indices (all data)	R1 = 0.0650, wR2 = 0.0828
Largest diff. peak and hole	0.450 and -0.436 e.Å <sup>-3</sup>

**Tab. 2. Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ). U(eq) ist berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U^{ij}$  Tensors.**

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	2692(1)	2333(1)	8987(1)	113(1)
Cl(2)	2456(1)	8874(1)	8626(1)	137(1)
C(1)	5727(1)	6654(2)	12315(2)	48(1)
O(1)	6007(1)	6118(1)	12842(1)	59(1)
N(2)	5722(1)	7879(1)	12235(1)	49(1)
C(3)	5329(1)	8247(2)	11609(2)	50(1)
O(3)	5242(1)	9251(1)	11388(1)	65(1)
C(3A)	5066(1)	7199(2)	11284(1)	46(1)
C(4)	4641(1)	7124(2)	10672(2)	48(1)
N(4)	4431(1)	8116(2)	10284(1)	59(1)
C(5)	4456(1)	6015(2)	10476(2)	48(1)
C(5A)	4699(1)	5065(2)	10877(2)	46(1)

---

N(6)	4569(1)	3902(1)	10793(1)	50(1)
C(7)	4931(1)	3227(2)	11267(2)	51(1)
C(8)	5288(1)	3942(2)	11652(2)	47(1)
C(8A)	5146(1)	5119(2)	11445(1)	44(1)
C(8B)	5317(1)	6230(2)	11662(1)	44(1)
C(9)	5750(1)	3523(2)	12102(2)	56(1)
O(91)	6074(1)	4100(1)	11841(1)	63(1)
O(92)	5834(1)	2745(2)	12608(1)	85(1)
C(10)	6548(1)	3834(2)	12261(2)	75(1)
C(11)	6837(1)	4510(3)	11837(2)	102(1)
C(12)	4903(1)	1936(2)	11309(2)	67(1)
C(13)	4114(1)	3511(2)	10366(2)	51(1)
C(14)	4051(1)	2625(2)	9783(2)	62(1)
C(15)	3614(1)	2257(2)	9377(2)	70(1)
C(16)	3241(1)	2782(2)	9539(2)	67(1)
C(17)	3296(1)	3664(2)	10121(2)	67(1)
C(18)	3735(1)	4019(2)	10540(2)	57(1)
C(19)	3961(1)	8242(2)	9863(2)	53(1)
C(20)	3621(1)	7692(2)	10155(2)	57(1)
C(21)	3164(1)	7874(2)	9759(2)	67(1)
C(22)	3038(1)	8613(2)	9087(2)	76(1)
C(23)	3367(1)	9161(2)	8789(2)	81(1)
C(24)	3831(1)	8968(2)	9174(2)	68(1)
C(25)	6072(1)	8638(2)	12716(2)	49(1)
C(26)	5952(1)	9652(2)	13046(2)	65(1)
C(27)	6294(1)	10374(2)	13512(2)	81(1)
C(28)	6751(1)	10080(3)	13641(2)	82(1)
C(29)	6869(1)	9072(3)	13317(2)	73(1)

---

C(30)	6532(1)	8342(2)	12843(2)	57(1)
-------	---------	---------	----------	-------

---

**Table 3. Bindungslängen [Å] und -winkel [°]**


---

Cl(1)-C(16)	1.739(3)	C(5A)-C(8A)	1.421(3)	N(6)-C(7)	1.397(3)
Cl(2)-C(22)	1.741(3)	N(6)-C(13)	1.436(3)	C(7)-C(8)	1.368(3)
C(1)-O(1)	1.203(2)	C(7)-C(12)	1.491(3)	C(8)-C(8A)	1.435(3)
C(1)-N(2)	1.416(3)	C(8)-C(9)	1.471(3)	C(8A)-C(8B)	1.389(3)
C(1)-C(8B)	1.486(3)	C(9)-O(92)	1.201(3)	C(9)-O(91)	1.340(3)
N(2)-C(3)	1.408(3)	O(91)-C(10)	1.444(3)	C(10)-C(11)	1.473(4)
N(2)-C(25)	1.435(3)	C(13)-C(18)	1.377(3)	C(13)-C(14)	1.375(3)
C(3)-O(3)	1.219(2)	C(14)-C(15)	1.376(4)	C(15)-C(16)	1.361(4)
C(3)-C(3A)	1.464(3)	C(16)-C(17)	1.373(4)	C(17)-C(18)	1.380(3)
C(3A)-C(8B)	1.396(3)	C(19)-C(24)	1.375(3)	C(19)-C(20)	1.390(3)
C(3A)-C(4)	1.404(3)	C(20)-C(21)	1.373(3)	C(21)-C(22)	1.362(4)
C(4)-N(4)	1.376(3)	C(22)-C(23)	1.369(4)	C(23)-C(24)	1.389(4)
C(4)-C(5)	1.397(3)	C(25)-C(26)	1.374(3)	C(25)-C(30)	1.386(3)
N(4)-C(19)	1.408(3)	C(26)-C(27)	1.384(4)	C(27)-C(28)	1.379(4)
C(5)-C(5A)	1.381(3)	C(28)-C(29)	1.362(4)		
C(5A)-N(6)	1.391(2)	C(29)-C(30)	1.386(4)		
O(1)-C(1)-N(2)	124.5(2)	O(91)-C(10)-C(11)	107.3(2)		
O(1)-C(1)-C(8B)	129.66(19)	C(18)-C(13)-C(14)	119.4(2)		
N(2)-C(1)-C(8B)	105.81(18)	C(18)-C(13)-N(6)	120.2(2)		
C(3)-N(2)-C(1)	110.74(17)	C(14)-C(13)-N(6)	120.5(2)		
C(3)-N(2)-C(25)	124.72(17)	C(15)-C(14)-C(13)	120.0(3)		
C(1)-N(2)-C(25)	124.53(18)	C(16)-C(15)-C(14)	120.2(3)		

---

O(3)-C(3)-N(2)	125.0(2)	C(15)-C(16)-C(17)	120.7(3)
O(3)-C(3)-C(3A)	128.3(2)	C(15)-C(16)-Cl(1)	119.1(2)
N(2)-C(3)-C(3A)	106.61(17)	C(17)-C(16)-Cl(1)	120.2(2)
C(8B)-C(3A)-C(4)	123.49(19)	C(16)-C(17)-C(18)	119.2(3)
C(8B)-C(3A)-C(3)	108.63(18)	C(13)-C(18)-C(17)	120.6(2)
C(4)-C(3A)-C(3)	127.84(19)	C(24)-C(19)-C(20)	118.9(2)
N(4)-C(4)-C(5)	123.1(2)	C(24)-C(19)-N(4)	119.7(2)
N(4)-C(4)-C(3A)	119.99(19)	C(20)-C(19)-N(4)	121.3(2)
C(5)-C(4)-C(3A)	116.92(19)	C(21)-C(20)-C(19)	120.3(3)
C(4)-N(4)-C(19)	126.25(19)	C(22)-C(21)-C(20)	120.4(3)
C(5A)-C(5)-C(4)	119.1(2)	C(21)-C(22)-C(23)	120.2(3)
C(5)-C(5A)-N(6)	127.9(2)	C(21)-C(22)-Cl(2)	119.4(3)
C(5)-C(5A)-C(8A)	124.55(19)	C(23)-C(22)-Cl(2)	120.4(2)
N(6)-C(5A)-C(8A)	107.49(18)	C(22)-C(23)-C(24)	120.0(3)
C(5A)-N(6)-C(7)	108.78(17)	C(19)-C(24)-C(23)	120.2(3)
C(5A)-N(6)-C(13)	123.88(18)	C(26)-C(25)-C(30)	120.5(2)
C(7)-N(6)-C(13)	126.95(17)	C(26)-C(25)-N(2)	120.1(2)
C(8)-C(7)-N(6)	108.96(17)	C(30)-C(25)-N(2)	119.5(2)
C(8)-C(7)-C(12)	128.7(2)	C(25)-C(26)-C(27)	119.4(3)
N(6)-C(7)-C(12)	122.3(2)	C(28)-C(27)-C(26)	120.3(3)
C(7)-C(8)-C(8A)	108.09(19)	C(29)-C(28)-C(27)	120.2(3)
C(7)-C(8)-C(9)	123.81(19)	C(28)-C(29)-C(30)	120.4(3)
C(8A)-C(8)-C(9)	127.7(2)	C(29)-C(30)-C(25)	119.3(3)
C(8B)-C(8A)-C(5A)	115.50(18)	C(9)-O(91)-C(10)	117.1(2)
C(8B)-C(8A)-C(8)	137.9(2)	O(91)-C(9)-C(8)	110.5(2)
C(5A)-C(8A)-C(8)	106.55(18)	O(92)-C(9)-C(8)	126.0(2)
C(8A)-C(8B)-C(3A)	120.11(19)	O(92)-C(9)-O(91)	123.4(2)
C(8A)-C(8B)-C(1)	131.83(19)	C(3A)-C(8B)-C(1)	107.85(17)

**Tab. 4. Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ). Der anisotrope**

**Auslenkungsfaktorexponent hat die Form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$**

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
Cl(1)	79(1)	127(1)	119(1)	-28(1)	-1(1)	-35(1)
Cl(2)	74(1)	104(1)	187(1)	34(1)	-43(1)	-3(1)
C(1)	50(1)	42(1)	53(2)	4(1)	17(1)	5(1)
O(1)	63(1)	47(1)	61(1)	6(1)	4(1)	5(1)
N(2)	48(1)	37(1)	57(1)	-1(1)	8(1)	2(1)
C(3)	47(1)	42(1)	62(2)	1(1)	17(1)	1(1)
O(3)	61(1)	36(1)	89(1)	6(1)	2(1)	3(1)
C(3A)	46(1)	37(1)	56(2)	2(1)	15(1)	-1(1)
C(4)	46(1)	41(1)	59(2)	8(1)	18(1)	3(1)
N(4)	47(1)	41(1)	81(2)	8(1)	5(1)	-2(1)
C(5)	42(1)	45(1)	57(2)	1(1)	12(1)	-2(1)
C(5A)	49(1)	38(1)	57(2)	-1(1)	25(1)	-2(1)
N(6)	49(1)	37(1)	66(1)	-4(1)	19(1)	-5(1)
C(7)	56(1)	40(1)	62(2)	1(1)	25(1)	3(1)
C(8)	49(1)	40(1)	56(2)	5(1)	19(1)	2(1)
C(8A)	45(1)	40(1)	50(2)	1(1)	17(1)	2(1)
C(8B)	43(1)	40(1)	51(2)	2(1)	16(1)	-1(1)
C(9)	62(2)	41(1)	67(2)	2(1)	21(1)	7(1)
O(91)	52(1)	60(1)	76(1)	6(1)	17(1)	2(1)
O(92)	74(1)	73(1)	104(2)	38(1)	18(1)	12(1)
C(10)	51(2)	79(2)	91(2)	-3(2)	13(2)	9(1)
C(11)	62(2)	139(3)	112(3)	-24(2)	33(2)	-14(2)

C(12)	71(2)	41(1)	89(2)	1(1)	22(2)	1(1)
C(13)	57(2)	43(1)	55(2)	0(1)	19(1)	-6(1)
C(14)	66(2)	56(2)	67(2)	-11(1)	26(2)	-7(1)
C(15)	90(2)	60(2)	61(2)	-17(2)	22(2)	-20(2)
C(16)	66(2)	67(2)	68(2)	-6(2)	17(1)	-16(1)
C(17)	54(2)	70(2)	79(2)	-9(2)	18(2)	-6(1)
C(18)	54(2)	52(1)	68(2)	-13(1)	20(1)	-7(1)
C(19)	54(2)	45(1)	57(2)	-1(1)	9(1)	4(1)
C(20)	56(2)	57(1)	56(2)	5(1)	12(1)	8(1)
C(21)	56(2)	61(2)	81(2)	1(2)	13(2)	3(1)
C(22)	72(2)	55(2)	85(2)	4(2)	-10(2)	1(1)
C(23)	93(2)	56(2)	73(2)	19(2)	-14(2)	1(2)
C(24)	73(2)	52(2)	75(2)	15(1)	13(2)	1(1)
C(25)	51(1)	40(1)	53(2)	3(1)	9(1)	-2(1)
C(26)	63(2)	49(1)	73(2)	-7(1)	3(2)	4(1)
C(27)	91(2)	51(2)	83(2)	-10(2)	-6(2)	-2(2)
C(28)	83(2)	59(2)	86(2)	2(2)	-11(2)	-25(2)
C(29)	51(2)	80(2)	80(2)	14(2)	6(2)	-10(2)
C(30)	56(2)	56(2)	58(2)	2(1)	13(1)	3(1)

**Tab. 5 H-Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$ )**

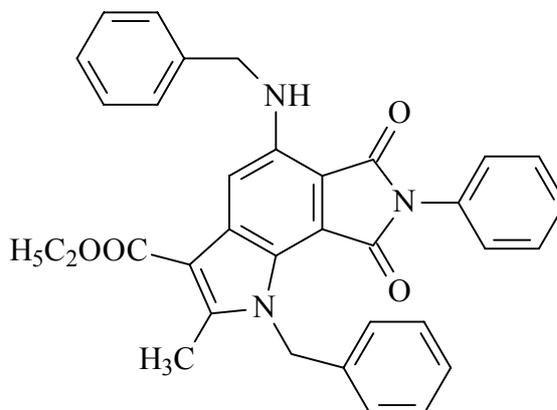
	x	y	z	U(eq)
H(4)	4587(8)	8718(19)	10418(14)	59(8)
H(5)	4177(7)	5925(16)	10066(14)	48(6)

---

H(10A)	6605	3009	12220	96(7)
H(10B)	6617	4043	12856	96(7)
H(11A)	7156	4396	12127	135(7)
H(11B)	6762	5319	11846	135(7)
H(11C)	6783	4254	11260	135(7)
H(12A)	4627	1720	11458	92(5)
H(12B)	5166	1646	11728	92(5)
H(12C)	4898	1611	10766	92(5)
H(14)	4298(7)	2263(17)	9657(14)	52(7)
H(15)	3591(8)	1680(20)	8987(16)	69(8)
H(17)	3042(9)	4020(20)	10256(17)	77(8)
H(18)	3796(7)	4622(18)	10939(15)	56(7)
H(20)	3705(8)	7150(20)	10658(17)	79(8)
H(21)	2939(8)	7500(20)	9952(17)	77(9)
H(23)	3289(10)	9610(20)	8310(20)	105(11)
H(24)	4063(8)	9376(19)	8961(15)	68(8)
H(26)	5641(9)	9870(20)	12959(15)	71(8)
H(27)	6207(9)	11070(20)	13722(17)	88(9)
H(28)	6950(9)	10580(20)	13979(17)	80(8)
H(29)	7175(9)	8840(20)	13382(16)	79(8)
H(130)	6609(7)	7660(18)	12626(14)	50(6)

---

**Ethyl-8-benzyl-4-benzylamino-7-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-1,2,3,8-tetrahydro-pyrrolo[3,4-g]indol-6-carboxylat (94b)**



Darstellung(nach AAV 1):

Ansatz: 0,1g (0,4mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,13g (0,6mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b**. Es wird 2h bei RT gerührt, wobei ein gelber NS (**48b**) entsteht. Die Lösung wird 1 Monat ruhig stehen gelassen und aus dem gelben NS entstehen rote Kristalle.

Ausbeute: 0,01g (5% d. Th.)

Smp.: >300°C

rf-Wert: 0,763 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u> 3390 m	NH-Valenz
3029, 2976, 2934 w	CH-Valenz
1744, 1687, 1627 s	C=O-Valenz
1589, 1540 m	C=C-Valenz

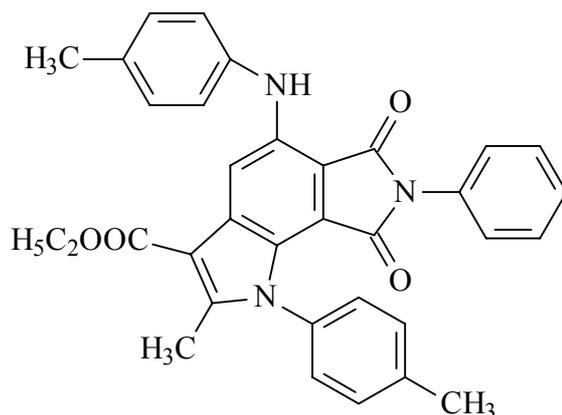
Massenspektrum: 543 (70;  $M^{+\bullet}$ ), 515 (2,  $M^{+\bullet}$  -CO), 509 (5), 455 (15), 452 (4;  $M^{+\bullet}$  -  $C_7H_7^+$ ), 410 (1), 379 (1; m/z 452-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 362 (2), 320 (1), 260 (1), 233 (1), 183 (1), 168 (1), 107 (7), 91 (100;  $C_7H_7^+$ ), 77 (1;  $C_6H_5^+$ ), 45 (1; OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 44 (1; CO<sub>2</sub>)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,82	s	1H	5-H
7,50-7,19	m	13H	3'-H, 4'-H, 5'-H, 2× Benzylringe ( $\text{CDCl}_3$ -Überlagerung)
7,01	s, b	1H	NH, austauschbar
6,91	d	2H	2'-H, 6'-H
6,14	s	2H	$\text{CH}_2$ (Benzyl)
4,60	"d"	2H	$\text{CH}_2$ (Benzylamino), (nach $\text{D}_2\text{O}$ -Zugabe Singulett)
4,33	q	2H	$\text{CH}_2$ (Ester); $^3\text{J} = 7,1$
2,66	s	3H	$\text{CH}_3$
1,34	t	3H	$\text{CH}_3$ (Ester); $^3\text{J} = 7,1$

$\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$  ( 543,636)

**Ethyl-7-methyl-1,3-dioxo-2-phenyl-8-(4-tolyl)-4-(4-tolylamino)-1,2,3,8-tetrahydro-pyrrolo[3,4-g]indol-6-carboxylat (94e)**

Darstellung:

0,1g (0,4mmol) 2-Phenyl-isoindol-1,3,4,7-tetraon **20** und 0,13g (0,6mmol) Ethyl-3-(4-tolyl)aminocrotonat **2e** werden in 4ml Eisessig p.a. gelöst und 2h bei RT gerührt. Die Lösung wird 3Monate bei RT stehengelassen, dann kratzt man

an der Glaswand und erhält rote Kristalle, die ein Isomerengemisch darstellen. Mittels einer präparative DC (FM: Toluol/ Isopropanol/ Aceton 96:2:2) werden diese getrennt.

Ausbeute: 0,03g (14% d. Th.)

Smp.: 217°C

rf-Wert: 0,775 (FM 1)

IR-Spektrum (KBr):

3367 m	NH-Valenz
3033, 2978, 2922 m	CH-Valenz
1752, 1691, 1627 s	C=O-Valenz
1596, 1578, 1558 m	C=C-Valenz

Massenspektrum : 543 (100;  $M^{+\bullet}$ ), 515 (3;  $M^{+\bullet}$ -CO), 497 (6;  $M^{+\bullet}$ -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 470 (4;  $M^{+\bullet}$ -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 454 (70), 408 (38), 382 (5), 344 (13), 307 (3), 261 (2), 233 (1), 205 (1), 191 (1), 138 (1), 106 (2), 91 (2; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (3; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 60 (18), 45 (36; OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 44 (8; CO<sub>2</sub>), 43 (45)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
8,42	s	1H	NH, austauschbar
8,39	s	1H	5-H
7,45-7,14	m	14-H	Phenylring, 2× Tolytring
4,35	q	2H	CH <sub>2</sub> ; <sup>3</sup> J= 7,1
2,47	s	3H	CH <sub>3</sub> (Tolyl)
2,46	s	3H	CH <sub>3</sub> (Tolyl)
2,37	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,37	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1

UV/VIS-Sypektrum (MeOH): 262 (3,34), 292 (sh), 460 (2,5)

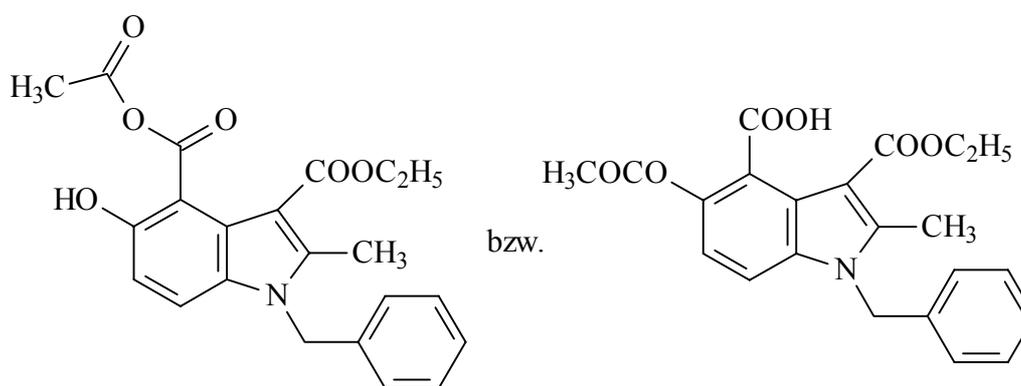
$C_{34}H_{29}N_3O_4$  ( 543,636 ). Ber.: C: 75,12 H: 5,38 N: 7,73

Gef.: C: 75,00 H: 5,30 N: 7,43

**Acetyl-1-benzyl-3(ethoxycarbonyl)-5-hydroxy-2-methyl-1H-indol-4-carboxylsäureanhydrid (97)**

bzw.

**3-Ethyl-5-acetoxy-1-benzyl-2-methyl-1H-indol-3,4-dicarboxylat (96)**



**Darstellung:**

Methode a): 0,1g (0,2mmol) Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat **48b** werden in Acetanhydrid p.a. 2,5h bei 100°C im Wasserbad gerührt. Nachdem das Lösungsmittel abrotiert wurde, gibt man Diethylether zum Rückstand. Da auch hier kein NS entsteht, rotiert man das Lösungsmittel wieder ab und gibt Aceton zum Rückstand und lässt in verdampfen. Diesen Vorgang wiederholt man ein paar Mal und erhält beige Kristalle.

Methode b): 0,2g (0,4mmol) Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat **48b** werden in 10ml Acetanhydrid p.a. und 10Trf. Pyridin bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abrotiert und Rückstand ca. 2Wochen ruhig stehen gelassen. Man erhält einen rötlichen NS.

Methode c): 0,3g (0,6mmol) Ethyl-7-benzyl-6a-hydroxy-8-methyl-1,3,4-trioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]indol-9-carboxylat **48b** werden in 10ml Acetanhydrid p.a. und 10Trf. Pyridin 1Tag bei RT gerührt. Das

Lösungsmittel wird abrotiert und zum Rückstand gibt man Methanol p.a. und erhält eine violette Lösung. Nachdem das Lösungsmittel erneut abrotiert wurde, gibt man Pethrolether/ Diethylether zum Rückstand und nach kurzem rühren bei RT erhält man einen fliederfarbenen NS.

Ausbeute: Methode a): 0,04g (51% d. Th.)

Methode b): 0,05g (32% d. Th.)

Methode c): 0,08g (34% d. Th.)

Smp.: Methode a): 168°C

Methode b): 198°C

Methode c): 194°C

rf-Wert: 0,125

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3463 w	OH-Valenz
	3076, 2976, 2939 w	CH-Valenz
	1775, 1719 s	C=O-Valenz
	1617, 1595 m	C=C-Valenz

Massenspektrum (FAB+NBA): 395 (2; M<sup>+</sup>•), 378 (9; M<sup>+</sup>•-OH), 352 (2; M<sup>+</sup>•-CH<sub>3</sub>CO), 335 (13; M<sup>+</sup>•-CH<sub>3</sub>COOH), 308 (16; m/z 352-CO<sub>2</sub>), 289 (8), 263 (8; m/z 308-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH), 212 (4), 180 (8), 165 (8), 154 (100), 136 (93), 120 (16), 107 (48), 91 (68; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (79; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 63 (37), 51 (52)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12,75	s	1H	OH, austauschbar
7,62	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 8,8
7,37-7,02	m	5H	Benzyl-H
6,96	d	1H	7-H; <sup>3</sup> J= 8,8
5,56	s	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)

4,20	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1
2,61	s	3H	COCH <sub>3</sub>
2,22	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,27	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); <sup>3</sup> J= 7,1

<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50MHz, Pyridin-d<sub>5</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
170,00	s	C=O
168,80	s	C=O
165,75	s	C=O (Ester)
145,25	s	C-5
144,38	s	C-4
137,16	s	C-2
129,36	d	C-2', C-6'
127,93	d	C-4'
126,42	d	C-3', C-5'
121,81	s	C-3a, C-7a
118,03	d	C-6
111,95	d	C-7
107,46	s	C-3
59,85	t	CH <sub>2</sub> (Ester)
46,94	t	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
20,96	q	COCH <sub>3</sub>
14,58	q	CH <sub>3</sub> (Ester)
11,77	q	CH <sub>3</sub>

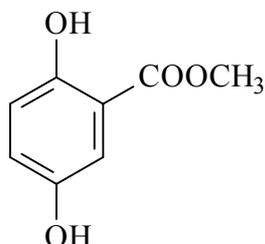
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta(\text{ppm})$	Mult.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
169,26	s	C=O
166,83	s	C=O
164,45	s	C=O (Ester)
144,87	s	C-5
142,75	s	C-4
136,82	s	C-2
133,99	s	C-1'
128,72	d	C-2', C-6'
127,35	d	C-4'
126,08	d	C-3', C-5'
122,25	s	C-7a
119,32	s	C-3a
117,08	d	C-6, $^1J= 164,76$
112,22	d	C-7; $^1J= 164,23$
105,35	s	C-3
59,06	t	$\text{CH}_2$ (Ester); $^1J= 143,4$
46,04	t	$\text{CH}_2$ (Benzyl); $^1J= 144,6$
20,55	q	$\text{COCH}_3$ ; $^1J= 129,88$
15,05	q	$\text{CH}_3$ (Ester); $^1J= 129,24$
11,41	q	$\text{CH}_3$ ; $^1J= 129,3$

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 220 ( 4,33 ), 255 (sh), 295 ( 3,87 )

$C_{22}H_{21}NO_6$ ( 395,42 ):	Ber.:	C: 66,83	H: 5,35	N: 3,54
	Gef.:	C: 66,77	H: 5,48	N: 3,73

### Gentisinsäuremethylester (105)



#### Darstellung (in Anlehnung an Literatur<sup>80</sup>):

15,5g (0,1mol) Gentisinsäure **104** werden mit 16g (0,5mol) abs. Methanol und 1,1ml konz. Schwefelsäure versetzt und 3h unter Rückfluss erhitzt. Der überschüssige Alkohol wird über eine kleine Vigreuxkolonne abdestilliert. Die restliche Flüssigkeit in der Vorlage wird in die fünffache Menge Eiswasser gegeben. Nach abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kaliumcarbonatlösung entsäuert und danach mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum eingengt und der erhaltene weiße Rückstand aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 14,2g (85% d. Th.)

Smp.: 86°C (87°C nach Literatur)

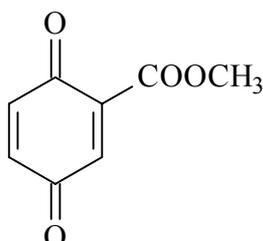
<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3339, 3300 m	OH-Valenz
	3039 m	CH-Valenz (arom.)
	2958, 2850 m	CH-Valenz (aliph.)
	1687 s	C=O-Valenz
	1618 s	C=C-Valenz

Massenspektrum (EI): 168 (38;  $M^{+\bullet}$ ), 137 (27;  $M^{+\bullet}$ -OCH<sub>3</sub>), 136 (100;  $M^{+\bullet}$ -CH<sub>3</sub>OH), 108 (36), 80 (30), 53 (60), 29 (38)

$C_8H_8O_4$  ( 168,14 ): Ber.: C: 57,14 H: 4,80

Gef.: C: 56,88 H: 4,90

### 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon (106)



#### Darstellung (in Anlehnung an Literatur <sup>81</sup>):

1g (5,95mmol) Gentisinsäuremethylester **105** werden bei einer Temperatur von 40-50°C in 10ml abs. Benzol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 1g Magnesiumsulfat und 3g Silber(I)oxid. Der Ansatz wird 5min bei 40-50°C gerührt und 5min stehengelassen. Dann wird das Oxidationsmittel abfiltriert und der Silberoxidrückstand mit etwas warmen abs. Benzol gewaschen. Das Filtrat wird 0,5h im Dunkeln über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum einrotiert. Man erhält einen braunen öligen Rückstand, zu dem man etwas Diethylether gibt und bei RT rühren lässt. Es entstehen orange Kristalle.

Ausbeute: 0,85g (86% d. Th.)

Smp.: 55°C (53,5-54°C nach Literatur)

rf-Wert: 0,69 (Dichlormethan /Aceton 9:1)

IR-Spektrum: 3075, 3056, 3005 m CH-Valenz (arom.)

2955, 2853 m CH-Valenz (aliph.)

1711,1662 s C=O-Valenz

1616, 1570 m C=C-Valenz

Massenspektrum(EI): 166 (23;  $M^{+\bullet}$ ), 136 (35;  $M^{+\bullet}-OCH_3$ ), 107 (24;  $M^{+\bullet}-COOCH_3$ ), 82 (34), 79 (32), 53 (100)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

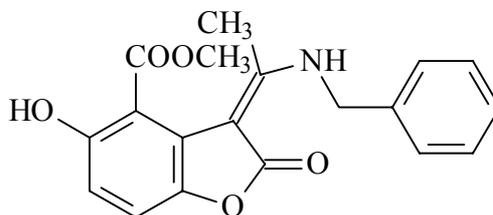
$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
7,15	d	1H	3-H; 4J= 2,1
6,97	d	1H	5-H; 3J= 10,2 *
6,90	d	1H	6-H; 3J= 10,2 *
3,81	s	3H	OCH <sub>3</sub>

\* Zuordnung könnte vertauscht sein

$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$  ( 166,13 ): Ber.: C: 57,84 H: 3,64

Gef.: C: 57,65 H: 3,62

**Methyl-3-(1-benzylamino-ethyliden)-5-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzofuran-4-carboxylat (108)**

Darstellung:

0,3g (1,8mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **106** werden in 3ml Eisessig p.a gelöst. 0,59g (2,7mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** werden in 3ml Eisessig p.a. gelöst und zur ersten Lösung gegeben. Nach 1d rühren bei RT wird das Lösungsmittel abrotiert und man gibt Petrolether 60/80 / Diethylether zum Rückstand. Nach kurzem rühren bei RT erhält man einen hellgrünen NS, der beim trocknen gelb wird.

Ausbeute: 0,1g (16% d. Th.)

Smp.: 128°C

rf-Wert: 0,375 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3362, 3268 m	OH-/NH-Valenz
	3068, 3032 m	CH-Valenz (arom.)
	2993, 2951, 2923 m	CH-Valenz (aliph.)
	1770 m	Lacton
	1698, 1644 s	C=O
	1592, 1582 s	C=C-Valenz

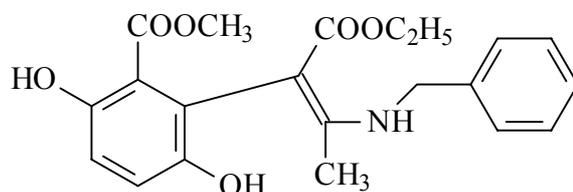
Massenspektrum: 339 (10; M<sup>+</sup>•), 307 (31; M<sup>+</sup>•-OCH<sub>3</sub>+H), 216 (26; m/z 307-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 175 (15), 147 (14; m/z 175-CO), 132 (8; m/z 147-CH<sub>3</sub>), 119 (15), 116 (9), 106 (9), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (23; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (38), 51 (18), 42 (21)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10,08	s	1H	NH, austauschbar
7,44-7,26	m	6H	Benzyl-H , OH, austauschbar (teilweise überlagert)
7,18	d	1H	6-H; <sup>3</sup> J= 8,7
6,69	d	1H	7-H; <sup>3</sup> J= 8,7
4,66	"d"	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
3,80	s	3H	COOCH <sub>3</sub>
2,10	s	3H	CH <sub>3</sub>

UV/VIS-Spektrum (MeOH): 215 ( 4,45 ), 271 ( 3,95 ), 356 ( 3,90)

C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> ( 339,355 ):	Ber..	C: 67,25	H: 5,05	N: 4,13
	Gef.:	C: 67,07	H: 5,14	N: 4,15

**Methyl-2-(2-benzylamino-1-ethoxycarbonyl-propenyl)-3,6-dihydroxy-benzoat****(109b)**

Darstellung (in Anlehnung an Literatur <sup>13</sup>):

0,3g (1,8mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **106** und 0,39g (1,8mmol) Ethyl-3-benzylaminocrotonat **2b** werden in 10ml Ethanol 2h unter Rückfluss gekocht. Nachdem das Lösungsmittel abrotiert wurde, gibt man zum Rückstand Diethylether und rührt kurz bei RT. Ein weißer NS fällt aus.

Ausbeute: 0,4g (58% d. Th.)

Smp.: 133°C

rf-Wert: 0,563 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr)</u> :	3382, 3280 s	OH-/NH-Valenz
	3064, 3032 w	CH-Valenz (arom.)
	2974, 2951, 2925 w	CH-Valenz (aliph.)
	1661, 1644 s	C=O-Valenz
	1602, 1577 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 385 (8; M<sup>+</sup>), 339 (16; M<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H), 307 (22; m/z 339-OCH<sub>3</sub>+H), 278 (14), 246 (37), 216 (43; m/z 307-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 202 (10), 175 (31), 146 (32), 119 (23), 106 (28; C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (23; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (58), 51 (26), 45 (34; OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

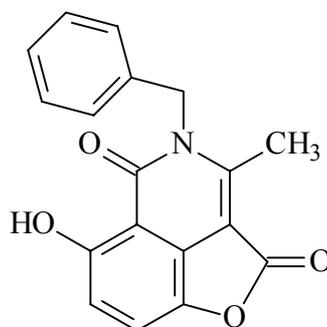
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ(ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
10,65	s	1H	6-OH, austauschbar *
10,10	s	1H	NH, austauschbar
7,42-7,26	m	5H	Benzyl-H (teilweise vom CDCl <sub>3</sub> -Signal überlagert)

7,10	d	1H	4-H; $^3J=9,0$
6,90	d	1H	5-H; $^3J=9,0$
5,26	s	1H	3-OH, austauschbar *
4,52	"d"	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
4,10	q	2H	CH <sub>2</sub> (Ester), $^3J=7,0$
3,79	s	3H	COOCH <sub>3</sub>
1,67	s	3H	CH <sub>3</sub>
1,07	t	3H	CH <sub>3</sub> (Ester); $^3J=7,0$

C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> ( 385,425 ):	Ber.:	C: 65,44	H: 6,02	N: 3,63
	Gef.:	C: 65,24	H: 5,97	N: 3,65

#### 4-Benzyl-6-hydroxy-3-methyl-2H-furo[4,3,2-d,e]isochinolin-2,5(4H)dione (112)



#### Darstellung (nach Literatur <sup>13</sup>):

0,5g (1,3mmol) Methyl-2-(2-benzylamino-1-ethoxycarbonyl-propenyl)-3,6-dihydroxy-benzoat **109b** werden mit 0,043g (0,25mmol) 2-Methoxycarbonyl-1,4-benzochinon **106** in 20ml Eisessig p.a. 15h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird abrotiert und zum Rückstand gibt man Ethylacetat. Die organische Phase wäscht man dreimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und behandelt mit Aktivkohle. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, gibt man zum Rückstand etwas Dichlormethan und lässt den Ansatz 5d stehen. Es entsteht ein wolliger, gelber NS.

Ausbeute: 0,04g (10% d. Th.)

Smp.: 157°C

rf-Wert: 0,625 (FM1)

<u>IR-Spektrum (KBr):</u>	3348 m	OH-Valenz
	3057, 3031 m	CH-Valenz
	1789 s	C=O-Valenz
	1765 s	C=O-Valenz (Lacton)
	1683 s	C=O-Valenz (Lactam)
	1637, 1616 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 307 (58;  $M^{+\bullet}$ ), 280 (5), 263 (5;  $M^{+\bullet}-CO_2$ ), 216 (71;  $M^{+\bullet}-C_7H_7^+$ ), 188 (7), 175 (14), 147 (18), 119 (15), 104 (16;  $C_7H_7N-H$ ), 91 (100;  $C_7H_7^+$ ), 77 (24;  $C_6H_5^+$ ), 65 (55), 51 (20), 44 (22;  $CO_2$ ), 42 (28)

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9,82	s	1H	OH, austauschbar
7,37	d	1H	7-H; $^3J=8,4$
7,32-7,18	m	5H	Benzyl-H
6,80	d	1H	8-H; $^3J=8,4$
5,42	s	2H	CH <sub>2</sub> (Benzyl)
2,70	s	3H	CH <sub>3</sub>

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
9,11	s	1H	OH, austauschbar
7,36-7,11	m	5H	Benzyl-H (überlagert vom CDCl <sub>3</sub> -Signal)
6,87	d	1H	8-H

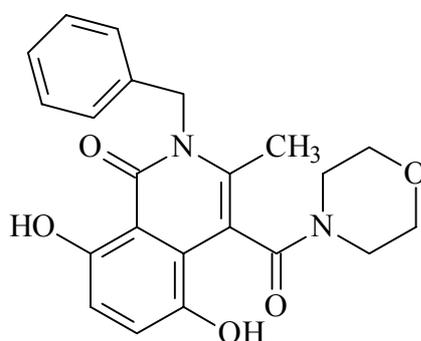
5,44 s 2H CH<sub>2</sub> (Benzyl)

2,77 s 3H CH<sub>3</sub>

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> ( 307,312 ) Ber.: C: 70,35 H: 4,26 N: 4,56

Gef.: C: 70,62 H: 4,19 N: 4,67

**2-Benzyl-5,8-dihydroxy-3-methyl-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)isochinolin-1(2H)on (113)**



Darstellung:

0,120g (0,4mmol) 4-Benzyl-6-hydroxy-3-methyl-2*H*-furo[4,3,2-*d,e*]isochinolin-2,5(4*H*)dione (**112**) und 0,04g (0,5mmol) Morpholin werden 10 h in einer Argonatmosphäre unter Rückfluss in Toluol gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Diethylether versetzt. Nach Umkristallisation in Toluol erhält man einen beigen NS.

Ausbeute: 0,08g ( 67% d. Th.)

Smp.: 184°C

rf-Wert: 0,34 (FM1)

<u>IR-Spektrum:</u> 3424 m	OH-Valenz
3135, 3028 m	CH-Valenz (arom.)
2960, 2922 m	CH-Valenz (aliph.)
1684 s	C=O-Valenz (Lactam)
1647 s	C=O-Valenz
1614, 1590 s	C=C-Valenz

Massenspektrum: 394 (1;  $M^{+\bullet}$ ), 307 (70;  $M^{+\bullet}-C_4H_9NO$ ), 216 (55;  $m/z$  307- $C_7H_7^+$ ), 175 (8), 147 (8), 91 (100;  $C_7H_7^+$ ), 87 (35;  $C_4H_9NO$ ), 65 (26), 57 (86), 42 (31)

$^1H$ -NMR-Spektrum (200MHz; DMSO-d6):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung, Kopplungskonstanten
12,56	s	1H	OH, austauschbar
9,64	s	1H	OH, austauschbar
7,40-7,13	m	5H	Benzyl-H
7,07	d	1H	6H; $^3J = 8,7$
6,74	d	1H	7H; $^3J = 8,7$
5,52-5,25	dd	2H	$CH_2$ (Benzyl) $^2J = 16,5$
3,79-3,0	m	8H	Morpholin-H
2,20	s	3H	$CH_3$

$C_{22}H_{22}N_2O_5$ (394,41):	Ber.:	C: 67,00	H: 5,62	N: 7,10
	Gef.:	C: 67,20	H: 5,69	N: 6,97

## 10 Literaturverzeichnis

1. C. D. Nenitzescu, *Bul. Soc. Chim. Romania* **1929**, 11,37-43
2. U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1972**, 28, 5251-5259
3. U. Kuckländer, *Tetrahedron* **1973**, 29, 921-927
4. D. Raileanu, C. D. Nenitzescu, *Rev.Roum.Chim.***1965**, 10, 339 [C.A. **1965**, 63, 9903f]
5. R. J. S. Beer, K. Clarke, H. F. Davenport, A. Robertson, *J.Chem.Soc.***1951**, 2029-2032
6. G. Domschke, H. Fürst, *Chem. Ber.***1959**, 92, 3244-3246
7. D. Raileanu, M. Palaghita, C. D. Nenitzescu, *Tetrahedron* **1971**, 27, 5031-5047
8. G. R. Allen, Jr., *Org. React. NY* **1973**, 20, 337-455
9. J. B. Patrick, E. K. Saunders, *Tetrahedron Letters* **1979**, 42, 4009-4012
10. V. G. Granik, V. M. Lyubchynskaya, T. I. Mukhanova, *Khim. Farm. Zh.* **1993**, 27,37-55
11. U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 152-158
12. G.R. Allen, Jr., C. Pidacks, M. J. Weiss, *J.Am.Chem.Soc.***1966**, 88, 2536-2544
13. G.R. Allen, Jr., M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 198-200
14. U. Kuckländer, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1989**, 322, 183-184
15. A. N. Grinev, N. K. Kul'bovskaya, A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1955**, 25, 135 [C. A. **1956**, 50, 4903g]
16. U. Kuckländer, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 129-139
17. G. Domschke, G. Heller, U. Natzeck, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 939-943
18. E. A. Titov, A. S. Grishchenko, L. A. Gura, A. N. Kost, *Khim. Geterotsikl.Soedin.* **1973**, 11, 1451-1454; Engl. Trans.: *Chem. Heterocycl. Compd.* **1973**, 9, 1311-1314
19. W. Diepenbrock, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2000**
20. I. Honl, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**
21. S. Czwalinna, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2001**
22. F. Eiden, U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1971**, 304, 57-64

23. J. M. Pawlak, V. V. Khau, D. R. Hutchison, M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9055-9059
24. J. F. Poletto, G. R. Allen, Jr., A. E. Sloboda, M. J. Weiss, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 757-765
25. U. Kuckländer, H. Pitzler, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1994**, 327, 137-142
26. J. Drews, *Grundlagen der Chemotherapie*, Springer-Verlag Wien New York **1979**, 121-128
27. U. Pindur, *Pharmazie in unserer Zeit* **1987**, 47-52
28. V. K. Kansal, S. Funakoshi, P. Mangeney, B. Gillet, E. Guittet, J.-Y. Lallemand, P. Potier, *Tetrahedron* **1985**, 41(22), 5107-5120
29. S. A. Gamage, J. A. Spicer, G. J. Atwell, J. Finlay, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1999**, 42 (13), 2383-2393
30. N. Gresh, B. Rene, X-W. Hui, M-C. Barsi, B. P. Roques, C. Garbay, *J. Biom. Struct. & Dyn.* **1994**, 12, 91-110
31. U. Pindur, M. Haber, K. Sattler, *Pharmazie in unserer Zeit* **1992**, 21-36
32. K. J. Miller, J. Macrea, *Biopolymers* **1980**, 19, 2067-2089
33. P. D'Arpa, L. F. Liu, *Biochim. Biophysica Acta* **1989**, 989, 163-177
34. N. Zein, H. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 296-297
35. E. A. Oostveen, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1987**, 43 (1), 255-262
36. R. M. Phillips, P. B. Hulbert, M. C. Bibby, N. R. Sleight, J. A. Double, *Br. J. Cancer* **1992**, 65, 359-364
37. H. D. Beall, S. Winski, E. Swann, A. R. Hudnott, A. S. Cotterill, N. O'Sullivan, S. J. Green, R. Bien, D. Siegel, D. Ross, C. J. Moody, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4755-4766
38. E. Smitskamp-Wilms, G. Giaccone, HM Pinedo, BFAM van der Laan, GJ Peters, *Br. J. Cancer* **1995**, 72, 917-921
39. P. A. Andrews, S. Pan, N. R. Bachur, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4158-4166
40. H. D. Beall, A. R. Hudnott, S. Winski, D. Siegel, E. Swann, D. Ross, C. J. Moody, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* **1998**, 8, 545-548
41. J. Knabe, *Pharmazie in unserer Zeit* **1998**, 2, 66-67

42. K. Sasaki, Y. Shibata, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, 18 (9), 1228-1233
43. Y. Shibata, K. Sasaki, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44 (1), 156-162
44. H. Miyachi, A. Ogasawara, A. Azuma, Y. Hashimoto, *Bioorg.&Med. Chem.* **1997**, 5 (11), 2095-2102
45. A. Azuma, H. Miyachi, Y. Shibata, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *Biol. Pharm. Bull.* **1996**, 19(7), 1001-1003
46. S. Niwayama, B. E. Turk, J. O. Liu, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3044-3045
47. R. Teubert, Ref. K. Eger, Dissertation Leipzig **1997**
48. K. T. Lam, P. K. Garg, S. M. Swanson, J. M. Pezzuto, *J. of Pharm. Sci.* **1988**, 77 (5), 393-395
49. T. Takada, M. Akiba, Jpn. Pat. No. 74 18, 891; [C. A. **1974**, 81, 63480z]
50. A. Blackhall, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3916-3919
51. W. J. Houlihan, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1972**, Indole Band 1, 317-385
52. G. Malesani, G. Rigatti, *Z. Naturforsch.* **1975**, 30b, 954-958
53. G. Malesani, G. Chiarelto, M. G. Ferlin, S. Masiero, *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, 18, 613-617
54. G. Malesani, G. Chiarelto, *Gazzetta Chimica Italiana* **1975**, 105, 293-302
55. G. Malesani, G. Rigatti, G. Rodighiero, *Tetrahedron Letters* **1969**, 48, 4173-4174
56. J. G. Berger, *Tetrahedron Letters* **1972**, 5, 394-395
57. G. Malesani, U. Quintily, G. Chiarelto, *Z. Naturforsch.* **1979**, 34b, 333-338
58. J. Parrick, A. Yahya, *J. Chem. Research(S)* **1990**, 201-214
59. *Organikum*, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, **1990**, 390-393
60. M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden der organischen Chemie*, 5. überarb. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1995**, 105

61. H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim **1999**, 49
62. C. Rivalle, F. Wendling, P. Tambourin, J.-M. Lhoste et al., *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 181-185
63. H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, 22. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart **1991**, 725
64. H.-J. Teuber, G. Thaler, *Chem. Berichte* **1959**, 92, 667-673
65. A. N. Grinev, H. Shih-chun, a. P. Terent'ev., *Zh.Obshch.Khim.* **1960**, 30, 501-505; Engl.Trans.: *J. Gen. Chem.* **1960**, 30, 524-528
66. S. Itoh, Y. Fukui, M. Ogino et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2788-2793
67. A. N. Grinev, Khun'Shchi-tszyun', A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, 32,1951-1957; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1962**, 32, 1931-1936
68. J. Thiele, F. Günther, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1906**, 349, 45-66
69. K. Kanematsu, S. Morita, S. Fukushima, E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5211-5215
70. D. J. Pointer, J. B. Wilford, O. J. R. Hodder, *J. Chem.Soc.* **1971**, B, 2009-2020
71. R. Gaertner, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6150-6153
72. A. H. Homeyer, V. H. Wallingford, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 798-801
73. A.N. Grinev, V. I. Shvedov, I. P. Sugrobova, *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 2298-2303; Engl. Trans.: *J. Gen.Chem .USSR* **1961**, 31, 2140-2145
74. A. N. Grinev, V. L. Florent'ev, V. I. Shevedov, A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30, 2133-2315; Engl. Trans.: *J. Gen. Chem.* **1960**, 30, 2291-2295
75. G. Domschke, *J. f. prakt. Chemie* **1966**, 32(4), 140-143
76. N. I. Mikerova, L. M. Alekseeva, E. K. Panisheva, Yu. N. Sheinker, V. G. Granik, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, 26, 274-278
77. Prof. Dr. W. Frank, Inst. für Anorg. Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
78. J.-L. Bernier, J.-F. Henichart, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4197-4198
79. Dr. G. Reiß, Inst. für Anorg. Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

80. *Organikum*, 20.Auflage, VEB deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1996**, 441
81. J. Cason, *Org. Reactions* **1948**, 4, 355
82. *Hagers Handbuch*, 5.Auflage, Springer Verlag **1993**, 7,40-42
83. A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, M. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P.Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Gray-Goodrich, H. Campbell, M. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757-766
84. P. G. Baraldi, D. Simoni, S. Manfredini, *Synthesis* **1983**, 902-903
85. J. Davoll, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3802-3811
86. H. Ogura, M. Sakaguchi, *Chem.Pharm.Bull.* **1973**, 21(9), 2014-2018
87. G. O. Dudek, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2691-2696
88. T. Sano et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 497-503
89. M. A. Sukari, J. M. Vernon, *Tetrahedron* **1983**, 39, 793-796
90. R. Möhlau, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 3376-3380
91. G. J. Jadhav, *J. Indian. Chem. Soc.* **1930**, 7, 669-676
92. A. N. Grinev, K. A. Sklobovskii, *Chem. Of. Heterocyclic Comp.* **1969**, 5, 79-81
93. W. Werner, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1755-1760
94. U. Kuckländer, U. Herweg-Wahl, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 7-10
95. L.Claisen, *Chem. Ber.* **1926**, 59, 144-153

## Danksagung

Lieben Dank an meinen Mann, meine Eltern, alle Freunde und Kollegen, die mir fachlich oder persönlich bei der Fertigstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden haben.

Vor allem möchte ich mich bei meinem Mann Peter bedanken, der mich und meine Computerfragen geduldig ertragen hat. Weiterhin danke ich besonders Frau Dr. Sabine Czwalinna und Herrn Philipp Türk für die Durchsicht des Manuskripts.

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Chemie danke ich herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit sowie die Anfertigung von Spektren und Analysen, insbesondere

Frau K. Christoph für die Aufnahme der IR-Spektren,

Frau G. Zerta für die Anfertigung der Elementaranalysen,

Herrn H. Jansen für die Aufnahme von Massenspektren,

Herrn H. Mathew für die Aufnahme von NMR-Spektren,

Herrn Dr. H. J. Hemmerling für die Hilfe in Nomenklaturfragen.

Frau Krystina Kuna danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Darstellung von Ausgangsverbindungen, aber auch für die vielen wertvollen Tipps und Hilfe bei kniffligen Aufgaben.

Frau Petra Stahlke danke ich ebenfalls für die tatkräftige Unterstützung bei der Darstellung von Ausgangsverbindungen.

Herren Dr. P. Tommes und R. Bürgel, Institut für Organische Chemie I der Heinrich-Heine-Universität, danke ich herzlich für die Anfertigung von Massenspektren.

Herren Prof. W. Frank und Dr. G. Reiß danke ich für die Aufnahme der Röntgenkristallstrukturen.

# Lebenslauf

Name: Anja Sippel, geb. Kleinhans

Geburtsdatum: 18. April 1969

Geburtsort: Lünen

Wohnort: 44894 Bochum, Zum Kühl 38

Eltern: Dieter Klaus Kleinhans  
Anneliese Kleinhans, geb. Niehues

Familienstand: seit Oktober 2001 verheiratet mit Hans-Peter Sippel

Schulbildung: 1975-1979 Kreyenfeld-Grundschule  
1979-1988 Lessing-Gymnasium Bochum

Schulabschluss: Abitur 1988

Ausbildung: 1988-1990 PTA-Lehranstalt Essen  
1990-1991 Praktikum in der Mohren-Apotheke Bochum

Abschluss: 1991 staatlich anerkannte PTA

Berufstätigkeit: 1991-1992 Arbeit als PTA in einer öffentlichen Apotheke

Studium: SS 1992- SS 1996 Studium der Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Pharmaziepraktikum: Oktober 1996-September 1997 Adler-Apotheke, Bochum

Pharmazeutische Prüfung: Dezember 1997

Approbation: Januar 1998

Beginn der vorliegenden

Arbeit: Oktober 1997

Assistententätigkeit: 01.10.1997-30.04.1998 als wissenschaftliche Hilfskraft  
01.05.1998-30.04.2002 als wissenschaftliche Angestellte am  
Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

