

**Synthese, Analytik und antimikrobielle Aktivität
von 4- und 10-(Indol-3-yl)-thieno[*b*]carbazolen**

Dissertation

zur Erlangung des
Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät I – Biowissenschaften –

der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg,

vorgelegt

von Herrn Marius Michael Seethaler

geb. am 19.06.1992 in Fulda

verteidigt am 08.11.2021

Gutachter 1:

Prof. Dr. Andreas Hilgeroth

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Wolfgang-Langenbeck-Str. 4, 06120 Halle (Saale)

Gutachter 2:

Prof. Dr. Peter Imming

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Kurt-Mothes-Str. 3, 06120 Halle (Saale)

Gutachter 3:

Prof. Dr. Michael Lalk

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Felix-Hausdorff-Str. 4, 17487 Greifswald

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich während meiner Promotion unterstützt haben und dadurch zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Hilgeroth, der mich mit diesem Thema betraut hat. In den vergangenen drei Jahren stand er mir als Ratgeber zur Seite und zeigte sich offen für neue Ideen und Anregungen. Das freie und eigenständige Arbeiten am Thema ermöglichte es mir, an meinen Aufgaben zu wachsen und mich persönlich weiter zu entwickeln.

Weiterhin möchte ich allen wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern der Fakultät danken, die mich bei der Analytik meiner Verbindungen unterstützt haben. Für die Anfertigung und Bereitstellung der NMR-Daten möchte Herrn Dr. Ströhl und seinen Mitarbeiterinnen Frau Senta Ludwig und Frau Yvonne Schiller danken. Frau Manuela Woigk danke ich besonders für die Erstellung der zahlreichen ESI-Massenspektren. Auch der Arbeitsgruppe um Herrn PD Dr. Matthias Schmidt gilt mein Dank für die Anfertigung der HPLC-Datensätze, die Erlaubnis, einige ihrer Geräte nutzen zu dürfen, und für die Unterstützung mit hilfreichen Ratschlägen. Dirk Stolzenhain, Torsten Schurig und Meister Uwe Jung-hans möchte ich dafür danken, dass sie mich mit Chemikalien, Glasgeräten und funktionstüchtigen Laborgeräten versorgt haben.

Weiterhin bedanke ich mich beim Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), dass ich einen Dienst im Rahmen des Forschungsprojekts „Entwicklung und physikochemische Charakterisierung neuartiger Pyruvatkinase-Inhibitoren“ leisten durfte. In diesem Zusammenhang ist auch PD Dr. Knut Ohlsen (Institut für molekulare Infektionsbiologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg) zu honorieren, der an diesem Projekt mitwirkte und für die Erarbeitung und Erstellung der biologischen Datensätze verantwortlich war.

Ein großer Dank gilt darüber hinaus den Mitarbeitern innerhalb der Arbeitsgruppe von Prof. Hilgeroth. Danke an euch, Nico Schade und Robin Gehrman, für die gemeinsame Zeit und die großartigen Momente während meiner Promotionszeit. Sowohl in wissenschaftlicher Hinsicht als auch als gute Freunde habt ihr mich beraten, motiviert und bestärkt. Daneben möchte ich auch Ansgar Opitz danken, der nicht nur im Labor, sondern auch als Grandmaster sein Können unter Beweis stellte. Den ehemaligen Mitarbeitern Mardia El-Sayed und Kerolos Ashraf soll hier ebenfalls Anerkennung gezollt werden, da sie mit ihren Arbeiten den Grundstein gelegt haben, auf den diese Dissertation aufbaut. Des Weiteren danke ich allen weiteren Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, die mich in den vergangenen drei Jahren begleitet haben.

Abschließend möchte ich meinen Eltern, meiner Familie und meiner engsten Vertrauten meinen Dank dafür aussprechen, dass ihr fortwährend an mich geglaubt und mich während meines Studiums und meiner Promotion unterstützt habt.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XIII
Abkürzungsverzeichnis	XIV
Theoretischer Teil.....	1
I. Einleitung	1
1. Entwicklung von Antibiotikaresistenzen.....	2
a) Antibiotikaklassen und Auftreten erster Resistenzen.....	2
b) Resistenzmechanismen	3
2. Antibiotikagebrauch in Deutschland, Europa, in den USA und weltweit	6
a) Humanmedizin	6
b) Veterinärmedizin.....	8
c) Agrarwesen.....	9
3. Resistenzlage bei nosokomialen Infektionen in Deutschland	10
4. Antibiotikaforschung und bakterielle Pyruvatkinase als neues Target.....	12
II. Zielsetzungen dieser Arbeit	14
III. Synthese	16
1. Reaktion von Indolen mit Phthaldialdehyd	16
a) Vorausgegangene Arbeiten	16
(1) Ausgangsreaktionen nach <i>Black et al.</i>	16
(2) Lösungsmittel- und Katalysatoreinfluss nach <i>Zou et al.</i>	17
(3) Alternative Herangehensweise durch <i>El-Sayed et al.</i> und <i>Ashraf et al.</i>	18
b) Reaktionsmechanismen.....	19
(1) Gemeinsamer Teilschritt (1 – 3): S _E Ar an das erste Indol	20
(2) Weiterer Verlauf der Reaktion zum Konstitutionsisomer vom Typ A	21
(aa) Zweiter Teilschritt (4 - 6): S _E Ar an das zweite Indol	21

(bb) Dritter Teilschritt (7 – 9): erneute S_EAr an einem der beiden Indole und Zyklisierung	21
(cc) Vierter Teilschritt (10 und 11): vollständige Aromatisierung	22
(3) Weiterer Verlauf der Reaktion zum Konstitutionsisomer vom Typ B	25
(aa) Zweiter Teilschritt (4 - 6): S_EAr an das zweite Indol	25
(bb) Dritter Teilschritt (7 – 9): erneute S_EAr an einem der beiden Indole und Zyklisierung	25
(cc) Vierter Teilschritt (10 und 11): vollständige Aromatisierung	25
2. Reaktion von Indolen mit 2,3-Thiophendicarboxaldehyd und 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyd	27
a) Reaktionsmechanismus zu den Konstitutionsisomeren A und A-invers	28
b) Reaktionsmechanismus zu den Konstitutionsisomeren B und B-invers	30
3. Anteile der Konstitutionsisomere in den Reaktionsgemischen	31
a) Reaktionen mit Phthaldialdehyd	32
b) Reaktionen mit 2,3-Thiophendicarboxaldehyd	32
c) Reaktionen mit 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyd	33
d) Auswirkung des Lösungsmittels und des Dialdehyden auf die Konstitutionsisomerie	34
4. Atropisomerie	35
5. Zusammenfassung	37
IV. NMR-Spektroskopie	38
1. Grundlagen	38
a) Lage (Resonanzfrequenz)	38
(1) Elektronendichte	39
(2) Anisotropie	39
(3) Sterische Effekte	39
b) Feinstruktur (Spin-Spin-Kopplung)	40
c) Linienbreite	42
d) Intensität	43
e) Zweidimensionale Spektren	44
2. Zuordnung der Signale	45

a) Protonen der NH-Gruppen und 2'-H des Indolgerüsts	45
b) Proton in ortho-Stellung zu Fluor	48
c) Proton in para-Position zum Indolgerüst.....	49
d) Protonen in ortho- und meta-Position zum Substituenten.....	49
(1) Zuordnung von 7'-H und 8-H.....	49
(2) Zuordnung von 6'-H und 7-H.....	50
(3) Zuordnung von 4'-H und 5-H.....	52
(4) Gruppierung und Ringsystem	52
3. Differenzierung der Konstitutionsisomere	53
a) Konstitution von Verbindung (61)	54
b) Konstitution von Verbindung (62).....	55
c) Konstitution von Verbindung (63)	56
d) Konstitution von Verbindung (64).....	57
4. Auswirkung der Konstitution auf die chemischen Verschiebungen.....	58
a) Signale der Stickstoff-Protonen	59
b) Singulett-Signale (10-H bzw. 4-H)	60
c) Signal des Protons in ortho-Stellung zu Fluor (3-H).....	62
d) Signal des Protons in ortho-Stellung zum Indol-Stickstoff (2'-H)	64
e) Signal von 5-H bzw. 9-H.....	64
f) Zusammenfassung	65
(1) Differenzierung zwischen Typ A und Typ B.....	65
(2) Differenzierung zwischen „normal“ und „invers“	66
5. Abgrenzung zu den anderen Verbindungsklassen und Substitutionsmustern	66
a) Nicht-fluorierte Thieno[b]carbazol-Derivate	66
b) Benzo[b]carbazol-Derivate	68
c) Substitution des Indols in Position 6	69
d) Substitution des Indols in Position 7	70
e) Unsubstituiertes Indol und Substitution mit OH und COOH	71
f) Substitution des Indols mit einer Benzyloxygruppe	73
6. Signalzuordnung beim Zwischenprodukt.....	75

a) Protonen der NH-Gruppen und Protonen in ortho-Stellung hierzu (2'-H).....	77
b) Weitere Protonen der Indolgerüste.....	78
c) Proton der Aldehydgruppe	78
d) Protonen der Methingruppe (Me-H) und des Thiophens (4-H)	79
e) Unterschiede zu den Zwischenprodukten (56) und (24)	80
f) Ergebnis	81
V. Bioanalytische Untersuchung und antibakterielle Aktivität	82
1. <i>In vitro</i> -Studien.....	82
a) Methode.....	82
b) Antibakterielle Aktivität	83
(1) Nicht-fluorierte Indolylthieno[<i>b</i>]carbazole.....	84
(aa) <i>S. aureus</i> USA300 LAC*	85
(bb) <i>E. faecalis</i> ATCC51299	86
(cc) <i>E. faecium</i> UL602570	87
(dd) <i>E. casseliflavus</i> Z700327	88
(ee) Vergleich mit Stoffmengenkonzentration	89
(2) Fluorierte Indolylthieno[<i>b</i>]carbazole	90
(3) Indolylbenzo[<i>b</i>]carbazole	93
(4) Ergebnis	94
2. <i>In vivo</i> -Studien	95
a) Methode.....	96
b) Antibakterielle Aktivität der Thieno[<i>b</i>]carbazole	96
VI. Zusammenfassung und Ausblick	98
Experimenteller Teil.....	101
I. Chemikalien, Geräte und Methoden	102
1. Chemikalien.....	102
a) Dialdehyde	102
b) Indole	102
c) Lösungsmittel.....	103
d) Weitere Chemikalien.....	103

2. Geräte und Methoden	104
a) Allgemeine Geräte und Methoden der Synthese	104
(1) Waagen	104
(2) Ultraschallbad	104
(3) Magnetrührplatte.....	105
(4) Ausfällung.....	105
(5) Filtration mit Glasfilternutsche und Membranvakuumpumpe.....	105
(6) Extraktion	105
(7) Trocknung des Reaktionsgemisches.....	105
(8) Filtration mit Papierfilter	106
(9) Vakuumrotationsverdampfer und Wasserbad.....	106
(10) Trocknung der Endverbindungen	106
b) Chromatographische Methoden	106
(1) Schwerkraftsäulenchromatographie.....	106
(2) Dünnschichtchromatographie (DC).....	107
(3) Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)	108
c) Massenspektrometrie (MS)	109
(1) Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI)	109
(2) Elektronen-Spray-Ionisation (ESI)	109
(3) Hochauflösende Massenspektrometrie mit Elektronen-Spray- Ionisation (HRMS/ESI).....	109
d) Kernresonanzspektroskopie (NMR).....	110
(1) ¹ H-NMR.....	110
(2) ¹³ C-NMR.....	111
(3) Weitere Spektren	112
e) Bestimmung des Schmelzbereichs	112
II. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	113
1. AAV1 – Synthese der Benzo-, Thieno- und Fluorothienocarbazol-Derivate.....	113
2. AAV2 – Synthese mit Indolcarbonsäuren als Edukt	113
III. Verbindungsmonografien	114
1. Verbindungen mit Benzocarbazol-Grundkörper (1 – 9).....	115

2. Verbindungen mit Thienocarbazol-Grundkörper (10 – 44)	126
3. Verbindungen mit fluoriertem Thienocarbazol-Grundkörper (45 – 73).....	162
Literaturverzeichnis	191
Anhang	206
I. Verbindungen mit Benzocarbazol-Grundkörper (1 – 9).....	207
II. Verbindungen mit Thienocarbazol-Grundkörper (10 – 44).....	218
III. Verbindungen mit fluoriertem Thienocarbazol-Grundkörper (45 – 73).....	254
Ehrenwörtliche Erklärung	A
Lebenslauf und Publikation	B

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bisindolylalkaloide aus <i>T. pachastrelloides</i> mit inhibitorischer Aktivität gegen die MRSA-PK	13
Abbildung 2: Variation der Syntheseprodukte	14
Abbildung 3: Reaktionen von Indol mit Phthaldialdehyd im Verhältnis 2:1 nach <i>Black et al.</i>	17
Abbildung 4: Reaktion von Indolderivaten mit aliphatischen Dialdehyden im Verhältnis 3:1 nach <i>El-Sayed et al.</i> zu Bisindolyl-substituierten Cycloalkan-anellierten Indolen.....	18
Abbildung 5: Reaktion von unsubstituierten bzw. monosubstituierten Indolen mit Phthaldialdehyd im Verhältnis 2:1 nach <i>Ashraf et al.</i>	19
Abbildung 6: Mesomere Grenzformeln des Indols und Zentren für einen elektrophilen Angriff.....	20
Abbildung 7: Mögliche Folgereaktionen einer Trisindolverbindung.....	23
Abbildung 8: Hypothetische Reaktion von Indol mit Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1,3-dicarboxaldehyd im Verhältnis 2:1	23
Abbildung 9: Postulierter Reaktionsmechanismus für das Konstitutionsisomer vom Typ A	24
Abbildung 10: Postulierter Reaktionsmechanismus für das Konstitutionsisomer vom Typ B	26
Abbildung 11: Reaktion von nicht bzw. monosubstituiertem Indol mit 2,3-Thiophendicarboxaldehyd (oberes Muster) bzw. 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyd (unteres Muster)	27
Abbildung 12: Isolierte Zwischenprodukte ZA-2	28
Abbildung 13: Reaktionsmechanismus zum Konstitutionsisomer A	29
Abbildung 14: Zwischenprodukte und Endverbindung bei der Reaktion zum Konstitutionsisomer A-invers	30
Abbildung 15: Reaktion zum Konstitutionsisomer B	31
Abbildung 16: Festlegung der absoluten Konfiguration von Atropisomeren	36
Abbildung 17: Atropisomere von Verbindung (61)	36
Abbildung 18: Anisotropiekegel und Effekt auf die chemische Verschiebung bei Doppelbindungen und im Aromaten.....	39
Abbildung 19: Sterischer Effekt bei Phenanthren	40
Abbildung 20: Aufspaltung des Methyl- (blau) und Methylen-Signals (schwarz) beruhend auf den Spin-Einstellungen der koppelnden Protonen der jeweiligen Nachbargruppe	40
Abbildung 21: Kopplungsmuster des A-Teils eines AMX-Spektrums	41
Abbildung 22: Dacheffekt, da beide Signale ca. 80 Hz und damit weniger als das 10fache von $J \approx 8.5$ Hz auseinander liegen (Aufnahme in DMSO-D ₆ , bei 400 MHz)	42
Abbildung 23: Verbindung (61)	45
Abbildung 24: ¹ H-NMR-Spektrum der Verbindung (61) (DMSO-D ₆ , 400 MHz)	45
Abbildung 25: Zuordnung der aromatischen Signale zu den Protonen in Verbindung (61) und Kopplungskonstanten (¹ H, DMSO-D ₆ , 400 MHz)	46

Abbildung 26: NOESY-Spektrum der Verbindung (61), Kreuzsignale der NH-Protonen (DMSO-D6, 400 MHz)	47
Abbildung 27: COSY-Spektrum der Verbindung (61), Kreuzsignale der NH-Protonen (DMSO-D6, 400 MHz)	48
Abbildung 28: Dacheffekt bei Verbindung (61) (¹ H, DMSO-D6, 400 MHz).....	50
Abbildung 29: NOESY-Spektrum der Verbindung (61), Kopplungsmuster der Protonen der Dreiergruppen (DMSO-D6, 400 MHz)	51
Abbildung 30: COSY-Spektrum der Verbindung (61), Kopplungsmuster der Protonen der Dreiergruppen (DMSO-D6, 400 MHz)	52
Abbildung 31: Konstitutionsisomere der Verbindungen (61) bis (64), rot: Stellung des Indols, blau: Stellung des Thiophens	53
Abbildung 32: NOESY-Spektrum der Verbindung (61), Kreuzsignale von 2'-H (DMSO-D6, 400 MHz)	54
Abbildung 33: Verbindung (62).....	55
Abbildung 34: NOESY-Spektrum der Verbindung (62), Kreuzsignale von 2'-H und 4-H (DMSO-D6, 400 MHz)	55
Abbildung 35: Verbindung (63).....	56
Abbildung 36: NOESY-Spektrum der Verbindung (63), Kreuzsignale von 4-H und 2'-H (DMSO-D6, 400 MHz)	56
Abbildung 37: Verbindung (64).....	57
Abbildung 38: NOESY-Spektrum der Verbindung (64), Kreuzsignale von 10-H und 2'-H (DMSO-D6, 400 MHz)	57
Abbildung 39: ¹ H-NMR-Spektren der Verbindungen (61) – (64) (DMSO-D6, 400 MHz)	58
Abbildung 40: Chemische Verschiebungen von N H (1H, DMSO-D6, 400 MHz).....	59
Abbildung 41: Chemische Verschiebungen von N'-H (¹ H-NMR, DMSO-D6, 400 MHz)	60
Abbildung 42: Chemische Verschiebungen von 4-H und 10-H (¹ H, DMSO-D6, 400 MHz)	61
Abbildung 43: Mesomere Grenzformeln der Verbindung (61).....	61
Abbildung 44: Chemische Verschiebungen von 5-H und 8-H (¹ H, DMSO-D6, 400 MHz)	62
Abbildung 45: Chemische Verschiebungen von 3-H (¹ H, DMSO-D6, 400 MHz)	63
Abbildung 46: Ausrichtung der sterischen Protonen 5-H und N-H	63
Abbildung 47: Chemische Verschiebungen von 2'-H (¹ H, DMSO-D6, 400 MHz).....	64
Abbildung 48: Chemische Verschiebungen von 5-H bzw. 9-H (¹ H, DMSO-D6, 400 MHz)	65
Abbildung 49: Dacheffekt zwischen 2-H und 3-H und Kopplungen zwischen 2-H, 3-H und 10-H (blau) (Verbindung (39), ¹ H, DMSO-D6, 400 MHz)	67
Abbildung 50: Dacheffekt und Kopplungen zwischen 7 H bis 10 H (blau) (Verbindung (3), ¹ H, DMSO-D6, 400 MHz).....	68
Abbildung 51: Änderung der Signale der substituierten Ringe (blau/rot) (¹ H, DMSO-D6, 400 MHz) 69	

Abbildung 52: Signalaufspaltung bei Substitution in Pos. 7 (Verbindung (12), ^1H , DMSO-D6, 400 MHz)	70
Abbildung 53: Signalaufspaltung bei unsubstituiertem Indol (Verbindung (45), ^1H , DMSO-D6, 500 MHz)	71
Abbildung 54: Kreuzsignale der Hydroxylprotonen mit ihren Nachbarprotonen (Verbindung (51), NOESY, DMSO-D6, 400 MHz)	72
Abbildung 55: Signale der Methylen- und Phenylprotonen (^1H , DMSO-D6, 400 MHz)	73
Abbildung 56: Ausrichtung der Methylenprotonen zu den aromatischen Gerüsten in Verbindung (41)	74
Abbildung 57: Kreuzsignale der Methylengruppen (Verbindung (41), NOESY, DMSO-D6, 400 MHz)	75
Abbildung 58: Verbindung (65) als Zwischenprodukt ZA-2 zu A (links), nicht isoliertes Zwischenprodukt ZAi-2 zu A-invers (Mitte); nicht isoliertes Zwischenprodukt ZB zu B und B-invers (rechts).....	76
Abbildung 59: Signalzuordnung von Verbindung (65) (^1H , DMSO-D6, 400 MHz)	76
Abbildung 60: Kreuzsignale von Verbindung (65) in COSY- (links) und NOESY-Spektrum (rechts) (DMSO-D6, 400 MHz)	77
Abbildung 61: Kreuzsignale von Ald-H im NOESY-Spektrum von Verbindung (65) (DMSO-D6, 400 MHz)	79
Abbildung 62: Kreuzsignale von Me-H und 4-H im COSY- (oben) und NOESY-Spektrum (unten) (Verbindung (65), DMSO-D6, 400 MHz).....	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antibiotikaklassen mit Vertretern sortiert nach Wirkmechanismus.....	2
Tabelle 2: Potenzielle, Antibiotika-spezifische Resistenzmechanismen bei <i>S. aureus</i>	6
Tabelle 3: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen gemäß dem EUCAST-System ...	11
Tabelle 4: Verhältnisse der Konstitutionsisomere der Indolylbenzo[<i>b</i>]carbazole.....	32
Tabelle 5: Verhältnisse der Konstitutionsisomere der nicht-fluorierten Indolylthieno[<i>b</i>]carbazolen ...	32
Tabelle 6: Verhältnisse der Konstitutionsisomere der fluorierten Indolylthieno[<i>b</i>]carbazole	33
Tabelle 7: Mindesthemmkonzentrationen in µg/mL der nicht-fluorierten Indolylthieno[<i>b</i>]carbazole..	84
Tabelle 8: Mindesthemmkonzentrationen in µmol/mL der nicht-fluorierten Indolylthieno[<i>b</i>]carbazole	89
Tabelle 9: Mindesthemmkonzentrationen in µg/mL der fluorierten Indolylthieno[<i>b</i>]carbazole.....	90
Tabelle 10: Mindesthemmkonzentrationen in µmol/mL der fluorierten Indolylthieno[<i>b</i>]carbazole.....	92
Tabelle 11: Mindesthemmkonzentrationen in µg/mL und µmol/mL der Indolylbenzo[<i>b</i>]carbazole	93
Tabelle 12: Übersicht der wirksamsten Verbindungen	94

Abkürzungsverzeichnis

ABC	engl. <i>ATP binding cassette</i>
AcOH	Eisessig (approx. 100 % Essigsäure)
APCI	Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (engl. <i>atmospheric pressure chemical ionization</i>)
ATP	Adenosintriphosphat
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i>
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
DDD	definierte Tagesdosen (engl. <i>defined daily doses</i>)
δ	chemische Verschiebung
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> ₆	deutertes Dimethylsulfoxid
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecialis</i>	<i>Enterococcus faecialis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
ESI	Elektrosprayionisation
h	Stunde (lat. <i>hora</i>)
Hz	Hertz
HGT	Horizontaler Gentransfer
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie (engl. <i>high performance liquid chromatography</i>)
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (engl. <i>high resolution mass spectrometry</i>)
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KBE	Kolonien bildende Einheiten
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungs-Verhältnis
MATE	engl. <i>multidrug and toxic compound extrusion</i>
MeOH	Methanol
MFS	engl. <i>major facilitator superfamily</i>
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MIC	= MHK (engl. <i>minimal inhibitory concentration</i>)
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie

MSSA	Methicillin-sensitiver <i>Staphylococcus aureus</i>
n.b.	nicht berechnet
NI	nosokomiale Infektion
NMR	Kernspinresonanz (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PCU	engl. <i>population correction unit</i>
PBS	Phosphat gepufferte Saltzlösung (engl. <i>phosphate buffered saline</i>)
PK	Pyruvatkinase
Pos.	Position
ppm	Teile pro eine Millionen Teile (engl. <i>parts per million</i>)
RND	engl. <i>resistance-nodulation-cell deivision</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
S _E Ar	elektrophile Substitution am Aromaten
sept	Septett
SMR	engl. <i>small multidrug resistance</i>
t	Triplett
td	Triplett vom Dublett
V/V	Volumen-Verhältnis
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation, engl. <i>World Health Organization</i>

Theoretischer Teil

I. Einleitung

„Wer heute nicht handelt, kann morgen nicht mehr heilen!“

Mit diesem Leitsatz erhob die World Health Organization (WHO) den Kampf gegen die weltweit zunehmenden Antibiotikaresistenzen und die davon ausgehenden Gefahren zur Agenda des Weltgesundheitstages 2011.¹ Im Mai 2015 rief die WHO den „Globalen Aktionsplan gegen antimikrobielle Resistenzen“ ins Leben, dem der sog. One-Health-Ansatz zugrunde liegt:

Darin wird zunächst festgestellt, dass die Gesundheit von Mensch und Tier durch pathogene Bakterienstämme aus der Umwelt bedroht wird.² Diese Bakterien werden zwischen und innerhalb der Spezies oder durch den Kontakt mit Lebensmitteln, durch die Nutzung von Wasser oder über die Luft verbreitet.³ Der gegenwärtige, massive Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin, in der Nutztierhaltung und im Nahrungsmittelanbau befördert allerdings die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen unter den Bakterien.⁴ Bei fortschreitender Resistenzentwicklung lassen sich Krankheiten nur noch eingeschränkt oder gar nicht mehr behandeln.⁵ Damit wirken sich Antibiotikaresistenzen mittelbar bedrohend auf die Lebensgrundlagen von Mensch und Tier aus. Die Problematik verschärft sich weiterhin dadurch, dass sich die Menschheit global weiter fortschreitend vernetzt: Flugreisen und Handel über Ländergrenzen hinweg begünstigen die weltweite Verbreitung resistenter Keime, sodass jeder Einzelne durch den Miss- und Fehlgebrauch von Antibiotika indirekt beeinträchtigt wird.⁶ Daher ist es nach dem „One-Health“-Ansatz erforderlich, dass alle Beteiligten aus allen relevanten Sektoren sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene zusammenarbeiten und sich bezüglich Informationen und Fachkenntnissen austauschen, um die Wirksamkeit von lebensverlängernden, antimikrobiellen Medikamenten zu bewahren.⁷

Um dieses Ziel zu erreichen, sind laut dem Aktionsplan der WHO die folgenden fünf strategischen Vorgaben umzusetzen:

1. das Bewusstsein und das Verständnis in Bezug auf antimikrobielle Resistenzen ist durch öffentliche Aufklärung, Bildung und Schulung zu erhöhen;
2. das auf Evidenz basierende Wissen über Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen ist durch Überwachung und Forschung auszubauen;
3. das Auftreten von Infektionen ist durch effektive Hygiene und Infektionsschutzmaßnahmen zu vermindern;
4. der Antibiotikagebrauch bei Mensch und Tier ist zu optimieren;
5. die Investitionen in neue antimikrobielle Wirkstoffe, diagnostische Instrumente und Impfungen sind zu erhöhen.⁸

Mit der Weiterentwicklung der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ verabschiedete auch die deutsche Bundesregierung im Jahr 2015 einen eigenen nationalen Aktionsplan.⁹ Seitdem werden auf nationaler und internationaler Ebene verschiedene Projekte gefördert und Monitoring- und

Surveillance-Systeme eingeführt, um die Erkenntnislage bezüglich der Übertragung und Verbreitung von resistenten Keimen zwischen Mensch und Tier zu verbessern.¹⁰

1. Entwicklung von Antibiotikaresistenzen

Seit der kommerziellen Einführung der Penicilline in den 1940er Jahren konnten Millionen von Menschenleben durch die Behandlung ernsthafter, bakterieller Infektionen mit Antibiotika gerettet werden.¹¹ Doch zugleich stellt der Einsatz von Antibiotika auch den Hauptgrund für das Anwachsen von Resistenzen dar.¹² Wird eine erkrankte Person mit einem Antibiotikum behandelt, so tötet das Antibiotikum ausschließlich die darauf sensitiven Bakterien ab. Es verbleiben hingegen die resistenten Bakterien, die sich dann ungehindert und konkurrenzlos reproduzieren können.¹³

Grundsätzlich handelt es sich bei der Antibiotikaresistenz um ein natürliches Phänomen. Einige Resistenzen wie z.B. eine verminderte Permeabilität für bestimmte Wirkstoffe können dabei aufgrund der natürlichen Beschaffenheit der Bakterienart bereits „angeboren“ sein.¹⁴ Andere Resistenzen werden durch Spontanmutationen im Erbgut des Individuums erworben und können dann einerseits im Rahmen der Zellteilung an die Tochterzellen weitervererbt (vertikaler Gentransfer) und andererseits auf andere, nicht notwendigerweise artverwandte Bakterien durch horizontalen Gentransfer übertragen werden.¹⁵ Der horizontale Gentransfer erfolgt über die Mechanismen der Transformation, der Konjugation und der Transduktion.¹⁶ Der konstante und zugleich übermäßige Einsatz von Antibiotika befördert jedoch diese in geringem Umfang vorhandene, natürliche Resistenzentwicklung in erheblicher Weise und sollte daher durch eine sachgemäße Anwendung vermieden werden.¹⁷

a) Antibiotikaklassen und Auftreten erster Resistenzen

Für die therapeutische Anwendung steht eine Vielzahl an Antibiotika zur Verfügung. Diese können nach ihrem Wirkmechanismus in die folgenden Gruppen eingeteilt werden: Inhibitoren der Zellwandsynthese, Membranpotential depolarisierende Verbindungen, Inhibitoren der Proteinbiosynthese, Inhibitoren der Nukleinsäuresynthese und Inhibitoren von Stoffwechselwegen.¹⁸ Eine Übersicht zu den wichtigsten Klassen ist in Tabelle 1 dargelegt.

Tabelle 1: Antibiotikaklassen mit Vertretern sortiert nach Wirkmechanismus

Wirkmechanismus	Antibiotikaklassen
Inhibition der Zellwandsynthese	β-Lactame - Penicilline (Ampicillin, Oxacillin) - Cephalosporine (Cefuroxim) - Carbapeneme (Imipenem) - Monobactame (Aztreonam)
Depolarisation der Zellmembran	Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin)
Inhibition der Proteinbiosynthese	Lipopeptide (Daptomycin) Bindung an die 30S-Untereinheit des Ribosoms - Aminoglykoside (Streptomycin)

	- Tetracykline (Doxycyclin, Tigecyclin)
	Bindung an die 50S-Untereinheit des Ribosoms
	- Chloramphenicol
	- Lincosamide (Clindamycin)
	- Makrolide (Erythromycin, Azithromycin)
	- Oxazolidinone (Linezolid)
	- Streptogramine
Inhibition der Nukleinsäuresynthese	Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Moxifloxacin)
Inhibition von Stoffwechselwegen	Sulfonamide (Sulfamethoxazol)
	Trimethoprim

Quelle: *Reygaert*, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (484).

Obwohl die benannten Antibiotikaklassen ein breites Spektrum an Angriffspunkten abdecken, konnten Bakterien innerhalb kurzer Zeit Resistenzmechanismen gegen die Wirkstoffe ausbilden. Bereits seit Beginn ihrer Nutzung für die allgemeine Bevölkerung wird auf die Möglichkeiten des Übergebrauchs und Fehlgebrauchs von Antibiotika hingewiesen. So warnte im Jahr 1945 der Wissenschaftler und Entdecker des Penicillins Alexander Fleming davor, dass mit dem Zugriff der Öffentlichkeit auf antimikrobielle Wirkstoffe eine Ära der missbräuchlichen Verwendung einsetzen werde.¹⁹ Auch wenn es einige Zeit benötigt, bis resistente Keime in einem die Behandlungsoptionen einschränkenden Maß anteilig vorhanden sind, so können jedoch regelmäßig nach kurzer Anwendungszeit erste, gegen das entsprechende Antibiotikum resistente Vertreter festgestellt werden, die den zukünftigen Therapieerfolg gefährden.^{20,21}

Bezüglich des Penicillins wurde eine erste Resistenz bereits vor Marktzulassung bei bestimmten Staphylokokken entdeckt, da Penicillin schon im Vorfeld limitiert zur Anwendung gekommen war.²² Selbst gegen die wirksamsten und neuesten Entwicklungen der Antibiotikaforschung tauchten nach und nach resistente Stämme auf. Im Falle des im Jahr 1972 gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Keime (MRSA) eingeführten Glykopeptids Vancomycin war es außerordentlich schwierig gewesen, eine Resistenz im Labor zu induzieren, sodass man davon ausging, dass ein Auftreten in der klinischen Praxis absolut unwahrscheinlich wäre.²³ Bis in die späten 1980er hatte man uneingeschränktes Vertrauen in die Wirksamkeit von Vancomycin, solange man es als Mittel der letzten Wahl einsetzen würde.²⁴ Mittlerweile stellen jedoch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) ein ernstzunehmendes Problem in der medikamentösen Therapie dar.²⁵ Auch bei *Staphylococcus (S.) aureus* Stämmen traten mit der Zeit Vancomycin-resistente Vertreter auf.

b) Resistenzmechanismen

Resistenzmechanismen von Bakterien können in vier Hauptkategorien unterteilt werden: (1) Begrenzung der Wirkstoffaufnahme in die Zelle; (2) Modifizierung des Angriffsortes eines Wirkstoffes; (3) Inaktivierung des Wirkstoffes; (4) Ausschleusung des Wirkstoffes.²⁶

(1) Die Begrenzung der Wirkstoffaufnahme in die Bakterienzelle wird unter anderem durch eine komplexere Zellbarriere erreicht.²⁷ So können größere antibiotische Wirkstoffe wie Aminoglykoside und Lipopeptide die äußere, aus Lipopolysacchariden bestehende Zellmembran von gramnegativen Bakterien nicht durchdringen.²⁸ Doch auch bei einigen grampositiven Keimen wie *S. aureus* haben sich vor wenigen Jahren Stämme mit einer mittelstarken Resistenz gegen Vancomycin entwickeln können. Diese als VISA (engl. *Vancomycin-intermediate S. aureus*) bezeichneten Stämme verfügen über eine verdickte Zellwand, die die Passage von Vancomycin erschwert.²⁹ Manche Bakterien besitzen Poren in ihren Membranen, die der Aufnahme von Nährstoffen dienen, aber auch von hydrophilen Antibiotika genutzt werden. Die Wirkstoffaufnahme in die bakterielle Zelle kann durch eine verminderte Ausbildung der Poren und durch eine mutationsbedingte Änderung der Selektivität des Kanals reduziert werden.³⁰ Darüber hinaus bilden einige Bakterien Biofilme aus, welche die für eine antibiotische Wirkung notwendigen Konzentrationen anheben und zusätzlich die Übertragung antimikrobieller Resistenz auf andere Bakterien erleichtern.³¹

(2) Die Modifizierung der Zielstruktur eines Antibiotikums kann zum einen dadurch erfolgen, dass die Zielstruktur im Überschuss exprimiert wird. Dieser Mechanismus wird beispielsweise im Falle der Transpeptidasen genutzt. Bakterien benötigen Transpeptidasen, um ihre Zellwand zu verknüpfen. Die Transpeptidasen werden auch als Penicillin-bindende Proteine (PBP) bezeichnet. In der antibiotischen Therapie werden β -Lactame eingesetzt, die durch Inaktivierung der PBP den Aufbau der Zellwand verhindern sollen. Im Falle einer Überexpression an PBP werden alle β -Lactam-Moleküle von den PBP gebunden und dabei auch selbst inaktiviert. Die verbliebenen PBP können jedoch weiterhin in ihrer Funktion als Transpeptidasen die Peptidoglykane in der Zellwand verknüpfen.³²

Zum anderen kann durch Veränderung der Zielstruktur die Fähigkeit des Wirkstoffes, an die entsprechende Struktur zu binden, vermindert oder völlig aufgehoben werden. Diese Modifikation tritt beispielsweise in Form des PBP2a bei *S. aureus* durch das Resistenzgen *mecA* auf.³³ Im Gegensatz zu den Penicillinen schirmt Vancomycin das Edukt der PBP-Transpeptidasen ab, indem es an das Dipeptid D-Ala-D-Ala bindet. Die von *Enterococcus subspecies (ssp.)* und *S. aureus* erwerbbaeren *van*-Gene bewirken eine Veränderung der Dipeptid-Struktur, sodass Vancomycin nicht mehr binden kann.³⁴

(3) Die Inaktivierung des Wirkstoffes kann auf zwei Arten erfolgen. Der Wirkstoff kann einerseits direkt abgebaut werden. So vermittelt beispielsweise die β -Lactamase die Hydrolyse der β -Lactame.³⁵ Andererseits kann der Wirkstoff auch modifiziert und damit inaktiv gegenüber der Zielstruktur werden. Eine Modifizierung wird insbesondere möglich, wenn der Wirkstoff über Hydroxyl- und Aminogruppen verfügt. So können beispielsweise Aminoglykoside durch Acetyltransferasen, Phosphotransferasen und Nucleotidyltransferasen inaktiviert werden.³⁶

(4) Bei der Ausschleusung von Antibiotika aus der Bakterienzelle kommen MDR (engl. *multi drug resistance*)-Effluxpumpen zum Einsatz. Diese können nach strukturellem Aufbau und verwendeter Energiequelle in fünf Hauptfamilien unterschieden werden: ABC-Transporter (engl. *ATP binding cassette*), MATE (engl. *multidrug and toxic compound extrusion*), SMR (engl. *small multidrug re-*

sistance), MFS (engl. *major facilitator superfamily*), RND (engl. *resistance-nodulation-cell division*).³⁷ Grundsätzlich liegen die für die Effluxpumpen codierenden Gene auf dem bakteriellen Chromosom. Teilweise sind die entsprechenden Gene aber auch auf Plasmiden mobilisiert und können dadurch leicht zwischen Bakterien übertragen werden.³⁸ Einige Pumpen werden grundständig exprimiert, andere werden nur bei Vorliegen bestimmter Umweltbedingungen oder bei Anwesenheit eines bestimmten Substrates induziert bzw. im Überschuss exprimiert.³⁹ In gramnegativen Bakterien sind grundsätzlich alle fünf Familien vertreten, während in grampositiven Bakterien bisher vor allem Pumpen aus der MFS-Familie beschrieben worden sind.⁴⁰

ABC-Transporter gewinnen ihre Energie aus der Hydrolyse von ATP.⁴¹ Bezüglich der Ausschleusung von Antibiotika sind bisher sowohl bei grampositiven als auch bei gramnegativen Bakterien nur wenige ABC-Transporter dokumentiert worden.⁴² Bei *Enterococcus (E.) faecalis* ist beispielsweise ein ABC-Transporter gefunden worden, der Fluorchinolone und Tetrazykline ausschleusen kann.⁴³ Effluxpumpen der MATE-Familie nutzen das elektrochemische Potential von Natrium aus und verwenden den Na⁺-Gradienten über der Zellmembran als Energiequelle.⁴⁴ Hauptsächlich schleusen sie Fluorchinolone aus der Zelle, aber auch Aminoglykoside werden mit Hilfe bestimmter MATE-Effluxpumpen aus dem Zellinneren transportiert.⁴⁵ Die SMR-Pumpen nutzen Protonen als Antriebskraft. Neben dem Transport von lipophilen und zumeist kationischen Substanzen schleusen die Vertreter der SMR-Familie vornehmlich Antibiotika der Klassen β -Lactame, Dihydrofolat-Inhibitoren und Aminoglykoside aus der Zelle.⁴⁶ MFS-Effluxpumpen sind Antiporter, welche die Arzneistoffe gegen Protonen ausschleusen.⁴⁷ Das Spektrum an MFS-Effluxpumpen ist sehr umfangreich: So werden bei *S. aureus* Linezolid, Erythromycin, Chloramphenicol, Trimethoprim und Fusidinsäure mit Hilfe der Variante LmrS aus dem Zelle entfernt. Die Variante Tet(38) ist hingegen für das Ausbringen von Tetrazyklinen zuständig. *Escherichia (E.) coli* vermag mit dem Subtyp MdfA die Antibiotikaklassen der Fluorchinolone, Makrolide und Tetracycline sowie Chloramphenicol auszuschleusen.⁴⁸ Effluxpumpen der RND-Familie sind dreiteilig aufgebaut und können dadurch Stoffe einerseits über die innere Membran und andererseits sogar über die äußere Membran transportierten.⁴⁹ Damit befreien sie auch den periplasmatischen Raum von unerwünschten Fremdstoffen.⁵⁰ RND-Pumpen stellen Antiporter dar, die Protonen in die Zelle aufnehmen, um den Stoff auszuschleusen.⁵¹ Auch die RND-Pumpen sind für eine Vielzahl von Antibiotikaklassen zuständig: So schleusen die Varianten MexCD-OprJ und MexEF-OprN unter anderem Fluorchinolone, Tetrazykline, Chloramphenicol und einige β -Lactame aus *Pseudomonas (P.) aeruginosa*.⁵² Die Variante AcrAB-TolC-Pumpe ist in *E. coli* in ähnlichem Ausmaß für die Ausschleusung von Chloramphenicol, lipophilen β -Lactamen, Fluorchinolonen, Tetrazyklinen und Rifampicin verantwortlich.⁵³

Die Beispiele verdeutlichen, dass den Bakterien ein breites Arsenal an Resistenzmechanismen zur Verfügung steht, um sich gegen Antibiotika zur Wehr zu setzen. Tabelle 2 zeigt die Resistenzmechanismen, die bei *S. aureus* auftreten können. MRSA-Keime verfügen über eine Auswahl der angegebenen Resistenzen, aber nicht über alle. Dennoch besteht die Gefahr, dass sich in Zukunft noch weitere Re-

sistenzen bei bereits gegen bestimmte Antibiotika immunen Keimen entwickeln. Dadurch wäre eine Therapie mit Antibiotika bei Infektionen mit diesen Keimen nicht mehr möglich. Stattdessen müsste man sich allein auf das Immunsystem des Patienten verlassen. Es wird davon ausgegangen, dass die Sterblichkeitsrate bei einer Infektion mit MRSA um den Faktor 2 bis 3 höher liegt, als bei einer Infektion mit *S. aureus* ohne Multiresistenz.⁵⁴

Tabelle 2: Potenzielle, Antibiotika-spezifische Resistenzmechanismen bei *S. aureus*

Resistenzmechanismus	Antibiotikaklasse
Hemmung der Aufnahme	Glykopeptide
Modifizierung der Zielstruktur	β-Lactame
	Glykopeptide
	Lipopeptide
	Aminoglykoside
	Makrolide
	Lincosamide
	Oxazolidinone
	Streptogramine
	Fluorchinolone
	Inhibitoren des Folsäurestoffwechsels
Inaktivierung des Wirkstoffes	β-Lactame
	Chloramphenicol
Ausschleusung des Wirkstoffes	Tetrazykline
	Fluorchinolone

Quelle: *Reygaert*, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (496).

2. Antibiotikagebrauch in Deutschland, Europa, in den USA und weltweit

a) Humanmedizin

In Deutschland werden jährlich schätzungsweise 600 bis 700 t Antibiotika im Bereich der Humanmedizin verschrieben.⁵⁵ Bei rund 83 Mio. Einwohnern entspricht dies einem Pro-Kopf-Verbrauch von 7.2 bis 8.4 g Antibiotika pro Jahr. Im Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2018 sank dabei die Verordnungsrates (Antibiotikaverordnungen pro 1,000 Einwohner und Tag) um 21 % und die Verordnungsdichte (definierte Tagesdosen (engl. *defined daily doses*, DDD) pro 1,000 Einwohner und Tag) um 16 %.⁵⁶ Der Antibiotikagebrauch unterscheidet sich regional in erheblichem Umfang: so sind Verschreibungen in Westdeutschland signifikant häufiger als in den neuen Bundesländern oder im Süden Deutschlands. Im Saarland war die Verordnungsrates im Jahr 2018 beinahe doppelt so hoch (1.8-fach) wie in Brandenburg, dem Bundesland mit der niedrigsten Verordnungsrates.⁵⁷

Im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) werden im Schnitt 21.8 DDD/1,000 Einwohner/Tag außerhalb von Krankenhäusern verschrieben (Stand 2017). Eine signifikante Verringerung im Vergleich zu den vorangegangenen Jahren hat nicht stattgefunden.⁵⁸ Auch in Europa zeigen sich erhebliche, regionale Unterschiede. Deutschland liegt mit 13.7 DDD/1,000 Einwohner/Tag deutlich unter dem Durchschnittswert. Den geringsten Verbrauch zeigen die Niederlande mit 10.1 DDD/1,000 Einwohner/Tag. Die höchste Verordnungsdichte weist Spanien mit 32.0 DDD/1,000 Einwohner/Tag auf.⁵⁹

In den USA beträgt die Verordnungsrate 836 Antibiotikaverordnungen pro 1,000 Einwohner und Jahr (Stand 2016).⁶⁰ Die Verordnungsdichte bemisst sich auf ungefähr 27 DDD/1,000 Einwohner/Tag (Stand 2015) und ist damit in etwa so hoch wie in Italien im Vergleichszeitraum.⁶¹ Der Verbrauch an Antibiotika ist zwischen den Jahren 2011 und 2016 lediglich um 5 % gesunken, nachdem die Anzahl der Verschreibungen zunächst gestiegen war.⁶² Auch in den USA zeigen sich erhebliche regionale Unterschiede: Die Verordnungsdichte ist im Westen deutlich niedriger als im Rest des Landes. Der größte Unterschied besteht zwischen den Staaten Kentucky und Alaska. Hiernach wird in Kentucky die 2.5-fache Menge an Antibiotika im Vergleich zu Alaska verordnet.^{63,64}

Weltweit hat sich der Antibiotikakonsum in den Jahren 2000 bis 2015 stark erhöht. So ist der Gesamtverbrauch um 65 % von 21.1 auf 34.8 Milliarden DDD gestiegen, während sich die Verordnungsdichte um 39 % von 11.3 auf 15.7 DDD/1000 Einwohner/Tag erhöht hat.⁶⁵ Der geringere Anstieg bei der Verordnungsdichte lässt sich auf den allgemeinen Anstieg der Weltbevölkerung zurückführen. In den Industrienationen fiel die Erhöhung des Gesamtverbrauchs um 6 % von 9.7 auf 10.3 Milliarden DDD deutlich geringer als in den Entwicklungsländern aus. Die Verordnungsdichte nahm sogar geringfügig um 4 % auf 25.7 DDD/1,000 Einwohner/Tag ab.⁶⁶ Bei den Entwicklungsländern mit niedrigem bis sehr niedrigem Einkommen und bei den Entwicklungsländern mit höherem Einkommen verdoppelte sich hingegen der Gesamtverbrauch von 8.1 auf 17.5 Milliarden DDD bzw. von 3.3 auf 6.9 Milliarden DDD. Damit tragen vor allem die Entwicklungsländer mit niedrigem bis sehr niedrigem Einkommen zum Anstieg des globalen Gesamtverbrauchs bei.⁶⁷ Im Vergleich mit den Industrienationen ist jedoch die Verordnungsdichte der Entwicklungsländer deutlich geringer. Bei den Staaten mit niedrigem bis sehr niedrigem Einkommen erhöhte sich die Verordnungsdichte von lediglich 6.7 auf 11.9 DDD/1000 Einwohner/Tag und bei den Staaten mit erhöhtem Einkommen von 12.0 auf 21.3 DDD.⁶⁸ Es wird allerdings erwartet, dass die Verordnungsdichte und der Gesamtverbrauch in den Entwicklungsländern weiter zunehmen werden und die Werte der Industrienationen womöglich übertreffen. Neben dem Bevölkerungswachstum sind hierbei als treibende Faktoren zu nennen: ein Anstieg des Bruttoinlandsproduktes (BIP) pro Kopf, der verbesserte Marktzugang zu Medikamenten und eine sich durch zunehmende Urbanisierung erhöhende Last an Infektionskrankheiten.⁶⁹ Unabhängig vom Einkommen ist weltweit der Verbrauch von neuen Antibiotika und Reserveantibiotika gestiegen.⁷⁰

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Industrienationen mittlerweile einen Paradigmenwechsel bei der Nutzung von Antibiotika vollziehen und dass die in der Humanmedizin verschriebenen Mengen im Begriff sind, zurückzugehen. Nichtsdestotrotz wird der Antibiotikakonsum mit dem Wohlstand und

der Bevölkerungszahl der Entwicklungsländer weltweit anwachsen. Hinzu kommt, dass auch in den wohlhabenden Staaten noch erhebliche Unterschiede bei den Verschreibungsmengen sowohl auf internationaler Ebene als auch intranational bestehen. Diese Unterschiede lassen sich insbesondere auf soziokulturelle Unterschiede in der Verschreibungspraxis zurückführen und sollten durch die Einbettung vernünftiger Regelungen reduziert und ausgeglichen werden.⁷¹ Die Industrienationen sollten in dieser Hinsicht auch ein Vorbild für die noch aufstrebenden Entwicklungsländer sein, damit sich bei diesen nicht dieselbe Übergebrauchsproblematik manifestiert.

b) Veterinärmedizin

Antibiotika werden zudem nicht nur zur Behandlung von Menschen, sondern auch in der Tierhaltung eingesetzt. Die WHO empfiehlt in diesem Bereich, die Verschreibungs- und Abgabemengen aller Antibiotikaklassen deutlich zu reduzieren.⁷² Des Weiteren soll auf den Einsatz von Antibiotika als Wachstumsförderer vollständig verzichtet werden.⁷³ Auch sollen Antibiotika grundsätzlich nicht mehr prophylaktisch angewendet werden.⁷⁴ Antibiotika, die von der WHO als besonders bedeutsam („critically important“) für die Humanmedizin eingestuft worden sind, sollen in der Tierhaltung überhaupt nicht mehr eingesetzt werden, es sei denn, dass eine hohe Gefahr der Infektionsausbreitung besteht und dass das Antibiotikum das einzig wirksame Mittel ist.⁷⁵

Mit dem Erlass einer Tierarzneimittel-Verordnung wird die EU die Empfehlungen der WHO zum 28. Januar 2022 vollständig umsetzen.⁷⁶ Zudem besteht seit dem 01. Januar 2006 ein EU-weites Verbot, Antibiotika zum Zwecke der Wachstumsförderung Futtermitteln zuzusetzen.⁷⁷

Bereits in 2011 wurden pharmazeutische Unternehmer und Großhändler in Deutschland dazu verpflichtet, die jährlichen Abgabemengen von bestimmten Tierarzneimitteln an Tierärzte dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zu melden. Hierzu zählen insbesondere Antibiotika.⁷⁸ Darüber hinaus wurde mit der Einführung der §§ 58a bis 58d AMG im Jahr 2014 ein Antibiotikaminimierungskonzept eingeführt, welches Meldepflichten von Tierhaltern bezüglich Bestand von Masttieren und Behandlungshäufigkeit mit Antibiotika sowie Maßnahmen zur Verringerung des Antibiotikaeinsatzes beinhaltet. Die Antibiotikaabgabemengen an Tierärzte sanken in der Folge um mehr als 60 % von 1,706 t (2011) auf 670 t (2019), wobei der Rückgang besonders stark im Jahr nach Einführung des Antibiotikaminimierungskonzeptes ausfiel.^{79,80} Die Menge an Wirkstoffen mit besonderer Bedeutung für die Therapie beim Menschen („Highest Priority Critically Important Antimicrobials for Human Medicine“), wozu Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Fluorchinolone, Makrolide und Polypeptidantibiotika gezählt werden, hat sich im Zeitraum von 2011 bis 2019 von 312 t auf 130 t reduziert.⁸¹ Zwar machen diese besonderen Antibiotikaklassen unverändert ein Fünftel aller verschriebenen Antibiotika in der Tierhaltung aus. Dennoch wurde das Ziel eines deutlichen Rückgangs aller verwendeten Antibiotika erreicht. In den vorausgegangenen Jahren hatte demnach ein erheblicher Antibiotikaübergebrauch stattgefunden, dem nun mit wenigen zielgerichteten Maßnahmen wirksam begegnet werden konnte. Antibiotika in der Tierhaltung machen nur noch annähernd 50 % des Gesamtbedarfs an Antibiotika in Deutschland aus, statt wie bisher 70 %. Die Frage, ob und in

welchen Mengen Antibiotika, die in Deutschland in der Tierhaltung eingesetzt werden, ins oberflächennahe Grundwasser übergehen können, ist bisher noch nicht ausreichend beleuchtet worden. Erste Erkenntnisse legen jedoch nahe, dass Tierarzneimittel nur unter besonders ungünstigen Standortbedingungen in relevanten Mengen in das Grundwasser übergehen.⁸²

In der EU wird die Beurteilung der in der Tierhaltung eingesetzten Antibiotikamenge in mg/PCU vorgenommen. Die PCU (engl. *population correction unit*) stellt dabei eine rein technische Messgröße dar, bei der das mittlere Gewicht zum Zeitpunkt der Antibiotikatherapie und die Art des verarbeiteten Tieres berücksichtigt wird; 1 PCU = 1 kg Tiermasse.⁸³ In 25 untersuchten Staaten der EU konnte im Zeitraum 2011 bis 2017 der Antibiotikaverbrauch von 162.0 auf 109.3 mg/PCU und damit um gut ein Drittel reduziert werden.⁸⁴ Dabei sank auch der Verbrauch von wichtigen Reserveantibiotika wie Cephalosporine der 3. und 4. Generation sowie von Fluorchinolonen.⁸⁵ Die einzelnen Staaten unterscheiden sich in ihrem Antibiotikaverbrauch allerdings erheblich. Die niedrigsten Werte zeigen Norwegen (3.1 mg/PCU), Island (4.6 mg/PCU) und Schweden (11.8 mg/PCU) auf, während die höchsten Werte in Spanien (230.3 mg/PCU), Italien (273.8 mg/PCU) und Zypern (423.1 mg/PCU) erreicht werden. Deutschland liegt mit 89.0 mg/PCU derzeit moderat unter dem EU-Durchschnitt.⁸⁶ Der jährliche Fleischverbrauch in der Bundesrepublik beläuft sich auf 87.8 kg/Kopf.⁸⁷ Daraus ergibt sich ein zusätzlicher, über die allgemeinen Verschreibungen hinausgehender Antibiotikaverbrauch von 7.8 g pro Bundesbürger und Jahr.

In den USA wird gemäß der Industrierichtlinie #152 der FDA zwischen medizinisch wichtigen („medically important“) und medizinisch nicht-wichtigen („not medically important“) Antibiotika unterschieden. Betrachtet man lediglich die medizinisch wichtigen Antibiotika, so lässt sich beim Antibiotikaeinsatz in der Tierhaltung ein Rückgang um 21 % auf 6,036 t im Jahr 2018 gegenüber dem Vergleichsjahr 2009 feststellen. Die medizinisch nicht-wichtigen Antibiotika sind hingegen im selben Zeitraum um 13 % auf 5,531 t gestiegen. Insgesamt ist der Verbrauch demnach lediglich um 8 % auf 11,567 t gesunken. Auffallend ist, dass der Gesamtverbrauch noch bis 2015 angewachsen war und bei über 15,578 t lag.⁸⁸ Zudem ist es erst seit 2017 ausschließlich verboten, medizinisch wichtige Antibiotika als Wachstumsförderer einzusetzen.⁸⁹

Weiterhin hat die WHO die Erklärung abgegeben, dass etwaige, neu entwickelte Antibiotikaklassen zunächst als „critically important“ eingestuft und ausschließlich in der Humanmedizin angewendet werden, bis die WHO anderweitig entscheidet.⁹⁰ Antibiotika, die momentan nicht in der Nahrungsmittelproduktion eingesetzt werden, sollen dies grundsätzlich auch in Zukunft nicht.⁹¹

c) Agrarwesen

Seit den 1950er Jahren werden Antibiotika auch im Nahrungsmittelanbau eingesetzt.⁹² Die Erkenntnislage zum Verbrauch ist jedoch relativ gering. Nur 3 % der von der WHO in einer Studie befragten 158 Staaten führen in irgendeiner Art und Weise ein Register über Art und Menge der verbrauchten Antibiotika, während im Bereich der Human- und Veterinärmedizin in jedem vierten Staat ein umfassendes System zur Überwachung des Antibiotikaeinsatzes besteht.⁹³ In den USA wird der Anteil, den der

Nahrungsmittelanbau am gesamten Antibiotikaverbrauch beträgt, auf unter 0.5 % geschätzt.^{94, 95} Dennoch wurden bereits identische Resistenzgene tragende Plasmide in verschiedenen Bakterienarten gefunden, von denen die einen pathogen auf Pflanzen und die anderen pathogen auf Menschen einwirken.⁹⁶ In der EU ist der Einsatz von Antibiotika als Pestizide nicht erlaubt.⁹⁷

3. Resistenzlage bei nosokomialen Infektionen in Deutschland

Der massive Antibiotikaeinsatz in den vergangenen 75 Jahren hat dazu beigetragen, dass die Zahl resistenter Bakterienstämme angestiegen ist. Insbesondere im Klinikalltag bereiten Resistenzen zunehmend Probleme. In Krankenhäusern und Arztpraxen kommen Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen zusammen. Patienten, die eine bakterielle Infektion aufweisen, hinterlassen unbewusst Keime auf Oberflächen oder bringen sie durch Husten und Ausatmen in die Luft. Bei mangelnden Hygienemaßnahmen verbreiten das Personal und die Besucher der Einrichtung die Erreger. Mit diesen Keimen können sich wiederum Patienten anstecken, die wegen anderer Erkrankungen behandelt werden. Man spricht in diesem Zusammenhang von behandlungsassoziierten Infektionen, sog. nosokomialen Infektionen (NI). Gleichzeitig werden in den gesundheitlichen Einrichtungen antimikrobielle Therapien mit Antibiotika durchgeführt. Diese fördern den Verbleib resistenter Keime, der für Patienten mit schwachen Immunsystemen eine ernstzunehmende Gefahr darstellt.

Die Zahl der in Deutschland auftretenden NI wird auf circa 500,000 Fälle im Jahr geschätzt.⁹⁸ Die dritte „nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016“ kommt zum Ergebnis, dass 4.6 % der in Krankenhäusern registrierten Infektionen nosokomial erworben werden. Davon treten ca. 72 % während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes auf.⁹⁹ Die häufigsten NI stellen Atemwegsinfektionen (24.0 %), postoperative Wundinfektionen (22.4 %), Harnwegsinfektionen (21.6 %), *Clostridioides (C.) difficile*-Infektionen (10.0 %) und primäre Sepsen (5.1 %) dar.¹⁰⁰ In 53.3 % der Fälle sind grampositive Bakterien wie Clostridien, Staphylokokken und Enterokokken und in 42.4 % der Fälle gramnegative Bakterien wie Enterobakterien und Pseudomonaden für die behandlungsassoziierten Infektionen verantwortlich. Lediglich 4.3 % der NI haben Pilze, Viren oder sonstige Erreger zur Ursache.¹⁰¹ Die häufigsten Auslöser einer NI sind die Erreger *E. coli* (16.6 %), *C. difficile* (13.6 %), *S. aureus* (12.0 %), die Enterokokken-Stämme *E. faecalis* und *E. faecium* (6.9 % und 5.7 %) sowie *P. aeruginosa* (5.8 %).¹⁰² Es gilt zu beachten, dass auch Mehrfachinfektionen möglich sind.

Behandlungsassoziierte Infektionen sind für sich genommen nicht problematisch, solange sie rechtzeitig behandelt werden können. Allerdings stellt das Hinzutreten von Resistenzen eine potentielle Gefahr für das Leben und die Gesundheit des Patienten dar, indem sie die Therapiemöglichkeiten beschränken. Bei der Bestimmung der Wirksamkeit von Antibiotika wird nach ISO 20776-1 zwischen drei Stufen differenziert:

Ein Bakterienstamm gilt als gegen ein bestimmtes Antibiotikum sensibel (s), wenn er *in vitro* von einer Konzentration dieses Wirkstoffes inhibiert wird, die mit einer hohen therapeutischen Erfolgswahrscheinlichkeit assoziiert ist.

Ein Bakterienstamm gilt als gegen ein bestimmtes Antibiotikum intermediär (i), wenn er *in vitro* von einer Konzentration dieses Wirkstoffes inhibiert wird, die mit einem unsicheren therapeutischen Ergebnis assoziiert ist.

Ein Bakterienstamm gilt als gegen ein bestimmtes Antibiotikum resistent (r), wenn er *in vitro* von einer Konzentration dieses Wirkstoffes inhibiert wird, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens assoziiert ist.

Die Therapieoptionen sind demnach beschränkt, wenn der Erreger resistent oder intermediär gegen bestimmte Antibiotika ist. Von den rund 83,000 Patienten, die mit *E. coli* behandlungsassoziiert infiziert werden, tragen ca. 14,000 Personen (16.8 %) *E. coli* Stämme in sich, die resistent oder intermediär gegen Cephalosporine der dritten Generation sind. Bei rund 900 Personen (1,1 %) sind die Isolate zudem resistent oder intermediär gegen Carbapeneme.¹⁰³ Im Falle von *S. aureus* sind rund 11,300 Patienten (18.8 %) mit MRSA-Keimen befallen.¹⁰⁴ Bei einer NI mit *E. faecium* tragen rund 6,600 Patienten (23.1 %) einen gegen Glykopeptide resistenten oder intermediären Stamm (VRE, *Vancomycin-resistente Enterokokken*) in sich.¹⁰⁵ In 5,500 Fällen (18.9 %) sind Patienten einer NI mit *P. aeruginosa* Keimen befallen, die resistent oder intermediär gegen Carbapeneme sind.¹⁰⁶ Insgesamt sind demnach 38,300 Patienten pro Jahr von einer NI betroffen, bei denen die wichtigsten multiresistenten Erreger die Therapieoptionen einschränken. Nimmt man weitere seltenere multiresistente Erreger hinzu, beträgt die Zahl annähernd 40,000 Fälle. Demnach ist jeder zwölfte NI-Patient von einer Infektion mit einem multiresistenten Keim betroffen.

Multiresistenz bedeutet jedoch nicht, dass eine Erkrankung nicht mehr behandelbar ist. Ein absolutes Therapieversagen tritt erst ein, wenn (nahezu) alle Therapieoptionen unwirksam sind. Bei grampositiven Bakterien wie *S. aureus* können Standardantibiotika aus mindestens sechs unterschiedlichen Substanzklassen angewendet werden.¹⁰⁷ Bei gramnegativen Bakterien wie *P. aeruginosa* ist das Behandlungsspektrum auf meist vier Substanzklassen beschränkt.¹⁰⁸ Die meisten Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern können noch durch den Einsatz von Carbapenemen abgewehrt werden.¹⁰⁹ Die Gefahr eines absoluten Therapieversagens besteht hingegen vor allem bei multiresistenten gramnegativen Stäbchen mit Resistenz gegen alle vier Antibiotikagruppen, vgl. Tabelle 3. Die Zahl der nicht bzw. extrem schwierig behandelbaren, behandlungsassoziierten Infektionen wird auf 1,500 Fälle pro Jahr geschätzt. Dies entspricht einem Anteil von 0,3 % an allen NI pro Jahr.¹¹⁰

Tabelle 3: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen gemäß dem EUCAST-System

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		<i>P. aeruginosa</i>	
		3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der vier Antibiotikagruppen	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R

Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S oder I	R	ist wirksam (S oder I)	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R	oder Nachweis einer Carbapenema se	oder Nachweis einer Carbapenema e

R = resistent, I = sensibel bei erhöhter (Increased) Dosierung/Exposition, S = sensibel bei normaler Dosierung

3 MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

4 MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Quelle: RKI, Epidemiologisches Bulletin Nr. 9, Februar 2019, 81 (82 f.).

Insgesamt treten 10,000 bis 15,000 Todesfälle pro Jahr im Zusammenhang mit behandlungsassoziierten Infektionen auf.¹¹¹ Die Therapierbarkeit allein ist kein Garant für das Überleben des Patienten. Ein geschwächter Patient kann bereits durch die Manifestation erster Krankheitssymptome so nachhaltig in seiner Gesundheit geschädigt werden, dass er an der Infektion verstirbt. Allerdings sinkt die Wahrscheinlichkeit eines tödlichen Ereignisses deutlich, wenn eine Behandlung möglich ist. Die Behandlung ist auch nur dann erfolgreich, wenn sie rechtzeitig erfolgt. Liegt ein multiresistenter Keim vor, der zunächst mit einem unwirksamen Medikament behandelt wird, steigt die Wahrscheinlichkeit für ein die Gesundheit nachhaltig schädigendes Ereignis. Demnach muss einerseits die Anzahl an NI durch geeignete Maßnahmen gesenkt werden, damit der Patient dem Risiko, zu versterben, schon gar nicht ausgesetzt ist. Andererseits muss die Last an multiresistenten und panresistenten Keimen gesenkt oder zumindest auf dem jetzigen Niveau gehalten werden, damit die Patienten im Zeitraum, in dem sie unter einem lebensbedrohlichen Risiko stehen, grundsätzlich behandlungsfähig bleiben.

4. Antibiotikaforschung und bakterielle Pyruvatkinase als neues Target

Der Zunahme an Resistenzen kann nicht nur allein mit der Einführung neuer Hygienekonzepte und mit einer Reduktion der eingesetzten Antibiotikamengen in der Human- und Veterinärmedizin begegnet werden. Wünschenswert und auch notwendig ist die Entwicklung neuer, innovativer Antibiotikaklassen (WHO-Ziel 5), die als Reserveantibiotika gegen besonders kritische Erreger eingesetzt werden können.

Die meisten Antibiotikaklassen wurden in den 1940er bis 1960er Jahren entwickelt. Mit den Fluorchinolonen und den Carbapenemen kamen in den 1980er Jahren die letzten beiden, großen Innovationen hinzu, wobei einige neue Antibiotikaklassen auch zwischen 2000 und 2010 entwickelt wurden.¹¹²

Innerhalb der einzelnen Antibiotikaklassen wurden fortlaufend Abwandlungen der Strukturen vorgenommen, um das Wirkspektrum und die Pharmakokinetik zu verbessern.¹¹³ Momentan beschränken sich die in der Pipeline befindlichen Antibiotika vornehmlich auf solche strukturellen Abwandlungen oder auf die Kombination bereits vorhandener Wirkstoffe.¹¹⁴ Zudem sind etliche Arzneimittelhersteller aus der Erforschung neuer Antibiotikaklassen ausgestiegen.¹¹⁵ Derzeit arbeiten vor allem mittelständi-

sche Unternehmen und staatliche Forschungseinrichtungen an der Bestimmung neuer Targetstrukturen und an der Entwicklung antimikrobieller Verbindungen, die diese Targetstrukturen attackieren. Als eine dieser potentiellen Zielstrukturen konnte inzwischen die bakterielle Pyruvatkinase (PK) identifiziert werden.¹¹⁶ Bisher adressiert keine Antibiotikaklasse dieses Enzym. Im Stoffwechsel kommt der bakteriellen PK jedoch eine Schlüsselfunktion zu. Im letzten Schritt der Glykolyse katalysiert sie die Umsetzung von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat, wobei Adenosindiphosphat zu Adenosintriphosphat (ATP) phosphoryliert wird.¹¹⁷ Pyruvat wird nach oxidativer Decarboxylierung als Acetylrest auf Coenzym A übertragen. Acetyl-CoA ist wiederum ein notwendiges Substrat des Citratzyklus. Bei einem Mangel an Pyruvat sinken die ATP-Spiegel in der Zelle und es kommt zum Absterben des Bakteriums.¹¹⁸ Auch beim Menschen kommt die PK vor. Humane und bakterielle PK unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Proteinsequenz, ihrer kinetischen Eigenschaften und ihres Regulationsmechanismus. So wird die bakterielle PK von MRSA allosterisch durch Adenosinmonophosphat und Ribose-5-phosphat reguliert, während die humane PK allosterisch durch Fruktose-1,6-bisphosphat aktiviert wird.¹¹⁹ Aus dem marinen Schwamm *Topsentia (T.) pachastrelloides* extrahierte Bisindolylalkaloide konnten als wirksame Inhibitoren der bakteriellen PK ermittelt werden. Insbesondere *cis*-3,4-Dihydrohamacanthin B (Abbildung 1a) und Bromodeoxytopsentin (Abbildung 1b) erwiesen sich als potente Inhibitoren ($IC_{50} = 16$ bzw. 60 nM) der PK von MRSA. *In vitro* zeigten die beiden Verbindungen zudem minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von 12.5 bzw. 6.25 $\mu\text{g/mL}$ gegen einzelne *S. aureus* Stämme, inklusive MRSA.¹²⁰ Die Selektivität für die MRSA-PK war dabei um das mindestens 166-fache höher als für die Isoformen der humanen PK.¹²¹ Damit ist eine toxische Gefahr für humane Zellen zumindest in dieser Hinsicht deutlich reduziert.¹²² Die Hemmung der bakteriellen PK erfolgt allosterisch.¹²³

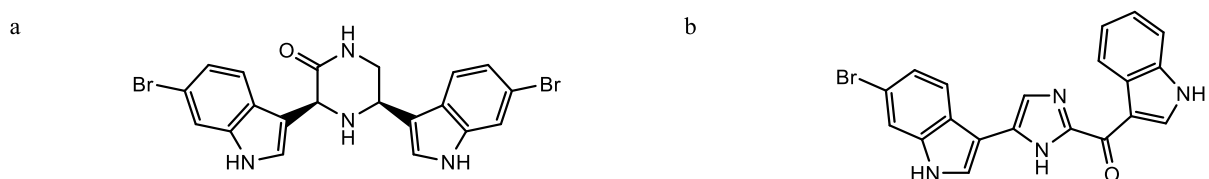


Abbildung 1: Bisindolylalkaloide aus *T. pachastrelloides* mit inhibitorischer Aktivität gegen die MRSA-PK

a: *cis*-3,4-Dihydrohamacanthin B

b: Bromodeoxytopsentin

Die Ergebnisse wurden von den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Wirkstoffentwicklung und –analytik“ um Prof. A. Hilgeroth am Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg aufgegriffen. Statt Naturstoffe zu extrahieren, erzeugte man jedoch synthetische Bisindolylverbindungen. Die gewonnenen Verbindungen wurden auf ihre antimikrobielle Wirkung gegen *S. aureus* und MRSA untersucht. Auch hier konnte ein Zusammenhang zwischen Inhibition der bakteriellen PK und Hemmung des bakteriellen Wachstums nachgewiesen werden, wobei die MHK bis zu 3.125 $\mu\text{g/mL}$ betrug.¹²⁴

II. Zielsetzungen dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit baut auf den Erkenntnissen vorausgegangener Arbeiten der Mitarbeiter M. El-Sayed und K. Ashraf auf. Zunächst synthetisierten *El-Sayed et al.* verschiedene Cycloalkan-anellierte Indole, bei denen der Cycloalkanring mit zwei Indolen substituiert war, vgl. Abbildung 2a.¹²⁵ *Ashraf et al.* wandelten die Synthese ab und erzeugten vollständig aromatisierte, mit nur noch einem Indol substituierte 6- bzw. 11-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazole, vgl. Abbildung 2b.¹²⁶ Auch diese monosubstituierten Verbindungen zeigten beachtliche antimikrobielle Eigenschaften gegen verschiedene *S. aureus* Stämme, unter anderem gegen MRSA-Keime.¹²⁷

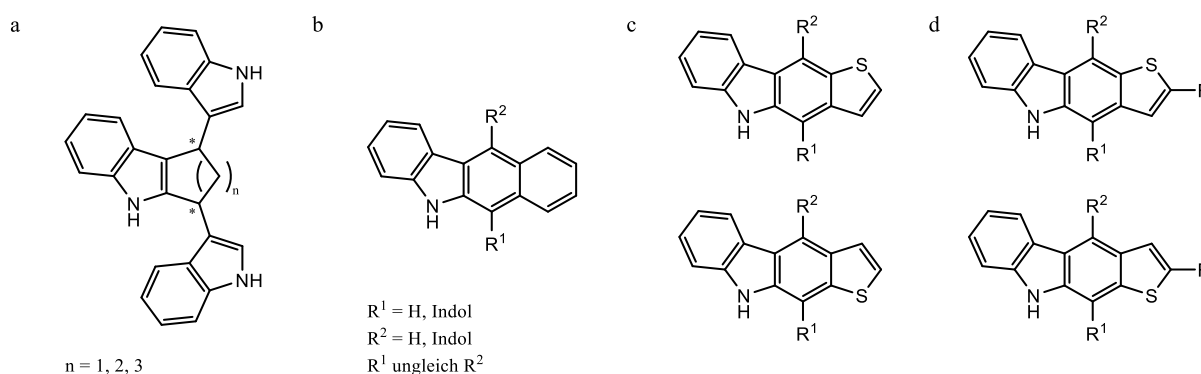


Abbildung 2: Variation der Syntheseprodukte

- a: Bisindolyl-substituierte Cycloalkan anellierte Indole (*El-Sayed*)
b: 6- bzw. 11-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazole (*Ashraf*)
c: 4- bzw. 10-(Indol-3-yl)-thieno[*b*]carbazole (*Seethaler*)
d: 2-Fluoro-4- bzw. 2-Fluoro-10-(indol-3-yl)-thieno[*b*]carbazole (*Seethaler*)

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde nun eine weitere Abwandlung der Synthese angestrebt. Zunächst sollte der anellierte Benzolring durch einen Thiophenring ersetzt werden, um damit 4- bzw. 10-(Indol-3-yl)-thieno[*b*]carbazole zu erhalten, vgl. Abbildung 2c. Die Aromatisierung aller Ringe im Grundkörper sollte allerdings bestehen bleiben. Im Folgenden sollten Derivate dieser Grundverbindung erzeugt werden, bei denen die als Edukte zum Einsatz kommenden Indole in Position 5 oder 6 mit Resten unterschiedlicher Polarität wie Carbonsäure-, Boronsäure-, Nitro- (nicht Pos. 6), Hydroxy-, Carbonitril-, Chlor-, Brom- und Benzyloxygruppen oder in Position 7 mit einer Nitro- oder Azagruppe substituiert sind. Alle erhaltenen Substanzen sollten in einem *in vitro*-Essay auf ihre antimikrobielle Wirksamkeit hin untersucht werden. Ausgewählte Verbindungen mit guter antimikrobieller Aktivität sollten erneut getestet werden. In einem *in vivo* Essay sollten ihre Wirksamkeiten in Larven der Großen Wachsmotte (*Galleria mellonella*) überprüft werden, die zuvor mit pathogenen Bakterienstämmen infiziert worden waren.

Im zweiten Teil der Arbeit sollte ein Fluoratom in den Grundkörper eingeführt werden, sodass 2-Fluoro-4- bzw. 2-Fluoro-10-(indol-3-yl)-thieno[*b*]carbazole erhalten werden, vgl. Abbildung 2d. Auch hier sollten Derivatisierungen erfolgen, allerdings nur mit Substituenten, die im ersten Teil der Arbeit

vielversprechende Ergebnisse gezeigt hatten. Anschließend sollten wiederum in einem *in vitro* Essay die antimikrobiellen Wirksamkeiten ermittelt werden. Zusätzlich sollten weitere, noch nicht von *Ashraf et al.* synthetisierte Varianten der 6- und 11-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazole erzeugt und auf ihre antimikrobielle Aktivität *in vitro* geprüft werden.

Abschließend sollten die erhaltenen Verbindungen untereinander verglichen werden. Es sollte ermittelt werden, welchen Einfluss die Substituenten, die Konstitutionsisomerie und die Grundkörper – Benzo[*b*]carbazole, nicht-fluorierte Thieno[*b*]carbazole und fluorierte Thieno[*b*]carbazole – auf die antimikrobielle Wirksamkeit haben. Die Erkenntnisse sollen zukünftigen Arbeiten als Hilfestellung dienen, um die antimikrobielle Aktivität weiter zu optimieren.

Um die Konstitutionsisomere, insbesondere bei den Verbindungen mit Indolylthieno[*b*]carbazol-Grundkörper, einwandfrei identifizieren zu können und um damit eine Zuordnung der Verbindungen zu ihren antimikrobiellen Aktivitäten zu ermöglichen, sollte eine detaillierte Analytik mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie durchgeführt werden. Auch Unterschiede, die durch die Veränderung des anellierten Ringsystems – Benzol, nicht-fluoriertes Thiophen, fluoriertes Thiophen – hervorgerufen werden, sollten im Rahmen der analytischen Kernresonanzspektroskopie herausgearbeitet werden. Diese Erkenntnisse sollen Bearbeitern zukünftiger Themen auf dem Gebiet als Orientierung und Ermittlungshilfe dienen.

III. Synthese

Im Rahmen dieser Arbeit wurden unsubstituierte bzw. monosubstituierte Indole mit aromatischen Dialdehyden umgesetzt, um neuartige fluorierte und nicht-fluorierte Indolylthieno[*b*]carbazole und darüber hinaus weitere, noch nicht auf antibakterielle Wirksamkeit geprüfte Indolylbenzo[*b*]carbazole zu erhalten.

Allgemein stellen Carbazole eine in der Natur weit verbreitete Klasse von Alkaloiden dar, die vor allem in höheren Pflanzen und in Mikroorganismen zu finden ist.¹²⁸ Die Strukturen reichen dabei von den einfachen trizyklischen Grundkörpern, über anellierte Systeme bis hin zu Biscarbazolen.¹²⁹ Verbindungen, die Carbazol als Strukturelement enthalten, zeigen vielfältige, insbesondere auch pharmakologische Wirkungen. So wirken einige von ihnen allgemein zytotoxisch,¹³⁰ antitumoral,^{131,132} antiviral^{133,134} oder auch antibakteriell.¹³⁵ In den letzten Jahrzehnten ist die Bandbreite an Synthesewege für natürliche, aber auch artifizielle Verbindungen enorm gestiegen.^{136,137} Mittlerweile sind eine ganze Reihe katalytischer Synthesewege für Benzo[*b*]carbazole beschrieben worden.¹³⁸ Allerdings weisen diese Verbindungen gerade in Position 6 und 11 bisher nur eine geringe Bandbreite von oftmals kleinen Substituenten auf.^{139,140} Eine von *Saá et al.* in 2005 erstmals beschriebene und von *Liu et al.* in 2018 weiterentwickelte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit Ynamiden liefert zumindest nun eine regioselektive Synthese, bei der Benzo[*b*]carbazole in Position 6 bzw. 11 mit einem einfachen (Hetero-)Aromaten substituiert und deren Ausbeuten relativ hoch sind.^{141,142} Eine weitere interessante Syntheseoption, bei der Benzo[*b*]carbazole regioselektiv in Position 11 mit monozyklischen, aber auch mit ersten bicyklischen Aromaten substituiert wurden, konnten *Jana et al.* in 2014 mit einer Fe(II)-katalysierten Zyklisierungsreaktion von entsprechend substituierten 2-[(Indoline-3-ylidene)(methyl)]benzaldehyden zeigen.¹⁴³ Die Herstellung von Indolylbenzo[*b*]carbazole ist nach diesen Methoden jedoch noch nicht beschrieben worden.

1. Reaktion von Indolen mit Phthaldialdehyd

a) Vorausgegangene Arbeiten

(1) Ausgangsreaktionen nach *Black et al.*

Mit einer einfachen Eintopfsynthese gelang es hingegen *Black et al.* bereits 1999, aus unsubstituierten bzw. substituierten Indolen und *o*-Phthaldialdehyd Indolylbenzo[*b*]carbazole zu erzeugen.¹⁴⁴ Es wurden dabei zwei regioselektive, säurekatalysierte Synthesewege – einerseits für 11-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazole, andererseits für 6-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazole – beschrieben.¹⁴⁵ In Abbildung 3 sind die Reaktionen überblickartig zusammengefasst.

Bezüglich der Edukte wurde ein Verhältnis von 2:1 zugunsten der Indole gewählt.¹⁴⁶ Bei der Reaktion zu den 11-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazolen verwendeten *Black et al.* Phosphoroxchlorid als Lewis-Säure sowie wasserfreies Chloroform als Lösungsmittel.¹⁴⁷ Bei der Reaktion, die zu den 6-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazolen führte, wurden hingegen *p*-Toluolsulfonsäure, eine Brønsted-Säure, als Kata-

lysator und Methanol als Lösungsmittel verwendet.¹⁴⁸ Mangels anderslautender Angaben ist davon auszugehen, dass die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt wurden.

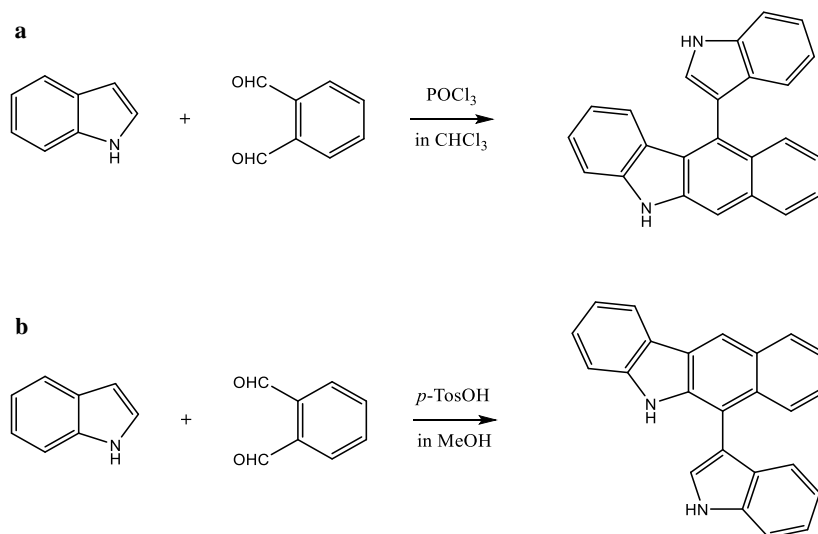


Abbildung 3: Reaktionen von Indol mit Phthaldialdehyd im Verhältnis 2:1 nach Black et al.

a: Regioselektive Reaktion zum Konstitutionsisomer Typ A

b: Regioselektive Reaktion zum Konstitutionsisomer Typ B

Produkte, bei denen das Indolgerüst gegenüberliegend (in Opposition) zum Stickstoff des Benzo[*b*]carbazol-Grundkörpers (bzw. des Thieno[*b*]carbazol-Grundkörpers) steht, werden in dieser Arbeit fortan als Konstitutionsisomere vom Typ A bezeichnet. Befindet sich das Indolgerüst hingegen auf derselben Seite wie der Stickstoff, so handelt es sich um Konstitutionsisomere vom Typ B (vgl. Bildunterschrift zu Abbildung 3). Mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator wurde beispielsweise das Konstitutionsisomer vom Typ B, 6-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazol, nach 4 h Reaktionszeit aus der Reaktion von unsubstituiertem Indol und *o*-Phthaldialdehyd mit einer Ausbeute von 79 % erhalten.¹⁴⁹

(2) Lösungsmittel- und Katalysatoreinfluss nach Zou et al.

Die Synthesen von Black et al. wurden im Jahr 2014 erneut untersucht und um wichtige Erkenntnisse ergänzt. Die Arbeitsgruppe um Zou et al. variierte zunächst das verwendete Lösungsmittel bei der Reaktion mit unsubstituiertem Indol und *p*-Toluolsulfonsäure (Katalysator).¹⁵⁰ Die Reaktionen dauerten dabei jeweils 24 h an und wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.¹⁵¹ Im Gegensatz zu Black et al. wählte man in Bezug auf die Edukte ein Verhältnis von 1:7, wobei *o*-Phthaldialdehyd im Überschuss vorlag.¹⁵² Wie bei Black et al. entstanden auch hier bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel die (Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazole mit einer Ausbeute von 80 %, allerdings als Gemisch aus den Konstitutionsisomeren vom Typ A und vom Typ B im Verhältnis 13:87.¹⁵³ Auf das Vorliegen eines Gemisches wird in der Publikation von Black et al. nicht hingewiesen.¹⁵⁴ Die Änderung des Lösungsmittels führte indes dazu, dass sowohl die Ausbeuten, als auch die Verhältnisse der Konstitutionsisomere im Reaktionsgemisch variierten.¹⁵⁵ Beispielsweise kehrte sich das Verhältnis, in welchem die Konstitutionsisomere entstanden, zu 82:18 und damit deutlich zugunsten des Konstitutionsisomers vom Typ A um, wenn die Reaktion in Dichlormethan stattfand, wobei die Gesamtausbeute auf 67 %

sank.¹⁵⁶ Darüber hinaus verwendeten *Zou et al.* verschiedene Katalysatoren und variierten dann wiederum die eingesetzten Lösungsmittel.¹⁵⁷ Die Änderung des Katalysators wirkte sich bei gleichbleibendem Lösungsmittel nur unwesentlich auf das Verhältnis der Konstitutionsisomere aus, während die Gesamtausbeute um bis zu 10 Prozentpunkte um den jeweiligen Mittelwert schwankte.¹⁵⁸ Als Katalysatoren verwendete man entweder *p*-Toluolsulfonsäure, elementares Iod, Eisen(II)-chlorid, Eisen(III)-chlorid, Indium(III)-chlorid, Aluminiumtriflat, Bismuttriflat, Trimethylsilyltriflat oder Magnesiumtriflat, wobei sich Indium(III)-chlorid und Magnesiumtriflat aufgrund ihrer geringen Ausbeuten (< 10 %) als ungeeignet erwiesen.¹⁵⁹ Als Lösungsmittel kamen Methanol, Ethanol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dichlormethan und Wasser zum Einsatz, wobei sich die Ausbeute bei Verwendung von Wasser deutlich verringerte und auch die Ausbeuten bei der Verwendung von Dichlormethan oder Tetrahydrofuran nur mäßig ausfielen.¹⁶⁰ Die Untersuchungen von *Zou et al.* belegen demnach, dass vor allem der Auswahl des Lösungsmittels eine entscheidende Rolle bei der Regioselektivität der Reaktion und der Höhe der Gesamtausbeute zukommt. Die Reaktion, bei der das Konstitutionsisomer B im Verhältnis 9:91 am meisten gebildet wurde, wurde mit Eisen(II)-chlorid in Methanol durchgeführt.¹⁶¹ Eine regioselektive Syntheseroute für das Konstitutionsisomer A mit einem Verhältnis von 82:18 ergab die Reaktion in Dichlormethan mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator.¹⁶² Allerdings war hierbei die Ausbeute, wie bereits erwähnt, nur moderat. Das Verhältnis der Edukte scheint hingegen keine nennenswerte Bedeutung zu spielen.

(3) Alternative Herangehensweise durch *El-Sayed et al.* und *Ashraf et al.*

Zu einer weiteren Abwandlung des Syntheseweges von *Black et al.* kamen die Mitarbeiter der Arbeitsgruppe um Prof. A. Hilgeroth am Institut der Pharmazie in Halle. Ursprünglich wurden durch *El-Sayed et al.* Indolderivate mit aliphatischen Dialdehyden im Verhältnis 3:1 in einer Eintopfsynthese umgesetzt.¹⁶³ Dabei entstanden Cycloalkan-anellierte Indole, welche mit zwei weiteren Indolgerüsten am Cycloalkan substituiert waren.¹⁶⁴ Diese zeigten eine bemerkenswerte, antimikrobielle Aktivität gegen verschiedene *S. aureus*-Stämme, unter denen sich auch multiresistente MRSA-Stämme befanden.¹⁶⁵ Die Reaktion fand bei Raumtemperatur in Eisessig statt¹⁶⁶ und ist in Abbildung 4 dargestellt.

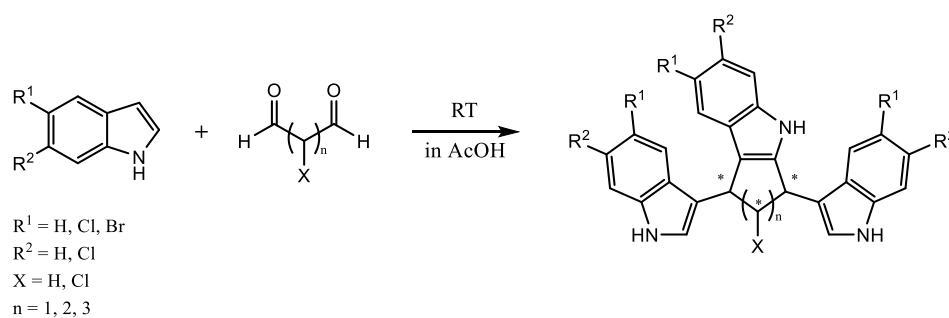


Abbildung 4: Reaktion von Indolderivaten mit aliphatischen Dialdehyden im Verhältnis 3:1 nach *El-Sayed et al.* zu Bisindolyl-substituierten Cycloalkan-anellierten Indolen

X = H, Cl nur bei n = 1, sonst X = H.

In Anlehnung an dieses Syntheschema wurden in einer späteren Arbeit durch *Ashraf et al.* Indol-derivate mit Phthaldialdehyd, also mit einem aromatischen Dialdehyden, umgesetzt.¹⁶⁷ In Abbildung 5 sind die Reaktionsbedingungen, die verwendeten Edukte und die erhaltenen Produkte dargestellt. Die Reaktion wurde ebenfalls in Eisessig durchgeführt.¹⁶⁸ Der Ansatz wurde jedoch auf 100 °C erhitzt.¹⁶⁹ Statt mit drei Molekülen reagierte das entsprechende Indolderivat im Verhältnis 2:1 mit dem Phthaldialdehyden.¹⁷⁰ Darüber hinaus aromatisierte das System vollständig.¹⁷¹ Analog zu den Reaktionen von *Black et al.* und *Zou et al.* bildeten sich hierbei Indolylbenzo[*b*]cabazole vom Konstitutionstyp A und B.¹⁷² Die Testung der erhaltenen Verbindungen ergab, dass diese ebenfalls ein erhebliches, antibakterielles Potential gegen verschiedene Stämme von *S. aureus* – hier Newman und MRSA USA300 LAC – besitzen.¹⁷³ Darüber hinaus sind die Verbindungen auch gegen verschiedene *Enterococcus* Stämme moderat wirksam.¹⁷⁴

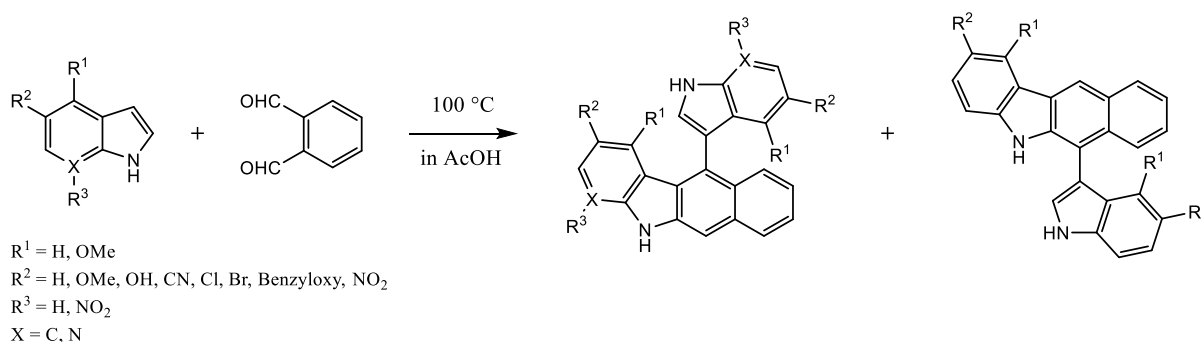


Abbildung 5: Reaktion von unsubstituierten bzw. monosubstituierten Indolen mit Phthaldialdehyd im Verhältnis 2:1 nach *Ashraf et al.*

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden weitere Indolylbenzo[*b*]cabazole hergestellt, die noch nicht auf antimikrobielle Aktivität untersucht worden waren. Hierbei handelt es sich um die Verbindungen **1 – 9**.

b) Reaktionsmechanismen

In Abbildung 9 (S. 24) und in Abbildung 10 (S. 26) sind die Reaktionsmechanismen dargestellt, die nach Meinung des Dissertanten zu den Konstitutionsisomeren vom Typ A und Typ B führen. *Ashraf et al.* verweisen in ihren Arbeiten zwar bereits rudimentär auf einen Reaktionsmechanismus. Dieser bedarf jedoch weiterer Ausführung. Etwaige Abweichungen werden im Rahmen der Erläuterungen zu den hier dargestellten Reaktionsmechanismen angemerkt.

Die Reaktion von Indol mit *o*-Phthaldialdehyd unterteilt sich bei beiden Konstitutionsisomeren in vier Teilschritte. In den ersten drei Teilschritten erfolgt jeweils zunächst eine Aktivierung des Reaktionspartners durch die Essigsäure, an die sich eine Reaktion des Indols über Position 2 oder über Position 3 anschließt und an deren Ende die Essigsäure als Katalysator regeneriert wird. Im letzten Teilschritt erfolgt die Aromatisierung des Benzo[*b*]cabazol-Grundgerüsts. Der erste Teilschritt (**1 - 3**) des Reaktionsmechanismus ist für beide Konstitutionsisomere identisch.

Für das Verständnis der Reaktion ist das reaktive Verhalten des Indols von Bedeutung. Indol ist ein elektronenreicher Aromat, der bevorzugt über Position 3 im Pyrrolring reagiert.¹⁷⁵ Eine Reaktion über Position 2 ist hingegen selten anzutreffen, da im Übergangszustand das aromatische System des Benzolringes unterbrochen werden muss.¹⁷⁶ Dieser Zustand ist energetisch weniger günstig, als die Elektronenverschiebung des formalen Enamins zu Position 3, die ausschließlich im Pyrrolring stattfindet.¹⁷⁷ In Abbildung 6 sind die mesomeren Grenzstrukturen dargestellt, die den elektrophilen Angriff auf die beiden Positionen begründen.

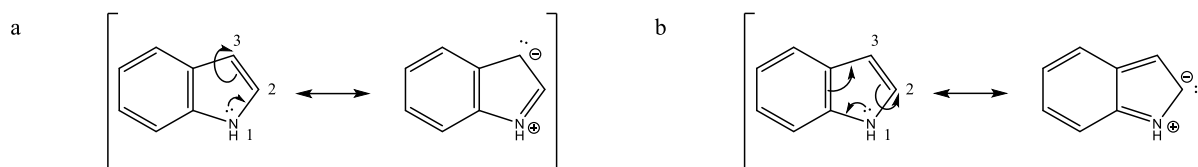


Abbildung 6: Mesomere Grenzformeln des Indols und Zentren für einen elektrophilen Angriff

a: Negative Ladung an Pos. 3 durch Elektronenverschiebung des formalen Enamins

b: Negative Ladung an Pos. 2 unter Auflösung des aromatischen Systems im Benzolring

(1) Gemeinsamer Teilschritt (1 – 3): S_EAr an das erste Indol

Zunächst wird eine der beiden Aldehydfunktionen des *o*-Phthaldialdehyden durch Essigsäure protoniert. Aufgrund der Symmetrieachse des Dialdehyden ist es an dieser Stelle unerheblich, welcher Aldehyd protoniert wird. Die Bindung der C = O-Doppelbindung klappt zum Sauerstoff um und es entsteht ein Carbeniumion mit einer Alkoholgruppe. Das Essigsäuremolekül wird zum Acetatanion (1) (Abbildung 9, S. 24, bzw. Abbildung 10, S. 26).

Anschließend greift das Carbeniumion die elektronenreiche C-3-Position des ersten Indolmoleküls an. Gemäß den oben gezeigten Resonanzformeln liegt durch das Umklappen der Elektronenpaare im Pyrrolring eine negative Ladung in Position 3 vor, während der Stickstoff positiv geladen ist (Abbildung 6a). Mit Hilfe des freien Elektronenpaares am C-3-Kohlenstoff bildet Indol eine C - C-Einfachbindung zum Carbeniumion aus. Es findet demnach eine elektrophile Addition des Dialdehyden an Indol statt, bei der das aromatische System des Indols vorübergehend aufgelöst wird (2).

Der am C-3-Kohlenstoff des Indols ebenfalls gebundene Wasserstoff wird als Proton von einem Acetatanion aufgenommen, wodurch sich die Essigsäure als Katalysator regeneriert. In Folge dieser Elimination klappt das Bindungspaar der vormaligen C – H-Einfachbindung in das Indolgerüst. Das nächstliegende Elektronenpaar klappt zum Stickstoff zurück, wodurch dieser wieder in seiner ungeladenen Form vorliegt. Die Indolstruktur rearomatisiert (3).

Da sowohl eine Additions- als auch eine Eliminationsreaktion direkt aufeinander stattfinden und sich diese an einem elektronenreichen Aromaten vollziehen, handelt es sich bei diesem Vorgang insgesamt um eine elektrophile Substitutionsreaktion am Aromaten (S_EAr). Die erhaltene Struktur **X** bildet den Divergenzpunkt für den weiteren Verlauf der Reaktion. Das bedeutet, dass sich an dieser Stelle entscheidet, ob das Konstitutionsisomer vom Typ A oder vom Typ B entsteht (vgl. Abbildung 9, S. 24). Eine Isolierung und Analyse der Verbindung **X** war nicht möglich.

(2) Weiterer Verlauf der Reaktion zum Konstitutionsisomer vom Typ A

(aa) Zweiter Teilschritt (4 - 6): S_EAr an das zweite Indol

Im nächsten Schritt der Reaktion wird derselbe Sauerstoff – jetzt als Teil der Alkoholgruppe – erneut durch die Essigsäure protoniert. Das Elektronenpaar der C - O-Einfachbindung klappt zum Sauerstoff um, sodass Wasser die Verbindung verlässt. Es entsteht wiederum ein Carbeniumion (**4**). Dieses reagiert in gleicher Weise mit einem zweiten Indolmolekül wie im Teilschritt zuvor (**5**), wobei sich auch hier die Rearomatisierung des Indols anschließt, indem das Proton an Position 3 an ein Acetatanion abgegeben wird und das Bindungspaar in den Ring klappt (**6**).

Es findet also eine weitere S_EAr-Reaktion statt. Das dabei entstandene Zwischenprodukt **ZA** kann bei kurzen Reaktionszeiten isoliert werden, wenn die Umsetzung nicht vollständig abgelaufen ist. Im Rahmen der Dünnschichtchromatographie (DC) eluiert **ZA** in den gewählten Laufmitteln stets bei niedrigeren R_F-Werten als die entsprechenden Hauptprodukte und setzt sich von diesen deutlich ab. Eine Isolierung und Analyse von **ZA** fand bei den Benzo[*b*]carbazolen nicht statt. Stattdessen wurden die drei Verbindungen (**24**), (**56**) und (**65**) isoliert und analysiert. Bei diesen handelt es sich um Zwischenprodukte der fluorierten und nicht-fluorierten Thieno[*b*]carbazole. Die Erkenntnisse sind aber aufgrund der strukturellen Verwandtschaft ohne weiteres auf die Reaktion der Benzo[*b*]carbazole übertragbar. Es wird an späterer Stelle auf diese Verbindungen eingegangen.

(bb) Dritter Teilschritt (7 – 9): erneute S_EAr an einem der beiden Indole und Zyklisierung

Im dritten Schritt der Synthese wird schließlich der Sauerstoff der zweiten Aldehydgruppe durch die Essigsäure erstmals protoniert. Ein Elektronenpaar der C = O-Doppelbindung klappt wiederum zum Sauerstoff um, sodass ein Carbeniumion mit Alkoholfunktion entsteht (**7**).

Eine Reaktion mit einem dritten Indolmolekül erfolgt nicht. Stattdessen klappen die Elektronenpaare eines bereits vorhandenen Indols in der Weise um, dass eine negative Ladung an Position 2 entsteht (vgl. Abbildung 6b). Dies verwundert zunächst, da die Umlagerung der Elektronen zur Unterbrechung des aromatischen Systems im Benzolring führt und damit energetisch ungünstiger ist. Das Carbeniumion startet sodann einen elektrophilen Angriff auf das freie Elektronenpaar und es entsteht eine C – C-Einfachbindung zwischen C-2 und dem Carbeniumion. Welches der beiden Indole mit dem Carbeniumion zusammengeht, ist hierbei unerheblich. Beide Indole sind am selben, nicht stereogenen Kohlenstoffatom gebunden und damit gleichwertig (**8**).

Anschließend wird die Essigsäure regeneriert, indem ein Acetatanion das Proton, welches sich am C-2-Kohlenstoff befindet, aufnimmt. Die vormalige C – H-Bindung klappt daraufhin in das Indolgerüst um und führt zur Rearomatisierung desselben. Es entsteht 11-(Indol-3-yl)-dihydrobenzo[*b*]carbazol als Zwischenprodukt **ZZA** (**9**). Der Teilschritt hat durch eine weitere S_EAr die Zyklisierung des Systems bewirkt. Eine Isolierung des zyklisierten Zwischenprodukts **ZZA** war bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Reaktionen nicht möglich.

(cc) Vierter Teilschritt (10 und 11): vollständige Aromatisierung

Die Erklärung für das untypische Reaktionsverhalten von Indol im dritten Teilschritt ergibt sich aus dem letzten Teilschritt der Reaktion.

Zunächst wird der Sauerstoff in der neu entstandenen Alkoholgruppe durch die Essigsäure ein weiteres Mal protoniert und ein Acetatanion entsteht (**10**).

Gleichzeitig regeneriert sich der Katalysator wieder, indem ein Acetatanion jenes Proton aufnimmt, welches sich am C-11-Kohlenstoffatom und damit in *para*-Position zur protonierten Alkoholgruppe befindet. Das Elektronenpaar der vormaligen C – H-Einfachbindung klappt in den aus dem Zyklisierungsschritt hervorgegangenen „Dihydro“-Cyclohexanring. In der Folge wechselt das gemeinsame Elektronenpaar des Indols und des „Dihydro“-Cyclohexanrings die Position. Der Positionswechsel führt einerseits dazu, dass die C – O-Einfachbindung zum Sauerstoff umklappt und Wasser aus der Struktur eliminiert wird. Andererseits bewirkt der Umklappmechanismus, dass die Verbindung vollständig aromatisiert und 11-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazol als Konstitutionsisomer vom Typ A entsteht (**11**).

Mit der abschließenden Aromatisierung ist die entstandene Verbindung energetisch günstiger als ihre nicht-aromatisierte Alternative. In Bezug auf die potentielle Trisindolverbindung (Abbildung 7b, S. 23), die im vorherigen Schritt bei der Reaktion eines weiteren Indolmoleküls hätte entstehen können, ist indes folgendes anzumerken: Wäre eine solche Verbindung entstanden, so hätte sie entweder mit einem vierten Indol zur Tetraindolverbindung weiterreagiert (Abbildung 7a) oder sie wäre zum nicht-aromatisierten Bisindolyl-substituierten Dihydrocyclohexan-anellierten Indol zyklisiert (Abbildung 7c). Letztere Verbindung wäre ein Analogon zu den Produkten von *El-Sayed et al.*, vgl. Abbildung 4. Auch Tetraindolverbindungen treten bei den Reaktionen von *El-Sayed et al.* auf und sind dort als Nebenprodukte beschrieben worden.¹⁷⁸

Das Produkt 11-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazol, welches nach dem hier postulierten Reaktionsmechanismus entsteht, ist im Gegensatz zum Bisindolyl-substituierten Dihydrocyclohexan-anellierten Indol vollständig aromatisiert und damit die energetisch günstigere Option. Die Reaktion wird also gerade in Richtung des vollaromatisierten Produktes gedrängt. Dies ist nur durch das untypische Reaktionsverhalten des Indols über Position 2 zu erreichen. Tris- und Tetraindolverbindungen bzw. Analoga der Produkte von *El-Sayed et al.* sind hingegen bei Reaktionen mit aromatischen Dialdehyden nicht zu erwarten und auch nicht gefunden worden.

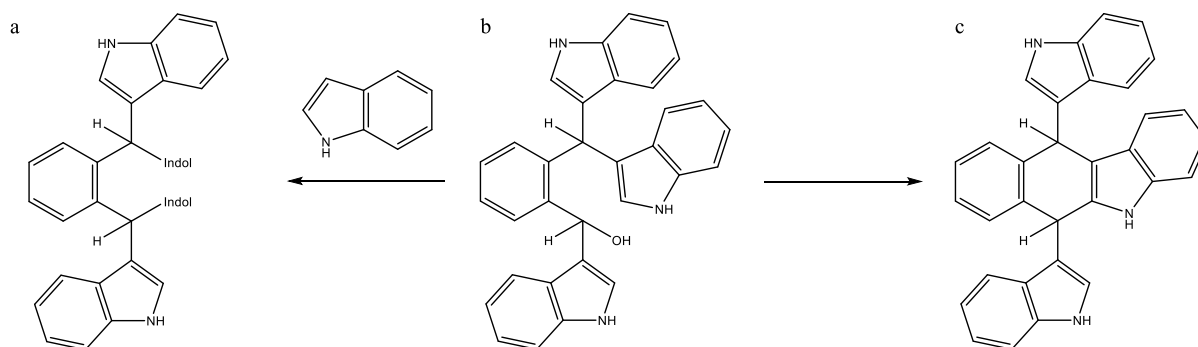


Abbildung 7: Mögliche Folgereaktionen einer Trisindolverbindung

a: Tetraindolverbindung

b: Trisindolverbindung

c: Bisindolyl-substituiertes Dihydrocyclohexan-anelliertes Indol (Zyklisierung)

Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass die zusätzliche Doppelbindung, die ein aromatischer Dialdehyd in die Endverbindung einbringt, zur Folge hat, dass die vollständige Aromatisierung des Systems erreicht wird und dass die Reaktion im Verhältnis 2:1 stattfindet. Interessant wäre zu wissen, ob auch ein Cyclo(hetero)alken mit zwei Carbaldehyden an derselben ungesättigten Bindung in analoger Weise reagieren würde. In Abbildung 8 ist diese hypothetische Reaktion mit beiden Konstitutionsisomeren am Beispiel des Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-2,3-dicarboxaldehyden (CAS: 168767-54-2) dargestellt. Die möglichen Endverbindungen wären eine sterisch interessante Option bei der Targetinhibierung, da hierdurch eine (weitere) nicht planare Funktion in die Verbindung eingeführt werden würde.

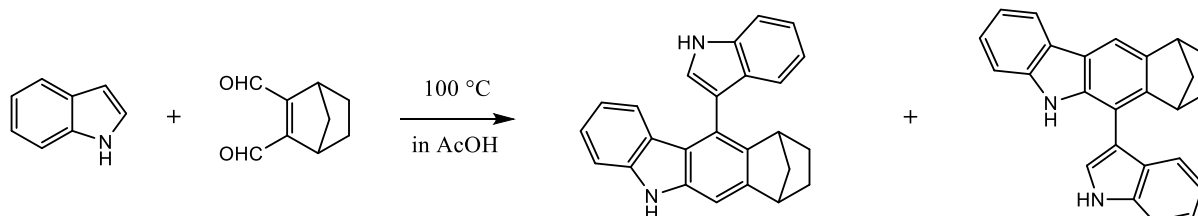


Abbildung 8: Hypothetische Reaktion von Indol mit Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1,3-dicarboxaldehyd im Verhältnis 2:1

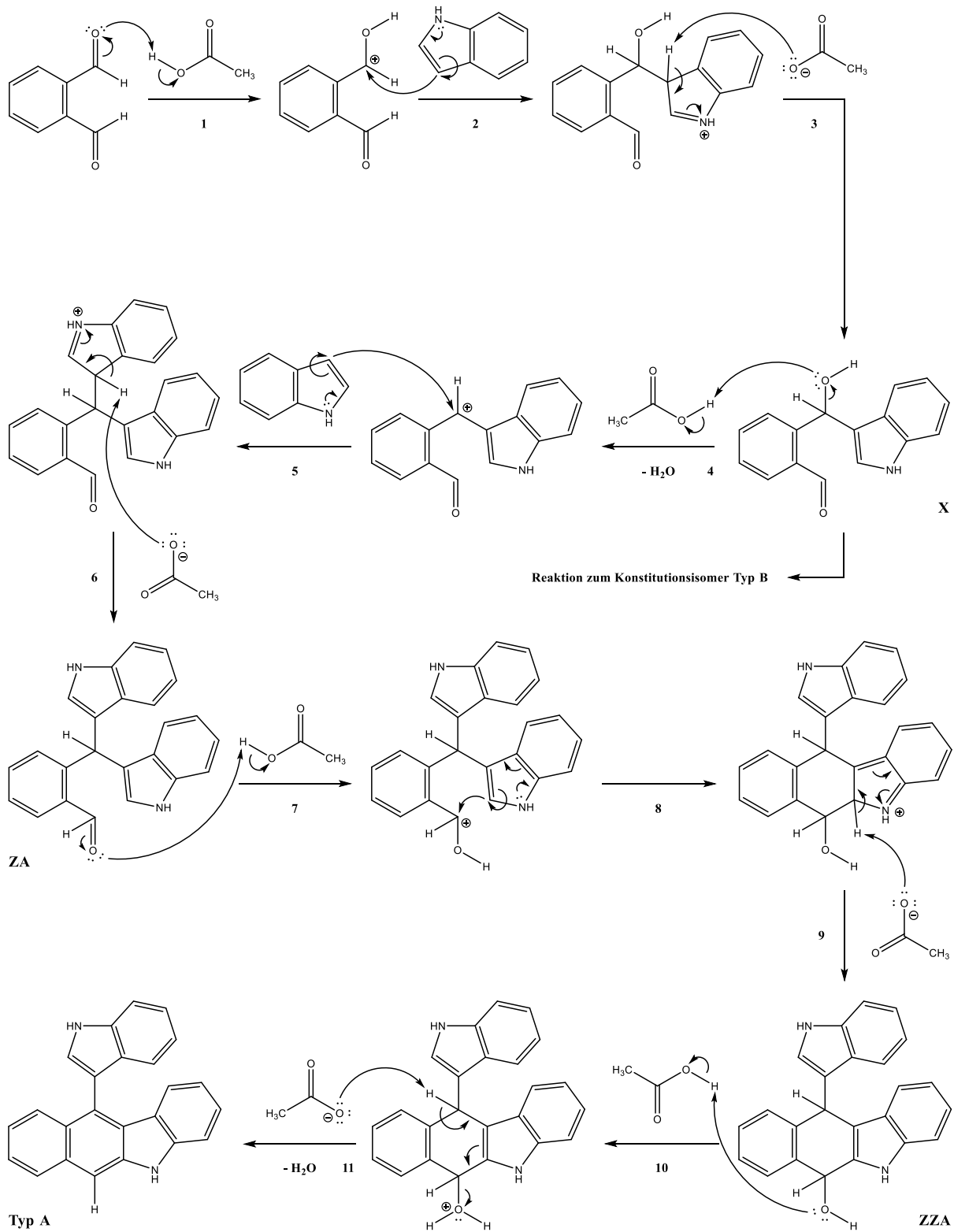


Abbildung 9: Postulierter Reaktionsmechanismus für das Konstitutionsisomer vom Typ A

X = Nicht isolierte Struktur, Divergenzpunkt der Reaktion

ZA = Isolierbares Zwischenprodukt zum Konstitutionsisomer vom Typ A

ZZA = Nicht isoliertes, zyklisiertes Zwischenprodukt zum Konstitutionsisomer vom Typ A

(3) Weiterer Verlauf der Reaktion zum Konstitutionsisomer vom Typ B

(aa) Zweiter Teilschritt (4 - 6): S_EAr an das zweite Indol

Um das Konstitutionsisomer vom Typ B als Produkt zu erhalten, muss im zweiten Teilschritt zunächst der Sauerstoff der zweiten Aldehydgruppe durch die Essigsäure protoniert werden. Die Reaktion verläuft analog zum ersten Teilschritt.

Bei der entstandenen Verbindung handelt es sich um das Zwischenprodukt **ZB**, welches sich allerdings nicht aus dem Reaktionsansatz isolieren ließ. Vermutlich läuft der Folgeschritt schneller ab, als bei dem anderen Zwischenprodukt ZA. Bei ZB handelt es sich nicht nur um eine einzelne Verbindung, da ZB zwei stereogene Zentren an den Methingruppen aufweist. Aufgrund der Symmetrieachse, die durch den Benzolring verläuft, existieren ein Enantiomerenpaar sowie eine *meso*-Verbindung.

(bb) Dritter Teilschritt (7 – 9): erneute S_EAr an einem der beiden Indole und Zyklisierung

Aus dem dritten Teilschritt resultiert wie beim Reaktionsmechanismus zum Konstitutionsisomer A ein zyklisiertes Zwischenprodukt, hier **ZZB**. Das Indolgerüst steht in diesem Fall jedoch auf derselben Seite wie der Stickstoff des Dihydrobenzo[*b*]carbazols. Bei ZZB handelt es sich folglich um 6-(Indol-3-yl)-dihydrobenzo[*b*]carbazol. ZZB konnte nicht isoliert und analysiert werden.

Die Frage, welche Alkoholgruppe in diesem Teilschritt protoniert wird, kann dahinstehen. Das Konstitutionsisomer vom Typ B entsteht in beiden Fällen, da der zweite Teilschritt dies bereits festgelegt hat. Die Protonierung hat nur dann einen Einfluss und führt zu zwei verschiedenen Derivaten des Konstitutionsisomers vom Typ B, wenn wie beim (fluorierten) 2,3-Thiophendicarboxaldehyden ein unsymmetrischer aromatischer Dialdehyd verwendet wird. Auf diese Besonderheit wird später noch ausführlich eingegangen. Aufgrund der Symmetrieebene des Benzolrings im vormaligen Phthaldialdehyden ist dies hingegen ausgeschlossen.

(cc) Vierter Teilschritt (10 und 11): vollständige Aromatisierung

Im letzten Teilschritt entsteht durch Elimination und vollständige Aromatisierung das 6-(Indol-3-yl)-benzo[*b*]carbazol als Konstitutionsisomer vom Typ B.

Wie beim Reaktionsmechanismus zum Konstitutionsisomer vom Typ A hätten auch bei Typ B im Rahmen der letzten beiden Teilschritten Tris- bzw. Tetraindolverbindungen entstehen können. Das Ausbleiben eines solchen Reaktionsverlaufes lässt sich jedoch mit derselben Argumentation begründen.

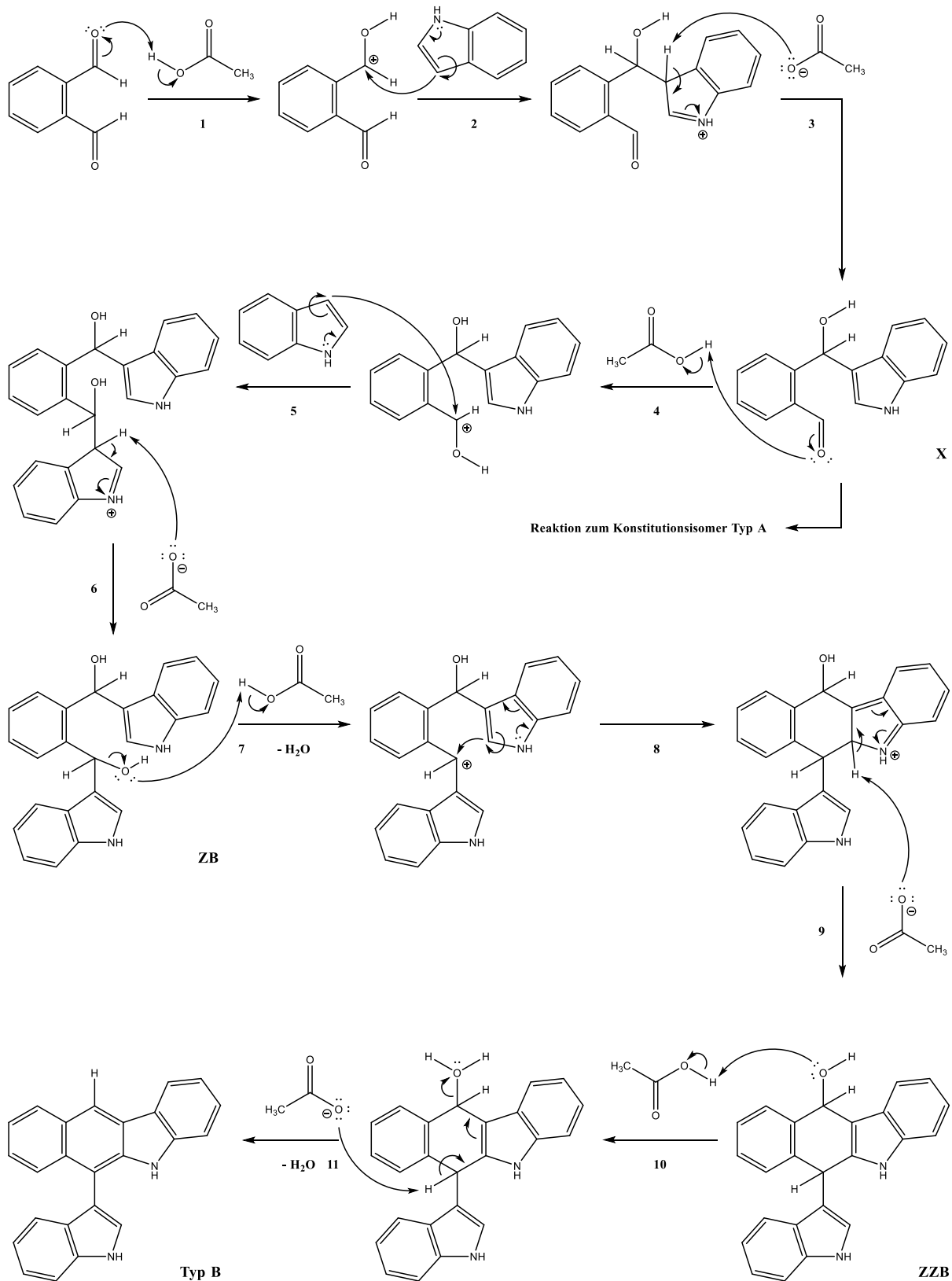


Abbildung 10: Postulierter Reaktionsmechanismus für das Konstitutionsisomer vom Typ B

X = Nicht isolierte Struktur, Divergenzpunkt der Reaktion

ZB = Nicht isoliertes Zwischenprodukt zum Konstitutionsisomer vom Typ B

ZZB = Nicht isoliertes, zyklisiertes Zwischenprodukt zum Konstitutionsisomer vom Typ B

2. Reaktion von Indolen mit 2,3-Thiophendicarboxaldehyd und 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyd

Da nun die Grundlagen erörtert worden sind, kann auf den Schwerpunkt der Synthesearbeit eingegangen werden. Zuerst wurden die Verbindungen **10** – **44** aus 2,3-Thiophendicarboxaldehyd als aromatischem Dialdehyden und unsubstituierten bzw. monosubstituierten Indolen erzeugt. Nicht erfolgreich waren hierbei die Reaktionen mit den Indolboronsäuren, bei denen die Boronsäuregruppe – vermutlich temperaturbedingt – die Verbindung verließ, sodass dadurch ebenfalls die Indol-unsubstituierten Verbindungen (**10**) und (**11**) hervorgingen. Aus nachfolgenden Reaktionen mit 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyd gingen die Verbindungen **45** – **73** hervor. Die sonstigen Reaktionsbedingungen waren gleich zu denen bei den Indolybenzo[*b*]carbazolen. Eisessig diente als Katalysator und Lösungsmittel. Die Temperatur der Reaktionen betrug 100 °C. In Abbildung 11 sind die Reaktionen überblickartig zusammengefasst.

Wie bei den Indolybenzo[*b*]carbazolen entstehen Konstitutionsisomere vom Typ A und vom Typ B. Allerdings sind nicht nur diese zwei, sondern insgesamt vier verschiedene Konstitutionsisomere möglich. Daher ist eine weitere Unterteilung erforderlich: Stehen Schwefelatom und Stickstoffatom im (fluorierten) Thieno[*b*]carbazol-Grundgerüst auf derselben Seite, so wird das Konstitutionsisomer ohne weiteren Zusatz als „A“ bzw. „B“ bezeichnet. Befindet sich das Schwefelatom hingegen in Opposition zum Stickstoffatom, so lautet die Bezeichnung „A-invers“ bzw. „B-invers“.

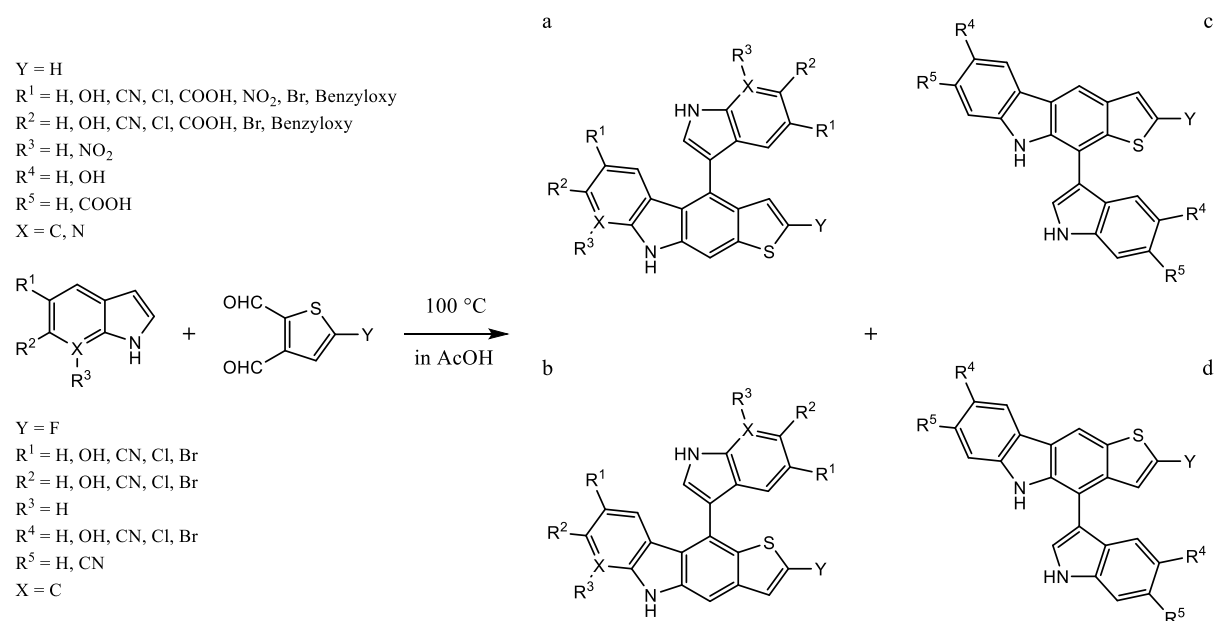


Abbildung 11: Reaktion von nicht bzw. monosubstituiertem Indol mit 2,3-Thiophendicarboxaldehyd (oberes Muster) bzw. 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyd (unteres Muster)

- | | |
|--|--------------------------------|
| a: (2-Fluoro)-4-(Indol-3-yl)-thieno[2,3- <i>b</i>]carbazol | (Konstitutionsisomer A) |
| b: (2-Fluoro)-10-(Indol-3-yl)-thieno[3,2- <i>b</i>]carbazol | (Konstitutionsisomer A-invers) |
| c: (2-Fluoro)-10-(Indol-3-yl)-thieno[2,3- <i>b</i>]carbazol | (Konstitutionsisomer B) |
| d: (2-Fluoro)-4-(Indol-3-yl)-thieno[3,2- <i>b</i>]carbazol | (Konstitutionsisomer B-invers) |

a) Reaktionsmechanismus zu den Konstitutionsisomeren A und A-invers

Im Gegensatz zum Phthaldialdehyden weisen die beiden anderen Dialdehyden keine vergleichbare Symmetrieachse auf. Zieht man bei 2,3-Thiophendicarboxaldehyd bzw. 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyd eine Orthogonale durch die Bindung zwischen dem C-2- und dem C-3-Kohlenstoffatom des Thiophenrings, ist keine Symmetrie festzustellen. Auf der einen Seite befindet sich das Schwefelatom, während auf der Gegenseite ein Kohlenstoffatom mit einem Wasserstoffatom verknüpft ist. Zieht man hingegen eine Orthogonale durch die Bindung von C-1 und C-2 im Benzolring des Phthaldialdehyden, so erhält man zwei symmetrische Hälften. Dieser Unterschied wirkt sich auch auf den Verlauf der Reaktion aus. In Abbildung 13 (S. 29) ist der Reaktionsmechanismus für das Konstitutionsisomer A dargestellt.

Wie bei den Indolylbenzo[*b*]carbazolen wird zunächst eine Aldehydfunktion des Dialdehyden aktiviert, indem ein Molekül Essigsäure ein Proton auf den Sauerstoff überträgt und zum Acetatanion wird (**1**). Bei den Indolylthieno[*b*]carbazolen wird bereits hierdurch entschieden, ob das Konstitutionsisomer vom Typ A die Bezeichnung „invers“ tragen wird oder nicht. Es handelt sich also um den ersten Divergenzpunkt der Reaktion (**X-1**). Damit das Konstitutionsisomer A gebildet werden kann, muss diejenige Aldehydfunktion aktiviert werden, welche sich in *meta*-Stellung zum Schwefelatom befindet.

Nachdem sich das Carbeniumion mit dem ersten Indolmolekül verknüpft hat und bei Indol die Rearomatisierung eingetreten ist (**2** und **3**), besteht erneut ein Divergenzpunkt (**X-2**) zu den Konstitutionsisomeren vom Typ B, wobei zu diesem Zeitpunkt noch beide Varianten (B und B-invers) aus der Reaktion hervorgehen können. Das entstandene Zwischenprodukt erhält die Bezeichnung **ZA-1**. Aufgrund des stereogenen Methin-Kohlenstoffs liegt es als Enantiomerenpaar vor. Diese Stereoisomerie hat jedoch keinen Einfluss auf die weitere Reaktion. Zu diesem Zeitpunkt ist die Entstehung von Konstitutionsisomer A bereits vollständig festgelegt. ZA-1 konnte nicht isoliert werden.

Um von ZA-1 zum Konstitutionsisomer A zu gelangen, erfolgt wie bei den Indolylbenzo[*b*]carbazolen die Protonierung des Sauerstoffes der neu entstandenen Alkoholfunktion, wodurch sich Wasser aus der Verbindung abspaltet und ein Carbeniumion entsteht (**4**). Dieses bildet eine Bindung zum C-3-Kohlenstoffatom eines zweiten Indolmoleküls aus, wobei das Indol durch die Regeneration des Katalysators rearomatisiert (**5** und **6**). Das aus diesem Teilschritt resultierende Zwischenprodukt **ZA-2** konnte mit den Verbindungen (**24**), (**56**) und (**65**) erfolgreich aus den Reaktionsgemischen isoliert und analysiert werden. Die Verbindungen sind in Abbildung 12 dargestellt.

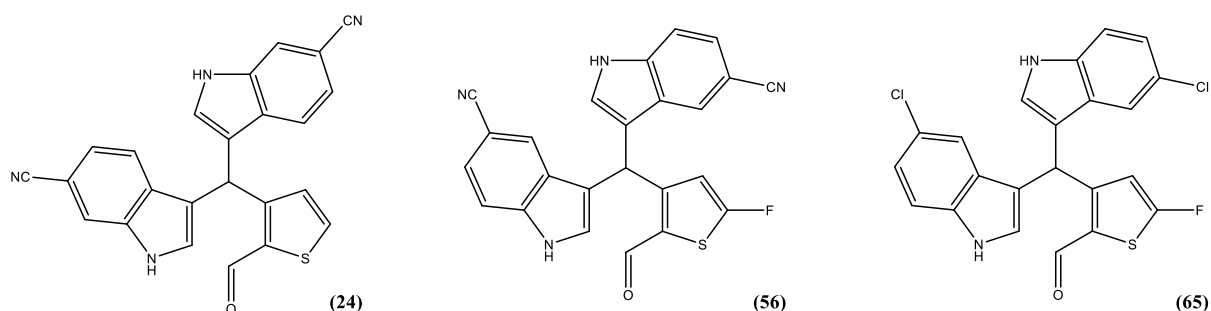


Abbildung 12: Isolierte Zwischenprodukte ZA-2

- (**24**): 3,3'-((2-Formylthiophen-3-yl)methylene)bis(1H-indole-6-carbonitrile)
 (**56**): 3,3'-((5-Fluoro-2-formylthiophen-3-yl)methylene)bis(1H-indole-5-carbonitrile)
 (**65**): 3-(Bis(5-chloro-1H-indol-3-yl)methyl)-5-fluorothiophene-2-carbaldehyde

In einer separaten Reaktion von Verbindung (**65**) in Eisessig bei 100 °C und ohne weiteren Zusatz von Indol konnte die vollständige Umsetzung zu Verbindung (**61**) und damit zum Konstitutionsisomer A erzielt werden. Konstitutionsisomer A-invers entsteht hingegen nicht. Dieses Ergebnis bestätigt den vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus.

Die nachfolgenden Schritte (**7 bis 11**) verlaufen analog zu den Reaktionsmechanismen der Indolylbenzo[*b*]carbazole und bedürfen daher keiner weiteren Ausführung.

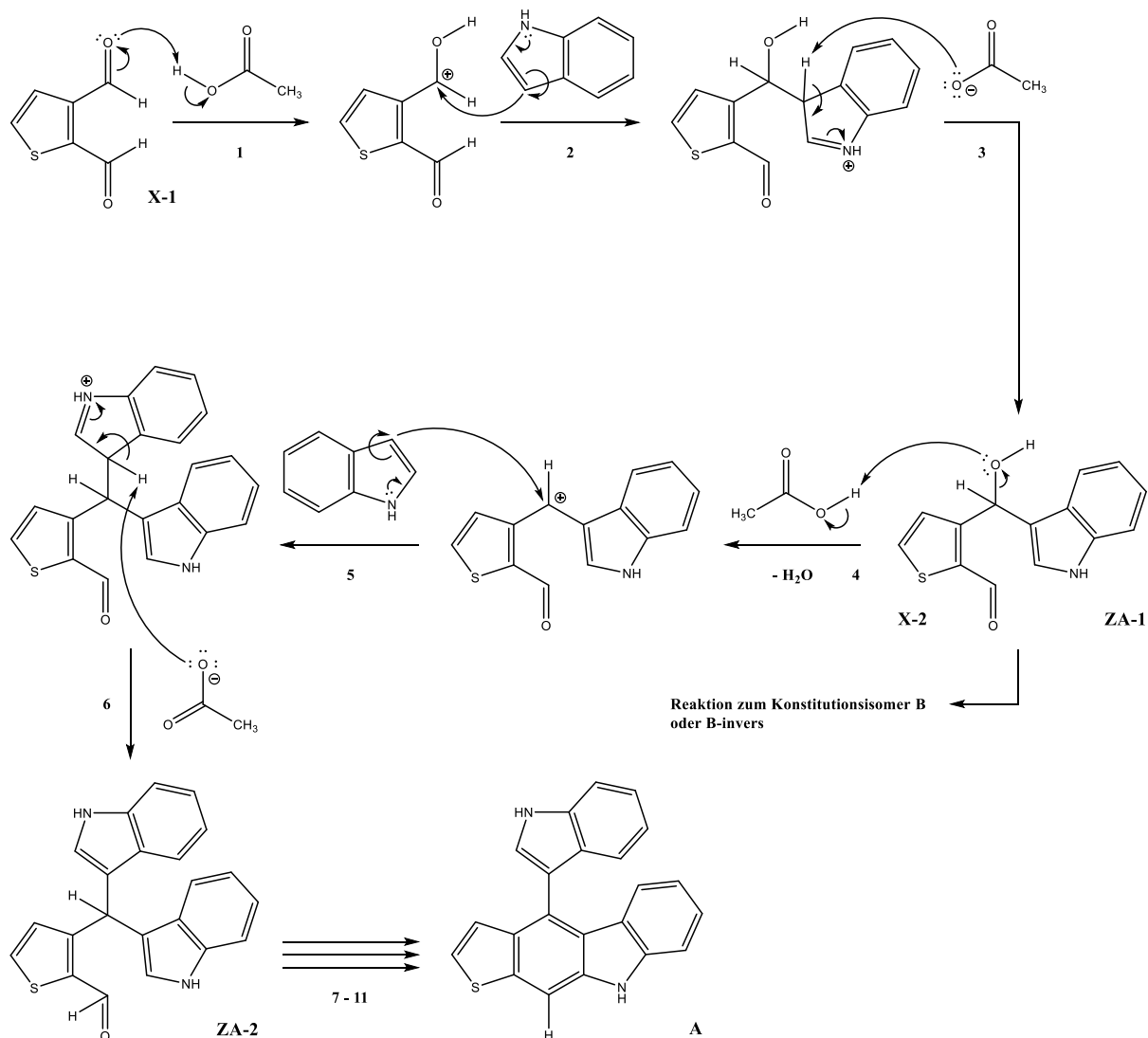


Abbildung 13: Reaktionsmechanismus zum Konstitutionsisomer A

X-1: Erster Divergenzpunkt

X-2: Zweiter Divergenzpunkt

ZA-1: Nicht isoliertes, monoindolyliertes Zwischenprodukt zum Konstitutionsisomer A

ZA-2: Isolierbares, bisindolyliertes Zwischenprodukt zum Konstitutionsisomer A

Um das Konstitutionsisomer A-invers zu erhalten, muss im ersten Teilschritt der Aldehyd in *ortho*-Stellung zum Schwefelatom protoniert werden. Das entstehende Carbeniumion knüpft an das C-3-Kohlenstoffatom des ersten Indols, wodurch dieses auf Seiten des Schwefelatoms gebunden ist. Das monosubstituierte Zwischenprodukt erhält die Bezeichnung **ZAi-1**. Auch diese Verbindung stellt den Divergenzpunkt **X-2** dar. Die restlichen Schritte verlaufen analog zum Konstitutionsisomer A. Zwischenzeitlich entsteht das Zwischenprodukt **ZAi-2**, welches nach Zyklisierung und vollständiger Aromatisierung zum Konstitutionsisomer A-invers führt. Die relevanten Strukturen sind in Abbildung 14 dargestellt. Die Zwischenprodukte ZAi-1 und ZAi-2 konnten nicht isoliert werden. Allerdings entstand das Konstitutionsisomer A-invers in nur geringem Umfang. Bei höheren Einsatzmengen könnte es also durchaus möglich sein, dass zumindest ZAi-2 isoliert und analysiert wird.

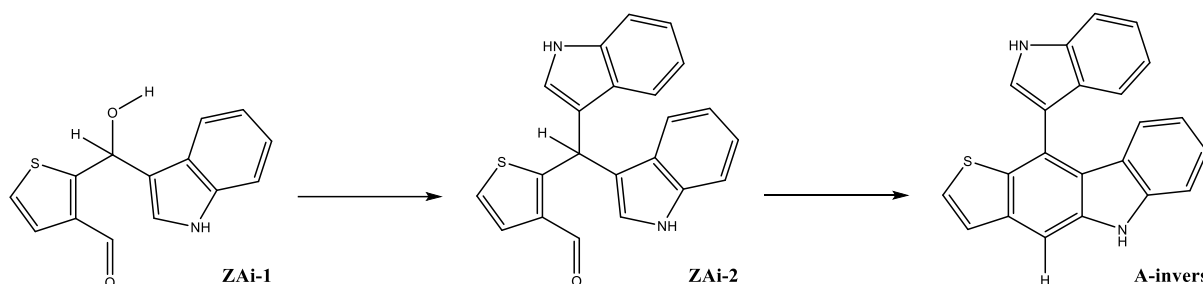


Abbildung 14: Zwischenprodukte und Endverbindung bei der Reaktion zum Konstitutionsisomer A-invers

ZAi-1: Nicht isoliertes, monoindolyliertes Zwischenprodukt zum Konstitutionsisomer A-invers

ZAi-2: Nicht isoliertes, bisindolyliertes Zwischenprodukt zum Konstitutionsisomer A-invers

b) Reaktionsmechanismus zu den Konstitutionsisomeren B und B-invers

Welche Aldehydgruppe im ersten Teilschritt aktiviert wird, respektive welches Carbeniumion die S_E -Ar am ersten Indolmolekül herbeiführt, ist für das Entstehen der Konstitutionsisomere B und B-invers irrelevant. Es ist aber davon auszugehen, dass ZA-1 der deutlich häufigere Ausgangspunkt des zweiten Teilschrittes ist, da das Konstitutionsisomer A bevorzugt gegenüber Konstitutionsisomer A-invers entsteht. In Abbildung 15 (S. 31) sind die drei letzten Teilschritte des Reaktionsmechanismus gezeigt, die zum Konstitutionsisomer B führen.

Durch die Aktivierung der freien Aldehydgruppe im zweiten Teilschritt (**4**), an die sich der Angriff des resultierenden Carbeniumions auf die Position 3 des zweiten Indols (**5**) sowie dessen Rearomatisierung (**6**) anschließt, wird das Zwischenprodukt **ZB** erhalten. ZB konnte wie bei den Indolylbenzo[*b*]carbazolen nicht isoliert werden. Es stellt zugleich einen weiteren Divergenzpunkt (**X-3**) der Reaktion dar, an welchem sich entscheidet, ob das Konstitutionsisomer B oder das Konstitutionsisomer B-invers gebildet wird.

Wird die Alkoholgruppe in *ortho*-Stellung zum Schwefelatom protoniert, dann erfolgt der Ringschluss durch das in Opposition zum Schwefelatom befindliche Indol (**7 – 9**). Aus der Reaktion resultiert das Konstitutionsisomer B.

Wird hingegen die Alkoholgruppe in *meta*-Stellung zum Schwefelatom aktiviert, erfolgt die Zyklisierung durch das Indol, welches sich auf derselben Seite wie das Schwefelatom befindet. Als Produkt wird dann das Konstitutionsisomer B-invers erhalten.

Bei ZB handelt es sich nicht um eine einzelne Verbindung, sondern aufgrund der beiden stereogenen Methingruppen und mangels Symmetrieachse um zwei Enantiomerenpaare. Welches Enantiomerenpaar bevorzugt gebildet wird, kann nicht gesagt werden, da keine Verbindung isoliert bzw. registriert werden konnte.

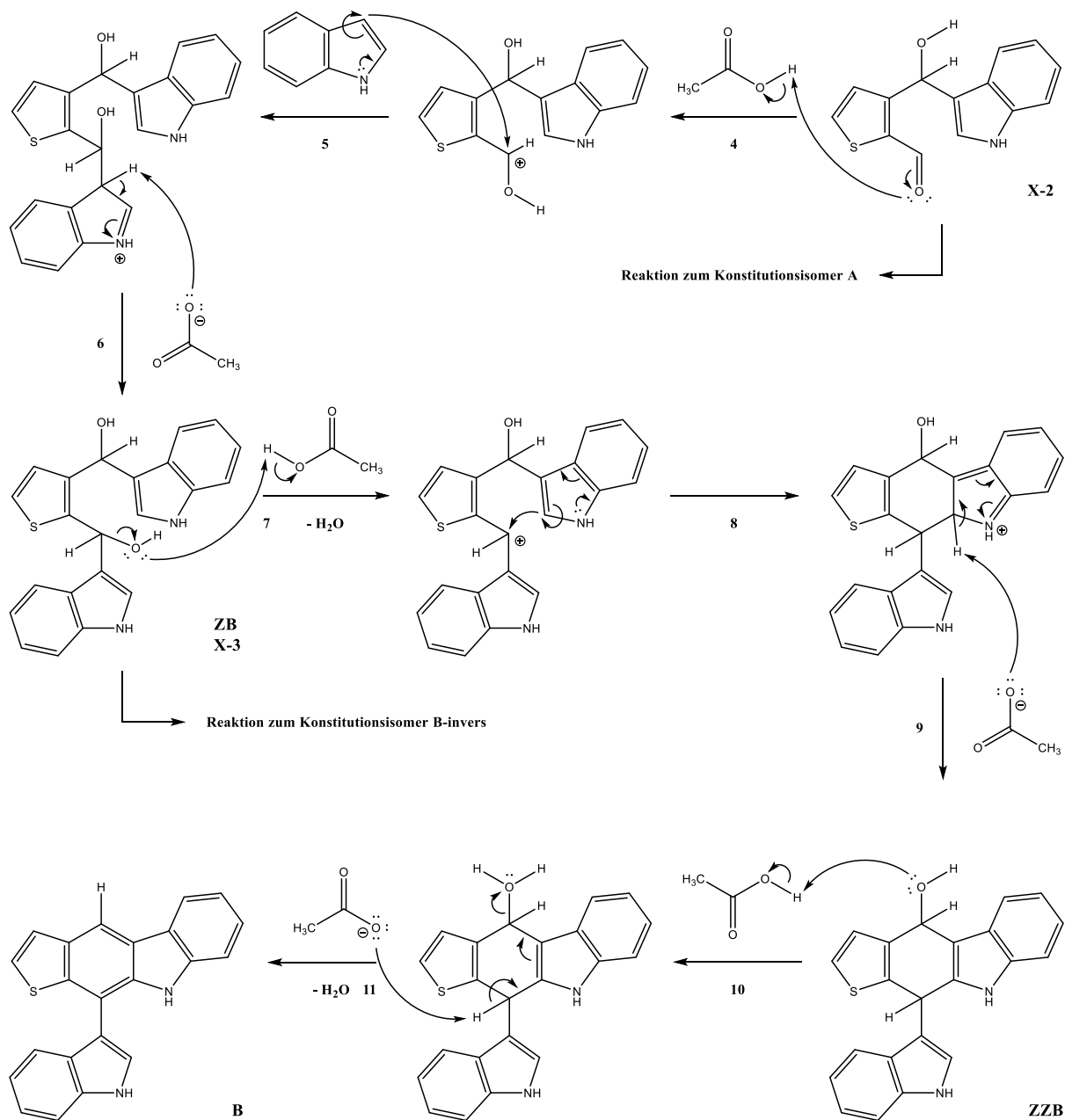


Abbildung 15: Reaktion zum Konstitutionsisomer B

X-2: Zweiter Konvergenzpunkt; X-3: Dritter Konvergenzpunkt

ZB: Nicht isoliertes Zwischenprodukt zu Konstitutionsisomeren B und B-invers

ZZB: Nicht isoliertes, zyklisiertes Zwischenprodukt zum Konstitutionsisomer B

3. Anteile der Konstitutionsisomere in den Reaktionsgemischen

Mit Phthaldialdehyd wurden die Verbindungen (1) bis (9) erhalten. Aus den Umsetzungen mit 2,3-Thiophendicarboxaldehyd entstanden die Verbindungen (10) bis (44), während aus den Umsetzungen

mit 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyd die Verbindungen (**45**) bis (**73**) resultierten. Im Folgenden soll der Einfluss des aromatischen Dialdehyden auf die Konstitution der erhaltenen Produkte begutachtet werden.

a) Reaktionen mit Phthaldialdehyd

Bei den Indolylbenzo[*b*]carbazolen entstand in der Mehrheit der Fälle das Konstitutionsisomer Typ A zu größerem Anteil. Nur beim 5-Hydroxy-Derivat überwog sogar das Konstitutionsisomer vom Typ B. In Tabelle 4 ist die Verteilung der Konstitutionsisomere dargestellt.

Tabelle 4: Verhältnisse der Konstitutionsisomere der Indolylbenzo[*b*]carbazole

Indol	Typ A	Typ B
5-OH	32	68
6-CN	63	37
5-COOH	89	11
6-COOH	75	25
5-NO ₂	> 99	< 1

Aufgrund der geringen Anzahl an Umsetzungen lassen sich keine verallgemeinernden Aussagen bezüglich des Reaktionseinflusses des Phthaldialdehyden innerhalb der Gruppe treffen. Interessant ist zumindest, dass bei der Reaktion mit 5-Nitroindol ausschließlich das Konstitutionsisomer vom Typ A entstand. Zudem entsteht bei der Reaktion mit 5-Hydroxyindol das Konstitutionsisomer vom Typ B im Überschuss, was sich wohl auf den elektronenschiebenden, mesomeren Effekt (+M-Effekt) der Hydroxygruppe zurückführen lässt.

b) Reaktionen mit 2,3-Thiophendicarboxaldehyd

Betrachtet man die nicht-fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazole, so fällt auf, dass hauptsächlich Konstitutionsisomere vom Typ A entstanden sind. Nur bei den Reaktionen mit 5-Hydroxyindol und Indol-6-carbonsäure entstanden auch Konstitutionsisomere vom Typ B. In Tabelle 5 ist die Verteilung der Konstitutionsisomere dargestellt, die aus der jeweiligen Reaktion mit 2,3-Thiophendicarboxaldehyd hervorgingen.

Tabelle 5: Verhältnisse der Konstitutionsisomere der nicht-fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazolen

Indol	A	A-invers	B	B-invers
unsubstituiert	52	48	< 1	< 1
7-Aza	76	24	< 1	< 1
6-OH	67	33	< 1	< 1
5-CN	86	14	< 1	< 1
6-CN	82	18	< 1	< 1
5-Cl	84	16	< 1	< 1
6-Cl	57	43	< 1	< 1

5-COOH	75	25	< 1	< 1
5-NO ₂	65	35	< 1	< 1
7-NO ₂	74	26	< 1	< 1
6-Br	77	23	< 1	< 1
5-Benzyloxy	89	11	< 1	< 1
6-Benzyloxy	64	36	< 1	< 1
<hr/>				
5-OH	27	23	22	28
6-COOH	37	< 1	23	39
5-Br	(> 99)	< 1	< 1	< 1

Unter den Konstitutionsisomeren vom Typ A bildete sich bevorzugt Konstitutionsisomer A, auch wenn hier mit 52 bis 89 % eine relativ große Schwankungsbreite festzustellen ist. Im Schnitt entstanden die beiden Konstitutionsisomere A und A-invers untereinander im Verhältnis 73:27. Das bedeutet, dass Konstitutionsisomer A um den Faktor 2.70 häufiger auftritt als Konstitutionsisomer A-invers.

In der Berechnung unberücksichtigt blieb das Konstitutionsisomer A aus der Reaktion mit 5-Bromindol (Verbindung **(38)**). Hier muss angemerkt werden, dass dieses nicht das alleinige Produkt der Reaktion war. Es entstand ein weiteres Produkt, welches jedoch nicht analysiert wurde. Es ist anzunehmen, dass es sich bei dem zweiten Produkt um das Konstitutionsisomer A-invers handelt, da der R_F-Wert der Substanz auf der DC-Platte in vergleichbarem Abstand zum ersten Produkt läuft wie bei den anderen Reaktionsgemischen.

c) Reaktionen mit 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyd

Bei den fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazolen traten deutlich öfter Konstitutionsisomere vom Typ B auf. Die Verteilung der Konstitutionsisomere ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verhältnisse der Konstitutionsisomere der fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazole

Indol	A	A-invers	B	B-invers
unsubstituiert	77	23	< 1	< 1
5-OH	39	12	14	35
6-OH	(> 99)	< 1	< 1	< 1
5-CN	71	17	5	7
6-CN	51	27	7	14
5-Cl	48	7	7	38
6-Cl	81	19	< 1	< 1
5-Br	52	5	7	36
6-Br	93	7	< 1	< 1

Unter den Konstitutionsisomeren vom Typ A bildete sich auch hier bevorzugt das Konstitutionsisomer A. Betrachtet man nur das Verhältnis von A zu A-invers, so werden die beiden Konstitutionsisomere im Verhältnis 81:19 gebildet. Das Konstitutionsisomer A tritt also um den Faktor 4.26 häufiger auf als das Konstitutionsisomer A-invers. Der Anteil von A schwankt dabei zwischen 65 und 93 %.

Der Wert vom Konstitutionsisomer A, das aus der Reaktion mit 6-Hydroxyindol entstammt, blieb bei dieser Betrachtung unberücksichtigt, da hier in geringem Umfang noch weitere Produkte entstanden, die jedoch nicht analysiert wurden.

Unter den Konstitutionsisomeren vom Typ B bildete sich hingegen das Konstitutionsisomer B-invers bevorzugt. Betrachtet man nur das Verhältnis von B zu B-invers, so werden die beiden Konstitutionsisomere im Verhältnis 27:73 gebildet. Das Konstitutionsisomer B-invers tritt also um den Faktor 2.70 häufiger auf als das Konstitutionsisomer B. Der Anteil von B-invers schwankt dabei zwischen 61 und 85 %.

In den Reaktionen, in denen alle vier Konstitutionsisomere gebildet werden, überwiegen die Konstitutionsisomere vom Typ A die Konstitutionsisomere vom Typ B im Verhältnis 2:1.

d) Auswirkung des Lösungsmittels und des Dialdehyden auf die Konstitutionsisomerie

Grundsätzlich werden Konstitutionsisomere vom Typ A gebildet. Da dieser Umstand unabhängig vom gewählten Dialdehyden auftritt, ist anzunehmen, dass die Essigsäure in ihrer Funktion als Lösungsmittel dafür ursächlich ist.

Nahezu alle nicht-fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazole waren Konstitutionsisomere vom Typ A. Für die Entstehung von Typ A ist es entscheidend, dass aus dem zweiten Teilschritt der Reaktion nur ZA-2 bzw. ZAi-2, nicht aber ZB hervorgeht. Die Bildung von ZA-2 bzw. ZAi-2 muss folglich energetisch günstiger sein, als die Bildung von ZB.

Betrachtet man die mesomeren Grenzformeln der protonierten Form von ZA-1 bzw. ZAi-2 als Edukt, so ergibt sich Folgendes: Sofern die Alkoholfunktion protoniert wird und sich als Wasser abspaltet, kann sich die Ladung des Carbeniumions über konjugierte Doppelbindungen sowohl auf den Thiophenring als auch auf den Indolring verteilen. Sowohl Schwefel als auch Stickstoff können der Mesomerie ein freies Elektronenpaar zur Verfügung stellen (+M-Effekt). Sofern hingegen die Aldehydfunktion protoniert wird, erfolgt die Ladungsverteilung allein über den Thiophenring. Die Aktivierung von ZA-1 bzw. ZAi-2 über die Alkoholfunktion ist demnach energetisch günstiger. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion nach ZA-2 bzw. ZAi-2 erheblich und damit die Entstehung von Konstitutionsisomeren vom Typ A.

Im Gegensatz dazu fehlt bei den Indolylbenzo[*b*]carbazolen ein zweiter elektronenschiebender Partner im Benzolring, was die Wahrscheinlichkeit für eine Reaktion nach ZB und damit zum Konstitutionsisomer vom Typ B begünstigt.

Unter den nicht-fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazolen wird wiederum das Konstitutionsisomer A deutlich häufiger als das Konstitutionsisomer A-invers gebildet. Welches der beiden Konstitutionsisomere entsteht, wird dabei bereits im ersten Teilschritt der Reaktion festgelegt. Entscheidend ist, an

welcher der beiden Aldehydfunktionen die Protonierung erfolgt. Die Wahrscheinlichkeit einer Protonierung steigt mit der negativen Partialladung des Carbonylsauerstoffs. In beiden Fällen kann der Schwefel ein freies Elektronenpaar in den Thiophenring geben (+M-Effekt). Über die konjugierten Doppelbindungen erfolgt eine Elektronenverschiebung hin zum Carbonylsauerstoff. Der Sauerstoff selbst übt einen -M-Effekt aus. In den Grenzformeln ist der Schwefel positiv und der Sauerstoff negativ geladen. Von wesentlicher Bedeutung für die Reaktivität ist nun die räumliche Lage des Schwefels zur jeweiligen Aldehydfunktion. Befindet sich die zu protonierende Aldehydfunktion in *ortho*-Position zum Schwefel, liegen negative und positive Partialladung nah beieinander. Die Partialladung des Carbonylsauerstoffs wird dadurch abgeschwächt, tritt also weniger nach außen. Im Fall der sich in *meta*-Position befindlichen Aldehydfunktion liegen die Partialladungen deutlich auseinander. Folglich ist die Protonierung des Carbonylsauerstoffs in *meta*-Position wahrscheinlicher. Es entsteht vermehrt das Zwischenprodukt ZA-1, welches zum Konstitutionsisomer A führt.

Bei den fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazolen traten deutlich öfter Konstitutionsisomere vom Typ B auf. Verantwortlich hierfür kann nur die Einführung des Fluoratoms in den Thiophendicarboxaldehyden sein. Das deutlich häufiger gebildete ZA-1 muss an der noch unsubstituierten Aldehydfunktion protoniert werden, um über ZB zu den Konstitutionsisomeren vom Typ B zu reagieren. Einen Erklärungsansatz bietet die mesomeriebedingte Elektronenverschiebung vom Fluoratom hin zum Carbonylsauerstoff. Das Fluoratom gibt dabei ein freies Elektronenpaar in den Thiophenring (+M-Effekt), während die Doppelbindung der Carbonylfunktion zum Sauerstoff hin umlappt (-M-Effekt). Die Ladungen in den Grenzformeln liegen dadurch nicht so nah beieinander, als wenn die Elektronenverschiebung allein vom Schwefelatom ausginge. Eine Protonierung der Aldehydfunktion wird wahrscheinlicher.

Die Einführung des Fluoratoms wirkt darüber hinaus desaktiverend. Die Reaktionszeiten verlängerten sich im Schnitt um einige Stunden.

4. Atropisomerie

In den bisherigen Arbeiten ist nicht darauf eingegangen worden, dass neben der Konstitutionsisomerie auch das Phänomen der Atropisomerie auftreten kann. Zwar verwenden *Zou et al.* den Begriff der Atropisomere in ihrer Publikation, meinen damit aber fälschlicherweise die Konstitutionsisomerie.¹⁷⁹ Aus Gründen der Vollständigkeit wird in dieser Arbeit zumindest auf das Phänomen kurz hingewiesen. Eine ausführliche Beleuchtung überschreitet indes den Rahmen der Dissertation. Es wird daher davon abgesehen.

Eine exakte Definition der Atropisomerie (griech. *a* = nicht und *tropos* = Drehung) existiert nicht. In der Regel müssen aber folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Die Rotation um eine Achse im Molekül muss gehindert sein und
2. es müssen sich auf beiden Seiten der Achse unterschiedliche Substituenten befinden, d.h. $A \neq B$ und $A' \neq B'$.¹⁸⁰

Es handelt sich demnach um eine sog. Axialchiralität. Bereits 1922 konnten Christie und Kenner zwei auf dieser Axialchiralität beruhende Isomere isolieren und anhand ihrer optischen Aktivitäten differenzieren.¹⁸¹ Die Isolierung der Atropisomere ist allerdings in einigen Fällen nicht möglich oder führt nach kurzer Zeit durch thermische Überwindung der Rotationsbarriere zur Atropisomerisierung, so dass beide Rotationsisomere im Gemisch vorliegen.¹⁸² Daher wird Atropisomerie nach geläufiger Ansicht nur dann angenommen, wenn bei einer bestimmten Temperatur physikalisch trennbare Spezies mit einer Halbwertszeit τ von mindestens 1000 s erhalten werden können.¹⁸³

Die absolute Konfiguration der Atropisomere bestimmt man mit Hilfe der Newman-Projektion entlang der stereogenen Achse, vgl. Abbildung 16. Zunächst werden die Substituenten gemäß der CIP-Regeln (*Cahn-Ingold-Prelog*) nach ihren Prioritäten mit A bzw. A' (höhere Priorität auf der jeweiligen Seite) und B bzw. B' (niedrigere Priorität) bezeichnet. Sodann bildet man den kürzesten Pfad vom Substituenten mit der höheren Priorität am proximalen Ring (A) zum Substituenten mit der höheren Priorität am distalen Ring (A'). Verläuft der Pfad in 90°-Drehung gegen den Uhrzeigersinn, so wird die absolute Konfiguration mit *M* (für minus) bezeichnet; verläuft der Pfad im Uhrzeigersinn, so wird der Deskriptor *P* (für plus) verwendet.¹⁸⁴ Alternativ kann die Bezeichnung auch mit *S_a* bzw. *R_a* erfolgen.

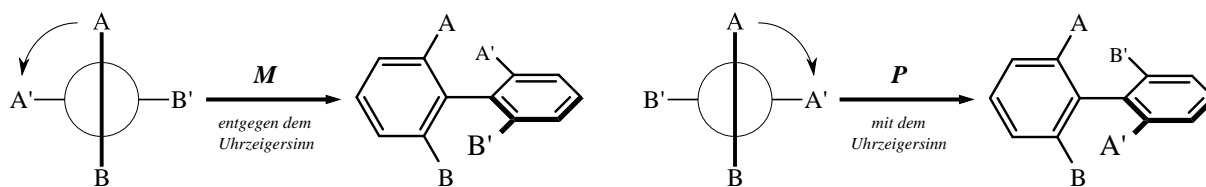


Abbildung 16: Festlegung der absoluten Konfiguration von Atropisomeren

In Anlehnung an *Bringmann/Price Mortimer/Keller/Gresser/Garner/Breuning*, *Atropselektive Synthese axial-chiraler Biaryle*, 2005, 5518 (5522).

In Abbildung 17 ist das Phänomen der Atropisomerie am Beispiel von Verbindung (**61**) dargestellt.

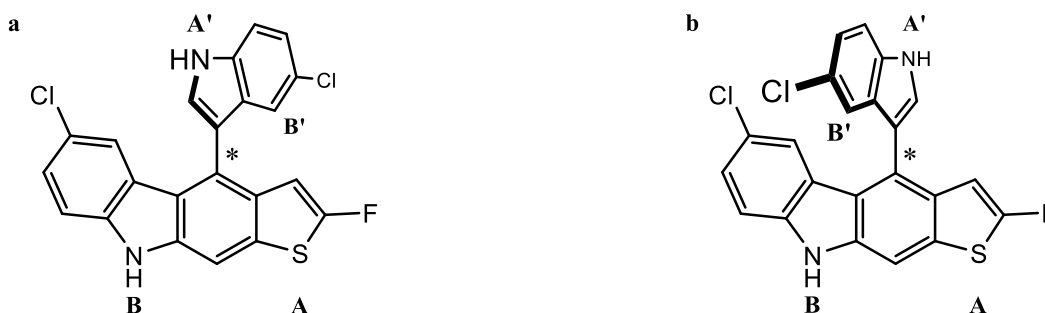


Abbildung 17: Atropisomere von Verbindung (61)

a: (*M*)-6-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole

b: (*P*)-6-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Bei welchen Verbindungen die Atropisomerie auftritt, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Die konfigurative Stabilität ist aber insbesondere von der Temperatur, dem Substitutionsmuster (sterische Effekte, Mesomerie), der Bestrahlung mit Licht und von chemischen Effekten (pH-Wert) abhängig.¹⁸⁵

Bei vierfach *ortho*-substituierten Biarylen ist eine Atropisomerisierung nur noch unter harschen Be-

dingungen zu erreichen, sofern sich die Verbindung nicht schon vorher zersetzt.¹⁸⁶ Starre Verknüpfungen in *meta*-Stellung wie bei Aromaten erschweren zudem das Wegbiegen der *ortho*-Substituenten im Übergangszustand bei der Rotation um die chirale Achse.¹⁸⁷ Dies lässt vermuten, dass wohl bei allen Verbindungen beide Atropisomere erhalten wurden, wobei die physikalische Stabilität der Atropisomere bei Verbindungen vom Konstitutionstyp A höher sein muss, als beim Konstitutionstyp B. Denn hier stehen die *ortho*-Substituenten näher zur chiralen Achse und erhöhen die sterische Hinderung der Rotation. Atropisomere bilden zueinander Enantiomerenpaare.¹⁸⁸ Einfache NMR-Spektren von Enantiomeren sind identisch.¹⁸⁹ Unter Zuhilfenahme von chiralen Derivatisierungsreagenzien, chiralen Solvatisierungsmitteln oder chiralen Lanthanoid-Shift-Reagenzien lassen sich Enantiomere jedoch in Diastereomere überführen und im Rahmen der temperaturabhängigen NMR-Spektroskopie (DNMR, engl. *Dynamic Nuclear Magnetic Resonance*) identifizieren und differenzieren.¹⁹⁰ Die Untersuchung dieses Sachverhalts sollte in einer separaten Arbeit vorgenommen werden.

5. Zusammenfassung

Bei der in dieser Arbeit genutzten Synthese handelt es sich um eine Eintopfsynthese, deren Reaktion in einem einzigen Schritt verläuft. Die Edukte reagieren dabei unabhängig von ihren Einsatzmengen im Verhältnis 2:1. Der Reaktionsmechanismus lässt sich plausibel beschreiben und durch den Nachweis des Zwischenproduktes ZA-2 exemplarisch belegen. Bei der Verwendung symmetrischer, aromatischer Dialdehyden entstehen bis zu zwei Konstitutionsisomere (Typ A und Typ B), bei der Nutzung asymmetrischer, aromatischer Dialdehyden entstehen bis zu vier Konstitutionsisomere (A, A-invers, B und B-invers). Mit dem Einsatz von Essigsäure als Lösungsmittel (und Katalysator) lässt sich ein Verhältnis zugunsten der Konstitutionsisomere vom Typ A erzielen. Während unter den Paarungen A und A-invers sowie B und B-invers die Konstitutionsisomere A und B-invers überwiegen, also jene, bei denen die freie Drehbarkeit um die achirale Achse eingeschränkter ist. Die Fluorierung des aromatischen Dialdehyden begünstigt das Entstehen von Konstitutionsisomeren vom Typ B. Je elektronenärmer der aromatische Dialdehyd und je elektronenreicher das Indol, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten von Konstitutionsisomeren vom Typ B. Bei allen Verbindungen handelt es sich zudem um Atropisomere, sodass sie vermutlich als voneinander trennbare Enantiomerenpaare vorliegen. Die Verbindungen kristallisieren nicht einheitlich aus, sondern sind unter dem Mikroskop als amorphe Gebilde auszumachen, was diese Vermutung unterstützt.

Nachteil der Methode mit Essigsäure ist, dass mit zunehmender Einsatzmenge an Edukten auch die Reaktionszeit zunimmt. Dies liegt daran, dass im Laufe der Reaktion die Menge an Wasser als Produkt dieser Kondensationsreaktion zunimmt und damit den Katalysator Essigsäure in Acetatanionen umwandelt. Dadurch reduziert sich nach und nach die katalysatorische Leistungsfähigkeit. Dennoch stehen mit den anderen Methoden nach *Zou et al.* noch ausreichend Optionen zur Verfügung, um größere, über den Labormaßstab hinaus gehende Ansätze zu erzeugen.

IV. NMR-Spektroskopie

Im Verlauf einer Reaktion entstanden bis zu vier Konstitutionsisomere und nachweislich mindestens ein Zwischenprodukt. Die erhaltenen Strukturen ähneln sich dabei erheblich. Auch die Produkte verschiedener Reaktionen unterscheiden sich strukturell nur geringfügig bedingt durch die Wahl des Substituenten und dessen Position am Indolgerüst sowie durch die Wahl der Dialdehyd-Komponente.

Die Kernresonanz-Spektroskopie (NMR-Spektroskopie, engl. *nuclear magnetic resonance spectroscopy*) ist eine analytische Methode, die dazu dient, die Struktur eines Moleküls aufzuklären.¹⁹¹ Sie wurde daher zur Ermittlung der Konstitution herangezogen.

1. Grundlagen

Im Rahmen der NMR-spektroskopischen Untersuchung erhält man Kernresonanzbanden, die sich hinsichtlich ihrer Lage (Resonanzfrequenz), Feinstruktur (Spin-Spin-Kopplung), Linienbreite und Intensität unterscheiden.¹⁹²

a) Lage (Resonanzfrequenz)

Die Resonanzfrequenz ν eines Kerns hängt von dessen individueller Umgebung und von der Kernsorte ab.¹⁹³ Je stärker ein Kern abgeschirmt wird, desto kleiner sind die am Kern wirkende, effektive Magnetfeldstärke B_{eff} und damit die Resonanzfrequenz ν (bei konstantem Feld B_0).¹⁹⁴ Es gilt folgende Beziehung:

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} B_{\text{eff}} \quad \text{mit } B_{\text{eff}} = B_0 (1 - \sigma),$$

mit magnetogyrischem Verhältnis γ (kernsortenspezifisch)
und Absorptionskonstante σ (kernindividuell).¹⁹⁵

Die Differenz der Resonanzfrequenzen des jeweils vermessenen Kerns X und einer Referenzverbindung wie Tetramethylsilan (TMS) ergibt schließlich die auf der Abszisse als chemische Verschiebung δ dargestellte Signallage in *parts per million* (ppm).¹⁹⁶ Daraus folgt:

$$\delta(X) = 10^6 \frac{\Delta\nu}{\nu} \quad \text{mit } \Delta\nu = \nu(X) - \nu(\text{TMS}) = \frac{\gamma}{2\pi} \Delta B$$

wobei $\delta(\text{TMS}) = 0$.¹⁹⁷

Die Kernsorte bestimmt die allgemeine Breite des Verschiebungsbereiches:¹⁹⁸ bei den für diese Arbeit aufgenommenen ^1H - und ^{13}C -Spektren liegt sie bei ~ 12 ppm bzw. ~ 200 ppm. Die Abschirmung des Kernes, die zur Verschiebung innerhalb dieser Bereiche führt, wird neben anderen Faktoren maßgeblich durch die Verteilung der Elektronendichte, Anisotropieeffekte und sterische Effekte beeinflusst.¹⁹⁹

(1) Elektronendichte

Je stärker ein Kern durch die eigene Elektronenhülle und die seiner Nachbarn vom Magnetfeld B_0 abgeschirmt wird, desto größer ist die chemische Verschiebung ins Hochfeld (niedrige bis negative δ -Werte).²⁰⁰ Wird der Kern hingegen entschirmt, erfolgt eine Verschiebung ins Tieffeld (höhere δ -Werte).²⁰¹ Je höher die Elektronegativität einzelner Nachbarn, je höher ihre Anzahl und je geringer ihre Entfernung zum Kern ist, desto stärker äußert sich die Tieffeldverschiebung.²⁰² Mesomere Effekte, die von Elektronendonatoren bzw. -akzeptoren hervorgerufen werden, erhöhen bzw. erniedrigen die Elektronendichte in π -Systemen und führen damit zu Hochfeld- bzw. Tieffeldverschiebungen.²⁰³

(2) Anisotropie

Systeme, die Mehrfachbindungen aufweisen, bilden Magnetströme an diesen Bindungen aus, wodurch wiederum Anisotropiekegel entstehen.²⁰⁴ Protonen, die sich innerhalb des Anisotropiekegels befinden werden stärker abgeschirmt und sind dementsprechend ins Hochfeld verschoben (kleine δ -Werte); konträr dazu sind Protonen tieffeldverschoben (große δ -Werte), wenn sie außerhalb des entsprechenden Anisotropiekegels liegen.²⁰⁵ Bei Aromaten äußert sich die Anisotropie in Form eines Ringstromes, was die Resonanzbanden aromatischer Protonen im Bereich von 6.0 – 9.5 ppm erklärt.²⁰⁶

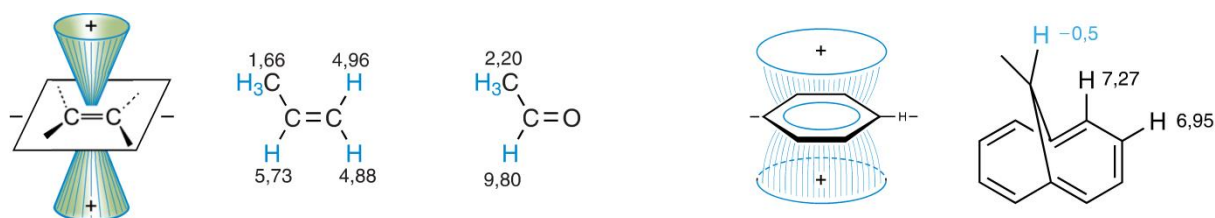


Abbildung 18: Anisotropiekegel und Effekt auf die chemische Verschiebung bei Doppelbindungen und im Aromaten

Quelle: Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Biegler/Fox, S. 109 ff.

Wie aus Abbildung 18 deutlich wird, sind die Protonen an Doppel- und aromatischen Bindungen planar angeordnet und befinden sich damit außerhalb des Anisotropiekegels (Minus-Bereich). Die Protonen an der Doppelbindung des Propens weisen deutlich höhere chemische Verschiebungen auf, als die Protonen des benachbarten, sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatoms. Noch stärker ist die Verschiebung am aldehydischen System, da dort zusätzlich der elektronenziehende Effekt des Sauerstoffatoms wirkt. Bei Aromaten verhält es sich mit den planaren Protonen ähnlich wie bei der einfachen Doppelbindung. Die Tieffeldverschiebung ist jedoch aufgrund der Delokalisation der π -Elektronen noch einmal höher. Die über dem Ringsystem stehenden Protonen des dargestellten 1,6-methano-überbrückten [10] Annulens werden hingegen vom Anisotropieeffekt vollständig erfasst und dabei sogar bis in den negativen δ -Bereich abgeschirmt.

(3) Sterische Effekte

Eine Tieffeldverschiebung kann schließlich durch sterische Effekte hervorgerufen werden. Dabei wechselwirken die Elektronenhüllen von eng zueinander stehenden Protonen bzw. von einem Proton mit einer anderen Nachbargruppe in der Art und Weise, dass es zur Deformation der Elektronenhüllen

kommt.²⁰⁷ Die geringere Abschirmung wird am Beispiel des Phenanthrens deutlich, vgl. Abbildung 19. Während das Proton in Position 1 eine wesentlich geringere Beeinträchtigung durch seine Nachbarn erfährt, kollidiert die Elektronenhülle des Protons in Position 4 aufgrund des engeren Raumes und der Ausrichtung mit der Elektronenhülle des spiegelbildlich gegenüberstehenden Protons und führt zu einer Verschiebung um 0.9 ppm.

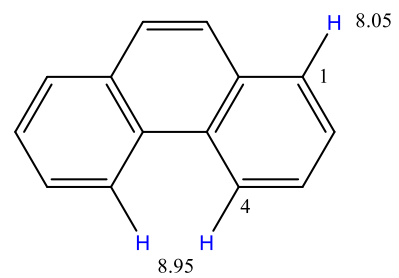


Abbildung 19: Sterischer Effekt bei Phenanthren

b) Feinstruktur (Spin-Spin-Kopplung)

Die einzelnen Signale erscheinen im Spektrum als Singulett oder Multipllett. Ein Multipllett entsteht, wenn mindestens ein Satz Nachbarkerne mit den Kernen des untersuchten Signals koppelt.²⁰⁸ Ursächlich hierfür ist die Wechselwirkung der einzelnen Kernspins der nachbarschaftlichen Kerne mit dem lokalen Magnetfeld des koppelnden Kerns.²⁰⁹ Die Kopplung tritt dabei nur auf, wenn der Satz der Nachbarkerne untereinander chemisch und magnetisch äquivalent ist.²¹⁰ „Zwei Kerne eines Moleküls sind chemisch äquivalent, wenn sie durch eine auf das Molekül anwendbare Symmetrieoperation ineinander übergeführt werden oder wenn sie durch eine schnelle innermolekulare Bewegung im Zeitmittel identisch werden.“²¹¹ Chemisch äquivalente Kerne sind isochron, weisen also dieselbe chemische Verschiebung auf.²¹² Sofern diese (nicht zufällig) isochronen Kerne nur eine (!) Spin-Spin-Wechselwirkung mit den Kernen der Signalgruppe aufweisen, sind sie untereinander magnetisch äquivalent.²¹³ Bei einem nachbarschaftlichen Kern mit einem Kernspin von $I = 1/2$ (z.B. ^1H , ^{13}C) sind zwei Orientierungszustände des Spins möglich, sodass sich das Singulett-Signal des koppelnden Kerns in ein Dublett aufspaltet; bei zwei gleichartigen Nachbarkernen sind vier Kombinationen der Orientierungszustände möglich, von denen zwei identisch sind und damit zusammenfallen, sodass ein Triplet entsteht, vgl. Abbildung 20 (blau).²¹⁴ Die Intensität der einzelnen Teilbanden eines Multiplletts richtet sich dabei nach der Verteilung der Spin-Einstellungen.²¹⁵

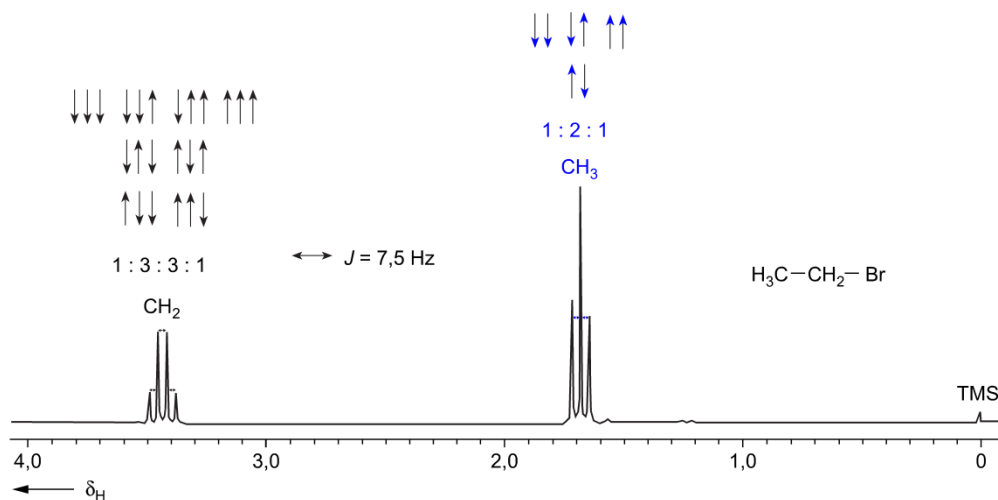


Abbildung 20: Aufspaltung des Methyl- (blau) und Methylen-Signals (schwarz) beruhend auf den Spin-Einstellungen der koppelnden Protonen der jeweiligen Nachbargruppe

Quelle: Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Biegler/Fox, S. 81

Der Satz an Nachbarkernen wirkt nicht nur auf das Signal der koppelnden Kerne ein, sondern auch letztere koppeln ihrerseits wiederum mit den Nachbarkernen, wobei beide Signale trotz unterschiedlicher Aufspaltung die gleiche Kopplungskonstante J aufweisen, vgl. Abbildung 20 (schwarz).²¹⁶ Die Kopplungskonstante J beschreibt dabei den Abstand zwischen den Teilbanden, die innerhalb eines einzelnen Kopplungsmusters am weitesten auseinander liegen, und wird in Hertz [Hz] angegeben.²¹⁷ Mit zunehmender Anzahl an Bindungen, die die Kopplung zwischen Protonen vermitteln, nimmt die Kopplungskonstante $J_{H,H}$ ab: 2J (geminale Kopplung) $>$ 3J (vicinale Kopplung) $>$ nJ (Fernkopplung).²¹⁸ Es ist dabei zu beachten, dass Spin-Kopplungen über mehr als drei Bindungen nur selten bei gesättigten Verbindungen anzutreffen sind, während sie bei (Hetero-)Aromaten aufgrund ihrer Weiterleitung über die delokalisierten Elektronen häufig auftauchen.²¹⁹ Dennoch sind Kopplungen zwischen Protonen, die sich an verschiedenen Ringen befinden, eher die Ausnahme.²²⁰ Fernkopplungen sind zudem nur bei ausreichendem Auflösungsvermögen erkennbar.²²¹

Die Multiplizität der Signalbande (Anzahl der Linien) berechnet sich bei einem koppelnden Satz wie folgt:

$$n \times 2I + 1 \quad \text{wobei } n \text{ die Anzahl der magnetisch äquivalenten Nachbarkerne und } I \text{ der kernsortenspezifische Kernspin ist.}^{222}$$

Koppeln mehrere Sätze von chemisch und magnetisch äquivalenten Kernen mit dem untersuchten Resonanzsignal, so ist die Multiplizität wiederum das Produkt der einzelnen Multiplizitäten:

$$(n_M \times 2I + 1) \times (n_X \times 2I + 1) \quad \text{wobei X und M die jeweiligen Sätze der koppelnden Nachbarkerne repräsentieren.}^{223}$$

Erzeugen diese Nachbarkerne bspw. jeweils ein Dublett, dann entsteht hieraus im Regelfall ein Dublett vom Dublett als Signal der Kerne A, vgl. Abbildung 21a.²²⁴ Sind die Kopplungskonstanten, beider Kernsätze zufälligerweise identisch, fallen zwei Linien zusammen und es entsteht lediglich ein Triplett, vgl. Abbildung 21b.²²⁵ In diesem Fall berechnet sich die Multiplizität wie folgt:

$$(n_M \times 2I) + (n_X \times 2I) + 1.^{226}$$

Als chemische Verschiebung wird der Mittelpunkt des Multipletts angegeben.²²⁷

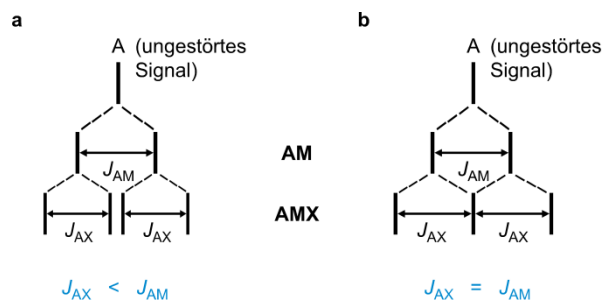


Abbildung 21: Kopplungsmuster des A-Teils eines AMX-Spektrums

Quelle: Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Biegler/Fox, S. 82

Koppeln homonukleare Kernsätze miteinander und ist dabei der Quotient $\frac{|v_A - v_B|}{J_{AB}} < 10$, so verändert sich die Intensitätsverteilung innerhalb des Multipletts und der sog. Dacheffekt tritt auf.²²⁸ Während der Mittelpunkt des Multipletts und auch die Kopplungskonstanten grundsätzlich erhalten bleiben, nimmt die Intensität der Teilbanden, die dem Signal des Kopplungspartners zugewandt sind, zu, während die Intensität der abgewandten Teilbanden abnimmt, vgl. Abbildung 22.²²⁹

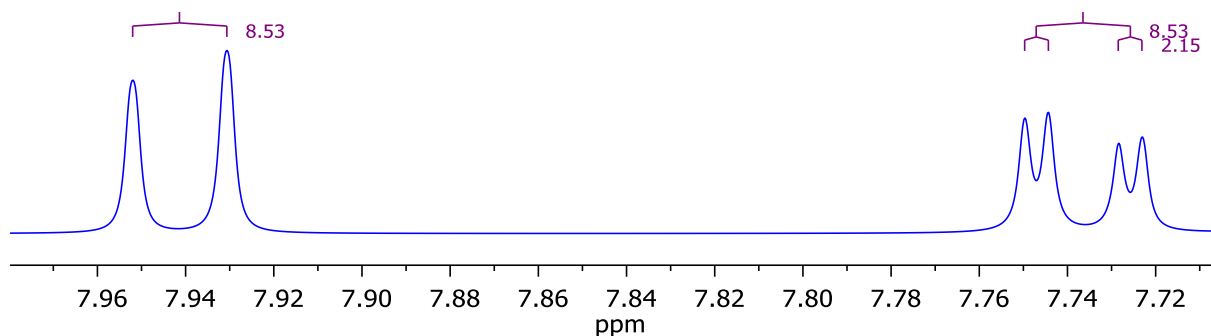


Abbildung 22: Dacheffekt, da beide Signale ca. 80 Hz und damit weniger als das 10fache von $J \approx 8.5$ Hz auseinander liegen (Aufnahme in DMSO-D₆, bei 400 MHz)

Schließlich liegt im Grenzfall, wenn $\Delta\nu = 0$ ist, nur noch ein aus beiden Signalen gemeinsam gebildetes Singulett vor, da hier eine zufällige Isochronie der beiden Kernsätze vorliegt.²³⁰ Mit der Erhöhung der Messfrequenz kann einer solchen Zusammenverlagerung entgegen gewirkt werden.²³¹

Eine Kopplung der ¹H-Atome ist auch mit anderen Kernen möglich, wobei hier neben der Bedingung $I = 1/2$ auch eine große natürliche Häufigkeit des entsprechenden Isotops vorliegen sollte.²³² So ist im ¹H-NMR-Spektrum eine ¹H, ¹³C-Kopplung aufgrund der natürlichen Häufigkeit des ¹³C-Atoms von 1.1 % und damit der geringen Intensität grundsätzlich nicht sichtbar, während eine ¹H, ¹⁹F-Kopplung eindeutig beobachtet werden kann, da ¹⁹F eine natürliche Häufigkeit von 100 % aufweist.²³³ Dieses Phänomen ließ sich bei allen ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen beobachten, bei denen der fluorierete Thieno[*b*]carbazol-Grundkörper enthalten war.

c) Linienbreite

Die Linienbreite b eines Signals ist die auf halber Höhe gemessene Breite des Peaks und zunächst einmal neben von Fernkopplungen abhängigen Feldinhomogenitäten auch von den Relaxationszeiten T_1 und T_2 abhängig.²³⁴ So verkleinert das Quadrupolmoment des ¹⁴N-Kerns die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 , und führt damit zur Verbreiterung der Resonanzlinie.²³⁵ Eine Viskositäts-erhöhung der Messlösung führt hingegen über eine Verkürzung der Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 zu einer Linienverbreiterung.²³⁶

Darüber hinaus verdient das sog. Austauschphänomen, bei dem es in Abhängigkeit von der Temperatur zum intra- bzw. intermolekularen Protonentransfer kommt, besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf die Signalbreite.²³⁷ Bei einem intramolekularen Protonentransfer, der z. B. bei einer Tautomerie auftritt, ist für beide am Transfer beteiligten Kerne jeweils ein Signal erkennbar, solange der Aus-

tauschprozess langsam abläuft.²³⁸ Mit steigender Temperatur nimmt die Austauschgeschwindigkeit allerdings zu und die Signale verbreitern sich, bis es zur Koaleszenz der beiden Signale kommt bzw. bis beide Signale in einem einzelnen, neuen Signal aufgehen.²³⁹

Ein intermolekularer Protonentransfer findet insbesondere bei Carbonsäuren, Alkoholen und Aminen in Wechselwirkung mit der wässrigen Phase des Mediums statt und führt mit Zunahme des Austauschereffekts zu einem breiter werdenden Signal.²⁴⁰ Die Rate, mit der der Austausch auftritt, beruht auf der relativen Acidität der Gruppen und wird von der Art des Lösungsmittels, dessen Wassergehalt, dem pH-Wert, der Temperatur und der Konzentration der untersuchten Substanz beeinflusst.²⁴¹ Carbonsäuregruppen weisen in der Regel eine äußerst starke Signalverbreiterung auf, da die Protonen sehr leicht austauschbar sind.²⁴² In wasserhaltigen Medien, insbesondere in DMSO-*d*₆ (deuteriertes DMSO), verschwinden ihre Signale regelmäßig vollständig.²⁴³

Sowohl Protonen an OH-Gruppen als auch Protonen an NH-Gruppen können Signale zeigen, die entweder schmal sind und nicht mit ihren Nachbarn koppeln, schmal sind und dabei koppeln oder aber breit sind und nur teilweise koppeln.²⁴⁴ Phenolische Protonen bilden häufig ein scharfes Signal ab und werden dabei gerade durch die Anwesenheit von DMSO (aber auch Aceton) als Wasserstoffbrücken-Akzeptor stabilisiert, welches den Protonenaustausch verlangsamt.^{245,246} Ob das Proton einer OH-Gruppe dann wiederum ein Kopplungsmuster aufweist, ist davon abhängig, wie langsam der Sauerstoff protoniert und deprotoniert wird.²⁴⁷ In getrockneten Lösungsmitteln ist dieser Prozess auf der NMR-Zeitskala relativ langsam (< 1 s), sodass eine Kopplung mit der benachbarten Gruppe in Erscheinung tritt.²⁴⁸ Sind hingegen zumindest Spuren von Wasser im Medium vorhanden, so laufen Protonierung und Deprotonierung relativ schnell ab ($< 10^{-6}$ s) und es erscheint lediglich ein Singulett; die Kopplung bleibt aus.²⁴⁹ Die Signale von Protonen der NH-Gruppen sind gegenüber den Signalen von Protonen der OH-Gruppen verbreitert, da in solchen Fällen der bereits oben erwähnte Effekt des elektronischen Quadrupolmoments zusätzlich eine Rolle spielt.²⁵⁰ Dies kann gerade bei sp^2 -hybridisierten NH-Gruppen dazu führen, dass deren Proton zwar mit einer Nachbargruppe koppelt, diese Kopplung sich aber nur im Signal des Nachbarn deutlich erkennbar niederschlägt und bezüglich des NH-Protons in dessen Signalverbreiterung untergeht.²⁵¹ Bei Aldehyden wird das Proton unabhängig davon, ob der Aldehyd an einem Aromaten gebunden ist oder eine Alkylgruppe in Nachbarschaft hat, als schmales Signal ausgegeben.²⁵²

d) Intensität

Die unter einer Signalkurve liegende Fläche ist ein Maß für die Intensität der Absorption.²⁵³ Bei ¹H-Spektren ist die Intensität und damit die Fläche proportional zu der Anzahl der absorbierenden ¹H-Kerne des Signals, sodass für jedes Signal die Anzahl der dafür ursächlichen Protonen ermittelt werden kann.²⁵⁴ Zu beachten ist jedoch, dass aufgrund des oben beschriebenen, intermolekularen Austauschereffekts – insbesondere bei Carbonsäuren – weniger Signale dargestellt sein können, als nach der Struktur zu vermuten sind.

Wird ein Gemisch von zwei oder mehreren Substanzen untersucht, so ist auch hier eine Signalzuordnung ohne weiteres möglich, wenn sich das Verhältnis der untersuchten Substanzen signifikant unterscheidet. Denn gemäß dem Verhältnis der Substanzen sind auch die Intensitäten ihrer jeweiligen Signale unterschiedlich. Es lässt sich dann neben der Qualität der Substanzen auch näherungsweise die Quantität im Gemisch nach folgender Formel ermitteln:

$$\frac{c_A}{c_B} = \frac{F_A \times n_A}{F_B \times n_B}$$

wobei c die Konzentration, F die Fläche, n die Anzahl der Protonen im jeweiligen Molekül und A bzw. B die jeweiligen Moleküle sind.²⁵⁵

Im Gegensatz dazu lässt sich bei ^{13}C -Spektren eine quantitative Aussage nicht treffen. Die Intensitätsverhältnisse sind von der jeweiligen Relaxationszeit T_1 und vom jeweiligen Kern-Overhauser-Effekt der einzelnen ^{13}C -Atome abhängig.²⁵⁶ Die T_1 -Zeiten von ^{13}C -Atomen sind länger als die von ^1H -Atomen und überschreiten das Zeitintervall zwischen zwei Hochfrequenz-Impulsen, sodass es nicht zu einer vollständigen Relaxation des Spin-Systems kommt.²⁵⁷ Darüber hinaus unterscheiden sich die T_1 -Zeiten auch in Abhängigkeit von der Größe des Moleküls und dessen Beweglichkeit sowie danach, ob es sich um ein primäres, sekundäres, tertiäres oder quartäres C-Atom handelt (Zunahme von T_1).²⁵⁸ Der Kern-Overhauser-Effekt, welcher im Gegensatz zu ^{13}C -Routine-Spektren bei ^1H -Resonanz nur bei Doppelresonanz-Spektren auftritt und ausgenutzt wird, führt zu einer weiteren Intensitätszunahme um bis zu 200 %.²⁵⁹ In der Folge weichen die Intensitäten der einzelnen ^{13}C -Atome erheblich voneinander ab.²⁶⁰

e) Zweidimensionale Spektren

Zur detaillierten Strukturaufklärung wurde zudem auf zweidimensionale Spektren zurückgegriffen. Auf beiden Frequenzachsen werden dabei die chemischen Verschiebungen der Signale aufgetragen und miteinander korreliert. Im Konturdiagramm ergeben sich in Abhängigkeit von der verwendeten Methode unterschiedliche Kreuzsignale.²⁶¹ Zur Strukturaufklärung wurden in Bezug auf die ^1H -NMR homonukleare (H,H)-Spektren nach der COSY- sowie der NOESY-Methode erstellt. Bei den COSY-Spektren (engl. *correlation spectroscopy*) wird die Konnektivität der H-Atome über die zwischen ihnen liegenden Bindungen bestimmt.²⁶² Kreuzsignale geminaler und vicinaler Protonen erscheinen dabei früher als weiter voneinander entfernte Protonen.²⁶³ Bei den NOESY-Spektren (engl. *nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy*) wird die Konnektivität der H-Atome mit Hilfe des Kern-Overhauser-Effekts allein durch die räumliche Nachbarschaft – also unabhängig von der Anzahl der dazwischen liegenden Bindungen – bestimmt.²⁶⁴

Zur Festlegung der Kohlenstoffatome wurden bei der ^{13}C -NMR heteronukleare (H,C)-Spektren nach der HSQC- (engl. *heteronuclear single quantum coherence*) sowie der HMBC-Methode (engl. *heteronuclear multiple bond correlation*) angefertigt.

2. Zuordnung der Signale

Im Folgenden wird die Zuordnung der Signale am Beispiel von Verbindung (**61**) erläutert, vgl. Abbildung 23. Hierbei handelt es sich um das Konstitutionsisomer A als Produkt aus der Reaktion von 5-Chlorindol mit 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyd. Es wird anhand der verwendeten Methoden dargelegt, wie sich die Zuordnung der Signale begründen lässt. Im Anschluss erfolgt die Abgrenzung zu den Produkten (**62**) – (**64**), die

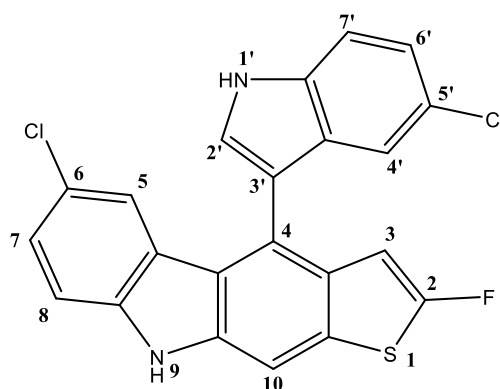


Abbildung 23: Verbindung (**61**)

Beschreibung der Auswirkungen der Konstitution auf die Lage der Signale, die Abgrenzung zu den nicht-fluorierten Indolylthienocarbazolen, den Indolylbenzocarbazolen und den im Substitutionsmuster abgewandelten Verbindungen sowie die Beschreibung des Zwischenprodukts (**65**). Bei allen Verbindungen erfolgte die Nummerierung gemäß der Namensgebung nach der IUPAC-Nomenklatur. Die Nummerierung legt ein Thieno[*b*]carbazol als Grundgerüst fest und ändert sich in Abhängigkeit von der Position des Schwefelatoms. Beim Vergleich der Signale wird an den relevanten Stellen auf Änderungen in der Nummerierung hingewiesen. Die Nummerierung am Indolgerüst, welches an die Position 4 oder 10 des Thieno[*b*]carbazols geknüpft sein kann, ändert sich nicht und wird separat unter Kennzeichnung mit einem Apostroph (') hinter der jeweiligen Position aufgeführt. Die Protonen der NH-Gruppen werden abweichend als **N-H** und **N'-H** bezeichnet.

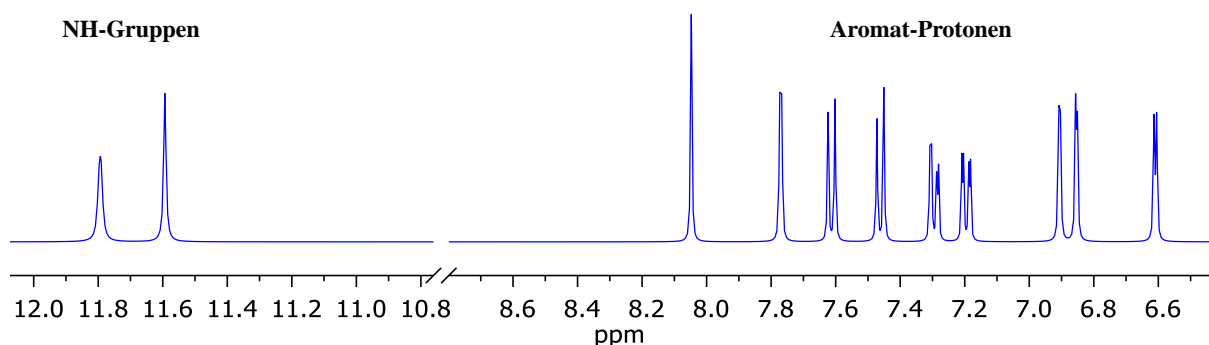


Abbildung 24: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung (**61**) (DMSO- D_6 , 400 MHz)

Das Spektrum der Verbindung (**61**) teilt sich optisch in die beiden Protonen der NH-Gruppen und in die restlichen Protonen des aromatischen Systems auf, vgl. Abbildung 24.

a) Protonen der NH-Gruppen und 2'-H des Indolgerüsts

Die Protonen der NH-Gruppen sind gegenüber den anderen aromatischen Protonen besonders weit ins Tieffeld verschoben, weil nicht nur ein Anisotropieeffekt des aromatischen Systems auftritt, sondern zugleich der negativ induktive Effekt des Stickstoffes die Elektronendichte am jeweiligen Proton verringert. Fraglich ist jedoch, bei welchem Signal es sich um das NH-Proton des Indols (**N'-H**) und bei

welchem Signal es sich um das NH-Proton des Thienocarbazol-Gerüsts (**N-H**) handelt. Es fällt auf, dass das stärker ins Tieffeld verschobene Signal deutlich verbreitert ist, vgl. Abbildung 24. Diese Signalverbreiterung ist bei allen Verbindungen zu beobachten bzw. äußert sich darüber hinaus in einigen Fällen sogar als schwach ausgeprägtes Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J \sim 2.5$ Hz. Im vorliegenden Fall geht allerdings die Kopplung in der Verbreiterung des Signals unter. **N'-H** oder **N-H** koppelt demnach mit einem anderen Kern.

Ein Blick auf die Umgebung von **N'-H** bzw. **N-H** lässt erkennen, dass lediglich **N'-H** ein benachbartes Proton im selben Ring in *ortho*-Stellung aufweist: **2'-H**. Der Abstand beträgt dabei drei Bindungen. Der nächste Nachbar ist mit einem Abstand von vier Bindungen **7'-H**. Genauso haben die Nachbarn **8-H** und **10-H** einen Abstand von vier Bindungen zu **N-H**. Die zuletzt genannten Protonen liegen bereits in angrenzenden Ringen. Wie oben ausgeführt, ist eine Kopplung über zwei Ringe jedoch eher die Ausnahme. Kopplungskonstanten, die den Schluss auf eine Kopplung dieser Art zuließen, existieren nicht. Demnach muss es sich bei dem breiten Signal mit $\delta = 11.79$ ppm um **N'-H** handeln, welches mit **2'-H** vicinal (3J) koppelt. Das Singulett mit $\delta = 11.59$ ppm ist hingegen das Signal von **N-H**.

Ein koppelnder Kern benötigt stets einen Kopplungspartner, der die gleiche Kopplungskonstante aufweist. Im Spektrum tauchen nur zwei Signale auf, die keinen korrespondierenden Kopplungspartner haben: $\delta = 8.05$ ppm mit $J = 2.5$ Hz und $\delta = 6.61$ ppm mit $J = 3.2$ Hz (vgl. Abbildung 25), sodass es sich bei einem dieser Signale um **2'-H** handeln muss.

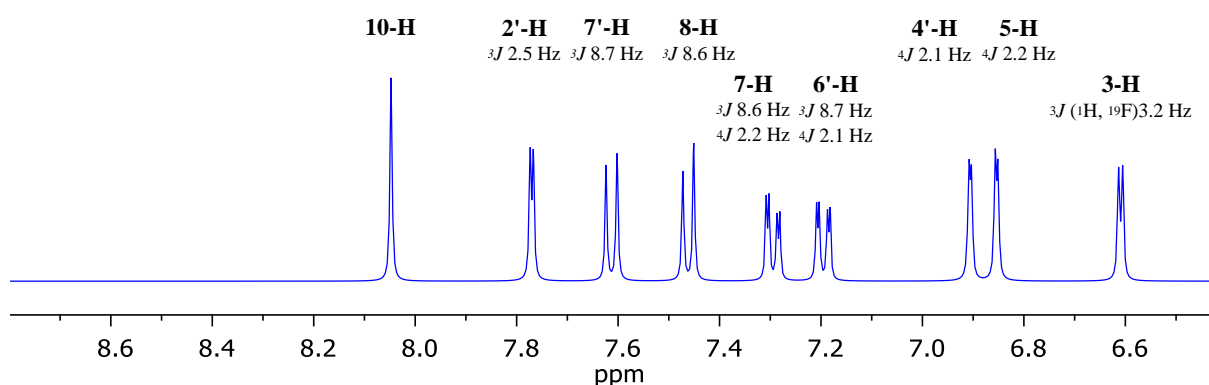


Abbildung 25: Zuordnung der aromatischen Signale zu den Protonen in Verbindung (61) und Kopplungskonstanten (^1H , DMSO- D_6 , 400 MHz)

Die Zuordnung von **2'-H** zu einem der beiden Signale gelingt mit Hilfe der NOESY- und COSY-Spektren. Im NOESY-Spektrum (Abbildung 26) zeigt **N'-H** Kreuzsignale bei $\delta = 7.77$ ppm ($J = 2.5$ Hz) und $\delta = 7.61$ ppm ($J = 8.7$ Hz); **N-H** zeigt Kreuzsignale bei $\delta = 8.05$ ppm (Singulett) und $\delta = 7.46$ ppm ($J = 8.6$ Hz).

Die Protonen, die **N'-H** im Molekül räumlich am nächsten sind, sind **2'-H** und **7'-H**. Damit schließen die Kreuzsignale eine Kopplung von **N'-H** mit $\delta = 6.61$ ppm ($J = 3.2$ Hz) aus. Bei **2'-H** handelt es sich demnach um das Dublett-Signal bei $\delta = 7.77$ ppm ($J = 2.5$ Hz). Der Kopplungswert entspricht dabei dem in der Literatur für Indol-Systeme angegebenen Wert.²⁶⁵ Das Signal von **7'-H** liegt folglich bei $\delta = 7.61$ ppm ($J = 8.7$ Hz) und ist ein Dublett.

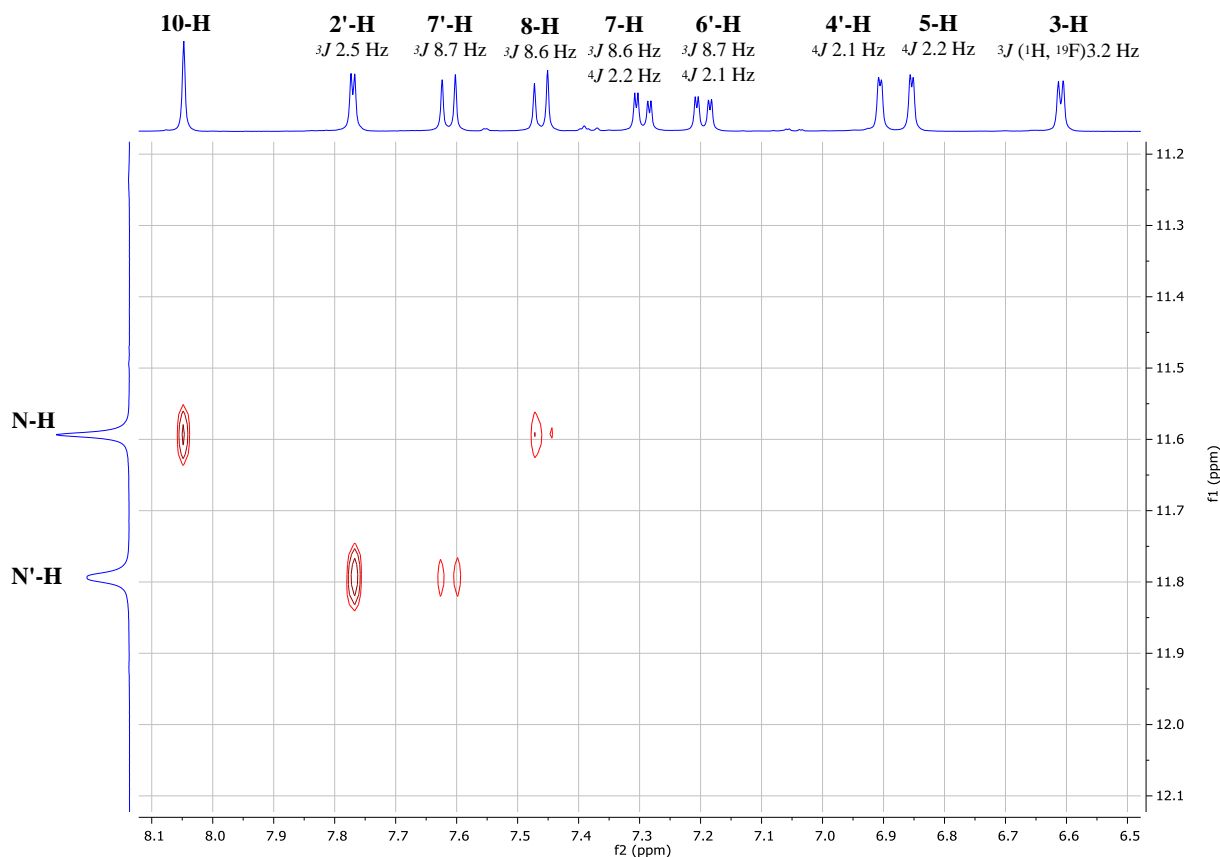


Abbildung 26: NOESY-Spektrum der Verbindung (61), Kreuzsignale der NH-Protonen (DMSO-D6, 400 MHz)

Die Protonen, die **N-H** räumlich am nächsten sind, sind **8-H** und **10-H**. Aufgrund der nahezu identischen Kopplungskonstante und der sich ähnelnden Umgebung von **7'-H** und **8-H**, muss es sich beim Dublett-Signal mit $\delta = 7.46$ ppm ($J = 8.6$ Hz) um **8-H** handeln. Demnach zeigt **10-H** eine chemische Verschiebung von $\delta = 8.05$ ppm und ist ein Singulett.

Einen weiteren Beleg, dass **2'-H** mit einer Kopplungskonstante von $J = 2.5$ Hz mit dem Signal des **N'-H** koppelt, erbringt das COSY-Spektrum in Abbildung 27. Auch hier erscheint nur ein Kreuzsignal auf Höhe von $\delta = 7.77$ ppm und schließt damit das ebenfalls in Betracht kommende Signal bei 6.61 ppm aus.

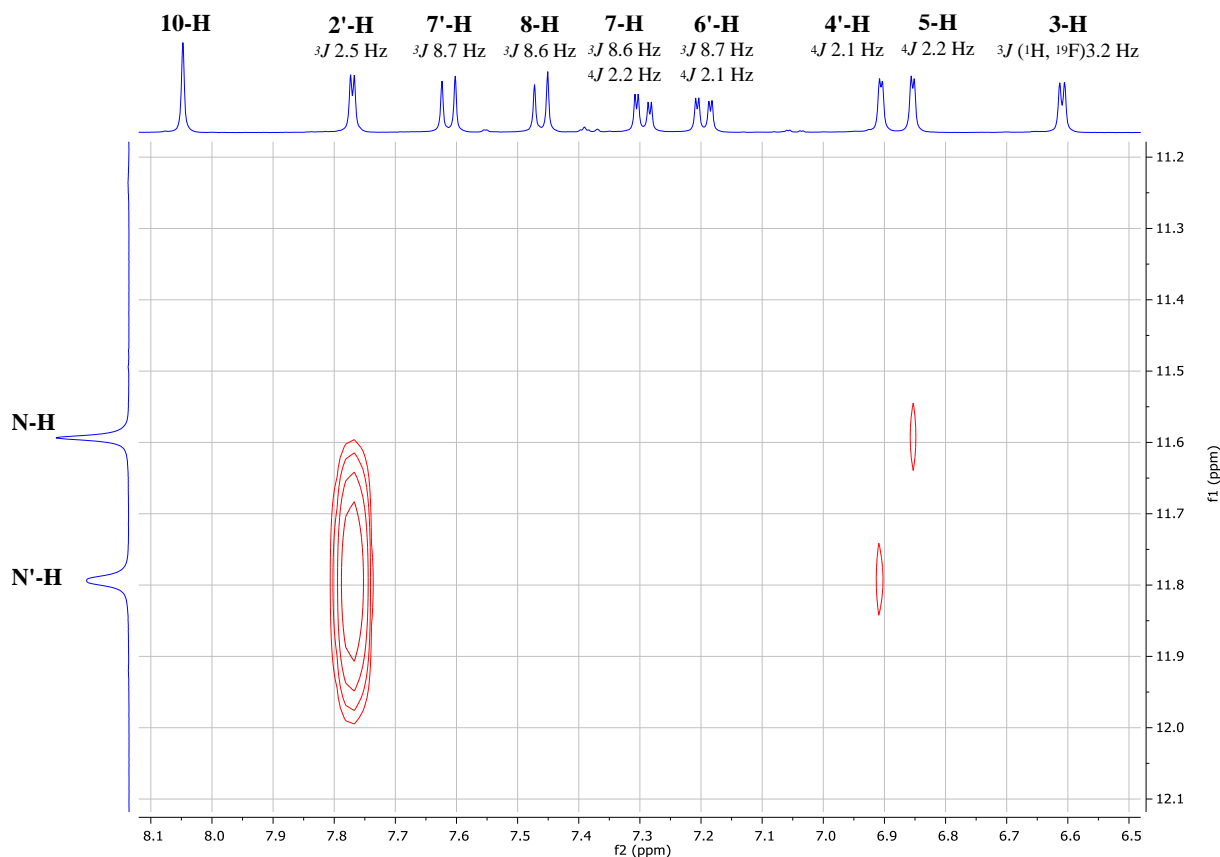


Abbildung 27: COSY-Spektrum der Verbindung (61), Kreuzsignale der NH-Protonen (DMSO-D6, 400 MHz)

Darüber hinaus weisen beide Stickstoffprotonen ein erst spät auftretendes, schwaches Kreuzsignal bei $\delta = 6.91$ ppm bzw. $\delta = 6.85$ ppm auf. Beide korrespondierenden Signale sind Dubletts, die jeweils eine deutlich kleinere Kopplungskonstante ($J = 2.1$ Hz bzw. $J = 2.2$ Hz) haben, als die im NOESY-Spektrum identifizierten Protonen **7'-H** und **8-H**. Aufgrund der Ähnlichkeit ihrer Aufspaltung muss es sich dabei entweder um die Signale von **6'-H** und **7-H** oder um **4'-H** und **5-H** handeln. Im Spektrum sind noch zwei Dubletts vom Dublett (dd) vorhanden. Die Protonen **6'-H** und **7-H** haben jeweils zwei Kopplungsoptionen in *ortho*- und *meta*-Position (3J und 4J), während **4'-H** und **5-H** nur in *meta*- und *para*-Position (4J und 5J) koppeln können. Da mit zunehmender Distanz die Kopplungswerte abnehmen, liegt die Vermutung nahe, dass **4'-H** das Dublett-Signal bei $\delta = 6.91$ ppm mit ${}^4J = 2.1$ Hz und **5-H** das Dublett-Signal bei $\delta = 6.85$ ppm mit ${}^4J = 2.2$ Hz ist. Die Protonen **6'-H** und **7-H** stellen demgegenüber die dd-Signale dar.

Die schwachen Kreuzsignale begründen nur eine Indizwirkung. Es handelt sich bei ihnen in Relation zu den NH-Protonen um 5J -Fernkopplungen, die aber auch bei den meisten anderen Verbindungen in ähnlicher Weise im COSY-Spektrum beobachtet werden können. Diese Kopplungen schlagen sich bei keiner Verbindung im Signal der eindimensionalen ${}^1\text{H-NMR}$ nieder.

b) Proton in *ortho*-Stellung zu Fluor

Wie aus den obigen Ausführungen bereits deutlich wird, kann es sich bei dem verbliebenen Dublett (d)-Signal mit $\delta = 6.61$ ppm und $J = 3.2$ Hz nur um **3-H** handeln. Aufgrund der natürlichen Häufigkeit

des ^{19}F -Kerns von 100 % und $I = 1/2$ ist eine Kopplung mit dem Proton in der Intensität möglich, wie sie für eine Kopplung zwischen Protonen erwartet werden kann. Die korrespondierende Kopplung des Fluoratoms ist nur in einem ^{19}F -NMR-Spektrum sichtbar.²⁶⁶ Auf die Aufnahme eines solchen Spektrums wurde jedoch verzichtet, da es keine zusätzlichen Erkenntnisse bezüglich der Struktur erbracht hätte. Bei nicht-fluoriertem Thienocarbazol-Grundkörper tritt hingegen eine Kopplung mit dem Proton auf, das sich statt Fluor in *ortho*-Stellung zu **3-H** befindet, was als weiterer Beleg angeführt werden kann.

c) Proton in *para*-Position zum Indolgerüst

Das Signal mit $\delta = 8.05$ ppm ist das einzige Singulett neben den Signalen, die die Protonen der NH-Gruppen zeigen. Lediglich **10-H** weist kein Proton im eigenen Ring auf, sondern nur solche in benachbarten Ringen. Eine Kopplung, die mit einem Proton des benachbarten Ringes stattfindet, ist nicht üblich und auch nicht ersichtlich. Dass es sich bei dem Singulett um **10-H** handelt, wurde bereits durch das Kreuzsignal im NOESY-Spektrum mit dem Proton der NH-Gruppe im Thieno[*b*]carbazol-Gerüst bestätigt, vgl. Abbildung 26.

d) Protonen in *ortho*- und *meta*-Position zum Substituenten

Die verbliebenen, untereinander koppelnden d-Signale und dd-Signale stellen die Protonen dar, die sich in *ortho*- und *meta*-Position zum Substituenten (hier: Chlor) am Thieno[*b*]carbazol-Gerüst bzw. am Indolgerüst befinden. Sie bilden demnach zwei Gruppen aus jeweils drei Protonen. Aufgrund der gleichartigen Anordnung an den Ringsystemen bestehen die Gruppen aus jeweils einem d-Signal mit großer Kopplungskonstante ($\delta = 7.61$ ppm bzw. $\delta = 7.46$ ppm), einem dd-Signal mit großer und kleiner Kopplungskonstante ($\delta = 7.29$ ppm bzw. $\delta = 7.20$ ppm) und einem d-Signal mit kleiner Kopplungskonstante ($\delta = 6.91$ ppm bzw. $\delta = 6.85$ ppm).

Zu klären ist, welche Position die jeweiligen Signale abbilden, welche drei Signale jeweils eine zusammengehörende Gruppe bilden und zu welchem der beiden Gerüste die jeweilige Gruppe zugehörig ist.

(1) Zuordnung von **7'-H** und **8-H**

Mit Hilfe der Kreuzsignale der NH-Protonen im NOESY-Spektrum (Abbildung 26) konnte bereits festgestellt werden, dass **7'-H** dem d-Signal mit $\delta = 7.61$ ppm und $J = 8.7$ Hz und **8-H** dem d-Signal mit $\delta = 7.46$ ppm und $J = 8.6$ Hz zuzuordnen ist. In Benzolringen betragen die Kopplungskonstanten zwischen Protonen in *ortho*-Stellung 6.0 – 9.4 Hz, in *meta*-Stellung 1.2 – 3.1 Hz und in *para*-Stellung 0.2 – 1.5 Hz.²⁶⁷ **7'-H** und **8-H** befinden sich jeweils in *ortho*-Position zu **6'-H** bzw. **7-H**, sodass die Werte der Kopplungskonstanten mit den Literaturwerten übereinstimmen. Es liegen demnach vicinale Kopplungen (3J) vor.

(2) Zuordnung von 6'-H und 7-H

Da Kopplungskonstanten im gleichen Maß beim Kopplungspartner auftreten, muss es sich bei **6'-H** und **7-H** um die dd-Signale handeln. Zudem befinden sich diese Protonen jeweils in *meta*-Position zu **4'-H** bzw. **5-H**, sodass sich hieraus der zweite, kleinere Kopplungswert ergibt. Er beträgt $J = 2.2$ Hz bzw. $J = 2.1$ Hz. Auch diese Werte entsprechen der Literaturangabe. Gegenüber **4'-H** und **5-H** liegt jeweils eine 4J -Fernkopplung vor.

Fraglich ist indes, welches dd-Signal **6'-H** bzw. **7-H** zuzuordnen ist.

Im eindimensionalen ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gibt der Dacheffekt einen Hinweis darauf, welche Signale miteinander korrespondieren, vgl. Abbildung 28. Das d-Signal von **8-H** ($\delta = 7.46$ ppm) und das dd-Signal bei $\delta = 7.29$ ppm zeigen eine deutlich stärker ausgeprägte Asymmetrie als das d-Signal von **7'-H** ($\delta = 7.61$ ppm) und das dd-Signal bei $\delta = 7.20$ ppm. Auch stimmen bei den jeweiligen Paarungen die Kopplungskonstanten überein, sodass der Schluss nahe liegt, dass diese Paarungen zusammen gehören; es sich bei $\delta = 7.20$ ppm um **6'-H** und bei $\delta = 7.29$ ppm um **7-H** handeln muss.

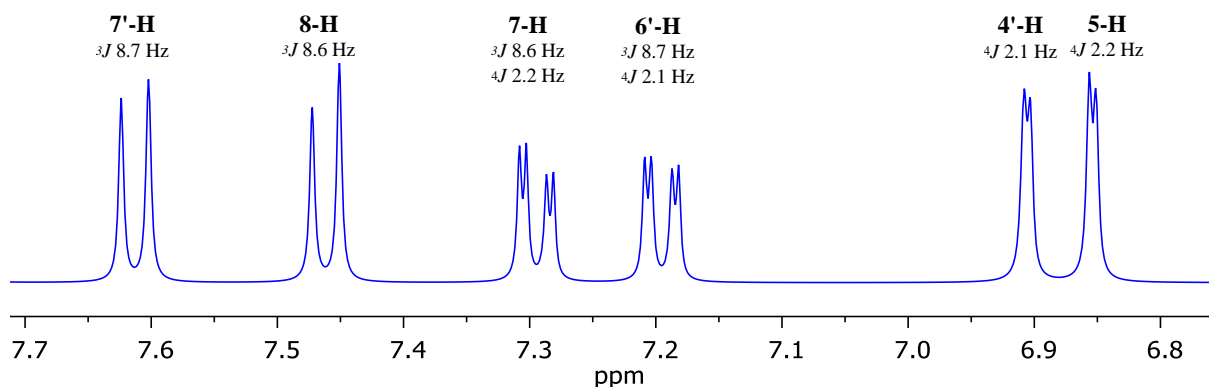


Abbildung 28: Dacheffekt bei Verbindung (61) (${}^1\text{H}$, DMSO-D₆, 400 MHz)

Gegen diese Vermutung können jedoch zwei Argumente vorgebracht werden. Zum einen könnten die Kopplungswerte einem Rundungsfehler in der Nachkommastelle unterliegen. Zum anderen verhält sich der Dacheffekt, der zwischen den dd-Signalen und den d-Signalen mit kleinem Kopplungswert auftritt, widersprüchlich. Aufgrund der schwachen Kreuzsignale im COSY-Spektrum (Abbildung 27) erscheint eine Zuordnung von **4'-H** zum d-Signal bei $\delta = 6.91$ ppm und von **5-H** zum d-Signal bei $\delta = 6.85$ ppm nicht fernliegend. Unterstellt man ihre Richtigkeit und dass **6'-H** durch das dd-Signal bei $\delta = 7.20$ ppm dargestellt wird, so müsste der Dacheffekt bei **4'-H** stärker als bei **5-H** ausgeprägt sein. Das Gegenteil ist jedoch der Fall.

Demnach ist es nicht ausreichend, die Argumentation allein auf die Kriterien der Kopplungskonstante und des Dacheffektes zu stützen. Eine eindeutige Zuordnung ermöglichen erst die NOESY- und COSY-Spektren.

Im NOESY-Spektrum (Abbildung 29) ist deutlich zu sehen, dass zwischen **7'-H** ($\delta = 7.61$ ppm) und dem dd-Signal bei $\delta = 7.20$ ppm sowie zwischen **8-H** ($\delta = 7.46$ ppm) und dem dd-Signal bei $\delta = 7.29$ ppm jeweils ein Kreuzsignal vorliegt, die Paarungen sich also in direkter räumlicher Nachbarschaft zueinander befinden.

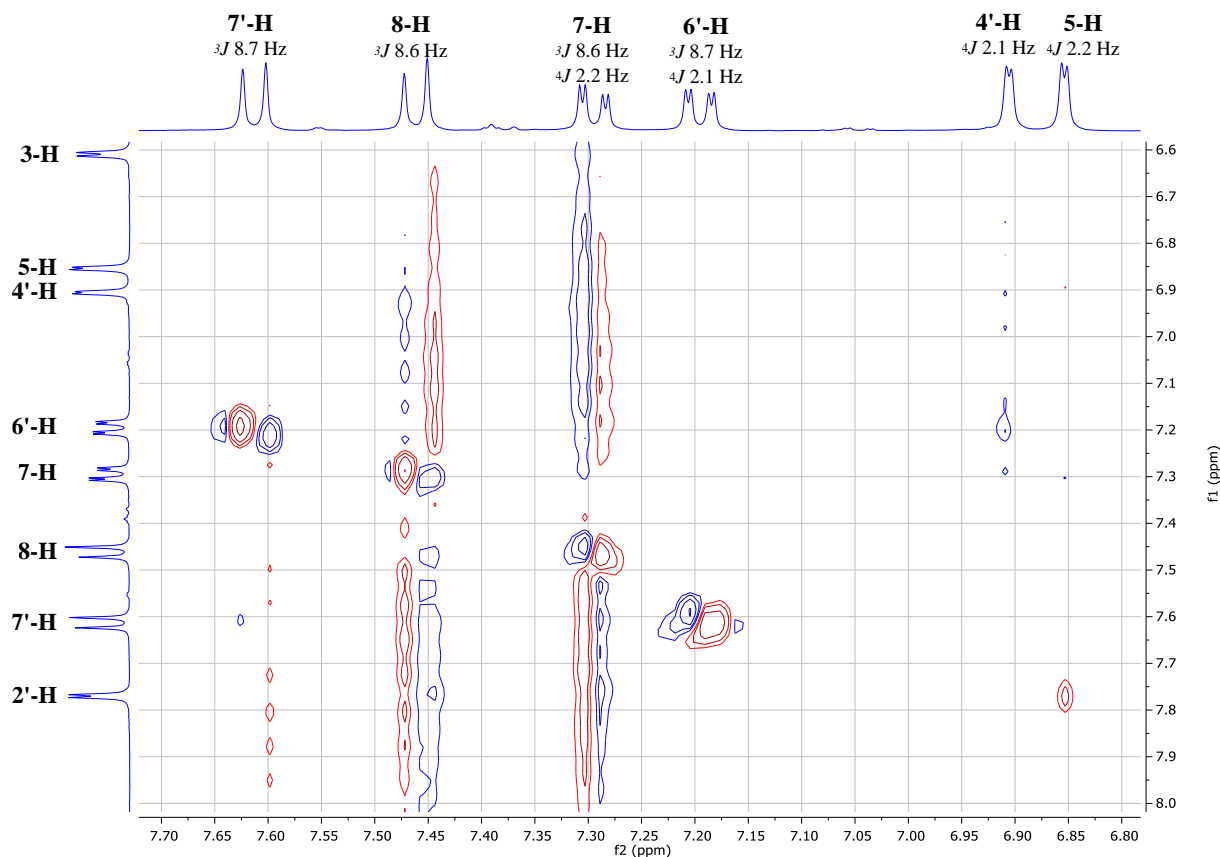


Abbildung 29: NOESY-Spektrum der Verbindung (61), Kopplungsmuster der Protonen der Dreiergruppen (DMSO-D₆, 400 MHz)

Auch das COSY-Spektrum (Abbildung 30) bestätigt in Form starker Kreuzsignale, dass diese Paarungen untereinander auf naher Distanz koppeln. Zudem zeigen die schwächer ausgeprägten Kreuzsignale an, dass auch entferntere Kopplungen der dd-Signale zu den d-Signalen bestehen, die die kleineren Kopplungswerte aufweisen. Demnach handelt es sich bei dem dd-Signal mit $\delta = 7.29$ ppm (${}^3J = 8.6$ Hz und ${}^4J = 2.2$ Hz) um **7-H**; bei dem dd-Signal mit $\delta = 7.20$ ppm (${}^3J = 8.7$ Hz und ${}^4J = 2.1$ Hz) handelt es sich hingegen um **6'-H**.

Bei allen Verbindungen zeigte sich, dass der Dacheffekt zwischen den vier Signalen mit den größeren Kopplungskonstanten in Übereinstimmung mit der tatsächlichen Zuordnung auftrat, sodass er in dieser Hinsicht ein geeignetes Kriterium zur Abklärung der Zuordnung darstellt. Hingegen war der Dacheffekt bei den korrespondierenden d-Signalen mit den kleineren Kopplungswerten häufig nicht eindeutig.

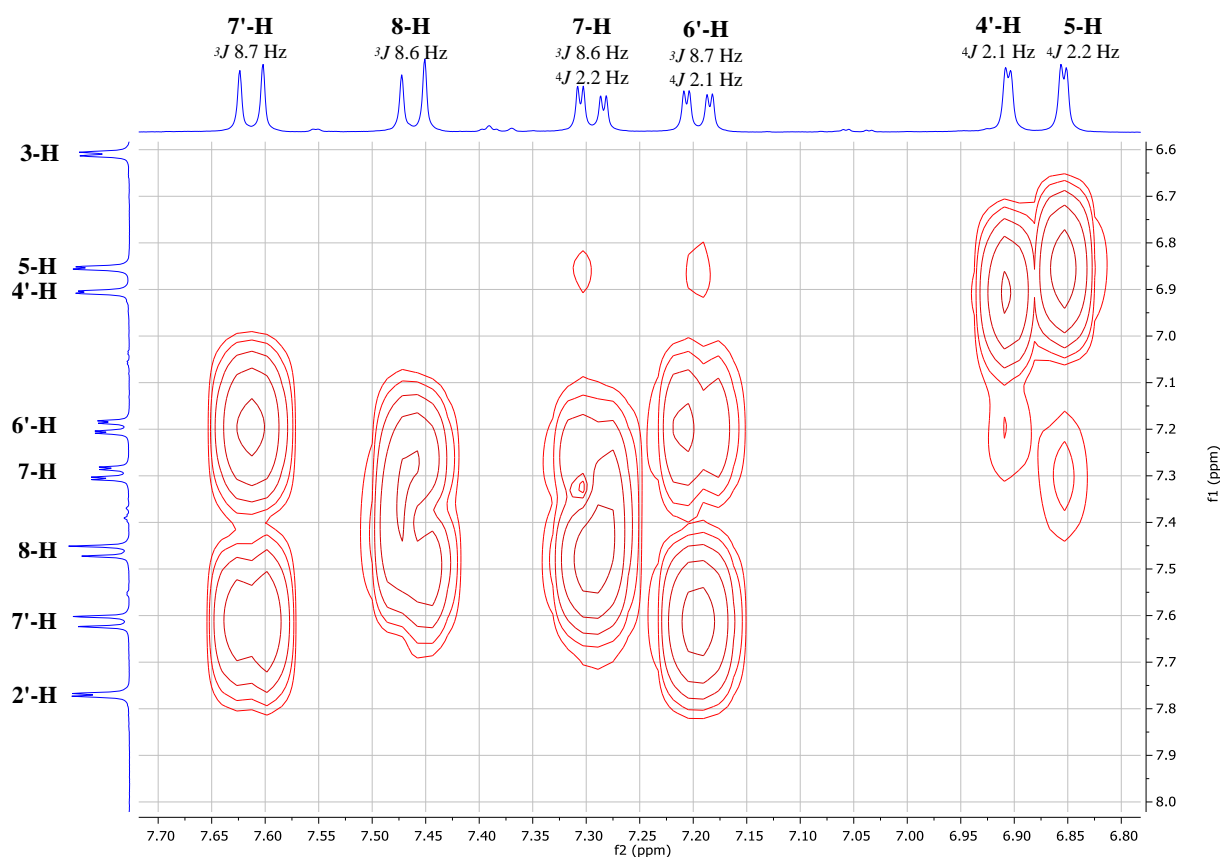


Abbildung 30: COSY-Spektrum der Verbindung (61), Kopplungsmuster der Protonen der Dreiergruppen (DMSO-D₆, 400 MHz)

(3) Zuordnung von 4'-H und 5-H

Anhand der vorangegangenen Erläuterungen ist festzustellen, dass es sich bei dem d-Signal mit $\delta = 6.91$ ppm und ${}^4J = 2.1$ Hz um **4'-H** und bei dem d-Signal mit $\delta = 6.85$ ppm und ${}^4J = 2.2$ Hz um **5-H** handelt. Auch hier korrespondieren die Kopplungswerte mit denen der entsprechenden dd-Signale und liegen im von der Literatur angegebenen Bereich.

Darüber hinaus ist festzustellen, dass die Kreuzsignale zwischen den NH-Protonen und den d-Signalen mit kleinem Kopplungswert bei den meisten Verbindungen im COSY-Spektrum (Abbildung 27) auftauchen und mit der Zuordnung übereinstimmen, sodass sie sich als Kriterium der Zuordnung eignen.

(4) Gruppierung und Ringsystem

Die Signale bei $\delta = 7.61$ ppm (**7'-H**), $\delta = 7.20$ ppm (**6'-H**) und $\delta = 6.91$ ppm (**4'-H**) bilden gemeinsam eine Gruppe (1); die Signale bei $\delta = 6.85$ ppm (**8-H**), $\delta = 7.29$ ppm (**7-H**) und $\delta = 6.85$ ppm (**5-H**) bilden ebenfalls eine Gruppe (2). Gruppe 1 ist dem Indolgerüst und Gruppe 2 dem Thienocarbazol-Gerüst zuzuordnen. Diese Zuordnung erfolgt aufgrund der eindeutigen Kreuzsignale der NH-Protonen mit den d-Signalen von **7'-H** und **8-H** im NOESY-Spektrum (Abbildung 26) und wird durch die Kreuzsignale im COSY-Spektrum (Abbildung 27) bestätigt.

Die gesamte Zuordnung ist in gleicher Weise auch für alle anderen Verbindungen möglich, bei denen ein an Position 5 substituiertes Indol als Edukt verwendet wurde. Gleiches gilt für Verbindungen, bei

denen Indol an Position 6 substituiert war. Denn trotz der veränderten Position des Substituenten bleibt das Schema der zwei d-Signale mit einem dd-Signal erhalten. Nur koppeln die Signale von **5'-H** und **6-H** im NOESY-Spektrum mit **4'-H** bzw. **5-H** statt mit **7'-H** bzw. **8-H**.

3. Differenzierung der Konstitutionsisomere

Mit Hilfe der NMR-Spektren ließ sich eindeutig feststellen, welche Signale von welchen Protonen stammen. Des Weiteren war zu klären, welche Konstitution Verbindung (**61**) aufweist und wodurch die anderen Konstitutionsisomere (**62**) – (**64**) davon unterschieden werden können. Die einzelnen Verbindungen unterscheiden sich lediglich in der Position des Indolgerüsts und in der Ausrichtung des im Thieno[*b*]carbazol-Gerüst aufgegangenen (fluorierten) Thiophens (Abbildung 31).

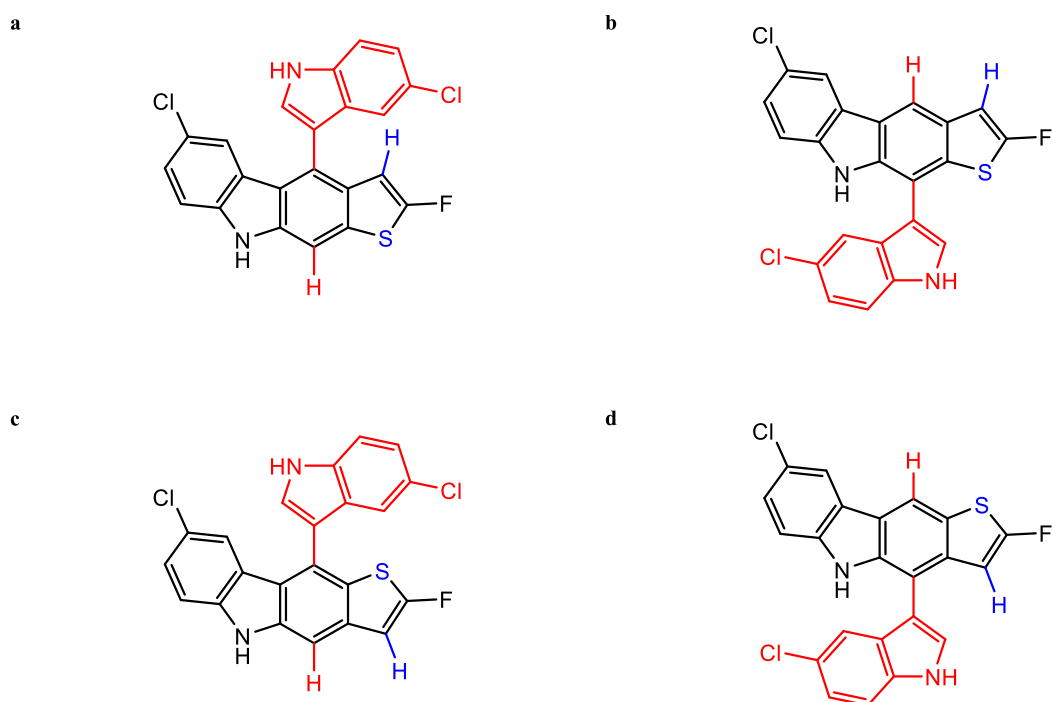


Abbildung 31: Konstitutionsisomere der Verbindungen (61) bis (64), rot: Stellung des Indols, blau: Stellung des Thiophens

- | | | |
|---|------------|-----------------|
| a: 6-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3- <i>b</i>]carbazole | (A) | Verbindung (61) |
| b: 6-Chloro-10-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3- <i>b</i>]carbazole | (B) | Verbindung (63) |
| c: 8-Chloro-10-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2- <i>b</i>]carbazole | (A-invers) | Verbindung (62) |
| d: 8-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2- <i>b</i>]carbazole | (B-invers) | Verbindung (64) |

Befindet sich das Indolgerüst in Opposition zum Thieno[*b*]carbazol-Stickstoff und das Singulettproton steht auf derselben Seite wie der Stickstoff, so handelt es sich um ein Konformer des **Typs A** (Abbildung 31a und c). Befindet sich das Indolgerüst hingegen auf derselben Seite wie der Thieno[*b*]carbazol-Stickstoff und das Singulettproton ist stattdessen in Opposition zum Stickstoff, so liegt ein Konformer des **Typs B** (Abbildung 31b und d) vor.

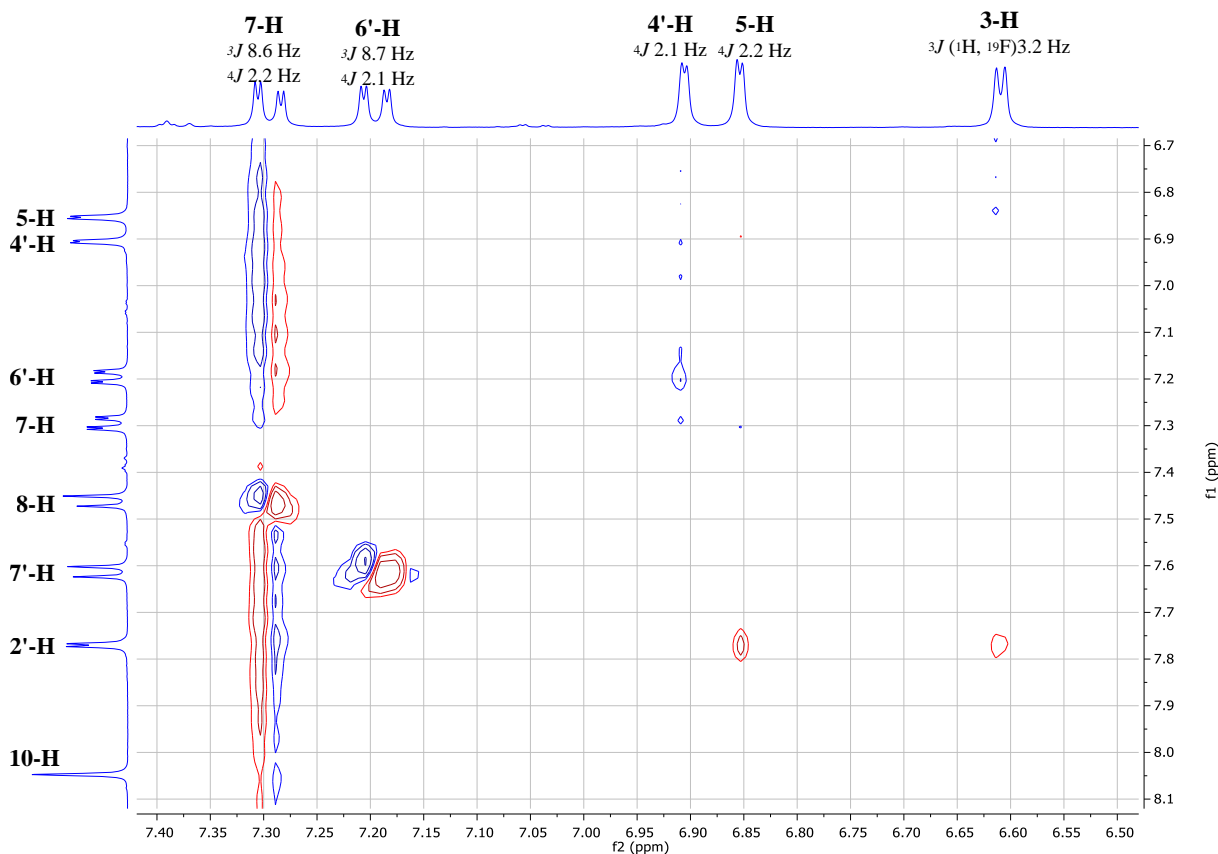
Sofern das Schwefelatom des vormaligen 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyds auf derselben Seite wie der Thieno[*b*]carbazol-Stickstoff steht und sich damit **3-H** in Opposition zum Stickstoff befindet, handelt es sich um ein Konformer ohne weitere Bezeichnung (A oder B, Abbildung 31a und b). Befin-

det sich das Schwefelatom in Opposition und **3-H** ist auf derselben Seite wie der Stickstoff dazu, so trägt das Konformer die zusätzliche Bezeichnung „**invers**“ (A-invers oder B-invers, Abbildung 31c und d).

a) Konstitution von Verbindung (61)

Der Verbindung (**61**) (S. 45, Abbildung 23) ist die Konstitution A zuzuordnen. Der Schwefel des vor- maligen 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyds steht auf derselben Seite wie der Stickstoff des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts. Das Indolgerüst befindet sich in Opposition zum Stickstoff. Die Verbindung trägt die Bezeichnung 6-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-*b*]carbazol (Abbildung 31a).

Bei dieser Konstitution zeigt **10-H** nur ein Kreuzsignal mit **N-H** im NOESY-Spektrum (vgl. Abbil- dung 26, S. 47, und Abbildung 32). Demnach ist das Schwefelatom der andere Nachbar von **10-H** und damit auf derselben Seite wie **N-H**. Zugleich zeigt das NOESY-Spektrum für **2'-H** zwei besondere Kreuzsignale neben der Kopplung mit **N'-H** an (Abbildung 32).



Gemäß dieser Kreuzsignale muss **2'-H** in einer engen räumlichen Beziehung zu **5-H** und **3-H** stehen. Daraus bestätigt sich zum einen, dass das Indolgerüst in Opposition zum Thieno[*b*]carbazol-Stickstoff steht. Darüber hinaus kann das Indolgerüst nicht in derselben Ebene wie das Thieno[*b*]carbazol-Gerüst liegen, sondern muss um einen bestimmten Winkel von in etwa 90° zu dieser Ebene eingedreht sein.

Andernfalls würde wohl nur eines der beiden Kreuzsignale auftreten. Das Resultat lässt sich mit einer gehinderten Rotation – wie bereits oben bei der Atropisomerie angesprochen – erklären.

b) Konstitution von Verbindung (62)

Der Verbindung (62) (Abbildung 33) ist die Konstitution A-invers zuzuordnen. Der Schwefel des vormaligen 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyds steht dabei in Opposition zum Stickstoff des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts. Das Indolgerüst steht auf derselben Seite wie der Schwefel, also auch in Opposition zum Stickstoff. Es ist zu beachten, dass sich hierbei die Zählweise im Thienocarbazol-Gerüst geändert hat. Die Verbindung trägt die Bezeichnung 8-Chloro-10-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-*b*]carbazol (Abbildung 31c).

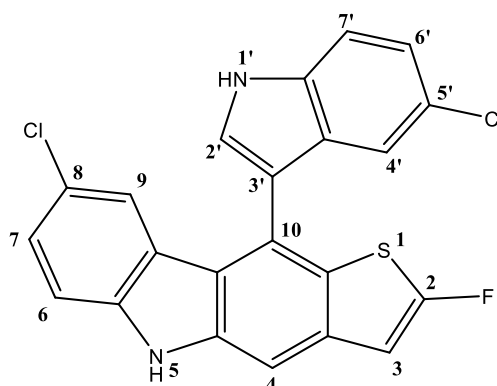


Abbildung 33: Verbindung (62)

Im NOESY-Spektrum (Abbildung 34) zeigt **4-H** (\cong 10-H in (61)) zwei Kreuzsignale statt nur eines: einerseits mit **N-H**, andererseits mit **3-H**. (Beachte: 3-H überschneidet sich mit dem rechten Dublettast von 6'-H.) Daraus folgt, dass das Schwefelatom und das Indolgerüst auf der entgegengesetzten Seite liegen. Dies wird dadurch bestätigt, dass **2'-H** in dieser Struktur (nur) ein Kreuzsignal mit **9-H** (\cong 5-H in (61)) zeigt. Ein weiteres Kreuzsignal mit einem Proton des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts ist jedoch nicht ersichtlich.

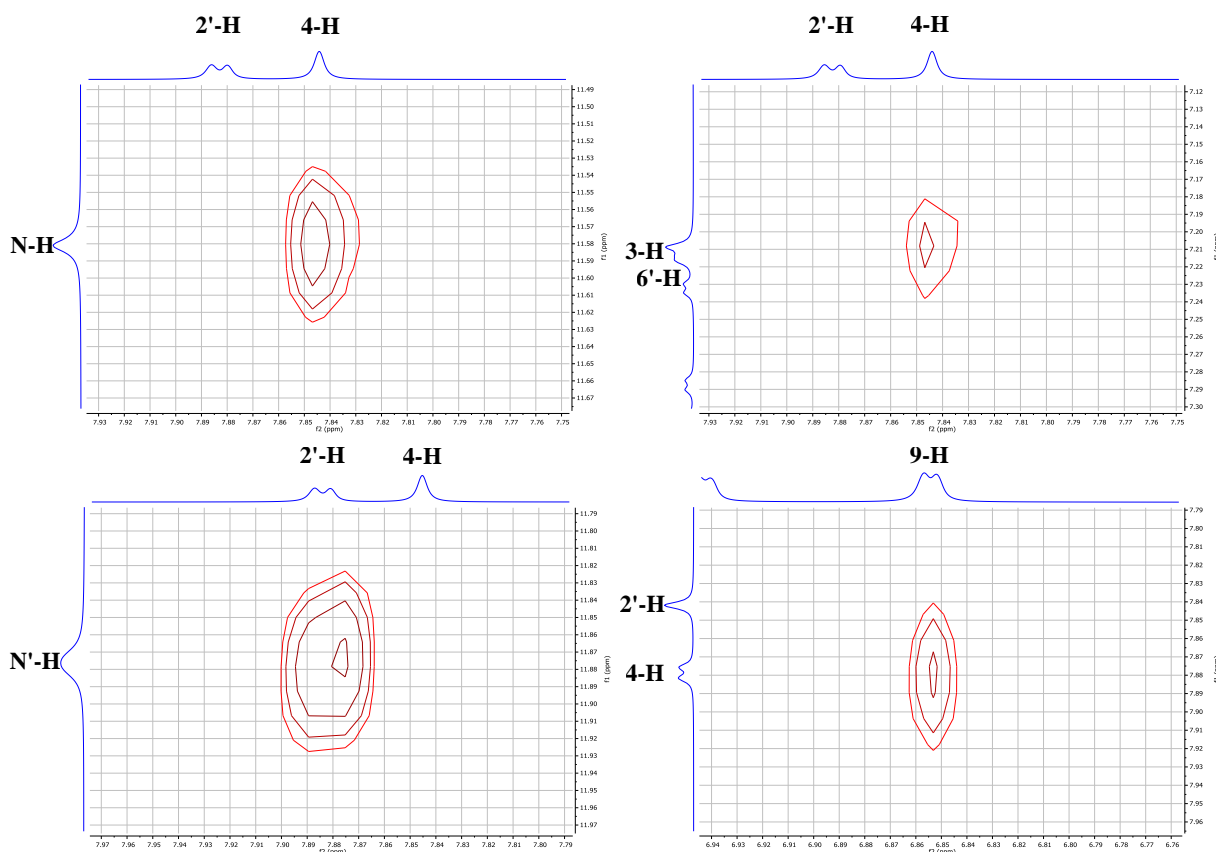


Abbildung 34: NOESY-Spektrum der Verbindung (62), Kreuzsignale von 2'-H und 4-H (DMSO-D₆, 400 MHz)

c) Konstitution von Verbindung (63)

Der Verbindung (63) (Abbildung 35) ist die Konstitution B zuzuordnen. Der Schwefel des vormaligen 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyds steht dabei auf der Seite des Stickstoffes des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts. Das Indolgerüst befindet sich ebenfalls auf derselben Seite wie der Stickstoff. Es ist zu beachten, dass die Zählweise im Thieno[*b*]carbazol-Gerüst hierbei wieder wie bei Verbindung (61) ist. Durch die Änderung der Verknüpfung des Indolgerüsts fällt das Proton an Position 10 weg. Stattdessen befindet sich ein Proton an der gegenüber liegende Position 4. Aber auch bei 4-H handelt es sich um ein Singulett-

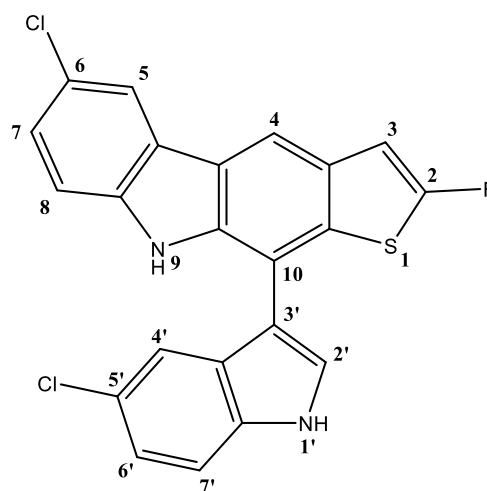


Abbildung 35: Verbindung (63)

Signal, da eine Kopplung über zwei Ringe nicht in Erscheinung tritt. Es ist daher in ähnlicher Weise im Spektrum auszumachen, wie 10-H in Verbindung (61). Verbindung (63) trägt die Bezeichnung 6-Chloro-10-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-*b*]carbazol (Abbildung 31b).

Im NOESY-Spektrum (Abbildung 36) zeigt 4-H zwei Kreuzsignale mit 5-H und 3-H. (Beachte: 3-H überschneidet sich mit dem rechten Ast des linken Dubletts von 6'-H). Daraus folgt, dass der Schwefel und das Indolgerüst auf der Seite des Thieno[*b*]carbazol-Stickstoffes liegen. Auch zeigt 2'-H ein Kreuzsignal mit N-H (\cong 5-H in (61)). 2'-H steht also in räumlicher Nähe zu beiden NH-Protonen. Ein weiteres Kreuzsignal ist aufgrund des Schwefelatoms weder möglich noch ersichtlich.

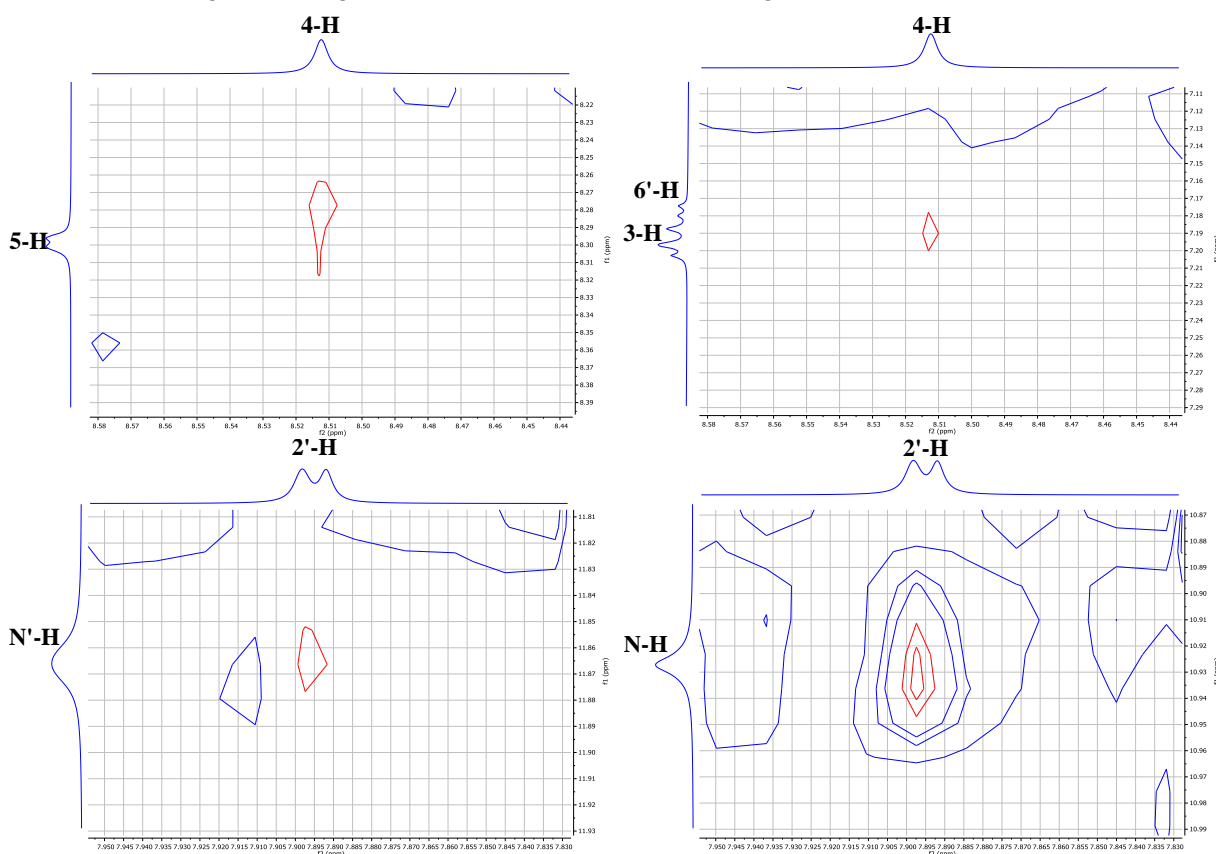


Abbildung 36: NOESY-Spektrum der Verbindung (63), Kreuzsignale von 4-H und 2'-H (DMSO-D₆, 400 MHz)

d) Konstitution von Verbindung (64)

Der Verbindung (64) (Abbildung 37) ist die Konstitution B-invers zuzuordnen. Der Schwefel des vormaligen 5-Fluoro-2,3-thiophendicarboxaldehyds steht dabei in Opposition zum Stickstoff des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts. Das Indolgerüst befindet sich hingegen auf derselben Seite wie der Stickstoff. Es ist zu beachten, dass sich hierbei die Zählweise im Thieno[*b*]carbazol-Gerüst wie bei (62) ändert. Durch die Änderung der Verknüpfung des Indolgerüsts fällt das Proton an Position 4 weg. Stattdessen befindet sich ein Proton an der gegenüber liegende Position 10. Die Verbindung trägt die Bezeichnung

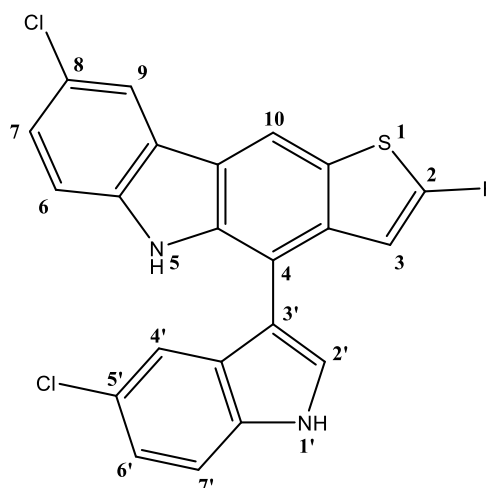


Abbildung 37: Verbindung (64)

8-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-*b*]carbazol (Abbildung 31d).

Im NOESY-Spektrum (Abbildung 38) zeigt **10-H** (\cong 4-H in (61)) nur ein Kreuzsignal mit **9-H** (\cong 5-H in (61)). Daraus folgt, dass das Schwefelatom in Opposition zum Stickstoff des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts steht, das Indolgerüst sich jedoch auf derselben Seite wie der Stickstoff befindet. **2'-H** zeigt in dieser Struktur sowohl ein Kreuzsignal mit **3-H** als auch mit **N-H** (\cong 5-H in (61)) und sichert damit diesen Befund ab. **2'-H** steht also auch hier in räumlicher Nähe zu beiden Stickstoff-Protonen.

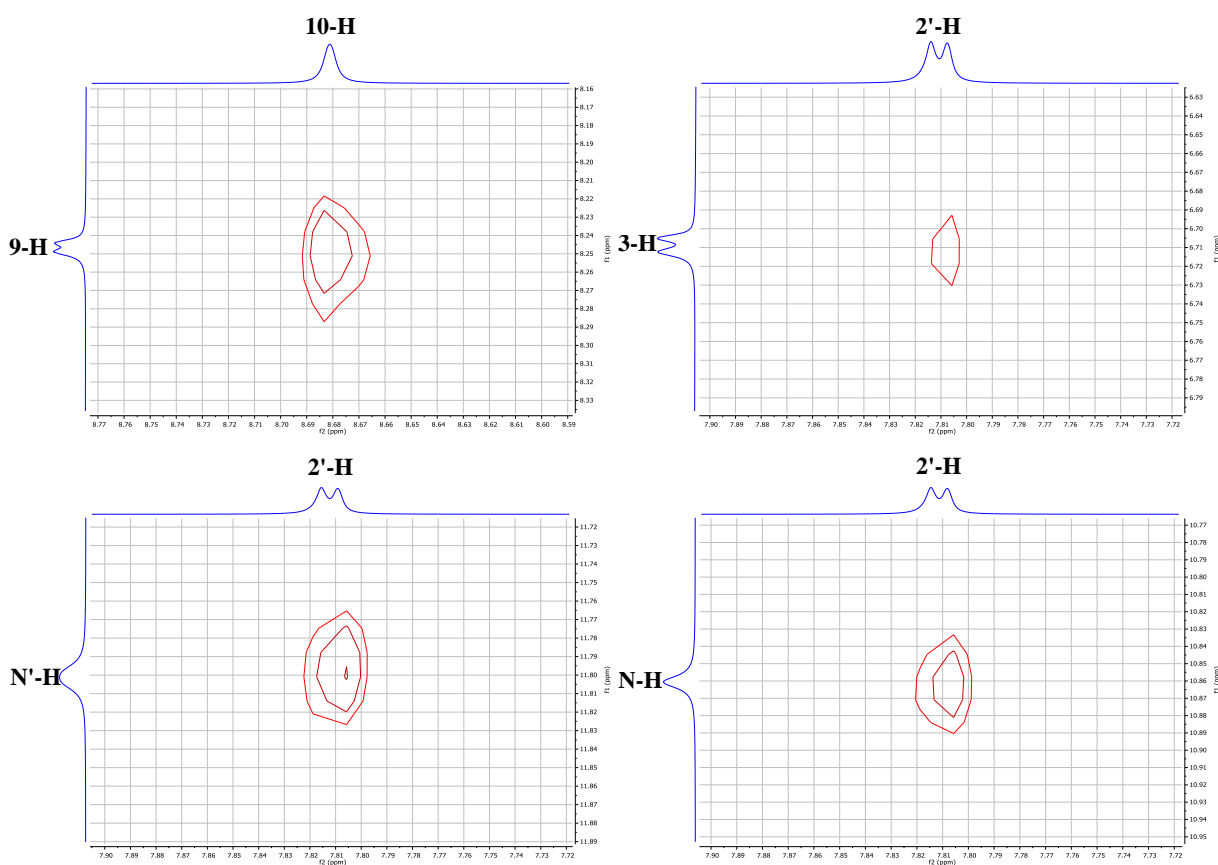


Abbildung 38: NOESY-Spektrum der Verbindung (64), Kreuzsignale von 10-H und 2'-H (DMSO-D₆, 400 MHz)

4. Auswirkung der Konstitution auf die chemischen Verschiebungen

Mit Hilfe der NOESY-Spektren ließ sich die Konstitution der einzelnen Produkte eindeutig bestimmen. Im Folgenden wird die Auswirkung der Konstitution auf die chemischen Verschiebungen der Signale besprochen. In Abbildung 39 sind die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen (61) (blau), (62) (rot), (63) (grün) und (64) (violett) dargestellt.

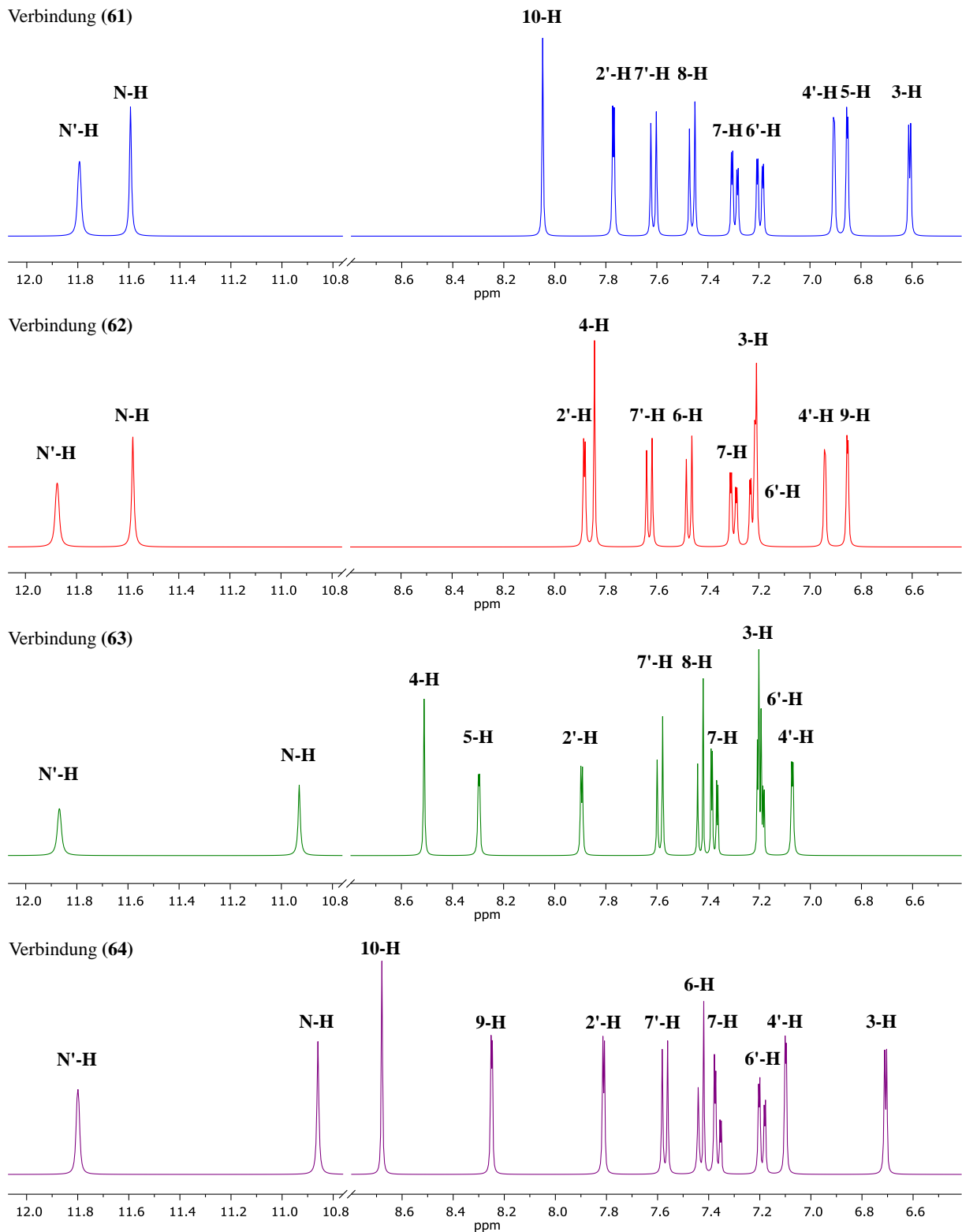


Abbildung 39: ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen (61) – (64) (DMSO-D₆, 400 MHz)

Der Vergleich der Spektren lässt erkennen, dass sich für bestimmte Protonen im Molekül die chemischen Verschiebungen der Signale signifikant in Abhängigkeit von der Konstitution verändern.

a) Signale der Stickstoff-Protonen

Eine signifikante Änderung erfährt die chemische Verschiebung des Signals von **N-H** in den Spektren von **(63)** (grün, B) und **(64)** (violett, B-invers) gegenüber den Signalen von **(61)** (blau, A) und **(62)** (rot, A-invers) (Abbildung 40). Das Signal von **N-H** wird um ca. 0.7 ppm deutlich ins Hochfeld verschoben. Eine Hochfeldverschiebung bedarf einer Abschirmung des betrachteten Kernes. Im Gegensatz zu den beiden Konstitutionsisomeren des Typs A befindet sich das Indolgerüst auf derselben Seite wie der Thieno[*b*]carbazol-Stickstoff. Eine Erhöhung der Elektronendichte durch einen positiven induktiven Effekt des Indolgerüsts wird eine Hochfeldverschiebung dieses Ausmaßes nicht hervorrufen, zumal der Indol-Stickstoff einer Erhöhung der Elektronendichte durch einen negativen induktiven Effekt entgegen wirkt. Hingegen bewirkt die enge räumliche Anordnung, dass das Indolgerüst um einen bestimmten Winkel gegen die planare Ebene des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts eingedreht wird. Dieser sterische Effekt begünstigt, dass der Anisotropieeffekt des Indolgerüsts auf **N-H** einwirken kann. **N-H** befindet sich direkt dem Ringstrom des Indolgerüsts ausgesetzt, was dazu führt, dass der Kern deutlich stärker abgeschirmt wird. Folglich beruht die Hochfeldverschiebung von **N-H** in **(63)** (grün) und **(64)** (violett) vor allem auf einem Anisotropieeffekt.

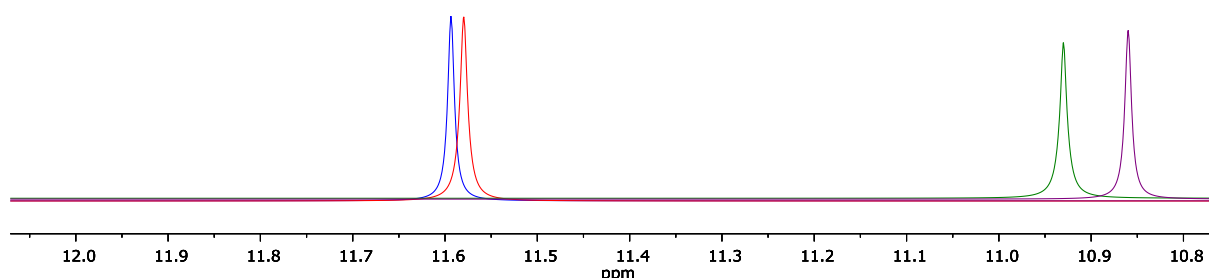


Abbildung 40: Chemische Verschiebungen von N H (1H, DMSO-D₆, 400 MHz)

blau: Verbindung (61) (A)
rot: Verbindung (62) (A-invers)
grün: Verbindung (63) (B)
violett: Verbindung (64) (B-invers)

Es fällt auf, dass die Hochfeldverschiebung von **N-H** in **(64)** (violett) etwas stärker ausfällt als bei **(63)** (grün). Der Unterschied mag mit ca. 0.1 ppm zwar nicht sonderlich ausgeprägt sein, lässt sich aber bei allen anderen Verbindungen in vergleichbarer Höhe feststellen. In diesem Fall spielt wohl der sterische Effekt von **3-H** eine Rolle. In **(64)** (violett) steht **3-H** auf Seiten des Indolgerüsts und stabilisiert die Querstellung gegenüber dem Thieno[*b*]carbazol-Gerüst. Dadurch wirkt der Anisotropieeffekt in einem größeren Umfang auf **N-H** ein. In **(63)** (grün) steht **3-H** hingegen in Opposition zum Indolgerüst und das Schwefelatom befindet sich in Nachbarschaft zum Indolgerüst. Ein zusätzlicher, sterischer Effekt tritt dabei also nicht in Erscheinung.²⁶⁸

Im Gegensatz dazu ändert sich die chemische Verschiebung von **N-H** in **(61)** (blau) und **(62)** (rot) nicht nennenswert, da hier der Anisotropiekegel des Indols schon gar nicht auf N-H einwirken kann. Bezüglich **N'-H** tritt eine Hochfeldverschiebung in **(61)** (blau) bzw. **(64)** (violett) gegenüber **(62)** (rot) bzw. **(63)** (grün) auf (Abbildung 41). Der Unterschied mag auch hier mit ca. 0.1 ppm nicht stark ausgeprägt sein, taucht aber bei allen anderen Verbindungen in vergleichbarer Weise auf. In den Konstitutionsisomeren A (blau) und B-invers (violett) übt **3-H** einen sterischen Effekt auf das benachbarte Indolgerüst aus, sodass dieses stärker quer zur Ebene des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts gehalten wird. **N'-H** wird hierdurch dem Anisotropiekegel des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts wirksamer ausgesetzt.

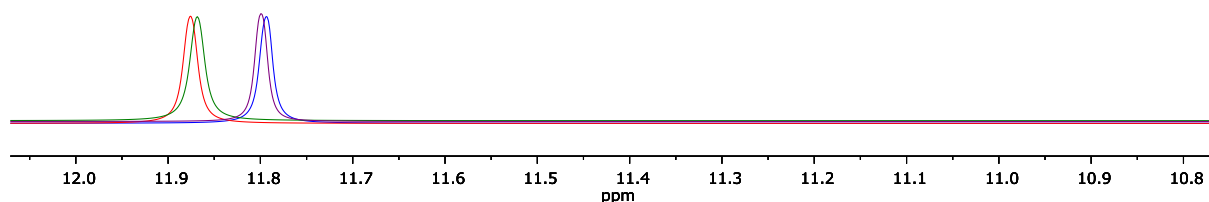


Abbildung 41: Chemische Verschiebungen von N'-H (¹H-NMR, DMSO-D₆, 400 MHz)

blau: Verbindung (61) (A)
rot: Verbindung (62) (A-invers)
grün: Verbindung (63) (B)
violett: Verbindung (64) (B-invers)

b) Singulett-Signale (10-H bzw. 4-H)

Eine weitere signifikante Änderung erfahren die chemischen Verschiebungen der Singulett-Signale **10-H** bzw. **4-H** (vgl. Abbildung 42). Im Spektrum von **(61)** (blau, A) liegt das Signal von **10-H** bei $\delta = 8.05$ ppm, während es sich im Spektrum von **(64)** (violett, B-invers) bei $\delta = 8.68$ ppm befindet. Für das Signal von **4-H** ergibt sich eine Änderung der chemischen Verschiebung von $\delta = 7.84$ ppm in **(62)** (rot, A-invers) zu $\delta = 8.51$ ppm in **(63)** (grün, B). Mithin besteht jeweils eine deutliche Differenz von ca. 0.65 ppm, die also ähnlich signifikant ausgeprägt ist wie bei **N-H**.

Den Änderungen liegt ein Wechsel der Position des Indolgerüsts zu Grunde. In den Molekülen von **(61)** (blau) und **(64)** (violett) befindet sich dabei der Schwefel auf derselben Seite wie **10-H**. In den Molekülen **(62)** (rot) und **(63)** (grün) ist **3-H** direkter Nachbar von **4-H**. Die Differenz in den chemischen Verschiebungen ist damit insbesondere davon abhängig, in welcher Beziehung die Protonen **10-H** und **4-H** zum Thieno[*b*]carbazol-Stickstoff **N-H** stehen.

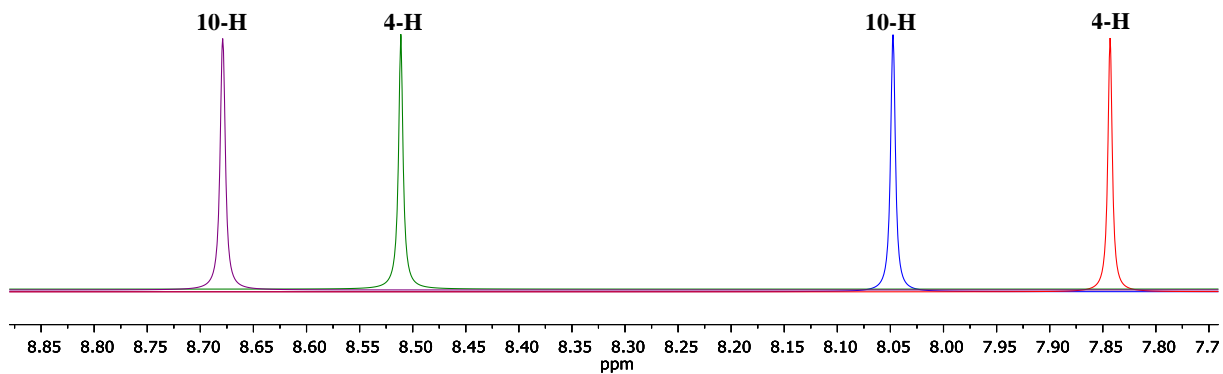


Abbildung 42: Chemische Verschiebungen von 4-H und 10-H (^1H , DMSO-D₆, 400 MHz)

blau: Verbindung (61) (A)
 rot: Verbindung (62) (A-invers)
 grün: Verbindung (63) (B)
 violett: Verbindung (64) (B-invers)

Eine Hochfeldverschiebung liegt vor, wenn sich **4-H** bzw. **10-H** auf derselben Seite wie der Thieno[*b*]carbazol-Stickstoff **N-H** befindet (Konstitutionstyp A, blau und rot). Dies verwundert insoweit, weil der negativ induktive Effekt des Stickstoffes auf das lediglich vier Bindungen entfernte Proton stärker wirkt, als auf das fünf Bindungen entfernte, in Opposition stehende Proton, und damit eine Tieffeldverschiebung begünstigen müsste. Demnach muss also ein weiterer, gegenläufiger Effekt wirksam sein. Neben dem induktiven Effekt kommt ein mesomerer Effekt in Betracht (Abbildung 43 oben).

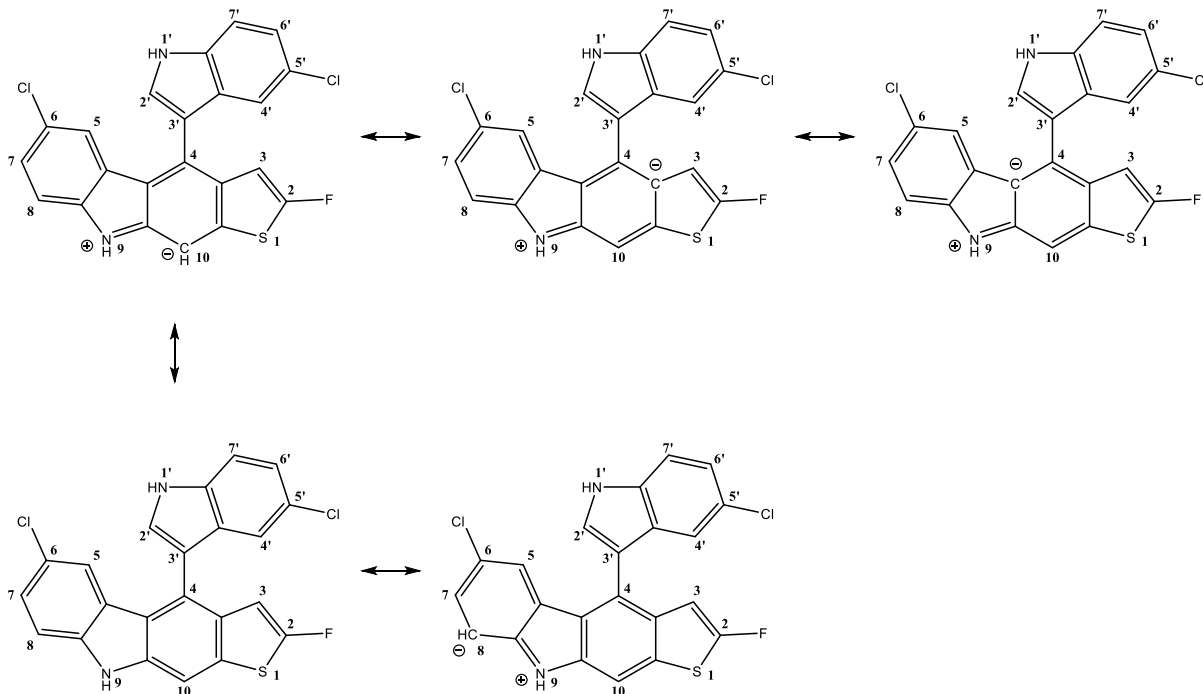


Abbildung 43: Mesomere Grenzformeln der Verbindung (61)

Gemäß den mesomeren Grenzformeln gibt der Stickstoff sein freies Elektronenpaar in das Ringsystem und erhält eine positive Partialladung. Das zusätzliche Elektron wird über die Doppelbindungen wei-

tergereicht, sodass an Position 10 bzw. 4 (bei invertiertem Thiophenring, Verbindung (62)) eine negative Partiaalladung erzeugt wird. Dadurch steigt die Ladungsdichte an dieser Stelle an und kompensiert den negativen induktiven Effekt des Stickstoffes. Das entsprechende Proton wird abgeschirmt und das Signal ins Hochfeld verschoben. Eine negative Partiaalladung tritt jedoch nicht beim gegenüber stehenden Kohlenstoffatom auf (Konstitutionstyp B, grün und violett), sodass ein Proton an dieser Stelle weitgehend unbeeinflusst vom Stickstoff bleibt.

Abgesichert wird dieser Befund durch das analoge Verhalten im anderen Nachbarring des Stickstoffes (Abbildung 43 unten). Sofern das Indolgerüst auf Seiten des Stickstoffes steht ((63) (grün), (64) (violett)) und damit nicht über einen Anisotropieeffekt auf **5-H** bzw. **9-H** einwirkt, zeigen **5-H** bzw. **9-H** eine deutlich stärkere Tieffeldverschiebung als **8-H** bzw. **6-H**, welche in beiden Fällen nicht vom Anisotropiekegel des Indolgerüsts erfasst werden. Die Differenz beträgt hier ca. 0.85 ppm (Abbildung 44).

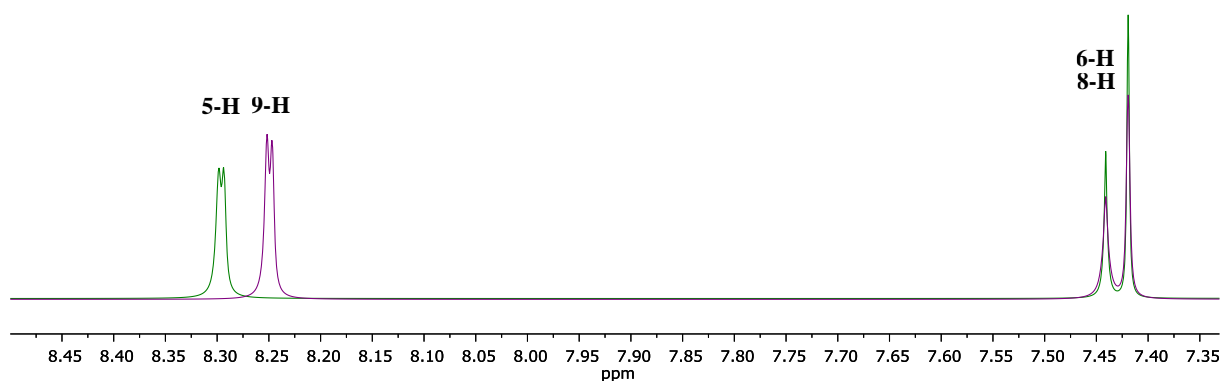


Abbildung 44: Chemische Verschiebungen von **5-H** und **8-H** (^1H , DMSO-D₆, 400 MHz)

grün: Verbindung (63) (B)
violett: Verbindung (64) (B-invers)

Neben dem Positionswechsel des Indolgerüsts beeinflusst auch die Position von **3-H** die chemische Verschiebung der Singulett-Signale. Sofern **3-H** auf Seiten des Singulett-Protons steht, beträgt die chemische Verschiebung für **4-H** $\delta = 7.84$ ppm in (62) (rot) bzw. $\delta = 8.51$ ppm in (63) (grün). Befindet sich hingegen das Schwefelatom auf Seiten des Singulett-Protons, so beträgt die chemische Verschiebung für **10-H** $\delta = 8.05$ ppm in (61) (blau) bzw. $\delta = 8.68$ ppm in (64) (violett). Die Differenz ist demnach ca. 0.2 ppm (Abbildung 42). Der sterische Effekt von **3-H** führt zur Kollision der Elektronenhüllen der beiden Protonen und damit zu einer Erhöhung der Elektronendichte von **4-H**, sodass es zur Verschiebung ins Hochfeld kommt.

c) Signal des Protons in *ortho*-Stellung zu Fluor (**3-H**)

Eine deutliche Hochfeld-Verschiebung erfährt das Signal von **3-H**, wenn es auf derselben Seite wie das Indolgerüst steht (Abbildung 45). Während die Signale von **3-H** in den Spektren von (62) (rot, A-invers) und (63) (grün, B) mit ca. $\delta = 7.20$ ppm in etwa die gleiche chemische Verschiebung wie **6'-H** aufweisen, liegt das Signal von **3-H** im Spektrum von (61) (blau, A) bei $\delta = 6.61$ ppm bzw. im Spektrum von (64) (violett, B-invers) bei $\delta = 6.71$ ppm. Die Differenz beträgt damit ca. 0.6 bzw. 0.5 ppm.

Auch bei dieser Änderung spielt der Anisotropiekegel des Indolgerüsts eine entscheidende Rolle. Befindet sich **3-H** wie bei Verbindung **(62)** und **(63)** in Opposition zum Indolgerüst, so wird es vom Anisotropieeffekt nicht berührt. Steht **3-H** wie bei Verbindung **(61)** und **(64)** hingegen auf derselben Seite wie das Indolgerüst, so befindet es sich im direkten Einwirkungsbereich des Ringstromes. Dies führt zur Hochfeldverschiebung des Signales von **3-H**.

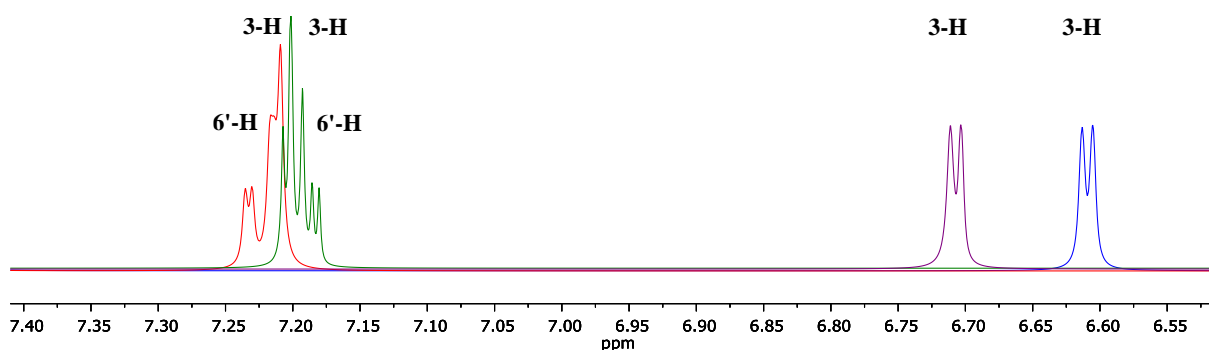


Abbildung 45: Chemische Verschiebungen von 3-H (^1H , DMSO-D₆, 400 MHz)

blau: Verbindung (61) (A)
rot: Verbindung (62) (A-invers)
grün: Verbindung (63) (B)
violett: Verbindung (64) (B-invers)

Die Differenz von 0.10 ppm zwischen den **3-H**-Signalen von **(61)** und **(64)** beruht vermutlich darauf, dass **5-H** in Verbindung **(61)** das Indolgerüst stärker zu einer Querstellung zum Thieno[*b*]carbazol-Gerüst veranlasst als **N-H** in **(64)**. Dadurch wird der Anisotropiekegel in einem größeren Umfang auf **3-H** gelenkt. Zwar ist **N-H** nur drei Bindungen von der chiralen Achse entfernt, während der Unterschied bei **5-H** vier Bindungen beträgt. Allerdings weist **N-H** mit einem Winkel von 24° vom Indolgerüst weg, während **5-H** mit einem Winkel von 36° auf dieses hinweist (Abbildung 46). Zudem befindet sich **5-H** auf derselben Höhe wie **2'-C**, während **N-H** gerade einmal an **3'-C** heranreicht. Folglich steht **5-H** deutlich näher am Indolgerüst und wirkt dementsprechend stärker sterisch auf dieses ein. Die Winkel sind unter der Prämisse berechnet, dass die Struktur aus regelmäßigen Polygonen zusammengesetzt ist und die Bindungslängen identisch sind, und stellen somit nur einen groben Näherungswert dar.

Die Differenz der **3-H**-Signale von Verbindung **(62)** und **(63)** ist hingegen unerheblich.

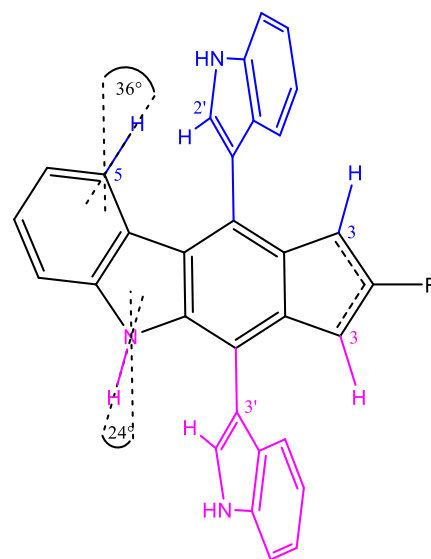


Abbildung 46: Ausrichtung der sterischen Protonen 5-H und N-H

blau: Verbindung (61) (A)
violett: Verbindung (64) (B-invers)
Vereinfachte Darstellung in einem Molekül;
ohne Chlor- und Schwefelatome

d) Signal des Protons in *ortho*-Stellung zum Indol-Stickstoff (2'-H)

Die chemische Verschiebung von 2'-H ändert sich in Richtung Hochfeld, wenn sich das Proton 3-H auf derselben Seite wie Indolgerüst befindet. Die Änderung beträgt ca. 0.1 ppm (Abbildung 47). Durch die räumliche Nähe von 3-H in den Verbindungen (61) und (64) wird die Beweglichkeit des Indolgerüsts eingeschränkt, sodass 2'-H dem Anisotropiekegel des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts stärker ausgesetzt ist, als bei den Verbindungen (62) und (63).

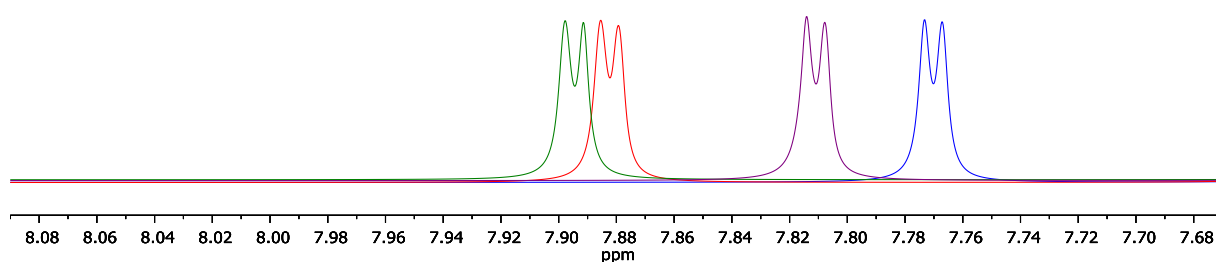


Abbildung 47: Chemische Verschiebungen von 2'-H (¹H, DMSO-D₆, 400 MHz)

blau: Verbindung (61) (A)
rot: Verbindung (62) (A-invers)
grün: Verbindung (63) (B)
violett: Verbindung (64) (B-invers)

Die Hochfeldverschiebung ist bei Verbindung (61) im Vergleich mit (64) stärker ausgeprägt, weil die Einschränkung der Beweglichkeit durch den sterischen Effekt von 5-H größer ist, als durch N-H.

Die Differenz zwischen den Signalen von (62) und (63) ist hingegen vernachlässigbar klein, weil die Beweglichkeit in beiden Fällen ausreichend groß ist.

e) Signal von 5-H bzw. 9-H

Die größte Änderung in der chemischen Verschiebung in Richtung Hochfeld zeigt das Signal von 5-H bzw. 9-H bei den Konstitutionsisomeren vom Typ A. Die Signale dieser Verbindungen (blau und rot) sind gegenüber den Konstitutionsisomeren vom Typ B (violett und grün) um ca. 1.4 bis 1.5 ppm kleiner und wechseln damit ihre Position im Spektrum von der linken Flanke der aromatischen Signale zur rechten Flanke (Abbildung 48). Diese Differenz lässt sich erneut auf den Anisotropieeffekt des Indolgerüsts zurückführen, der bei den Konstitutionsisomeren vom Typ B nicht auf 5-H bzw. 9-H einwirken kann. Im Gegensatz zu 3-H wird 5-H bzw. 9-H vom Wirkungsbereich des Ringstromes noch stärker erfasst, weil 5-H bzw. 9-H aufgrund seiner Verknüpfung im Molekül in Richtung des Indolgerüsts zeigt und nicht davon weg. Zudem befindet sich 5-H bzw. 9-H auf Höhe von 2'-C und damit deutlich näher am Zentrum des Indolgerüsts als 3-H (vgl. Abbildung 46).

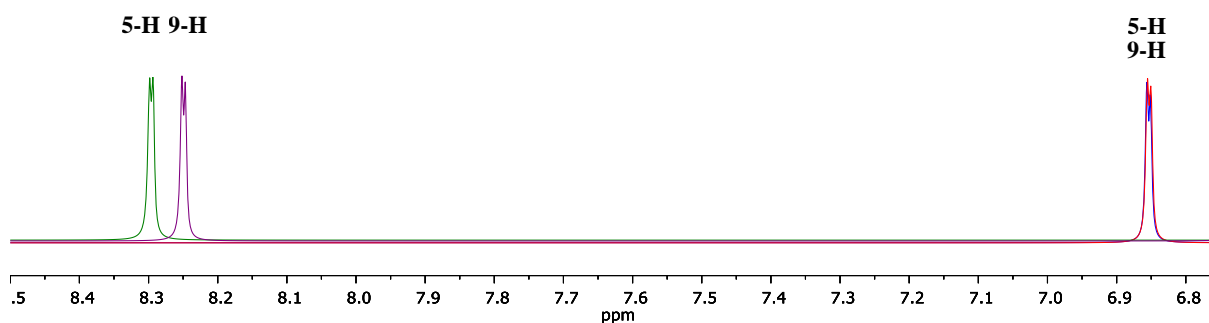


Abbildung 48: Chemische Verschiebungen von 5-H bzw. 9-H (^1H , DMSO- d_6 , 400 MHz)

blau: Verbindung (61) (A)
 rot: Verbindung (62) (A-invers)
 grün: Verbindung (63) (B)
 violett: Verbindung (64) (B-invers)

Die Signale der anderen Protonen an den Ringsystemen mit dem Chlor-Substituenten (**6-H** bzw. **8-H**, **7-H**, **4'-H**, **6'-H**, **7'-H**) unterliegen keinen signifikanten Änderungen in ihren Verschiebungen.

f) Zusammenfassung

Damit lässt sich bereits aus einem einfachen, eindimensionalen ^1H -NMR-Spektrum die Konstitution auch von unbekanntem Derivat herleiten. Im Gegensatz dazu lässt allein der Vergleich der Retentionszeiten im Rahmen einer HPLC noch keinen sicheren Schluss darauf zu, um welches Konstitutionsisomer es sich handelt. So eluieren die Konstitutionsisomere, die aus Reaktionen mit Hydroxyindol hervorgegangen sind, im Vergleich zu den anderen Reaktionen in umgekehrter Reihenfolge.

Stattdessen können die Konstitutionsisomere über die signifikanten Abstände zwischen den chemischen Verschiebungen ihrer Signale bestimmt werden. Die signifikanten Abstände werden zunächst für die fluorierten Thieno[*b*]carbazole und danach – in runden Klammern folgend – für die nicht-fluorierten Thieno[*b*]carbazole und die Benzo[*b*]carbazole angegeben. Die Abstände werden als arithmetischer Mittelwert ausgedrückt. Dahinter wird in eckigen Klammern der Bereich angegeben, der vom kleinsten Abstandswert bis zum höchsten Abstandswert reicht, die die Verbindungen mit derselben Konstitution gezeigt haben. Unberücksichtigt bleiben die Werte der Verbindung (**21**), da diese entgegen aller anderen Verbindungen in Aceton- d_6 aufgenommen worden ist und sich die Werte daher nicht vergleichen lassen.

(1) Differenzierung zwischen Typ A und Typ B

Zwischen den Konstitutionsisomeren Typ A und Typ B kann anhand folgender Abstandsänderungen differenziert werden (vgl. dazu Abbildung 39, S. 58):

Die Hochfeldverschiebung von **N-H** gegenüber **N'-H** beträgt beim Konstitutionsisomer Typ A 0.21 ppm [0.01 – 0.38 ppm] (0.26 ppm [0.09 – 0.43 ppm]; 0.38 ppm [0.26 – 0.52 ppm]). Beim Konstitutionsisomer Typ B beträgt die Hochfeldverschiebung hingegen 0.96 ppm [0.87 – 1.05 ppm]

(1.11 ppm [1.04 – 1.16 ppm]; 1.21 ppm [1.12 – 1.30 ppm]). Die Hochfeldverschiebung bei Konstitutionsisomeren vom Typ B ist in diesem Fall also größer als bei Typ A.

Gegenüber dem Signal **N-H** ist das Singulett-Signal von **10-H** bzw. **4-H** im Konstitutionsisomer Typ A um 3.61 ppm [3.12 – 4.13 ppm] (3.50 ppm [2.98 – 4.13 ppm]; 3.60 ppm [3.04 – 4.07 ppm]) ins Hochfeld verschoben. Beim Konstitutionsisomer Typ B fällt die Hochfeldverschiebung mit 2.33 ppm [1.81 – 2.77 ppm] (1.90 ppm [1.64 – 2.18 ppm]; 1.81 ppm [1.51 – 2.01 ppm]) deutlich geringer aus. Die Zählweise ändert sich im Benzo[*b*]carbazol nicht. Daher verursacht stets **6-H** das Singulett-Signal des Konstitutionsisomers vom Typ B und **11-H** das Singulett-Signal des Konstitutionsisomers vom Typ A.

Bei den d-Signalen von **5-H** bzw. **9-H** liegt im Konstitutionsisomer Typ A eine Hochfeldverschiebung gegenüber dem Signal von **N-H** um 4.65 ppm [4.20 – 4.98 ppm] (4.44 ppm [3.45 – 5.07 ppm]; 4.53 ppm [4.19 – 4.93 ppm]) vor. Die Hochfeldverschiebung fällt bei dem Konstitutionsisomer Typ B mit 2.67 ppm [2.49 – 2.83 ppm] (2.64 ppm [2.60 – 2.68 ppm]; 2.27 ppm [1.81 – 2.47 ppm]) wiederum deutlich geringer aus. Bei den Benzo[*b*]carbazolen ist stets **1-H** für das entsprechende Signal verantwortlich.

(2) Differenzierung zwischen „normal“ und „invers“

Zwischen den Konstitutionsisomeren „normal“ und „invers“ bei den jeweiligen Konstitutionen A und B wird wie folgt unterschieden:

Beim Konstitutionsisomer A beträgt die Hochfeldverschiebung von **10-H** gegenüber **3-H** 1.40 ppm [1.22 – 1.50 ppm] (0.97 ppm [0.76 – 1.23 ppm]). Deutlich geringer ist hingegen die Hochfeldverschiebung von **4-H** gegenüber **3-H** beim Isomer A-invers mit 0.63 ppm [0.57 – 0.67 ppm] (0.38 ppm [0.28 – 0.59 ppm]) ausgeprägt.

Beim Konstitutionsisomer B-invers ist die Hochfeldverschiebung von **10-H** gegenüber **3-H** mit 1.98 ppm [1.80 – 2.12 ppm] (1.48 ppm [1.37 – 1.59 ppm]) deutlich stärker ausgeprägt, als die Hochfeldverschiebung von **4-H** gegenüber **3-H** beim Isomer B mit 1.30 ppm [1.16 – 1.38 ppm] (0.99 ppm [0.92 – 1.06 ppm]).

5. Abgrenzung zu den anderen Verbindungsklassen und Substitutionsmustern

Ogleich die oben dargelegten Regeln auch bei den Konstitutionsisomeren der nicht-fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazole und Indolylbenzo[*b*]carbazole entsprechend angewendet werden können, ergeben sich aufgrund der jeweils in der Reaktion verwendeten Dialdehyd- und Indol-Komponente Unterschiede in der Gesamtzahl der Protonen in den Endverbindungen und im Aussehen der Signale in den Spektren. Diese Unterschiede werden nun im Folgenden besprochen.

a) Nicht-fluorierte Thieno[*b*]carbazol-Derivate

Zu den nicht-fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazolen zählen die Verbindungen (**10**) bis (**44**). Während die fluorierten Thieno[*b*]carbazol-Derivate grundsätzlich mit 11 Protonen pro Molekül ausgestattet sind – es sei denn, der Substituent der Indol-Komponente bringt weitere Protonen in das Molekül ein –,

verfügen die nicht-fluorierten Thieno[*b*]carbazol-Derivate über 12 Protonen. Bei den nicht-fluorierten Thienocarbazol-Derivaten ist das Fluoratom durch ein Proton (**2-H**) ersetzt. Dies führt dazu, dass mit **2-H** ein weiteres Dublett-Signal im Spektrum hinzukommt. Das Signal zeigt einen gut erkennbaren Dacheffekt mit dem Signal von **3-H** (Abbildung 49). Die Kopplungskonstante des Paares beträgt dabei in etwa 5.5 Hz. Dieser Wert ist kleiner als der normalerweise für in *ortho*-Stellung am aromatischen System koppelnde Paare zu erwartende Wert von 6.0 – 9.4 Hz. Allerdings treten bei fünfgliedrigen Heterozyklen wie Furan oder Thiophen grundsätzlich kleinere Werte bei *ortho*-Kopplungen auf, so dass dieser Umstand gerade zur Signalzuordnung ausgenutzt werden kann.²⁶⁹ Die in der Literatur genannte Kopplungskonstante für die in *ortho*-Stellung zueinander stehenden Protonen **2-H** und **3-H** eines Benzothiophens beträgt ca. 5.5 Hz²⁷⁰ und deckt sich damit mit den vorgefundenen Werten in den Spektren. Das Signal von **3-H** wird gegenüber der fluorierten Form um ca. 0.4 – 0.5 ppm ins Tieffeld verschoben. Dies liegt daran, dass der mesomere Effekt des Fluors ausbleibt und damit keine negative Partialladung mehr in das Ringsystem einbracht wird.

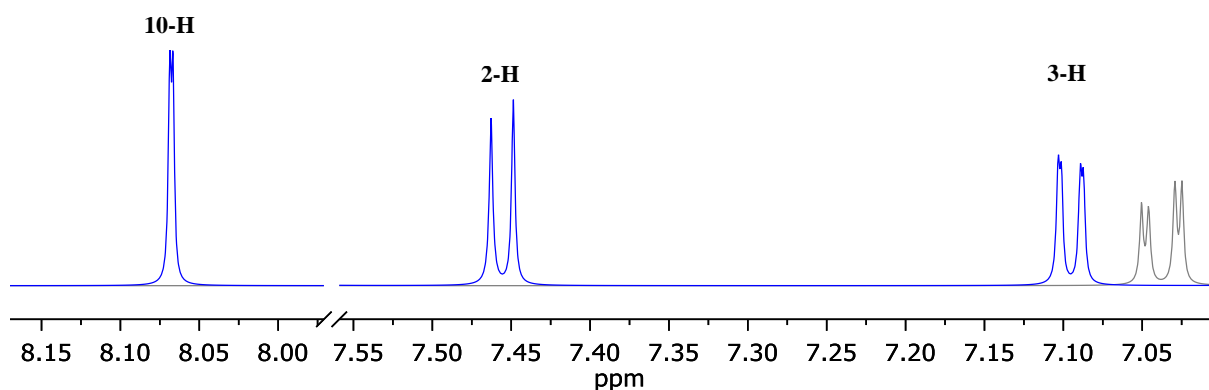


Abbildung 49: Dacheffekt zwischen **2-H** und **3-H** und Kopplungen zwischen **2-H**, **3-H** und **10-H** (blau) (Verbindung (39), ¹H, DMSO-D₆, 400 MHz)

Darüber hinaus zeigen die Spektren von Verbindungen mit den Konstitutionen A und B-invers eine außergewöhnliche Kopplung zwischen **3-H** und **10-H** (Abbildung 49). Der Kopplungswert mag mit 0.8 Hz zwar relativ klein sein und geht bei einigen Verbindungen in einer Verbreiterung des Signals von **10-H** unter. Die Kopplung lässt sich jedoch auch in den entsprechenden COSY-Spektren als Kreuzsignal beobachten. Normalerweise ist eine Kopplung über benachbarte Ringe im eindimensionalen Spektrum nicht sichtbar. Dennoch lassen sich gerade bei Heterozyklen wie Indol, Benzofuran und Benzothiophen Kopplungswerte < 1 Hz zwischen Protonen feststellen, die sich wie hier in Position 3 und 10 und damit in unterschiedlichen Ringen befinden.²⁷¹ Das Auffinden dieser Kopplung stellt also ein weiteres Differenzierungsmerkmal zwischen den Konstitutionsisomeren A und B-invers auf der einen Seite und A-invers und B auf der anderen Seite dar. Auch bei den fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazolen ist eine solche Kopplung in den COSY-Spektren zu sehen, nicht jedoch in den eindimensionalen ¹H-NMR-Spektren. Vermutlich übt in diesen Fällen das Fluoratom einen lavierenden Effekt aus.

b) Benzo[b]carbazol-Derivate

Zu den Indolylbenzo[b]carbazolen zählen die Verbindungen (1) bis (9). Die Derivate verfügen grundsätzlich über 14 Protonen, es sei denn, dass durch den Substituenten weitere Protonen hinzukommen. Die Zählweise im Benzo[b]carbazol-Gerüst bleibt unabhängig von der Konstitution der Verbindungen erhalten, da die Dialdehyd-Komponente symmetrisch ist. Das Singulett-Proton befindet sich im Konstitutionsisomer A an Position 6 und im Konstitutionsisomer B an Position 11. Das Indolgerüst ist jeweils an der entsprechenden Gegenposition verknüpft. **7-H** bis **10-H** stellen die vom aromatischen Gerüst des Phthaldialdehyden stammenden Protonen dar. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erzeugen sie die in Abbildung 50 gezeigten Signale.

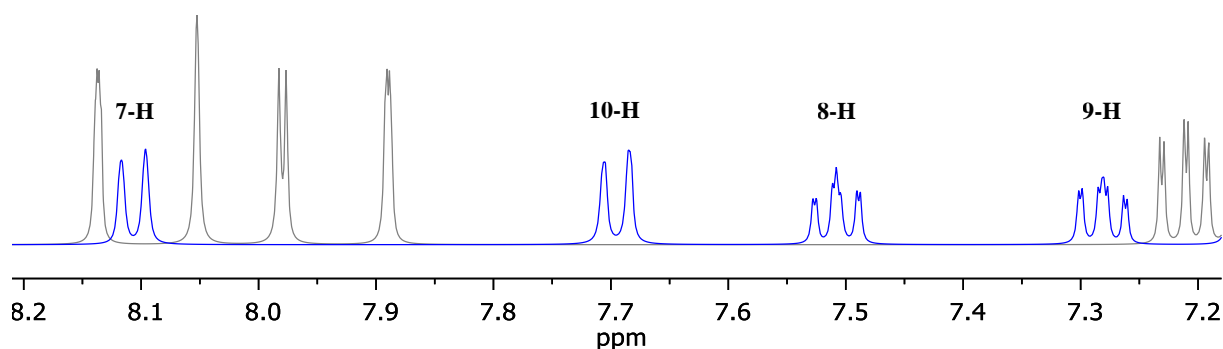


Abbildung 50: Dacheffekt und Kopplungen zwischen 7 H bis 10 H (blau) (Verbindung (3), ^1H , DMSO-D₆, 400 MHz)

Die Signale von **7-H** und **10-H** stellen dd-Signale oder verbreiterte d-Signale dar, die über eine 3J -Kopplung mit **8-H** bzw. **9-H** in *ortho*-Stellung koppeln. Die Kopplungskonstanten betragen dabei in etwa 8.5 Hz und liegen damit im von der Literatur angegebenen Bereich. Die zweite Signalaufspaltung bzw. die Signalverbreiterung ergibt sich daraus, dass **7-H** über vier Bindungen mit **9-H** koppelt und **10-H** ebenso eine 4J -Kopplung mit **8-H** zeigt. Die Kopplungswerte von ca. 1.5 Hz sind zumindest in den Signalen von **8-H** und **9-H** sichtbar und entsprechen dabei der Literaturangabe für Signale von in *meta*-Position zueinander stehenden Protonen. Im COSY-Spektrum sind die entsprechenden Kreuzsignale in jedem Fall zu sehen. **7-H** und **10-H** weisen in allen Spektren mit einem Dacheffekt in Richtung ihrer benachbarten Signale. Eine Kopplung mit dem Singulett-Proton des Nachbarringes tritt weder im eindimensionalen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch im COSY-Spektrum in Erscheinung.

Das NOESY-Spektrum dient der Klärung der Frage, welches Signal von welchem Proton erzeugt wird. Für den Fall des Konstitutionsisomers vom Typ A koppelt **7-H** mit **8-H** und dem Singulett-Proton **6-H**. **10-H** befindet sich stattdessen im Anisotropiekegel des benachbarten Indolgerüsts, was die gegenüber **7-H** bestehende Hochfeldverschiebung erklärt. Dadurch koppelt **2'-H** mit **10-H** durch den Raum und erzeugt somit ein Kreuzsignal. **10-H** koppelt darüber hinaus mit **9-H**. **8-H** und **9-H** zeigen ebenfalls ein Kreuzsignal. Im Fall einer Konstitution vom Typ B koppelt **7-H** mit **8-H** und **2'-H** und befindet sich im Anisotropiekegel des Indols. **10-H** koppelt nun mit **9-H** und dem Singulett-Proton **11-H**.

Von den Protonen **8-H** und **9-H** ist ebenfalls jenes Signal stärker tieffeldverschoben, welches sich auf der Seite des Singulett-Protons befindet. Häufig fallen die Signale dieser beiden Protonen jedoch zu-

sammen. Die Signale von **8-H** und **9-H** sind stärker als die Signale von **7-H** und **10-H** ins Hochfeld verschoben, weil sie in ihrer Umgebung von jeweils zwei Protonen umgeben sind. Dadurch wirkt der sterische Effekt, bei dem es zur Verdichtung der Elektronenhüllen durch Deformation kommt, stärker, als bei den außenstehenden Protonen. Bereits mit einem eindimensionalen ^1H -NMR-Spektrum lässt sich mit diesem Wissen eine einwandfreie Zuordnung der Signale vornehmen.

Neben den 3J - und 4J -Kopplungen mit **7-H** und **10-H** zeigen die Signale von **8-H** und **9-H** auch eine 3J -Kopplung untereinander. Diese fällt mit ungefähr 6.5 Hz zwar etwas kleiner aus, liegt aber noch im von der Literatur angegebenen Referenzbereich für *ortho*-Kopplungen. Insgesamt müssten die Signale von **8-H** und **9-H** jeweils ein Dublett vom Dublett vom Dublett (ddd) zeigen. Allerdings erscheinen sie nur als Septett (sept), weil zwei Teilbanden zusammenfallen.

c) Substitution des Indols in Position 6

Sofern Indol als Edukt der jeweiligen Reaktion in Position 6 statt in Position 5 substituiert ist, ändert sich bei den Produkten die Signalaufspaltung der Protonen an den die Substituenten tragenden Ringen (Abbildung 51).

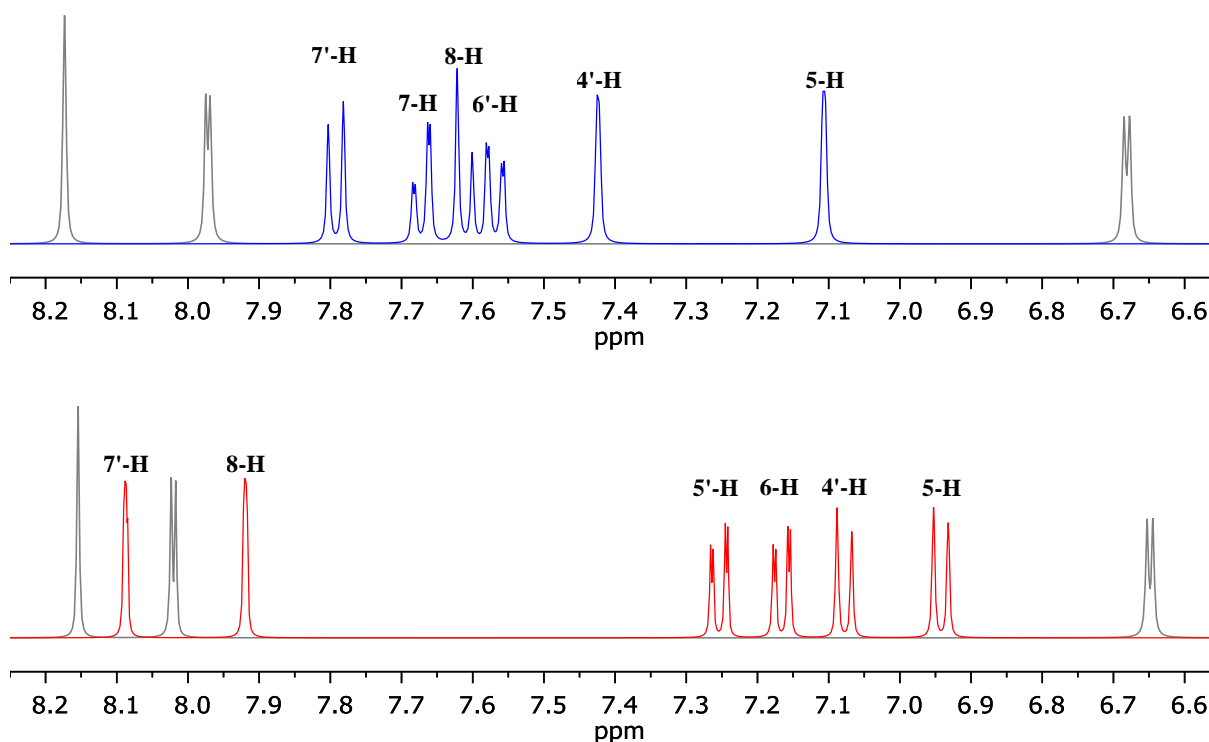


Abbildung 51: Änderung der Signale der substituierten Ringe (blau/rot) (^1H , DMSO- D_6 , 400 MHz)

oben: Verbindung (52) bei Substitution des Indols in Pos. 5

unten: Verbindung (57) bei Substitution des Indols in Pos. 6

Die d-Signale mit 4J -Kopplung ändern sich zu d-Signalen mit 3J -Kopplung und umgekehrt. Die chemische Verschiebung der Signale ändert sich ebenfalls, da sich die Stellung des Substituenten zu den jeweiligen Protonen von *meta* nach *ortho* ändert et vice versa, und ist in ihrem Ausmaß von der Art des Substituenten abhängig. Die dd-Signale werden nun von **5'-H** und **6-H** gebildet. Die Kopplungs-

werte bleiben aber erhalten, da noch immer eine 3J - und eine 4J -Kopplung besteht. Zusätzlich nimmt die chemische Verschiebung der dd-Signale ab (Hochfeldverschiebung), da diese Signale nun stärker den Anisotropieeffekten ausgesetzt sind. Im Gegensatz zu den anderen Signalen übt der Substituent jedoch keinen weiteren Effekt aus, da sich dessen *ortho*-Stellung zum dd-Signal nicht geändert hat.

d) Substitution des Indols in Position 7

In zwei Reaktionen wurde ein in Position 7 substituiertes Indol als Edukt verwendet. Auch dies führte zu Änderungen in der Signalaufspaltung der involvierten Protonen (Abbildung 52). Alle Protonen zeigen nun dd-Signale, die sich jedoch hinsichtlich ihrer Kopplungskonstanten unterscheiden. Das Signal von **6'-H** bzw. **7-H** zeigt eine (große) 3J -Kopplung mit dem in *ortho*-Position zu ihm stehenden **5'-H** bzw. **6-H** und eine (kleine) 4J -Kopplung mit dem in *meta*-Position zu ihm stehenden **4'-H** bzw. **5-H**. Das Gleiche gilt in analoger Weise für die Signale von **4'-H** und **5-H**.

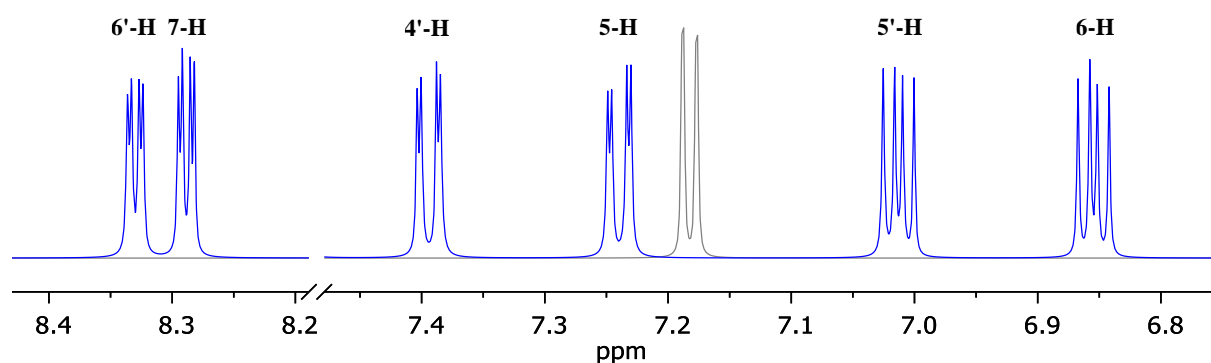


Abbildung 52: Signalaufspaltung bei Substitution in Pos. 7 (Verbindung (12), ^1H , DMSO- D_6 , 400 MHz)

In den Verbindungen (12) und (13) wurde 7-Azaindol mit 2,3-Thiophendicarboxaldehyd umgesetzt. Die 3J -Kopplung von **6'-H** und **7-H** sind dabei kleiner als die 3J -Kopplung von **4'-H** und **5-H**, sodass die Signale bereits hierdurch unterteilt werden können. Allerdings sind die 3J -Kopplungen bei den mit 7-Nitroindol umgesetzten Verbindungen (36) und (37) zufälligerweise gleich groß, sodass die Signale in diesen Fällen nicht über dieses Kriterium zugeordnet werden können. **4'-H** und **5-H** sind jedoch den Anisotropieeffekten der aromatischen Gerüste ausgesetzt, wodurch ihre Signale stärker ins Hochfeld verschoben sind, als die Signale von **6'-H** bzw. **7-H**. Der negativ induktive Effekt der Nitrogruppe bzw. des Stickstoffes wirkt in *ortho*-Position stärker als in *para*-Position, sodass hierdurch die Signale von **6'-H** bzw. **7-H** zusätzlich ins Tieffeld verschoben werden. Der mesomere Effekt wirkt hingegen gegenüber der *ortho*- und *para*-Position gleich. Eine Abgrenzung ist anhand der chemischen Verschiebungen möglich. Die Zuordnung, welches Signal welchem Ringsystem zugehörig ist, kann hier jedoch nur mit Hilfe der zweidimensionalen Spektren bewerkstelligt werden. Bei den Verbindungen (36) und (37) ist darüber hinaus zu beachten, dass die 4J -Kopplungen so gering sind, dass sie zum Teil nur in der Verbreiterung von einfachen Dublett-Signalen aufgehen.

Da die 3J -Kopplungen in den Verbindungen (12) und (13) unterschiedlich groß sind, zeigen **5'-H** bzw. **6-H** dd-Signale. In den Verbindungen (36) und (37) sind die 3J -Kopplungen hingegen gleich groß, sodass jeweils ein Triplett (t)-Signal entsteht, weil zwei Teilbanden zusammenfallen.

e) Unsubstituiertes Indol und Substitution mit OH und COOH

Die Anzahl der Signale erhöht sich um zwei, wenn unsubstituiertes Indol als Edukt verwendet wird. Zudem ändert sich die Signalaufspaltung der beteiligten Protonen. Das Aufspaltungsmuster ist im Grunde wie bei den Protonen der Indolylbenzo[*b*]carbazole, die aus dem Phthaldialdehyd stammen, taucht dafür aber gleich zweimal im Spektrum auf (Abbildung 53). Die genaue Zuordnung zum jeweiligen Ringsystem erfolgt auch hier nur mit Hilfe der zweidimensionalen Spektren.

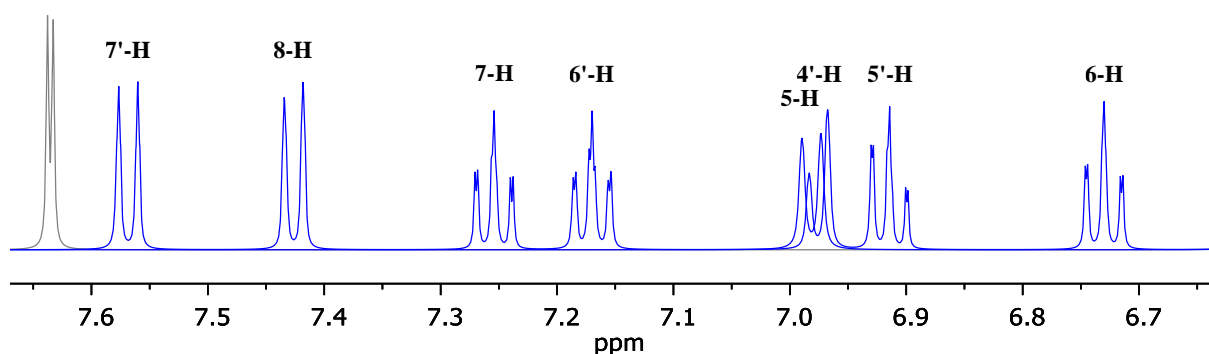


Abbildung 53: Signalaufspaltung bei unsubstituiertem Indol (Verbindung (45), ^1H , DMSO-D₆, 500 MHz)

Dennoch lassen sich hier bereits im Vorfeld die Signale in vier Gruppen zu je zwei Signalen unterteilen. Bei den d-Signalen handelt es sich um die Protonen **4'-H**, **5-H**, **7'-H** und **8-H**, da sie nur mit einem Proton in *ortho*-Stellung koppeln. Eine etwaige 4J -Kopplung mit in *meta*-Stellung befindlichen Protonen geht hier im Zuge einer Signalverbreiterung unter und ist nur bei den korrespondierenden sept-Signalen ersichtlich. Von den vier d-Signalen weisen jene beiden Signale eine Hochfeldverschiebung auf, die sich im Wirkungsbereich von Anisotropiekegeln befinden. Im Fall von Verbindung (45) sind dies **5-H** und **4'-H**. **5-H** befindet sich auf Seiten des Indolgerüsts und wird von dessen Anisotropieeffekt erfasst; **4'-H** steht über der Ebene des Thieno[*b*]carbazol-Gerüsts und wird von diesem beeinträchtigt. Die d-Signale von **7'-H** und **8-H** sind hingegen tieffeldverschoben, weil deren Protonen am weitesten von den jeweiligen Anisotropiekegeln entfernt sind.

Entsprechendes gilt für die vier sept-Signale. Jene, deren Protonen in den Wirkungsbereich der Anisotropiekegel fallen, sind stärker ins Hochfeld verschoben (hier: **5'-H** und **6-H**), als die sept-Signale der benachbarten Protonen (hier: **6'-H** und **7-H**). Zusätzlich ist der sterische Effekt, der auf die Protonen der sept-Signale wirkt, größer als bei den Protonen der d-Signalen, weil jeweils zwei Protonen in direkter Nachbarschaft zu den Protonen der sept-Signale stehen, während es bei den Protonen der d-Signale nur jeweils ein Proton ist. Dadurch ist die Hochfeldverschiebung bei den sept-Signalen nochmals stärker ausgeprägt, als bei den d-Signalen.

Bei den Verbindungen, bei denen der Substituent eine Hydroxylgruppe ist, sind ebenfalls zwei zusätzliche Signale im Spektrum zu beobachten: **O'-H** und **O-H**. Es handelt sich dabei um Singulett-Signale, die weder im eindimensionalen Spektrum noch in den COSY-Spektren Kopplungen mit den in *ortho*-Stellung benachbarten Protonen zeigen. Demnach bewirkt der Wasseranteil im DMSO-*d*₆ in Höhe von 0.20 % bereits einen im Sinne der NMR-Zeitskala so schnellen Austauschprozess, dass die Kopplungsmöglichkeit verhindert wird.

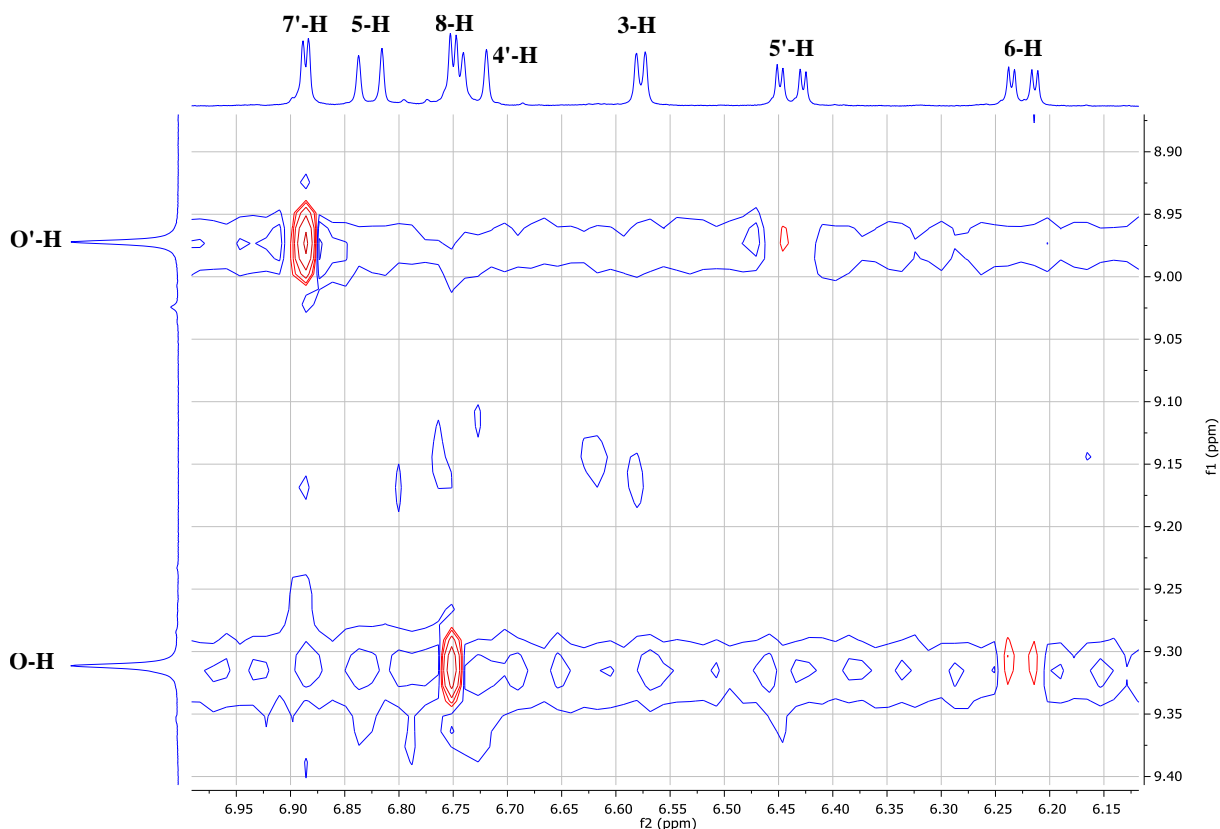


Abbildung 54: Kreuzsignale der Hydroxylprotonen mit ihren Nachbarprotonen (Verbindung (51), NOESY, DMSO-D₆, 400 MHz)

Jedoch lässt sich eine räumliche Kopplung in den NOESY-Spektren mit den benachbarten Protonen (dd-Signal und d-Signal mit ⁴J-Kopplung) beobachten, sodass hierüber eine zweifelsfreie Zuordnung der Hydroxylprotonen zum jeweiligen Ringsystem möglich ist (Abbildung 54). Die Signale erscheinen dabei erst relativ spät, weil durch den Sauerstoff ein weiteres Atom und eine weitere Bindung den Abstand zu den Nachbarprotonen vergrößern.

Die Signale der Hydroxylgruppen befinden sich im Bereich von ca. 8.5 – 9.3 ppm und sind damit optisch gut von den NH-Protonen und den restlichen aromatischen Protonen abgrenzbar. Lediglich im Konstitutionsisomer B-invers reicht das Signal des sich in *para*-Stellung zum Indolgerüst befindlichen Singulett-Signals in den Bereich der Signale der Hydroxylprotonen hinein, vgl. insbesondere Verbindungen (1) und (14). Eine Differenzierung erfolgt hier jedoch mit Hilfe der zweidimensionalen Spektren. Das Signal von **O-H** war in den Spektren aller untersuchten Verbindung weiter ins Tieffeld verschoben als das jeweilige Signal von **O'-H**.

In den Spektren der mit Carboxylgruppen substituierten Verbindungen zeigen sich hingegen keine zusätzlichen Signale. Stattdessen ist das Signal für Wasser deutlich verbreitert. Die Protonen dissoziieren und sind der NMR-Spektroskopie damit nicht mehr zugänglich.

f) Substitution des Indols mit einer Benzyloxygruppe

Bei den Verbindungen, die Benzyloxygruppen tragen, ist eine exakte Zuordnung der Signale in den Phenylresten aufgrund der ähnlichen chemischen Verschiebungen nicht möglich. Lediglich die sich in *ortho*-Stellung zu den Methylenprotonen befindlichen Phenylprotonen (*o*-Ph'-H und *o*-Ph-H) konnten teilweise zugeordnet werden, da ihre chemischen Verschiebungen von den anderen Werten leicht abweichen. Die restlichen Phenylprotonen bilden ein gemeinsames Multiplett mit einer Ausdehnung von bis zu ca. 0.25 ppm, vgl. Abbildung 55.

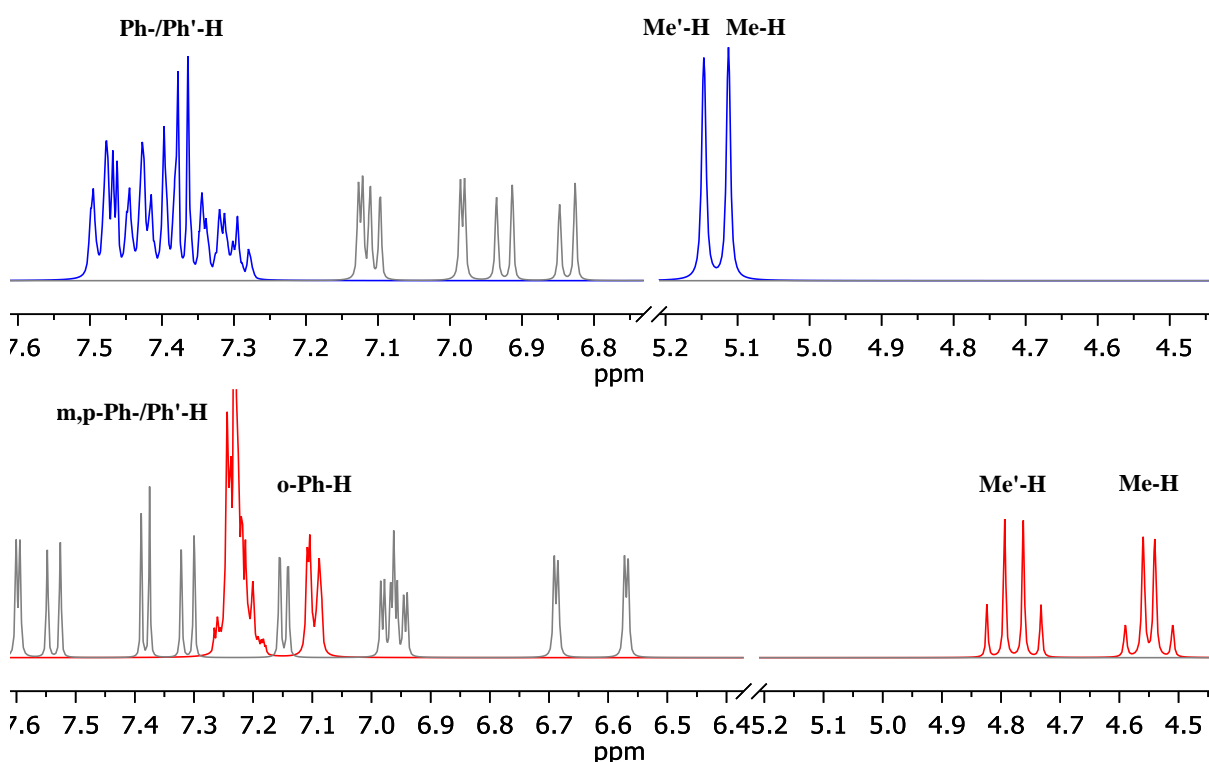


Abbildung 55: Signale der Methylen- und Phenylprotonen (^1H , DMSO- D_6 , 400 MHz)

oben: Verbindung (43) mit Benzyloxygruppe in Pos. 6 am Indol (blau)

unten: Verbindung (41) mit Benzyloxygruppe in Pos. 5 am Indol (rot)

Die Methylenprotonen (**Me'-H** und **Me-H**) sind die im eindimensionalen Spektrum am weitesten ins Hochfeld verschobenen Signale und liegen im Bereich von 4.4 bis 5.2 ppm. Auffällig ist dabei, dass die Methylenprotonen in den Spektren der Verbindungen (**43**) und (**44**) jeweils ein Singulett-Signal mit einer Integralfläche von zwei Protonen hervorrufen, wobei bei diesen Verbindungen 6-Benzyloxyindol als Edukt verwendet wurde (vgl. Abbildung 55 oben). Wurde hingegen wie bei den Verbindungen (**41**) und (**42**) 5-Benzyloxyindol als Edukt verwendet, so erscheinen vier d-Signale mit Integralflächen von jeweils einem Proton. Die vier Dubletts bilden zwei Paare mit ausgeprägtem Dacheffekt (Abbildung 55 unten). Es treten geminale Kopplungen (2J) mit Werten von ca. 12 Hz auf.

Diese Werte liegen in dem von der Literatur angegebenen Bereich für Signale von Protonen solcher isolierten Methylengruppen.²⁷²

Wenn zwei Kernsätze miteinander koppeln, dürfen sie nicht magnetisch äquivalent sein. Bei isolierten Methylengruppen treten geminale Kopplungen also nur dann auf, wenn sich in der Nähe der betrachteten Protonen ein Chiralitätszentrum befindet.²⁷³ Indolylthieno[*b*]carbazole (und Indolylbenzo[*b*]carbazole) sind Verbindungen, die eine axiale Chiralität aufweisen. Das Indolgerüst ist gegenüber dem Thienocarbazol-Gerüst um einen bestimmten Winkel an der Achse **C-4/C'-3** bzw. **C-10/C'-3** eingedreht. Der Anisotropieeffekt wirkt partiell stärker auf eines der beiden

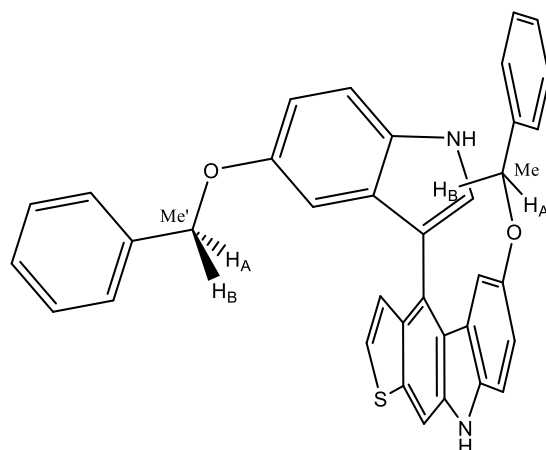


Abbildung 56: Ausrichtung der Methylenprotonen zu den aromatischen Gerüsten in Verbindung (41)

Methylenprotonen (**Me-H_B** bzw. **Me'-H_B**). Dadurch, dass das jeweils andere Proton (**Me-H_A** bzw. **Me'-H_A**) weniger vom Anisotropieeffekt erfasst wird, sind die Methylenprotonen nicht magnetisch äquivalent. In Abbildung 56 ist dies aus der Perspektive der Methylenprotonen am Thieno[*b*]carbazol-Gerüst dargestellt.

Dieser Erklärungsansatz ließe sich natürlich auch auf die Methylenprotonen der Verbindungen (43) und (44) übertragen. Dennoch tritt eine Aufspaltung und Kopplung der Signale nicht in Erscheinung, obwohl auch hier dieselbe axiale Chiralität vorliegt. Die Signale einer isolierten Methylengruppe werden nur dann aufgelöst, wenn sich die anisotropen Effekte, die die Substituenten des Chiralitätszentrums auf die beiden Methylenprotonen ausüben, betragsmäßig stark genug unterscheiden.²⁷⁴ Je kleiner diese Differenzen sind, desto wahrscheinlicher ist es, dass die beiden Signale zu einem Singulett-Signal zusammenfallen.²⁷⁵ Im Falle der Verbindungen (43) und (44) stehen die Benzyloxygruppen bereits außerhalb des Einflussbereiches der Anisotropiekegel. Die Unterschiede in der Umgebung der Methylenprotonen werden dadurch so gering, dass die Protonen magnetisch äquivalent erscheinen. Zudem sind die Signale weiter ins Tieffeld verschoben, da die Kerne nicht so stark abgeschirmt werden.

Bei den Verbindungen (41) bis (44) handelt es sich um Konstitutionsisomere vom Typ A. Für Konstitutionsisomere vom Typ B kann aufgrund der Stellung vermutet werden, dass allenfalls die Methylenprotonen am Indolgerüst eine Signalaufspaltung zeigen werden, sofern eine Substitution in Position 5 vorliegt. Die anderen Methylenprotonen liegen vermutlich außerhalb einer anisotropen Beeinflussung. Die Zuordnung der Methylengruppen zum jeweiligen Gerüst erfolgt mit Hilfe der NOESY-Spektren, (Abbildung 57). Die Signale von **5-H** und **7-H** koppeln mit einem der beiden Signale (bzw. Signalpaare), sodass es sich dabei um **Me-H** (bzw. **Me-H_A** und **Me-H_B**) handeln muss. Zugleich koppelt das Signal von **Me-H** mit einem Triplett vom Dublett (td)-Signal, unter dem sich zwei Protonen befinden, sodass es sich bei diesem um die beiden in *ortho*-Stellung zur Methylengruppe stehenden Protonen

o-Ph-H handeln muss. Me'-H (bzw. Me'-H_A und Me'-H_B) koppelt entsprechend mit 4'-H, 6'-H und *o*-Ph'-H, wobei letzteres im Multipllett der restlichen Phenylprotonen untergeht. Sofern die Methylenprotonen als Dubletts aufgetrennt sind, bestehen Kreuzsignale zwischen Proton A und Proton B der jeweiligen Gruppe.

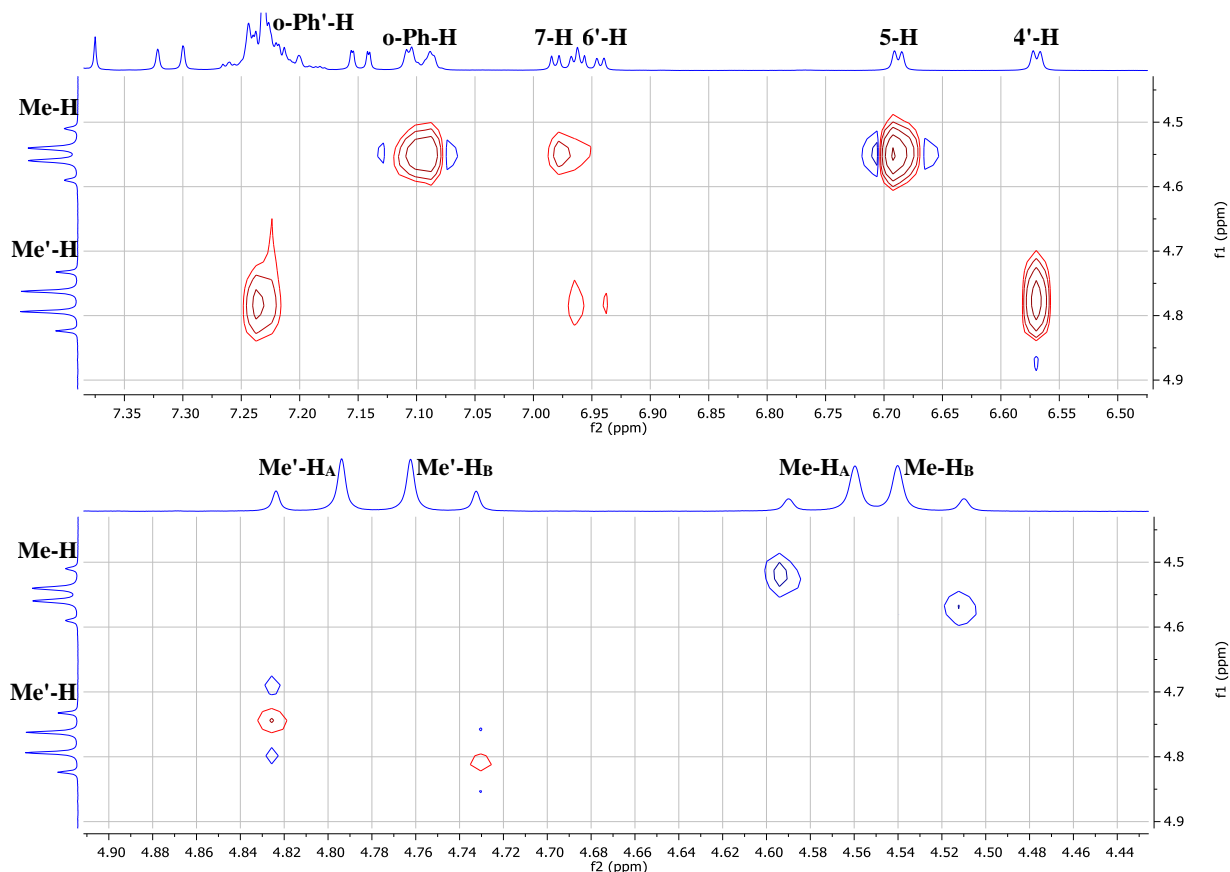


Abbildung 57: Kreuzsignale der Methylengruppen (Verbindung (41), NOESY, DMSO-D₆, 400 MHz)

6. Signalzuordnung beim Zwischenprodukt

Bei noch nicht vollständig umgesetzten Reaktionen konnten Zwischenprodukte aus den Reaktionsgemischen isoliert werden. Aus drei Umsetzungen erhielt man dabei die Verbindungen (24), (56) und (65). Bei allen dreien handelt es sich um das Zwischenprodukt ZA-2 zum Konstitutionsisomer A, welches das mengenmäßig am meisten gebildete Endprodukt der jeweiligen Reaktionen war. Im Folgenden wird die Signalzuordnung bezüglich des Zwischenprodukts (65) dargestellt und Verbindung (65) zu den Zwischenprodukten der anderen Konstitutionsisomere abgegrenzt. Die relevanten Zwischenprodukte, die unmittelbar zu den Konstitutionsisomeren führen, sind in Abbildung 58 dargestellt.

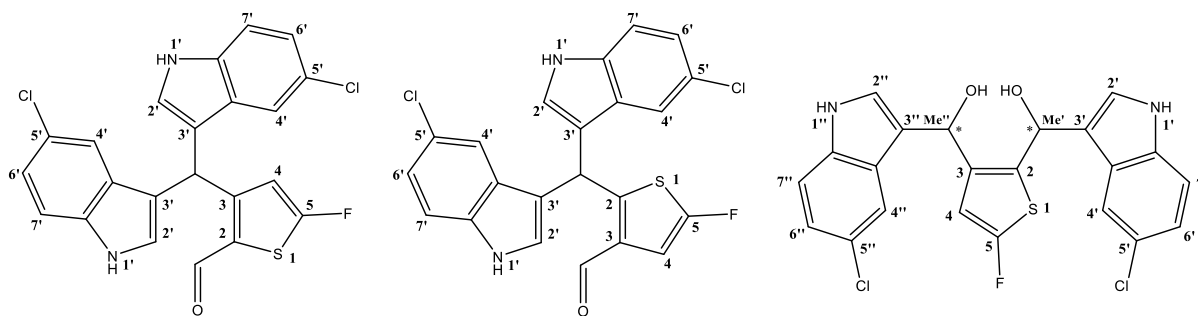


Abbildung 58: Verbindung (65) als Zwischenprodukt ZA-2 zu A (links), nicht isoliertes Zwischenprodukt ZAI-2 zu A-invers (Mitte); nicht isoliertes Zwischenprodukt ZB zu B und B-invers (rechts)

Die Zwischenprodukte ZA-2 und ZAI-2 unterscheiden sich lediglich in der Stellung der Aldehydfunktion am Thiophengerüst. Das Methin-Kohlenstoffatom trägt beide Indolgerüste und ist damit kein stereogenes Zentrum. Die Indole erhalten daher die gleiche Nummerierung (nur ein Apostroph). Ihre Protonen erzeugen im Spektrum Signale mit einer Integralfäche von zwei. Beim Zwischenprodukt ZB handelt es sich nicht nur um ein Molekül, sondern um vier Stereoisomere, die zwei Enantiomerenpaare bilden. Die Methingruppen tragen vier unterschiedliche Substituenten und sind damit stereogene Zentren. Die Knüpfung der Methin-Kohlenstoffatome zum Thiophenring ist ebenfalls unterschiedlich, sodass mangels Symmetrieebene auch keine *meso*-Verbindung möglich ist. Damit unterscheiden sich auch die chemischen Verschiebungen der Signale, die die Protonen der Indole erzeugen, sodass diese eine Integralfäche von eins erzeugen sollten. Die Indole, Methingruppen und Alkohole erhalten zur Differenzierung eine unterschiedliche Nummerierung (ein und zwei Apostrophe).

Die Strukturformeln der Zwischenprodukte offenbaren, dass bezüglich der Zwischenprodukte zu A und A-invers ein ähnliches Spektrum erwartet werden kann, während die Zwischenprodukte zu B und B-invers eine größere Abweichung von diesen zeigen müsste. Ein Blick auf das eindimensionale ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung (65) (Abbildung 59) lässt bereits den Schluss zu, dass es sich bei (65) nur um das Zwischenprodukt zu A oder A-invers handeln kann.

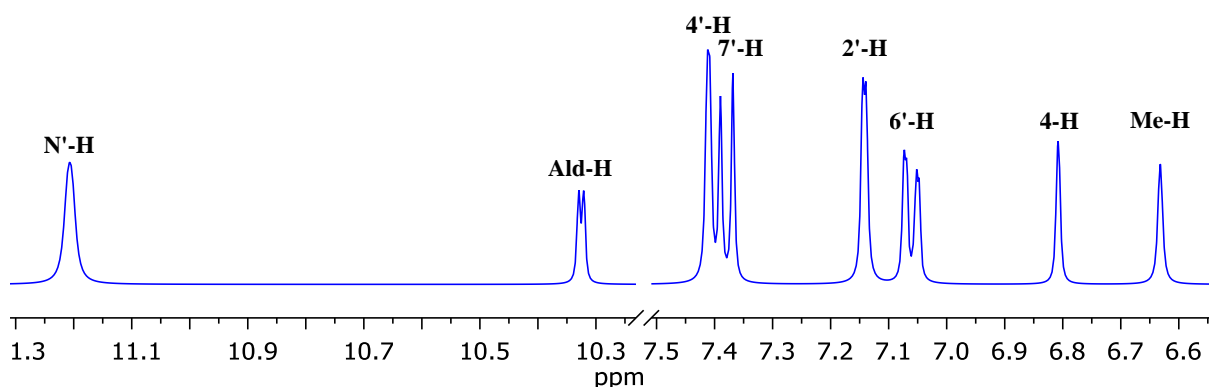


Abbildung 59: Signalzuordnung von Verbindung (65) (^1H , DMSO-D₆, 400 MHz)

Die Integralfächen von fünf Signalen weisen jeweils zwei Protonen aus. Die Indolprotonen in gleichen Positionen sind chemisch und magnetisch äquivalent und fünf an der Zahl. Hinzu kommen drei Signale mit einer Integralfäche von einem Proton (10.33, 6.81 und 6.63 ppm). Dabei kann es sich nur

um die verbliebenen Protonen des Aldehyden, der Methingruppe und des Thiophens handeln. Die genaue Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Protonen, die Ermittlung des Zwischenprodukts und die Unterschiede zu den Zwischenprodukten (**24**) und (**56**) werden im Folgenden besprochen.

a) Protonen der NH-Gruppen und Protonen in *ortho*-Stellung hierzu (**2'-H**)

Das Singulett-Signal bei $\delta = 12.21$ ppm ist mit deutlichem Abstand am weitesten ins Tieffeld verschoben. Neben der Verringerung der Elektronendichte durch das π -Elektronensystem des Aromaten muss ein weiterer Effekt wirksam sein. Die Entschirmung der betroffenen Kerne wird durch einen stark elektronenziehenden Nachbarn begünstigt. Stickstoffe üben mit ihrer hohen Elektronegativität und als direkte Bindungspartner einen deutlichen, negativen induktiven Effekt auf die Protonen der NH-Gruppen aus. Zudem ist das Singulett-Signal verbreitert, so wie es für Stickstoffprotonen typisch ist. Daher muss es sich beim verbreiterten Singulett-Signal mit 12.21 ppm um die beiden **N'-H** handeln. Es besteht eine 3J -Kopplung mit dem jeweiligen Nachbarproton **2'-H**. Dieser Befund wird durch die COSY- und NOESY-Spektren bestätigt (Abbildung 60).

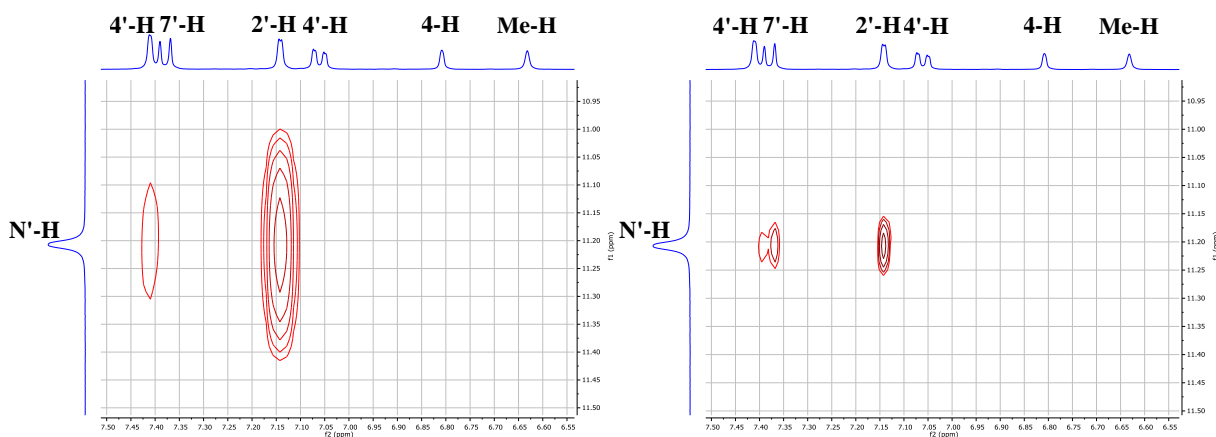


Abbildung 60: Kreuzsignale von Verbindung (65) in COSY- (links) und NOESY-Spektrum (rechts) (DMSO-D₆, 400 MHz)

Im COSY-Spektrum zeigen sich Kreuzsignale mit den d-Signalen bei 7.41 ppm und 7.14 ppm, wobei letzteres deutlich früher erscheint und damit die dazugehörigen Protonen weniger Bindungen entfernt sein sollten, als jene des anderen Signals. Die Kopplungskonstante beträgt bei erstgenanntem Signal 2.0 Hz, bei letzterem 2.5 Hz. Es existiert unter den restlichen Signalen kein korrespondierender Kopplungspartner mit 2.5 Hz. Als einziger Kopplungspartner kommt das verbreiterte Singulett-Signal mit 12.21 ppm in Frage. Der Wert der Kopplungskonstante ist dabei typisch für eine 3J -Kopplung zwischen dem Proton einer NH-Gruppe und einem benachbarten Proton. Damit handelt es sich bei dem d-Signal mit 7.14 ppm und $^3J = 2.5$ Hz um das Signal der beiden **2'-H**. Hinter dem Signal mit 7.41 ppm und 2.0 Hz könnten sich in analoger Weise zu den Spektren der Produkte die beiden **4'-H** verbergen, obgleich sich eine solche 5J -Kopplung über zwei benachbarte Ringe mit **N'-H** nicht im eindimensionalen Spektrum niederschlägt.

Auch das NOESY-Spektrum zeigt ein Kreuzsignal zwischen dem verbreiterten Singulett-Signal und dem d-Signal mit 2.5 Hz auf, was belegt, dass die entsprechenden Protonen in einer räumlichen Nä-

hebeziehung zueinander stehen. Zudem erscheint ein Kreuzsignal auf Höhe eines d-Signals mit $\delta = 7.38$ ppm und $J = 8.7$ Hz. Als einzig verbliebene, räumliche Nachbarn kann es sich hierbei nur um die beiden **7'-H** handeln, die wiederum mit ihren Nachbarn **6'-H** in *ortho*-Stellung koppeln.

b) Weitere Protonen der Indolgerüste

Die verbliebenen drei Signale mit jeweils einer Integralfläche von zwei Protonen stellen die Signale der Protonen **4'-H**, **6'-H** und **7'-H** dar. Da sich sowohl ein Proton in *ortho*-Stellung und ein Proton in *meta*-Stellung zu **6'-H** befindet, bildet es ein dd-Signal aus. Im Spektrum gibt es nur ein dd-Signal bei 7.06 ppm mit ${}^3J = 8.7$ Hz und ${}^4J = 2.0$ Hz, sodass es sich hierbei um **6'-H** handelt. Die korrespondierenden Kopplungspaare sind das in *ortho*-Stellung befindliche **7'-H** mit 7.38 ppm und ${}^3J = 8.7$ Hz sowie das in *meta*-Stellung befindliche **4'-H** mit 7.41 ppm und ${}^3J = 2.0$ Hz. Bestätigt wird der Befund durch die entsprechenden Kreuzsignale in den COSY- und NOESY-Spektren zwischen **6'-H** und **7'-H**. Aufgrund der ähnlichen chemischen Verschiebung von **4'-H** und **6'-H** ist das Kreuzsignal zwischen **4'-H** und **7'-H** leider nur zu vermuten. Das Ausschlussprinzip, nach dem keine weiteren Signale mangels Flächeninhaltes in Betracht kommen, und die zu **N'-H** im COSY-Spektrum angezeigte 5J -Kopplung von **4'-H** belegen aber zweifelsfrei die Zuordnung. In den COSY-Spektren der Verbindungen (**24**) und (**56**) sind die Kopplungen der drei Protonen deutlich zu erkennen.

c) Proton der Aldehydgruppe

Protonen von Aldehyden, die direkt am aromatischen System gebunden sind, zeigen im ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum grundsätzlich Singulett-Signale²⁷⁶ und weisen eine chemische Verschiebung im Bereich von 9.7 bis 10.9 ppm auf.²⁷⁷ Unter den verbliebenen Signalen mit einer Integralfläche von einem Proton sind zwei Singulett-Signale mit chemischen Verschiebungen kleiner 7 ppm und ein d-Signal mit einer chemischen Verschiebung von 10.33 ppm und einer Kopplungskonstante von 3.5 Hz. Das d-Singulett kommt daher aufgrund seiner chemischen Verschiebung grundsätzlich als Signal des **Ald-H** in Frage.

Lediglich die Signalaufspaltung stellt ein Problem dar. Eine Kopplung von **Ald-H** mit einem benachbarten Proton tritt grundsätzlich nicht auf. Selbst wenn es in vorliegenden Fall ausnahmsweise doch zu einer Kopplung kommen würde, so müsste zumindest ein weiteres Signal dieselbe Kopplungskonstante wie das Signal von **Ald-H** aufweisen. Jedoch fehlt es gerade an einem solchen Signal, da die beiden anderen Signale Singuletts sind. Die Signalaufspaltung kann nichtsdestotrotz von einer Kopplung mit dem Fluoratom herbeigeführt werden. Gerade diese Kopplung erklärt auch das Fehlen eines Signals mit dem entsprechenden Kopplungswert von 3.5 Hz. Verwunderlich ist jedoch, dass das Fluoratom mit **Ald-H** koppeln soll, obwohl das Fluoratom mindestens fünf Bindungen davon entfernt ist. Stattdessen soll aber eine Kopplung mit einem der beiden anderen Protonen ausbleiben, obwohl **4-H** nur drei Bindungen entfernt liegt. In der Literatur ist allerdings beschrieben, dass das Fluoratom zu unerwartetem Kopplungsverhalten neigt und sogar Fernkopplungen über bis zu sieben Bindungen zeigen kann.²⁷⁸ In Heterozyklen kann es darüber hinaus vorkommen, dass das Fluoratom zwar mit einem in

para-Stellung befindlichen Proton, nicht aber mit einem Proton in *ortho*-Stellung koppelt, oder dass das Fluoratom mit nur einem von zwei in *ortho*-Stellung befindlichen Protonen koppelt.²⁷⁹ Mit dem ungewöhnlichen Kopplungsverhalten des Fluoratoms lässt sich jenes untypische Kopplungsmuster der Signale erklären. Bei dem d-Signal mit $\delta = 10.33$ ppm und $^5J(^1\text{H}, ^{19}\text{F}) = 3.5$ Hz handelt es sich um das Signal von **Ald-H**.

Im COSY-Spektrum ist kein Kreuzsignal von **Ald-H** mit einem anderen Proton ersichtlich. Dies könnte bedeuten, dass sich das nächste Proton erst in *meta*-Stellung zu **Ald-H** befindet. Allerdings ist es auch möglich, dass ein Proton in *ortho*-Stellung vorhanden ist, aber es nach obiger Aussage grundsätzlich zu keinem Kopplungsverhalten, auch nicht im COSY-Spektrum, kommt. Das COSY-Spektrum liefert demnach noch keinen Beweis dafür, ob es sich bei **(65)** um das Zwischenprodukt zu A handelt.

Im NOESY-Spektrum zeigt **Ald-H** drei Kreuzsignale mit anderen Protonen (Abbildung 61).

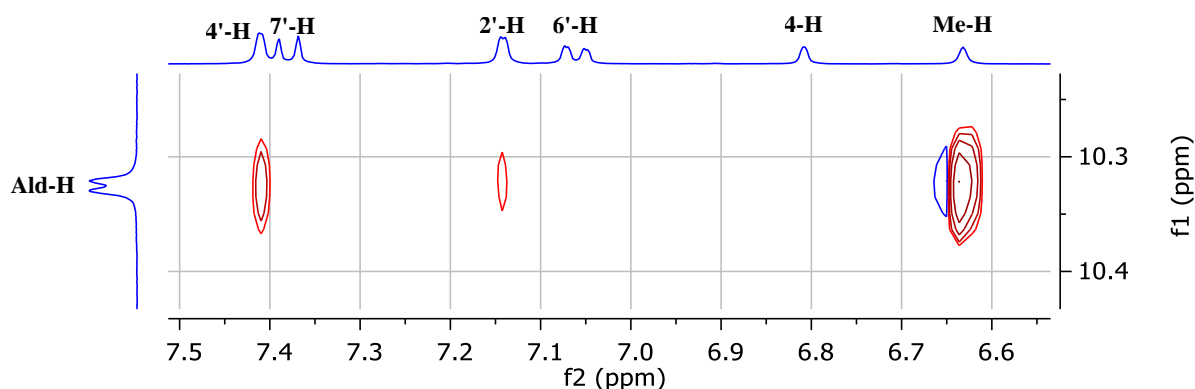


Abbildung 61: Kreuzsignale von **Ald-H** im NOESY-Spektrum von Verbindung **(65)** (DMSO-D₆, 400 MHz)

Zunächst bestehen zwei Kreuzsignale zu **4'-H** und **2'-H** der Indolgerüste. Für **Ald-H** sind diese Kreuzsignale jedoch unabhängig davon zu erwarten, ob es sich um das Zwischenprodukt zu A oder um das Zwischenprodukt zu A-invers handelt, da das Aldehydproton in beiden Fällen die gleiche Nähebeziehung zu diesen Protonen aufweist. Von Interesse ist hingegen der Umstand, dass nur ein weiteres Kreuzsignal – und zwar jenes mit der höchsten Intensität – gegenüber einem der verbliebenen Singulett-Signale ($\delta = 6.63$ ppm) besteht. Entweder handelt es sich dabei um das Signal von **Me-H** oder um das Signal von **4-H**. Sofern **(65)** die Struktur des Zwischenproduktes zu A aufweist, kann die Kopplung nur mit **Me-H** stattfinden. Zu **4-H** besteht dann eine zu große räumliche Trennung. Würde **(65)** hingegen die Struktur des Zwischenproduktes zu A-invers aufweisen, so müssten zwei Kreuzsignale, sowohl zu **Me-H** als auch zu **4-H**, bestehen, da beide Protonen in räumlicher Reichweite einer Kopplung liegen würden. Das Kopplungsverhalten spricht also für das Zwischenprodukt ZA-2 zu A und dafür, dass es sich beim Singulett-Signal mit 6.63 ppm um das Signal von **Me-H** handelt.

d) Protonen der Methingruppe (Me-H) und des Thiophens (4-H)

Abschließende Klarheit verschafft die Betrachtung der COSY- und NOESY-Spektren der beiden Singulett-Signale bei 6.81 ppm und 6.63 ppm (Abbildung 62).

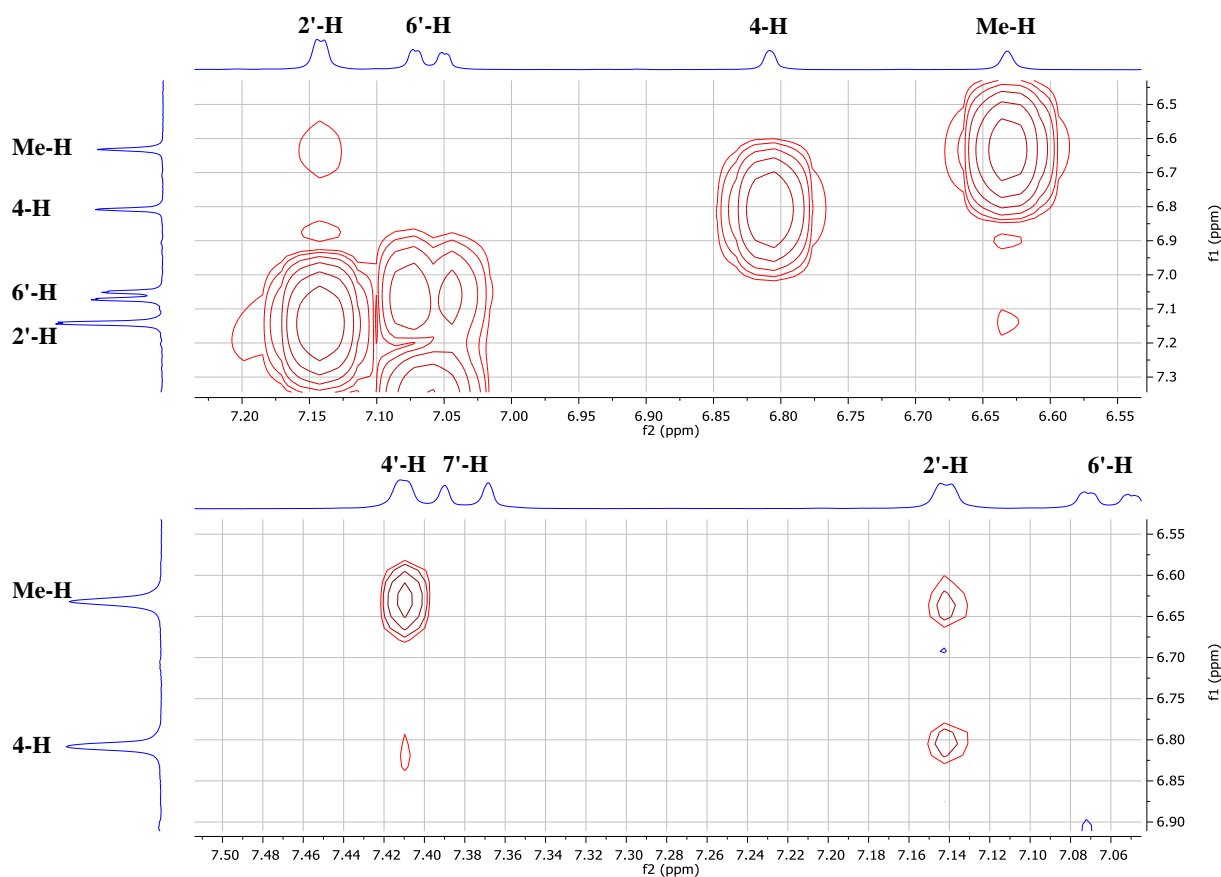


Abbildung 62: Kreuzsignale von Me-H und 4-H im COSY- (oben) und NOESY-Spektrum (unten) (Verbindung (65), DMSO-D₆, 400 MHz)

Zwar koppeln im NOESY-Spektrum beide Singulett-Signale mit **4'-H** und **2'-H**, jedoch sind die Kreuzsignale bei dem Signal mit 6.81 ppm schwächer ausgeprägt und tauchen erst später im Spektrum auf, als bei dem Signal mit 6.63 ppm. Das Proton muss also weiter entfernt von **4'-H** und **2'-H** sein, sodass es sich bei dem Singulett-Signal mit 6.81 ppm um **4-H** handeln muss. Zudem bekräftigen die zwar erst spät erscheinenden Kreuzsignale eine räumliche Nähebeziehung, die bei einem Molekül in der Konstitution des Zwischenproduktes zu A-invers gar nicht gegeben wäre. Damit wird nochmals bestätigt, dass es sich bei Verbindung (65) um das Zwischenprodukt ZA-2 zu A handeln muss.

Das COSY-Spektrum unterstützt die Aussage, dass sich hinter dem Signal mit 6.63 ppm das Proton **Me-H** verbirgt. Dieses Signal koppelt als einziges der beiden mit **2'-H**, sodass sein Proton weniger als fünf Bindungen von **2'-H** entfernt liegen muss.

e) Unterschiede zu den Zwischenprodukten (56) und (24)

Verbindung (56) unterscheidet sich von Verbindung (65) nur hinsichtlich des Substituenten, der eine Carbonitrilgruppe statt ein Chloratom darstellt. Während dabei die Kopplungskonstante zwischen **Ald-H** und dem Fluoratom mit 3.5 Hz gleich bleibt, kommt jedoch eine weitere Signalaufspaltung im Spektrum hinzu. Das Signal von **4-H** zeigt dieses Mal eine Kopplung mit dem Wert von 1.7 Hz. Da diese Kopplung allerdings ohne Partner auftritt, muss es sich um eine $^3J(^1\text{H}, ^{19}\text{F})$ -Kopplung mit dem Fluoratom in *ortho*-Stellung handeln. Dies verwundert insoweit, weil sich im Thiophenring selbst

nichts ändert. Dadurch lässt sich jedoch das Methinproton leichter ermitteln, da es als einziges Singulett-Signal verbleibt.

Verbindung (**24**) unterscheidet sich von Verbindung (**65**) hinsichtlich der Stellung des Substituenten (6- statt 5-Position), der Art des Substituenten (Carbonitril statt Chlor) und des Umstandes, dass der Thiophenring nicht fluoriert ist. Der Stellungswechsel in den Indolgerüsten ist dabei von untergeordneter Bedeutung, da die Kopplungsmuster dieser Signale erhalten bleiben und damit genauso zugeordnet werden können, wie bei der Verbindung (**65**). Im Thiophenring kommt jedoch ein weiteres Proton hinzu: **5-H**. Dieses tritt an die Stelle des Fluoratoms und koppelt mit dem in *ortho*-Stellung befindlichen **4-H** mit einem Wert von ${}^3J = 5.1$ Hz. Auch hier ist also eine Differenzierung vom Methinproton ohne weiteres möglich. **4-H** zeigt jedoch darüber hinaus noch eine weitere Kopplung mit **Ald-H**, sodass **4-H** ein dd-Signal und **Ald-H** weiterhin ein d-Signal darstellt. Diese ungewöhnliche 5J -Kopplung mit einem Wert von 1.1 Hz erinnert an die im Benzothiophen auftretende Kopplung über benachbarte Ringe zwischen zwei in Opposition zueinander stehenden Protonen.

f) Ergebnis

Alle Signale der Verbindung (**65**) lassen sich zweifelsfrei den Protonen der Struktur des Zwischenproduktes ZA-2 zu A zuordnen. Eine Differenzierung, ob es sich bei dem Molekül um ein Zwischenprodukt zu den Konstitutionsisomeren vom Typ A oder ein Zwischenprodukt zu den Konstitutionsisomeren vom Typ B handelt, kann bereits anhand eines eindimensionalen ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrums ermittelt werden. Für den Fall, dass insgesamt nur acht Signale im Spektrum auftauchen, von denen fünf eine Integralfläche von zwei Protonen aufweisen, kann es sich nur um ein Zwischenprodukt zu den Konstitutionsisomeren vom Typ A handeln. Im anderen Fall müssten 13 Signale mit einer Integralfläche von jeweils einem Proton im Spektrum zu sehen sein.

Die fünf Signale mit der Integralfläche von jeweils zwei Protonen lassen sich den Indolgerüsten zuordnen, die beide am nicht-stereogenen Methinproton anknüpfen und deren Protonen damit chemisch und magnetisch äquivalent sind. Beim Methinproton handelt es sich stets um ein Singulett-Signal, während die Erscheinung des Aldehydprotons und des Thiophenprotons vom unvorhersehbaren Kopplungsverhalten des Fluoratoms abhängt. Ob sich eine Differenzierung zwischen dem Zwischenprodukt ZA-2 zu A und dem Zwischenprodukt ZA_i-2 zu A-invers allein anhand eindimensionaler ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektren vornehmen lässt, lässt sich mangels Isolierung von ZA_i-2 nicht genau sagen. Eine Zuordnung wird aber durch die Hinzunahme eines NOESY-Spektrums erreicht. Handelt es sich um das Zwischenprodukt zu A, so zeigt **4-H** Kreuzsignale mit **4'-H** und **2'-H**; handelt es sich hingegen um das Zwischenprodukt zu A-invers, so befindet sich **4-H** außerhalb der Reichweite von **4'-H** und **2'-H** und koppelt nicht mit diesen. Stattdessen müsste dann aber **Ald-H** mit **4-H** ein Kreuzsignal ergeben.

Wie bereits angeführt, konnte Verbindung (**65**) in einer separaten Reaktion in Eisessig bei 100 °C vollständig zum Konstitutionsisomer A (Verbindung (**61**)) umgesetzt werden. Daher muss es sich bei Verbindung (**65**) auch um das Zwischenprodukt ZA-2 handeln, was in den ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektren Bestätigung findet.

V. Bioanalytische Untersuchung und antibakterielle Aktivität

Mit Hilfe der NMR-Analytik ließen sich die einzelnen Produkte zuverlässig dem richtigen Konstitutionstyp zuordnen. Im Anschluss wurden die erhaltenen Verbindungen auf ihre antimikrobielle Aktivität hin untersucht. Die hierfür erforderlichen Testungen wurden an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg am Institut für Molekulare Infektionsbiologie durch die Arbeitsgruppe um Herrn PD Dr. Knut Ohlsen durchgeführt. Es wurden *in vitro* Untersuchungen an verschiedenen multiresistenten Bakterienstämmen und *in vivo* Untersuchungen an zwei Gruppen unterschiedlich infizierter Großer Wachsmotten (*Galleria mellonella*) durchgeführt.

1. *In vitro*-Studien

Bereits die von *Ashraf et al.* synthetisierten Benzo[*b*]carbazole zeigten antibakterielle Eigenschaften unter anderem gegenüber dem multiresistenten Staphylokokken-Stamm *Staphylococcus (S.) aureus* USA300 LAC* und gegenüber verschiedenen Vancomycin resistenten Enterokokken-Stämmen der Arten *Enterococcus (E.) faecium* und *E. faecalis*.^{280,281} Bei den antimikrobiellen *in vitro*-Testungen der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten fluorierten und nicht-fluorierten Thieno[*b*]carbazole sowie weiterer, noch nicht untersuchter Benzo[*b*]carbazole wurden folgende multiresistente Stämme verwendet: *S. aureus* USA300 LAC*, *S. aureus* USA300 LAC* *lux*, *S. aureus* JE2, *S. aureus* HG003 und *S. aureus* ATCC6538 sowie *E. faecium* UL602570, *E. faecalis* ATCC51299 und *E. casselifalvus* Z700327 als Vancomycin-resistente Enterokokken-Stämme.

Alle Stämme wurden aus der Sammlung des Instituts für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) der Universität Würzburg bezogen und kultiviert. Bei *S. aureus* USA300 LAC*, USA300 LAC* *lux*, JE2 und ATCC6538 handelt es sich um MRSA-Keime, bei *S. aureus* HG003 liegt ein Methicillin-sensitiver *S. aureus* Erreger (MSSA) vor.^{282,283,284,285} USA300 LAC* *lux* ist eine Abwandlung von USA300 LAC* und verfügt gegenüber diesem über ein Biolumineszenz-Gen, welches aus dem Genom des Bakteriums *Photobacterium luminescens* entstammt.²⁸⁶ Der Stamm JE2 ist ebenfalls eine Variation von USA300 LAC*, bei dem jedoch die auf den Plasmiden befindlichen Resistenzgene inaktiviert worden sind.²⁸⁷ Der Stamm ATCC6538 wird als Referenzstamm für antimikrobielle Testungen verwendet und ist durch die Möglichkeit des Erwerbs über ATCC ein international vergleichbarer Stammhintergrund.

a) Methode

Zunächst wurde von jeder Verbindung eine Stammlösung mit einer Konzentration von 512 µg/mL hergestellt. Dafür wurde die entsprechende Verbindung in einem Gemisch aus Wasser und Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst, wobei der Anteil an DMSO 12.5 % betrug. Anschließend stellte man daraus mit Hilfe von Mueller-Hinton Brühe (BD DifcoTM) eine Verdünnungsreihe folgender Konzentrationen her: 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5 und 0.25 µg/mL. In gleicher Weise wurde mit verschiedenen Antibiotika verfahren, die als Referenzen dienten.

Die für die Versuchsreihen notwendigen Kulturen wurden dadurch erhalten, dass man die einzelnen Bakterienstämmen in Mueller-Hinton Brühe für 24 h bei 37 ± 1 °C im Inkubator bebrütete. Die Testungen wurden sodann auf Mikrotiterplatten ausgeführt. Hierfür beimpfte man 100 µL der jeweiligen bakteriellen Suspension mit 100 µL der jeweiligen Verbindung bzw. des jeweiligen Antibiotikums in den verschiedenen Konzentrationen. Die Konzentration der bakteriellen Suspensionen betrug 5×10^5 KBE/mL (Kolonien bildende Einheiten pro Milliliter). Der pH-Wert lag bei 7.4. Als Kontrolle diente ein Satz von bakteriellen Suspensionen, die weder mit einer Verbindung noch mit einem Antibiotikum versetzt worden waren. Alle Suspensionen waren zu Beginn klar. Nach einer weiteren Inkubation über 24 h bei 37 ± 1 °C wurde das Gefäß mit der niedrigsten Konzentration an Verbindung bzw. Antibiotikum notiert, in welchem während der Inkubationszeit kein signifikantes Bakterienwachstum mehr stattgefunden hatte. Dies war der Fall, wenn die Suspension klar blieb. Wurde die Suspension indes trüb, fand ein signifikantes Bakterienwachstum statt. Die niedrigste Konzentration, bei der eine Suspension klar blieb, stellt die Minimale Hemmkonzentration (MHK, engl. *MIC* für *Minimal Inhibitory Concentration*) der jeweiligen Substanz dar und wurde in µg/mL ermittelt. Die niedergelegten Messwerte stellen grundsätzlich den Mittelwert aus zwei Messungen dar. Nur im Falle von Testungen gegen *S. aureus* LAC* lux wurde eine Dreifachmessung durchgeführt, sofern unter den ersten beiden Messungen der eine Messwert 16 µg/mL nicht überschritt und der andere Messwert kleiner als 16 µg/mL war. Der niedergelegte Messwert geht dementsprechend als Mittelwert aus drei Messungen hervor.

b) Antibakterielle Aktivität

Im Folgenden werden die MIC der untersuchten Verbindungen sowie der verwendeten Antibiotika gegenüber den einzelnen Bakterienstämmen aufgeführt. Innerhalb der Gruppen – nicht-fluorierte Thieno[b]carbazole, fluorierte Thieno[b]carbazole und Benzo[b]carbazole – wird jeweils der Einfluss der Substituenten und der Konstitutionsisomerie auf die MIC überprüft sowie die Wirksamkeit mit den auf dem Markt verwendeten Antibiotika verglichen. Die MIC wird dabei zunächst in einer ersten Tabelle als Massenkonzentration in µg/mL angegeben, da diese bei der Ermittlung der Messwerte verwendet wurde. Im Anschluss wird in einer zweiten Tabelle die MIC als Stoffmengenkonzentration in µmol/L angegeben. Die berechneten Werte sind wie in der Publikation von *Ashraf et al.* auf die Einerstelle gerundet. Ergebnisse kleiner dem Zahlenwert von 3 wurden auf den nächsten halben Zähler gerundet. Ergebnisse kleiner 1 wurden auf das nächstliegende Viertel gerundet, um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte untereinander zu gewährleisten. Abschließend werden die einzelnen Gruppen miteinander verglichen, um den Einfluss des verwendeten aromatischen Dialdehyden einordnen zu können. Sofern eine Verdünnung mit 256 µg/mL nicht ausreichend gewesen ist, um eine Hemmung im Wachstum zu erzielen, wird dies mit „> 128 µg/mL“ in der Tabelle gekennzeichnet. Aufgrund des zusätzlichen Verdünnungsschrittes bei der Beimpfung der bakteriellen Suspension (100 µL) mit 100 µL der zu untersuchenden Lösung, halbiert sich deren Konzentration, sodass die höchste noch detektierbare MIC bei 128 µg/mL liegt. Im Falle der berechneten Konzentrationen in µmol/L wird bei Substanzen,

bei denen keine Hemmung aufgetreten ist, die Angabe durch „n.b.“ (nicht berechnet) ersetzt. Sofern eine Substanz gegen bestimmte Bakterienstämme nicht getestet worden ist, ist dies in den Tabellen mit einem Bindestrich gekennzeichnet.

Die unter dem Reiter „Substitution“ aufgeführten Zahlenwerte bezeichnen die Position, an denen das bei der Reaktion zur entsprechenden Verbindung verwendete Indol substituiert worden war. Beim Begriff „Aza“ war der Kohlenstoff durch einen Stickstoff ersetzt. In den anderen Fällen befand sich hingegen eine Hydroxy- (OH), Carbonitril- (CN), Methoxy- (OMe), Halogen- (Cl, Br), Carbonsäure- (COOH), Nitro- (NO₂) oder Benzyloxygruppe (OBn) am entsprechenden Kohlenstoffatom.

(1) Nicht-fluorierte Indolylthieno[b]carbazole

In Tabelle 7 sind die Messergebnisse der Verbindungen (10) bis (44) aufgeführt. Die MIC wird als Massenkonzentration in µg/mL ausgewiesen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Bakterienstämme lediglich nach Gattung (abgekürzt mit Anfangsbuchstaben) und Art bezeichnet. Mit der Bezeichnung sind nichtsdestotrotz die eingangs benannten multiresistenten Stämme gemeint, wobei mit *S. aureus* der MRSA-Stamm USA300 LAC* gemeint ist. Die niedrigsten Hemmkonzentrationen pro bakteriellen Stamm sind hervorgehoben.

Tabelle 7: Mindesthemmkonzentrationen in µg/mL der nicht-fluorierten Indolylthieno[b]carbazole

		MIC [µg/mL]				
Konstitution	Verbindung	Substitution	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. casseliflavus</i>
A	(10)	H	8	128	16	> 128
	(12)	7-Aza	64	-	-	-
	(17)	5-OH	2	16	16	64
	(18)	6-OH	2	8	16	32
	(20)	5-CN	8	> 128	32	128
	(22)	6-CN	4	> 128	64	> 128
	(25)	5-Cl	4	8	16	8
	(27)	6-Cl	8	32	32	16
	(29)	5-COOH	> 128	-	-	-
	(33)	6-COOH	> 128	-	-	-
	(34)	5-NO ₂	64	-	-	-
	(36)	7-NO ₂	128	-	-	-
	(38)	5-Br	8	8	16	16
	(39)	6-Br	-	64	64	16
	(41)	5-OBn	64	> 128	128	64
	(43)	6-OBn	64	> 128	128	128
A-invers	(11)	H	8	> 128	16	> 128
	(13)	7-Aza	> 128	-	-	-
	(19)	6-OH	2	8	16	32
	(21)	5-CN	4	> 128	32	> 128
	(23)	6-CN	4	> 128	128	> 128
	(26)	5-Cl	4	8	8	8
	(28)	6-Cl	8	8	32	32
	(30)	5-COOH	> 128	-	-	-
	(35)	5-NO ₂	32	-	-	-
	(37)	7-NO ₂	128	-	-	-
	(40)	6-Br	16	64	32	64
	(42)	5-OBn	64	> 128	128	64
(44)	6-OBn	32	> 128	128	128	

B	(32)	6-COOH	> 128	-	-	-
B-invers	(14)	5-OH	8	16	32	64
	(31)	6-COOH	> 128	-	-	-
ZA-2	(24)	6-CN	-	-	-	-
	Oxacillin		1	-	-	-
	Ciprofloxacin		-	-	4	-
	Ampicillin		-	> 128	2	-
	Vancomycin		4	> 128	128	32

(aa) *S. aureus* USA300 LAC*

Bezüglich ihrer Wirksamkeit gegen *S. aureus* USA300 LAC* zeigen die untersuchten Verbindungen zum Teil beachtliche antimikrobielle Aktivitäten. Insbesondere einige der mit Chlor-, Carbonitril- und Hydroxylgruppen substituierten Verbindungen erreichen in Bezug auf die Massenkonzentration eine ähnliche MIC wie die beiden gegen den Erreger getesteten Antibiotika. Die MIC von Oxacillin beträgt 1 µg/mL; die MIC von Vancomycin beträgt 4 µg/mL.

Die unsubstituierten Verbindungen **(10)** (Konstitutionsisomer A) und **(11)** (A-invers) weisen mit 8 µg/mL eine moderate antibakterielle Aktivität gegenüber den verwendeten Antibiotika auf.

Die Einbringung von Stickstoff an die Stelle eines Kohlenstoffatoms mit 7-Azaindol führt indes zu einer deutlichen Verschlechterung der Aktivität auf 64 µg/mL bei Verbindungen **(12)** (A) und zu einem Wirkverlust bei Verbindung **(13)** (A-invers).

Durch das Einführen von Hydroxylgruppen mit Hilfe von 5-Hydroxyindol wird die Aktivität hingegen deutlich erhöht, sodass Verbindung **(17)** (A) mit einer MIC von 2 µg/mL sogar die Aktivität von Vancomycin übertrifft. Auch die bei Verwendung von 6-Hydroxyindol erzeugten Verbindungen **(18)** (A) und **(19)** (A-invers) weisen jeweils eine dem Vancomycin überlegene MIC von 2 µg/mL auf. Lediglich die aus der Reaktion mit 5-Hydroxyindol hervorgegangene Verbindung **(14)** (B-invers) verbleibt auf dem moderaten, antibakteriellen Niveau von 8 µg/mL.

Die mit 5-Carbonitrilindol erzeugte Verbindung **(20)** (A) weist ebenso eine MIC von 8 µg/mL auf. Besser wirken hingegen die Verbindung **(21)** (A-invers) sowie die aus der mit 6-Carbonitrilindol hervorgegangenen Verbindungen **(22)** (A) und **(23)** (A-invers). Diese drei Verbindungen liegen mit einer MIC von 4 µg/mL auf demselben antibakteriellen Niveau wie Vancomycin.

Die mit 5-Chlorindol synthetisierten Verbindungen **(25)** (A) und **(26)** (A-invers) erweisen sich mit einer MIC von 4 µg/mL gleichwohl als ansprechend antibakteriell wirksam. Die mit 6-Chlorindol generierten Verbindungen **(27)** (A) und **(28)** (A-invers) weisen demgegenüber eine immerhin moderate Aktivität von 8 µg/mL auf.

Zu einem absoluten Wirkverlust kommt es hingegen bei den mit Indolcarbonsäuren erzeugten Verbindungen **(29)** bis **(33)**; und zwar unabhängig vom Substitutionsmuster und von der Art des Konstitutionsisomers.

Auch bei den 5-Nitroverbindungen **(34)** und **(35)** kommt es zu einer Abschwächung der Wirksamkeit, wenn auch mit 32 µg/mL (A) bzw. 64 µg/mL (A-invers) ein geringeres Maß an Aktivität verbleibt.

Bei Substitution des Indols in Position 7 weisen die Verbindungen (36) bis (37) mit 128 µg/mL nahezu keine Wirksamkeit mehr auf.

Die aus 5-Bromindol hervorgegangene Verbindung (38) (A) weist eine moderate Aktivität mit 8 µg/mL auf. Die in Position 6 substituierten Derivate (39) (A – ohne Messwert) und (40) (A-invers) scheinen mit 16 µg/mL etwas schwächer wirksam zu sein.

Deutlich geringere Aktivitäten zeigen schließlich die Verbindungen (41) bis (44), die aus den Reaktionen mit 5- bzw. 6-Benzyloxyindol hervorgegangen sind. Bei (41) (A, 5-OBn), (42) (A-invers, 5-OBn) und (43) (A, 6-OBn) betragen die MIC jeweils 64 µg/mL. Nur im Falle von (44) (A-invers, 6-OBn) liegt die MIC bei einem geringfügig besseren Wert von 32 µg/mL.

Das Zwischenprodukt ZA-2 (24) wurde nicht getestet.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Verbindungen der nicht-fluorierten Indolythieno[*b*]carbazole grundsätzlich gegen *S. aureus* USA LAC* antibakteriell wirksam sind. Dabei sind unter den Halogen-Verbindungen diejenigen zu bevorzugen, bei denen das in der Reaktion verwendete Indol in Position 5 statt in Position 6 substituiert gewesen ist. Ansonsten führt nur die Substitution in Position 7 zu einer deutlichen Wirkungsabschwächung. Sterisch anspruchsvolle Substituenten wie Benzyloxyl- aber auch Nitrogruppen führen ebenfalls zu einer Abnahme der antibakteriellen Wirksamkeit. Die Einführung von Carbonsäuregruppen hat sogar einen Wirkungsverlust zur Folge. Im Unterschied zu den ebenfalls polaren Nitrogruppen findet hierbei zusätzlich eine partielle Deprotonierung im neutralen, wässrigen Milieu statt, wodurch das Molekül negativ geladen ist. Die Konstitutionsisomere A-invers zeigen teilweise eine leicht verbesserte antimikrobielle Aktivität gegenüber den Konstitutionsisomeren A. Aufgrund der geringen Anzahl an Verbindungen vom Konstitutionstyp B in dieser Gruppe lässt sich nicht mit Bestimmtheit sagen, ob Verbindungen vom Konstitutionstyp B den Verbindungen vom Konstitutionstyp A unterlegen sind.

Die beste Wirksamkeit zeigen die hydroxylierten Verbindungen, welche das antimikrobielle Niveau der als Referenzen verwendeten Antibiotika mit einer MIC von 2 µg/mL erreichen bzw. sogar übertreffen.

(bb) *E. faecalis* ATCC51299

Diese positiven Resultate gaben Anlass, die Verbindungen mit moderater bis guter Aktivität auch gegenüber den Vancomycin-resistenten Enterokokken-Stämmen *E. faecium* UL602570, *E. faecalis* ATCC51299 und *E. casseliflavus* Z700327 zu testen.

Gegenüber *E. faecalis* zeigt Vancomycin nur noch eine schwache antimikrobielle Restaktivität von 128 µg/mL. Zwei weitere als Referenz genutzte Antibiotika, Ciprofloxacin und Ampicillin, verfügen jedoch über gute Hemmkonzentrationen von 4 µg/mL bzw. 2 g/mL.

Bei den untersuchten Verbindungen zeigen die unsubstituierten Derivate (10) (A) und (11) (A-invers) etwas schlechtere antimikrobielle Aktivitäten von 16 µg/mL, als jene, die sie gegenüber *S. aureus* aufweisen.

Auch bei den 5-Hydroxy-Derivaten **(14)** (B-invers) und **(17)** (A) kommt es zu einer Erhöhung der MIC auf 32 µg/mL bzw. 16 µg/mL, wobei im Fall von Konstitutionsisomer A die Änderung deutlich stärker ausfällt. In ähnlicher Weise reduziert sich die Aktivität der 6-Hydroxy-Derivate **(18)** (A) und **(19)** (A-invers) von 2 µg/mL auf 16 µg/mL.

Bei den 5-Carbonitril-Derivaten **(20)** (A) und **(21)** (A-invers) verschiebt sich die Aktivität ebenfalls zu höheren MIC von 32 µg/mL. Bei den 6-Carbonitril-Derivaten **(22)** (A) und **(23)** (A-invers) lässt sich nur noch eine schwache Restaktivität von 64 µg/mL bzw. 128 µg/mL feststellen.

Auch bei den 5-Chlor-Derivaten **(25)** (A) und **(26)** (A-invers) kommt es zu einer Verschlechterung der antimikrobiellen Aktivität. Das Konstitutionsisomer A ist nur noch mit 16 µg/mL aktiv. Das Konstitutionsisomer A-invers zeigt nur eine leichte Verschlechterung in der Wirksamkeit, die bei einer moderaten MIC von 8 µg/mL verbleibt. Die 6-Chlor-Derivate **(27)** (A) und **(28)** (A-invers) weisen jeweils nur noch eine schwächere MIC von 32 µg/mL auf.

Bei den Brom-Derivaten tritt eine leichte Abnahme der antimikrobiellen Aktivitäten auf. Verbindung **(38)** (A, 5-Br), **(39)** (A, 6-Br) und **(40)** (A-invers) weisen eine MIC von 16 µg/mL, 64 µg/mL bzw. 32 µg/mL auf.

Die Benzyloxy-Derivate **(41)** bis **(44)** zeigen eine deutlich verminderte Restaktivität von 128 µg/mL. Gegen *E. faecalis* ATCC51299 werden maximal moderate Hemmkonzentration erreicht, wobei Verbindung **(26)** (A-invers, 5-Cl) mit 8 µg/mL die höchste Wirksamkeit unter den getesteten Verbindungen erreicht. Die Antibiotika Ciprofloxacin und Ampicillin wirken allerdings bei kleineren Konzentrationen. Grundsätzlich ist die Wirksamkeit der Verbindungen **(10)** bis **(44)** im Vergleich zu *S. aureus* USA300 LAC* schwächer ausgeprägt. Sofern die Verbindungen aus Reaktionen mit in Position 6 substituierten Indolen hervorgegangen sind, sind die MIC-Werte tendenziell höher als bei ihren 5-substituierten Gegenstücken. Auch scheint das Konstitutionsisomer A-invers tendenziell besser wirksam zu sein als das Konstitutionsisomer A.

(cc) *E. faecium* UL602570

Die gegenüber *E. faecium* als Referenzen verwendeten Antibiotika Ampicillin und Vancomycin zeigen keine wirksame Hemmkonzentration im gewählten Bereich.

Die unsubstituierten Verbindungen **(10)** (A) und **(11)** (A-invers) zeichnen sich ebenfalls nur durch eine geringe Restaktivität von 128 µg/mL bzw. durch keine antimikrobielle Aktivität aus.

Im Gegensatz dazu zeigen die 5-OH-Derivate **(14)** (B-invers) und **(17)** (A) eine moderate MIC von 16 µg/mL auf. Diese kann sogar von den 6-OH-Derivaten **(18)** (A) und **(19)** (A-invers) mit 8 µg/mL übertroffen werden.

Erstaunlicherweise zeigen die Carbonitril-Derivate **(20)** bis **(23)** keine feststellbare antimikrobielle Aktivität.

Stattdessen verfügen aber die 5-Chlor-Derivate **(25)** (A) und **(26)** (A-invers) sowie das 6-Chlor-Derivat **(28)** (A-invers) eine ansprechende MIC von 8 µg/mL. Lediglich das 6-Chlor-Derivat **(27)** (A) ist hierbei mit 32 µg/mL schwächer ausgeprägt.

Das 5-Brom-Derivat **(38)** (A) zeichnet sich hingegen durch eine moderate Hemmkonzentration von 8 µg/mL aus. Die 6-Brom-Derivate **(39)** (A) und **(40)** (A-invers) zeigen mit einer MIC von 64 µg/mL wiederum nur eine schwache antimikrobielle Wirksamkeit.

Die Benzyloxy-Derivate **(41)** bis **(44)** sind unwirksam.

Gegen *E. faecium* UL602570 sind die antimikrobiell aktiven Verbindungen im Schnitt besser wirksam als gegen *E. faecalis* und geringer wirksam als gegen *S. aureus*. Insbesondere die 6-Hydroxy-Derivate **(18)** (A) und **(19)** (A-invers), 5-Chlor-Derivate **(25)** (A) und **(26)** (A-invers), das 6-Chlor-Derivat **(28)** (A-invers) und das 5-Brom-Derivat **(38)** (A) zeigen annehmbare, moderate Hemmkonzentrationen und setzen sich damit über die vorliegende Vancomycin-Resistenz des Keims hinweg. Andererseits sind andere Derivate erheblich verringert oder gar nicht antimikrobiell aktiv. Insgesamt zeigen die 5-Halogen-Derivate und die Konstitutionsisomere A-invers tendenziell bessere Aktivitäten als die entsprechenden Gegenstücke.

(dd) *E. casseliflavus* Z700327

Das gegenüber *E. casseliflavus* als Referenz verwendete Antibiotikum Vancomycin zeigt mit einer MIC von 32 µg/mL lediglich eine mindere Wirksamkeit.

Die unsubstituierten Verbindungen **(10)** (A) und **(11)** (A-invers) verfügen über keine feststellbare, antimikrobielle Aktivität.

Bei den 5-OH-Derivate **(14)** (B-invers) und **(17)** (A) tritt nur eine schwache antimikrobielle Aktivität von 64 µg/mL zu Tage. Diese wird auch von den 6-OH-Derivaten **(18)** (A) und **(19)** (A-invers) mit 32 µg/mL nur geringfügig übertroffen.

Wie gegenüber *E. faecium* zeigen die Carbonitril-Derivate **(21)** bis **(23)** keine antimikrobielle Aktivität und nur das 5-Carbonitril-Derivat weist eine geringe Restaktivität von 128 µg/mL auf.

Stattdessen verfügen aber die 5-Chlor-Derivate **(25)** (A) und **(26)** (A-invers) eine ansprechende MIC von 8 µg/mL, während die 6-Chlor-Derivate **(27)** (A) und **(28)** (A-invers) mit 16 µg/mL bzw. 32 µg/mL schwächer ausgeprägt sind.

Das 5-Brom-Derivat **(38)** (A) und das 6-Brom-Derivate **(39)** (A) zeichnen sich hingegen durch eine moderate Hemmkonzentration von 16 µg/mL aus, während das 6-Brom-Derivat **(40)** (A-invers) mit einer MIC von 64 µg/mL dahinter zurücksteht.

Die 5-Benzyloxy-Derivate **(41)** (A) und **(42)** (A-invers) weisen eine ebenso niedrige MIC auf, welche durch die 6-Benzyloxy-Derivate **(41)** (A) und **(42)** (A-invers) mit einer MIC von 128 µg/mL wiederum unterboten wird.

Gegen *E. casseliflavus* Z700327 sind die antimikrobiell aktiven Verbindungen im Schnitt geringer wirksam. Dennoch zeigen gerade die 5-Chlor-Derivate **(25)** (A) und **(26)** (A-invers) eine immerhin noch moderate Hemmkonzentration und übertreffen dabei die Werte von Vancomycin. Auch hier sind die 5-Halogen-Derivate tendenziell besser antimikrobiell aktiv als die entsprechenden Gegenstücke. Dem Konstitutionsisomer A ist allerdings gegenüber A-invers wohl der Vorzug zu geben.

(ee) Vergleich mit Stoffmengenkonzentration

In Tabelle 8 sind erneut die Messergebnisse der Verbindungen (10) bis (44) aufgeführt. Die MIC wird allerdings als Stoffmengenkonzentration in $\mu\text{mol/L}$ ausgewiesen. Die niedrigsten Hemmkonzentrationen sind hervorgehoben.

Tabelle 8: Mindesthemmkonzentrationen in $\mu\text{mol/mL}$ der nicht-fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazole

		MIC [$\mu\text{mol/L}$]				
Konstitution	Verbindung	Substitution	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. casseliflavus</i>
A	(10)	H	24	378	47	n.b.
	(12)	7-Aza	188	-	-	-
	(17)	5-OH	5	43	43	173
	(18)	6-OH	5	22	43	86
	(20)	5-CN	21	n.b.	82	330
	(22)	6-CN	10	n.b.	165	n.b.
	(25)	5-Cl	10	20	39	20
	(27)	6-Cl	20	79	79	39
	(29)	5-COOH	n.b.	-	-	-
	(33)	6-COOH	n.b.	-	-	-
	(34)	5-NO ₂	149	-	-	-
	(36)	7-NO ₂	299	-	-	-
	(38)	5-Br	16	16	32	32
	(39)	6-Br	-	129	129	32
	(41)	5-OBn	116	n.b.	232	116
(43)	6-OBn	116	n.b.	232	232	
A-invers	(11)	H	24	n.b.	47	n.b.
	(13)	7-Aza	n.b.	-	-	-
	(19)	6-OH	5	22	43	86
	(21)	5-CN	10	n.b.	82	n.b.
	(23)	6-CN	10	n.b.	330	n.b.
	(26)	5-Cl	10	20	20	20
	(28)	6-Cl	20	20	79	79
	(30)	5-COOH	n.b.	-	-	-
	(35)	5-NO ₂	75	-	-	-
	(37)	7-NO ₂	299	-	-	-
	(40)	6-Br	32	129	64	129
	(42)	5-OBn	116	n.b.	232	116
(44)	6-OBn	58	n.b.	232	232	
B	(32)	6-COOH	n.b.	-	-	-
B-invers	(14)	5-OH	22	43	86	173
	(31)	6-COOH	n.b.	-	-	-
ZA-2	(24)	6-CN	-	-	-	-
	Oxacillin		2.5	-	-	-
	Ciprofloxacin		-	-	12	-
	Ampicillin		-	n.b.	6	-
	Vancomycin		3	n.b.	88	22

Durch die Bezugnahme auf die Stoffmenge verändern sich zwar die Ergebnisse wertemäßig, meist jedoch nicht in einem relevanten Umfang. Auffällig ist beispielsweise, dass die antimikrobielle Aktivität des 5-Brom-Derivates (38) (A) gegenüber *S. aureus* USA300 LAC* nun zwischen den Aktivitäten des 5-Chlor-Derivates (25) (A) und des 6-Chlor-Derivates (27) (A) steht, statt auf derselben Stufe wie Verbindung (27). Darüber hinaus verschiebt sich der Wert der antimikrobiellen Aktivität von Vanco-

mycin in einem erheblichen Maß. Das Glykopeptid-Antibiotikum hat ein besonders hohes molekulares Gewicht von 1450 Dalton, was sich dementsprechend deutlich in der Umrechnung auf die Stoffmengenkonzentration ausübt. Damit reichen die Verbindungen **(17)** (A-invers, 5OH), **(18)** (A, 6-OH) und **(19)** (A-invers, 6-OH) bei der MIC gegenüber *S. aureus* USA300 LAC* nicht mehr ganz in den Bereich der Referenzantibiotika hinein. Auch beim Erreger *E. casseliflavus* Z700327 verringert sich der Abstand der 5-Chlor-Derivate **(25)** (A) und **(26)** (A-invers) gegenüber Vancomycin, sodass alle drei Stoffe hiernach als gleichstark wirksam einzuordnen sind.

(2) Fluorierte Indolylthieno[b]carbazole

In Tabelle 9 sind die Messergebnisse der Verbindungen **(45)** bis **(73)** aufgeführt. Die MIC wird als Massenkonzentration in µg/mL ausgewiesen. Die niedrigsten Hemmkonzentrationen sind hervorgehoben.

Tabelle 9: Mindesthemmkonzentrationen in µg/mL der fluorierten Indolylthieno[b]carbazole

Konstitution	Verbindung	Substitution	MIC [µg/mL]			
			LAC* <i>lux</i>	JE2	HG003	ATCC6538
A	(45)	H	1	2	3	2
	(50)	5-OH	8	8	8	6
	(51)	6-OH	3	2	2	3
	(52)	5-CN	2	0.75	2	1
	(57)	6-CN	2	1	2	1.5
	(61)	5-Cl	2	2	3	4
	(66)	6-Cl	2	1	4	3
	(68)	5-Br	4	2	10	4
	(72)	6-Br	8	3	6	4
A-invers	(46)	H	2	2	3	2
	(49)	5-OH	7	5	8	8
	(53)	5-CN	4	24	12	3
	(58)	6-CN	4	1	3	0.75
	(62)	5-Cl	4	2	6	8
	(67)	6-Cl	4	2	3	3
	(69)	5-Br	7	4	5	2
	(73)	6-Br	8	2	4	8
B	(48)	5-OH	4	3	3	2
	(54)	5-CN	64	-	-	-
	(59)	6-CN	-	-	-	-
	(63)	5-Cl	5	3	6	3
	(70)	5-Br	9	8	24	6
B-invers	(47)	5-OH	4	4	8	6
	(55)	5-CN	32	-	-	-
	(60)	6-CN	-	-	-	-
	(64)	5-Cl	5	4	8	8
	(71)	5-Br	9	8	16	8
ZA-2	(56)	5-CN	-	-	-	-
	(65)	5-Cl	2	1	2	2
	Oxacillin		24	24	0.5	1
	Ciprofloxacin		32	32	1	2
	Vancomycin		1	1	2	2
	Linezolid		2	2	2	2
	Daptomycin		0.5	0.5	1	0.5
	Gentamycin		4	4	2	4

Die fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazole wurden ausschließlich gegen *S. aureus* Stämme getestet, da die zuvor getesteten Verbindungen vor allem gegen den MRSA Erreger USA300 LAC* beachtliche antibakterielle Eigenschaften zeigten. Die Messergebnisse zur MIC gegenüber den verwendeten MRSA-Keimen und dem MSSA-Keim erlauben in ihrer Gesamtschau einen guten Vergleich bezüglich der Wirksamkeit. Als Referenzen dienten die Antibiotika Oxacillin, Ciprofloxacin, Vancomycin, Linezolid, Daptomycin und Gentamycin.

Im Durchschnitt haben sich die antimikrobiellen Aktivitäten deutlich verbessert. Die Werte der MIC sind in vielen Fällen niedriger als bei den entsprechenden nicht-fluorierten Analoga. Eine deutliche Erhöhung der antibakteriellen Aktivität zeigen die unsubstituierten Verbindungen **(45)** (A) und **(46)** (A-invers) mit ca. 2 µg/mL statt 8 µg/mL. Gegen LAC* *lux* weist Verbindung **(45)** mit 1 µg/mL sogar die beste MIC der Gruppe auf. Auch die Verbindungen **(48)** (B, 5-OH) und **(47)** (B-invers, 5-OH) verringern ihre MIC von 8 µg/mL auf ca. 3 µg/mL bzw. auf ca. 6 µg/mL. Die Konstitutionsisomere A der 5-CN- und 6-CN-Derivate (Verbindungen **(52)** und **(57)**) verbessern ihre Aktivitäten durch Einführung des Fluoratoms von 4 und 8 µg/mL auf ca. 1.5 µg/mL erheblich. Verbindung **(52)** (A, 5-CN) zeigt mit einer MIC von 0.75 µg/mL den besten Wert gegen den Stamm JE2 unter allen Verbindungen. Bei Verbindung **(58)** (A-invers, 6-CN) zeigt sich eine leichte Verbesserung der antibakteriellen Aktivität gegenüber dem nicht-fluorierten Derivat von 4 µg/mL auf ca. 2 µg/mL. Zudem zeigt die Verbindung mit 0.75 µg/mL die niedrigste MIC gegenüber dem Stamm ATCC6538 unter allen Verbindungen. Die 6-Cl-Konstitutionsisomere A und A-invers (Verbindungen **(66)** und **(67)**) zeigen mit 2 bis 3 µg/mL eine höhere antibakterielle Aktivität als die nicht-fluorierten Derivate mit 8 µg/mL. Die 5-Br-Konstitutionsisomere A und A-invers (Verbindungen **(68)** und **(69)**) weisen mit ca. 4 µg/mL statt 8 µg/mL eine etwas niedriger liegende MIC auf. Auch die 6-Br-Konstitutionsisomere A und A-invers (Verbindungen **(68)** und **(69)**) liegen mit ca. 4 bis 8 µg/mL unter der MIC von 16 µg/mL vom nicht-fluorierten Analogon des Konstitutionsisomers A-invers. Auch das Zwischenprodukt ZA vom 5-Cl-Derivat (Verbindung **(65)**) wurde getestet und zeigte herausragende Aktivitäten von ca. 2 µg/mL. Strukturell ähnelt es den zyklisierten Varianten. Durch den Tetraederwinkel am Methinkohlenstoff stehen die Indole ebenfalls quer zueinander. Die Aldehydfunktion scheint für die Wirksamkeit nicht abträglich zu sein.

Verbindung **(51)** (A, 6-OH) bleibt in seiner Aktivität relativ konstant. Die Messwerte von Verbindung **(53)** (A-invers, 5-CN) sind zwar gegenüber LAC* *lux* und ATCC6538 mit 3 bis 4 µg/mL auf dem gleichen Niveau wie das nicht fluorierte Äquivalent gegenüber LAC*, gegenüber JE2 und HG003 steigt die MIC jedoch auf noch moderate Werte an. Die Verbindungen **(61)** bis **(64)** (5-Cl) verbleiben in ihrer Aktivität mit ca. 4 µg/mL auf dem Niveau der nicht-fluorierten Derivate, wobei die Konstitutionsisomere vom Typ A denen vom Typ B leicht überlegen sind. Die Verbindungen **(70)** und **(71)** (5-Br, B und B-invers) sind gleich bis etwas schwächer wirksam als das nicht-fluorierte Analogon vom Konstitutionstyp A.

Die Verbindungen (**49**) und (**50**) (5-OH, A und A-invers) verschlechtern ihre MIC leicht auf 4 bis 8 µg/mL. Mit 64 bzw. 32 µg/mL liegen die MIC der Verbindungen (**54**) und (**55**) (5-CN, B und B-invers) deutlich dahinter.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich durch Einführung des Fluoratoms die antibakterielle Aktivität signifikant erhöhen lässt. Die wirksamsten Verbindungen (unsubstituiert, 5- und 6-OH, -CN und -Cl) ziehen hierbei mit dem antimikrobiellen Niveau der verwendeten Antibiotika gleich. Unter den Konstitutionsisomeren zeigen jene vom Typ A grundsätzlich bessere Aktivitäten als jene vom Typ B. Ausnahme hierzu bilden die 5-OH-Derivate, bei denen der Konstitutionstyp B besser abschneidet. Unter den Konstitutionsisomeren vom Typ A ist wiederum das Isomer A dem Isomer A-invers überlegen. Ob die Substitution in Position 5 oder 6 erfolgt, scheint jedoch keinen nennenswerten Unterschied zu machen.

In der Tabelle 10 sind erneut die Messergebnisse der Verbindungen (**45**) bis (**73**) aufgeführt. Die MIC wird jedoch als Stoffmengenkonzentration in µmol/mL ausgewiesen. Die niedrigsten Hemmkonzentrationen sind hervorgehoben.

Tabelle 10: Mindesthemmkonzentrationen in µmol/mL der fluorierten Indolylthieno[b]carbazole

MIC [µmol/L]						
Konstitution	Verbindung	Substitution	LAC* <i>lux</i>	JE2	HG003	ATCC6538
A	(45)	H	3	6	8	6
	(50)	5-OH	21	21	21	15
	(51)	6-OH	8	5	5	8
	(52)	5-CN	5	1.8	5	2.5
	(57)	6-CN	5	2.5	5	4
	(61)	5-Cl	5	5	7	9
	(66)	6-Cl	5	2.5	9	7
	(68)	5-Br	8	4	19	8
	(72)	6-Br	16	6	12	8
A-invers	(46)	H	6	6	8	6
	(49)	5-OH	18	13	21	21
	(53)	5-CN	10	59	30	7
	(58)	6-CN	10	2.5	7	1.8
	(62)	5-Cl	9	5	14	19
	(67)	6-Cl	9	5	7	7
	(69)	5-Br	14	8	10	4
(73)	6-Br	16	4	8	16	
B	(48)	5-OH	10	8	8	5
	(54)	5-CN	158	-	-	-
	(59)	6-CN	-	-	-	-
	(63)	5-Cl	12	7	12	14
	(70)	5-Br	18	16	47	12
B-invers	(47)	5-OH	10	10	21	15
	(55)	5-CN	79	-	-	-
	(60)	6-CN	-	-	-	-
	(64)	5-Cl	12	9	19	19
	(71)	5-Br	18	16	31	16
ZA-2	(56)	5-CN	-	-	-	-
	(65)	5-Cl	5	2	5	5
	Oxacillin		60	60	1.25	2.5
	Ciprofloxacin		97	97	3	6

Vancomycin	0.75	0.75	1.5	1.5
Linezolid	6	6	6	6
Daptomycin	0.25	0.25	0.5	0.25
Gentamycin	8	8	4	8

Auch unter Bezugnahme auf die Stoffmengenkonzentration zeigt sich, dass die wirksamsten Vertreter eine vergleichbare Aktivität wie die auf dem Markt zugelassenen Antibiotika aufweisen.

(3) Indolylbenzo[*b*]carbazole

In Tabelle 11 sind die Messergebnisse der Verbindungen (**1**) bis (**9**) sowie jene von *Ashraf et al.* synthetisierten Verbindungen aufgeführt. Die MIC wird sowohl als Massenkonzentration in µg/mL als auch als Stoffmengenkonzentration in µmol/mL ausgewiesen. Die niedrigsten Hemmkonzentrationen sind hervorgehoben.

Tabelle 11: Mindesthemmkonzentrationen in µg/mL und µmol/mL der Indolylbenzo[*b*]carbazole

Konstitution	Verbindung	Substitution	MIC [µg/mL]	MIC [µmol/L]
			<i>S. aureus</i> USA300 LAC*	
A	4a	H	32	96
	4g	7-Aza	64	191
	(2)	5-OH	8	22
	4d	5-CN	2	5
	(3)	6-CN	> 128	n.b.
	4h	4-OMe	128	326
	4b	5-Cl	4	10
	(6)	5-COOH	> 128	n.b.
	(8)	6-COOH	> 128	n.b.
	(9)	5-NO ₂	16	38
	4f	7-NO ₂	64	152
	4c	5-Br	256	522
	B	3a	H	64
(1)		5-OH	4	11
3e		5-OH	4	11
(4)		6-CN	80	209
3f		4-OMe	256	653
3c		5-OMe	32	82
3b		5-Cl	32	80
(5)		5-COOH	> 128	n.b.
(7)		6-COOH	> 128	n.b.
3d		5-OBn	64	118
	Oxacillin		1	2.5
	Vancomycin		4	3

Die biologischen Aktivitäten der Indolylbenzo[*b*]carbazole sind teilweise den Aktivitäten der nicht-fluorierten und fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazole unterlegen. Dies lässt sich insbesondere bei den 5-Br-, 7-Aza- und den unsubstituierten Verbindungen feststellen. Dennoch weisen auch hier die Konstitutionsisomere vom Typ A bei 5-CN und 5-Cl (Verbindungen **4d** und **4b**) sowie das Konstitutionsisomer vom Typ B bei 5-OH (Verbindung **3e** bzw. (**1**)) relativ gute antimikrobielle Aktivitäten auf. Leider konnten mit den zusätzlichen Verbindungen keine besseren Wirksamkeiten erreicht werden.

Zudem enttäuschen und verwundern die schlechten Hemmkonzentrationen der 6-CN-Derivate (3) und (4).

(4) Ergebnis

Hinsichtlich der antibakteriellen Aktivität sind die Verbindungen mit Thieno[*b*]carbazol-Grundkörper jenen mit Benzo[*b*]carbazol-Grundkörper überlegen, wobei die Fluorierung die Aktivität zusätzlich erhöht. Unter den Konstitutionsisomeren sind jene vom Typ A zu bevorzugen. Ob Konstitutionsisomer A oder A-invers und ob eine Substitution in Position 5 oder 6 des Indols (Edukt) besser wirksam ist, lässt sich nicht verallgemeinern, sondern ist vom Einzelfall abhängig. Grundsätzlich gute Wirksamkeiten zeigen zumindest jene Verbindungen, die mit einer Hydroxy-, Carbonitril- oder Chlorgruppe substituiert worden sind. Sperrige Funktionen wie Benzyloxygruppen oder sehr polare Funktionen wie Nitro- oder Carbonsäuregruppen sind hingegen für die Wirksamkeit abträglich. Auch eine Substitution in Position 4 oder 7 wirkt sich negativ auf die antibakterielle Aktivität aus.

Tabelle 12: Übersicht der wirksamsten Verbindungen

Verbindung	Merkmale	MIC [$\mu\text{g/mL}$]/[$\mu\text{mol/L}$]				
		LAC*	LAC* <i>lux</i>	JE2	HG003	ATCC
4d	B, A, 5-CN	2/5				
(17)	T, A, 5-OH	2/5				
(18)	T, A, 6-OH	2/5				
(19)	T, A-invers, 6-OH	2/5				
(45)	F, A, H		1/3	2/6		2/6
(46)	F, A-invers, H		2/6	2/6		2/6
(48)	F, B, 5-OH					2/5
(51)	F, A, 6-OH			2/5	2/5	
(52)	F, A, 5-CN		2/5	0.75/1.8	2/5	1/2.5
(57)	F, A, 6-CN		2/5	1/2.5	2/5	1.5/4
(58)	F, A-invers, 6-CN			1/2.5		0.75/1.8
(61)	F, A, 5-Cl		2/5	2/5		
(62)	F, A-invers, 5-Cl			2/5		
(66)	F, A, 6-Cl		2/5	1/2.5		
(67)	F, A-invers, 6-Cl			2/5		
(68)	F, A, 5-Br			2/4		
(69)	F, A-invers, 5-Br					2/4
(73)	F, A-invers, 6-Br			2/4		
	Oxacillin	1/2.5	24/60	24/60	0.5/1.25	1/2.5
	Vancomycin	4/3	1/0.75	1/0.75	2/1.5	2/1.5
	Linezolid	-	2/6	2/6	2/6	2/6

B: Benzo[*b*]carbazol, T: Thieno[*b*]carbazol, F: Fluoriertes Thieno[*b*]carbazol

A, A-invers: Konstitutionsisomer A bzw. A-invers; ZA-2: Zwischenprodukt ZA-2

In Tabelle 12 sind die Verbindungen mit den besten MIC ($\leq 2 \mu\text{g/mL}$ bzw. $6 \mu\text{mol/L}$) aufgelistet. Gegen *S. aureus* USA300 LAC zeigen die nicht-fluorierten Indolylthienocarbazole (**17**) (A, 5-OH), (**18**) (A, 6-OH) und (**19**) (A-invers, 6-OH) eine mit dem Indolylbenzo[*b*]carbazol **4d** (A, 5-CN) vergleichbare, gute MIC von $2 \mu\text{g/mL}$ ($5 \mu\text{mol/L}$). Herausragende MIC traten unter den fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazolen auf: Verbindung (**45**) (A, unsubstituiert) erreicht gegen *S. aureus* LAC* *lux* eine MIC von $1 \mu\text{g/mL}$ ($3 \mu\text{mol/L}$); die MIC von (**52**) (A, 5-CN) gegen *S. aureus* JE2 liegt bei $0.75 \mu\text{g/mL}$ ($1.8 \mu\text{mol/L}$); (**51**) (A, 6-OH), (**52**) (A, 5-CN) und (**57**) (A, 6-CN) zeigen gegen *S. aureus* HG003 eine MIC von jeweils $2 \mu\text{g/mL}$ ($5 \mu\text{mol/L}$); und (**58**) (A-invers, 6-CN) erreicht gegen *S. aureus* ATCC6538 eine MIC von $0.75 \mu\text{g/mL}$ ($1.8 \mu\text{mol/L}$). Die genannten Verbindungen hemmen das bakterielle Wachstum auf demselben Niveau wie die gegen diese Keime wirksamen und auf dem Markt verfügbaren Antibiotika. Insbesondere die Verbindungen (**52**) (A, 5-CN) und (**57**) (A, 6-CN) zeigen hervorragende MIC gegen alle vier Vertreter.

2. *In vivo*-Studien

Im Rahmen der Untersuchungen von *Ashraf et al.* wurden die wirksamsten Vertreter der Benzo[*b*]carbazole auf ihr toxisches Potenzial gegenüber humanen Zellen überprüft.²⁸⁸ Das 5-Hydroxy-Derivat **3e** (Konstitutionstyp B), das 5-Chlor-Derivat **4b** (A) und das 5-Carbonitril-Derivat **4d** (A) wurden in den Konzentrationen der jeweils ermittelten MIC einerseits gegen menschliche embryonale Nierenzellen der Zelllinie HEK293 (engl. für *human embryonic kidney*) und andererseits gegen menschliche neuroblastische Zellen der Zelllinie SH-SY5Y getestet.²⁸⁹ Nach 24 h bzw. 48 h führten die Substanzen **3e** und **4b** zu einer nur unwesentlichen Verringerung der Anzahl an HEK-Zellen.²⁹⁰ Die maximale Verringerung der Zellzahl betrug 2.2 % nach 48 h.²⁹¹ Substanz **4d** zeigte keine Auswirkung auf die HEK-Zellen.²⁹² In Bezug auf die SH-SY5Y-Zellen führte nur Substanz **3e** und dies erst nach 48 h zu einer unwesentlichen Verminderung der Zellanzahl (1.6 %).²⁹³ **4b** und **4d** beeinträchtigten die Lebensfähigkeit von SH-SY5Y-Zellen überhaupt nicht.²⁹⁴ *Ashraf et al.* konnten somit belegen, dass die Verbindungen in ihren Wirkkonzentrationen grundsätzlich keine allgemeine Toxizität gegenüber menschlichen Zellen aufweisen. Eine Einschätzung zum hämatotoxischen, kanzerogenen, teratogenen oder fertilitätsverändernden Potenzial wird hierdurch hingegen noch nicht geliefert. Die Ergebnisse haben auf Grund der Ähnlichkeit der Strukturen eine starke Indizwirkung dahingehend, dass sich auch die in dieser Arbeit erstmalig synthetisierten Indolylthieno[*b*]carbazole als grundsätzlich nicht allgemein toxisch gegenüber humanen Zellen erweisen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden darüber hinaus einige Vertreter der nicht-fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazole auf ihre Wirksamkeit im lebenden, tierischen Körper untersucht. Als Untersuchungsobjekt dienten Larven der Großen Wachsmotte (*Galleria mellonella*), die mit einem von zwei möglichen Bakterienstämmen infiziert wurde. Bei den Bakterienstämmen wählte man die multiresistenten Keime *S. aureus* USA300 LAC* und *E. faecalis* ATCC51299 aus.

a) Methode

Die Bakterien wurden jeweils aus einer frisch angesetzten Kultur entnommen, die bei 600 nm Wellenlänge eine optische Dichte (OD_{600}) von 0.6 erreicht hatte. Die Kultur wurde mittels Zentrifuge geerntet ($3200 \times g$, 10 min, 4 °C) und nach einmaligem Waschen mit 20 ml phosphatgepufferter Salzlösung (PBS, engl. für *phosphate-buffered saline*) erneut zentrifugiert ($3200 \times g$, 10 min, 4 °C). Anschließend verdünnte man die Bakterien mit $1 \times$ PBS auf die gewünschte Infektionsdosis von 2.5×10^7 KBE/mL für *S. aureus* USA300 LAC* und auf 5×10^7 KBE/mL für *E. faecalis* ATCC51299.

20 μ L der entsprechenden Bakterienlösung wurden den Larven von *Galleria mellonella* (Feeders & more GmbH) über die hinteren Abdominalfüße in das Haemocoel, also in die Leibeshöhle, injiziert. 1 h nach der Infektion wurden die Larven mit 20 μ L einer Lösung der jeweiligen auf antibakterielle Aktivität untersuchten Substanz behandelt. Für die Lösungen wurden das 5-OH-Derivat (**17**) (A) und die 5-Cl-Derivate (**25**) (A) und (**26**) (A-invers) der nicht-fluorierten Indolylthieno[b]carbazole sowie das Antibiotikum Vancomycin mit PBS auf eine Konzentration von 128 μ g/mL verdünnt. Für den jeweiligen Bakterienstamm wurde auch eine negative Kontrollgruppe von Larven angelegt, die lediglich mit 20 μ L PBS behandelt wurde.

Anschließend wurden die Larven bei 37 °C inkubiert und über einen Zeitraum von vier Tagen (96 h) beobachtet. Alle 12 h überprüfte man die Anzahl der noch lebenden Larven. Jeder Testdurchlauf erfolgte an 20 infizierten Larven. Eine Larve wurde als verstorben eingestuft, sobald sie sich (a) schwarz verfärbt hatte oder (b) nicht mehr auf die Reizung mit einer Pipette reagierte.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzfunktion. Sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der beim Versuchsobjekt (Larve) ein bestimmtes Ereignis (Tod) innerhalb eines Zeitintervalls nicht eintritt.

b) Antibakterielle Aktivität der Thieno[b]carbazole

Bezüglich der mit *S. aureus* USA300 LAC* infizierten Larven wurden folgende Ergebnisse festgehalten:

Für die unbehandelten Larven (negative Kontrollgruppe) liegt die Wahrscheinlichkeit, dass der Tod nicht innerhalb von 72 h eintritt, bei 0 % (mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0.05$). Dies bedeutet, dass es höchstwahrscheinlich ist, dass alle mit MRSA infizierten Larven innerhalb dieses Zeitintervalls sterben. Werden die infizierten Larven jedoch mit Verbindung (**26**) (A-invers, 5-Cl) behandelt, so liegt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Larve innerhalb dieses Zeitraums nicht stirbt, bei 30 %. Das Messergebnis war dabei signifikant. Auch eine Behandlung der Larven mit den Verbindungen (**17**) (A, 5-OH) und (**25**) (A, 5-Cl) erhöht die Wahrscheinlichkeit des Nichteintretens eines tödlichen Ereignisses auf 14 % bzw. 13 %. Allerdings konnten diese beiden Werte nicht als signifikanter Unterschied klassifiziert werden. Die Anwendung des Antibiotikums Vancomycin (positive Kontrollgruppe) hat indes zur Folge, dass die Wahrscheinlichkeit für den Nichteintritt des Todesfalls nach 72 h bei 50 % liegt.

Zudem zeigen die Verbindung **(26)** (A-invers, 5-Cl) und das Antibiotikum Vancomycin nach 96 h in beiden Fällen, dass die Wahrscheinlichkeit für den Nichteintritt des Todesfalls bei 25 % liegt.

Bezüglich der mit *E. faecalis* ATCC51299 infizierten *Galleria mellonella* Larven konnte für keine der getesteten Substanzen, inklusive dem Vancomycin, eine signifikante *in vivo* Aktivität festgestellt werden. Der Median bezüglich der Überlebenszeit beträgt bei der Negativgruppe 42 h, bei den Verbindungen **(17)** (A, 5-OH) und **(25)** (A, 5-Cl) sowie beim Vancomycin 36 h und bei der Verbindung **(26)** (A-invers, 5-Cl) 48 h. Nach 96 h liegt die Wahrscheinlichkeit des Nichteintretens eines tödlichen Ereignisses für die negative Kontrollgruppe und die Verbindungen **(17)** (A, 5-OH) und **(25)** (A, 5-Cl) bei 0 %, für die Vancomycin-Gruppe bei 5 % und für Verbindung **(26)** (A-invers, 5-Cl) bei 7 %.

Da *E. faecalis* ATCC51299 einen Vancomycin-resistenten Enterokokken-Keim darstellt, war die fehlende Aktivität gegen dieses Antibiotikum zu erwarten und bestätigt das bereits vorhandene *in vitro* Ergebnis. Auch die getesteten Verbindungen **(17)**, **(25)** und **(26)** waren nur moderat gegenüber *E. faecalis* ATCC51299 im *in vitro* Modell aktiv gewesen, weswegen eine nicht in Erscheinung tretende antimikrobielle Aktivität im *in vivo* Modell nicht auszuschließen war.

Insgesamt lässt die *in vivo* Untersuchung an den *Galleria mellonella* Larven jedoch erkennen, dass die neuartigen Indolylthieno[b]carbazole grundsätzlich auch im lebenden Organismus antimikrobiell, insbesondere gegen MRSA-Keime wie *S. aureus* USA300 LAC*, wirken können.

VI. Zusammenfassung und Ausblick

Die stetige Zunahme an Resistenzen unter pathogenen, bakteriellen Erregern und die dadurch steigende Gefahr tödlicher Krankheitsverläufe erfordert neben einem rationalen Umgang in der Antibiotikatherapie auch die Auffindung neuer Antibiotikaklassen. Mit den für diese Arbeit synthetisierten 4- bzw. 10-(Indol-3-yl)-thieno[*b*]carbazolen ist hierbei womöglich ein erster Schritt zu einer neuen Antibiotikaklasse erreicht worden.

In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Abwandlung der von *Ashraf et al.* erzeugten Indolylbenzo[*b*]carbazole durch Verwendung eines anderen aromatischen Dialdehyden möglich ist. Sowohl mit einem nicht-fluorierten als auch einem fluorierten Thiophenring konnte der Benzolring ersetzt werden. In beiden Fällen tritt die Aromatisierung des Systems ein und es entstehen keine zu den Reaktionen von *El-Sayed et al.* analogen Trisindolylverbindungen. Auch die Modifizierung der Indolylthieno[*b*]carbazole über monosubstituierte Indole verlief mit ansprechenden bis guten Ausbeuten und mit Ausnahme der Indolboronsäuren erfolgreich. Im letzteren Fall spaltete sich der Boronsäurerest – wohl temperaturbedingt – ab und es ergaben sich unsubstituierte Verbindungen.

Im Gegensatz zu den Benzo[*b*]carbazolen entstanden bei den Indolylthieno[*b*]carbazolen nicht nur zwei, sondern bis zu vier Konstitutionsisomere. Dieser signifikante Unterschied beruht auf der gegenüber Phthaldialdehyd fehlenden Symmetrieebene der Thiophen-2,3-dicarbaldehyde. Zunächst wurden die Reaktionsmechanismen zu den beiden Konstitutionsisomeren (Typ A und B) der Indolylbenzo[*b*]carbazole detailliert und mit korrektiven Anmerkungen beschrieben. Davon ausgehend wurden die Reaktionsmechanismen zu den vier Konstitutionsisomeren (A, A-invers, B, B-invers) der Indolylthieno[*b*]carbazole dargestellt. Insgesamt handelt sich um Kondensationsreaktionen, die sich aus drei S_EAr -Teilreaktionen, einem Zyklisierungsschritt und einer vollständigen Aromatisierung des Systems zusammensetzen. Die Abzweigungen, an denen eine Reaktion den Verlauf hin zu einem bestimmten Konstitutionsisomer einschlägt, wurden ebenfalls herausgearbeitet. Durch Isolation und Analytik der Verbindungen **(24)**, **(56)** und **(65)** konnte bestätigt werden, dass ein Zwischenprodukt ZA-2 entsteht. In einer separaten Reaktion von Verbindung **(65)** ließ sich der Nachweis erbringen, dass ZA-2 zu Konstitutionsisomer A weiterreagiert und diesbezüglich der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus zutreffend ist.

Um die erhaltenen Konstitutionsisomere analytisch differenzieren zu können, wurde auf ein- und zweidimensionale Methoden der 1H -NMR-Spektroskopie zurückgegriffen. Es gelang die einzelnen Konstitutionsisomere voneinander zu unterscheiden und Regeln für die Bestimmung der Konstitution abzuleiten. Mit Hilfe der erarbeiteten Regeln lässt sich auch bei unbekanntem Derivat die Konstitution bereits aus den eindimensionalen 1H -NMR-Spektren ermitteln. Die Ergebnisse sollten auch dann eine hinreichende Bestimmungshilfe bieten, wenn bei Umsetzungen mit weiteren aromatischen Dialdehyden analoge Verbindungen synthetisiert werden. Auch das Zwischenprodukt ZA-2 ließ sich von anderen etwaig entstehenden Zwischenprodukten differenzieren. Weiterhin lassen sich mit Hilfe der

ein- und zweidimensionalen ^1H - und ^{13}C -NMR-Methoden alle Wasserstoff- und Kohlenstoffatome der synthetisierten Verbindungen grundsätzlich zuordnen.

Bereits die in der Vorarbeit von *Ashraf et al.* synthetisierten Verbindungen der Indolylbenzo[*b*]carbazole wiesen eine nicht nur unerhebliche *in vitro* Wirksamkeit gegenüber MRSA-Keimen auf. Diese Wirksamkeiten konnten durch Austausch der aromatischen Dialdehyd-Komponente und damit durch Austausch des an das Carbazol anellierten Heteroaromaten deutlich gesteigert werden. Besonders deutlich haben sich jene Indolylthieno[*b*]carbazole hervorgetan, die ein Fluoratom sowie kleine Substituenten (OH, CN, Cl) tragen.

Mit einer MIC = 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ bzw. 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ zeigen die nicht-fluorierten Indolylthienocarbazole (**17**) (A, 5-OH), (**18**) (A, 6-OH) und (**19**) (A-invers, 6-OH) eine beachtliche Hemmung gegen den Keim *S. aureus* USA300 LAC, die bereits nahe an die MIC-Werte der Antibiotika Oxacillin und Vancomycin heranreicht. Unter den fluorierten Indolylthienocarbazolen erreichen die Verbindungen (**45**) (A, unsubstituiert), (**51**) (A, 6-OH), (**52**) (A, 5-CN), (**57**) (A, 6-CN), (**58**) (A-invers, 6-CN), (**61**) (A, 6-Cl) und (**66**) (A, 6-Cl) herausragende MIC-Werte zwischen 0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1.8 $\mu\text{mol}/\text{L}$) und 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (6 $\mu\text{mol}/\text{L}$) gegen mindestens zwei von vier verschiedenen MRSA/MSSA-Stämme. Die Verbindungen (**52**) (A, 5-CN) und (**57**) (A, 6-CN) zeigen diese MIC-Werte sogar bei allen vier Vertretern. Zugleich entstehen sie mit dem höchsten Anteil unter den Konstitutionsisomeren ihrer jeweiligen Reaktion. Die MIC-Werte der benannten fluorierten Indolylthieno[*b*]carbazole liegen unmittelbar im Bereich der Antibiotika Oxacillin, Vancomycin und Linezolid. Im *in vivo* Modell konnte darüber hinaus eine mit Vancomycin vergleichbare Wirksamkeit für Verbindung (**26**) (A-invers, 5-Cl) als nicht-fluoriertes Indolylthieno[*b*]carbazol festgestellt werden. Die fluorierten Verbindungen sollten aufgrund ihrer niedrigeren MIC-Werte vergleichbare oder sogar bessere Wirksamkeiten im *in vivo* Essay erzielen. Ob noch andere Bakterienarten sensibel gegenüber den in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen sind, sollte in weiteren Untersuchungen überprüft werden. Gegen Enterokokken scheint die Wirksamkeit zumindest moderat zu sein. Die von *Ashraf et al.* durchgeführten Toxizitätsstudien gegenüber humanen Zellen legen zudem auch für die Indolylthieno[*b*]carbazole den Verdacht nahe, dass sie wenigstens im Allgemeinen unschädlich für den Menschen sind. Dies kann als Indiz dafür gewertet werden, dass die neuartigen Verbindungen ein bakterienspezifisches Target bevorzugt angreifen.

Modifikationen der Verbindungen sind bisher vor allem über die Indole eingeführt worden. Die *in vitro* Daten ergeben, dass an den Indolen nur noch bedingt weitere Änderungen vorgenommen werden können. Das mesomere System muss grundsätzlich erhalten bleiben, weshalb eine Substitution an Position 2 und 3 sowie am Stickstoff nicht oder zumindest kaum möglich ist. Von den verbliebenen Stellen fördern nur Position 5 und 6 die Wirksamkeit. Die Reste dürfen jedoch nicht zu groß oder zu polar sein. Denkbar wäre eine Substitution mit Amino-, Aminomethylen- oder Hydroxymethylengruppen oder die gleichartige oder ungleichartige Bisubstitution von Position 5 und 6. Bei den Dialdehyden ist der Spielraum hingegen größer. Einerseits kann versucht werden, ob mit nichtaromatischen Cycloalkendialdehyden analoge, neuartige Verbindungen synthetisiert werden können. Andererseits gibt

es eine Vielzahl von aromatischen Dialdehyden, die symmetrisch und unsymmetrisch aufgebaut sind und weitere funktionelle Gruppen tragen oder um mehrgliedrige Ringsysteme erweitert sind. Diese Verbindungen stellen insoweit interessante Optionen dar, da auf der anellierten Seite des Carbazol-Grundkörpers bisher noch keine größeren Veränderungen vorgenommen worden sind. Daher sollte in einer sich anschließenden Arbeit der Fokus auf die Variation der Dialdehyd-Komponente gelegt werden. Eventuell können hierüber funktionelle Gruppen eingeführt werden, die als Anknüpfungspunkt für weitere Modifikationen dienen oder die Bildung von Salzen ermöglichen, um wasserlösliche Verbindungen zu erhalten. Die Auswahl sollte sich dabei zunächst auf symmetrische Dialdehyde konzentrieren, da bei den Umsetzungen nur zwei Konstitutionsisomere entstehen. Diese sollten leichter zu trennen sein, als die ähnlichen Konstitutionsisomere A und A-invers sowie B und B-invers. Bezüglich der Indole sollten unsubstituierte oder mit OH, CN, Cl oder ähnlich kleinen Funktionen in Pos. 5 und 6 mono- bzw. bisubstituierte Varianten ausgewählt werden.

Zudem sollte die Atropisomerie genauer untersucht werden. Hierbei kann nach erfolgreicher Trennung überprüft werden, welches der beiden Enantiomere das pharmakologisch aktivere Eutomer und welches das weniger aktive oder unwirksame Distomer ist. Zugleich sollte eine Überprüfung der jeweiligen Toxizität erfolgen.

Insgesamt zeichnen verschiedene Vorteile die Reaktion aus. Zunächst ist sie einfach in ihrer Handhabung, da es sich um eine einschriftige Eintopfsynthese handelt und nur weniger Komponenten bedarf. Die Produkte sind nach kurzen Reaktionszeiten verfügbar und die Edukte reagieren unabhängig von ihren Eingaben im Verhältnis 2:1. Die Entsorgung von Essigsäure gestaltet sich umweltfreundlicher als bei anderen Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan). In ärmeren Regionen der Welt können die Verbindungen ohne großen Aufwand hergestellt werden. Etwaige Probleme mit Lagerinstabilitäten können durch eine Synthese vor Ort reduziert werden. Als Nachteil der Reaktion ist zunächst festzuhalten, dass mit zunehmender Einsatzmenge an Edukten die Reaktionszeit zunimmt. Dies liegt daran, dass sich im Laufe der Reaktion immer mehr Wasser bildet, welches den Katalysator Essigsäure zu Acetat anionen deaktiviert. Bei größeren Ansätzen sollte daher entweder eine Methode entwickelt werden, bei der überschüssiges Wasser entzogen wird, oder auf eine von *Zou et al.* verwendete Methode zurückgegriffen werden. Gleichzeitig halten diese Methoden die Möglichkeiten offen, die Ausbeuten der wirksamsten Konstitutionsisomere zu optimieren. Ein weiterer Nachteil stellt die hohe Reaktionstemperatur dar, die mit höheren Kosten einhergeht. Auch dieses Problem ließe sich durch Rückgriff auf eine andere Methode umgehen. Nichtsdestotrotz bietet sich die in dieser Arbeit verwendete Methode an, um ansprechende Mengen für chemisch-physikalische und biologische Testungen zu erhalten.

Die Reaktion als auch die zur Auswahl stehenden Edukte bieten somit umfangreiche Möglichkeiten, um die Ausbeuten der Produkte zu optimieren und weitere, neuartige und damit womöglich noch stärker antimikrobiell wirksame Verbindungen zu erzeugen. Die Komplexität der Reaktion nimmt indes nicht erheblich zu.

Experimenteller Teil

I. Chemikalien, Geräte und Methoden

1. Chemikalien

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach literaturbekannten Methoden gereinigt bzw. getrocknet.²⁹⁵

Folgende Chemikalien sind zum Zwecke der Synthese und Analytik der Verbindungen erworben oder aus dem vorhandenen Bestand der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Hilgeroth und des Pharmazieinstituts der Universität Halle-Wittenberg bezogen worden. Der Name entspricht der Schreibweise auf dem Etikett. In Klammern sind die Reinheit der Verbindung und der Anbieter angegeben.

a) Dialdehyde

2,3-Thiophenedicarboxaldehyde	(97 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
5-Fluoro-2,3-thiophenedicarboxaldehyde	(97 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
Phthaldialdehyde	(98 %, Alfa Aesar – Thermo Fisher (Kandel) GmbH)

b) Indole

5-(Benzyloxy)indole	(97 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
5-Bromindole	(99 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
5-Chlorindol	(99 %, Acros Organics GmbH)
5-Cyanindol	(99 %, Acros Organics GmbH)
5-Hydroxyindole	(97 %, Acros Organics GmbH)
5-Indolboronsäure	(95 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
5-Nitroindole	(98 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
6-Benzyloxyindole	(97 %, Alfa Aesar – Thermo Fisher (Kandel) GmbH)
6-Bromindol	(96 %, Acros Organics GmbH)
6-Chlorindole	(99 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
6-Hydroxyindol	(97 %, Acros Oorganics GmbH)
6-Indolboronsäure	(95 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
7-Azaindole	(98 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
7-Nitroindole	(97 %, Alfa Aesar – Thermo Fisher (Kandel) GmbH)
Indol	(99 %, Merck Schuchardt OHG)
Indole-5-carbonitrile	(99 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
Indole-5-carboxylic acid	(99 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
Indole-6-carbonitrile	(98 %, Alfa Aesar – Thermo Fisher (Kandel) GmbH)
Indole-6-carboxylic acid	(98 %, Alfa Aesar – Thermo Fisher (Kandel) GmbH)

c) Lösungsmittel

Aceton	(≥ 99.5 %, Carl Roth GmbH und Co. KG)
Aceton D6	(99.80 % D, Euriso-Top GmbH)
Cyclohexan	(99 %, Grüssing GmbH)
Chloroform	(≥ 99 %, Carl Roth GmbH und Co. KG)
Dimethylsulfoxid D6	(99.80 % D, Euriso-Top GmbH)
Essigsäure Ph. Eur.	(100 %, Carl Roth GmbH und Co. KG)
Ethylacetat	(≥ 99.5 %, Carl Roth GmbH und Co. KG)
Methanol	(99.5 %, VWR International, LLC)
Methanol HiPerSolv	(≥ 99.9 %, VWR International, LLC)
Salzsäure	(37 %, ORG Laborchemie GmbH)
Toluol	(99 %, ORG Laborchemie GmbH)

d) Weitere Chemikalien

Calciumchlorid Dihydrat	(≥ 99 %, Carl Roth GmbH und Co. KG)
Kieselgel 60 (0.063 – 0.2 mm)	(Machery-Nagel GmbH & Co. KG)
Magnesiumsulfat, wasserfrei	(≥ 97 %, Carl Roth GmbH und Co. KG)
Natriumhydroxid	(≥ 99 %, Carl Roth GmbH und Co. KG)
Natriumsulfat, wasserfrei	(99 %, Grüssing GmbH)
Seesand	(Grüssing GmbH)
Silikonöl (bis 220 °C)	(Grüssing GmbH)

2. Geräte und Methoden

Nachfolgend werden die verwendeten Geräte und Methoden aufgeführt und in welcher Weise sie zum Einsatz gekommen sind.

a) Allgemeine Geräte und Methoden der Synthese

(1) Waagen

Zum Auswiegen der verwendeten Chemikalien und der erhaltenen Verbindungen wurden folgende Waagen verwendet:

Präzisionswaage SCALTEC SBA 62²⁹⁶

Wägebereich:	4200 g
Ablesbarkeit:	0.1 g
Standardabweichung:	$\leq \pm 0.2$ g
Richtigkeit:	$\leq \pm 0.1$ g

Analysenwaage SARTORIUS BASIC BA 210 S²⁹⁷

Wägebereich:	200 g
Ablesbarkeit:	0.1 mg
Standardabweichung:	$\leq \pm 0.1$ mg
Richtigkeit:	$\leq \pm 0.2$ mg

Die Edukte wurden auf tarierten Kartenblättern auf der Analysenwaage ausgewogen. Bei der Einwaage der Stoffe wurden deren Reinheiten berücksichtigt. Sollten von einem Edukt bspw. 100.0 mg eingewogen werden und die entsprechende Substanz wies eine Reinheit von 97 % auf, so wurde auf insgesamt 103.1 mg eingewogen.

Aus den Massen der Endverbindungen wurden deren Stoffmengen errechnet. Die Ausbeuten wurden in Prozent berechnet, indem die Stoffmenge der jeweiligen Endverbindung ins Verhältnis mit der theoretisch möglichen Stoffmenge gesetzt wurde. Die theoretisch mögliche Stoffmenge ist jene, die bei vollständiger Umsetzung zu den gewünschten Endverbindungen unter Beachtung der tatsächlich eingewogenen Massen der Ausgangsstoffe anfallen würde.

(2) Ultraschallbad

Zum vollständigen Lösen sich nur träge lösender Substanzen verwendete man ein Ultraschallbad. Dies war lediglich im Fall des Phthaldialdehyden in Eisessig notwendig.

(3) Magnetrührplatte

Zur Umsetzung der Verbindungen wurde eine beheizbare Magnetrührplatte des Typs MR 3001 (Heidolph Instruments GmbH & Co. KG) verwendet. Diese weist einen Drehzahlbereich von 100 - 1250 Umdrehungen pro Minute auf und kann das Medium auf bis zu 250 °C erhitzen.²⁹⁸

(4) Ausfällung

Nach Beendigung der Reaktion wurde der Eisessig (~ 17.5 M) mit 2.5 M Natronlauge neutralisiert. Bei 20.0 ml Eisessig sind in etwa 140 ml Natronlauge notwendig. Im Zuge dessen ging die Essigsäure als Natriumacetat in die wässrige Phase über. Die Produkte und die Ausgangsstoffe fielen dabei als fein bis grob gekörnter Feststoff aus. Das Erreichen des pH-Werts von 7 wurde mit einem pH-Papier (Bereich 1 bis 14) überprüft.

(5) Filtration mit Glasfilternutsche und Membranvakuumpumpe

Zur Abtrennung des Produktgemisches, das nach der Neutralisation des Reaktionsansatzes als Feststoff in der wässrigen Phase ausgefallen war, verwendete man eine Glasfilternutsche mit einer Porenweite von 17 mm (Porosität G3). Diese setzte man mit einem Gummistopfen auf eine Saugflasche, an welche eine Membranvakuumpumpe (Modell: MZ 2C, Vacuubrand GmbH & Co. KG) angeschlossen wurde. Durch Anlegen eines Unterdrucks wurde die Suspension von der wässrigen Phase befreit.

Danach entleerte man die Saugflasche und stellte ein hohes Reagenzglas in die Öffnung. Hierauf setzte man wiederum die Glasfritte, sodass diese mit ihrem Endstück in das Reagenzglas hineinragte. Anschließend löste man das Produktgemisch in Ethylacetat auf und überführte es unter schwachem Unterdruck in das Reagenzglas. Das Reagenzglas enthielt neben der oberen und vom Produkt gefärbten Ethylacetatphase eine untere und klare wässrige Phase, welche vom im Glasfilter verbliebenen Haftwasser herrührte. Die obere Ethylacetat-Phase wurde in einen Rundkolben dekantiert. Der Filterboden wurde solange mit Ethylacetat gewaschen, bis die letzte Ethylacetat-Phase in etwa so klar war, wie die wässrige Phase. Die Ethylacetat-Phasen wurden im Rundkolben nach und nach vereinigt.

(6) Extraktion

Sofern das Produktgemisch nach dem Ausfällungsschritt zu fein war, um es mit der Glasfilternutsche als Feststoff abzutrennen, nutzte man das Extraktionsverfahren. In einem Scheidetrichter legte man die wässrige Suspension vor. Das Becherglas, in dem sich die Suspension zuvor befand, wurde mit 20 ml Ethylacetat ausgespült und die Lösung in den Scheidetrichter überführt. Nach dem Ausschütteln wurde die oberständige Ethylacetatphase in einem Rundkolben aufgefangen. Der Vorgang wurde mindestens zweimal wiederholt, bis die letzte Ethylacetat-Fraktion nur noch schwach gefärbt war.

(7) Trocknung des Reaktionsgemisches

Die vereinigten Ethylacetat-Fractionen aus dem Filtrations- bzw. Extraktionsschritt wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet.

Die Ethylacetatphasen wurden dabei mindestens für 60 min getrocknet, bis das Lösungsmittel klar war.

(8) Filtration mit Papierfilter

Um das Trocknungsmittel vom Reaktionsgemisch abzutrennen und um Staubpartikel aus der Luft daran zu hindern, das Gewicht im Rundkolben zu verfälschen, wurde die jeweilige Lösung durch Cellulose-Rundfilter in den entsprechenden Rundkolben überführt.

(9) Vakuumrotationsverdampfer und Wasserbad

Zum Entfernen der Lösungsmittel wurde ein Vakuumrotationsverdampfer (Modell: VV 2011, Heidolph Instruments GmbH & Co. KG) mit angeschlossenem Wasserbad (Heidolph WB 2001) verwendet, welches über einen Temperaturregler auf bis zu 100 °C erhitzt werden konnte.

Um Laufmittelreste vom jeweiligen Endprodukt quantitativ zu entfernen, löste man den entstandenen Ölfilm nochmals in der minimal notwendigen Menge Aceton an und füllte den Kolben mit Cyclohexan auf ein Drittel der Höhe. Danach wurde das Lösungsmittelgemisch mit Hilfe des Rotationsverdampfers wieder entfernt. Es resultierte ein Pulver bzw. ein Puder der Endverbindung.

(10) Trocknung der Endverbindungen

Die Endverbindungen wurden im Exsikkator über Calciumchlorid für mindestens 48 h getrocknet. Dafür wurde über einen Zugang Vakuum angelegt und anschließend der Hahn verschlossen. Der Vorgang wurde nach 24 h wiederholt.

b) Chromatographische Methoden

(1) Schwerkraftsäulenchromatographie

Die Auftrennung und Isolierung der Endverbindungen aus den Reaktionsgemischen erfolgte mit Hilfe der Schwerkraftsäulenchromatographie. Hierfür wurden Säulen aus Borosilikatglas mit Teflon-Hahn und eingesetztem Frittenboden sowie einer Länge von ca. 120 cm (vom Frittenboden bis zur Unterkante des Schliffeinsatzes) und einem variierenden Innendurchmesser (2.0 bis 4.0 cm) verwendet. Die Wahl des Säulendurchmessers orientierte sich an der zu trennenden Menge.

Das nach Einengung stets ölige Produktgemisch wurde im Vorfeld auf Kieselgel gezogen. Das Produktgemisch löste man zunächst in einem Rundkolben mit der notwendigen Menge Aceton an und ergänzte mit Cyclohexan auf ein Drittel der Füllhöhe. Zu je 500 mg Produktgemisch wurde ein gehäufte Löffel Kieselgel (entspricht ca. 850 mg) hinzugegeben. Die Lösungsmittel wurden sodann im Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck und Temperaturen von 50 – 60 °C wieder entfernt. Es entstand ein rieselfähiges Pulver.

Die Säule wurde mit Kieselgel 60 (Partikelgröße 0.063 – 0.2 mm) der Firma Machery-Nagel GmbH & Co. KG als stationärer Phase befüllt. Das Laufmittelgemisch setzte sich stets aus Cyclohexan und Ethylacetat zusammen. Das Verhältnis dieser beiden Komponenten variierte je nach Reaktionsansatz und ist entsprechend in den Verbindungsmonografien hinterlegt. Zum Teil wurde dem Gemisch 1 % Essigsäure hinzugesetzt, um die Trennleistung zu verbessern. Das Elutionsmittel wurde dabei so ge-

wählt, dass die Laufröhre der Produkte bei Anfertigung einer Dünnschichtchromatographie im R_f -Bereich von 0.2 – 0.3 lag.

Der Zulauf und das Ausgangsventil wurden so weit geöffnet, dass die mittlere Tropfgeschwindigkeit 1 Tropfen pro 3 Sekunden betrug. Die Fraktionen wurden mit Hilfe eines Fraktionssammlers (FRAC-100, Amersham Biosciences AB) in Reagenzgläsern aufgefangen. Die Gesamtdauer zur Erlangung aller gewünschten Fraktionen variierte zwischen drei und fünf Werktagen, wobei auch über die Nacht und damit ohne Unterbrechung die Fraktionen gesammelt wurden.

(2) Dünnschichtchromatographie (DC)

Zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs und zur Bestimmung der R_f -Werte wurde die DC herangezogen. Während der Fraktionssammler die Produkte auffing, überprüfte man Trennqualität, Beginn und Ende der einzelnen Fraktionen.

Dabei wurden DC-Platten der Firma Machery-Nagel GmbH & Co. KG (ALUGRAM XTRA SIL G/UV₂₅₄, Untergrund: Aluminium, Basismaterial: Kieselgel 60 ohne Modifikation, Indikator: manganaktiviertes Zinksilikat mit grüner Fluoreszenz) verwendet. Als mobile Phase wurde das in der jeweiligen Verbindungsmonografie beschriebene Laufmittelgemisch verwendet.

Zur Kontrolle des Reaktionsverlaufes wurde eine erste Probe nach 2 h Reaktionszeit aus dem Ansatz genommen. Weitere Proben wurden in der Regel alle 30 Minuten entnommen, es sei denn, die Reaktion verlief langsamer als üblich. Als Referenzen trug man die Ausgangsstoffe getrennt voneinander auf. Die Reaktion wurde beendet, wenn die Detektion ergab, dass der aromatische Dialdehyd als Edukt verbraucht und eine weitgehende oder vollständige Umsetzung der Zwischenprodukte zu den Endprodukten erfolgt war.

Bei der Überprüfung von Reinheit und Trennung der Fraktionen entnahm man die Proben den Reagenzgläsern. Als Referenz wurde das vor der Säulenchromatographie erhaltene Produktgemisch aufgetragen.

Die Entwicklung des Chromatogramms fand in einer mit Fließmittel gesättigten Kammer statt. Die Laufmittelstrecke betrug zwischen 7.0 und 8.0 cm.

Die Ausgangsstoffe liefen dabei stets über den Produkten. Den Produkten folgten die Zwischenprodukte, sofern letztere nicht bereits vollständig umgesetzt waren. Grundsätzlich wurde folgendes Schema festgestellt: der entsprechende Dialdehyd wies den höchsten R_f -Wert auf und das Indolderivat folgte diesem im nahen Abstand; der Dialdehyd war nach der Reaktion jedoch in der Regel aufgebraucht; unter den Produkten wanderte der Spot von A am weitesten, während der Spot von A-invers diesem im engen Abstand folgte; sofern vorhanden, tauchten die Spots von B und B-invers in weiterem Abstand zu den beiden erstgenannten Produkten auf und lagen untereinander nah beieinander (B vor B-invers). Bei den Zwischenprodukten lag ZA-2 vor ZAi-2 in engem Abstand. Die ESI-Massen waren hier gleich. Das Zwischenprodukt ZB zu B und B-invers tauchte indes nicht auf.

Bei Reaktionen mit Hydroxyindolen und Indolcarbonsäuren war die Anordnung der Produkte überwiegend in umgekehrter Reihenfolge.

Die Detektion erfolgte unter einer UV-Licht-Lampe bei 254 nm Wellenlänge. Die Wellenlänge von 366 nm wurde nicht benötigt.

Der R_f -Wert ergibt sich als Quotient aus Laufstrecke der Substanz zur Laufstrecke des Fließmittels vom Startpunkt aus:

$$R_f = \frac{s_x}{s_f} \quad \text{wobei } s_x = \text{Strecke zwischen Startlinie und Mittelpunkt der Substanzzone}$$

und s_f = Strecke zwischen Startlinie und Fließmittelfront ist.

Der hR_f -Wert stellt das Hundertfache des R_f -Wertes dar: $hR_f = R_f \times 100$. Dieser Wert wird in den Verbindungsmonografien angegeben. Dahinter folgt in Klammern das Laufmittelgemisch, in welchem die DC aufgenommen worden ist.

(3) Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Zur Bestimmung der Reinheit der Endverbindungen wurde auf die Methode der HPLC zurückgegriffen. Die Reinheiten sind den Verbindungsmonografien zu entnehmen und werden in Prozent ausgewiesen. Dahinter stehen die Retentionszeit (t_R) und die Messbedingungen in Klammern. Es gilt zu beachten, dass aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der erhaltenen Produkte in den meisten Fällen keine vollständige Trennung erreicht worden ist. Die angegebene Reinheit gilt nur für die Substanzmenge, die für die analytischen und biologischen Messdaten verwendet wurde. Die Ausbeute bezieht sich hingegen auf die gesamte Menge der jeweiligen Verbindung, die aus der Reaktion hervorgegangen ist, und wird ins Verhältnis zur theoretisch möglichen Menge gesetzt.

Zur Messung wurde auf zwei Geräte zurückgegriffen. Gerät 1 arbeitete mit einem Elutionsgradienten, Gerät 2 hingegen mit einem isokratischen Laufmittelgemisch. Welches Gerät verwendet wurde, ergibt sich aus der Angabe „Gradient“ (Gerät 1) oder „isokratisch“ mit Angabe der Laufmittelkomponenten (Gerät 2).

Zur Probenvorbereitung löste man die Substanz in Methanol. Bei den Benzyloxy-Derivaten wurde ein Anteil von 20 % an DMSO zur Lösungsvermittlung hinzugegeben.

Technische Daten: SHIMADZU LC-10AD, SIL-HAT auto sampler (Gerät 1)

Säule: XTERRA RP-18 Säule (3.5 μ M, 3.9 x 100 mm) von Waters Corporation

Detektor: UV-Vis-Detektor SPD-M10A VP PDA, Messung bei 254 nm

Injektionsvolumen: 2-20 μ L

Flussrate: 0.5 ml/min

Laufmittel: beginnend mit 100 % Wasser, schrittweises Ersetzen durch Methanol, bis dieses nach 15 min 100 % erreicht; Zugabe von 0.05 % Trifluoressigsäure zur Verbesserung der Trennleistung.

Laufzeit: 30 min

Software: LAB SOLUTIONS 5.54. SP2.

Technische Daten: JASCO PU-980, 851 AS (Gerät 2)

Säule: LICHROSPHER RP-18 Säule von Merck KGaA

Detektor: UV-Vis-Detektor UV-970, Messung bei 254 nm

Injektionsvolumen: 10 µL

Flussrate: 1.0 ml/min

Laufmittel: isokratisches Wasser-Methanol-Gemisch, entsprechend den Verbindungsmonografien

Laufzeit: 60 min

Software: BORWIN 1.50, Auswertung und Verarbeitung der Rohdaten durch OriginLab 8.0.

c) Massenspektrometrie (MS)

Zur Bestimmung der Masse einer Verbindung wurde auf die Methode der MS zurückgegriffen. Dabei wurden folgende Methoden und Geräte verwendet.

(1) Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI)

Gerät: EXPRESSION S von Advion Inc.

Kapillartemperatur: 220 °C

positive Ionisierung: Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck

Messbereich: 10 – 2000 m/z

Messgenauigkeit: ± 0.1 m/z

Zufuhr der Probe: über erhitzten Kapillarstab

(2) Elektronen-Spray-Ionisation (ESI)

Gerät: LSQ-CLASSIC von Thermo Finnigan LLC

Kapillartemperatur: 220 °C

positive und negative Ionisierung: Elektronenspray-Methode mit 5.0 kV

Messbereich: 50 – 2000 m/z

Messgenauigkeit: ± 0.1 m/z

Zufuhr der Probe: Injektion von 20 l/min mittels Spritzenpumpe

(3) Hochauflösende Massenspektrometrie mit Elektronen-Spray- Ionisation (HRMS/ESI)

Gerät: LTQ-ORBITRAP-XL-Massenspektrometer von Thermo Fisher Scientific Inc.

Ionisierung: Proxeon Nano ESI-Quelle mit 1.3 kV

Messbereich: 50-2000 m/z

Messgenauigkeit: max. ± 3 ppm (externer Standard)²⁹⁹

Während der Reaktion und beim Auffangen der Fraktionen wurden die Massen der gesuchten Produkte entweder mit Hilfe der APCI-MS oder mit Hilfe der ESI-MS überprüft. Bei der APCI-MS tauchten die Massen mit Ausnahme der Carbonsäure-Derivate im Positivspektrum auf. Bei der ESI-MS wurden die Massen stets im Negativspektrum wiedergefunden, zum Teil auch im Positivspektrum.

Die Massen der Endverbindungen wurden mit Hilfe der HRMS/ESI detektiert, deren Ergebnisse in den Verbindungsmonografien festgehalten sind. Die Ergebnisse wurden aus den Negativspektren erhalten. Die Substanzen wurden in Methanol bzw. Methanol und Chloroform (80:20) gelöst.

Die Angaben in den Verbindungsmonografien richten sich nach folgendem Schema:

HRMS/ESI m/z (%) = gefundenes Masse-Ladungs-Verhältnis (relative Peakintensität in Bezug zum Basispeak x 100, [Summenformel der Verbindung zuzüglich angelegter Atome bzw. abzüglich abgespaltener Atome]^{Ladung/Radikal} ± Messgenauigkeit in ppm).

Einzelne Werte werden durch Semikola voneinander abgetrennt. Bei der Angabe der massenspektrometrischen Werte handelt es sich um Masse-zu-Ladung-Verhältnisse (m/z), bei denen m ein Vielfaches einer exakten Masse der Verbindung darstellt und z der Betrag einer Ladungszahl ist.

d) Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Zur Identifizierung der Endverbindungen und zur Differenzierung der Konstitutionsisomere wurden ^1H -, (^1H , ^1H)-COSY- und (^1H , ^1H)-NOESY-NMR-Spektren angefertigt. Für ausgewählte Verbindungen wurden zudem ^{13}C -, (^1H , ^{13}C)-gHSQC- und (^1H , ^{13}C)-gHMBC-NMR-Spektren aufgenommen. Die eingewogene Probenmenge für ^1H -NMR-Spektren betrug 2.5 – 5.0 mg; die Probenmenge für die ^{13}C -NMR-Spektren belief sich auf das Doppelte der Kohlenstoffatome der untersuchten Verbindung in mg und damit auf 44.0 – 48.0 mg. Die Proben wurden in DMSO- d_6 . Im Fall von Verbindung (21) wurde in Aceton- d_6 vermessen, da DMSO- d_6 vorübergehend nicht verfügbar war.

Die Spektren wurden von technischen Mitarbeitern aufgenommen. Dabei kamen das 400 MHz Gerät VNMR5 und das 500 MHz Gerät DD2 der Firma Agilent Technologies zum Einsatz. Die Rohdatenauswertung erfolgte in selbstständiger Arbeit mit dem Programm Mestrenova 11.0.4 der Firma Mestrelab Research S.L.

(1) ^1H -NMR

Die Proben wurden bei einer Arbeitsfrequenz von 400 MHz oder 500 MHz und einer Temperatur von 27 °C vermessen. Die gewählte Arbeitsfrequenz kann der entsprechenden Monografie entnommen werden. Die chemische Verschiebung (δ) der Signale ist in *parts per million* (ppm) angegeben. Die Verschiebungen werden in absteigender Reihenfolge aufgeführt. Die Angaben in der jeweiligen Verbindungsmonografie richten sich nach folgender Syntax: Chemische Signalverschiebung (Signalmultiplizität, Kopplungskonstante J [Hz], Anzahl der ^1H -Atome, Zuordnung).

Die Multiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: Singulett (s), Dublett (d), Dublett vom Dublett (dd) sowie Dublett vom Dublett vom Dublett (ddd), Triplett (t), Septett (sept).

Die Anzahl an Bindungen, über die ein Signal koppelt, wird mit einer hochgestellten Zahl vor der Kopplungskonstante J kenntlich gemacht. Die tiefgestellten Zeichen nach der Kopplungskonstante verweisen auf die entsprechenden Kopplungspartner, wobei das zum Signal zugeordnete Proton zuerst genannt wird. Auf die Kopplung mit dem Fluoratom wird abweichend durch die Angabe (^1H , ^{19}F) hin-

ter der Kopplungskonstante hingewiesen. Bei mehreren Kopplungskonstanten sind diese nach der Entfernung zum zugeordneten Proton sortiert. Die Einheit [Hz] wird nur nach dem Wert der letzten Kopplungskonstante ausgeschrieben.

Das zum Signal zugeordnete Proton wird gemäß der Nummerierung der Strukturformel aufgeführt, die in der Verbindungsmonografie niedergelegt ist. Die Bezeichnung wird durch Formatierung in Fettdruck hervorgehoben, um ein Signal schneller auffindig zu machen. Die Nummerierung der Endverbindungen richtet sich nach der IUPAC-Nomenklatur. Die Zählweise ändert sich bei den (fluorierten) Thieno[*b*]carbazolen, wenn der Thiophenring seine Ausrichtung ändert, und beginnt stets auf dem Schwefelatom. Die Zählweise setzt sich am Außengerüst über das nächste Kohlenstoffatom des vormaligen Thiophenrings fort und verläuft dann entsprechend im Uhrzeigersinn (A-invers und B-invers) oder entgegen dem Uhrzeigersinn (A und B). Die Zählweise der Benzo[*b*]carbazole startet hingegen auf dem vormaligen C-4-Kohlenstoffatom des eingefügten Indols und setzt sich stets entgegen dem Uhrzeigersinn am Außengerüst fort. Das in seiner Position wechselständige Indol wird separat bezeichnet. Alle diesbezüglichen Nummerierungen werden zur Unterscheidung mit einem Apostroph (') gekennzeichnet. Die Protonen, die an den Stickstoffatomen gebunden sind, werden abweichend mit N-H und N'-H bezeichnet. Entsprechendes gilt für Protonen, die Teil einer Hydroxylgruppe sind (O-H und O'-H). Bei den Benzyloxyindol-Derivaten werden Protonen der Methylengruppen mit Me-H_A und Me-H_B sowie Me'-H_A und Me'-H_B bezeichnet. Bei der Bezeichnung der Wasserstoffe am Phenylrest werden diese mit Ph-H und Ph'-H gekennzeichnet und, sofern eine Differenzierung möglich ist, die Stellung des Protons zur Methylengruppe mit den Buchstaben *o* (*ortho*), *m* (*meta*) und *p* (*para*) kenntlich gemacht.

Bei den Zwischenprodukten werden die Protonen des (fluorierten) Thiophenrings beginnend beim Schwefelatom mit einfachen Zahlen nummeriert. Die Indole werden separat mit angefügtem Apostroph (') gekennzeichnet. Eine Differenzierung der Indole untereinander ist aufgrund der chemischen Äquivalenz ihrer Signale nicht notwendig. Das Proton der Aldehydfunktion wird mit Ald-H wiedergegeben, das Methin-Proton mit Me-H.

Nicht vollständig aufgelöste oder sich überlagernde Signale werden als Multipllett (m) bezeichnet. Statt eines festen Wertes für die chemische Verschiebung wird der Bereich der chemischen Verschiebung angegeben. Hierbei unterbleibt die Angabe von Kopplungswerten. Zudem wird nach der Nennung der Anzahl der ¹H-Atome ein Doppelpunkt statt eines Kommas gesetzt und die zugeordneten Protonen mit Kommata voneinander getrennt. Zum Teil erscheinen Signale, für die ein Dublett (d) erwartet werden kann, in der Form von Triplets. Diese werden daher als Pseudotriplets („t“) definiert. Kollabierte Dreifachdupletts (ddd) in Form von Septetts werden als Pseudoseptett („sept“) bezeichnet. Verbreiterte Signale werden mit tiefgestelltem „br“ hinter der Multiplizität gekennzeichnet.

(2) ¹³C-NMR

Die Verbindungen (1), (2), (22) und (65) wurden bei einer Arbeitsfrequenz von 101 MHz bzw. 126 MHz und einer Temperatur von 27 °C vermessen. Die gewählte Arbeitsfrequenz kann der ent-

sprechenden Monografie entnommen werden. Die Vermessung erfolgte von ^1H -Atomen entkoppelt und die chemische Verschiebung δ wurde in ppm angegeben. Die Syntax reduzierte sich auf: Chemische Signalverschiebung (Zuordnung).

(3) Weitere Spektren

Die COSY-, NOESY-, gHSQC- und gHMBC-NMR-Spektren wurden bei einer Arbeitsfrequenz von 400 MHz bzw. 500 MHz und einer Temperatur von 27 °C aufgenommen. Die COSY- und NOESY-Spektren dienten der zweidimensionalen Auswertung der ^1H -NMR-Spektren. Die gHSQC- und gHMBC-Spektren wurden zur zweidimensionalen Auswertung der ^{13}C -NMR-Spektren herangezogen.

e) Bestimmung des Schmelzbereichs

Die Bestimmung der Schmelzbereiche der einzelnen Endverbindungen wurde mit dem BOETIUS PHMK 05 Heiztischmikroskop vom VEB Wägetechnik Rapido Radebeul durchgeführt. Die erfassbare Höchsttemperatur betrug 360 °C. Die Messgenauigkeit der Thermometer lag bei ± 0.5 °C.

In den Verbindungsmonografien ist entweder der Schmelzbereich oder die Zersetzungstemperatur angegeben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich einige Stoffe bereits vor der Schmelze zersetzten, dann aber als Zersetzungsprodukt statt der eigentlichen Verbindung schmolzen. Die Stoffe scheinen jedoch bis zu einer Temperatur von 100 °C thermostabil sein. Zu beachten ist, dass sich die Schmelztemperatur aufgrund der Atropisomerie auf das Racemat von (*M*)- und (*P*)-Enantiomer bezieht.

II. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

Die AAV sind durch die Angaben unter „I. Chemikalien, Geräten und Methoden“ zu ergänzen.

1. AAV1 – Synthese der Benzo-, Thieno- und Fluorothienocarbazol-Derivate

In einen Rundkolben (50 ml) werden 1 mmol eines Dialdehyden und 2 mmol einer Indol-Verbindung (evtl. + 10 % Überschuss) vorgelegt und mit 15.0 ml Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Silikonölbad bei 100 °C unter Rückflusskühlung erhitzt. Die Reaktion wird für mindestens 2.0 h kontinuierlich gerührt. Die anfänglich blassgelbe Lösung verfärbt sich im Laufe der Reaktion nach schwarzrot bis schwarzbraun. Der Verlauf der Reaktion wird mittels DC und MS überwacht. Nach Reaktionsende wird der Rundkolben auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend neutralisiert man den Eisessig mit 2.5 M Natronlauge. Dabei fällt das Produktgemisch als flockiger Feststoff aus.

a) Ist der Feststoff grobkörnig, so wird die wässrige Phase mittels Glasfilternutsche (17 G 3) und Unterdruck abgetrennt. Der Filtrerrückstand wird in Ethylacetat aufgelöst und bei schwachem Unterdruck in ein Reagenzglas überführt. Anschließend wird die Ethylacetatphase in einen Rundkolben (100 ml) dekantiert. b) Sollten die ausgefällten Produkte zu fein für die Glasfilternutsche sein, wird das Produktgemisch mindestens drei Mal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die erhaltenen Ethylacetat-Phasen werden in einem Rundkolben (100 ml) vereinigt.

Die Lösung wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet. Die Trocknungszeit beträgt mindestens 1.0 h. Das Filtrat wird im Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck und einer Temperatur von 50 – 60 °C eingengt. Es entsteht ein öliger Rückstand. Nachdem das Produktgemisch auf Kieselgel gezogen worden ist, wird es mittels Säulenchromatographie aufgetrennt.

Masse und Reinheit der Fraktionen werden mittels MS und DC bestimmt. Die jeweilige Fraktion wird bei vermindertem Druck und einer Temperatur von 50 – 60 °C eingengt. Eine höhere Temperatur von 70 – 80 °C ist notwendig, wenn dem Laufmittel Essigsäure beigemischt worden ist. Es werden Puder bis Pulver erhalten. In einem Exsikkator werden die Verbindungen für mindestens 48 h getrocknet.

2. AAV2 – Synthese mit Indolcarbonsäuren als Edukt

Abweichend von AAV1 wird das Reaktionsgemisch nach der Abkühlungsphase nicht mit Natronlauge versetzt. Stattdessen wird die Essigsäure bei vermindertem Druck und einer Temperatur 70 – 80 °C eingengt. Zudem wird Cyclohexan hinzugegeben, um die Essigsäure quantitativ zu entfernen. Danach verfährt man wieder entsprechend AAV1.

III. Verbindungsmonografien

Die Verbindungen sind wie folgt sortiert. Zunächst erfolgt eine Unterteilung nach ihrem Grundkörper: Benzo[*b*]carbazole, Thieno[*b*]carbazole und fluorierte Thieno[*b*]carbazole. Innerhalb dieser Gruppen werden die Verbindungen nach aufsteigendem Gewicht geordnet. Das Gewicht der Verbindung hängt vom Substituenten des Indols ab, welches bei der Reaktion verwendet worden ist. Bei gleichem Gewicht werden die Verbindungen zuerst genannt, bei denen das Indol in der Reaktion in Pos. 5 substituiert war. Danach folgen die Verbindungen, bei denen die in Pos. 6 bzw. in Pos. 7 substituierten Indolanaloga verwendet wurden. Verbindungen, die aus derselben Reaktion hervorgegangen sind, werden in der Reihenfolge ihrer hR_f -Werte (von hoch nach niedrig) angegeben.

Zwischenprodukte werden unabhängig von ihrem Gewicht hinter den Endverbindungen eingeordnet, bei deren Reaktion sie anfallen.

Die Namensbezeichnung der einzelnen Verbindungen richtet sich nach der Schreibweise von ChemBioDraw Ultra 13.0. Der erste Buchstabe wird allerdings groß geschrieben. Es folgen Summenformel, Molmasse und Farbe und Gestalt der Verbindung. Bei Stoffen, die eine besondere Fluoreszenz in Lösung unter UV-Licht der Wellenlänge 254 nm zeigen, wird dies unter dem Punkt „Farbe und Gestalt“ zusätzlich angemerkt.

Bezüglich der „Darstellung“ werden lediglich die veränderlichen Parameter angegeben, ansonsten wird auf die verwendete AAV verwiesen. Die Einwaage der Edukte berücksichtigt deren Reinheit (vgl. „Waagen“ unter „Geräte und Methoden“). Bei mehreren Verbindungen, die aus derselben Reaktion hervorgegangen sind, wird nur bei der ersten Verbindung die Darstellung angegeben. In den anderen Fällen wird darauf verwiesen. Die Ausbeuten der einzelnen Verbindungen sind hierbei in Zusammenschau zu betrachten.

Anschließend folgen die analytischen Parameter: Reinheit, Schmelzpunkt/-bereich, hR_f -Wert, HRMS/ESI, $^1\text{H-NMR}$ (evtl. $^{13}\text{C-NMR}$) Angaben zu den Syntaxen der einzelnen analytischen Methoden sind den Beschreibungen im Abschnitt „Geräten und Methoden“ zu entnehmen.

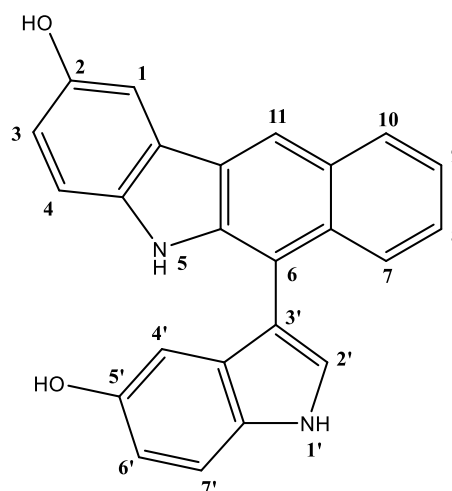
1. Verbindungen mit Benzocarbazol-Grundkörper (1 – 9)

(1) 6-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazol-2-ol

Summenformel $C_{24}H_{16}N_2O_2$

Molgewicht 364.40 g/mol

Farbe und Gestalt gelbgrünes Pulver
türkisblaue Fluoreszenz
einer Lösung bei $\lambda = 254$ nm



Darstellung

Phthaldialdehyd (1.00 mmol, 138.3 mg) und 5-Hydroxyindol (2.20 mmol, 302.1 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 25.0 ml Eisessig für 4.0 h bei 105 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine rotschwarze, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 40:60 (v/v) + 1 % Essigsäure als Elutionsmittel.

Ausbeute 51.70 % (Konstitutionsisomer Typ B)

Reinheit 99.704 % (t_R 0.967 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 80:20)

Schmelzbereich 194.0 – 197.0 °C

hR_f-Wert 36.6 (Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)

HRMS/ESI m/z (%) = 399.0915 (100, $[C_{24}H_{16}ClN_2O_2]^-$ + 2.3392 ppm).

¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.24 (d, $^3J_{NH/2'} = 2.5$ Hz, 1H, **N'-H**), 10.10 (s, 1H, **N-H**), 9.01 (s, 1H, **O-H**), 8.59 (s, 1H, **11-H**), 8.53 (s, 1H, **O'-H**), 8.13 – 8.06 (m, $^3J_{10/9}$, $^4J_{10/8}$, 1H, **10-H**), 7.83 – 7.75 (m, $^3J_{7/8}$, $^4J_{7/9}$, 1H, **7-H**), 7.63 (d, $^4J_{1/3} = 2.4$ Hz, 1H, **1-H**), 7.57 (d, $^3J_{2'/NH'} = 2.5$ Hz, 1H, **2'-H**), 7.38 (d, $^3J_{7'/6'} = 8.7$ Hz, 1H, **7'-H**), 7.35 – 7.29 (m, $^3J_{8/9}$, $^3J_{8/7}$, $^3J_{9/10}$, $^4J_{8/10}$, $^4J_{9/7}$, 2H: **8-H**, **9-H**), 7.28 (d, $^3J_{4/3} = 8.6$ Hz, 1H, **4-H**), 6.95 (dd, $^3J_{3/4} = 8.6$, $^4J_{3/1} = 2.4$ Hz, 1H, **3-H**), 6.71 (dd, $^3J_{6'/7'} = 8.7$, $^4J_{6'/4'} = 2.3$ Hz, 1H, **6'-H**), 6.38 (d, $^4J_{4'/6'} = 2.3$ Hz, 1H, **4'-H**).

¹³C-NMR

101 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

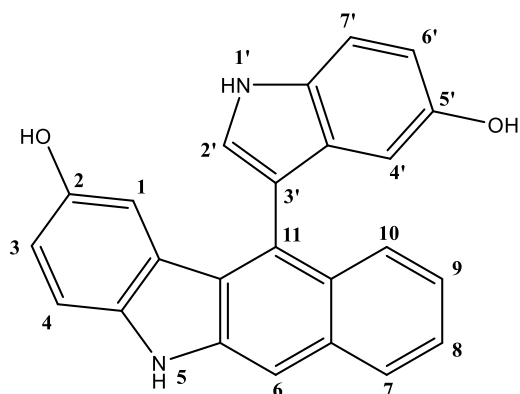
151.2 (**5'-C**), 150.8 (**2-C**), 140.1 (**5a-C**), 136.8 (**4a-C**), 131.5 (**6-C**), 131.4 (**3'-C**) 129.1 (**10-C**), 128.7 (**7a'-C**), 128.0 (**6a-C**), 126.4 (**2'-C**), 125.5 (**7-C**), 125.2 (**11b-C**), 124.6 (**8-C**), 123.5 (**11a-C**), 122.1 (**9-C**), 117.6 (**11-C**), 116.6 (**3-C**), 112.6 (**7'-C**), 112.2 (**6'-C**), 112.0 (**4-C**), 111.8 (**10a-C**), 109.1 (**3a'-C**), 106.4 (**1-C**), 103.6 (**4'-C**).

(2) 11-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazol-2-ol

Summenformel $C_{24}H_{16}N_2O_2$

Molgewicht 364.40 g/mol

Farbe und Gestalt gelbes Pulver
türkisblaue Fluoreszenz
einer Lösung bei $\lambda = 254$ nm



Darstellung

wie Verbindung (1)

Ausbeute 24.62 % (Konstitutionsisomer Typ A)

Reinheit 96.094 % (t_R 10.183 min; Gradient)

Schmelzbereich 180.5 – 183.5 °C

hR_f -Wert 32.4 (Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)

HRMS/ESI m/z (%) = 399.0910 (100, $[C_{24}H_{16}ClN_2O_2]^-$ + 1.0545 ppm).

1H -NMR

400 MHz, DMSO- d_6 [δ in ppm]:

11.23 (d, $^3J_{NH/2'} = 2.4$ Hz, 1H, **N'-H**), 10.85 (s, 1H, **N-H**), 8.64 (s, 1H, **O-H**),
8.46 (s, 1H, **O'-H**), 7.99 (d_{br}, $^3J_{7/8} = 8.3$ Hz, $^4J_{7/9}$, 1H, **7-H**), 7.81 (s, 1H, **6-H**),
7.72 (d_{br}, $^3J_{10/9} = 8.6$ Hz, $^4J_{10/8}$, 1H, **10-H**), 7.45 (d, $^3J_{2'/NH'} = 2.5$ Hz, 1H, **2'-H**),
7.42 (d, $^3J_{7'/6'} = 8.7$ Hz, 1H, **7'-H**), 7.39 („sept“, $^3J_{8/7} = 8.3$, $^3J_{8/9} = 6.8$, $^4J_{8/10} =$
1.2 Hz, 1H, **8-H**), 7.24 (d, $^3J_{4/3} = 8.5$ Hz, 1H, **4-H**), 7.17 („sept“, $^3J_{9/10} = 8.6$,
 $^3J_{9/8} = 6.8$, $^4J_{9/7} = 1.3$ Hz, 1H, **9-H**), 6.86 (dd, $^3J_{3/4} = 8.5$, $^4J_{3/1} = 2.4$ Hz, 1H, **3-**
H), 6.71 (dd, $^3J_{6'/7'} = 8.7$, $^4J_{6'/4'} = 2.3$ Hz, 1H, **6'-H**), 6.47 (d, $^4J_{1/3} = 2.4$ Hz, 1H,
1-H), 6.23 (d, $^4J_{4'/6'} = 2.3$ Hz, 1H, **4'-H**).

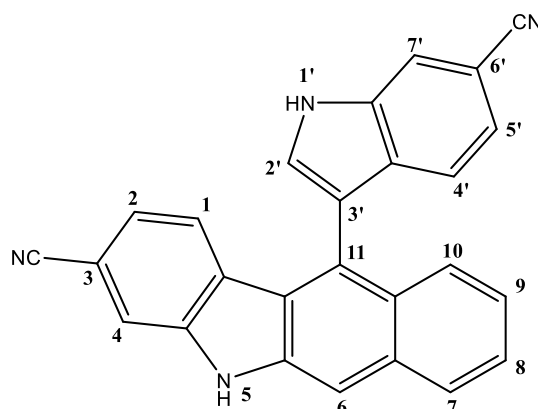
¹³C-NMR

101 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

151.3 (**5'-C**), 150.0 (**2-C**), 140.8 (**5a-C**), 136.9 (**4a-C**), 132.7 (**6a-C**), 131.4 (**3'-C**), 128.7 (**7a'-C**), 128.0 (**10a-C**), 127.3 (**7-C**), 127.1 (**11-C**), 126.8 (**10-C**), 125.5 (**2'-C**), 125.1 (**11b-C**), 124.8 (**8-C**), 123.9 (**11a-C**), 121.9 (**9-C**), 116.1 (**3-C**), 112.7 (**7'-C**), 112.2 (**6'-C**), 111.1 (**3a'-C**), 110.6 (**4-C**), 109.1 (**1-C**), 104.5 (**6-C**), 103.3 (**4'-C**).

(3) 11-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile

Summenformel	C ₂₆ H ₁₄ N ₄
Molgewicht	382.43 g/mol
Farbe und Gestalt	gelbgrünes Pulver



Darstellung

Phthaldialdehyd (1.01 mmol, 138.4 mg) und Indole-6-carbonitrile (2.10 mmol, 304.7 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.5 ml Eisessig für 21.5 h bei 98 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine rotbraune, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 33:67 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	52.20 %	(Konstitutionsisomer Typ A)
Reinheit	97.555 %	(t _R 13.949 min; Gradient)
Schmelzbereich	Zersetzung > 320.0 °C	
h_{Rf}-Wert	28.9	(Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)
HRMS/ESI	m/z (%) = 381.1148 (100, [C ₂₆ H ₁₃ N ₄] ⁺ + 0.5230 ppm).	

¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

12.23 (d, ³J_{NH'/2'} = 2.5 Hz, 1H, **N'-H**), 11.75 (s, 1H, **N-H**), 8.14 (dd, ⁴J_{7'/5'} = 1.4, ⁵J_{7'/4'} = 0.7 Hz, 1H, **7'-H**), 8.11 (d_{br}, ³J_{7/8} = 8.5 Hz, ⁴J_{7/9}, 1H, **7-H**), 8.05 (s, 1H, **6-H**), 7.98 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.89 (dd, ⁴J_{4/2} = 1.5, ⁵J_{4/1} = 0.7 Hz, 1H, **4-H**), 7.69 (dd, ³J_{10/9} = 8.7 Hz, ⁴J_{10/8} = 1.1 Hz, 1H, **10-H**), 7.51 („sept“, ³J_{8/7} = 8.5, ³J_{8/9} = 6.7, ⁴J_{8/10} = 1.1 Hz, 1H, **8-H**), 7.28 („sept“, ³J_{9/10} = 8.7, ³J_{9/8} = 6.7, ⁴J_{9/7} = 1.3 Hz, 1H, **9-H**), 7.22 (dd, ³J_{5'/4'} = 8.2, ⁴J_{5'/7'} = 1.4 Hz, 1H, **5'-H**), 7.18 (dd, ³J_{2/1} = 8.2, ⁴J_{2/4} = 1.5 Hz, 1H, **2-H**), 6.99 (d_{br}, ³J_{4'/5'} = 8.2 Hz, ⁵J_{4'/7'}, 1H, **4'-H**), 6.82 (d_{br}, ³J_{1/2} = 8.2 Hz, ⁵J_{4/1}, 1H, **1-H**).

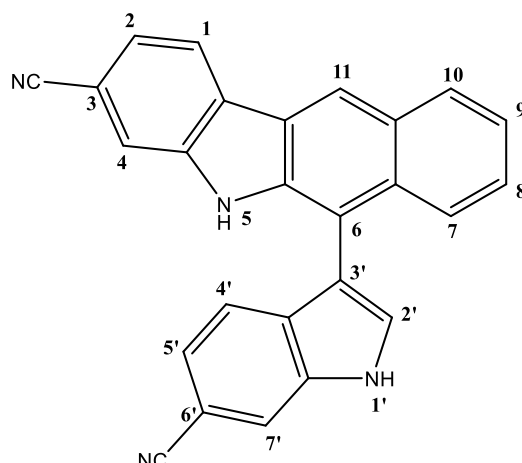
(4) 6-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile

Summenformel $C_{26}H_{14}N_4$

Molgewicht 382.43 g/mol

Farbe und Gestalt gelbgrünes Pulver

Darstellung
wie Verbindung (3)



Ausbeute 31.21 % (Konstitutionsisomer Typ B)

Reinheit 95.393 % (t_R 13.346 min; Gradient)

Schmelzbereich Zersetzung ab 155.0 °C

hR_f -Wert 23.7 (Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)

HRMS/ESI m/z (%) = 381.1146 (100, $[C_{26}H_{13}N_4]^- + 0.0837$ ppm).

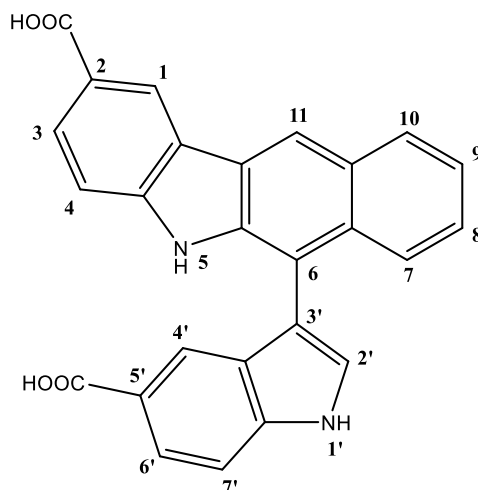
1H -NMR 500 MHz, DMSO- d_6 [δ in ppm]:
12.20 (s_{br}, $^3J_{NH'/2'}$, 1H, **N'-H**), 10.94 (s, 1H, **N-H**), 8.93 (s, 1H, **11-H**), 8.50 (d_{br}, $^3J_{1/2} = 8.0$ Hz, $^5J_{1/4}$, 1H, **1-H**), 8.17 (dd, $^3J_{10/9} = 8.0$, $^4J_{10/8} = 1.8$ Hz, 1H, **10-H**), 8.09 (dd, $^4J_{7'/5'} = 1.5$, $^5J_{7'/4'} = 0.7$ Hz, 1H, **7'-H**), 8.04 (d, $^3J_{2'/NH'}$ = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 7.73 (dd, 1H, $^4J_{4/2} = 1.5$, $^5J_{4/1} = 0.7$ Hz, **4-H**), 7.70 (dd, $^3J_{7/8} = 8.3$, $^4J_{7/9} = 1.7$ Hz, 1H, **7-H**), 7.58 (dd, $^3J_{2/1} = 8.0$, $^4J_{2/4} = 1.5$ Hz, 1H, **2-H**), 7.43 („sept“, $^3J_{9/10} = 8.0$, $^3J_{9/8} = 6.6$, $^4J_{9/7} = 1.7$ Hz, 1H, **9-H**), 7.41 („sept“, $^3J_{8/7} = 8.3$, $^3J_{8/9} = 6.6$, $^4J_{8/10} = 1.8$ Hz, 1H, **8-H**), 7.30 (dd, $^3J_{5'/4'} = 8.3$, $^4J_{5'/7'} = 1.5$ Hz, 1H, **5'-H**), 7.13 (d_{br}, $^3J_{4'/5'} = 8.3$ Hz, $^5J_{4'/7'}$, 1H, **4'-H**).

(5) 6-(5-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-2-carboxylic acid

Summenformel $C_{26}H_{16}N_2O_4$

Molgewicht 420.42 g/mol

Farbe und Gestalt weißes Pulver
violett-blaue Fluoreszenz
einer Lösung bei $\lambda = 254 \text{ nm}$



Darstellung

Phthaldialdehyd (1.00 mmol, 138.0 mg) und Indole-5-carboxylic acid (2.00 mmol, 325.6 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 25.0 ml Eisessig für 27.0 h bei 102 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orange-farbene, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Essigsäure/Ethylacetat/Cyclohexan 17:17:66 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute 8.86 % (Konstitutionsisomer Typ B)

Reinheit 99.348 % (t_R 13.095 min; Gradient)

Schmelzbereich > 350 °C

hR_f -Wert 31.8 (Essigsäure/Ethylacetat/Cyclohexan 17:17:66)

HRMS/ESI m/z (%) = 419.1039 (100, $[C_{26}H_{15}N_2O_4]^+$ + 0.3586 ppm).

1H -NMR 400 MHz, DMSO- d_6 [δ in ppm]:

11.76 (s_{br}, $^3J_{NH/2'}$, 1H, **N'-H**), 10.64 (s, 1H, **N-H**), 8.83 (s_{br}, $^4J_{1/3}$, 1H, **1-H**), 8.76 (s, 1H, **11-H**), 8.14 (d_{br}, $^3J_{10/9} = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J_{10/8}$, 1H, **10-H**), 8.01 (dd, $^3J_{3/4} = 8.4$, $^4J_{3/1} = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, **3-H**), 7.80 (dd, $^3J_{6'/7'} = 8.5$, $^4J_{6'/4'} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, **6'-H**), 7.71 (d_{br}, $^3J_{7/8} = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J_{7/9}$, 1H, **7-H**), 7.71 (d, $^3J_{2'/NH'}$ = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.64 (d, $^4J_{4'/6'}$, 1H, **4'-H**), 7.53 (d, $^3J_{7'/6'}$ = 8.5 Hz, 1H, **7'-H**), 7.37 („sept“, $^3J_{9/10} = 8.2$, $^3J_{9/8} = 6.6$, $^4J_{9/7} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, **9-H**), 7.32 (d, $^3J_{4/3} = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, **4-H**), 7.37 („sept“, $^3J_{8/7} = 8.2$, $^3J_{8/9} = 6.6$, $^4J_{8/10} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, **8-H**).

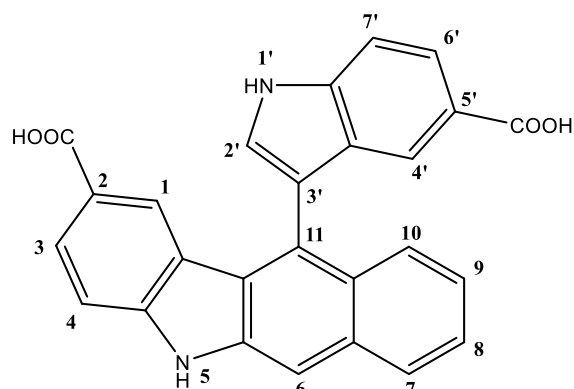
COO-H und COO'-H sind nicht zu sehen. Dafür ist der H₂O-Peak verbreitert.

(6) 11-(5-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-2-carboxylic acid

Summenformel $C_{26}H_{16}N_2O_4$

Molgewicht 420.42 g/mol

Farbe und Gestalt beiges Pulver
türkisblaue Fluoreszenz
einer Lösung bei $\lambda = 254$ nm



Darstellung
wie Verbindung (5)

Ausbeute 74.72 % (Konstitutionsisomer Typ A)

Reinheit 99.403 % (t_R 24.950 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 50:50)

Schmelzbereich 269.5 – 272.5 °C

hR_f-Wert 28.6 (Essigsäure/Ethylacetat/Cyclohexan 17:17:66)

HRMS/ESI m/z (%) = 419.1038 (100, $[C_{26}H_{15}N_2O_4]^-$ + 0.1125 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.94 (s_{br}, $^3J_{NH'/2'}$, 1H, **N'-H**), 11.68 (s, 1H, **N-H**), 8.08 (d_{br}, $^3J_{7/8} = 8.2$ Hz, $^4J_{7/9}$, 1H, **7-H**), 7.98 (s, 1H, **6-H**), 7.93 (dd, $^3J_{3/4} = 8.4$, $^4J_{3/1} = 1.7$ Hz, 1H, **3-H**), 6.71 (dd, $^3J_{6'/7'} = 8.4$, $^4J_{6'/4'} = 1.6$ Hz, 1H, **6'-H**), 7.74 (d, $^3J_{2'/NH'}$ = 2.4 Hz, 1H, **2'-H**), 7.67 (d_{br}, $^3J_{10/9} = 8.3$ Hz, $^4J_{10/8}$, 1H, **10-H**), 7.64 (d, $^3J_{7'/6'}$ = 8.4 Hz, 1H, **7'-H**), 7.64 (d, $^4J_{4'/6'}$ = 1.6 Hz, 1H, **4'-H**), 7.49 (d, $^4J_{1/3} = 1.7$ Hz, 1H, **1-H**), 7.47 („sept“, $^3J_{8/7} = 8.2$, $^3J_{8/9} = 6.6$, $^4J_{8/10} = 1.3$ Hz, 1H, **8-H**), 7.44 (d, $^3J_{4/3} = 8.4$ Hz, 1H, **4-H**), 7.17 („sept“, $^3J_{9/10} = 8.3$, $^3J_{9/8} = 6.6$, $^4J_{9/7} = 1.3$ Hz, 1H, **9-H**).

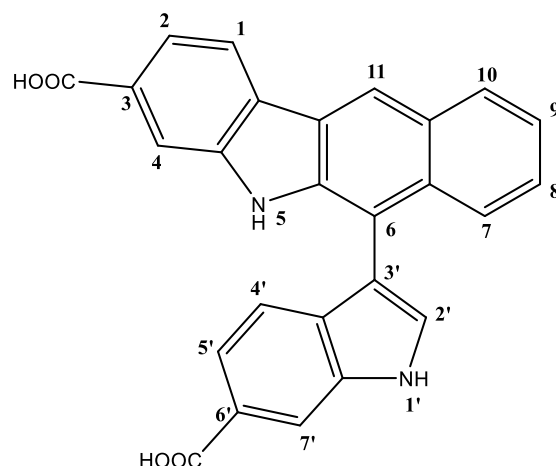
COO-H und COO'-H sind nicht zu sehen. Dafür ist der H₂O-Peak verbreitert.

(7) 6-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-3-carboxylic acid

Summenformel $C_{26}H_{16}N_2O_4$

Molgewicht 420.42 g/mol

Farbe und Gestalt gelbes Pulver
türkisblaue Fluoreszenz
einer Lösung bei $\lambda = 254 \text{ nm}$



Darstellung

Phthaldialdehyd (1.00 mmol, 138.3 mg) und Indole-6-carboxylic acid (1.98 mmol, 325.7 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 20.0 ml Eisessig für 26.5 h bei 104 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orange-rote, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Essigsäure/Ethylacetat/Cyclohexan 17:17:66 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute 20.76 % (Konstitutionsisomer Typ B)

Reinheit 96.145 % (t_R 13.848 min; Gradient)

Schmelzbereich Zersetzung ab 278.0 °C

hR_f -Wert 32.9 (Essigsäure/Ethylacetat/Cyclohexan 17:17:66)

HRMS/ESI m/z (%) = 419.1032 (100, $[C_{26}H_{15}N_2O_4]^-$ - 1.2087 ppm).

1H -NMR 400 MHz, DMSO- d_6 [δ in ppm]:

11.83 (s_{br}, $^3J_{NH'/2'}$, 1H, **N'-H**), 10.53 (s, 1H, **N-H**), 8.71 (s, 1H, **11-H**), 8.21 (s, 1H, **7'-H**), 8.18 (d, $^3J_{1/2} = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, **1-H**), 8.12 (d_{br}, $^3J_{10/9} = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J_{10/8}$, 1H, **10-H**), 7.98 (s, 1H, **4-H**), 7.83 (d, $^3J_{2'/NH'}$ = 2.3 Hz, 1H, **2'-H**), 7.77 (dd, $^3J_{2/1} = 8.0$, $^4J_{2/4} = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, **2-H**), 7.73 (d_{br}, $^3J_{7/8} = 8.5 \text{ Hz}$, $^4J_{7/9}$, 1H, **7-H**), 7.58 (dd, $^3J_{5'/4'} = 8.3$, $^4J_{5'/7'}$ = 1.5 Hz, 1H, **5'-H**), 7.35 („sept“, $^3J_{9/10} = 8.0$, $^3J_{9/8} = 6.5$, $^4J_{9/7} = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, **9-H**), 7.31 („sept“, $^3J_{8/7} = 8.5$, $^3J_{8/9} = 6.5$, $^4J_{8/10} = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, **8-H**), 6.98 (d, $^3J_{4'/5'}$ = 8.3 Hz, 1H, **4'-H**).

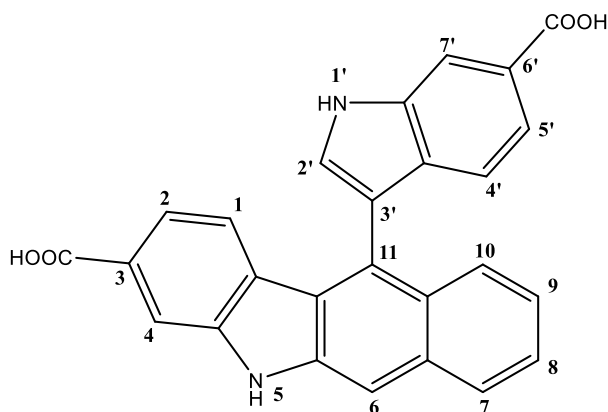
COO-H und COO'-H sind nicht zu sehen. Dafür ist der H₂O-Peak verbreitert.

(8) 11-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-3-carboxylic acid

Summenformel $C_{26}H_{16}N_2O_4$

Molgewicht 420.42 g/mol

Farbe und Gestalt gelbes Pulver
türkisblaue Fluoreszenz
einer Lösung bei $\lambda = 254$ nm



Darstellung
wie Verbindung (7)

Ausbeute 60.92 % (Konstitutionsisomer Typ A)

Reinheit 99.116 % (t_R 7.308 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 40:60)

Schmelzbereich Zersetzung ab 247.0 °C

hR_f -Wert 27.4 (Essigsäure/Ethylacetat/Cyclohexan 17:17:66)

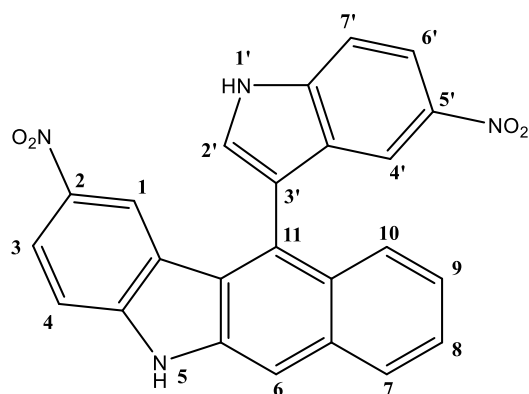
HRMS/ESI m/z (%) = 419.1038 (100, $[C_{26}H_{15}N_2O_4]^-$ + 0.2032 ppm).

1H -NMR 500 MHz, DMSO- d_6 [δ in ppm]:
11.96 (s_{br}, $^3J_{NH'/2'}$, 1H, **N'-H**), 11.44 (s, 1H, **N-H**), 8.27 (d, $^4J_{7'/5'}$ = 1.5 Hz, 1H, **7'-H**), 8.06 (d_{br}, $^3J_{7/8}$ = 8.3 Hz, $^4J_{7/9}$, 1H, **7-H**), 7.99 (d, $^4J_{4/2}$ = 1.4 Hz, 1H, **4-H**), 7.96 (s, 1H, **6-H**), 7.84 (d, $^3J_{2'/NH'}$ = 2.4 Hz, 1H, **2'-H**), 7.73 (d_{br}, $^3J_{10/9}$ = 8.7 Hz, $^4J_{10/8}$, 1H, **10-H**), 7.50 (dd, $^3J_{5'/4'}$ = 8.3, $^4J_{5'/7'}$ = 1.5 Hz, 1H, **5'-H**), 7.46 („sept“, $^3J_{8/7}$ = 8.3, $^3J_{8/9}$ = 6.8, $^4J_{8/10}$ = 1.3 Hz, 1H, **8-H**), 7.33 (dd, $^3J_{2/1}$ = 8.3, $^4J_{2/4}$ = 1.4 Hz, 1H, **2-H**), 7.23 („sept“, $^3J_{9/10}$ = 8.7, $^3J_{9/8}$ = 6.8, $^4J_{9/7}$ = 1.2 Hz, 1H, **9-H**), 6.90 (d, $^3J_{4'/5'}$ = 8.3 Hz, 1H, **4'-H**), 6.82 (d, $^3J_{1/2}$ = 8.3 Hz, 1H, **1-H**).

COO-H und COO'-H sind nicht zu sehen. Dafür ist der H₂O-Peak verbreitert.

(9) 2-Nitro-11-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole

Summenformel	C ₂₄ H ₁₄ N ₄ O ₄
Molgewicht	422.40 g/mol
Farbe und Gestalt	orange-farbenes Pulver



Darstellung

Phthaldialdehyd (1.00 mmol, 136.9 mg) und 5-Nitroindole (2.20 mmol, 363.7 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 139.0 h bei 103 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine rote, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 (v/v) + 1 % Essigsäure als Elutionsmittel.

Ausbeute	63.92 %	(Konstitutionsisomer Typ A)
Reinheit	99.830 %	(t _R 12.488 min; Gradient)
Schmelzbereich	Zersetzung ab 248.0 °C	
hR_f-Wert	38.5	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	m/z (%) = 421.0937 (100, [C ₂₄ H ₁₃ N ₄ O ₄] ⁺ - 1.2029 ppm).	

¹H-NMR

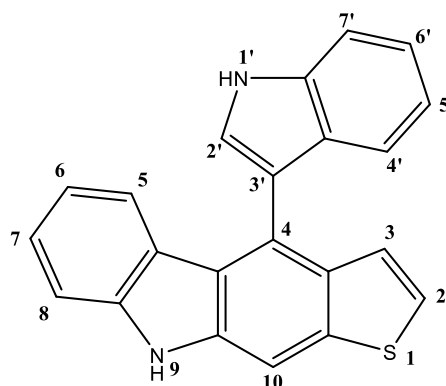
500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

12.49 (s_{br}, ³J_{NH'/2}, 1H, N'-H), 12.21 (s, 1H, N-H), 8.25 (dd, ³J_{3/4} = 8.9, ⁴J_{3/1} = 2.3 Hz, 1H, 3-H), 8.17 (d_{br}, ³J_{7/8} = 8.3 Hz, ⁴J_{7/9}, 1H, 7-H), 8.14 (s, 1H, 6-H), 8.12 (dd, ³J_{6'/7'} = 9.1, ⁴J_{6'/4'} = 2.3 Hz, 1H, 6'-H), 8.04 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.0 Hz, 1H, 2'-H), 7.88 (d, ³J_{7'/6'} = 9.1 Hz, 1H, 7'-H), 7.75 (d_{br}, ³J_{10/9} = 8.4 Hz, ⁴J_{10/8}, 1H, 10-H), 7.73 (d, ⁴J_{4'/6'} = 2.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.68 (d, ⁴J_{1/3} = 2.3 Hz, 1H, 1-H), 7.58 (d, ³J_{4/3} = 8.9 Hz, 1H, 4-H), 7.55 („sept“, ³J_{8/7} = 8.3, ³J_{8/9} = 6.3, ⁴J_{8/10} = 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.35 („sept“, ³J_{9/10} = 8.4, ³J_{9/8} = 6.9, ⁴J_{9/7} = 1.3 Hz, 1H, 9-H).

2. Verbindungen mit Thienocarbazol-Grundkörper (10 – 44)

(10) 4-(1H-Indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ S
Molgewicht	338.43 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.00 mmol, 144.9 mg) und Indol (2.00 mmol, 236.5 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.5 ml Eisessig für 3.5 h bei 105 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine rotbraune, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 20:80 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	39.68 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	98.159 %	(t _R 12.939 min; Gradient)
Schmelzbereich	242.5 – 245.5 °C	
hR_f-Wert	40.9	(Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 353.0741 (100, [C ₂₂ H ₁₃ ON ₂ S] ⁻ – 0.6693 ppm).	

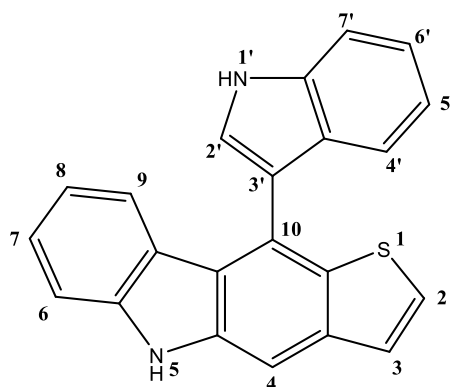
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.50 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.26 (s, 1H, **N-H**), 8.00 (s_{br}, ⁵J_{10/3}, 1H, **10-H**), 7.64 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.4 Hz, 1H, **2'-H**), 7.57 (d_{br}, ³J_{7'/6'} = 8.2 Hz, ⁴J_{7'/5'}, 1H, **7'-H**), 7.41 (d_{br}, ³J_{8/7} = 8.1 Hz, ⁴J_{8/6}, 1H, **8-H**), 7.40 (d, ³J_{2/3} = 5.7 Hz, 1H, **2-H**), 7.24 („sept“, ³J_{7/8} = 8.1, ³J_{7/6} = 7.1, ⁴J_{7/5} = 1.1 Hz, 1H, **7-H**), 7.16 („sept“, ³J_{6'/7'} = 8.2, ³J_{6'/5'} = 6.8, ⁴J_{6'/4'} = 1.1 Hz, 1H, **6'-H**), 7.10 (d_{br}, ³J_{3/2} = 5.7 Hz, ⁵J_{3/10}, 1H, **3-H**), 7.02 (d_{br}, ³J_{5/6} = 8.0 Hz, ⁴J_{5/7}, 1H, **5-H**), 6.97 (d_{br}, ³J_{4'/5'} = 7.9 Hz, ⁴J_{4'/6'}, 1H, **4'-H**), 6.90 („sept“, ³J_{5'/4'} = 7.9, ³J_{5'/6'} = 6.8, ⁴J_{5'/7'} = 0.9 Hz, 1H, **5'-H**), 6.73 („sept“, ³J_{6/5} = 8.0, ³J_{6/7} = 7.1, ⁴J_{6/8} = 0.9 Hz, 1H, **6-H**).

(11) 10-(1H-Indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ S
Molgewicht	338.43 g/mol
Farbe und Gestalt	blassgelbes Pulver



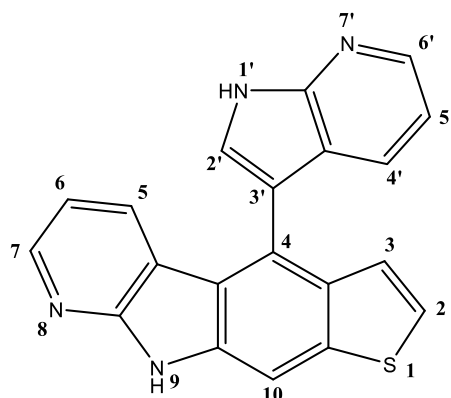
Darstellung

wie Verbindung (10)

Ausbeute	36.19 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	99.504 %	(t _R 12.571 min; Gradient)
Schmelzbereich	285.5 – 288.5 °C	
hR_f-Wert	36.9	(Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)
HRMS/ESI	m/z (%) = 353.0742 (100, [C ₂₂ H ₁₃ ON ₂ S] ⁻ - 0.3517 ppm), 339.0948 (94, [C ₂₂ H ₁₅ N ₂ S] ⁺ - 0.7680 ppm).	
¹H-NMR	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ [δ in ppm]: 11.54 (s _{br} , ³ J _{NH'/2'} , 1H, N'-H), 11.26 (s, 1H, N-H), 7.89 (s, 1H, 4-H), 7.73 (d, ³ J _{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.65 (d, ³ J _{2/3} = 5.5 Hz, 1H, 2-H), 7.58 (d _{br} , ³ J _{7'/6'} = 8.2 Hz, ⁴ J _{7'/5'} , 1H, 7'-H), 7.53 (d, ³ J _{3/2} = 5.5 Hz, 1H, 3-H), 7.42 (d _{br} , ³ J _{6/7} = 8.2 Hz, ⁵ J _{6/8} , 1H, 6-H), 7.25 („sept“, ³ J _{7/6} = 8.2, ³ J _{7/8} = 7.0, ⁴ J _{7/9} = 1.2 Hz, 1H, 7-H), 7.17 („sept“, ³ J _{6'/7'} = 8.2, ³ J _{6'/5'} = 7.0, ⁴ J _{6'/4'} = 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 6.97 (d _{br} , ³ J _{4'/5'} · ³ J _{9/8} = 8.0 Hz, ⁴ J _{4'/6'} / ⁴ J _{9/7} , 2H: 4'-H, 9-H), 6.90 („sept“, ³ J _{5'/6'} = 8.0, ³ J _{5'/4'} = 7.0, ⁴ J _{5'/7'} = 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.72 („sept“, ³ J _{8/9} = 8.0, ³ J _{8/7} = 7.0, ⁴ J _{8/6} = 0.9 Hz, 1H, 8-H).	

(12) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-9H-pyrido[2,3-b]thieno[3,2-f]indole

Summenformel	C ₂₀ H ₁₂ N ₄ S
Molgewicht	340.40 g/mol
Farbe und Gestalt	beiges Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.02 mmol, 147.0 mg) und 7-Azaindole (2.20 mmol, 265.6 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.5 ml Eisessig für 93.0 h bei 103 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine schwarzbraune, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 60:40 (v/v) + 1 % Essigsäure als Elutionsmittel.

Ausbeute	58.48 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	99.463 %	(<i>t_R</i> 7.954 min; Gradient) breit wegen Protonierbarkeit an 8-N
Schmelzbereich	Zersetzung ab 293.0 °C	
hR_f-Wert	25.0	(Ethylacetat/Cyclohexan 60:40 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 339.0712 (100, [C ₂₀ H ₁₁ N ₄ S] ⁻ + 0.5783 ppm).	

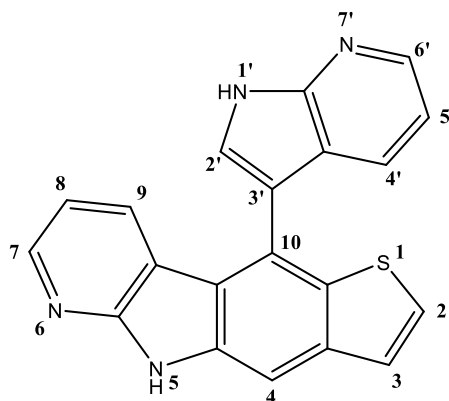
¹H-NMR

500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

12.16 (s, 1H, **N'-H**), 11.87 (s, 1H, **N-H**), 8.33 (dd, ³*J*_{6'/5'} = 4.6, ⁴*J*_{6'/4'} = 1.6 Hz, 1H, **6'-H**), 8.29 (dd, ³*J*_{7/6} = 4.8, ⁴*J*_{7/5} = 1.6 Hz, 1H, **7-H**), 8.05 (d, ⁵*J*_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, **10-H**), 7.87 (s, 1H, **2'-H**), 7.51 (d, ³*J*_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.39 (dd, ³*J*_{4'/5'} = 7.8, ⁴*J*_{4'/6'} = 1.6 Hz, 1H, **4'-H**), 7.24 (dd, ³*J*_{5/6} = 7.8, ⁴*J*_{5/7} = 1.6 Hz, 1H, **5-H**), 7.18 (dd, ³*J*_{3/2} = 5.6, ⁵*J*_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**), 7.01 (dd, ³*J*_{5'/4'} = 7.8, ³*J*_{5'/6'} = 4.6 Hz, 1H, **5'-H**), 6.85 (dd, ³*J*_{6/5} = 7.8, ³*J*_{6/7} = 4.8 Hz, 1H, **6-H**).

(13) 10-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5H-pyrido[2,3-b]thieno[2,3-f]indole

Summenformel	C ₂₀ H ₁₂ N ₄ S
Molgewicht	340.40 g/mol
Farbe und Gestalt	grünes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (12)

Ausbeute	18.37 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	95.721 %	(t _R 7.783 min; Gradient) breit wegen Protonierbarkeit an 8-N
Schmelzbereich	Zersetzung ab 287.0 °C	
hR_f-Wert	18.8	(Ethylacetat/Cyclohexan 60:40 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	m/z (%) = 339.0705 (100, [C ₂₀ H ₁₁ N ₄ S] ⁻ - 1.3484 ppm).	

¹H-NMR

500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

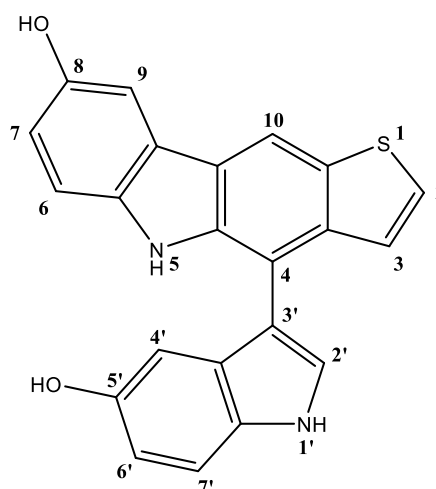
12.20 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, N'-H), 11.86 (s, 1H, N-H), 8.35 (dd, ³J_{6'/5'} = 4.6, ⁴J_{6'/4'} = 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 8.30 (dd, ³J_{7/8} = 4.9, ⁴J_{7/9} = 1.6 Hz, 1H, 7-H), 7.96 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.95 (s, 1H, 4-H), 7.75 (d, ³J_{2/3} = 5.5 Hz, 1H, 2-H), 7.60 (d, ³J_{3/2} = 5.5 Hz, 1H, 3-H), 7.42 (dd, ³J_{4'/5'} = 7.9, ⁴J_{4'/6'} = 1.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.24 (dd, ³J_{9/8} = 8.0, ⁴J_{9/7} = 1.6 Hz, 1H, 9-H), 7.02 (dd, ³J_{5'/6'} = 7.9, ³J_{5'/4'} = 4.6 Hz, 1H, 5'-H), 6.86 (dd, ³J_{8/9} = 8.0, ³J_{8/7} = 4.9 Hz, 1H, 8-H).

(14) 4-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazol-8-ol

Summenformel $C_{22}H_{14}N_2O_2S$

Molgewicht 370.43 g/mol

Farbe und Gestalt graues Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.00 mmol, 144.3 mg) und 5-Hydroxyindol (2.00 mmol, 236.5 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 3.25 h bei 87 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine rotbraune, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute 25.84 % (Konstitutionsisomer B-invers)

Reinheit 99.565 % (t_R 12.493 min; Gradient)

Schmelzbereich Zersetzung ab 238.0 °C

hR_f-Wert 46.7 (Ethylacetat/Cyclohexan 67:33 + 1 % Essigsäure)

HRMS/ESI m/z (%) = 370.0765 (100, $[C_{22}H_{14}O_2N_2S]^+$ - 1.4623 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.23 (d, $^3J_{NH'/2'} = 2.5$ Hz, 1H, **N'-H**), 10.19 (s, 1H, **N-H**), 8.89 (s, 1H, **O-H**), 8.58 (s, 1H, **O'-H**), 8.55 (s_{br}, $^5J_{10/3}$, 1H, **10-H**), 7.59 (d, $^3J_{2'/NH'} = 2.5$ Hz, 1H, **2'-H**), 7.59 (d, $^3J_{2/3} = 5.6$ Hz, 1H, **2-H**), 7.51 (d, $^3J_{9/7} = 2.2$ Hz, 1H, **9-H**), 7.33 (d, $^3J_{7'/6'} = 8.6$ Hz, 1H, **7'-H**), 7.25 (d, $^3J_{6/7} = 8.5$ Hz, 1H, **6-H**), 7.18 (dd, $^3J_{3/2} = 5.6$, $^5J_{3/10} = 0.8$ Hz, 1H, **3-H**), 6.86 (dd, $^3J_{7/6} = 8.5$, $^4J_{7/9} = 2.2$ Hz, 1H, **7-H**), 6.68 (dd, $^3J_{6'/7'} = 8.6$, $^4J_{6'/4'} = 2.3$ Hz, 1H, **6'-H**), 6.52 (d, $^4J_{4'/6'} = 2.3$ Hz, 1H, **4'-H**).

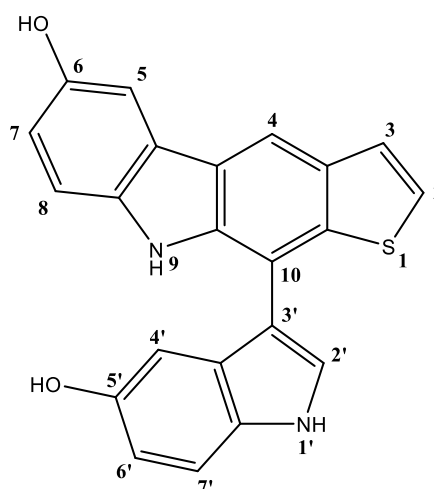
(15) 10-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-6-ol

Summenformel C₂₂H₁₄N₂O₂S

Molgewicht 370.43 g/mol

Farbe und Gestalt graues Pulver

Darstellung
wie Verbindung (14)



Ausbeute 20.04 % (Konstitutionsisomer B)

Reinheit 95.625 % (t_R 12.197 min; Gradient)

Schmelzbereich Zersetzung ab 246.0 °C

hR_f-Wert 46.0 (Ethylacetat/Cyclohexan 67:33 + 1 % Essigsäure)

HRMS/ESI m/z (%) = 370.0766 (100, [C₂₂H₁₄O₂N₂S]⁻ - 1.1557 ppm).

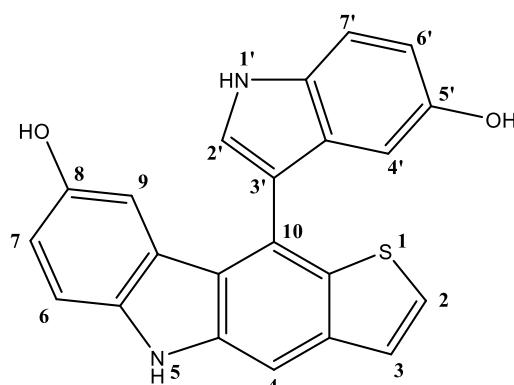
¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.25 (d, ³J_{NH'/2'} = 2.6 Hz, 1H, **N'-H**), 10.18 (s, 1H, **N-H**), 8.90 (s, 1H, **O-H**),
8.60 (s, 1H, **O'-H**), 8.43 (s, 1H, **4-H**), 7.64 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**),
7.51 (d, ³J_{3/2} = 5.5 Hz, 1H, **3-H**), 7.51 (d, ⁴J_{5/7} = 2.0 Hz, 1H, **5-H**), 7.45 (d, ³J_{2/3}
= 5.5 Hz, 1H, **2-H**), 7.34 (d, ³J_{7'/6'} = 8.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.26 (d, ³J_{8/7} = 8.5 Hz,
1H, **8-H**), 6.86 (dd, ³J_{7/8} = 8.6 Hz, ⁴J_{7/5} = 2.0 Hz, 1H, **7-H**), 6.69 (dd, ³J_{6'/7'} =
8.7, ⁴J_{6'/4'} = 2.3 Hz, 1H, **6'-H**), 6.57 (d, ⁴J_{4'/6'} = 2.3 Hz, 1H, **4'-H**).

(16) 10-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazol-8-ol

Summenformel C₂₂H₁₄N₂O₂S

Molgewicht 370.43 g/mol

Farbe und Gestalt beiges Pulver



Darstellung

wie Verbindung (14)

Ausbeute 20.65 % (Konstitutionsisomer A-invers)

Reinheit 97.852 % (t_R 10.373 min; Gradient)

Schmelzbereich Zersetzung ab 235.0 °C

hR_f-Wert 44.0 (Ethylacetat/Cyclohexan 67:33 + 1 % Essigsäure)

HRMS/ESI m/z (%) = 393.0665 (100, [C₂₂H₁₄O₂N₂NaS]⁺ - 0.8385 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

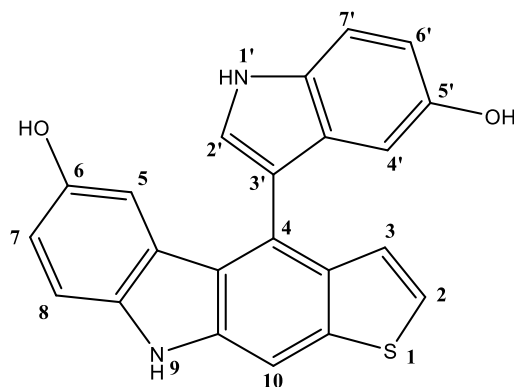
11.20 (d, ³J_{NH/2'} = 2.6 Hz, 1H, **N'-H**), 10.86 (s, 1H, **N-H**), 8.53 (s, 1H, **O-H**), 8.47 (s, 1H, **O'-H**), 7.79 (d, 1H, **4-H**), 7.60 (d, ³J_{2/3} = 5.5 Hz, 1H, **2-H**), 7.55 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 7.48 (dd, ³J_{3/2} = 5.5 Hz, 1H, **3-H**), 7.35 (d, ³J_{7'/6'} = 8.6 Hz, 1H, **7'-H**), 7.21 (d, ³J_{6/7} = 8.5 Hz, 1H, **6-H**), 6.78 (dd, ³J_{7/6} = 8.5, ⁴J_{7/9} = 2.3 Hz, 1H, **7-H**), 6.67 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.6, ⁴J_{6'/4'} = 2.2 Hz, 1H, **6'-H**), 6.53 (d, ⁴J_{9/7} = 2.3 Hz, 1H, **9-H**), 6.33 (d, ⁴J_{4'/6'} = 2.2 Hz, 1H, **4'-H**).

(17) 4-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-6-ol

Summenformel $C_{22}H_{14}N_2O_2S$

Molgewicht 370.43 g/mol

Farbe und Gestalt beiges Pulver



Darstellung

wie Verbindung (14)

Ausbeute 25.22 % (Konstitutionsisomer A)

Reinheit 95.783 % (t_R 10.154 min; Gradient)

Schmelzbereich Zersetzung ab 226.0 °C

hR_f-Wert 43.3 (Ethylacetat/Cyclohexan 67:33 + 1 % Essigsäure)

HRMS/ESI m/z (%) = 370.0766 (100, $[C_{22}H_{14}O_2N_2S]^-$ - 1.2604 ppm), 369.0690 (78, $[C_{22}H_{13}O_2N_2S]^-$ - 0.6348 ppm).

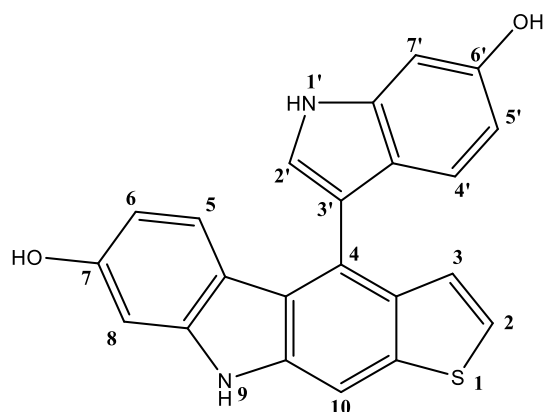
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.17 (d, $^3J_{NH/2'} = 2.5$ Hz, 1H, **N'-H**), 10.87 (s, 1H, **N-H**), 8.55 (s, 1H, **O-H**), 8.48 (s, 1H, **O'-H**), 7.89 (d, $^5J_{10/3} = 0.8$ Hz, 1H, **10-H**), 7.47 (d, $^3J_{2'/NH'} = 2.5$ Hz, 1H, **2'-H**), 7.35 (d, $^3J_{7'/6'} = 8.5$ Hz, 1H, **7'-H**), 7.34 (d, $^3J_{2/3} = 5.6$ Hz, 1H, **2-H**), 7.21 (d, $^3J_{8/7} = 8.6$ Hz, 1H, **8-H**), 7.02 (dd, $^3J_{3/2} = 5.6$, $^5J_{3/10} = 0.8$ Hz, 1H, **3-H**), 6.78 (dd, $^3J_{7/8} = 8.6$ Hz, $^4J_{7/5} = 2.4$ Hz, 1H, **7-H**), 6.67 (dd, $^3J_{6/7'} = 8.5$, $^4J_{6'/4'} = 2.4$ Hz, 1H, **6'-H**), 6.61 (d, $^4J_{5/7} = 2.4$ Hz, 1H, **5-H**), 6.33 (d, $^4J_{4'/6'} = 2.4$ Hz, 1H, **4'-H**).

(18) 4-(6-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-7-ol

Summenformel	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S
Molgewicht	370.43 g/mol
Farbe und Gestalt	graues Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.00 mmol, 144.7 mg) und 6-Hydroxyindol (2.50 mmol, 343.6 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 26.0 ml Eisessig für 3.25 h bei 108 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine schwarzviolette Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	61.22 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	97.496 %	(t _R 12.806 min; Gradient)
Schmelzbereich	188.0 – 191.0 °C	
hR_f-Wert	40.5	(Ethylacetat/Cyclohexan 67:33 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 370.0768 (100, [C ₂₂ H ₁₄ O ₂ N ₂ S] ⁻ - 0.7421 ppm).	

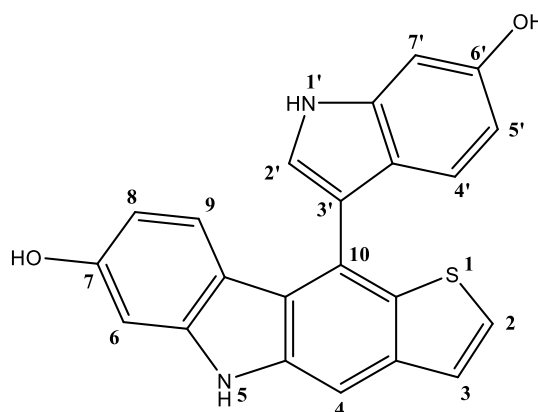
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.03 (d, ³J_{NH'/2'} = 2.3 Hz, 1H, **N'-H**), 10.94 (s, 1H, **N-H**), 9.30 (s, 1H, **O-H**), 8.97 (s, 1H, **O'-H**), 7.85 (d, ⁵J_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, **10-H**), 7.34 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.3 Hz, 1H, **2'-H**), 7.34 (d, ³J_{2/3} = 5.5 Hz, 1H, **2-H**), 7.09 (dd, ³J_{3/2} = 5.5, ⁵J_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**), 6.89 (d, ⁴J_{7'/5'} = 2.2 Hz, 1H, **7'-H**), 6.86 (d, ³J_{5/6} = 8.5 Hz, 1H, **5-H**), 6.75 (d, ⁴J_{8/6} = 2.2 Hz, 1H, **8-H**), 6.73 (d, ³J_{4'/5'} = 8.5 Hz, 1H, **4'-H**), 6.43 (dd, ³J_{5'/4'} = 8.5, ⁴J_{5'/7'} = 2.2 Hz, 1H, **5'-H**), 6.22 (dd, ³J_{6/5} = 8.5 Hz, ⁴J_{6/8} = 2.2 Hz, 1H, **6-H**).

(19) 10-(6-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazol-7-ol

Summenformel	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S
Molgewicht	370.43 g/mol
Farbe und Gestalt	graues Pulver



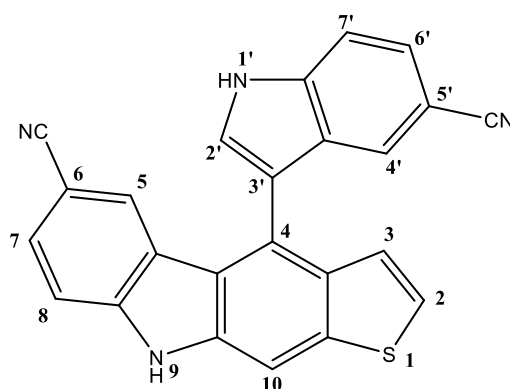
Darstellung
wie Verbindung (18)

Ausbeute	30.31 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	99.464 %	(t _R 12.497 min; Gradient)
Schmelzbereich	192.5 – 195.5 °C	
hR_f-Wert	36.5	(Ethylacetat/Cyclohexan 67:33 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 370.0767 (100, [C ₂₂ H ₁₄ O ₂ N ₂ S] ⁻ – 0.8988 ppm).	

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.07 (d, ³*J*_{NH'/2'} = 2.3 Hz, 1H, **N'-H**), 10.93 (s, 1H, **N-H**), 9.32 (s, 1H, **O-H**),
9.00 (s, 1H, **O'-H**), 7.74 (s, 1H, **4-H**), 7.55 (d, ³*J*_{2/3} = 5.5 Hz, 1H, **2-H**), 7.46
(dd, ³*J*_{3/2} = 5.5 Hz, 1H, **3-H**), 7.44 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.3 Hz, 1H, **2'-H**), 6.90 (d,
⁴*J*_{7'/5'} = 2.2 Hz, 1H, **7'-H**), 6.81 (d, ³*J*_{9/8} = 8.5 Hz, 1H, **9-H**), 6.75 (d, ⁴*J*_{6/8} = 2.2,
1H, **6-H**), 6.73 (d, ³*J*_{4'/5'} = 8.5 Hz, 1H, **4'-H**), 6.43 (dd, ³*J*_{5'/4'} = 8.5, ⁴*J*_{5'/7'} =
2.2 Hz, 1H, **5'-H**), 6.22 (dd, ³*J*_{8/9} = 8.5, ⁴*J*_{8/6} = 2.2 Hz, 1H, **8-H**).

(20) 4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole-6-carbonitrile

Summenformel	C ₂₄ H ₁₂ N ₄ S
Molgewicht	388.45 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-weißes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.00 mmol, 144.1 mg) und Indole-5-carbonitrile (2.00 mmol, 286.9 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 4.8 h bei 98 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orangefarbene, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	63.63 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	100.00 %	(<i>t_R</i> 1.358 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 80:20)
Schmelzbereich	205.5 – 208.5 °C	
<i>h</i>R_f-Wert	28.6	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 411.0670 (100, [C ₂₄ H ₁₂ N ₄ NaS] ⁺ – 1.1653 ppm).	

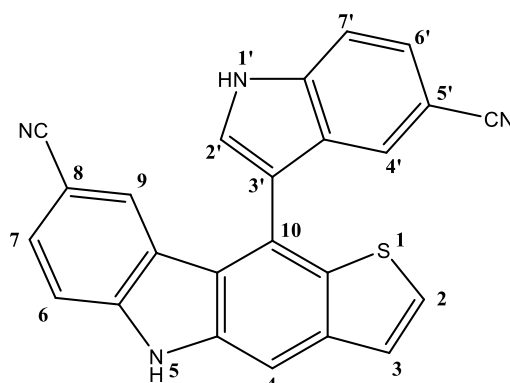
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

12.22 (s_{br}, ³*J*_{NH'/2'} = 2.5 Hz, 1H, **N'-H**), 12.00 (s, 1H, **N-H**), 8.20 (d, ⁵*J*_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, **10-H**), 8.00 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.4 Hz, 1H, **2'-H**), 7.80 (dd, ³*J*_{7'/6'} = 8.6, ⁵*J*_{7'/4'} = 0.6 Hz, 1H, **7'-H**), 7.67 (dd, ³*J*_{7/8} = 8.4, ⁴*J*_{7/5} = 1.6 Hz, 1H, **7-H**), 7.61 (dd, ³*J*_{8/7} = 8.4, ⁵*J*_{8/5} = 0.7 Hz, 1H, **8-H**), 7.57 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.6, ⁴*J*_{6'/4'} = 1.5 Hz, 1H, **6'-H**), 7.56 (d, ³*J*_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.41 (t, ⁴*J*_{5/7} = 1.6, ⁵*J*_{5/8} = 0.7 Hz, 1H, **5-H**), 7.17 (t, ⁴*J*_{4'/6'} = 1.5, ⁵*J*_{4'/7'} = 0.6 Hz, 1H, **4'-H**), 7.11 (dd, ³*J*_{3/2} = 5.6, ⁵*J*_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**).

(21) 10-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole-8-carbonitrile

Summenformel	C ₂₄ H ₁₂ N ₄ S
Molgewicht	388.45 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-gelbes Pulver



Darstellung
wie Verbindung (20)

Ausbeute 10.74 % (Konstitutionsisomer A-invers)

Reinheit 99.236 % (t_R 13.225 min; Gradient)

Schmelzbereich 314.0 – 317.0 °C

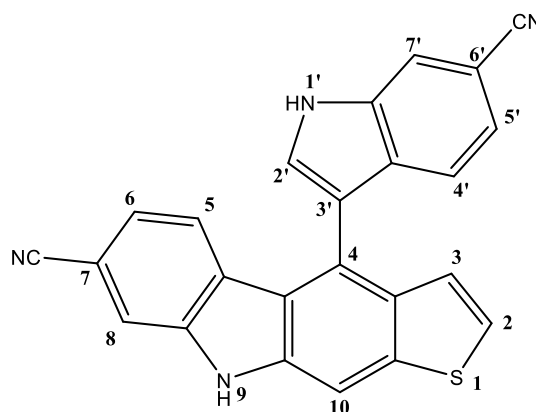
hR_f-Wert 22.6 (Ethylacetat/Cyclohexan 50:50)

HRMS/ESI m/z (%) = 411.0670 (100, [C₂₄H₁₂N₄NaS]⁺ – 1.2338 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, Aceton-d₆ [δ in ppm]:
11.40 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, N'-H), 11.03 (s, 1H, N-H), 8.12 (s, 1H, 4-H), 8.06 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.90 (dd, ³J_{7'/6'} = 8.5, ⁵J_{7'/4'} = 0.8 Hz, 1H, 7'-H), 7.71 (d, ³J_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, 2-H), 7.68 (dd, ³J_{6/7} = 8.5, ⁵J_{6/9} = 0.8 Hz, 1H, 6-H), 7.64 (dd, ³J_{7/6} = 8.5, ⁴J_{7/9} = 1.6 Hz, 1H, 7-H), 7.60 (d, ³J_{3/2} = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.59 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.5, ⁴J_{6'/4'} = 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.56 (dd, ⁴J_{4'/6'} = 1.6, ⁵J_{4'/7'} = 0.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.39 (dd, ⁴J_{9/7} = 1.6, ⁵J_{9/6} = 0.8 Hz, 1H, 9-H).

(22) 4-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole-7-carbonitrile

Summenformel	C ₂₄ H ₁₂ N ₄ S
Molgewicht	388.45 g/mol
Farbe und Gestalt	blassgelbes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.00 mmol, 145.0 mg) und Indole-6-carbonitrile (2.01 mmol, 291.0 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 4.5 h bei 103 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orangefarbene, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 33:67 (v/v) und 1 % Essigsäure-Zusatz als Elutionsmittel.

Ausbeute	75.56 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	95.961 %	(t _R 14.132 min; Gradient)
Schmelzbereich	198.0 – 201.0 °C	
hR_f-Wert	42.1	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 411.0672 (100, [C ₂₄ H ₁₂ N ₄ NaS] ⁺ – 0.6071 ppm).	

¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

12.19 (d, ³*J*_{NH/2'} = 2.6 Hz, 1H, **N²-H**), 11.81 (s, 1H, **N-H**), 8.18 (d, ⁵*J*_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, **10-H**), 8.10 (dd, ⁴*J*_{7'/5'} = 1.5, ⁵*J*_{7'/4'} = 0.7 Hz, 1H, **7'-H**), 8.04 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 7.91 (dd, ⁴*J*_{8/6} = 1.5, ⁵*J*_{8/5} = 0.7 Hz, 1H, **8-H**), 7.52 (d, ³*J*_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.25 (dd, ³*J*_{5'/4'} = 8.3, ⁴*J*_{5'/7'} = 1.5 Hz, 1H, **5'-H**), 7.17 (dd, ³*J*_{6/5} = 8.2, ⁴*J*_{6/8} = 1.5 Hz, 1H, **6-H**), 7.09 (dd, ³*J*_{3/2} = 5.6, ⁵*J*_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**), 7.08 (d_{br}, ³*J*_{4'/5'} = 8.3 Hz, ⁵*J*_{4'/7'}, 1H, **4'-H**), 6.99 (d_{br}, ³*J*_{5/6} = 8.2 Hz, ⁵*J*_{5/8}, 1H, **5-H**).

¹³C-NMR

101 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

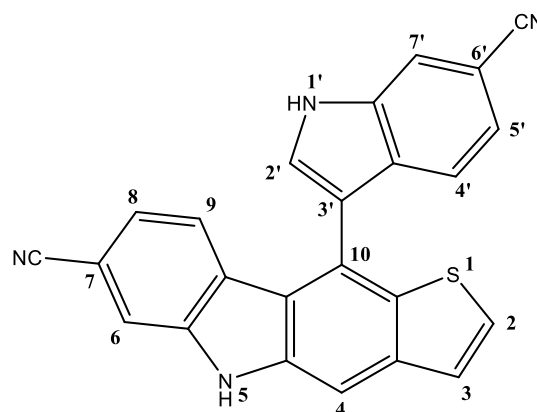
140.7 (**8a-C**), 140.4 (**9a-C**), 140.0 (**10a-C**), 135.6 (**3'-C**), 134.8 (**3a-C**), 129.9 (**2'-C**), 129.9 (**7a'-C**), 126.3 (**4b-C**), 124.8 (**2-C**), 124.2 (**4-C**), 123.5 (**3-C**), 122.6 (**5-C**), 122.6 (**5'-C**), 121.5 (**6-C**), 120.9 (**N'-C**), 120.8 (**4'-C**), 120.4 (**N-C**), 120.2 (**4a-C**), 117.7 (**7'-C**), 114.9 (**8-C**), 113.2 (**3a'-C**), 107.4 (**7-C**), 103.6 (**10-C**), 103.6 (**6'-C**).

(23) 10-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole-7-carbonitrile

Summenformel C₂₄H₁₂N₄S

Molgewicht 388.45 g/mol

Farbe und Gestalt gelbes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (22)

Ausbeute 16.09 % (Konstitutionsisomer A-invers)

Reinheit 99.584 % (t_R 12.573 min; Gradient)

Schmelzbereich 212.0 – 215.0 °C

hR_f-Wert 39.5 (Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)

HRMS/ESI m/z (%) = 411.0672 (100, [C₂₄H₁₂N₄NaS]⁺ – 0.6747 ppm).

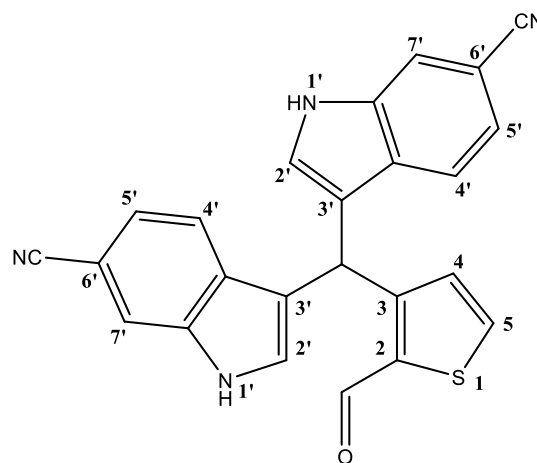
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

12.23 (d, ³J_{NH'2'} = 2.6 Hz, 1H, **N'-H**), 11.81 (s, 1H, **N-H**), 8.13 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 8.11 (dd, ⁴J_{7'5'} = 1.5, ⁵J_{7'4'} = 0.8 Hz, 1H, **7'-H**), 8.04 (s, 1H, **4-H**), 7.91 (d, ⁴J_{6/8} = 1.5, ⁵J_{6/9} = 0.8 Hz, 1H, **6-H**), 7.78 (d, ³J_{2/3} = 5.5 Hz, 1H, **2-H**), 7.61 (d, ³J_{3/2} = 5.5 Hz, 1H, **3-H**), 7.26 (dd, ³J_{5'4'} = 8.3, ⁴J_{5'7'} = 1.5 Hz, 1H, **5'-H**), 7.18 (dd, ³J_{8/9} = 8.2, ⁴J_{8/6} = 1.5 Hz, 1H, **8-H**), 7.09 (d_{br}, ³J_{4'5'} = 8.3 Hz, ⁵J_{4'7'}, 1H, **4'-H**), 6.98 (d_{br}, ³J_{9/8} = 8.2 Hz, ⁵J_{9/6}, 1H, **9-H**).

(24) 3,3'-((2-Formylthiophen-3-yl)methylene)bis(1H-indole-6-carbonitrile)

Summenformel	C ₂₄ H ₁₄ N ₄ OS
Molgewicht	406.46 g/mol
Farbe und Gestalt	orangefarbenes Pulver



Darstellung
wie Verbindung (22)

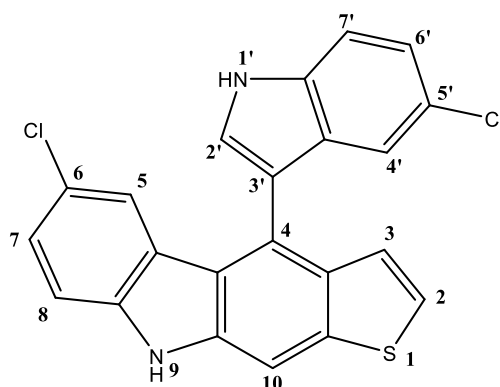
Ausbeute	2.47 %	(Zwischenprodukt ZA-2 zu A)
¹H-NMR-Wert	26.3	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)

ESI(-)-MS m/z (%) = 405.31 (100, [M - H]⁻); 406.31 (26, [M - H]⁻).

¹H-NMR 500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.55 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 2H, **N'-H**), 10.29 (d, ⁵J_{CHO/4} = 1.1 Hz, 1H, **Ald-H**), 7.95 (dd, ³J_{4/5} = 5.1, ⁵J_{CHO/4} = 1.1 Hz, 1H, **4-H**), 7.86 (d, ⁴J_{7'/5'} = 1.5 Hz, 2H, **7'-H**), 7.44 (d, ³J_{4'/5'} = 8.3 Hz, 2H, **4'-H**), 7.27 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 2H, **2'-H**), 7.23 (dd, ³J_{5'/4'} = 8.3, ⁴J_{5'/7'} = 1.5 Hz, 2H, **5'-H**), 7.08 (d, ³J_{5/4} = 5.1 Hz, 1H, **5-H**), 6.77 (s, 1H, **Me-H**).

(25) 6-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ S
Molgewicht	407.31 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-weißes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.00 mmol, 144.4 mg) und 5-Chlorindol (2.01 mmol, 307.5 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 3.0 h bei 109 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orangefarbene, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	73.55 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	98.572 %	(t _R 13.173 min; Gradient)
Schmelzbereich	229.5 – 232.5 °C	
hR_f-Wert	23.0	(Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 405.0030 (100, [C ₂₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ S] ⁻ + 1.0368 ppm).	

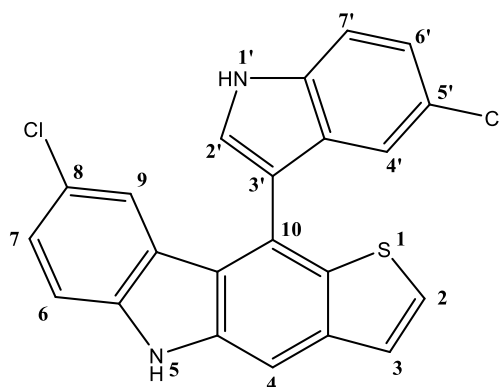
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.79 (s_{br}, ³*J*_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.49 (s, 1H, **N-H**), 8.08 (s_{br}, ⁵*J*_{10/3}, 1H, **10-H**), 7.79 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.62 (d, ³*J*_{7'/6'} = 8.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.47 (d, ³*J*_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.46 (d, ³*J*_{8/7} = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 7.29 (dd, ³*J*_{7/8} = 8.6, ⁴*J*_{7/5} = 2.2 Hz, 1H, **7-H**), 7.20 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.7, ⁴*J*_{6'/4'} = 2.1 Hz, 1H, **6'-H**), 7.07 (dd, ³*J*_{3/2} = 5.6, ⁵*J*_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**), 6.92 (d, ⁴*J*_{5/7} = 2.2 Hz, 1H, **5-H**), 6.90 (d, ⁴*J*_{4'/6'} = 2.1 Hz, 1H, **4'-H**).

(26) 8-Chloro-10-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ S
Molgewicht	407.31 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-weißes Pulver



Darstellung
wie Verbindung (25)

Ausbeute 13.58 % (Konstitutionsisomer A-invers)

Reinheit 98.661 % (t_R 12.910 min; Gradient)

Schmelzbereich 266.0 – 269.0 °C

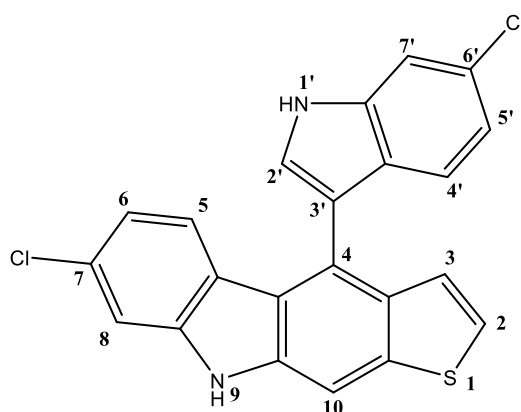
hR_f-Wert 18.9 (Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)

HRMS/ESI *m/z* (%) = 405.0020 (100, [C₂₂H₁₁Cl₂N₂S]⁻ – 1.2928 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.83 (s_{br}, ³*J*_{NH'/2}, 1H, **N'-H**), 11.50 (s, 1H, **N-H**), 7.95 (s, 1H, **4-H**), 7.87 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.71 (d, ³*J*_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 8.14 (d, ³*J*_{7'/6'} = 8.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.57 (d, ³*J*_{3/2} = 5.6 Hz, 1H, **3-H**), 7.46 (d, ³*J*_{6/7} = 8.6 Hz, 1H, **6-H**), 7.30 (dd, ³*J*_{7/6} = 8.6, ⁴*J*_{7/9} = 2.1 Hz, 1H, **7-H**), 7.21 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.7, ⁴*J*_{6'/4'} = 2.1 Hz, 1H, **6'-H**), 6.92 (d, ⁴*J*_{9/7} = 2.1 Hz, 1H, **9-H**), 6.90 (d, ⁴*J*_{4'/6'} = 2.1 Hz, 1H, **4'-H**).

(27) 7-Chloro-4-(6-chloro-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ S
Molgewicht	407.31 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (0.97 mmol, 140.0 mg) und 6-Chloroindole (1.98 mmol, 303.2 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 17.0 ml Eisessig für 3.5 h bei 96 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orangefarbene, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 20:80 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	48.47 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	97.776 %	(t _R 12.952 min; Gradient)
Schmelzbereich	249.5 – 252.5 °C	
h_{Rf}-Wert	31.9	(Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 420.9964 (100, [C ₂₂ H ₁₁ OCl ₂ N ₂ S] ⁻ + 0.1542 ppm), 406.0094 (27, [C ₂₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ S] ⁻ + 0.2850 ppm).	

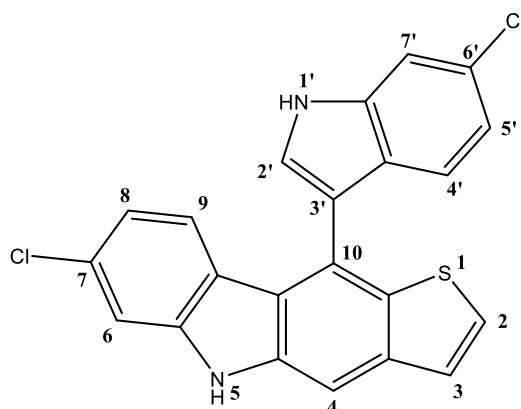
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.68 (d, ³*J*_{NH'/2'} = 2.5 Hz, 1H, **N'-H**), 11.45 (s, 1H, **N-H**), 8.06 (d, ⁵*J*_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, **10-H**), 7.72 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.61 („t“, ⁴*J*_{7'/5'} = 1.2 Hz, 1H, **7'-H**), 7.46 (d, ⁴*J*_{8/6} = 1.9 Hz, 1H, **8-H**), 7.45 (d, ³*J*_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.10 (dd, ³*J*_{3/2} = 5.6, ⁵*J*_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**), 6.94 – 6.91 (m, 2H: **4'-H**, **5'-H**), 6.91 (d, ³*J*_{5/6} = 8.4 Hz, 1H, **5-H**), 6.81 (dd, ³*J*_{6/5} = 8.4, ⁴*J*_{6/8} = 1.9 Hz, 1H, **6-H**).

(28) 7-Chloro-10-(6-chloro-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ S
Molgewicht	407.31 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



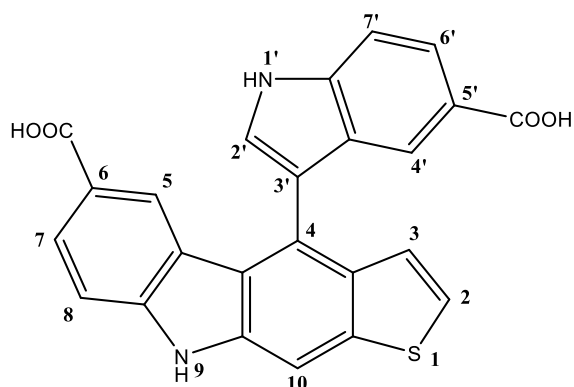
Darstellung

wie Verbindung (27)

Ausbeute	37.26 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	99.112 %	(<i>t_R</i> 1.467 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 80:20)
Schmelzbereich	179.0 – 182.0 °C	
<i>h</i>R_f-Wert	27.8	(Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 420.9965 (100, [C ₂₂ H ₁₁ OCl ₂ N ₂ S] ⁺ + 0.4235 ppm), 406.0095 (49, [C ₂₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ S] ⁺ + 0.4299 ppm).	
¹H-NMR	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ [δ in ppm]: 11.72 (s _{br} , ³ <i>J</i> _{NH'/2'} , 1H, N'-H), 11.46 (s, 1H, N-H), 7.94 (s, 1H, 4-H), 7.81 (d, ³ <i>J</i> _{2'/NH'} = 2.3 Hz, 1H, 2'-H), 7.69 (d, ³ <i>J</i> _{2/3} = 5.5 Hz, 1H, 2-H), 7.62 (t, ⁴ <i>J</i> _{7'/5'} = 1.2 Hz, 1H, 7'-H), 7.55 (d, ³ <i>J</i> _{3/2} = 5.5 Hz, 1H, 3-H), 7.46 (d _{br} , ⁴ <i>J</i> _{6/8} = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 6.94 – 6.92 (m, 2H: 4'-H , 5'-H), 6.89 (d, ³ <i>J</i> _{9/8} = 8.5 Hz, 1H, 9-H), 6.81 (dd, ³ <i>J</i> _{8/9} = 8.5, ⁴ <i>J</i> _{8/6} = 2.0 Hz, 1H, 8-H).	

(29) 4-(5-Carboxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole-6-carboxylic acid

Summenformel	C ₂₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ S
Molgewicht	426.45 g/mol
Farbe und Gestalt	weiß-gelbes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.01 mmol, 145.8 mg) und Indole-5-carboxylic acid (2.00 mmol, 325.8 mg) wurden nach AAV2.b unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 27.0 h bei 103 °C erhitzt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 60:40 (v/v) + 1 % Essigsäure als Elutionsmittel.

Ausbeute	70.59 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	99.627 %	(t _R 12.500 min; Gradient)
Schmelzbereich	Zersetzung ab 202.0 °C	
hR_f-Wert	21.3	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	m/z (%) = 425.0610 (100, [C ₂₄ H ₁₃ O ₄ N ₂ S] ⁻) + 2.0310 ppm).	

¹H-NMR

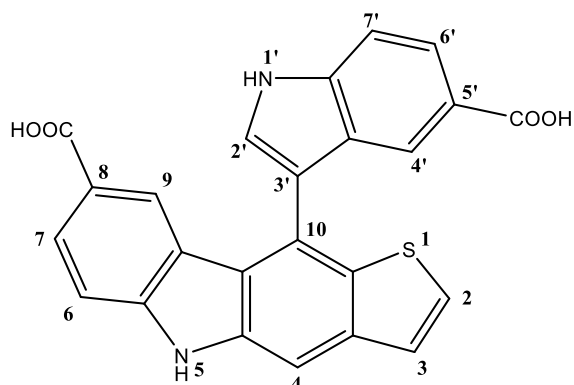
500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.88 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.71 (s, 1H, **N-H**), 8.10 (d, ⁵J_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, **10-H**), 7.90 (dd, ³J_{7/8} = 8.6, ⁴J_{7/5} = 1.6 Hz, 1H, **7-H**), 7.86 (d, ⁴J_{5/7} = 1.6 Hz, 1H, **5-H**), 7.79 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.6, ⁴J_{6'/4'} = 1.5 Hz, 1H, **6'-H**), 7.77 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.3 Hz, 1H, **2'-H**), 7.65 (d, ⁴J_{4'/6'} = 1.5 Hz, 1H, **4'-H**), 7.60 (d, ³J_{7'/6'} = 8.6 Hz, 1H, **7'-H**), 7.45 (d, ³J_{2/3} = 5.5 Hz, 1H, **2-H**), 7.44 (d, ³J_{8/7} = 8.5 Hz, 1H, **8-H**), 7.02 (dd, ³J_{3/2} = 5.5, ⁵J_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**).

COO-H und COO'-H sind nicht zu sehen. Dafür ist der H₂O-Peak verbreitert.

(30) 10-(5-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole-8-carboxylic acid

Summenformel	C ₂₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ S
Molgewicht	426.45 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-weißes Pulver



Darstellung
wie Verbindung (29)

Ausbeute	23.14 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	95.529 %	(t _R 12.226 min; Gradient)
Schmelzbereich	Zersetzung ab 193.0 °C	
hR_f-Wert	18.7	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	m/z (%) = 425.0596 (100, [C ₂₄ H ₁₃ O ₄ N ₂ S] ⁻ - 1.2141 ppm).	

¹H-NMR 500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.54 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.32 (s, 1H, **N-H**), 7.90 (d_{br}, ³J_{7/6} = 8.2 Hz, ⁴J_{7/9}, 1H, **7-H**), 7.88 (s, 1H, **4-H**), 7.87 (s_{br}, ⁴J_{9/7}, 1H, **9-H**), 7.78 (d_{br}, ³J_{6'/7'} = 8.5 Hz, ⁴J_{6'/4'}, 1H, **6'-H**), 7.64 (s_{br}, ⁴J_{4'/6'}, 1H, **4'-H**), 7.60 (d, ³J_{2/3} = 5.4 Hz, 1H, **2-H**), 7.60 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.3 Hz, 1H, **2'-H**), 7.52 (d, ³J_{3/2} = 5.4 Hz, 1H, **3-H**), 7.40 (d, ³J_{7'/6'} = 8.4 Hz, 1H, **7'-H**), 7.27 (d, ³J_{6/7} = 8.2 Hz, 1H, **6-H**).

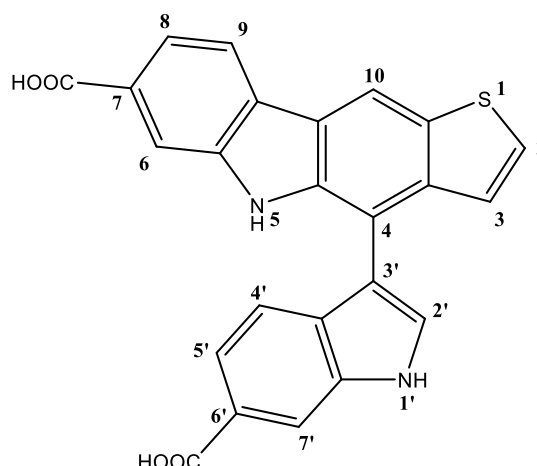
COO-H und COO'-H sind nicht zu sehen. Dafür ist der H₂O-Peak verbreitert.

(31) 4-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole-7-carboxylic acid

Summenformel $C_{24}H_{14}N_2O_4S$

Molgewicht 426.45 g/mol

Farbe und Gestalt gelbes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.00 mmol, 145.0 mg) und Indole-6-carboxylic acid (2.00 mmol, 328.9 mg) wurden nach AAV2.b unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 15.0 h bei 110 °C erhitzt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Essigsäure/Ethylacetat/Cyclohexan 17:17:66 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute 32.35 % (Konstitutionsisomer B-invers)

Reinheit 95.284 % (t_R 13.379 min; Gradient)

Schmelzbereich Zersetzung ab 298.0 °C

hR_f -Wert 24.7 (Essigsäure/Ethylacetat/Cyclohexan 17:17:66)

HRMS/ESI m/z (%) = 425.0599 (100, $[C_{24}H_{13}O_4N_2S]^-$ – 0.6006 ppm).

1H -NMR 500 MHz, DMSO- d_6 [δ in ppm]:

11.96 (s_{br}, $^3J_{NH'/2}$, 1H, **N'-H**), 10.81 (s, 1H, **N-H**), 8.77 (s_{br}, $^5J_{10/3}$, 1H, **10-H**), 8.21 (d, $^3J_{9/8}$ = 8.1 Hz, 1H, **9-H**), 8.21 (s_{br}, $^4J_{7'/5'}$, 1H, **7'-H**), 8.04 (s_{br}, $^4J_{6/8}$, 1H, **6-H**), 7.96 (d, $^3J_{2'/NH'}$ = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.76 (dd, $^3J_{8/9}$ = 8.1, $^4J_{8/6}$ = 1.5 Hz, 1H, **8-H**), 7.68 (d, $^3J_{2/3}$ = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.64 (dd, $^3J_{5'/4'}$ = 8.4, $^4J_{5'/7'}$ = 1.6 Hz, 1H, **5'-H**), 7.21 (d, $^3J_{4'/5'}$ = 8.4 Hz, 1H, **4'-H**), 7.18 (dd, $^3J_{3/2}$ = 5.6, $^5J_{3/10}$ = 0.8 Hz, 1H, **3-H**).

COO-H und COO'-H sind nicht zu sehen. Dafür ist der H₂O-Peak verbreitert.

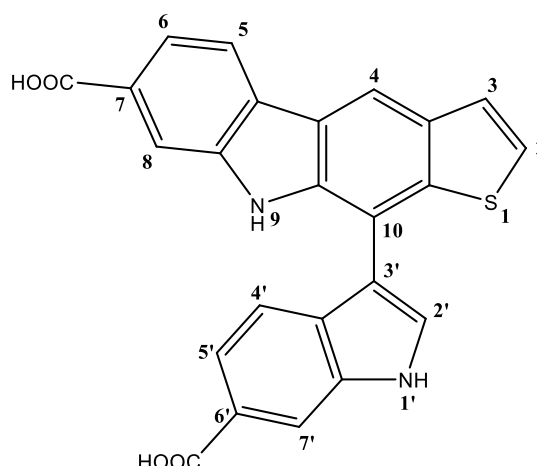
(32) 10-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole-7-carboxylic acid

Summenformel C₂₄H₁₄N₂O₄S

Molgewicht 426.45 g/mol

Farbe und Gestalt gelbes Pulver

Darstellung
wie Verbindung (31)



Ausbeute 19.44 % (Konstitutionsisomer B)

Reinheit 95.562 % (t_R 13.305 min; Gradient)

Schmelzbereich Zersetzung ab 211.0 °C

hR_f-Wert 21.2 (Essigsäure/Ethylacetat/Cyclohexan 17:17:66)

HRMS/ESI m/z (%) = 425.0602 (100, [C₂₄H₁₃O₄N₂S]⁻ + 0.0295 ppm).

¹H-NMR 500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.98 (s_{br}, ³J_{NH/2}, 1H, N'-H), 10.82 (s, 1H, N-H), 8.64 (s, 1H, 4-H), 8.21 (d, ³J_{5/6} = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 8.21 (s_{br}, ⁴J_{7/5'}, 1H, 7'-H), 8.05 (d, ⁴J_{8/6}, 1H, 8-H), 8.01 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.77 (dd, ³J_{6/5} = 8.1, ⁴J_{6/8} = 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.64 (dd, ³J_{5'/4'} = 8.5, ⁴J_{5'/7'} = 1.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.58 (d, ³J_{3/2} = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.53 (d, ³J_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, 2-H), 7.26 (d, ³J_{4'/5'} = 8.5 Hz, 1H, 4'-H).

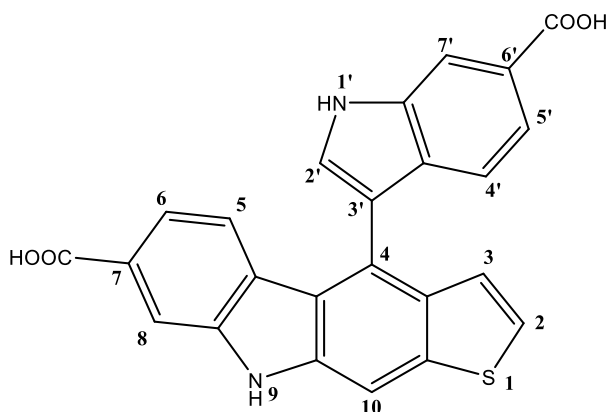
COO-H und COO'-H sind nicht zu sehen. Dafür ist der H₂O-Peak verbreitert.

(33) 4-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole-7-carboxylic acid

Summenformel C₂₄H₁₄N₂O₄S

Molgewicht 426.45 g/mol

Farbe und Gestalt gelbes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (31)

Ausbeute 31.07 % (Konstitutionsisomer A)

Reinheit 96.420 % (t_R 12.871 min; Gradient)

Schmelzbereich Zersetzung ab 230.0 °C

hR_f-Wert 18.2 (Essigsäure/Ethylacetat/Cyclohexan 17:17:66)

HRMS/ESI m/z (%) = 425.0596 (100, [C₂₄H₁₃O₄N₂S]⁻ - 1.3660 ppm).

¹H-NMR

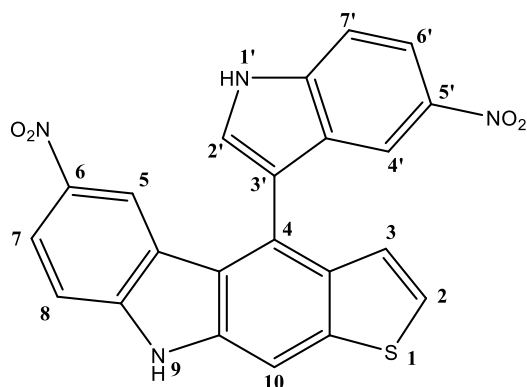
500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.92 (d, ³J_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.49 (s, 1H, **N-H**), 8.24 (s_{br}, ⁴J_{7'/5'}, 1H, **7'-H**), 8.07 (s_{br}, ⁵J_{10/3}, 1H, **10-H**), 8.02 (s_{br}, ⁴J_{8/6}, 1H, **8-H**), 7.87 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.4 Hz, 1H, **2'-H**), 7.54 (dd, ³J_{5'/4'} = 8.3, ⁴J_{5'/7'} = 1.4 Hz, 1H, **5'-H**), 7.43 (d, ³J_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.35 (dd, ³J_{6/5} = 8.3, ⁴J_{6/8} = 1.4 Hz, 1H, **6-H**), 7.11 (d_{br}, ³J_{3/2} = 5.6 Hz, ⁵J_{3/10}, 1H, **3-H**), 7.00 (d, ³J_{5/6} = 8.3 Hz, 1H, **5-H**), 6.99 (d, ³J_{4'/5'} = 8.3 Hz, 1H, **4'-H**).

COO-H und COO'-H sind nicht zu sehen. Dafür ist der H₂O-Peak verbreitert.

(34) 6-Nitro-4-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₂ N ₄ O ₄ S
Molgewicht	428.42 g/mol
Farbe und Gestalt	rot-oranges Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.01 mmol, 146.0 mg) und 5-Nitroindole (2.20 mmol, 364.0 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.5 ml Eisessig für 52.0 h bei 99 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orangefarbene, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 40:60 (v/v) + 1 % Essigsäure als Elutionsmittel.

Ausbeute	58.99 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	95.131 %	(t _R 13.367 min; Gradient)
Schmelzbereich	319.0 – 322.0 °C	
hR_f-Wert	46.4	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 427.0510 (100, [C ₂₂ H ₁₁ O ₄ N ₄ S] ⁺ + 0.7387 ppm).	

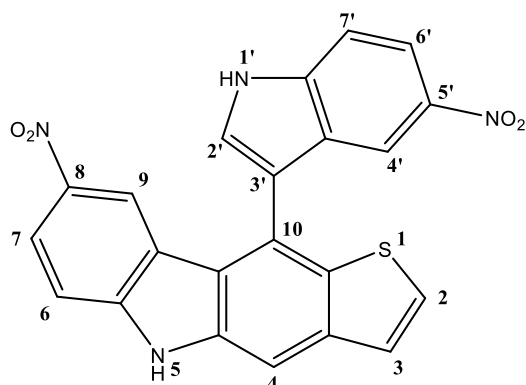
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

12.43 (s_{br}, ³J_{NH'/2}, 1H, N'-H), 12.26 (s_{br}, 1H, N-H), 8.28 (s_{br}, ⁵J_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, 10-H), 8.21 (dd, ³J_{7/8} = 9.2, ⁴J_{7/5} = 2.3 Hz, 1H, 7-H), 8.12 (dd, ³J_{6'/7'} = 9.0, ⁴J_{6'/4'} = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 8.11 (s_{br}, ³J_{2'/NH'}, 1H, 2'-H), 7.89 (d, ⁴J_{5/7} = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 7.86 (d, ⁴J_{4'/6'} = 2.2 Hz, 1H, 4'-H), 7.84 (d, ³J_{7'/6'} = 9.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.60 (d, ³J_{8/7} = 9.2 Hz, 1H, 8-H), 7.60 (d, ³J_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, 2-H), 7.16 (dd, ³J_{3/2} = 5.6, ⁵J_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, 3-H).

(35) 8-Nitro-10-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₂ N ₄ O ₄ S
Molgewicht	428.42 g/mol
Farbe und Gestalt	gelb-oranges Pulver



Darstellung
wie Verbindung (34)

Ausbeute	32.34 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	98.678 %	(t _R 13.170 min; Gradient)
Schmelzbereich	200.5 – 203.5 °C	
hR_f-Wert	40.7	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 427.0515 (100, [C ₂₂ H ₁₁ O ₄ N ₄ S] ⁻ + 1.9722 ppm).	

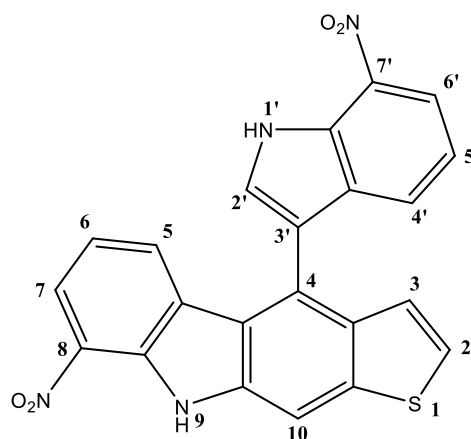
¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
12.47 (s_{br}, ³*J*_{NH/2}, 1H, **N'-H**), 12.26 (s, 1H, **N-H**), 8.21 (dd, ³*J*_{7/6} = 9.0, ⁴*J*_{7/9} = 2.3 Hz, 1H, **7-H**), 8.18 (s_{br}, ³*J*_{2'/NH'}, 1H, **2'-H**), 8.13 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 9.2, ⁴*J*_{6'/4'} = 2.3 Hz, 1H, **6'-H**), 8.13 (s, 1H, **4-H**), 7.90 (d, ⁴*J*_{4'/6'} = 2.3 Hz, 1H, **4'-H**), 7.89 (d, ⁴*J*_{7/9} = 2.3 Hz, 1H, **9-H**), 7.85 (d, ³*J*_{7'/6'} = 9.2 Hz, 1H, **7'-H**), 7.82 (d, ³*J*_{2/3} = 5.5 Hz, 1H, **2-H**), 7.66 (d, ³*J*_{3/2} = 5.5 Hz, 1H, **3-H**), 7.61 (d, ³*J*_{6/7} = 9.0 Hz, 1H, **6-H**).

(36) 8-Nitro-4-(7-nitro-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel C₂₂H₁₂N₄O₄S

Molgewicht 428.42 g/mol

Farbe und Gestalt rotes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.01 mmol, 145.9 mg) und 7-Nitroindole (2.00 mmol, 335.1 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 398.0 h bei 103 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine rotbraune, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 17:83 (v/v) + 1 % Essigsäure als Elutionsmittel.

Ausbeute 28.85 % (Konstitutionsisomer A)

Reinheit 97.575 % (t_R 13.902 min; Gradient)

Schmelzbereich Zersetzung ab 281.0 °C

hR_f-Wert 26.6 (Ethylacetat/Cyclohexan 17:83 + 1 % Essigsäure)

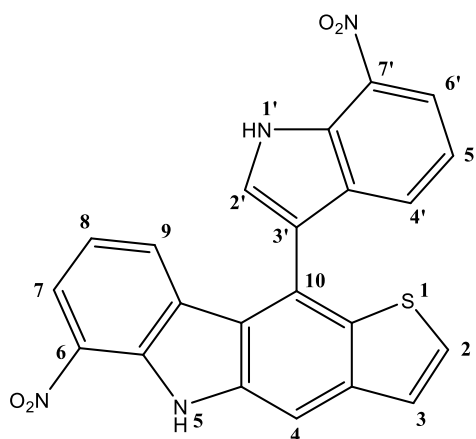
HRMS/ESI m/z (%) = 427.0514 (100, [C₂₂H₁₁O₄N₄S]⁺ + 1.7248 ppm).

¹H-NMR 500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

12.42 (d, ³J_{NH/2'} = 2.5 Hz, 1H, N'-H), 12.33 (s, 1H, N-H), 8.36 (d, ⁵J_{10/3} = 0.9 Hz, 1H, 10-H), 8.21 (dd, ³J_{6'/5'} = 7.9, ⁴J_{6'/4'} = 0.9 Hz, 1H, 6'-H), 8.20 (dd, ³J_{7/6} = 8.0, ⁴J_{7/5} = 1.1 Hz, 1H, 7-H), 7.91 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.60 (d, ³J_{2/3} = 5.5 Hz, 1H, 2-H), 7.43 (d_{br}, ³J_{4'/5'} = 7.9 Hz, ⁴J_{4'/6'}, 1H, 4'-H), 7.28 (d_{br}, ³J_{5/6} = 8.0 Hz, ⁴J_{5/7}, 1H, 5-H), 7.15 („t“, ³J_{5'/4'} = 7.9, ³J_{5'/6'} = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.13 (dd, ³J_{3/2} = 5.6 Hz, ⁵J_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, 3-H), 6.98 („t“, ³J_{6/5} = 8.0, ³J_{6/7} = 8.0 Hz, 1H, 6-H).

(37) 6-Nitro-10-(7-nitro-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₂ N ₄ O ₄ S
Molgewicht	428.42 g/mol
Farbe und Gestalt	rot-oranges Pulver



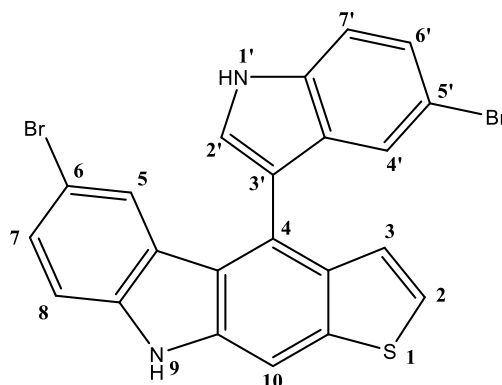
Darstellung
wie Verbindung (36)

Ausbeute	15.26 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	95.651 %	(t _R 13.658 min; Gradient)
Schmelzbereich	Zersetzung ab 269.0 °C	
hR_f-Wert	22.4	(Ethylacetat/Cyclohexan 17:83 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 427.0508 (100, [C ₂₂ H ₁₁ O ₄ N ₄ S] ⁻ + 0.2766 ppm).	

¹H-NMR 500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
12.46 (d, ³J_{NH/2'} = 2.6 Hz, 1H, **N'-H**), 12.34 (s, 1H, **N-H**), 8.27 (s, 1H, **4-H**),
8.22 (dd, ³J_{6'/5'} = 7.9, ⁴J_{6'/4'} = 0.9 Hz, 1H, **6'-H**), 8.21 (dd, ³J_{7/8} = 8.0, ⁴J_{7/9} =
1.1 Hz, 1H, **7-H**), 7.99 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 7.81 (d, ³J_{2/3} = 5.5 Hz,
1H, **2-H**), 7.68 (d, ³J_{3/2} = 5.5 Hz, 1H, **3-H**), 7.45 (d_{br}, ³J_{4'/5'} = 7.9 Hz, ⁴J_{4'/6'}, 1H,
4'-H), 7.27 (d_{br}, ³J_{9/8} = 8.0 Hz, ⁴J_{9/7}, 1H, **9-H**), 7.16 (,t", ³J_{5'/6'} = 7.9, ³J_{5'/4'} =
7.9 Hz, 1H, **5'-H**), 6.98 (,t", ³J_{8/9} = 8.0, ³J_{8/7} = 8.0 Hz, 1H, **8-H**).

(38) 6-Bromo-4-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₂ Br ₂ N ₂ S
Molgewicht	496.22 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (0.97 mmol, 140.1 mg) und 5-Bromoindole (1.98 mmol; 392.6 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 16.0 ml Eisessig für 5.0 h bei 108 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orangefarbene, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 20:80 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute 74,07 % (Konstitutionsisomer A)

Reinheit 96.996 % (t_R 14.766 min, Gradient)

Schmelzbereich 212.0 – 215.0 °C

hR_f-Wert 20.7 (Ethylacetat:Cyclohexan 20:80)

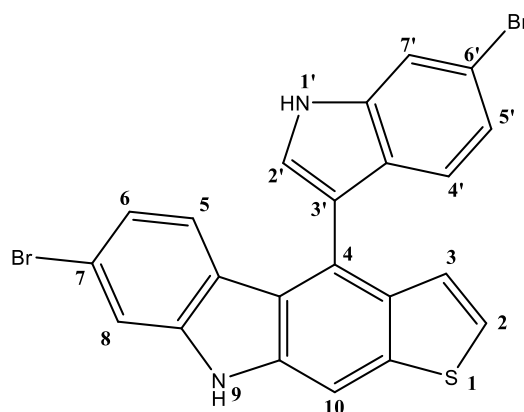
HRMS/ESI m/z (%) = 494.8995 (100, [C₂₂H₁₁Br⁸¹BrN₂S]⁻ – 0.0077 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]

11.81 (d, ³J_{NH'/2'} = 2.5 Hz, 1H, **N'-H**), 11.51 (s, 1H, **N-H**), 8.08 (d, ⁵J_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, **10-H**), 7.77 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.58 (dd, ⁴J_{7'/6'} = 8.6, ⁵J_{7'/4'} = 0.5 Hz, 1H, **7'-H**), 7.48 (d, ³J_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.43 – 7.39 (m, 2H: **7-H**, **8-H**), 7.31 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.6, ⁴J_{6'/4'} = 2.0 Hz, 1H, **6'-H**), 7.08 (d, ⁴J_{5/7} = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 7.07 (dd, ³J_{3/2} = 5.6, ⁵J_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**), 7.05 (d_{br}, ⁴J_{4'/6'} = 2.0 Hz, ⁵J_{4'/7'}, 1H, **4'-H**).

(39) 7-Bromo-4-(6-bromo-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₂ Br ₂ N ₂ S
Molgewicht	496.22 g/mol
Farbe und Gestalt	beiges Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.00 mmol, 144.9 mg) und 6-Bromindol (2.00 mmol, 408.5 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.5 ml Eisessig für 2.5 h bei 104 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine rotbraune, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 25:75 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	67.71 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	98.581 %	(t _R 14.961 min; Gradient)
Schmelzbereich	238.5 – 241.5 °C	
hR_f-Wert	27.7	(Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 494.9000 (100, [C ₂₂ H ₁₁ Br ⁸¹ BrN ₂ S] ⁺ + 1.0977 ppm).	

¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

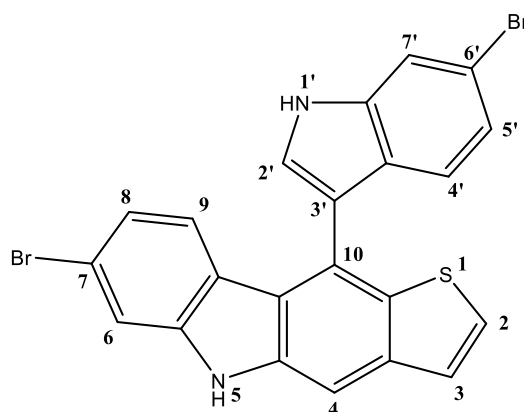
11.68 (d, ³*J*_{NH/2'} = 2.4 Hz, 1H, **N'-H**), 11.45 (s, 1H, **N-H**), 8.07 (d, ⁵*J*_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, **10-H**), 7.75 (d, ⁴*J*_{7/5'} = 1.8 Hz, 1H, **7'-H**), 7.71 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.4 Hz, 1H, **2'-H**), 7.60 (d, ⁴*J*_{8/6} = 1.8 Hz, 1H, **8-H**), 7.46 (d, ³*J*_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.10 (dd, ³*J*_{3/2} = 5.6, ⁵*J*_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**), 7.04 (dd, ³*J*_{5'/4'} = 8.5, ⁴*J*_{5'/7'} = 1.8 Hz, 1H, **5'-H**), 6.93 (dd, ³*J*_{6/5} = 8.5, ⁴*J*_{6/8} = 1.8 Hz, 1H, **6-H**), 6.87 (d, ³*J*_{4'/5'} = 8.5 Hz, 1H, **4'-H**), 6.86 (d, ³*J*_{5/6} = 8.5 Hz, 1H, **5-H**).

(40) 7-Bromo-10-(6-bromo-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel $C_{22}H_{12}Br_2N_2S$

Molgewicht 496.22 g/mol

Farbe und Gestalt beiges Pulver



Darstellung

wie Verbindung (39)

Ausbeute 20.37 % (Konstitutionsisomer A-invers)

Reinheit 98.383 % (t_R 14.724 min; Gradient)

Schmelzbereich 164.0 – 167.0 °C

hR_f-Wert 20.5 (Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)

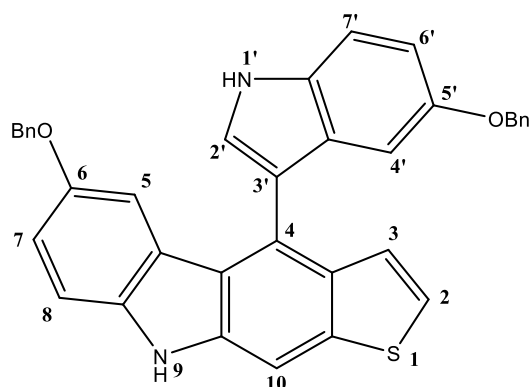
HRMS/ESI m/z (%) = 494.8996 (100, $[C_{22}H_{11}Br^{\delta 1}BrN_2S]^-$ + 0.2990 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.72 (d, $^3J_{NH/2'} = 2.5$ Hz, 1H, **N'-H**), 11.45 (s, 1H, **N-H**), 7.94 (s, 1H, **4-H**), 7.80 (d, $^3J_{2'/NH'} = 2.5$ Hz, 1H, **2'-H**), 7.76 (d, $^4J_{7/5'} = 1.8$ Hz, 1H, **7'-H**), 7.70 (d, $^3J_{2/3} = 5.5$ Hz, 1H, **2-H**), 7.60 (d, $^4J_{6/8} = 1.8$ Hz, 1H, **6-H**), 7.55 (d, $^3J_{3/2} = 5.5$ Hz, 1H, **3-H**), 7.04 (dd, $^3J_{5'/4'} = 8.5$, $^4J_{5'/7'} = 1.8$ Hz, 1H, **5'-H**), 6.93 (dd, $^3J_{8/9} = 8.5$, $^4J_{8/6} = 1.8$ Hz, 1H, **8-H**), 6.88 (d, $^3J_{4'/5'} = 8.5$ Hz, 1H, **4'-H**), 6.83 (d, $^3J_{9/8} = 8.5$ Hz, 1H, **9-H**).

(41) 6-(Benzyloxy)-4-(5-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₃₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ S
Molgewicht	550.68 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.00 mmol, 144.5 mg) und 5-(Benzyloxy)indole (2.00 mmol, 469.8 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 20.0 ml Eisessig für 4.5 h bei 108 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine schwarzbraune, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 25:75 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	77.14 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	96.597 %	(t _R 15.006 min; Gradient)
Schmelzbereich	195.5 – 201.5 °C	
hR_f-Wert	42.4	(Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 551.1777 (100, [C ₃₆ H ₂₇ O ₂ N ₂ S] ⁺ – 2.0264 ppm).	

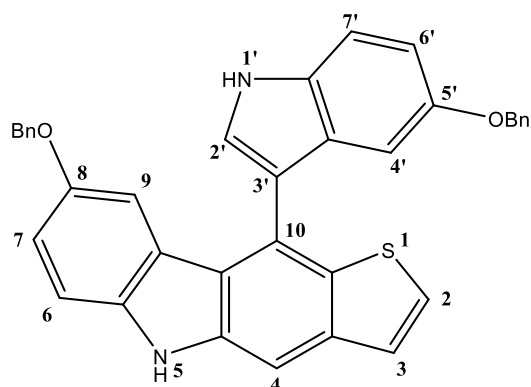
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.44 (d, ³*J*_{NH'/2'} = 2.5 Hz, 1H, **N'-H**), 11.05 (s, 1H, **N-H**), 7.95 (d, ⁵*J*_{10/3} = 0.8 Hz, 1H, **10-H**), 7.60 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.54 (d, ³*J*_{7'/6'} = 8.8 Hz, 1H, **7'-H**), 7.38 (d, ³*J*_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.31 (d, ³*J*_{8/7} = 8.7 Hz, 1H, **8-H**), 7.28 – 7.17 (m, 8H: **Ph'-H** (5), **p-/m-Ph-H** (3)), 7.15 (dd, ³*J*_{3/2} = 5.6, ⁵*J*_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**), 7.10 (dt, ³*J*_{o-Ph/m-Ph} = 6.4, ⁴*J*_{o-Ph/p-Ph} = 1.9 Hz, 2H: **o-Ph-H**), 6.97 (dd, ³*J*_{7/8} = 8.7, ⁴*J*_{7/5} = 2.6 Hz, 1H, **7-H**), 6.95 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.8, ⁴*J*_{6'/4'} = 2.4 Hz, 1H, **6'-H**), 6.69 (d, ⁴*J*_{5/7} = 2.6 Hz, 1H, **5-H**), 6.57 (d, ⁴*J*_{4'/6'} = 2.4 Hz, 1H, **4'-H**), 4.81 (d, ²*J*_{Me'-HA/HB} = 12.0 Hz, 1H, **Me'-H_A**), 4.75 (d, ²*J*_{Me'-HB/HA} = 12.0 Hz, 1H, **Me'-H_B**), 4.57 (d, ²*J*_{Me-HA/HB} = 12.1 Hz, **Me-H_A**), 4.53 (d, ²*J*_{Me-HB/HA} = 12.1 Hz, **Me-H_B**).

(42) 8-(Benzyloxy)-10-(5-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel	C ₃₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ S
Molgewicht	550.68 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (41)

Ausbeute 9.20 % (Konstitutionsisomer A-invers)

Reinheit 98.056 % (t_R 15.014 min; Gradient)

Schmelzbereich 193.0 – 196.0 °C

hR_f-Wert 38.2 (Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)

HRMS/ESI m/z (%) = 551.1775 (100, [C₃₆H₂₇O₂N₂S]⁺ – 2.3181 ppm), 565.1578 (48, [C₃₆H₂₅O₃N₂S]⁺ – 0.3703 ppm).

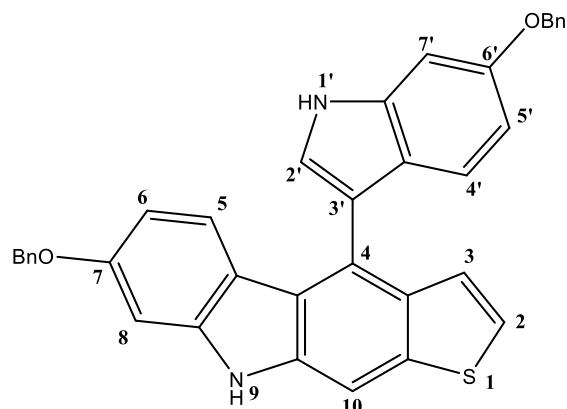
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.48 (d, ³J_{NH'/2'} = 2.6 Hz, 1H, N'-H), 11.05 (s, 1H, N-H), 7.84 (s, 1H, 4-H), 7.70 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.64 (d, ³J_{2/3} = 5.5 Hz, 1H, 2-H), 7.54 (d, ³J_{7'/6'} = 8.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.51 (d, ³J_{3/2} = 5.5 Hz, 1H, 3-H), 7.31 (d, ³J_{6/7} = 8.6 Hz, 1H, 6-H), 7.26 – 7.18 (m, 8H: Ph'-H (5), p-/m-Ph-H (3)), 7.06 (dt, ³J_{o-Ph/m-Ph} = 6.3, ⁴J_{o-Ph/p-Ph} = 1.9 Hz, 2H: o-Ph-H), 6.98 (dd, ³J_{7/6} = 8.6, ⁴J_{7/9} = 2.6 Hz, 1H, 7-H), 6.97 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.9, ⁴J_{6'/4'} = 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 6.66 (d, ⁴J_{9/7} = 2.6 Hz, 1H, 9-H), 6.59 (d, ⁴J_{4'/6'} = 2.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.80 (d, J_{Me'-HA/HB} = 11.9 Hz, 1H, Me'-H_A), 4.73 (d, J_{Me'-HB/HA} = 11.9 Hz, 1H, Me'-H_B), 4.56 (d, J_{Me-HA/HB} = 12.1 Hz, 1H, Me-H_A), 4.48 (d, J_{Me-HB/HA} = 12.1 Hz, 1H, Me-H_B).

(43) 7-(Benzyloxy)-4-(6-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₃₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ S
Molgewicht	550.68 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.00 mmol, 144.7 mg) und 6-Benzyloxyindole (2.01 mmol, 463.8 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 20.5 ml Eisessig für 3.0 h bei 103 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine violette, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 20:80 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	46.77 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	95.038 %	(t _R 15.240 min; Gradient)
Schmelzbereich	216.5 – 219.5 °C	
hR_f-Wert	40.2	(Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 551.1783 (100, [C ₃₆ H ₂₇ O ₂ N ₂ S] ⁺ – 0.8793 ppm).	

¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

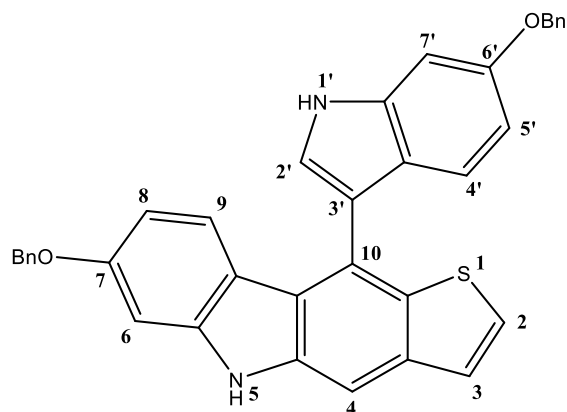
11.27 (d, ³J_{NH'/2'} = 2.4 Hz, 1H, **N'-H**), 11.14 (s, 1H, **N-H**), 7.92 (s_{br}, ⁵J_{10/3}, 1H, **10-H**), 7.51 – 7.47 (m, ^{3/4}J_{o-Ph'/m-,p-Ph'}, 2H: **o-Ph'-H**), 7.47 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.4 Hz, 1H, **2'-H**), 7.46 – 7.42 (m, ^{3/4}J_{o-Ph/m-,p-Ph}, 2H: **o-Ph-H**), 7.37 (d, ³J_{2/3} = 5.6 Hz, 1H, **2-H**), 7.42 – 7.27 (m, 6H: **p-/m-Ph-H** (3), **p-/m-Ph'-H** (3)), 7.12 (d, ⁴J_{7'/5'} = 2.3 Hz, 1H, **7'-H**), 7.10 (dd, ³J_{3/2} = 5.6, ⁵J_{3/10} = 0.8 Hz, 1H, **3-H**), 6.98 (d, ⁴J_{8/6} = 2.3 Hz, 1H, **8-H**), 6.92 (d, ³J_{5/6} = 8.7 Hz, 1H, **5-H**), 6.84 (d, ³J_{4'/5'} = 8.7 Hz, 1H, **4'-H**), 6.65 (dd, ³J_{5'/4'} = 8.7, ⁴J_{5'/7'} = 2.3 Hz, 1H, **5'-H**), 6.47 (dd, ³J_{6/5} = 8.7, ⁴J_{6/8} = 2.3 Hz, 1H, **6-H**), 5.15 (s, 2H: **Me'-H**), 5.11 (s, 2H: **Me-H**).

(44) 7-(Benzyloxy)-10-(6-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel $C_{36}H_{26}N_2O_2S$

Molgewicht 550.68 g/mol

Farbe und Gestalt beiges Pulver



Darstellung

wie Verbindung (43)

Ausbeute 26.60 % (Konstitutionsisomer A-invers)

Reinheit 98.102 % (t_R 14.958 min; Gradient)

Schmelzbereich 243.5 – 246.5 °C

hR_f-Wert 31.7 (Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)

HRMS/ESI m/z (%) = 551.1776 (100, $[C_{36}H_{27}O_2N_2S]^+$ – 2.0442 ppm).

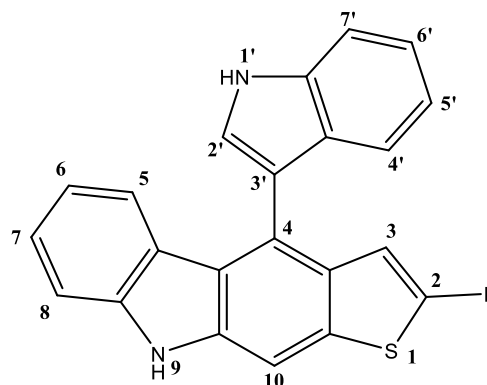
¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.31 (d, $^3J_{NH/2'} = 2.4$ Hz, 1H, **N'-H**), 11.13 (s, 1H, **N-H**), 7.81 (s, 1H, **4-H**), 7.59 (d, $^3J_{2/3} = 5.5$ Hz, 1H, **2-H**), 7.56 (d, $^3J_{2'/NH'} = 2.4$ Hz, 1H, **2'-H**), 7.51 – 7.46 (m, $^{3/4}J_{o-Ph'/m-,p-Ph'}$, 2H: **o-Ph'-H**), 7.49 (d, $^3J_{3/2} = 5.5$ Hz, 1H, **3-H**), 7.47 – 7.40 (m, $^{3/4}J_{o-Ph/m-,p-Ph}$, 2H: **o-Ph-H**), 7.44 – 7.25 (m, 6H: **p-/m-Ph-H** (3), **p-/m-Ph'-H** (3)), 7.13 (d, $^4J_{7/5'} = 2.3$ Hz, 1H, **7'-H**), 6.98 (d, $^4J_{6/8} = 2.3$ Hz, 1H, **6-H**), 6.88 (d, $^3J_{9/8} = 8.8$ Hz, 1H, **9-H**), 6.84 (d, $^3J_{4'/5'} = 8.7$ Hz, 1H, **4'-H**), 6.65 (dd, $^3J_{5'/4'} = 8.7$, $^4J_{5'/7'} = 2.3$ Hz, 1H, **5'-H**), 6.46 (dd, $^3J_{8/9} = 8.8$, $^4J_{8/6} = 2.3$ Hz, 1H, **8-H**), 5.15 (s, 2H: **Me'-H**), 5.12 (s, 2H: **Me-H**).

3. Verbindungen mit fluoriertem Thienocarbazol-Grundkörper (45 – 73)

(45) 2-Fluoro-4-(1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₃ FN ₂ S
Molgewicht	356.42 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



Darstellung

2,3-Thiophendicarboxaldehyde (1.01 mmol, 165.0 mg) und Indol (2.10 mmol, 248.3 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 5.0 h bei 102 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orangefarbene, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 22:77 (v/v) + 1 % Essigsäure als Elutionsmittel.

Ausbeute	72.70 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	95.689 %	(t _R 13.281 min; Gradient)
Schmelzbereich	Zersetzung ab 239.0 °C	
hR_f-Wert	25.9	(Ethylacetat/Cyclohexan 22:77 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 355.0709 (27, [C ₂₂ H ₁₂ FN ₂ S] ⁻ - 1.5907 ppm); 391.0475 (100, [C ₂₂ H ₁₃ ClFN ₂ S] ⁻ - 0.7560 ppm).	

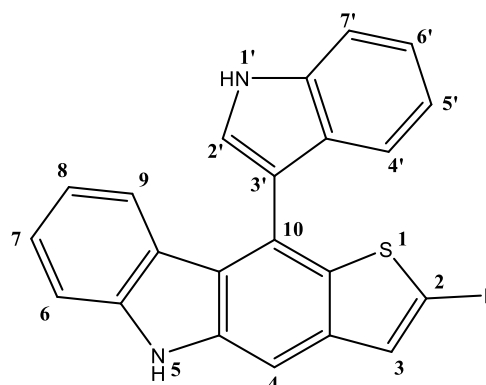
¹H-NMR

500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.52 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.37 (s, 1H, **N-H**), 7.97 (s, 1H, **10-H**), 7.64 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.4 Hz, 1H, **2'-H**), 7.57 (d, t^{cc}, ³J_{7'/6'} = 8.2, ⁴J_{7'/5'} = 1.0 Hz, 1H, **7'-H**), 7.43 (d, t^{cc}, ³J_{8/7} = 8.2, ⁴J_{8/6} = 1.1 Hz, 1H, **8-H**), 7.25 („sept“, ³J_{7/8} = 8.2, ³J_{7/6} = 7.1, ⁴J_{7/5} = 1.2 Hz, 1H, **7-H**), 7.17 („sept“, ³J_{6'/7'} = 8.2, ³J_{6'/5'} = 6.8, ⁴J_{6'/4'} = 1.2 Hz, 1H, **6'-H**), 6.98 (d_{br}, ³J_{5/6} = 8.1 Hz, ⁴J_{5/7}, 1H, **5-H**), 6.97 (d_{br}, ³J_{4'/5'} = 7.9 Hz, ⁴J_{4'/6'}, 1H, **4'-H**), 6.91 („sept“, ³J_{5'/4'} = 7.9, ³J_{5'/6'} = 6.8, ⁴J_{5'/7'} = 1.0 Hz, 1H, **5'-H**), 6.73 („sept“, ³J_{6/5} = 8.1, ³J_{6/7} = 7.1, ⁴J_{6/8} = 1.1 Hz, 1H, **6-H**), 6.60 (d, ³J(¹H, ¹⁹F) = 3.2 Hz, 1H, **3-H**).

(46) 2-Fluoro-10-(1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₃ FN ₂ S
Molgewicht	356.42 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-weißes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (45)

Ausbeute	21.81 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	98.862 %	(t _R 12.919 min; Gradient)
Schmelzbereich	Zersetzung ab 235.0 °C	
hR_F-Wert	23.0	(Ethylacetat/Cyclohexan 22:77 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 355.0715 (27, [C ₂₂ H ₁₂ FN ₂ S] ⁻ + 1.2263 ppm); 391.0483 (100, [C ₂₂ H ₁₃ ClFN ₂ S] ⁻ - 1.3962 ppm).	

¹H-NMR

500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

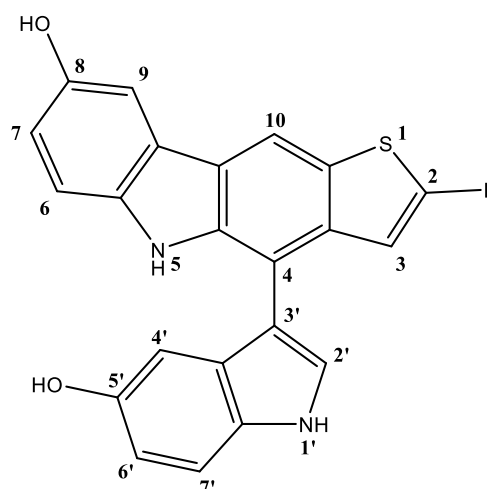
11.59 (s_{br}, 1H, N'-H), 11.35 (s, 1H, N-H), 7.79 (s, 1H, 4-H), 7.75 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.58 (d,,t'', ³J_{7'/6'} = 8.2, ⁴J_{7'/5'} = 1.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.43 (d,,t'', ³J_{6/7} = 8.1, ⁵J_{6/8} = 1.0 Hz, 1H, 6-H), 7.25 („sept“, ³J_{7/6} = 8.2, ³J_{7/8} = 7.1, ⁴J_{7/9} = 1.2 Hz, 1H, 7-H), 7.19 („sept“, ³J_{6'/7'} = 8.2, ³J_{6'/5'} = 6.9, ⁴J_{6'/4'} = 1.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.18 (s, ³J (1H, ¹⁹F) = 3.0 Hz, 1H, 3-H), 6.99 (d_{br}, ³J_{4'/5'} = 8.1 Hz, ³J_{4'/6'}, 1H, 4'-H), 6.94 (d_{br}, ³J_{9/8} = 8.1 Hz, ³J_{9/7}, 1H, 9-H), 6.92 („sept“, ³J_{5'/4'} = 8.1, ³J_{5'/6'} = 6.9, ⁴J_{5'/7'} = 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.74 („sept, ³J_{8/9} = 8.1, ³J_{8/7} = 7.1, ⁴J_{8/6} = 1.0 Hz, 1H, 8-H).

(47) 2-Fluoro-4-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazol-8-ol

Summenformel C₂₂H₁₃FN₂O₂S

Molgewicht 388.42 g/mol

Farbe und Gestalt beige-weißes Pulver



Darstellung

5-Fluoro-2,3-thiophenedicarboxaldehyde (1.00 mmol, 163.0 mg) und 5-Hydroxyindole (2.21 mmol, 302.8 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.5 ml Eisessig für 4.0 h bei 108 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine braunschwarze Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 40:60 (v/v) + 1 % Essigsäure als Elutionsmittel.

Ausbeute 32.10 % (Konstitutionsisomer B-invers)

Reinheit 95.226 % (t_R 12.235 min; Gradient)

Schmelzbereich 193.0 – 196.0 °C

hR_f-Wert 36.6 (Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)

HRMS/ESI m/z (%) = 387.0603 (47, [C₂₂H₁₂FN₂O₂S]⁻ - 1.6450 ppm); 423.0368 (100, [C₂₂H₁₃ClFN₂O₂S]⁻ - 1.8039 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.25 (d, ³J_{NH/2'} = 2.5 Hz, 1H, **N'-H**), 10.27 (s, 1H, **N-H**), 8.91 (s, 1H, **O-H**), 8.62 (s, 1H, **O'-H**), 8.46 (s, 1H, **10-H**), 7.58 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.46 (d, ⁴J_{9/7} = 2.4 Hz, 1H, **9-H**), 7.32 (d, ³J_{7/6'} = 8.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.25 (d, ³J_{6/7} = 8.6 Hz, 1H, **6-H**), 6.85 (dd, ³J_{7/6} = 8.6, ⁴J_{7/9} = 2.4 Hz, 1H, **7-H**), 6.68 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.7, ⁴J_{6'/4'} = 2.3 Hz, 1H, **6'-H**), 6.66 (dd, ³J (1H, ¹⁹F) = 3.0 Hz, 1H, **3-H**), 6.52 (d, ⁴J_{4'/6'} = 2.3 Hz, 1H, **4'-H**).

(48) 2-Fluoro-10-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-6-ol

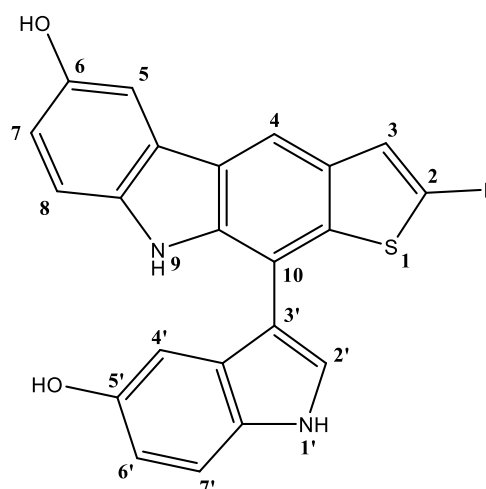
Summenformel C₂₂H₁₃FN₂O₂S

Molgewicht 388.42 g/mol

Farbe und Gestalt beige-weißes Pulver

Darstellung

wie Verbindung (47)



Ausbeute 13.35 % (Konstitutionsisomer B)

Reinheit 99.605 % (t_R 12.502 min; Gradient)

Schmelzbereich 187.0 – 190.0 °C

hR_F-Wert 34.5 (Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)

HRMS/ESI *m/z* (%) = 387.0608 (51, [C₂₂H₁₂FN₂O₂S]⁻ - 0.3777 ppm); 423.0373 (100, [C₂₂H₁₃ClFN₂O₂S]⁻ - 0.5575 ppm).

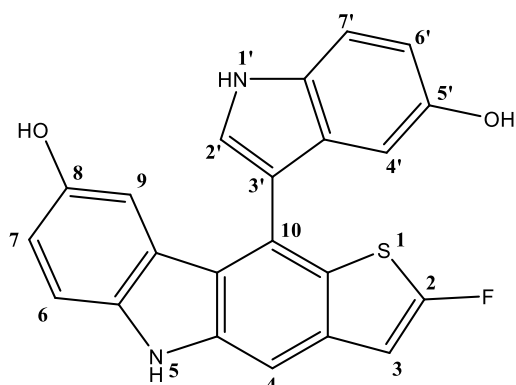
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.30 (s_{br}, ³*J*_{NH'/2'}, 1H, N'-H), 10.30 (s, 1H, N-H), 8.92 (s, 1H, O-H), 8.64 (s, 1H, O'-H), 8.28 (s, 1H, 4-H), 7.64 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.47 (d, ⁴*J*_{5/7} = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 7.33 (d, ³*J*_{7'/6'} = 8.7 Hz, 1H, 7'-H), 7.25 (d, ³*J*_{8/7} = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 7.12 (d, ³*J* (1H, ¹⁹F) = 3.0 Hz, 1H, 3-H), 6.86 (dd, ³*J*_{7/8} = 8.6, ⁴*J*_{7/5} = 2.3 Hz, 1H, 7-H), 6.70 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.7, ⁴*J*_{6'/4'} = 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 6.55 (d, ⁴*J*_{4'/6'} = 2.4 Hz, 1H, 4'-H).

(49) 2-Fluoro-10-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazol-8-ol

Summenformel	C ₂₂ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S
Molgewicht	388.42 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-blassgelbes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (47)

Ausbeute	11.28 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	95.502 %	(t _R 13.070 min; Gradient)
Schmelzbereich	185.0 – 188.0 °C	
hR_f-Wert	32.4	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 423.0373 (100, [C ₂₂ H ₁₃ ClFN ₂ O ₂ S] ⁻ - 0.7198 ppm).	

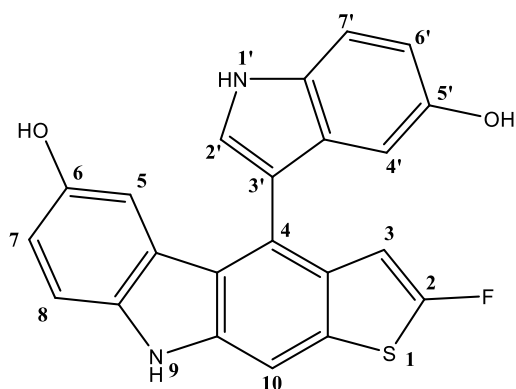
¹H-NMR

500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.25 (d, ³*J*_{NH/2'} = 2.5 Hz, 1H, **N'-H**), 10.95 (s, 1H, **N-H**), 8.55 (s, 1H, **O-H**), 8.52 (s, 1H, **O'-H**), 7.68 (s, 1H, **4-H**), 7.56 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.35 (d, ³*J*_{7/6'} = 8.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.22 (d, ³*J*_{6/7} = 8.6 Hz, 1H, **6-H**), 7.11 (d, ³*J* (¹H, ¹⁹F) = 3.1 Hz, 1H, **3-H**), 6.78 (dd, ³*J*_{7/6} = 8.6, ⁴*J*_{7/9} = 2.3 Hz, 1H, **7-H**), 6.68 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.7, ⁴*J*_{6'/4'} = 2.3 Hz, 1H, **6'-H**), 6.50 (d, ⁴*J*_{9/7} = 2.3 Hz, 1H, **9-H**), 6.33 (d, ⁴*J*_{4/6'} = 2.3 Hz, 1H, **4'-H**).

(50) 2-Fluoro-4-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-6-ol

Summenformel	C ₂₂ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S
Molgewicht	388.42 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-blassgelbes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (47)

Ausbeute	37.57 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	96.867 %	(t _R 12.877 min; Gradient)
Schmelzbereich	192.0 – 195.0 °C	
hR_f-Wert	30.3	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 423.0374 (100, [C ₂₂ H ₁₃ ClFN ₂ O ₂ S] ⁻ - 0.4874 ppm).	

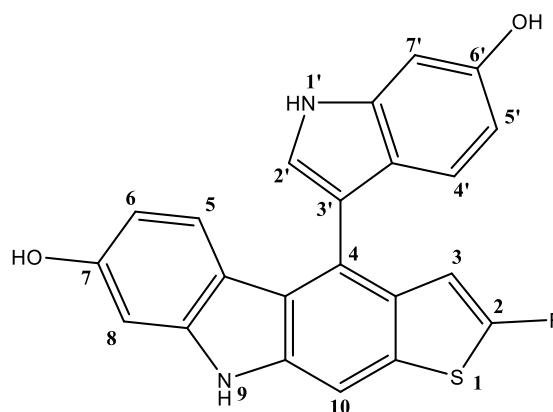
¹H-NMR

500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.18 (d, ³*J*_{NH'/2'} = 2.5 Hz, 1H, **N'-H**), 10.97 (s, 1H, **N-H**), 8.56 (s, 1H, **O-H**),
8.50 (s, 1H, **O'-H**), 7.85 (s, 1H, **10-H**), 7.46 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**),
7.34 (d, ³*J*_{7'/6'} = 8.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.21 (d, ³*J*_{8/7} = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 6.78 (dd,
³*J*_{7/9} = 8.6, ⁴*J*_{7/5} = 2.4 Hz, 1H, **7-H**), 6.66 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.7, ⁴*J*_{6'/4'} = 2.2 Hz, 1H,
6'-H), 6.57 (d, ⁴*J*_{5/7} = 2.4 Hz, 1H, **5-H**), 6.49 (d, ³*J* (¹H, ¹⁹F) = 3.0 Hz, 1H, **3-H**),
6.33 (d, ⁴*J*_{4'/6'} = 2.2 Hz, 1H, **4'-H**).

(51) 2-Fluoro-4-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-7-ol

Summenformel	C ₂₂ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S
Molgewicht	388.42 g/mol
Farbe und Gestalt	weiß-graues Pulver



Darstellung

5-Fluoro-2,3-thiophenedicarboxaldehyde (1.00 mmol, 163.2 mg) und 6-Hydroxyindol (2.20 mmol, 302.0 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 3.0 h bei 95 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine braunschwarze, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 (v/v) + 1 % Essigsäure als Elutionsmittel.

Ausbeute	37.83 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	95.977 %	(t _R 12.847 min; Gradient)
Schmelzbereich	178.5 – 181.5 °C	
hR_f-Wert	28.2	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 423.0372 (100, [C ₂₂ H ₁₃ ClFN ₂ O ₂ S] ⁻ - 0.8668 ppm).	

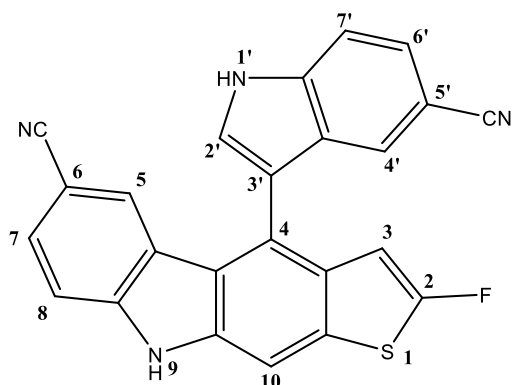
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.04 (d, ³J_{NH'/2'} = 2.3 Hz, 1H, **N'-H**), 11.03 (s, 1H, **N-H**), 9.31 (s, 1H, **O-H**), 8.97 (s, 1H, **O'-H**), 7.80 (s, 1H, **10-H**), 7.34 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.3 Hz, 1H, **2'-H**), 6.89 (dd, ⁴J_{7'/5'} = 2.1 Hz, 1H, **7'-H**), 6.83 (d, ³J_{5/6} = 8.6 Hz, 1H, **5-H**), 6.75 (d, ⁴J_{8/6} = 2.2 Hz, 1H, **8-H**), 6.73 (d, ³J_{4'/5'} = 8.5 Hz, 1H, **4'-H**), 6.58 (d, ³J (1H, ¹⁹F) = 3.3 Hz, 1H, **3-H**) 6.44 (dd, ³J_{5'/4'} = 8.5, ⁴J_{5'/7'} = 2.1 Hz, 1H, **5'-H**), 6.22 (dd, ³J_{6/5} = 8.6, ⁴J_{6/8} = 2.2 Hz, 1H, **6-H**).

(52) 4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole-6-carbonitrile

Summenformel	C ₂₄ H ₁₁ FN ₄ S
Molgewicht	406.44 g/mol
Farbe und Gestalt	weiß-gelbes Pulver



Darstellung

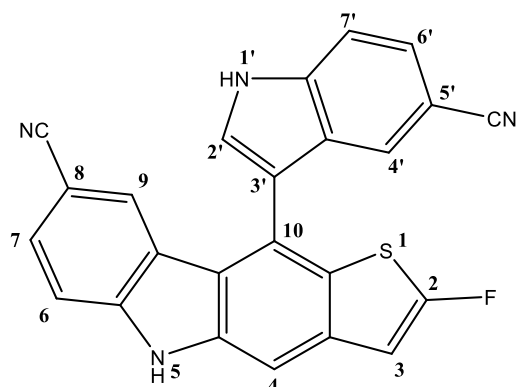
5-Fluoro-2,3-thiophenedicarboxaldehyde (1.00 mmol, 163.4 mg) und 5-Cyanindol (2.20 mmol, 315.8 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.5 ml Eisessig für 22.75 h bei 104 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine braunschwarze Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	53.65 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	98.891 %	(<i>t_R</i> 2.775 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 80:20)
Schmelzbereich	162.0 – 165.0 °C	
hR_f-Wert	50.0	(Ethylacetat/Cyclohexan 67:33)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 405.0610 (100, [C ₂₄ H ₁₀ FN ₄ S] ⁺ – 1.4842 ppm).	

¹H-NMR 500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
12.22 (s_{br}, ³*J*_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 12.09 (s, 1H, **N-H**), 8.17 (s, 1H, **10-H**), 7.97 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.79 (d, ³*J*_{7'/6'} = 8.5 Hz, 1H, **7'-H**), 7.67 (dd, ³*J*_{7/8} = 8.5, ⁴*J*_{7/5} = 1.6 Hz, 1H, **7-H**), 7.61 (d, ³*J*_{8/7} = 8.5 Hz, 1H, **8-H**), 7.57 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.5, ⁴*J*_{6'/4'} = 1.5 Hz, 1H, **6'-H**), 7.42 (d, ⁴*J*_{4'/6'} = 1.5 Hz, 1H, **4'-H**), 7.11 (d, ⁴*J*_{5/7} = 1.6 Hz, 1H, **5-H**), 6.68 (dd, ³*J* (¹H, ¹⁹F) = 3.1 Hz, 1H, **3-H**).

(53) 10-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole-8-carbonitrile

Summenformel	C ₂₄ H ₁₁ FN ₄ S
Molgewicht	406.44 g/mol
Farbe und Gestalt	weiß-gelbes Pulver



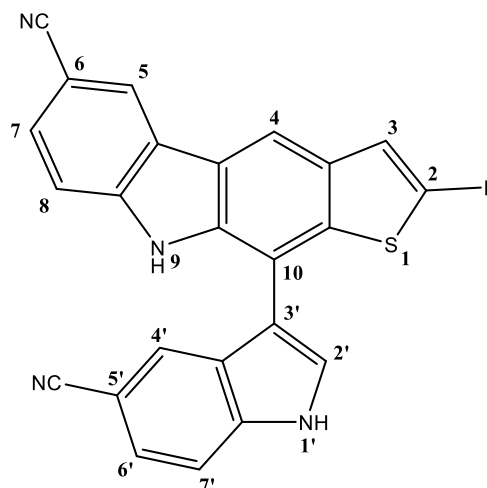
Darstellung
wie Verbindung (52)

Ausbeute	13.19 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	98.211 %	(<i>t_R</i> 2.208 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 80:20)
Schmelzbereich	160.0 – 163.0 °C	
hR_f-Wert	47.2	(Ethylacetat/Cyclohexan 67:33)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 405.0614 (100, [C ₂₄ H ₁₀ FN ₄ S] ⁻ - 0.5259 ppm).	

¹H-NMR 500 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
12.30 (s_{br}, ³*J*_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 12.08 (s, 1H, **N-H**), 8.09 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.95 (s, 1H, **4-H**), 7.81 (d, ³*J*_{7'/6'} = 8.5 Hz, 1H, **7'-H**), 7.68 (dd, ³*J*_{7/6} = 8.4, ⁴*J*_{7/9} = 1.5 Hz, 1H, **7-H**), 7.63 (d, ³*J*_{6/7} = 8.4 Hz, 1H, **6-H**), 7.60 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.5, ⁴*J*_{6'/4'} = 1.5 Hz, 1H, **6'-H**), 7.47 (d, ⁴*J*_{4'/6'} = 1.5 Hz, 1H, **4'-H**), 7.28 (d, ³*J* (¹H, ¹⁹F) = 3.0 Hz, 1H, **3-H**), 7.13 (d, ⁴*J*_{9/7} = 1.5 Hz, 1H, **9-H**).

(54) 10-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole-6-carbonitrile

Summenformel	C ₂₄ H ₁₁ FN ₄ S
Molgewicht	406.44 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



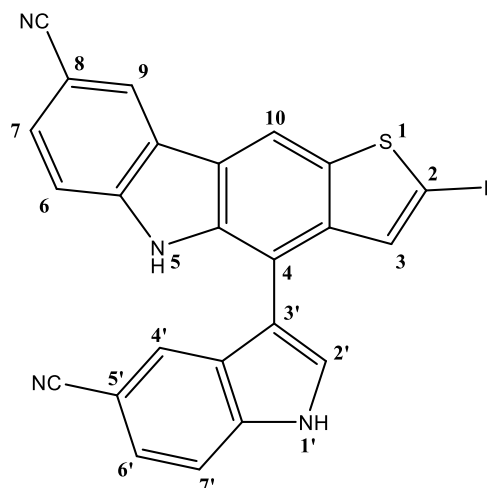
Darstellung
wie Verbindung (52)

Ausbeute	3.47 %	(Konstitutionsisomer B)
Reinheit	99.656 %	(t _R 12.491 min; Gradient)
Schmelzbereich	210.5 – 213.5 °C	
hR_f-Wert	38.9	(Ethylacetat/Cyclohexan 67:33)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 405.0621 (100, [C ₂₄ H ₁₀ FN ₄ S] ⁻ + 1.3950 ppm).	

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
12.26 (s_{br}, ³*J*_{NH'/2'}, 1H, N'-H), 11.39 (s, 1H, N-H), 8.79 (s_{br}, ⁴*J*_{5/7}, 1H, 5-H),
8.62 (s, 1H, 4-H), 8.07 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.75 (d, ³*J*_{7/6'} = 8.4 Hz,
1H, 7'-H), 7.75 (dd, ³*J*_{7/8} = 8.4, ⁴*J*_{7/5} = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.70 (s_{br}, ⁴*J*_{4'/6'}, 1H,
4'-H), 7.58 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.4, ⁴*J*_{6'/4'} = 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.55 (d, ³*J*_{8/7} = 8.4 Hz,
1H, 8-H), 7.28 (d, ³*J* (¹H, ¹⁹F) = 2.9 Hz, 1H, 3-H).

(55) 4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole-8-carbonitrile

Summenformel C₂₄H₁₁FN₄S
Molgewicht 406.44 g/mol
Farbe und Gestalt weißes Pulver



Darstellung
wie Verbindung (52)

Ausbeute 5.43 % (Konstitutionsisomer B-invers)

Reinheit 96.284 % (t_R 12.189 min; Gradient)

Schmelzbereich 215.0 – 218.0 °C

hR_f-Wert 34.7 (Ethylacetat/Cyclohexan 67:33)

HRMS/ESI m/z (%) = 405.0611 (100, [C₂₄H₁₀FN₄S]⁻ - 1.0908 ppm).

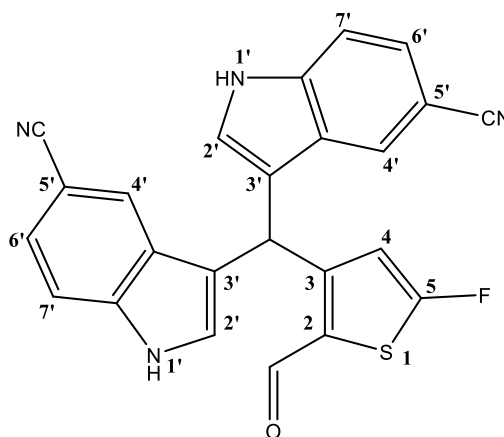
¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
12.19 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.31 (s, 1H, **N-H**), 8.78 (s, 1H, **10-H**), 8.72 (d, ⁴J_{9/7} = 1.6 Hz, 1H, **9-H**), 7.97 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.74 (dd, ³J_{7/6} = 8.5, ⁴J_{7/9} = 1.6 Hz, 1H, **7-H**), 7.74 (d, ³J_{7'/6'} = 8.5 Hz, 1H, **7'-H**), 7.63 (s_{br}, ⁴J_{4'/6'}, 1H, **4'-H**), 7.55 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.5, ⁴J_{6'/4'} = 1.5 Hz, 1H, **6'-H**), 7.54 (d, ³J_{6/7} = 8.5 Hz, 1H, **6-H**), 6.77 (d, ³J(¹H, ¹⁹F) = 2.9 Hz, 1H, **3-H**).

(56) 3,3'-((5-Fluoro-2-formylthiophen-3-yl)methylene)bis(1H-indole-5-carbonitrile)

Summenformel C₂₄H₁₃FN₄OS

Molgewicht 424.45 g/mol

Farbe und Gestalt rotes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (52)

Ausbeute 5.31 % (Zwischenprodukt ZA-2 zu A)

¹H-NMR-Wert 23.6 (Ethylacetat/Cyclohexan 67:33)

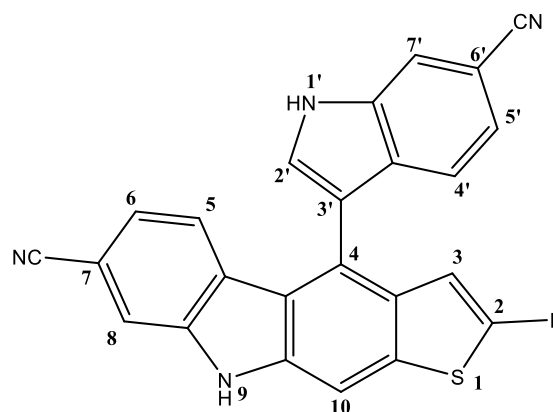
ESI(-)-MS m/z (%) = 423.18 (100, [M - H]⁻), 424.21 (29, [M - H]⁻).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.63 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 2H, **N'-H**), 10.37 (d, ⁵J (¹H, ¹⁹F) = 3.5 Hz, 1H, **Ald-H**), 7.95 (s_{br}, ⁴J_{4'/6'}, 2H, **4'-H**), 7.54 (d, ³J_{7'/6'} = 8.6 Hz, 2H, **7'-H**), 7.42 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.6, ⁴J_{6'/4'} = 1.6 Hz, 2H, **6'-H**), 7.34 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.4 Hz, 2H, **2'-H**), 6.91 (d, ³J (¹H, ¹⁹F) = 1.7 Hz, 1H, **4-H**), 6.77 (s, 1H, **Me-H**).

(57) 4-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole-7-carbonitrile

Summenformel	C ₂₄ H ₁₁ FN ₄ S
Molgewicht	406.44 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-weißes Pulver



Darstellung

5-Fluoro-2,3-thiophenedicarboxaldehyde (1.00 mmol, 163.0 mg) und 6-Cyanindol (2.00 mmol, 290.2 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 23.5 h bei 103 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine braunschwarze, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 40:60 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	43.83 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	97.480 %	(<i>t_R</i> 10.683 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 70:30)
Schmelzbereich	Zersetzung ab 175 °C	
<i>h</i>R_f-Wert	47.8	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 405.0621 (100, [C ₂₄ H ₁₀ FN ₄ S] ⁺ + 1.3244 ppm).	

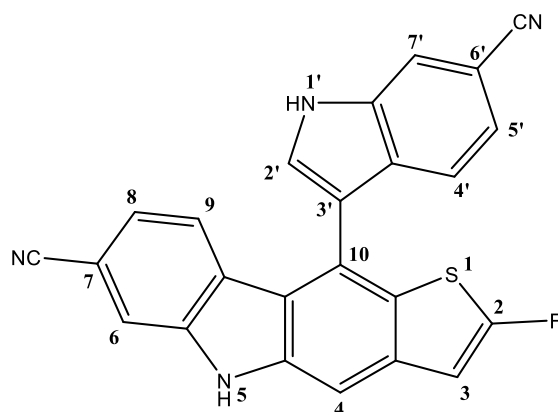
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

12.19 (s_{br}, ³*J*_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.91 (s, 1H, **N-H**), 8.15 (s, 1H, **10-H**), 8.09 (dd, ⁴*J*_{7'/5} = 1.5, ⁵*J*_{7'/4} = 0.8 Hz, 1H, **7'-H**), 8.02 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 7.92 (dd, ⁴*J*_{8/6} = 1.5, ⁵*J*_{8/5} = 0.7 Hz, 1H, **8-H**), 7.25 (dd, ³*J*_{5'/4'} = 8.3, ⁴*J*_{5'/7'} = 1.5 Hz, 1H, **5'-H**), 7.17 (dd, ³*J*_{6/5} = 8.3, ⁴*J*_{6/8} = 1.5 Hz, 1H, **6-H**), 7.08 (d_{br}, ³*J*_{4'/5'} = 8.3 Hz, ⁵*J*_{4'/7'}, 1H, **4'-H**), 7.08 (d_{br}, ³*J*_{5/6} = 8.3 Hz, ⁵*J*_{5/8}, 1H, **5-H**), 6.65 (d, ³*J* (¹H, ¹⁹F) = 3.3 Hz, 1H, **3-H**).

(58) 10-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole-7-carbonitrile

Summenformel	C ₂₄ H ₁₁ FN ₄ S
Molgewicht	406.44 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-weißes Pulver



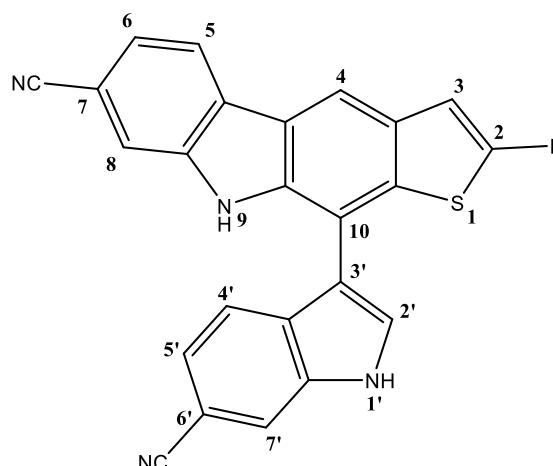
Darstellung
wie Verbindung (57)

Ausbeute	23.59 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	95.181 %	(<i>t_R</i> 10.299 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 70:30)
Schmelzbereich	Zersetzung ab 183.0 °C	
hR_f-Wert	44.9	(Ethylacetat/Cyclohexan 50:50 + 1 % Essigsäure)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 405.0618 (100, [C ₂₄ H ₁₀ FN ₄ S] ⁻ + 0.6714 ppm).	

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
12.27 (d, ³*J*_{NH/2'} = 2.6 Hz, 1H, **N'-H**), 11.89 (s, 1H, **N-H**), 8.14 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 8.11 (dd, ⁴*J*_{7'/5'} = 1.5, ⁵*J*_{7'/4'} = 0.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.93 (m, ⁴*J*_{6/8}, ⁵*J*_{6/9}, 1H, **6-H**), 7.93 (s, 1H, **4-H**), 7.26 (d, ³*J* (¹H, ¹⁹F) = 3.2 Hz, 1H, **3-H**), 7.26 (dd, ³*J*_{5'/4'} = 8.1, ⁴*J*_{5'/7'} = 1.5 Hz, 1H, **5'-H**), 7.18 (dd, ³*J*_{8/9} = 8.2, ⁴*J*_{8/6} = 1.5 Hz, 1H, **8-H**), 7.11 (d_{br}, ³*J*_{4'/5'} = 8.1 Hz, ⁵*J*_{4'/7'}, 1H, **4'-H**), 6.94 (d_{br}, ³*J*_{9/8} = 8.2 Hz, ⁵*J*_{9/6}, 1H, **9-H**).

(59) 10-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole-7-carbonitrile

Summenformel	C ₂₄ H ₁₁ FN ₄ S
Molgewicht	406.44 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



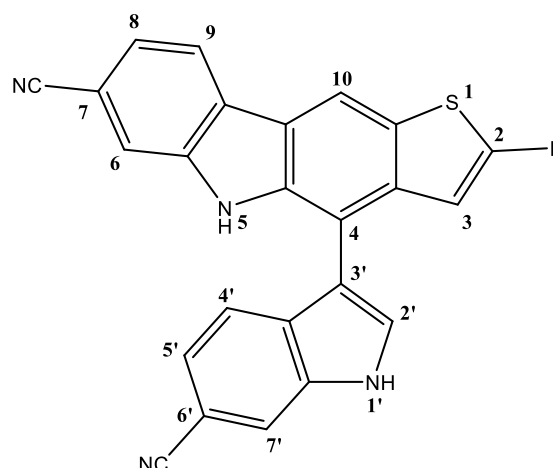
Darstellung
wie Verbindung (57)

Ausbeute	6.16 %	(Konstitutionsisomer B)
Reinheit	n.v.	(im Mix mit (58) und (60))
Schmelzbereich	n.v.	
hR_f-Wert	43.5	(Ethylacetat/Cyclohexan 67:33)
ESI(-)-MS	m/z (%) = 405.44 (100, [M - H] ⁻), 406.43 (27, [M - H] ⁻).	

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
12.27 (d, ³J_{NH'/2'} = 2.6 Hz, 1H, **N'-H**), 11.24 (s, 1H, **N-H**), 8.63 (s, 1H, **4-H**),
8.42 (d_{br}, ³J_{5/6} = 8.1 Hz, ⁵J_{5/8}, 1H, **5-H**), 8.16 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**),
8.09 (dd, ⁴J_{7'/5'} = 1.5, ⁵J_{7'/4'} = 0.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.78 (d, ³J_{8/6} = 1.5, ³J_{8/5} =
0.7 Hz, 1H, **8-H**), 7.56 (dd, ³J_{6/5} = 8.1, ⁴J_{6/8} = 1.5 Hz, 1H, **6-H**), 7.38 (dd,
³J_{5'/4'} = 8.2, ⁴J_{5'/7'} = 1.5 Hz, 1H, **5'-H**), 7.36 (d_{br}, ³J_{4'/5'} = 8.2, ⁵J_{4'/7'}, 1H, **4'-H**),
7.25 (d, ³J(¹H, ¹⁹F) = 3.1 Hz, 1H, **3-H**).

(60) 4-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole-7-carbonitrile

Summenformel	C ₂₄ H ₁₁ FN ₄ S
Molgewicht	406.44 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



Darstellung
wie Verbindung (57)

Ausbeute 12.31 % (Konstitutionsisomer B-invers)

Reinheit n.v. (im Mix mit (59))

Schmelzbereich n.v.

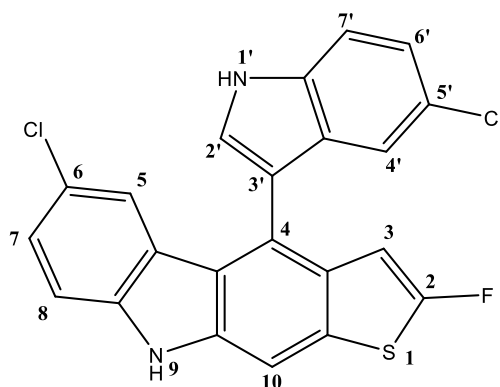
hR_f-Wert 42.0 (Ethylacetat/Cyclohexan 67:33)

ESI(-)-MS m/z (%) = 405.44 (100, [M - H]⁻), 406.43 (27, [M - H]⁻).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
12.21 (d, ³J_{NH'/2'} = 2.6 Hz, 1H, **N'-H**), 11.16 (s, 1H, **N-H**), 8.82 (s_{br}, ⁵J_{10/3}, 1H, **10-H**), 8.36 (d, ³J_{9/7} = 8.1 Hz, ⁵J_{9/6}, 1H, **9-H**), 8.07 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 8.07 (dd, ⁴J_{7'/6'} = 1.4, ⁵J_{7'/4'} = 0.8 Hz, 1H, **7'-H**), 7.77 (dd, ⁴J_{6/8} = 8.5, ⁵J_{6/9} = 0.7 Hz, 1H, **6-H**), 7.55 (dd, ³J_{8/9} = 8.1, ⁴J_{8/6} = 1.5 Hz, 1H, **8-H**), 7.36 (dd, ³J_{5'/4'} = 8.3, ⁴J_{5'/7'} = 1.4 Hz, 1H, **5'-H**), 7.30 (d, ³J_{4'/5'} = 8.3 Hz, 1H, **4'-H**), 6.74 (d_{br}, ³J(¹H, ¹⁹F) = 3.3 = Hz, ⁵J_{3/10}, 1H, **3-H**).

(61) 6-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂ S
Molgewicht	425.30 g/mol
Farbe und Gestalt	weißes Pulver



Darstellung

5-Fluoro-2,3-thiophenedicarboxaldehyde (0.66 mmol, 108.4 mg) und 5-Chlorindol (1.46 mmol, 226.5 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 14.5 ml Eisessig für 4.25 h bei 71 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orangefarbene, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 33:67 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	37.95 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	97.976 %	(t _R 6.558 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 80:20)
Schmelzbereich	201.0 – 204.0 °C	
hR_f-Wert	33.3	(Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)
HRMS/ESI	m/z (%) = 422.9938 (100, [C ₂₂ H ₁₀ Cl ₂ FN ₂ S] ⁻ + 1.5654 ppm).	

¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

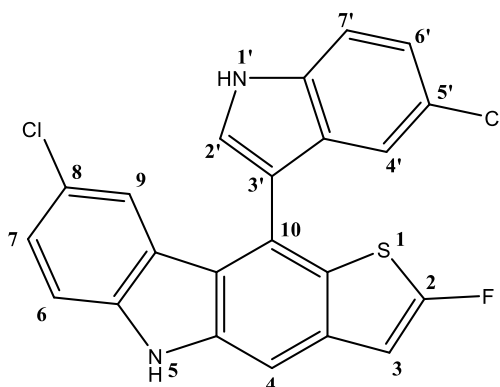
11.79 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.59 (s, 1H, **N-H**), 8.05 (s, 1H, **10-H**), 7.77 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.61 (d, ³J_{7'/6'} = 8.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.46 (d, ³J_{8/7} = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 7.29 (dd, ³J_{7/8} = 8.6, ⁴J_{7/5} = 2.2 Hz, 1H, **7-H**), 7.20 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.7, ⁴J_{6'/4'} = 2.1 Hz, 1H, **6'-H**), 6.91 (d, ⁴J_{4'/6'} = 2.1 Hz, 1H, **4'-H**), 6.85 (d, ⁴J_{5/7} = 2.2 Hz, 1H, **5-H**), 6.61 (dd, ³J (1H, ¹⁹F) = 3.2 Hz, 1H, **3-H**).

(62) 8-Chloro-10-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel C₂₂H₁₁Cl₂FN₂S

Molgewicht 425.30 g/mol

Farbe und Gestalt weißes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (61)

Ausbeute 5.62 % (Konstitutionsisomer A-invers)

Reinheit 95.487 % (t_R 5.000 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 80:20)

Schmelzbereich 238.0 – 241.0 °C

hR_f-Wert 28.2 (Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)

HRMS/ESI m/z (%) = 422.9930 (100, [C₂₂H₁₀Cl₂FN₂S]⁻ - 0.3622 ppm).

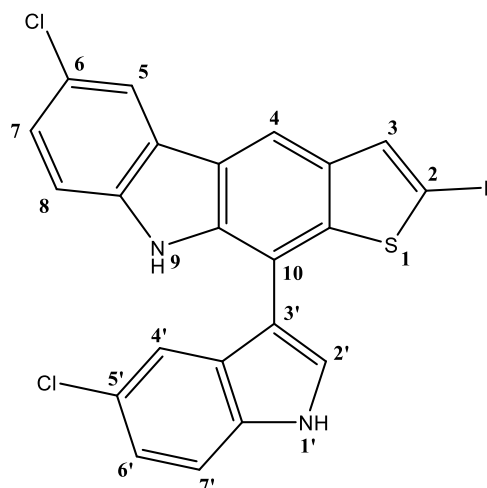
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.87 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.58 (s, 1H, **N-H**), 7.88 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.84 (s, 1H, **4-H**), 7.63 (d, ³J_{7'/6'} = 8.6 Hz, 1H, **7'-H**), 7.47 (d, ³J_{6/7} = 8.6 Hz, 1H, **6-H**), 7.30 (dd, ³J_{7/6} = 8.6, ⁴J_{7/9} = 2.1 Hz, 1H, **7-H**), 7.22 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.6, ⁴J_{6'/4'} = 1.9 Hz, 1H, **6'-H**), 7.21 (d, ³J (¹H, ¹⁹F) = 3.3 Hz, 1H, **3-H**), 6.94 (d, ⁴J_{4'/6'} = 1.9 Hz, 1H, **4'-H**), 6.85 (d, ⁴J_{9/7} = 2.1 Hz, 1H, **9-H**).

(63) 6-Chloro-10-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel C₂₂H₁₁Cl₂FN₂S
Molgewicht 425.30 g/mol
Farbe und Gestalt beigeweißes Pulver



Darstellung
wie Verbindung (61)

Ausbeute 5.33 % (Konstitutionsisomer B)

Reinheit 95.999 % (t_R 13.861 min; Gradient)

Schmelzbereich 236.0 – 239.0 °C

hR_f-Wert 21.8 (Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)

HRMS/ESI m/z (%) = 422.9935 (100, [C₂₂H₁₀Cl₂FN₂S]⁻ + 0.7885 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.87 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, N'-H), 10.93 (s, 1H, N-H), 8.51 (s, 1H, 4-H), 8.30 (d, ⁴J_{5/7} = 2.1 Hz, 1H, 5-H), 7.89 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.59 (d, ³J_{7'/6'} = 8.6 Hz, 1H, 7'-H), 7.43 (d, ³J_{8/7} = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.38 (dd, ³J_{7/8} = 8.7, ⁴J_{7/5} = 2.1 Hz, 1H, 7-H), 7.20 (d, ³J (1H, ¹⁹F) = 3.2 Hz, 1H, 3-H), 7.19 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.6, ⁴J_{6'/4'} = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.07 (d, ⁴J_{4'/6'} = 2.2 Hz, 1H, 4'-H).

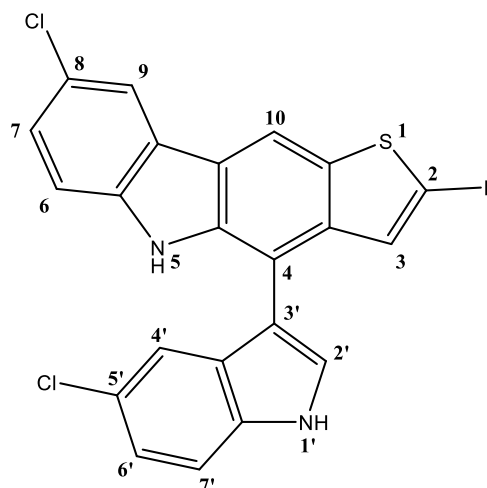
(64) 8-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel $C_{22}H_{11}Cl_2FN_2S$

Molgewicht 425.30 g/mol

Farbe und Gestalt weißes Pulver

Darstellung
wie Verbindung (61)



Ausbeute 29.40 % (Konstitutionsisomer B-invers)

Reinheit 98.147 % (t_R 13.331 min; Gradient)

Schmelzbereich 271.0 – 274.0 °C

hR_f-Wert 19.2 (Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)

HRMS/ESI m/z (%) = 422.9934 (100, $[C_{22}H_{10}Cl_2FN_2S]^- + 0.6455$ ppm).

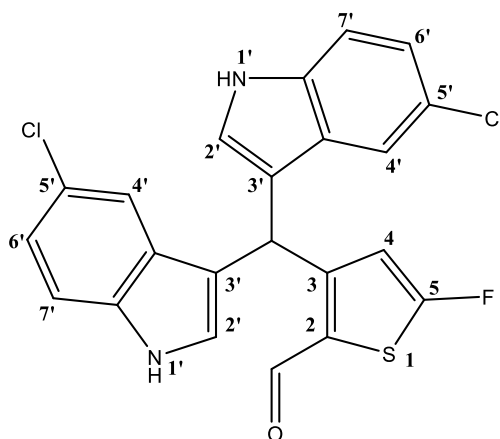
¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.80 (s_{br}, 1H, **N'-H**), 10.86 (s, 1H, **N-H**), 8.68 (s, 1H, **10-H**), 8.25 (d, ⁴*J*_{9/7} = 2.1 Hz, 1H, **9-H**), 7.81 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 7.57 (d, ³*J*_{7/6'} = 8.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.43 (d, ³*J*_{6/7} = 8.6 Hz, 1H, **6-H**), 7.36 (dd, ³*J*_{7/6} = 8.6, ⁴*J*_{7/9} = 2.1 Hz, 1H, **7-H**), 7.19 (dd, ³*J*_{6'/7'} = 8.7, ⁴*J*_{6'/4'} = 2.1 Hz, 1H, **6'-H**), 7.10 (d, ⁴*J*_{4'/6'} = 2.1 Hz, 1H, **4'-H**), 6.71 (d, ³*J* (¹H, ¹⁹F) = 3.2 Hz, 1H, **3-H**).

(65) 3-(Bis(5-chloro-1H-indol-3-yl)methyl)-5-fluorothiophene-2-carbaldehyde

Summenformel C₂₂H₁₃Cl₂FN₂OS

Molgewicht 443.32 g/mol

Farbe und Gestalt rotes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (61)

Ausbeute 17.65 % (Zwischenprodukt ZA-2 zu A)

Reinheit 99.200 % (t_R 3.475 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 80:20)

Schmelzbereich 58.5 – 61.5 °C

hR_f-Wert 14.1 (Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)

ESI(-)-MS m/z (%) = 441.25 (100, [M – H]⁻), 433.18 (70, [M – H]⁻).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

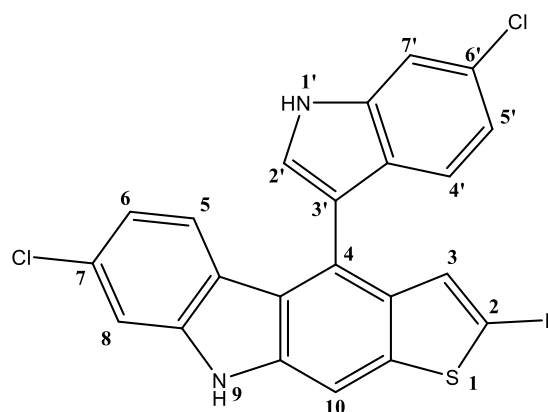
11.21 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 2H, **N'-H**), 10.33 (d, ⁵J (¹H, ¹⁹F) = 3.5 Hz, 1H, **Ald-H**), 7.41 (d, ⁴J_{4'/6'} = 2.0 Hz, 2H, **4'-H**), 7.38 (d, ³J_{7'/6'} = 8.7 Hz, 2H, **7'-H**), 7.14 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 2H, **2'-H**), 7.06 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.7, ⁴J_{6'/4'} = 2.0 Hz, 2H, **6'-H**), 6.81 (s, 1H, **4-H**), 6.63 (s, 1H, **Me-H**).

¹³C-NMR 126 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

184.0 (d, ⁴J (¹³C, ¹⁹F), **Ald-C**), 154.4 (d, ²J (¹³C, ¹⁹F), **5-C**), 135.3 (2C: **3a'-C**), 127.8 (2C: **7a'-C**), 126.1 (2C: **2'-C**), 123.7 (2C: **5'-C**), 121.7 (2C: **6'-C**), 118.3 (2C: **4'-C**), 116.4 (2C: **3'-C**), 113.8 (**4-C**), 113.7 (2C: **7'-C**), 113.7 (**3-C**), 33.0 (**Me-C**).

(66) 7-Chloro-4-(6-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂ S
Molgewicht	425.30 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-weißes Pulver



Darstellung

5-Fluoro-2,3-thiophenedicarboxaldehyde (1.02 mmol, 165.6 mg) und 6-Chloroindole (2.20 mmol, 336.5 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 5.0 h bei 82 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine grünschwarze, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 25:75 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute	70.72 %	(Konstitutionsisomer A)
Reinheit	97.863 %	(<i>t_r</i> 9.900 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 80:20)
Schmelzbereich	128.0 – 131.0 °C	
hR_f-Wert	31.9	(Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 422.9940 (100, [C ₂₂ H ₁₀ Cl ₂ FN ₂ S] ⁻ + 1.9550 ppm).	

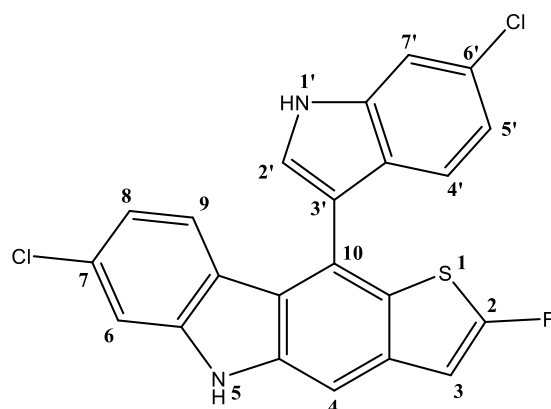
¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.68 (s_{br}, ³*J*_{NH'/2'} = 2.5 Hz, 1H, N'-H), 11.55 (s, 1H, N-H), 8.03 (s, 1H, 10-H), 7.71 (d, ³*J*_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.60 (s, t^c, ⁴*J*_{7'/5'}, 1H, 7'-H), 7.46 (d, ⁴*J*_{8/6} = 1.9 Hz, 1H, 8-H), 6.94 – 6.91 (m, 2H: 4'-H, 5'-H), 6.87 (d, ³*J*_{5/6} = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 6.80 (dd, ³*J*_{6/5} = 8.5, ⁴*J*_{6/8} = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 6.63 (d, ³*J* (¹H, ¹⁹F) = 3.2 Hz, 1H, 3-H).

(67) 7-Chloro-10-(6-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂ S
Molgewicht	425.30 g/mol
Farbe und Gestalt	beige-weißes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (66)

Ausbeute	16.79 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	98.147 %	(t _R 14.922 min; Gradient)
Schmelzbereich	214.5 – 217.5 °C	
hR_f-Wert	27.8	(Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)
HRMS/ESI	m/z (%) = 422.9933 (100, [C ₂₂ H ₁₀ Cl ₂ FN ₂ S] ⁻ + 0.3091 ppm).	

¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

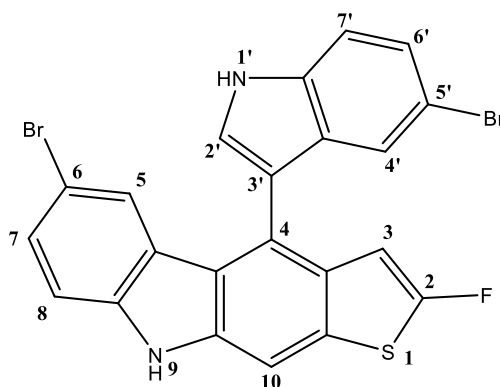
11.76 (d, ³J_{NH/2'} = 2.2 Hz, 1H, **N'-H**), 11.53 (s, 1H, **N-H**), 7.83 (s, 1H, **4-H**), 7.83 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.2 Hz, 1H, **2'-H**), 7.62 (,t", ⁴J_{7'/5'}, 1H, **7'-H**), 7.47 (d, ⁴J_{6/8} = 1.8 Hz, 1H, **6-H**), 7.20 (d, ³J (¹H, ¹⁹F) = 3.1 Hz, 1H, **3-H**), 6.97 – 6.92 (m, 2H: **4'-H**, **5'-H**), 6.86 (d, ³J_{9/8} = 8.5 Hz, 1H, **9-H**), 6.82 (dd, ³J_{8/9} = 8.5, ⁴J_{8/6} = 1.8 Hz, 1H, **8-H**).

(68) 6-Bromo-4-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel C₂₂H₁₁Br₂FN₂S

Molgewicht 514.21 g/mol

Farbe und Gestalt weißes Pulver



Darstellung

5-Fluoro-2,3-thiophenedicarboxaldehyde (1.01 mmol, 163.9 mg) und 5-Bromoindole (2.20 mmol, 436.3 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 3.5 h bei 106 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine orangefarbene, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 33:67 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute 44.24 % (Konstitutionsisomer A)

Reinheit 96.269 % (t_R 8.017 min; isokratisch, MeOH:Wasser, 80:20)

Schmelzbereich 239.0 – 242.0 °C

hR_f-Wert 28.6 (Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)

HRMS/ESI m/z (%) = 512.8904 (100, [C₂₂H₁₀Br⁸¹BrFN₂S]⁻ + 0.7000 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

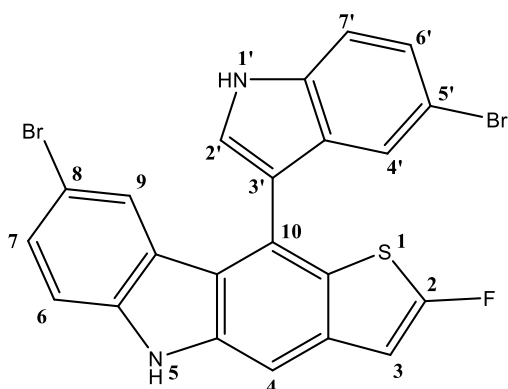
11.81 (s_{br}, ³J_{H'2'}, 1H, N'-H), 11.61 (s, 1H, N-H), 8.05 (s, 1H, 10-H), 7.75 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.57 (d, ³J_{7'6'} = 8.6 Hz, 1H, 7'-H), 7.42 (d, ³J_{8/7} = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 7.40 (dd, ³J_{7/8} = 8.6, ⁴J_{7/5} = 1.7 Hz, 1H, 7-H), 7.31 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.6, ⁴J_{6'/4'} = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 7.05 (d, ⁴J_{4'/6'} = 1.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.01 (d, ⁴J_{5/7} = 1.7 Hz, 1H, 5-H), 6.61 (dd, ³J (1H, ¹⁹F) = 3.2 Hz, 1H, 3-H).

(69) 8-Bromo-10-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel $C_{22}H_{11}Br_2FN_2S$

Molgewicht 514.21 g/mol

Farbe und Gestalt weißes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (68)

Ausbeute 4.46 % (Konstitutionsisomer A-invers)

Reinheit 98.289 % (t_R 14.687 min; Gradient)

Schmelzbereich 255.0 – 258.0 °C

hR_f-Wert 22.6 (Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)

HRMS/ESI m/z (%) = 512.8890 (100, $[C_{22}H_{10}Br^{\delta 1}BrFN_2S]^- - 1.9685$ ppm).

¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.89 (s_{br}, $^3J_{NH'/2'}$, 1H, **N'-H**), 11.59 (s, 1H, **N-H**), 7.87 (d, $^3J_{2'/NH'}$ = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 7.84 (s, 1H, **4-H**), 7.58 (d, $^3J_{7'/6'}$ = 8.7 Hz, 1H, **7'-H**), 7.43 (d, $^3J_{6/7}$ = 8.5 Hz, 1H, **6-H**), 7.40 (dd, $^3J_{7/6}$ = 8.5, $^4J_{7/9}$ = 1.7 Hz, 1H, **7-H**), 7.33 (dd, $^3J_{6'/7'}$ = 8.7, $^4J_{6'/4'}$ = 1.9 Hz, 1H, **6'-H**), 7.22 (d, 3J (¹H, ¹⁹F) = 3.0 Hz, 1H, **3-H**), 7.09 (d, $^4J_{4'/6'}$ = 1.9 Hz, 1H, **4'-H**), 7.01 (d, $^4J_{9/7}$ = 1.7 Hz, 1H, **9-H**).

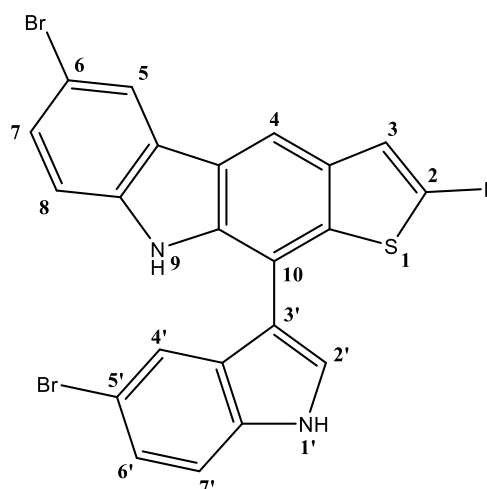
(70) 6-Bromo-10-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel C₂₂H₁₁Br₂FN₂S

Molgewicht 514.21 g/mol

Farbe und Gestalt beige-weißes Pulver

Darstellung
wie Verbindung (68)



Ausbeute 6.19 % (Konstitutionsisomer B)

Reinheit 95.241 % (t_R 14.995 min; Gradient)

Schmelzbereich 116.0 – 119.0 °C

hR_f-Wert 16.7 (Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)

HRMS/ESI m/z (%) = 512.8903 (100, [C₂₂H₁₀Br⁸¹BrFN₂S]⁻ + 0.4065 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.88 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, N'-H), 10.95 (s, 1H, N-H), 8.52 (s, 1H, 4-H), 8.43 (d, ⁴J_{5/7} = 2.0 Hz, 1H, 5-H) 7.88 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.7 Hz, 1H, 2'-H), 7.55 (d, ³J_{7'/6'} = 8.6 Hz, 1H, 7'-H), 7.48 (dd, ³J_{7/8} = 8.6, ⁴J_{7/5} = 2.0 Hz, 1H, 7-H), 7.39 (d, ³J_{8/7} = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 7.30 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.6, ⁴J_{6'/4'} = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 7.24 (d, ⁴J_{4'/6'} = 2.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.20 (d, ³J (1H, ¹⁹F) = 3.0 Hz, 1H, 3-H).

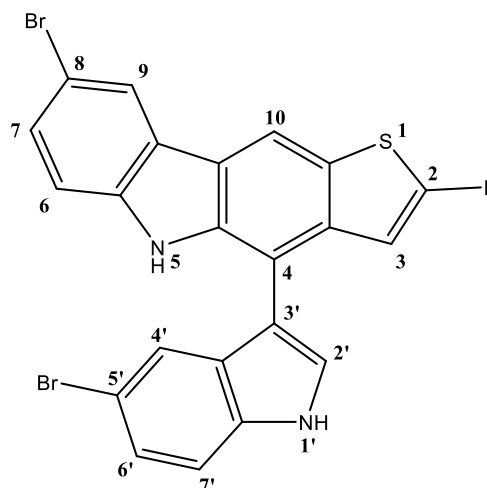
(71) 8-Bromo-4-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel C₂₂H₁₁Br₂FN₂S

Molgewicht 514.21 g/mol

Farbe und Gestalt beige-weißes Pulver

Darstellung
wie Verbindung (68)



Ausbeute 30.93 % (Konstitutionsisomer B-invers)

Reinheit 95.109 % (t_R 15.227 min; Gradient)

Schmelzbereich 107.0 – 110.0 °C

hR_f-Wert 14.3 (Ethylacetat/Cyclohexan 33:67)

HRMS/ESI m/z (%) = 512.8895 (100, [C₂₂H₁₀Br⁸¹BrFN₂S]⁻ – 1.1627 ppm).

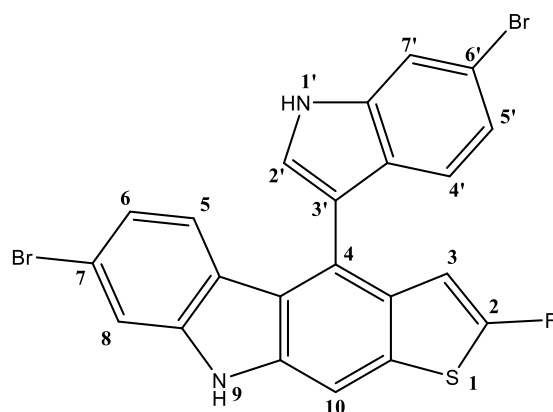
¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:
11.81 (s_{br}, ³J_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 10.88 (s, 1H, **N-H**), 8.69 (s, 1H, **10-H**), 8.39 (d, ⁴J_{9/7} = 2.0 Hz, 1H, **9-H**), 7.79 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.6 Hz, 1H, **2'-H**), 7.53 (d, ³J_{7'/6'} = 8.6 Hz, 1H, **7'-H**), 7.48 (dd, ³J_{7/6} = 8.6, ⁴J_{7/9} = 2.0 Hz, 1H, **7-H**), 7.38 (d, ³J_{6/7} = 8.6 Hz, 1H, **6-H**), 7.30 (dd, ³J_{6'/7'} = 8.6, ⁴J_{6'/4'} = 1.9 Hz, 1H, **6'-H**), 7.24 (d, ⁴J_{4'/6'} = 1.9 Hz, 1H, **4'-H**), 6.70 (d, ³J (1H, ¹⁹F) = 3.2 Hz, 1H, **3-H**).

(72) 7-Bromo-4-(6-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole

Summenformel C₂₂H₁₁Br₂FN₂S

Molgewicht 514.21 g/mol

Farbe und Gestalt weißes Pulver



Darstellung

5-Fluoro-2,3-thiophenedicarboxaldehyde (1.01 mmol, 163.9 mg) und 6-Bromindol (2.20 mmol, 449.5 mg) wurden nach AAV1 unter Zusatz von 15.0 ml Eisessig für 3.5 h bei 105 °C erhitzt. Aus dem Trocknungsschritt resultierte eine rotschwarze, klare Lösung. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Ethylacetat/Cyclohexan 25:75 (v/v) als Elutionsmittel.

Ausbeute 76.40 % (Konstitutionsisomer A)

Reinheit 95.714 % (t_R 15.235 min; Gradient)

Schmelzbereich 111.0 – 114.0 °C

hR_f-Wert 27.4 (Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)

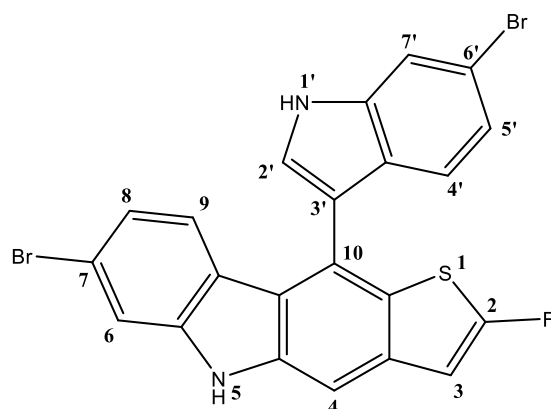
HRMS/ESI m/z (%) = 512.8895 (100, [C₂₂H₁₀Br⁸¹BrFN₂S]⁻ – 1.0946 ppm).

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.68 (d, ³J_{NH'/2'} = 2.4 Hz, 1H, N'-H), 11.54 (s, 1H, N-H), 8.02 (s, 1H, 10-H), 7.75 (d, ⁴J_{7'/5'} = 1.7 Hz, 1H, 7'-H), 7.69 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.4 Hz, 1H, 2'-H), 7.61 (d, ⁴J_{8/6} = 1.8 Hz, 1H, 8-H), 7.04 (dd, ³J_{5'/4'} = 8.5, ⁴J_{5'/7'} = 1.7 Hz, 1H, 5'-H), 6.92 (dd, ³J_{6/5} = 8.5, ⁴J_{6/8} = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 6.86 (d, ³J_{4'/5'} = 8.5 Hz, 1H, 4'-H), 6.80 (d, ³J_{5/6} = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 6.61 (d, ³J (1H, ¹⁹F) = 3.2 Hz, 1H, 3-H).

(73) 7-Bromo-10-(6-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole

Summenformel	C ₂₂ H ₁₁ Br ₂ FN ₂ S
Molgewicht	514.21 g/mol
Farbe und Gestalt	blassrosafarbenes Pulver



Darstellung

wie Verbindung (72)

Ausbeute	5.99 %	(Konstitutionsisomer A-invers)
Reinheit	96.535 %	(t _R 14.917 min; Gradient)
Schmelzbereich	115.0 – 118.0 °C	
hR_f-Wert	22.6	(Ethylacetat/Cyclohexan 25:75)
HRMS/ESI	<i>m/z</i> (%) = 512.8906 (100, [C ₂₂ H ₁₀ Br ⁸¹ BrFN ₂ S] ⁻ + 1.1408 ppm).	

¹H-NMR

400 MHz, DMSO-*d*₆ [δ in ppm]:

11.77 (s, ³J_{NH'/2'}, 1H, **N'-H**), 11.53 (s, 1H, **N-H**), 7.83 (s, 1H, **4-H**), 7.81 (d, ³J_{2'/NH'} = 2.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.77 (dd, ⁴J_{7'/5'} = 1.8, ⁵J_{7'/4'} = 0.6 Hz, 1H, **7'-H**), 7.62 (d, ⁴J_{6/8} = 1.8 Hz, 1H, **6-H**), 7.19 (d, ³J(¹H, ¹⁹F) = 3.1 Hz, 1H, **3-H**), 7.06 (dd, ³J_{5'/4'} = 8.5, ⁴J_{5'/7'} = 1.8 Hz, 1H, **5'-H**), 6.94 (dd, ³J_{8/9} = 8.5, ⁴J_{8/6} = 1.8 Hz, 1H, **8-H**), 6.89 (d_{br}, ³J_{4'/5'} = 8.5 Hz, ⁵J_{4'/7'}, 1H, **4'-H**), 6.80 (d, ³J_{9/8} = 8.5 Hz, 1H, **9-H**).

Literaturverzeichnis

AG Antibiotikaresistenz des BMEL, Lagebild zur Antibiotikaresistenz im Bereich Tierhaltung und Lebensmittelkette, Berlin Juli 2018, zitiert als: AG Antibiotikaresistenz des BMEL

Alexander Fleming, Penicillin's finder assays its future, New York Times vom 26. Juni 1945, 21

Ashraf, Kerolos/Yasrebi, Kaveh/Adeniyi, Emmanuel Tola/Hertlein, Tobias/Ohlsen, Knut/Lalk, Michael/Erdmann, Frank/Hilgeroth, Andreas, Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs, Drug design, development and therapy 13 (2019), 275

Ashraf, Kerolos/Yasrebi, Kaveh/Hertlein, Tobias/Ohlsen, Knut/Lalk, Michael/Hilgeroth, Andreas, Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against Enterococcus Strains, Molecules (Basel, Switzerland) 22 (2017), 2193

Bay, Denice C./Rommens, Kenton L./Turner, Raymond J., Small multidrug resistance proteins: a multidrug transporter family that continues to grow, Biochimica et biophysica acta 1778 (2008), 1814

Beceiro, Alejandro/Tomás, María/Bou, Germán, Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world?, Clinical microbiology reviews 26 (2013), 185

Beckert, Rainer/Fanghänel, Egon/Habicher, Wolf/Knölker, Hans-Joachim/Metz, Peter/Schwetlick, Klaus, Eigenschaften, Reinigung und Darstellung wichtiger Reagenzien, Lösungsmittel und Hilfsstoffe (Reagenzienanhang), in: Becker, Heinz G. O./Beckert, Rainer (Hrsg.), Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum, 23., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl., Weinheim 2009, 749, zitiert als: *Beckert/Fanghänel/Habicher/Knölker/Metz/Schwetlick*

Black, David StC./Craig, Donald C./Santoso, Mardi, Mechanism-controlled regioselective synthesis of indolyl benzo[b]carbazoles, Tetrahedron Letters 40 (1999), 6653

Blair, Jessica M. A./Webber, Mark A./Baylay, Alison J./Ogbolu, David O./Piddock, Laura J. V., Molecular mechanisms of antibiotic resistance, Nature reviews. Microbiology 13 (2015), 42

Blümich, Bernhard/Haber-Pohlmeier, Sabina/Zia, Wasif, Compact NMR, Berlin 2014, zitiert als: *Blümich/Haber-Pohlmeier/Zia*

Bringmann, Gerhard/Price Mortimer, Anne J./Keller, Paul A./Gresser, Mary J./Garner, James/Breuning, Matthias, Atropselektive Synthese axial-chiraler Biaryle, Angew. Chem. 117 (2005), 5518

Abgabe an Antibiotika in der Tiermedizin sinkt weiter, Mengen für Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation auf niedrigstem Wert seit 2011, Berlin 29.07.2020, zitiert als: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung, Bericht zur Markt- und Versorgungslage Fleisch 2020 April 2020, zitiert als: Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung

- Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, DART 2020, Vierter Zwischenbericht 2019 - Antibiotika Resistenzen vermeiden, Berlin Juli 2019, zitiert als: Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Outpatient Antibiotic Prescriptions - United States, 2016, zitiert als: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 2013, zitiert als: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Antibiotic Use in the United States, 2018 Update: Progress and Opportunities, Atlanta 2019, zitiert als: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019 November 2019, zitiert als: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Food and Food Animals, abrufbar im Internet: <<https://www.cdc.gov/drugresistance/food.html>> (Stand: 21.08.2020), zitiert als: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- Chan, Margaret, World Health Day 2011, Combat drug resistance: no action today means no cure tomorrow, abrufbar im Internet: <https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/en/> (Stand: 30.07.2020), zitiert als: *Chan*
- Christie, George Hallatt/Kenner, James, LXXI.—The molecular configurations of polynuclear aromatic compounds. Part I. The resolution of γ -6 : 6'-dinitro- and 4 : 6 : 4' : 6'-tetranitro-diphenic acids into optically active components, J. Chem. Soc., Trans. 121 (1922), 614
- El-Sayed, Mardia Telep/Mahmoud, Kazem Ahmed/Heinemann, Frank W./Hilgeroth, Andreas, Novel Tetraindoles and Unexpected Cycloalkane Indoles from the Reaction of Indoles and Aliphatic Dialdehydes, J. Heterocyclic Chem. 54 (2017), 714
- El-Sayed, Mardia Telep/Suzen, Sibel/Altanlar, Nurten/Ohlsen, Knut/Hilgeroth, Andreas, Discovery of bisindolyl-substituted cycloalkane-anellated indoles as novel class of antibacterial agents against *S. aureus* and MRSA, Bioorganic & medicinal chemistry letters 26 (2016), 218
- El-Sayed, Mardia Telep/Zoraghi, Roya/Reiner, Neil/Suzen, Sibel/Ohlsen, Knut/Lalk, Michael/Altanlar, Nurten/Hilgeroth, Andreas, Novel inhibitors of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-pyruvate kinase, Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry 31 (2016), 1666

Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 vom 22. September 2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung, Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 07.11.2003, zitiert als: Europäisches Palament und Rat

Verordnung (EU) 2019/6 vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG, Verordnung (EU) 2019/6 27.01.2019, zitiert als: Europäisches Palament und Rat

European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC), Antimicrobial consumption - Annual Epidemiological Report for 2017, Stockholm November 2018, zitiert als: European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC)

European Medicines Agency (EMA), Trends in the sales of veterinary antimicrobila agents in nine European countries (2205-2009), EMA/238630/2011 2011, zitiert als: European Medicines Agency (EMA)

European Medicines Agency (EMA), Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017, Trends from 2010 to 2017 2019, zitiert als: European Medicines Agency (EMA)

Firsov, Alexander A./Smirnova, Maria V./Strukova, Elena N./Vostrov, Sergey N./Portnoy, Yury A./Zinner, Stephen H., Enrichment of resistant Staphylococcus aureus at ciprofloxacin concentrations simulated within the mutant selection window: bolus versus continuous infusion, International Journal of Antimicrobial Agents 32 (2008), 488

Food & Drug Administration (FDA), 2018 Summary Report On Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals Dezember 2019, zitiert als: Food & Drug Administration (FDA)

Gastmeier, Petra/Fätkenheuer, Gerd, Infektiologie: Dilemma mit Begriffen und Zahlen, Deutsches Ärzteblatt 112 (2015), 674

Guo, Yi/Ramos, Romela Irene/Cho, John S./Donegan, Niles P./Cheung, Ambrose L./Miller, Lloyd S., In vivo bioluminescence imaging to evaluate systemic and topical antibiotics against community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus-infected skin wounds in mice, Antimicrobial agents and chemotherapy 57 (2013), 855

Hannappel, Stephan/Groeneweg, Jost/Zühlke, Sebastian, Antibiotika und Antiparasitika im Grundwasser unter Standorten mit hoher Viehbesatzdichte März 2014, zitiert als: *Hannappel/Groeneweg/Zühlke*

Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, MR 3001, MR 3001K, MR 3001 K8, MR 3002, MR 3002 S8, HG 3001, HG 3001 K, Betriebsanleitung, abrufbar im Internet: <https://www.biovendis-products.de/app/download/13795415427/Heidolph_MR3001K_manual.pdf?t=1565780797> (Stand: 20.03.2020), zitiert als: Heidolph Instruments GmbH & Co. KG

- Herbert, Silvia/Ziebandt, Anne-Kathrin/Ohlsen, Knut/Schäfer, Tina/Hecker, Michael/Albrecht, Dirk/Novick, Richard/Götz, Friedrich, Repair of global regulators in *Staphylococcus aureus* 8325 and comparative analysis with other clinical isolates, *Infection and immunity* 78 (2010), 2877
- Hesse, Manfred/Meier, Herbert/Zeeh, Bernd/Bienz, Stefan/Bigler, Laurent/Fox, Thomas, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 9., überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart, New York 2016, zitiert als: *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*
- Holstiege, Jakob/Schulz, Maike/Akmatov, Manas K./Steffen, Annika/Bätzing, Jörg, Update: Die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika in Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2018 – Eine populationsbasierte Studie 2019, zitiert als: *Holstiege/Schulz/Akmatov/Steffen/Bätzing*
- Kinoshita, Kazutomo/Kobayashi, Takamitsu/Asoh, Kohsuke/Furuichi, Noriyuki/Ito, Toshiya/Kawada, Hatsuo/Hara, Sousuke/Ohwada, Jun/Hattori, Kazuo/Miyagi, Takuho/Hong, Woo-Sang/Park, Min-Jeong/Takanashi, Kenji/Tsukaguchi, Toshiyuki/Sakamoto, Hiroshi/Tsukuda, Takuo/Oikawa, Nobuhiro, 9-substituted 6,6-dimethyl-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzocarbazoles as highly selective and potent anaplastic lymphoma kinase inhibitors, *Journal of medicinal chemistry* 54 (2011), 6286
- Klein, Eili Y./van Boeckel, Thomas P./Martinez, Elena M./Pant, Suraj/Gandra, Sumanth/Levin, Simon A./Goossens, Herman/Laxminarayan, Ramanan, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, *PNAS* 115 (2018), E3463-E3470
- Kondo, S./Katayama, M./Marumo, S., Carbazomycinal and 6-methoxycarbazomycinal as aerial mycelium formation-inhibitory substances of *Streptovercillium* species, *The Journal of antibiotics* 39 (1986), 727
- Kumar, Sanath/Mukherjee, Mun Mun/Varela, Manuel F., Modulation of Bacterial Multidrug Resistance Efflux Pumps of the Major Facilitator Superfamily, *International Journal of Bacteriology* 2013 (2013), 1
- Kuroda, Teruo/Tsuchiya, Tomofusa, Multidrug efflux transporters in the MATE family, *Biochimica et biophysica acta* 1794 (2009), 763
- Lubelski, Jacek/Konings, Wil N./Driessen, Arnold J. M., Distribution and physiology of ABC-type transporters contributing to multidrug resistance in bacteria, *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR 71 (2007), 463
- Martínez-Esperón, María Fernanda/Rodríguez, David/Castedo, Luis/Saá, Carlos, Synthesis of carbazoles from ynamides by intramolecular dehydro Diels-Alder reactions, *Organic letters* 7 (2005), 2213
- McManus, Patricia S., Does a drop in the bucket make a splash? Assessing the impact of antibiotic use on plants, *Current opinion in microbiology* 19 (2014), 76

- McManus, Patricia S./Stockwell, Virginia O./Sundin, George W./Jones, Alan L., Antibiotic use in plant agriculture, *Annual review of phytopathology* 40 (2002), 443
- Meragelman, K. M./McKee, T. C./Boyd, M. R., Siamenol, a new carbazole alkaloid from *Murraya siamensis*, *Journal of Natural Products* 63 (2000), 427
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016, Abschlussbericht, zitiert als: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
- Norddeutscher Rundfunk (NDR), Antibiotika-Forschung: Warum Unternehmen aussteigen, abrufbar im Internet: <<https://www.ndr.de/ratgeber/gesundheit/Antibiotika-Forschung-Warum-Unternehmen-aussteigen,antibiotika586.html>> (Stand: 26.08.2020), zitiert als: Norddeutscher Rundfunk (NDR)
- Ōki, Michinori, Recent Advances in Atropisomerism, in: Allinger, Norman L./Eliel, Ernest L./Wilens, Samuel H. (Hrsg.), *Topics in stereochemistry*, New York 1983, 1, zitiert als: *Ōki*
- Paul, Kartick/Bera, Krishnendu/Jalal, Swapnadeep/Sarkar, Soumen/Jana, Umasish, Fe-catalyzed novel domino isomerization/cyclodehydration of substituted 2-(indoline-3-ylidene)(methyl)benzaldehyde derivatives: an efficient approach toward benzobenzocarbazole derivatives, *Organic letters* 16 (2014), 2166
- Piddock, Laura J. V., Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria, *Clinical microbiology reviews* 19 (2006), 382
- Read, Andrew F./Woods, Robert J., Antibiotic resistance management, *Evolution, medicine, and public health* 2014 (2014), 147
- Reygaert, Wanda C., An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, *AIMS microbiology* 4 (2018), 482
- Richards, S. A./Hollerton, John C., *Essential practical NMR for organic chemistry*, Chichester, West Sussex, U.K 2011, zitiert als: *Richards/Hollerton*
- Routier, Sylvain/Mérour, Jean-Yves/Dias, Nathalie/Lansiaux, Amélie/Bailly, Christian/Lozach, Olivier/Meijer, Laurent, Synthesis and biological evaluation of novel phenylcarbazoles as potential anti-cancer agents, *Journal of medicinal chemistry* 49 (2006), 789
- Roy, Joyeeta/Jana, Amit Kumar/Mal, Dipakranjan, Recent trends in the synthesis of carbazoles: an update, *Tetrahedron* 68 (2012), 6099

- Sartorius AG, Sartorius Basic, Elektronische Analysen- und Präzisionswaagen, abrufbar im Internet: <https://www.rm-business-services.de/user_html/1316606135/artikelpdf/201141_en.pdf> (Stand: 20.03.2020), zitiert als: Sartorius AG
- Scaltec Instruments GmbH, Scaltec SBA/SBC, Aufstellungs- und Betriebsanleitung, Installation and Operating Instructions, abrufbar im Internet: <http://www.citrinesolutions.co.il/userfiles/documents/OpMan_Scaltec_SBA_SBC.pdf> (Stand: 20.03.2020), zitiert als: Scaltec Instruments GmbH
- Schirmeister, Tanja/Schmuck, Carsten/Wich, Peter R./Bamberger, Denise, Beyer/Walter Organische Chemie, Mit 2309 Abbildungen und 28 Tabellen und Poster "Taschenfalter", 25., völlig neu bearbeitete Auflage, Stuttgart 2016, zitiert als: *Schirmeister/Schmuck/Wich/Bamberger*
- Schmidt, Arndt W./Reddy, Kethiri R./Knölker, Hans-Joachim, Occurrence, biogenesis, and synthesis of biologically active carbazole alkaloids, *Chemical reviews* 112 (2012), 3193
- Sengupta, Saswati/Chattopadhyay, Madhab K./Grossart, Hans-Peter, The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature, *Front. Microbiol.* 4 (2013), 1
- Stiftung Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik, Der Antibiotika-Einsatz in der ambulanten Behandlung, *Versorgungsatlas 2016* (2016)
- Taylor, Philip/Reeder, Robert, Antibiotic use on crops in low and middle-income countries based on recommendations made by agricultural advisors, 2662-4044 1 (2020)
- TePaske, Mark R./Gloer, James B./Wicklow, Donald T./Dowd, Patrick F., The structure of tubingsin B: A cytotoxic carbazole alkaloid from the sclerotia of, *Tetrahedron Letters* 30 (1989), 5965
- TePaske, Mark R./Gloer, James B./Wicklow, Donald T./Dowd, Patrick F., Tubingsin A: an antiviral carbazole alkaloid from the sclerotia of *Aspergillus tubingensis*, *J. Org. Chem.* 54 (1989), 4743
- Thermo Fisher Scientific Inc., LTQ Orbitrap XL Hardware Manual, Preliminary Version, abrufbar im Internet: <<http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/LTQ-Orbitrap-XL-Hardware-Manual.pdf>> (Stand: 19.03.2020), zitiert als: Thermo Fisher Scientific Inc.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa), Antibiotika: Bestandsaufnahme zu Präparaten und Unternehmen, abrufbar im Internet: <<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/antibiotika/neue-antibiotika>> (Stand: 26.08.2020), zitiert als: Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa), Neue Antibiotika und Impfstoffe gegen Bakterien in Entwicklung, abrufbar im Internet: <<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/antibakterielle-pipeline.html>> (Stand: 26.08.2020), zitiert als: Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

- Vestergaard, Martin/Leng, Bingfeng/Haaber, Jakob/Bojer, Martin S./Vegge, Christina S./Ingmer, Hanne, Genome-Wide Identification of Antimicrobial Intrinsic Resistance Determinants in *Staphylococcus aureus*, *Front. Microbiol.* 7 (2016), 1
- WHO, Guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals, Geneva, Switzerland 2017, zitiert als: WHO
- Wolf, Christian, Dynamic stereochemistry of chiral compounds, Principles and applications, Cambridge, UK 2008, zitiert als: *Wolf*
- World Health Organization, Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, Geneva (Switzerland) 2015, zitiert als: World Health Organization
- Xu, Wei/Wang, Gaonan/Xie, Xin/Liu, Yuanhong, Gold(I)-Catalyzed Formal Intramolecular Dehydro-Diels-Alder Reaction of Ynamide-yne: Synthesis of Functionalized Benzo bcarbazoles, *Organic letters* 20 (2018), 3273
- Zacher, Benedikt/Haller, Sebastian/Willrich, Niklas/Walter, Jan/Abu Sin, Muna/Cassini, Alessandro/Plachouras, Diamantis/Suetens, Carl/Behnke, Michael/Gastmeier, Petra/Wieler, Lothar H./Eckmanns, Tim, Application of a new methodology and R package reveals a high burden of healthcare-associated infections (HAI) in Germany compared to the average in the European Union/European Economic Area, 2011 to 2012, *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 24 (2019), 1
- Zoraghi, Roya/See, Raymond H./Axerio-Cilies, Peter/Kumar, Nag S./Gong, Huansheng/Moreau, Anne/Hsing, Michael/Kaur, Sukhbir/Swayze, Richard D./Worrall, Liam/Amandoron, Emily/Lian, Tian/Jackson, Linda/Jiang, Jihong/Thorson, Lisa/Labriere, Christophe/Foster, Leonard/Brunham, Robert C./McMaster, William R./Finlay, B. Brett/Strynadka, Natalie C./Cherkasov, Artem/Young, Robert N./Reiner, Neil E., Identification of pyruvate kinase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a novel antimicrobial drug target, *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55 (2011), 2042
- Zoraghi, Roya/Worrall, Liam/See, Raymond H./Strangman, Wendy/Popplewell, Wendy L./Gong, Huansheng/Samaai, Toufiek/Swayze, Richard D./Kaur, Sukhbir/Vuckovic, Marija/Finlay, B. Brett/Brunham, Robert C./McMaster, William R./Davies-Coleman, Michael T./Strynadka, Natalie C./Andersen, Raymond J./Reiner, Neil E., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pyruvate kinase as a target for bis-indole alkaloids with antibacterial activities, *The Journal of biological chemistry* 286 (2011), 44716
- Zou, Jin-Feng/Wang, Hu/Li, Li/Xu, Zheng/Yang, Ke-Fang/Xu, Li-Wen, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, *RSC Adv* 4 (2014), 47272

-
- ¹ Chan, World Health Day 2011, 2011.
- ² World Health Organization, Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 1.
- ³ Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019, 9.
- ⁴ Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019, 18.
- ⁵ World Health Organization, Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 1.
- ⁶ World Health Organization, Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2.
- ⁷ World Health Organization, Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 5 f.
- ⁸ World Health Organization, Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 8 ff.
- ⁹ Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, DART 2020, 1.
- ¹⁰ Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, DART 2020, 2 ff.
- ¹¹ Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019, 18 u. 35.
- ¹² Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013, 11.
- ¹³ Read/Woods, Antibiotic resistance management, 2014, 147 (147).
- ¹⁴ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (486).
- ¹⁵ Read/Woods, Antibiotic resistance management, 2014, 147 (147).
- ¹⁶ Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019, 23.
- ¹⁷ Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019, 18.
- ¹⁸ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (483).
- ¹⁹ Alexander Fleming, Penicillin's finder assays its future, 21.
- ²⁰ Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013, 28.
- ²¹ Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019, 35.
- ²² Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013, 28.
- ²³ Sengupta/Chattopadhyay/Grossart, The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature, 2013, 1 (5).
- ²⁴ Sengupta/Chattopadhyay/Grossart, The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature, 2013, 1 (5).
- ²⁵ Sengupta/Chattopadhyay/Grossart, The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature, 2013, 1 (5).
- ²⁶ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (487).
- ²⁷ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (487).
- ²⁸ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (486 f.).
- ²⁹ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (487 f.).
- ³⁰ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (488).
- ³¹ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (488).
- ³² Beceiro/Tomás/Bou, Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world?, 2013, 185 (187).
- ³³ Beceiro/Tomás/Bou, Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world?, 2013, 185 (187).
- ³⁴ Beceiro/Tomás/Bou, Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world?, 2013, 185 (198).
- ³⁵ Blair/Webber/Baylay/Ogbolu/Piddock, Molecular mechanisms of antibiotic resistance, 2015, 42 (47).
- ³⁶ Blair/Webber/Baylay/Ogbolu/Piddock, Molecular mechanisms of antibiotic resistance, 2015, 42 (48).
- ³⁷ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (491).
- ³⁸ Blair/Webber/Baylay/Ogbolu/Piddock, Molecular mechanisms of antibiotic resistance, 2015, 42 (44).
- ³⁹ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (491).
- ⁴⁰ Reygaert, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (491).
- ⁴¹ Lubelski/Konings/Driessen, Distribution and physiology of ABC-type transporters contributing to multidrug resistance in bacteria, 2007, 463 (465).
- ⁴² Lubelski/Konings/Driessen, Distribution and physiology of ABC-type transporters contributing to multidrug resistance in bacteria, 2007, 463 (467).
- ⁴³ Lubelski/Konings/Driessen, Distribution and physiology of ABC-type transporters contributing to multidrug resistance in bacteria, 2007, 463 (470).
- ⁴⁴ Kuroda/Tsuchiya, Multidrug efflux transporters in the MATE family, 2009, 763 (763 f.).
- ⁴⁵ Kuroda/Tsuchiya, Multidrug efflux transporters in the MATE family, 2009, 763 (764 f.).
- ⁴⁶ Bay/Rommens/Turner, Small multidrug resistance proteins: a multidrug transporter family that continues to grow, 2008, 1814 (1815).

-
- ⁴⁷ *Kumar/Mukherjee/Varela*, Modulation of Bacterial Multidrug Resistance Efflux Pumps of the Major Facilitator Superfamily, 2013, 1 (3).
- ⁴⁸ *Kumar/Mukherjee/Varela*, Modulation of Bacterial Multidrug Resistance Efflux Pumps of the Major Facilitator Superfamily, 2013, 1 (4).
- ⁴⁹ *Piddock*, Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria, 2006, 382 (383).
- ⁵⁰ *Piddock*, Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria, 2006, 382 (385).
- ⁵¹ *Piddock*, Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria, 2006, 382 (384).
- ⁵² *Piddock*, Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria, 2006, 382 (386).
- ⁵³ *Piddock*, Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria, 2006, 382 (387).
- ⁵⁴ *Reygaert*, An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, 2018, 482 (495).
- ⁵⁵ *Stiftung Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik*, Der Antibiotika-Einsatz in der ambulanten Behandlung, 2016, 1.
- ⁵⁶ *Holstiege/Schulz/Akmatov/Steffen/Bätzing*, Update: Die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika in Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2018 – Eine populationsbasierte Studie, 7.
- ⁵⁷ *Holstiege/Schulz/Akmatov/Steffen/Bätzing*, Update: Die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika in Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2018 – Eine populationsbasierte Studie, 12 ff.
- ⁵⁸ *European Centre of Disease Prevention and Control*, Antimicrobial consumption - Annual Epidemiological Report for 2017, 1.
- ⁵⁹ *European Centre of Disease Prevention and Control*, Antimicrobial consumption - Annual Epidemiological Report for 2017, 4 ff.
- ⁶⁰ *Centers for Disease Control and Prevention*, Outpatient Antibiotic Prescriptions - United States, 2016, 1.
- ⁶¹ *Klein/van Boeckel/Martinez/Pant/Gandra/Levin/Goossens/Laxminarayan*, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, 2018, 2.
- ⁶² *Centers for Disease Control and Prevention*, Antibiotic Use in the United States, 2018 Update: Progress and Opportunities, 3.
- ⁶³ *Centers for Disease Control and Prevention*, Antibiotic Use in the United States, 2018 Update: Progress and Opportunities, 3.
- ⁶⁴ *Centers for Disease Control and Prevention*, Outpatient Antibiotic Prescriptions - United States, 2016.
- ⁶⁵ *Klein/van Boeckel/Martinez/Pant/Gandra/Levin/Goossens/Laxminarayan*, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, 2018, 3.
- ⁶⁶ *Klein/van Boeckel/Martinez/Pant/Gandra/Levin/Goossens/Laxminarayan*, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, 2018, 3.
- ⁶⁷ *Klein/van Boeckel/Martinez/Pant/Gandra/Levin/Goossens/Laxminarayan*, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, 2018, 3.
- ⁶⁸ *Klein/van Boeckel/Martinez/Pant/Gandra/Levin/Goossens/Laxminarayan*, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, 2018, 3.
- ⁶⁹ *Klein/van Boeckel/Martinez/Pant/Gandra/Levin/Goossens/Laxminarayan*, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, 2018, 4 ff.
- ⁷⁰ *Klein/van Boeckel/Martinez/Pant/Gandra/Levin/Goossens/Laxminarayan*, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, 2018, 3.
- ⁷¹ *Klein/van Boeckel/Martinez/Pant/Gandra/Levin/Goossens/Laxminarayan*, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, 2018, 6.
- ⁷² *WHO*, Guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals, 2017, 14.
- ⁷³ *WHO*, Guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals, 2017, 15.
- ⁷⁴ *WHO*, Guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals, 2017, 15 f.
- ⁷⁵ *WHO*, Guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals, 2017, 16 f.
- ⁷⁶ *Europäisches Parlament und Rat*, Verordnung (EU) 2019/6 vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG.
- ⁷⁷ *Europäisches Parlament und Rat*, Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 vom 22. September 2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung.
- ⁷⁸ *AG Antibiotikaresistenz des BMEL*, Lagebild zur Antibiotikaresistenz im Bereich Tierhaltung und Lebensmittelkette, 5.
- ⁷⁹ *AG Antibiotikaresistenz des BMEL*, Lagebild zur Antibiotikaresistenz im Bereich Tierhaltung und Lebensmittelkette, 7.

-
- ⁸⁰ *Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, Abgabe an Antibiotika in der Tiermedizin sinkt weiter, Tab. 1.
- ⁸¹ *Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, Abgabe an Antibiotika in der Tiermedizin sinkt weiter.
- ⁸² *Hannappel/Groeneweg/Zühlke*, Antibiotika und Antiparasitika im Grundwasser unter Standorten mit hoher Viehbesatzdichte, S. 26 f.
- ⁸³ *European Medicines Agency*, Trends in the sales of veterinary antimicrobials agents in nine European countries (2205-2009), 56 ff.
- ⁸⁴ *European Medicines Agency*, Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017, 45.
- ⁸⁵ *European Medicines Agency*, Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017, 45.
- ⁸⁶ *European Medicines Agency*, Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017, 41 ff.
- ⁸⁷ *Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung*, Bericht zur Markt- und Versorgungslage Fleisch 2020, 19 f.
- ⁸⁸ *Food & Drug Administration*, 2018 Summary Report On Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals, 12 ff.
- ⁸⁹ *Centers for Disease Control and Prevention*, Food and Food Animals.
- ⁹⁰ *WHO*, Guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals, 2017, 17.
- ⁹¹ *WHO*, Guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals, 2017, 17.
- ⁹² *McManus/Stockwell/Sundin/Jones*, Antibiotic use in plant agriculture, 2002, 443 (443).
- ⁹³ *Taylor/Reeder*, Antibiotic use on crops in low and middle-income countries based on recommendations made by agricultural advisors, 2020, 2.
- ⁹⁴ *McManus/Stockwell/Sundin/Jones*, Antibiotic use in plant agriculture, 2002, 443 (443).
- ⁹⁵ *McManus*, Does a drop in the bucket make a splash? Assessing the impact of antibiotic use on plants, 2014, 76 (76).
- ⁹⁶ *Taylor/Reeder*, Antibiotic use on crops in low and middle-income countries based on recommendations made by agricultural advisors, 2020, 2.
- ⁹⁷ *Taylor/Reeder*, Antibiotic use on crops in low and middle-income countries based on recommendations made by agricultural advisors, 2020, 12.
- ⁹⁸ *Zacher/Haller/Willrich/Walter/Abu Sin/Cassini/Plachouras/Suetens/Behnke/Gastmeier/Wieler/Eckmanns*, Application of a new methodology and R package reveals a high burden of healthcare-associated infections (HAI) in Germany compared to the average in the European Union/European Economic Area, 2011 to 2012, 2019, 1.
- ⁹⁹ *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen*, Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016, 20.
- ¹⁰⁰ *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen*, Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016, 27 f.
- ¹⁰¹ *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen*, Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016, 30.
- ¹⁰² *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen*, Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016, 30.
- ¹⁰³ *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen*, Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016, 30.
- ¹⁰⁴ *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen*, Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016, 30.
- ¹⁰⁵ *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen*, Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016, 30.
- ¹⁰⁶ *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen*, Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016, 30.
- ¹⁰⁷ *Gastmeier/Fätkenheuer*, Infektiologie: Dilemma mit Begriffen und Zahlen, 2015, 674 (675).
- ¹⁰⁸ *Gastmeier/Fätkenheuer*, Infektiologie: Dilemma mit Begriffen und Zahlen, 2015, 674 (675).
- ¹⁰⁹ *Gastmeier/Fätkenheuer*, Infektiologie: Dilemma mit Begriffen und Zahlen, 2015, 674 (675).
- ¹¹⁰ *Gastmeier/Fätkenheuer*, Infektiologie: Dilemma mit Begriffen und Zahlen, 2015, 674 (675).
- ¹¹¹ *Gastmeier/Fätkenheuer*, Infektiologie: Dilemma mit Begriffen und Zahlen, 2015, 674 (674).
- ¹¹² *Verband Forschender Arzneimittelhersteller*, Antibiotika: Bestandsaufnahme zu Präparaten und Unternehmen, 2020.
- ¹¹³ *Verband Forschender Arzneimittelhersteller*, Antibiotika: Bestandsaufnahme zu Präparaten und Unternehmen, 2020.
- ¹¹⁴ *Verband Forschender Arzneimittelhersteller*, Neue Antibiotika und Impfstoffe gegen Bakterien in Entwicklung, 2020.
- ¹¹⁵ *Norddeutscher Rundfunk*, Antibiotika-Forschung: Warum Unternehmen aussteigen, 2019.

Cilies/Kumar/Gong/Moreau/Hsing/Kaur/Swayze/Worrall/Amandoron/Lian/Jackson/Jiang/Thorson/Labriere/Foster/Brunham/McMaster/Finlay/Strynadka/Cherkasov/Young/Reiner, Identification of pyruvate kinase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a novel antimicrobial drug target, 2011, 2042 (2042).

117

Cilies/Kumar/Gong/Moreau/Hsing/Kaur/Swayze/Worrall/Amandoron/Lian/Jackson/Jiang/Thorson/Labriere/Foster/Brunham/McMaster/Finlay/Strynadka/Cherkasov/Young/Reiner, Identification of pyruvate kinase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a novel antimicrobial drug target, 2011, 2042 (2043).

118

Zoraghi/Worrall/See/Strangman/Popplewell/Gong/Samaai/Swayze/Kaur/Vuckovic/Finlay/Brunham/McMaster/Davies-Coleman/Strynadka/Andersen/Reiner, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pyruvate kinase as a target for bis-indole alkaloids with antibacterial activities, 2011, 44716 (44724).

119

Cilies/Kumar/Gong/Moreau/Hsing/Kaur/Swayze/Worrall/Amandoron/Lian/Jackson/Jiang/Thorson/Labriere/Foster/Brunham/McMaster/Finlay/Strynadka/Cherkasov/Young/Reiner, Identification of pyruvate kinase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a novel antimicrobial drug target, 2011, 2042 (2043).

120

Zoraghi/Worrall/See/Strangman/Popplewell/Gong/Samaai/Swayze/Kaur/Vuckovic/Finlay/Brunham/McMaster/Davies-Coleman/Strynadka/Andersen/Reiner, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pyruvate kinase as a target for bis-indole alkaloids with antibacterial activities, 2011, 44716 (44716).

121

Zoraghi/Worrall/See/Strangman/Popplewell/Gong/Samaai/Swayze/Kaur/Vuckovic/Finlay/Brunham/McMaster/Davies-Coleman/Strynadka/Andersen/Reiner, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pyruvate kinase as a target for bis-indole alkaloids with antibacterial activities, 2011, 44716 (44716).

122

Zoraghi/Worrall/See/Strangman/Popplewell/Gong/Samaai/Swayze/Kaur/Vuckovic/Finlay/Brunham/McMaster/Davies-Coleman/Strynadka/Andersen/Reiner, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pyruvate kinase as a target for bis-indole alkaloids with antibacterial activities, 2011, 44716 (44724).

123

Zoraghi/Worrall/See/Strangman/Popplewell/Gong/Samaai/Swayze/Kaur/Vuckovic/Finlay/Brunham/McMaster/Davies-Coleman/Strynadka/Andersen/Reiner, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pyruvate kinase as a target for bis-indole alkaloids with antibacterial activities, 2011, 44716 (44724).

¹²⁴ *El-Sayed/Zoraghi/Reiner/Suzen/Ohlsen/Lalk/Altanlar/Hilgeroth*, Novel inhibitors of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-pyruvate kinase, 2016, 1666 (1669 f.).

¹²⁵ *El-Sayed/Suzen/Altanlar/Ohlsen/Hilgeroth*, Discovery of bisindolyl-substituted cycloalkane-anellated indoles as novel class of antibacterial agents against *S. aureus* and MRSA, 2016, 218 (219).

¹²⁶ *Ashraf/Yasrebi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Hilgeroth*, Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against *Enterococcus* Strains, 2017, 2193 (2194).

¹²⁷ *Ashraf/Yasrebi/Adeniyi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Erdmann/Hilgeroth*, Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs, 2019, 275 (277).

¹²⁸ *Schmidt/Reddy/Knölker*, Occurrence, biogenesis, and synthesis of biologically active carbazole alkaloids, 2012, 3193 (3199).

¹²⁹ *Schmidt/Reddy/Knölker*, Occurrence, biogenesis, and synthesis of biologically active carbazole alkaloids, 2012, 3193 (3193 ff.).

¹³⁰ *TePaske/Gloer/Wicklow/Dowd*, The structure of tubingensin B: A cytotoxic carbazole alkaloid from the sclerotia of, 1989, 5965 (5965 ff.).

¹³¹ *Routier/Mérour/Dias/Lansiaux/Bailly/Lozach/Meijer*, Synthesis and biological evaluation of novel phenylcarbazoles as potential anticancer agents, 2006, 789 (789 ff.).

132

Kinoshita/Kobayashi/Asoh/Furuichi/Ito/Kawada/Hara/Ohwada/Hattori/Miyagi/Hong/Park/Takanashi/Tsukaguchi/Sakamoto/Tsukuda/Oikawa, 9-substituted 6,6-dimethyl-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzocarbazoles as highly selective and potent anaplastic lymphoma kinase inhibitors, 2011, 6286 (6286 ff.).

¹³³ *TePaske/Gloer/Wicklow/Dowd*, Tubingensin A: an antiviral carbazole alkaloid from the sclerotia of *Aspergillus tubingensis*, 1989, 4743 (4743 ff.).

¹³⁴ *Meragelman/McKee/Boyd*, Siamenol, a new carbazole alkaloid from *Murraya siamensis*, 2000, 427 (427 f.).

¹³⁵ *Kondo/Katayama/Marumo*, Carbazomycinal and 6-methoxycarbazomycinal as aerial mycelium formation-inhibitory substances of *Streptovercillium* species, 1986, 727 (727 ff.).

¹³⁶ *Schmidt/Reddy/Knölker*, Occurrence, biogenesis, and synthesis of biologically active carbazole alkaloids, 2012, 3193 (3193 ff.).

¹³⁷ *Roy/Jana/Mal*, Recent trends in the synthesis of carbazoles: an update, 2012, 6099 (6099 ff.).

- ¹³⁸ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47277 Anm. 8 m.w.N.).
- ¹³⁹ *Black/Craig/Santoso*, Mechanism-controlled regioselective synthesis of indolyl benzo[b]carbazoles, 1999, 6653 (6656 Anm. 17-20).
- ¹⁴⁰ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47273).
- ¹⁴¹ *Martínez-Esperón/Rodríguez/Castedo/Saá*, Synthesis of carbazoles from ynamides by intramolecular dehydro Diels-Alder reactions, 2005, 2213 (2213 ff.).
- ¹⁴² *Xu/Wang/Xie/Liu*, Gold(I)-Catalyzed Formal Intramolecular Dehydro-Diels-Alder Reaction of Ynamide-ynes: Synthesis of Functionalized Benzo bcarbazoles, 2018, 3273 (3273 ff.).
- ¹⁴³ *Paul/Bera/Jalal/Sarkar/Jana*, Fe-catalyzed novel domino isomerization/cyclodehydration of substituted 2-(indoline-3-ylidene)(methyl)benzaldehyde derivatives: an efficient approach toward benzocarbazole derivatives, 2014, 2166 (2166 ff.).
- ¹⁴⁴ *Black/Craig/Santoso*, Mechanism-controlled regioselective synthesis of indolyl benzo[b]carbazoles, 1999, 6653 (6653 ff.).
- ¹⁴⁵ *Black/Craig/Santoso*, Mechanism-controlled regioselective synthesis of indolyl benzo[b]carbazoles, 1999, 6653 (6653 ff.).
- ¹⁴⁶ *Black/Craig/Santoso*, Mechanism-controlled regioselective synthesis of indolyl benzo[b]carbazoles, 1999, 6653 (6653, 6655).
- ¹⁴⁷ *Black/Craig/Santoso*, Mechanism-controlled regioselective synthesis of indolyl benzo[b]carbazoles, 1999, 6653 (6653 f.).
- ¹⁴⁸ *Black/Craig/Santoso*, Mechanism-controlled regioselective synthesis of indolyl benzo[b]carbazoles, 1999, 6653 (6655 f.).
- ¹⁴⁹ *Black/Craig/Santoso*, Mechanism-controlled regioselective synthesis of indolyl benzo[b]carbazoles, 1999, 6653 (6655).
- ¹⁵⁰ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47273 f.).
- ¹⁵¹ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁵² *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁵³ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁵⁴ ebenso bemängelnd: *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47277 Anm. 9).
- ¹⁵⁵ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁵⁶ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁵⁷ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁵⁸ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁵⁹ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁶⁰ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁶¹ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁶² *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁶³ *El-Sayed/Suzen/Altanlar/Ohlsen/Hilgeroth*, Discovery of bisindolyl-substituted cycloalkane-anellated indoles as novel class of antibacterial agents against *S. aureus* and MRSA, 2016, 218 (218 f.).
- ¹⁶⁴ *El-Sayed/Suzen/Altanlar/Ohlsen/Hilgeroth*, Discovery of bisindolyl-substituted cycloalkane-anellated indoles as novel class of antibacterial agents against *S. aureus* and MRSA, 2016, 218 (219).
- ¹⁶⁵ *El-Sayed/Suzen/Altanlar/Ohlsen/Hilgeroth*, Discovery of bisindolyl-substituted cycloalkane-anellated indoles as novel class of antibacterial agents against *S. aureus* and MRSA, 2016, 218 (219).
- ¹⁶⁶ *El-Sayed/Suzen/Altanlar/Ohlsen/Hilgeroth*, Discovery of bisindolyl-substituted cycloalkane-anellated indoles as novel class of antibacterial agents against *S. aureus* and MRSA, 2016, 218 (219).

- ¹⁶⁷ *Ashraf/Yasrebi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Hilgeroth*, Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against Enterococcus Strains, 2017, 2193 (2194).
- ¹⁶⁸ *Ashraf/Yasrebi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Hilgeroth*, Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against Enterococcus Strains, 2017, 2193 (2194).
- ¹⁶⁹ *Ashraf/Yasrebi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Hilgeroth*, Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against Enterococcus Strains, 2017, 2193 (2194).
- ¹⁷⁰ *Ashraf/Yasrebi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Hilgeroth*, Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against Enterococcus Strains, 2017, 2193 (2194).
- ¹⁷¹ *Ashraf/Yasrebi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Hilgeroth*, Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against Enterococcus Strains, 2017, 2193 (2194 f.).
- ¹⁷² *Ashraf/Yasrebi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Hilgeroth*, Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against Enterococcus Strains, 2017, 2193 (2194 f.).
- ¹⁷³ *Ashraf/Yasrebi/Adeniyi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Erdmann/Hilgeroth*, Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs, 2019, 275 (277).
- ¹⁷⁴ *Ashraf/Yasrebi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Hilgeroth*, Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against Enterococcus Strains, 2017, 2193 (2195).
- ¹⁷⁵ *Schirmeister/Schmuck/Wich/Bamberger*, Beyer/Walter Organische Chemie, 2016, S. 777.
- ¹⁷⁶ *Schirmeister/Schmuck/Wich/Bamberger*, Beyer/Walter Organische Chemie, 2016, S. 777.
- ¹⁷⁷ *Schirmeister/Schmuck/Wich/Bamberger*, Beyer/Walter Organische Chemie, 2016, S. 777.
- ¹⁷⁸ *El-Sayed/Mahmoud/Heinemann/Hilgeroth*, Novel Tetraindoles and Unexpected Cycloalkane Indoles from the Reaction of Indoles and Aliphatic Dialdehydes, 2017, 714 (714 ff.).
- ¹⁷⁹ *Zou/Wang/Li/Xu/Yang/Xu*, Fe-catalyzed cycloaddition of indoles and o-phthalaldehyde for the synthesis of benzo[b]carbazoles with TMSCl- or acid-responsive properties, 2014, 47272 (47274).
- ¹⁸⁰ *Bringmann/Price Mortimer/Keller/Gresser/Garner/Breuning*, Atropselektive Synthese axial-chiraler Biaryle, 2005, 5518 (5521).
- ¹⁸¹ *Christie/Kenner*, LXXI.—The molecular configurations of polynuclear aromatic compounds. Part I. The resolution of γ -6 : 6'-dinitro- and 4 : 6 : 4' : 6'-tetranitro-diphenic acids into optically active components, 1922, 614 (614 ff.).
- ¹⁸² *Bringmann/Price Mortimer/Keller/Gresser/Garner/Breuning*, Atropselektive Synthese axial-chiraler Biaryle, 2005, 5518 (5522).
- ¹⁸³ *Öki*, Recent Advances in Atropisomerism, 1 (1 ff.).
- ¹⁸⁴ *Bringmann/Price Mortimer/Keller/Gresser/Garner/Breuning*, Atropselektive Synthese axial-chiraler Biaryle, 2005, 5518 (5521).
- ¹⁸⁵ *Bringmann/Price Mortimer/Keller/Gresser/Garner/Breuning*, Atropselektive Synthese axial-chiraler Biaryle, 2005, 5518 (5522 ff.).
- ¹⁸⁶ *Bringmann/Price Mortimer/Keller/Gresser/Garner/Breuning*, Atropselektive Synthese axial-chiraler Biaryle, 2005, 5518 (5523).
- ¹⁸⁷ *Bringmann/Price Mortimer/Keller/Gresser/Garner/Breuning*, Atropselektive Synthese axial-chiraler Biaryle, 2005, 5518 (5523).
- ¹⁸⁸ *Wolf*, Dynamic stereochemistry of chiral compounds, 2008, S. 84.
- ¹⁸⁹ *Wolf*, Dynamic stereochemistry of chiral compounds, 2008, S. 144.
- ¹⁹⁰ *Wolf*, Dynamic stereochemistry of chiral compounds, 2008, S. 144 ff.
- ¹⁹¹ *Blümich/Haber-Pohlmeier/Zia*, Compact NMR, 2014 S. 1.
- ¹⁹² *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 77.
- ¹⁹³ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 77.
- ¹⁹⁴ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 78.
- ¹⁹⁵ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 77 f.
- ¹⁹⁶ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 78.
- ¹⁹⁷ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 78.
- ¹⁹⁸ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 79.
- ¹⁹⁹ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 109.
- ²⁰⁰ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 108.
- ²⁰¹ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 108.
- ²⁰² *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 108 f.
- ²⁰³ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 109.
- ²⁰⁴ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 109.
- ²⁰⁵ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 109 f.
- ²⁰⁶ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 110, 121.
- ²⁰⁷ *Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2016, S. 112.

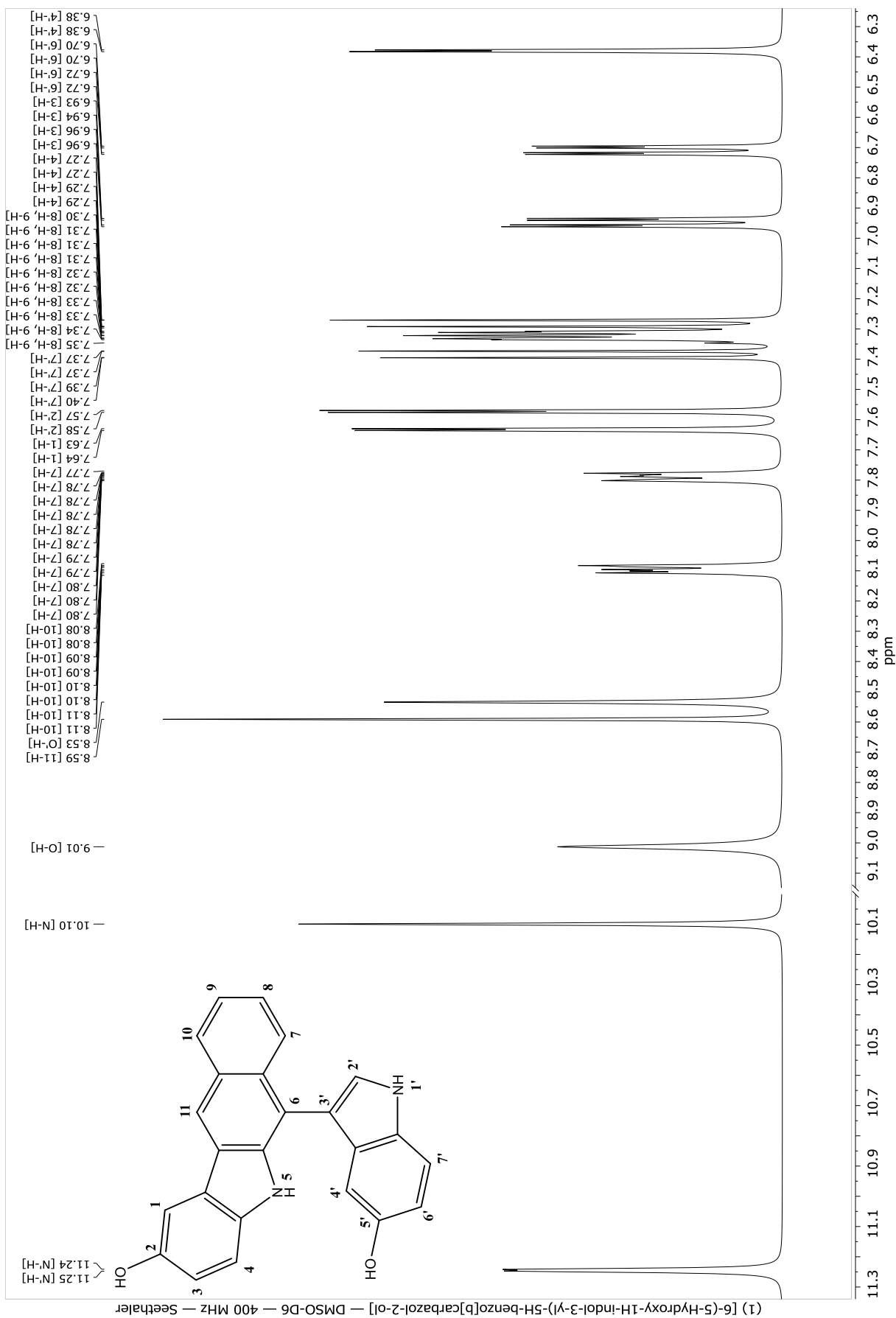
-
- ²⁶⁶ Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 2016, S. 80.
- ²⁶⁷ Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 49.
- ²⁶⁸ Wolf, *Dynamic stereochemistry of chiral compounds*, 2008, 90 f.: Die Beispiele von BINOL und 1.1'-Binaphthyl belegen eindrucksvoll, dass auch nahe an chiralen Achsen befindliche Wasserstoffatome eine sterische Hinderung innerhalb eines Biaryls herbeiführen können.
- ²⁶⁹ Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 60.
- ²⁷⁰ Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 59.
- ²⁷¹ Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 59, 61.
- ²⁷² Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 68.
- ²⁷³ Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 67.
- ²⁷⁴ Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 68.
- ²⁷⁵ Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 68.
- ²⁷⁶ Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 47.
- ²⁷⁷ Hesse/Meier/Zeeh/Bienz/Bigler/Fox, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 2016, S. 127.
- ²⁷⁸ Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 85.
- ²⁷⁹ Richards/Hollerton, *Essential practical NMR for organic chemistry*, 2011, S. 85 ff.
- ²⁸⁰ Ashraf/Yasrebi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Hilgeroth, *Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against Enterococcus Strains*, 2017, 21913 (2195).
- ²⁸¹ Ashraf/Yasrebi/Adeniyi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Erdmann/Hilgeroth, *Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs*, 2019, 275 (277).
- ²⁸² Guo/Ramos/Cho/Donagan/Cheung/Miller, *In vivo bioluminescence imaging to evaluate systemic and topical antibiotics against community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus-infected skin wounds in mice*, 2013, 855 (855 f.).
- ²⁸³ Vestergaard/Leng/Haaber/Bojer/Vegge/Ingmer, *Genome-Wide Identification of Antimicrobial Intrinsic Resistance Determinants in Staphylococcus aureus*, 2016, 1 (2).
- ²⁸⁴ Firsov/Smirnova/Strukova/Vostrov/Portnoy/Zinner, *Enrichment of resistant Staphylococcus aureus at ciprofloxacin concentrations simulated within the mutant selection window: bolus versus continuous infusion*, 2008, 488 (489).
- ²⁸⁵ Herbert/Ziebandt/Ohlsen/Schäfer/Hecker/Albrecht/Novick/Götz, *Repair of global regulators in Staphylococcus aureus 8325 and comparative analysis with other clinical isolates*, 2010, 2877 (2879).
- ²⁸⁶ Guo/Ramos/Cho/Donagan/Cheung/Miller, *In vivo bioluminescence imaging to evaluate systemic and topical antibiotics against community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus-infected skin wounds in mice*, 2013, 855 (856).
- ²⁸⁷ Vestergaard/Leng/Haaber/Bojer/Vegge/Ingmer, *Genome-Wide Identification of Antimicrobial Intrinsic Resistance Determinants in Staphylococcus aureus*, 2016, 1 (2).
- ²⁸⁸ Ashraf/Yasrebi/Adeniyi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Erdmann/Hilgeroth, *Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs*, 2019, 275 (277, 279).
- ²⁸⁹ Ashraf/Yasrebi/Adeniyi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Erdmann/Hilgeroth, *Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs*, 2019, 275, (277, 279).
- ²⁹⁰ Ashraf/Yasrebi/Adeniyi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Erdmann/Hilgeroth, *Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs*, 2019, 275 (279).
- ²⁹¹ Ashraf/Yasrebi/Adeniyi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Erdmann/Hilgeroth, *Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs*, 2019, 275 (279).
- ²⁹² Ashraf/Yasrebi/Adeniyi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Erdmann/Hilgeroth, *Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs*, 2019, 275 (279).
- ²⁹³ Ashraf/Yasrebi/Adeniyi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Erdmann/Hilgeroth, *Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs*, 2019, 275 (279).
- ²⁹⁴ Ashraf/Yasrebi/Adeniyi/Hertlein/Ohlsen/Lalk/Erdmann/Hilgeroth, *Antistaphylococcal evaluation of indole-naphthalene hybrid analogs*, 2019, 275 (279).
- ²⁹⁵ Beckert/Fanghänel/Habicher/Knölker/Metz/Schwetlick, *Eigenschaften, Reinigung und Darstellung wichtiger Reagenzien, Lösungsmittel und Hilfsstoffe (Reagenzienanhang)*, 751 ff.
- ²⁹⁶ Scaltec Instruments GmbH, *Scaltec SBA/SBC*, 2001, S. 62 f.
- ²⁹⁷ Sartorius AG, *Sartorius Basic*, S. 33.
- ²⁹⁸ Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, *MR 3001, MR 3001K, MR 3001 K8, MR 3002, MR 3002 S8, HG 3001, HG 3001 K*, 2004, S. 12.
- ²⁹⁹ Thermo Fisher Scientific Inc., *LTQ Orbitrap XL Hardware Manual*, 2007, S. 15.

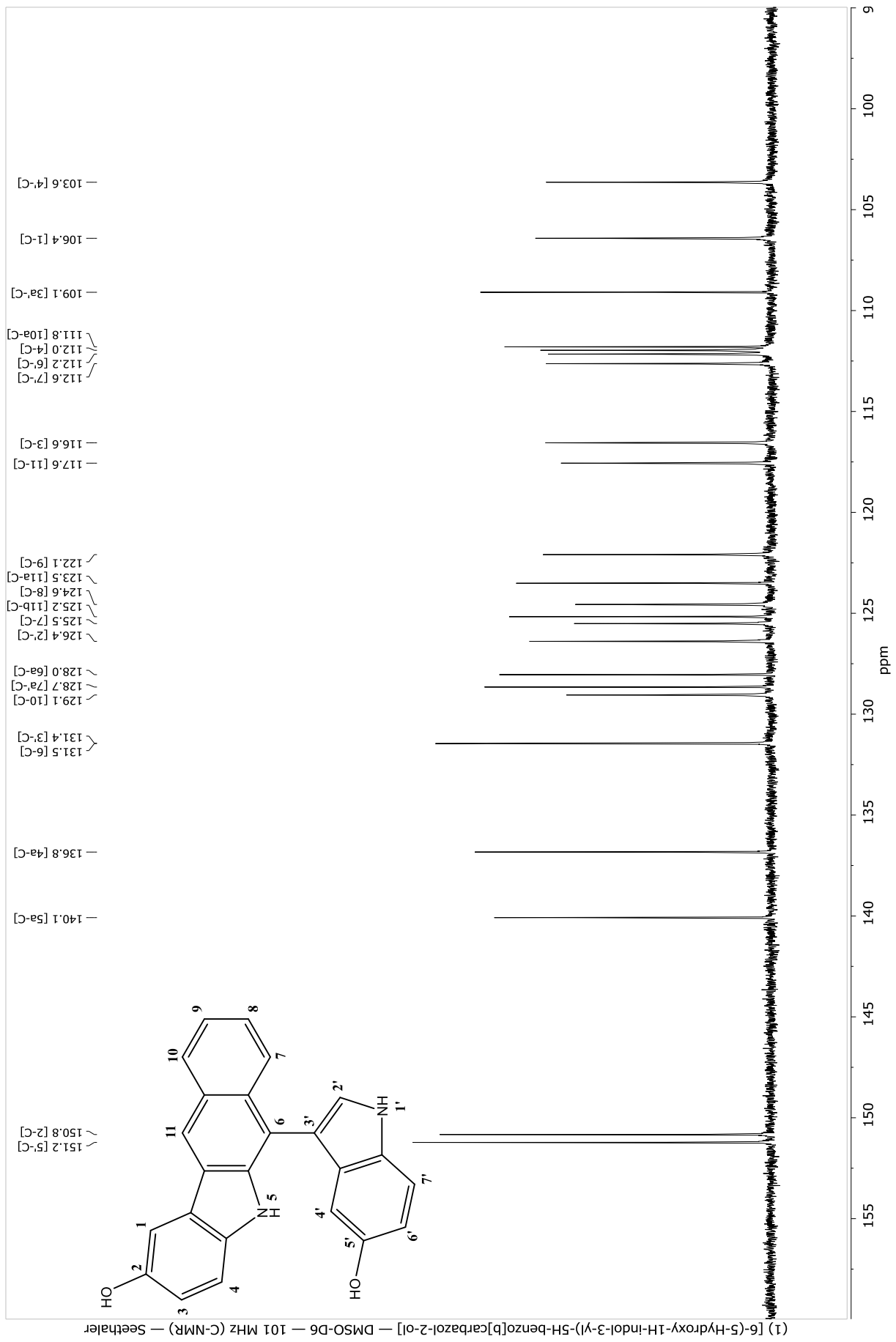
Anhang

Im Folgenden werden die NMR-Spektren zu den einzelnen Verbindungsmonografien wiedergegeben.

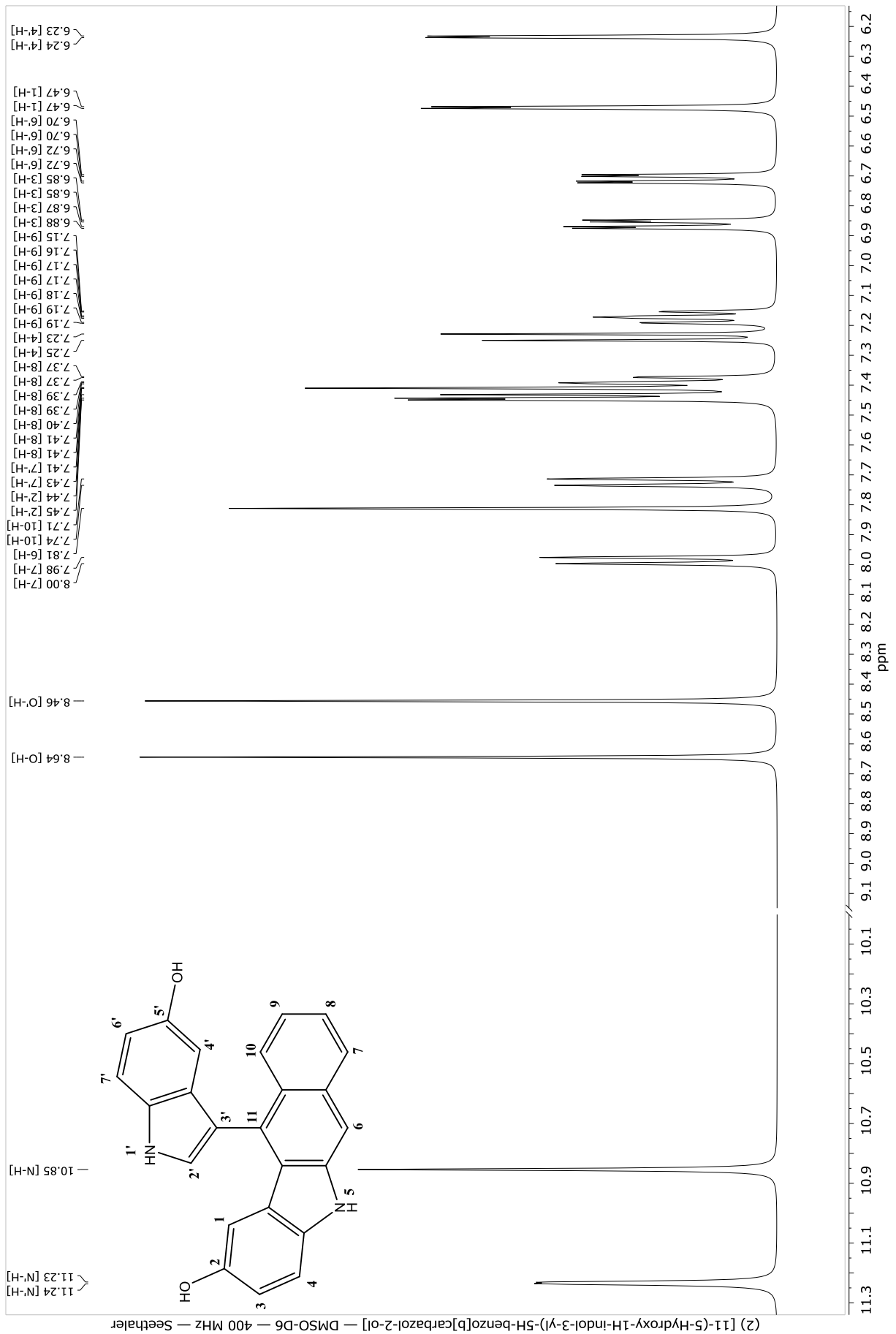
I. Verbindungen mit Benzocarbazol-Grundkörper (1 – 9)

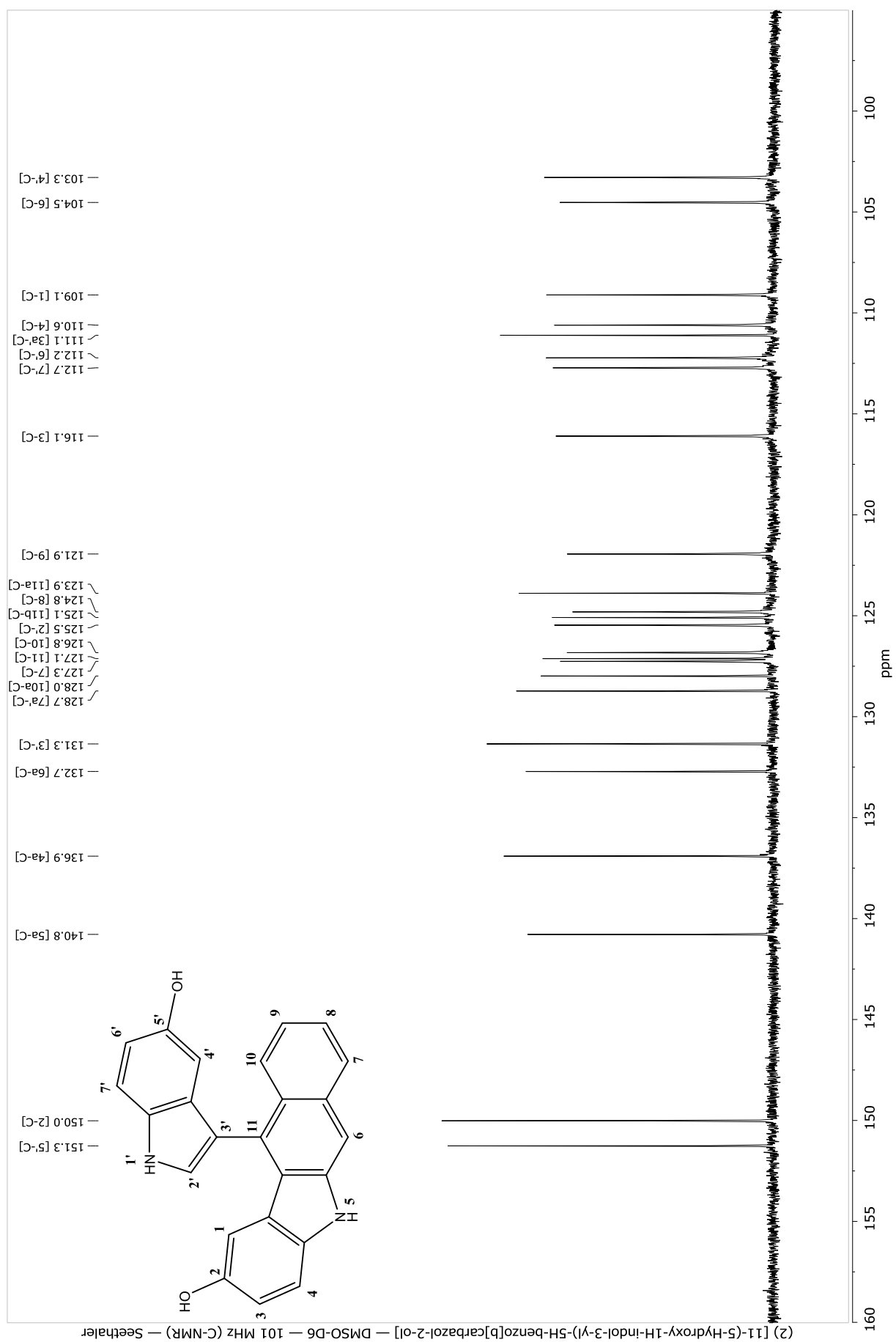
Verbindung (1) [6-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazol-2-ol]



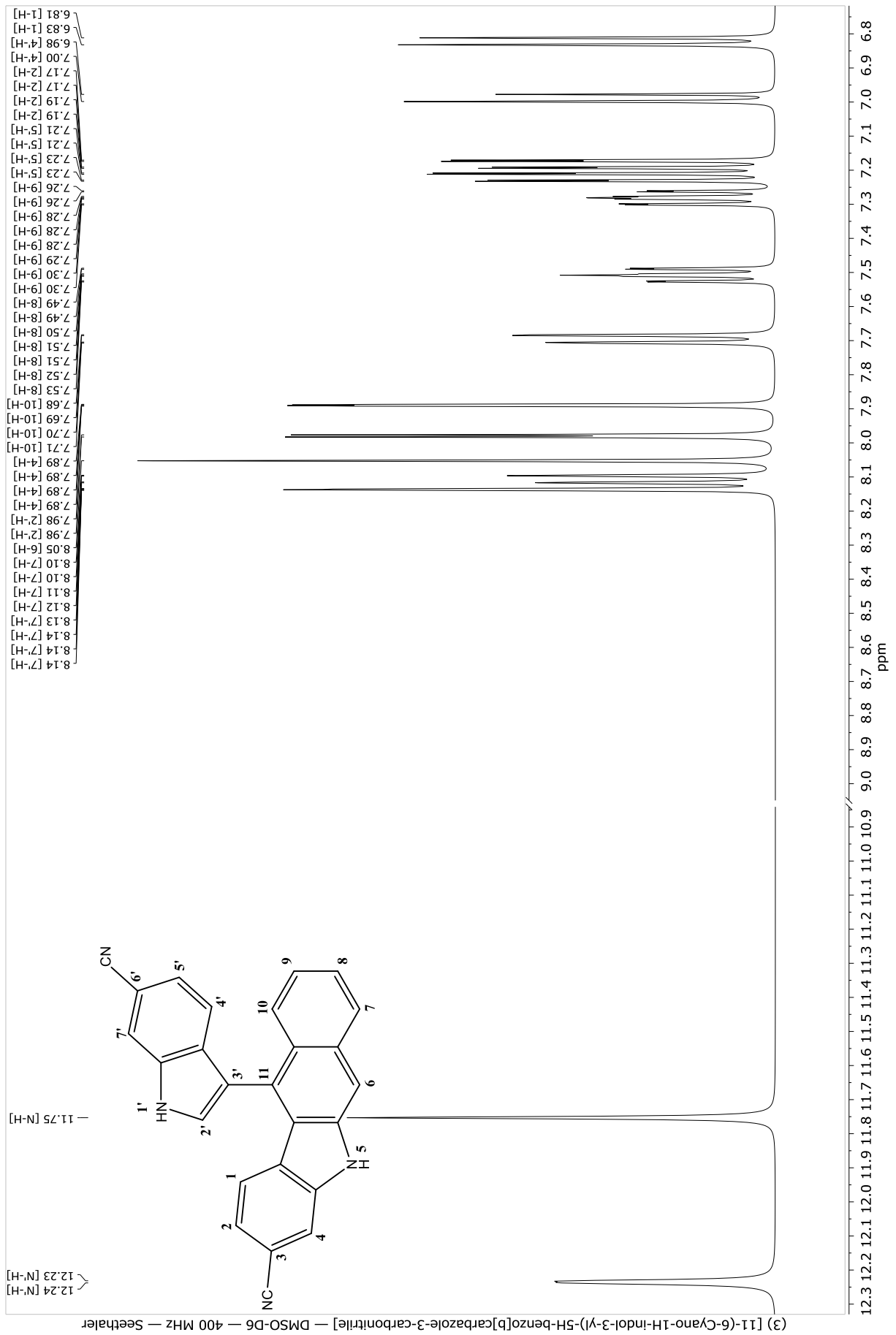


Verbindung (2) [11-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazol-2-ol]

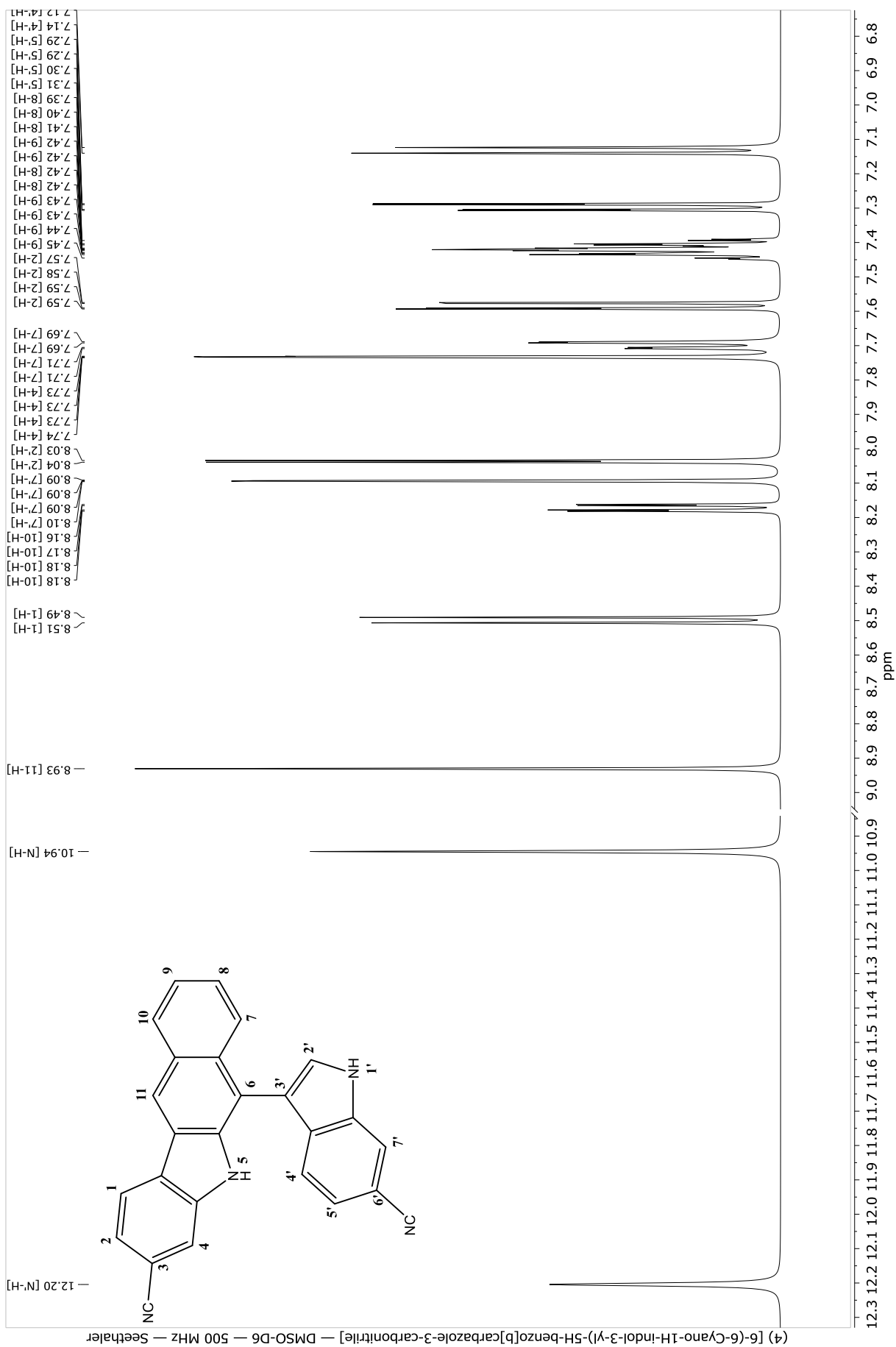




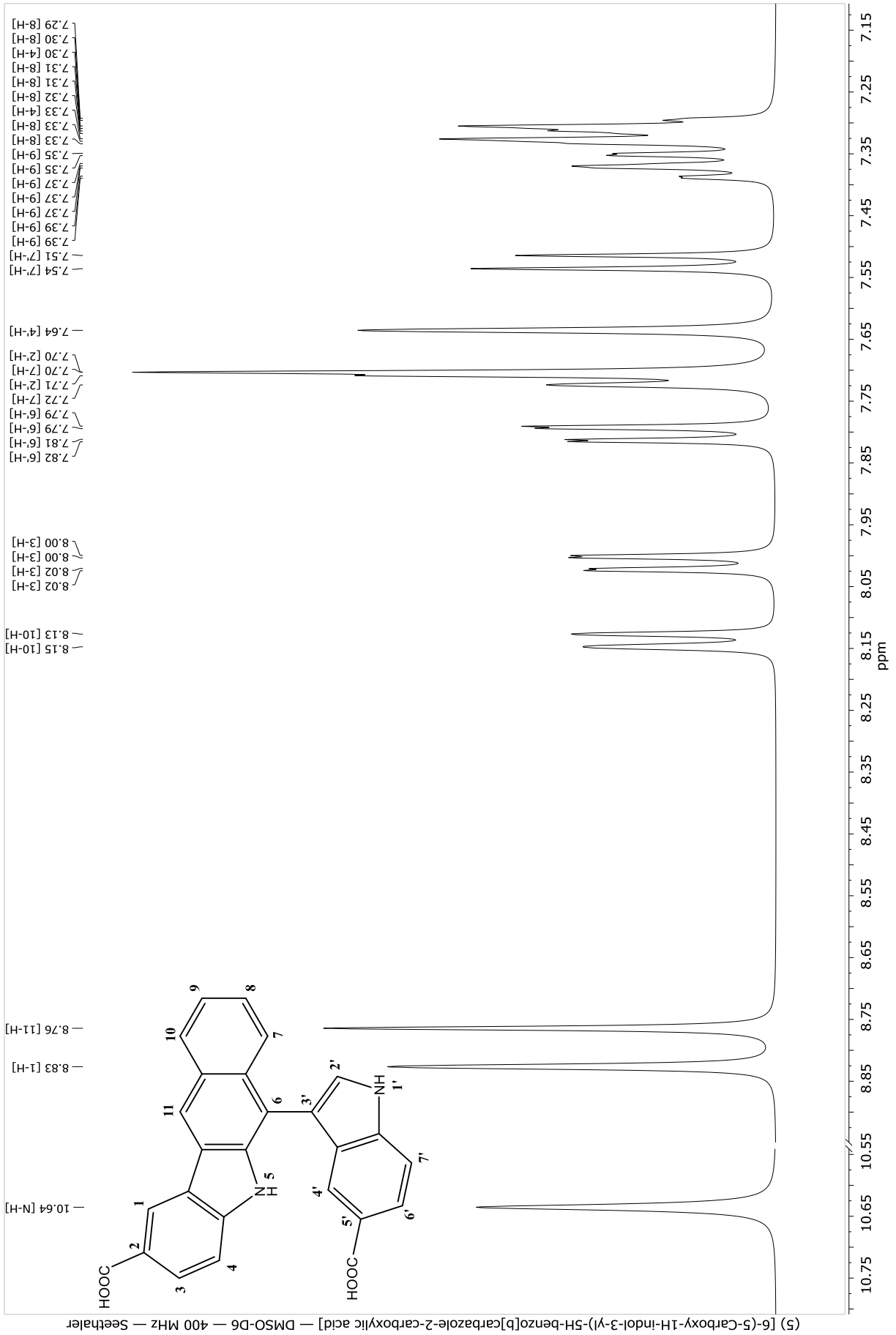
Verbindung (3) [11-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile]



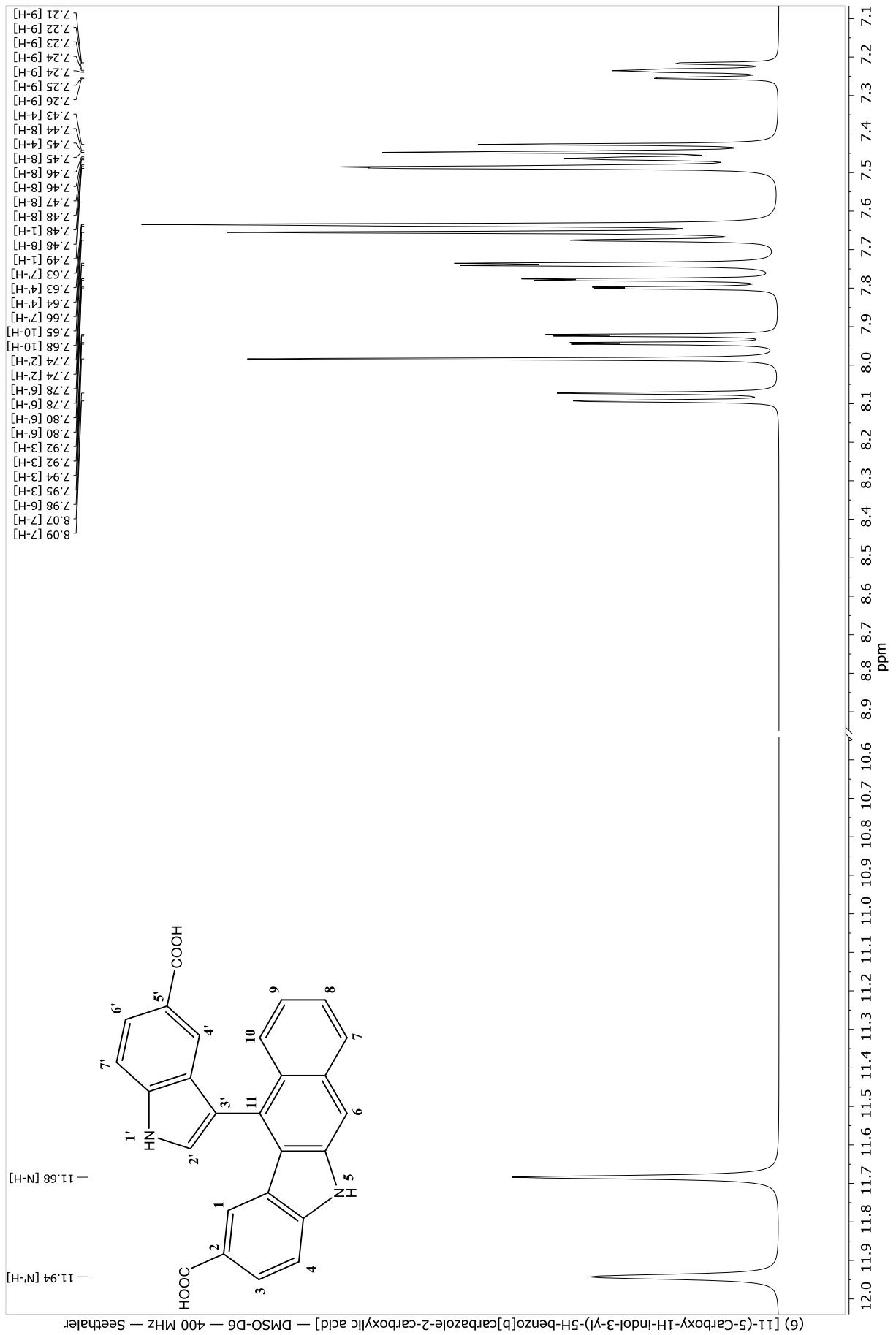
Verbindung (4) [6-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile]



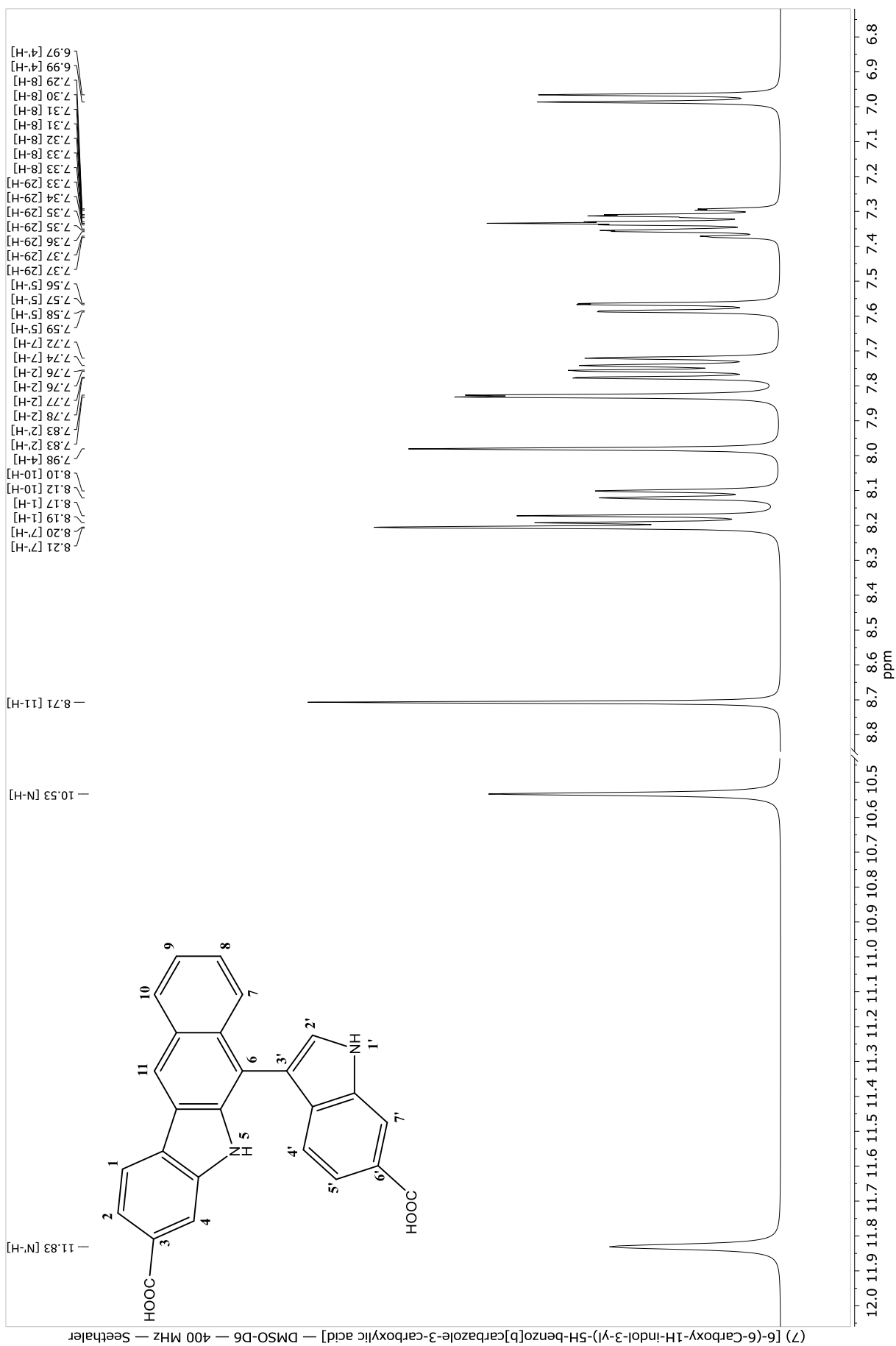
Verbindung (5) [6-(5-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-2-carboxylic acid]



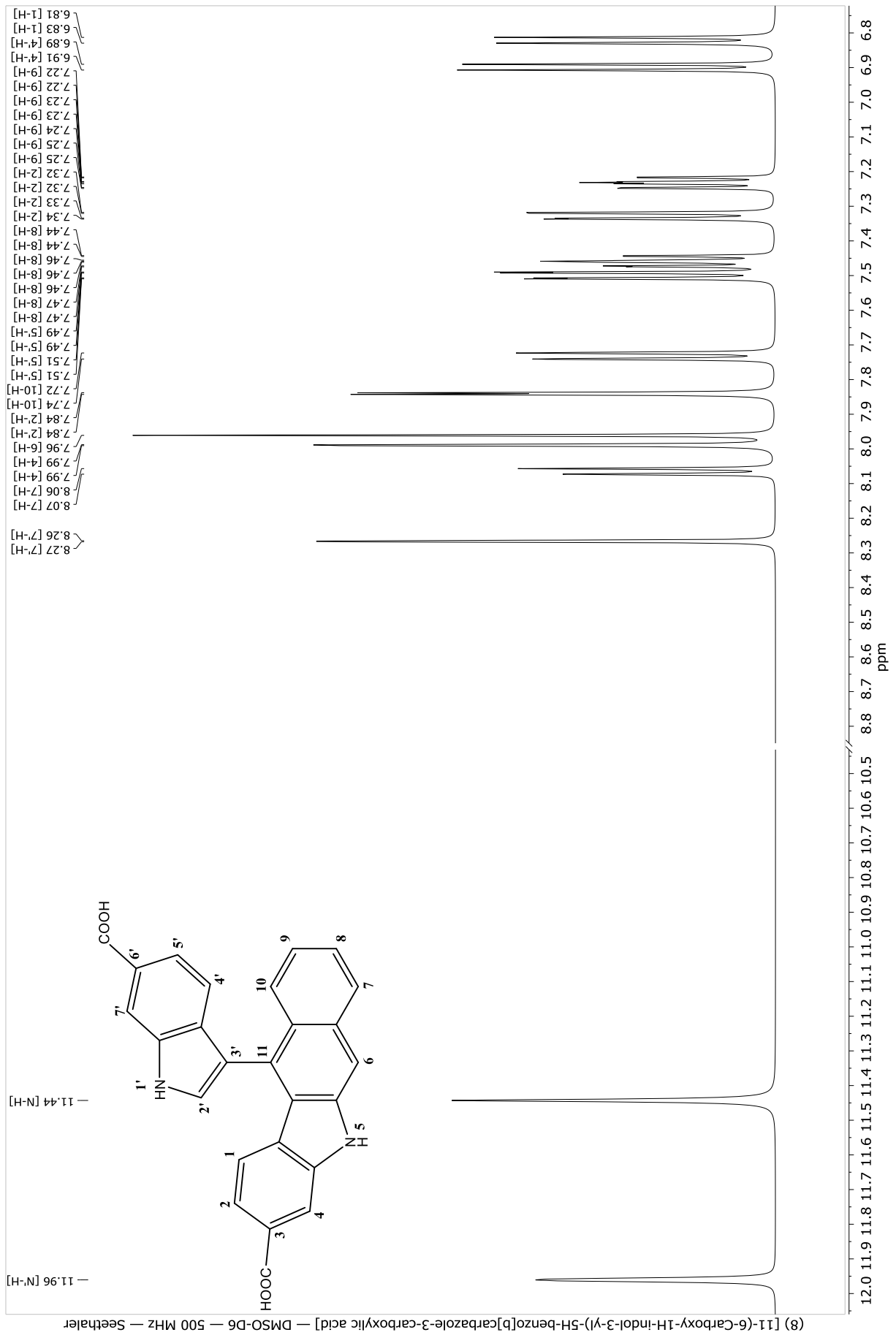
Verbindung (6) [11-(5-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-2-carboxylic acid]



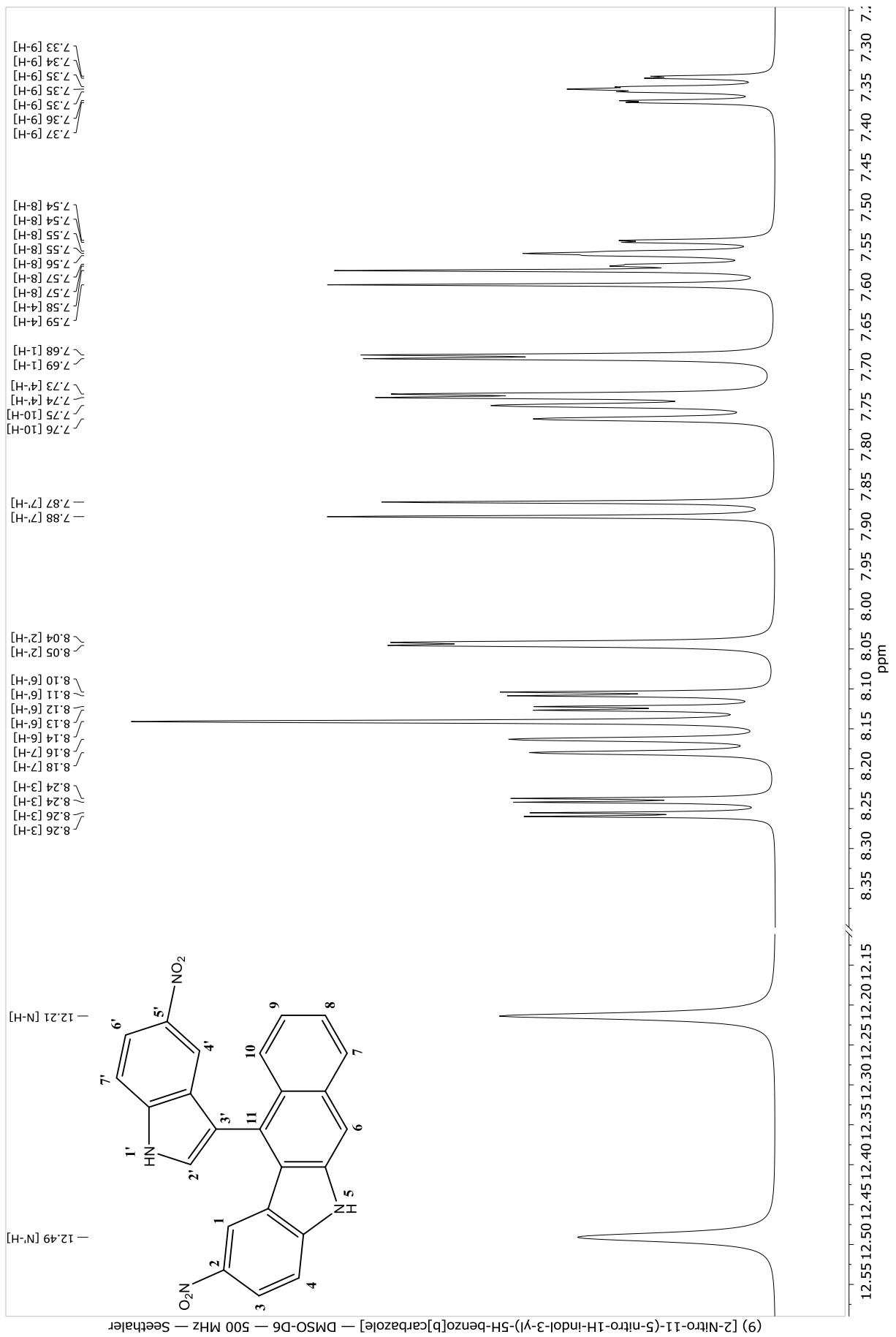
Verbindung (7) [6-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-3-carboxylic acid]



Verbindung (8) [11-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole-3-carboxylic acid]

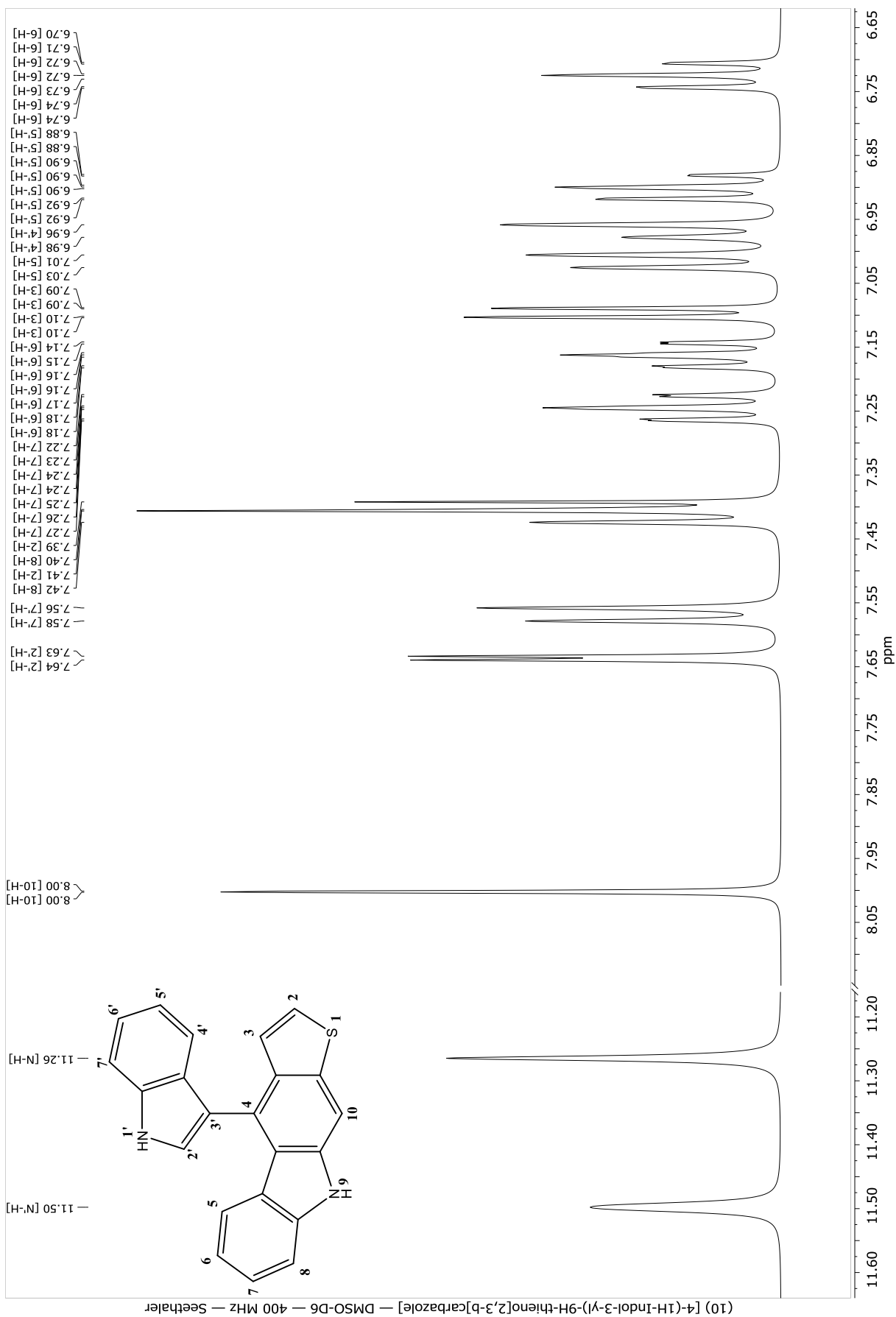


Verbindung (9) [2-Nitro-11-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-5H-benzo[b]carbazole]

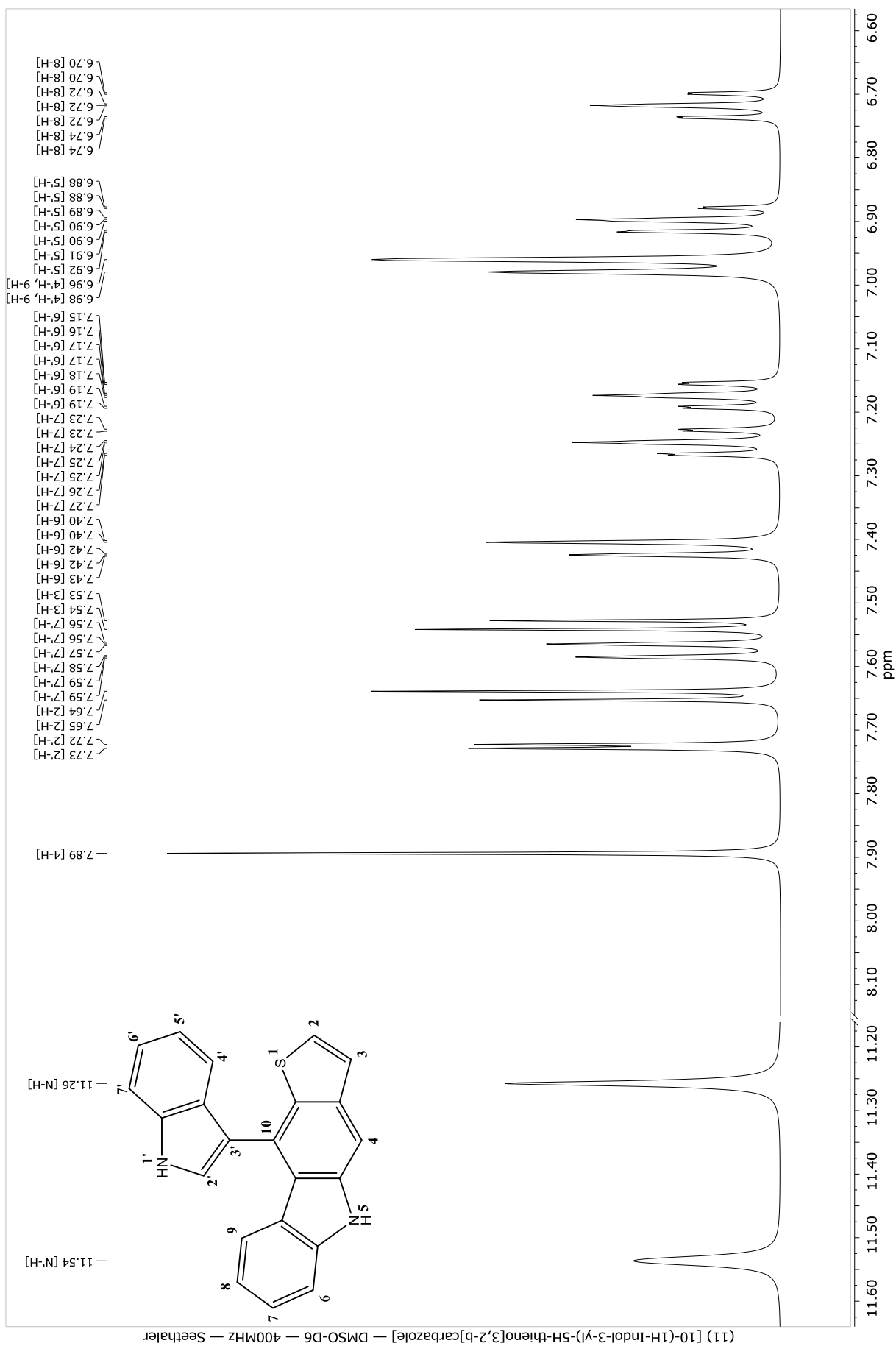


II. Verbindungen mit Thienocarbazol-Grundkörper (10 – 44)

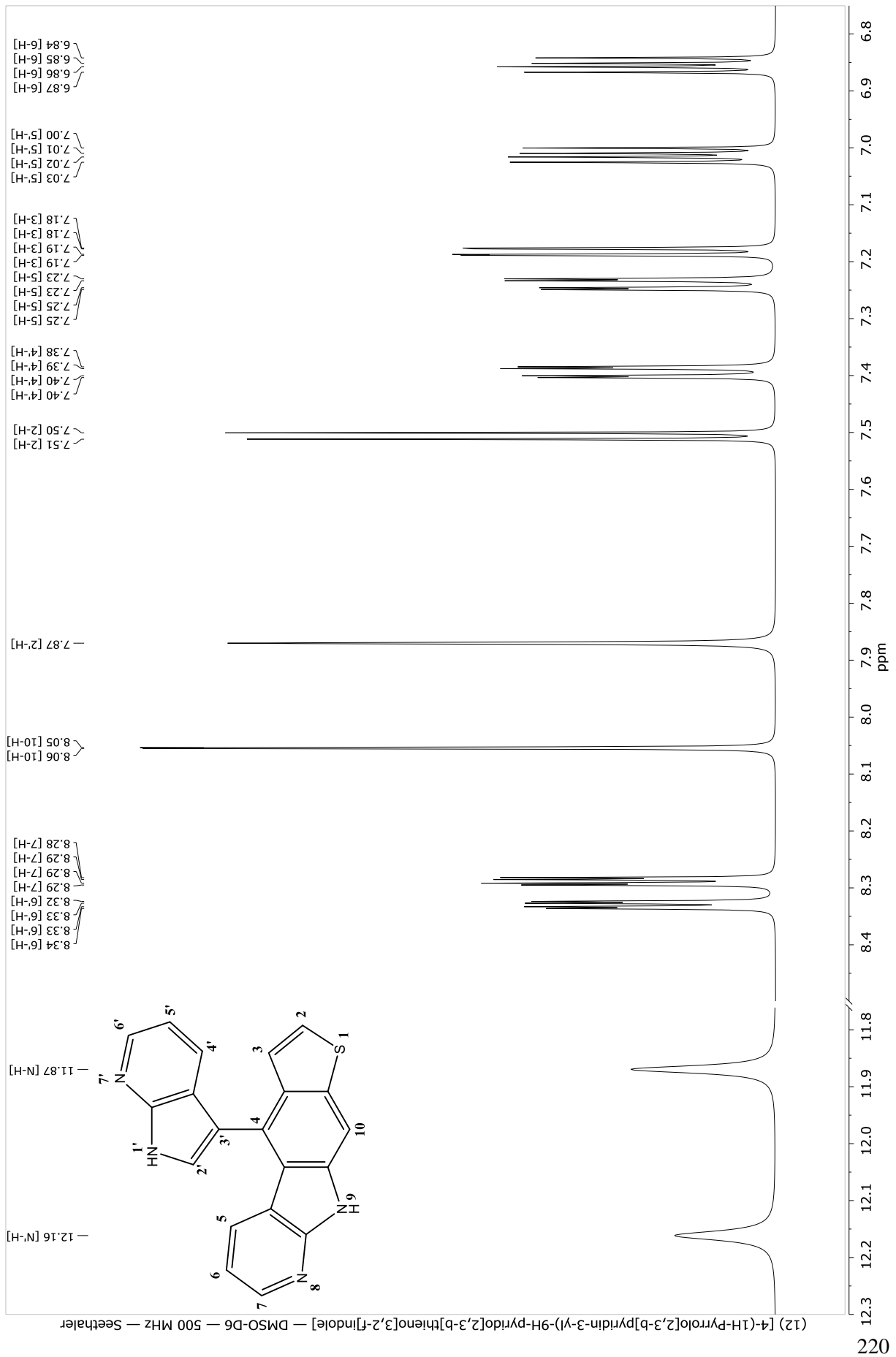
Verbindung (10) [4-(1H-Indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



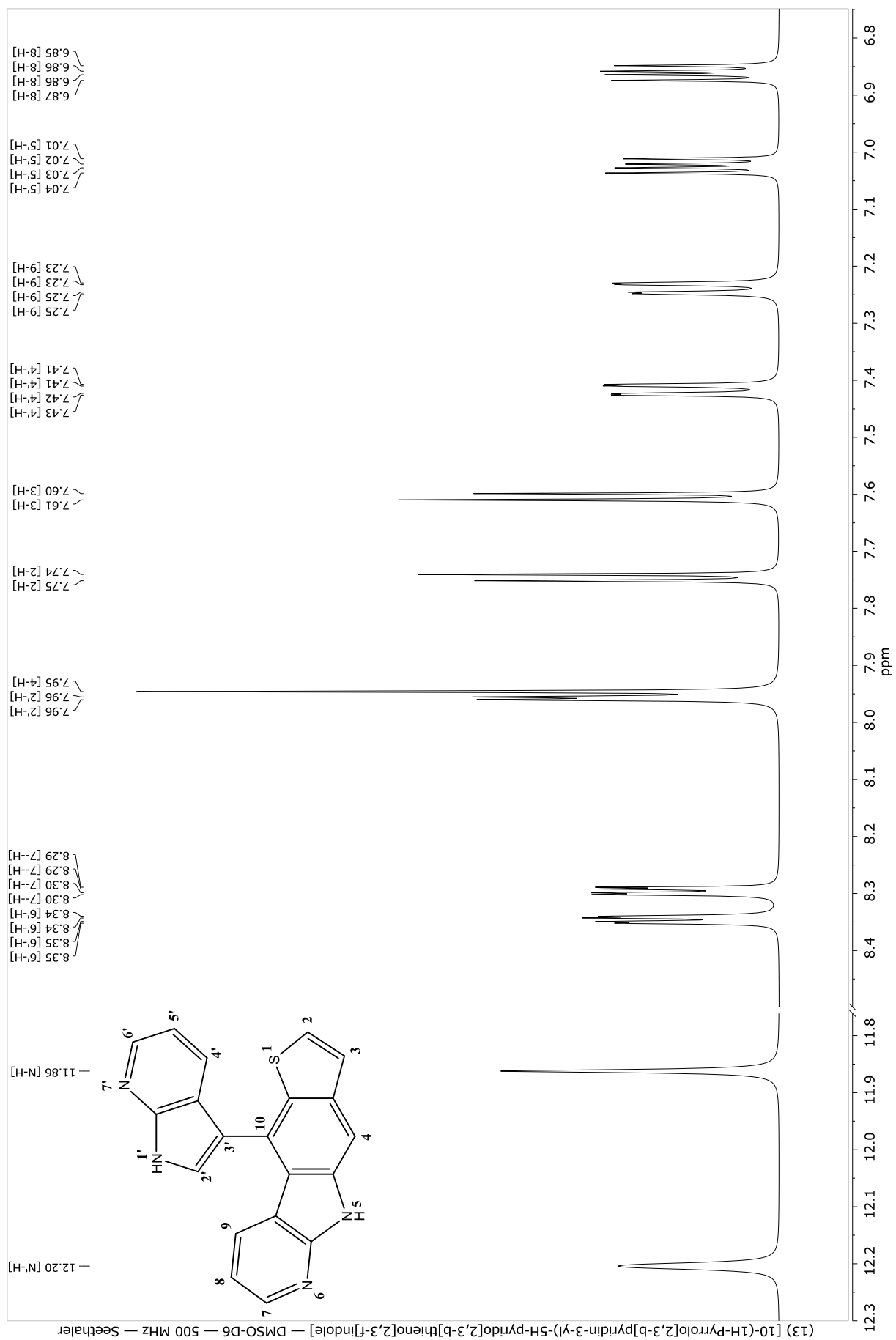
Verbindung (11) [10-(1H-Indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



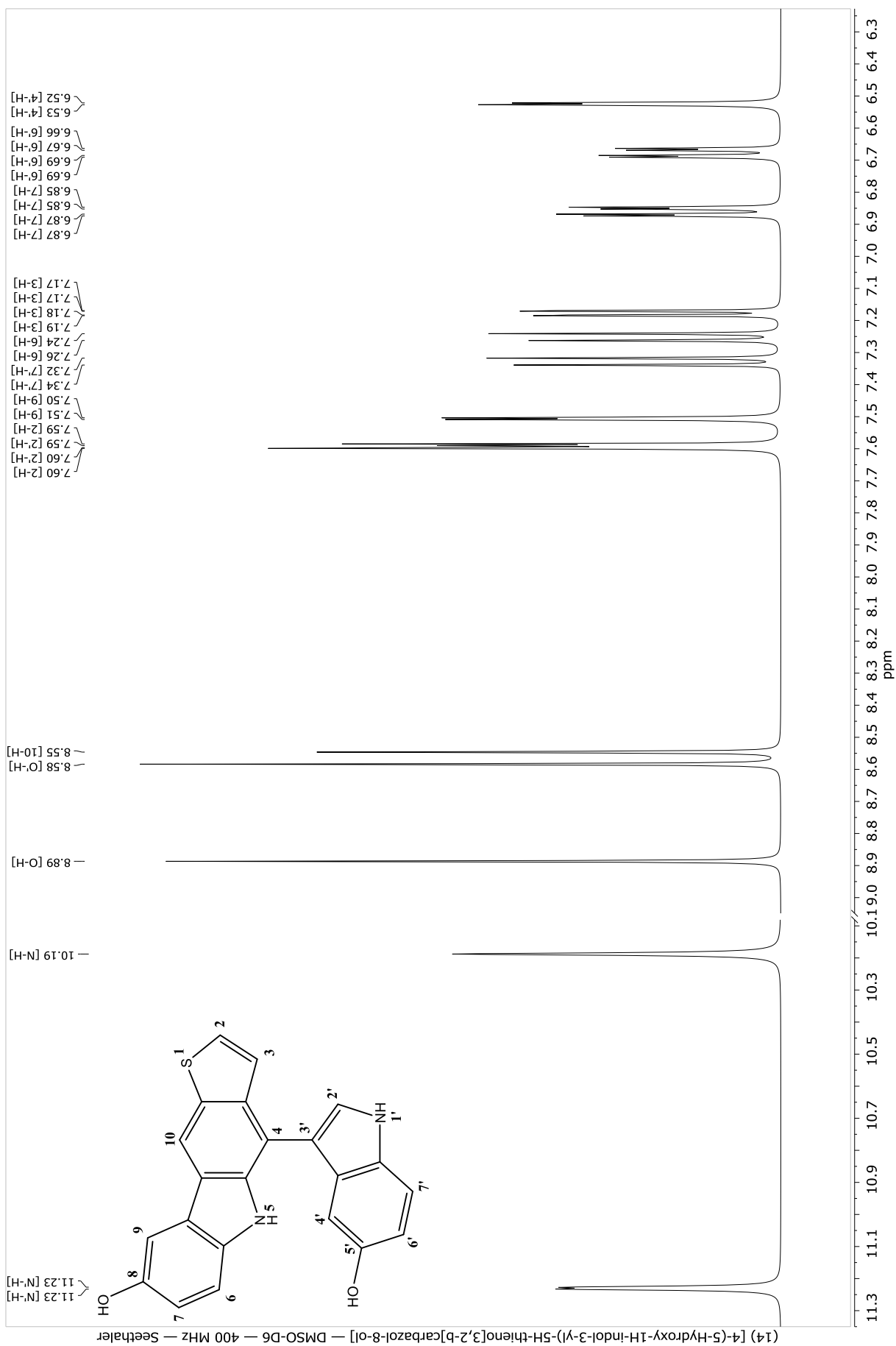
Verbindung (12) [4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-9H-pyrido[2,3-b]thieno[3,2-f]indole]



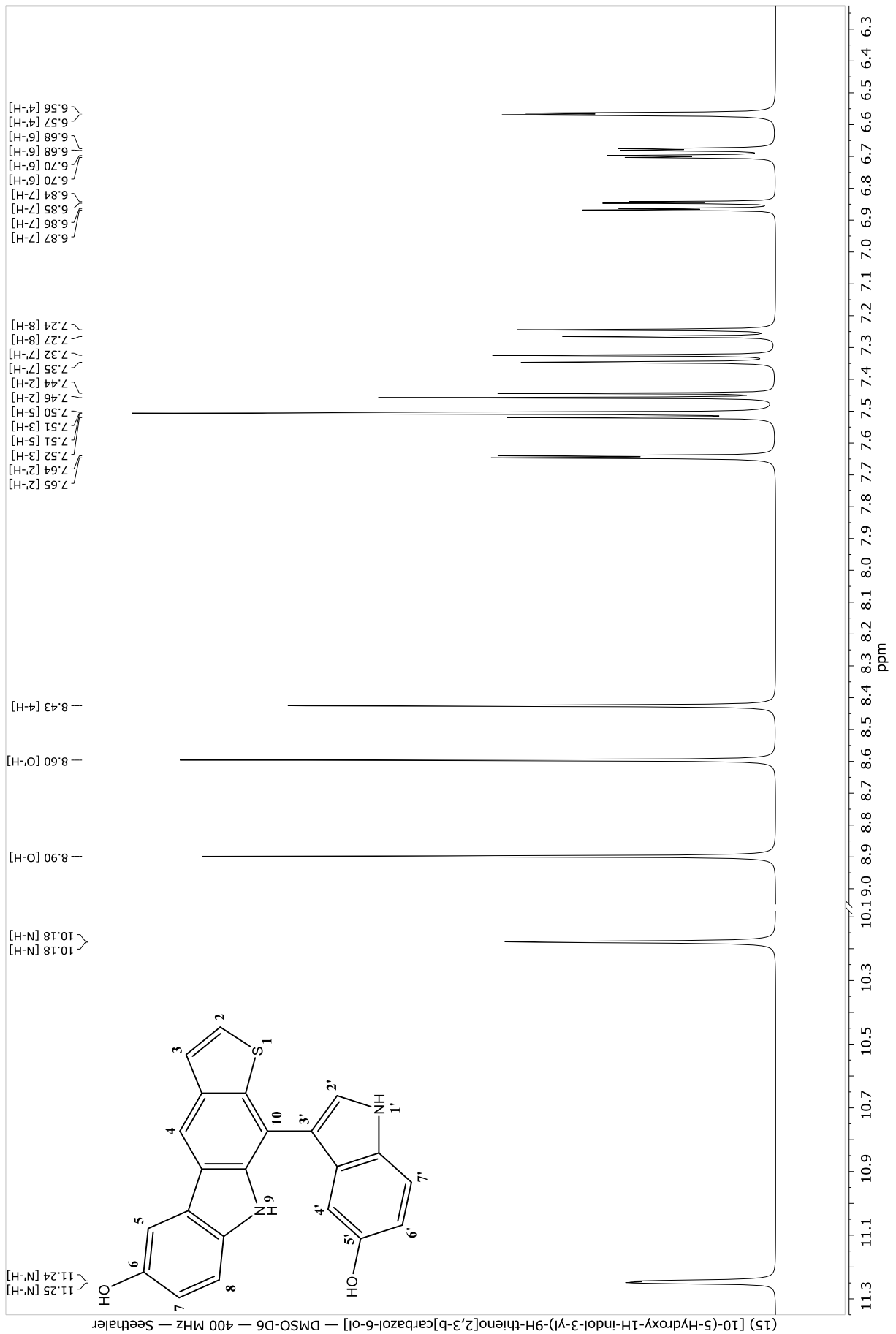
Verbindung (13) [10-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5H-pyrido[2,3-b]thieno[2,3-f]indole]



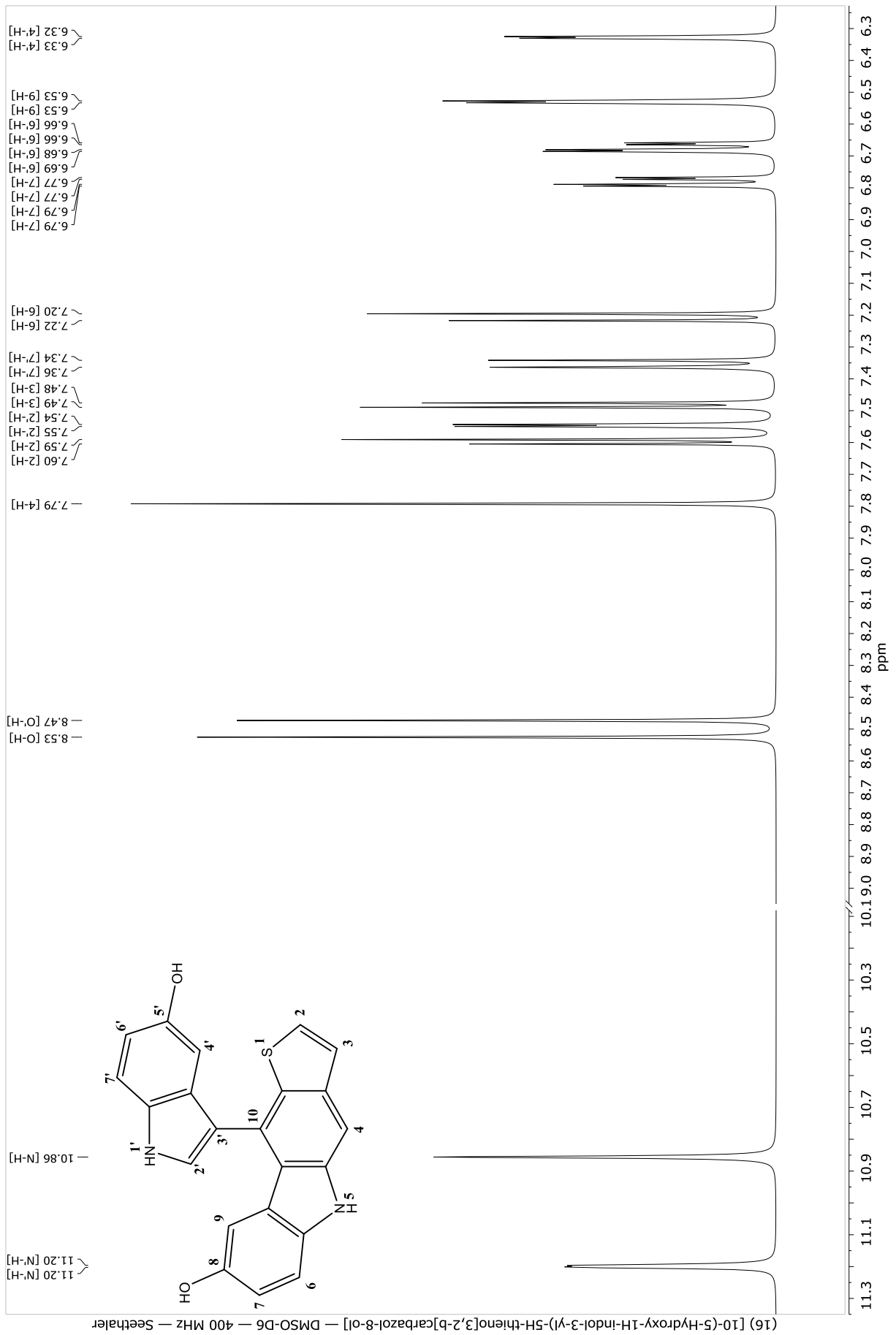
Verbindung (14) [4-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazol-8-ol]



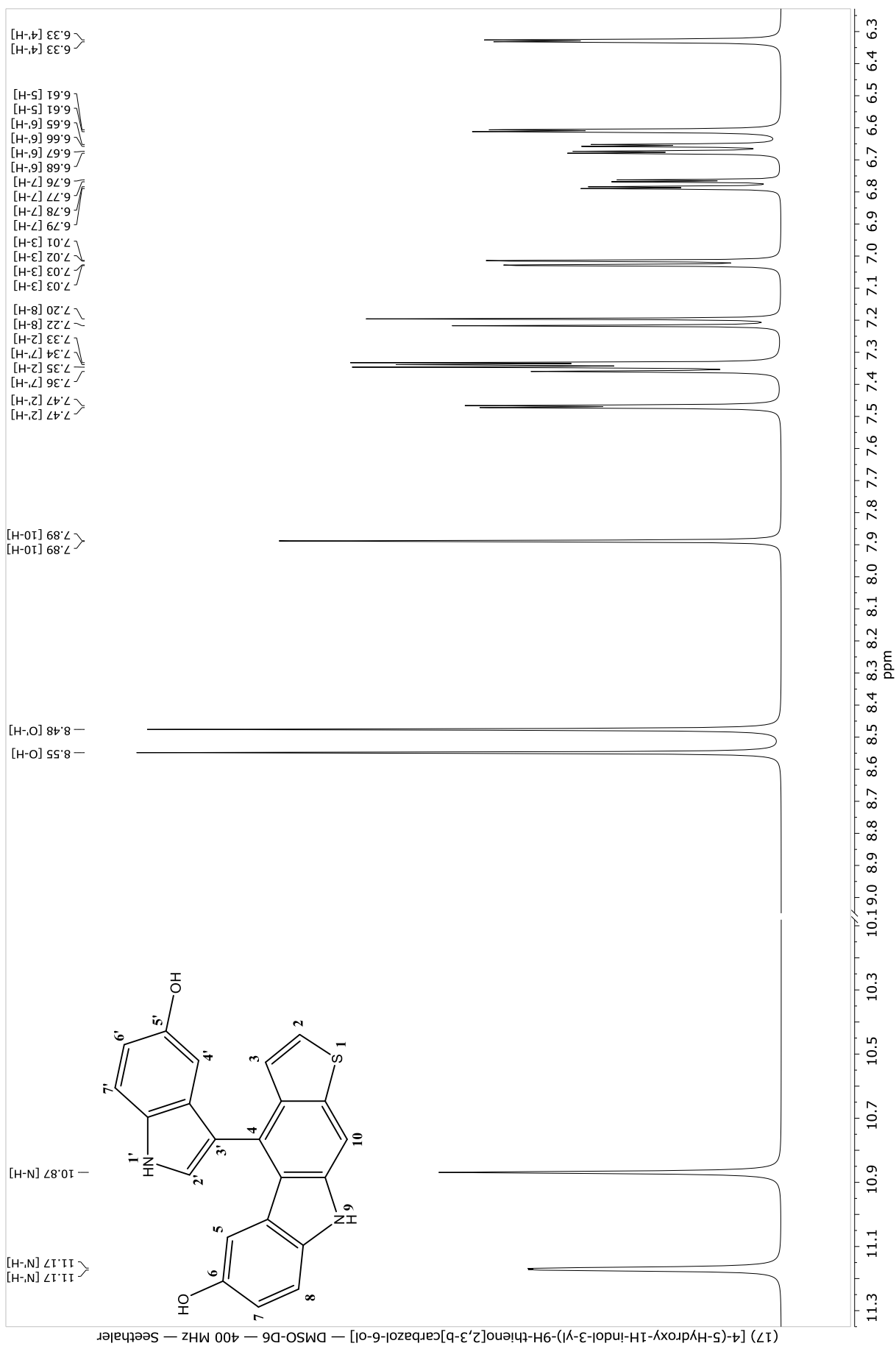
Verbindung (15) [10-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-6-ol]



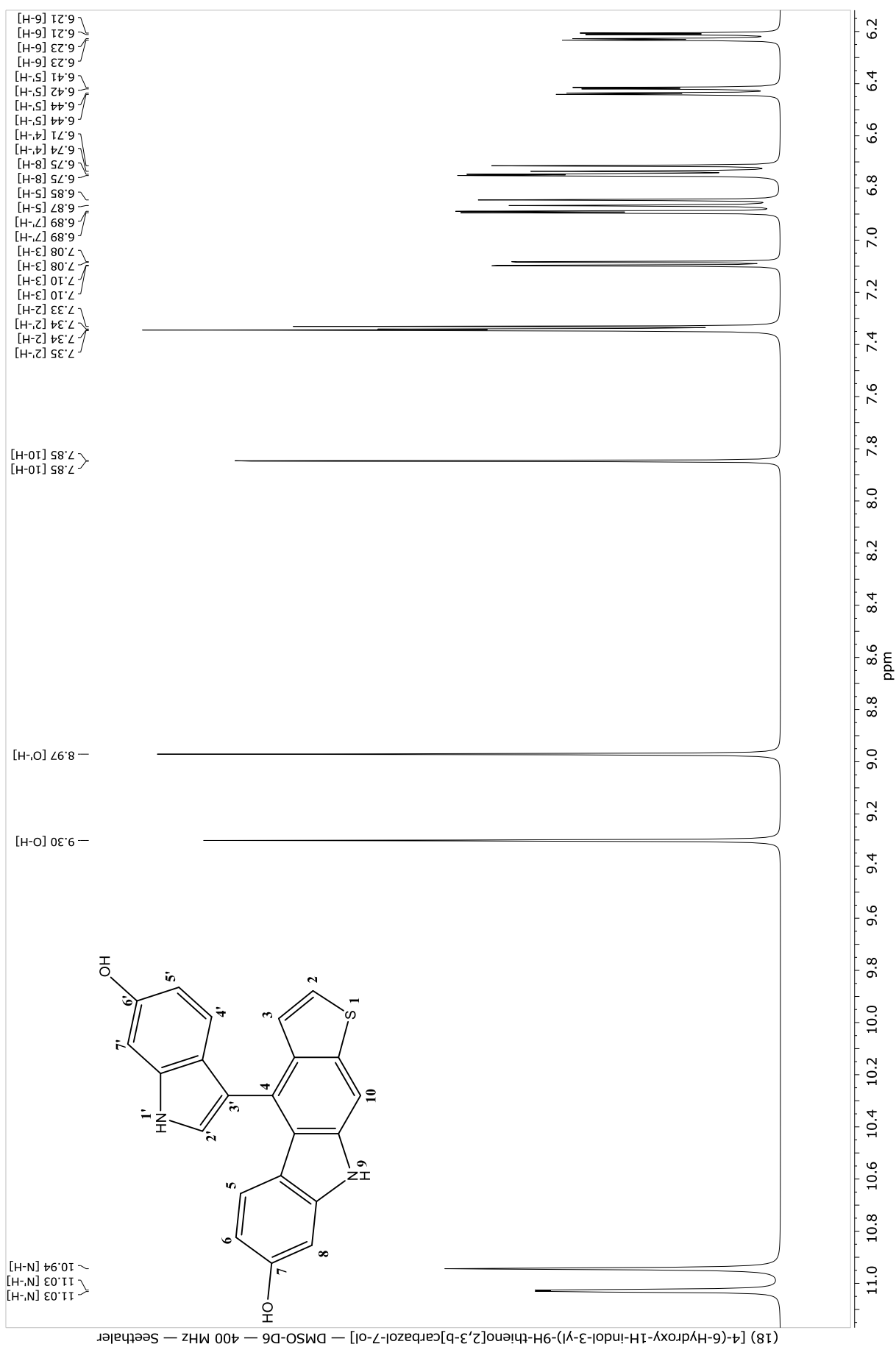
Verbindung (16) [10-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazol-8-ol]



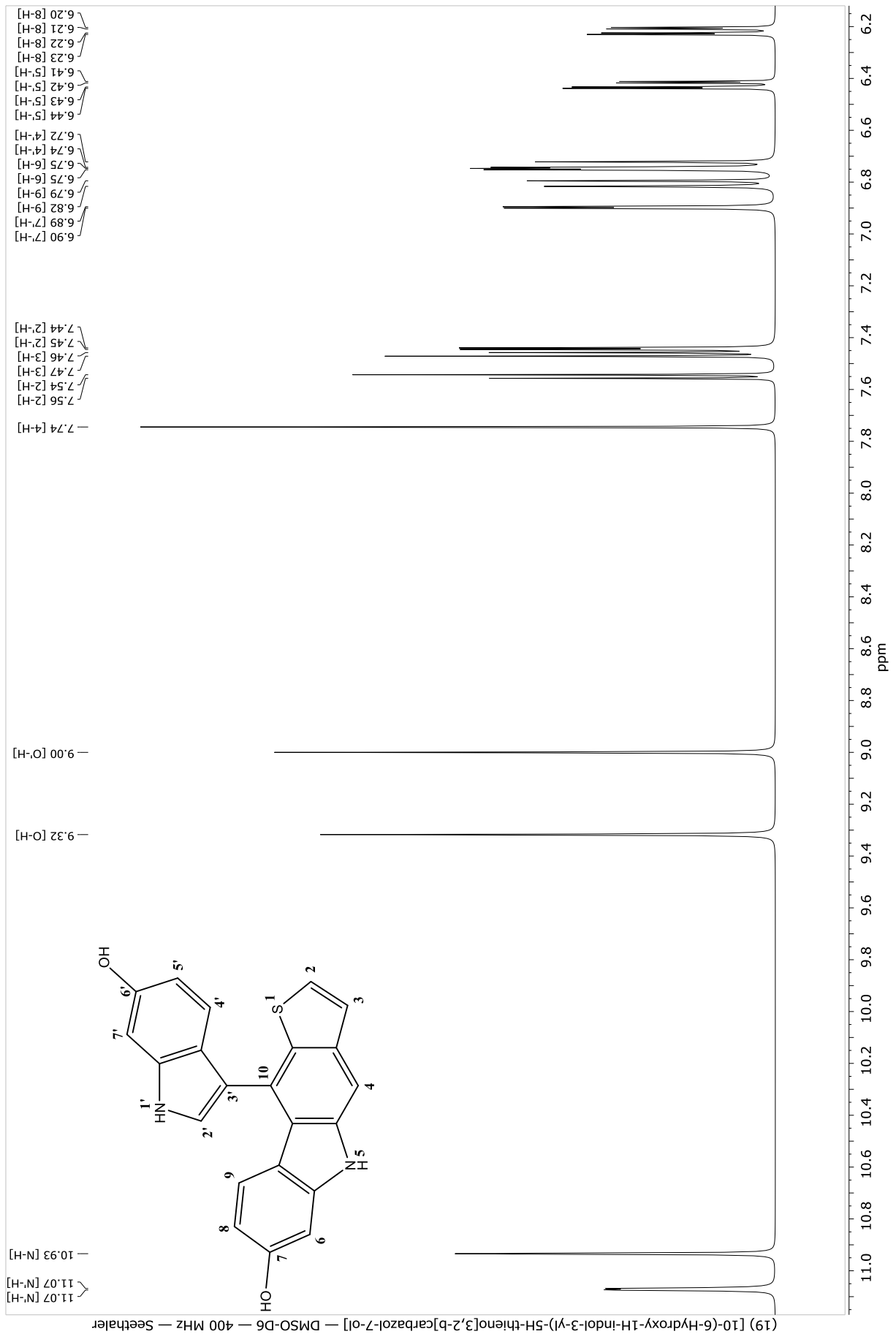
Verbindung (17) [4-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-6-ol]



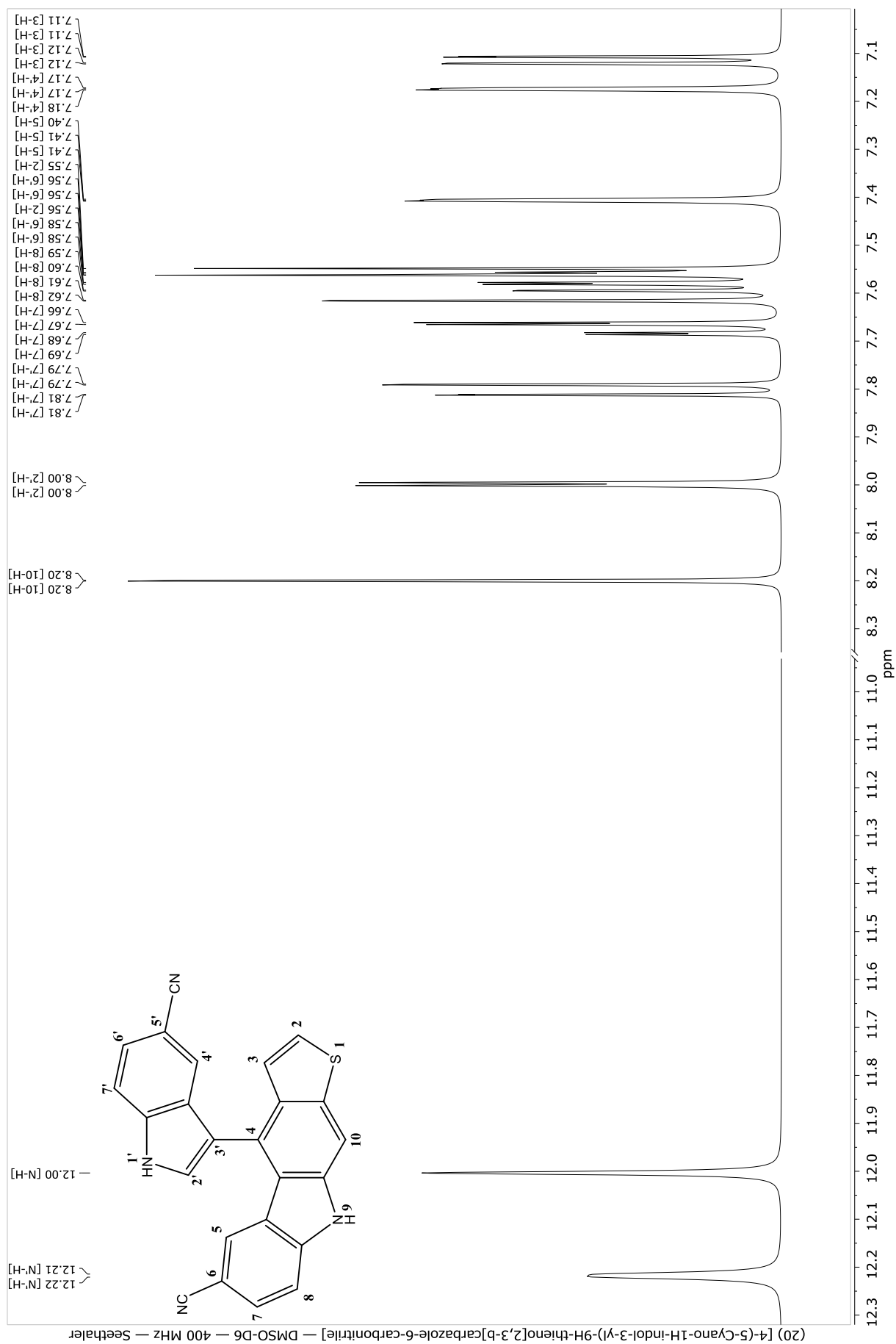
Verbindung (18) [4-(6-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-7-ol]



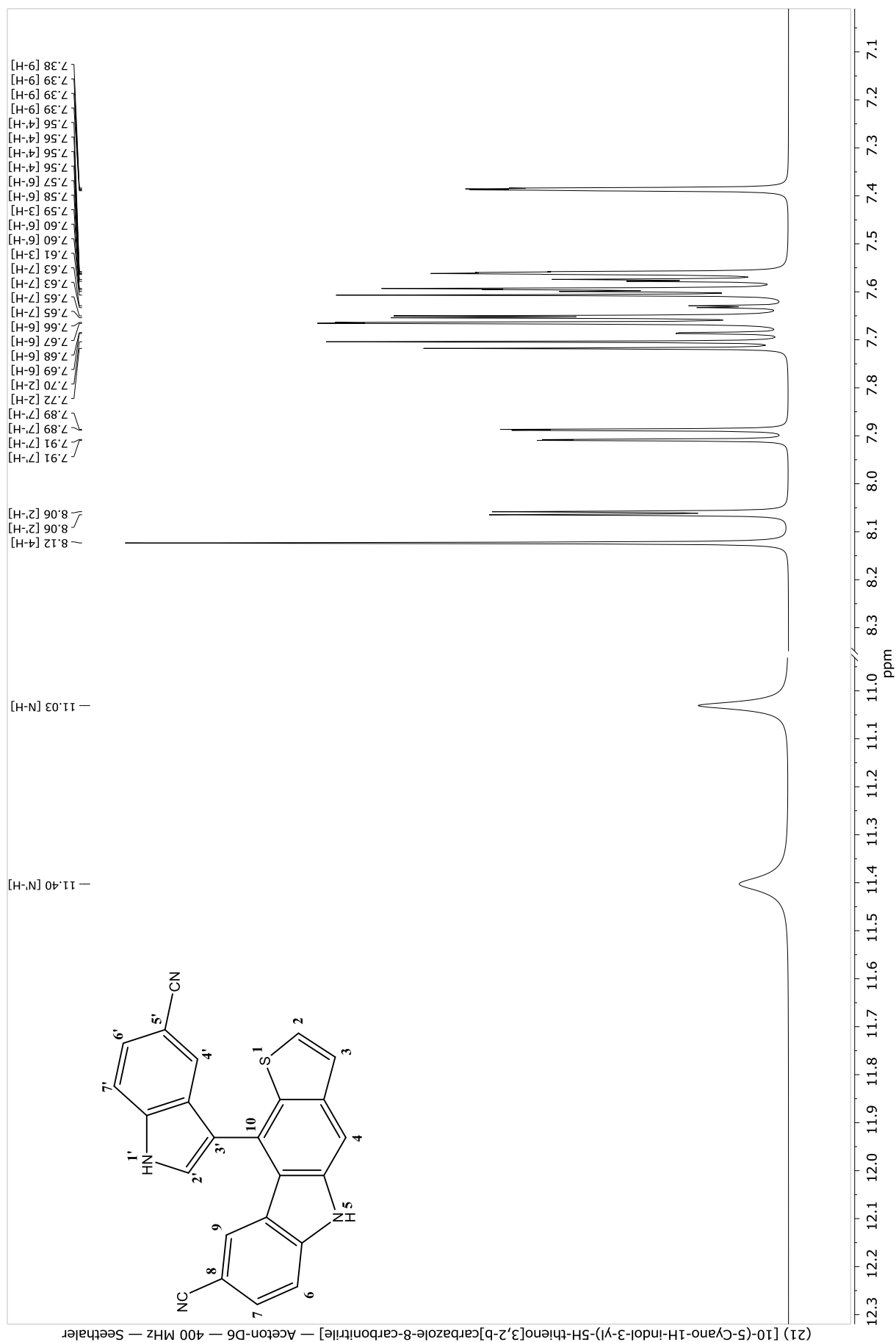
Verbindung (19) [10-(6-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazol-7-ol]



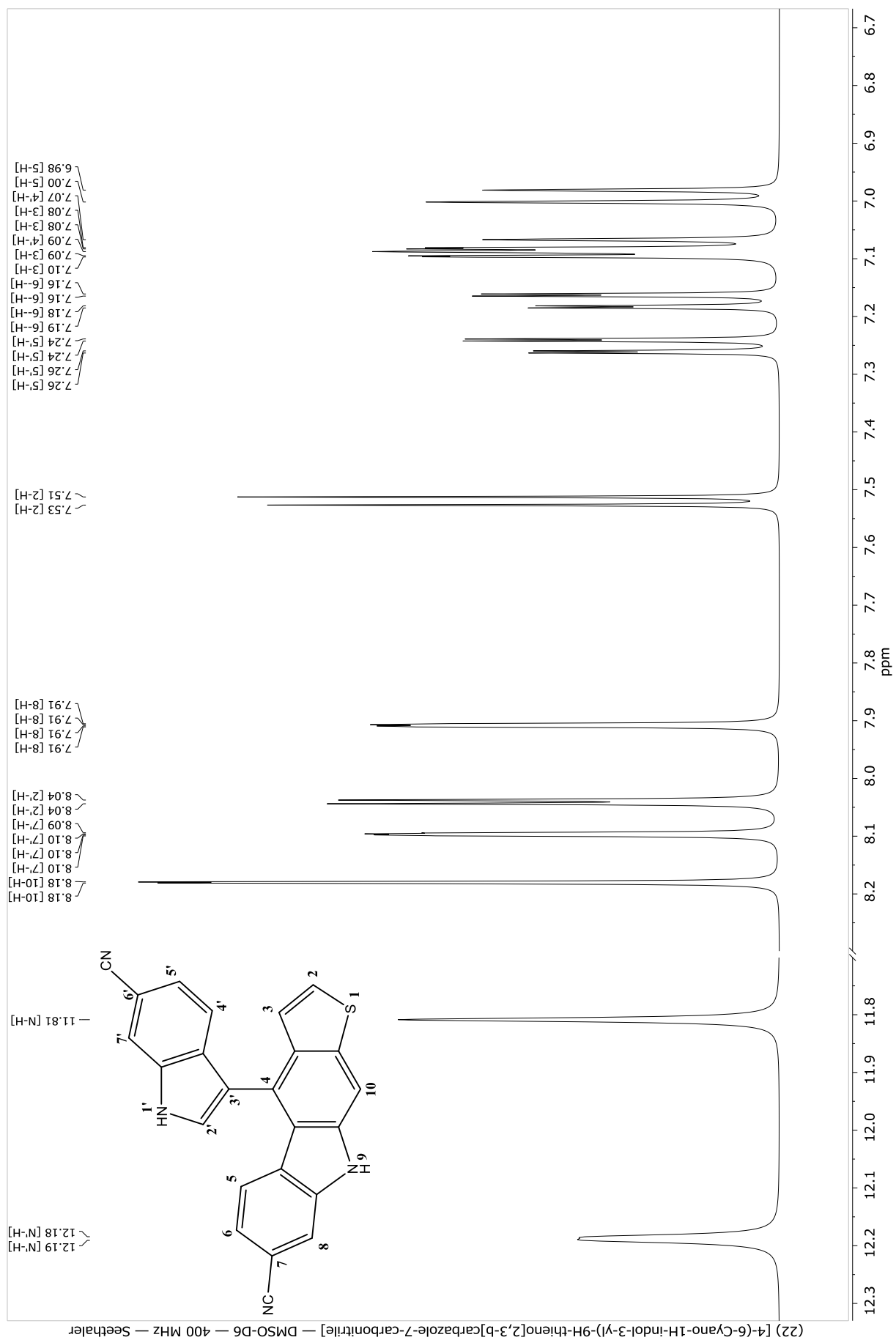
Verbindung (20) [4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole-6-carbonitrile]

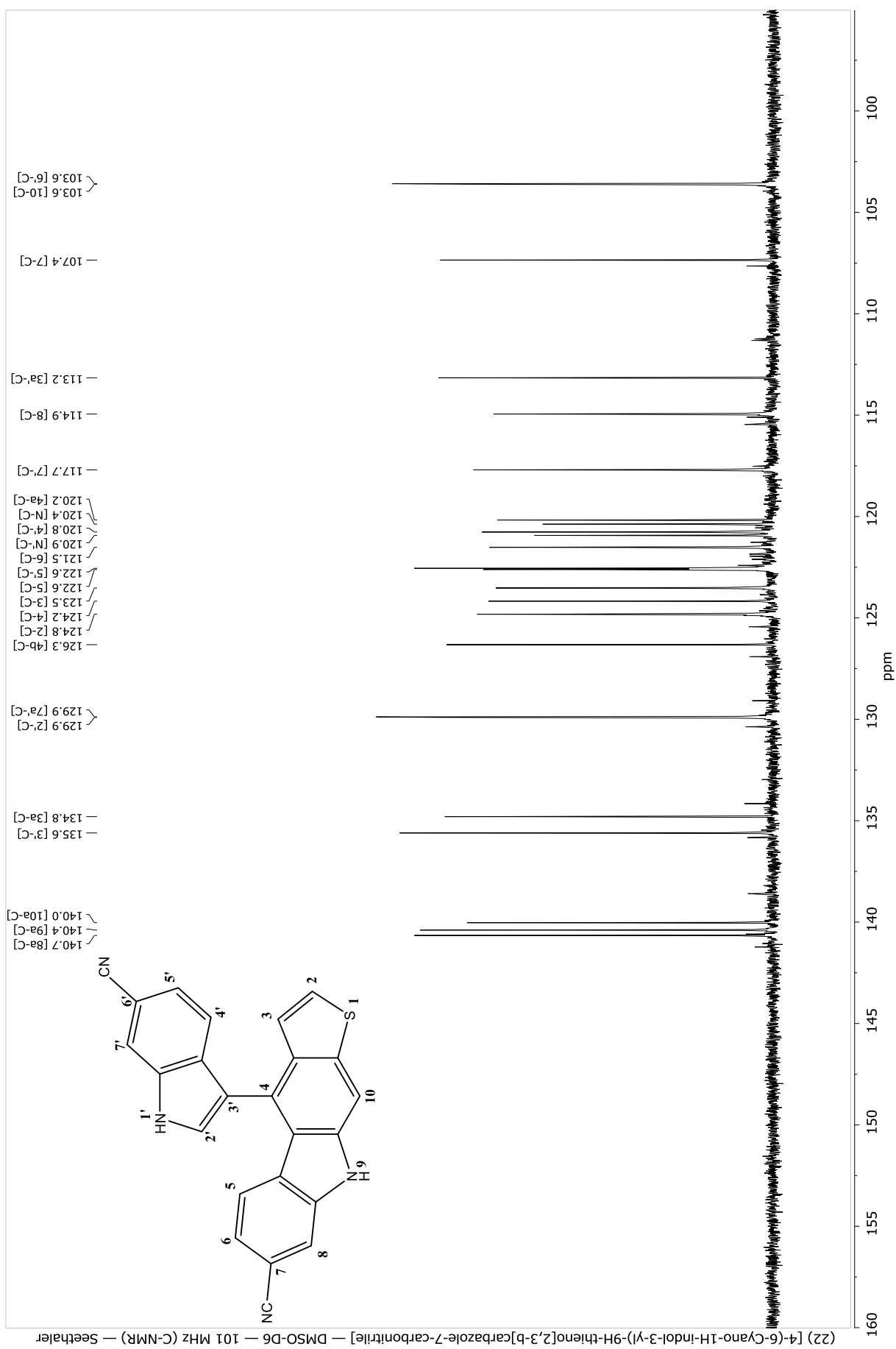


Verbindung (21) [10-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole-8-carbonitrile]

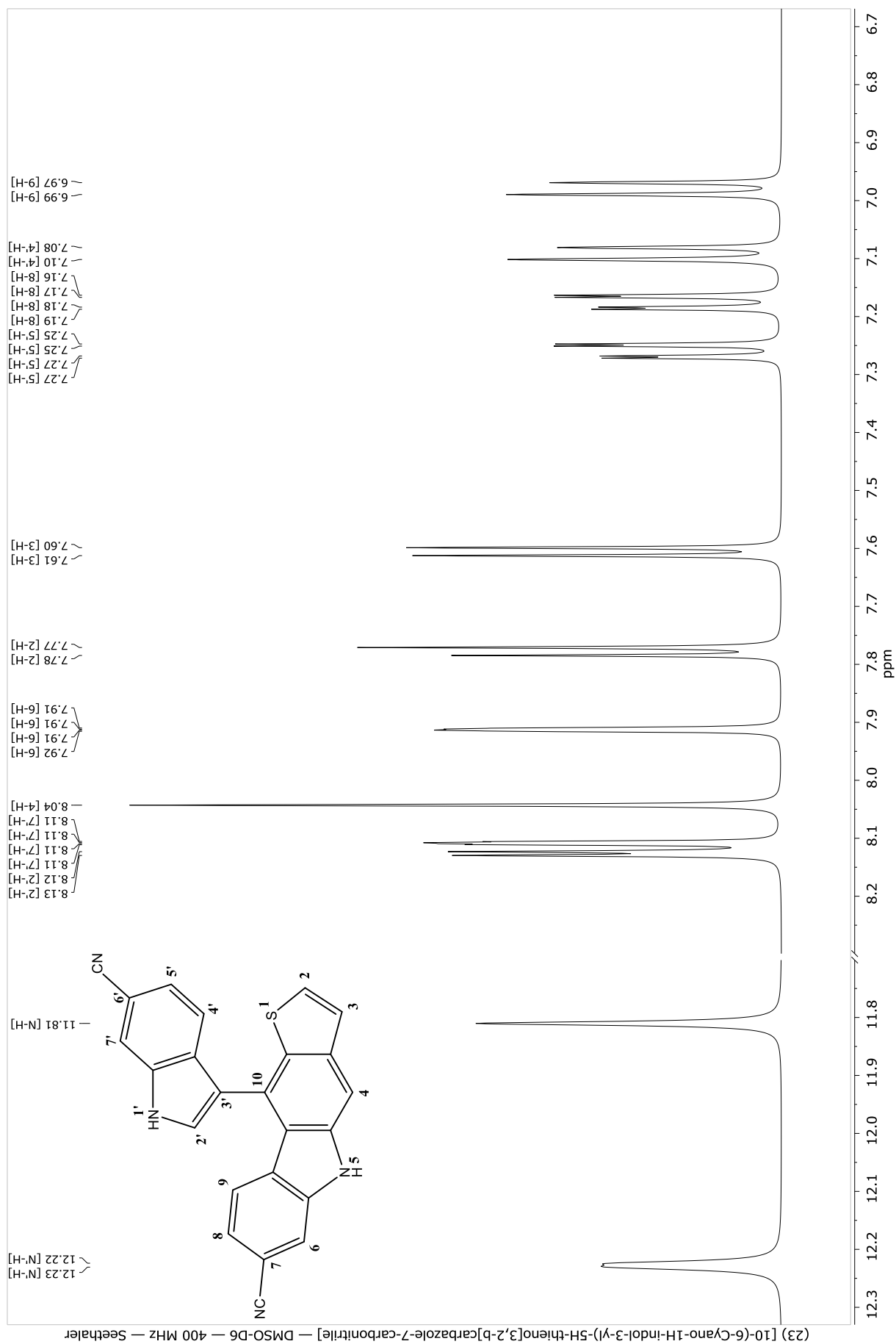


Verbindung (22) [4-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole-7-carbonitrile]

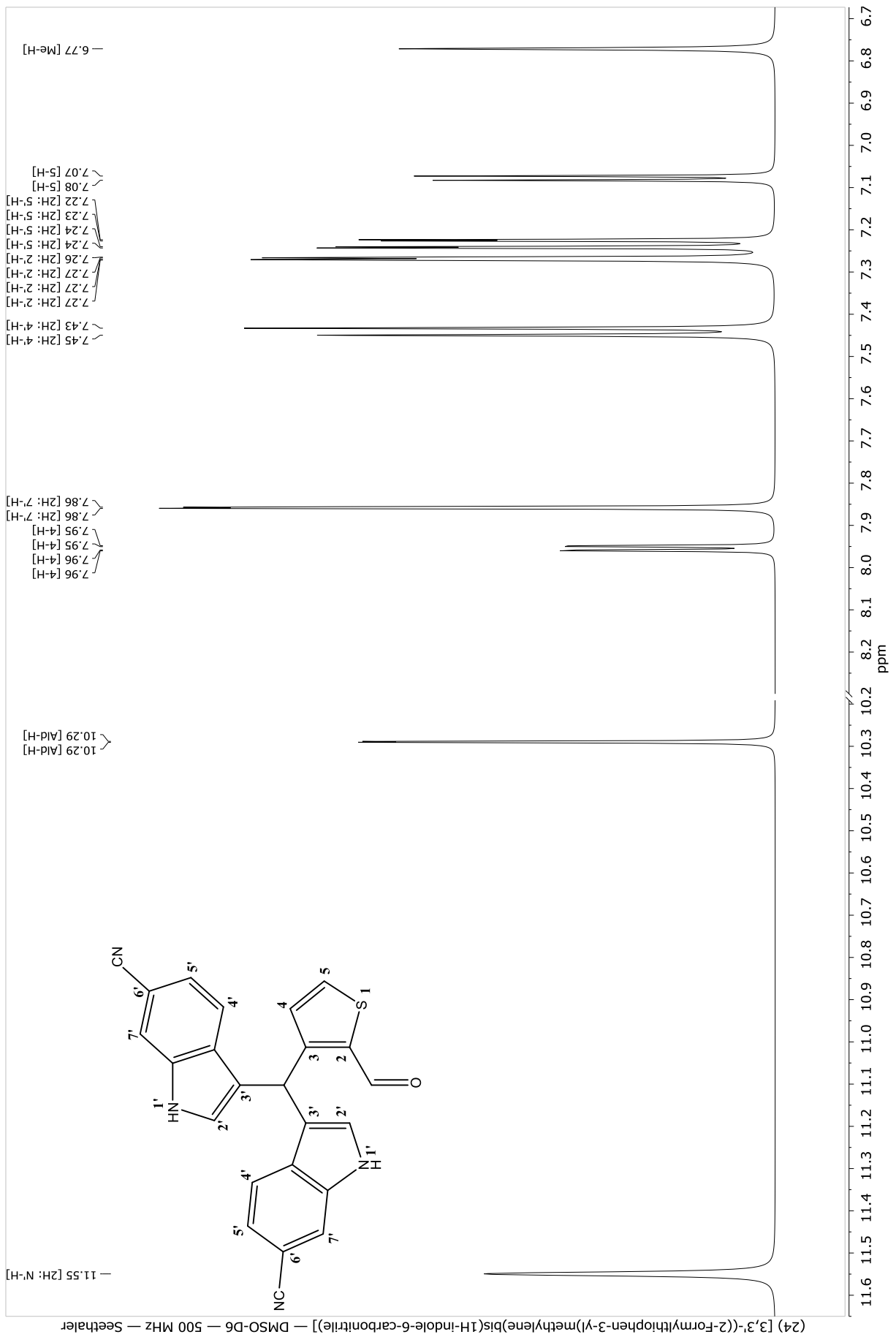




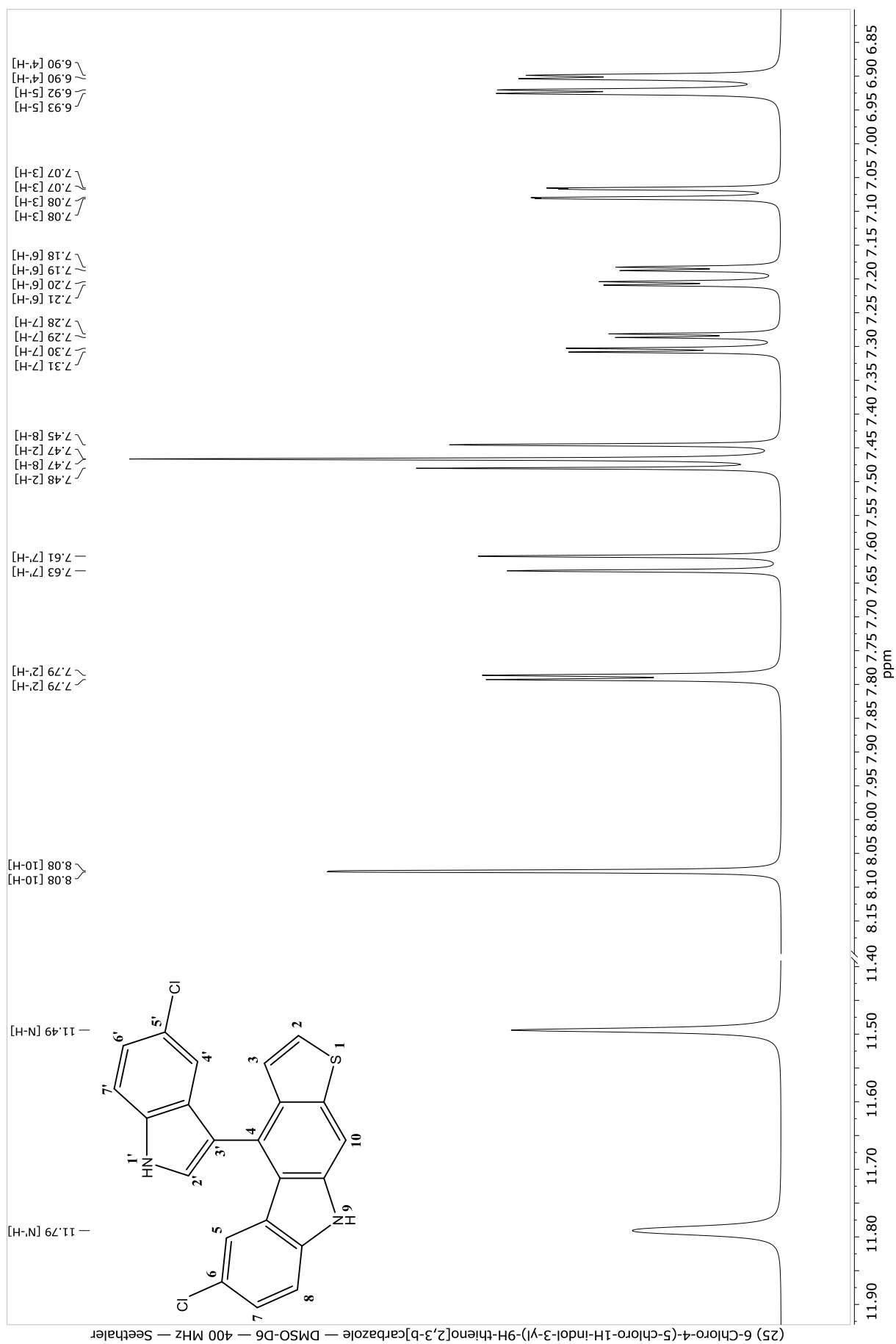
Verbindung (23) [10-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole-7-carbonitrile]



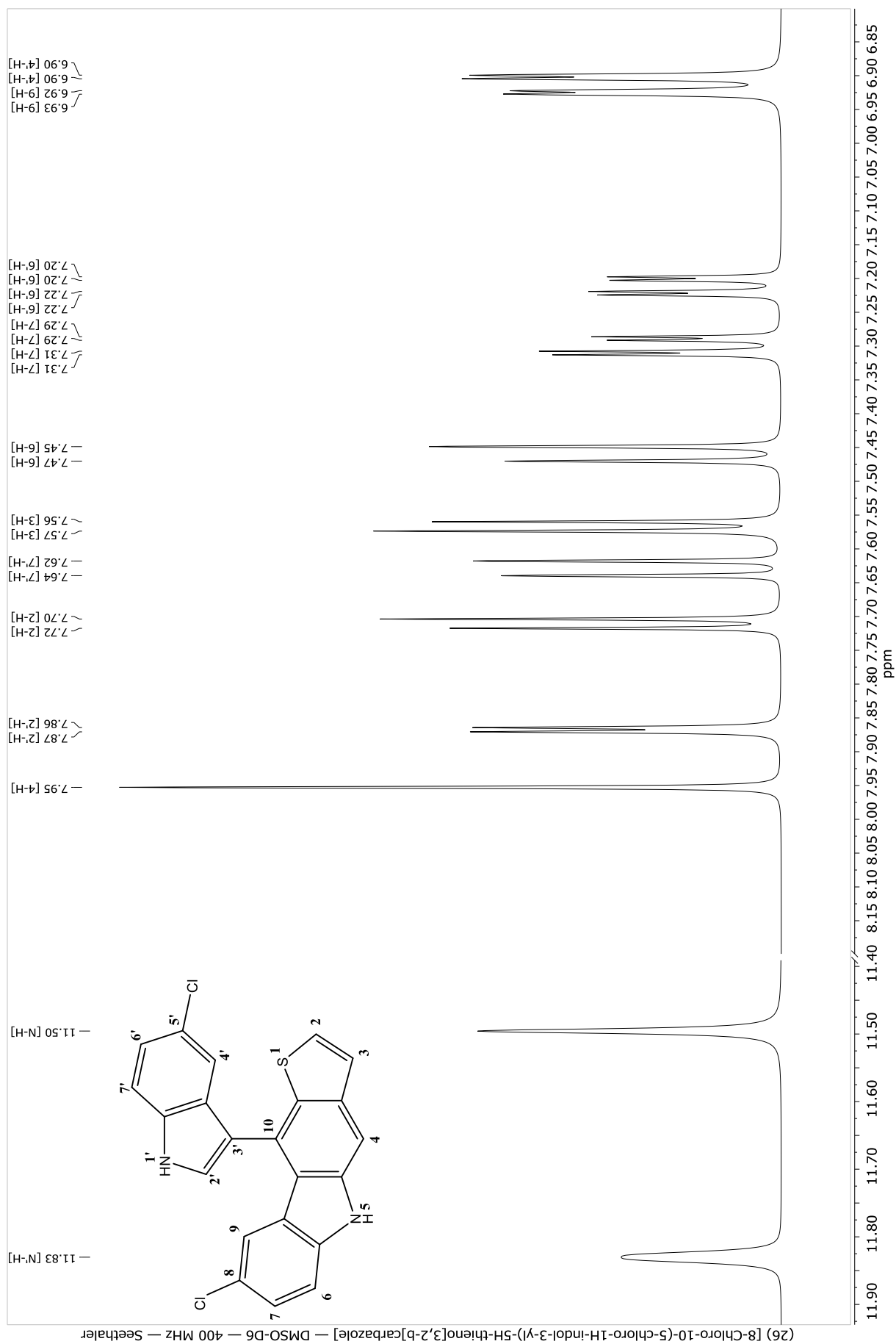
Verbindung (24) [3,3'-((2-Formylthiophen-3-yl)methylene)bis(1H-indole-6-carbonitrile)]



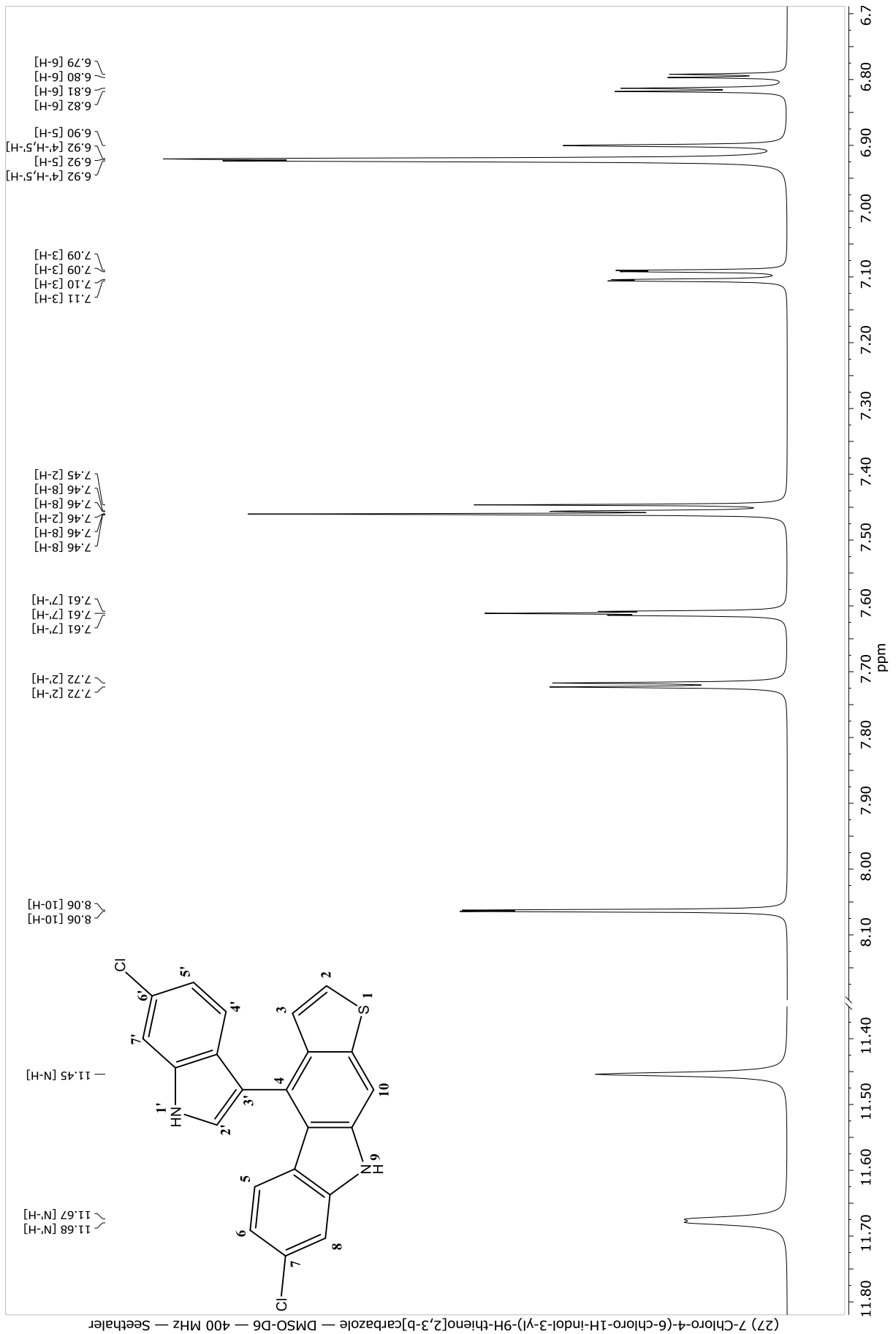
Verbindung (25) [6-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



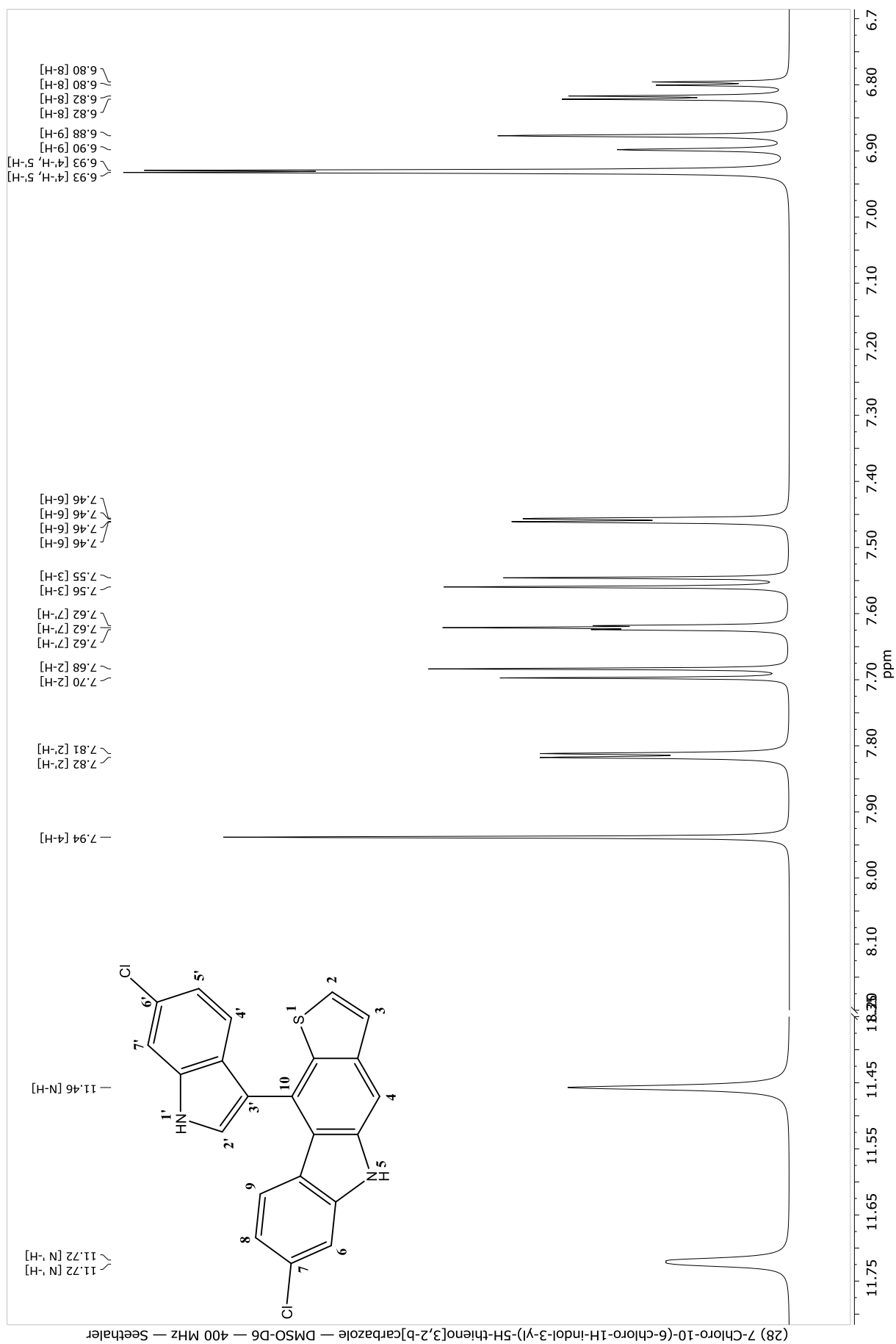
Verbindung (26) [8-Chloro-10-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



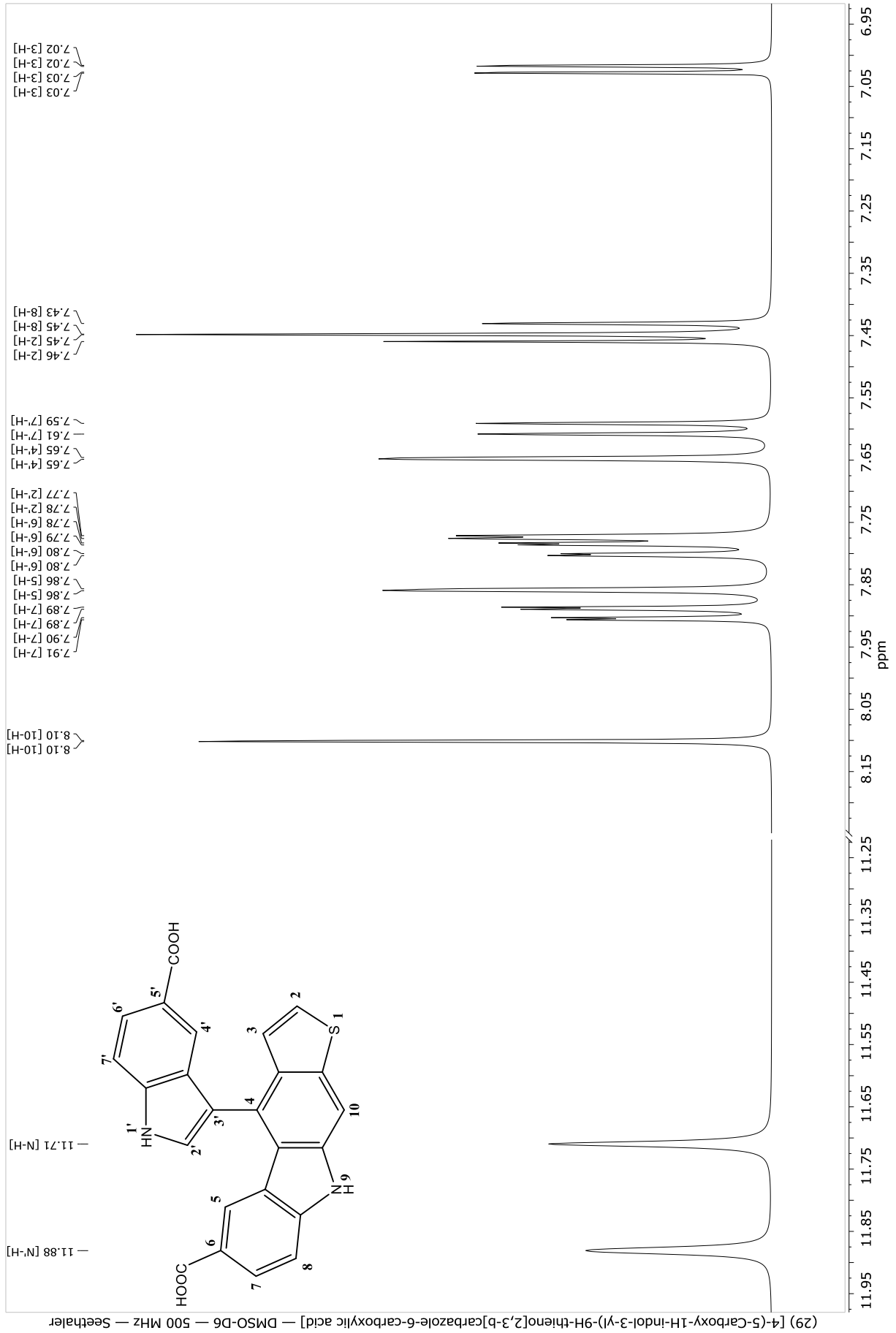
Verbindung (27) [7-Chloro-4-(6-chloro-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



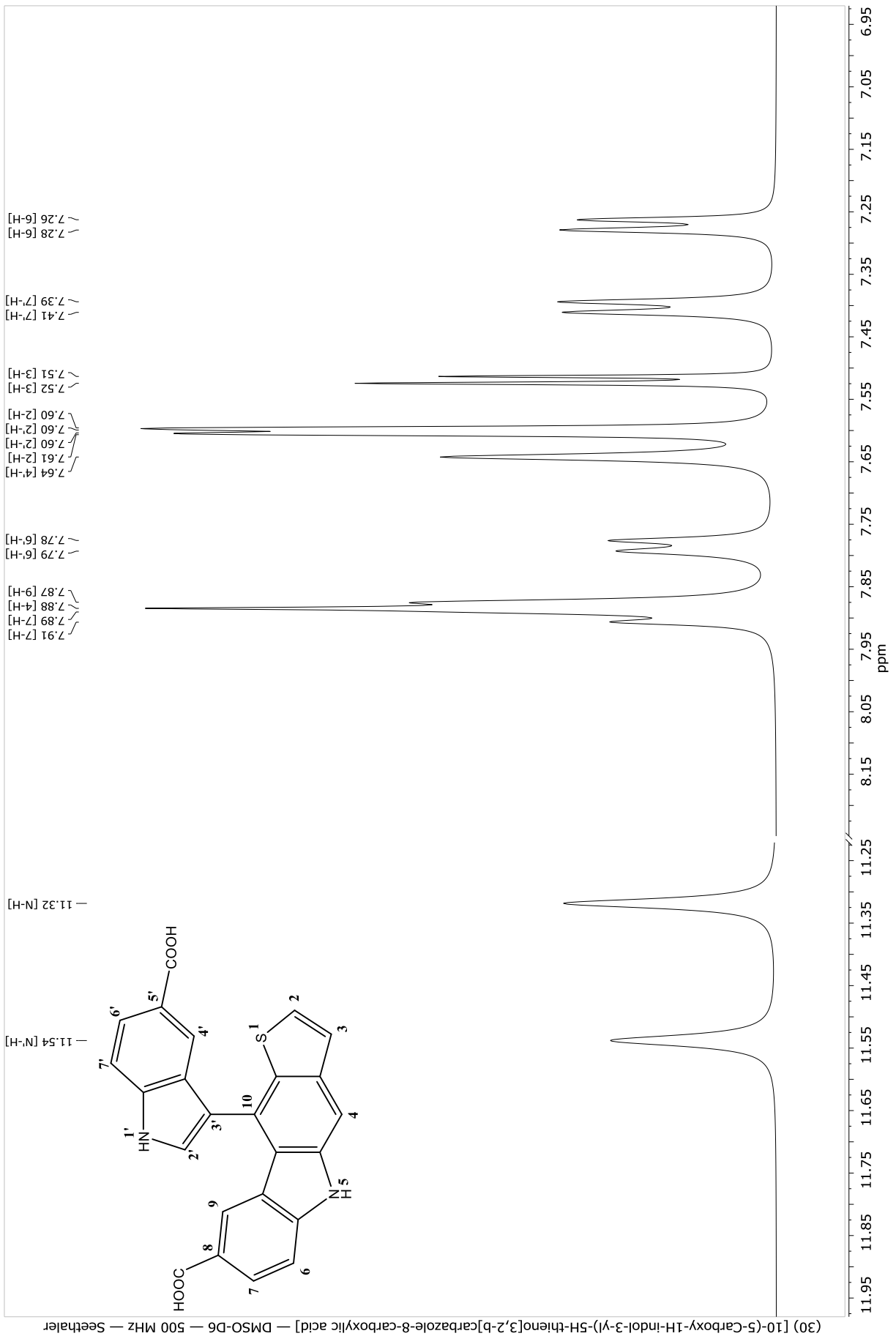
Verbindung (28) [7-Chloro-10-(6-chloro-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



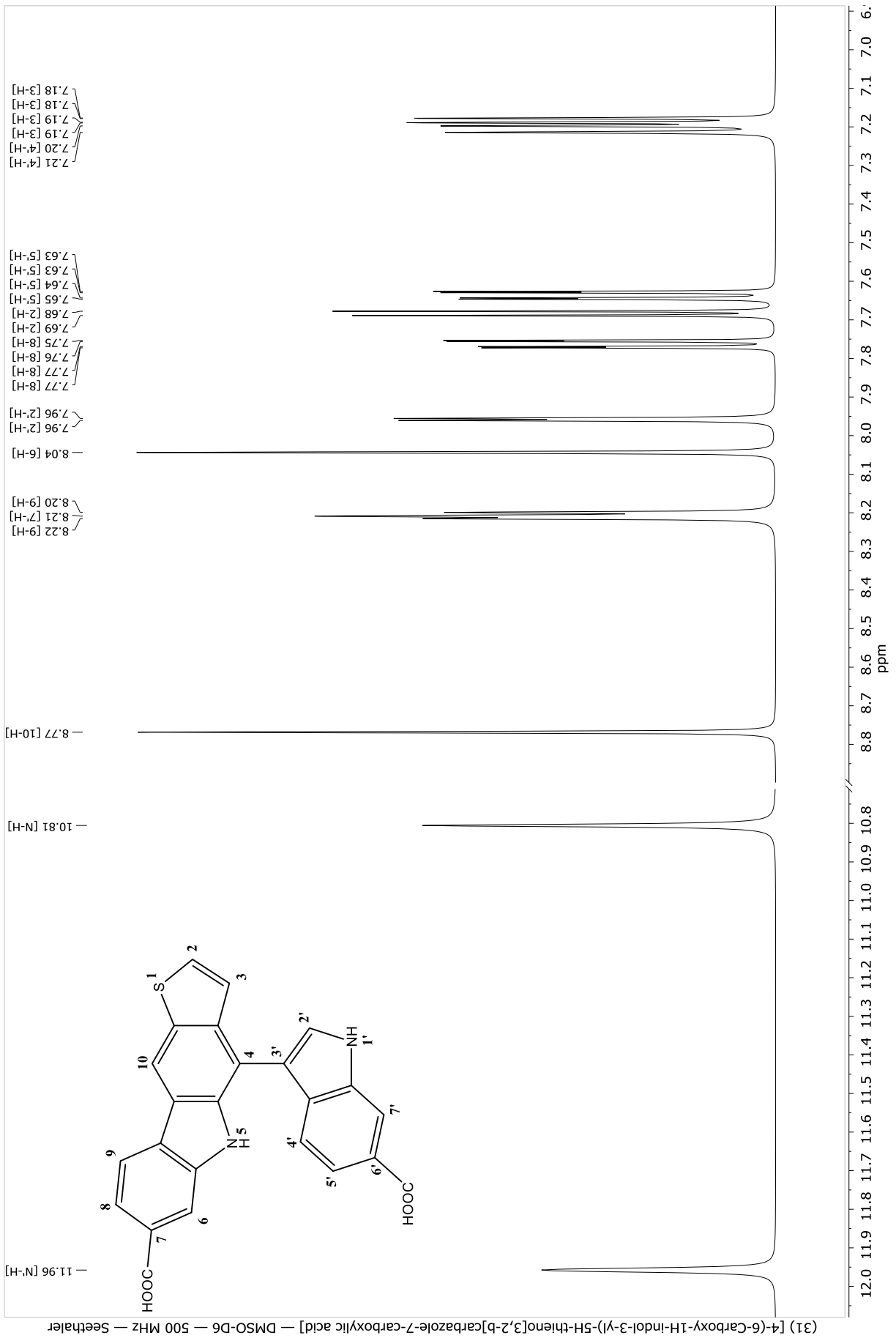
Verbindung (29) [4-(5-Carboxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole-6-carboxylic acid]



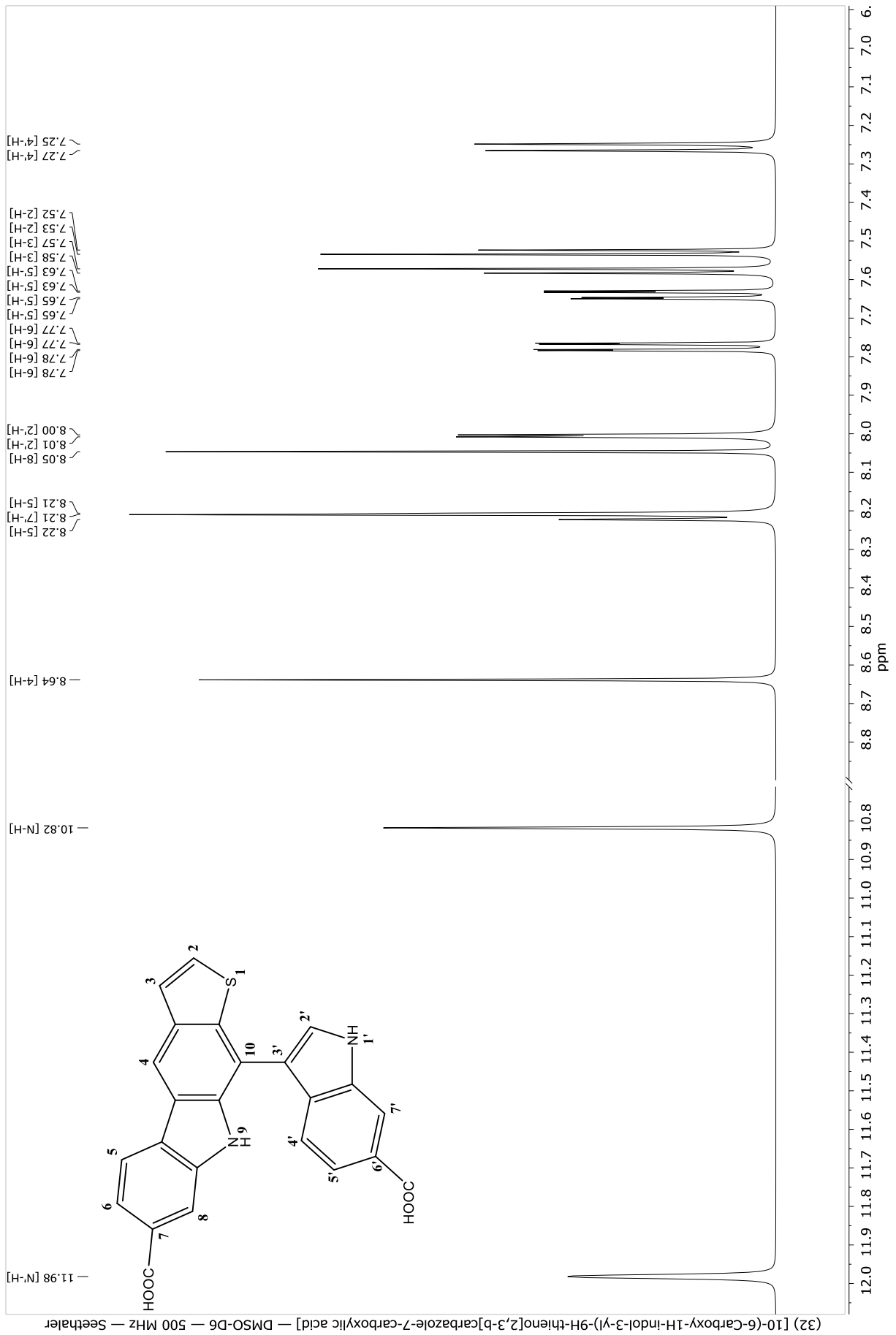
Verbindung (30) [10-(5-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole-8-carboxylic acid]



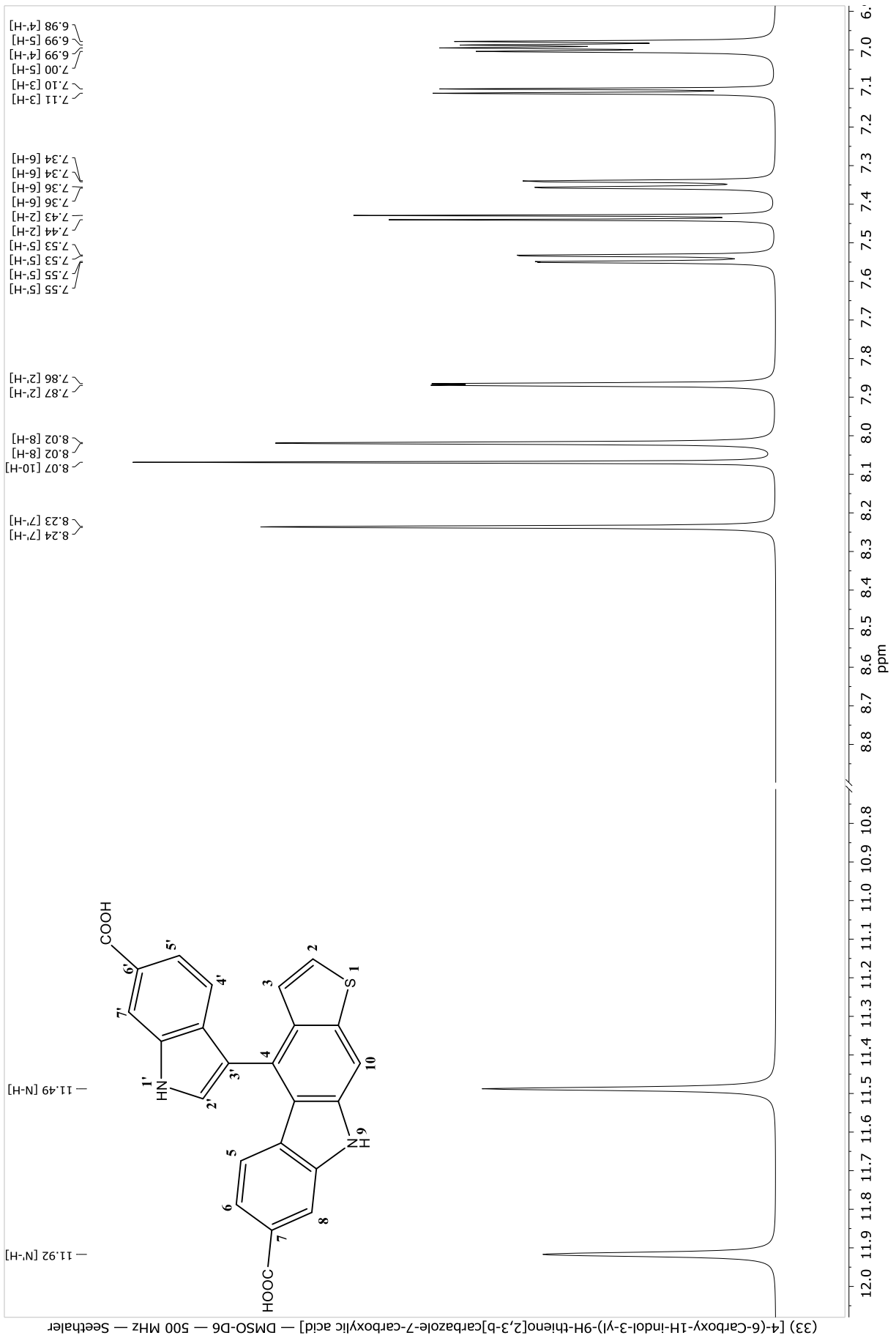
Verbindung (31) [4-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole-7-carboxylic acid]



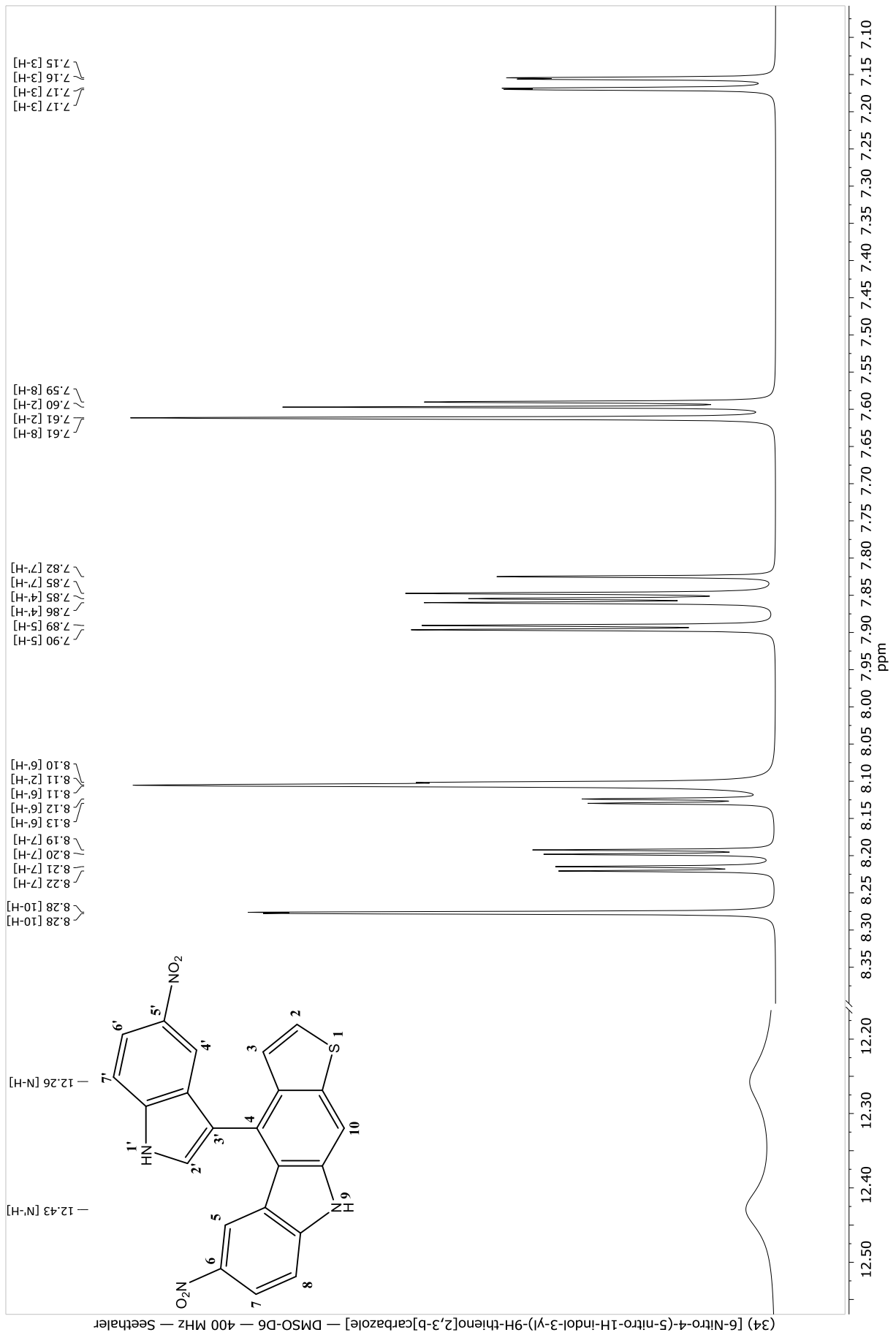
Verbindung (32) [10-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole-7-carboxylic acid]



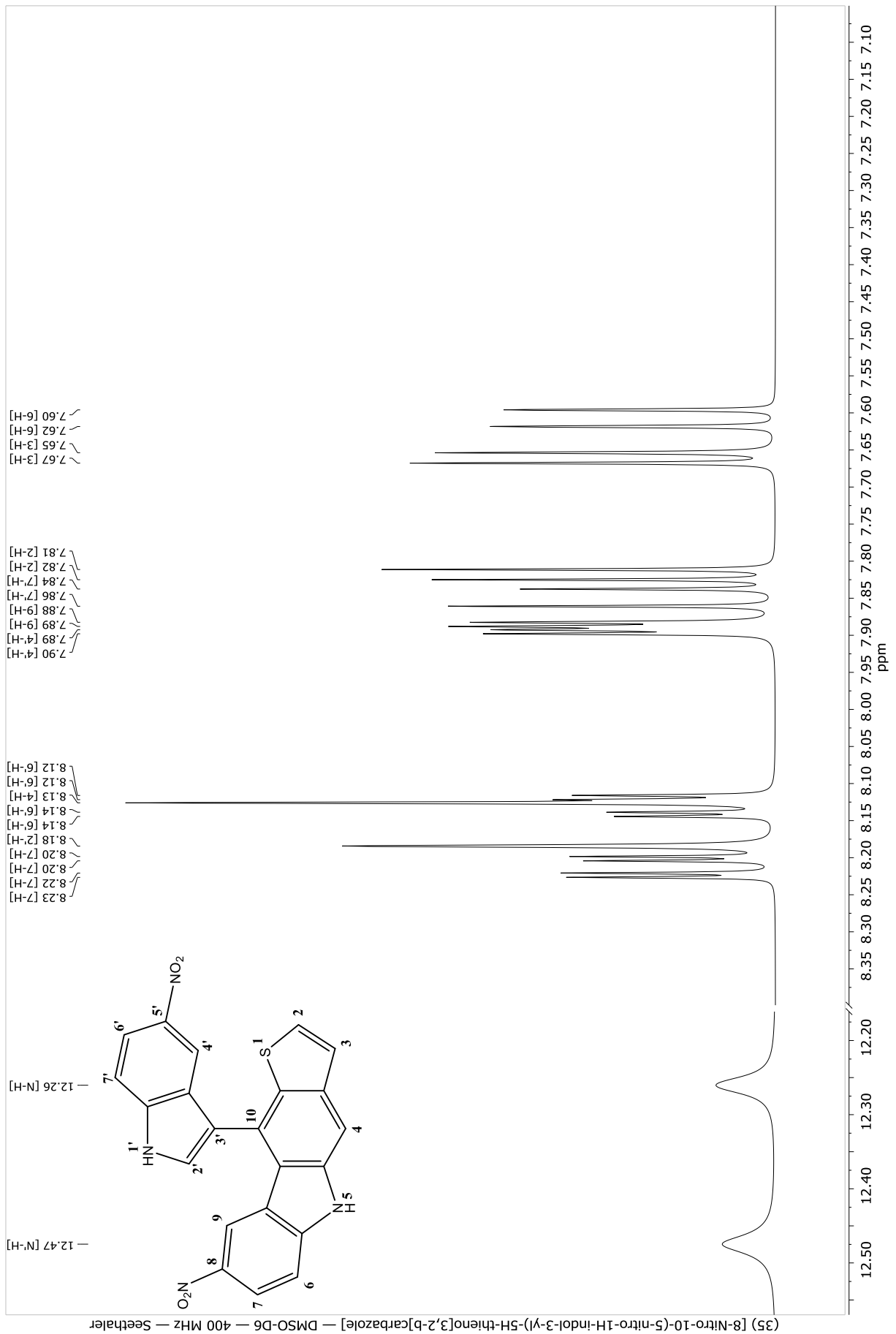
Verbindung (33) [4-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole-7-carboxylic acid]



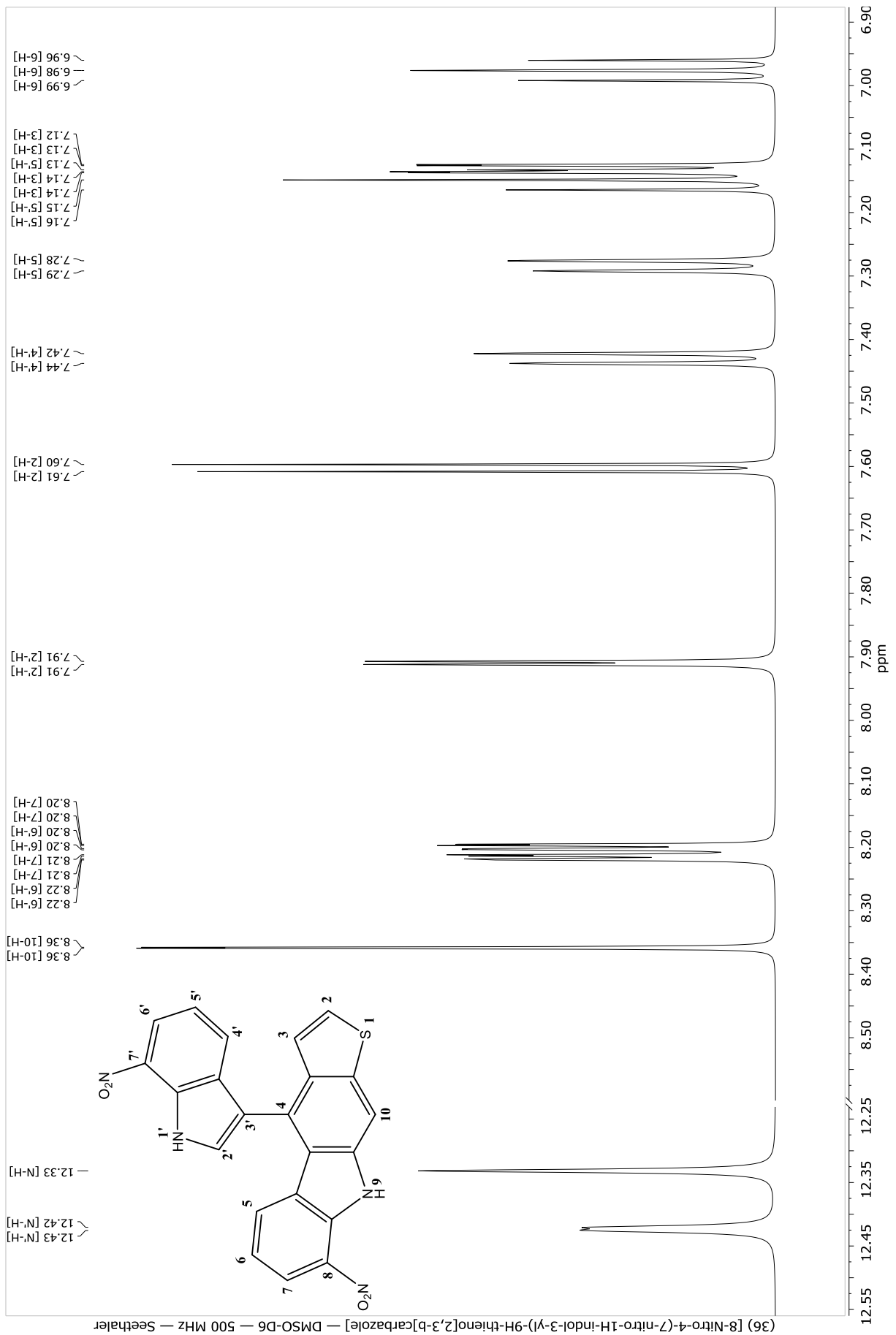
Verbindung (34) [6-Nitro-4-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



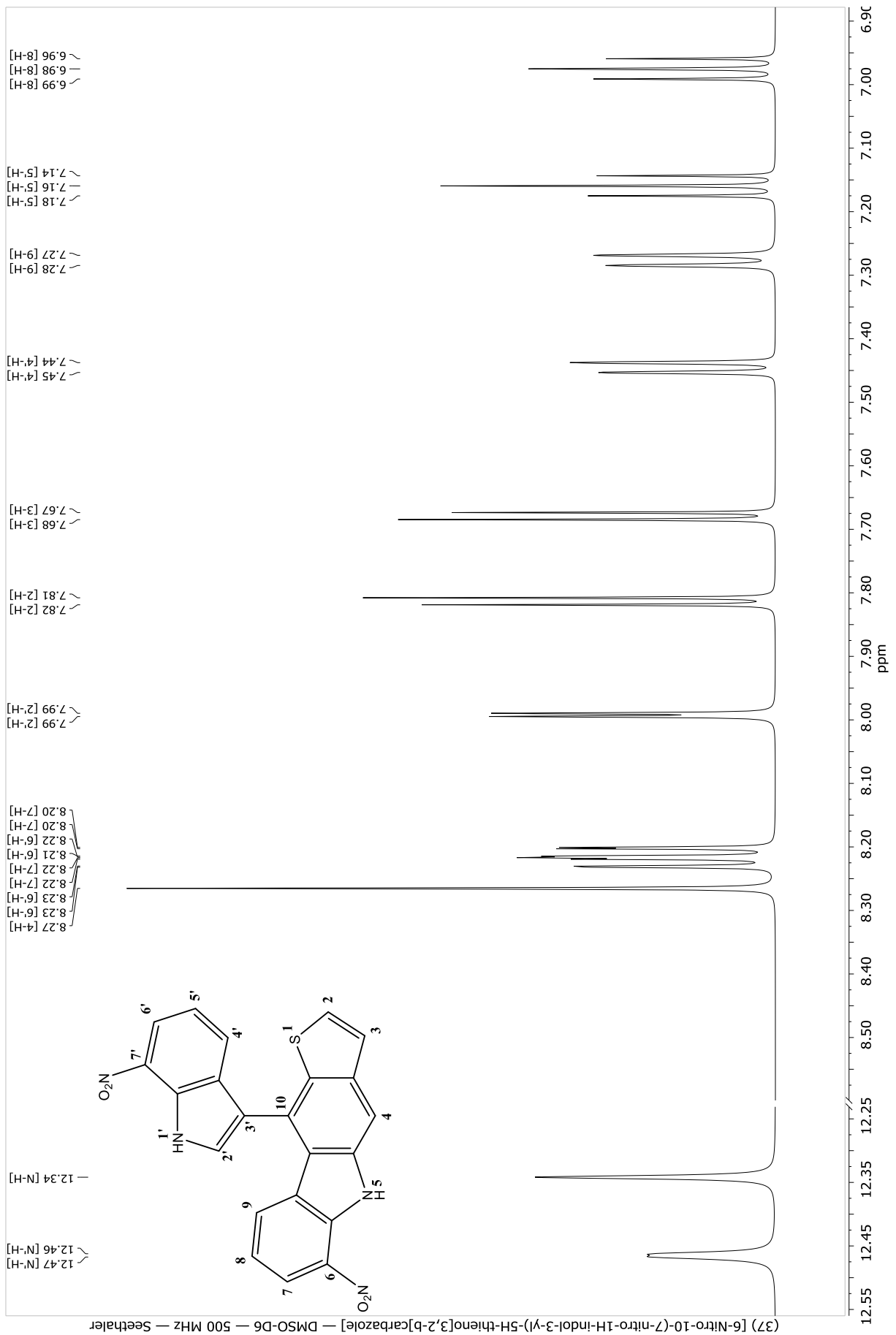
Verbindung (35) [8-Nitro-10-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



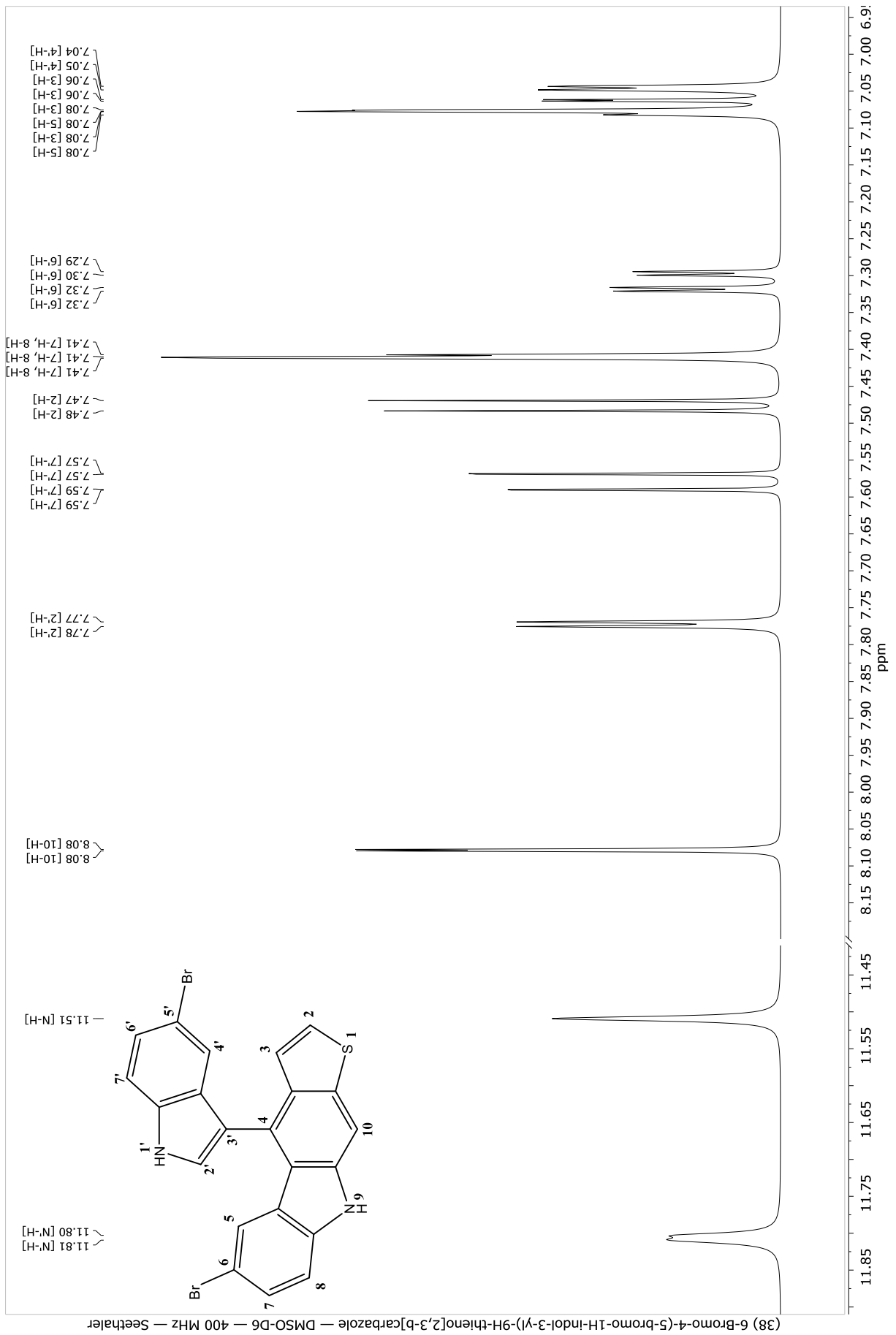
Verbindung (36) [8-Nitro-4-(7-nitro-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



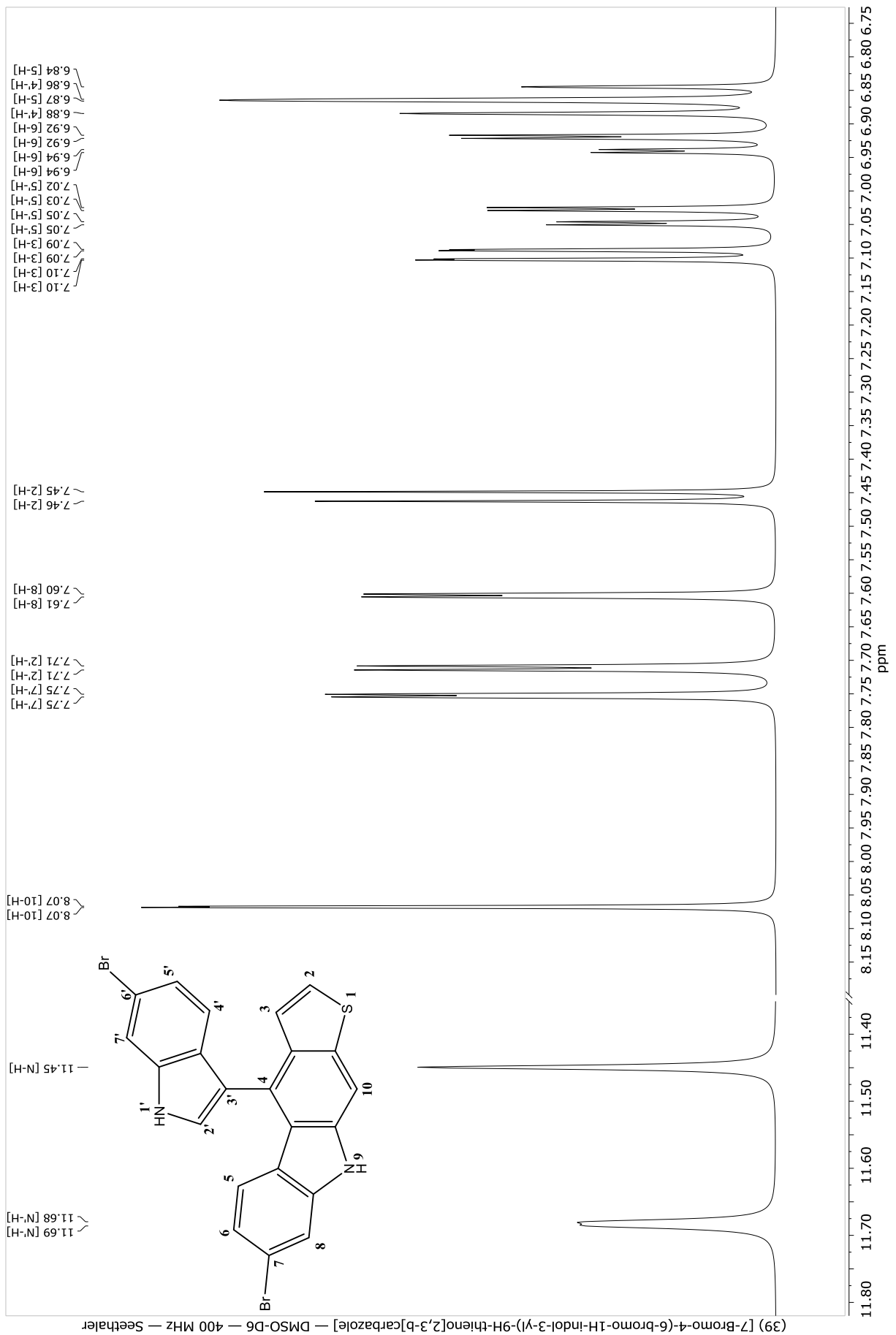
Verbindung (37) [6-Nitro-10-(7-nitro-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



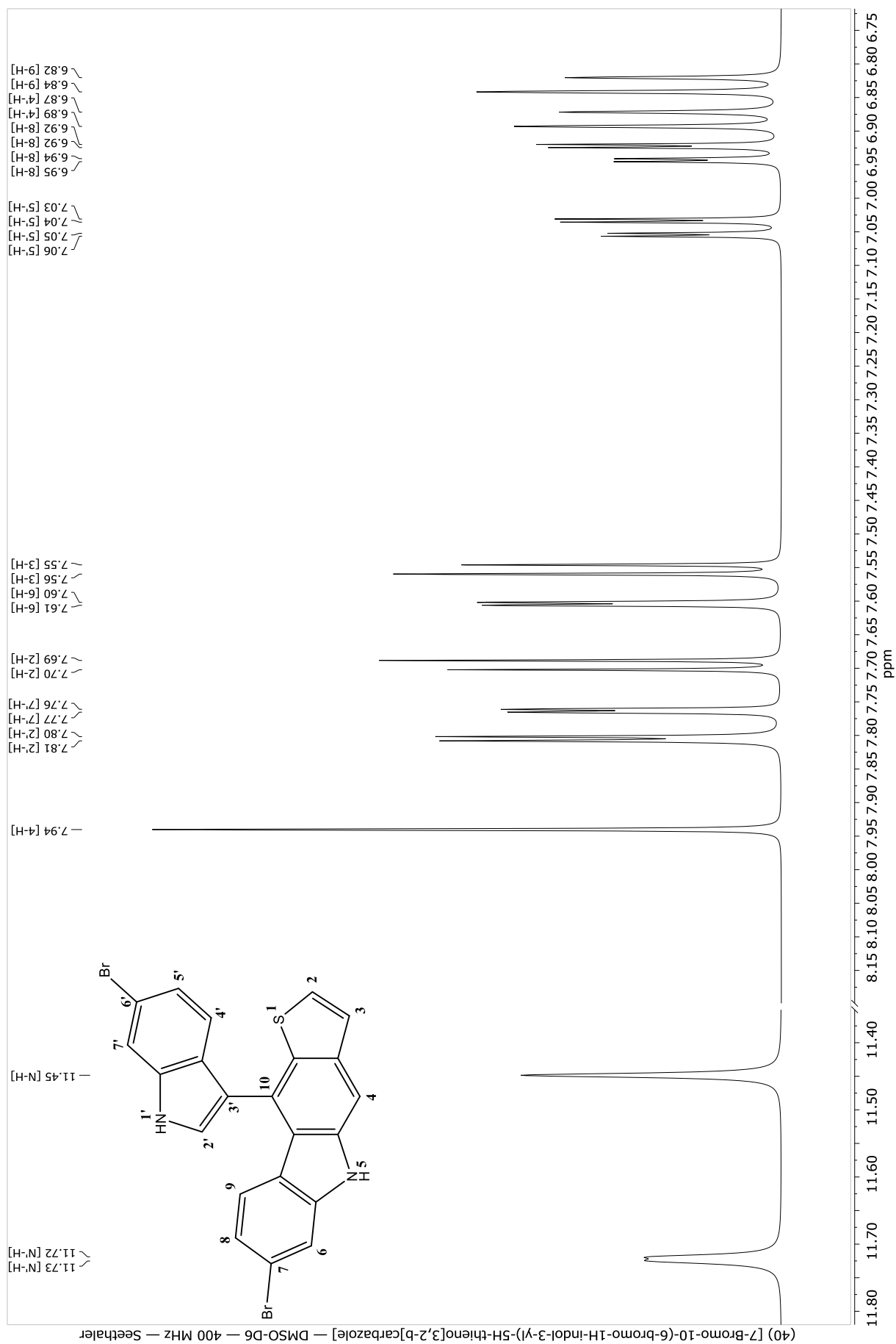
Verbindung (38) [6-Bromo-4-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



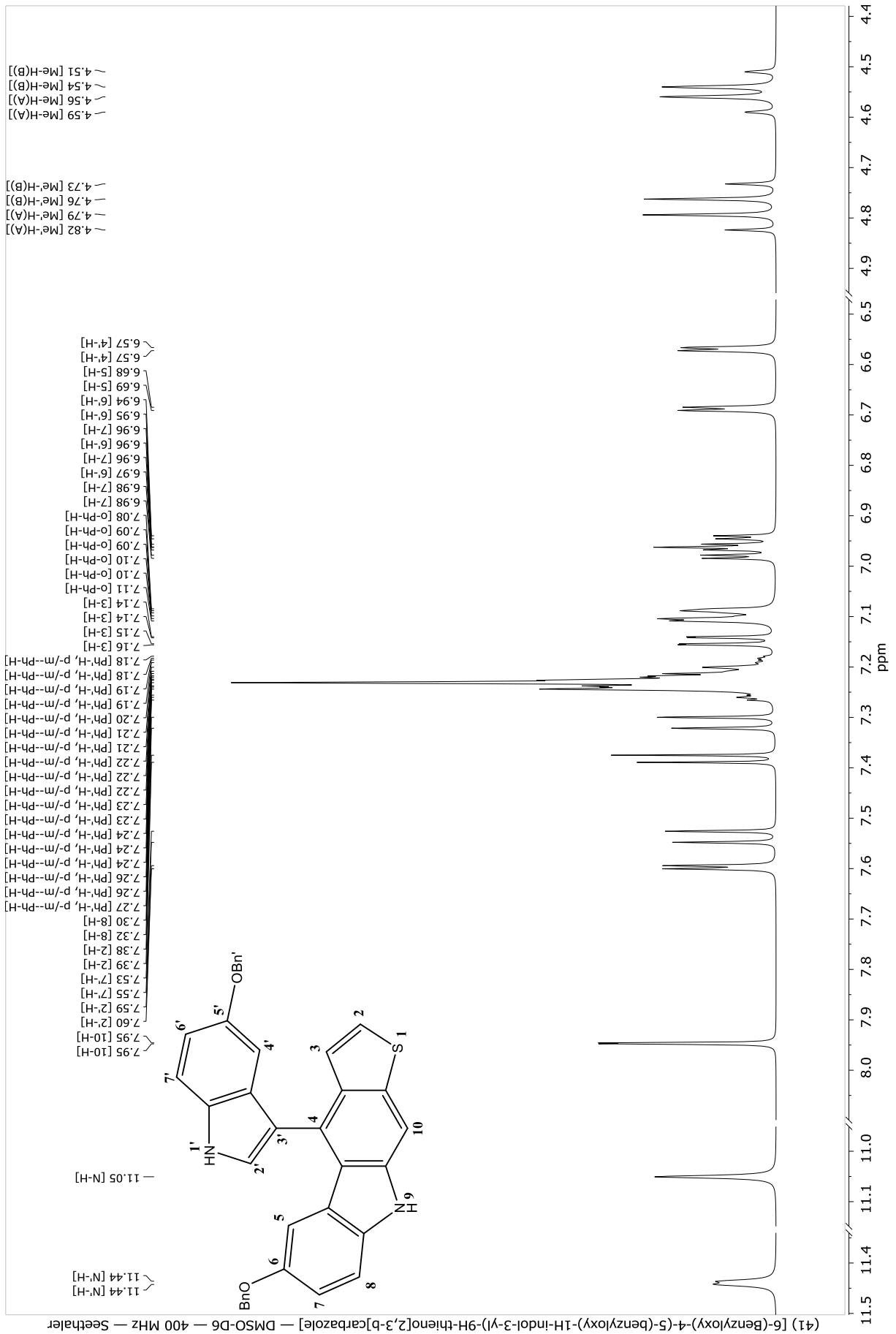
Verbindung (39) [7-Bromo-4-(6-bromo-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



Verbindung (40) [7-Bromo-10-(6-bromo-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



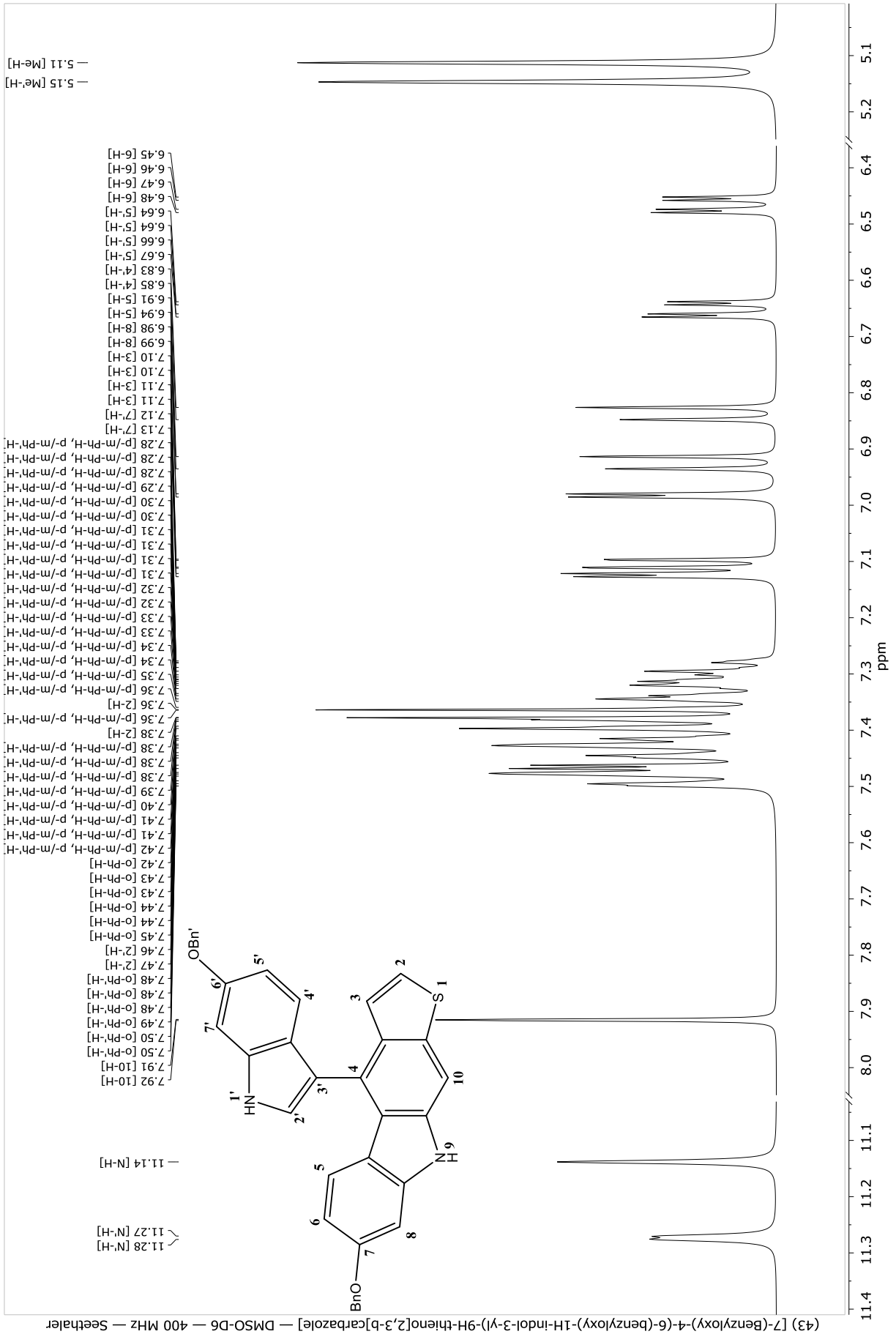
Verbindung (41) [6-(Benzyloxy)-4-(5-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



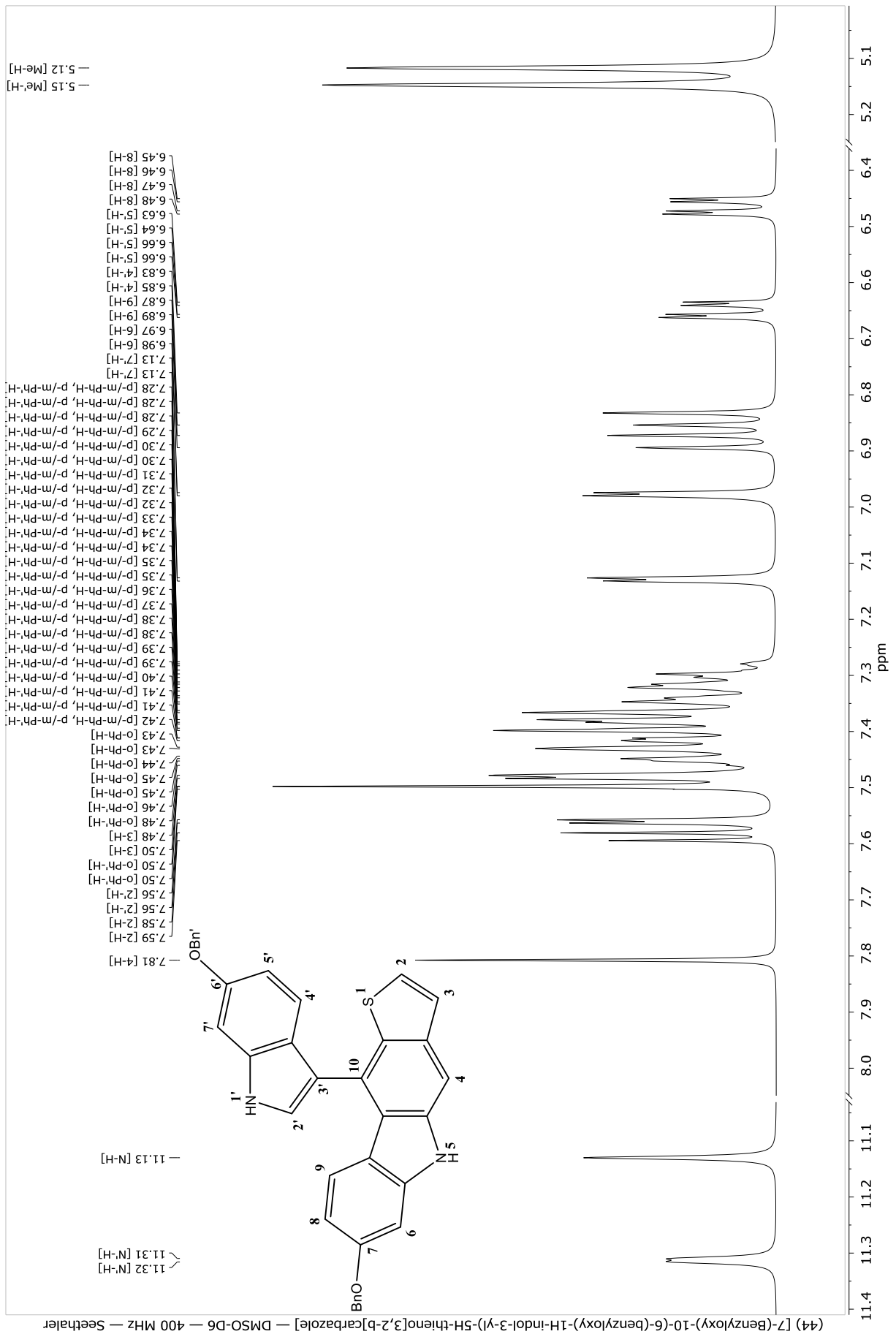
Verbindung (42) [8-(Benzyloxy)-10-(5-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



Verbindung (43) [7-(Benzyloxy)-4-(6-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole]

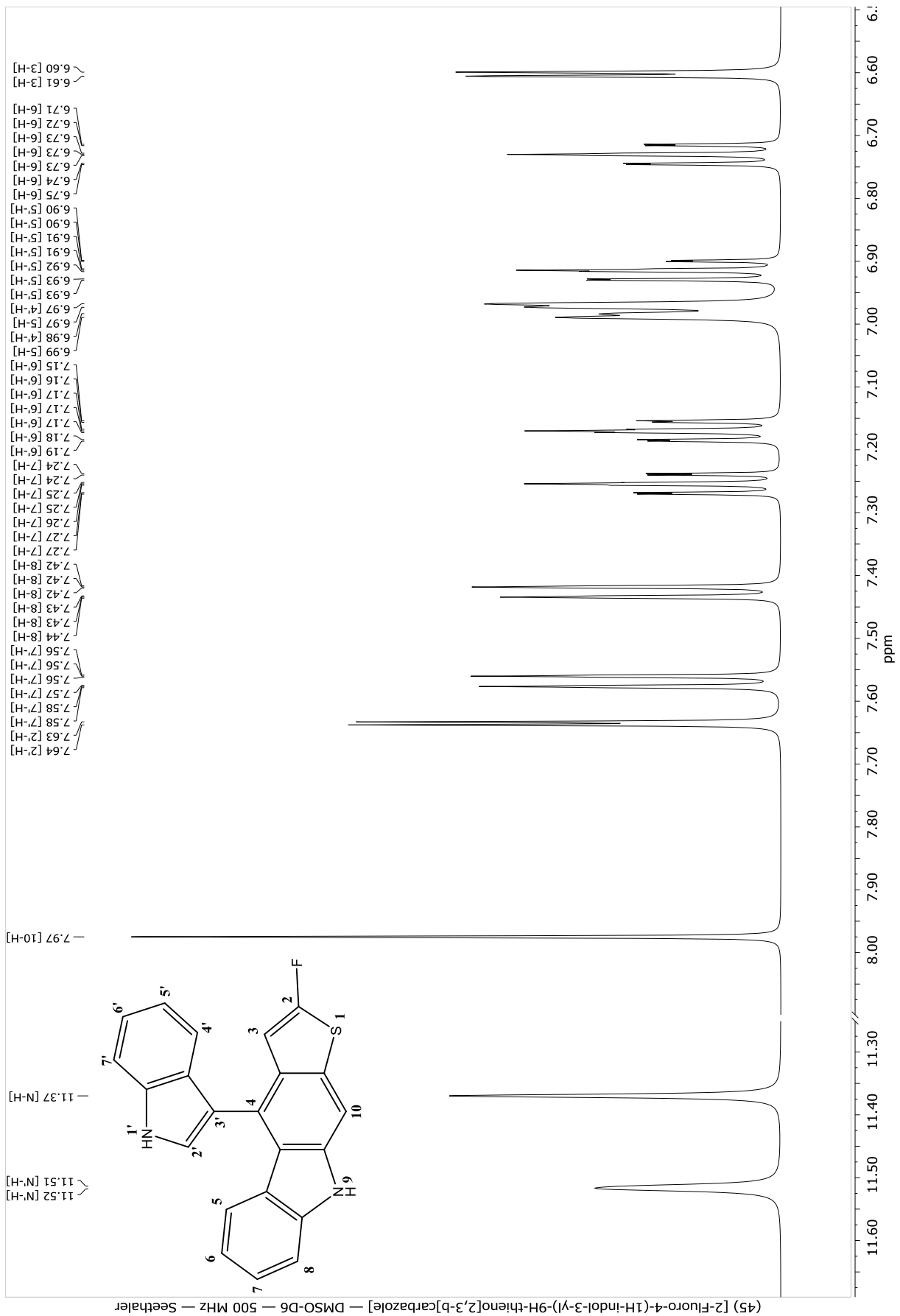


Verbindung (44) [7-(Benzyloxy)-10-(6-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole]

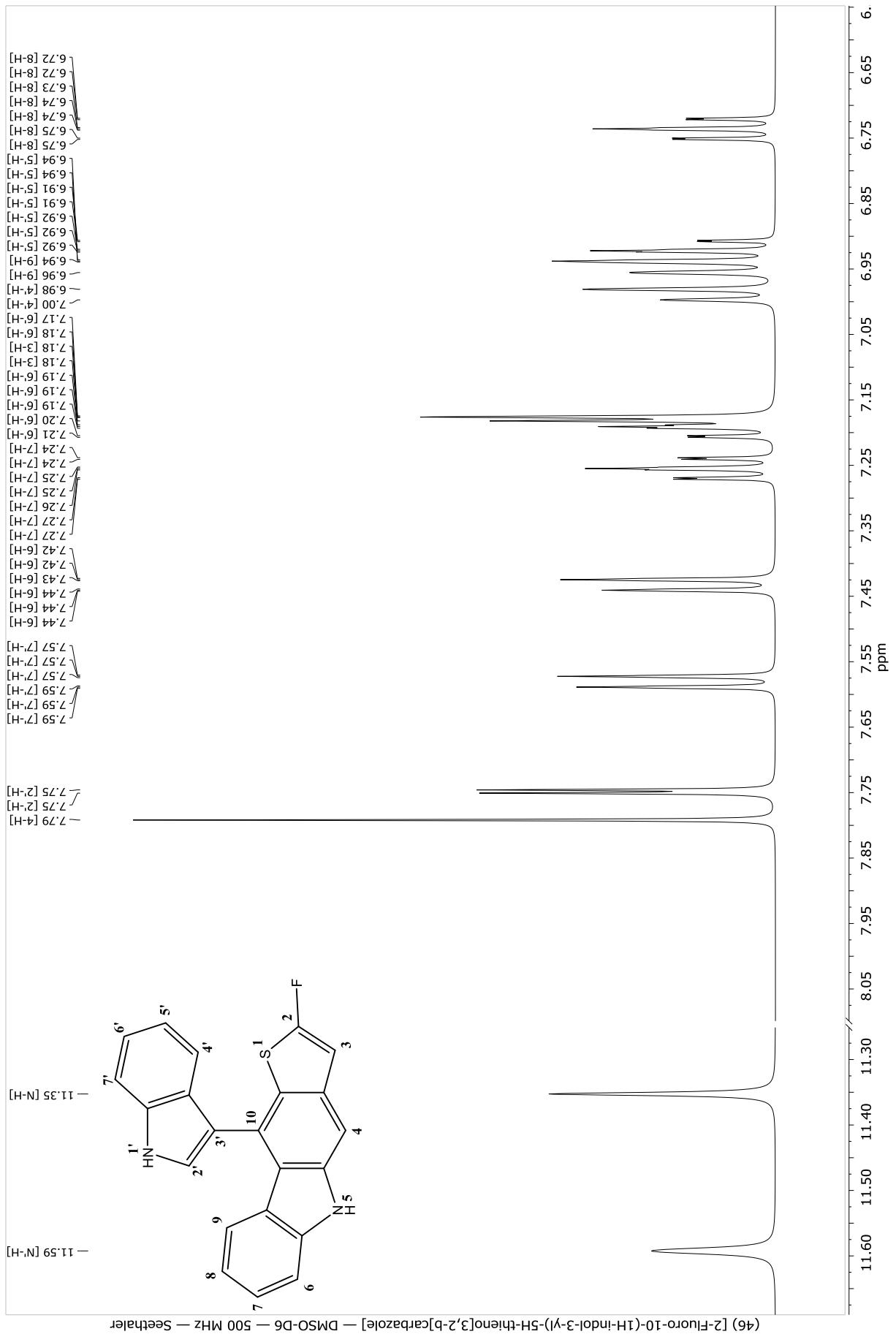


III. Verbindungen mit fluoriertem Thienocarbazol-Grundkörper (45 – 73)

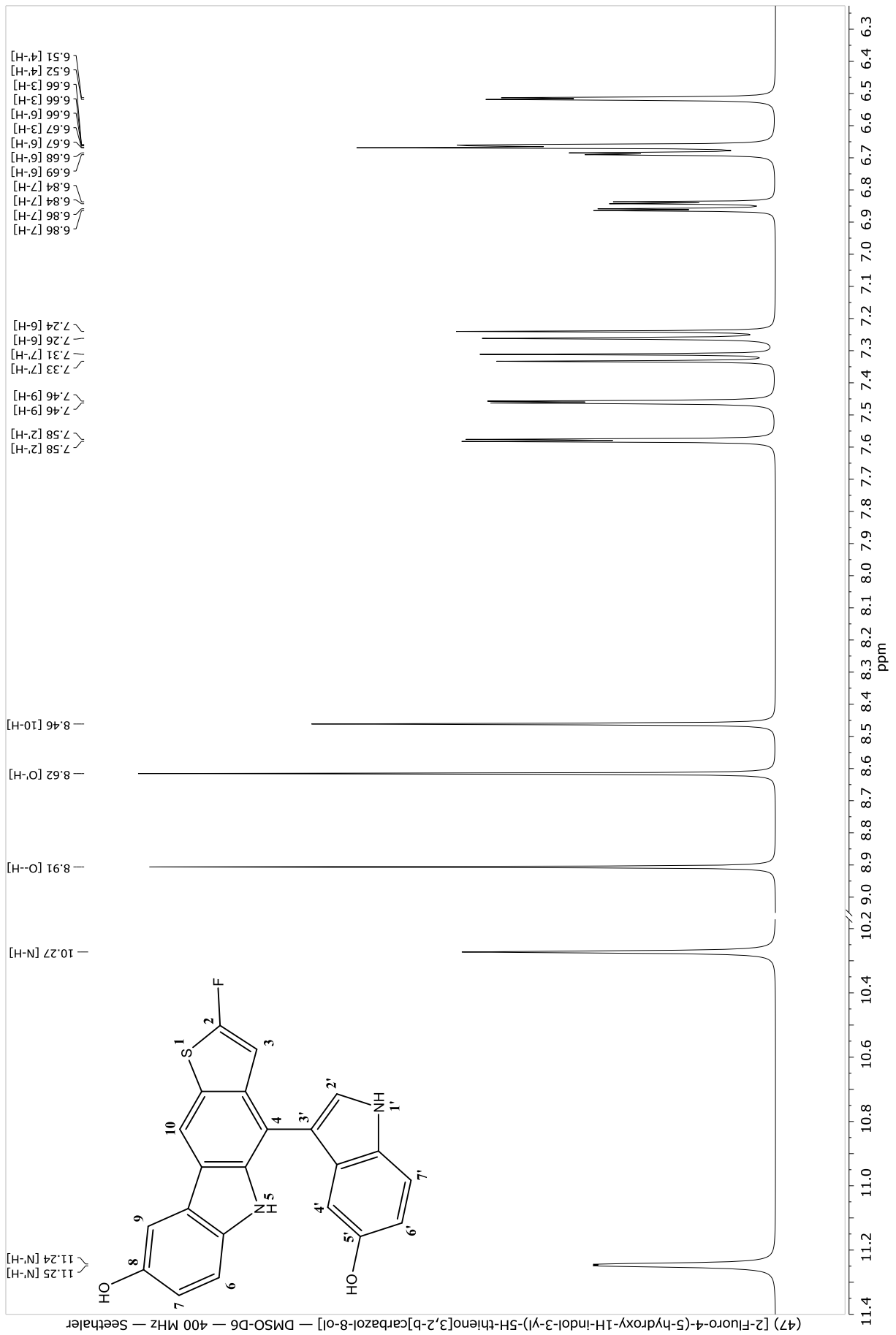
Verbindung (45) [2-Fluoro-4-(1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



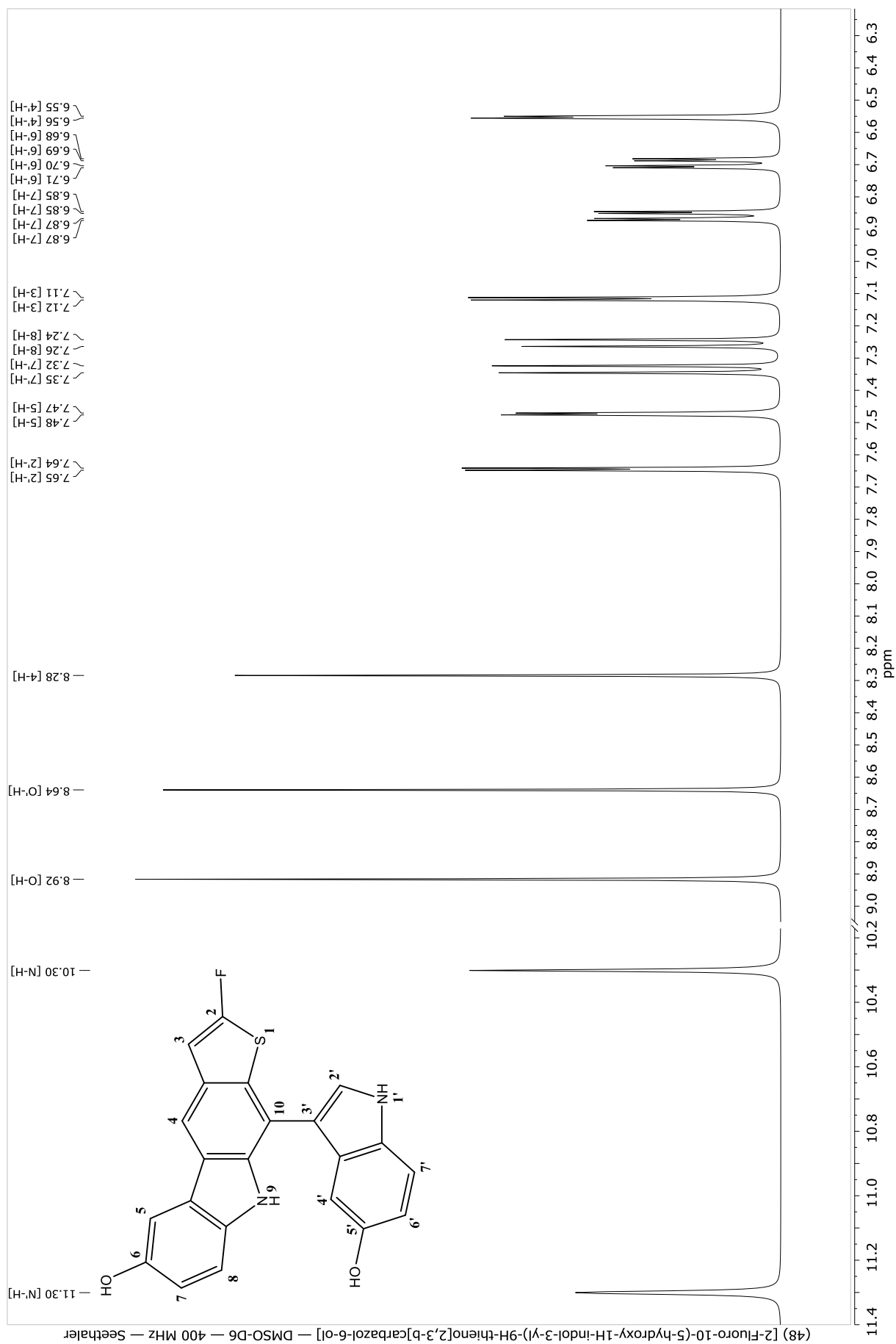
Verbindung (46) [2-Fluoro-10-(1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



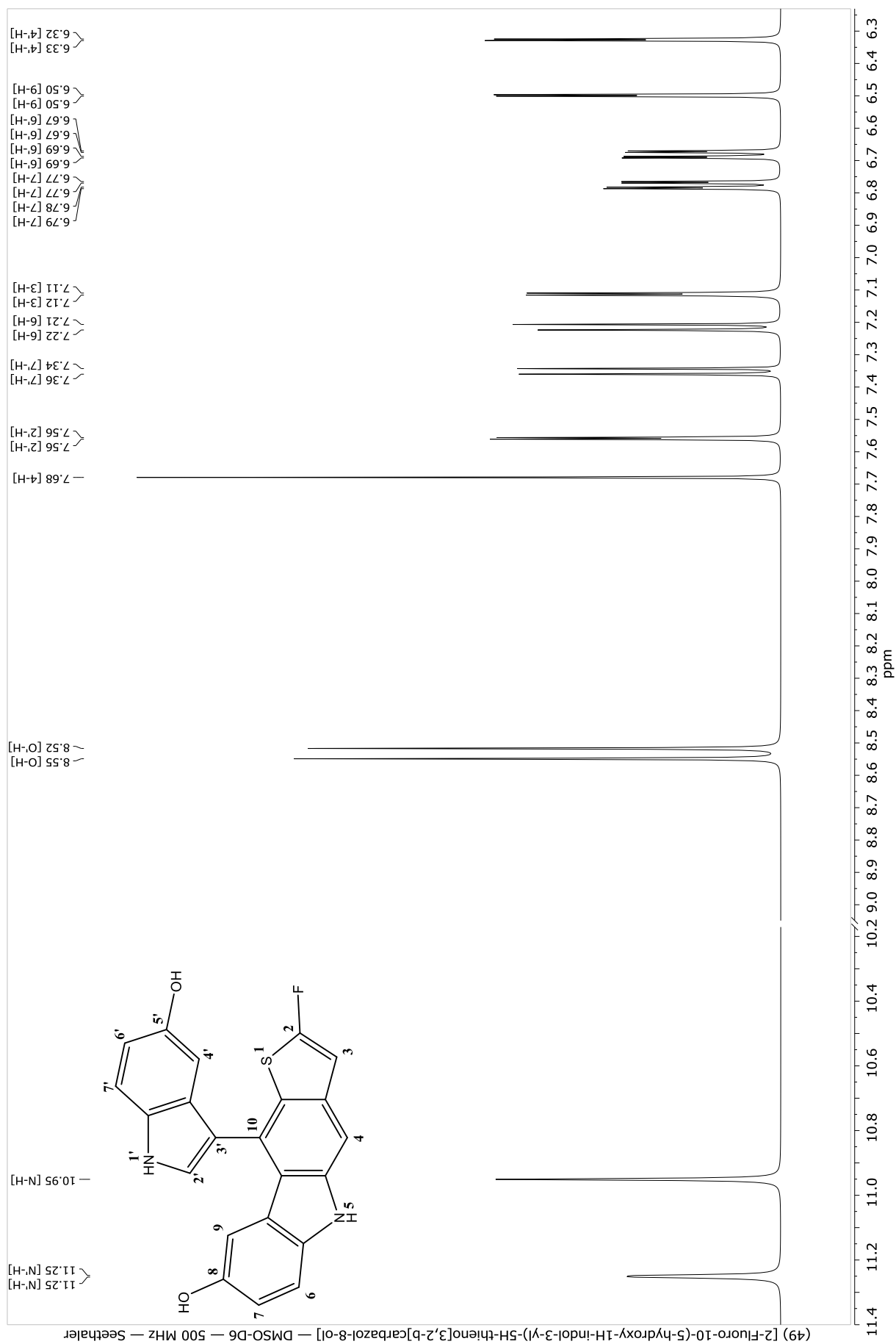
Verbindung (47) [2-Fluoro-4-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazol-8-ol]



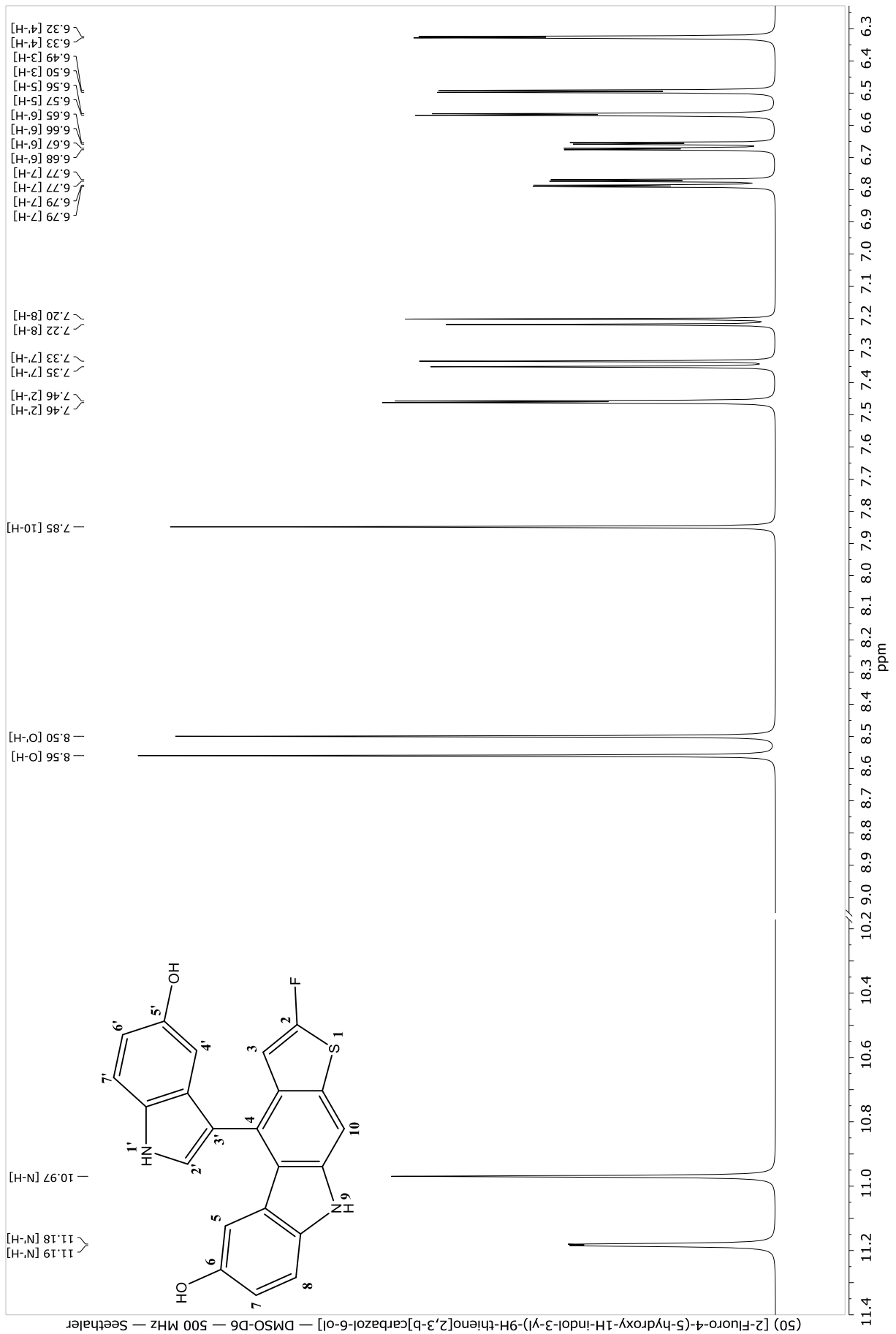
Verbindung (48) [2-Fluoro-10-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-6-ol]



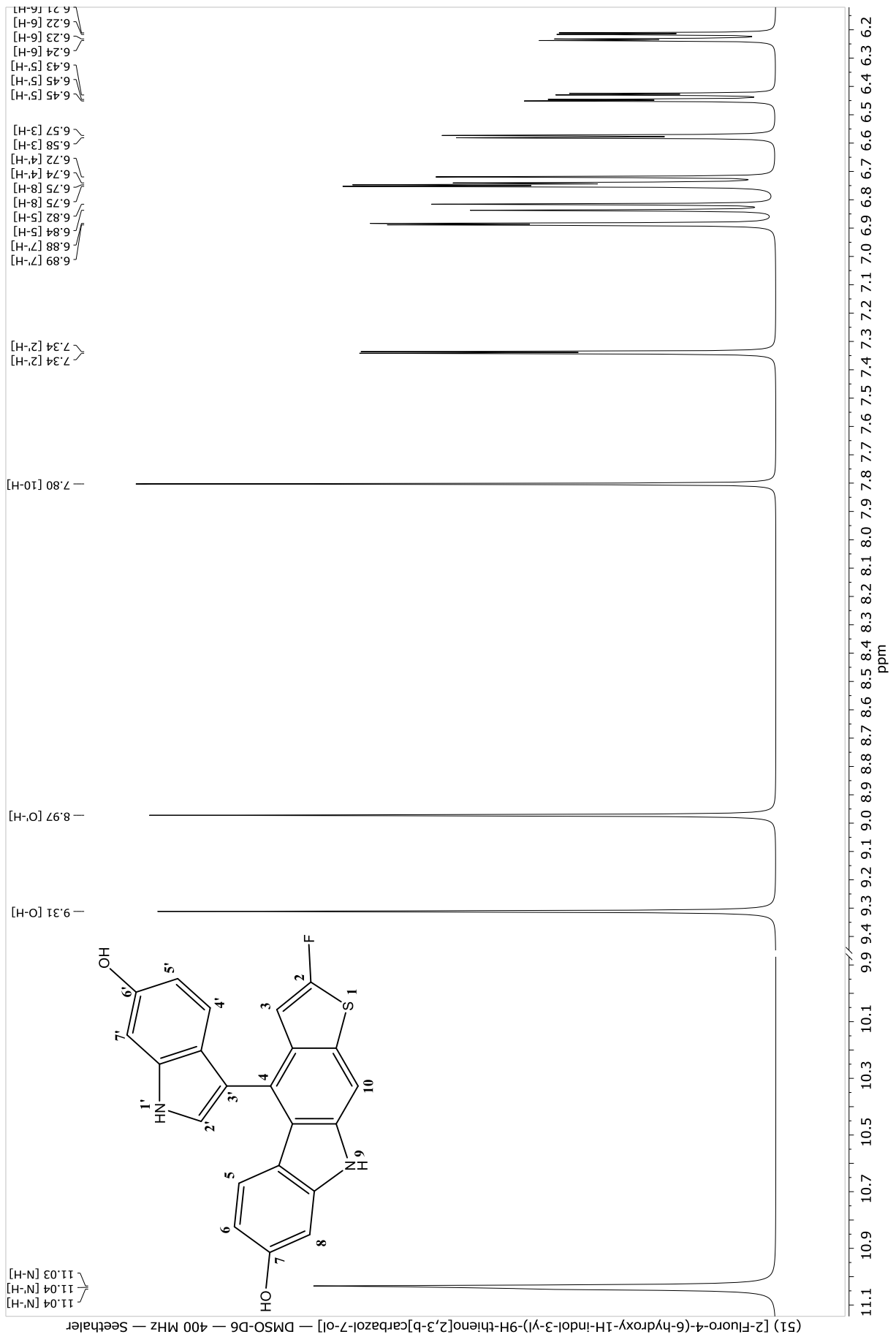
Verbindung (49) [2-Fluoro-10-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-5H-thieno[3,2-b]carbazol-8-ol]



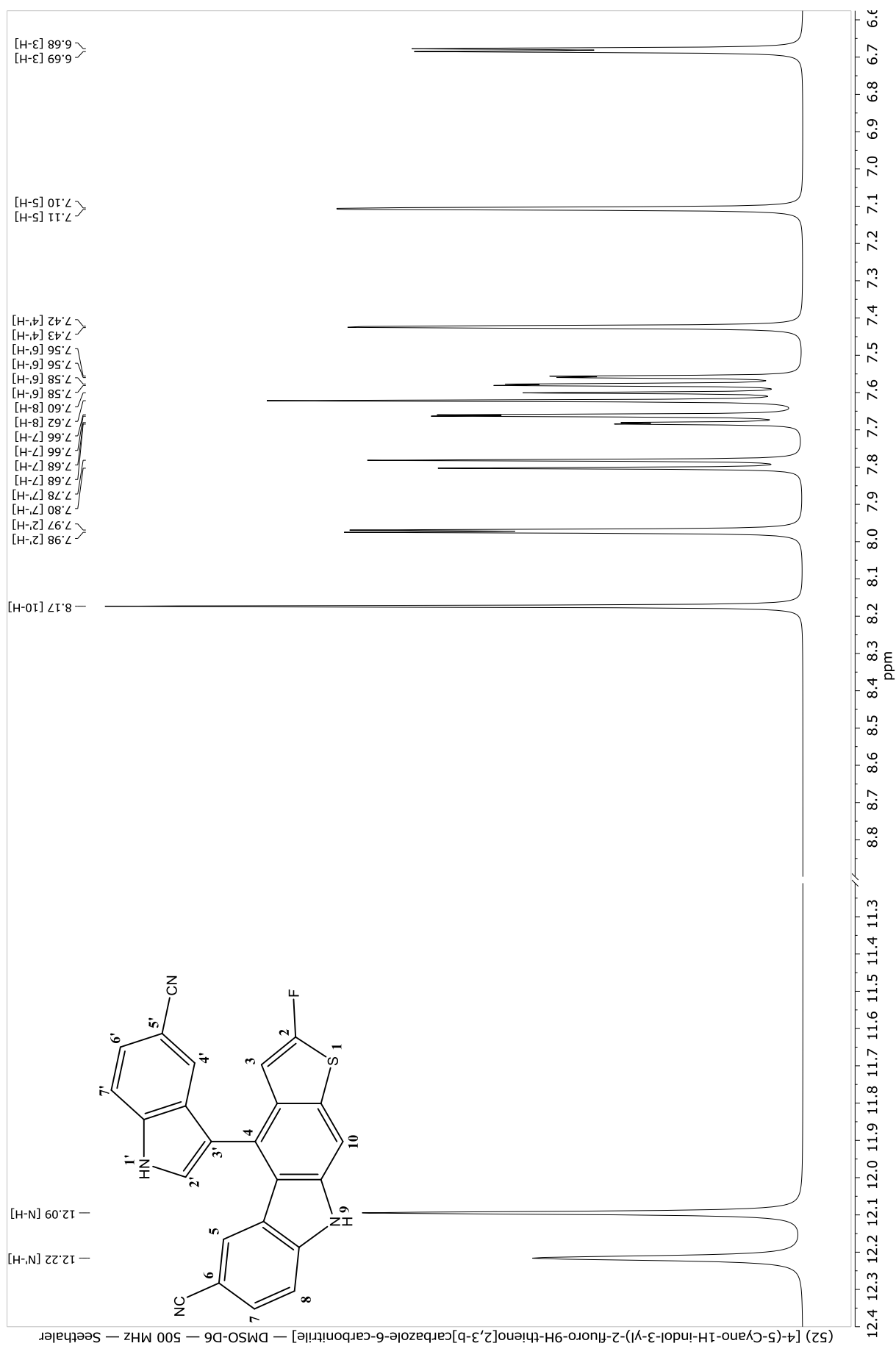
Verbindung (50) [2-Fluoro-4-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-6-ol]



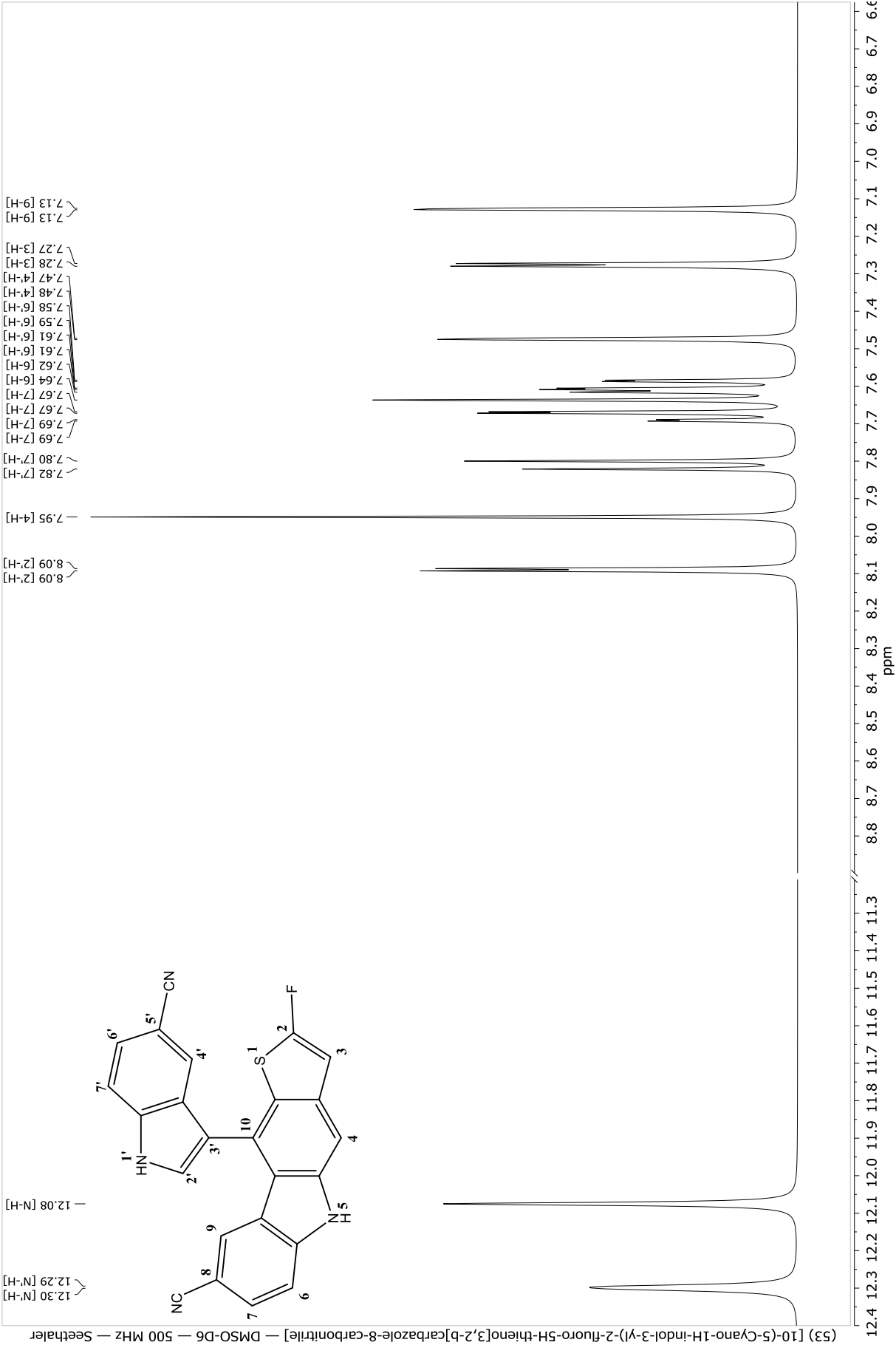
Verbindung (51) [2-Fluoro-4-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)-9H-thieno[2,3-b]carbazol-7-ol]



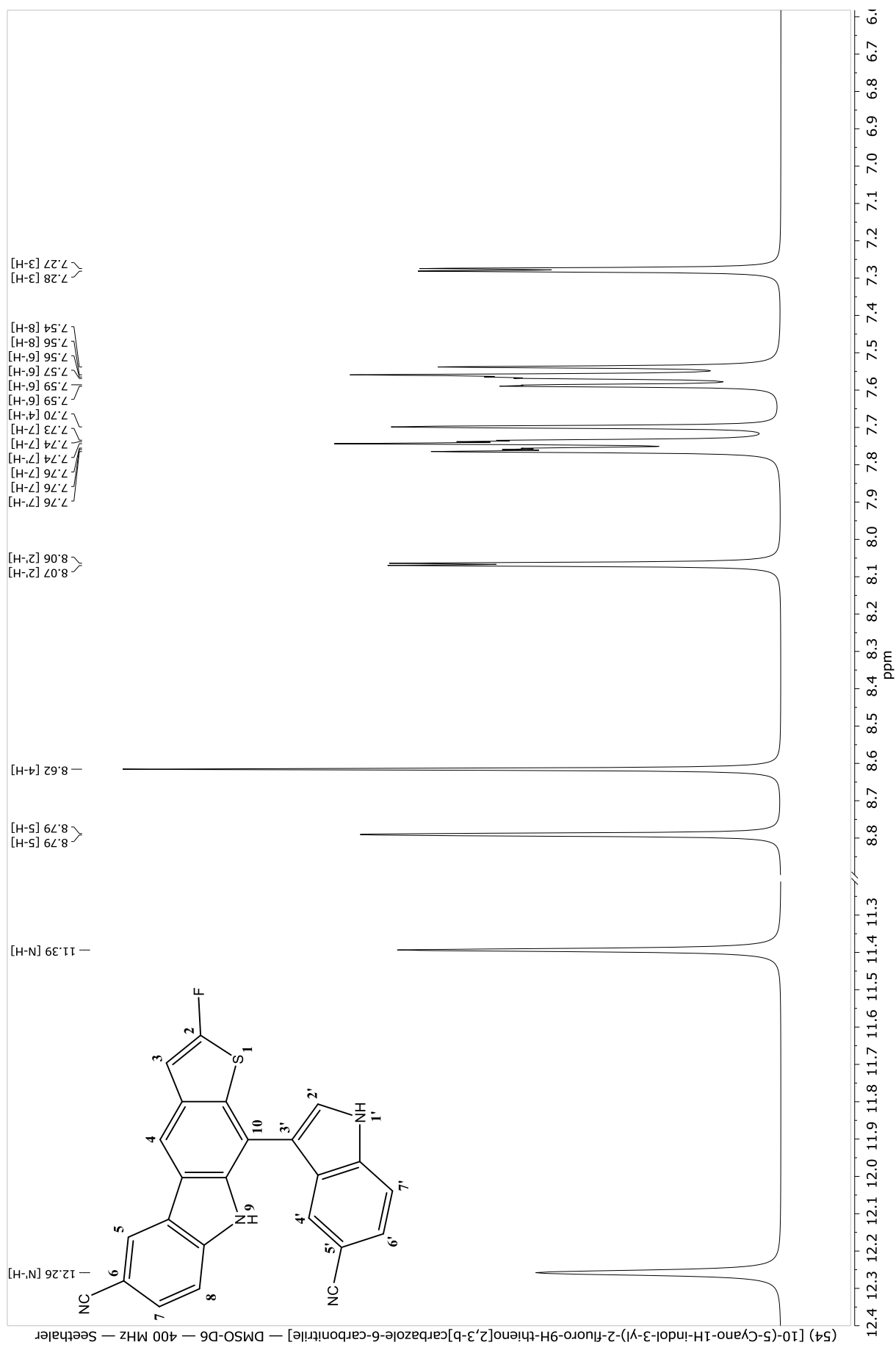
Verbindung (52) [4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole-6-carbonitrile]



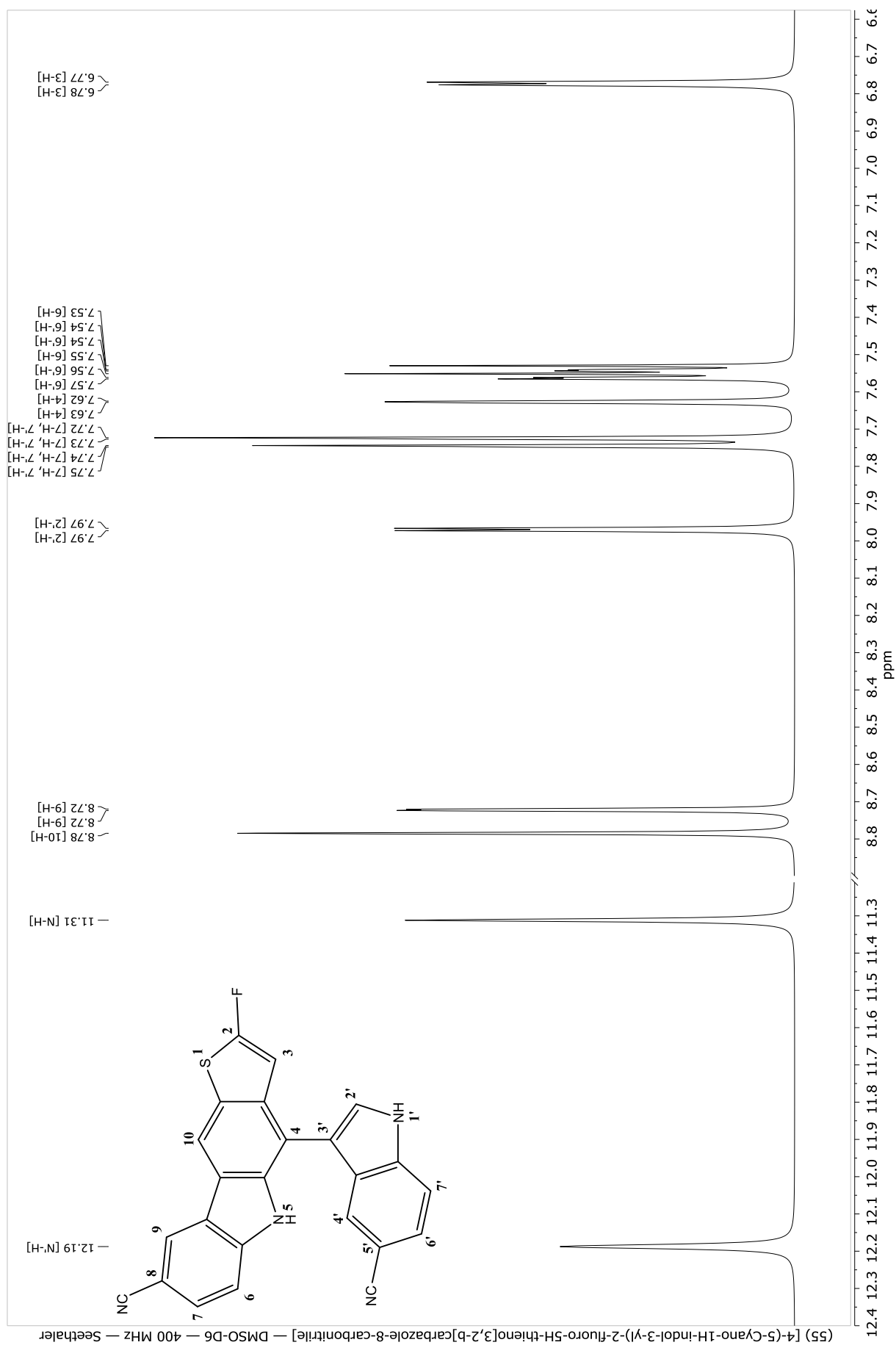
Verbindung (53) [10-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole-8-carbonitrile]



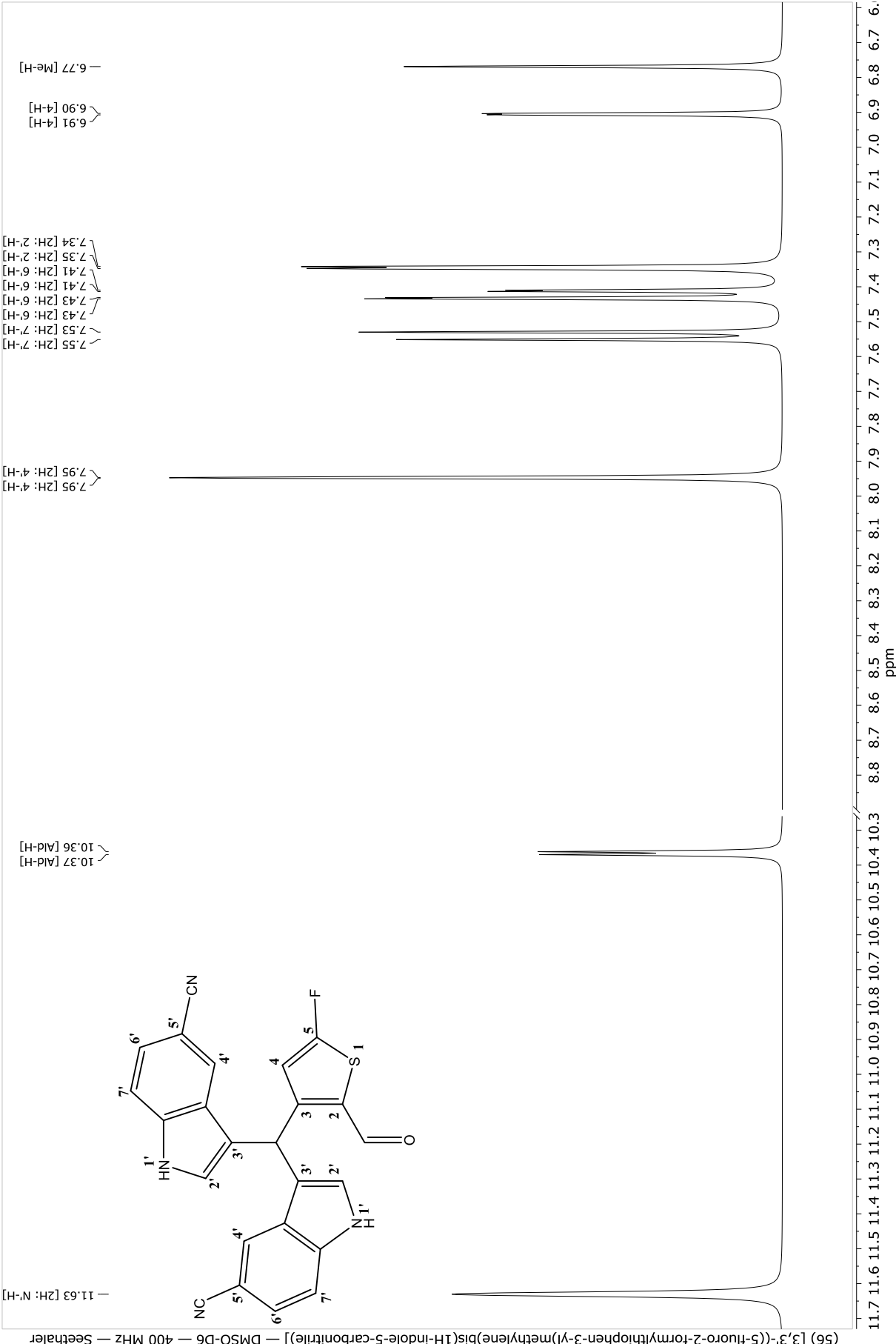
Verbindung (54) [10-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole-6-carbonitrile]



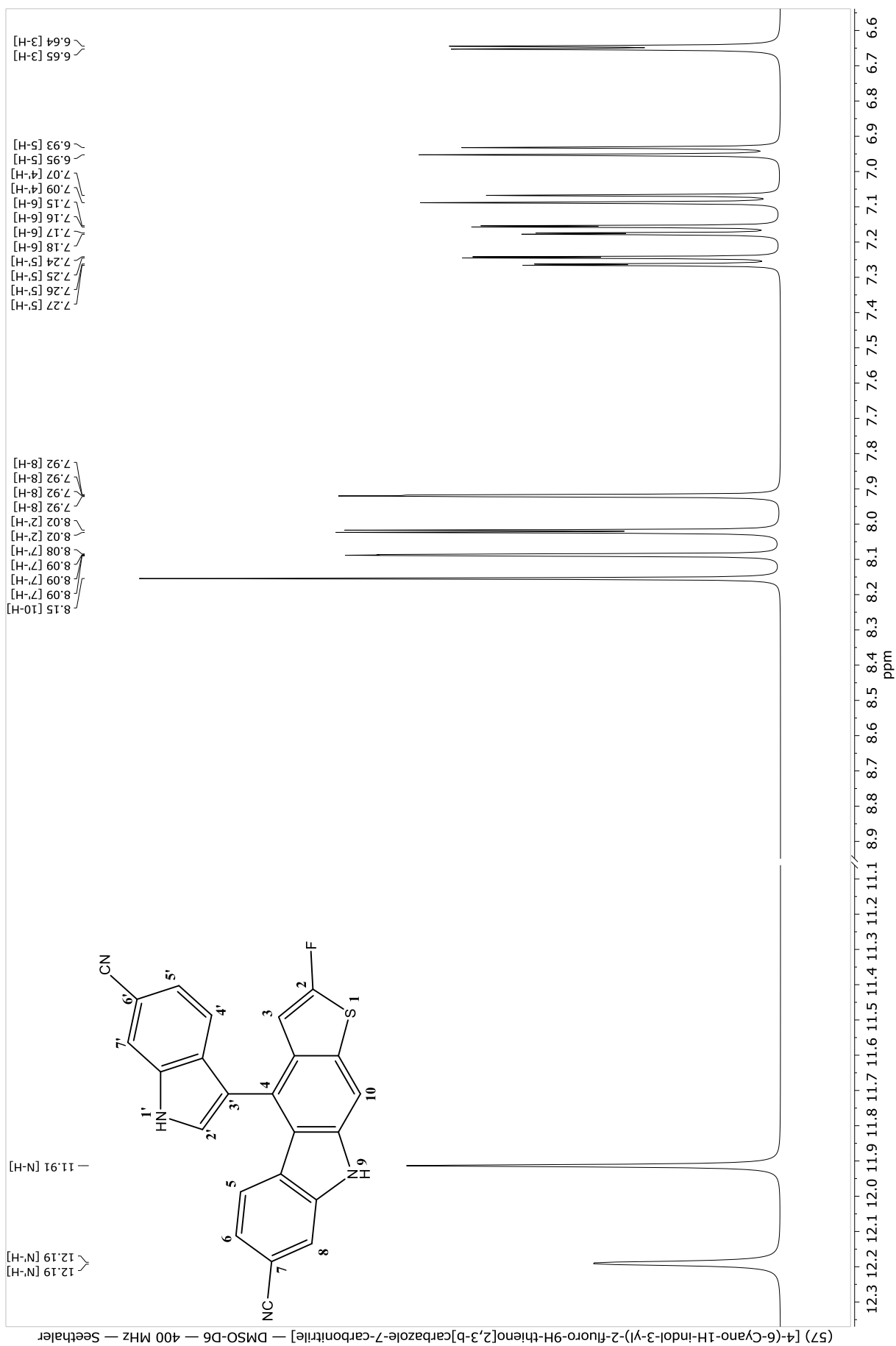
Verbindung (55) [4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole-8-carbonitrile]



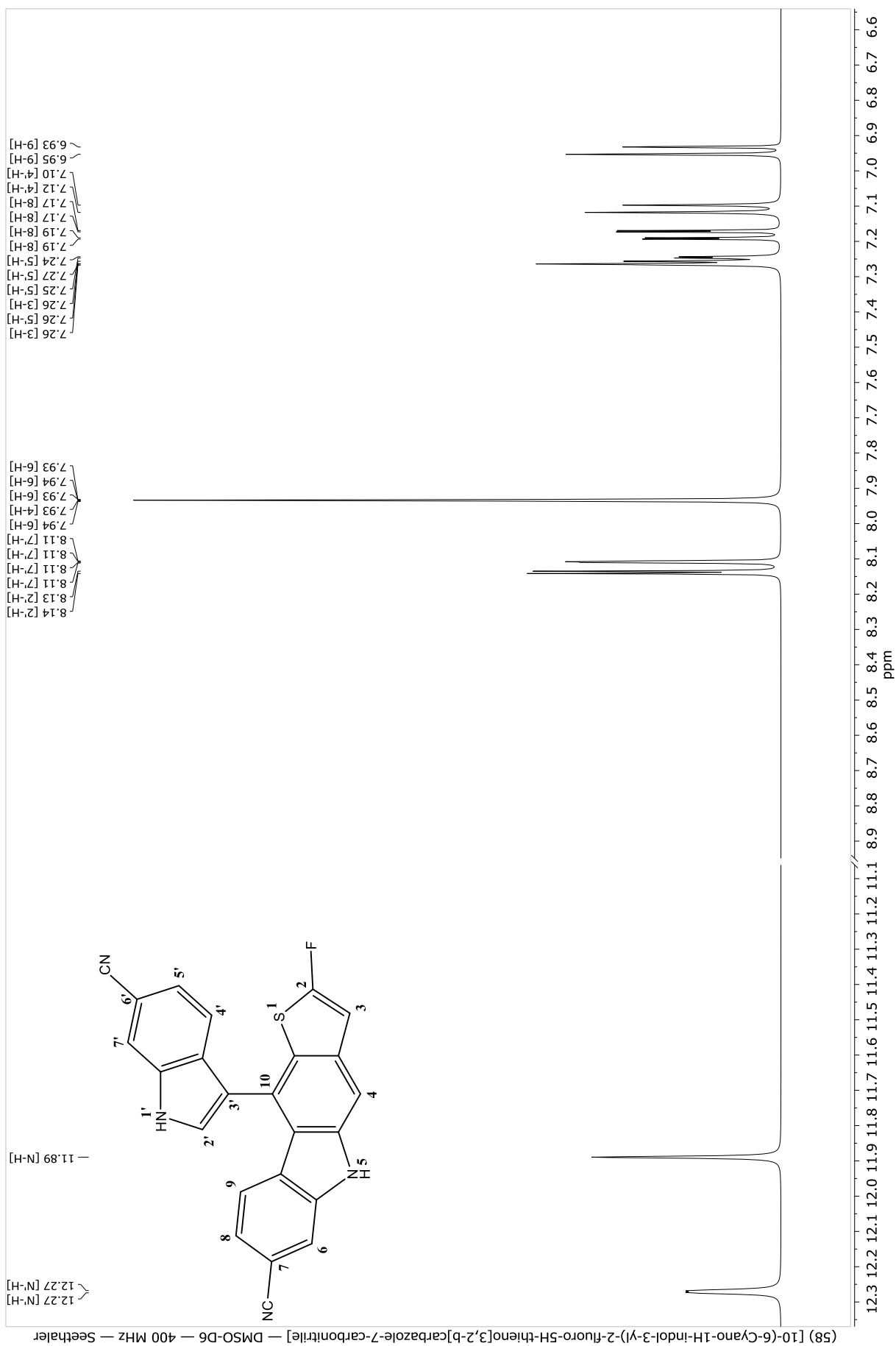
Verbindung (56) [3,3'-((5-fluoro-2-formylthiophen-3-yl)methylene)bis(1H-indole-5-carbonitrile)]



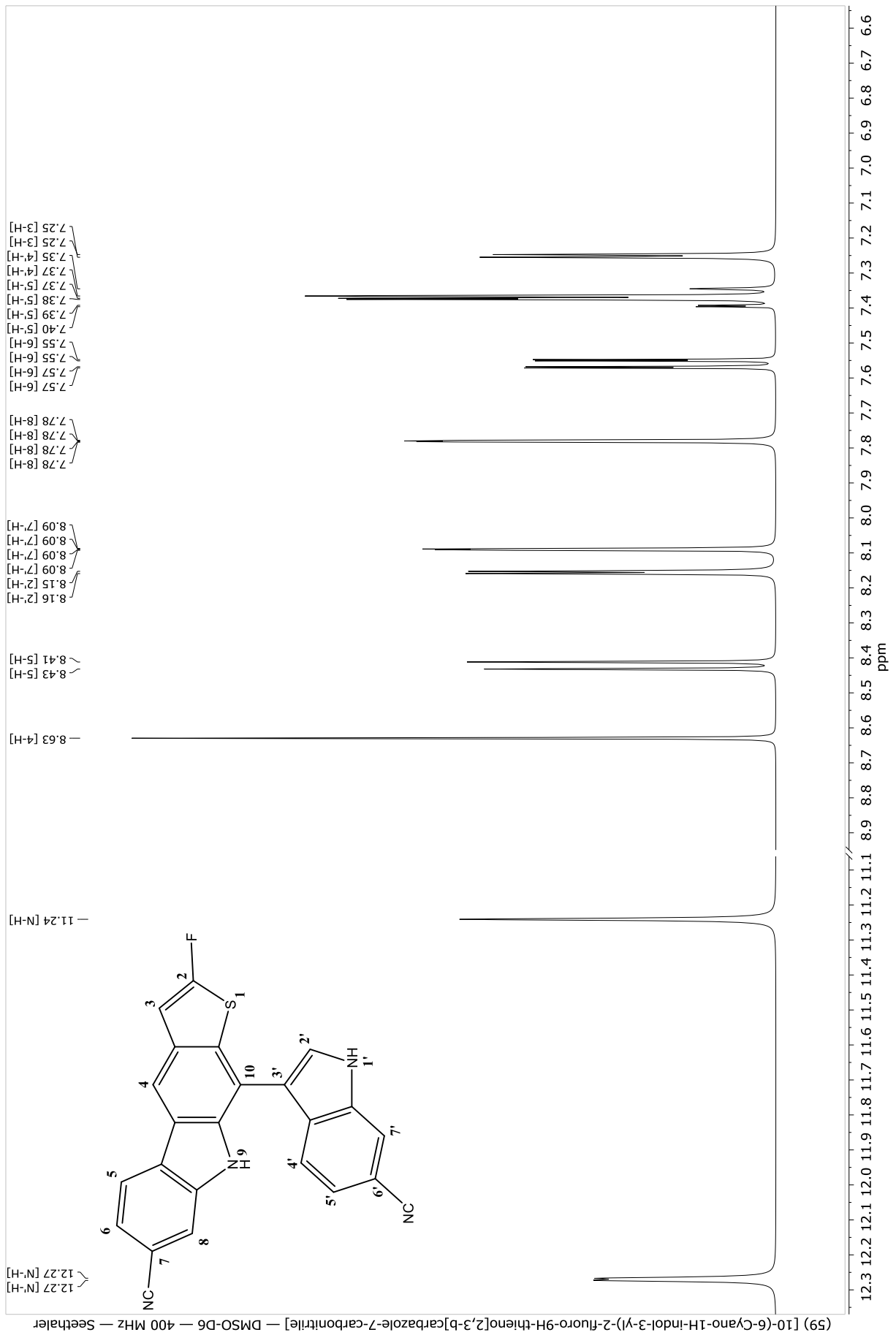
Verbindung (57) [4-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole-7-carbonitrile]



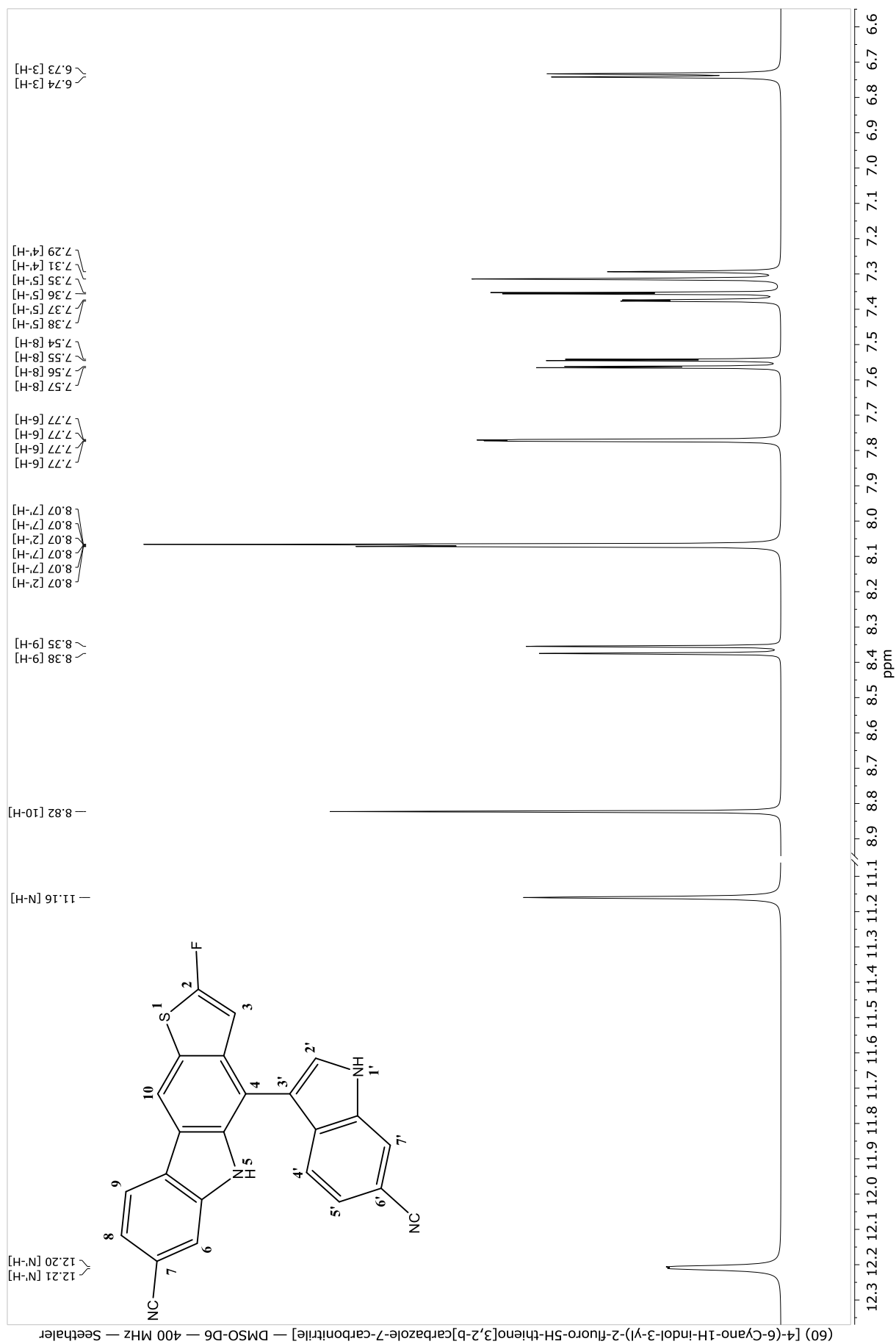
Verbindung (58) [10-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole-7-carbonitrile]



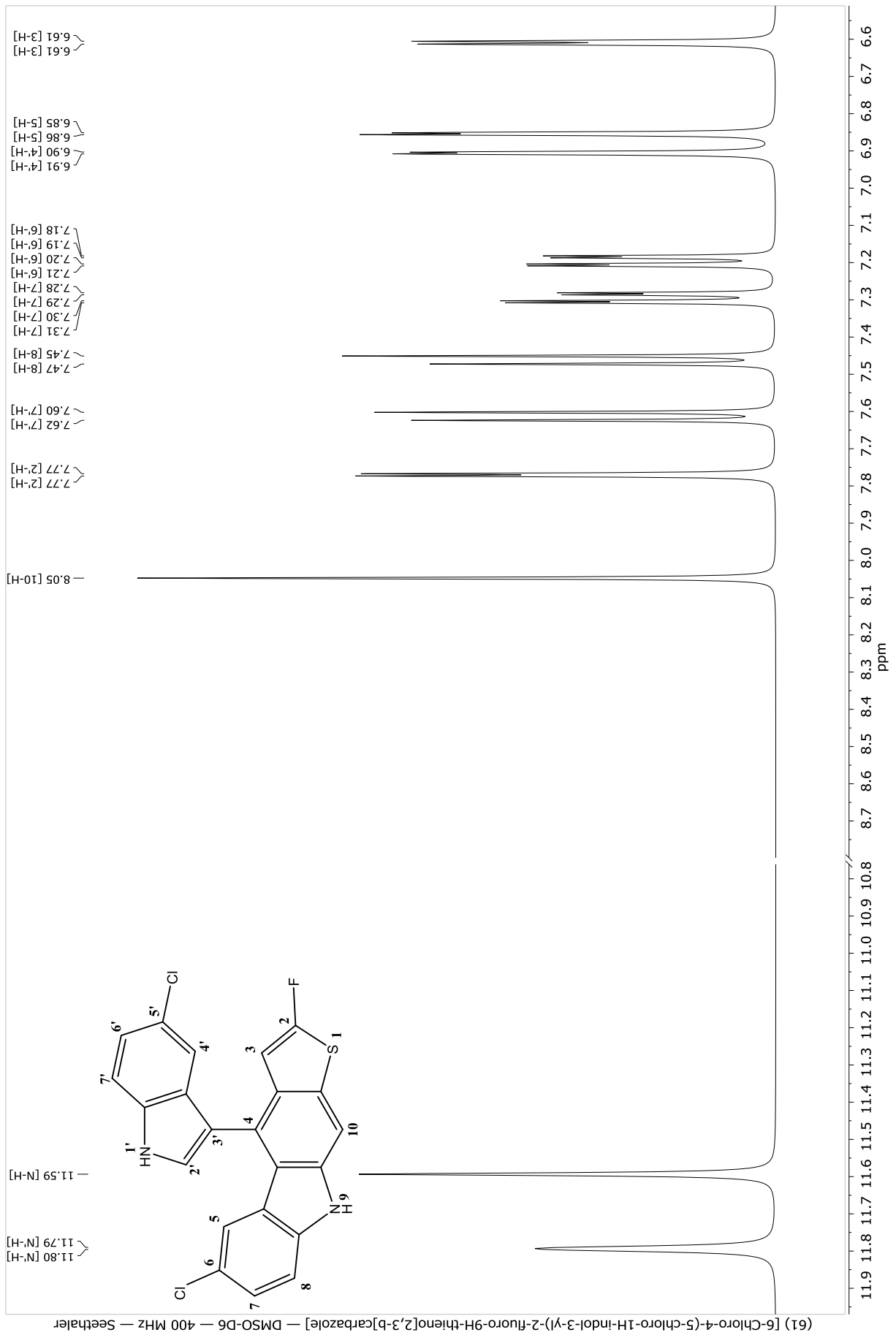
Verbindung (59) [10-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole-7-carbonitrile]



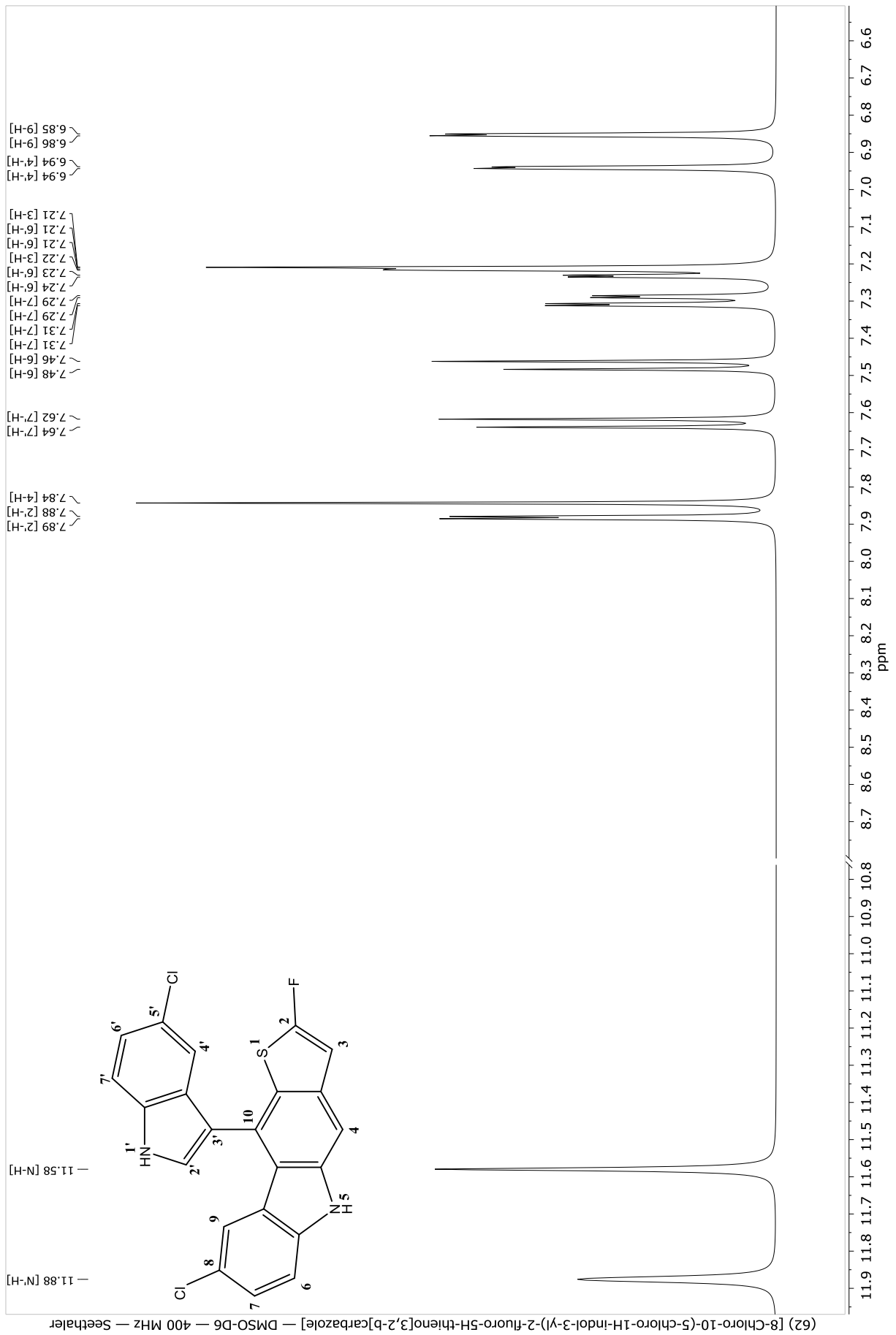
Verbindung (60) [4-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole-7-carbonitrile]



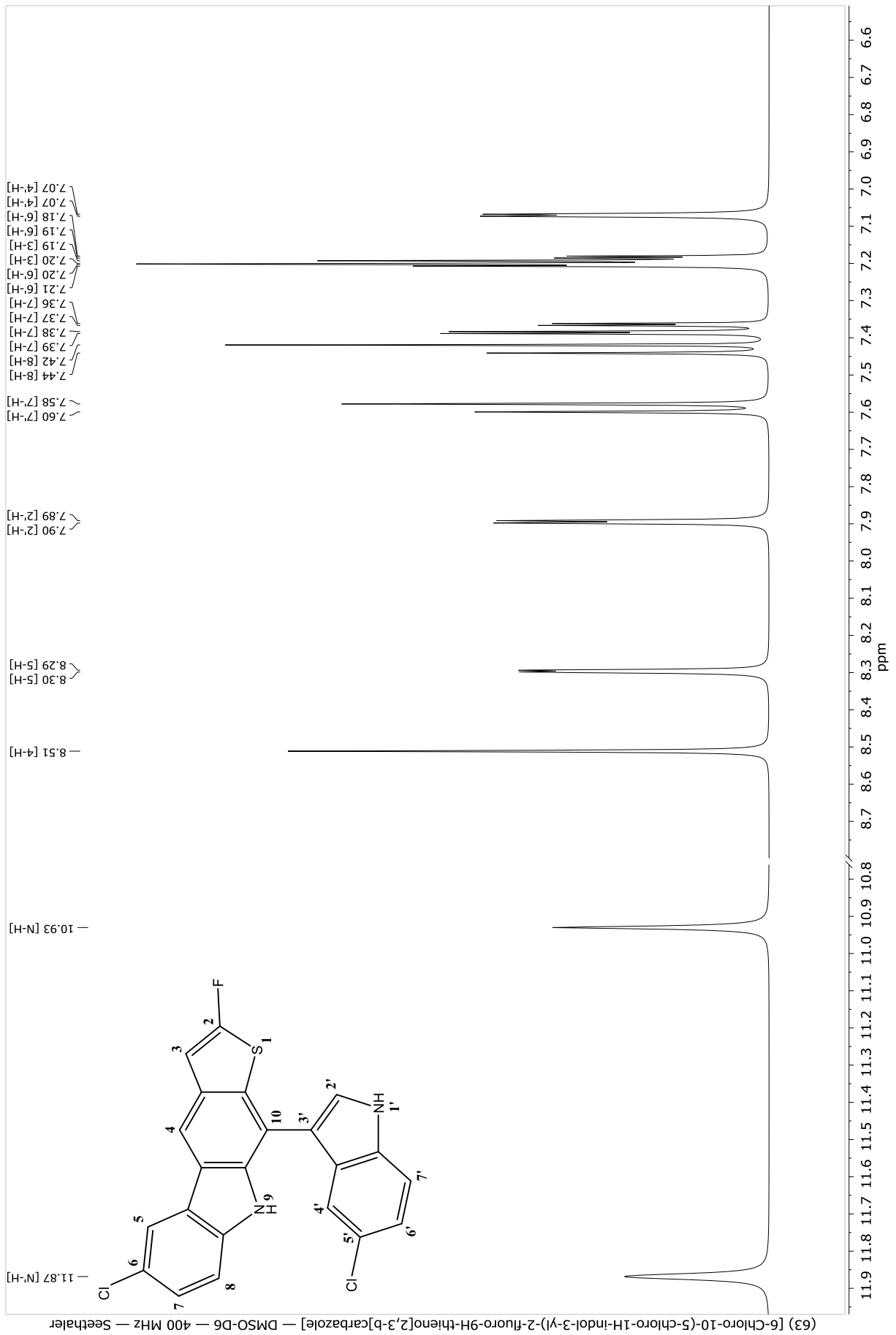
Verbindung (61) [6-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



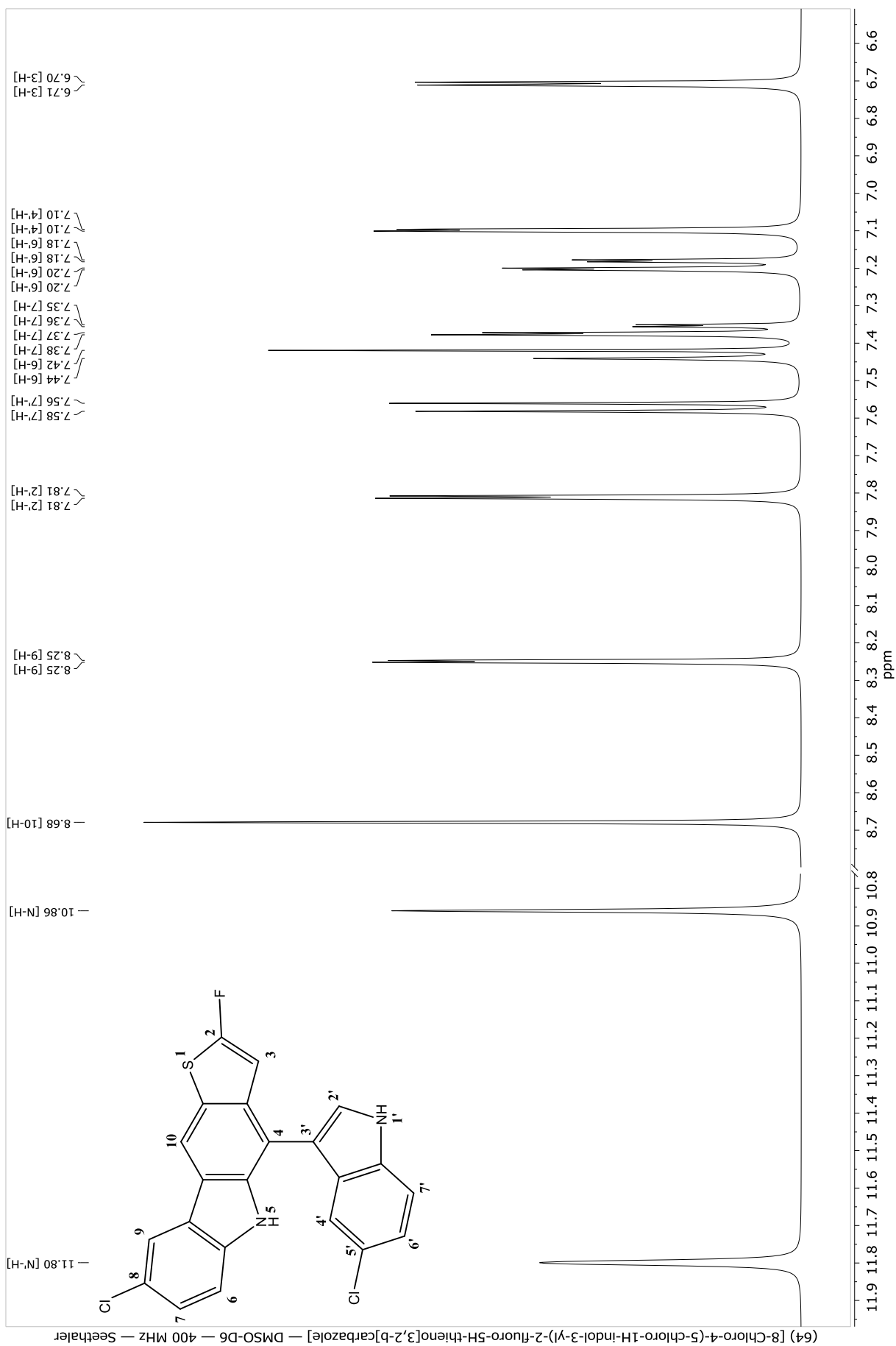
Verbindung (62) [8-Chloro-10-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



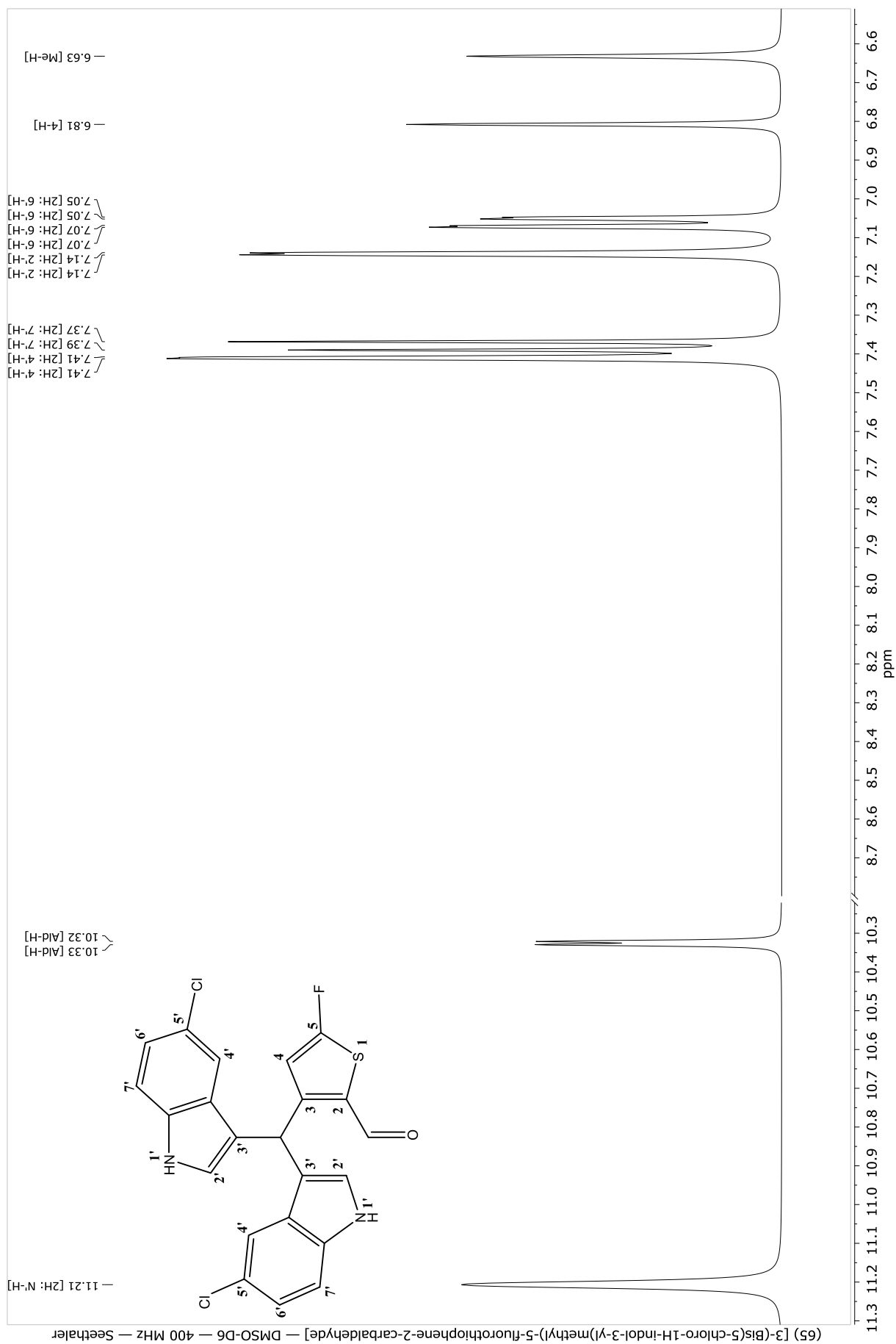
Verbindung (63) [6-Chloro-10-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole]

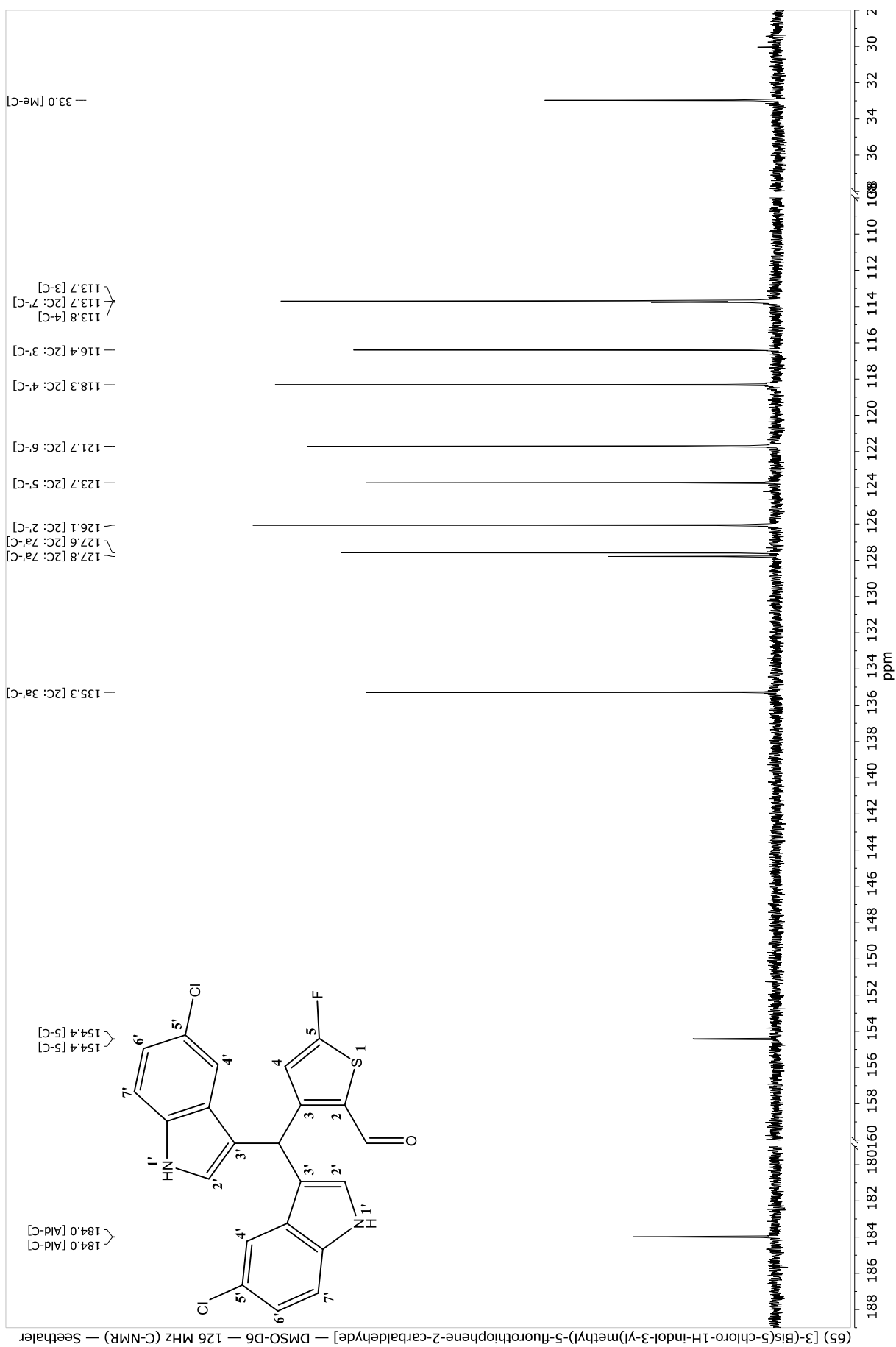


Verbindung (64) [8-Chloro-4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole]

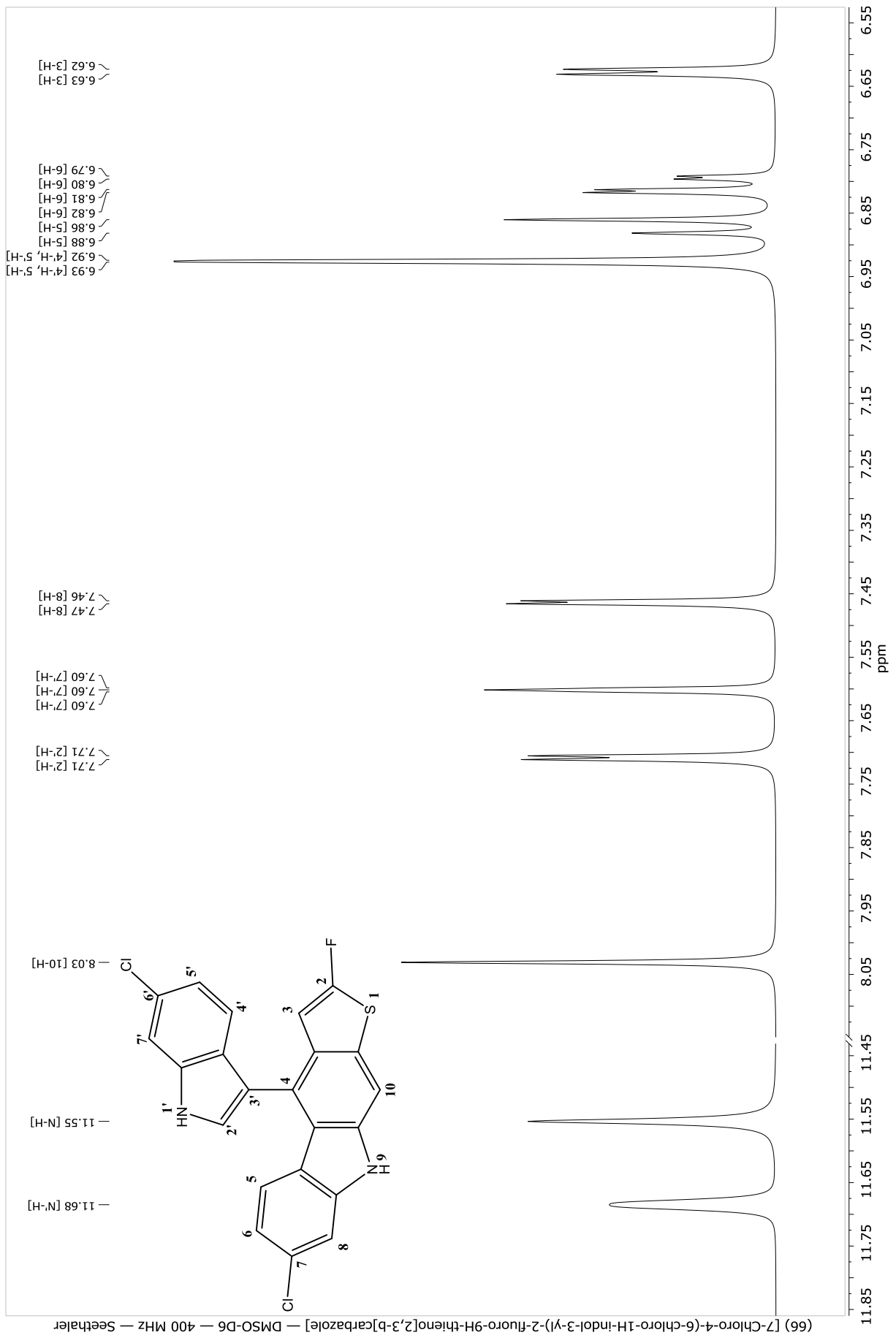


Verbindung (65) [3-(Bis(5-chloro-1H-indol-3-yl)methyl)-5-fluorothiophene-2-carbaldehyde]

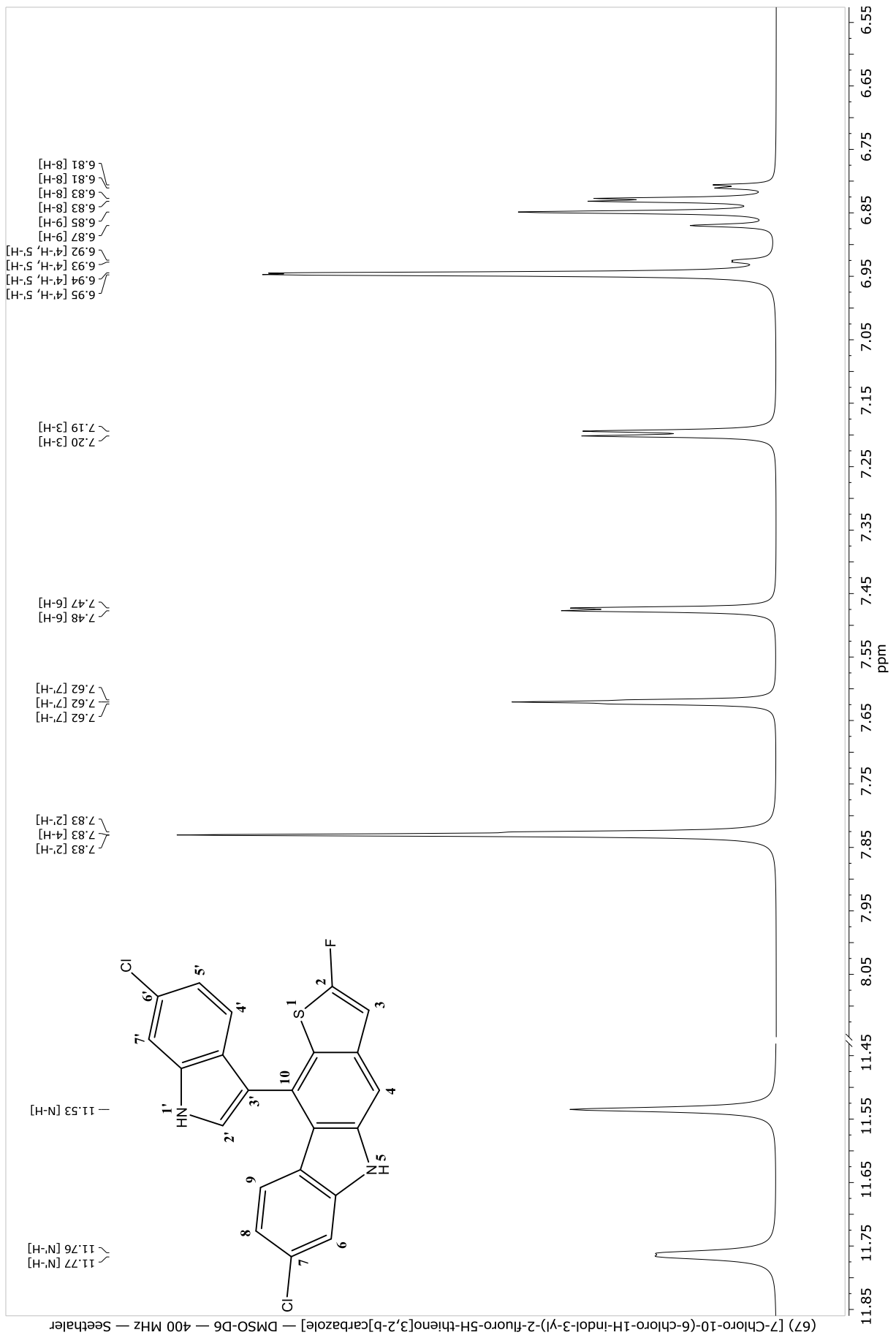




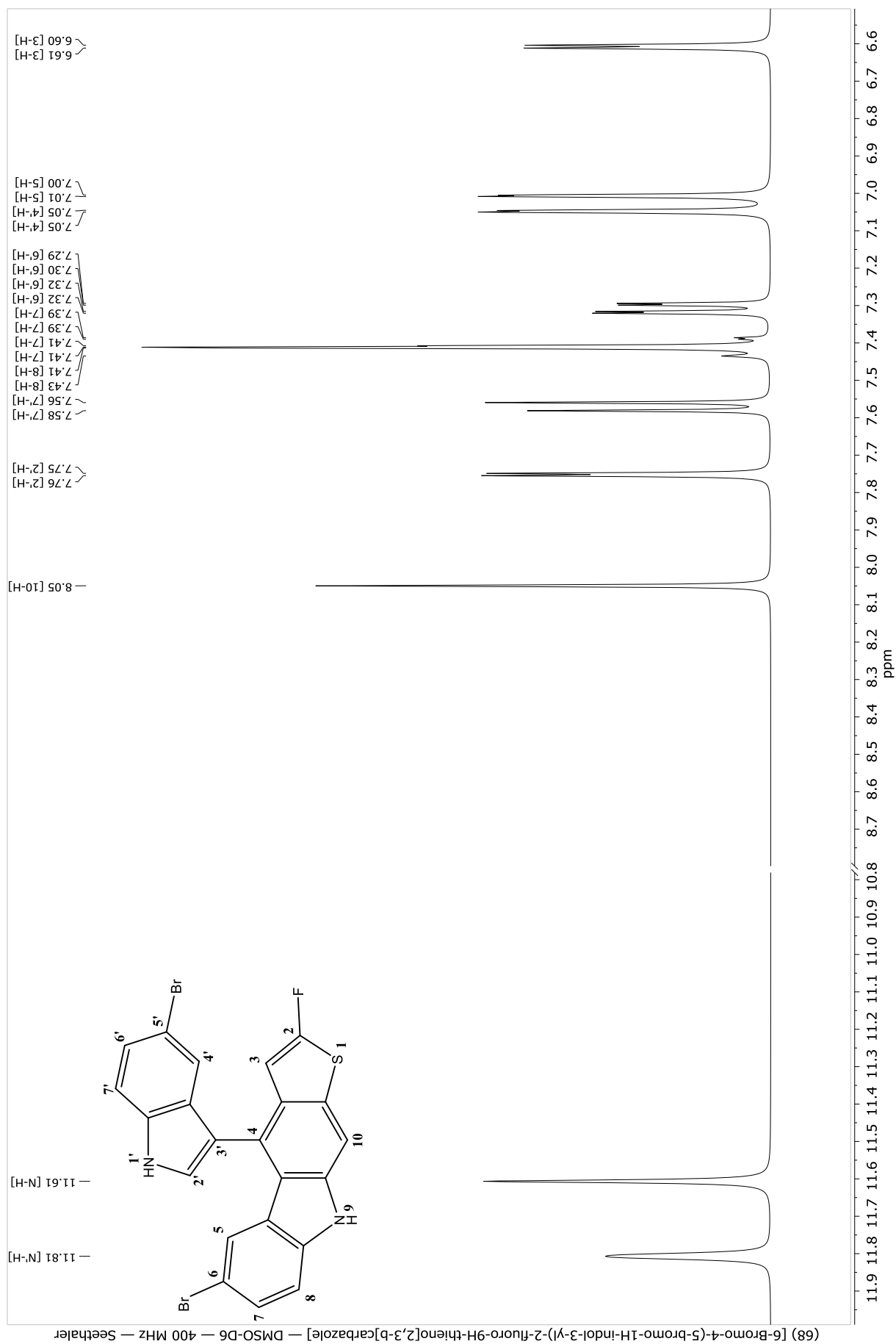
Verbindung (66) [7-Chloro-4-(6-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



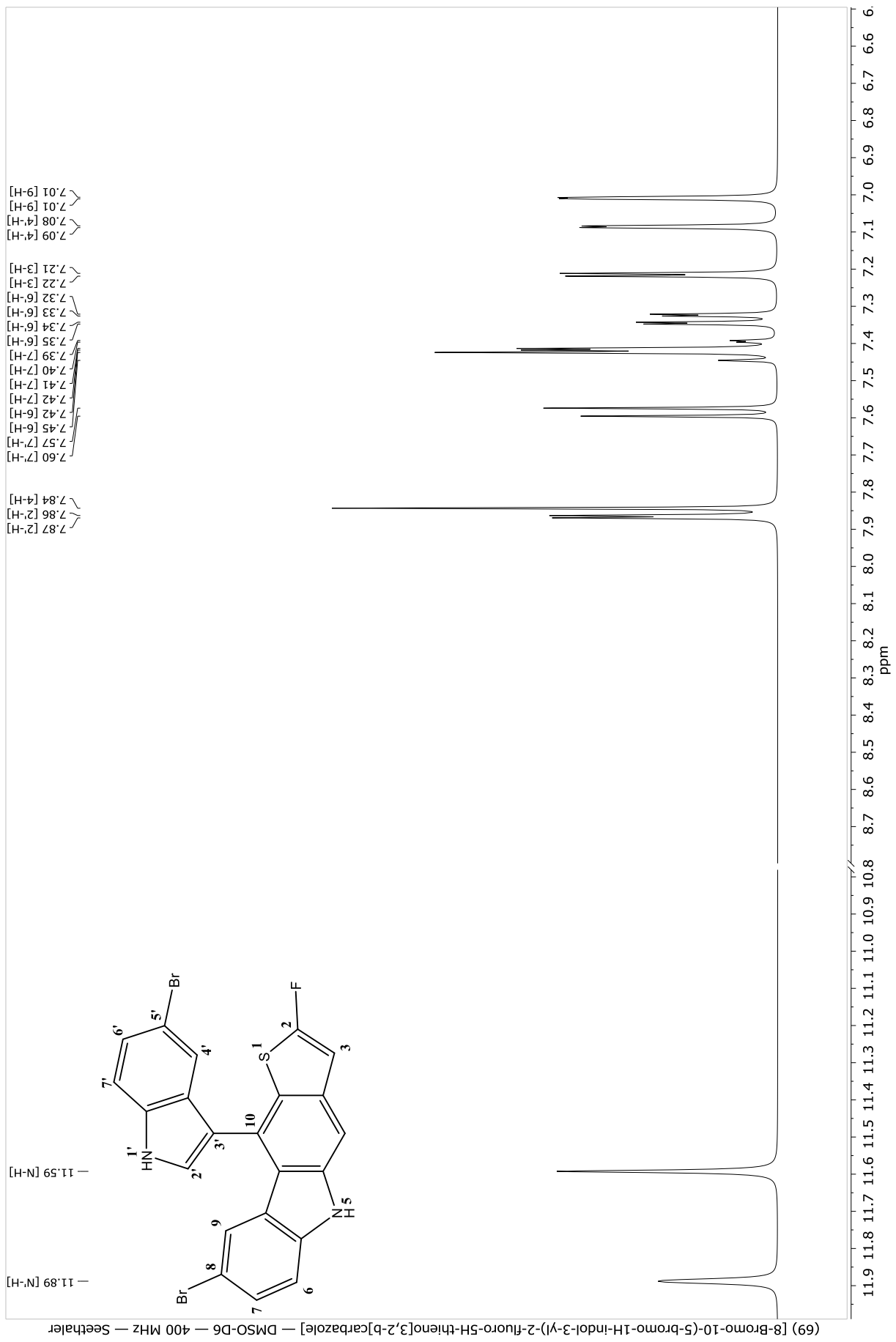
Verbindung (67) [7-Chloro-10-(6-chloro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



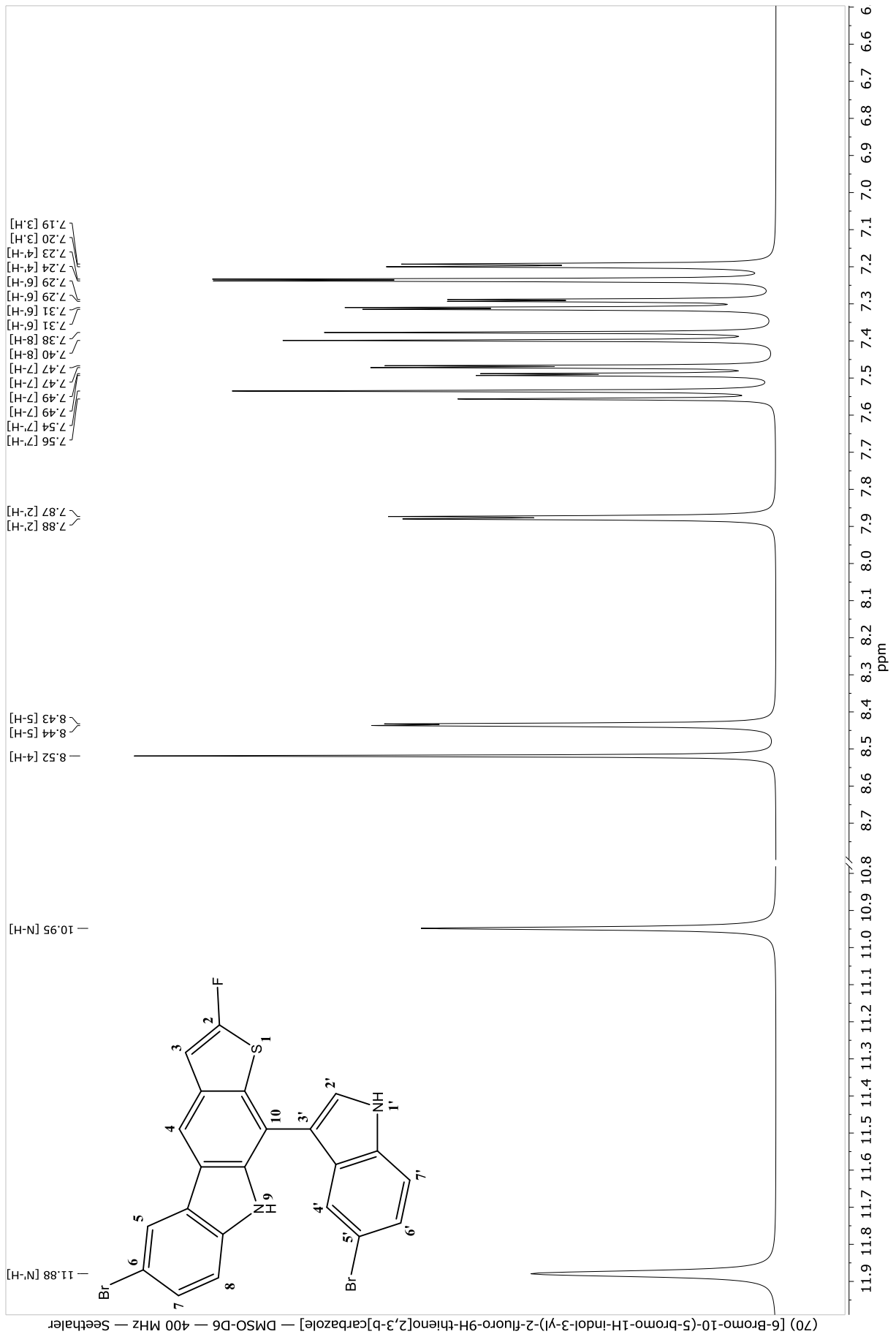
Verbindung (68) [6-Bromo-4-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



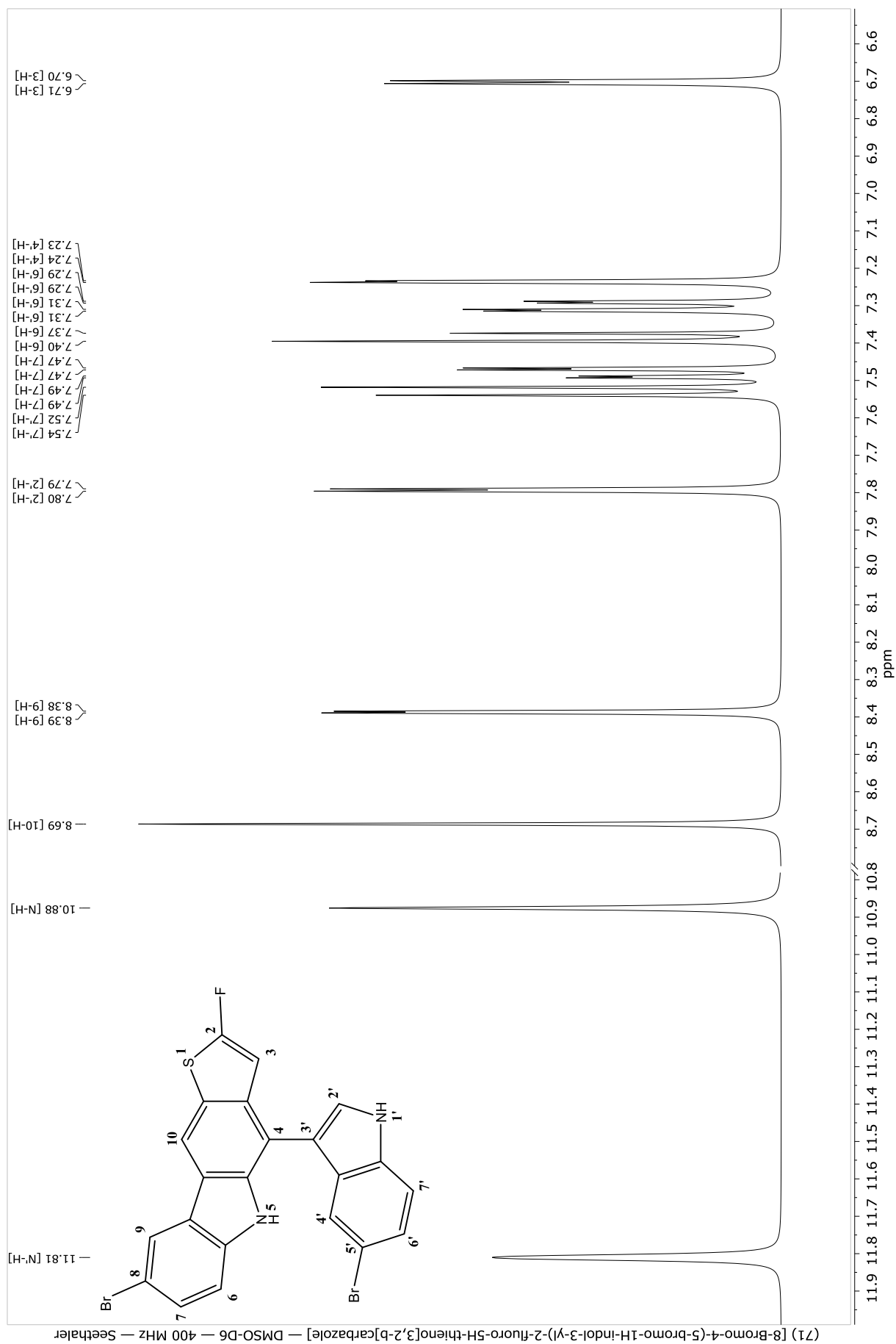
Verbindung (69) [8-Bromo-10-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



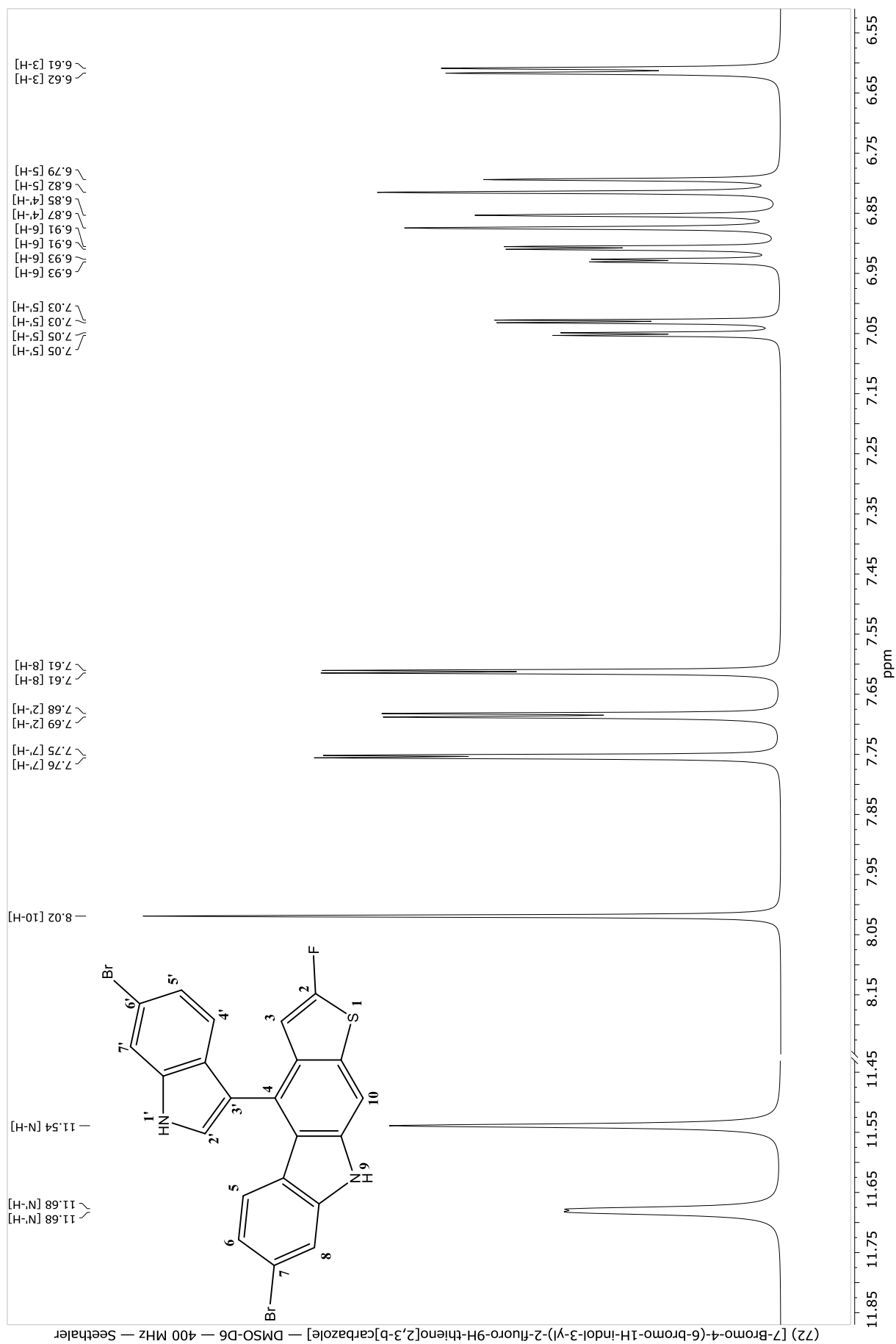
Verbindung (70) [6-Bromo-10-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



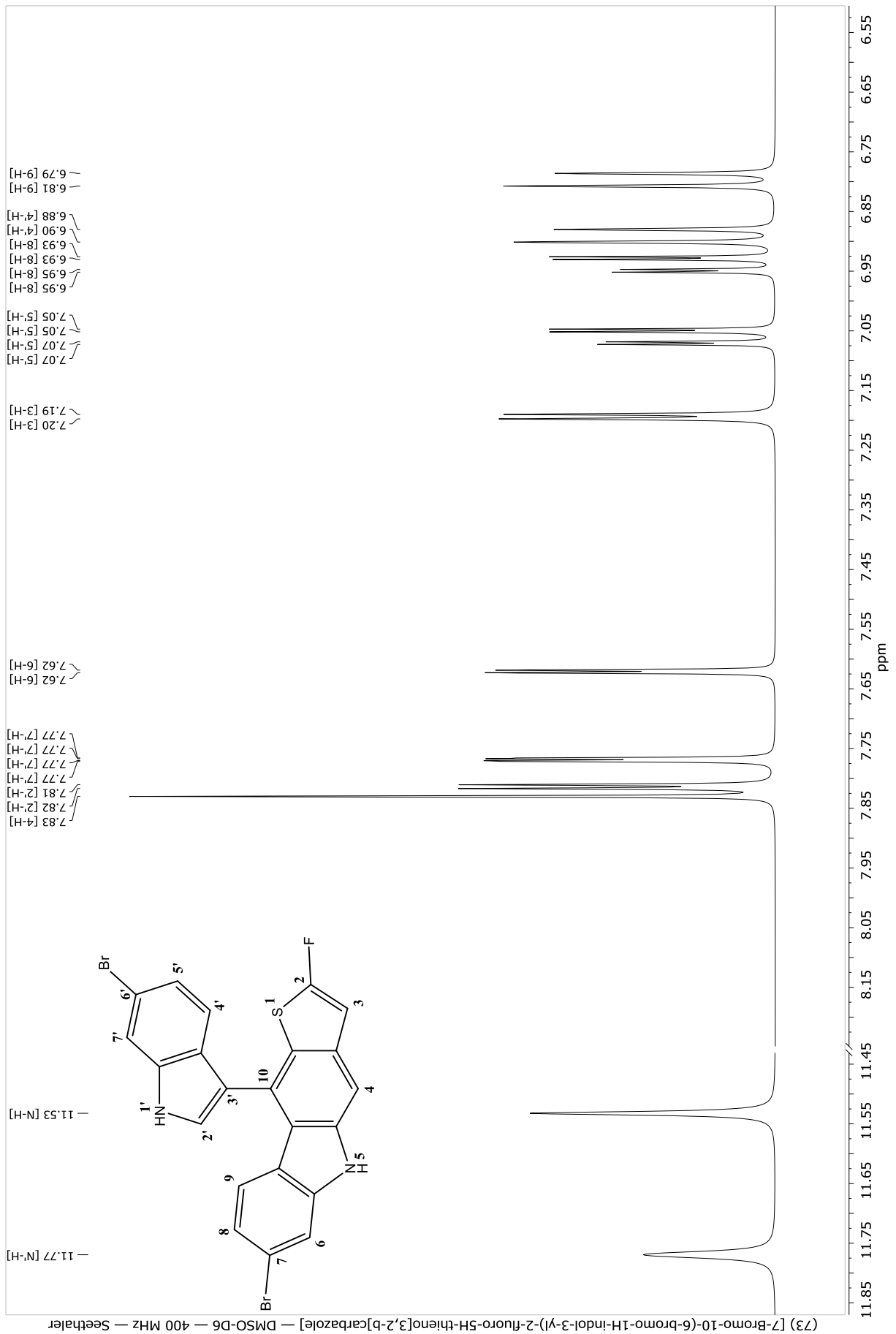
Verbindung (71) [8-Bromo-4-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



Verbindung (72) [7-Bromo-4-(6-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-9H-thieno[2,3-b]carbazole]



Verbindung (73) [7-Bromo-10-(6-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-5H-thieno[3,2-b]carbazole]



Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel selbständig verfasst zu haben. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Arbeiten anderer entnommen sind, habe ich kenntlich gemacht. Bisher wurden keine vergeblichen Promotionsversuche unternommen. Zudem hat die Dissertation weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer anderen Fakultät vorgelegen.“

Halle, den 12.03.2021

Lebenslauf und Publikation

Angaben zur Person

Name: Seethaler
Vorname(n): Marius Michael
Geburtsdatum: 19.06.1992
Geburtsort: Fulda (Hessen)
Staatsangehörigkeit: deutsch

Bildungsgang

12/2018 – 03/2021 Promotionsstudent in der Arbeitsgruppe „Wirkstoffentwicklung und -analytik“ unter Prof. Andreas Hilgeroth
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
11/2018 Approbation als Apotheker (Gesamtnote: 1.6)
05/2018 – 10/2018 Pharmazeut im Praktikum in der Luther-Apotheke in Halle (Saale)
11/2017 – 04/2018 Diplomstudent in der Arbeitsgruppe „Wirkstoffentwicklung und -analytik“ unter Prof. Andreas Hilgeroth
Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg
09/2017 Abschluss des Pharmaziestudiums
10/2015 – 09/2016 Deutschland-Stipendium
10/2011 Studium der Pharmazie und Studium der Rechtswissenschaften
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
06/2011 Allgemeine Hochschulreife (Note: 1.9)
2002 – 2011 Winfriedschule Fulda, Gymnasium

Publikation

11/2019 Novel Small-molecule Antibacterials against Gram-positive Pathogens of *Staphylococcus* and *Enterococcus* Species
M. Seethaler, T. Hertlein, B. Wecklein, A. Ymeraj, K. Ohlsen,
M. Lalk and A. Hilgeroth
Erschienen in: MDPI – Journal Antibiotics
doi: 10.3390/antibiotics8040210