

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

**Totalsynthese invers prenylierter Bromindole aus dem
Moostierchen *Flustra foliacea***

Laura Bräuchle
aus
Mühlbach, Rumänien

2005

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 01. Januar 2002 von Prof. Dr. Th. Lindel betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 02.05.2005

Dissertation eingereicht am 02. Mai 2005

1. Gutachter: Prof. Dr. Th. Lindel
2. Gutachter: Prof. Dr. Carell

Mündliche Prüfung am 30. Mai 2005

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2002 bis Dezember 2004 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Thomas Lindel am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt.

Danksagung

- Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Lindel gilt ein besonderer Dank für das Überlassen dieser vielseitigen und interessanten Themenstellung, für die stetige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und seine immer offene Tür während der Betreuung dieser Arbeit.
- Herrn Prof. Dr. Carell gilt mein Dank für die Übernahme des Koreferats.

- Bedanken möchte ich mich ebenso bei den Mitarbeitern der analytischen Abteilung am Department Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Mein Dank geht an Frau C. Dubler und Herrn Dr. D. Stephenson für die NMR-Messungen, Frau Bogatsch, Frau B. Tschuck und Herrn Dr. W. Spahl für die Anfertigung der Massenspektren, Herrn H. Huber und Herrn I. Brück für die Infrarot- und UV/Vis-Spektren, sowie Frau G. Käser und Herrn A. Schulz für die Elementaranalysen.
- Dem Bundesministerium für Bildung und Forschung danke ich für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des BMBF-Projektes (Bonn, Deutschland, Förderung 03F0254A) und der BASF AG (Ludwigshafen).
- Mein Dank gilt ebenso meinen Laborkollegen Herrn Dr. G. Breckle, Herrn M. Friedel, Herrn C. Pöverlein, Frau Dr. T. Mülhaupt, Frau Dr. D. E. N. Jacquot, Herrn Dr. A. Schmid, Herrn M. Zöllinger und Herrn T. Hausmann für die ausgezeichnete und produktive Arbeitsatmosphäre, ihre praktische und moralische Unterstützung und für ihren Humor bei der Arbeit und in der Freizeit.
- Den Diplomanden Herrn A. Meyer, Herrn R. Weisser, Frau S. Otto, Herrn B. von der Eitz, Herrn B. Kindler und Frau H. Kaspar sei ebenso für die Zusammenarbeit gedankt.
- Den Forschungspraktikanten Frau N. Strauch, Herrn J. Stiersdorfer und Herrn A. Obermeier danke ich für ihre Beiträge und engagierte Mitarbeit.
- Ein ganz besonderer Dank gilt Frau P. Böhler für ihre stete Hilfsbereitschaft und Unterstützung während dieser Arbeit und dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für mich hatte.
- Herrn Dr. T. C. Maier und Herrn E. Hohn sei herzlich gedankt für die kritische und sehr sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit. Dieser Dank gilt auch meiner Schwester Astrid, sowie meinem Mann Frank.
- Der wichtigste Dank geht an meine Familie für ihre liebevolle und tatkräftige Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion, und dafür, dass sie mir diese Arbeit ermöglicht haben.
- Für sein Verständnis, seine Geduld und seine Liebe danke ich ganz besonders meinem Mann Frank.

Meine Eltern gewidmet

Man gibt immer den Verhältnissen die Schuld für das,
was man ist. Ich glaube nicht an die Verhältnisse.
Diejenigen, die in der Welt vorankommen,
gehen hin und suchen sich die Verhältnisse,
die sie wollen und, wenn sie sie nicht finden können,
schaffen sie sie selbst.

George Bernard Shaw

Inhaltsverzeichnis

I.	ALLGEMEINER TEIL.....	1
1	Einleitung.....	1
2	Indolalkaloide aus Meeresorganismen.....	5
2.1	Indolalkaloide aus Meeresorganismen – eine Übersicht.....	5
2.1.1	Dimere Indol-Alkaloide	5
2.1.2	Indol-Alkaloide mit einem β -Carbolin-System.....	6
2.1.3	Peptidische Indol-Alkaloide.....	7
2.2	Inhaltsstoffe des Moostierchens <i>Flustra</i> und deren biologische Aktivität..	8
2.3	Tryptophan-Biosynthese.....	13
2.4	Biogenetischer Ursprung der Prenylgruppe.....	16
2.4.1	Der Mevalonat-Biosyntheseweg	16
2.4.2	Der 1-Desoxy-D-xylulose-Biosyntheseweg	17
2.5	Biosynthese isoprenoider Indolalkaloide.....	18
3	Synthese prenylierter Indolalkaloide	21
3.1	Totalsynthese von (\pm) Flustramin A und C.....	21
3.2	Enantioselektive Totalsynthese von Flustramin B mittels Organokatalyse	23
3.3	Modellstudie zur Totalsynthese der Chartelline und spirocyclischer β -Lactam-Alkaloide aus marinen Moostierchen	24
II.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	26
1	Zielsetzungen dieser Arbeit	26
1.1	Inverse Prenylierung von Imidazol oder Aminoimidazol	26
1.2	Studie zur Prenylierung von Indol-Derivaten	27
1.3	Totalsynthese einiger Naturstoffe aus <i>Flustra foliacea</i>	28
2	Synthese von invers prenyliertem Imidazol.....	30
2.1	Synthese von 2-Aminoimidazol.....	30
2.1.1	Nukleophiler Angriff an 2-Aminoimidazol.....	32
2.1.1.1	Nukleophiler Angriff von Methanol	33
2.1.1.2	Nukleophiler Angriff von Prenylboran.....	34
2.2	Aufbauende Synthese von invers prenyliertem Imidazol	38

3	Totalsynthese einiger Naturstoffe aus <i>Flustra foliacea</i>	41
3.1	Totalsynthese der Naturstoffe Flustrabromin und Deformyl- flustrabromin	41
3.1.1	Darstellung von <i>N</i> -Methyltryptamin.....	41
3.1.2	Schutzgruppenstrategie.....	44
3.1.3	Prenylierungsreaktionen am Indol-Ring.....	45
3.1.3.1	Einführung von Prenylgruppen als Elektrophil	45
3.1.3.2	Einführung von Prenylgruppen als Nukleophil	49
3.1.3.2.1	Direkte Prenylierung am Indol-C2.....	49
3.1.3.2.2	Inverse Prenylierung am Indol C2	51
3.1.4	Prenylierung substituierter Indol-Derivate.....	57
3.1.4.1	Inverse Prenylierung von Indol-Derivaten	57
3.1.4.2	Prenylierung von Gramin-Derivaten.....	60
3.1.5	Regioselektive Bromierung am Indol-Ring.....	62
3.1.5.1	Aufbauende Synthese von 6-Bromtryptamin mit anschließender Prenylierung.....	63
3.1.5.2	Regioselektive Bromierung mit <i>N</i> -Bromsuccinimid	68
3.2	Totalsynthese von 41.....	74
3.3	Totalsynthese von 42.....	75
III.	ZUSAMMENFASSUNG.....	79
IV.	SUMMARY	84
V.	EXPERIMENTELLER TEIL	85
1	Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden	85
2	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.1.....	88
2.1	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.1.1	91
3	Arbeitsvorschrift zu Kapitel II.2.2	94
4	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.1.....	101
4.1	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.1.3	109
4.2	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.1.4	122
4.3	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.1.5	139
5	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.2.....	154

6	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.3.....	155
VI.	ANHANG	161
1	Kristallstrukturdaten	161
1.1	Einkristall-Strukturanalyse von 139.....	161
1.2	Einkristall-Strukturanalyse von 40.....	163
1.3	Einkristall-Strukturanalyse von 215.....	166
1.4	Einkristall-Strukturanalyse von 216.....	169
VII.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	173
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	175

I. ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Naturstoffe haben die Menschen schon in der Steinzeit interessiert, da es sich dabei oft um Substanzen mit hoher biologischer Wirksamkeit handelt. Schon damals wussten die Menschen um die Giftigkeit von Tollkirschen und Bilsenkraut, denn deren Säfte wurden als Pfeilgifte benutzt. Auch sind die herzwirksamen Glycoside und ihre Wirkung im dreieinhalbtausend Jahre alten „Papyrus Ebers“ (1550 v. Chr.), das in der Universitätsbibliothek von Leipzig liegt, beschrieben.

Rauschmittel wie die Hexensalben des Mittelalters, zu denen die Extrakte aus *Aconitum*, *Datura*, *Hyoscyamus* und *Papaver* gehörten, wurden ebenfalls verwendet. Durch das Einreiben an bestimmten Körperstellen, die nur eine langsame Resorption ermöglichten, konnten lang anhaltende Halluzinationen erzielt werden ohne die unangenehmen Nebenwirkungen hoher Dosierungen.^[1]

Mit dem Beginn der Entwicklung moderner Synthesechemie Mitte des 19. Jahrhunderts und der Erschließung analytischer Methoden gelang auch die Reindarstellung der einzelnen Wirkstoffe. 1806 gelang es dem Paderborner Apotheker Sertürner, das Alkaloid Morphin (**1**) aus Roh-Opium rein zu isolieren, und um 1820 glückte Pelletier aus Frankreich die Isolierung von Strychnin (**2**).^[2]

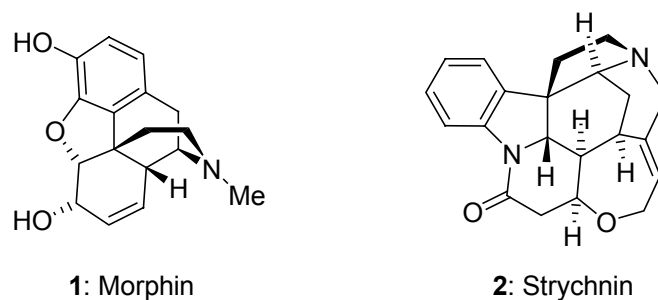


Abbildung 1: Morphin (**1**) und Strychnin (**2**), zwei Alkaloide

Beide Naturstoffe sind Alkaloide. Der Name Alkaloid (d.h. „alkali-ähnlich“) wurde vom Pharmazeuten Meissner im frühen 19. Jahrhundert geprägt, der damit eine

stickstoffhaltige Pflanzenbase bezeichnete. Erst seit den 60er Jahren wurde der Name auf analoge Inhaltsstoffe aus Tieren, Insekten und Mikroorganismen erweitert. Die Strukturen von Morphin und Strychnin wurden erst 1925 bzw. 1946 aufgeklärt. Die Totalsynthesen dieser beiden Alkaloide sollten erst später erfolgen, für Morphin 1956^[3] und für Strychnin 1954.^[4]

Bis Mitte des 20. Jahrhunderts konzentrierte sich die Erforschung der Biosphäre fast ausschließlich auf terrestrische Habitate. Aus diesem Grund sind auch heutzutage die meisten Arzneimittelwirkstoffe terrestrischen Ursprungs. Erst in den späten 60er Jahren wurde bei der Suche neuer pharmazeutisch wirksamer Metabolite eine neue Richtung eingeschlagen, und die Erforschung der Biosphäre weitete sich zunehmend auf Pflanzen und Tiere marinen Ursprungs aus. Auch wenn bislang nur ein Bruchteil des natürlichen Reservoirs untersucht wurde, zeigt die Vielfalt neuartiger, potentiell wirksamer Verbindungen, dass das Interesse an der „Chemie aus dem Meer“ gerechtfertigt ist. Die besonderen Lebensbedingungen im Meer erfordern eine Abwehrstrategie, die oft auf einer chemischen Wechselwirkung mit der Umwelt basiert. Deswegen sind marine Lebewesen mit einer Vielzahl an Sekundärmetaboliten ausgerüstet. Sie helfen den Organismen im Kampf vor Fressfeinden und Konkurrenten um Nahrung oder Lebensraum. Als zwei vielversprechende Vertreter biologisch aktiver mariner Naturstoffe sind das Bryostatin 1 (**3**) und Ecteinascidin 743 (**4**) zu nennen, von denen man sich neue Ansätze in der Krebstherapie verspricht.

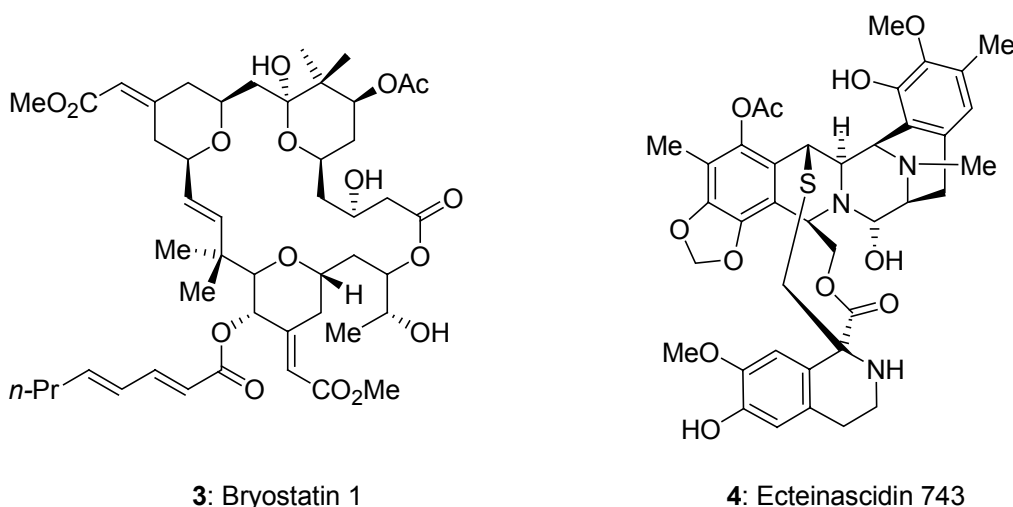


Abbildung 2: Zwei Beispiele biologisch aktiver mariner Naturstoffe

Bryostatin 1 (**3**) wurde 1982 von Pettit et al. aus dem Moostierchen *Bugula neritina* isoliert und bezüglich seiner Struktur aufgeklärt.^[5] Verbindung **3** wirkt cytotoxisch gegen P388-Zelllinien mit einem ED₅₀-Wert von 0.89 µg/ml und wirkt aktivierend auf die Protein-Kinase C.^[6] Im Jahre 1999 gelang Evans et al. die Totalsynthese von Bryostatin 2 (**5**).^[7]

Ein weiterer vielversprechender Naturstoff als potentielles Arzneimittel gegen Tumor ist das Alkaloid Ecteinascidin 743 (**4**), das aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* isoliert wurde.^[8, 9] Eine Totalsynthese dieses Naturstoffes wurde 1996 von Corey et al. vorgestellt.^[10] Verbindung **4** wirkt gegen Leukämie-Zellen (L 1210) mit einem IC₅₀-Wert von 0.5 ng/ml.^[11]

Eine weitere, weitverbreitete Gruppe mariner Naturstoffe bilden die Bromindolalkaloide. Sie sind wichtige Sekundärmetabolite mariner Organismen und spielen teilweise eine wichtige Rolle in der chemischen Verteidigung gegen Parasiten.^[12] Beispielsweise ist *Flustra foliacea* als Quelle von Pyrrolo[2,3]indol-Alkaloiden bekannt,^[13, 14] dessen Struktur dem hoch toxischen Acetylcholinesterase-Inhibitor Physostigmin (**6**) ähnelt, das aus der Calaber-Bohne isoliert wurde.^[15] Physostigmin-Derivate werden heute in der Bekämpfung gegen die Alzheimer-Krankheit klinisch getestet.^[16]

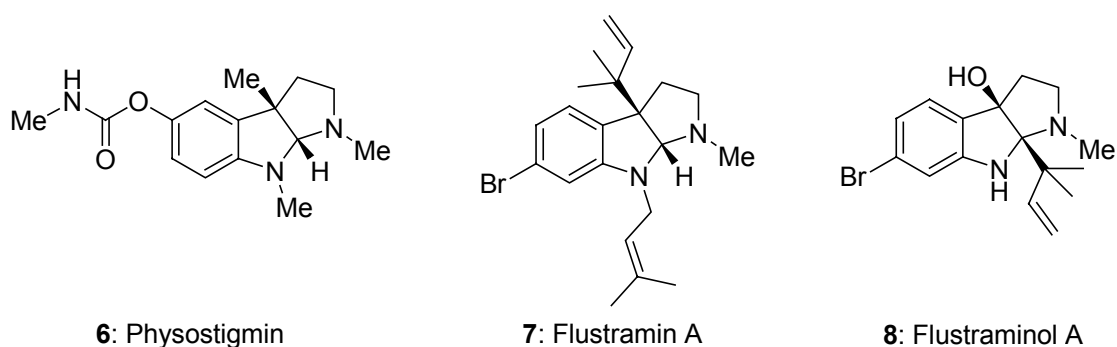
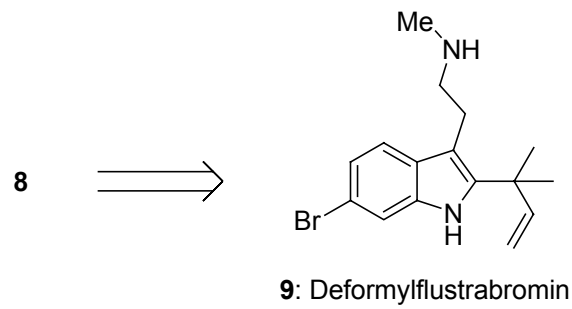


Abbildung 3: Physostigmin und Flustra-Metabolite

Eine neuer Naturstoff, Deformylflustrabromin (**9**), wurde von Lindel et al. und König et al. aus dem Moostierchen *Flustra foliacea* isoliert und die Struktur aufgeklärt.^[17, 18] Deformylflustrabromin (**9**) könnte ein Biosyntheseprecursor von Verbindungen wie beispielsweise Flustraminol A (**8**) sein.^[17]



Schema 1: Deformylflustrabromin (**9**) als mögliches Biosyntheseintermediat von Flustraminol A (**8**)

Der Naturstoff Deformylflustrabromin (**9**) steht aus natürlichen Ressourcen in lediglich sehr geringen Mengen zur Verfügung, was nur für orientierende biologische Tests ausreichte, nicht aber für das Verständnis der Biosynthese und biologischen Funktion. Abhilfe kann hier nur die bisher kaum erforschte Totalsynthese verschaffen.

2 Indolalkaloide aus Meeresorganismen

Die große Bedeutung von Indol-Alkaloiden ist auf ihre weite Verbreitung und vielfältige pharmakologische Wirkung zurückzuführen. Der gemeinsame Grundbaustein dieser Alkaloide ist das Indol bzw. Indolin.^[1]

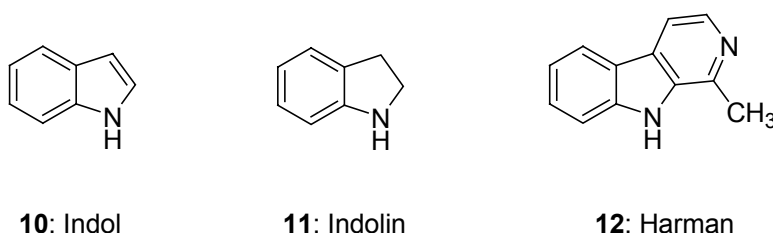


Abbildung 4: Grundbaustein der Indol-Alkaloide

Ihre Struktur leitet sich grundsätzlich von der Aminosäure Tryptophan ab. Viele besitzen aber noch zusätzliche C-Atome, wie beispielsweise das Harman (**12**), das unter anderem auch aus dem Moostierchen *Costaticella hastata* isoliert wurde (β -Carbolin-Alkaloide).^[1]

2.1 Indolalkaloide aus Meeresorganismen – eine Übersicht

Eine Vielzahl von Indol-Alkaloiden ist bisher isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt worden. Ihre Vielfalt und biologische Aktivität machen sie für den Chemiker interessant. Je nach ihrer Herkunft werden die Indol-Alkaloide weiter unterteilt. Im Folgenden sollen einige Beispiele von dimeren- und peptidischen Indol-Alkaloiden, sowie solchen, die ein β -Carbolin-System aufweisen, vorgestellt werden.

2.1.1 Dimere Indol-Alkaloide

Caulerpin (**13**),^[19] Grossularin (**14**),^[20] Topsentin (**15**)^[21] und Dragmacidin (**16**)^[22] sind vier marine Naturstoffe aus der Gruppe der dimeren Indol-Alkaloide.

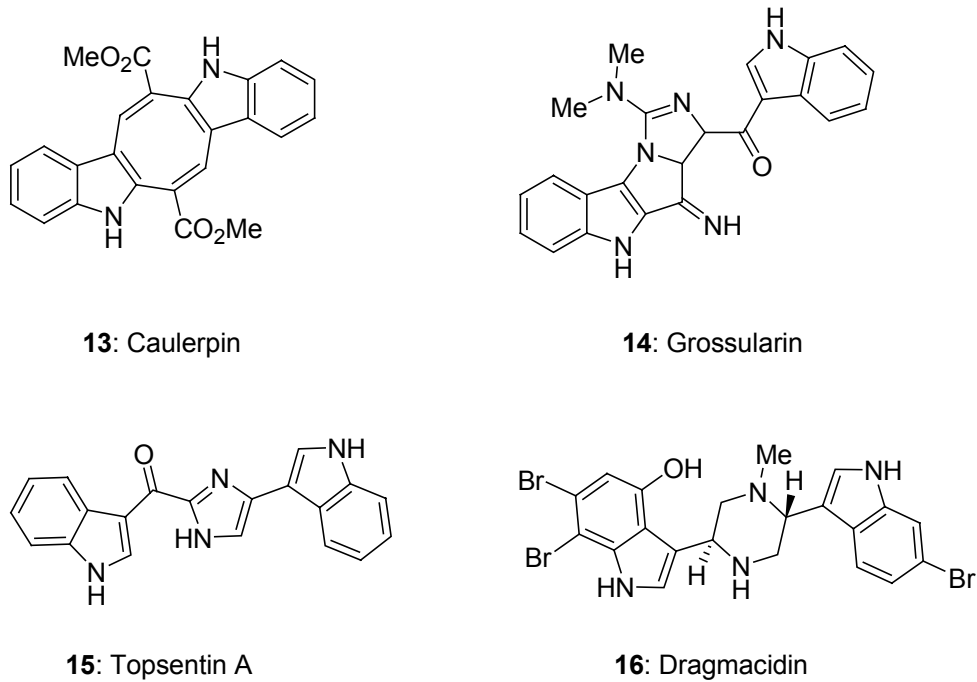


Abbildung 5: Dimere Indol-Alkaloide: Caulerpin (13), Grossularin (14), Topsentin A (15) und Dragmacidin (16).

Alle vier Naturstoffe sind marinen Ursprungs. Isoliert wurde Caulerpin (13) aus Algen, Grossularin (14) aus Seescheiden und Topsentin A (15), sowie Dragmacidin (16) aus Schwämmen.

Caulerpin (13) ist ein oranges Pigment. Topsentin A (15) zeigt toxische und Dragmacidin (16) cytotoxische Eigenschaften.

2.1.2 Indol-Alkaloide mit einem β -Carbolin-System

Zu den Indol-Alkaloiden mit einer β -Carbolin-Teilstruktur zählen zum Beispiel die Naturstoffe Hinckdentin A (17)^[23] und Manzamin A (18).^[24]

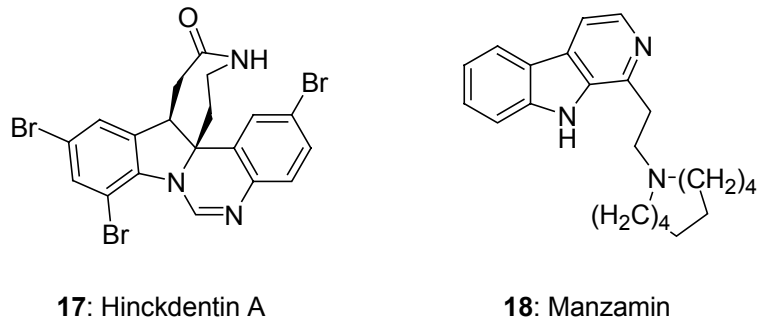


Abbildung 6: Die marinen Naturstoffe Hinckdentin (**17**) und Manzamin (**18**)

Die Struktur von Hinckdentin A (**17**) konnte durch eine Kristallstrukturanalyse aufgeklärt werden,^[25] während die Struktur von Manzamin A (**18**) durch eine Totalsynthese von Hino et al. bestätigt wurde.^[26]

2.1.3 Peptidische Indol-Alkaloide

Zur Gruppe der peptidischen Indol-Alkaloide können Clionamid (**19**),^[27] (-)-Hemiasterlin (**20**)^[28] und Cyclocianamid (**21**)^[29] gezählt werden.

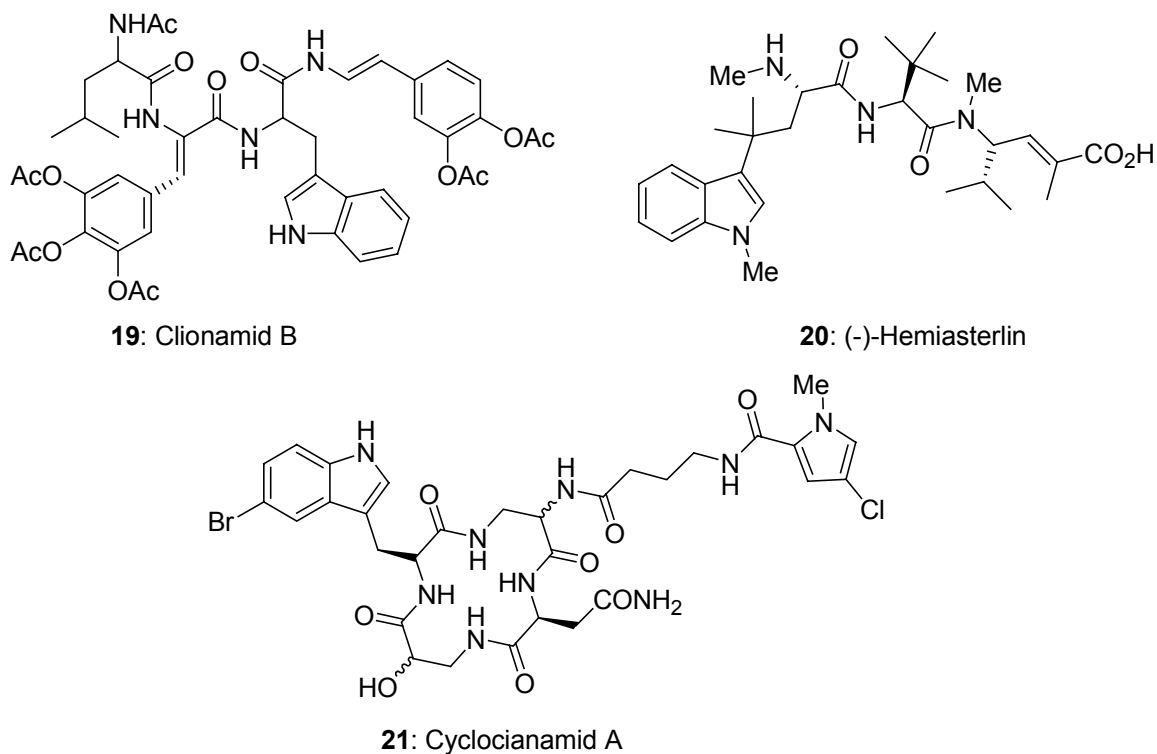


Abbildung 7: Ausgewählte Beispiele von peptidischen Indol-Alkaloiden: Clionamid B (**19**), (-)-Hemiasterlin (**20**) und Cyclocianamid (**21**)

Cyclocianamid (**21**) ist ein cytotoxisches, halogeniertes, cyclisches Heptapeptid, das aus *Psammocinia* isoliert wurde. Dagegen sind (-)-Hemiasterlin (**20**) und Clionamid B (**19**) lineare Peptid-Indol-Alkaloide. (-)-Hemiasterlin (**20**) wurde aus dem Schwamm *Hemiasterella Minor* isoliert, eine Totalsynthese dieses Naturstoffes stellte Wallace et al. vor.^[30]

2.2 Inhaltsstoffe des Moostierchens *Flustra* und deren biologische Aktivität

Der wissenschaftliche Name für Moostierchen kommt aus dem Griechischen und heißt „Bryozoen“, was so viel bedeutet wie: „Moos-Tier“. Bryozoen sind bereits seit dem 17. Jahrhundert bekannt und werden dem Stamm der Tentaculata zugeordnet. Sie sind filtrierende, sessile und Kolonien bildende Meeresbewohner. Die Einzeltiere (Zooide) sind sehr einfach aufgebaut. Die Kolonien (Zoarien), die als Krusten, Sträucher oder Rasen festen Boden im Meer besiedeln, treten jedoch in vielen verschiedenen Formen auf. Moostierchen bilden Tierstöcke. So wird eine Kolonie aus Tausenden von Tierchen bezeichnet, die durch Sprossung entstanden ist. Jedes Tier ist vom anderen unabhängig, aber die Kolonie reagiert als Einheit und zieht sich bei z.B. einer Störung ins Gehäuse zurück. Jeder der bis zu 18 cm hohen Stöcke entstammt einer Larve. Durch Sprossung werden Kammern produziert, in welchen die Moostierchen leben und sich erneut vermehren.^[31]

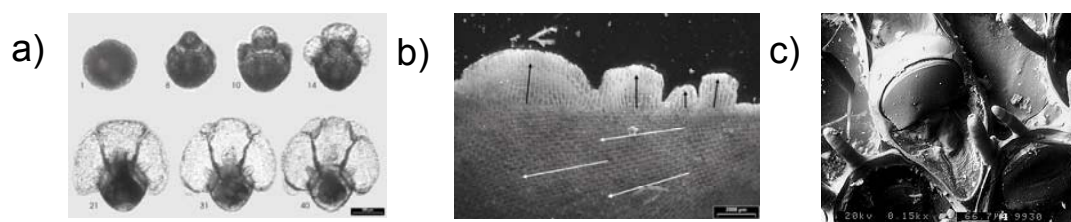


Abbildung 8: a) Wachstum der Larven von *Flustra foliacea* während des ersten Monats; b) wechselnde Richtung beim Wachstum von *Flustra foliacea*; c) leere Kammer

Da marine Lebewesen meist Ökosysteme besiedeln, in denen Organismen verschiedener Klassen und Ordnungen zusammenleben, haben Bryozoen verschiedene mehr oder weniger giftige Substanzen entwickelt, um dem inner- und zwischenartlichen Konkurrenzdruck, Fressfeinden und bakteriellem Überwuchs

widerstehen zu können. Diese Metabolite sind hochwirksam und deshalb für die Gewinnung neuer biologisch aktiver Verbindungen sehr attraktiv.^[32]

Moostierchen der Familie *Flustridae* [*Phylum Ectoprocta* (früher Bryozoa)] aus gemäßigten und kalten Meeren sind Quellen etwa 30 isoprenoider, bromierter Indolalkaloide (Abbildung 9), über deren Funktion und biologische Aktivität wenig bekannt ist.

Da marine Naturstoffe aus natürlichen Ressourcen nur äußerst selten durch Isolierung in ausreichenden Mengen verfügbar sind, müssen sie oft von Grund auf synthetisiert werden, um genügend Material für breite biologische Untersuchungen bereitzustellen. Dies gilt auch für die Naturstoffe aus dem Moostierchen *Flustridae*. Sie können aus den Gattungen *Flustra*, *Securiflustra* und *Chartella* in nur sehr geringen Mengen isoliert werden. Es ist äußerst unsicher, ob diese Naturstoffe durch Isolierung überhaupt wiedergewonnen werden können. Der Gehalt beispielsweise an Securamin A schwankt jahreszeitlich zwischen 0.014 % (Juli) und 0.13 % (März) der Trockenmasse von *Securiflustra securifrons* (dänische Westküste).^[33] Nur eine Totalsynthese dieser Inhaltsstoffe kann den Zugang zu größeren Mengen sicher gewährleisten.

Eine Übersicht über die Flustra-Inhaltsstoffe ist in Abbildung 9 gezeigt.

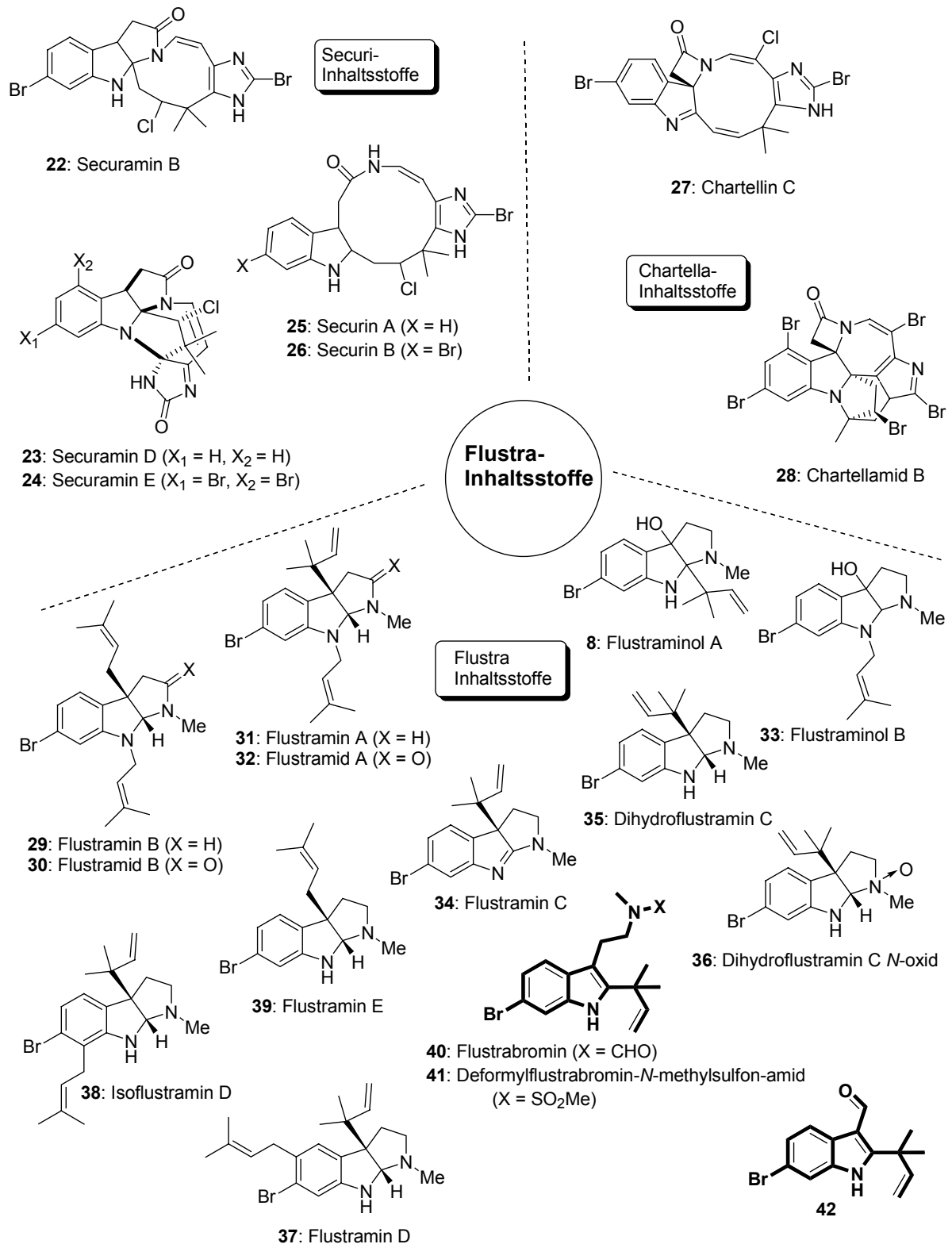


Abbildung 9: Flustra-Inhaltsstoffe – eine Übersicht

Die Inhaltsstoffe aus *C. papyracea* und *S. securifrons* enthalten im Gegensatz zu denen aus *F. foliacea* zusätzlich zur prenylierten Tryptamin- eine Histamin-Einheit (Abb. 10). Securamin C (**43**), dessen absolute Stereochemie unbekannt ist, besitzt eine Pyrrolo[2,3-b]indol-Teilstruktur, während Chartellin A (**44**)^[34-36] und das heptacyclische Chartellamid A (**45**)^[37] eine ungewöhnliche *spiro*- β -Lactam-Einheit aufweisen.

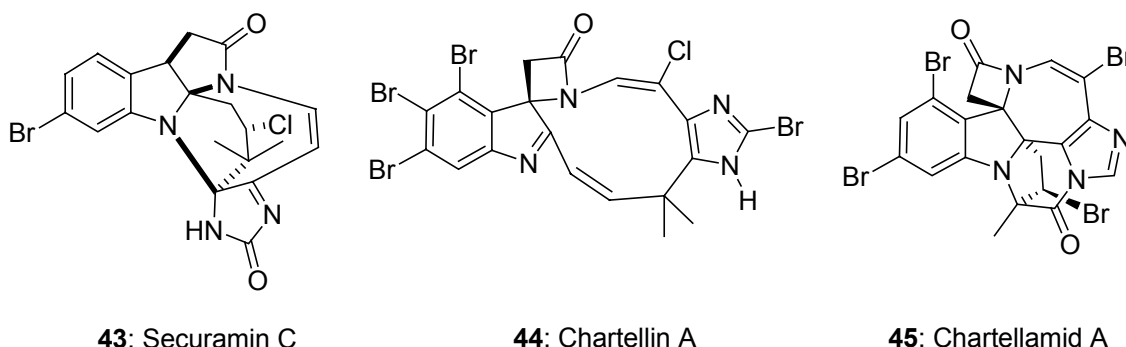
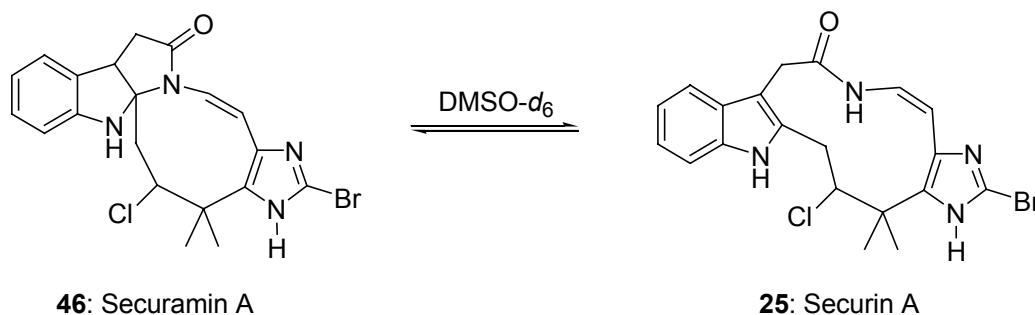


Abbildung 10: Indolalkaloide aus der Familie *Flustridae*

Bei den *Flustra*-Metaboliten ist entweder eine direkte oder eine inverse Prenylierung an sämtlichen Positionen des Indolrings zu beobachten (Abb. 9). Dahingegen sind die komplexeren Naturstoffe aus *C. papyracea* und *S. securifrons* ausschließlich am Indol C2 direkt prenyliert. Eine Kristallstrukturanalyse wurde bisher nur für Chartellin A (**44**) publiziert.^[34]

Die Chartellamide A (**45**) und B (**28**) weisen gegenüber den Securaminen und Chartellinen ein etwas anderes Gerüst auf. Die Indol-2-Position und der Imidazolring sind direkt miteinander verknüpft, während eine Methylgruppe der Prenyleinheit zur Säure oxidiert ist, die den Imidazol-Stickstoff acyliert. Weiterhin wird eine Bindung vom Indol-Stickstoff zum ehemals trisubstituierten C-Atom der Prenylgruppe gebildet.

Die beiden bisher bekannten und beobachteten Reaktionen der 2-prenylierten Indole aus *Flustridae* sind zum einen die Gleichgewichtsreaktion des Ring-geöffneten Systems von Securin A (**25**) mit Securamin A (**46**) in DMSO- d_6 (Schema 2),^[33] sowie die Umwandlung des Vinylchlorids Chartellin A (**44**) in eine Methoxy-Einheit über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus.^[35] Während der Isolierung von Chartellin A (**44**) beobachteten Christophersen et al. die Entstehung eines Artefakts in Form der Methoxy-Verbindung.



Schema 2: Gleichgewichtsreaktion von Securamin A (**46**) zu Securin A (**25**) in DMSO- d_6

Entscheidend für die Synthese der *Flustridae*-Indolalkaloide ist die direkte oder inverse Prenylierung der Heterocyclen Indol und Imidazol. Mit der Prenylierung am Indol-C2, sei es nun direkt oder invers, befassten sich bereits Danishefsky et al.^[38, 39] Die inverse Prenylierung am Heterocyclus Imidazol ist hingegen noch nicht untersucht. Lediglich eine 11-stufige, aufbauende Synthese ist derzeit bekannt.^[40]

Über die biologische Aktivität der *Flustra*-Inhaltsstoffe ist wenig bekannt. Zur Mikrobiologie existiert eine Arbeit, die über die Besiedlung von *Flustra foliacea* durch verschiedene Bakterienarten berichtet.^[41]

In jüngster Zeit testeten König et al. eine vielversprechende Aktivität von Deformylflustrabromin (**9**) am nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor (nAChR). Unter einer Vielzahl von parallel getesteten *Flustra*-Inhaltsstoffen, bewirkte lediglich Deformylflustrabromin (**9**) eine Verbesserung der kanal-öffnenden Wirkung von Acetylcholin.^[42]

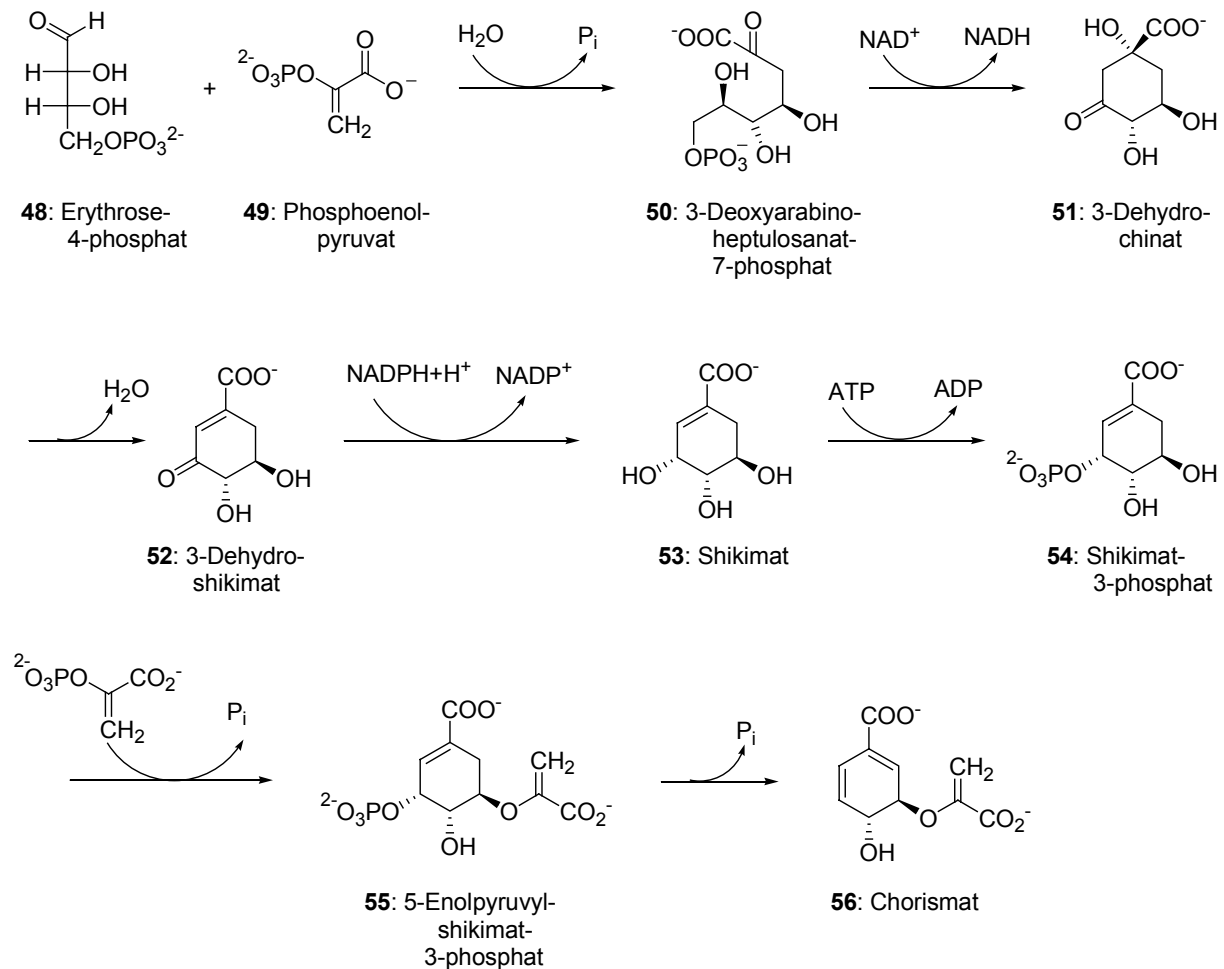
Viele marine Organismen haben im Laufe der Zeit chemische Abwehrsysteme entwickelt, um sich gegen mögliche Feinde wehren zu können. Mikroorganismen, wie z.B. Bakterien, können sich auf ihrer „Beute“ ansiedeln und dort gedeihen. In den letzten Jahren wurde es offensichtlich, dass Bakterien oft mit höheren Organismen im Verband leben. Der natürliche Abwehrmechanismus der marinen Organismen liegt nun darin, dass diese antimikrobielle Metaboliten erzeugen, die Befall von Bakterien vermeiden sollen, oder diesen zumindest teilweise hemmen.^[43] König et al. testeten Inhaltsstoffe von *Flustra foliacea* gegen marine Bakterien, die ursprünglich aus dem Moostierchen selbst isoliert worden sind. Flustrabromin (**40**), Deformylflustrabromin (**9**), Flustramin C (**34**) und Flustramin D (**37**) zeigen

signifikante wachstumshemmende Aktivität gegen diese Bakterien.^[43] Ausserdem wirken Flustramin A (**31**) und B (**29**) muskelrelaxierend.^[44, 45] Eine fungizide Wirkung konnte bei Flustramin E (**39**) nachgewiesen werden.^[46] Über die Aktivität der komplexeren Naturstoffe aus *Securiflustra securifrons* und *Chartella papyracea* ist in der Literatur nichts bekannt.

2.3 Tryptophan-Biosynthese

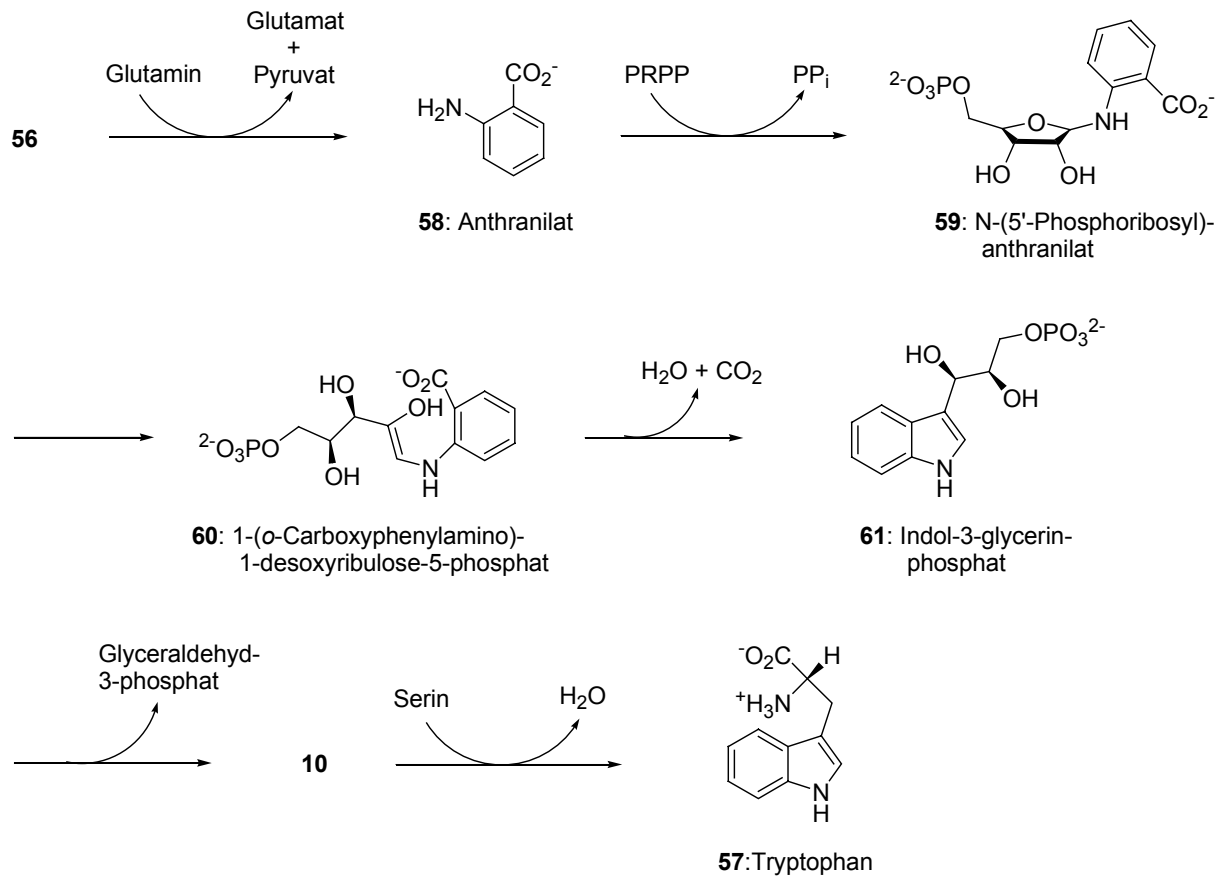
Die Indol-Alkaloide leiten sich allesamt von der essentiellen Aminosäure Tryptophan ab. Tryptophan wird von Pflanzen und Mikroorganismen synthetisiert und gelangt vorwiegend durch Pflanzen in die menschliche Nahrungskette.

Biosynthetisch gesehen entstammt Tryptophan, genau wie Phenylalanin und Tyrosin, dem Shikimisäureweg. Alle drei Aminosäuren entstehen in *E. coli* auf einer gemeinsamen Route. Beginnend mit der Kondensationsreaktion zwischen Phosphoenolpyruvat (**49**), einem Zwischenprodukt der Glykolyse, und Erythrose-4-phosphat (**48**), das als Zwischenprodukt des Pentosephosphatweges anfällt, wird der gebildete C₇-Zucker **50** anschließend oxidiert, verliert seine Phosphorylgruppe und zyklisiert zu 3-Dehydrochinat (**51**). Nachfolgende Wasserabspaltung führt zu 3-Dehydroshikimat (**52**), das dann von NADPH zum Shikimat (**53**) reduziert wird. Shikimat-3-phosphat (**54**) wird in einer anschließenden Phosphorylierungsreaktion gebildet und kondensiert mit einem zweiten Phosphoenylpyruvat Molekül. **55** verliert nun seine Phosphorylgruppe, das Chorismat (**56**) entsteht (Schema 3), Chorismat ist die gemeinsame Vorstufe aller drei genannten aromatischen Aminosäuren. Der Biosyntheseweg von Tryptophan (**57**) unterscheidet sich ab der Zwischenstufe des Chorismats (**56**) vom der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin.^[47]



Schema 3: Biosynthese von Chorismat (**56**), ein Zwischenprodukt auf dem Weg zu Tryptophan (**57**)

In Schema 4 ist der Syntheseweg von Chorismat (**56**) zu Tryptophan (**57**) abgebildet. Die Aminogruppe des Anthranilats (**58**) stammt aus der Hydrolyse der Seitenkette des Glutamins. Anthranilat (**58**) entsteht unter Freisetzung von Pyruvat und kondensiert mit Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP), einer aktivierten Form von Ribosephosphat. Anschließend geht das C-1 Atom von Ribose-5-phosphat (**59**) eine Bindung mit dem Stickstoffatom des Anthranilats (**58**) ein. Das Ribosefragment lagert dann um zu **60**. Nach Dehydratisierung und Decarboxylierung führt dieses Zwischenprodukt zu Indol-3-glycerinphosphat (**61**), das dann zu Indol (**10**) gespalten wird. Indol (**10**) reagiert abschließend mit Serin zu Tryptophan (**57**).^[47]



Schema 4: Von Chorismat (**56**) über Anthranilat (**58**) hin zu Tryptophan (**57**): Biosynthese der Aminosäure Tryptophan (**57**)

2.4 Biogenetischer Ursprung der Prenylgruppe

Die Isopren-Struktureinheit, bestehend aus fünf Kohlenstoff-Atomen, ist in Zellen allgegenwärtig. Die Natur bildet eine Vielzahl von Sekundärmetaboliten ausgehend von den zwei grundlegenden Vorläufern Dimethylallylphosphat (DMAPP) (**62**) und Isopentenylpyrophosphat (IPP) (**63**).^[48]

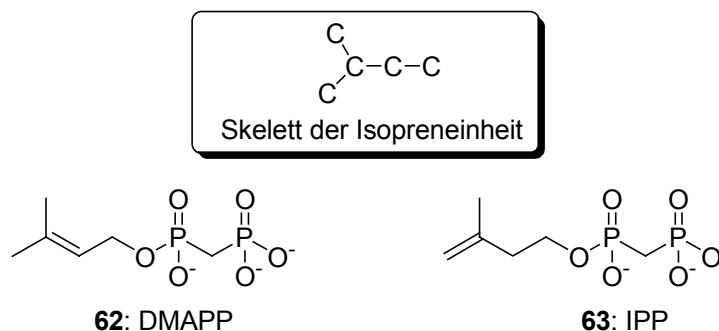


Abbildung 11: Isopreneinheit sowie die Bausteine DMAPP (**62**) und IPP (**63**)

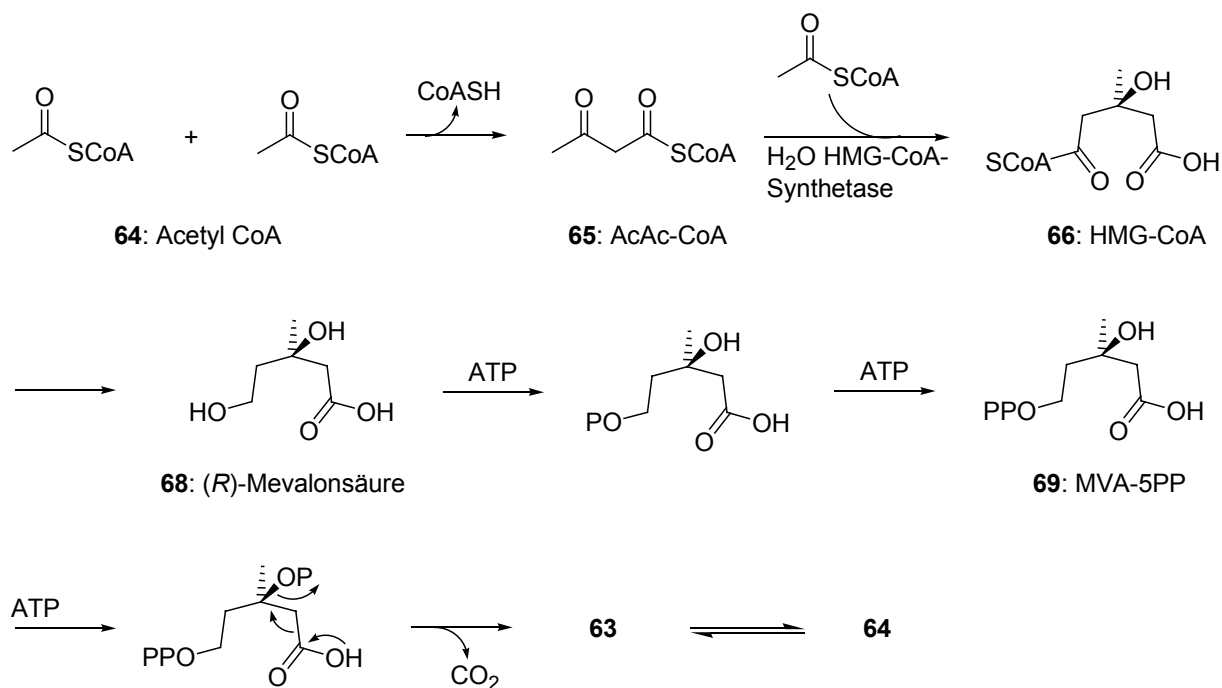
Bis vor kurzem wurde angenommen, dass isoprenoide Teilstrukturen in Sekundärmetaboliten ausschließlich auf dem Mevalonat-Biosyntheseweg entstehen (Schema 5).^[49] Allerdings wurde inzwischen durch Isotopenmarkierungs- und Fütterungsexperimente festgestellt, dass es in einigen Organismen einen alternativen Biosyntheseweg zur Darstellung von Isopren-Einheiten geben muss: den 1-Desoxy-D-xylulose-Weg (Schema 6).^[49, 50] Dies wurde bislang in Bakterien,^[51, 52] Grünalgen^[53] und höheren Pflanzen, wie *Daucus carota*,^[54] beobachtet.

Aufgrund mangelnder Biosynthesestudien bei den *Flustra*-Metaboliten ist unklar, auf welchem Weg die Synthese letztlich hier stattfindet. Im Folgenden werden beide Wege kurz skizziert.

2.4.1 Der Mevalonat-Biosyntheseweg

Durch eine Claisen-artige Kondensation von zwei Acetyl-CoA-Einheiten (**64**) wird Acetoacetyl-CoA (**65**) gebildet. Eine weitere Acetyl-CoA-Einheit reagiert in einer Aldolreaktion mit **65**. Die anschließende Hydrolyse des Thioesters führt zu Hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA **66**). Durch die Reduktion des HMG-CoA mittels der HMG-CoA-Reduktase entsteht als Zwischenprodukt das Hemithioacetal

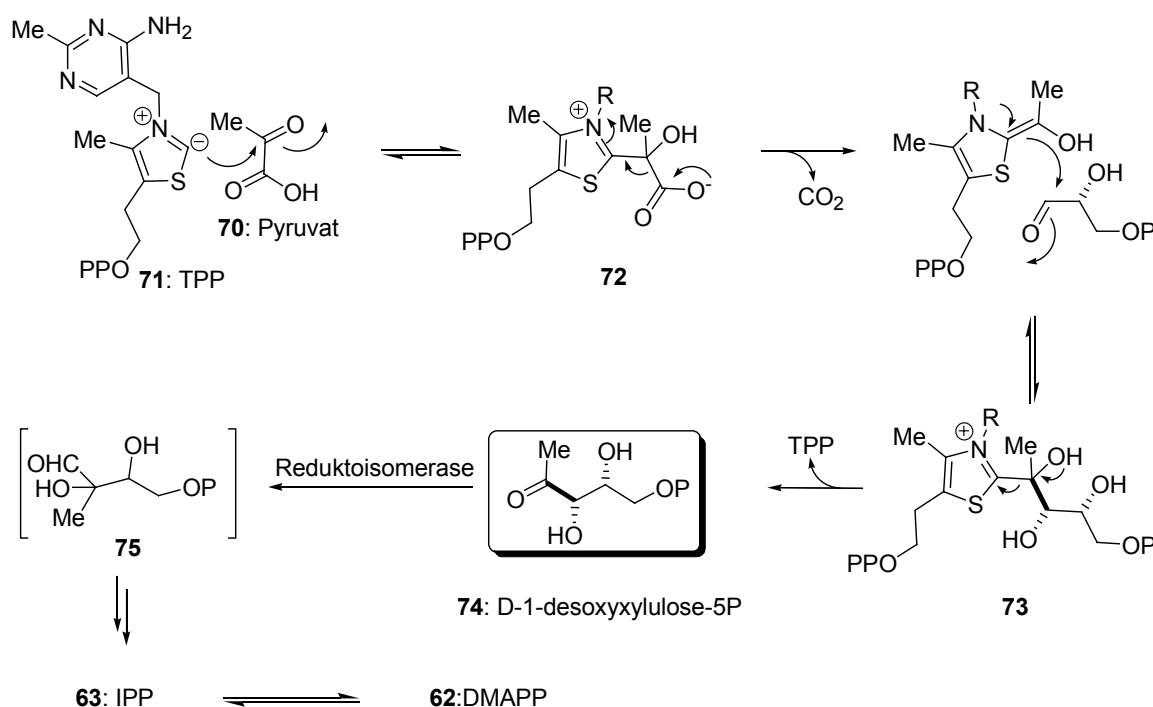
der (*R*)-Mevaldinsäure (**67**). Es folgt unmittelbar danach die weitere Reduktion zu (*R*)-Mevalonsäure (**68**), die zu Mevalonsäure-5-pyrophosphat (**69**) ((*R*)-MVA-5PP) phosphoryliert wird. Die anschließende Decarboxylierung durch die Pyrophosphomevalonat-Decarboxylase findet unter Verbrauch von Phosphat statt, und das C5-Gerüst des aktivierten Isopentenylphosphats (IPP) (**63**) entsteht. IPP (**63**) isomerisiert abschließend zu Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) (**62**).^[55, 56]



Schema 5: Der klassische Mevalonat-Biosyntheseweg zur Bildung von IPP und DMAPP

2.4.2 Der 1-Desoxy-D-xylulose-Biosyntheseweg

Der erste Schritt des 1-Desoxy-D-xylulose-Biosynthesewegs ist die Reaktion von Pyruvat (**70**) mit Thiaminpyrophosphat (TPP) (**71**). Das entstandene Produkt (**72**) wird decarboxyliert und mit Glyceraldehyd-3-phosphat kondensiert zu **73**. Durch Abspaltung von Thiamin entsteht D-1-Desoxyxylulose-5P (**74**).^[57] Das Intermediat **74** geht anschließend unter Katalyse einer Reduktoisomerase in das instabile Produkt **75** über. Nach zwei weiteren Reduktionen entsteht IPP (**63**), welches unter Zuhilfenahme einer Isomerase zu DMAPP (**62**) isomerisiert.^[58]



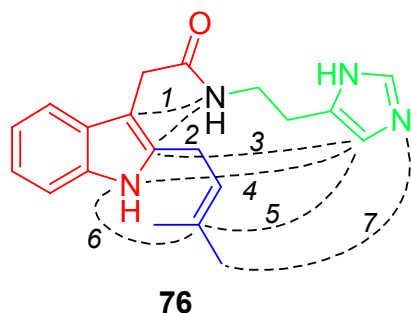
Schema 6: Der 1-Desoxy-D-xylulose-Biosyntheseweg zur Bildung von IPP (**63**) und DMAPP (**62**)

2.5 Biosynthese isoprenoider Indolalkaloide

Zu den prenylierten Indolalkaloiden aus Meeresorganismen gibt es bisher noch keine Biosynthesestudien. Die Biosynthese 2-prenylierter Indole aus Schimmelpilzen wurde kürzlich von Williams et al. zusammengefasst.^[48]

Bei den komplexeren marinen Indolalkaloiden, den Securaminen, Chartellinen und Chartellamiden scheint es, dass das in der Indol-2-Position direkt prenylierte Securin A (**47**) oder eine seiner offenkettigen Vorstufen eine Biosynthesestufe darstellt (Abb. 12). Die Verbrückung der Heterocyclen Indol und Imidazol durch eine Prenylgruppe liegt bei den Chartellinen und Securaminen vor, die *spiro*- β -Lactam-Teilstruktur bei den Chartellinen und Chartellamiden.

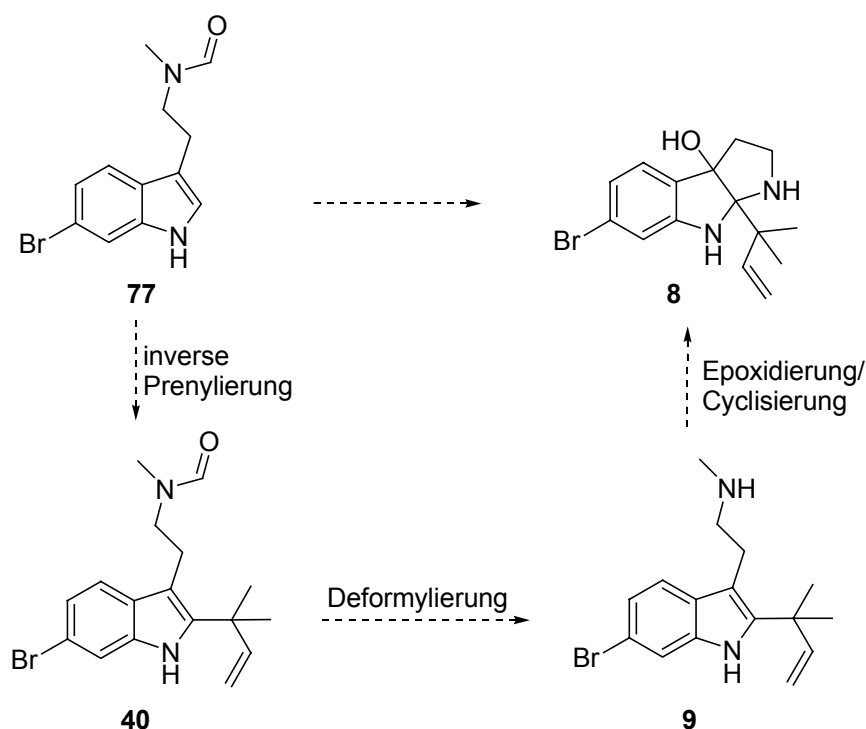
Formal sind diese Naturstoffe aus einer Indolessigsäure-, einer Prenyl- und einer Histamin-Einheit aufgebaut (Abb. 12). Mangels Biosynthesestudien ist die Reihenfolge der Bindungsknüpfungen unbekannt. Würde die Macrozyklisierung von Indol und Imidazol abschließend stattfinden, wären unterschiedliche Modi der Zyklisierung, basierend auf einer gemeinsamen Vorstufe **76**, denkbar (Abb. 12).



Modi der Zyklisierung:
 Securin: 5
 Securamin A, B: 2, 5
 Securamin C-G: 2, 4, 5
 Chartellin: 1, 5
 Chartellamid: 1, 3, 6, 7.

Abbildung 12: Modi der Zyklisierung einer möglichen offenkettigen Vorstufe der Securamine.

Für die strukturell einfacheren Naturstoffe aus *Flustra foliacea* existieren ebenfalls keine Biosynthesestudien. Das in C6-Position bromierte Deformylflustrabromin (**9**), welches erstmals von Lindel et al. und König et al. isoliert und aufgeklärt wurde,^[17, 18] könnte möglicherweise ein Biosynthese-Intermediat auf dem Weg zu Flustraminol A (**8**) sein.^[17] Die Beteiligung von Flustrabromin (**40**) an der Biosynthese, sowie der Zeitpunkt seiner Formylierung ist jedoch noch unklar.



Schema 7: Möglicher Biosyntheseweg von Flustraminol A (**8**) über Flustrabromin (**40**) und Deformylflustrabromin (**9**)

Denkbar wäre, dass Deformylflustrabromin (**9**) entweder direkt prenyliert wird oder aber durch Deformylierung von Flustrabromin (**40**) entsteht. Eine anschließende

Epoxidierung von **9** würde zu Flustraminol A (**8**) führen, dessen absolute Stereochemie noch ungeklärt ist. In Anbetracht dessen wäre es möglich, dass Deformylflustrabromin (**9**) eine Biosynthesevorstufe von **8** darstellt.

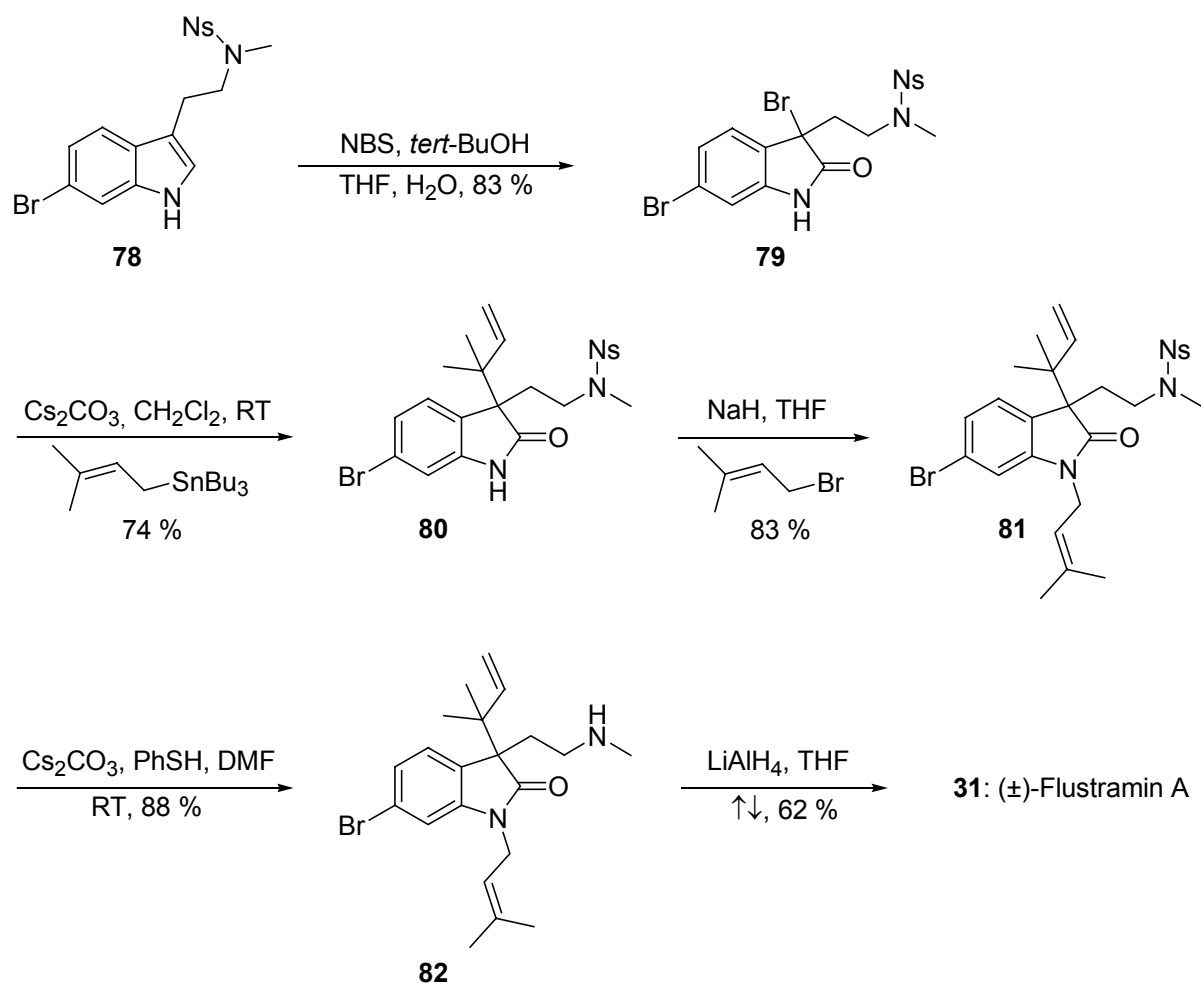
3 Synthese prenylierter Indolalkaloide

Totalsynthesen wurden bisher nur für die strukturell einfacheren Indolalkaloide aus *Flustra foliacea* entwickelt, die in der 3-Position direkt oder invers prenyliert sind.^[59-66] Enantioselektive Synthesen wurden bisher lediglich von Crich et al.,^[67] und MacMillan et al. vorgestellt.^[68]

3.1 Totalsynthese von (±) Flustramin A und C

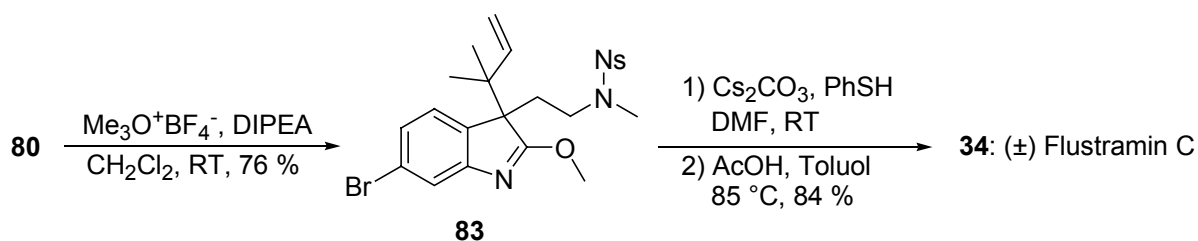
Funk et al. veröffentlichten im Jahre 2005 eine Totalsynthese von (±) Flustramin A (**31**) und C (**34**).^[69] Ausgehend von 6-Bromindol **78** gelang ihnen die Synthese beider Naturstoffe in fünf bzw. vier Stufen.^[69]

In der ersten Stufe wurde 6-Bromindol **78** mit NBS in *tert*-BuOH zum in 3-Position bromierten Indol **79** umgesetzt. Durch den anschließenden nukleophilen Angriff von Prenylstannan erfolgte die Einführung der inversen Prenylgruppe am C3. Alkylierung am Indol-N mit Prenylbromid und Entschützung des sekundären Amins führte zum Amin **82**. Der letzte Schritt, eine Reduktion mittels LiAlH₄, lieferte den Naturstoff (±) Flustramin A (**31**).



Schema 8: Totalsynthese von (±)-Flustramin A (**31**)

Flustramin C (**34**) konnte ebenfalls ausgehend von **78** erhalten werden. Die Umsetzung von **80** mit Meerwein's Salz führte zum Imin **83**, das durch anschließende Entschützung und Zyklisierung den gewünschten Naturstoff (±)-**34** lieferte.

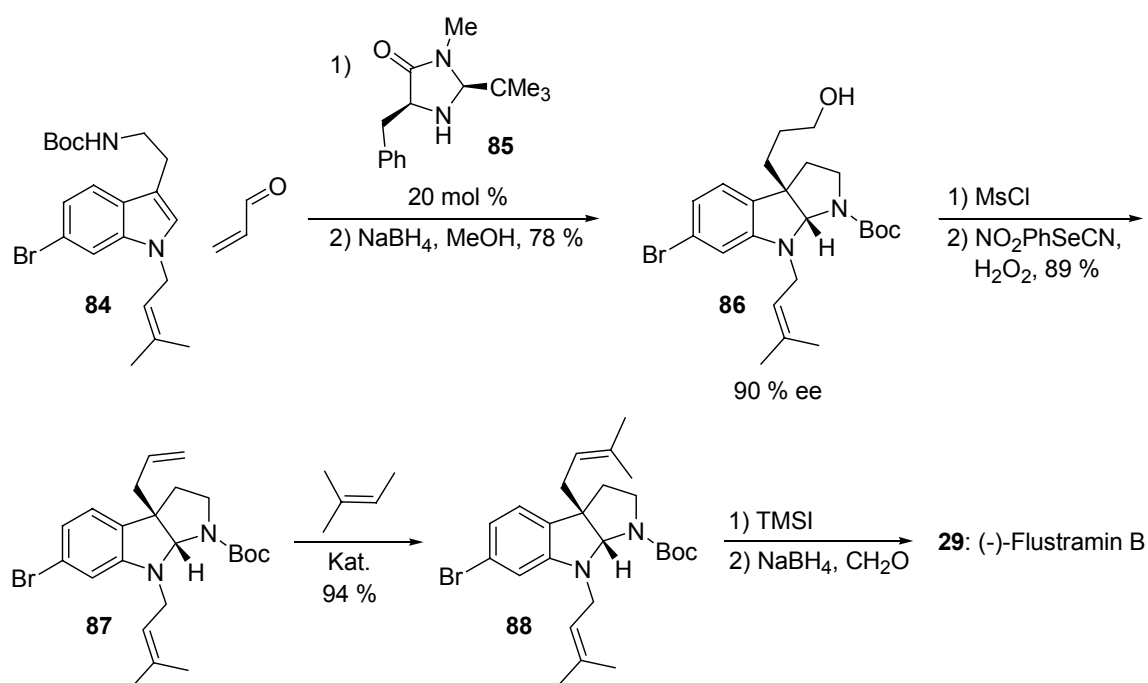


Schema 9: Totalsynthese von (±)-Flustramin C (**34**)

3.2 Enantioselektive Totalsynthese von Flustramin B mittels Organokatalyse

Im Jahre 2004 gelang MacMillan et al. eine organokatalytische, enantioselektive Totalsynthese von Flustramin B (**29**).^[68]

Durch die Umsetzung des Tryptamin-Derivats **84** mit Acrolein in Gegenwart eines Imidazolidinon-Katalysators **85** erhielten MacMillan et al. den Tricyclus **86** in guter Ausbeute (78 %) und Enantioselektivität (90 % ee). Dieser Schlüsselschritt der Additions-Zyklisierungskaskade führte nach Reduktion der Formylgruppe erfolgreich zum enantioselektiven Aufbau des Ringsystems von (-)-Flustramin B (**29**). Der Alkohol **86** konnte dann in drei Stufen durch Mesylierung, gefolgt von einer Peroxid-vermittelten Selenoxid-Eliminierung und anschließender Grubbs-Metathese zur in C3a-Position prenylierten Verbindung **88** umgesetzt werden. Abschließend wurde entschützt, gefolgt von einer reduktiven *N*-Methylierung. Der Naturstoff (-)-Flustramin B (**29**) konnte somit enantioselektiv erhalten werden. Zum ersten Mal wurde auf organokatalytischem Wege mit guten Enantioselektivitäten und Ausbeuten das Pyrroloindolin-Grundgerüst in einer Additions-Zyklisierungskaskade synthetisiert.

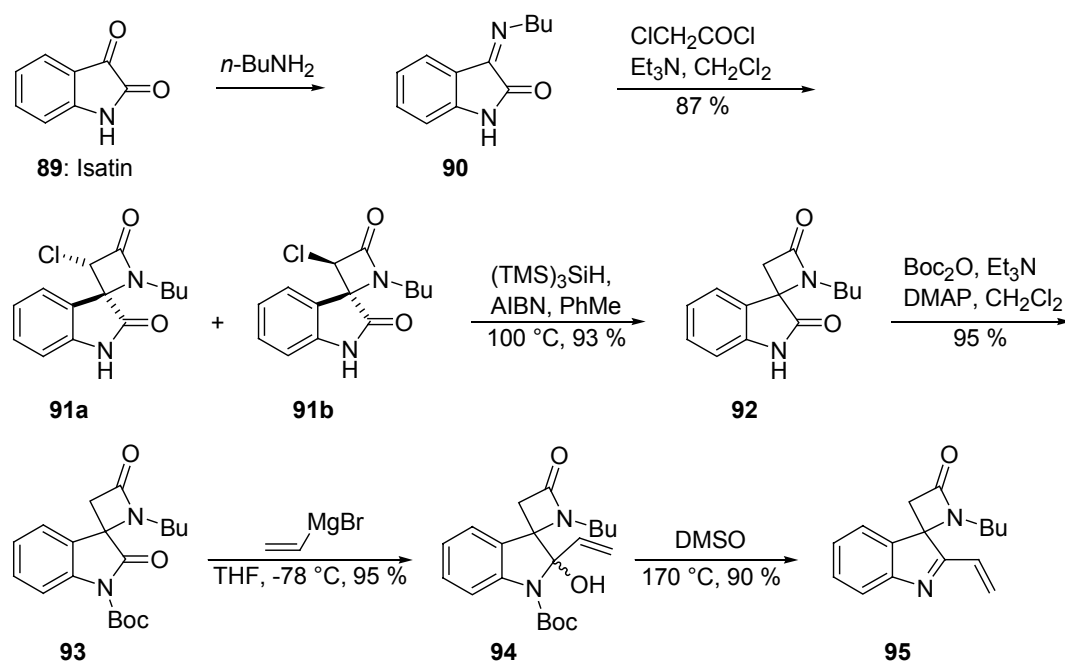


Schema 10: Enantioselektive Totalsynthese von (-)-Flustramin B (**29**) nach MacMillan et al.^[68]

3.3 Modellstudie zur Totalsynthese der Chartelline und spirocyclischer β -Lactam-Alkaloide aus marinen Moostierchen

Zur Totalsynthese der Chartelline publizierten einzig Lin und Weinreb eine Modellstudie, in der der β -Lactamring durch Staudinger-Cycloaddition auf nicht biomimetischem Weg aufgebaut wird. Die Einführung der Prenylgruppe gelang noch nicht.^[70-72] Zur Totalsynthese der Securamine und Chartellamide existieren noch keine Arbeiten.

Ausgehend von Isatin (**89**) wurde das Imin **90** durch die Reaktion mit *n*-Butylamin erhalten. Die Umsetzung des Imins **90** mit dem Chlorketon ClCH_2COCl in einer Staudinger Keten-Imin-Cycloaddition^[73] führte zu einem Gemisch zweier stereoisomerer Verbindungen **91a** und **91b**. Durch die anschließende Reduktion mit Tris(trimethylsilyl)silan konnte eine Dechlorierung zum gewünschten β -Lactam **92** erreicht werden.^[74] Eine weitere Funktionalisierung versuchten Lin und Weinreb durch die Einführung einer allylischen Doppelbindung an C2 zu erreichen. Hierzu wurde zunächst das Boc-*N*-Lactam **93** hergestellt, welches in einer Grignard-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid selektiv zum Alkohol **94** reagierte (Diastereomergemisch 3:2). Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte unter thermischen Bedingungen bei 150 °C in DMSO und führte zu Verbindung **95**.



Schema 11: Synthese eines Modellsystems hinsichtlich der Totalsynthese von Chartellin A (**44**)

Der Gruppe um Weinreb ist es gelungen, ein Chartellin-Modell-System zu synthetisieren, das zum einen die spirocyclische- β -Lactam-Einheit, und zum anderen die α,β -ungesättigte Imin-Funktionalität enthält.^[70]

II. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1 Zielsetzungen dieser Arbeit

Über die Funktion und biologische Aktivität der isoprenoiden Indolalkaloide der Familie *Flustridae* ist nur wenig bekannt. Totalsynthesen dieser teilweise sehr komplexen Naturstoffe sind bislang nicht bekannt, ihre Biosynthese wurde bisher nicht untersucht. Hinzu kommt, dass die isolierbaren Mengen dieser Naturstoffe nicht ausreichen, um ausführliche Untersuchungen ihrer Reaktionen zu ermöglichen. Folglich ist eine Totalsynthese dieser Substanzen von zentraler Bedeutung.

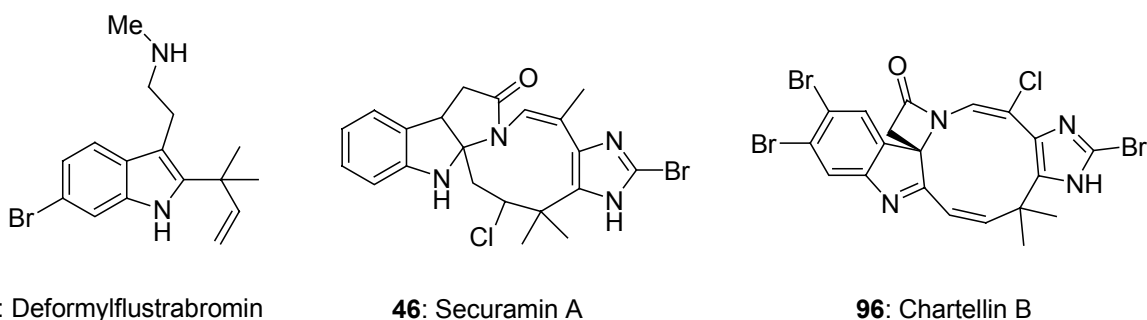


Abbildung 13: Beispiele von Naturstoffen aus Moostierchen

Zu Beginn dieser Arbeit waren lediglich Totalsynthesen einiger strukturell einfacherer Indol-Alkaloide aus *Flustra foliacea* publiziert, die in der 3-Position direkt oder invers prenyliert sind.^[59-64, 66, 68, 69] Entscheidend für die Synthese der Flustridae-Indolalkaloide ist die direkte oder inverse Prenylierung der Heterocyclen Indol und Imidazol.

Für diese Arbeit ergaben sich hieraus folgende Etappenziele:

1.1 Inverse Prenylierung von Imidazol oder Aminoimidazol

Chartelline, Chartellamide und Securamine sind formal aus einer Indolessigsäure-, einer Prenyl- und einer Histamin-Einheit aufgebaut. Ein mögliches, gemeinsames

Syntheseintermediat bei der Totalsynthese der Naturstoffe Securamin und Chartellin ist ein invers prenyliertes Imidazol-Derivat.

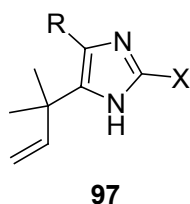
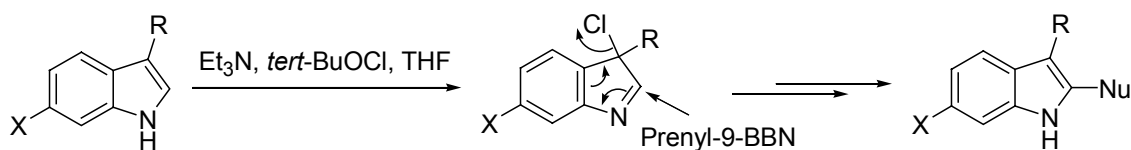


Abbildung 14: Möglicher Grundbaustein auf dem Weg zur Totalsynthese der Chartelline und Securamine

Ein Ziel dieser Arbeit war es, Imidazol oder Derivate davon invers zu prenylieren, die dann in einer Totalsynthese der Chartelline und Securamine eingesetzt werden könnten.

1.2 Studie zur Prenylierung von Indol-Derivaten

Ein Schlüsselschritt in der Totalsynthese der Naturstoffe aus *Flustra foliacea* ist die inverse Prenylierung am Indol-C2. Danishefsky et al. entwickelten einen Zugang zu 2,3-disubstituierten Indol-Derivaten,^[38, 39] bislang sind aber nur wenige Untersuchungen zum Verhalten von unterschiedlich substituierten Indol-Derivaten unter den von Danishefsky et al. postulierten Bedingungen hinsichtlich der inversen Prenylierung durchgeführt worden.



Schema 12: Darstellung 2,3-disubstituierter Indole nach Danishefsky et al.^[38, 39]

Im Rahmen dieser Arbeit sollte das Verhalten unterschiedlich substituierter Indol-Derivate in C6 und C3 Position am Indol-Ring unter den Bedingungen der inversen Prenylierungsreaktion genau untersucht werden und die entstehenden Produkte isoliert und charakterisiert werden.

1.3 Totalsynthese einiger Naturstoffe aus *Flustra foliacea*

Das nächste Etappenziel war die Totalsynthese des Naturstoffes Deformylflustrabromin (**9**).^[17] Dabei stellten sich drei Aufgaben: zum einen sollte der Stickstoff monomethyliert und der Indolring regioselektiv bromiert werden, abschließend sollte der Schlüsselschritt, die inverse Prenylierung am C2, durchgeführt werden.

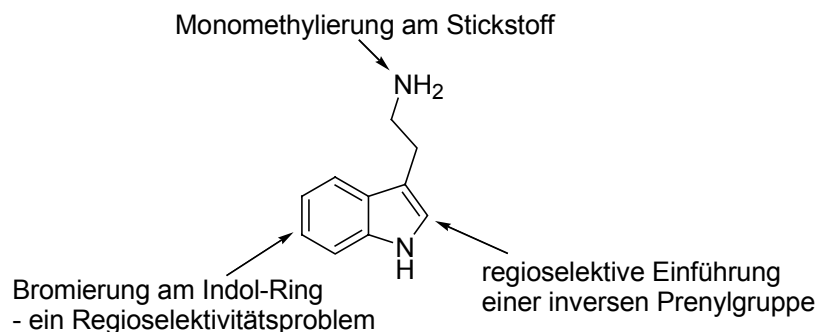
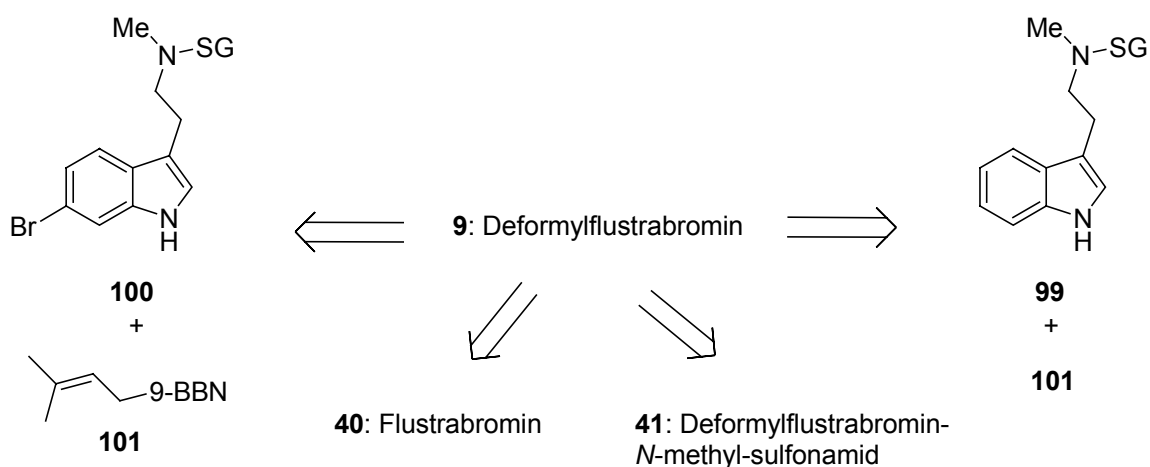


Abbildung 15: Problembewältigung bei der Synthese des Naturstoffes Deformylflustrabromin (**9**)

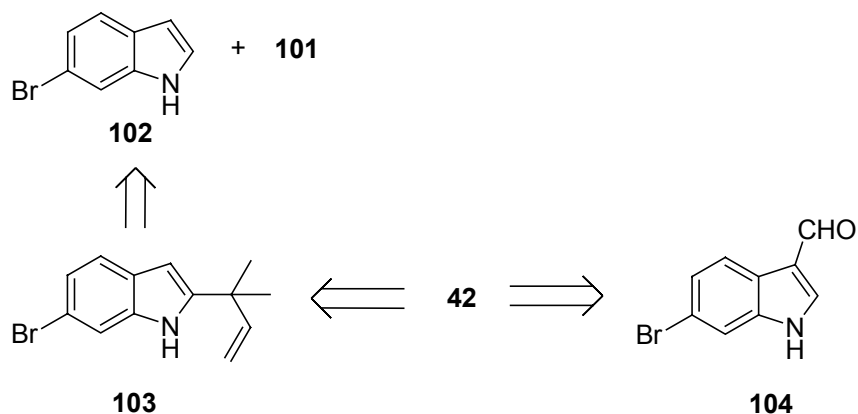
Zunächst sollte eine stufenarme Synthese des debromierten Naturstoffanalogons Deformylflustrabromin (**9**) ausgehend von Tryptamin (**98**) entwickelt werden. Eine abschließende regioselektive Bromierung würde die Synthese vervollständigen, sollte dies nicht möglich sein, müsste ein bromiertes Tryptamin-Derivat aufbauend synthetisiert werden, um abschließend die inverse Prenylierung am Indol-C2 durchzuführen. Die Synthesestrategie sollte es zusätzlich erlauben, auch weitere Naturstoffanaloga, wie Flustrabromin (**40**) und **41** zugänglich zu machen.



Schema 13: Retrosynthetische Analyse der Naturstoffe Flustrabromin (**40**), Deformylflustrabromin (**9**) und **41**

Zur Darstellung der Verbindung **42** scheinen zwei Synthesestrategien vernünftig zu sein (Schema 14):

- Inverse Prenylierung von 6-Bromindol (**102**) zum Intermediat **103** mit anschließender Formylierung, oder
- Formylierung an 6-Bromindol (**102**) mit anschließender inverser Prenylierung.



Schema 14: Retrosynthetische Analyse des Naturstoffes **42**

Im einzelnen wurden folgende Ziele definiert:

- Synthese von 2-Aminoimidazol (**105**) und Untersuchung von nukleophilem Angriff an diesem System
- Aufbauende Synthese von invers prenyliertem Imidazol **97**
- Prenylierungsstudie verschiedener Indol-Derivate
- Stufenarme Synthese der debromierten Analoga von Flustrabromin (**40**), Deformylflustrabromin (**9**) und **41**
- Regioselektive Bromierung am C6 des Indol-Rings
- Totalsynthese der Naturstoffe Flustrabromin (**40**) und Deformylflustrabromin (**9**), sowie der Naturstoffe **41** und **42**

2 Synthese von invers prenyliertem Imidazol

Invers prenyliertes Imidazol kommt als Struktureinheit in vielen marinen Naturstoffen vor.^[34, 35, 37, 75] Allerdings ist die direkte Einführung der inversen Prenylgruppe bis heute nicht gelungen. Als leistungsfähigster Zugang zu 4(5)-(1,1-Dimethylallyl)-imidazolen gilt derzeit die aufbauende Synthese, die Hayashi et al. zur Totalsynthese der Pilzinhaltsstoffe Phenylahistin und Aurantiamin nutzten.^[40]

Aus früheren Arbeiten von Lindel et al., die sich mit Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden beschäftigten,^[76, 77] ist bekannt, dass die Einführung von 2-Amino-Substituenten die Nucleophilie der 4(5)-Position von Imidazol stark erhöht. Daher ist es denkbar, dass eine inverse Prenylierung des Imidazol-Derivates durch die Umsetzung von 2-Aminoimidazol **105** mit *N*-Chlorsuccinimid und anschließender Zugabe von Prenyl-9-BBN **101**,^[78] erhalten werden könnte.

2.1 Synthese von 2-Aminoimidazol

Der Umgang mit der Guanidingruppe ist durch ihre starke Basizität und Polarität erschwert. Zum Aufbau einer solchen Gruppe aus Aminen werden elektrophile Amidinderivate eingesetzt. In Abb. 16 sind einige Verbindungen gezeigt, die Anwendung als Guanidinylierungsreagenzien finden, wie beispielsweise das Cyanamid (**106**),^[79] der *N*-Boc-Thioharnstoff in Verbindung mit Mukaiyama's Reagenz (**107**)^[80] oder Pyrazolcarboxamidin (**108**).^[79]

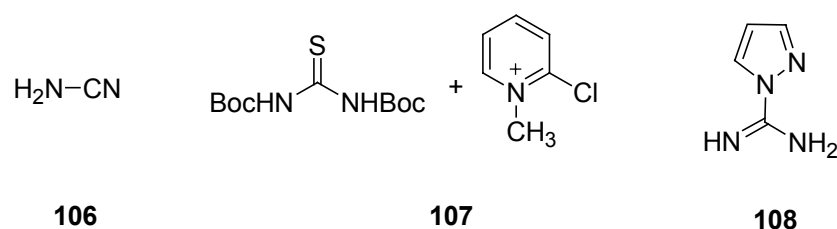
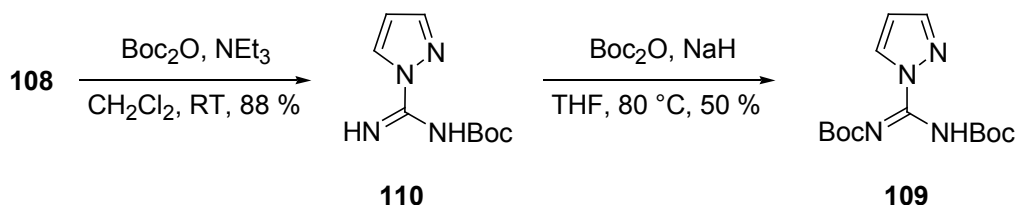


Abbildung 16: Guanidinylierungsreagenzien

1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin (**108**) konnte nach einer Vorschrift von Bernatowicz et al. in das zweifach geschützte Derivat **109** überführt werden.^[81] Die erste Boc-Schutzgruppe wurde unter Standardbedingungen mit Boc₂O und Triethylamin

eingeführt, die Einführung der zweiten Boc-Schutzgruppe gelang nur unter Verwendung der stärkeren Base NaH und bei erhöhter Temperatur (Schema 15). Das zweifach Boc-geschützte 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin **109** ist ein stärkeres Guanidinylierungsmittel als die ungeschützte Ausgangsverbindung **108**.^[81]

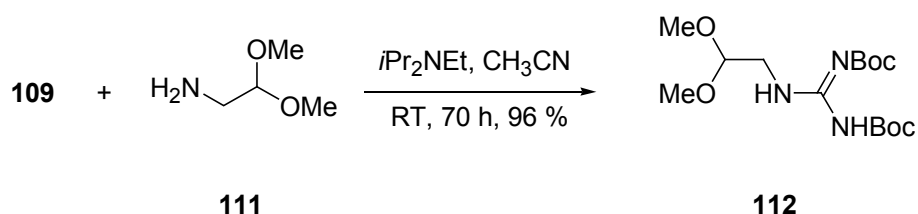


Schema 15: Darstellung von 1-*H*-Pyrazol-1-[*N,N'*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)]-carboxamidin

Aufgrund der leichten Abspaltbarkeit der Boc-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen, wurde das Guanidinylierungsreagenz **109** ausgewählt. Zudem entstehen bei der Abspaltung der Schutzgruppen lediglich die gasförmigen Nebenprodukte Isobuten und CO₂.

Die Einführung der Guanidinfunktion in **111** gelang durch Umsetzung des Guanidinylierungsmittels **109** mit Aminoacetaldehyd-dimethylacetal **111**.^[82] Die lange Reaktionszeit von 70 h bei 22 °C führte zu fast vollständigem Umsatz. Das Produkt **112** konnte in einer Ausbeute von 96 % isoliert werden.

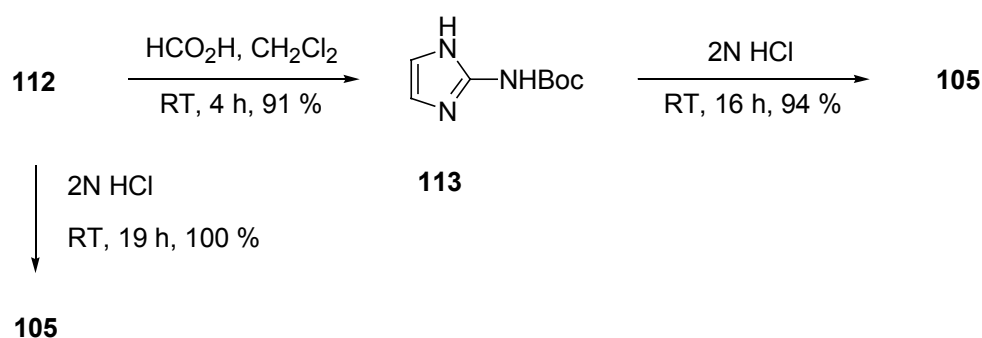
Die Guanidinfunktion konnte im ¹H-NMR-Spektrum durch die neu hinzugekommenen NH-Signale bei 11.46 ppm und 8.48 ppm identifiziert werden. Im ¹³C-NMR-Spektrum war das Guanidin-C-Atom anhand seiner chemischen Verschiebung bei 153.0 ppm zu erkennen.



Schema 16: Einführung der Guanidinfunktion

Um nun den nächsten Schritt, die Zyklisierung einzuleiten, mussten die Boc-Gruppen abgespalten werden. Friedel et al. beobachteten, dass unter Standardbe-

dingungen^[83, 84] (TFA in CH₂Cl₂) die Abspaltung mit anschließender Zyklisierung erst nach Erwärmen gelingt. Wird die Entschützung in Ameisensäure bei 22 °C durchgeführt, bildet sich nur das einfach Boc-geschützte 2-Aminoimidazol-Derivat **113**. Erst bei längeren Reaktionszeiten wird der Verlust der zweiten Boc-Schutzgruppe beobachtet. Das Abspalten beider Boc-Schutzgruppen mit anschließender Zyklisierung gelingt durch Umsetzung mit 2 N HCl. Nach 19 h Rührens bei 22 °C wurde das gewünschte, komplett entschützte 2-Aminoimidazol (**105**) in quantitativer Ausbeute erhalten.^[85]



Schema 17: Zyklisierung von **112** zu den 2-Aminoimidazolen **105** und **113**

Auf das Vorliegen des aromatisierten Zyklisierungsproduktes konnte anhand der chemischen Verschiebung des C-2-Atoms (143.9 ppm), sowie des 4-H-Protons, dessen chemische Verschiebung im aromatischen Bereich zu finden ist (6.65 ppm), geschlossen werden.

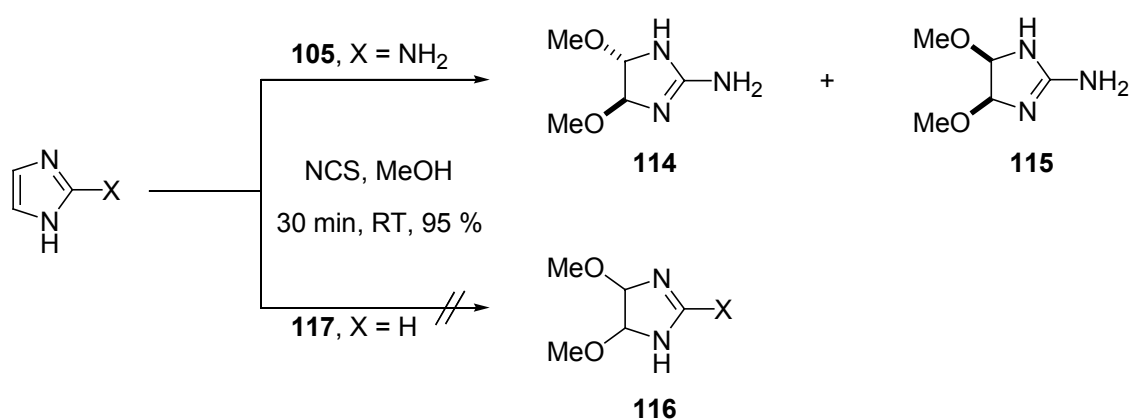
2.1.1 Nukleophiler Angriff an 2-Aminoimidazol

Als Modellreaktion wurde zunächst der nukleophile Angriff von MeOH an 2-Aminoimidazol (**105**) durchgeführt. Anschließend wurde MeOH durch das Nukleophil Prenyl-9-BBN (**101**)^[78] ersetzt.

2.1.1.1 Nukleophiler Angriff von Methanol

Wie von Horne et al. beschrieben,^[86] wurde 2-Aminoimidazol (**105**) in MeOH gelöst, mit NCS versetzt und bei 22 °C 30 min gerührt. Erwartungsgemäß konnte das *trans*-Dimethoxyaddukt **114** in guten Ausbeute isoliert werden. Auch Spuren des *cis*-Adduktes konnten im ¹H-NMR identifiziert werden. Die Stereochemie wurde aufgrund von Literaturdatenvergleich bestimmt.^[86, 87] Das 4(5)-Imidazolin Proton des *trans*-Isomeren zeigt eine chemische Verschiebung von 8.40 ppm.

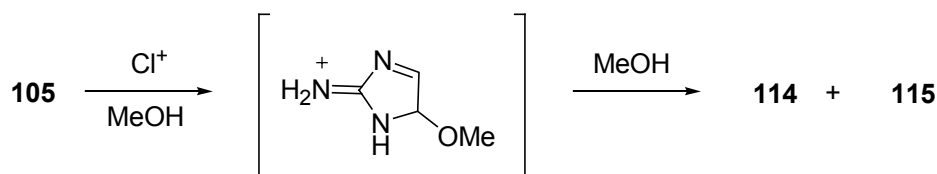
Die Umsetzung des weniger elektronenreichen Systems Imidazol (**117**) unter Horne-Bedingungen^[86] mit NCS in Methanol, führte lediglich zur Re-isolierung des Eduktes.



Schema 18: Nukleophiler Angriff von MeOH an 2-Aminoimidazol (**105**)^[86] und an Imidazol (**117**)

Offenbar muss der Elektronenreichtum des Imidazol-Systems durch die Amino-Gruppe erhöht werden, damit ein Cl⁺-Angriff überhaupt stattfindet.

Mechanistisch verläuft die Reaktion zunächst über eine Oxidation von 2-Aminoimidazol (**105**) durch NCS. Der nukleophile Methanolat-Angriff kann anschließend erfolgen.^[86]

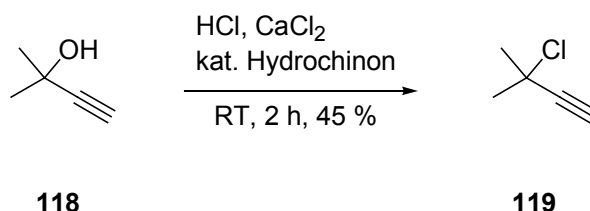


Schema 19: Mechanistische Betrachtung des Methanolat-Angriffs an 2-Aminoimidazol **105**^[86]

2.1.1.2 Nukleophiler Angriff von Prenylboran

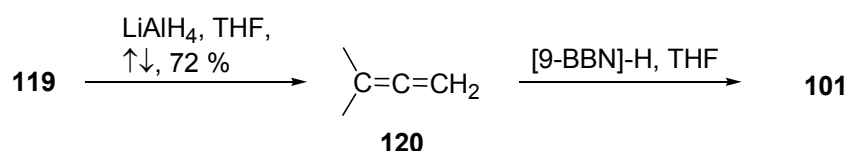
Nach erfolgreicher Durchführung der Modellreaktion, dem nukleophilen Angriff von MeOH an 2-Aminoimidazol (**105**), wurde Prenylboran **101** als weiteres Nukleophil eingesetzt.

Ausgehend von 1,1-Dimethylpropargylalkohol (**118**) wurde in drei Schritten das nukleophile Prenylboran **101** hergestellt. Die Umsetzung des Alkohols **118** zum Chlorid **119** erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Mayr et al.^[88] mit HCl und CaCl₂ in Gegenwart von katalytischen Mengen Hydrochinon, um etwaige Oxidationsprodukte abzufangen. Das Chlorid **119** wurde in einer Ausbeute von 45 % isoliert.



Schema 20: Synthese des Dimethylpropargylchlorids (**119**)^[88]

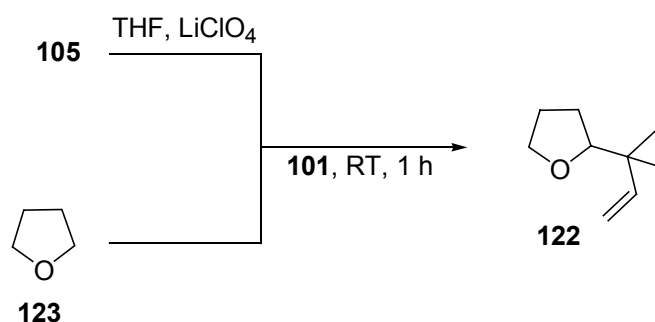
Die Überführung des Chlorids **119** in das Allen **120** nach einer Vorschrift von Sheehan et al.^[89] mittels Zn und Cu in Ethanol gelang allerdings nicht. Erst die reduktiven Bedingungen mit LiAlH₄ in THF führten zum Erfolg. Das Allen **120** konnte in einer Ausbeute von 70 % isoliert werden.^[90] Die nachfolgende Hydroborierung des Allens **120** mit [9-BBN]-H (**121**) in THF ergab das 3,3-Dimethylallyl-[9-BBN] (**101**),^[78] das im Folgenden als Prenylboran bezeichnet wird. Prenylboran **101** konnte ohne weitere Reinigungsschritte in nachfolgenden Reaktionen eingesetzt werden.



Schema 21: Darstellung von Prenylboran **101**^[78, 90]

Um zu untersuchen, ob Prenylboran **101** bei der Umsetzung mit 2-Aminoimidazol (**105**) nukleophil angreifen würde, wurde zunächst das Amin **105** in einem Gemisch

aus THF und LiClO₄ gelöst. Der Zusatz des LiClO₄-Salzes war nötig, um die Polarität des Lösungsmittels THF zu erhöhen und so die Löslichkeit des Eduktes **105** zu gewährleisten. Nach Zugabe von NCS und Prenylboran **101** wurde bei 22 °C eine Stunde gerührt. Nach Aufarbeitung und anschließender Reinigung des Reaktionsgemisches konnte das Produkt **122** isoliert und charakterisiert werden. Unter diesen Bedingungen reagierte 2-Aminoimidazol (**105**) nicht zum entsprechenden invers prenylierten Produkt, sondern das eingesetzte Lösungsmittel wurde invers prenyliert. Bestätigt wurde diese Vermutung durch die alleinige Umsetzung des Lösungsmittels THF mit NCS und Prenylboran. Die Reaktion lieferte nach chromatographischer Reinigung das Produkt **122** in einer Ausbeute von 88 % bezogen auf NCS.

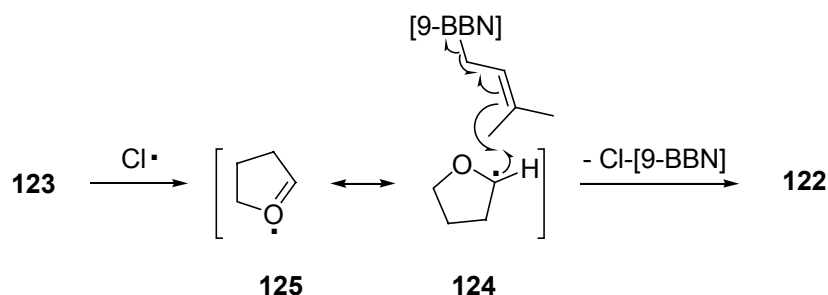


Schema 22: Angriff von Prenylboran **101** an Tetrahydrofuran

Bei der Verbindung **122** handelt es sich um ein in 2-Position invers prenyliertes Tetrahydrofuran (**123**). Offenbar ist bei dieser Umsetzung die Reaktivität von THF deutlich höher als die von 2-Aminoimidazol (**105**).

Bisher bekannt ist, dass derartige Systeme invers prenyliert werden können, wenn das Edukt ein in α -Position oxidiertes Furan ist.^[91-93]

Mechanistisch gesehen verläuft die Bildung des invers prenylierten Tetrahydrofurans **122** (Schema 23) vermutlich über die Zwischenstufen **124** und **125**. Radikalisches Cl[·], das aus NCS und hv entstanden sein könnte, leitet die Bildung der radikalischen Zwischenstufen **124** und **125** ein, Oxoniumradikale entstehen, der Angriff von Prenyl-[9-BBN] (**101**) kann erfolgen.^[94]



Schema 23: Vorschlag zum Mechanismus der Bildung des invers prenylierten THF **122**^[94]

Strukturaufklärung des Produktes **122**

Das niederaufgelöste CI-Massenspektrum von **122** zeigt einen Peak bei $m/z = 141$, bei dem es sich um das Molekülion $[M+H]^+$ handelt. Ein weiterer Peak bei $m/z = 123$ zeigt eine weitaus höhere Intensität als das Molekülion. Die Massendifferenz zwischen dem Molekülion und diesem Fragment beträgt 18 Einheiten und deutet auf den Verlust von H_2O hin.

Das UV-VIS-Spektrum von **122** weist keine signifikanten Banden im beobachteten Bereich auf. Das IR-Spektrum von **122** zeigt eine stark verbreiterte Bande bei 3368 cm^{-1} , welche auf eine OH-Valenzschwingung schließen lässt (H-Brücken). Weitere charakteristische Banden bei 2958 cm^{-1} und 2872 cm^{-1} deuten auf Alkylgruppen (CH-Valenzschwingung) hin.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 17) der Verbindung **122** zeigt die typischen Signale einer inversen Prenylgruppe ($\delta_{\text{H}} = 5.83, 5.07$ und 1.02 ppm). Die Signale bei 1.71 ppm und 1.30 ppm weisen Multipletts auf und sind den Protonen 3-H und 4-H zuzuordnen. Weiter erscheinen die Signale der diastereotopen 5-H Atome zum einen bei $\delta_{\text{H}} = 3.70 \text{ ppm}$ als Dublett eines Triplets mit den Kopplungskonstanten $^3J_{\text{HH}} = 5.1 \text{ Hz}$ und $^2J_{\text{HH}} = 10.6 \text{ Hz}$, zum anderen tritt das korrespondierende Signal mit den Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{HH}} = 5.1 \text{ Hz}$ bzw. $^2J_{\text{HH}} = 10.2 \text{ Hz}$ bei einer chemischen Verschiebung von $\delta_{\text{H}} = 3.62 \text{ Hz}$ auf. Das Dublett von Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von $\delta_{\text{H}} = 3.28 \text{ Hz}$ ist dem 2-H Atom zuzuordnen.

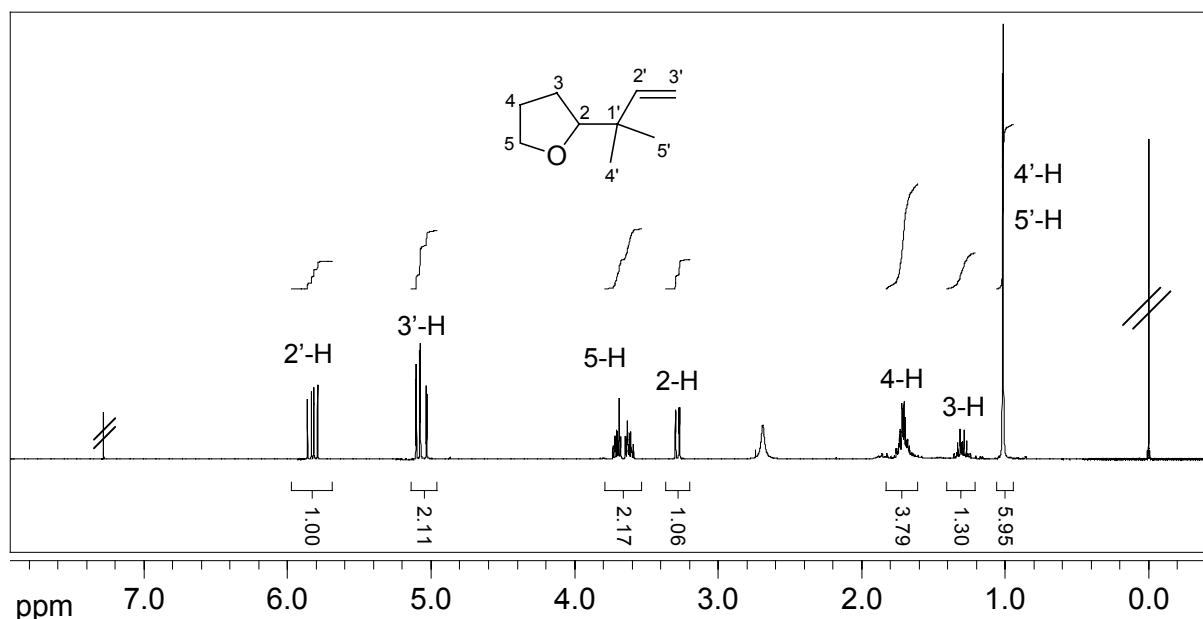


Abbildung 17: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz) der Verbindung **122**

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Abb. 18) sind 9 Kohlenstoffsignale sichtbar, die über ein DEPT-Experiment als ein quartäres Kohlenstoffatom, zwei CH- , vier $\text{CH}_2\text{-}$ und zwei $\text{CH}_3\text{-}$ Gruppen identifiziert werden können.

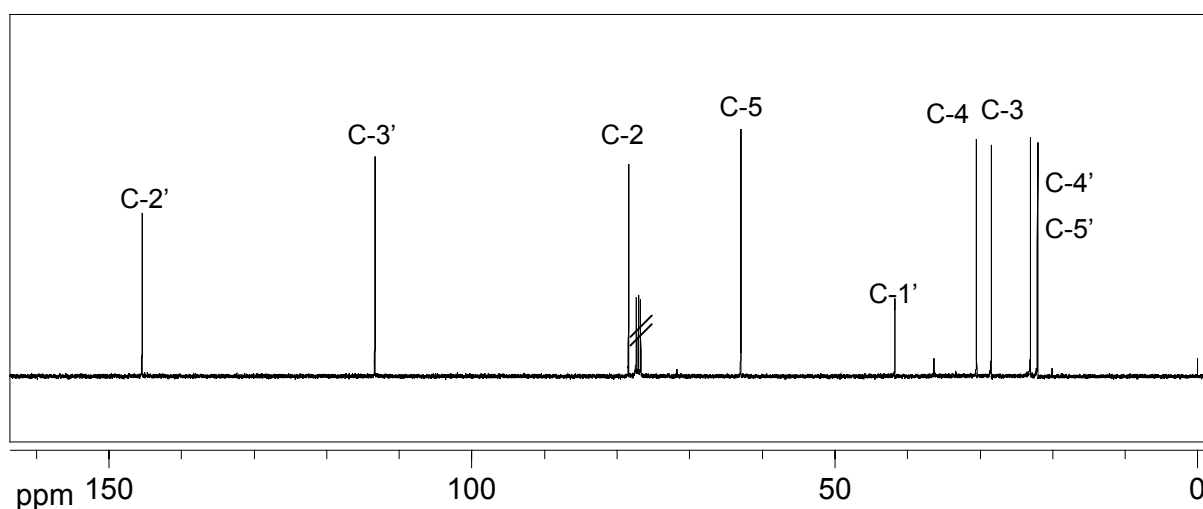
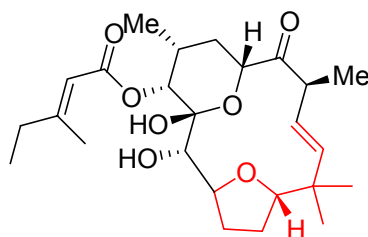


Abbildung 18: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100 MHz) der Verbindung **122**

Substituierte Tetrahydrofuran-Derivate sind wichtige, synthetische Intermediate im Hinblick auf Naturstoffsynthesen. Sie sind als Struktureinheit in interessanten Naturstoffen wiederzufinden. Beispielsweise das Diterpen Tonantzitlon (**126**). Isoliert wurde der Naturstoff von Dominguez et al aus einer Mexikanischen Pflanze

Stillingia sanguinolenta.^[95] Die Totalsynthese von Tonantzitlon (126) wurde von Kirschning et al. im Jahre 2005 vorgestellt.^[96]



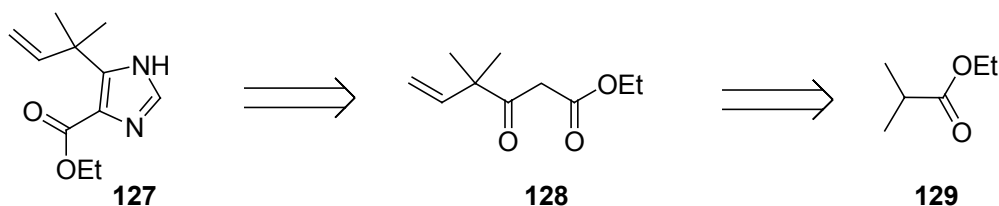
126: Tonantzitlon1

Abbildung 19: Tonantzitlon1 (126), ein Naturstoff, der die prenylierte Furan-Struktureinheit enthält

Die Wichtigkeit der invers prenylierten Furan-Struktureinheit lässt sich am Beispiel der Totalsynthese des ungewöhnlichen Naturstoffes Tonantzitlon 1 (126) aufzeigen.

2.2 Aufbauende Synthese von invers prenyliertem Imidazol

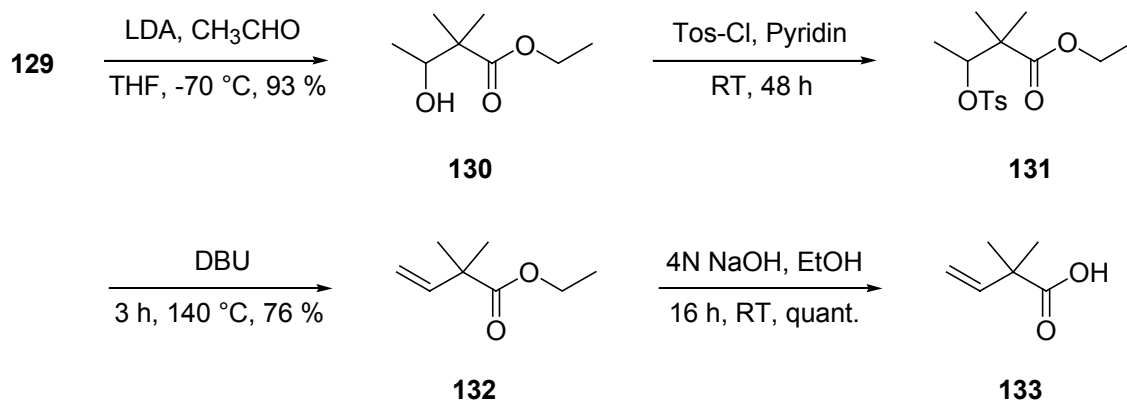
In der aufbauenden Synthese des invers prenylierten Imidazol-Derivates 127 von Hayashi et al. diente ein β -Ketoester (128) als Vorstufe.^[40] (Schema 24)



Schema 24: Retrosynthese zur Darstellung eines invers prenylierten Imidazol-Derivates (127) nach Hayashi et al.^[40]

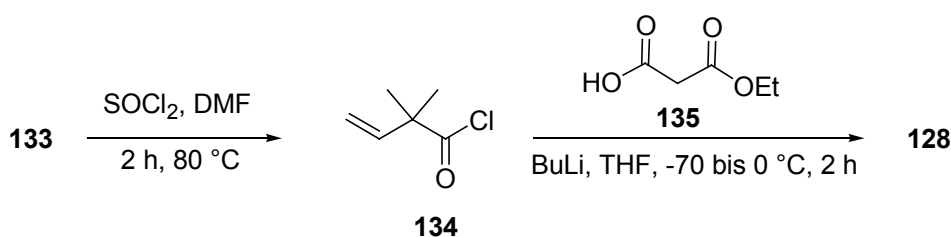
Wie in der Literatur beschrieben,^[40] wurde als Edukt der Synthese Ethylisobutyrat (129) eingesetzt. In einer Aldolkondensation mit Acetaldehyd in Gegenwart von Lithiumdiisopropylamin (LDA) bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ und THF als Lösungsmittel wurde in einer Ausbeute von 93 % die Verbindung 130 erhalten, welche anschließend mit Tos-Cl in Pyridin umgesetzt wurde. Der daraus resultierende tosylierte Alkohol 131 wurde ohne weitere Reinigungsschritte mittels DBU zum Olefin 132 umgesetzt. DBU dient

in dieser Eliminierungsreaktion sowohl als Base, als auch als Lösungsmittel. Die Ausbeute betrug 76 %. Die Verseifung des ungesättigten Esters **132** mit wässriger 4 N NaOH führte in quantitativer Ausbeute zu Verbindung **133**.



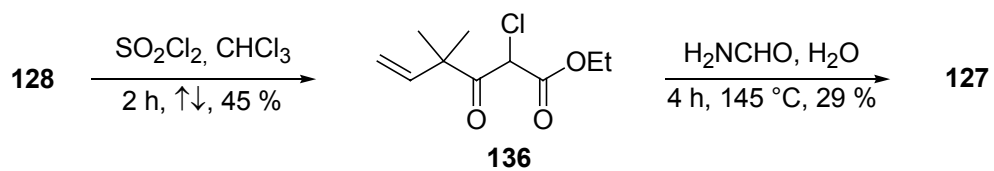
Schema 25: Umsetzung von **129** zu **133** nach Hayashi et al.^[40]

Die von Wierenga et al.^[97] erst beschriebene, effiziente Einstufen-Reaktion des β -Ketoesters **128** konnte nach einer Vorschrift von Hayashi et al.^[40] erfolgreich reproduziert werden. Zunächst wurde Verbindung **133** bei 80 °C mit SOCl_2 und DMF zum Säurechlorid **134** umgesetzt, das anschließend mit Monoethylmalonat **135** in Gegenwart von *n*-BuLi in THF als Lösungsmittel in mäßiger Ausbeute von 40 % in den β -Ketoester (**128**) überführt wurde.



Schema 26: Synthese des β -Ketoesters **128**^[40]

Nachfolgend wurde der β -Ketoester (**128**) in CHCl_3 gelöst, mit SO_2Cl_2 zum entsprechenden Chlorid **136** umgesetzt und im Anschluss unter Rückfluss mit einem Überschuss an Formamid in Gegenwart von H_2O zum 5-substituierten Imidazol-Derivat **127** in einer Ausbeute von 29 % zyklisiert.



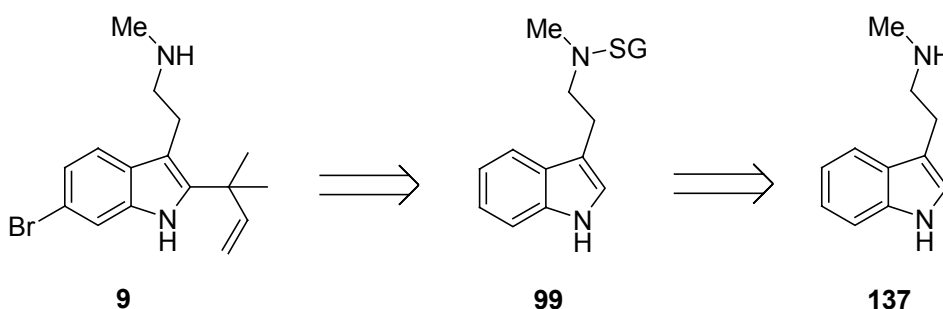
Schema 27: Zyklisierung zum 5-substituierten Imidazol-Derivat **127**

3 Totalsynthese einiger Naturstoffe aus *Flustra foliacea*

3.1 Totalsynthese der Naturstoffe Flustrabromin und Deformylflustrabromin

Für den im Arbeitskreis von Lindel isolierten und aufgeklärten Naturstoff Deformylflustrabromin (**9**)^[17, 18] wurde eine Totalsynthese geplant.

Schlüsselschritte der Synthese sind zum einen die Monomethylierung des Tryptamins (**98**), sowie die regioselektive Bromierung des Indol-Rings, zum anderen die inverse Prenylierung am Indol-C2. Aus diesen Anforderungen ergab sich folgende Synthesestrategie für Deformylflustrabromin (**9**):



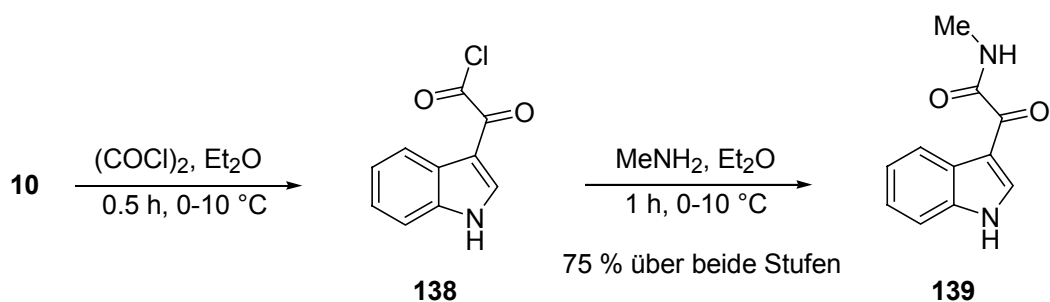
Schema 28: Geplante Retrosynthese des Naturstoffes **9**

3.1.1 Darstellung von *N*-Methyltryptamin

Die Mono-*N*-Methylgruppe wird bereits früh eingeführt, da in späteren Schritten der Stickstoff in der Seitenkette voll geschützt sein muss. Die Methyl-Gruppe übernimmt dabei einen Teil der Schutzgruppenfunktion.

1954 entwickelten Speeter und Anthony eine Synthese zur Darstellung von 3-Indolglyoxylchlorid **138**.^[98] Sie fanden, dass die Umsetzung von unterschiedlichen Indolderivaten mit Oxalylchlorid und bei Bedarf eine anschließende Reduktion mit LiAlH₄ einen äußerst attraktiven und schnellen Zugang zu einer Vielzahl von 3-Indolglyoxylsäure- bzw. Tryptaminderivaten darstellte.^[98] Wie von Benington et al. beschrieben,^[99] wurde Indol (**10**) zunächst mit Oxalylchlorid umgesetzt. Das erhaltene 3-Indolglyoxylchlorid **138** wurde isoliert, allerdings nicht charakterisiert,

sondern sofort mit einer 40 proz. wässrigen Methylamin-Lösung weiter umgesetzt, um zum stabileren 3-Indolglyoxalamid **139** in einer Ausbeute von 75 % zu gelangen.



Schema 29: Synthese des Amids **139** ausgehend von Indol (**10**)^[99]

Durch Umkristallisation des Amids **139** aus Ethanol konnten geeignete Einkristalle für eine Kristallstrukturanalyse erhalten werden.

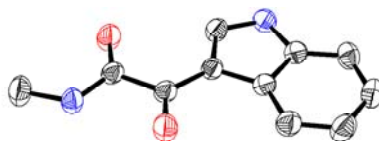
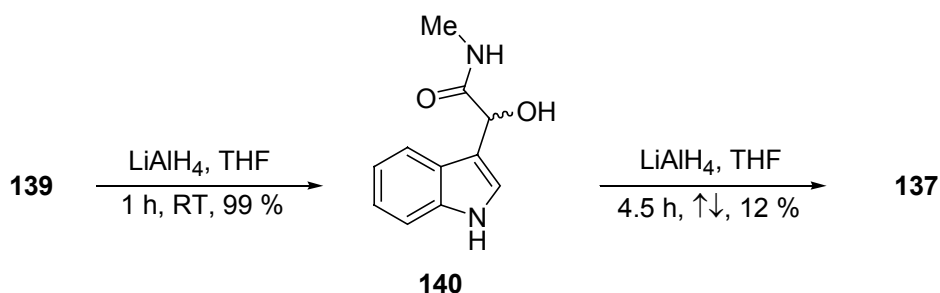


Abbildung 20: ORTEP-Plot des Amids **139**

Die anschließende Reduktion des Amids **139**^[99] mit einem Überschuss an LiAlH_4 bei 22 °C in THF sollte zum Amin **137** führen. Die DC-Kontrolle zeigte bereits nach wenigen Minuten vollständigen Umsatz an. Allerdings wurde lediglich der Alkohol **140** gebildet. Auch unter Rückfluss-Bedingungen konnte nur das α -Hydroxyamid **140** in guten Ausbeuten isoliert werden. Bei einer erneuten Umsetzung des Alkohols **140** mit einem Überschuss an LiAlH_4 in THF bildete sich nach vier Stunden unter Rückfluss das Amin **137**. Die Ausbeute betrug jedoch nur 12 %.

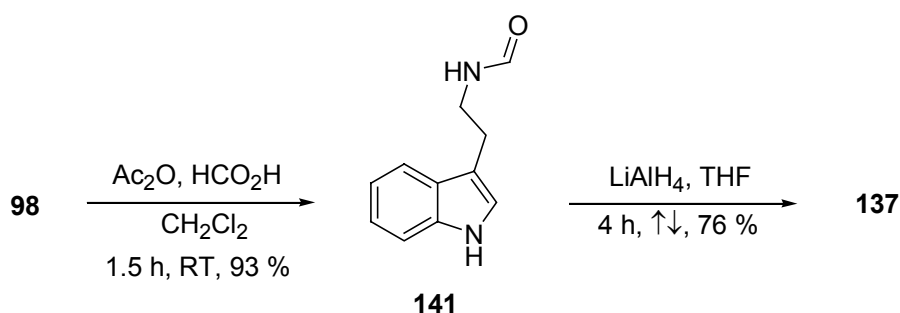


Schema 30: Synthese des Amins **137**

Der Versuch, andere Reduktionsmittel wie beispielsweise BH_3SMe_2 ,^[100] LiBH_4 , DiBAL-H , NaBH_4 ^[101] oder $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ ^[102, 103] einzusetzen, führte zu einer großen Anzahl unerwünschter Produkte.

Der Zugang zu *N*-Methyltryptamin (**137**) durch Umsetzung von Indol mit Oxalylchlorid, gefolgt von einer Aminolyse mit Methylamin und einer Reduktion (LiAlH_4) kann nicht empfohlen werden, da die Reduktion nur das α -Hydroxyamid **140** liefert. Erst in einer zweiten Reduktion mit LiAlH_4 wird das voll-reduzierte Amin **137** erhalten, allerdings in schlechten Ausbeuten.

Als Alternative zu Indol (**10**) als Edukt wurde auch Tryptamin (**98**) zur Darstellung von *N*-Methyltryptamin (**137**) eingesetzt. Hierfür wurden zunächst in Anlehnung an eine Vorschrift von Bosch et al.^[104] Ac_2O und HCO_2H bei 60°C eine Stunde lang gerührt. Anschließend wurde Tryptamin (**98**), gelöst in CH_2Cl_2 zugegeben und bei 22°C 1.5 h gerührt. *N*-Formyltryptamin (**141**) wurde dabei in einer Ausbeute von 93 % erhalten. Eine anschließende Reduktion mit LiAlH_4 in THF ^[105] führte nach säulenchromatographischer Reinigung zum *N*-Methyltryptamin (**137**) in einer Ausbeute von 76 %.



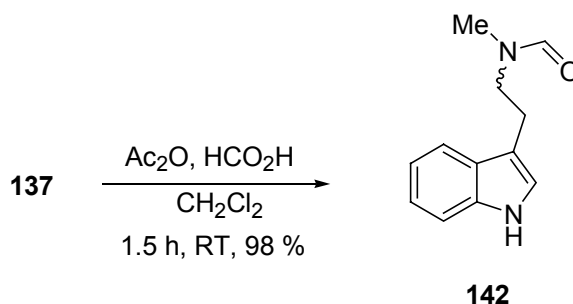
Schema 31: Darstellung von *N*-Methyltryptamin **137**^[104, 105]

Die Umsetzung von Tryptamin (**98**) zu *N*-Methyltryptamin (**137**) verlief über zwei Stufen in einer Ausbeute von 71 %.

3.1.2 Schutzgruppenstrategie

Um einen störungsfreien Ablauf der nachfolgenden Reaktionen zu gewährleisten, muss der Stickstoff in der Seitenkette des Tryptamins (**98**) voll geschützt sein.^[38, 39] Die eingeführte Methylgruppe fungierte dabei als Schutzgruppe. Weiterhin entschieden wir uns für das formylierte Edukt **142**, da Flustrabromin (**40**) ebenfalls ein Naturstoff ist.

Die Einführung der Formylgruppe erfolgte, wie bereits in Kapitel 3.1.1, in Anlehnung an die Vorschrift von Bosch et al.^[104] mittels des gemischten Anhydrids aus Ac₂O und HCO₂H. Die Umsetzung von *N*-Methyltryptamin (**137**) bei 22 °C binnen 1.5 h in CH₂Cl₂ führte in einer Ausbeute von 98 % zu beiden Rotamere des *N*-Methyl-*N*-formyl-tryptamins (**142**).



Schema 32: Darstellung des voll geschützten Tryptamins **142**

Die Verdoppelung aller Signale im ¹H-NMR-Spektrum weist auf das Entstehen beider möglichen Rotamere hin.

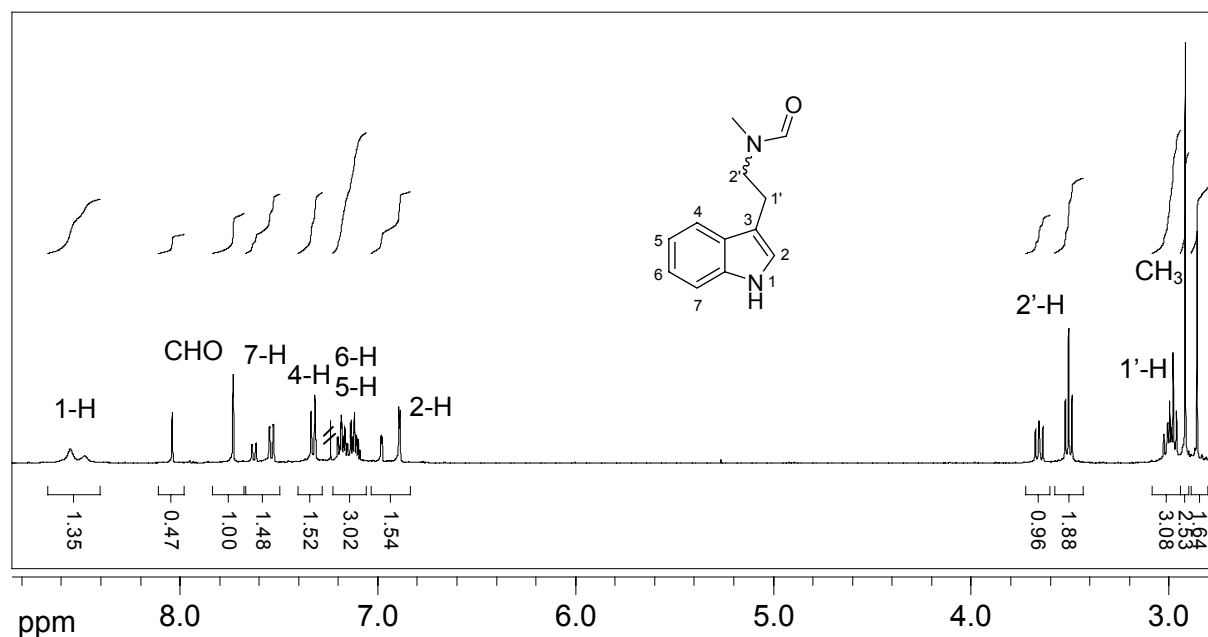


Abbildung 21: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **142**

Der Baustein **142** ermöglicht die inverse Prenylierung am Indol-C2 als nächstes Etappenziel.

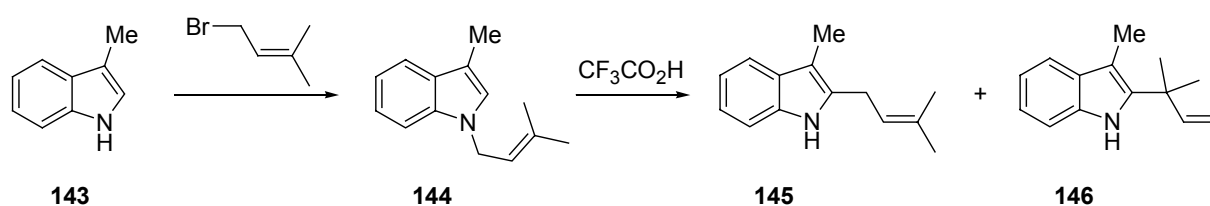
3.1.3 Prenylierungsreaktionen am Indol-Ring

Entscheidend für die Synthese der Flustridae-Indolalkaloide ist die direkte oder inverse Prenylierung in 2-Position des Heterocyclus Indol. Die Einführung von Prenylgruppen kann entweder als Elektrophil oder als Nukleophil erfolgen.

3.1.3.1 Einführung von Prenylgruppen als Elektrophil

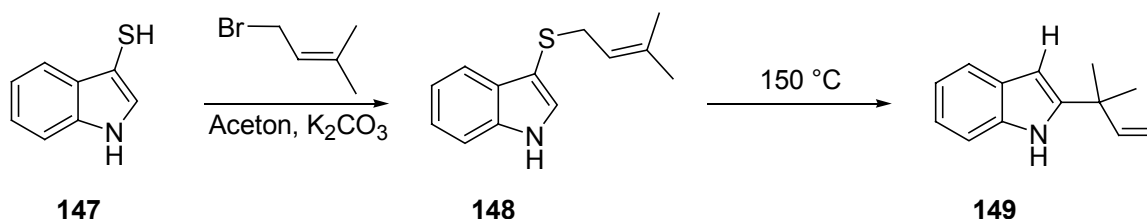
Frühere Vorschläge zum Mechanismus der Einführung von Prenylgruppen in die 2-Position am Indol gingen davon aus, dass in der Natur entweder ein $\text{S}_{\text{N}}2'$ Angriff der $\gamma\gamma$ -Dimethylallyl-Gruppe an der 2-Position des Indols stattfindet^[106, 107] oder ein direkter Angriff in 3- oder 1-Position mit anschließender Umlagerung in die 2-Position erfolgt.^[106, 107] Allerdings wurden nach Modellstudien die Möglichkeiten eines direkten Angriffs in 3-Position,^[106] sowie eines Angriffs an 2-Position des Indols ausgeschlossen.^[108] Die dritte Möglichkeit, der elektrophile Angriff von $\gamma\gamma$ -Dimethylallyl am Indol-N mit anschließender säurekatalysierter 1,2-Umlagerung in die 2-Position

ist seit längerem bekannt. 1970 beobachteten Casnati et al.^[109] zum ersten Mal am Beispiel des 3-Methylindol-Derivats **144** eine säurekatalysierte Umlagerung der isoprenoiden Seitenkette von der 1- in die 2-Position am Indol-Ring. Sie setzten dazu 3-Methylindol (**143**) elektrophil mit 3,3-Dimethylallylbromid zu **144** um. Das erhaltene Produkt **144** wurde bei verschiedenen Temperaturen mit $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ gerührt. Dabei erhielten Casnati et al. die Produkte **145** und **146** in unterschiedlichen Regioselektivitäten, vorwiegend aber das direkt prenylierte Produkt **145**.^[110-113]



Schema 33: Säurekatalysierte Umlagerungsreaktion nach Casnati et al.^[109]

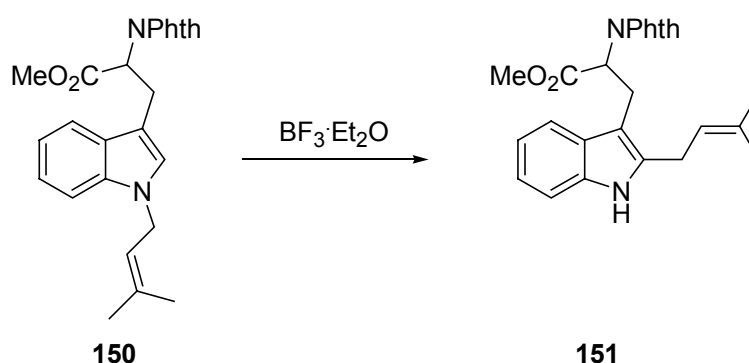
Später berichteten Plieninger et al.^[114] über Thio-Claisen-Umlagerungen in der Indolreihe. Die Arbeitsgruppe untersuchte, ob eine derartige Umlagerung, die bereits Bycroft und Landon^[115] in der Indol-Reihe schon erfolgreich durchgeführt hatten, zur Einführung von 1,1-Dimethylallyl-Seitenketten herangezogen werden kann. Bei der Umsetzung von 3-Mercaptoindol (**147**) mit 3,3-Dimethylallylbromid in Aceton/Kaliumcarbonat konnten Plieninger et al. das Produkt **148** isolieren, das beim Erhitzen auf $150\text{ }^\circ\text{C}$ i. Vak. zu **149** umlagerte. Dabei wurden auch Nebenprodukte beobachtet. Eine Umlagerung zum direkt prenylierten Produkt in 2-Position beobachteten sie allerdings nicht.^[114]



Schema 34: Einführung der 1,1-Dimethylseitenkette durch Thio-Claisen-Umlagerung^[114]

Die Arbeitsgruppe um Prabhakar berichtete im Jahre 2000 über eine Umlagerung von Phthaloyl-geschütztem Tryptophanmethylester.^[116] Die Lewis-Säure $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$

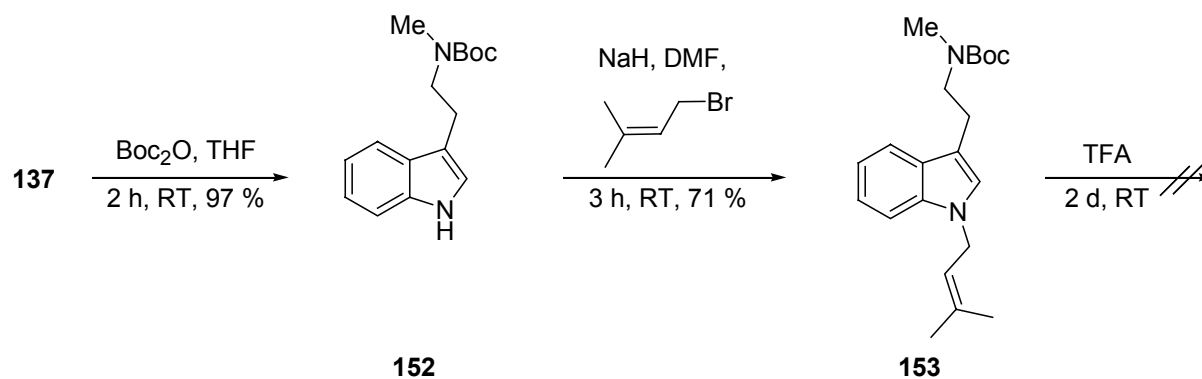
katalysierte regioselektiv die Umlagerungsreaktion von *N*-prenyliertem, Phthaloylgeschütztem Tryptophanmethylester **150** zu Verbindung **151**.^[116]



Schema 35: Regioselektive Umlagerungsreaktion von **150** zu **151**^[116]

Es stellte sich die Frage, ob eine Umlagerungsreaktion von *N*-Prenyl, Boc-geschütztem *N*-Methyltryptamin (**137**) unter sauren Bedingungen mit TFA^[108, 113] ebenfalls zu den entsprechenden Umlagerungsprodukten führen würden.

Ausgehend von *N*-Methyltryptamin (**137**) wurde zunächst nach einer Standardvorschrift von Danishefsky et al.^[38] die Boc-Schutzgruppe in einer Ausbeute von 97 % eingeführt. Die anschließende direkte Prenylierung am Indol-*N* wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Sanz-Cervera et al.^[65, 117] durchgeführt, bei der das Edukt **152** in DMF mit NaH und Prenylbromid umgesetzt wurde. Nach drei Stunden Rühren bei 22 °C konnte Produkt **153** in einer Ausbeute von 71 % erhalten werden. Allerdings führte die anschließende Umsetzung von Verbindung **153** mit TFA nicht zu den gewünschten Umlagerungsprodukten wie von Casnati et al. beschrieben.^[108, 113]



Schema 36: Umlagerungsversuch von **153** nach Casnati et al.^[108, 113]

3.1.3.2 Einführung von Prenylgruppen als Nukleophil

Die leistungsfähigste Methode zur Synthese von 2,3-disubstituierten Indol-Derivaten ist die nukleophile Einführung von Prenylgruppen in die 2-Position nach Danishefsky et al.,^[38, 39] welche auch in der Totalsynthese der Naturstoffe Gypsetin (**156**) und Tryprostatin B (**157**) verwendet wurde.^[38, 39] (siehe Abb. 22)

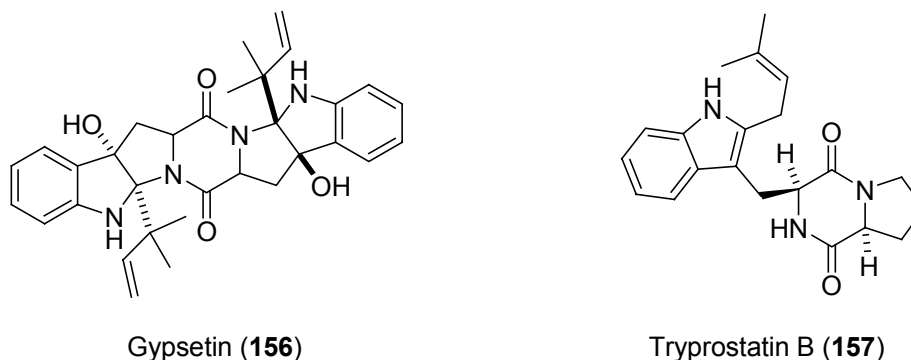


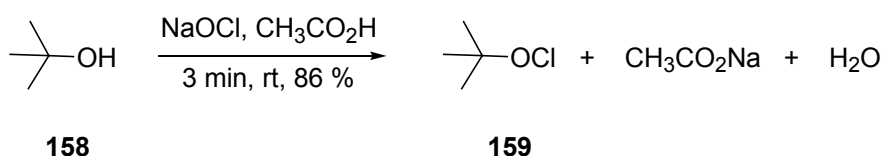
Abbildung 22: Die Naturstoffe Gypsetin (**156**) und Tryprostatin (**157**)

Beide Naturstoffe besitzen am C2 des Indol-Ringes eine Prenylgruppe. Bei Gypsetin (**156**) ist es die inverse Prenylgruppe, wohingegen das Tryprostatin (**157**) eine direkte Prenylgruppe aufweist. Im Vorfeld der Totalsynthese dieser beiden Naturstoffe wurde von Danishefsky et al.^[38, 39] der Zugang zu prenylierten Indolen entwickelt, denn bis dahin war lediglich die Einführung solcher Gruppen über die Claisen-Umlagerungsreaktion bekannt (siehe Kap.3.1.3.1).^[111, 114]

3.1.3.2.1 Direkte Prenylierung am Indol-C2

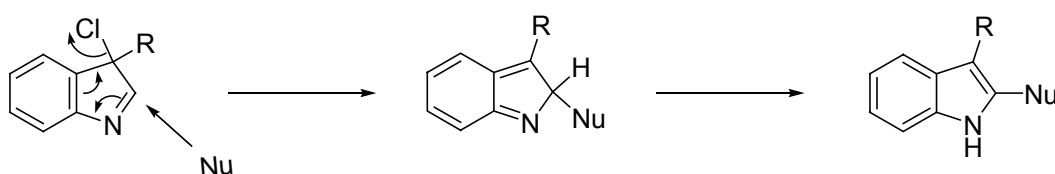
Darstellung von *tert*-BuOCl:

Wie von Mintz und Walling beschrieben^[120] wurde *tert*-Butanol mit Natriumhypochlorit in CH₃CO₂H bei 22 °C innerhalb von drei min zu *tert*-BuOCl umgesetzt. Das lichtempfindliche Produkt wurde in einer Ausbeute von 86 % erhalten.



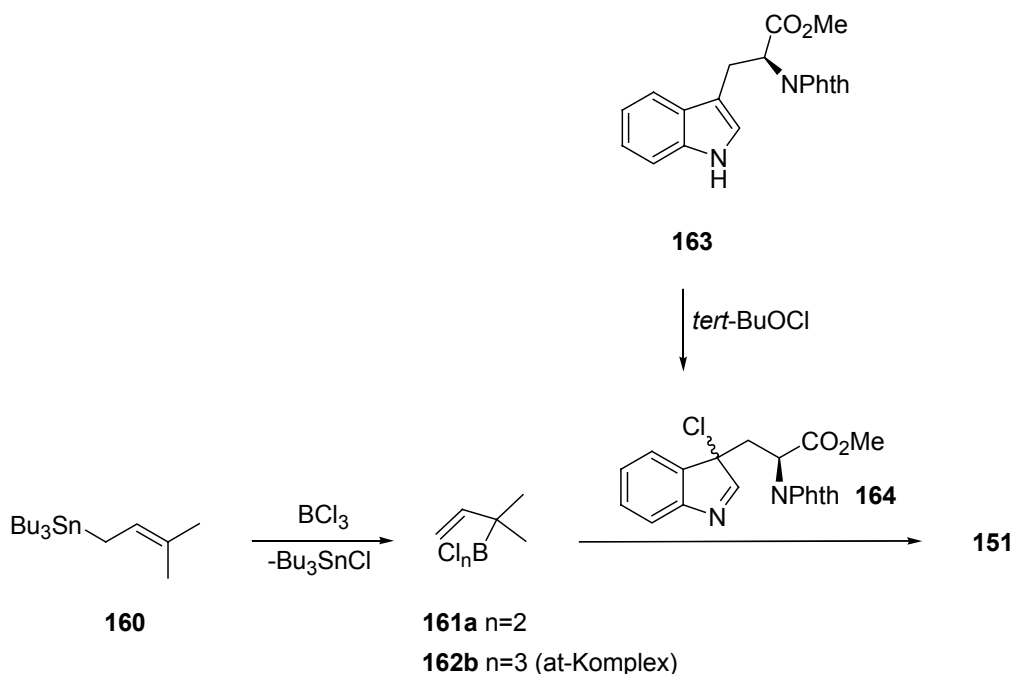
Schema 39: Darstellung von *tert*-Butylhypochlorit **159**^[120]

Die Möglichkeit, dass 2,3-disubstituierte Indole durch eine oxidative Reaktion mittels *tert*-BuOCl^[120] zu 3-Chlorindolenin umgesetzt werden können und damit eine Aktivierung von C2 erreicht werden kann, war bekannt.^[121] Danishefsky et al.^[38, 39] stellten sich aber die Frage, ob eine Funktionalisierung des C2-Atoms am Indol-Ring auch dann möglich ist, wenn C2 nicht substituiert ist.^[122]



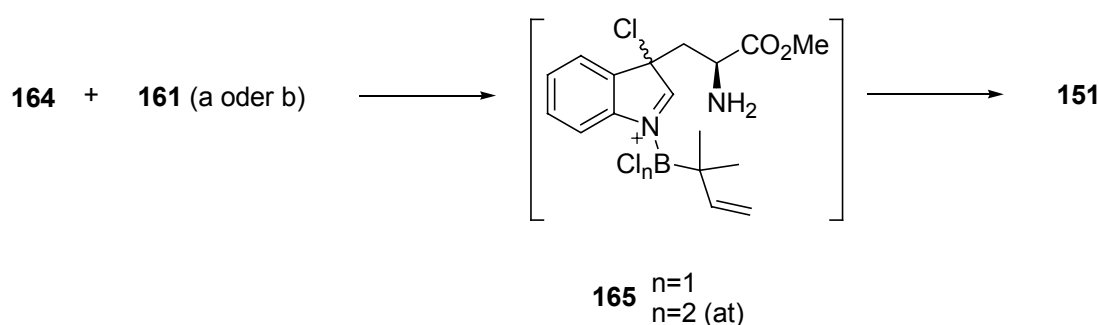
Schema 40: Protokoll zur möglichen Darstellung 2,3-disubstituierter Indole durch nukleophilen Angriff am 3-Chlorindolenin^[38]

Auf der Suche nach einem geeigneten Nukleophil ließen sich Danishefsky et al.^[38] von den Ergebnissen von Keck,^[123] Yamamoto^[124] und Denmark^[125] inspirieren. Die Darstellung kurzlebiger Allylbor-Reagenzien kann durch Umsetzung von Allylorganometall-Reagenzien wie beispielsweise **160** mit BCl₃ erzielt werden.



Schema 41: Direkte Prenylierung am Indol-C2 mittels Allylbor-Reagenzien **161**^[38]

Danishefsky et al. setzten Tri(*n*-butyl)prenylstannan **160** mit BCl_3 und dem Chlorindolenin **164** zum direkt prenylierten Indol-Derivat **151** in guten Ausbeuten um. Mechanistisch vermutete man, dass das Prenylstannan **160** mit BCl_3 ein kurzlebiges Intermediat **161a** oder **161b** bildet, das mit dem Indol **164** zu **165** reagiert (Schema 42). Eine anschließende allylische Umlagerung führt zum Produkt **151**.^[38]

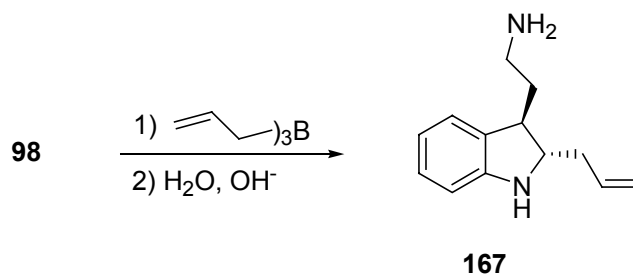


Schema 42: Mutmaßlicher Mechanismus der direkten Prenylierung^[38]

3.1.3.2.2 Inverse Prenylierung am Indol C2

Durch die Synthese der Naturstoffe Austamid, Echinulin und Neoechinulin erlangte die Einführung inverser Prenylgruppen am Indol-Ring erstmals größere Aufmerksamkeit.

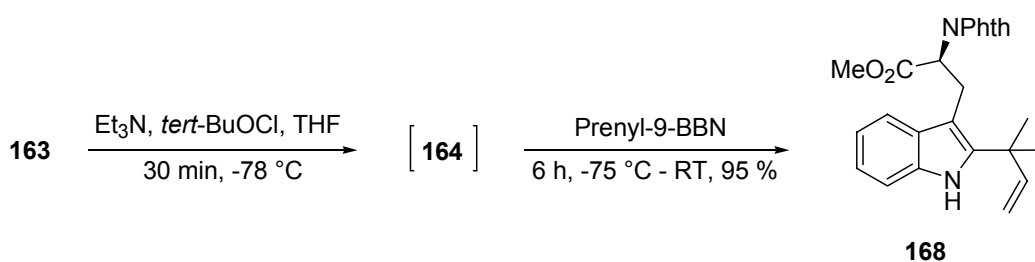
Die inverse Prenylgruppe am Indol-C2 ist reduktiv am einfachsten einzuführen. Bubnov et al.^[126] setzten ungeschütztes Tryptamin **98** mit Triallylboran (**166**) um und erhielten das entsprechende *trans*-2,3-disubstituierte Allyltryptamin **167**.



Schema 43: Reduktive Allylierung von Tryptamin^[126]

Soll allerdings die Doppelbindung erhalten bleiben, muß vorher oxidiert werden, z.B. mit *tert*-BuOCl (**159**),^[120] gefolgt von der Umsetzung der Imin-Zwischenstufe mit einem Prenylboran.^[38]

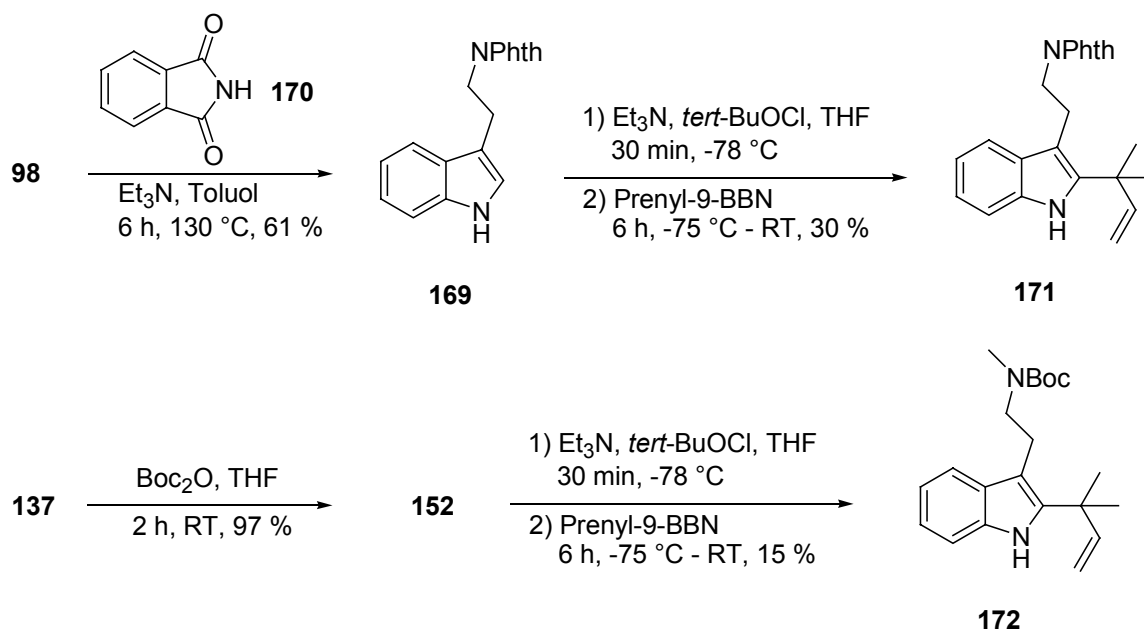
Im Rahmen der Totalsynthese von Gypsetin (**156**) setzten Danishefsky et al.^[38] entsprechend dem Protokoll in Schema 40 (Kapitel 3.1.3.2.1) *N*-Phthaloyltryptophanmethylester **163** mit *tert*-BuOCl (**159**) und Et₃N vermutlich zum instabilen 3-Chlorindolenin-Derivat **164** um. Anschließende Zugabe von frisch hergestelltem Prenyl-9-BBN (**101**)^[78] führte in einer Ausbeute von 95 % zu dem am C2 invers prenylierten Produkt **168**.



Schema 44: Umsetzung des Tryptophans **163** zu **168**^[38]

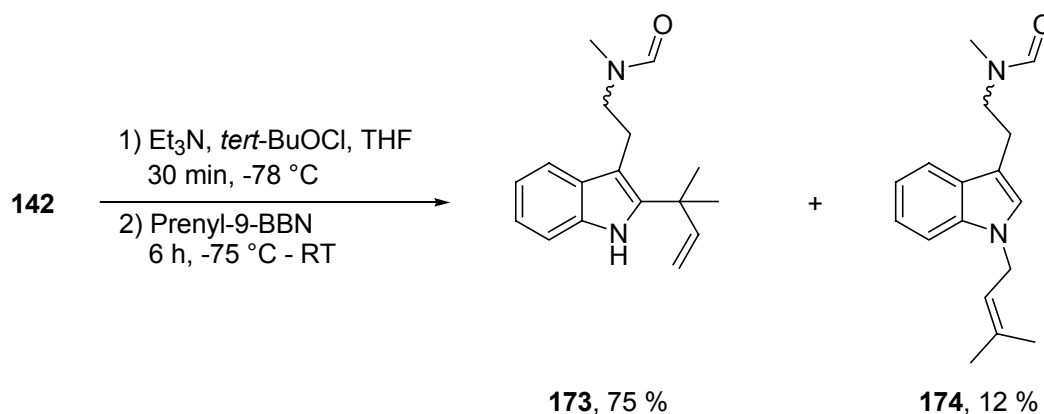
Racemisierung wurde dabei nicht beobachtet. Weitere Versuche, die inverse Prenylgruppe unter Lewis-sauren Bedingungen sowohl mit Prenyl-tri(*n*-butyl)stannan, als auch mit Prenyl-trimethylsilan einzuführen, scheiterten.

Es zeigte sich, dass im weiteren Verlauf der Synthese die Anwendung des Danishefsky-Protokolls auf verschieden geschützte Tryptamin-Derivate erfolgreich waren. Zunächst wurde in einer Modellreaktionen Phthaloyl-geschütztes Tryptamin **169**,^[127] sowie Boc-geschütztes *N*-Methyltryptamin **152**^[38] mit Et₃N, *tert*-BuOCl (**159**) und Prenyl-9-BBN (**101**)^[120] umgesetzt. Die Ausbeuten der entsprechenden invers prenylierten Produkte **171** und **172** von 30 % bzw 15 % waren hier deutlich geringer als für den entsprechenden Fall des Phthalimid-geschützten Tryptophanmethylesters (**168**).^[38] Die geringen Ausbeuten waren allerdings auf Reinigungsprobleme zurückzuführen.



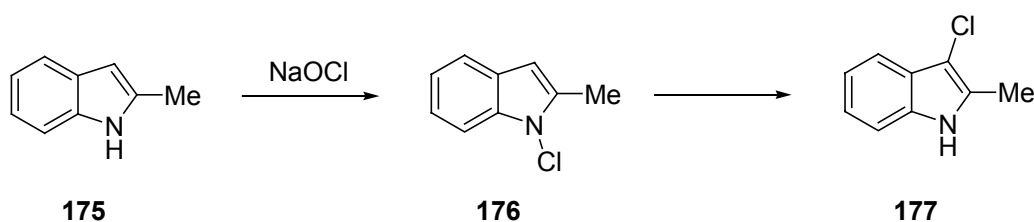
Schema 45: Prenylierungsreaktionen an unterschiedlich geschütztem Tryptamin

Beim Behandeln des Formylmethyltryptamins **142** (beide Rotamere) mit Base und *tert*-BuOCl (**159**), sowie anschließend nukleophilen Angriff des von 1,1-Dimethylpropargylalkohol (**118**) in drei Schritten erhältlichen Prenylborans **101** in der Indol-2-Position, konnte nach chromatographischer Reinigung ein Hauptprodukt **173** in einer Ausbeute von 75 % sowie ein Nebenprodukt **174** in einer Ausbeute von 12 % erhalten werden. Ebenso konnte die Bildung des invers prenylierten THFs **122** beobachtet werden, das allerdings nicht isoliert wurde.



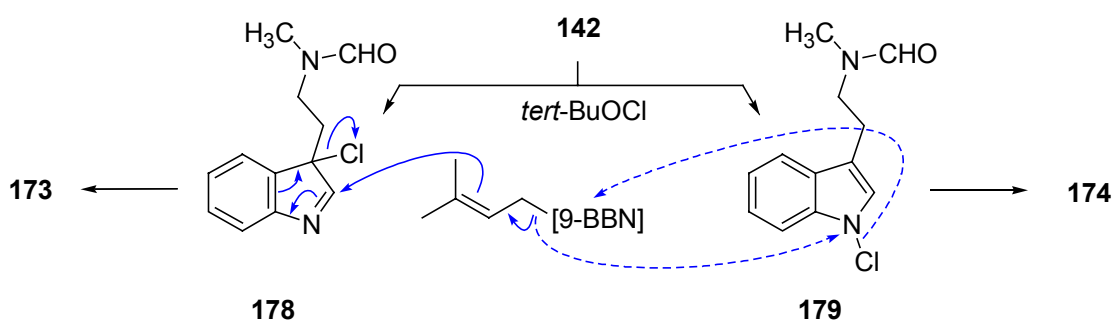
Schema 46: Synthese des invers prenylierten Tryptamin Derivats **173**

Mechanistische Studien zur inversen Prenylierung an Indolen gibt es bisher nicht. Lediglich Vermutungen, die sich auf frühere Arbeiten um die Arbeitsgruppe von De Rosa stützen,^[128-130] können an dieser Stelle gemacht werden. 1981 setzten De Rosa et al. 2-Methylindol (**175**) mit NaOCl um und erhielten 1-Chlor-2-methylindol (**176**) und 3-Chlor-2-methylindol (**177**). Bei einer höheren Konzentration von NaOCl wurden sogar dichlorierte Produkte wie 3,3-Dichlor- und *N*,3-Dichlor-Indol-Derivate beobachtet.^[129]



Schema 47: Reaktion von NaOCl mit 2-Methylindol (**175**)^[129]

Wie von Danishefsky et al. postuliert,^[38] wird mit *tert*-BuOCl und Base Formylmethyltryptamin **142** vermutlich zur reaktiven Chlorindolenin-Zwischenstufe **178** oxidiert,^[121] außerdem wäre in Anlehnung an die oben aufgeführten Ergebnisse von De Rosa et al. das Zwischenprodukt **179** denkbar. Es folgt der S_N2'- bzw. der S_N2-Angriff von Prenyl-9-BBN (**101**) an der Imin-Zwischenstufe **178** bzw. an der *N*-Chlor-Zwischenstufe **179**. Nach Tautomerisierung entstehen die Produkte **173** und **174**.



Schema 48: Mutmaßlicher Mechanismus der inversen Prenylierungsreaktion

Das IR-Spektrum der Verbindung **173** zeigt eine Bande bei 1654 cm⁻¹, was auf eine Valenzschwingung einer C=C-Doppelbindung zurückzuführen ist. Die Aryl-H Valenzschwingung dagegen ist an der Absorption bei 3053 cm⁻¹ zu erkennen und das Signal bei 3303 cm⁻¹ deutet auf das Indol -NH hin.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **173** zeigt eine Verdoppelung aller Signalsätze, was auf das Nebeneinander beider Rotamere hindeutet, die im Verhältnis 1.7:1 entstanden sind. Die typischen Signale der inversen Prenylgruppe des Hauptrotameren liegen bei $\delta = 6.13$ und 5.17 ppm. Die beiden Methylgruppen weisen eine chemische Verschiebung von $\delta = 1.53$ ppm auf.

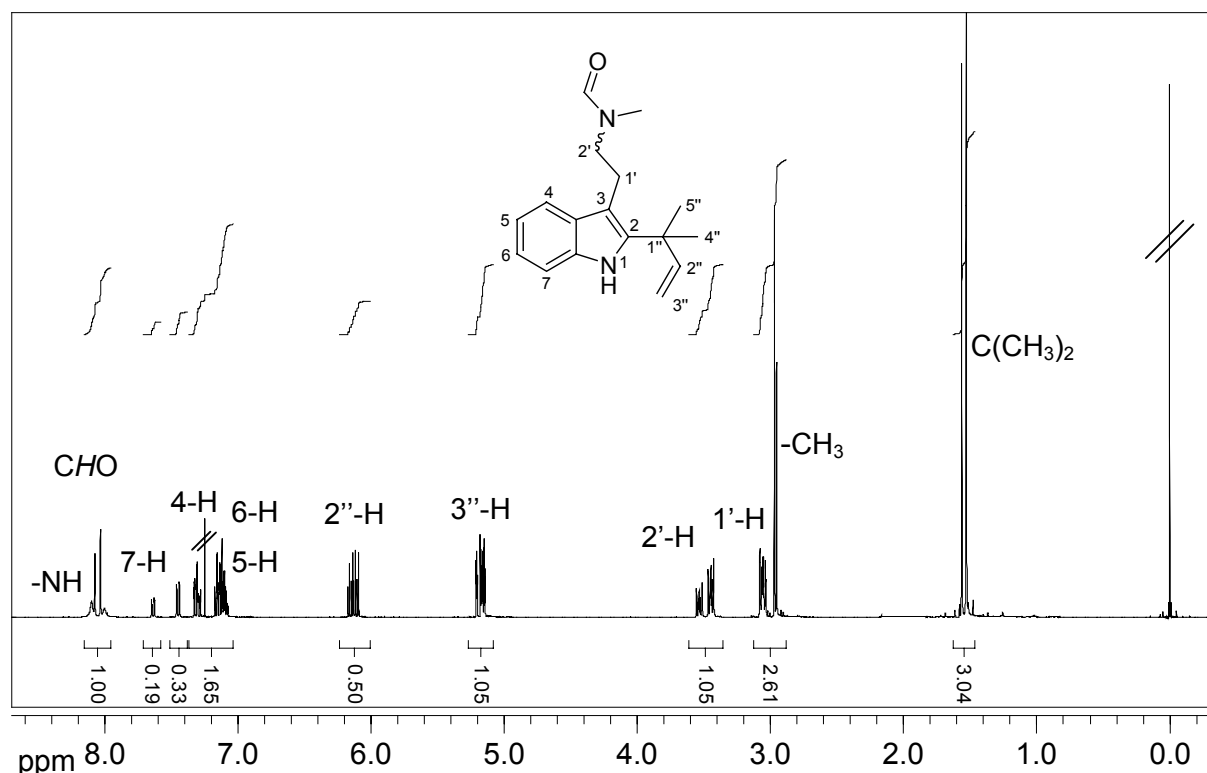


Abbildung 23: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) der Verbindung **173**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Nebenprodukts **174** ist das Fehlen des Indol-NH eindeutig zu erkennen. Auch taucht bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 6.88$ ppm ein Singulett auf, das dem 2-H-Proton zuzuordnen ist. Das Signal bei $\delta = 5.35$ ppm ist ein Septett von einem Triplett, was auf das 2''-H - Signal der direkten Prenylgruppe schließen lässt. Die Verdoppelung der Signale ist auch beim Nebenprodukt zu sehen. Die beiden möglichen Rotamere sind im Verhältnis 2:1 entstanden.

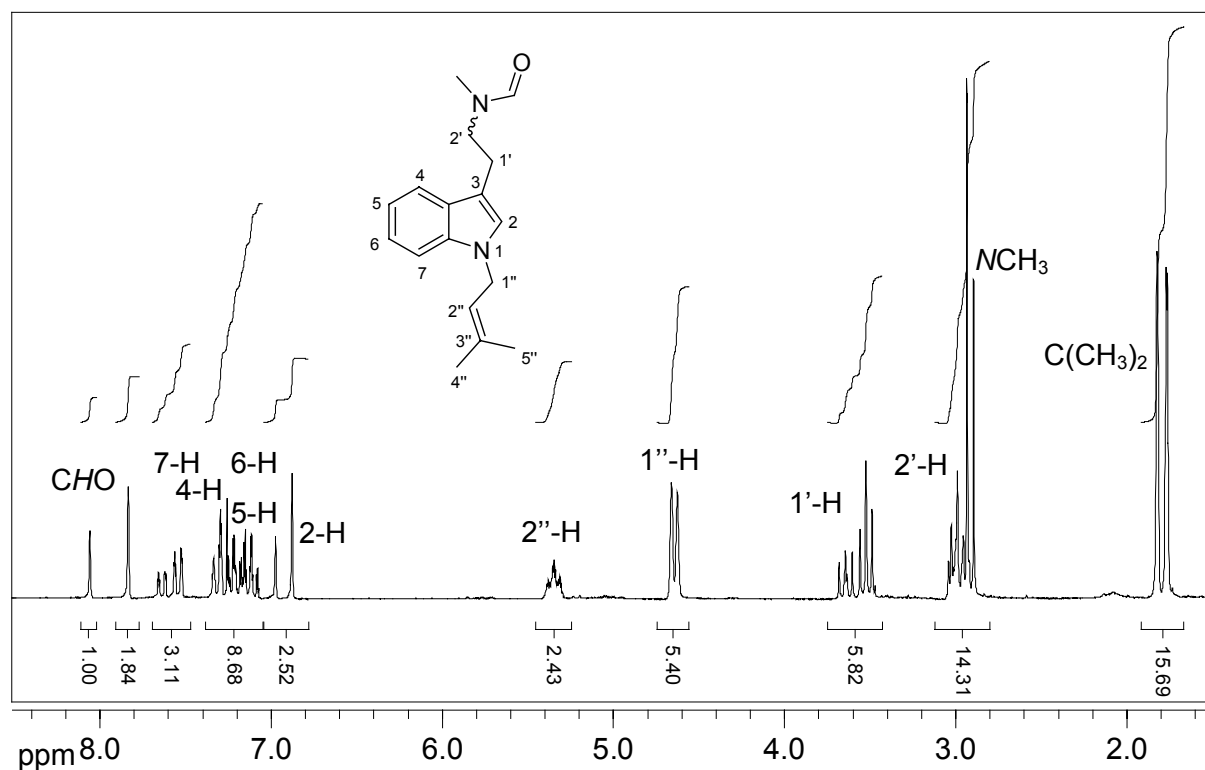


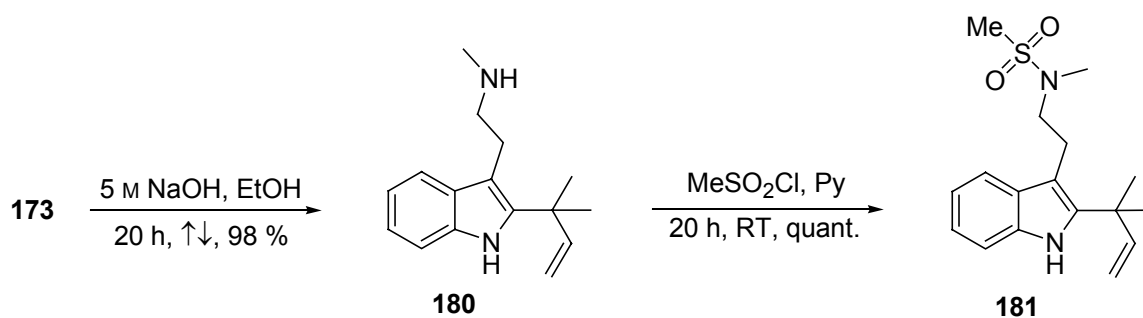
Abbildung 24: ¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃) des Nebenproduktes **174**.

Die nukleophile Einführung der Prenylgruppe in 2-Position von Indol-Derivaten, sei es invers oder direkt, erwies sich als die beste Methode.

Zur Synthese von Deformylflustrabromin (**9**) musste somit lediglich noch bromiert und deformyliert werden. Für das nicht-bromierte Naturstoffanalogon **180** konnte gezeigt werden, dass eine Deformylierung an einem derartigen System im basischen Medium durchgeführt werden kann.^[131, 132]

Durch Umsetzung von Debromflustrabromin (**173**) in EtOH mit 5 M NaOH konnte nach 20 h das Debromdeformylflustrabromin (**180**) in sehr guten Ausbeuten von 98 % isoliert werden. Von einer Deformylierung unter sauren Bedingungen mit 6 N HCl, wie sie Maloney et al. formulierten^[133] wurde in diesem Fall abgesehen, da eine Additionsreaktion an die Doppelbindung der Prenylgruppe zu befürchten war.

Das entsprechende Sulfonamid **181** konnte durch Umsetzung von Debromflustrabromin (**173**) mit MeSO₂Cl in Pyridin in quantitativer Ausbeute synthetisiert werden.^[134]



Schema 49: Deformylierung und Sulfonamid-Bildung

Die drei Produkte **173**, **180** und **181** sind debromierte Naturstoffanaloga. Hinsichtlich der Totalsynthese von Flustrabromin **40**, Deformylflustrabromin **9** und dem bromierten Sulfonamid **41** lieferten die inverse Prenylierung mit anschließender Deformylierung, sowie die Sulfonamidbildung Verbindungen, die lediglich noch regioselektiv am C6 des Indol-Ringes zu bromieren waren.

3.1.4 Prenylierung substituierter Indol-Derivate

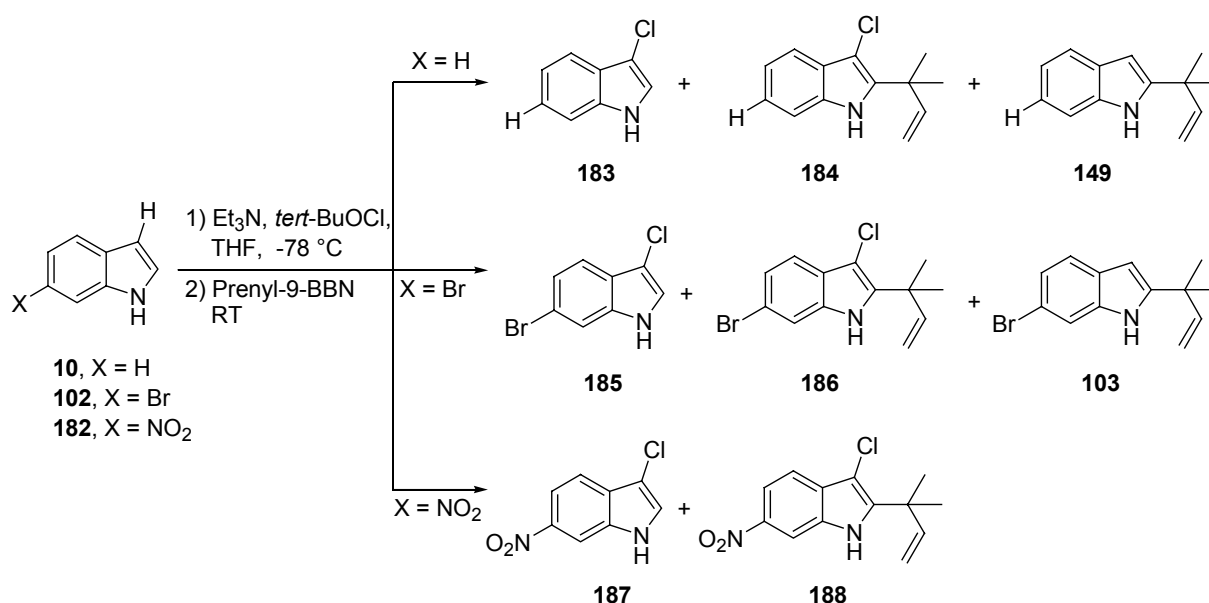
Am Benzol-Ring substituierte Indol-Derivate wurden bislang unter den Bedingungen, wie sie Danishefsky et al. für die inverse Prenylierung entwickelten, nicht eingesetzt. Die Substituenten an Position C6 sowie C3 wurden variiert und damit die Reaktion der inversen Prenylierung durchgeführt.

3.1.4.1 Inverse Prenylierung von Indol-Derivaten

Zunächst wurden in C6-Position unterschiedlich substituierte Indole unter den Bedingungen der inversen Prenylierung umgesetzt.^[38] Ausgewählt wurden Substituenten, wie Brom oder die Nitrogruppe, die unterschiedliche induktive und mesomere Effekte auf den Indol-Ring ausüben.

Die Darstellung des Eduktes 6-Bromindol (**102**) erfolgte nach einer Vorschrift von Rapoport et al.,^[135] wie in Kapitel 3.1.5.1 beschrieben. Indol (**10**) und 6-Nitroindol (**182**) sind kommerziell erhältlich.

Beim Behandeln der drei Indol-Derivate mit Et_3N und *tert*-BuOCl (**159**), sowie anschließendem nukleophilen Angriff von Prenylboran **101** konnten nach aufwendiger Reinigung mittels HPLC die Produkte wie in Schema 50 dargestellt isoliert und charakterisiert werden. Neben der Re-isolierung der Edukte 6-Bromindol (**102**) und 6-Nitroindol (**182**) lieferte die Umsetzung von Indol (**10**) die Produkte **183**, **184** und **149** in einer Ausbeute von jeweils 30 %, 4 % und 24 %. Bei der Reaktion von 6-Bromindol (**102**) konnten **185**, **186** und **103** in Ausbeuten von 18 %, 13 % und 3 % isoliert und charakterisiert werden, wohingegen die Umsetzung von 6-Nitroindol (**182**) zu den Produkten **187** und **188** in Ausbeuten von 12 % und 10 % führte.



Schema 50: Inverse Prenylierung von Indol-Derivaten

Abbildung 25 zeigt das HPLC-Profil der inversen Prenylierung von 6-Bromindol (**102**). Nahezu alle entstandenen Produkte konnten isoliert und aufgeklärt werden. Im HPLC-Profil sind die relativen Ausbeuten angegeben.

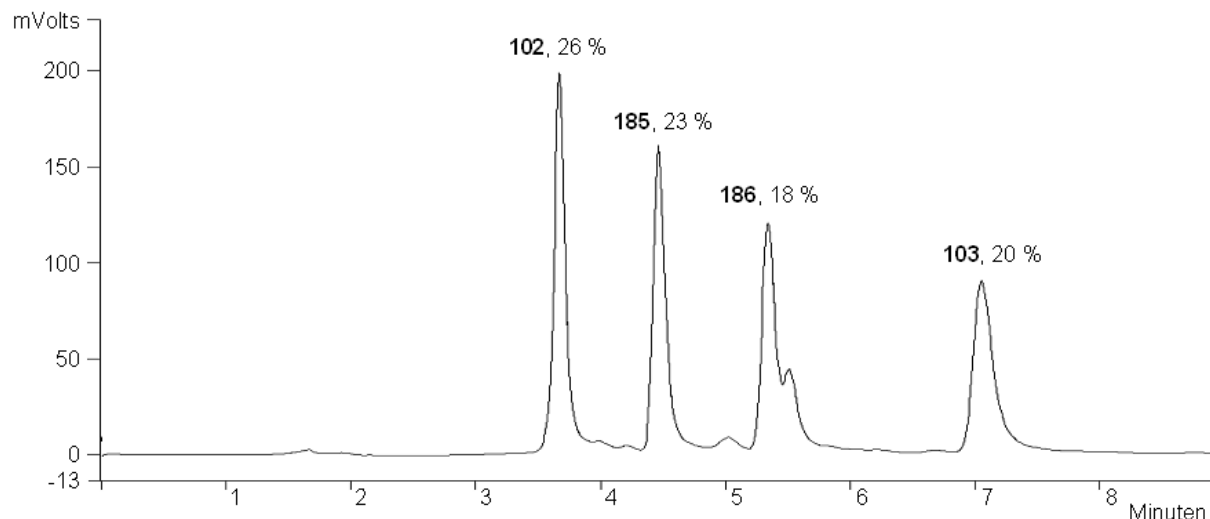
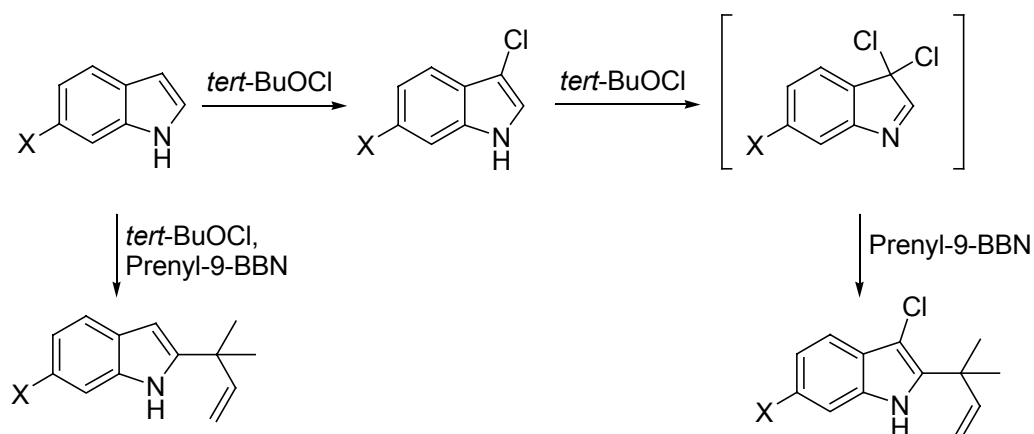


Abbildung 25: HPLC Elutionsprofil (RP-18, MeOH/H₂O (85:15)) von der inversen Prenylierung von 6-Bromindol (**102**)

Die Umsetzungen zeigten, dass die Substituenten sehr wohl einen Einfluss auf die Prenylierung haben. Mit zunehmendem (-)-Effekt der Substituenten wurde eine Abnahme der Reaktivität beobachtet. Die Reaktionen liefen nicht mehr vollständig ab, wie im Fall des unbromierten Indols, die Edukte 6-Bromindol (**102**) und 6-Nitroindol (**182**) wurden teilweise re-isoliert.

In diesen Reaktionen findet vermutlich zunächst bevorzugt die elektrophile Aromatensubstitution mit Cl⁺ am Indol-C3 statt, im Anschluss daran die inverse Prenylierung an C2.

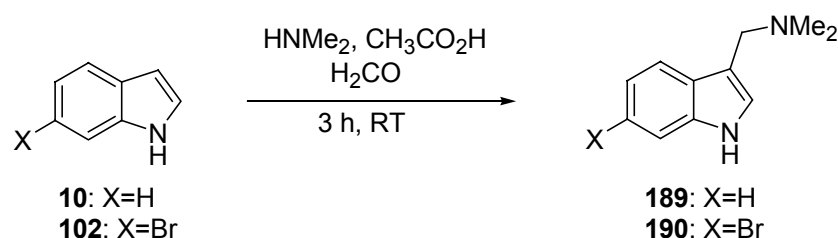


Schema 51: Vermutlicher Reaktionsablauf bei der Umsetzung von Indol-Derivaten mit *tert*-BuOCl (**159**), Et₃N und Prenyl-9-BBN (**101**)

3.1.4.2 Prenylierung von Gramin-Derivaten

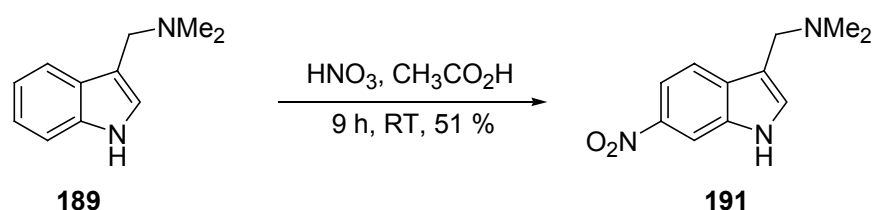
Eine weitere Variation der Edukte wurde vorgenommen, indem nun zusätzlich die Indol-3-Position verändert wurde. Gramin-Derivate wurden unter den Prenylierungsbedingungen umgesetzt.

Die Gramin-Synthesen wurden nach einer Vorschrift von Lesieur et al.^[136] durchgeführt. Dazu wurde Indol (**10**) bzw. 6-Bromindol (**102**) mit einer 40 proz. wässrigen Dimethylamin-Lösung, Eisessig und Formaldehyd umgesetzt. Die Reaktionen lieferten jeweils die entsprechenden Gramine **198** und **190** in Ausbeuten von 91 % bzw. 94 %.



Schema 52: Gramin-Synthesen von Indol und 6-Bromindol nach Lesieur et al.^[136]

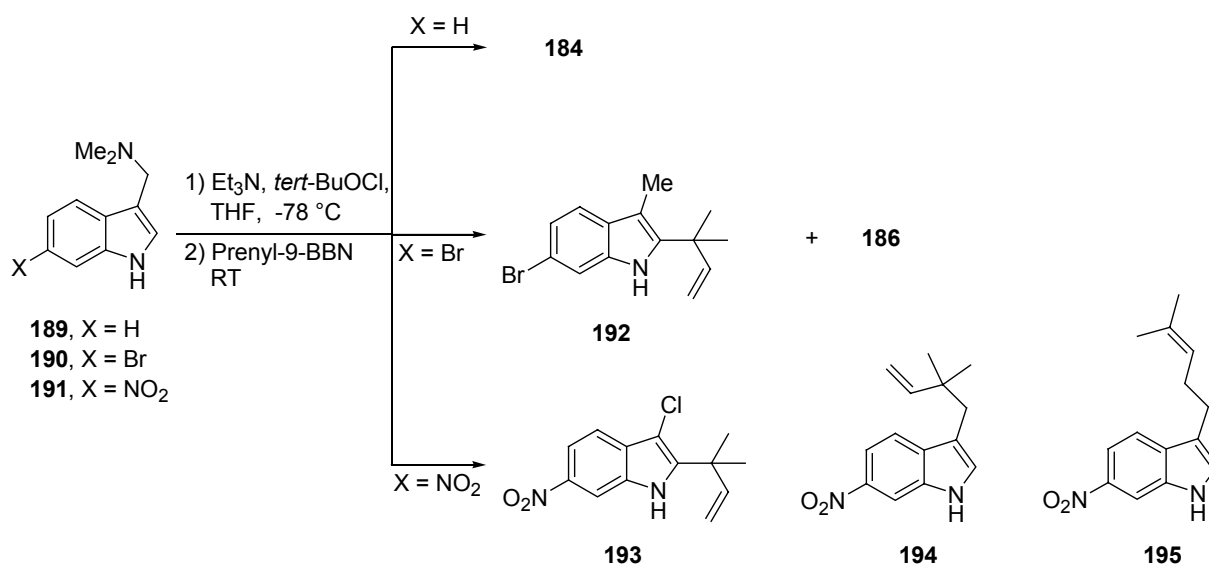
6-Nitrogramin (**191**) konnte durch Umsetzung von Gramin (**189**) in Essigsäure mit konz. HNO_3 in einer Ausbeute von 51 % erhalten werden.^[137]



Schema 53: Nitrierung von Gramin nach Hester et al.^[137]

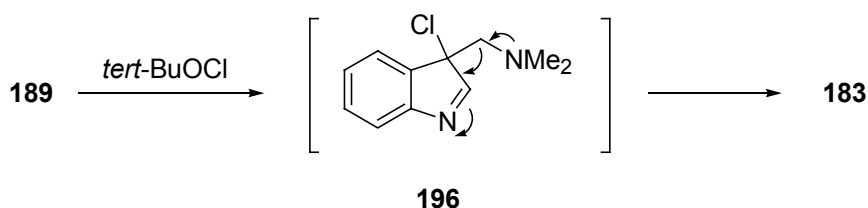
Die Prenylierungsreaktionen der Gramin-Derivate [Gramin (**189**), 6-Bromgramin (**190**) und 6-Nitrogramin (**191**)] mit *tert*-BuOCl (**159**), Base und dem Nukleophil Prenyl-9-BBN (**101**) lieferten eine Reihe von Produkten, die zum Teil aufgeklärt werden konnten. Die Reinigung erfolgte in allen Fällen chromatographisch mittels RP-HPLC mit H_2O -MeOH Gemischen als Laufmittel. Die Umsetzung von Gramin

(**189**) ergab **184** in einer Ausbeute von 39 %. In der Reaktion von Bromgramin (**190**) konnten die Produkte **192** und **186** in Ausbeuten von 16 % und 14 % isoliert und charakterisiert werden. 6-Nitrogramin (**191**) hingegen lieferte die Produkte **193**, **194** und **195** in Ausbeuten von jeweils 2 %, 5 % und 5 %. Die schlechten Ausbeuten sind auf die aufwendigen HPLchromatographischen Reinigungsverfahren zurückzuführen.



Schema 54: Prenylierung unterschiedlicher Gramin-Derivate

Auffällig ist, dass bei allen drei Reaktionen eine Chlorierung in der C3-Position am Indol-Ring erfolgt. Literaturbekannt ist, dass Gramin in Gegenwart von Cl⁺ sehr schnell eine Retro-Mannich-Fragmentierung eingeht und dabei 3-Chlorindol entsteht.^[138]



Schema 55: Mechanismus der Retro-Mannich-Reaktion^[138]

Als Nebenprodukt der Reaktion von 6-Bromgramin (**190**) wurde das invers prenylierte 3-Methylindol **192** isoliert. Möglicherweise wird es in einem reduktiven Prozess gebildet.

In der Reaktion von 6-Nitrogramin (**191**) wird zudem die Entstehung der invers und direkt prenylierten Produkte **194** und **195** in der Seitenkette von 6-Nitrogramin (**191**) beobachtet.

Die inverse Prenylierung am Indol-C2 findet auch bei den Gramin-Derivaten statt, allerdings ist diese Reaktion nicht die Hauptreaktion. Auch muss die besondere Reaktivität der Gramine **189**, **190** und **191** unter den gegebenen Bedingungen (Cl^+) beachtet werden. Die Bildung von 3-Chlor-Gramin-Derivaten scheint in diesem Fall die Hauptreaktion zu sein. Dieser Reaktion schließt sich die inverse Prenylierung am Indol-C2 an.

3.1.5 Regioselektive Bromierung am Indol-Ring

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl mariner Naturstoffe, die Bromindole als Struktureinheit aufweisen, isoliert und charakterisiert.^[139] Dabei sind bromierte Tryptamin-Intermediate oftmals wichtige Zwischenstufen in den Synthesen vieler biologisch aktiver Substanzen. Sehr häufig sind diese Substanzen in 6-Position am Indol-Ring bromiert.^[17, 18, 140] Bisher wurde versucht, derartig substituierte Indol-Systeme auf zwei unterschiedlichen Wegen zu synthetisieren:

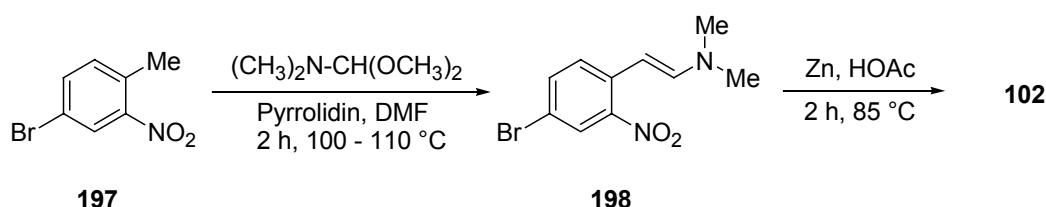
- Synthese eines geeignet, funktionalisierten Benzolderivates mit anschließender Annelierung der Pyrrol-Einheit, um somit zum Indol-System zu gelangen, oder durch
- direkte Einführung der nötigen Substituenten am bereits bestehenden Indol-System.

Häufig in der Literatur anzutreffen sind direkte Bromierungsversuche am Indol-Ring mit beispielsweise Br_2 , die in der Regel zu Mehrfachbromierungen führen.^[141-145] Daher schien eine aufbauende Synthese des 6-Bromindols (**102**) sinnvoll.

3.1.5.1 Aufbauende Synthese von 6-Bromtryptamin mit anschließender Prenylierung

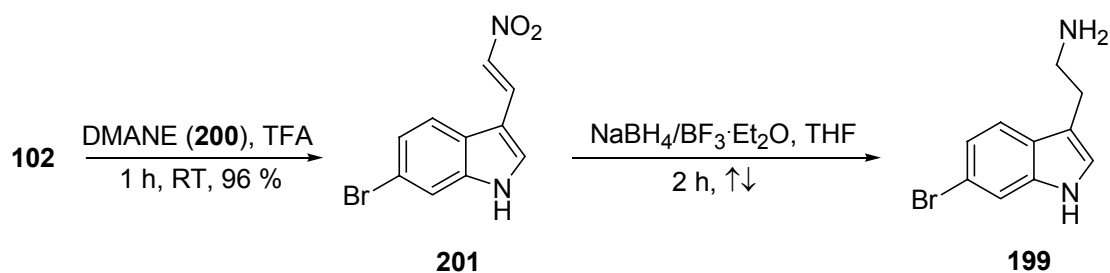
1866 isolierte A. von Baeyer erstmals Indol als Abbauprodukt von Indigo^[146] und weckte damit das Interesse zahlreicher Chemiker, dieses Ringsystem synthetisch herzustellen. Kurze Zeit später berichtete von Baeyer selbst über die erste Indol-Synthese durch eine reduktive Zyklisierung von 2-Nitrophenyllessigsäure.^[147] Zahlreiche aufbauende Indol-Synthesen sollten folgen. Dazu gehört auch die im Jahre 1971 vorgestellte effiziente Indol-Synthese von Leimgruber und Batcho, die aus einer zweistufigen Reaktionssequenz besteht.^[135, 148]

Diese von Leimgruber und Batcho beschriebene, aufbauende Synthese des 6-Bromindols konnte nach einer Vorschrift von Rapoport et al.^[135] erfolgreich nachvollzogen werden. Hierzu wurde das kommerziell erhältliche Edukt 4-Brom-2-nitrotoluol (**197**) mit *N,N*-Dimethylformamid-Dimethylacetal (DMF-DMA) und Pyrrolidin bei 100-110 °C 2 Stunden gerührt. Das dabei entstandene Enamin **198** wurde anschließend direkt einer reduktiven Zyklisierung mit einem Überschuss an Zink in Essigsäure unterworfen. Die Gesamtausbeute der zweistufigen Synthese betrug nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel mit 2-Methylpentan/CH₂Cl₂ (1:1) 61 %.



Schema 56: Synthese von 6-Bromindol (**102**) nach Rapoport et al.^[135]

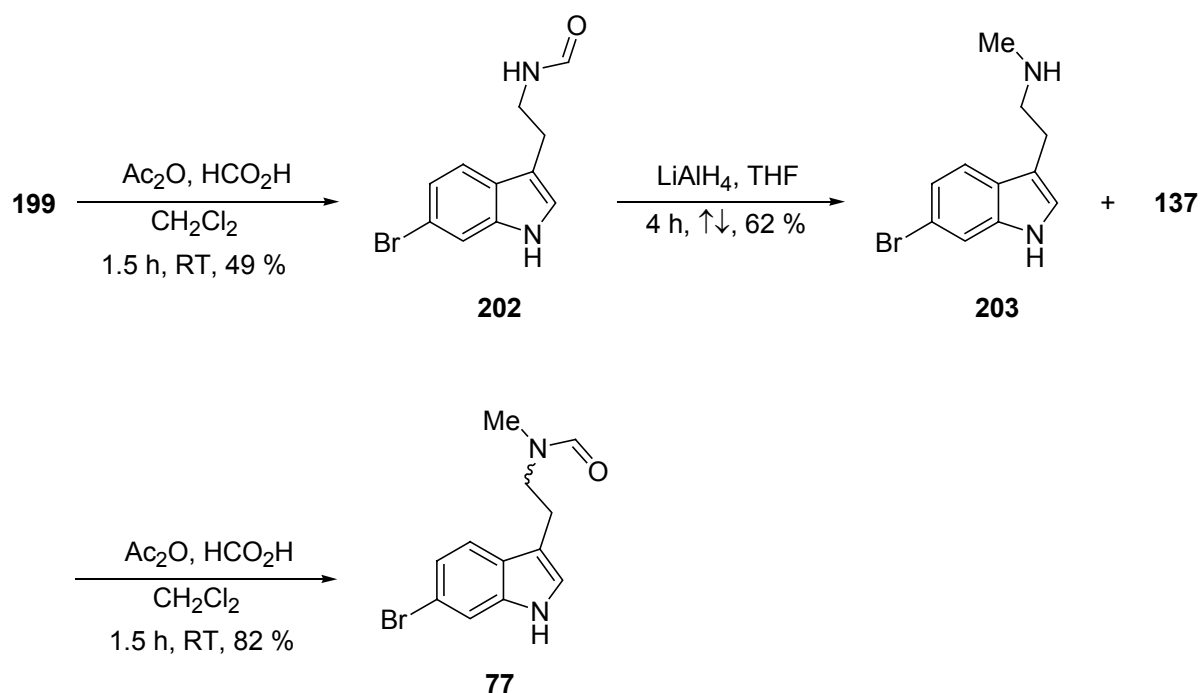
Im nächsten Schritt wurde 6-Bromindol (**102**) zu 6-Bromtryptamin (**199**) umgesetzt. Hierzu wurde 6-Bromindol (**102**) in Anlehnung an eine Vorschrift von Davidson et al.^[149] mit 1-Dimethylamino-2-nitroethylen (DMANE)^[150] (**200**) in TFA 1 h bei 22 °C gerührt. Verbindung **201** wurde in einer Ausbeute von 96 % erhalten. Die anschließende Reduktion mit NaBH₄/BF₃·OEt₃^[151] führte zu 6-Bromtryptamin (**199**). Die Ausbeute wurde nicht bestimmt, da das Produkt **199** sofort weiter umgesetzt wurde.



Schema 57: Synthese von 6-Bromtryptamin (**199**) nach Davidson et al.^[149]

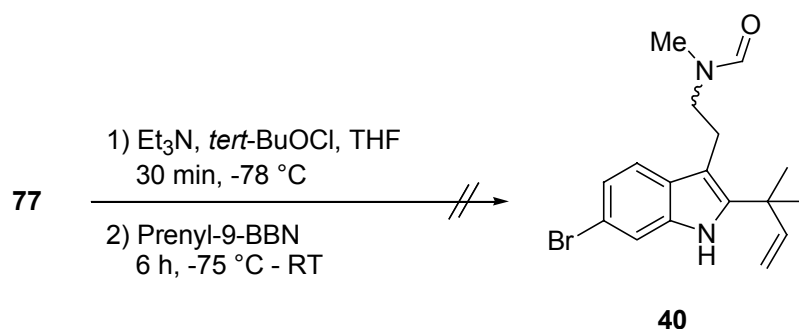
Um das voll geschützte Tryptamin-Derivat **77** zu erhalten, musste wie im unbromierten Fall zunächst die Methylgruppe eingeführt und anschließend formyliert werden.

Das in C6 bromierte *N,N*-Methylformyltryptamin (**77**) wurde analog der Vorschrift aus Kap. 3.1.1 und 3.1.2 ausgehend von 6-Bromtryptamin (**199**) synthetisiert. Ac₂O und HCO₂H wurden bei 60 °C eine Stunde lang gerührt, dann wurde 6-Bromtryptamin (**199**) gelöst in CH₂Cl₂ zugegeben und bei 22 °C 1.5 h gerührt.^[104] Das formylierte Produkt **202** wurde in einer Ausbeute von 49 % erhalten. Die anschließende Reduktion mit LiAlH₄ in THF^[105] führte nach säulenchromatographischer Reinigung zum gewünschten *N*-Methyltryptamin-Derivat **203** in einer Ausbeute von 62 %. Wie befürchtet, konnten nach der Reduktion auch 10 % des nicht bromierten *N*-Formyltryptamins **137** isoliert werden. Die erneute Formylierung des Stickstoffs in der Seitenkette des Tryptamins **203** erfolgte unter gleichen Bedingungen wie bereits beschrieben.^[104] Die Ausbeute für die Formylierungsreaktion betrug 82 %.



Schema 58: Darstellung des geschützten Tryptamin-Derivates **77**

Mit dem Tryptamin-Derivat **77** wurde eine Verbindung charakterisiert, die wir unter den Bedingungen von Danishefsky et al. zum Naturstoff **40** umzusetzen hofften. Überraschenderweise zeigte sich aber, dass beim Behandeln des Formylmethyltryptamins **77** (beide Rotamere) mit Et_3N und *tert*-BuOCl (**159**), und anschließende Umsetzung mit Prenyl-9-BBN (**101**) das Produkt **40** mit inverser Prenylgruppe am C2 nicht entstand.

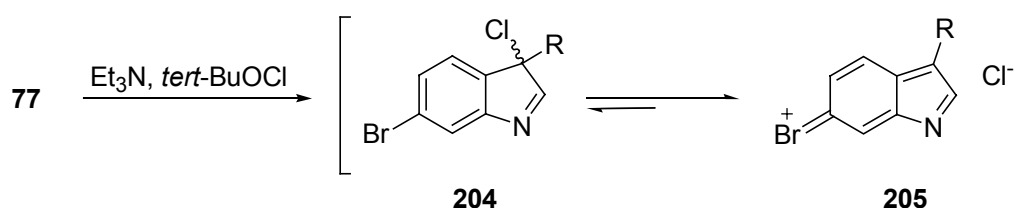


Schema 59: Versuch der inversen Prenylierung am bromierten Tryptamin-Intermediat **77**

Auch veränderte Reaktionsbedingungen wie die Verlängerung der Reaktionszeit von 6 h auf 3 d, sowie ein größerer Überschuss von Prenyl-9-BBN (von 2 eq auf 3 eq) führten nicht zum gewünschten Erfolg. Die Cl^+ -Quelle *tert*-BuOCl schien auch nicht

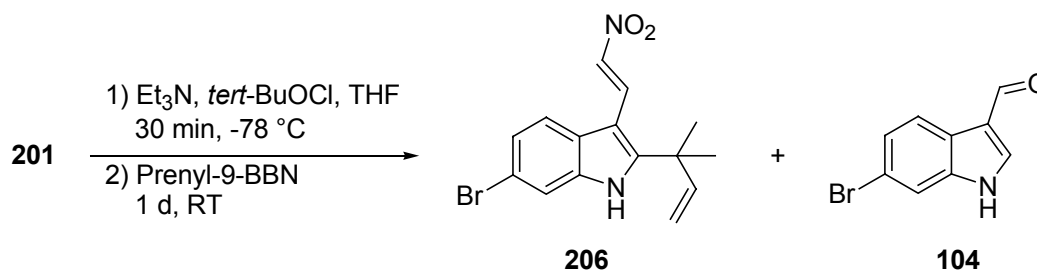
der Grund für das Scheitern der Reaktion zu sein, denn auch beim Einsatz von NCS konnte auch kein Produkt isoliert werden.

Eine mögliche Erklärung für das Scheitern dieser Reaktion könnte die Bildung eines chinoiden Systems **205** sein (Schema 60). Befindet sich die Iminzwischenstufe **204** im Gleichgewicht mit dem chinoiden System und liegt nun dieses Gleichgewicht auf der rechten Seite, so wäre vorstellbar, dass dieses System energetisch äußerst ungünstig ist, um noch nukleophil angegriffen werden zu können.



Schema 60: Mögliche Erklärung für das Scheitern der Prenylierungsreaktion

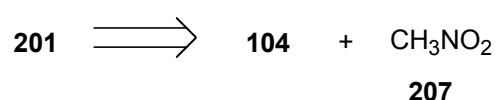
Denkbar wäre, dass auch der Rest „R“ als Elektronendonator im System eine entscheidende Rolle spielt. Aus diesem Grund wurde die Reaktion unter gleichen Bedingungen mit dem Edukt **201** durchgeführt. Als Rest „R“ wurde hier eine elektronenziehende Gruppe gewählt. Beim Behandeln von **201** mit Et₃N und *tert*-BuOCl (**159**) und anschließender Zugabe von Prenyl-9-BBN (**101**) konnten die Produkte **206** in einer Ausbeute von 6 % und **104** in einer Ausbeute von 8 % nach chromatographischer HPLC Reinigung isoliert und aufgeklärt werden. Außerdem wurde das Entstehen zahlreicher unidentifizierter Produkte bei dieser Reaktion beobachtet.



Schema 61: Inverse Prenylierung von **201**

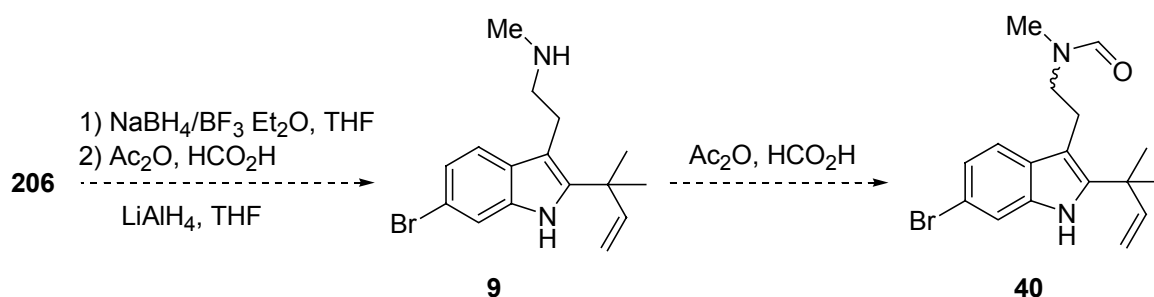
Das invers prenylierte Produkt **206** entsteht wahrscheinlich durch einen nukleophilen S_N2' Angriff des Prenylborans (**101**) an der Chlorindolenin-Zwischenstufe, die beim Behandeln von **201** mit *tert*-BuOCl (**159**) und Base entsteht. Trotz schlechter Ausbeute konnte gezeigt werden, dass ein bromsubstituiertes Indol-Derivat **201** prinzipiell am C2 invers prenyliert werden kann.

Das Entstehen des Produktes **104** könnte durch eine Retro Nitro-Aldol-Reaktion, in der Literatur auch als Retro-Henry-Reaktion bekannt, erklärt werden. Durch die Hinreaktion, die Kondensation eines Aldehyds mit Nitromethan, wäre das Entstehen der Nitroethylen-Struktureinheit denkbar.^[152]



Schema 62: Mögliche Retro-Henry-Reaktion zur Bildung des Produktes **104**

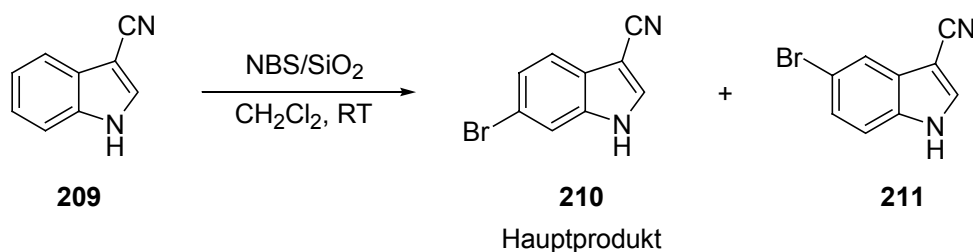
Die Totalsynthese der Naturstoffe Flustrabromin (**40**) und Deformylflustrabromin (**9**) durch Reduktion, Methylierung und Formylierung der Verbindung **206** zu vollenden, schien an dieser Stelle aufgrund der geringen Ausbeute von **206** nicht sinnvoll.



Schema 63: Mögliche Totalsynthese der Naturstoffe **9** und **40**

3.1.5.2 Regioselektive Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid

1986 beobachteten Smith et al., dass mit NBS und Kieselgel eine regioselektive Bromierung des Indol-Rings mit guten Ausbeuten möglich ist.^[153] Horne et al. konnten diese Ergebnisse in der Totalsynthese des Naturstoffes Nortopsentin B (**208**) mit Erfolg umsetzen.^[140] Hierzu setzten sie 3-Cyanoindol (**209**) unter Smith-Bedingungen um und konnten als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 50 % das am C6 bromierte Indol **210** isolieren. Als Nebenprodukt bildete sich das in C5 bromierte Indol-Derivat **211**. Horne et al. vermuteten, dass die elektronenziehende Cyano-Gruppe für die dirigierende Wirkung in *m*-Position bezüglich des Indol-Stickstoffs verantwortlich ist.

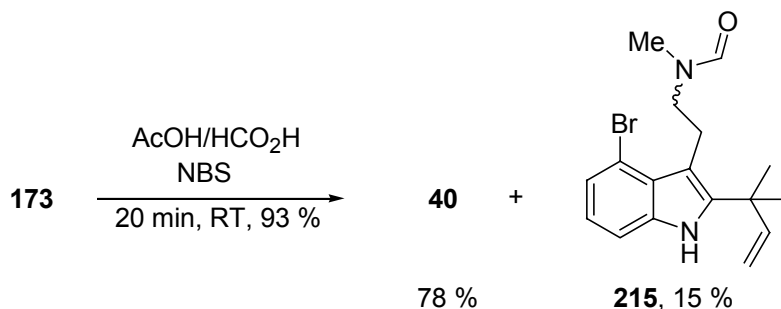


Schema 64: Regioselektive Bromierung von 3-Cyanoindol **209**^[140]

Später berichteten ebenfalls Horne et al. von einer regioselektiven Bromierung von Tryptamin (**98**) unter leicht veränderten Reaktionsbedingungen. Tryptamin (**98**) wurde mit 2 eq NBS in einem (10:3)-Gemisch aus AcOH und HCO₂H umgesetzt und das 2,6-dibromierte Tryptamin (**212**) in guten Ausbeuten erhalten.^[154] Als Nebenprodukte wurden das 2,5-dibromierte- (**213**), sowie das 2,4-dibromierte Tryptamin (**214**) isoliert.^[154]

In Anlehnung an die Ergebnissen von Smith und Horne wurde zunächst versucht, die Totalsynthese von Flustrabromin (**40**) ausgehend von **173** zu vollenden. Zuerst wurde **173** mit 1 eq NBS in einem Gemisch aus AcOH und HCO₂H (10:3) bei 22 °C umgesetzt. Der Durchbruch, den diese Umsetzung mit NBS bedeutete, zeigte sich erst bei der detaillierten Analyse des erhaltenen Produktgemisches. Nach chromatographischer Reinigung (HPLC) auf RP-18 konnten zwei Produkte isoliert werden. Als Hauptprodukt wurde der Naturstoff Flustrabromin (**40**) in einer Ausbeute von 78 %

erhalten, bei dem Nebenprodukt handelte es sich um das in C4-bromierte Regioisomere (**215**), das in einer Ausbeute von 15 % erhalten wurde. Bei einer verlängerten Reaktionszeit und einer Erhöhung der Temperatur auf 75 °C blieb das Ergebnis unverändert.



Schema 65: Regioselektive Bromierung mit NBS

Das FAB (+)-Massenspektrum von **40** zeigt einen Peak bei $m/z = 349$, bei dem es sich um das Molekülion $[M^+ + 1]$ handelt. Weitere Peaks bei 291 und 275 weisen auf den Verlust von $[\text{NH}(\text{Me})\text{CHO}]$ und $[\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CHO}]$ hin.^[155] Das Isotopenmuster im Massenspektrum lässt auf einen Bromsubstituenten im Molekül schließen.

Das IR-Spektrum von **40** zeigt eine starke Absorptionsbande bei 1657 cm^{-1} , was auf eine tertiäre Amidfunktion schließen lässt. Weitere charakteristische Banden bei 2930 cm^{-1} und 2872 cm^{-1} lassen sich den Alkylgruppen (CH-Valenzschwingung) zuordnen.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **40** zeigt eine Verdoppelung aller Signale. Grund hierfür ist das Vorliegen beider isomeren Formen der Amidgruppe. Die Abwesenheit des C2-Protons im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 26) lässt vermuten, dass es sich um ein 2-alkyliertes Tryptamin-Derivat handelt. Die Signale bei 6.10 ppm (dd mit Kopplungskonstanten von 10.3 Hz und 17.6 Hz), 5.18 ppm (dd mit den Kopplungskonstanten von 10.6 Hz und 17.6 Hz) und 1.52 ppm sind der inversen Prenylgruppe zuzuordnen. Die aromatischen Protonen liegen bei chemischen Verschiebungen von 7.49, 7.45 und 7.20 ppm.^[155]

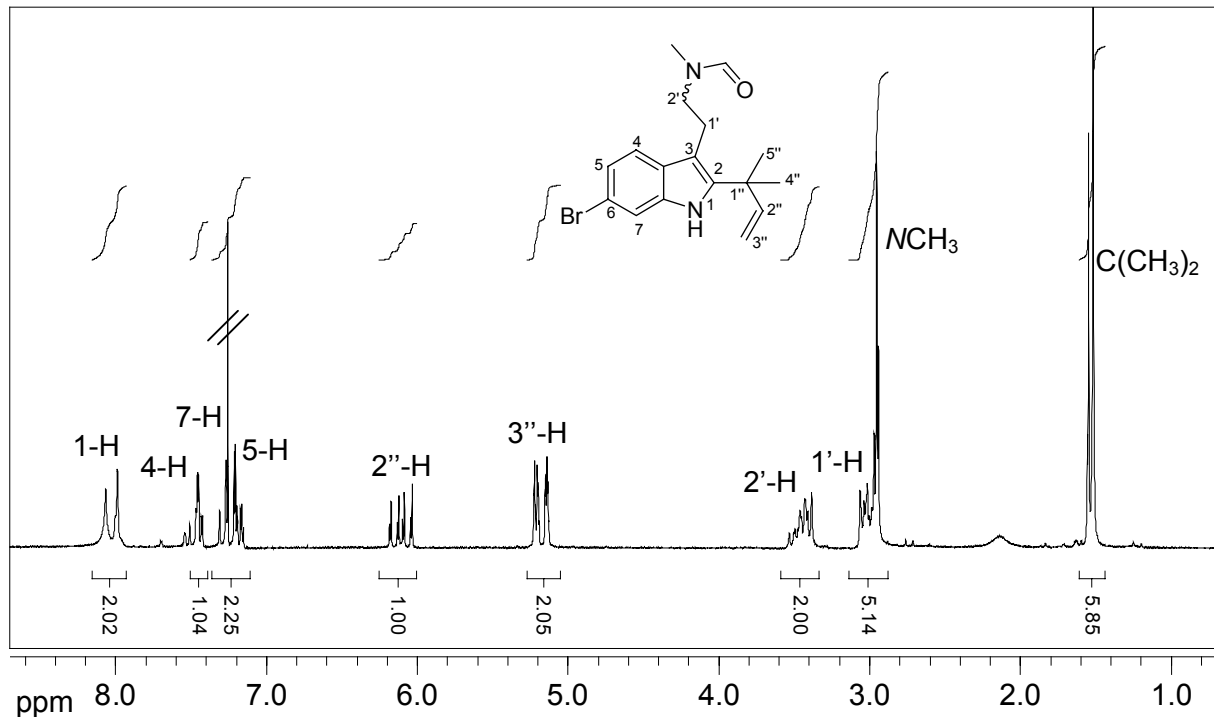


Abbildung 26: ^1H -NMR-Spektrum (DMSO, 200 MHz) des Naturstoffes **40**

Ein Beweis dafür, dass die Bromierung am C6 des Aromaten erfolgt war, zeigen die aus einem Methanol/Wasser-Gemisch erhaltenen Kristalle bei der Röntgenstrukturanalyse.

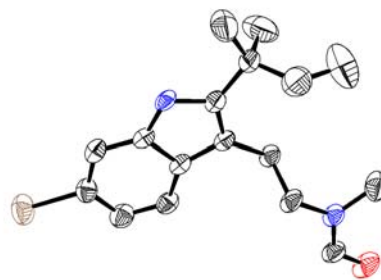


Abbildung 27: Ortep-Plot des Naturstoffes Flustrabromin **40**

Ebenso wie beim Hauptprodukt wurde auch beim Nebenprodukt **215** durch Röntgenstrukturanalyse die aromatische Bromierung am C4 des Indol-Rings nachgewiesen.

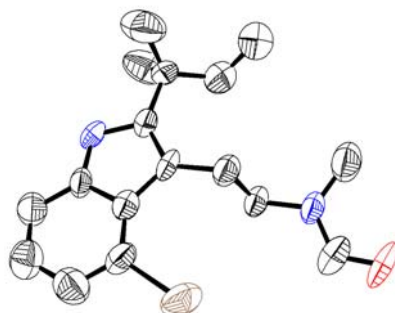
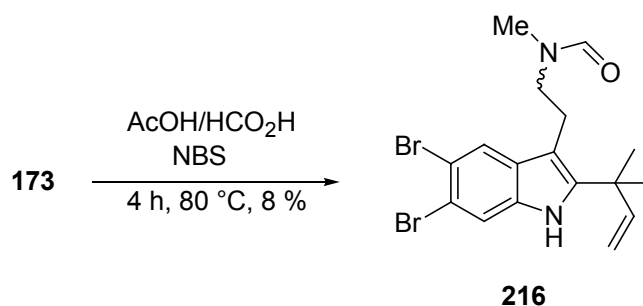


Abbildung 28: Ortep-Abbildung von **215**

Die Bedeutung einer regioselektiven Bromierung am Indol-C4 lässt sich am Beispiel der Totalsynthese des ungewöhnlichen Naturstoffes Diazonamid A aufzeigen. In einer Reaktionssequenz hat die Gruppe um Nicolaou ein in C4 bromiertes Indol-Derivat erfolgreich in einer Biarylkupplung umgesetzt.^[156]

Unter drastischeren Bedingungen, wie beispielsweise beim Erhitzen von **173** mit 5 eq NBS in einem Gemisch aus AcOH und HCO₂H (10:3) konnte das Entstehen mehrerer Produkte beobachtet werden. Isoliert werden konnte das dibromierte Produkt **216**, es wurde in einer Ausbeute von 8 % erhalten. Beide Rotamere lagen im Verhältnis 1:0.8 vor.



Schema 66: Dibromierung von **216** mit NBS

Das EI (+)-Massenspektrum zeigt einen Peak bei $m/z = 425$, bei dem es sich um das Molekülion $[M^+]$ handelt. Das Isotopenmuster im Massenspektrum lässt keinen Zweifel daran, dass das Produkt zweifach bromiert ist. Durch ¹H-NMR spektroskopische Untersuchungen konnte die Lage der Bromatome jedoch nicht

eindeutig bestimmt werden. Erst die Röntgenstrukturanalyse konnte das Vorhandensein einer C5 und C6 Bromierung am Indol-Ring bestätigen.

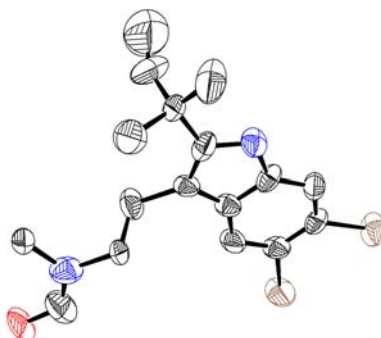
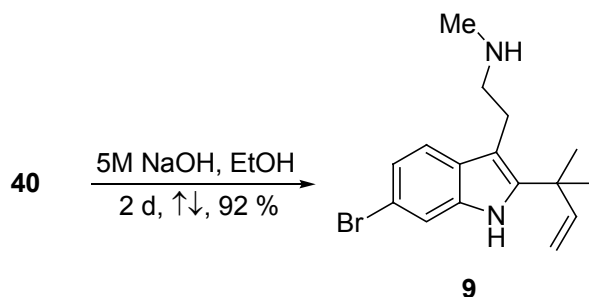


Abbildung 29: Ortep-Plot von **216**

Die Möglichkeit einer regioselektive Bromierung erleichterte im Folgenden die Vollendung der Totalsynthese des zweiten Naturstoffes, Deformylflustrabromin (**9**). Die Umsetzung von **40** mit 5 M NaOH führte nach 2 d unter Rückfluss zum Naturstoff **9** in einer Ausbeute von 92 %.



Schema 67: Umsetzung von Formylflustrabromin (**40**) zu Deformylflustrabromin (**9**)

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Deformylflustrabromin (**9**) ist die Verdoppelung aller Signale nicht mehr zu sehen, was darauf zurückzuführen ist, dass das tertiäre Amid nicht mehr vorhanden ist. Der Aromatenbereich weist insgesamt drei Protonen bei chemischen Verschiebungen von 7.47, 7.39 und 7.06 ppm auf, was eine Monobromierung des Indol-Ringes bestätigt.

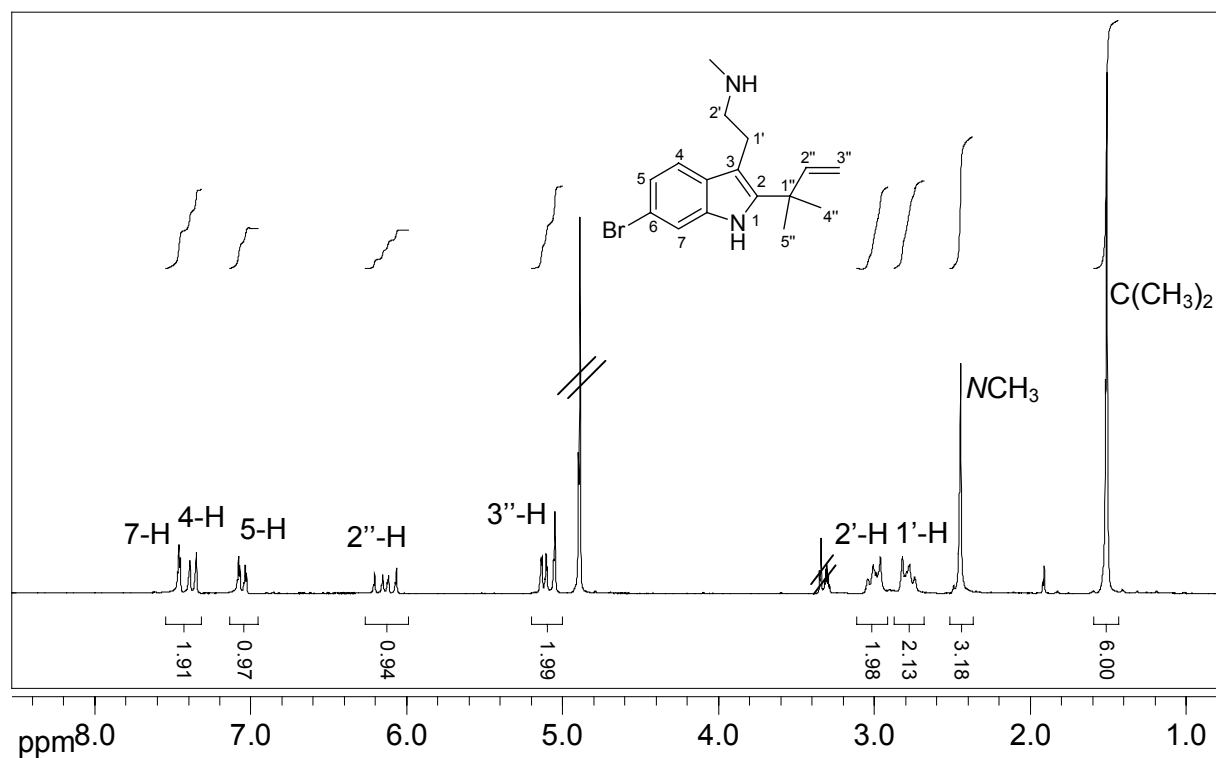


Abbildung 30: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 200 MHz) von Deformylflustrabromin (9)

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Abb. 31) enthält Signale von 16 Kohlenstoffen, bei denen es sich um sechs quartäre, vier CH -, drei CH_2 - und drei CH_3 -Gruppen handelt.

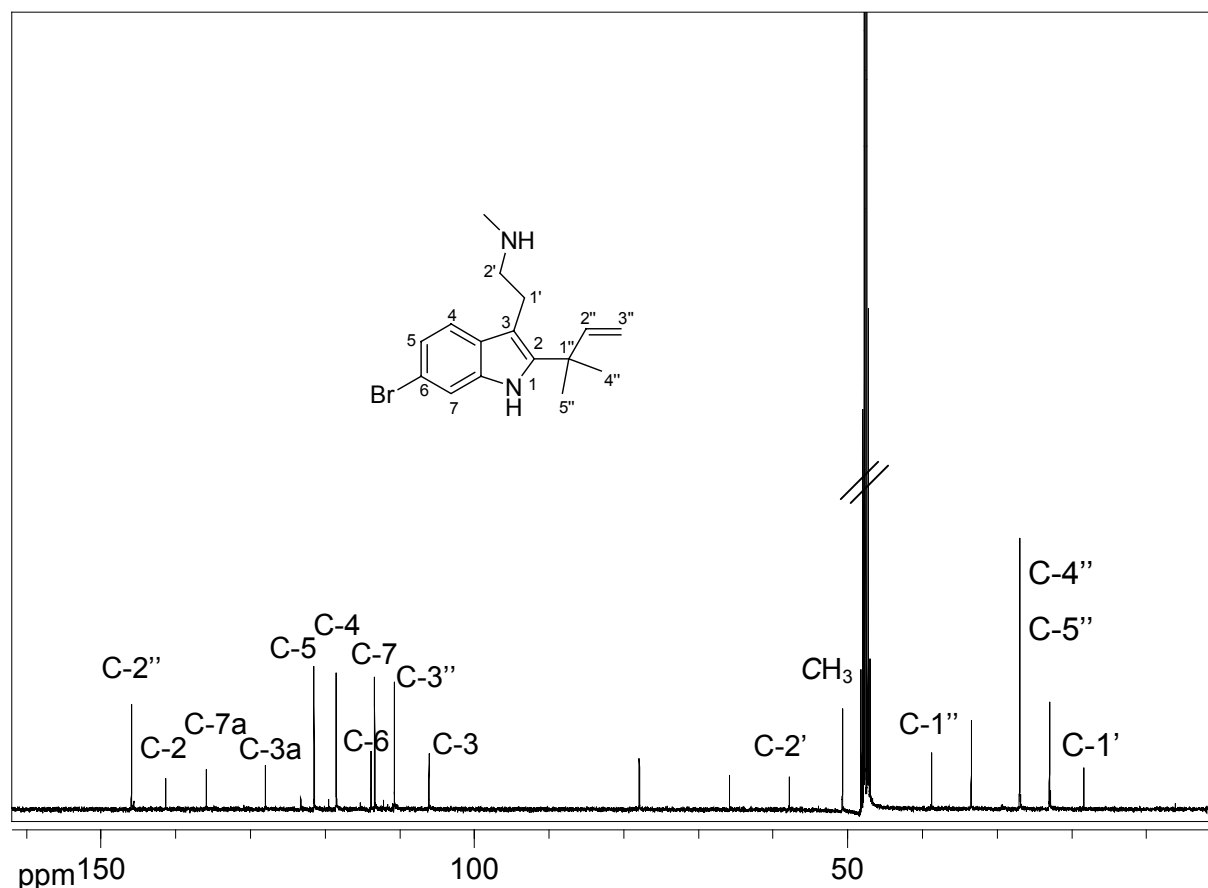
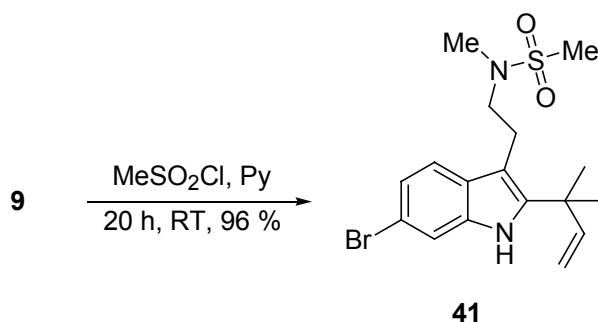


Abbildung 31: ^{13}C -NMR-Spektrum (CD_3OD , 100 MHz) von Deformylflustrabromin (**9**)

3.2 Totalsynthese von **41**

Die Synthese des Naturstoffes **41** bereitete keine großen Schwierigkeiten mehr, nachdem Deformylflustrabromin (**9**) erfolgreich synthetisiert worden war. Die Umsetzung von **9** mit MeSO_2Cl in Pyridin führte nach 20 h Rühren bei 22 °C in sehr guter Ausbeute von 96 % zum Produkt **41**.



Schema 68: Darstellung des Naturstoffes **41**

Das EI (+)-Massenspektrum zeigt einen Peak bei $m/z = 398$, bei dem es sich um das Molekülion $[M^+]$ handelt.

Die starken Absorptionsbanden im IR-Spektrum bei 1325 cm^{-1} und 1149 cm^{-1} deuten auf die funktionelle SO_2 -Gruppe im Molekül hin.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt neben der Methylgruppe am Stickstoff ein weiteres Singulett bei einer chemischen Verschiebung von 2.77 ppm ($-\text{N}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$) und das Signal im ^{13}C -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 36.0 ppm ebenfalls der $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ -Gruppe zuzuordnen.^[18]

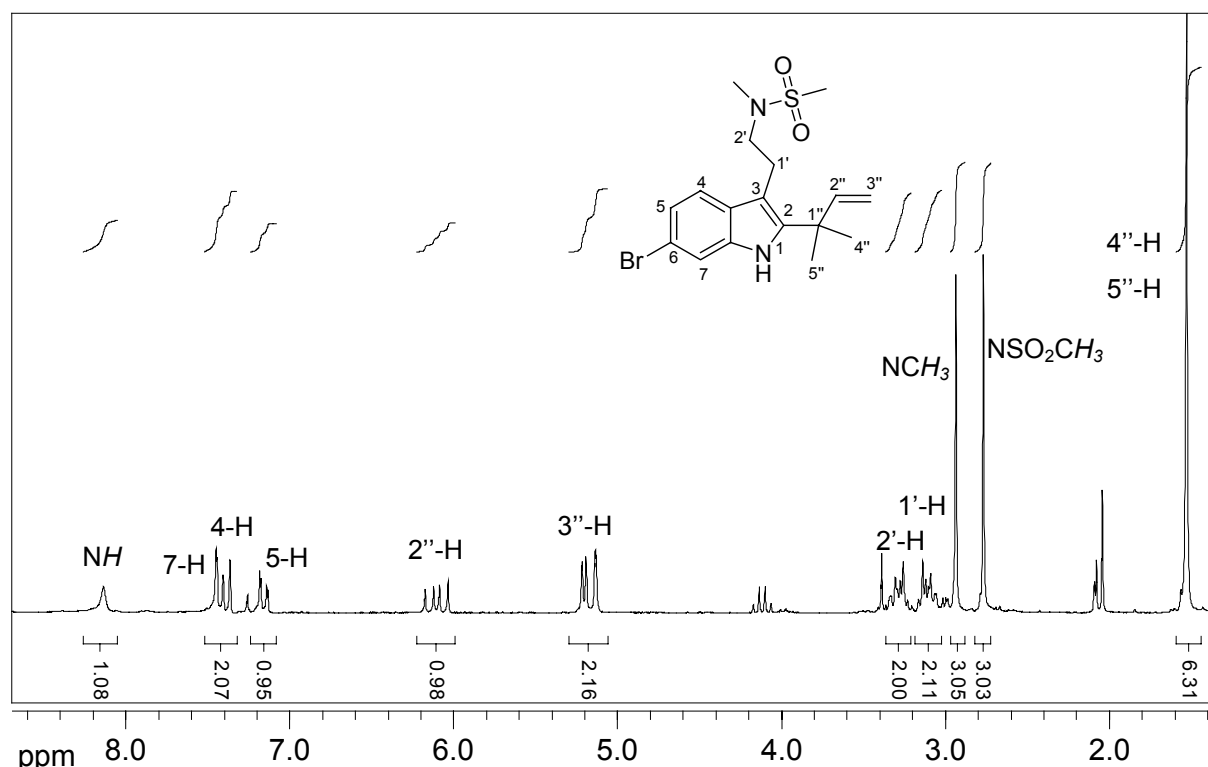
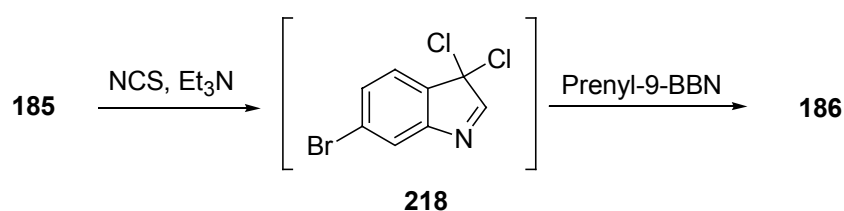


Abbildung 32: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 200 MHz) des Naturstoffes **41**

3.3 Totalsynthese von **42**

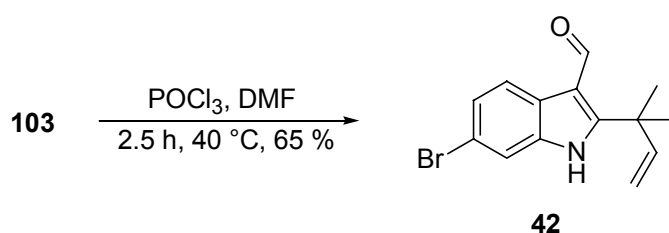
Eine Totalsynthese wurde auch für den von König et al. isolierten Naturstoff **42** angestrebt. Als Aufgaben stellten sich die Formylierung am 6-Bromindol, sowie die inverse Prenylierung am Indol C2.^[18]

Der elektrophile Angriff von *tert*-BuOCl (**159**) am C3 des Indolrings scheint bei dieser Umsetzung zunächst die Hauptreaktion zu sein. Möglicherweise findet nach der Chlorierung am C3 ein zweites Mal der Angriff von *tert*-BuOCl (**159**) statt und die Iminzwischenstufe **218** entsteht. Erst danach erfolgt der nukleophile Angriff von Prenyl-9-BBN (**101**) und das Produkt **186** entsteht. Zudem ist eine weitere Reaktion zu beobachten, bei der der Angriff des Nucleophils am elektrophilen Aldehyd erfolgt und der Alkohol **217** entsteht.



Schema 72: Mögliche mechanistische Erklärung für die Bildung von **186**

Verbindung **42** konnte auf diesem Wege also nicht synthetisiert werden. Die Formylierung des invers Prenylierten 6-Bromindol **103** stellt einen alternativen Zugang zu Verbindung **42** dar. Hierfür wurde **103** mit POCl_3 in DMF bei 40°C 2.5 h gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung wurde der Naturstoff **42** in einer Ausbeute von 71 % erhalten.



Schema 73: Totalsynthese des Naturstoffes **42**

Das Molekülion $[\text{M}^+]$ im EI (+)-Massenspektrum führt zu einem Signal bei $m/z = 291$. Die IR Bande bei 1623 cm^{-1} , das ^{13}C -NMR-Spektrum Signal bei 186 ppm und das Singulett im ^1H -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 10.44 ppm deuten auf das Vorhandensein eines α,β -ungesättigten Aldehyds hin.^[18] Die aromatischen Protonen liegen bei einer chemischen Verschiebung von 8.49, 8.23, 7.51 und 7.37 ppm.

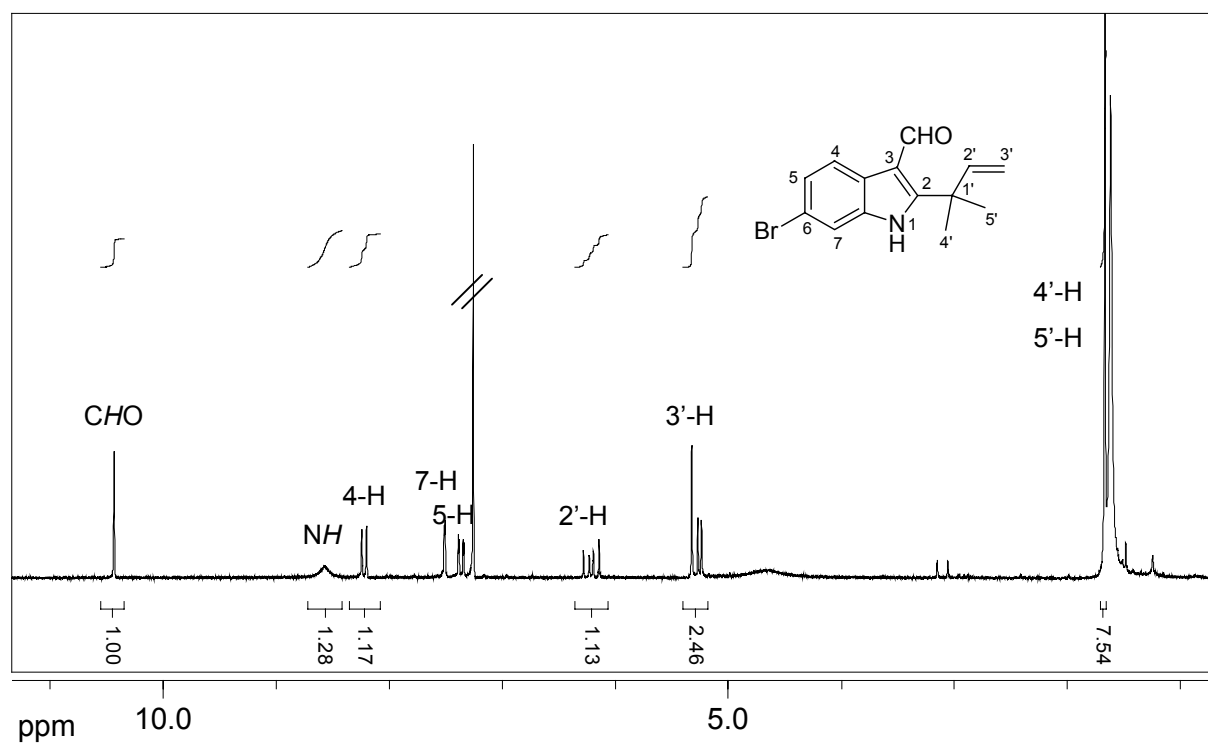


Abbildung 33: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 200 MHz) des Naturstoffes **42**

III. ZUSAMMENFASSUNG

Moostierchen der Familie *Flustridae* aus gemäßigten und kalten Meeren sind Quellen etwa 30 isoprenoider, bromierter Indolalkaloide (Abbildung 34), über deren Funktion und biologische Aktivität wenig bekannt ist. Da marine Naturstoffe aus natürlichen Ressourcen in nur sehr geringen Mengen verfügbar sind, müssen sie oft total synthetisiert werden, um genügend Material für biologische Untersuchungen bereitzustellen. Die Sekundärmetabolite aus *Flustra foliacea* sind fast ausschließlich Tryptamin-Derivate, wie beispielsweise Flustramin A (**31**).^[13, 14] Der Indol-Kern ist an C-2 entweder direkt oder invers prenyliert.^[14, 45, 157-159]

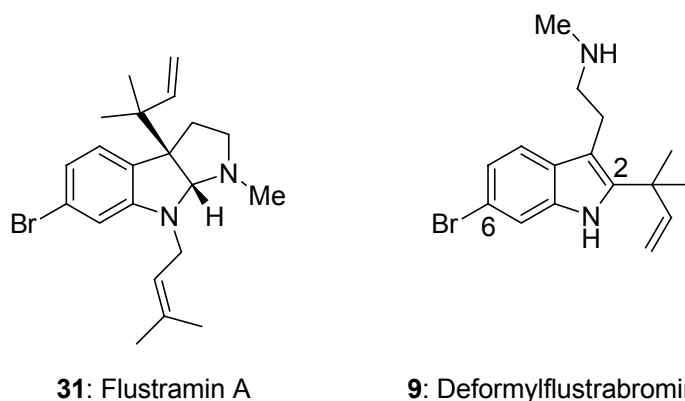


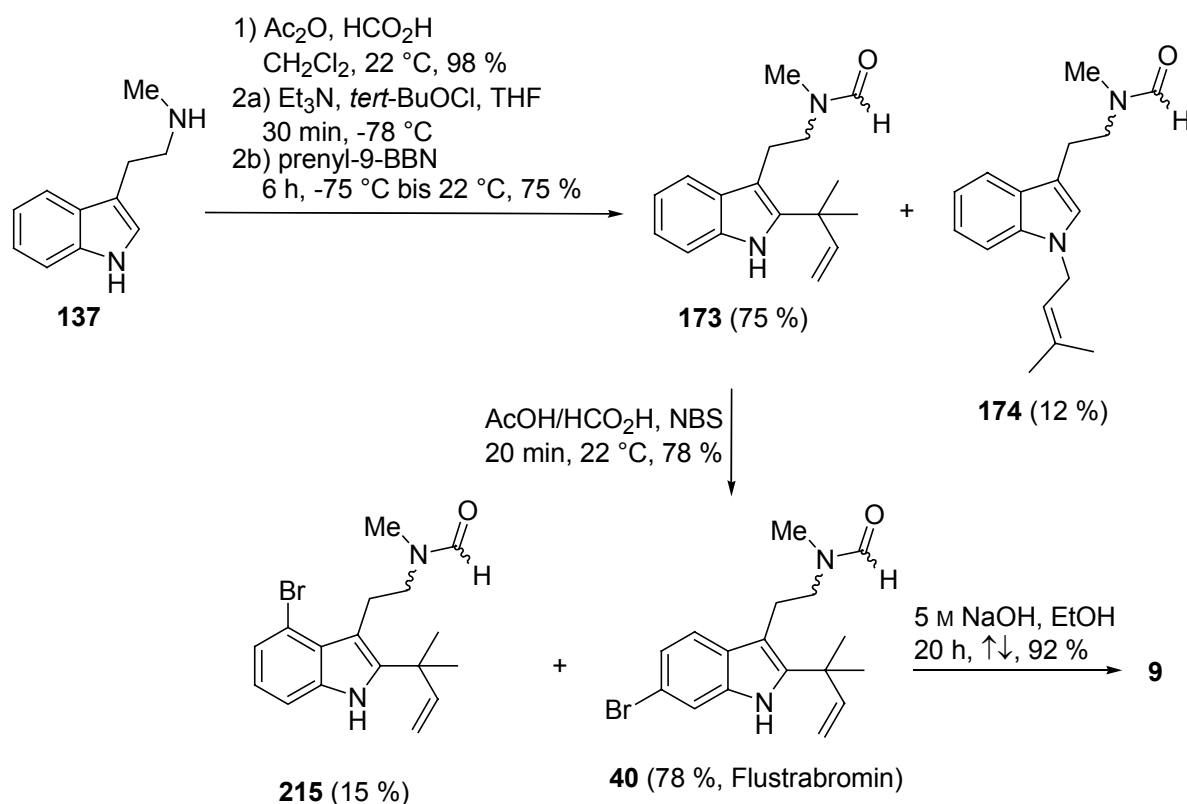
Abbildung 34: Indol-Alkaloide aus *Flustra foliacea*

Das von Lindel et al und König et al. isolierte Deformylflustrabromin (**9**, dFBr)^[17, 18] zeigte unlängst eine vielversprechende Aktivität am nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor (nAChR). Deformylflustrabromin (**9**) bewirkte eine Verbesserung der kanalöffnenden Wirkung von Acetylcholin.^[42]

Neben Deformylflustrabromin (**9**) isolierten König et al. aus *Flustra foliacea* noch weitere Sekundärmetabolite, denen allesamt die inverse Prenylierung am Indol-C2 gemeinsam ist. In dieser Arbeit wird erstmals über eine effiziente Synthese von Deformylflustrabromin (**9**) und drei weiteren Naturstoffen aus *Flustra foliacea* berichtet.

Über die Einführung von inversen Prenylgruppen am Indol-C2 berichteten Danishefsky et al.. Sie setzten Tryptamin-Derivate, in der Seitenkette vollständig geschützt mit NCS um zum 3-Chlorindolenin, gefolgt von einem S_N2'-Angriff von

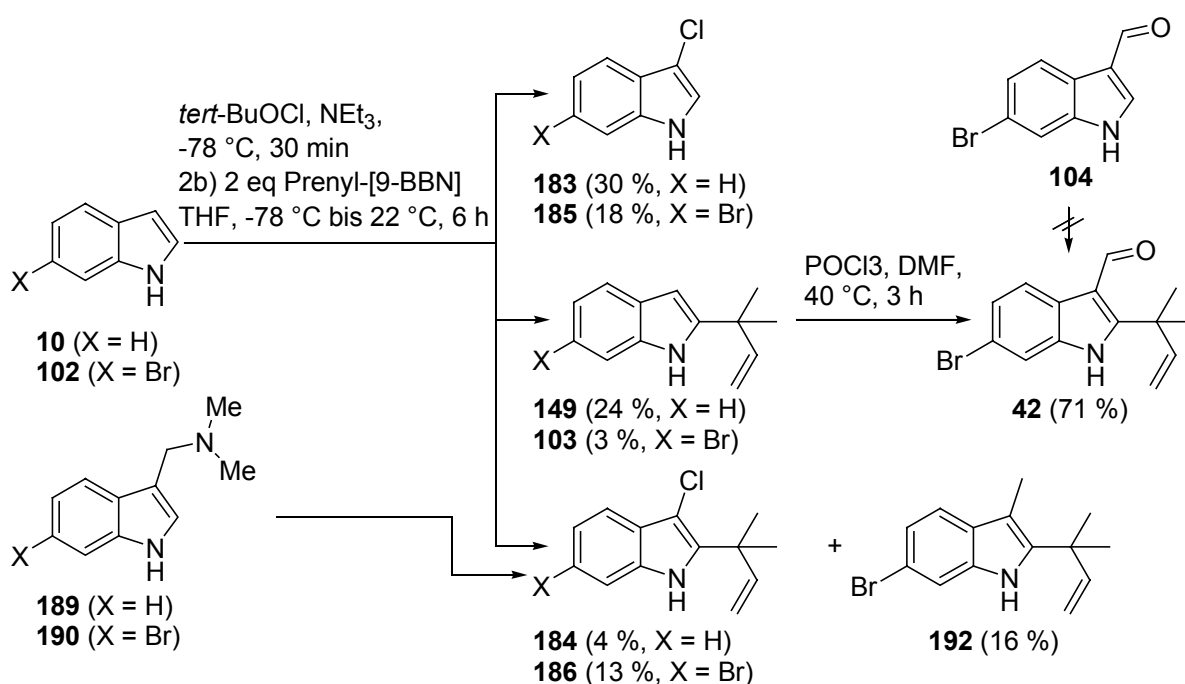
Prenyl-[9-BBN] (**101**).^[38] Invers prenylierte Indole kommen als Struktureinheit in vielen Naturstoffen vor, wie beispielsweise in Asterrichinon B^[160] und Okaramin N und C.^[161, 162] Die inverse Prenylierung wurde bisher allerdings nur an 3-alkylierten Indolen durchgeführt. Bei der Totalsynthese von Deformylflustrabromin (**9**) war deswegen unklar, in welcher Reihenfolge der Bromsubstituent und die inverse Prenylgruppe einzuführen wären. Beim Behandeln von *N*_b-Formyl-*N*_b-Methyltryptamin (**142**)^[104] mit *tert*-BuOCl (**159**) und Prenyl-[9-BBN] (**101**) konnten die in 2-Position invers prenylierte Verbindung **173** in einer Ausbeute von 75 % sowie das *N*_a-prenylierte Nebenprodukt **174** in einer Ausbeute von 12 % erhalten werden. Spuren eines weiteren Nebenproduktes, das am Indol-Stickstoff invers prenyliert ist, konnte ebenfalls beobachtet werden.



Schema 74: Stufenarme Synthese von Deformylflustrabromin **9**

Überraschenderweise zeigte sich, dass für das in C-6-bromierte *N*_b-Methyl-*N*_b-Formyltryptamin **77**, das nach der Batcho-Leimgruber-Route synthetisiert wurde,^[135] die Einführung einer inversen Prenylgruppe nicht stattfand. Es musste also ein Weg gefunden werden, die Bromierung nach der inversen Prenylierung direkt einzuführen.

Erfreulicherweise stellte sich heraus, dass die Bromierung am Indol-C6 **40** mit NBS in guter Ausbeute (78 %) und Regioselektivität verlief. In einer Ausbeute von 12 % konnte auch das an C-4-bromierte Regioisomere (**215**) isoliert werden. Anschließende alkalische Hydrolyse lieferte den Naturstoff Deformylflustrabromin (**9**). Die Totalsynthese gelang in 4 Stufen ausgehend von *N*_b-Methyltryptamin (**137**) in einer Gesamtausbeute von 53 %. Der Zugang zum Sulfonamid **41** konnte ausgehend von Deformylflustrabromin (**9**) ebenfalls erfolgreich synthetisiert werden.

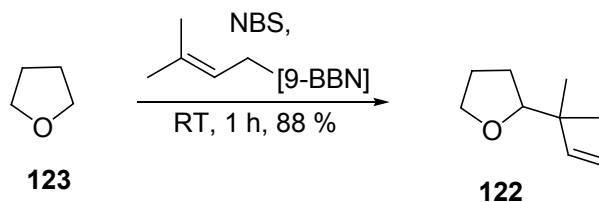


Schema 75: Prenylierungsstudie unterschiedlich substituierter Indol-Derivate

Die verminderte Reaktivität des 6-Bromderivats **102** gegenüber Indol (**10**) konnte anhand einer Modelstudie (Schema 75) an 3-unsubstituierten 6-Bromindolen bestätigt werden, wobei inverse Prenylierung am Indol-C-2 beobachtet wurde. Nach sechs Stunden Reaktionszeit, konnten neben den bromierten Edukten die Produkte **185**, **103**, **186**, **192** isoliert werden. Indol selber reagierte zu den Hauptprodukten **183** und **149**. Ein ähnliches Verhalten wurde ebenfalls bei den Gramin-Derivaten beobachtet. In Gegenwart von Cl^+ gehen diese sehr schnell eine Retro-Mannich-Fragmentierung ein, und das dabei entstehende Hauptprodukt ist das entsprechende 3-Chlorindol-Derivat.^[138]

Die Prenylierungsstudie ermöglichte den Zugang zum Naturstoff **42**, der unter Vilsmeier-Bedingungen ausgehend von **103** erhalten wurde.

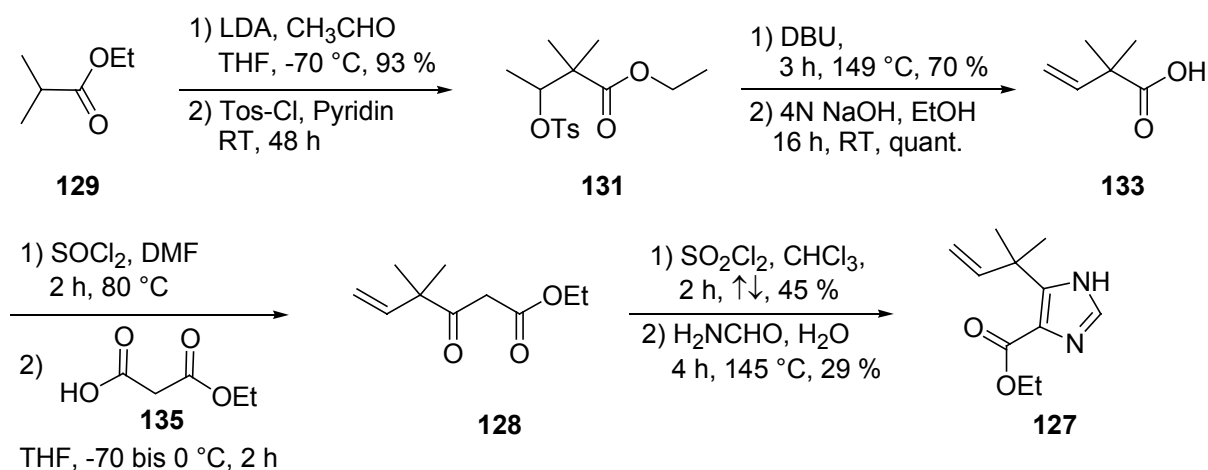
Während der Prenylierungsstudie konnten immer wieder Spuren invers prenylierten Tetrahydrofurans beobachtet werden. Dieses Produkt konnte auch in Abwesenheit von Indol in Gegenwart von NCS und Prenyl-[9-BBN] (**101**) in einer Ausbeute von 88 % (bezogen auf NCS) isoliert werden.



Schema 76: Synthese von **122**

Bekannt war bisher, dass die Einführung der inversen Prenylierungseinheit an THF lediglich ausgehend von α -oxidierten Furanen erfolgreich durchgeführt werden konnte.^[91-93] Substituierte Tetrahydrofuran-Derivate sind wichtige, synthetische Intermediate im Hinblick auf Naturstoffsynthesen. Sie sind als Struktureinheit in interessanten Naturstoffen wiederzufinden.^[96]

Bei den *Flustra*-Metaboliten ist entweder eine direkte oder eine inverse Prenylierung an sämtlichen Positionen des Indolrings zu beobachten. Dahingegen sind die komplexeren Naturstoffe aus *C. papyracea* und *S. securifrons* ausschließlich an der Imidazoleinheit invers prenyliert. Besondere Bedeutung gewinnt diese Struktureinheit als mögliches Syntheseintermediat hinsichtlich der bisher kaum erforschten Totalsynthesen der Securamine und Chartelline.



Schema 77: Synthese von invers prenyliertem Imidazol **127**

In dieser Arbeit wurde der Zugang zu invers prenyliertem Imidazol in einer 8-stufigen Synthese erhalten.^[40] Ausgehend von Acetaldehyd und Verbindung **129** wurde in einer Aldolkondensation mit anschließender Tosylierung der geschützte Alkohol **131** erhalten. Die Eliminierung in Gegenwart von DBU mit nachfolgender Verseifung führte zur Säure **133**, die mit SOCl₂ das Säurechlorid ergab. Dieses führte durch Umsetzung mit Monoethylmalonat **135** und *n*-BuLi zum Ketoster **128**, der mit SO₂Cl₂ in das entsprechende Chlorid überführt wurde. Die abschließende Zyklisierungsreaktion zum invers prenylierten Imidazol **127** in Gegenwart von Formamid und H₂O war erfolgreich.

IV. Summary

The marine bryozoan *Flustra foliacea* is known as source of unique brominated indole alkaloids. *Flustra* alkaloids are structurally related to the highly toxic acetylcholinesterase inhibitor physostigmine which is clinically tested as a possible remedy for Alzheimer's disease. The concentration of those natural products can vary strongly, depending on location and season. Thus, exploration of the total synthesis of the *Flustra* alkaloids is required for any detailed analysis of their biological activity. As a recent member of the family, we isolated deformylflustrabromine (dFBr) which shows promising activity at the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR). Deformylflustrabromine may be a biosynthetic precursor of other *Flustra* alkaloids such as flustraminol A.

An efficient first total synthesis of dFBr and three of its congeners has been developed. Key step of the synthesis is the inverse prenylation at the indole 2-position. When treated with *tert*-BuOCl and prenyl[9-BBN], *N*_b-Formyl-*N*_b-methyl-tryptamine cleanly reacts affording the inversely 2-prenylated compound in a yield of 75 %. However, inverse prenylation of the indole 2-position was not suitable for the 6-brominated analog, synthesized via the Batcho-Leimgruber route. The influence of 6-bromination on the reactivity of several indoles was investigated confirming that deactivating effect.

For the synthesis of dFBr we had to turn back to non-brominated indoles. Surprisingly good regioselectivity for the indole 6-position was observed on monobromination of the corresponding, 2-inversely prenylated indole precursor with one equivalent of NBS in HOAc/HCO₂H (3:1). The product flustrabromine crystallizes as the *E*-rotamer. Alkaline hydrolysis afforded deformylflustrabromine which was synthesized within four steps and an overall yield of 53 % starting from *N*_b-methyl-tryptamine. Now, gram quantities of material are accessible for further biological studies.

During this study, interesting formation of traces of inversely prenylated THF was observed. This phenomenon has been further studied by performing the actual reaction in the absence of indole derivatives. It was possible to convert unsubstituted tetrahydrofuran to the 2-inversely prenylated compound simply by treatment with NCS and prenyl[9-BBN] at room temperature, in a yield of 88 %. This is a new reaction.

V. EXPERIMENTELLER TEIL

1 Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden

Kernresonanzspektren

Die NMR-Spektren wurden von der NMR-Abteilung des Departments Chemie und Biochemie, Lehrbereich Organische Chemie, unter der Leitung von Dr. Stephenson an folgenden Geräten gemessen:

¹ H-NMR-Spektren:	Bruker ARX 200	(Messfrequenz 199.9 MHz)
	Varian VRX 400S	(Messfrequenz 399.9 MHz)
¹³ C-NMR-Spektren:	Varian VRX 400S	(Messfrequenz 100.6 MHz)

Die Messungen erfolgten in deuterierten Lösungsmitteln, meist mit TMS ($\delta = 0.0$ ppm) als internem Standard. Chemische Verschiebungen sind in Bezug auf die δ -Skala (ppm), Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalzuordnung erfolgte über Kopplungskonstanten, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT-, COSY-, HSQC- und HMBC-Spektren. Die Beschreibung der Signalmuster erfolgte mit den üblichen Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), sept (Septett), sowie den entsprechenden Kombinationen, m (Multiplet) und verbreiterte Signale mit br.

Massenspektren wurden mit den Ionisierungsmethoden EI (Elektronenstoßionisation), CI (Chemische Ionisation) und FAB (Fast Atom Bombardment) mit den Spektrometern Varian MAT-311 A, Finnigan MAT95Q und SM 1 B Varian MAT erhalten und aufgenommen. Angegeben werden die Ionisierungsmethode, die Massenzahlen m/z in u, die relativen Intensitäten in % und teilweise die Fragmentierung. Bei hochaufgelösten Massen (HR-MS) werden zusätzlich die Summenformeln und die berechneten Massen des Molekülions angegeben. EI-Proben wurden auf den Platinfäden einer DCI-Schubstange aufgetragen (Direkteinlass), die Elektronenenergie betrug 70 eV. FAB-Proben wurden auf einem Kupfer-Target in

einer *m*-Nitrobenzylalkohol- oder einer Glycerin-Matrix gelöst und mit einem 4 kV Xe-Atomstrahl ionisiert.

IR-Spektren wurden an den Perkin-Elmer PE 1600 FT-IR und Spectrum-1000 FT-IR Spektrometern als KBr-Presslinge oder als Film auf NaCl aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben.

UV/VIS-Spektren wurden mit den Hewlett Packard HP-8452A und Perkin-Elmer Lambda-16 UV-Spektrometern angefertigt. Angegeben werden die Absorptionsmaxima in nm und die molaren Extinktionskoeffizienten ϵ . Die Spektren wurden bei 22 °C in 1 cm-Standard-Quarzküvetten aufgenommen.

Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des IA 9100 Series Electrothermal ermittelt und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen wurden von der Mikroanalytischen Abteilung der LMU angefertigt.

Röntgenstrukturanalysen wurden in den strukturchemischen Abteilungen des Departments Chemie und Biochemie der LMU München gelöst.

Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie wurde auf DC-Fertigplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄ oder RP-18) der Firma Merck durchgeführt. Der Nachweis der Banden erfolgte durch UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm. Aminogruppen wurden zusätzlich durch Eintauchen in eine 1 proz. Lösung von Ninhydrin in EtOH und anschließendes Erhitzen detektiert.

Flashchromatographie wurde nach der Methode von W. C. Still durchgeführt.^[163] Die jeweiligen Eluenten werden angegeben.

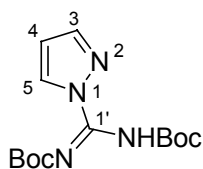
Säulenchromatographie wurde an Kieselgel der Korngröße 63-200 μm der Fa. Merck ohne Druck durchgeführt.

HPLC: die Trennung der Substanzen wurde mit einem HPLC-Gerätesystem der Fa. Varian (Varian Prep Star 218, Varian Pro Star 320 UV/Vis Detektor, ERC Sedex 75 Lichtstredetektor und dem Computerprogramm Varian Chromatography Workstation 5) durchgeführt. Es wurde eine präparative Säule (LiChroprep RP-18, 25-40 μm) verwendet. Es wurden HPLC-Lösungsmittel (Fa. Acros Organics, Fa. Merck, Darmstadt) verwendet. Reinstwasser wurde mit einer Anlage der Firma Millipore erhalten.

Glasgeräte und Chemikalien: Die Reagenzien wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Merck und Lancaster bezogen. Es wurde nach üblichen Methoden der präparativen organischen Chemie gearbeitet. Hydrolyseempfindliche Reaktionen wurden in Apparaturen durchgeführt, die vorher im Trockenschrank bei 120 °C ausgeheizt, im heißen Zustand zusammengebaut und nach Evakuieren mit Argon belüftet wurden. Die dazu benötigten Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren getrocknet, oder in ähnlicher Qualität bezogen. Die Lösungsmittel für die Reinigungsschritte waren alle destilliert und von technischer Qualität. Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Produkte.

2 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.1

1H-Pyrazol-1-[N,N'-bis(tert-butoxycarbonyl)]-carboxamidin (109)



Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid (**108**, 9.9 g, 67.7 mmol) wird in trockenem CH_2Cl_2 (200 ml) vorgelegt. Dazu gibt man Et_3N (10 ml, 7.2 g, 71.6 mmol) und lässt bei 22 °C 15 min rühren. Es wird dann Boc_2O (15.6 g, 71.6 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (20 ml) zugetropft. Es wird bei 22 °C 1 h gerührt. Anschließend wird erst mit 10 proz. wässriger Zitronensäurelösung (50 ml), dann mit H_2O (50 ml) gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, zurück bleibt ein farbloser Feststoff.

Der farblose Feststoff (14 g, 66.6 mmol) wird unter Schutzgas in trockenem THF (450 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wird NaH (55 %, 3.3 g, 75.9 mmol) gegeben und 30 min bei 22 °C rühren lassen. Anschließend wird Boc_2O (16.7 g, 75.9 mmol) gelöst in THF (10 ml) zugegeben und für 2 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird unter Eiskühlung 10 proz. wässrige Zitronensäurelösung (450 ml) zugegeben und es wird dreimal mit CH_2Cl_2 (150 ml) extrahiert. Nach Phasentrennung wird die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zurück bleibt ein gelbes Öl, welches über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (3:1) chromatographisch gereinigt wird. Das erhaltene Öl wird aus Hexan umkristallisiert, man erhält einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 9.5 g (30.5 mmol, 45 %).

Schmp.: 90-91 °C.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (3:1)): 0.50.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.96 (s, 1H, NH), 8.32 (dd, 3J = 2.8 Hz, 4J = 0.6 Hz, 1H, 3-H), 7.65 (dd, 3J = 1.5 Hz, 4J = 0.6 Hz, 1H, 5-H), 6.44 (dd, 3J = 2.8, 1.5 Hz, 1H, 4-H), 1.57 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.51 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 157.3 ($\text{NCOC}(\text{CH}_3)_3$), 149.4 ($\text{NCOC}(\text{CH}_3)_3$), 142.7 (C-3), 139.1 (C-1'), 128.9 (C-5), 109.8 (C-4), 83.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (FAB+): m/z (%): 621 (2) [$2\text{M}^++\text{H}$], 311 (100) [M^++H].

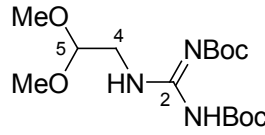
HR - MS (EI): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ [M^++H]: 311.1641;
gef. 311.1641.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3223, 3124, 2933, 2983, 1761, 1708, 1668, 1501, 1457, 1424, 1394, 1370, 1355, 1304, 1255, 1242, 1206, 1167, 1136, 1087, 1053, 1044, 1022, 947, 918, 908, 866, 840, 795, 771, 731, 690, 643, 597, 478, 460.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 213 nm ($8108 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), 251 (15493).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ (311.16 g/mol): ber. C 54.18 H 7.15 N 18.05;
gef. C 54.40 H 7.31 N 17.88.

***N*-(5,5-Dimethoxyethyl)guanidin (112)**


 Pyrazol-carboxamidin (**109**, 0.50 g, 1.6 mmol) wird in CH_3CN (10 ml) gelöst, dann gibt man $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.55 ml, 0.43 g, 3.3 mmol) und Aminoacetaldehyd-dimethylacetal (0.18 ml, 0.17 g, 1.6 ml) zu und lässt bei 22 °C 70 h rühren. Im Anschluss wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (3:1) chromatographisch gereinigt. Man erhält einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 0.54 g (1.6 mmol, 96 %).

Schmp.: 105-106 °C.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (3:1): 0.37.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11.46 (s, 1H, NH), 8.48 (s, 1H, NH), 4.48 (dd, 3J = 5.5, 5.1 Hz, 1H, 5-H), 3.59 (dd, 3J = 5.1 Hz, 2H, 4-H), 3.40 (s, 6H, OCH_3), 1.50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.5 ($\text{NCOC}(\text{CH}_3)_3$), 156.3 ($\text{NCOC}(\text{CH}_3)_3$), 153.0 (C-2), 101.9 (C-5), 83.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.0 (OCH_3), 42.2 (C-4), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 348 (1) [$\text{M}^+\text{+H}$], 220 (10), 75 (100), 57 (34).

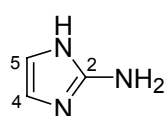
HR - MS (EI):

ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$ [$\text{M}^+\text{+H}$]:	348.2056;
gef.	348.2048.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3337, 3116, 3008, 2977, 2933, 2833, 1743, 1728, 1654, 1619, 1567, 1477, 1448, 1416, 1396, 1370, 1341, 1312, 1270, 1251, 1226, 1174, 1146, 1111, 1090, 1071, 1055, 1028, 1020, 986, 974, 915, 883, 864, 811, 757, 724, 658, 605, 571, 523, 438, 460.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 206 nm ($14510 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), 233 (21972).

2-Aminoimidazol (105)



Verbindung **112** (1.87 g, 5.4 mmol) wird in 2 N HCl (187 ml) aufgenommen und bei 22 °C 20 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, zurück bleibt ein farbloser Feststoff.

Ausbeute: 0.45 g (5.4 mmol, 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 6.65 (s, 2H, 4-H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 143.9 (C-2), 113.0 (C-4/C-5).

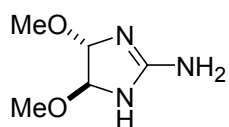
MS (EI, 70 eV): m/z (%): 83 (55) [M^+], 71 (62), 67 (20) [$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2^+$], 57 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3353, 3227, 3130, 2721, 1674, 1611, 1591, 1565, 1531, 1398, 1323, 1299, 1144, 1137, 1102, 1053, 997, 912, 762, 703, 680, 598, 528, 442.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 208 nm ($6515 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

2.1 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.1.1

trans-4,5-Dimethoxy-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamin (**114**)

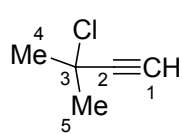


Aminoimidazol (**117**, 100 mg, 1.20 mmol) wird in MeOH (2.7 ml) gelöst und bei 22 °C 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mit EtOH (3 ml) und Aceton (3 ml) jeweils zweimal gewaschen. Zurück bleibt ein farbloser Feststoff.

Ausbeute: 175 mg (1.20 mmol, 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 9.63 (s, 1H, NH), 8.39 (s, 2H, NH_2), 4.85 (s, 2H, 4-H, 5-H), 3.30 (s, 6H, OCH_3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 145 (5) [M^+], 130 (94), 99 (100), 88 (17), 60 (48), 56 (78), 43 (30).

3-Chlor-3-methyl-but-1-in (119)

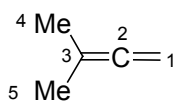
Konz. HCl (420 ml) wird vorgelegt und anschließend 2-Methyl-3-butin-2-ol (**118**, 84.1 g, 1.0 mol) zugetropft. Unter Eiskühlung wird CaCl_2 (111 g, 1.0 mol) zugegeben und solange gerührt bis das CaCl_2 fast vollständig gelöst ist. Die Kühlung wird entfernt und 1 h bei 22 °C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und über K_2CO_3 getrocknet. Das Produkt **119** wird bei 130 mbar destilliert.

Ausbeute: 47 g (0.5 mol, 46 %).

Siedepunkt: 35 °C (130 mbar),
76 °C (1013 mbar).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.62 (s, 1H, 1-H), 1.87 (s, 6H, 4-H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 86.6 (C-2), 71.9 (C-1), 56.9 (C-3), 34.6 (C-4, C-5).

3-Methyl-buta-1,2-dien (120)

Zu einer Suspension aus LiAlH_4 (3.40 g, 90 mmol) in THF (100 ml) wird langsam **119** (9.30 g, 90 mmol) zugetropft. Währenddessen wird die Temperatur langsam auf 80 °C erhöht und das sich bildende Produkt **120** zusammen mit THF sofort aus dem Reaktionsgemisch destilliert. Das Destillat wird 15mal mit H_2O (50 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.

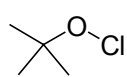
Ausbeute: 3.7 g (54 mmol, 60 %).

Siedepunkt: 39-41 °C (1013 mbar).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.52 (s, 5J = 2.9, 3.3 Hz, 2H, 1-H), 1.68 (t, 5J = 2.9, 3.3 Hz, 6H, 4-H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.7$ (C-2), 94.0 (C-3), 72.6 (C-1), 20.2 (C-4, C-5).

tert-Butylhypochlorid (159)



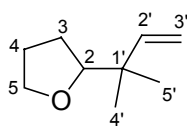
NaOCl (250 ml) wird vorgelegt, und unter Eiskühlung werden *tert*-BuOH (**158**, 14.4 g, 19 mmol) und CH_3COOH (12.3 ml, 22 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Dunkeln 3-5 min gerührt, dann wird die organische Phase mit 10 proz. Na_2CO_3 -Lösung (50 ml) und anschließend mit H_2O (50 ml) gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Das Produkt **159** ist lichtempfindlich.

Ausbeute: 12 g (16.4 mmol, 86 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 84.0$ ($(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$), 26.7 (CH_3).

2-(1',1'-Dimethyl-allyl)-tetrahydrofuran (122)



Zunächst wird eine 0.5 M Lösung von 9-BBN (12.5 ml, 6.3 mmol) in THF mit dem Allen **120** (0.62 ml, 430 mg, 6.3 mmol) für 30 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wird das entstandene Prenyl-9-BBN (**101**) ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Die Ausbeute beträgt laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 60 %.

Zu NCS (252 mg, 1.9 mmol) in THF (10 ml) wird bei 22 °C frisch hergestellte Prenyl-9-BBN-Lösung (2 eq) in THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man 6 h bei 22 °C rühren, dann wird ges. K_2CO_3 -Lösung (10 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein gelbes Öl, welches an Kieselgel mit

2-Methylpentan/Ethylacetat (1:0 bis 1:5) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält das Produkt **122** als farbloses Öl.

Ausbeute: 232 mg (1.72 mmol, 88 % (bezogen auf NCS)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.83 (dd, ³J = 10.6 Hz, 17.6 Hz, 1H, 2'-H), 5.10 (dd, ³J = 17.8 Hz, ²J = 1.2 Hz, 1H, 3'-H_E), 5.07 (dd, ³J = 10.9 Hz, ²J = 1.2 Hz, 1H, 3'-H_Z), 3.70 (dt, ³J = 5.1 Hz, ²J = 10.6 Hz, 1H, 5-H_a), 3.62 (dt, ³J = 5.1 Hz, ²J = 10.2 Hz, 1H, 5-H_b), 3.28 (dd, ³J = 10.6 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, 2-H), 1.71 (m, 2H, 4-H), 1.30 (m, 2H, 3-H), 1.02 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 6H, 4'-H, 5'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 145.4 (C-2'), 113.3 (C-3'), 78.4 (C-2), 62.9 (C-5), 41.7 (C-1'), 30.5 (C-4), 28.4 (C-3), 23.1/22.1 (C-4', C-5').

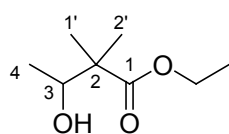
MS (CI, 70 eV): *m/z* (%): 141 (6) [M⁺+H], 123 (100) [M⁺-H₂O], 97 (7), 89 (5), 85 (20), 81 (17), 71 (16), 69 (12).

HR - MS (EI):	ber. für C ₉ H ₁₆ O [M ⁺ +1]:	141.1201;
	gef.	141.1287.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3368, 3081, 2958, 2872, 1712, 1638, 1467, 1414, 1379, 1362, 1178, 1057, 1007, 975, 911, 687.

3 Arbeitsvorschrift zu Kapitel II.2.2

3-Hydroxy-2,2-dimethyl-butansäureethylester (130)



Diisopropylamin (56.5 ml, 40.5 g, 0.4 mol) wird in THF (200 ml) auf 0 °C gekühlt, dann tropft man 1.5 M *n*-BuLi (267 ml, 0.4 mol) langsam zu und lässt bei dieser Temperatur 10 min rühren. Danach wird die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt und Ethylisobutyrat (48.5 ml, 42 g,

0.4 mol) zugegeben. Bei dieser Temperatur wird nun 30 min gerührt. Anschließend tropft man ebenfalls bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Acetaldehyd (24.4 ml, 19.0 g, 0.4 mol) zu. Nachdem man 30 min bei dieser Temperatur hat rühren lassen, wird wäss. ges. NH_4Cl -Lösung (200 ml) vorsichtig zugegeben und dann auf $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktionsmischung wird dreimal mit Ethylacetat (200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl (150 ml), 5 proz. NaHCO_3 (150 ml) und ges. NaCl-Lösung (150 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, das Produkt **130** dann destilliert.

Ausbeute: 54.2 g (0.34 mol, 93 %).

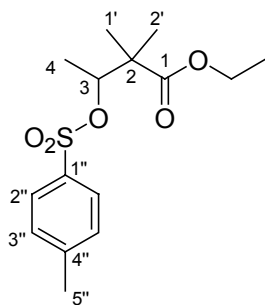
Siedepunkt: 109-112 $^{\circ}\text{C}$ (60 mbar).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.16 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.87 (q, 3J = 6.0 Hz, 1H, 3-H), 2.86 (br s, 1H, OH), 1.27 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.17 (s, 6H, 1'-H, 2'-H), 1.14 (d, 3J = 6.5 Hz, 3H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 177.7 (C-1), 72.3 (C-3), 60.6 (CH_2CH_3), 47.0 (C-2), 22.1 (CH_2CH_3), 19.8/17.7 (C-1'/C-2'), 14.1 (C-4).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 161 (0.35) [$\text{M}^+\text{+H}$], 145 (2), 117 (4), 116 (83), 115 (7), 99 (8), 89 (4), 88 (100), 87 (39), 87 (4), 73 (42), 71 (9), 70 (46), 69 (7), 59 (4), 57 (4), 45 (10), 43 (10), 42 (5), 40 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3469, 2980, 1723, 1471, 1386, 1268, 1176, 1145, 1099, 1026, 910, 861, 774.

2,2-Dimethyl-3-(toluol-1''sulfonyloxy)-butansäureethylester (131)

Zu **130** (54.1 g, 0.3 mol) in trockenem Pyridin (110 ml) wird Tos-Cl (70.5 g, 0.4 mol) zugegeben und bei 22 °C 48 h gerührt. Es werden anschließend bei 4 °C 1 N HCl (100 ml) zugegeben und dann mit Ethylacetat (150 ml) extrahiert. Die organische Phase wird solange mit 1 N HCl gewaschen bis der pH = 3 erreicht hat. Es wird dann über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt **131** wird ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt.

Ausbeute: 106.8 g (0.3 mol, 100 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, 2''-H), 7.33 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, 3''-H), 4.95 (q, ³J = 6.4 Hz, 1H, 3-H), 4.04 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.44 (s, 3H, 5''-H), 1.23 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, 4-H), 1.21 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.12 (s, 6H, 1'-H, 2'-H).

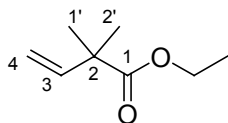
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 174.7 (C-1), 144.5 (C-4''), 134.6 (C-1''), 129.7 (C-2''), 127.6 (C-3''), 82.3 (C-3), 60.8 (CH₂CH₃), 46.8 (C-2), 21.6/21.5 (C-1'/C-2'), 19.58 (C-5''), 16.3 (CH₂CH₃), 14.0 (C-4).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 315 (0.1) [M⁺+H], 270 (5), 199 (8), 156 (8), 155 (100), 115 (18), 91 (42), 87 (5), 70 (9), 69 (26), 65 (8), 41 (19).

HR - MS (EI):

ber. für C ₁₅ H ₂₂ O ₅ S [M ⁺ +1]:	315.1188;
gef.	315.1278.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2986, 1735, 1599, 1465, 1365, 1270, 1178, 1097, 1056, 1031, 907, 817, 787, 672, 570, 557.

2,2-Dimethyl-3-butensäureethylester (132)

Ein Gemisch aus **131** (89.9 g, 0.3 mol) und DBU (64.2 ml, 65.4 g, 0.4 mol) wird 3 h lang bei 140 °C unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktionsmischung auf 22 °C abgekühlt ist, wird sie auf eisgekühlten Ether (300 ml) geschüttet. Die organische Phase wird solange mit 1 N HCl gewaschen bis die wässrige Phase einen kleineren pH-Wert als 3 besitzt. Anschließend wird sie mit 5 proz. NaHCO₃-Lösung (200 ml) und dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung (150 ml) gewaschen. Man trocknet über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Zur Reinigung wird das bräunliche Rohprodukt destilliert. Das Produkt ist ein farbloses Öl.

Ausbeute: 31.0 g (0.2 mol, 76 %).

Siedepunkt: 90 °C (Ölbadtemperatur, 228 mbar).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.04 (dd, ³J = 10.6, 17.6 Hz, 1H, 3-H), 5.11 (dd, ³J = 18.3 Hz, ²J = 1.7 Hz, 1H, 4-H_E), 5.09 (dd, ³J = 11.0 Hz, ²J = 1.7 Hz, 1H, 4-H_Z), 4.13 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.30 (s, 6H, 1'-H, 2'-H), 1.25 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

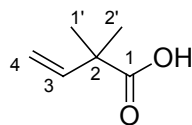
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.3 (C-1), 142.1 (C-3), 112.7 (C-4), 60.7 (CH₂CH₃), 44.8 (C-2), 24.6 (C-1'/C-2'), 14.1 (CH₂CH₃).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 143 (14) [M⁺+1], 142 (5), 127 (9), 114 (4), 109 (4), 99 (4), 97 (5), 87 (9), 70 (6), 69 (100), 68 (4), 67 (5), 53 (8), 41 (55).

HR - MS (EI):

ber. für C ₈ H ₁₄ O ₂ [M ⁺]:	142.0994;
gef.	142.1003.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3444, 2982, 1732, 1639, 1471, 1365, 1265, 1142, 1026, 918, 862, 773, 674.

2,2-Dimethyl-3-butensäure (133)

Eine Lösung von **132** (31 g, 0.2 mol) in EtOH (90 ml) wird mit 4 N NaOH (100 ml) bei 22 °C 16 h lang gerührt. Nachdem das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wurde, wird der Rückstand mit 2 N HCl auf einen pH-Wert unter 2 eingestellt. Anschließend wird zweimal mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert, dreimal mit ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Abschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Als Produkt wird ein gelbliches Öl erhalten.

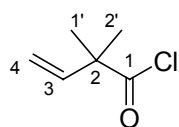
Ausbeute: 24.9 g (0.2 mol, 100 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.60 (s, 1H, OH), 6.05 (dd, ³J = 10.6, 17.6 Hz, 1H, 3-H), 5.12 (dd, ³J = 17.9 Hz, 1H, 4-H_E), 5.13 (dd, ³J = 10.6 Hz, 1H, 4-H_Z), 1.33 (s, 6H, 1'-H, 2'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 183.0 (C-1), 141.9 (C-3), 113.4 (C-4), 44.7 (C-2), 24.4 (C-1'/C-2').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 114 (4) [M⁺], 99 (26), 91 (10), 88 (9), 73 (11), 70 (9), 69 (100), 59 (8), 55 (9), 53 (14), 43 (24), 42 (10), 40 (100).

HR - MS (EI):	ber. für C ₆ H ₁₀ O ₂ [M ⁺]:	114.0681;
	gef.	114.0681.

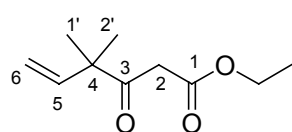
2,2-Dimethyl-3-butensäurechlorid (134)

Zur Säure **133** (24.9 g, 0.2 mol) wird SOCl₂ (23.9 ml, 38.9 g, 0.3 mol) gegeben und erst bei 22 °C 15 min gerührt, anschließend wird für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nachdem auf 22 °C abgekühlt wurde, wird überschüssiges SOCl₂ i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 28.9 g (0.2 mol, 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.01 (dd, 3J = 10.6, 17.7 Hz, 1H, 3-H), 5.29 (dd, 3J = 17.4 Hz, 2J = 1.8 Hz 1H, 4- H_E), 5.27 (dd, 3J = 10.4 Hz, 2J = 1.8 Hz 1H, 4- H_Z), 1.43 (s, 6H, 1'-H, 2'-H).

4,4-Dimethyl-3-oxo-5-hexensäureethylester (128)



Zu THF (200 ml) werden unter Ar-Atmosphäre Monoethylmalonat **135** (8.3 ml, 11.9 g, 90.2 mmol) sowie einige Milligramm des Indikators 2,2'-Bipyridyl zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch auf -70 °C abgekühlt wurde, wird *n*-BuLi (97 ml, 1.6 M in Hexan, 155 mmol) langsam zugetropft. Dabei darf sich das Reaktionsgemisch auf bis zu -10 °C erwärmen, wobei sich der Indikator pink färbt. Danach wird erneut auf -70 °C gekühlt, und langsam das Säurechlorid (6.8 ml, 51.5 mmol) in THF (15 ml) zugetropft. Man rührt erst bei -70 °C 1 h und dann bei 0 °C ebenfalls 1 h. Anschließend werden THF (100 ml), sowie 1 N HCl zugegeben und man lässt weitere 2 h bei 22 °C rühren. Danach werden die Phasen getrennt; die organische Phase wird erst mit ges. NaHCO_3 -Lösung (100 ml), dann mit ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Abschließend trocknet man über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Zurück bleibt ein Öl, das über Kieselgel mit 2-Methylhexan/Ethylacetat (200:1 bis 50:1) chromatographisch gereinigt wird. Ein wird ein gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 4.1 g (20.6 mmol, 40 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 5.88 (dd, 3J = 10.6, 17.6 Hz, 1H, 5-H), 5.14 (dd, 3J = 17.6 Hz, 1H, 6- H_E), 5.12 (dd, 3J = 10.6 Hz, 1H, 6- H_Z), 4.15 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.45 (s, 2H, 2-H), 1.25 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.22 (s, 6H, 1'-H, 2'-H).

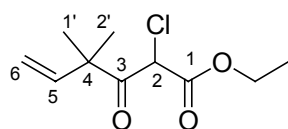
MS (EI, 70 eV): m/z (%): 184 (5) [M^+], 138 (7), 115 (39) [$C_5H_8O_3^+$], 96 (88), 69 (100), 53 (7), 42 (51).

HR - MS (EI): ber. für $C_{10}H_{16}O_3$ [M^+]: 184.1099;
gef. 184.1111.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2962, 2936, 2875, 1738, 1640, 1468, 1414, 1369, 1330, 1274, 1151, 1097, 1061, 1033, 922, 861, 735, 673, 601.

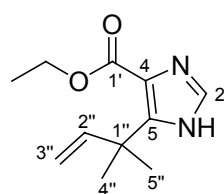
UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 243 nm ($682 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

2-Chlor-4,4-dimethyl-3-oxo-5-hexensäureethylester (136)



128 (1.6 g, 8.7 mmol) wird in $CHCl_3$ (10 ml) gelöst und dann bei 4 °C SO_2Cl_2 (0.74 ml, 1.23 g, 9.1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 22 °C gerührt, anschließend 2 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird auf 22 °C abgekühlt, die Phasen werden getrennt; die organische Phase wird mit H_2O (10 ml), ges. 5 proz. $NaHCO_3$ -Lösung (10 ml) und dann mit ges. $NaCl$ -Lösung (10 ml) gewaschen. Abschließend trocknet man über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Zurück bleibt ein gelbes Öl, das sofort weiter umgesetzt wird.

5-(1'',1''-Dimethyl-allyl)-1*H*-imidazol-4-carboxylsäureethylester (127)



Ein Gemisch aus **136** (1.45 g, 6.6 mmol), Formamid (2.6 ml, 3.0 g, 66.3 mmol) und H_2O (0.24 ml, 0.24 g, 13.3 mmol) wird bei 145 °C 4 h gerührt. Dann wird auf 22 °C abgekühlt und $CHCl_3$ (5 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt; die organische Phase wird zuerst mit ges. Na_2CO_3 -Lösung (5 ml), dann mit ges. $NaCl$ -Lösung (5 ml)

gewaschen. Abschließend trocknet man über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Zurück bleibt ein Öl, das über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 400 mg (1.9 mmol, 29 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.82 (s, 1H, NH), 7.54 (s, 1H, 2-H), 6.28 (dd, 3J = 10.6, 17.6 Hz, 1H, 2''-H), 5.08 (dd, 3J = 17.6 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.06 (dd, 3J = 10.6 Hz, 1H, 3''-H_Z), 4.33 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.57 (s, 6H, 4''-H, 5''-H), 1.34 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 209 (8) [M^+H], 194 (100), 166 (24), 148 (6), 135 (6), 108 (7), 79 (5), 53 (4), 40 (9).

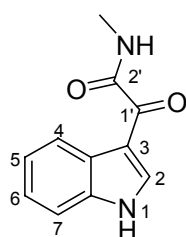
HR - MS (EI):	ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ [M^+H]:	209.1212;
	gef.	209.1084.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3438, 3130, 3087, 2965, 2935, 2875, 1727, 1638, 1611, 1570, 1496, 1468, 1413, 1370, 1331, 1290, 1254, 1189, 1174, 1136, 1052, 1037, 941, 915, 845, 815, 780, 731, 680, 628, 539.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 239 nm ($6034 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

4 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.1

1'-(1H-Indol-3-yl)-N-methyl-oxo-acetamid (139)



Indol (**10**, 15 g, 0.13 mol) wird in trockenem Ether (375 ml) gelöst und anschließend in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Oxalylchlorid (34.5 g, 23 ml, 0.22 mol) wird langsam zugetropft. Es fällt ein gelber Niederschlag aus. Man lässt bei 0 °C 1 h rühren und dekantiert

anschließend das Lösungsmittel vom ausgefallenen Feststoff ab, der dann zweimal mit trockenem Ether (100 ml) gewaschen wird. Danach wird der Niederschlag erneut in Ether (200 ml) aufgenommen und auf 0 °C abgekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch tropft man nun eine 40 proz. Methylamin-Lösung (19.9 g, 55.5 ml, 0.63 mol) langsam zu. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei 0 °C gerührt. Dann wird erneut das Lösungsmittel abdekantiert und der Niederschlag dreimal mit H₂O (50 ml) gewaschen. Im Anschluss wird aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 19.5 g (96.3 mmol, 75 %).

Schmp.: 102-104 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 12.24 (s, 1H, 1-H), 8.82 (s, 1H, 2-H), 8.70 (s, 1H, HNCH₃), 8.27 (d, ³J = 9.9 Hz, 1H, 7-H), 7.56 (d, ³J = 9.9 Hz, 1H, 4-H), 7.29-7.26 (m, 2H, 5-H, 6-H), 2.78 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 182.8 (C-1'), 164.7 (C-2'), 139.2 (C-2), 136.9 (C-7a), 126.9 (C-3a), 124.1, 123.2 (C-5, C-6), 122.0 (C-7), 113.2 (C-4), 112.8 (C-3), 26.2 (CH₃)

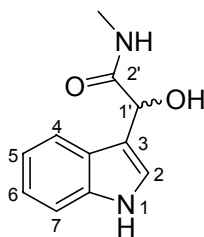
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 202.07 (11) [M⁺], 144 (100), 116 (20), 89 (16), 63 (5), 41 (1).

HR - MS (EI):

ber. für C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ [M ⁺]:	202.0742;
gef.	202.0753.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3349, 3239, 3151, 2929, 1749, 1673, 1610, 1540, 1492, 1457, 1426, 1407, 1377, 1309, 1257, 1236, 1163, 1143, 1133, 1123, 1093, 1048, 1010, 930, 903, 877, 844, 816, 791, 773, 739, 689, 648, 614, 542, 505, 461, 424.

C₁₁H₁₀N₂O₂ (202.07 g/mol):	ber. C 65.34	H 4.98	N 13.85;
	gef. C 65.14	H 4.95	N 13.84.

1'-Hydroxy-1'-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-methylacetamid (140**)**

Zu einer Suspension aus LiAlH₄ (2.3 g, 59.4 mmol) in trockenem THF (70 ml) wird **139** (2.0 g, 9.9 mmol) gelöst in THF (40 ml) zugetropft und bei 22 °C 1 h gerührt. Es wird erst mit Ethylacetat (50 ml) und anschließend mit ges. wässriger NaCl-Lösung (100 ml) hydrolysiert.

Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Ethylacetat (70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen und dann über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man einen gelblichen Feststoff, der in EtOH aufgenommen wird. Zurück bleibt das Racemat **140** (2 g, 9.8 mmol) als ein farbloser Feststoff.

Ausbeute: 2.0 g (9.8 mmol, 99 %).

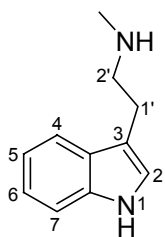
Schmp.: es erfolgt Zersetzung ab 200 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃:MeOH (8:1)): 0.39.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.93 (s, 1H, 1-H), 7.96 (s, 1H, 2-H), 7.64 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, 7-H), 7.34 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, 4-H), 7.06 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 6.95 (t, ³J = 7.8 Hz, 1H, 6-H), 5.13 (s, 1H, 1'-H), 2.60 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 173.0 (C-2'), 136.1 (C-7a), 125.7 (C-2), 123.7 (C-3a), 120.8 (C-5), 119.6 (C-7), 118.3 (C-6), 114.9 (C-3), 111.2 (C-4), 68.1 (C-1'), 25.3 (CH₃)

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 204.1 (12) [M⁺], 186 (22), 156 (12), 146 (100), 130 (71), 118 (71), 101 (12), 91 (17), 77 (8), 51 (7), 44 (10).

[1'-(1*H*-Indol-3-yl)-ethyl]-methylamin (137)

Zu einer Suspension aus LiAlH_4 (0.6 g, 14.7 mmol) in THF (10 ml) wird **140** (0.5 g, 2.45 mmol) gelöst in THF (3 ml) zugetropft und dann für 4.5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird auf 22 °C abgekühlt. Dann wird zuerst mit Ethylacetat (15 ml) und anschließend mit ges. wässriger NaCl-Lösung (30 ml) hydrolisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen und dann über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein braunes Öl, das an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ (40:20:1) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält ein gelblich-braunes Öl, das bei längerem Stehen fest wird.

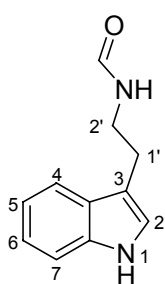
Ausbeute: 50 mg (0.29 mmol, 12 %).

Schmp.: 89-91 °C.

R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ (40:20:1)): 0.3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.53 (br s, 1H, 1-H), 7.63 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H, 7-H), 7.33 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 7.19 (dd, 3J = 7.7, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 7.11 (dd, 3J = 7.7, 7.0 Hz, 1H, 5-H), 6.99 (s, 1H, 2-H), 2.99 (t, 3J = 6.2 Hz, 2H, 1'-H), 2.93 (t, 3J = 6.2 Hz, 2H, 2'-H), 1.61 (s, 3H, NCH_3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 174.1 (6) [M^+], 143 (100), 131 (67), 115 (12), 103 (8), 91 (31), 77 (13), 65 (10), 57 (19).

N-[1'-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-formamid (141)

Ein Gemisch aus HCO_2H (1.2 ml, 31.2 mmol) und Ac_2O (2.9 ml, 31.2 mmol) wird bei 60 °C 1 h lang gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 22 °C abgekühlt ist, wird Tryptamin (**98**, 1 g, 6.2 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (50 ml) zugegeben und bei 22 °C 1.5 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der verbleibende Rückstand in CH_2Cl_2 (30 ml) aufgenommen, mit wässriger 5M NaOH-Lösung basisch gemacht und mit CH_2Cl_2 (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt **141** wird chromatographisch über Kieselgel mit Ethylacetat (100 %) gereinigt. Man erhält ein braunes Öl.

Ausbeute: 1.21 g (6.2 mmol, 99 %).

R_f (Kieselgel, Ethylacetat (100 %)): 0.4.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.45 (br s, 1H, 1-H), 8.01 (s, 1H, CHO), 7.57 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H, 7-H), 7.34 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.19 (dd, 3J = 7.3 Hz, 1H, 6-H), 7.10 (dd, 3J = 7.3 Hz, 1H, 5-H), 6.97 (s, 1H, 2-H), 5.78 (br s, 1H, -NH), 3.59 (t, 3J = 6.8 Hz, 2H, 2'-H), 2.95 (t, 3J = 6.8 Hz, 2H, 1'-H).

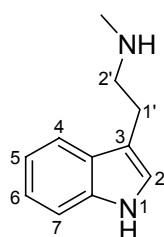
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 161.3 (CHO), 136.5 (C-7a), 127.2 (C-3a), 122.8 (C-2), 122.3 (C-6), 119.5 (C-5), 118.6 (C-7), 111.5 (C-3), 111.3 (C-4), 38.4 (C-2'), 25.1 (C-1').

MS (FAB+): m/z (%): 377 (23) [$2\text{M}^+\text{+H}$], 211.1 (5) [$\text{M}^+\text{+Na}$], 189.1 (100) [$\text{M}^+\text{+H}$].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3290, 3056, 2926, 2876, 2753, 1681, 1620, 1456, 1385, 1340, 1229, 1098, 1010, 811, 744, 611, 494, 425.

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 289 nm (5286 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), 280 (6249), 220 (36218).

C₁₁H₁₂N₂O (188.09 g/mol):	ber. C 70.19	H 6.43	N 14.88;
	gef. C 69.84	H 6.26	N 14.61.

[1'-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-methylamin (137)

Zu einer Suspension von LiAlH₄ (2.7 g, 70.1 mmol) in THF (50 ml) wird **141** (3.3 g, 17.5 mmol) gelöst in THF (20 ml) zugetropft. Man erhitzt dann für 4.5 h unter Rückfluß. Es wird auf 22 °C abgekühlt. Ethylacetat (50 ml) und anschließend ges. wässrige NaCl-Lösung (70 ml) werden langsam zugetropft, um den Überschuß an LiAlH₄ zu hydrolysieren. Der

Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und dann über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein braunes Öl, das an Kieselgel mit CHCl₃:MeOH:NH₃ (40:20:1) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält ein gelblich-braunes Öl, das bei längerem Stehen bei 22 °C fest wird.

Ausbeute: 2.3 g (13.2 mmol, 76 %).

Schmp.: 89-91 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃:MeOH:NH₃ (40:20:1)): 0.3.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (s, 1H, 1-H), 7.63 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, 7-H), 7.33 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 7.19 (dd, ³J = 7.7, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 7.11 (dd, ³J = 7.7, 7.0 Hz, 1H, 5-H), 6.99 (s, 1H, 2-H), 2.99 (t, ³J = 6.2 Hz, 2H, 1'-H), 2.93 (t, ³J = 6.2 Hz, 2H, 2'-H), 1.61 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 136.5 (C-7a), 127.5 (C-3a), 122.1 (C-2), 121.9 (C-6), 119.2 (C-5), 118.9 (C-7), 113.8 (C-3), 111.2 (C-4), 52.0 (C-2'), 36.3 (-CH₃), 25.6 (C-1').

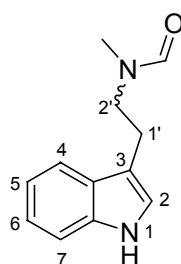
MS (FAB+, NBA): m/z (%): 175 (100) [$M^+ + H$], 95 (32), 83 (35), 69 (52), 57 (63), 43 (43).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3411, 3297, 3060, 2966, 2931, 2851, 1621, 1472, 1453, 1340, 1234, 1220, 1129, 1102, 1013, 898, 796, 748, 737, 491, 426.

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 289 nm (4852 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$) 281 (5596), 221 (32204).

C₁₁H₁₄N₂ (174.12 g/mol):	ber. C 75.82	H 8.10	N 16.08;
	gef. C 75.37	H 7.78	N 15.91.

***N*-[1'-(1*H*-Indol-3-yl)-ethyl]-*N*-methyl-formamid (**142**)**



Ein Gemisch aus HCO_2H (3.25 ml, 86.2 mmol) und Ac_2O (8.1 ml, 85.8 mmol) wird bei 60 °C 1 h lang gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 22 °C abgekühlt ist, wird **137** (3.00 g, 17.2 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (70 ml) zugegeben und bei 22 °C 1.5 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der verbleibende Rückstand in CH_2Cl_2 (50 ml) aufgenommen, mit wässriger 5 M NaOH-Lösung basisch gemacht und mit CH_2Cl_2 (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt **142** wird chromatographisch über Kieselgel mit Ethylacetat (100 %) gereinigt. Man erhält ein braunes, zähflüssiges Öl. Die Rotamere sind im Verhältnis 2:1 entstanden.

Ausbeute: 3.40 g (16.8 mmol, 98 %).

R_f (Kieselgel, Ethylacetat (100 %)): 0.3.

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.55 (s, 1H, 1-H), 7.73 (s, 1H, CHO), 7.54 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H, 4-H), 7.19 (dd, ³J = 7.7, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 7.12 (dd, ³J = 7.7, 7.0 Hz, 1H, 5-H), 6.89 (s, 1H, 2-H), 3.54 - 3.51 (m, 2H, 2'-H), 2.99 - 2.97 (m, 2H, 1'-H), 2.92 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (CHO), 136.5 (C-7a), 127.3 (C-3a), 122.7 (C-2), 122.5 (C-6), 119.4 (C-5), 118.5 (C-7), 112.4 (C-3), 111.5 (C-4), 50.0 (C-2'), 30.0 (-CH₃), 24.4 (C-1').

Nebenrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.48 (s, 1H, 1-H), 8.04 (s, 1H, CHO), 7.62 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H, 4-H), 7.16 (dd, ³J = 7.7, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 7.10 (dd, ³J = 7.7, 7.0 Hz, 1H, 5-H), 6.98 (s, 1H, 2-H), 3.67 - 3.64 (m, 2H, 2'-H), 3.02 - 2.99 (m, 2H, 1'-H), 2.86 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.6 (CHO), 136.3 (C-7a), 126.8 (C-3a), 122.5 (C-2), 122.1 (C-6), 119.3 (C-5), 118.1 (C-7), 112.4 (C-3), 111.3 (C-4), 45.0 (C-2'), 35.0 (CH₃), 22.8 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 202 (8) [M⁺], 143 (92), 130 (100), 115 (4), 103 (7), 77 (8), 43 (4).

HR - MS (EI): ber. für C₁₂H₁₄N₂O [M⁺]: 202.1106;
gef. 202.1097.

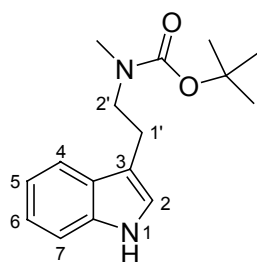
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3275, 3010, 2964, 2934, 2884, 1658, 1617, 1492, 1451, 1434, 1397, 1368, 1350, 1335, 1249, 1230, 1179, 1099, 1076, 1061, 1008, 932, 876, 810, 766, 756, 628, 427.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 289 nm (5257 mol⁻¹dm³cm⁻¹) 280 (6165), 222 (36416).

C₁₂H₁₄N₂O (202.11 g/mol):	ber. C 71.26	H 6.98	N 13.85;
	gef. C 71.15	H 6.95	N 13.70.

4.1 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.1.3

[*N*-(1*H*-Indol-3-yl)-ethyl]-*N*-methyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (152)



Indol **137** (350 mg, 2.00 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst. Anschließend wird Boc₂O (870 mg, 4.00 mmol) zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung 2 h bei 22 °C rühren. Danach wird H₂O (10 ml) zugegeben und dreimal mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (30 ml) und ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein gelbes Öl, welches an Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (60:40) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 51 mg (1.90 mmol, 93 %).

Schmp.: 78-79 °C.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (60:40)): 0.4.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (s, 1H, 1-H), 7.63 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.35 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 7.18 (dd, ³J = 7.7 Hz, 8.1 Hz, 1H, 5-H), 7.11 (dd, ³J = 7.7, 8.1 Hz, 1H, 6-H), 6.97 (s, 1H, 2-H), 3.51 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, 1'-H), 2.97 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, 2'-H), 2.87 (s, 3H, NCH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 136.4 (C-7a), 127.5 (C-3a), 121.9 (C-5), 121.8 (C-2), 119.3 (C-6), 118.7 (C-7), 113.3 (C-3), 111.4 (C-4), 79.2 (C(CH₃)₃), 49.6 (C-1'), 34.3 (NCH₃), 28.4 (C(CH₃)₃), 24.0 (C-2').

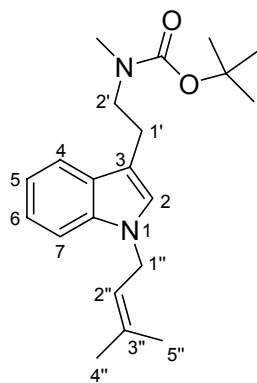
MS (EI, 70 eV): m/z (%): 274 (18) [M^+], 218 (18) [$C_{12}H_{14}N_2O_2^+$], 201 (8), 173 (3) [$C_{11}H_{14}N_2^+$], 143 (37), 130 (100) [C_9H_7N], 103 (6), 77 (6), 57 (33).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3415, 3308, 3058, 2976, 2930, 2718, 2535, 2286, 1881, 1668, 1552, 1456, 1398, 1366, 1303, 1250, 1230, 1170, 1101, 1071, 1051, 1012, 924, 879, 806, 771, 741, 668, 620, 581, 559, 535, 461, 425

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 222 nm (34473 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$), 280 (6140).

C₁₆H₂₂N₂O₂ (274.17 g/mol):	ber. C 70.04	H 8.08	N 10.21;
	gef. C 69.79	H 7.90	N 10.07.

***N*-Methyl-*{N*-[1-(3''-methyl-but-2''-enyl)-1*H*-indol-3-yl]-ethyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (153)**



NaH (92 mg, 3.80 mmol) wird in trockenem DMF (10 ml) vorgelegt, dann gibt man das Indolderivat **152** (1.05 g, 3.80 mmol) gelöst in DMF (30 ml) zu. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt und anschließend wird Prenylbromid (0.45 ml, 570 mg, 3.8 mmol) zugegeben. Man lässt bei 22 °C 3 h rühren, dann wird H₂O (20 ml) zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und im Anschluss das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zurück bleibt ein braunes Öl, das an Kieselgel mit 2-Methylpentan/EtOAc (7:1) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält **153** als ein gelbes Öl.

Ausbeute: 933 mg (2.70 mmol, 71 %).

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (7:1): 0.30.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, 3J = 7.3 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (d, 3J = 7.7 Hz, 1H, 4-H), 7.20 (dd, 3J = 7.7, 8.1 Hz, 1H, 5-H), 7.09 (dd, 3J = 7.6, 8.1 Hz, 1H, 5-H), 6.91 (s, 1H, 2-H), 5.35 (tsp, 3J = 6.6 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H, 2''-H), 4.63 (d, 3J = 6.6 Hz, 2H, 1''-H), 3.49 (t, 3J = 7.7 Hz, 2H 1'-H), 2.95 (t, 3J = 8.1 Hz, 2H, 2'-H), 2.86 (s, 3H, NCH_3), 1.81 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2$), 1.76 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.8 (NCO), 136.3 (C-7a), 136.0 (C-3''), 128.2 (C-3a), 125.4 (C-2), 121.4 (C-5), 120.1 (C-2''), 118.9 (C-7), 118.7 (C-6), 111.9 (C-3), 109.5 (C-4), 79.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 49.8 (C-1'), 43.9 (C-1''), 34.3 (NCH_3), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.6/18.0 (C-5''/C-4''), 23.9 (C-2').

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 342 (27) [M^+], 211 (30), 198 (100), 143 (19), 130 (173) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}^+\text{H}$], 102 (7), 69 (33), 41 (35).

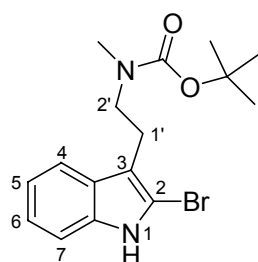
HR - MS (EI):

ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ [M^+]:	342.2307;
gef.	342.2302.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3372, 3053, 2974, 2929, 1693, 1613, 1552, 1481, 1467, 1423, 1392, 1365, 1333, 1309, 1249, 1218, 1168, 1137, 1050, 1014, 922, 882, 847, 771, 738, 626, 534.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 236 nm ($9741 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

[*N*-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-*N*-methyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (152.1)



Das Indol **152** (100 mg, 0.30 mmol) wird in CCl_4 (5 ml) gelöst und anschließend wird NBS (50 mg, 0.30 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 3.5 h unter Rückfluss erhitzt und dann auf 22 °C abgekühlt. Man filtriert die Lösung, wäscht mit Hexan (10 ml) und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Das Produkt wird

chromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (2:1) gereinigt. Man erhält ein gelbes Öl.

Ausbeute: 78 mg (0.2 mmol, 80 %).

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (2:1)): 0.6.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (s, 1H, 1-H), 7.54 (d, 1H, ³J = 6.9 Hz, 7-H), 7.28 (d, 1H, ³J = 6.9 Hz, 4-H), 7.15 (dd, ³J = 6.9, 8.1 Hz, 1H, 5H), 7.10 (dd, ³J = 6.6, 7.8 Hz, 1H, 6-H), 3.45 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H, 1'-H), 2.3 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, 2'-H), 2.84 (s, 3H, NCH₃), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.7 (NCO), 136.2 (C-7a), 127.7 (C-3a), 122.2 (C-5), 120.0 (C-6), 117.8 (C-7), 112.6 (C-3), 110.6 (C-4), 108.6 (C-2), 79.3 (C(CH₃)₃), 48.9 (C-1'), 34.6 (NCH₃), 28.4 (C(CH₃)₃), 23.7 (C-2').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 352/354 (8/8) [M⁺], 279/281 (7/8) [C₁₂H₁₃BrN₂O⁺], 220/222 (27/26) [C₁₀H₁₀BrN⁺], 208/210 (59/48), 171/173 (19/30), 143 (24), 128 (37) [C₉H₇N⁺], 101 (19), 77 (11), 57 (33), 44 (80).

HR - MS (EI):

ber. für C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₂ [M ⁺]:	352.0786;
gef.	352.0779.

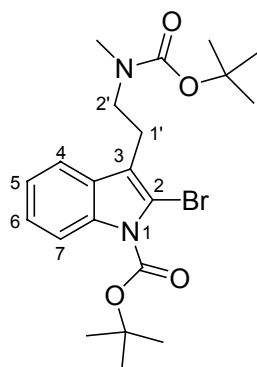
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3395, 3170, 3110, 3003, 2976, 2921, 2716, 1920, 1882, 1666, 1620, 1547, 1483, 1433, 1405, 1365, 1332, 1268, 1248, 1222, 1205, 1170, 1137, 1080, 1053, 1038, 1010, 962, 940, 927, 889, 871, 826, 796, 771, 740, 698, 630, 593, 548, 530, 462, 430.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{max} (ε) = 222 nm (30873 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 281 (7339), 289 (5945).

C₁₆H₂₁BrN₂O₂ (352.08 g/mol):

ber. C 54.40	H 5.99	N 7.93	Br 22.62
gef. C 54.44	H 6.02	N 7.80	Br 22.46.

2-Brom-3-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methyl-amino)-ethyl]-indol-1-carbonsäure-*tert*-butylester (**154**)



Das Indol **152.1** (190 mg, 0.6 mmol) wird in CH₃CN (5 ml) gelöst, dann werden Boc₂O (130 mg, 0.6 mmol) und DMAP (40 mg, 0.03 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 h bei 22 °C gerührt, und anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (5 ml) aufgenommen und mit 1 M Salzsäure (10 ml) gewaschen, dann dreimal mit CH₂Cl₂ (10 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Zurück bleibt ein gelbbraunes Öl, das an Kieselgel mit 2-Methylpentan/EtOAc (5:1) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält **154** als ein gelbes Öl.

Ausbeute: 190 mg (0.40 mmol, 75 %).

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (5:1): 0.4.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (d, ³J = 8.06 Hz, 1H, 7-H), 7.47 (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, 4-H), 7.29 (dd, ³J = 7.3 Hz, 1H, 5-H), 7.23 (dd, ³J = 7.3 Hz, 1H, 6-H), 3.43 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, 1'-H), 2.91 (s, 5H, 2'-H, NCH₃), 1.70 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.8 (NCO), 149.2 (NCO), 136.6 (C-7a), 129.0 (C-3a), 124.5 (C-5), 122.9 (C-2), 121.5 (C-6), 118.4 (C-4), 117.8 (C-3), 115.4 (C-7), 84.9 (C(CH₃)₃), 79.3 (C(CH₃)₃), 48.1 (C-1'), 34.5 (NCH₃), 28.4 (C(CH₃)₃), 28.3 (C(CH₃)₃), 24.2 (C-2').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 452/454 (1/1) [M⁺], 273 (23), 217 (100), 208/210 (28/23), 172 (15), 144 (20), 129 (27) [C₉H₇N⁺], 101 (14), 44 (82).

HR - MS (EI):

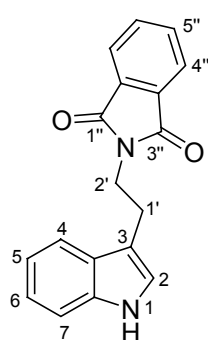
ber. für C ₂₁ H ₂₉ BrN ₂ O ₄ [M ⁺]:	452.1311;
gef.	452.1291.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3456, 3052, 2978, 2932, 2290, 1738, 1694, 1605, 1557, 1478, 1449, 1423, 1394, 1368, 1352, 1317, 1253, 1215, 1159, 1100, 1051, 1040, 1014, 938, 923, 876, 845, 824, 758, 666, 633, 617, 571, 532, 462, 427.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 228 nm (16520 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 271 (11087).

C₂₁H₂₉BrN₂O₄ (452.13 g/mol):	ber. C 55.63	H 6.45	N 6.18
	gef. C 55.98	H 6.38	N 6.01

2'-[3-(1*H*-Indol-3-yl)-ethyl]-isoindol-1'',3''-dion (**169**)



Tryptamin **98** (2 g, 11.5 mmol) wird in Toluol (25 ml) gelöst. Dazu wird Et₃N (1.8 ml, 1.3 g, 12.8 mmol) und Phthalsäureanhydrid **170** (1.9 g, 12.8 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 130 °C 6 h gerührt. Anschließend wird auf 22 °C abgekühlt und das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben. Ein gelber Niederschlag fällt aus, der aus MeOH umkristallisiert wird.

Ausbeute: 2.0 g (6.97 mmol, 61 %).

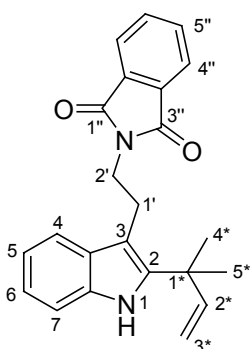
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (s, 1H, 1-H), 7.82 (dd, ⁴*J* = 2.6 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 2H, 4''-H), 7.73 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, 7-H), 7.68 (dd, ⁴*J* = 2.6 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 2H, 5''-H), 7.33 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, 4-H), 7.17 (dd, ³*J* = 7.9, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 7.11 (dd, ³*J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H, 5-H), 7.07 (s, 1H, 2-H), 4.00 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 2H, 2'-H), 3.15 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 2H, 1'-H).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 290 (33) [M⁺], 143 (38), 130 (100), 103 (8), 77 (12).

HR - MS (EI):	ber. für C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ [M ⁺]:	290.1055;
	gef.	290.1047.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3383, 3043, 2944, 2859, 1770, 1703, 1616, 1490, 1458, 1431, 1398, 1360, 1340, 1326, 1262, 1235, 1188, 1169, 1126, 1099, 1058, 1010, 986, 868, 819, 745, 715, 587, 557, 530, 506, 425.

2'-{2'-[2-(1'',1''-Dimethyl-allyl)-1*H*-indol-3-yl]-ethyl}-isoindol-1'',3''-dion (171)



Zunächst wird eine 0.5 M Lösung von 9-BBN (2.3 ml, 1.13 mmol) in THF mit dem Allen **120** (0.11 ml, 1.13 mmol) für 30 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wird das entstandene Prenyl-9-BBN (**101**) ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Die Ausbeute beträgt laut ¹H-NMR-Spektrum 60 %.

Zu einer Lösung von Indol **169** (100 mg, 0.34 mmol) in THF (10 ml) und Et₃N (0.06 ml, 42 mg, 0.41 mmol) wird *tert*-BuOCl (0.06 ml, 30 mg, 0.41 mmol) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wird die frisch hergestellte Prenyl-9-BBN-Lösung in THF zugetropft (0.68 mmol). Das Reaktionsgemisch lässt man innerhalb von 6 h auf 22 °C auftauen, dann wird ges. K₂CO₃ (10 ml) Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein gelbes Öl, welches an Kieselgel mit CHCl₃ (100 %) chromatographisch vorgereinigt wird. Das Produkt **171** wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 39 mg (0.10 mmol, 30 %).

R_f (Kieselgel, CHCl₃ (100 %)): 0.7.

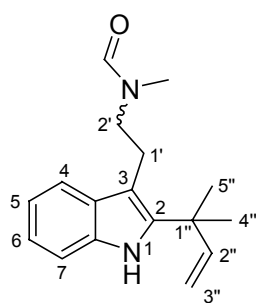
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (s, 1H, 1-H), 7.88 (dd, ⁴J = 2.6 Hz, ³J = 5.5 Hz, 2H, 4''-H), 7.78 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.71 (dd, ⁴J = 2.6 Hz, ³J = 5.5 Hz, 2H, 5''-H), 7.30 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, 4-H), 7.16 (dd, ³J = 8.0, 6.9 Hz, 1H, 6-H), 7.09 (dd, ³J = 7.7, 6.9 Hz, 1H, 5-H), 7.13 (s, 1H, 2-H), 6.17 (dd, ³J = 10.3, 17.6 Hz, 1H, 2*-H), 5.22

(dd, $^3J = 17.9$ Hz, 1H, 3*-H_E), 5.21 (dd, $^3J = 10.9$ Hz, 1H, 3*-H_Z), 3.91 (t, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, 2'-H), 3.18 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, 1'-H), 1.62 (s, 6H, 4*-H, 5*-H).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 358 (6) [*M*⁺], 198 (100), 182 (23), 167 (20), 77 (7).

HR - MS (EI): ber. für C₂₃H₂₂N₂O₂ [*M*⁺]: 358.1685;
gef. 358.1681.

***N*-{1'-[2-(1'',1''-Dimethyl-allyl)-1*H*-indol-3-yl]-ethyl}-*N*-methylformamid (173)**



Zu einer Lösung von **142** (200 mg, 1.00 mmol) in THF (5 ml) und Et₃N (0.17 ml, 1.2 mmol) wird *tert*-BuOCl (0.15 ml, 1.2 mmol) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wird eine frisch hergestellte 0.5 M Lösung von Prenyl-9-BBN in THF zugetropft (2.0 mmol). Das Reaktionsgemisch lässt man innerhalb von 6 h auf 22 °C auftauen, dann wird ges. K₂CO₃ (5 ml) Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit EtOAc (10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein gelbes Öl, welches an Kieselgel mit 2-Methylpentan/EtOAc (67:33 bis 33:67) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält das Hauptprodukt **173** als farblosen Feststoff. Beide Rotamere entstehen, beim Hauptprodukt **173** im Verhältnis 1.7:1.

Ausbeute: 200 mg (0.7 mmol, 75 %).

Schmp.: 132-134 °C.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (1:1)): 0.43.

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (s, 1H, 1-H), 8.03 (s, 1H, CHO), 7.45 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 7-H), 7.32 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.18-7.07 (m, 2 H, 6-H, 5-H), 6.13 (dd, ³J = 10.3, 17.2 Hz, 1H, 2''-H), 5.21-5.14 (m, 2H, 3''-H), 3.48-3.44 (m, 2H, 2'-H), 3.08-3.03 (m, 2H, 1'-H), 2.97 (s, 3H, NCH₃), 1.53 (s, 6 H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.6 (CHO), 145.8 (C-2''), 140.1 (C-2), 134.3 (C-7a), 129.1 (C-3a), 121.7 (C-6), 119.6 (C-5), 117.6 (C-7), 112.0 (C-3'''), 110.7 (C-4), 106.8 (C-3), 50.2 (C-2'), 38.9 (C-1'''), 35.0 (CH₃), 27.7 (C-5'', C-4'') 25.0 (C-1').

Nebenrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (s, 1H, CHO), 8.00 (s, 1H, 1-H), 7.64 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, 7-H), 7.29 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.18-7.07 (m, 2H, 6-H, 5-H), 6.14 (dd, ³J = 10.6, 17.6 Hz, 1H, 2''-H), 5.21-5.14 (m, 2H, 3''-H), 3.55-3.52 (m, 2H, 2'-H), 3.08-3.03 (m, 2H, 1'-H), 2.96 (s, 3H, NCH₃), 1.56 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.4 (CHO), 145.9 (C-2''), 139.9 (C-2), 134.2 (C-7a), 129.6 (C-3a), 121.5 (C-6), 119.5 (C-5), 118.2 (C-7), 112.0 (C-3'''), 110.4 (C-4), 107.6 (C-3), 45.5 (C-2'), 39.0 (C-1''') 35.0 (CH₃), 30.0 (C-5'', C-4''), 22.6 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 270 (100) [M⁺], 211 (79), 199 (43), 196 (53), 183 (95), 168 (78), 154 (10), 130 (7), 72 (4), 44 (8).

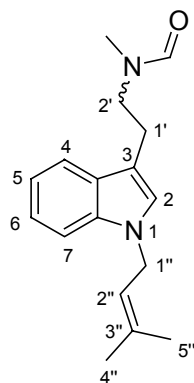
HR - MS (EI): ber. für C₁₇H₂₂N₂O [M⁺]: 270.1732;
gef. 270.1757.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3303, 3053, 2968, 2930, 2872, 1654, 1578, 1490, 1460, 1434, 1392, 1360, 1340, 1297, 1242, 1168, 1147, 1068, 1045, 1005, 914, 742, 724, 688, 583, 533, 423.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 283 nm (3670 mol⁻¹dm³cm⁻¹) 226 (18949).

C₁₇H₂₂N₂O (270.17 g/mol):	ber. C 75.52	H 10.36	N 8.20;
	gef. C 75.12	H 10.20	N 8.20.

***N*-Methyl-*N*-{1'-[1-(3''-methyl-but-2''-enyl)-indol-3-yl]-ethyl}-formamid (174)**



Das Nebenprodukt **174** wird als gelbes Öl erhalten. Die Rotamere entstehen im Verhältnis 2:1.

Ausbeute: 30 mg (12 μ mol, 12 %).

R_f (Kieselgel, 2-Methyl-Pentan/Ethylacetat (1:1)): 0.28.

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (s, 1H, CHO), 7.32 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, 7-H), 7.55 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.14-7.10 (m, 2H, 6-H, 5-H), 6.88 (s, 1H, 2-H), 5.37-5.32 (m, 1H, 2''-H), 4.64 (d, ³J = 7.0 Hz, 2H, 1''-H), 3.52 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H 1'-H), 2.99 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, 2'-H), 2.93 (s, 3H, NCH₃), 1.82 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.8 (CHO), 136.5 (C-3''), 136.1 (C-7a), 127,6 (C-3a), 125.6 (C-2), 119.9 (C-2''), 119.1, 118.9 (C-6, C-5), 118.4 (C-7), 110.3 (C-3), 109.8 (C-4), 50.3 (C-1'), 44.0 (C-1''), 29.7 (NCH₃), 25.7 (C-5'', C-4''), 24.6 (C-2').

Nebenrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (s, 1H, CHO), 7.65 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, 7-H), 7.33 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.24-7.19 (m, 2H, 6-H, 5-H), 6.98 (s, 1H, 2-H), 5.37-5.32 (m, 1H, 2''-H), 4.64 (d, ³J = 7.0 Hz, 2H, 1''-H), 3.64 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H 1'-H), 2.99 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, 2'-H), 2.89 (s, 3H, NCH₃), 1.77 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.5 (CHO), 136.5 (C-3''), 136.3 (C-7a), 128,0 (C-3a), 125.3 (C-2), 120.0 (C-2''), 121.7, 121.5 (C-6, C-5), 118.8 (C-7), 111.3 (C-3), 109.6 (C-4), 45.2 (C-1'), 43.9 (C-1''), 35.0 (NCH₃), 22.8 (C-2'), 18.0 (C-5'', C-4'').

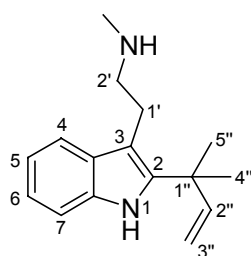
MS (EI, 70 eV): m/z (%): 270 (10) [M^+], 211 (28), 198 (25), 143 (41) [$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2^+ + 1$], 130 (100) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}^+$], 97 (12), 69 (35).

HR - MS (EI): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ [M^+]: 270.1732;
gef. 270.1763.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3436, 3052, 2968, 2924, 2858, 1673, 1613, 1551, 1481, 1467, 1395, 1334, 1313, 1222, 1165, 1070, 1014, 950, 845, 740, 654.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 290 nm (4797 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), 225 (31042).

{1'-[2-(1'',1''-Dimethyl-allyl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}-methylamin (180)



Zu einer Lösung von **173** (0.11 g, 0.4 mmol) in EtOH (7 ml) wird 5M NaOH (5 ml) gegeben und unter Rückfluß 20 h lang erhitzt. Es wird anschließend auf 22 °C abgekühlt und H₂O zugegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit EtOAc (5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält ein gelbliches Öl, das an Kieselgel mit CHCl₃/MeOH/NH₃ (120:10:1) chromatographisch gereinigt wird.

Ausbeute: 0.10 g (0.4 mmol, 98 %).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₃ (120:10:1)): 0.27.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.95 (s, 1H, 1-H), 7.57 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, 7-H), 7.27 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, 4-H), 7.13 (dd, 3J = 7.9, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 7.08 (dd, 3J = 7.9, 7.0

Hz, 1H, 5-H), 6.13 (dd, $^3J = 10.7, 17.4$ Hz, 1H, 2''-H), 5.14 (dd, $^3J = 17.4$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz 1H, 3''-H_E), 5.12 (dd, $^3J = 10.7$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H, 3''-H_Z), 3.06 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, 1'-H), 2.87 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, 2'-H), 2.49 (s, 3H, NCH₃), 1.97 (s, 1H, HNCH₃), 1.54 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 146.0$ (C-2''), 139.5 (C-2), 134.2 (C-7a), 129.8 (C-3a), 121.3 (C-6), 119.2 (C-5), 118.3 (C-7), 111.9 (C-3''), 110.4 (C-4), 108.9 (C-3), 52.9 (C-1'), 39.0 (C-1''), 36.3 (NCH₃), 27.8 (C-4'', C-5''), 25.5 (C-2').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 242.18 (2) [M⁺], 199 (100), 184 (61), 168 (24), 154 (6), 144 (4), 130 (8), 115 (2).

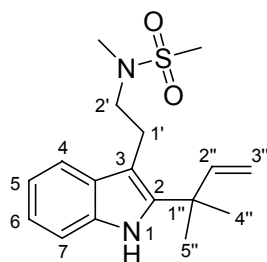
HR - MS (EI):

ber. für C ₁₆ H ₂₂ N ₂ [M ⁺]:	242.1783;
gef.	242.1777.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3435, 3299, 3080, 3056, 2967, 2855, 2799, 1661, 1634, 1580, 1550, 1462, 1412, 1381, 1361, 1339, 1306, 1234, 1130, 1145, 1103, 1040, 1009, 915, 813, 741, 687, 536, 417.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 291 nm (5634 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 282 (6244), 226 (28867).

***N*-{1'-[2-(1'',1''-Dimethyl-allyl)-1*H*-indol-3-yl]-ethyl}-*N*-methyl-methansulfonamid (181)**



Es wird **180** (94 mg, 0.40 mmol) in Pyridin (5 ml) vorgelegt, dann MeSO₂Cl (0.034 ml, 49 mg, 0.40 mmol) zugegeben und bei 22 °C 20 h rühren lassen. Anschließend gibt man H₂O (5 ml) zu und säuert das Reaktionsgemisch mit 1 N HCl an. Es wird nun mit Ethylacetat (10 ml) dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, zurück bleibt **181** als ein gelbes Öl.

Ausbeute: 124 mg (0.40 mmol, 100 %).

R_f (Kieselgel, Ethylacetat (100 %)): 0.8.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (s, 1H, 1-H), 7.54 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 7-H), 7.31 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.14 (dd, ³J = 8.4, 7.7 Hz, 1H, 5-H), 7.09 (dd, ³J = 8.4, 7.7 Hz, 1H, 6-H), 6.13 (dd, ³J = 10.6, 17.5 Hz, 1H, 2''-H), 5.19 (dd, ³J = 17.5 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.17 (dd, ³J = 10.6 Hz, 1H, 3''-H_Z), 3.36-3.32 (m, 2H, 2'-H), 3.17-3.14 (m, 2H, 1'-H), 2.97 (s, 3H, NCH₃), 2.77 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.55 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 145.7 (C-2''), 140.1 (C-2), 134.2 (C-7a), 129.4 (C-3a), 121 (C-5), 119.5 (C-6), 117.9 (C-7), 112.1 (C-3''), 110.6 (C-4), 107.0 (C-3a), 50.7 (C-2'), 38.9 (C-1''), 35.9 (SO₂CH₃), 35.0 (NCH₃), 27.7 (C-4'', C-5''), 24.5 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 320 (10) [M⁺], 198 (100), 183 (25), 174 (2) [C₁₁H₁₄N₂], 168 (15), 130 (4), 122 (5).

HR - MS (EI):	ber. für C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ S [M ⁺]:	320.1558;
	gef.	320.1537.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400, 3057, 2969, 2929, 2872, 1662, 1633, 1582, 1489, 1461, 1412, 1361, 1326, 1238, 1215, 1173, 1148, 1042, 1009, 965, 919, 803, 769, 746, 715, 600, 489, 503, 520.

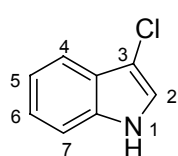
UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 290 nm (5519 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 283 (6078), 225 (24669).

4.2 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.1.4

3-Chlor-1*H*-indol (**183**), 2-(1',1'-Dimethyl-allyl)-1*H*-indol (**149**), 3-Chlor-2-(1',1'-dimethylallyl)-1*H*-indol (**184**)

Zunächst wird eine 0.5 M Lösung von 9-BBN (22.0 ml, 11.4 mmol) in THF mit dem Allen **120** (1.13 ml, 11.4 mmol) für 30 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wird das entstandene Prenyl-9-BBN (**101**) ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Die Ausbeute beträgt laut ¹H-NMR-Spektrum 60 %.

Zu einer Lösung von Indol (**10**, 400 mg, 3.40 mmol) in THF (10 ml) und Et₃N (0.57 ml, 415 mg, 4.10 mmol) wird *tert*-BuOCl (0.51 ml, 300 mg, 4.1 mmol) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wird die frisch hergestellte Prenyl-9-BBN-Lösung in THF zugetropft (6.8 mmol). Das Reaktionsgemisch lässt man innerhalb von 6 h auf 22 °C auftauen, dann wird ges. K₂CO₃ (5 ml) Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (15 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein gelbes Öl, welches erst an Kieselgel mit Ethylacetat (100 %) chromatographisch vorgereinigt wird. Die Trennung der entstandenen Produkte wird mittels HPLC (RP-18, MeOH/H₂O (85:15)) durchgeführt. Es werden drei Produkte erhalten, **183** als brauner Feststoff und **149** sowie **184** als braune Öle.



3-Chlor-1*H*-indol (**183**)

Ausbeute: 155 mg (1.02 mmol, 30 %).

rel. Ausbeute: 51 %

Schmp.: 63-65 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (s, 1H, 1-H), 7.65 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 7-H), 7.36 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, 4-H), 7.25 (dd, ³J = 8.4, 7.3 Hz, 1H, 5-H), 7.20 (dd, ³J = 8.1, 8.1 Hz, 1H, 6-H), 7.17 (s, 1H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 135.4 (C-7a), 125.8 (C-3a), 123.5 (C-5), 121.2 (C-2), 120.8 (C-6), 118.7 (C-7), 111.8 (C-4), 106.9 (C-3).

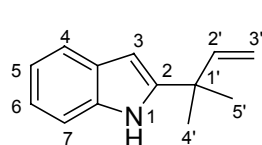
MS (EI, 70 eV): m/z (%): 151/153 (100/30) [M^+], 116 (14) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}^+$], 89 (29), 63 (8).

HR - MS (EI):

ber. für $\text{C}_8\text{H}_6\text{NCl}$ [M^+]:	151.0189;
gef.	151.0194.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3409, 3126, 3051, 2927, 1617, 1519, 1489, 1454, 1413, 1332, 1288, 1237, 1202, 1123, 1087, 999, 929, 873, 849, 809, 740, 647, 595, 581, 462, 493.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 289 nm ($4151 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$) 279 (5130), 272 (4916), 219 (25229).



2-(1',1'-Dimethyl-allyl)-1H-indol (149)

Ausbeute: 150 mg (0.80 mmol, 24 %).

rel. Ausbeute: 36 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.94 (s, 1H, 1-H), 7.60 (d, 3J = 8.4 Hz, 1H, 7-H), 7.33 (dd, 3J = 7.1 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1H, 4-H), 7.18 (dd, 3J = 8.4, 8.1 Hz, 1H, 5-H), 7.12 (dd, 3J = 8.8, 8.4 Hz, 1H, 6-H), 6.37 (d, 4J = 0.8 Hz, 1H, 3-H), 6.09 (dd, 3J = 10.3, 17.6 Hz, 1H, 2'-H), 5.17 (dd, 3J = 17.5 Hz, 2J = 1.2 Hz, 1H, 3'-H_E), 5.14 (dd, 3J = 10.4 Hz, 2J = 1.2 Hz, 1H, 3'-H_Z), 1.52 (s, 6H, 4'-H, 5'-H).

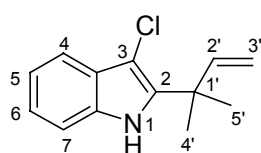
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 146.2 (C-2'), 145.9 (C-2), 136.0 (C-7a), 128.7 (C-3a), 121.4 (C-5), 120.2 (C-7), 119.7 (C-6), 112.3 (C-3'), 110.6 (C-4), 98.1 (C-3), 38.3 (C-1'), 27.5 (C-4', C-5').

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 185 (54) [M^+], 170 (100), 155 (18), 143 (13), 99 (10), 40 (6).

HR - MS (EI): ber. für C₁₃H₁₅N [M⁺]: 185.1204;
gef. 185.1197.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3420, 3082, 3056, 2968, 2927, 2869, 1702, 1637, 1617, 1583, 1542, 1487, 1459, 1408, 1378, 1362, 1345, 1289, 1234, 1186, 1165, 1150, 1114, 1103, 1042, 998, 917, 844, 786, 750, 737, 710, 675, 608, 490.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 289 nm (4923 mol⁻¹dm³cm⁻¹) 279 (6242), 272 (6460), 220 (28385).



3-Chlor-2-(1',1'-dimethylallyl)-1H-indol (184)

Ausbeute: 29 mg (0.13 mmol, 4 %).

rel. Ausbeute: 9 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (s, 1H, 1-H), 7.57 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.28 (dd, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 7.18 (ddd, ³J = 7.3, 7.0 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 7.14 (ddd, ³J = 7.3, 7.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 6.16 (dd, ³J = 10.6, 17.2 Hz, 1H, 2'-H), 5.23 (dd, ³J = 17.4 Hz, ²J = 1.0 Hz, 1H, 3'-H_E), 5.22 (dd, ³J = 10.6 Hz, ²J = 1.0 Hz, 1H, 3'-H_Z), 1.62 (s, 6H, 4'-H, 5'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.3 (C-2'), 138.0 (C-2), 132.8 (C-7a), 127.4 (C-3a), 122.4 (C-6), 120.3 (C-5), 117.6 (C-7), 113.3 (C-3'), 110.8 (C-4), 102.1 (C-3), 38.7 (C-1'), 26.2 (C-4', C-5').

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 219/221 (100/32) [M⁺], 204/206 (86/27), 169 (99), 154 (13), 109 (14), 89 (3), 69 (30).

HR - MS (EI): ber. für C₁₃H₁₄ClN [M⁺]: 219.0815;
gef. 219.0834.

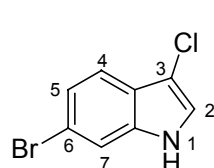
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3436, 3084, 3060, 2872, 2969, 2928, 1709, 1638, 1619, 1584, 1531, 1456, 1412, 1382, 1362, 1329, 1296, 1234, 1167, 1115, 1035, 1007, 920, 742, 708, 650, 578.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 289 nm (5618 mol⁻¹dm³cm⁻¹) 281 (6246), 223 (25401).

6-Brom-3-chlor-1H-indol (185), 6-Brom-3-chlor-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-1H-indol (186), 6-Brom-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-1H-indol (103)

Zunächst wird eine 0.5 M Lösung von 9-BBN (13.6 ml, 6.8 mmol) in THF mit dem Allen **120** (0.67 ml, 463 mg, 6.80 mmol) für 30 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wird das entstandene Prenyl-9-BBN (**101**) ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Die Ausbeute beträgt laut ¹H-NMR-Spektrum 60 %.

Zu einer Lösung von 6-Bromindol (**102**, 400 mg, 2.00 mmol) in THF (10 ml) und Et₃N (0.34 ml, 248 mg, 2.51 mmol) wird *tert*-Butylhypochlorit (0.30 ml, 179 mg, 2.51 mmol) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wird die frisch hergestellte Prenyl-9-BBN-Lösung in THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man innerhalb von 6 h auf 22 °C auftauen. Es wird über Nacht bei 22 °C weitergerührt, dann wird ges. K₂CO₃-Lösung (5 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein braunes Öl, welches erst an Kieselgel mit Ethylacetat (100 %) chromatographisch vorgereinigt wird, die Trennung der entstandenen Produkte erfolgte mittels HPLC (RP-18, MeOH/H₂O (85:15)). Man erhält die Produkte **185** als farblosen Feststoff, **186** als braunes Öl und **103** als leicht gelbliches Öl.



6-Brom-3-chlor-1H-indol (185)

Ausbeute: 84 mg (0.37 mmol, 18 %).

rel. Ausbeute: 23 %

Schmp.: 65-66 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (s, 1H, 1-H), 7.49 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 7.48 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 5-H), 7.13 (s, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.7 (C-7a), 124.4 (C-3a), 123.9 (C-5), 121.4 (C-2), 119.6 (C-4), 116.8 (C-6), 114.4 (C-7), 106.9 (C-3).

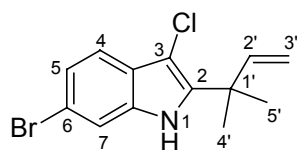
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 228/230/232 (71/100/22) [M⁺], 150/152 (47/16), 109/111 (21/25), 95/97 (28/40), 69/71 (46/37), 55/57 (47/60).

HR - MS (EI):

ber. für C ₈ H ₅ BrClN [M ⁺]:	228.9294;
gef.	228.9278.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3429, 3124, 2927, 1613, 1565, 1518, 1471, 1450, 1387, 1328, 1312, 1279, 1228, 1203, 1127, 1091, 1049, 1002, 890, 853, 803, 558, 580, 478.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 293 nm (5585 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 284 (6418), 276 (5836), 225 (34866).



6-Brom-3-chlor-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-1H-indol (186)

Ausbeute: 80 mg (0.27 mmol, 13 %).

rel. Ausbeute: 20 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (s, 1H, 1-H), 7.42 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.41 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.24 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 5-H), 6.13 (dd, ³J = 10.6, 17.6 Hz, 1H, 2'-H), 5.23 (dd, ³J = 17.4 Hz, ²J = 0.9 Hz, 1H, 3'-H_E), 5.22 (dd, ³J = 10.6 Hz, ²J = 0.9 Hz, 1H, 3'-H_Z), 1.60 (s, 6H, 4'-H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.0 (C-2'), 138.8 (C-2), 133.5 (C-7a), 126.4 (C-3a), 123.6 (C-5), 118.9 (C-7), 115.7 (C-6), 113.8 (C-3'), 113.6 (C-4), 102.3 (C-3), 38.8 (C-1'), 26.2 (C-4', C-5').

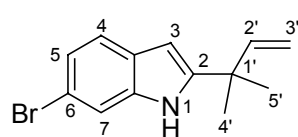
MS (EI, 70 eV): m/z (%): 297/299/301 (11/11/5) [M^++1], 282/284/286 (12/14/6), 246/248 (100/99), 167 (50), 121 (11), 109 (16), 95 (17), 69 (21).

HR - MS (EI):

ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrClN}$ [M^+]:	296.9920;
gef.	296.9891.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3426, 2922, 1732, 1613, 1453, 1030, 914, 797.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 295 nm ($6285 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), 286 (6647), 231 (31241).



6-Brom-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-1H-indol (103)

Ausbeute: 15 mg (0.06 mmol, 3 %).

rel. Ausbeute: 18 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.87 (s, 1H, 1-H), 7.44 (d, 4J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.39 (d, 3J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.16 (dd, 3J = 8.4 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 6.28 (m, 1H, 3-H), 6.02 (dd, 3J = 10.6, 17.2 Hz, 1H, 2'-H), 5.13 (dd, 3J = 17.3 Hz, 2J = 1.0 Hz, 1H, 3'-H_E), 5.11 (dd, 3J = 10.6, 2J = 1.0 Hz, 1H, 3'-H_Z), 1.47 (s, 6H, 4'-H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 146.5 (C-2), 145.7 (C-2'), 136.7 (C-7a), 127.5 (C-3a), 122.9 (C-5), 121.3 (C-4), 114.6 (C-6), 113.4 (C-7), 112.5 (C-7'), 98.2 (C-3), 38.2 (C-1'), 27.4 (C-4', C-5').

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 263/265 (43/41) [M^+], 248/250 (50/45), 169 (100), 154 (29), 111 (14), 97 (20), 69 (20), 57 (25).

HR - MS (EI):

ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}$ [M^+]:	263.0310;
gef.	263.0283.

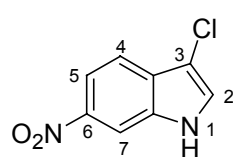
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3434, 3083, 3060, 2969, 2929, 2870, 1704, 1638, 1611, 1576, 1537, 1454, 1412, 1380, 1362, 1339, 1301, 1284, 1225, 1187, 1160, 1125, 1101, 1051, 998, 919, 907, 845, 810, 739, 710, 699, 670, 589, 470.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 295 nm (6741 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 279 (8072), 226 (37004).

3-Chlor-6-nitro-1*H*-indol (187), 3-Chlor-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-6-nitro-1*H*-indol (188)

Zunächst wird eine 0.5 M Lösung von 9-BBN (15.4 ml, 7.71 mmol) in THF mit dem Allen **120** (0.76 ml, 525 mg, 7.71 mmol) für 30 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wird das entstandene Prenyl-9-BBN (**101**) ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Die Ausbeute beträgt laut ¹H-NMR-Spektrum 60 %.

Zu einer Lösung von 6-Nitroindol (**182**, 250 mg, 1.5 mmol) in THF (20 ml) und Et₃N (0.26 ml, 187 mg, 1.9 mmol) wird *tert*-Butylhypochlorit (0.23 ml, 135 mg, 1.9 mmol) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wird die frisch hergestellte Prenyl-9-BBN-Lösung (3 eq) in THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man innerhalb von 6 h auf 22 °C auftauen. Es wird über Nacht bei 22 °C weitergerührt, dann wird ges. K₂CO₃-Lösung (10 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein braunes Öl, welches erst an Kieselgel mit Ethylacetat (100 %) chromatographisch vorgereinigt wird, die Trennung der entstandenen Produkte wird mittels HPLC (RP-18, MeOH/H₂O (80:20)) durchgeführt. Man erhält die Produkte **187** und **188** als gelbe Feststoffe.



3-Chlor-6-nitro-1*H*-indol (187)

Ausbeute: 35 mg (0.18 mmol, 12 %).

rel. Ausbeute: 27 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.80 (s, 1H, 1-H), 8.37 (d, 5J = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 8.09 (dd, 3J = 9.2 Hz, 5J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 7.79 (d, 3J = 9.2 Hz, 1H, 5-H), 7.48 (s, 1H, 2-H).

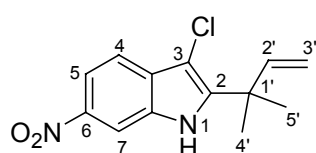
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 140.2 (C-6), 133.4 (C-7a), 129.8 (C-3a), 126.5 (C-2), 118.7 (C-5), 115.9 (C-4), 113.2 (C-3), 108.5 (C-7).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 196/198 (100/43) [M^+], 150/152 (57/18), 120/122 (20/6), 114 (22), 81 (10), 67 (19).

HR - MS (EI):	ber. für $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_2$ [M^+]:	196.0040;
	gef.	196.0026.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3351, 2924, 2855, 1725, 1621, 1514, 1453, 1338, 1215, 1107, 1064, 1003, 880, 831, 783, 753, 733.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 367 nm ($3082 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), 314 (3792), 261 (4935), 246 (4895), 208 (8147).



3-Chlor-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-6-nitro-1H-indol (188)

Ausbeute: 40 mg (0.21 mmol, 10 %).
rel. Ausbeute: 19 %

Schmp.: Zers. ab 130 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.43 (s, 1H, 1-H), 8.28 (d, 5J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 8.05 (dd, 3J = 8.8 Hz, 5J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 7.60 (d, 3J = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 6.16 (dd, 3J = 10.6, 17.2 Hz, 1H, 2'-H), 5.30 (dd, 3J = 17.9 Hz, 2J = 1.2 Hz, 1H, 3'-H_E), 5.28 (dd, 3J = 10.6 Hz, 2J = 1.2 Hz, 1H, 3'-H_Z), 1.64 (s, 6H, 4'-H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.8 (C-6), 143.5 (C-2), 143.2 (C-2'), 132.0 (C-7a), 131.1 (C-3a), 118.9 (C-5), 117.7 (C-4), 114.5 (C-3'), 107.9 (C-7), 103.3 (C-3), 39.1 (C-1'), 25.9 (C-4', C-5').

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 264/266 (59/22) [M^+], 249/251 (91/29), 229 (13) [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2^+$], 214 (100), 203 (21), 188 (15), 168 (51), 140 (11).

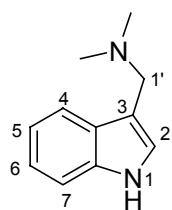
HR - MS (EI):

ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ [M^+]:	264.0666;
gef.	264.0662.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3383, 2970, 2926, 1618, 1510, 1462, 1413, 1376, 1335, 1290, 1231, 1171, 1070, 1040, 997, 918, 888, 832, 809, 751, 732, 705, 571.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 376 nm ($6647 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), 320 (6806), 268 (7324), 243 (10165), 215 (18640).

Gramin (189)



Ein eisgekühltes Gemisch aus 40 proz. wäss. Dimethylamin-Lösung in H_2O (0.54 ml, 192 mg, 4.30 mmol), Eisessig (0.57 ml) und HCHO (0.32 ml, 128 mg, 4.30 mmol) wird auf einmal zu Indol (**10**, 500 mg, 4.30 mmol) gegeben. Es wird erwärmt bis sich eine klare Lösung gebildet hat und man lässt anschließend 3 h bei 22 °C stehen. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 5 M NaOH alkalisch gemacht. Der ausfallende, farblose Niederschlag wird zunächst mit H_2O gewaschen und dann im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 680 mg (3.90 mmol, 91 %).

Schmp.: 132-134 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.33 (s, 1H, 1-H), 7.70 (d, 3J = 7.3 Hz, 1H, 7-H), 7.36 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 7.19 (dd, 3J = 8.1, 7.7 Hz, 1H, 5-H), 7.13 (dd, 3J = 7.7, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 7.12 (s, 1H, 2-H), 3.66 (s, 2H, 1'-H), 2.30 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

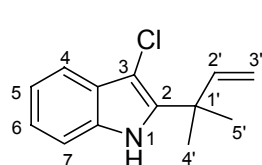
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 136.2 (C-7a), 127.9 (C-3a), 123.7 (C-2), 121.9 (C-5), 119.6 (C-6), 119.3 (C-4), 113.1 (C-7), 111.0 (C-3), 54.4 (C-1'), 45.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

MS (FAB+, NBA): m/z (%): 174 (12) [M^+], 130 (100) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}^++1$], 117 (2) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}^+$], 103 (6), 77 (4).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3112, 3074, 3045, 2992, 2971, 2932, 2855, 2818, 2776, 1577, 1549, 1468, 1450, 1428, 1371, 1351, 1339, 1249, 1240, 1168, 1147, 1112, 1096, 1075, 1034, 1009, 994, 963, 923, 851, 825, 774, 759, 742, 650, 634, 587, 467.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 289 nm ($3581 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), 280 (4269), 220 (25496).

3-Chlor-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-1H-indol (184)



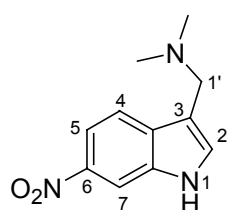
Zunächst wird eine 0.5 M Lösung von 9-BBN (11.5 ml, 5.74 mmol) in THF mit dem Allen **120** (0.57 ml, 5.74 mmol) für 30 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wird das entstandene Prenyl-9-BBN (**101**) ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Die Ausbeute beträgt laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 60 %.

Zu einer Lösung von Gramin **189** (200 mg, 1.2 mmol) in THF (10 ml) und Et_3N (0.19 ml, 139 mg, 1.4 mmol) wird *tert*-Butylhypochlorit (0.17 ml, 101 mg, 1.4 mmol) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wird die frisch hergestellte Prenyl-9-BBN-Lösung in THF zugetropft (3.4 mmol). Das Reaktionsgemisch lässt man innerhalb von 6 h auf 22 °C auftauen, dann wird ges. K_2CO_3 -Lösung (5 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die

organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein dunkelbraunes Öl, welches an Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (90:1) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält **184** als braunes Öl. Dieses Produkt wurde bereits charakterisiert.

Ausbeute: 66 mg (0.30 mmol, 39 %).

6-Nitrogramin (191)



Gramin **189** (5.0 g, 28.7 mmol) wird in Essigsäure (25 ml) gelöst. Bei 10 °C wird konz. HNO_3 (4.3 ml) in Essigsäure (10 ml) zugetropft. Anschließend wird bei 22 °C 9 h gerührt, dann wird mit 5 M NaOH pH 10 eingestellt. Dabei fällt ein gelber Niederschlag aus, der mit EtOH gewaschen wird.

Ausbeute: 3.2 g (14.6 mmol, 51 %).

Schmp.: 176-178 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 9.05 (s, 1H, 1-H), 7.52 (d, 3J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.36 (d, 4J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.39 (dd, 3J = 8.4 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 6.95 (d, 3J = 2.2 Hz, 1H, 2-H), 3.60 (s, 2H, 1'-H), 2.28 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 142.4 (C-6), 135.2 (C-7a), 132.7 (C-3a), 131.8 (C-2), 119.8 (C-5), 114.1 (C-4), 113.7 (C-3), 108.7 (C-7), 54.4 (C-1'), 45.3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

MS (FAB+, NBA): m/z (%): 219 (48) [M^+], 175 (100) [$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2^++1$], 144 (11), 129 (75) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}^+$], 117 (8) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}^+$], 101 (18), 75 (10).

HR - MS (EI):

ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ [M^+]:	219.1008;
gef.	219.1012.

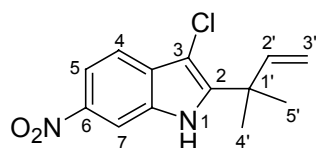
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3411, 3108, 3046, 2977, 2949, 2860, 2819, 2779, 2637, 1620, 1589, 1506, 1459, 1441, 1378, 1328, 1308, 1270, 1246, 1232, 1175, 1154, 1143, 1075, 1057, 1003, 935, 876, 841, 824, 777, 734, 675, 605, 587, 545.

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 373 nm (6476 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 324 (7392), 264 (7741), 250 (8781), 209 (23494).

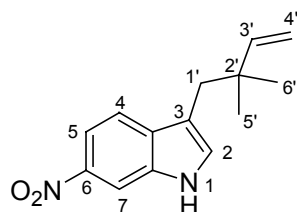
3-Chlor-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-6-nitro-1H-indol (193), 3-(2',2'-Dimethyl-but-3'-enyl)-6-nitro-1H-indol (194), 3-(4'-Methyl-pent-3'-enyl)-6-nitro-1H-indol (195)

Zunächst wird eine 0.5 M Lösung von 9-BBN (27.4 ml, 13.7 mmol) in THF mit dem Allen **120** (1.36 ml, 932 mg, 13.70 mmol) für 30 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wird das entstandene Prenyl-9-BBN (**101**) ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Die Ausbeute beträgt laut ¹H-NMR-Spektrum 60 %.

Zu einer Lösung von 6-Nitrogramin (**191**, 600 mg, 2.71 mmol) in THF (15 ml) und Et₃N (0.46 ml, 332 mg, 3.32 mmol) wird *tert*-Butylhypochlorit (0.40 ml, 240 mg, 3.32 mmol) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wird die frisch hergestellte Prenyl-9-BBN-Lösung (3 eq) in THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man innerhalb von 6 h auf 22 °C auftauen. Es wird über Nacht bei 22 °C weitergerührt, dann wird ges. K₂CO₃-Lösung (10 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein braunes Öl, welches erst an Kieselgel mit Ethylacetat (100 %) chromatographisch vorgereinigt wird, die Trennung der entstandenen Produkte wird mittels HPLC (RP-18, MeOH/H₂O (90:10)) durchgeführt. Man erhält die Produkte **193**, **194** und **195** als gelbe Feststoffe.

**3-Chlor-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-6-nitro-1H-indol (193)****Ausbeute:** 12 mg (0.05 mmol, 2 %).

Dieses Produkt wurde bereits charakterisiert.

**3-(2',2'-Dimethyl-but-3'-enyl)-6-nitro-1H-indol (194)****Ausbeute:** 31 mg (0.13 mmol, 5 %).**Schmp.:** 101-103 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.62 (s, 1H, 1-H), 8.34 (d, ⁵J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 8.00 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁵J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 7.62 (d, ³J = 9.1 Hz, 1H, 5-H), 7.28 (d, ³J = 2.6 Hz, 1H, 2-H), 5.89 (dd, ³J = 10.6, 17.2 Hz, 1H, 3'-H), 4.91 (dd, ³J = 17.2 Hz, 1H, 4'-H_E), 4.90 (dd, ³J = 10.6 Hz, 1 Hz, 2H, 4'-H_Z), 2.75 (s, 2H, 1'-H), 1.05 (s, 6H, 5'-H, 6'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 148.0 (C-3'), 143.3 (C-6), 134.2 (C-7a), 133.5 (C-3a), 129.2 (C-2), 119.5 (C-5), 114.8 (C-4), 114.6 (C-3), 110.9 (C-4'), 107.9 (C-7), 38.0 (C-2'), 37.8 (C-1'), 26.7 (C-5', C-6').

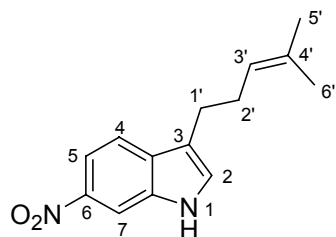
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 244 (5) [M⁺], 175 (100) [C₉H₆N₂O₂⁺+1], 129 (27), 102 (3).

HR - MS (EI):

ber. für C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ [M ⁺]:	244.1212;
gef.	244.1203.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3358, 3079, 2960, 2926, 2870, 1638, 1618, 1587, 1530, 1502, 1460, 1413, 1377, 1360, 1304, 1232, 1208, 1176, 1144, 1103, 1073, 1056, 1004, 936, 917, 887, 832, 821, 779, 768, 753, 740, 684, 644, 586, 562, 544.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{max} (ε) = 383 nm (6994 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 325 (7745), 268 (8626), 250 (8592), 210 (19587).

**3-(4'-Methyl-pent-3'-enyl)-6-nitro-1H-indol (195)****Ausbeute:** 30 mg (0.12 mmol, 4 %).**Schmp.:** 78-79 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.46 (s, 1H, 1-H), 8.33 (d, ⁵J = 2.2 Hz, 1H, 7-H), 8.01 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁵J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 7.63 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.28 (s, 1H, 2-H), 5.20 (spt, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H), 2.79 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, 1'-H), 2.38 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, 2'-H), 1.69, 1.56 (s, 6H, 5'-H, 6'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.3 (C-6), 134.7 (C-7a), 132.5 (C-3a), 132.4 (C-4'), 127.2 (C-2), 123.8 (C-3'), 118.9 (C-5), 117.9 (C-3), 114.7 (C-4), 107.9 (C-7), 28.6 (C-2'), 25.1 (C-1'), 25.7, 17.7 (C-5', C-6').

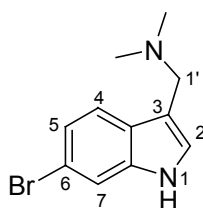
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 244 (5) [M⁺], 175 (100) [C₉H₆N₂O₂⁺+1], 129 (27), 102 (3), 40 (11).

HR - MS (EI):

ber. für C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ [M ⁺]:	244.1212;
gef.	244.1203.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3349, 2978, 2902, 1756, 1621, 1587, 1540, 1503, 1462, 1441, 1378, 1330, 1308, 1218, 1189, 1101, 1060, 937, 879, 829, 812, 787, 756, 746, 734, 655, 590, 558.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 382 nm (6638 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 326 (7752), 267 (8684), 251 (8725), 210 (21601).

6-Bromgramin (190)

Ein eisgekühltes Gemisch aus 40 proz. wäss. Dimethylamin-Lösung in H₂O (0.32 ml, 115 mg, 2.63 mmol), Eisessig (0.36 ml) und HCHO (0.07 ml, 77 mg, 2.63 mmol) wird auf einmal zu 6-Bromindol (**102**, 500 mg, 2.6 mmol) gegeben. Es wird erwärmt bis sich eine klare Lösung gebildet hat und lässt anschließend 3 h bei 22 °C stehen. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 5 M NaOH alkalisch gemacht. Der ausfallende, farblose Niederschlag wird zunächst mit H₂O gewaschen und dann im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 604 mg (2.42 mmol, 94 %).

Schmp.: 133-136 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.05 (s, 1H, 1-H), 7.52 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.36 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.39 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 6.95 (d, ³J = 2.2 Hz, 1H, 2-H), 3.60 (s, 2H, 1'-H), 2.28 (s, 6H, N(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.0 (C-7a), 126.7 (C-3a), 124.6 (C-2), 123.0 (C-5), 120.6 (C-4), 115.9 (C-6), 114.1 (C-7), 111.1 (C-3), 54.3 (C-1'), 45.2 (N(CH₃)₂).

MS (FAB+, NBA): *m/z* (%): 251/253 (22/21) [M⁺], 207/209 (100/95) [C₉H₆BrN⁺+1], 129 (46) [C₉H₇N⁺], 102 (20), 44 (16).

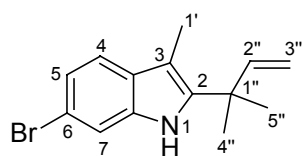
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3421, 3117, 3068, 3011, 2978, 2942, 2859, 2819, 2774, 1613, 1541, 1465, 1454, 1439, 1420, 1327, 1267, 1246, 1232, 1168, 1131, 1093, 1074, 1046, 1035, 997, 961, 892, 855, 821, 796, 775, 741, 588, 577, 474.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{max} (ε) = 293 nm (4888 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 285 (5848), 226 (36530).

6-Brom-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-3-methyl-1H-indol (192), 6-Brom-3-chlor-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-1H-indol (186)

Zunächst wird eine 0.5 M Lösung von 9-BBN (17.9 ml, 8.9 mmol) in THF mit dem Allen **120** (0.89 ml, 609 mg, 8.91 mmol) für 30 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wird das entstandene Prenyl-9-BBN (**101**) ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Die Ausbeute beträgt laut ¹H-NMR-Spektrum 60 %.

Zu einer Lösung von 6-Bromgramin (**190**, 528 mg, 2.12 mmol) in THF (15 ml) und Et₃N (0.35 ml, 253 mg, 2.51 mmol) wird *tert*-Butylhypochlorit (0.31 ml, 183 mg, 2.51 mmol) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wird die frisch hergestellte Prenyl-9-BBN-Lösung (3 eq) in THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man innerhalb von 6 h auf 22 °C auftauen. Es wird über Nacht bei 22 °C weitergerührt, dann wird ges. K₂CO₃-Lösung (10 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein braunes Öl, welches erst an Kieselgel mit Ethylacetat (100 %) chromatographisch vorgereinigt wird, die Trennung der entstandenen Produkte wird mittels HPLC (RP-18, MeOH/H₂O (80:20)) durchgeführt. Man erhält die Produkte **192** und **186** als braune Öle.



6-Brom-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-3-methyl-1H-indol (192)

Ausbeute: 90 mg (0.30 mmol, 14 %).

rel. Ausbeute: 23 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (s, 1H, 1-H), 7.41 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.34 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.16 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 6.07 (dd, ³J = 10.6, 17.2 Hz, 1H, 2''-H), 5.16 (dd, ³J = 17.4 Hz, ²J = 1.1 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.13 (dd, ³J = 10.6 Hz, ²J = 1.1 Hz, 1H, 3''-H_Z), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.0 (C-2''), 139.5 (C-2), 132.6 (C-7a), 125.4 (C-3a), 122.2 (C-5), 119.2 (C-4), 114.4 (C-6), 113.2 (C-7), 112.1 (C-3''), 106.5 (C-3), 38.9 (C-1''), 27.1 (C-4'', C-5'').

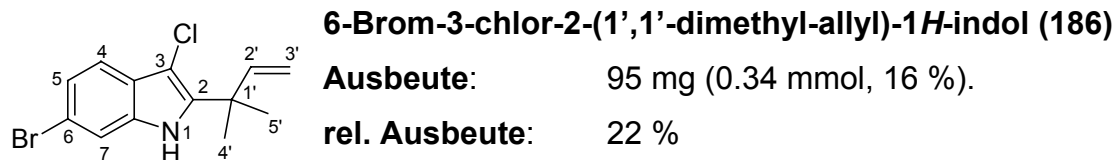
MS (EI, 70 eV): m/z (%): 277/279 (64/64) [M^+], 262/264 (66/61), 224/226 (39/36), 207/209 (25/24) [$\text{C}_9\text{H}_6\text{BrN}^++1$], 168 (100), 129 (11) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}^+$], 69 (32).

HR - MS (EI):

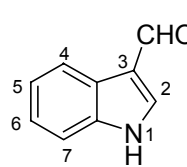
ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}$ [M^+]:	277.0466;
gef.	277.0459.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3369, 3048, 2970, 2928, 2872, 1711, 1659, 1651, 1612, 1568, 1505, 1462, 1411, 1381, 1361, 1324, 1304, 1232, 1158, 1124, 1095, 1055, 1006, 960, 916, 849, 799, 738, 683, 635, 608, 589, 537, 515.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 297 nm ($4380 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), 287 (4775), 275 (4953), 266 (4914), 233 (23348), 217 (18487).



1H-Indol-3-carbaldehyd (219)

 Bei 10 °C wird zu trockenem DMF (55 ml), POCl_3 (6.75 ml, 11.3 g, 73.5 mmol) langsam zugetropft. Anschließend gibt man Indol (**10**, 6.3 g, 54 mmol) gelöst in DMF (63 ml) tropfenweise zu. Ein gelber Niederschlag bildet sich. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf 35-40 °C erwärmt. Man rührt bei dieser Temperatur 2.5 h. Nachdem auf 22 °C abgekühlt wird, schüttet man das Reaktionsgemisch auf Eis (925 g) und lässt auf 22 °C auftauen, dabei geht

der Niederschlag in Lösung. Anschließend wird 5 M NaOH zugegeben, dabei bildet sich ein farbloser Niederschlag, der mit H₂O gewaschen wird.

Ausbeute: 6.9 g (48.1 mmol, 65 %).

Schmp.: 193-196 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.18 (s, 1H, 1-H), 9.98 (s, 1H, CHO), 8.32 (s, 1H, 2-H), 8.16 (d, 1H, 4-H), 7.55 (d, 1H, 7-H), 7.29 (dd, 1H, 6-H), 7.26 (dd, 1H, 5-H).

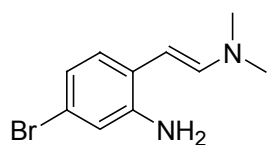
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 184.9 (CHO), 138.4 (C-2), 137.1 (C-7a), 124.2 (C-3a), 123.5 (C-6), 122.2 (C-5), 120.9 (C-4), 118.27 (C-3), 112.4 (C-7).

MS (FAB+, NBA): *m/z* (%): 144 (100) [M⁺], 116 (29) [C₈H₇N⁺], 89 (22), 63 (7).

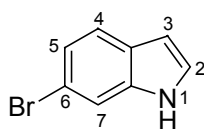
HR - MS (EI):	ber. für C ₉ H ₇ NO [M ⁺]:	145.0528;
	gef.	145.0509.

4.3 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.1.5

6-Brom-1*H*-indol (102)



Zu einer Lösung aus Bromnitrotoluol **197** (2.9 g, 13.4 mmol) in trockenem DMF (30 ml) wird DMF-DMA (4.16 g, 4.7 ml, 34.9 mmol) und Pyrrolidin (2.48 g, 2.9 ml, 34.9 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 110 °C 2 h gerührt. Anschließend wird die dunkelrote Lösung auf 22 °C abgekühlt und Ether (50 ml) dazugegeben, danach dreimal mit H₂O (50 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Ether (100 ml) extrahiert. Die Etherphasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt **102** wird ohne weitere Reinigungsschritte gleich weiter umgesetzt.



Das Enamin **198** wird in 80 proz. Essigsäure (90 ml) gelöst. Dazu wird Zn-Staub (7.6 g, 116.6 mmol) gegeben und 2 h bei 85 °C gerührt. Man lässt abkühlen, gibt Et₂O (50 ml) zu und filtriert ab. Das Filtrat wird mit 5 M NaOH neutralisiert, die Phasen getrennt und im Anschluss wird die wässrige Phase mit Ether (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. Vak. entfernt. Zurück bleibt ein rötlich-brauner Feststoff, der chromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/CH₂Cl₂ (1:1) gereinigt wird. Man erhält einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.6 g (8.2 mmol, 61 %).

Schmp.: 91-93 °C.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/CH₂Cl₂ (1:1)): 0.4.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (s, 1H, 1-H), 7.52 (d, ³J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.49 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.20 (dd, ³J = 8.4, 1.8 Hz, 1H, 5-H), 7.53-6.51 (m, 1H, 3-H), 7.16 (t, ³J = 2.9 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 136.6 (C-7a), 126.8 (C-3a), 124.7 (C-2), 123.2 (C-5), 121.9 (C-4), 115.5 (C-6), 113.9 (C-7), 102.9 (C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 194/196 (100/8) [M⁺], 116 (70) [C₈H₆N], 89 (21), 63 (2).

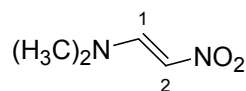
HR - MS (EI):	ber. für C ₈ H ₆ BrN [M ⁺]:	194.9684;
	gef.	194.9677.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3402, 2924, 1607, 1569, 1497, 1448, 1399, 1336, 1316, 1230, 1095, 1062, 1051, 894, 866, 807, 761, 730, 615, 591, 510, 432, 421.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{max} (ε) = 293 nm (7661 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 277 (9533), 222 (42851).

C₈H₆BrN (194.97 g/mol):	ber. C 49.01	H 3.08	N 7.14;
	gef. C 49.30	H 3.12	N 7.20.

1-Dimethylamino-2-nitroethylen (200)



Es wird Orthoameisensäuretriethylester (14.8 g, 10.7 ml, 0.1 mol), Nitromethan (6.1 g, 4.4 ml, 0.1 mol) und DMF (36.5 g, 38.9 ml, 0.5 mol) langsam innerhalb von 4 h auf 150 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Während der Reaktion wird das sich bildende EtOH abdestilliert. Das Reaktionsgemisch wird auf 22 °C abgekühlt und dann erst am Rotationsverdampfer und anschließend an der Hochvakuum-Pumpe das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende dunkelbraune Feststoff wird in CH₂Cl₂ (200 ml) aufgenommen und chromatographisch über Alox mit CH₂Cl₂ gereinigt. Abschließend wird aus EtOH umkristallisiert, man erhält einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 0.51 g (4.39 mmol, 4 %).

Schmp.: 103-105 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (d, ³J = 10.6 Hz, 1H, 1-H), 6.62 (d, ³J = 10.9 Hz, 1H, 2-H), 3.21 (s, 3H, CH₃), 2.88 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.2 (C-1), 112.5 (C-2), 45.6 (CH₃), 38.2 (CH₃).

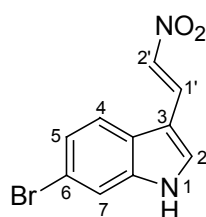
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 116 (78) [M], 99 (12), 87 (26), 69 (32), 55 (46), 42 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3436, 3122, 3051, 2930, 2827, 1749, 1633, 1539, 1500, 1454, 1427, 1385, 1322, 1294, 1252, 1150, 1130, 1016, 985, 867, 767, 734, 714, 595, 405.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{max} (ε) = 349 nm (22599 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 212 (5570).

C₄H₈N₂O₂ (116.09 g/mol):	ber. C 41.37	H 6.94	N 24.12;
	gef. C 41.49	H 6.99	N 24.15.

6-Brom-3-(2'-nitro-vinyl)-1H-indol (201)



6-Bromindol (**102**, 0.35 g, 1.8 mmol) wird mit DMANE (**200**, 0.18 g, 1.5 mmol) in TFA (0.5 ml) 1 h bei 22 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit ges. wässriger NaHCO₃-Lösung neutralisiert und extrahiert dann dreimal mit Ethylacetat (20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit CH₂Cl₂ (100 %) chromatographisch gereinigt. Man erhält einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 0.46 g (1.7 mmol, 96 %).

R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂ (100 %)): 0.32.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.26 (s, 1H, 1-H), 8.37 (d, ³J = 13.5 Hz, 1H, 1'-H), 8.00 (d, ³J = 13.5 Hz, 1H, 2'-H), 8.23 (s, 1H, 2-H), 7.94 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.69 (d, ³J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.32 (dd, ³J = 1.8, 8.4 Hz, 1H, 5-H).

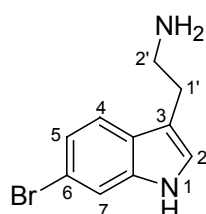
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.2 (C-7a), 137.4 (C-2), 134.7 (C-1'), 132.6 (C-2'), 125.2 (C-5), 124.4 (C-6), 122.9 (C-4), 116.6 (C-3a), 116.1 (C-7), 108.9 (C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 266/268 (78/75) [M⁺], 234/236 (100/26), 221/223 (44/38) [C₁₀H₈BrN⁺], 207/209 (38/7) [C₉H₆BrN⁺+1], 195/197 (14/15) [C₈H₆BrN⁺], 155 (22), 141 (65), 114 (36), 99 (15), 74 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3248, 2927, 1700, 1611, 1568, 1520, 1475, 1421, 1297, 1238, 1223, 1146, 1122, 1092, 1055, 964, 894, 852, 809, 729, 642, 590, 422.

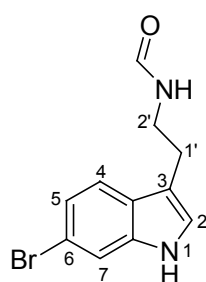
UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 383 nm (18009 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 283 (7399), 227 (24787).

2'-(6-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethylamin (199)



Unter N₂-Schutzgas wird NaBH₄ (0.116 g, 3.1 mmol) in THF (10 ml) auf 0 °C gekühlt, dann gibt man bei dieser Temperatur vorsichtig BF₃·OEt₂ (0.48 g, 0.43 ml, 3.4 mmol) dazu. Das Reaktionsgemisch lässt man bei 22 °C 15 min rühren, anschließend wird **201** (137 mg, 0.5 mmol) gelöst in THF (5 ml) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe erhitzt man 2 h zum Rückfluss. Es wird auf 22 °C abgekühlt und dann mit 1 N HCl vorsichtig hydrolysiert, danach wird erneut auf 80-85 °C 2 h erhitzt. Anschließend wird auf 22 °C abgekühlt, mit 5 M NaOH basisch gemacht, NaCl-Lösung (30 ml) zugegeben und dreimal mit Et₂O (50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt gleich weiter umgesetzt.

N-[2'-(6-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-formamid (202)



Ein Gemisch aus HCO₂H (2.7 ml, 3.3 g, 71.1 mmol) und Ac₂O (6.7 ml, 7.3 g, 71.1 mmol) wird bei 60 °C 1 h lang gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 22 °C abgekühlt ist, wird 6-Bromtryptamin (**199**, 3.4 g, 14.2 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (60 ml) zugegeben und bei 22 °C 1.5 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der verbleibende Rückstand in CH₂Cl₂ (30 ml) aufgenommen, mit wässriger 5 M NaOH-Lösung basisch gemacht und mit CH₂Cl₂ (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt **202** wird chromatographisch über Kieselgel mit CHCl₃/MeOH (9:1 bis 6:1) gereinigt. Man erhält ein braunes Öl.

Ausbeute: 1.85 g (6.9 mmol, 49 %).

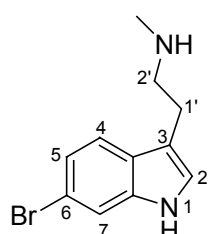
R_f (Kieselgel, CHCl₃/MeOH (9:1 %)): 0.28.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (s, 1H, 1-H), 8.12 (s, 1H, CHO), 7.52 (s, 1H, 7-H), 7.44 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.22 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.01 (s, 1H, 2-H), 5.69 (s, 1H, -NH), 3.60 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, 2'-H), 2.96 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, 1'-H).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 266/268 (12/22) [M⁺], 221/223 (20/18) [C₁₀H₁₀BrN⁺], 207/209 (10/11) [C₉H₆BrN⁺ + 1], 194 (2) [C₈H₆BrN⁺], 142 (10), 129 (52), 102 (18), 75 (5).

HR - MS (EI):	ber. für C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ O [M ⁺]:	266.0055;
	gef.	266.0075.

[2'-(6-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-methylamin (**203**)



Zu einer Suspension von LiAlH₄ (0.2 g, 4.8 mmol) in THF (5 ml) wird **202** (0.3 g, 1.2 mmol) gelöst in THF (5 ml) zugetropft und erhitzt dann für 4.5 h zum Rückfluss. Es wird auf 22 °C abgekühlt und dann wird erst Ethylacetat (10 ml), dann ges. wässrige NaCl-Lösung (20 ml) zugetropft, um den Überschuß LiAlH₄ zu hydrolysieren. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen und dann über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein braunes Öl, das an Kieselgel mit CHCl₃/MeOH/NH₃ (40:20:1) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält das Produkt **202** als bräunliches Öl.

Ausbeute: 190 mg (13.23 mmol, 62 %),

R_f (Kieselgel, CHCl₃:MeOH:NH₃ (40:20:1)): 0.29.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.57 (s, 1H, 1-H), 7.48 (d, 3J = 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.46 (d, 3J = 7.0 Hz, 1H, 4-H), 7.20 (dd, 3J = 7.0, 1.5 Hz, 1H, 5-H), 6.97 (s, 1H, 2-H), 2.93 (t, 3J = 5.2 Hz, 2H, 1'-H), 2.92 (t, 3J = 5.2 Hz, 2H, 2'-H), 2.44 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 137.2 (C-7a), 126.4 (C-3a), 122.6 (C-5), 122.5 (C-2), 122.4 (C-6), 120.1 (C-7), 114.1 (C-4), 114.0 (C-3), 51.4 (C-2'), 36.3 (CH_3), 25.5 (C-1').

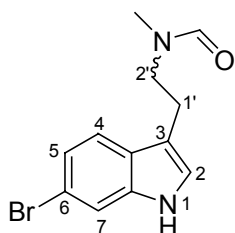
MS (FAB+, NBA): m/z (%): 252/254 (4/3) [M^+H], 208/210 (100/98), 129 (41) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}^+$], 102 (17), 72 (34), 44 (88).

HR - MS (EI): ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$ [M^+]: 252.0262;
gef. 252.0250.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3424, 3294, 3123, 3077, 2935, 2888, 2837, 2727, 2614, 1615, 1572, 1544, 1469, 1455, 1416, 1380, 1334, 1294, 1281, 1221, 1158, 1126, 1103, 1070, 1047, 1014, 966, 890, 847, 798, 773, 753, 738, 642, 588, 581, 502, 421.

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 295 nm (4042 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$) 287 (4798)
228 (34585).

***N*-[2'-(6-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-*N*-methylformamid (77)**



Ein Gemisch aus HCO_2H (0.1 ml, 0.12 g, 2.5 mmol) und Ac_2O (0.24 ml, 0.3 g, 2.5 mmol) wird bei 60 °C 1 h lang gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 22 °C abgekühlt ist, wird das Tryptamin-Derivat **203** (0.13 g, 0.5 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (10 ml) zugegeben und bei 22 °C 1.5 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel

i. Vak. entfernt, der verbleibende Rückstand in CH_2Cl_2 (5 ml) aufgenommen, mit wässriger 5 M NaOH -Lösung basisch gemacht und mit CH_2Cl_2 (5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das

Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt **77** wird chromatographisch über Kieselgel mit Ethylacetat (100 %) gereinigt. Man erhält ein braunes Öl, beide Rotamere entstehen im Verhältnis 1:0.5.

Ausbeute: 0.12 g (0.41 mmol, 82 %).

R_f (Kieselgel, Ethylacetat (100 %)): 0.27.

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.95 (s, 1H, 1-H), 7.68 (s, 1H, CHO), 7.48 (s, 1H, 7-H), 7.34 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.20 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 6.87 (s, 1H, 2-H), 3.52-3.49 (m, 2H, 1'-H), 2.96-2.93 (m, 2H, 2'-H), 2.91 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (CHO), 137.2 (C-7a), 125.8 (C-3a), 123.2 (C-2), 122.7 (C-5), 122.2 (C-6), 119.4 (C-4), 114.5 (C-7), 111.6 (C-3), 49.9 (C-1'), 29.7 (CH₃), 24.2 (C-2').

Nebenrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.83 (s, 1H, 1-H), 8.04 (s, 1H, CHO), 7.44 (s, 1H, 7-H), 7.34 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.20 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 6.95 (s, 1H, 2-H), 3.65-3.63 (m, 2H, 1'-H), 2.96-2.93 (m, 2H, 2'-H), 2.87 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.6 (CHO), 137.1 (C-7a), 126.3 (C-3a), 122.6 (C-2), 122.2 (C-5), 122.0 (C-6), 119.8 (C-4), 114.2 (C-7), 112.6 (C-3), 44.8 (C-1'), 35.0 (CH₃), 22.6 (C-2').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 280/282 (11/11) [M⁺], 221/223 (15/14), 207/209 (87/83) [C₉H₆BrN⁺], 142 (22), 129 (100) [C₉H₇N⁺], 102 (49), 72 (28), 44 (92).

HR - MS (EI):

ber. für C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O [M ⁺]:	280.0211;
gef.	280.0208.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3272, 2926, 2866, 1731, 1660, 1651, 1614, 1572, 1545, 1486, 1455, 1395, 1335, 1306, 1234, 1174, 1133, 1073, 1049, 1017, 935, 895, 848, 802, 776, 744, 722, 701, 659, 627, 588, 468, 425.

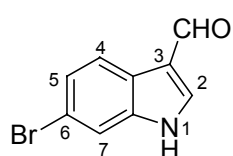
UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 294 nm (4485 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$) 285 (5456), 226 (37141).

6-Brom-1*H*-indol-3-carbaldehyd (104), 6-Brom-2-(1'',1''-dimethyl-allyl)-3-(2'-nitro-vinyl)-1*H*-indol (206)

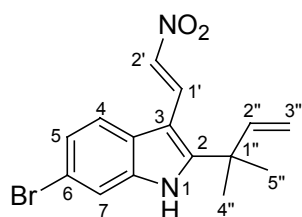
Zunächst wird eine 0.5 M Lösung von 9-BBN (7.5 ml, 3.8 mmol) in THF mit dem Allen **120** (0.37 ml, 255 mg, 3.82 mmol) für 30 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wird das entstandene Prenyl-9-BBN (**101**) ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Die Ausbeute beträgt laut ^1H -NMR-Spektrum 60 %.

Zu einer Lösung von 6-Brom-3-nitroethylen-indol (**201**, 300 mg, 1.1 mmol) in THF (10 ml) und Et_3N (0.19 ml, 136 mg, 1.41 mmol) wird *tert*-Butylhypochlorit (0.17 ml, 99 mg, 1.41 mmol) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wird die frisch hergestellte Prenyl-9-BBN-Lösung

(2 eq) in THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man innerhalb von 6 h auf 22 °C auftauen. Es wird über Nacht bei 22 °C weitergerührt, dann wird ges. K_2CO_3 -Lösung (10 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein braunes Öl, welches erst an Kieselgel mit Ethylacetat (100 %) chromatographisch vorgereinigt wird, die Trennung der entstandenen Produkte wird mittels HPLC (RP-18, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (75:25)) durchgeführt. Man erhält die Produkte **104** als farblosen Feststoff und **206** als gelben Feststoff.

**6-Brom-1H-indol-3-carbaldehyd (104)****Ausbeute:** 15 mg (0.05 mmol, 3 %).**Schmp.:** 205 °C.

Diese Verbindung wurde bereits charakterisiert.

**6-Brom-2-(1'',1''-dimethyl-allyl)-3-(2'-nitro-vinyl)-1H-indol (206)****Ausbeute:** 20 mg (1.7 mmol, 6 %).**Schmp.:** 126 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.64 (d, ³J = 13.2 Hz, 1H, 2'-H), 8.60 (s, 1H, 1-H), 7.66 (d, ³J = 13.2 Hz, 1H, 1'-H), 7.56 (s, 1H, 7-H), 7.55 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, 4-H), 7.38 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, 5-H), 6.14 (dd, ³J = 10.6, 17.6 Hz, 1H, 2''-H), 5.33 (dd, ³J = 16.8 Hz, ²J = 1.0 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.31 (dd, ³J = 10.6 Hz, ²J = 1.0 Hz, 1H, 3''-H_Z), 1.63 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.1 (C-2), 142.9 (C-2''), 134.5 (C-7a), 132.1 (C-2'), 131.6 (C-1'), 124.4 (C-3a), 124.7 (C-5), 120.5 (C-4), 115.7 (C-3), 114.0 (C-6), 113.7 (C-3''), 113.5 (C-7), 38.6 (C-1''), 27.3 (C-4'', C-5'').

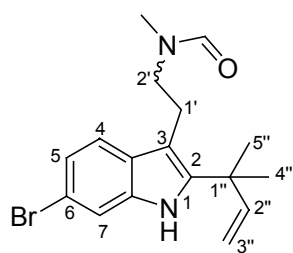
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 334/336 (28/28) [M⁺], 288/290 (26/22), 272/274 (42/46) [C₁₄H₁₄BrN⁺+1], 258/260 (11/14), 246/248 (12/14), 209 (25), 194 (48), 167 (100), 69 (85).

HR - MS (EI): ber. für C₁₅H₁₅BrN₂O₂ [M⁺]: 334.0317;
gef. 334.0301.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3430, 2927, 1709, 1610, 1572, 1457, 1384, 1312, 1280, 1259, 1231, 1176, 1146, 1060, 993, 914, 807, 732, 592.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 400 nm (10710 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 293 (7593), 278 (7815), 266 (8086), 260 (8132), 228 (24182).

***N*-{1'-[6-Brom-2-(1'',1''-dimethyl-allyl)-1*H*-indol-3-yl]-ethyl}-*N*-methylformamid
(40)**



Das Indolderivat **173** (100 mg, 0.42 mmol) wird in einem Gemisch aus CH₃COOH (3.6 ml) und HCO₂H (1.1 ml) gelöst und dann wird NBS (65 mg, 0.42 mmol) zugegeben. Man rührt 30 min bei 22 °C und entfernt anschließend das Lösungsmittel i. Vak.. Das erhaltene Produktgemisch wird mittels HPLC (RP-18, MeOH/H₂O/TFA (75:25:0.05 Vol%)) getrennt. Als Hauptprodukt wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Beide Rotamere entstehen, beim Hauptprodukt **40** im Verhältnis 1.0:0.8.

Ausbeute: 101 mg (0.29 mmol, 78 %)

Schmp.: 218-220 °C (Gemisch der Rotamere)

Hauptrotamer:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (s, 1H, 1-H), 7.99 (s, 1H, CHO), 7.49 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.45 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.20 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 6.10 (dd, ³J = 10.3, 17.6 Hz, 1H, 2''-H), 5.10 (dd, ³J = 17.6 Hz, ²J = 1.2 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.07 (dd, ³J = 10.6 Hz, ²J = 1.2 Hz, 1H, 3''-H_Z), 3.53-3.38 (m, 2H, 2'-H), 3.06-3.01 (m, 2H, 1'-H), 2.95 (s, 3H, NCH₃), 1.52 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.7 (CHO), 148.8 (C-2), 146.5 (C-2''), 136.0 (C-7a), 128.3 (C-3a), 121.6 (C-5), 119.9 (C-4), 113.9 (C-7), 113.6 (C-6), 111.7 (C-3''), 106.9 (C-3), 49.9 (C-2'), 39.4 (C-1''), 34.6 (NCH₃), 28.1 (C-5'', C-4''), 24.6 (C-1').

Nebenrotamer:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (s, 1H, 1-H), 8.06 (s, 1H, CHO), 7.49 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.43 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.16 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 6.12 (dd, ³J = 10.6, 17.6 Hz, 1H, 2''-H), 5.06 (dd, ³J = 17.2 Hz, ²J = 1.2 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.04 (dd, ³J = 10.4 Hz, ²J = 1.2 Hz, 1H, 3''-H_Z), 3.53-3.38 (m, 2H, 2'-H), 3.06-3.01 (m, 2H, 1'-H), 2.94 (s, 3H, NCH₃), 1.55 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

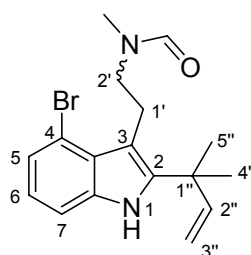
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.7 (CHO), 146.3 (C-2''), 142.0 (C-2), 136.0 (C-7a), 128.4 (C-3a), 121.6 (C-5), 119.7 (C-4), 113.9 (C-7), 113.6 (C-6), 111.7 (C-3''), 107.3 (C-3), 45.0 (C-2'), 39.2 (C-1''), 29.8 (NCH₃), 28.0 (C-5'', C-4''), 22.5 (C-1').

MS (FAB+, NBA): *m/z* (%): 371/373 (6/6) [M⁺+Na], 349/351 (36/33) [M⁺+1], 290/291 (17/16) [C₁₅H₁₈BrN⁺], 276/278 (29/26) [C₁₄H₁₄BrN⁺+1].

HR - MS (FAB+): ber. für C₁₇H₂₁BrN₂O [M⁺+1]: 349.0837;
gef. 349.0903.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3435, 2970, 2930, 2872, 1657, 1571, 1463, 1394, 1335, 1285, 1225, 1193, 1165, 1070, 909, 861, 803, 725, 696, 591.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 289 nm (5756 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 232 (30906).



***N*-{1'-[4-Brom-2-(1'',1''-dimethyl-allyl)-1*H*-indol-3-yl]-ethyl}-*N*-methyl-formamid (215)**

Das Nebenprodukt **215** wird als bräunlicher Feststoff erhalten. Die Rotamere entstehen im Verhältnis 1:0.4.

Ausbeute: 19 mg (0.11 mmol, 15 %).

Schmp.: Zersetzung ab 155 °C.

Hauptrotamer:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (s, 1H, CHO), 8.14 (s, 1H, 1-H), 7.29-7.23 (m, 2H, 7-H, 5-H), 6.96 (dd, ³J = 8.1, 7.7 Hz, 1H, 6-H), 6.13 (dd, ³J = 10.6, 17.6 Hz, 1H, 2''-H), 5.15 (dd, ³J = 17.5 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.14 (dd, ³J = 10.5 Hz, 1H, 3''-H_Z), 3.62-3.48 (m, 2H, 2'-H), 3.31-3.23 (m, 2H, 1'-H), 2.99 (s, 3H, NCH₃), 1.55 (s, 6 H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (CHO), 145.4 (C-2''), 141.6 (C-2), 135.6 (C-7a), 126.6 (C-3a), 124.6/110.2 (C-5, C-7), 122.4 (C-6), 113.0 (C-4), 112.4 (C-3''), 107.9 (C-3), 51.8 (C-2'), 38.8 (C-1''), 29.9 (CH₃), 27.7 (C-4'', C-5''), 24.7 (C-1').

Nebenrotamer:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (s, 1H, CHO), 7.99 (s, 1H, 1-H), 7.29-7.23 (m, 2H, 7-H, 5-H), 6.94 (dd, ³J = 8.1, 7.3 Hz, 1H, 6-H), 6.13 (dd, ³J = 10.6, 17.6 Hz, 1H, 2''-H), 5.13 (dd, ³J = 16.5 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.11 (dd, ³J = 9.8 Hz, 1H, 3''-H_Z), 3.62-3.48 (m, 2H, 2'-H), 3.31-3.23 (m, 2H, 1'-H), 3.09 (s, 3H, NCH₃), 1.62 (s, 6 H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (CHO), 145.3 (C-2''), 141.6 (C-2), 135.6 (C-7a), 126.8 (C-3a), 124.4/110.1 (C-5, C-7), 122.0 (C-6), 112.7 (C-4), 112.5 (C-3''), 107.9 (C-3), 46.9 (C-2'), 38.8 (C-1''), 29.9 (CH₃), 27.6 (C-4'', C-5''), 22.6 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 348/350 (14/14) [M⁺], 276/278 (100/93) [C₁₄H₁₄BrN⁺+1], 261/263 (19/19) [C₁₃H₁₄BrN], 194/196 (3/7) [C₈H₆BrN], 167 (27).

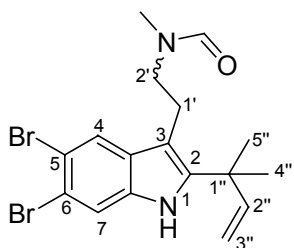
HR - MS (EI):

ber. für C ₁₇ H ₂₁ BrN ₂ O [M ⁺]:	348.0837;
gef.	348.0838.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3292, 3082, 2969, 2930, 2872, 1663, 1611, 1561, 1534, 1438, 1394, 1363, 1348, 1332, 1304, 1249, 1139, 1159, 1134, 1093, 1072, 918, 771, 739, 692, 591.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 291 nm (7913 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 285 (8207), 229 (33431).

***N*-{1'-[5,6-DiBrom-2-(1'',1''-dimethyl-allyl)-1*H*-indol-3-yl]-ethyl}-*N*-methylformamid (216)**



Indolderivat **173** (50 mg, 0.22 mmol) wird in einem Gemisch aus CH_3COOH (1.8 ml) und HCO_2H (0.5 ml) gelöst und dann wird NBS (165 mg, 0.91 mmol) zugegeben. Man rührt 4 h bei $80\text{ }^\circ\text{C}$, kühlt anschließend auf $22\text{ }^\circ\text{C}$ ab und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Das rohe Produktgemisch wird mittels HPLC (RP-18, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ (80:20)) getrennt. Man erhält **216** als einen braunen Feststoff. Beide Rotamere entstehen im Verhältnis 1:0.8.

Ausbeute: 6 mg (0.02 mmol, 8 %)

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (s, 1H, 1-H), 7.67 (s, 1H, CHO), 7.60 (s, 1H, 7-H), 7.57 (s, 1H, 4-H), 6.09 (dd, 3J = 10.3, 17.6 Hz, 1H, 2''-H), 5.17 (dd, 3J = 16.1 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.15 (dd, 3J = 10.9 Hz, 1H, 3''-H_Z), 3.52-3.38 (m, 2H, 2'-H), 3.03-2.96 (m, 2H, 1'-H), 2.96 (s, 3H, NCH_3), 1.52 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

Nebenrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (s, 1H, 1-H), 7.84 (s, 1H, CHO), 7.60 (s, 1H, 7-H), 7.57 (s, 1H, 4-H), 6.10 (dd, 3J = 9.9, 17.6 Hz, 1H, 2''-H), 5.13 (dd, 3J = 16.1 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.12 (dd, 3J = 10.9 Hz, 1H, 3''-H_Z), 3.52-3.38 (m, 2H, 2'-H), 3.03-2.96 (m, 2H, 1'-H), 2.96 (s, 3H, NCH_3), 1.55 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

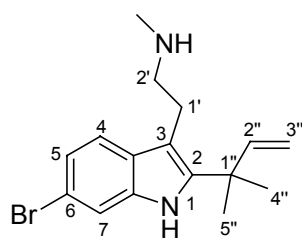
MS (FAB+, NBA): m/z (%): 425/427/429 (11/20/9) [M^+], 366/368/370 (23/43/21) [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}^+$], 353/355/356 (64/100/46) [$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}^+$], 338/340/342 (14/27/12) [$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}^+$], 273/275/277 (9/19/10), 245/247/249 (19/25/8), 196 (11), 181 (20), 84 (9), 72 (14), 44 (23).

HR - MS (FAB+): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ [M^+]: 425.9942;
gef. 425.9954.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3282, 2924, 2853, 1661, 1462, 1383, 1217, 1077, 920, 756, 665.

UV/Vis (CH₃CN): $\lambda_{\max} (\epsilon) = 295 \text{ nm} (4664 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1})$, 232 nm (19793).

{1'-[6-Brom-2-(1'',1''-dimethyl-allyl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}-methylamin (9)



Das Indolderivat **40** (300 mg, 0.86 mmol) wird in EtOH (2 ml) gelöst und dann mit 5 M NaOH (3 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 d unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird auf 22 °C abgekühlt und das Reaktionsgemisch mit H₂O (10 ml) versetzt. Es wird mit Ethylacetat (15 ml) extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Zurück bleibt ein gelbliches Öl, das chromatographisch an Kieselgel mit CHCl₃/MeOH (4:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 253 mg (0.83 mmol, 92 %).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/MeOH (4:1)): 0.5.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 7.47$ (s, 1H, 7-H), 7.39 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, 4-H), 7.06 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 6.11 (dd, $^3J = 10.6, 17.2$ Hz, 1H, 2''-H), 5.16 (dd, $^3J = 17.5$ Hz, 1H, 3''-H_E), 5.14 (dd, $^3J = 10.6$ Hz, 1H, 3''-H_Z), 3.06 (t, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, 1'-H), 2.90 (t, $^3J = 8.4$ Hz 2H, 2'-H), 2.54 (s, 3H, NCH₃), 1.52 (s, 6 H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 145.9$ (C-2''), 141.3 (C-2), 135.9 (C-7a), 128.0 (C-3a), 121.5 (C-5), 118.5 (C-4), 113.8 (C-6), 113.3 (C-7), 110.7 (C-3''), 106.1 (C-3), 50.7 (C-2'), 48.3 (CH₃), 38.8 (C-1''), 27.0 (C-4'', C-5''), 22.9 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 320/322 (1/1) [M⁺], 277/279 (26/26), 261/263 (13/8) [C₁₃H₁₄BrN], 194/196 (1/2) [C₈H₆BrN], 167 (16).

HR - MS (EI):

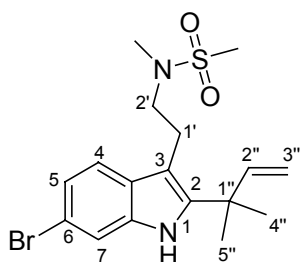
ber. für C ₁₆ H ₂₁ BrN ₂ [M ⁺]:	320.0888;
gef.	320.0853.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3447, 3247, 3082, 2969, 2929, 2873, 2800, 2447, 1634, 1612, 1566, 1463, 1413, 1382, 1363, 1336, 1306, 1286, 1217, 1182, 1142, 1100, 1051, 1008, 910, 852, 801, 756, 666, 592.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 297 nm (3989 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 289 (4240), 232 (21827).

5 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.2

N-{1'-[6-Brom-2-(1'',1''-dimethyl-allyl)-1*H*-indol-3-yl]-ethyl}-*N*-methylmethansulfonamid (**41**)



Es wird **9** (124 mg, 0.41 mmol) in Pyridin (5 ml) vorgelegt und dann MeSO₂Cl (0.033 ml, 49 mg, 0.41 mmol) zugegeben und bei 22 °C 20 h rühren lassen. Anschließend gibt man H₂O (10 ml) zu und säuert das Reaktionsgemisch mit 1 N HCl an.

Es wird nun mit Ethylacetat (15 ml) dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, zurück bleibt **41** als ein gelbbraunes Öl.

Ausbeute: 148 mg (0.37 mmol, 96 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (s, 1H, 1-H), 7.45 (d, ³J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.38 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.15 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 6.10 (dd, ³J = 10.6, 17.2 Hz, 1H, 2''-H), 5.20 (dd, ³J = 17.4 Hz, 1H, 3''-H_E), 5.17 (dd, ³J = 10.7 Hz, 1H, 3''-H_Z), 3.28-3.25 (m, 2H, 2'-H), 3.11-3.07 (m, 2H, 1'-H), 2.93 (s, 3H, NCH₃), 2.77 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.52 (s, 6H, 4''-H, 5''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 145.5 (C-2''), 140.9 (C-2), 135.1 (C-7a), 128.3 (C-3a), 122.7 (C-5), 119.2 (C-4), 114.8 (C-6), 113.6 (C-7), 112.3 (C-3''), 107.2 (C-3a), 50.7 (C-2'), 38.9 (C-1''), 36.0 (SO₂CH₃), 35.1 (NCH₃), 27.7 (C-4'', C-5''), 24.5 (C-1').

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.18 (s, 1H, 1-H), 9.91 (s, 1H, CHO), 8.29 (s, 1H, 2-H), 7.99 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 1H, 4-H), 7.69 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.34 (dd, ³*J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 185.6 (CHO), 139.5 (C-2), 138.4 (C-7a), 125.5 (C-5), 123.6 (C-3a), 122.9 (C-4), 118.5 (C-3), 116.4 (C-6), 115.6 (C-7).

MS (FAB+, NBA): *m/z* (%): 222/224 (100/99) [M⁺], 193/195 (17/17) [C₈H₆BrN⁺], 143 (13), 116 (10) [C₈H₇N⁺].

HR - MS (EI):	ber. für C ₉ H ₆ BrNO [M ⁺]:	222.9633;
	gef.	222.9649.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3420, 3196, 3163, 3067, 3038, 2967, 2914, 2853, 2817, 2742, 1637, 1573, 1524, 1492, 1483, 1448, 1419, 1388, 1327, 1272, 1244, 1213, 1177, 1129, 1087, 1049, 896, 857, 843, 807, 753, 747, 672, 599, 504.

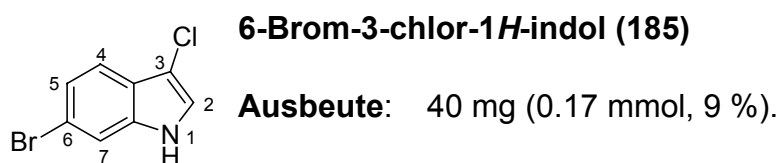
UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 298 nm (7977 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 290 (9995), 260 (16907), 242 (14490), 218 (25584), 208 (21311).

6-Brom-3-chlor-1*H*-indol (185), 1'-(6-Brom-1*H*-indol-3-yl)-2',2'-dimethyl-but-3'-en-1'-ol (217), 6-Brom-3-(1'-methoxy-2',2'-dimethyl-but-3-enyl)-1*H*-indol (217.1), 6-Brom-3-chlor-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-1*H*-indol (186)

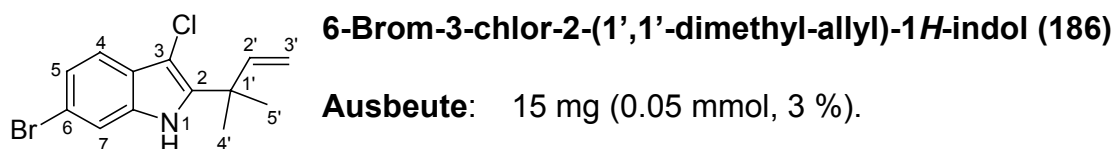
Zunächst wird eine 0.5 M Lösung von 9-BBN (13.4 ml, 6.71 mmol) in THF mit dem Allen **120** (0.66 ml, 456 mg, 6.71 mmol) für 30 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wird das entstandene Prenyl-9-BBN (**101**) ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Die Ausbeute beträgt laut ¹H-NMR-Spektrum 60 %.

Zu einer Lösung von 6-Brom-3-formyl-indol (**104**, 450 mg, 2.00 mmol) in THF (20 ml) und Et₃N (0.33 ml, 244 mg, 2.41 mmol) wird *tert*-Butylhypochlorit (0.30 ml, 176 mg,

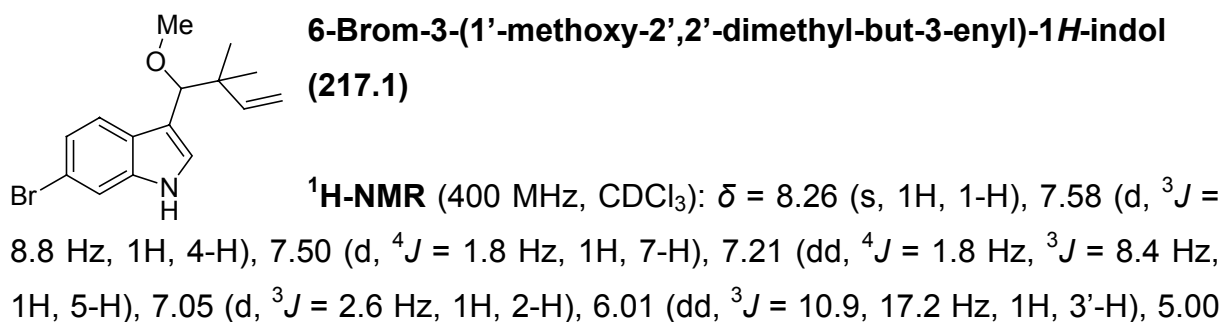
2.41 mmol) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wird die frisch hergestellte Prenyl-9-BBN-Lösung (2 eq) in THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man innerhalb von 6 h auf $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ auftauen. Es wird über Nacht bei $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ weitergerührt, dann wird ges. K_2CO_3 -Lösung (20 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein braunes Öl, welches erst an Kieselgel mit Ethylacetat (100 %) chromatographisch vorgereinigt wird, die Trennung der entstandenen Produkte wird mittels HPLC (RP-18, MeOH/ H_2O (80:20)) durchgeführt. Man erhält die Produkte **185** als farblosen Feststoff, **186** und ein Gemisch aus dem Alkohol **217** und der Methoxy-Verbindung **217.1** als braune Öle.



Diese Verbindung wurde bereits charakterisiert.



Ausbeute: 20 mg (Gemisch aus Alkohol- **217** und Methoxy- Verbindung **217.1**).

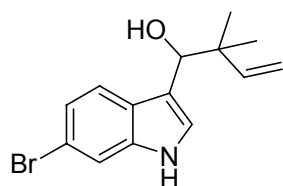


(dd, $^3J = 17.2$ Hz, 1H, 4'-H_E), 4.98 (dd, $^3J = 10.6$ Hz, 1H, 4'-H_Z), 4.22 (s, 1H, 1'-H), 3.21 (-OCH₃), 1.07 (s, 6H, 5'-H, 6'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 146.2$ (C-3'), 137.2 (C-7a), 127.1 (C-3a), 124.5 (C-6), 124.4 (C-2), 122.8 (C-5), 122.5 (C-4), 113.2 (C-7), 112.3 (C-4'), 111.3 (C-3), 86.0 (C-1'), 56.5 (OCH₃), 37.8 (C-2'), 24.7/23.6 (C-5', C-6').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 307/309 (2/2) [M]⁺

HR - MS (EI): ber. für C₁₀H₁₈BrNO [M-C₅H₉]: 237.9889;
gef. 237.9867.



1'-(6-Brom-1H-indol-3-yl)-2',2'-dimethyl-but-3'-en-1'-ol (217)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.04$ (s, 1H, 1-H), 7.58 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, 4-H), 7.49 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.17 (dd, $^4J = 1.8$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 6.95 (d, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.09 (dd, $^3J = 10.3, 17.2$ Hz, 1H, 3'-H), 5.05 (dd, $^3J = 17.6$ Hz, 1H, 4'-H_E), 5.03 (dd, $^3J = 10.6$ Hz, 1H, 4'-H_Z), 4.22 (s, 1H, 1'-H), 1.04 (s, 6H, 5'-H, 6'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 147.8$ (C-3'), 138.3 (C-7a), 125.3 (C-3a), 124.2 (C-6), 123.7 (C-2), 123.0 (C-5), 122.8 (C-4), 113.9 (C-7), 112.3 (C-4'), 111.3 (C-3), 86.0 (C-1'), 37.8 (C-2'), 25.1/23.1 (C-5', C-6').

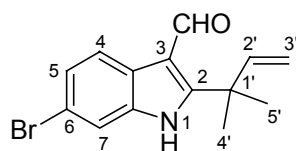
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 275/277 (25/23) [M-H₂O]⁺

HR - MS (EI): ber. für C₁₄H₁₄NBr [M-H₂O]: 275.0310;
gef. 275.0277.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3421, 3080, 2966, 2928, 1612, 1538, 1455, 1413, 1377, 1359, 1332, 1183, 1099, 1011, 915, 894, 802, 777, 688, 579.

UV/Vis (CH₃CN): $\lambda_{\max} (\varepsilon) = 294 \text{ nm} (4047 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}), 286 (4471), 228 (24076)$.

6-Brom-2-(1',1'-dimethyl-allyl)-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**42**)



Bei 10 °C wird zu trockenem DMF (0.04 ml) langsam POCl₃ (0.04 ml, 8 mg, 0.12 mmol) zugetropft. Anschließend gibt man Indol **103** (10 mg, 0.04 mmol) gelöst in DMF (0.5 ml) tropfenweise zu. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf 35-40 °C erwärmt. Man rührt bei dieser Temperatur 2.5 h. Nach Abkühlen auf 22 °C schüttet man das Reaktionsgemisch auf Eis (1.2 g) und lässt das Gemisch auf 22 °C kommen. Anschließend wird 5M NaOH zugegeben und das Gemisch über Nacht bei 4 °C stehen lassen. Es fällt ein gelblicher Niederschlag aus.

Ausbeute: 8 mg (0.03 mmol, 71 %).

Schmp.: Zers. Ab 126 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.44$ (s, 1H, CHO), 8.49 (s, 1H, 1-H), 8.23 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.51 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.37 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 5-H), 6.21 (dd, ³J = 10.6, 17.2 Hz, 1H, 2'-H), 5.31 (dd, ³J = 17.8 Hz, ²J = 2.1 Hz, 1 H, 3''-H_E), 5.29 (dd, ³J = 10.6 Hz, ²J = 2.1 Hz, 1 H, 3''-H_Z), 1.67 (s, 6H, 4'-H, 5'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 186.2$ (CHO), 154.8 (C-2), 144.6 (C-2'), 134.5 (C-7a), 126.3 (C-3a), 126.3 (C-5), 123.5 (C-4), 116.8 (C-6), 114.4 (C-3'), 113.9 (C-3), 113.8 (C-7), 39.8 (C-1'), 28.9 (C-4', C-5').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 291/293 (82/82) [M⁺], 276/278 (100/90) [C₁₄H₁₄BrN⁺+1], 163/265 (25/24) [C₁₃H₁₄BrN⁺], 247/249 (93/86), 234/236 (67/64), 197/195 (16/17) [C₈H₆BrN⁺+1], 167/169 (45/88), 154 (47), 141(19), 115 (17), 71 (16), 57 (22).

HR - MS (EI): ber. für C₁₄H₁₄BrNO [M⁺]: 291.0259;
gef. 291.0232.

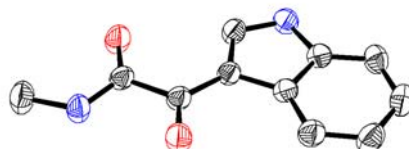
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3435, 3164, 2969, 2922, 2853, 1623, 1574, 1468, 1455, 1429, 1377, 1350, 1303, 1291, 1248, 1223, 1178, 1152, 1102, 1049, 1003, 963, 921, 897, 853, 807, 756, 699, 672, 591.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 298 nm (7500 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 273 (11770), 246 (14688), 221 (23116).

VI. ANHANG

1 Kristallstrukturdaten

1.1 Einkristall-Strukturanalyse von **139**



Summenformel: $C_{11}H_{10}N_2O_2$; $M_r = 202.21$; Kristallstrukturdaten von **139** Kenn-Nummer M2474; 293(2) K; Strahlung Mo- K_{α} ; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-4 \leq h \leq 0$, $0 \leq k \leq 13$, $-23 \leq l \leq 23$; monoklin; Raumgruppe P21/c, $a = 4.0588(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 11.6815(13) \text{ \AA}$, $\beta = 93.275(10)^\circ$; $c = 20.160(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $954.3(2) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $\rho = 1.407 \text{ [g/cm}^3\text{]}$; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.099 \text{ [mm}^{-1}\text{]}$; F(000) 424; Kristallabmessungen $0.53 \cdot 0.30 \cdot 0.27 \text{ mm}$; 1743 gesammelte Reflexe, 1508 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.0156$]; Strukturlösung SHELXS 86, Strukturverfeinerung SHELXL 93; max. und min. Transmissionen 0.9962 und 0.9595; Güte der Anpassung F^2 1.123; endverfeinerte Parameter [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0404$, $wR2 = 0.1058$, alle Daten $R1 = 0.0471$, $wR2 = 0.1116$; Restelektronendichte 0.179 und -0.152 e\AA^{-3} .

Tabelle 1: Atomkoordinaten (10^4) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **139**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	198(4)	1166(1)	9488(1)	52
O2	4678(4)	-165(1)	8276(1)	54
N1	3096(5)	3265(2)	7706(1)	42
N2	3111(5)	-790(2)	9264(1)	44
C1	1931(5)	2113(2)	8547(1)	34
C2	3428(5)	2197(2)	7948(1)	40

Atom	x	y	z	U(eq)
C3	1412(5)	3935(2)	8143(1)	36
C4	555(5)	5077(2)	8090(1)	44
C5	-1077(6)	5535(2)	8604(1)	49
C6	-1842(6)	4877(2)	9151(1)	50
C7	-1025(6)	3735(2)	9193(1)	44
C8	641(5)	3242(2)	8679(1)	35
C9	1682(5)	1136(2)	8972(1)	37
C10	3309(5)	-8(2)	8796(1)	37
C11	4519(7)	-1919(2)	9208(1)	55

Tabelle 2: Bindungslängen (Å)

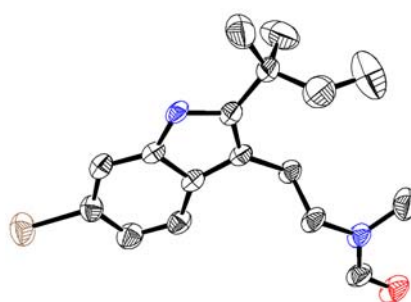
Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O1-C9	1.232(2)	C1-C2	1.387(3)	C5-C6	1.394(3)
O2-C10	1.228(2)	C1-C9	1.434(3)	C6-C7	1.376(3)
N1-C2	1.343(3)	C1-C8	1.449(3)	C7-C8	1.393(3)
N1-C3	1.387(3)	C3-C4	1.382(3)	C9-C10	1.541(3)
N2-C10	1.320(3)	C3-C8	1.401(3)		
N2-C11	1.444(3)	C4-C5	1.370(3)		

Tabelle 3: Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C2-N1-C3	109.7(2)	C7-C6-C5	121.2(2)
C10-N2-C11	122.4(2)	C6-C7-C8	118.8(2)
C2-C1-C9	128.7(2)	C7-C8-C3	118.3(2)
C2-C1-C8	106.1(2)	C7-C8-C1	135.1(2)
C9-C1-C8	125.2(2)	C3-C8-C1	106.6(2)
N1-C2-C1	110.0(2)	O1-C9-C1	122.4(2)
C4-C3-N1	128.8(2)	O1-C9-C10	117.1(2)
C4-C3-C8	123.5(2)	C1-C9-C10	120.5(2)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
N1-C3-C8	107.7(2)	O2-C10-N2	123.8(2)
C5-C4-C3	116.7(2)	O2-C10-C9	123.2(2)
C4-C5-C6	121.6(2)	N2-C10-C9	113.0(2)

1.2 Einkristall-Strukturanalyse von **40**



Summenformel: $C_{17}H_{21}BrN_2O$; $M_r = 349.27$; Kristallstrukturdaten von **40**: Kenn-Nummer in513; 200 K; Strahlung Mo- K_{α} ; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-16 \leq h \leq 16$, $-11 \leq k \leq 12$, $-25 \leq l \leq 22$; orthorhombisch; Raumgruppe Pbc a , $a = 14.3157(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.00(3)^\circ$; $b = 10.8506(2) \text{ \AA}$, $\beta = 90.00(2)^\circ$; $c = 21.3624(4) \text{ \AA}$, $\gamma = 90.00(4)^\circ$; Volumen $3318.3(11) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; $\rho = 1.398 \text{ [g/cm}^3\text{]}$; Absorptionskoeffizient $\mu = 2.478 \text{ [mm}^{-1}\text{]}$; $F(000) 1440$; Kristallabmessungen $0.05 \cdot 0.12 \cdot 0.16 \text{ mm}$; 24572 gesammelte Reflexe, 2872 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.047$]; Strukturlösung SHELXS 97, Strukturverfeinerung SHELXL 97; alle Daten $R1 = 0.0500$, $wR2 = 0.1318$; Restelektronendichte 0.70 und -0.70 e\AA^{-3} .

Tabelle 4: Atomkoordinaten (10^4) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **40**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br	7790(4)	179(5)	5466(2)	637
O	8687(2)	-7757(2)	7949(16)	630
N1	8872(2)	338(3)	7843(15)	353

Atom	x	y	z	U(eq)
N2	8683(2)	-5766(3)	8255(16)	420
C1	8179(3)	-680(4)	6199(18)	433
C2	8265(3)	-1963(4)	6162(2)	493
C3	8560(3)	-2617(4)	6676(19)	430
C4	8761(2)	-2002(3)	7234(17)	335
C5	8648(2)	-703(3)	7254(17)	331
C6	8358(3)	-21(3)	6738(18)	379
C7	9078(2)	-2372(3)	7844(17)	334
C8	9135(3)	-1335(3)	8204(17)	350
C9	9468(3)	-1160(3)	8874(18)	447
C10	9261(5)	140(4)	9113(2)	71
C11	9043(6)	-2084(6)	9302(2)	86
C12	9654(8)	-2880(8)	9662(3)	79
C13	10547(4)	-1302(6)	8877(3)	89
C14	9314(3)	-3683(3)	8011(19)	381
C15	8452(3)	-4483(3)	8110(2)	441
C16	9119(4)	-6037(4)	8861(2)	617
C17	8522(3)	-6667(4)	7858(2)	480
C12	8125(18)	-230(2)	9264(8)	113
C11	9043(6)	-2084(6)	9302(2)	86

Tabelle 5: Bindungslängen (Å)

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br-C1	1.906(4)	C4-C7	1.438(5)	C6-H6	0.950
O-C17	1.222(5)	C4-C5	1.419(5)	C10-H10A	0.980
N1-C5	1.356(5)	C5-C6	1.391(5)	C10-H10B	0.980
N1-C8	1.381(5)	C7-C8	1.364(5)	C10-C10C	0.979
N2-C15	1.464(5)	C7-C14	1.505(5)	C13-H13A	0.980
N2-C16	1.465(6)	C8-C9	1.521(5)	C13-H13B	0.979
N2-C17	1.316(5)	C9-C13	1.552(7)	C13-H13C	0.981
N1-H1	1.72(3)	C9-C10	1.529(6)	C14-H14A	0.989
C1-C2	1.400(6)	C14-C15	1.523(6)	C14-H14B	0.990

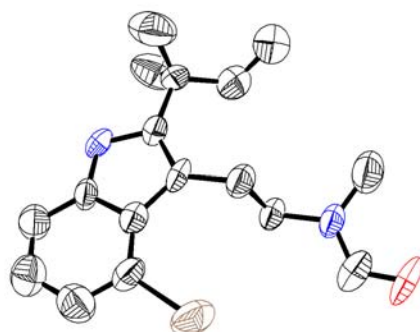
Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
C1-C6	1.381(5)	C11-H11	0.950	C15-H15B	0.990
C11-C12	1.450(12)	C2-H2	0.950	C15-H15A	0.989
C11-C9	1.487(7)	C12-H12B	0.949	C16-H16A	0.979
C11-C9	1.487(7)	C12-H12C	0.948	C16-H16B	0.980
C2-C3	1.375(6)	C12-H12A	0.950	C16-H16C	0.980
C3-C4	1.396(5)	C12-C12D	0.953	C17-H17	0.950
C4-C7	1.438(5)	C3-H3	0.949		

Tabelle 6: Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C5-N1-C8	111.5(4)	C1-C2-H2	134.9(3)
C15-N2-C16	111.5(3)	C11-C12-H12A	106.6(3)
C15-N2-C17	109.8(5)	H12A-C12-H12B	118.5(3)
C16-N2-C17	107.6(4)	H12C-C12-H12D	106.9(3)
C5-N1-H1	109.8(4)	C11-C12-H12B	122.6(3)
C8-N1-H1	109.8(5)	C-4-C3-H3	130.5(3)
C2-C1-C6	112.9(3)	C2-C3-H3	116.2(3)
Br-C1-C6	112.8(3)	C1-C6-H6	123.3(3)
Br-C1-C2	125.6(4)	C5-C6-H6	129.3(3)
C12-C11-C9	120.7(3)	H10B-C10-H10C	107.4(3)
C1-C2-C3	120.5(3)	C9-C10-H10A	108.4(3)
C2-C3-C4	120.1(5)	C9-C10-H10B	130.6(3)
C3-C4-C7	120.1(7)	C9-C10-H10C	120.9(3)
C5-C4-C7	119.9(9)	H10A-C10-H10B	111.5(4)
C3-C4-C5	119.9(9)	H10A-C10-H10C	109.8(4)
N1-C5-C4	119.8(9)	C9-C13-H13A	106.5(4)
C4-C5-C6	120.0(1)	C9-C13-H13B	109.1(2)
N1-C5-C6	120.0(8)	H13A-C13-H13B	107.7(7)
C1-C6-C5	119.9(7)	H13A-C13-H13C	108.9(7)
C4-C7-C14	121.8(3)	H13B-C13-H13C	109.4(6)
C8-C7-C14	121.9(2)	C9-C13-H13C	109.4(7)
N1-C8-C7	109.4(9)	C7-C14-H14B	109.4(9)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C7-C8-C9	109.5(3)	C15-C14-H14A	109.5(5)
N1-C8-C9	109.4(0)	C7-C14-H14A	109.4(3)
C11-C9-C8	109.4(6)	H14A-C14-H14B	109.4(4)
C11-C9-C10	109.4(0)	C15-C14-H14B	117.1(8)
C10-C9-C13	109.4(9)	N2-C15-H15B	117.2(3)
C4-C7-C8	109.5(6)	C14-C15-H15A	109.0(1)
C11-C9-C8	110.7(3)	N2-C15-H15A	109.5(1)
C8-C9-C10	118.3(3)	H15A-C15-H15B	109.5(5)
C11-C9-C13	122.0(3)	C14-C15-H15B	109.4(3)
C8-C9-C13	119.7(3)	N2-C16-H16A	109.8(3)
C11-C9-C10	126(3)	N2-C16-H16C	109.4(6)
C11-C9-C13	124(2)	H16A-C16-H16B	109.0(4)
C7-C14-C15	123.1(4)	H16A-C16-H16C	108.9(9)
N2-C15-C14	119.1(3)	H16B-C16-H16C	109.0(3)
O-C17-N2	117.8(3)	N2-C16-H16B	107.6(7)
C12-C11-H11	118.7(7)	O-C17-H17	109.0(5)
C9-C11-H11	119.7(4)	N2-C17-H17	109.0(3)
C3-C2-H2	120.0(4)		

1.3 Einkristall-Strukturanalyse von **215**



Summenformel: $C_{17}H_{21}BrN_2O$; $M_r = 349.27$; Kristallstrukturdaten von **215**: Kennnummer M2722; 295(2) K; Strahlung Mo-K $_{\alpha}$; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes

$-11 \leq h \leq 12$, $-18 \leq k \leq 0$, $-12 \leq l \leq 1$; monoklin; Raumgruppe P21/n, $a = 10.697(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 15.914(3)$ Å, $\beta = 114.55(3)^\circ$; $c = 10.741(4)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $1663.1(8)$ Å³; $Z = 4$; $\rho = 1.395$ [g/cm³]; Absorptionskoeffizient $\mu = 2.473$ [mm⁻¹]; F(000) 720; Kristallabmessungen $0.53 \cdot 0.47 \cdot 0.17$ mm; 2751 gesammelte Reflexe, 2602 unabhängige Reflexe [R(int) = 0.0386]; Strukturlösung SHELXS 86, Strukturverfeinerung SHELXL 93; max. und min. Transmissionen 0.9988 und 0.7320; Güte der Anpassung F^2 1.005; endverfeinerte Parameter [$I > 2\sigma(I)$] R1 = 0.0725, wR2 = 0.1777, alle Daten R1 = 0.1562, wR2 = 0.2214; Restelektronendichte 0.511 und -0.429 eÅ⁻³.

Tabelle 7: Atomkoordinaten (10^4) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \cdot 10^3$) von **215**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors

Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	7256(1)	1467(1)	4489(1)	95
O1	10734(8)	1124(5)	9476(6)	105
N1	10272(7)	1130(4)	1835(6)	60
N2	11290(8)	1084(4)	7671(6)	58
C1	7565(10)	1268(5)	2898(8)	64
C2	6416(11)	1087(6)	1724(11)	85
C3	6538(12)	919(7)	483(10)	87
C4	7799(10)	906(6)	457(9)	69
C5	8949(9)	1109(5)	1659(7)	52
C6	11121(8)	1331(5)	3189(7)	55
C7	10278(9)	1436(5)	3874(7)	49
C8	8873(9)	1280(5)	2888(8)	52
C9	12629(8)	1384(6)	3574(8)	59
C10	13437(26)	1725(17)	5014(19)	72
C11	14366(36)	1203(21)	6037(35)	82
C10A	13447(17)	1119(11)	5055(14)	82
C11A	14394(20)	1710(11)	5906(21)	83
C12	12935(11)	2153(7)	2957(12)	111
C13	13118(11)	624(8)	2997(13)	122
C14	10738(10)	1650(5)	5368(8)	59

Atom	x	y	z	U(eq)
C15	10868(9)	886(5)	6233(7)	55
C16	10438(11)	992(6)	8268(10)	82
C17	12690(12)	1344(6)	8456(6)	89

Tabelle 8: Bindungslängen (Å)

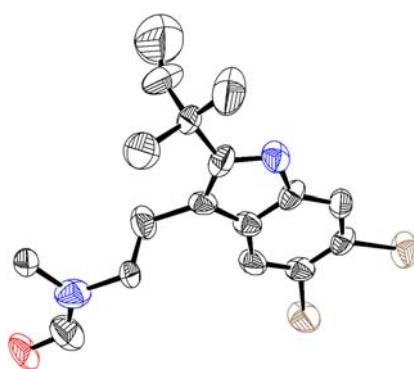
Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br(1)-C(1)	1.897(8)	C(1)-C(8)	1.404(11)	C(7)-C(14)	1.509(10)
O(1)-C(16)	1.219(10)	C(2)-C(3)	1.418(13)	C(9)-C(12)	1.492(12)
N(1)-C(5)	1.348(9)	C(3)-C(4)	1.361(12)	C(9)-C(10A)	1.52(2)
N(1)-C(6)	1.394(9)	C(4)-C(5)	1.402(11)	C(9)-C(10)	1.52(2)
N(2)-C(16)	1.322(11)	C(5)-C(8)	1.383(10)	C(9)-C(13)	1.546(13)
N(2)-C(17)	1.441(12)	C(6)-C(7)	1.390(10)	C(10)-C(11)	1.41(2)
N(2)-C(15)	1.452(9)	C(6)-C(9)	1.492(11)	C(10A)C(11A)	1.41(2)
C(1)-C(2)	1.376(12)	C(7)-C(8)	1.456(11)	C(14)-C(15)	1.501(11)

Tabelle 9: Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C5-N1-C6	110.0(6)	C6-C7-C14	126.4(8)
C16-N2-C17	120.4(7)	C8-C7-C14	126.4(7)
C16-N2-C15	121.3(8)	C5-C8-C1	117.3(8)
C17-N2-C15	118.2(7)	C5-C8-C7	106.0(7)
C2-C1-C8	120.7(8)	C1-C8-C7	136.7(7)
C2-C1-Br1	115.9(7)	C12-C9-C6	109.6(8)
C8-C1-Br1	123.5(7)	C12-C9-C10A	123.7(10)
C1-C2-C3	120.3(10)	C6-C9-C10A	111.1(8)
C4-C3-C2	120.1(10)	C12-C9-C10	91.2(13)
C3-C4-C5	118.3(9)	C6-C9-C10	113.2(12)
N1-C5-C8	109.6(7)	C12-C9-C13	106.8(8)
N1-C5-C4	127.1(7)	C6-C9-C13	110.6(7)
C8-C5-C4	123.2(8)	C10A-C9-C13	93.4(10)
C7-C6-N1	107.2(7)	C10-C9-C13	122.8(12)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C7-C6-C9	135.3(7)	C11-C10-C9	120(2)
N1-C6-C9	117.5(7)	C11-C10A-C9	116(2)
C6-C7-C8	107.1(6)	C15-C14-C7	112.4(6)

1.4 Einkristall-Strukturanalyse von **216**



Summenformel: $C_{17}H_{20}Br_2N_2O$; $M_r = 428.16$; Kristallstrukturdaten von **216**: Kenn-Nummer in508; 200 K; Strahlung Mo-K α_1 ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-18 \leq h \leq 18$, $-9 \leq k \leq 11$, $-21 \leq l \leq 21$; monoklin; Raumgruppe I2/a, $a = 16.7896(7)$ Å, $\alpha = 90.00^\circ$; $b = 10.8644(5)$ Å, $\beta = 107.69(2)^\circ$; $c = 19.9238(8)$ Å, $\gamma = 90.00^\circ$; Volumen $3462.3(3)$ Å³; $Z = 8$; $\rho = 1.643$ [g/cm³]; Absorptionskoeffizient $\mu = 4.686$ [mm⁻¹]; F(000) 1712; Kristallabmessungen 0.11·0.17·0.22 mm; 9108 gesammelte Reflexe, 2257 unabhängige Reflexe [R(int) = 0.049]; Strukturlösung SHELXS 97, Strukturverfeinerung SHELXL 97; alle Daten R1 = 0.0680, wR2 = 0.1259; Restelektronendichte 0.84 und -0.68 eÅ⁻³.

Tabelle 10: Atomkoordinaten (10^4) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \cdot 10^3$) von **216**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors

Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	6077(7)	3996(10)	5227(5)	807(4)
Br2	6222(7)	920(10)	5252(5)	875(4)

Atom	x	y	z	U(eq)
O	3762(5)	-4210(6)	2695(4)	91(3)
N1	3981(4)	3241(7)	2645(3)	56(3)
N2	3501(5)	-2268(8)	2398(4)	70(3)
C1	5451(5)	3030(9)	4452(4)	51(3)
C2	5525(5)	1757(9)	4453(4)	54(3)
C3	5110(5)	1043(9)	3881(4)	63(3)
C4	4602(5)	1638(8)	3285(4)	47(3)
C5	4515(5)	2905(8)	3293(4)	48(3)
C6	4952(5)	3617(8)	3876(4)	55(3)
C7	4102(5)	1233(8)	2605(4)	47(3)
C8	3737(5)	2259(9)	2233(4)	55(3)
C9	3173(5)	2377(8)	1471(4)	47(3)
C10	2538(7)	1331(10)	1290(5)	87(4)
C11	3720(9)	2284(15)	1003(5)	106(6)
C12	3998(14)	268(2)	644(10)	196(13)
C13	2660(8)	3562(10)	1370(5)	111(5)
C14	4100(6)	-162(8)	2359(5)	62(4)
C15	3558(6)	-929(7)	2638(4)	52(3)
C16	3096(5)	-2505(8)	1647(4)	53(3)
C17	3792(7)	-3095(10)	2835(6)	84(5)

Tabelle 11: Bindungslängen (Å)

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.900(8)	C5-C6	1.403(11)	C12-H12A	0.9544
Br2-C2	1.897(8)	C7-C8	1.375(12)	C12-H12B	0.9467
O-C17	1.241(13)	C7-C14	1.593(12)	C13-H13A	0.9789
N1-C5	1.378(10)	C8-C9	1.531(11)	C13-H13B	0.9805
N1-C8	1.332(11)	C9-C10	1.525(14)	C13-H13C	0.9807
N2-C15	1.525(11)	C9-C11	1.498(16)	C14-H14A	0.9898
N2-C16	1.466(11)	C9-C13	1.528(15)	C14-H14B	0.9894
N2-C17	1.243(14)	C11-C12	1.06(3)	C15-H15A	0.9902
N1-H1	0.8808	C14-C15	1.463(13)	C15-H15B	0.9900

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
C1-C6	1.357(12)	C3-H3	0.9501	C16-H16A	0.9785
C1-C2	1.389(14)	C6-H6	0.9499	C16-H16B	0.9800
C2-C3	1.380(12)	C10-H10A	0.9798	C16-H16C	0.9797
C3-C4	1.393(11)	C10-H10B	0.9792	C17-H17	0.9493
C4-C5	1.385(12)	C10-H10C	0.9811		
C4-C7	1.429(11)	C11-H11	0.9500		

Tabelle 12: Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C5-N1-C8	107.5(8)	C7-C14-C15	124.6(5)
C15-N2-C16	113.7(9)	N2-C15-C14	120.1(8)
C15-N2-C17	108.6(9)	O-C17-N2	121.5(6)
C16-N2-C17	105.7(8)	C2-C3-H3	118.4(7)
C8-N1-H1	150.9(19)	C4-C3-H3	116.9(7)
C5-N1-H1	111.6(8)	C1-C6-H6	120.7(6)
C2-C1-C6	114.3(8)	C5-C6-H6	122.4(8)
Br1-C1-C2	124.6(11)	C9-C10-H10A	117.9(9)
Br1-C1-C6	121.0(3)	C9-C10-H10B	119.4(8)
Br2-C2-C3	121.0(6)	C9-C10-H10C	106.5(7)
Br2-C2-C1	120.7(8)	H10A-C10-H10B	134.1(8)
C1-C2-C3	120.9(1)	H10A-C10-H10C	131.1(8)
C2-C3-C4	109.4(2)	H10B-C10-H10C	170.1(7)
C3-C4-C5	109.4(8)	C9-C11-H11	121.8(7)
C5-C4-C7	109.4(2)	C12-C11-H11	118.3(8)
C3-C4-C7	109.5(5)	C11-C12-H12A	107.4(8)
N1-C5-C6	109.5(1)	C11-C12-H12A	130.3(7)
N1-C5-C4	109.4(5)	H12A-C12-H12B	122.0(7)
C4-C5-C6	106.6(3)	C9-C13-H13A	121.7(8)
C1-C6-C5	104.6(3)	C9-C13-H13B	130.0(8)
C4-C7-C8	119.6(3)	C9-C13-H13C	108.3(7)
C8-C7-C14	120.4(9)	H13A-C13-H13B	110.8(7)
C4-C7-C14	119.8(7)	H13A-C13-H13C	110.4(7)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
N1-C8-C9	109.4(9)	H13B-C13-H13C	107.6(0)
C7-C8-C9	109.4(4)	C7-C14-H14A	109.4(4)
N1-C8-C7	109.4(8)	C7-C14-H14B	109.4(3)
C8-C9-C13	109.5(1)	C15-C14-H14A	109.4(8)
C8-C9-C10	109.5(2)	C15-C14-H14B	109.4(7)
C8-C9-C11	110.8(7)	H14A-C14-H14B	109.5(5)
C11-C9-C13	116.9(7)	N2-C15-H15A	109.4(5)
C10-C9-C11	119.7(8)	N2-C15-H15B	117.6(7)
C10-C9-C13	123.3(9)	C14-C15-H15A	117.7(4)
C9-C11-C12	124.5(2)	C14-C15-H15B	108.6(1)
H15A-C15-H15B	109.3(8)	H16A-C16-H16C	107.9(9)
N2-C16-H16A	109.2(4)	H16B-C16-H16C	108.7(4)
N2-C16-H16B	109.3(0)	O-C17-H17	108.6(7)
N2-C16-H16C	109.2(9)	N2-C17-H17	108.7(4)
H16A-C16-H16B	109.3(3)		

VII. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ber.	berechnet
COSY	Correlation Spectroscopy
DBU	Diazabicycloundecen
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DiBAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMAPP	Dimethylallylphosphat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamid-Dimethylacetal
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Electrospray-Ionisation
FAB	Fast-Atom Bombardment
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
HPL(C)	High Performance Liquid (Chromatography)
HR-FAB	High Resolution Fast-Atom Bombardment
HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IC ₅₀	Inhibitory Concentration 50%
IR	Infrarot-Spektroskopie
IPP	Isopentenylphosphat
LD	Letale Dosis
LDA	Lithiumdiisopropylamin
MS	Massenspektrum
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PRPP	Phosphoribosylpyrophosphat
R_f	Relative Wanderungsgeschwindigkeit, Rückhaltefaktor
RP	Reverse Phase

THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
TPP	Thiaminpyrophosphat
UV	Ultraviolett
Vis	visible

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Habermahl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, *Naturstoffchemie*, 2. Aufl., Springer, **2002**.
- [2] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, *Römpp Lexikon Naturstoffe*, 10. Aufl., Georg Thieme Verlag, **1997**.
- [3] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380-1393.
- [4] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749-4751.
- [5] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846-6848.
- [6] P. A. Wender, J. D. Brabander, P. G. Harran, J.-M. Jimenez, M. F. T. Koehler, B. Lippa, C.-M. Park, M. Shiozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534-4535.
- [7] D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540-7552.
- [8] R. Sakai, K. L. Rinehart, Y. Guan, A. H. Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 11456-11460.
- [9] M. Garcia-Rocha, M. D. Garcia-Gravalos, J. Avila, *British J. Cancer* **1996**, *73*, 875-883.
- [10] E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203.
- [11] K. L. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeau, J. G. Stroth, P. A. Keifer, F. Sun, L. Li, D. G. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512-4515.
- [12] B. E. A. Burm, M. M. Meijler, J. Korver, M. J. Wanner, G. J. Koomen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6135-6146.
- [13] J. S. Carlé, C. Christophersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4012-4013.
- [14] J. S. Carlé, C. Christophersen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3440-3443.
- [15] F. Chemnitz, *J. Prakt. Chem.* **1927**, *116*, 59-64.
- [16] Q.-s. Yu, X. Zhu, H. W. Holloway, N. F. Whittaker, A. Brossi, N. H. Greig, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3684-3691.
- [17] N. Lysek, E. Rachor, T. Lindel, *Z. Naturforsch. C: Biosci.* **2002**, *57c*, 1056-1061.
- [18] L. Peters, G. M. König, H. Terlau, A. D. Wright, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1633-1637.

- [19] S. E. Vest, C. J. Dawes, J. T. Romero, *Botanica Marina* **1983**, *26*, 313.
- [20] C. Moquin, M. Guyot, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5047-5048.
- [21] K. Bartik, J.-C. Braekman, D. Dalozé, C. Stoller, J. Huysecom, G. Vandevyver, R. Ottinger, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2118-2121.
- [22] S. Kohmoto, Y. Kashman, O. J. McConnell, K. L. Rinehart, A. Wright, F. Koehn, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3116-3118.
- [23] Y. Wang, D. Mukherjee, D. Birney, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4504-4506.
- [24] R. Sakai, S. Kohmoto, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493-5496.
- [25] A. J. Blackman, R. D. Green, *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1655-1662.
- [26] Y. Torisawa, A. Hashimoto, M. Nakagawa, T. Hino, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6549-6550.
- [27] R. J. Stonard, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3687-3691.
- [28] R. Talpir, Y. Benayahu, Y. Kashman, L. Pannell, M. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4453-4456.
- [29] W. D. Clark, T. Corbett, F. Valeriote, P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9285-9286.
- [30] R. J. Andersen, J. E. Coleman, E. Piers, D. J. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 317-320.
- [31] J. Kahle, G. Liebezeit, G. Gerdes, *Hydrobiologia* **2003**, *503*, 237-244.
- [32] S. Eisenbarth, Dissertation, LMU München, **2002**.
- [33] L. Rahbaek, U. Anthoni, C. Christophersen, P. H. Nielsen, B. O. Petersen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 887-889.
- [34] L. Chevolut, A.-M. Chevolut, M. Gajhede, C. Larsen, U. Anthoni, C. Christophersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4542-4543.
- [35] U. Anthoni, L. Chevolut, C. Larsen, P. H. Nielsen, C. Christophersen, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4709-4712.
- [36] P. H. Nielsen, U. Anthoni, C. Christophersen, *Acta Chem. Scand. B* **1988**, *42*, 489-491.
- [37] U. Anthoni, K. Bock, L. Chevolut, C. Larsen, P. H. Nielsen, C. Christophersen, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5638-5639.
- [38] J. M. Schkeryantz, J. C. G. Woo, P. Siliphaivanh, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11964-11975.

- [39] J. M. Schkeryantz, J. C. G. Woo, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7025-7026.
- [40] Y. Hayashi, S. Orikasa, K. Tanaka, K. Kanoh, Y. Kiso, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8402-8405.
- [41] R. Pukall, I. Kramer, M. Rohde, E. Stackebrandt, *Syst. Appl. Microbiol.* **2001**, *24*, 623-633.
- [42] F. Sala, J. Mulet, K. P. Reddy, J. A. Bernal, P. Wikman, L. M. Valor, L. Peters, G. M. König, M. Criado, S. Sala, *Neurosci. Lett.* **2005**, *373*, 144-149.
- [43] L. Peters, G. M. König, A. D. Wright, R. Pukall, E. Stackebrandt, L. Eberl, K. Riedel, *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, *69*, 3469-3475.
- [44] T. Sjöblom, L. Bohlin, C. Christophersen, *Acta Pharm. Suec.* **1983**, *20*, 415-419.
- [45] P. B. Holst, U. Anthoni, C. Christophersen, P. H. Nielsen, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 997-1000.
- [46] T. Higa, T. Ichiba, R. K. Okuda, *Experientia* **1985**, *41*, 1487-1488.
- [47] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, 5. Auflage, Spektrum, **2003**.
- [48] R. M. Williams, E. M. Stocking, J. F. Sanz-Cervera, *Top. Curr. Chem* **2000**, *209*, 98-171.
- [49] G. Flesch, M. Rohmer, *Eur. J. Biochem.* **1988**, *175*, 405-411.
- [50] T. Duvold, J. M. Bravo, C. P. Grosdemange, M. Rohmer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4769-4772.
- [51] M. Rohmer, M. Knani, P. Simonin, B. Sutter, H. Sahm, *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517-524.
- [52] M. Rohmer, M. Seemann, S. Horbach, S. Bringer-Meyer, H. Sahm, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2564-2566.
- [53] J. Schwender, M. Seemann, H. K. Lichtenthaler, M. Rohmer, *Biochem. J.* **1996**, *316*, 73-80.
- [54] H. K. Lichtenthaler, J. Schwender, A. Disch, M. Rohmer, *FEBS Lett.* **1997**, *400*, 271-274.
- [55] K. Bloch, *Steroids* **1992**, *57*, 378-383.
- [56] D. V. Banthorpe, B. V. Charlwood, M. J. O. Francis, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 115-155.

- [57] W. Eisenreich, M. Schwarz, A. Cartayrade, D. Arigoni, M. H. Zenk, A. Bacher, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 221-233.
- [58] T. Kuzuyama, S. Takahashi, S. Watnabe, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *3*, 4509-4512.
- [59] P. Muthusubramanian, J. S. Carlé, C. Christophersen, *Acta Chem. Scand. B* **1983**, *37*, 803-807.
- [60] T. Hino, T. Tanaka, K. Matsuki, M. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1806-1808.
- [61] S. Takase, I. Uchida, H. Tanaka, H. Aoki, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2491-2494.
- [62] S. Takase, I. Uchida, H. Tanaka, H. Aoki, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5879-5886.
- [63] T. Kawasaki, R. Terashima, K. Sakaguchi, H. Sekiguchi, M. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7525-7528.
- [64] M. S. Morales-Ríos, O. R. Suárez-Castillo, P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1086-1087.
- [65] M. S. Morales-Rios, O. R. Suárez-Castillo, J. J. Trujillo-Serrato, P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1186-1192.
- [66] M. S. Morales-Ríos, O. R. Suárez-Castillo, P. Joseph-Nathan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1479-1484.
- [67] M. Bruncko, D. Crich, R. Samy, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5543-5549.
- [68] J. F. Austin, S.-G. Kim, C. J. Sinz, W.-J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482-5487.
- [69] J. R. Fuchs, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 677-680.
- [70] X. Lin, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2631-2633.
- [71] J. L. Pinder, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4141-4143.
- [72] G. S. Singh, *Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1355-1356.
- [73] C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223-3225.
- [74] E. Bandini, G. Favi, G. Martelli, M. Panunzio, G. Piersanti, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1077-1079.
- [75] L. Rahbaek, C. Christophersen, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 175-177.
- [76] T. Lindel, M. Hochgürtel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2806-2809.
- [77] T. Lindel, H. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8935-8938.
- [78] G. W. Kramer, H. C. J. Brown, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, 9-27.

- [79] M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2497-2502.
- [80] Y. F. Yong, J. A. Kowalski, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1540-1542.
- [81] M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3389-3392.
- [82] H. Weinmann, M. Harre, K. Koenig, E. Merten, U. Tilstam, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 593-595.
- [83] G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 285-2286.
- [84] R. A. T. M. v. Benthem, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6083-6085.
- [85] M. Friedel, Diplomarbeit, LMU München, **2002**.
- [86] A. Olofson, K. Yakushijin, D. A. Horne, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1248-1253.
- [87] R. A. McClelland, R. Panicucci, A. M. Rauth, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4308-3414.
- [88] H. Mayr, I. K. Halberstadt-Kausch, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3479-3515.
- [89] G. F. Hennion, J. J. Sheehan, *J. Org. Chem.* **1949**, *71*, 1964-1966.
- [90] J. K. Crandall, D. J. Keyton, J. Kohne, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3655-3657.
- [91] A. Schmitt, H.-U. Reissig, *Synlett* **1990**, 40-42.
- [92] A. Schmitt, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3893-3901.
- [93] R. A. Pilli, V. B. Riatto, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 3675-3686.
- [94] C. G. Kruse, E. K. Poels, F. L. Jonkers, A. v. d. Gen, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3548-3553.
- [95] F. Jeske, Dissertation, TU Berlin, **1997**.
- [96] C. Jasper, R. Wittenberg, M. Quitschalle, J. Jakupovic, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 479-482.
- [97] W. Wierenga, H. I. Skulnick, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 310-311.
- [98] M. E. Speeter, W. C. Anthony, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6208-6210.
- [99] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *25*, 1542-1547.
- [100] B. E. A. Burm, M. M. Meijler, J. Korver, M. J. Wanner, G.-J. Koomen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6135-6146.
- [101] N. Umino, T. Iwakuma, N. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *10*, 763-766.
- [102] T. Kawate, M. Yamanaka, M. Nakagawa, *Heterocycles* **1999**, *50*, 1033-1039.
- [103] T. Kametani, S. Takano, S. Hibino, M. Takeshita, *Synthesis* **1972**, 475.

- [104] J. Bosch, T. Roca, M. Armengol, D. Fernández-Forner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1041-1048.
- [105] M. Somei, F. Yamada, T. Kurauchi, Y. Nagahama, M. Hasegawa, K. Yamada, S. Teranishi, H. Sato, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 87-96.
- [106] A. H. Jackson, A. E. Smith, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 989-1000.
- [107] A. J. Birch, K. R. Farrar, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4277-4278.
- [108] G. Casnati, M. Francioni, A. Guareschi, A. Pochini, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2485-2487.
- [109] G. Casnati, A. Pochini, *J. Chem. Soc. D: Chem. Comm.* **1970**, *20*, 1328-1329.
- [110] S. Inada, K. Nagai, Y. Takayanagi, M. Okazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 833-834.
- [111] P. G. Sammes, A. C. Weedon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 3053-3059.
- [112] M. F. Grundon, M. R. Hamblin, D. M. Harrison, J. N. D. Logue, M. Maguire, J. A. McGrath, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1294-1298.
- [113] G. Casnati, R. Marchelli, A. Pochini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 754-757.
- [114] H. Plieninger, H.-P. Kraemer, H. Sirowej, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3915-3921.
- [115] B. W. Bycroft, W. Landon, *Chem. Comm.* **1970**, 168.
- [116] A. S. Cardoso, A. M. Lobo, S. Prabhakar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3611-3613.
- [117] J. F. Sanz-Cervera, E. M. Stocking, T. Usui, H. Osada, R. M. Williams, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2407-2415.
- [118] T. Gan, R. Liu, P. Yu, S. Zhao, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9298-9304.
- [119] S. Zhao, T. Gan, P. Yu, J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7009-7012.
- [120] M. J. Mintz, C. Walling, *Org. Synth.* **1969**, *49*, 9-12.
- [121] M. E. Kuehne, R. Hafter, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3702-3704.
- [122] R. L. Parsons, J. D. Berk, M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7482-7489.
- [123] G. E. Keck, D. E. Abbott, E. P. Boden, E. J. Enholm, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3927-3930.
- [124] Y. Yamamoto, N. Maeda, K. Maruyama, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 742-743.

- [125] S. E. Denmark, T. Wilson, T. M. Willson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 984-986.
- [126] Y. N. Bubnov, I. V. Zhun, E. V. Klimkina, A. V. Ignatenko, Z. A. Starikova, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3323-3327.
- [127] R. A. Glennon, C. Chaurasia, M. Titeler, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2777-2784.
- [128] M. DeRosa, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1975**, 482-483.
- [129] M. DeRosa, L. Carbognani, A. Febres, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2054-2059.
- [130] M. DeRosa, A. Cuenca, M. R. Fernandez, *Heterocycles* **1986**, *24*, 1311-1318.
- [131] M. Somei, N. Oshikiri, M. Hasegawa, F. Yamada, *Heterocycles* **1999**, *51*, 1237-1242.
- [132] S. K. Singh, S. C. Singer, R. Ferone, K. A. Waters, R. J. Mullin, J. B. Hynes, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2002-2006.
- [133] V. G. Matassa, F. J. Brown, P. R. Bernstein, H. S. Shapiro, T. P. Maduskuie, L. Cronk, E. P. Vacek, Y. K. Yee, D. W. Snyder, R. D. Krell, C. L. Lerman, J. J. Maloney, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2621-2629.
- [134] C. H. Park, X. Siomboing, S. Yous, B. Gressier, M. Luyckx, P. Chavatte, *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 461-468.
- [135] M. P. Moyer, J. F. Shiurba, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5106-5110.
- [136] V. Leclerc, S. Yous, P. Delagrange, J. A. Boutin, P. Renard, D. Lesieur, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1853-1859.
- [137] J. B. Hester, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1158-1160.
- [138] B. Chauder, A. Larkin, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 815-817.
- [139] C. Christophersen, *Acta Chem. Scand. B* **1985**, *39*, 517-529.
- [140] F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2121-2123.
- [141] T. Ohta, M. Somei, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1663-1667.
- [142] M. Tani, H. Ikegami, M. Tashiro, T. Hiura, H. Tsukioka, C. Kaneko, T. Notoya, M. Shimizu, M. Uchida, Y. Aida, Y. Yokoyama, Y. Murakami, *Heterocycles* **1992**, *34*, 2349-2362.
- [143] A. D. Settimo, V. Santerini, G. Primofiore, G. Biagi, C. Veneziano, *Gazz. Chim. Ital.* **1977**, *107*, 367-372.
- [144] Y. Liu, G. W. Gribble, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 748-749.
- [145] M. S. Morales-Rios, N. F. Santos-Sánchez, O. R. Suárez-Castillo, P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 305-311.
- [146] A. Baeyer, *Ann. Chem.* **1866**, *140*, 295.

- [147] A. Baeyer, A. Emmerling, *Ber.* **1869**, 2, 679.
- [148] R. D. Clarke, D. B. Repke, *Heterocycles* **1984**, 22, 195-221.
- [149] R. W. Schumacher, B. S. Davidson, *Tetrahedron* **1999**, 55, 935-942.
- [150] T. Severin, B. Bruck, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 3847.
- [151] R. S. Varma, G. W. Kabalka, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 843.
- [152] I. W. J. Still, J. R. Strautmanis, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1408-1419.
- [153] A. G. Mistry, K. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1051-1054.
- [154] F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.* **2004**, 6, 711-713.
- [155] P. Wulff, J. Carlé, C. Christophersen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2895-2898.
- [156] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, X. Huang, K. B. Simonsen, A. E. Koumbis, A. Bigot, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10162-10173.
- [157] J. L. C. Wright, *J. Nat. Prod.* **1984**, 47, 893-895.
- [158] M. V. Laycock, J. L. C. Wright, J. A. Findlay, A. D. Patil, *Can. J. Chem.* **1985**, 64, 1312-1316.
- [159] P. Keil, E. G. Nielsen, U. Anthoni, C. Christophersen, *Acta Chem. Scand. B* **1986**, 40, 555-558.
- [160] K. Liu, H. B. Wood, A. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5119-5122.
- [161] J. M. Roe, R. A. B. Webster, A. Ganesan, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2825-2827.
- [162] P. R. Hewitt, E. Cleator, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2415-2417.
- [163] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.

Lebenslauf

Name: Laura Bräuchle, geb. Krauss
Geburtsdatum: 30. Dezember 1975
Geburtsort: Mühlbach/Rumänien
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung

9/1982 – 6/1990 Grundschole, Kelling/Rumänien
9/1990 – 5/1991 Gymnasium, Mühlbach/Rumänien
8/1991 – 2/1992 Wieland-Gymnasium, Biberach/Riß
2/1992 – 6/1996 Johannes-Kepler-Gymnasium, Leonberg
6/1996 Abitur

Studium

10/1996 – 10/2001 Studium Chemie, Universität Stuttgart
10/1999 Vordiplom Chemie, Universität Stuttgart
4/2001 – 10/2001 Diplomarbeit: „Synthese von α , β , γ -trisubstituierten γ -Butyrolactonen aus Aminosäuren“ bei Priv. Doz. Dr. J. Podlech, Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart
10/2001 Abschluss Chemie Studium, Universität Stuttgart

Dissertation

1/2002 – 12/2004 Experimentelles Arbeiten zur Dissertation „Totalsynthese invers prenylierter Bromindole aus dem Moostierchen *Flustra foliacea*“
1/2002 – 12/2004 Wiss. Mitarbeiterin am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

