

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



Entwicklung neuer Synthesewege zu β -Carbolinen

Alexandra Kamlah

aus

Augsburg

2018

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Franz Bracher betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 09.11.2018

Alexandra Kamlah

Dissertation eingereicht am 12.11.2018

1. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher
2. Gutachter: Prof. Dr. Franz Paintner

Mündliche Prüfung am 13.12.2018

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Franz Bracher für die stets hilfsbereite, engagierte und wohlwollende Betreuung und Förderung dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank allen Mitgliedern der Prüfungskommission. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Franz Paintner für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. Lars Allmendinger und seinem Team für die Anfertigung der NMR- und Massenspektren, sowie bei Herrn Dr. Werner Spahl und der Analytikabteilung im Department Chemie für die Anfertigung der Massenspektren bedanken.

Martina Stadler danke ich für die Durchführung der Agar-Diffusions- und MTT-Tests, Dr. Christoph Müller und Anna Niedrig für die Bestimmung der HPLC-Reinheiten.

Herrn Prof. Dr. Severin möchte ich für die wertvollen Tipps und Diskussionen danken.

Allen Kollegen des Arbeitskreises danke ich für die gute Zusammenarbeit und angenehme Arbeitsatmosphäre. Insbesondere danke ich Eva Plesch, Florian Vetter und Julia Junker für ihre stets hilfsbereite Art und die gute Freundschaft. Florian Lirk, der durch praktische Laborarbeit an dieser Arbeit mitgewirkt hat und Angelina Welsch für die Korrektur dieser Arbeit möchte ich ebenfalls herzlich danken.

Besonders möchte ich mich bei Bernhard Lohrer für die wertvollen Gespräche und seine große Unterstützung bedanken.

Meinen Eltern Monika und Thomas, meiner Schwester Stephanie und meinem Bruder Julian danke ich für ihre Geduld und den starken Rückhalt von größtem Herzen. Auch meinen Großeltern Elfriede und Karl, die mich in allem unterstützt haben, danke ich sehr herzlich.

DANKE

Veröffentlichungen

Publikationen

A. Kamlah, F. Lirk, F. Bracher: A new approach to 1-substituted β -carbolines and isoquinolines utilizing tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannane as a C-3,C-4 building block, *Tetrahedron* **2016**, 72, 837–845.

A. Kamlah, F. Bracher: A short synthesis of the plant alkaloid 4-methyl-2,6-naphthyridine, *Letters in Organic Chemistry*, **2018**, accepted, doi: 10.2174/1570178616666181116110647.

Tagungsbeitrag

A. Kamlah, F. Lirk, F. Bracher: New approaches to β -carbolines *via* indole-2-Weinreb amides, Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) Jahrestagung, 04.10.2016–07.10.2016, München.

Für meine Eltern Monika und Thomas

Geschwister Stephanie und Julian

Großeltern Effriede und Karl

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Biologische Aktivitäten von β-Carbolinen	1
1.2 Das β-Carbolin Harmin	2
1.3 Synthese von β-Carbolinen	4
2. THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG	11
2.1 Themenstellung	11
2.2 Syntheseplanung	14
2.2.1 Synthese von 1-substituierten β-Carbolinen	14
2.2.1.1 Variante A: Einführung des C₂-Bausteins mittels elektrophiler aromatischer Substitution	15
2.2.1.2 Variante A: Einführung des C-3/C-4-Bausteins durch Funktionalisierung der Acylgruppe an C-2 des Indols	17
2.2.1.3 Variante B: Einführung des C-3/C-4-Bausteins mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktion	18
2.2.2 Synthese von 1,3,4-trisubstituierten β-Carbolinen	20
3. SYNTHESSEN	23
3.1 Synthese der zentralen Bausteine	23
3.1.1 Synthese der Indol-2-Weinreb-Amide 2a und 2b	23
3.1.2 Synthese der 2-Acylindole durch nukleophile Addition von Organolithium-Verbindungen an die Weinreb-Amide 2a und 2b	23
3.2 Entwicklung neuer Syntheserouten zu 1-substituierten β-Carbolinen	25
3.2.1 Variante A: Einführung des C₂-Bausteins an C-3 des Indols mittels elektrophiler aromatischer Substitution und anschließende Cyclisierung zu β-Carbolinen	25
3.2.1.1 Versuche mit Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal als C₂-Baustein und anschließende Cyclisierung zu 1-substituierten β-Carbolinen bzw. 1-Oxo-β-carbolin	25
3.2.1.1.1 Versuch zur Einführung einer Dimethylaminovinyl-Funktion an C-3 von 2-Acetylindol (3a)	25

3.2.1.1.2	Versuch zur Einführung einer Dimethylaminovinyl-Funktion an C-3 von Indol-2-carbonsäureethylester (6)	26
3.2.1.2	Versuche mit Phenoxyacetaldehyddimethylacetal als C-3/C-4-Baustein	27
3.2.1.3	Elektrophile aromatische Substitution mit 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (11) und nachfolgende Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolinen bzw. 1-Oxo- β -carbolin	29
3.2.1.3.1	Synthese von 3-(2-Nitrovinyl)-indol-2-Weinreb-Amid (12)	29
3.2.1.3.2	Versuche zur Ketonsynthese durch nukleophile Addition an das 3-(2-Nitovinyl)-indol-2-Weinreb-Amid (12)	31
3.2.1.3.3	Versuche zur selektiven Reduktion der Nitrovinylfunktion	31
3.2.1.3.4	Nitro-Olefinierung von 2-Acylindolen mit anschließender Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolinen	33
3.2.1.3.5	Nitro-Olefinierung des Indol-2-carbonsäureethylesters (6) mit anschließender Cyclisierung zum 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (20)	36
3.2.2	Variante A: Funktionalisierung des Substituenten an C-2 des Indols und anschließende intramolekulare Cyclisierung zu β -Carbolinen	38
3.2.3	Variante B: Einführung des C-3/C-4-Bausteins mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktion und nachfolgende Cyclisierung zu β -Carbolinen	41
3.2.3.1	Synthese der 2-Acyl-3-bromindole sowie der 3-Bromindol-2-Weinreb-Amide	41
3.2.3.2	Versuche zur Palladium-katalysierten Kreuzkupplung mit Tosylhydrazonen	45
3.2.3.3	Stille-Kupplung und nachfolgende Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolinen	48
3.2.3.4	Stille-Reaktion und Cyclisierung zu 1-substituierten Isochinolinen	52
3.2.3.5	Versuche zur Synthese von 4-Hydroxy- β -carbolinen	55
3.3	Entwicklung einer neuen Syntheseroute zu 1,3,4-trisubstituierten β-Carbolinen	61
3.3.1	Variante A: Biarylsynthese mittels CH-Aktivierung	62
3.3.2	Variante B und C: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktionen	64
3.3.2.1	Variante B: Suzuki-Miyaura-Reaktion von 3-borylierten 2-Acylindolen mit 4-Bromisoxazolen	65
3.3.2.2	Variante C: Suzuki-Miyaura-Reaktion von 4-borylierten Isoxazolen mit 2-Acyl-3-bromindolen und nachfolgende reduktive Ringtransformation	73
3.3.2.3	Versuch zur Synthese 1-substituierter 4-Hydroxy- β -carboline	95
3.4	Exkurs	96
3.4.1	Synthese des Alkaloids 4-Methyl-2,6-naphthyridin (90)	96
3.4.2	Synthese des Alkaloids Metorientalin (95)	103

4. BIOLOGISCHE TESTUNG	113
4.1 Agar-Diffusionstest	113
4.2 Testung auf Zytotoxizität (MTT-Test)	114
4.2.1 Testergebnisse	115
4.2.2 Diskussion der Testergebnisse	117
4.3 Testung auf Sirtuin-Inhibition	119
4.3.1 Testergebnisse	120
4.3.2 Diskussion der Testergebnisse	121
4.4 Testung auf CLK1-inhibitorische Aktivität	122
4.4.1 Testergebnisse	123
4.4.2 Diskussion der Testergebnisse	124
5. ZUSAMMENFASSUNG	125
6. EXPERIMENTELLER TEIL	139
6.1 Geräte und Parameter	139
6.2 Allgemeine Synthesevorschriften	143
6.3 Beschreibung der Substanzen	146
6.4 Biologische Testmethoden	260
6.4.1 Agar-Diffusionstest	260
6.4.2 MTT-Test	261
7. VERZEICHNISSE	263
7.1 Abkürzungsverzeichnis	263
7.2 Literaturverzeichnis	267

1. EINLEITUNG

1.1 Biologische Aktivitäten von β -Carbolinen

β -Carbolin-Alkaloide sind in der Natur weit verbreitet und kommen in zahlreichen Organismen vor. Sie stellen eine sehr umfangreiche und strukturell vielfältige Gruppe von Sekundärmetaboliten aus Pflanzen, wirbellosen Meerestieren und Mikroorganismen dar^[1] und besitzen ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten, wie zum Beispiel antimikrobielle, antiparasitäre, antivirale, zytotoxische, neuropharmakologische^[2] sowie antiprotozoale^[3] Eigenschaften. Das gemeinsame Grundgerüst ist eine tricyclische Pyrido[3,4-*b*]indol-Struktur. Die vollständig aromatischen β -Carboline verfügen über eine planare heterocyclische Struktur, abhängig von den jeweiligen Substituenten in den Seitenketten können sie aber auch Chiralitätszentren aufweisen. Einer der strukturell einfacheren Naturstoffe aus der Stoffklasse der β -Carbolin-Alkaloide ist das Harman, welches eng mit dem Kinase-Inhibitor Harmin verwandt ist (Abbildung 1)^[1].

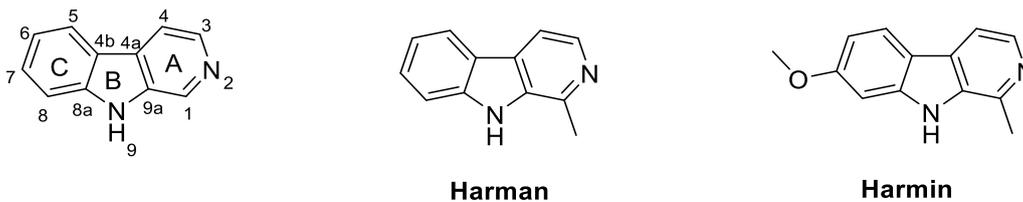
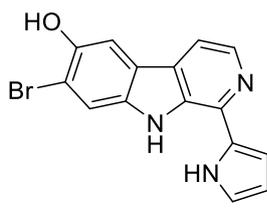
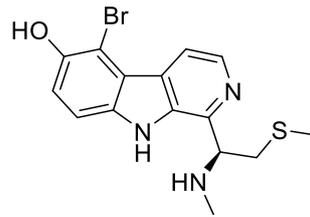


Abbildung 1: β -Carbolin-Grundgerüst (links), Harman und Harmin.

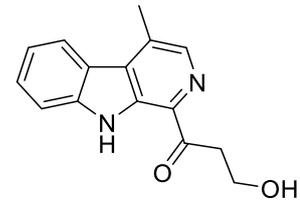
Weitere Beispiele für die strukturelle Vielfalt sind marine β -Carbolin-Alkaloide, die zur Gruppe der Eudistomine und Eudistomidine zählen und aus den Manteltieren *Eudistoma olivaceum* und *Eudistoma glaucus* isoliert wurden^[1]. Die Eudistomine zeigen moderate antivirale Eigenschaften^[4], während das optisch aktive Eudistomidin C antileukämische Wirkung^[1] zeigt. Des Weiteren stammen einige β -Carboline aus *Streptomyces*-Arten. Oxopropalin G besitzt zytotoxische^[5], Lavendamycin antibiotische und antitumorale^[1] Eigenschaften. Das optisch aktive (-)-(S)-Brevicollin aus der Pflanze *Carex brevicollis* wirkt phototoxisch gegenüber Bakterien und Pilzen, und weist zusätzlich wehenanregende Effekte auf^[6]. 7-Methoxy- β -carbolin-1-propionsäure, welche in den Wurzeln des Strauches *Eurycoma harmandiana* vorkommt, zeigt antiprotozoale Aktivität^[7]. Die zytotoxisch aktiven Bauerine wurden aus der Blaualge *Dichothrix baueriana* isoliert (Abbildung 2)^[4].



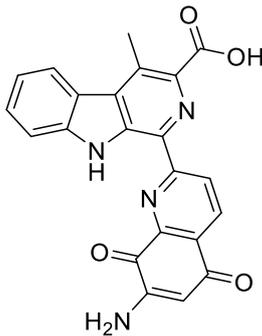
Eudistomin A



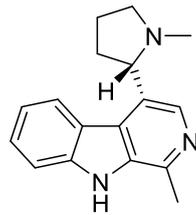
Eudistomidin C



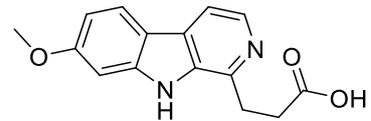
Oxopropalin G



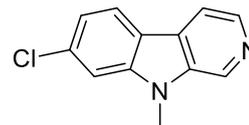
Lavendamycin



(-)-S-Brevicollin



7-Methoxy- β -carboline-1-propionsäure



Bauerin A

Abbildung 2: Strukturen verschiedener, natürlich vorkommender, biologisch aktiver β -Carboline.

1.2 Das β -Carboline Harmin

Insbesondere dem Harmin, welches aus der syrischen Steppenraute *Peganum harmala* und aus der südamerikanischen Kletterpflanze *Banisteriopsis caapi* isoliert wurde^[8], kommt aufgrund seiner antidiabetischen^[9], entzündungshemmenden^[10] und neuroprotektiven Wirkung^[11] besondere Bedeutung zu (Abbildung 3). Des Weiteren ist Harmin ein äußerst potenter Inhibitor der Proteinkinase DYRK1A. Die DYRK1A (**D**ual **s**pecificity **t**yrosine-**p**hosphorylation-**r**egulated **k**inase 1A) gehört zu der Familie der eukaryotischen Kinasen und zeichnet sich durch zwei charakteristische Funktionen aus. Die DYRK1A ist eine Proteinkinase mit dualer Spezifität. Sie katalysiert die Phosphorylierung von Serin- und Threoninresten von Substraten sowie die Autophosphorylierung von Tyrosinresten in ihrer eigenen Aktivierungsschleife. Zudem wurde das humane DYRK1A-Gen als relevantes Gen für das Down-Syndrom identifiziert, da es auf dem humanen Chromosom 21 lokalisiert ist. Somit spielt die Proteinkinase DYRK1A in der postembryonalen Neurogenese eine bedeutende Rolle. Des

1. EINLEITUNG

Weiteren wird eine Überexpression von DYRK1A mit neurodegenerativen Krankheiten in Verbindung gebracht^[8].



Abbildung 3: *Peganum harmala*^[12] (links) und *Banisteriopsis caapi*^[13] (rechts).

Allerdings inhibiert Harmin zusätzlich signifikant die Monoaminoxidase A (MAO-A). Somit ist eine Verwendung von Harmin in der Arzneimitteltherapie wegen zu erwartender Nebenwirkungen durch Störungen der Metabolisierung von Neurotransmittern praktisch ausgeschlossen^[14]. Um die β -Carboline des Harmin-Typs als DYRK1A-Inhibitoren nutzen zu können, muss also mittels geeigneter Strukturvariationen die Affinität zur DYRK1A erhöht oder zumindest erhalten und gleichzeitig die ausgeprägte MAO-A Inhibition eliminiert werden. Wurzlbauer^[15] beschreibt in ihrer Dissertation bereits zahlreiche von ihr synthetisierte Harmin-Analoga, die diesem Ziel nahekommen. Ring C wurde mittels elektrophiler aromatischer Substitution bromiert bzw. chloriert. Um die C-1 Position zu modifizieren strebte Wurzlbauer Kondensationsreaktionen der CH-aciden Methylgruppe an C-1 des Harmins an, wobei aber nur die Kondensation mit Benzaldehyd erfolgreich war. Ferner führte sie Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen ausgehend von schwer zugänglichen, an Ring C substituierten 1-Chlor- β -carbolinen durch, die unter anderem zu dem selektiven Inhibitor **AnnH63** führten (Abbildung 4). Ausgehend von Harmin und Analoga führte sie außerdem diverse Substituenten am Indol-Stickstoff mittels N-Alkylierungen ein. Die biologische Testung von Wurzlbauers Harmin-Analoga hinsichtlich der Inhibition der DYRK1A und MAO-A zeigte, dass das Fehlen des Pyridin-Stickstoffs in Ring A (Carbazole statt β -Carboline) zu einem Verlust der inhibitorischen Aktivität an DYRK1A führt, während die NH-Funktion des Indol-Stickstoff beliebig modifiziert werden kann. Vor allem polare Substituenten an dem Pyrrol-Stickstoff führen im Vergleich mit Harmin zu einer deutlichen Verminderung der MAO-A Inhibition. Bezüglich der Substitution an Ring C erwies sich der 7-Methoxy-Substituent, wie in Harmin, als beste Variation, allerdings konnte das Substitutionsmuster an Ring C mit den zu Verfügung

stehenden Methoden lediglich in einem sehr begrenzten Umfang modifiziert werden. Die beiden potentesten Verbindungen von Wurzlbauer sind **AnnH31** mit einem IC_{50} -Wert für DYRK1A von 60 nM und für MAO-A mit 3 μ M sowie **AnnH75** mit einem IC_{50} -Wert für DYRK1A von 270 nM und gleichzeitig vollständigem Verlust der inhibitorischen Aktivität für MAO-A (Abbildung 4)^[15].

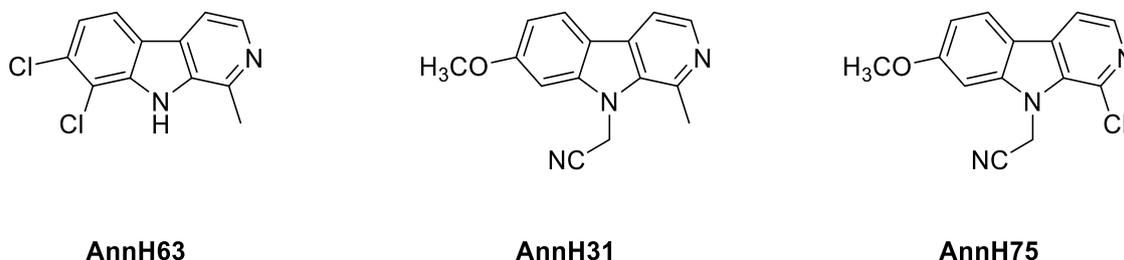


Abbildung 4: Harmin-Analoga **AnnH63**, **AnnH31** und **AnnH75**.

Die Arbeiten von Wurzlbauer waren bereits sehr erfolgreich, allerdings konnte sie bei ihren Strukturvariationen das Substitutionsmuster an Ring C nur stark eingeschränkt variieren. Des Weiteren waren Substituenten an den Positionen C-3 und C-4 an Ring A für sie nicht mit vertretbarem Aufwand einzuführen. Für die weitergehende Optimierung dieser Substanzfamilie war es daher erforderlich, innovative Ansätze zur Synthese hoch funktionalisierter β -Carboline zu entwickeln.

1.3 Synthese von β -Carbolenen

Bei den meisten bisher beschriebenen β -Carbolin-Synthesen werden Tryptamin- (**A**) bzw. Tryptophan-Analoga (**A**) als Edukte verwendet. Bei der Pictet-Spengler-Reaktion werden diese mit Aldehyden zunächst säurekatalysiert zu Tetrahydro- β -carbolenen (**C**) cyclisiert und durch nachfolgende Dehydrierung zu den gewünschten β -Carbolenen (**F**) umgesetzt (Abbildung 5 oben). Die Carboxylatgruppe des Tryptophans wird dabei meist unter Decarboxylierung abgespalten, so dass aus beiden Edukten im Allgemeinen 3,4-unsubstituierte β -Carboline entstehen. Eng verwandt mit dieser Methode ist die Bischler-Napieralski-Reaktion, bei der anstelle von Aldehyden Carbonsäurechloride verwendet werden. Das primäre Amin wird dabei zunächst N-acyliert (**D**). Anschließend wird durch Zugabe von Phosphoroxchlorid oder Phosphorpentoxid der Dihydropyridin-Ring (**E**) aufgebaut und nachfolgend zum Pyridin oxidiert (**F**) (Abbildung 5 unten)^[1]. Allerdings sind Tryptamin- bzw. Tryptophan-Derivate mit Substituenten am Benzenring nur sehr schwer zugänglich, so dass

1. EINLEITUNG

die Synthese von β -Carbolen mit Substituenten an Ring C nach diesen Methoden eine aufwändige Synthese der Edukte erfordert. Substituenten an C-3 der β -Carboline, die sich nicht ausgehend von der Carboxylatgruppe von Tryptophan aufbauen lassen, sind schwer, Substituenten an C-4 nur über umständliche Folgereaktionen zugänglich.

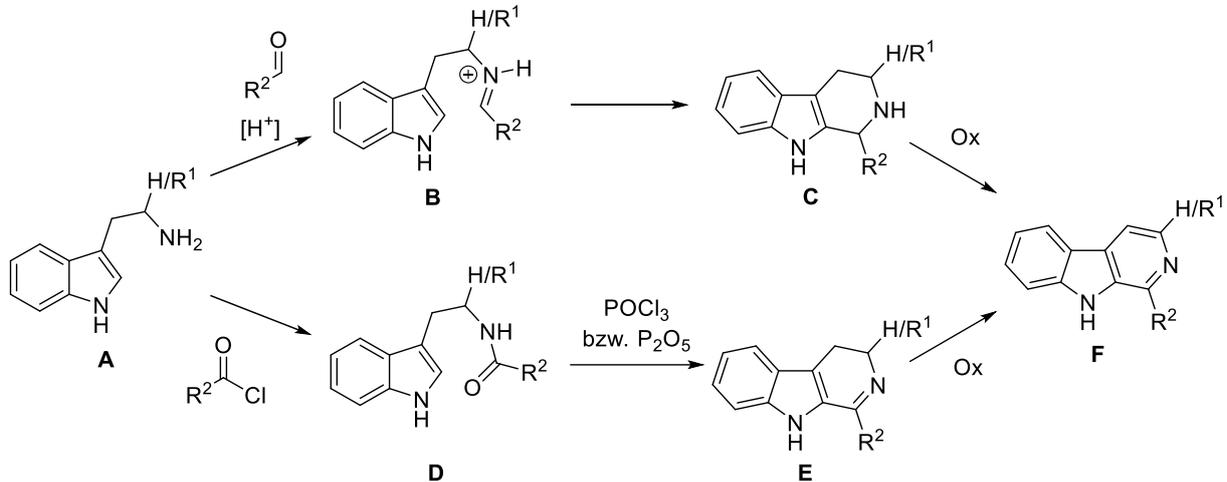


Abbildung 5: Pictet-Spengler-Reaktion (oben), Bischler-Napieralski-Reaktion (unten).

Eine elegante effektive Methode zur Darstellung von 1-halogenierten β -Carbolen als Bausteine für die Synthese 1-substituierter β -Carboline ist die Synthese nach Bracher^[16]. In Gegenwart von Triethylamin wird Tryptamin (**A**) mit Triphosgen (Bis(trichlormethylcarbonat)) zu einem Isocyanat umgesetzt, welches mit Bromwasserstoff in Eisessig zum 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (**B**) cyclisiert. Durch nachfolgende Dehydrierung und Chlorierung mit Phosphorylchlorid wird das 1-Chlor- β -carbolin (**D**) erhalten. Anschließend können zahlreiche Substituenten an der C-1 Position des β -Carbolins mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen eingeführt werden (Abbildung 6 oben)^[16]. Bei dieser Variante ist hervorzuheben, dass die zentrale Zwischenstufe, das 1-Chlor- β -carbolin (**D**), in nur drei Syntheseschritten erreicht wird. Aber auch bei dieser Methode ist die Substitution des Benzenrings nur über aufwändig hergestellte Tryptamine als Edukte zu erreichen, Substituenten an den späteren C-3 und an C-4 Positionen lassen sich nicht mit vertretbarem Aufwand einführen. Aus 1-Brom- β -carbolin (**F**) konnte Bracher über ein 1,9-dimetalliertes Intermediat durch Umsetzung mit Elektrophilen ebenfalls 1-substituierte β -Carboline (**H**, **I**) herstellen (Abbildung 6 Mitte)^[17]. Die direkte radikalische Substitution von Norharman im Sinne einer Minisci-Reaktion liefert regioselektiv 1-Acetyl- β -carboline (**J**), so dass auch auf diese Weise die Ringpositionen C-3 und C-4 nicht zugänglich sind (Abbildung 6 unten)^[18].

1. EINLEITUNG

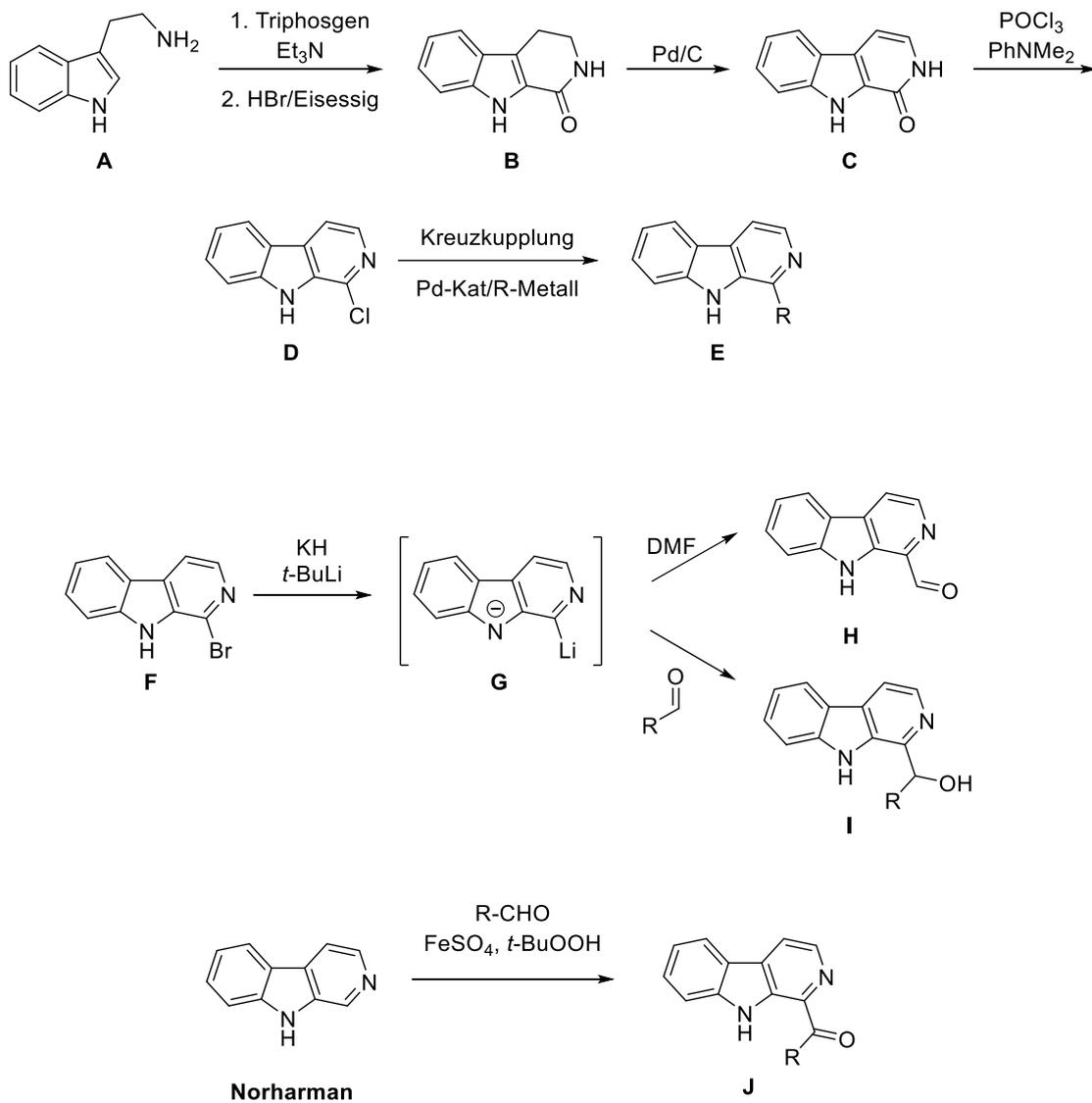


Abbildung 6: Synthese 1-substituierter β -Carboline nach Bracher^[16-18].

Ein Beispiel für eine β -Carbolin-Synthese mit einem chiralen Substituenten an C-4 ist die Synthese von (-)-(S)-Brevicollin. Aus *N*-Boc-L-prolinal (**A**) wird zunächst in einer Henry-Reaktion das enantiomerenreine Nitrovinylpyrrolidin **C** synthetisiert^[19]. Dieses wird mit Indol (**D**) und Ethylmagnesiumbromid als Base in einer Michael-Addition zum Nitroalkan **E** umgesetzt, welches nach Reduktion der Nitrogruppe zum Tryptamin-Derivat (**F**) in einer Pictet-Spengler-Reaktion mit Acetaldehyd zu dem 4-substituierten Tetrahydro- β -carbolin (**H**) cyclisiert wird. Durch anschließende Dehydrierung und Reduktion der Boc-Gruppe zur *N*-Methylgruppe konnte das gewünschte (-)-(S)-Brevicollin erhalten werden (Abbildung 7)^[6].

1. EINLEITUNG

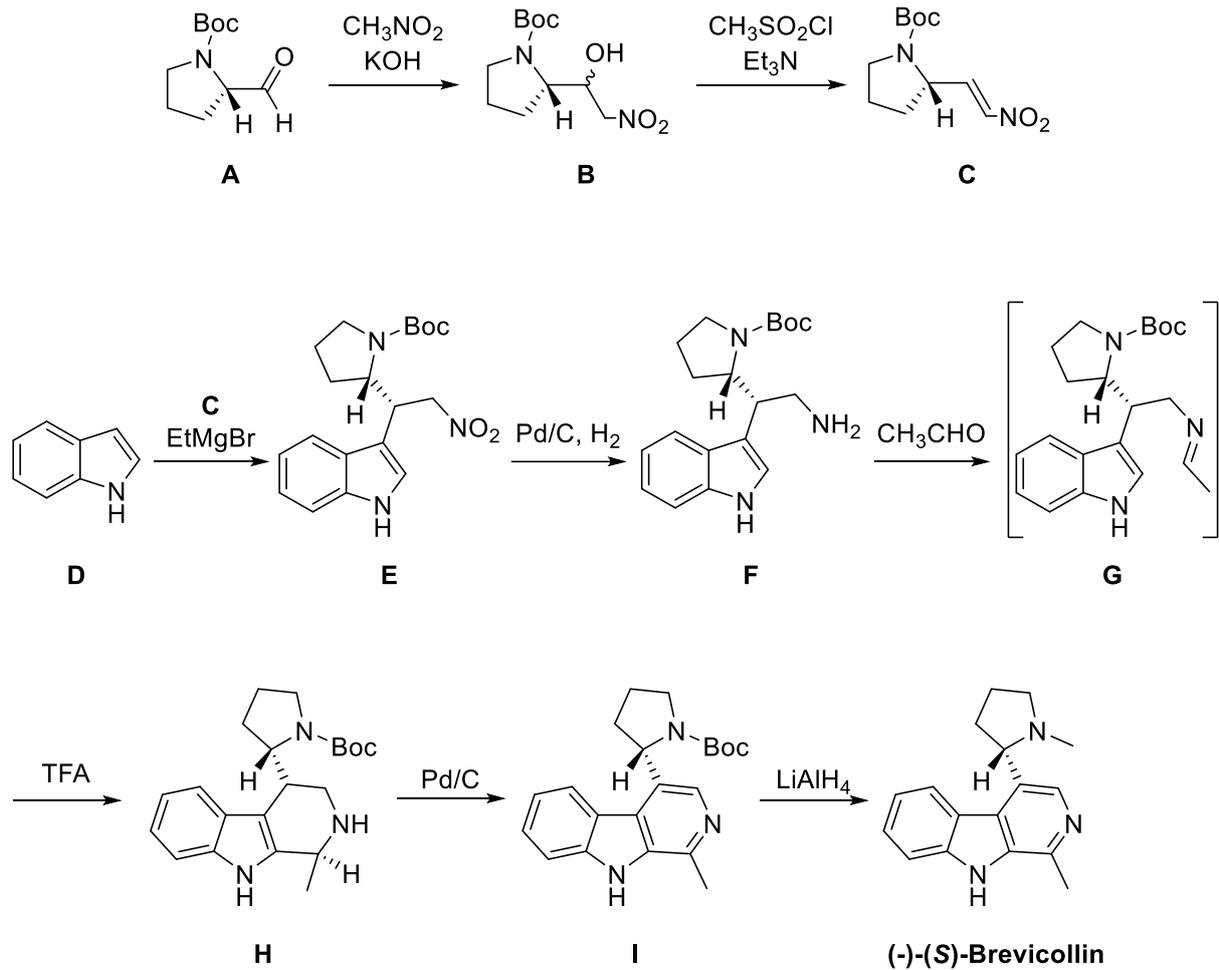


Abbildung 7: Synthese von (-)-(S)-Brevicollin^[6, 19].

Eine Methode zur Synthese von 3-substituierten β -Carbolinen wurde von Larock^[20] beschrieben. Aus 3-Iod-1-methylindol-2-carbaldehyd (**A**) und terminalen Alkinen in einer Sonogashira-Reaktion zugängliche 3-Alkinylindol-2-carbaldehyde (**B**) werden mit *tert*-Butylamin zu den entsprechenden *tert*-Butyliminen (**C**) umgesetzt. Diese wiederum cyclisieren unter Kupfer-Katalyse und unter Abspaltung der *tert*-Butylgruppe zu den gewünschten 3-substituierten β -Carbolinen (**D**) (Abbildung 8). Allerdings ist diese Methode nur für N-substituierte Indole geeignet^[20]. Nachteil des ausgewählten N-Methyl-Substituenten ist, dass dieser sich praktisch nicht mehr abspalten lässt.

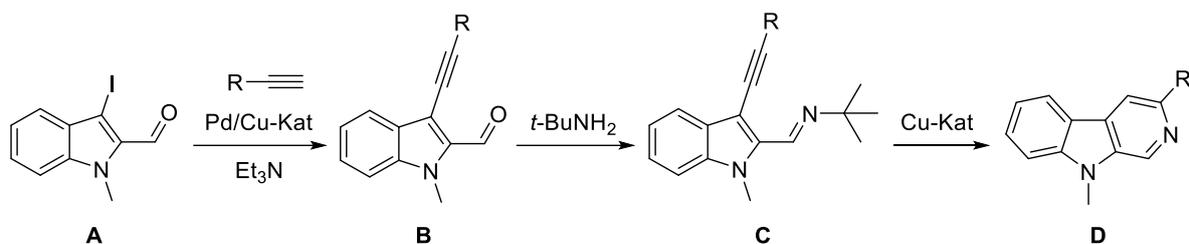


Abbildung 8: Synthese N-substituierter 3-substituierter β -Carboline nach Larock^[20].

Eine ähnliche Möglichkeit 1,3-disubstituierte bzw. 3-substituierte β -Carboline darzustellen, ist die Variante von Rossi^[21]. Ausgehend von 2-Acyl-1-benzolsulfonyl-3-iodindolen (**A**) bzw. 1-Benzolsulfonyl-3-iodindol-2-carbaldehyd (**A**) und terminalen Alkinen werden die entsprechenden 2-Acyl-3-alkynyl-1-benzensulfonylindole (**B**) in einer Kreuzkupplung nach Sonogashira dargestellt. Diese werden anschließend mit Ammoniak zu den 1,3- bzw. 3-substituierten β -Carbolinen umgesetzt. Allerdings wird nicht bei allen Beispielen das ungeschützte β -Carbolin **D**, sondern zum Teil nur das geschützte β -Carbolin **C** erhalten (Abbildung 9). Auch diese Methode ist nur für N-substituierte Indole als Edukte beschrieben^[21].

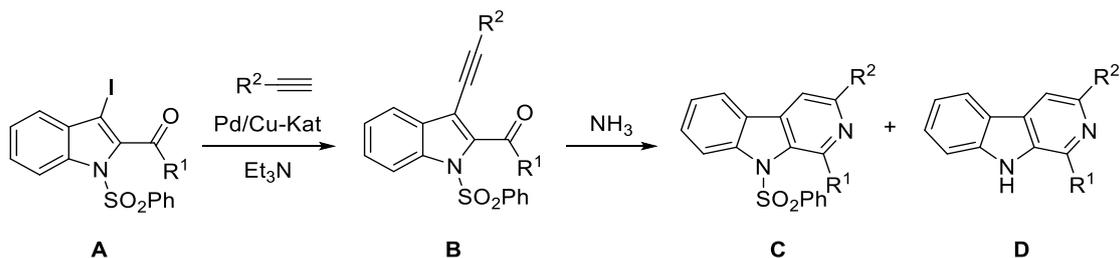


Abbildung 9: Synthese 1,3- bzw. 3-substituierter β -Carboline nach Rossi^[21].

Eine Möglichkeit 3,4-disubstituierte β -Carboline darzustellen wird ebenfalls von Larock^[22] beschrieben. *N-tert*-Butyl-1-(3-iod-1*H*-indol-2-yl)methanimin (**A**) wird mit internen Alkinen unter Palladium-Katalyse und unter Zusatz einer Base zu den entsprechenden 3,4-substituierten β -Carbolinen (**B** und **C**) umgesetzt. Allerdings ist lediglich ein Beispiel für am Stickstoff unsubstituierte Indole mit Diphenylethin beschrieben, alle weiteren Verbindungen sind am Indol-Stickstoff methyliert. Zudem ist diese Synthese nicht regioselektiv - wird ein unsymmetrisches internes Alkin verwendet, so entstehen zwei Regioisomere. Auch hierfür ist lediglich ein Beispiel beschrieben (Abbildung 10)^[22].

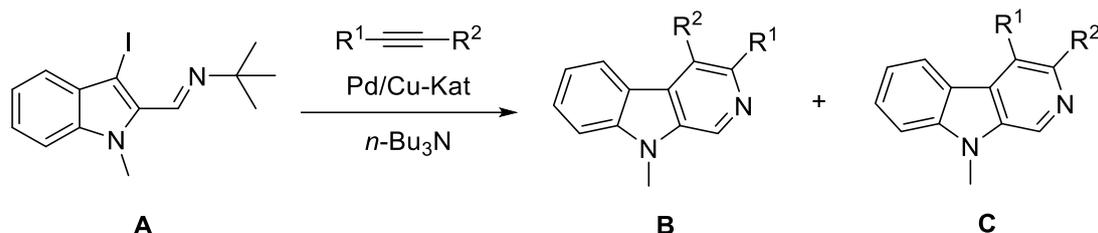


Abbildung 10: Synthese 3,4-disubstituierter β -Carboline nach Larock^[22].

Jiao^[23] zeigte, dass der Ringschluss zum β -Carbolin auch ohne den Iod-Substituenten an der C-3 Position in Anwesenheit von Sauerstoff als Oxidationsmittel möglich ist. Bei der Umsetzung von *N*-Butyl-1-methyl-1*H*-indolcarbonsäureamiden (**A**) mit unsymmetrischen internen Alkinen entstehen die beiden Regioisomere **B** und **C** (Abbildung 11). Auch diese Variante ist lediglich für *N*-substituierte Indole geeignet. Der Indol-Stickstoff ist meist methyliert, wobei ein Beispiel einen Benzyl-Substituenten aufweist. Des Weiteren ist die Methode nur mit sekundären und nicht mit primären Carbonsäureamiden beschrieben, so dass zwingend *N*-substituierte 1-Oxo- β -carboline entstehen, die sich nicht zur Synthese von β -Carbolinen eignen.

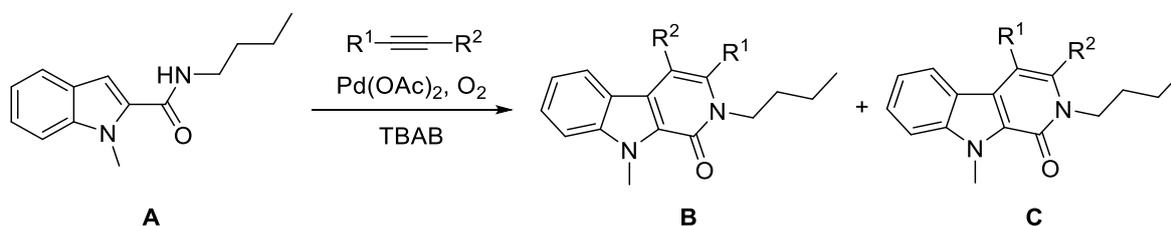


Abbildung 11: Synthese von 3,4-substituierten 1-Oxo- β -carbolinen nach Jiao^[23].

In den letzten Jahren wurde in unserem Arbeitskreis bereits eine Vielzahl an β -Carbolinen als Proteinkinase-Inhibitoren synthetisiert. Dabei konnten einige Substituenteneffekte an Ring C, dem Indol-Stickstoff und an der C-1 Position hinsichtlich der biologischen Aktivität beobachtet werden. Allerdings konnten bislang noch keine β -Carboline mit Substituenten an C-3 und/oder C-4 untersucht werden, da bei den bisherigen Synthesestufen keine Funktionalisierung an der späteren C-3 und C-4 Position möglich war. Um weitere Hinweise auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erhalten, sollen polysubstituierte β -Carboline mit variablem Substitutionsmuster über eine neu entwickelte Syntheseroute synthetisiert werden.

2. THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

2.1 Themenstellung

Bereits seit einiger Zeit ist bekannt, dass das β -Carbolin Harmin die MAO-A mit einem IC_{50} -Wert von 5 nM signifikant inhibiert^[24]. Durch ein späteres Screening an 69 Kinasen wurde festgestellt, dass Harmin mit einem IC_{50} -Wert von 80 nM ebenso ein potenter Inhibitor der Proteinkinase DYRK1A ist^[25].

Docking-Studien von Sippl^[8] zeigen, dass Harmin mit der ATP-Bindungstasche der Proteinkinase DYRK1A über zwei Wasserstoffbrückenbindungen interagiert. Eine Wasserstoffbrücke wird zwischen dem Sauerstoff der Methoxygruppe und der NH-Funktion der Aminosäure M240 und die andere zwischen dem Pyridin-Stickstoff und der NH-Funktion der Aminosäure K188 (Abbildung 12 links, gestrichelte Linien) ausgebildet. Durch eine Kristallstruktur des DYRK1A/Harmin-Komplexes wurden diese Docking-Studien bestätigt^[8].

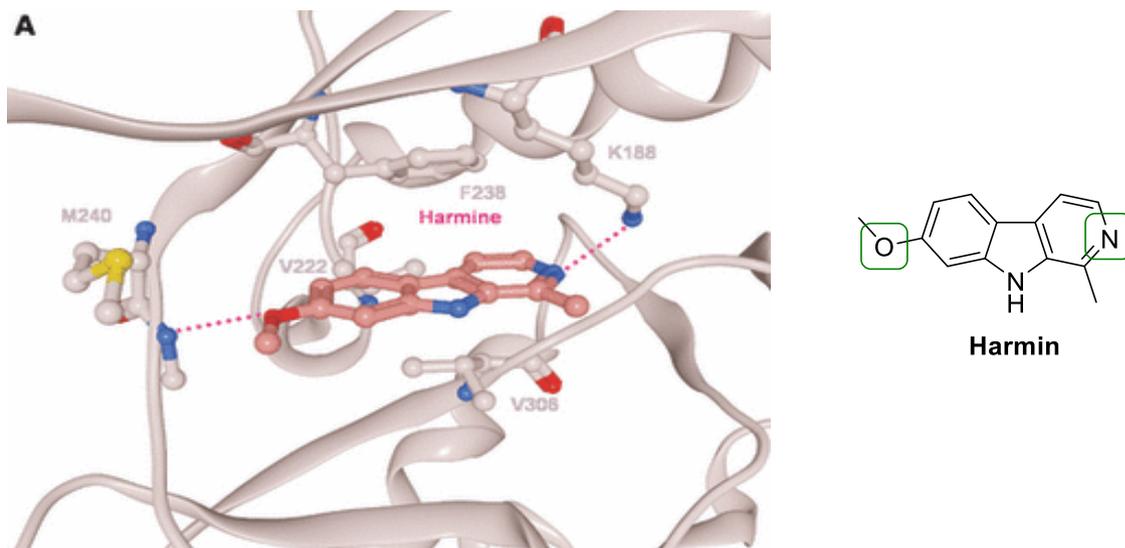


Abbildung 12: Modellberechnung von Harmin in der ATP-Bindungstasche von DYRK1A^[8] (links); Leitstruktur Harmin (rechts).

Basierend auf dem Modell des DYRK1A/Harmin-Komplexes wird dargelegt, dass noch Raum für weitere Substituenten am Ring A, Ring C, sowie am Indol-Stickstoff ist, welche für zusätzliche Wechselwirkungen mit der Bindungstasche und somit für eine höhere Affinität, möglicherweise auch Selektivität, sorgen könnten (Abbildung 12 links).

Wurzlbauer^[15] konnte in ihrer Arbeit bereits das Potential der leicht einzuführenden Substituenten am Indol-Stickstoff vollständig erforschen, was zu ihren hervorragenden

Verbindungen **AnnH31** und **AnnH75** mit Cyanomethyl-Substituenten führte (Abbildung 4). Der Ring C und die C-1 Position konnten von Wurzlbauer nur in geringem Maße modifiziert werden, da die Substitutionsmöglichkeiten ausgehend von Harmin limitiert sind. Um weitere systematische Modifikationen an der Leitstruktur Harmin, insbesondere auch an C-3 und C-4, vornehmen zu können, muss der tricyclische Grundkörper der β -Carboline – unter Einbau der anvisierten Substituenten – neu aufgebaut werden.

Ziel dieser Dissertation war es, wie bereits erwähnt, neue Syntheserouten für die Darstellung von polysubstituierten β -Carbolinen zu entwickeln. Sowohl an Ring C als auch an Ring A sollen variable und beliebige Strukturvariationen möglich sein. Da bei den meisten herkömmlichen Syntheserouten zur Darstellung von β -Carbolinen als Edukte Tryptamin- bzw. Tryptophanderivate verwendet werden und bei diesen nur eingeschränkte Strukturvariationen, insbesondere an dem Benzenring und an den späteren C-3 und C-4 Positionen, möglich sind, wurden als Startmaterialien die leicht zugänglichen Indol-2-carbonsäuren ausgewählt. Diese können mit diversen Substitutionsmustern am Benzenring über etablierte Methoden, wie z.B. die Hemetsberger-Knittel-Synthese^[26] oder Fischer-Indol-Synthese^[27-28] synthetisiert werden. Vorteil der Hemetsberger-Knittel-Synthese ist, dass ihre Edukte, substituierte Benzaldehyde, mit zahlreichen Substituenten kommerziell und preiswert zu erwerben sind. Nach Umsetzung der Indol-2-carbonsäuren (**A**) zu den entsprechenden Weinreb-Amiden (**B**) sollte der an der späteren C-1 Position des β -Carbolins vorgesehene Substituent R^1 durch nukleophile Addition einer metallorganischen Verbindung unter Bildung eines Ketons eingeführt werden. Um den Ring A aufzubauen sollten – gegebenenfalls substituierte – C-3/C-4-Bausteine an der C-3 Position des Indol-2-Weinreb-Amids bzw. 2-Acylindols eingeführt werden. Diese Bausteine mussten an dem Kohlenstoffatom, welches später zum C-3 des β -Carbolins werden sollte eine Carbonylgruppe oder eines ihrer Äquivalente, zum Beispiel Enolether oder Enamin, tragen. Aus den so erhaltenen 1,5-Dicarbonyl-Verbindungen (**D**) bzw. deren Derivaten sollte durch Behandlung mit einer Ammoniakquelle unter Aufbau eines substituierten Pyridinrings die Cyclisierung zum β -Carbolin (**E**) erfolgen. Aldehyde oder deren Äquivalente an der angesprochenen Position würden zu 3-unsubstituierten, Ketone entsprechend zu 3-substituierten β -Carbolinen führen. Bevorzugt sollten Methoden entwickelt werden, die keine Schutzgruppen am Indol-Stickstoff erfordern (Abbildung 13).

2. THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

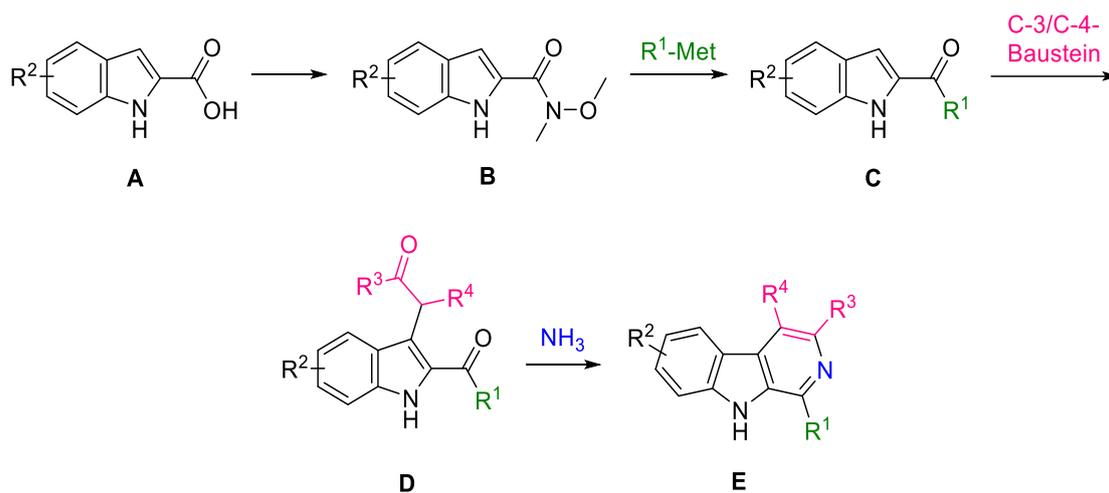


Abbildung 13: Geplante Umsetzung von Indol-2-carbonsäuren (A) über Weinreb-Amide (B) zu polysubstituierten β -Carbolinen (E) mit Substituenten an C-1, C-3 und/oder C-4.

2.2 Syntheseplanung

2.2.1 Synthese von 1-substituierten β -Carbolinen

Die zentralen Bausteine für die geplante neue Syntheseroute zu 1-substituierten β -Carbolinen sind Indol-2-Weinreb-Amide (**A**), welche sowohl aus der Indol-2-carbonsäure^[29] als auch dem Indol-2-carbonsäuremethylester^[30] dargestellt werden können. Alternativ können die sogenannten Weinreb-Amide auch direkt aus substituierten Benzaldehyden in einer Hemetsberger-Knittel ähnlichen Variante nach Glas^[31] synthetisiert werden. Das jeweilige Indol-2-carbonsäureamid **A** besitzt mit dem Weinreb-Amid eine bedeutende funktionelle Gruppe, die durch nukleophile Addition diverser metallorganischer Verbindungen zu den entsprechenden 2-Acylindolen (**B**) umgesetzt werden kann (Abbildung 14). Durch diese Reaktion ist es möglich variabel Substituenten einzuführen, die den Substituenten an der späteren C-1 Position der β -Carboline entsprechen. Die Reihenfolge ob zuerst die nukleophile Addition an das Weinreb-Amid oder die Einführung des C-3/C-4-Bausteins erfolgen sollte wurde vorher nicht festgelegt.

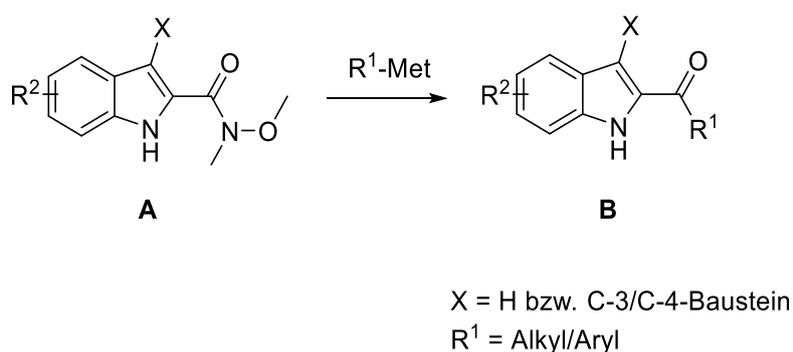


Abbildung 14: Funktionalisierung der späteren C-1 Position durch nukleophile Addition metallorganischer Verbindungen an ein Weinreb-Amid.

Aufbauend auf meiner Diplomarbeit^[32], bei der die direkten Allylierungsversuche an C-3 – die Allylgruppe sollte anschließend durch Ozonolyse zum Aldehyd verkürzt werden – mit einem elektronenziehenden Substituenten an C-2 des Indols erfolglos waren wurden für die Funktionalisierung an der C-3 Position der Indol-2-Weinreb-Amide bzw. der 2-Acylindole weitere Strategien entwickelt.

Nach **Variante A** sollte der C₂-Baustein durch elektrophile aromatische Substitution an C-3 der Indol-2-Weinreb-Amide bzw. 2-Acylindole eingeführt werden. Alternativ sollte der C₂-Baustein durch Umsetzung der Acylgruppe an C-2 des Indols zu Ethoxyvinyliminen durch eine Variante der Narasaka-Heck-Reaktion eingeführt werden.

Nach **Variante B** sollte die C-3 Position der Indol-2-Weinreb-Amide bzw. 2-Acylindole zunächst halogeniert und anschließend der C-3/C-4-Baustein mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen eingeführt werden.

2.2.1.1 Variante A: Einführung des C₂-Bausteins mittels elektrophiler aromatischer Substitution

Ausgehend von Indol-2-Weinreb-Amiden (**A**) oder 2-Acylindolen (**A**) sollte eine elektrophile aromatische Substitution mit Phenoxyacetaldehyddimethylacetal, Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal bzw. 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen zu den entsprechenden Enolethern (**B-1**), Enaminen (**B-2**) bzw. Nitrovinyl-Derivaten (**B-3**) an der C-3 Position durchgeführt werden. Die 3-substituierten Indol-2-Weinreb-Amide sollten durch nukleophile Addition metallorganischer Verbindungen in die entsprechenden 3-substituierten 2-Acylindole überführt werden. Der Ring A sollte aus den entsprechenden Enolethern (**C-1**) bzw. Enaminen (**C-2**) unter Einbau von Ammoniak aufgebaut werden. Die 2-Acyl-3-nitrovinylindole (**C-3**) sollten nach chemoselektiver Reduktion der Nitrovinylgruppe mit Titan(III)chlorid zu primären Enaminen, gegebenenfalls durch Zusatz einer Ammoniakquelle, zu 1-substituierten β -Carbolinen cyclisieren (Abbildung 15).

2. THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

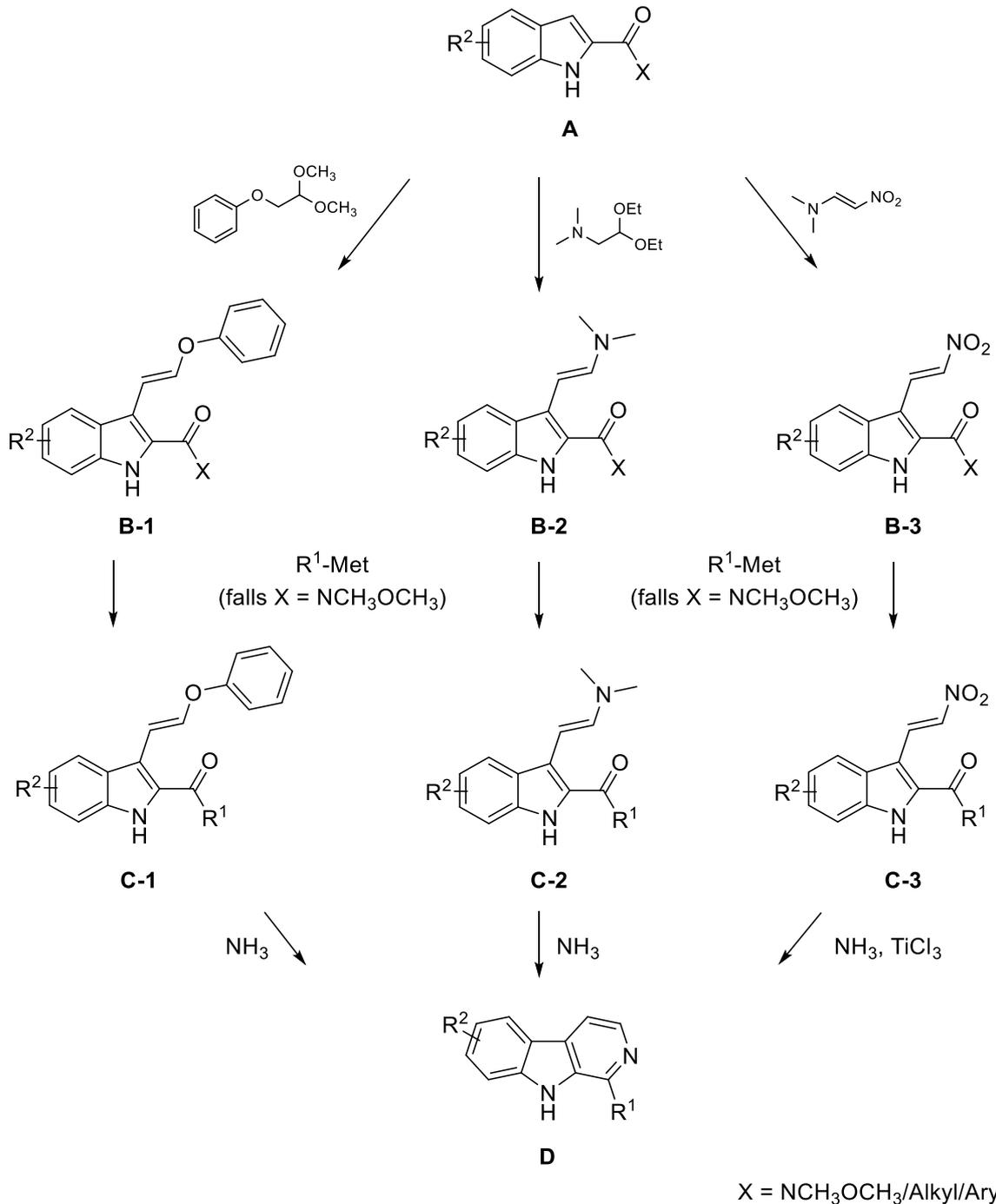
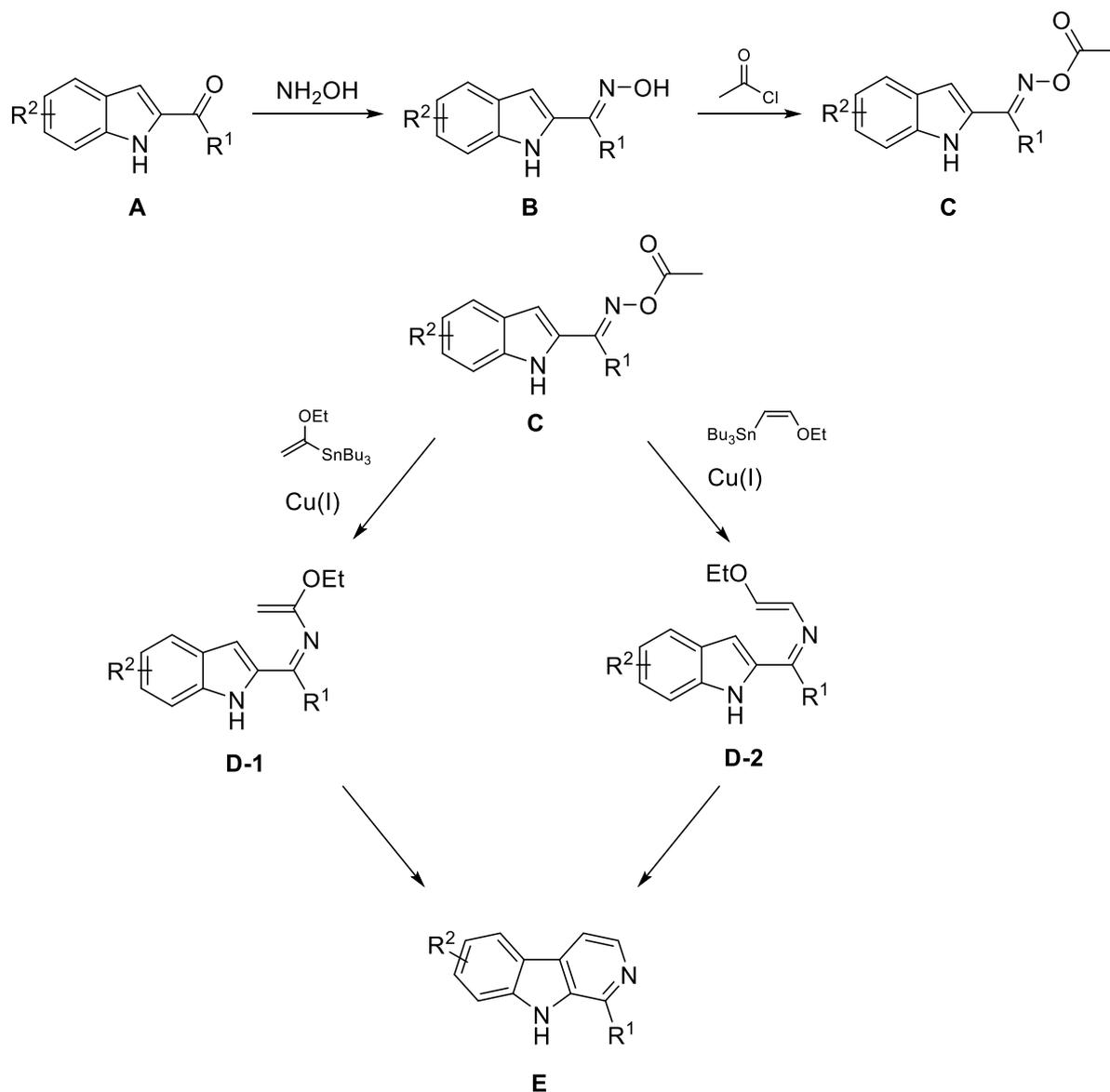


Abbildung 15: Geplante elektrophile aromatische Substitutionen an C-3 der Indol-Bausteine (A) und anschließende Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolinen (D).

2.2.1.2 Variante A: Einführung des C-3/C-4-Bausteins durch Funktionalisierung der Acylgruppe an C-2 des Indols

In dieser Variante sollte der fehlende C-3/C-4-Baustein, der den späteren Kohlenstoffen C-3 und C-4 des β -Carbolins entspricht, zunächst an der schon an C-2 des Indols befindlichen Acylgruppe angeknüpft werden. Der Ringschluss zu 1-substituierten β -Carbolinen sollte dann durch eine intramolekulare electrocyclische Reaktion oder elektrophile aromatische Substitution an C-3 des Indols erfolgen. Die Funktionalisierung an C-2 sollte durch eine Variante der Narasaka-Heck-Reaktion^[33] erfolgen. Ausgehend von 2-Acyлиндolen (**A**) sollten zunächst die entsprechenden *O*-Acetyloxime (**C**) dargestellt werden, die anschließend mit Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan bzw. Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan unter Kupfer(I)-Katalyse umgesetzt werden sollten. Die so erhaltenen 6π -Elektronensysteme sollten – jeweils unter Abspaltung von Ethanol zur Aromatisierung – zu 1-substituierten β -Carbolinen (**E**) cyclisieren (Abbildung 16).



$\text{R}^1 = \text{Alkyl/Aryl}$

Abbildung 16: Geplante N-Olefinierung von O-Acetyloximen (**C**) mit Vinylstannanen und anschließende Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolinen (**E**).

2.2.1.3 Variante B: Einführung des C-3/C-4-Bausteins mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktion

Nach Variante B sollten die Indol-2-Weinreb-Amide (**A**) oder 2-Acylindole (**A**) an der C-3 Position zuerst iodiert oder bromiert und im Anschluss Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen durchgeführt werden. Dabei sollten die 3-halogenierten Indol-2-Weinreb-Amide (**B**) oder 3-halogenierten 2-Acylindole (**B**) mit einem Tosylhydrazon-Derivat bzw. mit dem kommerziell erhältlichem Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan umgesetzt werden

um einen Enolether an C-3 einzuführen. Der Pyridinring des β -Carbolins sollte erneut durch Einkondensieren von Ammoniak aufgebaut werden (Abbildung 17). Der Versuch Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan und 3-Bromindol-2-Weinreb-Amid in einer Stille-Kupplung umzusetzen wurde bereits in meiner Diplomarbeit^[32] beschrieben, war aber nicht zielführend. Da der Synthesebaustein relativ kostspielig ist (30 €/mmol; Stand 06.2018 Sigma-Aldrich), sollte dieser Versuch nicht wiederholt werden, sondern erst möglichst spät in der Synthesefolge eingesetzt werden. In meiner Diplomarbeit^[32] konnte ich die Stille-Kupplung mit Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan und den beiden 2-Acylindolen 1-(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)pentanon (**24b**) und 3-(Brom-1*H*-indol-2-yl)(phenyl)methanon (**24c**) bereits erfolgreich durchführen, die Cyclisierung zu den jeweiligen β -Carbolinen ist ebenfalls gelungen. Diese Syntheseroute sollte nun optimiert, mit weiteren Substituenten an der späteren C-1 Position und mit einem substituierten Benzenring untersucht werden.

Als alternativer Zugang zu einem Enolether an C-3 des Indol-Bausteins sollte eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit ether-substituierten Tosylhydrazonen durchgeführt werden. Dieser Enolether **C-1** besitzt für die nachfolgende Cyclisierung bereits die ideale Oxidationsstufe, welche ebenfalls unter Einbau von Ammoniak erfolgen sollte (Abbildung 17).

Des Weiteren sollte mit den an C-3 halogenierten 2-Acylindolen und Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan ebenfalls eine Stille-Kupplung durchgeführt werden. Der resultierende isomere Enolether (**C-3**) sollte mit *N*-Bromsuccinimid zum α -Bromketon (**E**) umgesetzt und mit Ammoniak zu 1-substituierten 4-Hydroxy- β -carbolinen (**F**) cyclisiert werden (Abbildung 17).

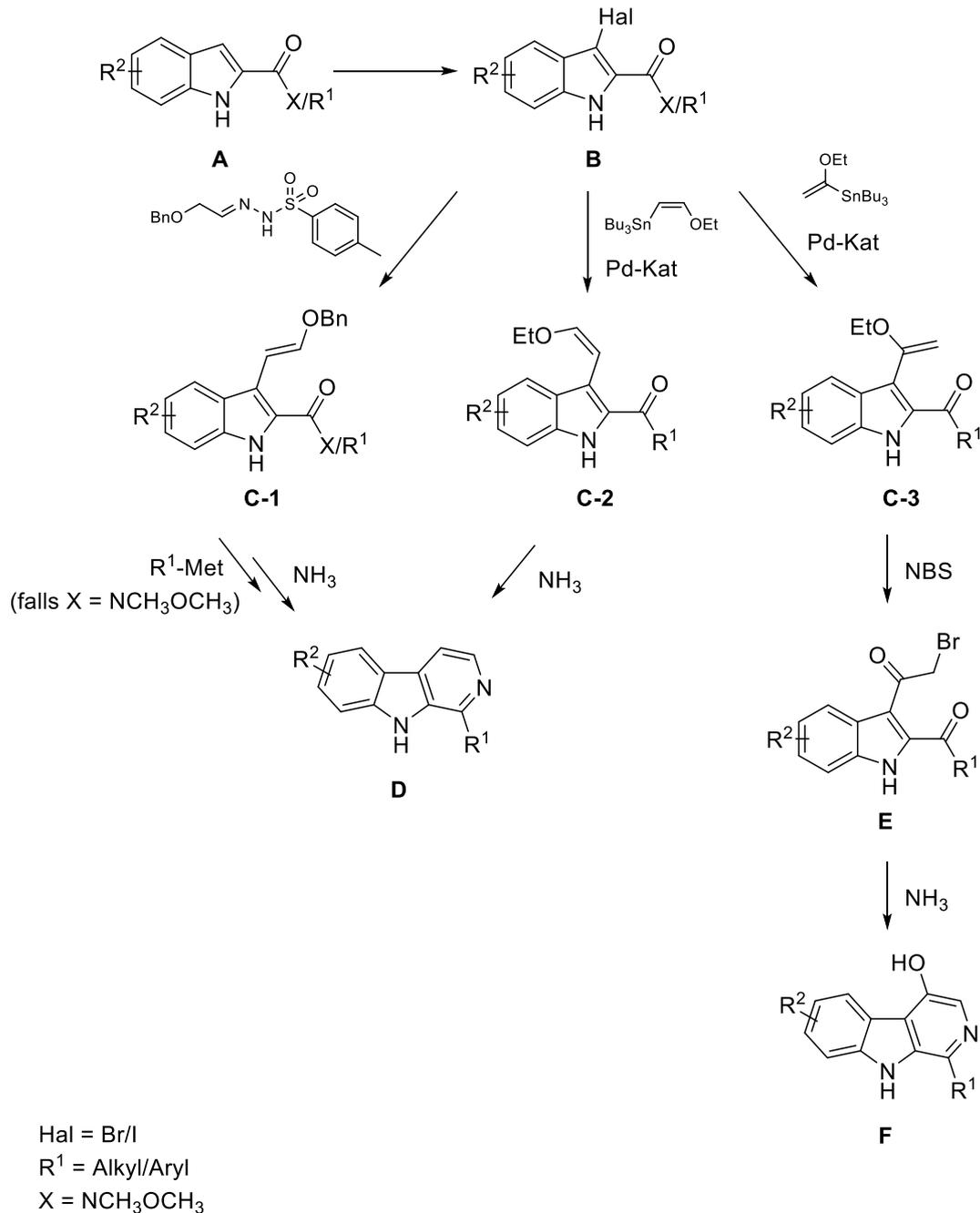


Abbildung 17: Geplante Synthesen von 1-substituierten β -Carbolinen (D) bzw. 1-substituierten 4-Hydroxy- β -carbolinen (F) nach Variante B.

2.2.2 Synthese von 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen

Als Bausteine für den Ring B und C, sowie den späteren C-1 Substituenten der 1,3,4-trisubstituierten β -Carboline wurden erneut 2-Acylyndole ausgewählt, da diese, wie bereits in den Kapiteln 2.1 und 2.2.1 beschrieben, in wenigen Syntheseschritten mit variablen Substitutionsmuster am Benzenring und an dem späteren C-1 von Ring A dargestellt werden

2. THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

können. Die noch fehlenden Kohlenstoffatome C-3 und C-4, der Pyridin-Stickstoff, sowie gegebenenfalls weitere Substituenten an den Positionen C-3 und C-4 des späteren Pyridinrings, sollten über einen einzigen Baustein eingeführt werden. Die zentrale Stufe der Cyclisierung sollte dabei formal eine Cyclokondensation eines 1,5-Diketon Äquivalents sein. Als vielversprechende Bausteine für dieses Vorhaben erschienen entsprechend substituierte Isoxazole, die zuerst über Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen an C-3 der 2-Acylindole eingeführt werden sollten. Dafür schienen drei Optionen als geeignet.

Nach **Variante A** sollten 4-unsubstituierte Isoxazol-Bausteine mit 3-halogenierten 2-Acylindolen (**A**) mittels direkter CH-Aktivierung verknüpft werden, nach **Variante B** sollten die Biaryle (**C**) mittels Suzuki-Miyaura-Kupplung von 3-borylierten 2-Acylindolen (**B**) mit 4-halogenierten Isoxazolen und nach **Variante C** mittels Suzuki-Miyaura-Kupplung von 3-halogenierten 2-Acylindolen (**B**) mit Isoxazol-4-boronsäuren bzw. deren Estern aufgebaut werden (Abbildung 18).

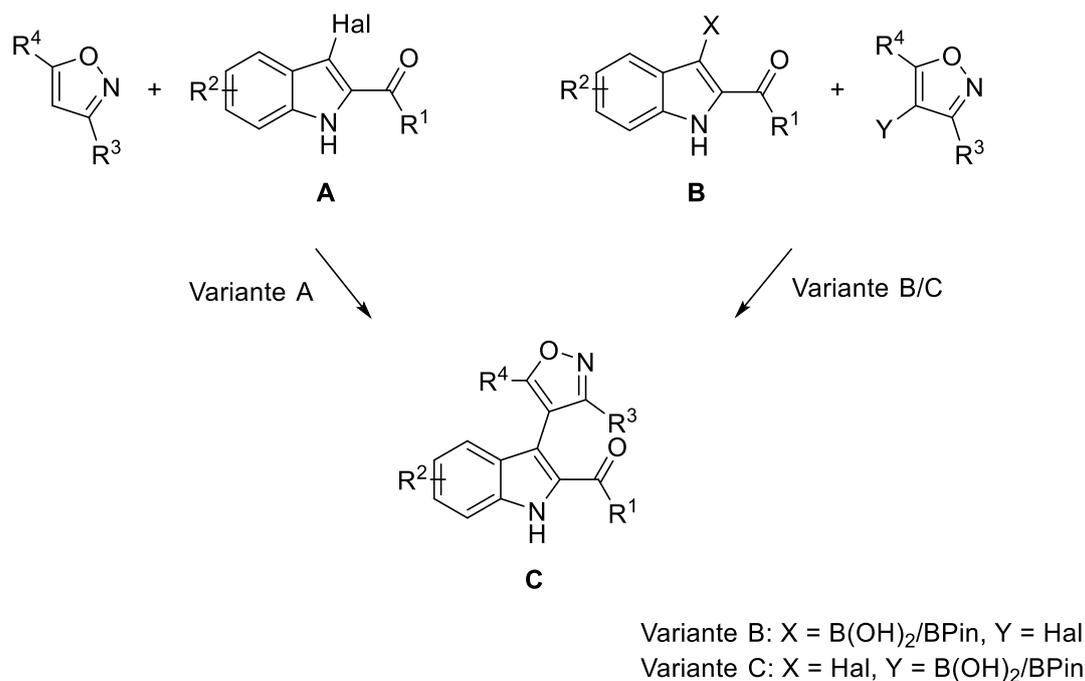


Abbildung 18: Geplante Synthesen von Isoxazolyndolen (**C**) nach den Varianten A, B und C.

Anschließend sollte der Isoxazolring reaktiv gespalten werden. Die primäre Enaminogruppe der dabei resultierenden *Z*-Enaminoketone (**D**) sollte mit dem Acylrest an C-2 des Indols entweder direkt oder nach Behandlung mit einer Ammoniakquelle zu 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen (**E**) kondensieren (Abbildung 19). Die Substituenten an C-3 und C-5 des Isoxazols würden demnach dem Substituenten an der Position C-3 und dem Acyl-Substituenten an C-4 des 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolins entsprechen. Die aus dieser Methode resultierende Acylgruppe an C-4 des β -Carbolins ermöglicht zahlreiche

2. THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

Modifikationen, beispielsweise Reduktion, Oxidation (Baeyer-Villiger, Iodoform-Reaktion), nukleophile Addition, um neue, komplexe Substituenten an dieser Position aufzubauen.

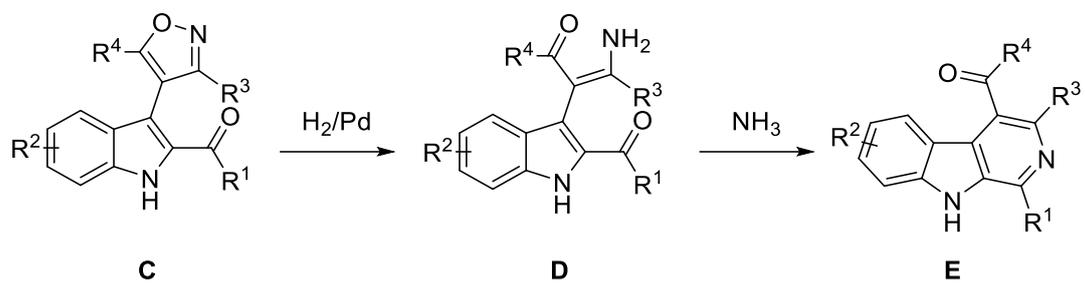


Abbildung 19: Geplante reduktive Ringöffnung des Isoxazols und anschließende Cyclokondensation zu 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen (E).

3. SYNTHESSEN

Die folgende Beschreibung der durchgeführten Synthesen ist in vier Themenbereiche untergliedert. Der erste Abschnitt beschreibt die Synthese der zentralen Bausteine. Der zweite Abschnitt beinhaltet die Entwicklung neuer Syntheserouten zu 1-substituierten und der dritte Abschnitt zu 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen. Zuletzt ist noch ein Exkurs über die Synthese der Naturstoffe 4-Methyl-2,6-naphthyridin und des Tetrahydroisochinolin-Alkaloids Metorientalin angefügt.

3.1 Synthese der zentralen Bausteine

3.1.1 Synthese der Indol-2-Weinreb-Amide **2a** und **2b**

Die Darstellung der literaturbekannten Weinreb-Amide **2a**^[29] und **2b**^[34] erfolgte aus der kommerziell erhältlichen Indol-2-carbonsäure (**1a**) bzw. 5-Methoxy-indol-2-carbonsäure (**1b**) durch Umsetzung mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid, Triethylamin und Dicyclohexylcarbodiimid. Das Weinreb-Amid **2a** konnte in einer Ausbeute von 70 %, das Weinreb-Amid **2b** von 85 % isoliert werden (Abbildung 20).

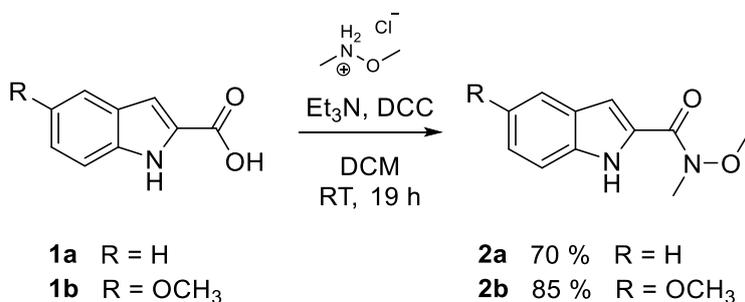


Abbildung 20: Synthese der literaturbekannten Weinreb-Amide **2a**^[29] und **2b**^[34].

3.1.2 Synthese der 2-Acy lindole durch nukleophile Addition von Organolithium-Verbindungen an die Weinreb-Amide **2a** und **2b**

Die Synthese der 2-Acy lindole **3a–h** erfolgte in Anlehnung an eine Methode von Kim *et al.*^[35]. Die Weinreb-Amide **2a** und **2b** wurden in trockenem Tetrahydrofuran mit zwei Äquivalenten der entsprechenden Organolithium-Verbindungen versetzt, wobei das Lithium-Organyl 2-Thienyllithium *in situ* aus 2-Bromthiophen und zwei Äquivalenten *tert*-Butyllithium generiert

3. SYNTHESSEN

wurde. Bei der Synthese der Ketone wurden jeweils zwei Äquivalente der Organolithium-Verbindung eingesetzt, da die Deprotonierung des Indol-NH als Konkurrenzreaktion neben der nukleophilen Addition auftreten kann. Bei der Addition der Organolithium-Verbindung an das Weinreb-Amid wurde zunächst ein stabiler α -Aminoalkoxid-Chelat-Komplex gebildet. Bei der wässrigen Aufarbeitung entstand dabei das instabile Halbaminal, aus dem durch nachfolgende Eliminierung von *N,O*-Dimethylhydroxylamin die entsprechenden Ketone **3a–h** in überwiegend guten Ausbeuten (50–95 %) gebildet wurden (Abbildung 21).

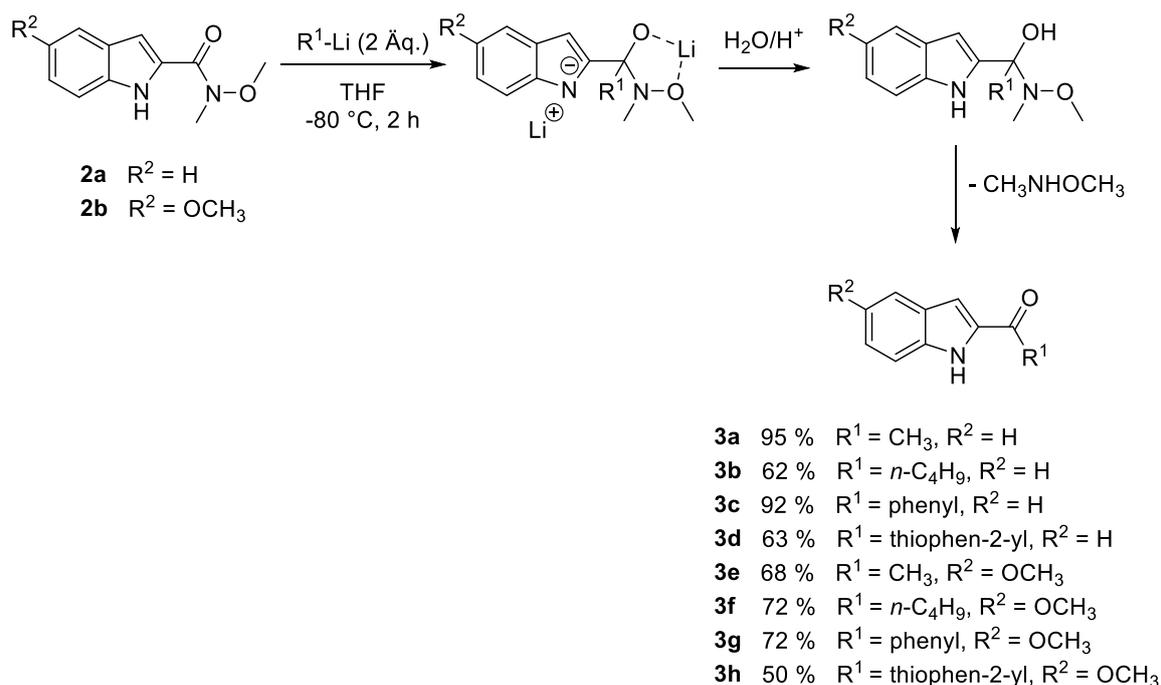


Abbildung 21: Darstellung der 2-Acy lindole **3a–h** aus den Weinreb-Amiden **2a** und **2b** mit Organolithium-Verbindungen.

3.2 Entwicklung neuer Syntheserouten zu 1-substituierten β -Carbolinen

3.2.1 Variante A: Einführung des C₂-Bausteins an C-3 des Indols mittels elektrophiler aromatischer Substitution und anschließende Cyclisierung zu β -Carbolinen

3.2.1.1 Versuche mit Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal als C₂-Baustein und anschließende Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolinen bzw. 1-Oxo- β -carbolin

3.2.1.1.1 Versuch zur Einführung einer Dimethylaminovinyl-Funktion an C-3 von 2-Acetylintol (3a)

Janosik und Bergman^[36] beschrieben die Umsetzung von 3-unsubstituierten 2-Arylintolen mit Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal in Eisessig unter Rückfluss-Bedingungen. Das aus dem Acetal unter O-Protonierung/Ethanol-Abspaltung gebildete Carbenium-Oxoniumion greift elektrophil am C-3 des Indol an, durch Eliminierung eines weiteren Äquivalents Ethanol entsteht dann ein Dimethylaminovinylindol. Daher wurde auch hier Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal als C₂-Baustein ausgewählt. Wegen der vermutlich begrenzten Stabilität des erwarteten Enamins sollte direkt ohne Aufarbeitung die Cyclisierung zum β -Carbolin mittels Einbau eines Äquivalents Ammoniak erfolgen. Verwandte Cyclisierungen von 1,5-Dicarbonyl-Verbindungen bzw. deren Derivate zur Anellierung von Pyridinringen wurde beispielsweise bereits bei der Sampangin-Synthese nach Bracher^[37] mit Ammoniumchlorid und Eisessig bei 110–120 °C oder bei Duval und Cuny^[38] mit Ammoniumacetat und Eisessig bei 60 °C angewendet.

Analog zu Janosik und Bergman^[36] wurde ein Äquivalent 2-Acetylintol (**3a**) mit drei Äquivalenten Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal in wasserfreier Trifluoressigsäure 22 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend erfolgte die Zugabe von Eisessig und 10 Äquivalenten Ammoniumacetat. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 19 Stunden bei 80 °C erhitzt. Allerdings konnte bei diesem Versuch das Harman (**5**) nicht isoliert werden und es wurde überwiegend Edukt zurückgewonnen (Abbildung 22). Vermutlich wird die Elektronendichte an der C-3 Position des Indols durch die ziehende Acetylgruppe an C-2 zu stark reduziert, sodass kein elektrophiler Angriff mehr stattfindet. Weitere Versuche nach dieser Strategie waren somit aussichtslos.

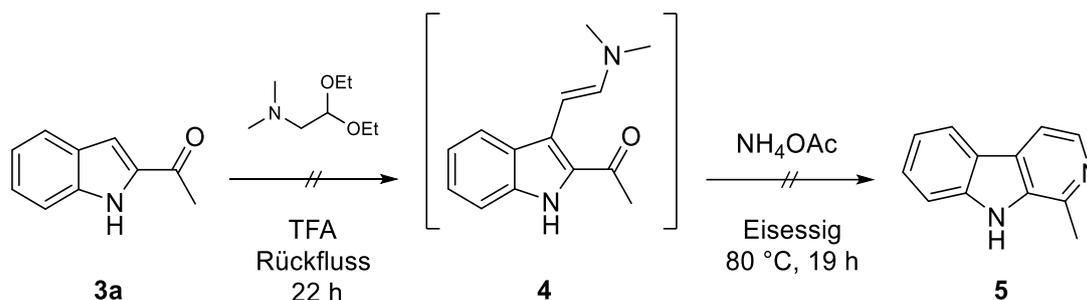


Abbildung 22: Versuch zur Darstellung von Harman (5) über das Enamin 4.

3.2.1.1.2 Versuch zur Einführung einer Dimethylaminovinyl-Funktion an C-3 von Indol-2-carbonsäureethylester (6)

Da die elektrophile aromatische Substitution an der C-3 Position von 2-Acetylindol (3a) mit Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal zusammen mit Säure vermutlich aufgrund des zu starken Elektronenzugs der Acetylgruppe an C-2 des Indols misslungen war, sollte eine analoge Reaktion mit einem weniger stark elektronenziehenden Substituenten an C-2 des Indols durchgeführt werden. Hierfür schien eine Esterfunktion als geeigneter Substituent, da sich aus dieser – nach gelungener Einführung des Dimethylaminovinyl-Substituenten an C-3 – unter Einbau von Ammoniak 1-Oxo- β -carboline herstellen lassen sollten. Diese lassen sich in 1-Halogen- β -carboline überführen, welche in früheren Arbeiten aus dem Arbeitskreis schon als wertvolle Synthesebausteine beschrieben wurden^[17]. Dazu wurde zunächst der literaturbekannte Indol-2-carbonsäureethylester (6)^[39] aus der Indol-2-carbonsäure (1a) mit Ethanol und Thionylchlorid dargestellt. Der Ester wurde in einer Ausbeute von 92 % erhalten (Abbildung 23).

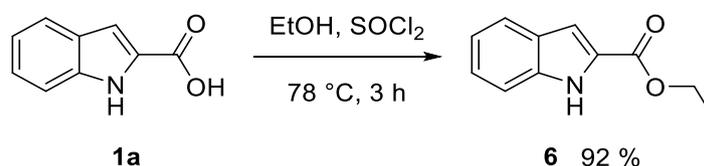
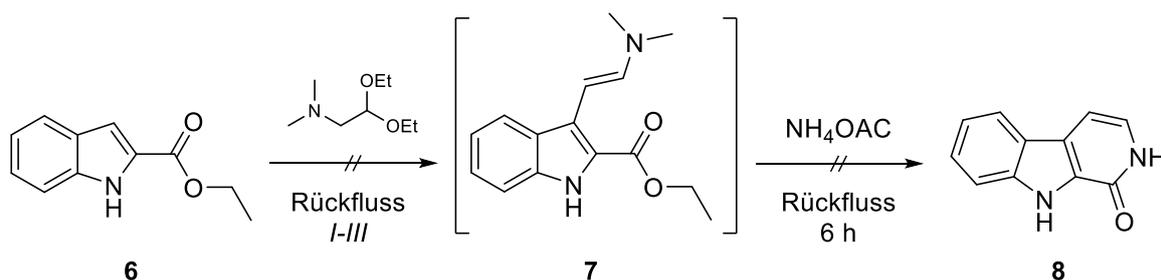


Abbildung 23: Synthese des Indol-2-carbonsäureethylesters (6)^[39].

Analog zu den Versuchen in Kapitel 3.2.1.1.1 den C₂-Baustein über eine elektrophile aromatische Substitution einzuführen wurden Indol-2-carbonsäureethylester (6) und Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal (1.2 bzw. 10 Äquivalente) in Eisessig 15 Stunden

3. SYNTHESSEN

unter Rückfluss erhitzt. Ohne Isolierung des Zwischenprodukts **7** wurde anschließend Ammoniumacetat (10 Äquivalente) zugegeben und weitere sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt, allerdings konnte auch hier mittels DC-Kontrolle kein weiterer Spot neben dem Edukt detektiert werden (Abbildung 24, Experiment I, II). Ein weiterer Versuch wurde mit wasserfreier Trifluoressigsäure statt Eisessig als Lösungsmittel durchgeführt, aber auch dieser Versuch zeigte keine Umsetzung zum Enamin **7** (Abbildung 24, Experiment III). Offensichtlich hat selbst die Esterfunktion eine zu starke elektronenziehende Wirkung, sodass auch diese Versuche zur Substitution an C-3 erfolglos waren. Weitere Versuche mit Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal als C₂-Baustein wurden daher nicht unternommen.



Exp.	Dimethylamino-Acetaldehyd-Diethylacetal [Äq.]	Lösemittel	Zeit [h]
I	1.2	Eisessig	15
II	10	Eisessig	15
III	10	TFA	22

Abbildung 24: Versuch zur Synthese von 1-Oxo-β-carbolin (**8**) über das Enamin **7**.

3.2.1.2 Versuche mit Phenoxyacetaldehyddimethylacetal als C-3/C-4-Baustein

In Anlehnung an die oben beschriebene Methode von Janosik und Bergman^[36] mit Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal wurde ein weiterer Versuch zur Substitution von 2-Acetyllindol (**3a**) unternommen, durch den ebenfalls ein Acetaldehyd-Äquivalent an C-3 des Indols eingeführt werden sollte. Da bei dem in Kapitel 3.2.1.1 verwendeten C₂-Baustein Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal möglicherweise die konkurrierende N-Protonierung die säurevermittelte Aktivierung der Acetalgruppe beeinträchtigt, wurde nun mit

3. SYNTHESSEN

Phenoxyacetaldehyddimethylacetal ein aminfreier C₂-Baustein gewählt. Dieser sollte unter Eliminierung von zwei Äquivalenten Methanol einen Phenoxyvinyl-Substituenten an C-3 liefern. Das 2-Acetylintol (**3a**) und 10 Äquivalente Phenoxyacetaldehyddimethylacetal wurden in Eisessig unter Rückfluss erhitzt. Da nach sechs Stunden noch keine Umsetzung mittels DC-Kontrolle zu beobachten war, wurde der Ansatz weitere 14 Stunden gerührt, allerdings erfolgte auch nach dieser Zeit keine Umsetzung zum gewünschten Enoether **9**. Der Versuch wurde mit wasserfreier Trifluoressigsäure statt Eisessig als Lösungsmittel wiederholt. Auch hier war nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden keine Umsetzung zu beobachten (Abbildung 25 oben). Des Weiteren wurde die elektrophile aromatische Substitution in einer Eintopf-Synthese mit anschließender Cyclisierung zum Harman (**5**) unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt, 150 °C, 40 min) mit 2-Acetylintol (**3a**), 10 Äquivalenten Phenoxyacetaldehyddimethylacetal und 14 Äquivalenten Ammoniumacetat in Eisessig versucht (Abbildung 25 unten). Da auch in diesem Fall kein Produkt entstanden ist, wurde die elektrophile aromatische Substitution mit Phenoxyacetaldehyddimethylacetal als C₂-Baustein nicht weiter verfolgt.

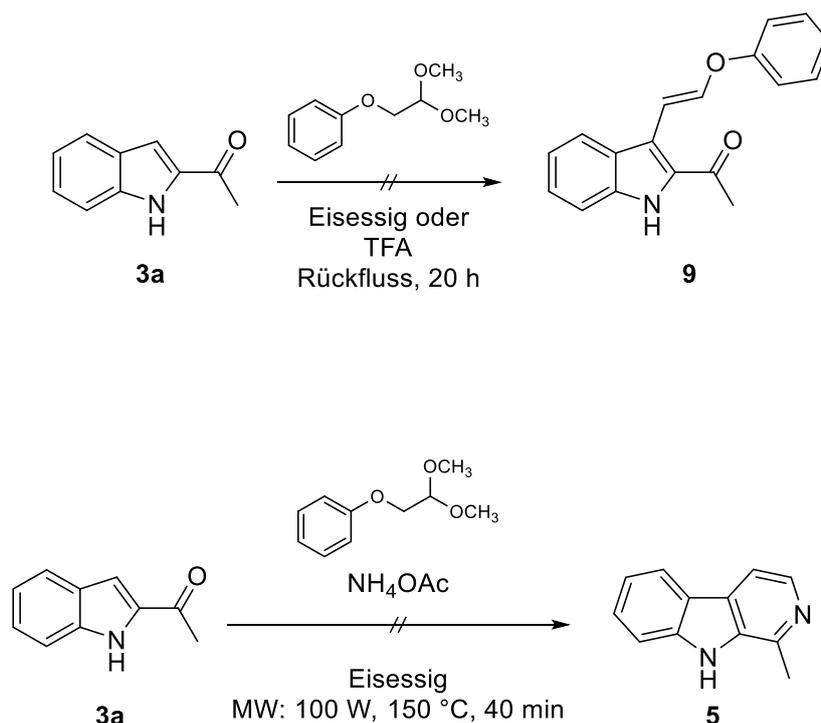


Abbildung 25: Versuche zur Synthese des Enoethers **9** (oben) und von Harman (**5**) (unten).

3.2.1.3 Elektrophile aromatische Substitution mit 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (11) und nachfolgende Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolinen bzw. 1-Oxo- β -carbolin

3.2.1.3.1 Synthese von 3-(2-Nitrovinyl)-indol-2-Weinreb-Amid (12)

Als dritter C₂-Baustein, mit dem eine elektrophile aromatische Substitution an C-3 von Indolen mit Carbonylgruppen an C-2 durchgeführt werden sollte, wurde 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (11) gewählt. Sowohl Monge Vega *et al.*^[40] als auch Büchi und Mak^[41] beschrieben bereits die Nitro-Olefinierung an der C-3 Position von Indolen mit diesem Baustein. Büchi und Mak^[41] verwendeten als Edukte Indole mit Substituenten an den Positionen N-1, C-2, C-5 und/oder C-6. Die Nitro-Olefinierung wurde in Trifluoressigsäure bei 0 °C bzw. bei 30–45 °C durchgeführt. Elektronenziehende Substituenten an C-6 des Indols führten zu geringeren Ausbeuten, wobei die Autoren kein Beispiel mit einem elektronenziehenden Substituenten an C-2 des Indols beschreiben. Monge Vega *et al.*^[40] synthetisierten unter anderem den 3-(2-Nitrovinyl)-indol-2-carbonsäureethylester (18) in Trifluoressigsäure bei 0 °C. Somit schien es vielversprechend 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (11) an C-3 von Indolen mit Carbonylgruppen an C-2 einzuführen.

Der Baustein 11 wurde nach mündlicher Anleitung von Prof. Dr. T. Severin aus Dimethylformamiddimethylacetal (10) und Nitromethan in einer Ausbeute von 74 % synthetisiert (Abbildung 26).

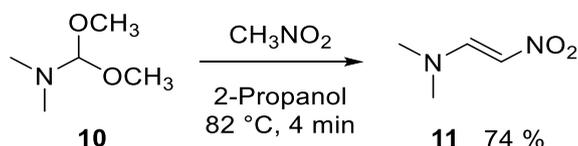
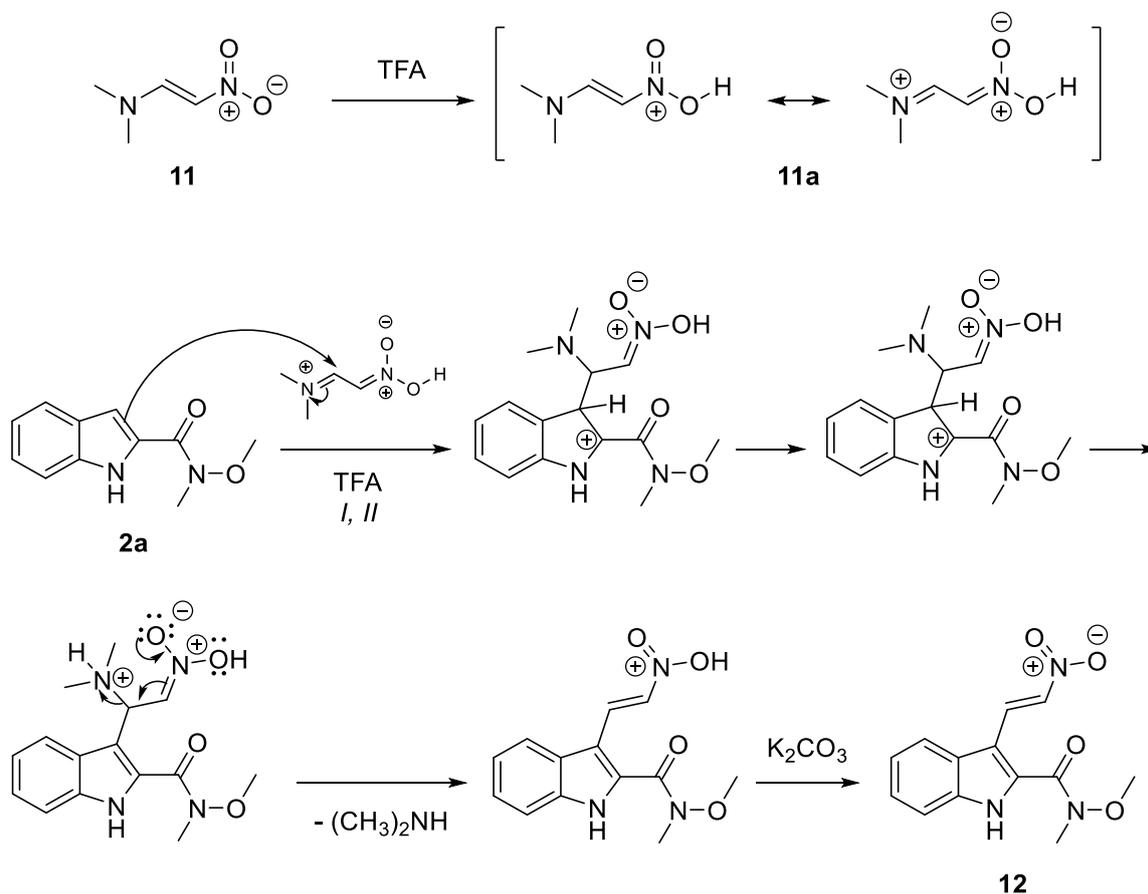


Abbildung 26: Synthese des C₂-Bausteins 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (11).

Als Substrat für die Nitro-Olefinierung an C-3 wurde zunächst Indol-2-Weinreb-Amid (2a) ausgewählt. Die Umsetzung mit 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (11) wurde sowohl nach der Vorschrift von Monge Vega *et al.*^[40] als auch nach der von Büchi und Mak^[41] durchgeführt. Beide Methoden verwenden als Lösungsmittel Trifluoressigsäure um durch Protonieren am Sauerstoff des 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylens (11) ein starkes Elektrophil zu erzeugen. Dieses Elektrophil 11a greift an der C-3 Position des Indol-2-Weinreb-Amids (2a) an. Nach anschließender Eliminierung von Dimethylamin und alkalischer Aufarbeitung wird das entsprechende Nitroolefin 12 erhalten. Während in Anlehnung an die Vorschrift von Monge Vega *et al.*^[40] Indol-2-Weinreb-Amid (2a) in Trifluoressigsäure auf 0 °C abgekühlt, anschließend mit einer äquimolaren Menge 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (11) versetzt

3. SYNTHESSEN

und auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurde nach Büchi und Mak^[41] 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (**11**) und Indol-2-Weinreb-Amid (**2a**) in äquimolaren Anteilen in Trifluoressigsäure bei 45 °C erhitzt. Das gewünschte Produkt **12** konnte nach der Vorschrift von Monge Vega *et al.*^[40] nur in einer Ausbeute von 16 %, dagegen nach Büchi und Mak^[41] von 50 % isoliert werden (Abbildung 27).



Exp.	T [°C]	Zeit	Ausbeute [%]
I	0°C, RT	15 min, 20 h	16
II	45	19 h	50

Abbildung 27: Darstellung des Nitroolefins **12** mittels elektrophiler aromatischer Substitution.

3.2.1.3.2 Versuche zur Ketonsynthese durch nukleophile Addition an das 3-(2-Nitovinyl)-indol-2-Weinreb-Amid (**12**)

Analog zu der Darstellung der 2-Acylindole **3a–h** (Kapitel 3.1.2) sollten aus dem an C-3 nitrovinylierten Indol-2-Weinreb-Amid **12** 2-Acyl-3-(nitrovinyl)indole synthetisiert werden. Die 2-Acyl-3-(nitrovinyl)indole sollten dann nach Reduktion mit Titan(III)chlorid durch Umsetzung mit Ammoniumacetat zu den entsprechenden 1-substituierten β -Carbolinen cyclisieren.

Nach einer Vorschrift von Kim *et al.*^[35] (siehe Kapitel 3.1.2) wurde das 3-Nitrovinyl-2-Weinreb-Amid **12** mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium umgesetzt (Abbildung 28, Experiment I). Allerdings konnte weder das Edukt zurückgewonnen noch das gewünschte Produkt isoliert werden. Da das Nitroolefin ein Michael-Akzeptor und die Organolithium-Verbindung ein Nukleophil ist, das damit eine 1,4-Addition eingehen kann, sollte der Versuch unter Zusatz von Natriumhydrid und nur einem Äquivalent *n*-Butyllithium wiederholt werden. Durch die quantitative Deprotonierung des Indol-Stickstoffs sollte das Edukt in ein Anion überführt werden, um die Tendenz von *n*-Butyllithium eine Michael-Addition mit der Nitrovinylfunktion einzugehen zu senken. Um den Indol-Stickstoff zu deprotonieren wurde die Verbindung **12** in Anlehnung an eine Vorschrift von Hildebrand und Bracher^[17] zunächst mit einem Äquivalent Natriumhydrid bei 0 °C versetzt. Anschließend wurde zu dem Reaktionsansatz bei -78 °C ein Äquivalent *n*-Butyllithium-Lösung hinzugegeben (Abbildung 28, Experiment II). Mittels DC-Kontrolle waren mehrere neue Spots zu beobachten, eine Aufreinigung führte leider nicht zum Ziel und es konnte kein Produkt **13** isoliert werden.

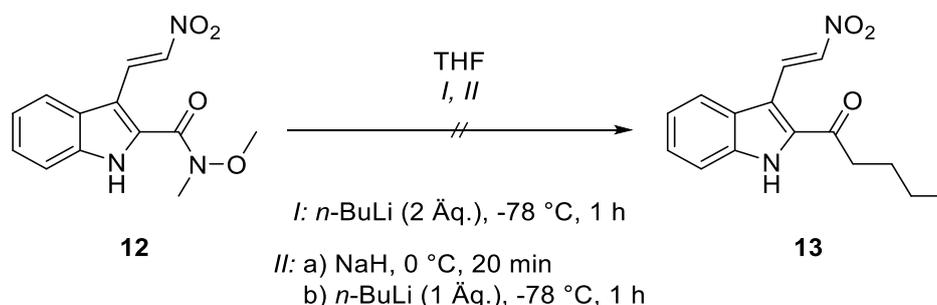


Abbildung 28: Versuche zu Darstellung von 2-Butanoyl-3-(nitrovinyl)indol (**13**).

3.2.1.3.3 Versuche zur selektiven Reduktion der Nitrovinylfunktion

Da die Nitrovinylgruppe möglicherweise der Störfaktor bei der oben beschriebenen misslungenen nukleophilen Addition der Organolithium-Verbindung an das Weinreb-Amid ist, war die Überlegung die Vinyl-Doppelbindung zuerst selektiv zu reduzieren, um dann

anschließend das entsprechende 3-(2-Nitroethyl)-indol-2-Weinreb-Amid (**14**) mittels nukleophiler Addition von Organolithium-Verbindungen (siehe Kapitel 3.1.2) zu den jeweiligen Ketonen umzusetzen. Kabalka *et al.*^[42] berichteten über die selektive Reduktion von Nitroalkenen mit Natriumborhydrid in einem Methanol/Tetrahydrofuran-Gemisch bei Raumtemperatur. Das Methanol reagiert dabei mit Natriumborhydrid zu der aktiven Methoxyborhydrid-Spezies, die schließlich für die Hydridübertragung verantwortlich ist^[42]. 3-(2-Nitrovinyl)-indol-2-Weinreb-Amid (**12**) wurde mit Natriumborhydrid nach der Methode von Kabalka *et al.*^[42] bei Raumtemperatur umgesetzt, jedoch entsprach die Hauptfraktion des erhaltenen Produktgemisches nicht dem anvisierten 3-(2-Nitroethyl)-indol-2-Weinreb-Amid (**14**) (Abbildung 29 oben). Das ¹H NMR Spektrum in DMSO-*d*₆ zeigte den Verlust der beiden Singulets der NCH₃- und OCH₃-Gruppe des Weinreb-Amids, dafür ein Triplett mit einem Integral von 1H bei einer chemischen Verschiebung von 5.18 ppm und ein Dublett mit einem Integral von 2H bei 4.59 ppm (Abbildung 29 unten). Offensichtlich ist zusätzlich zu der Vinyl-Doppelbindung auch das Weinreb-Amid reduziert worden und somit Verbindung **15** mit einer Hydroxymethylgruppe an C-2 des Indols entstanden, welche durch die MS-Analytik bestätigt wurde.

Mit einer Weinreb-Amid-Gruppe an C-2 des Indols war die anvisierte β-Carbolin-Synthese somit nicht zu realisieren.

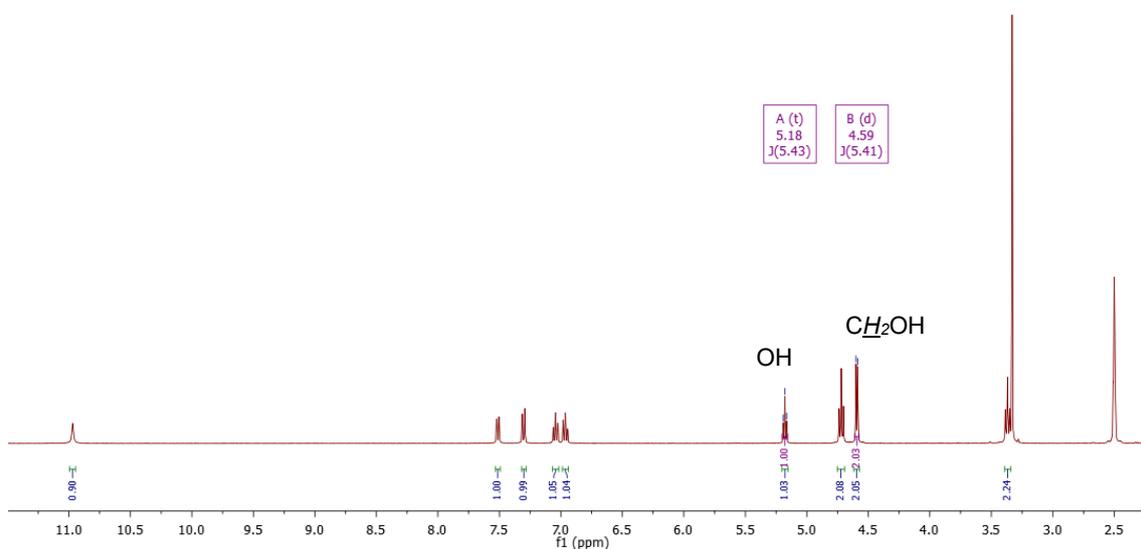
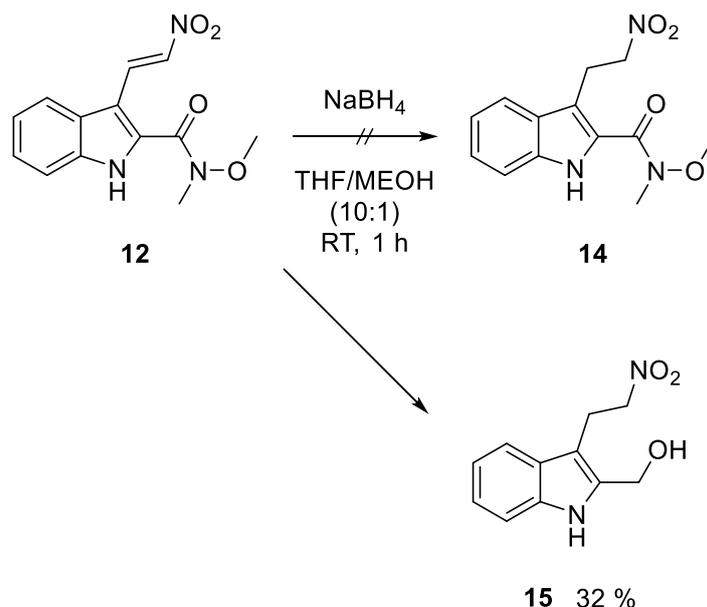


Abbildung 29: Umsetzung von **12** mit Natriumborhydrid (oben); NMR-Spektrum der Hauptfraktion **15** (unten).

3.2.1.3.4 Nitro-Olefinierung von 2-Acylindolen mit anschließender Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolen

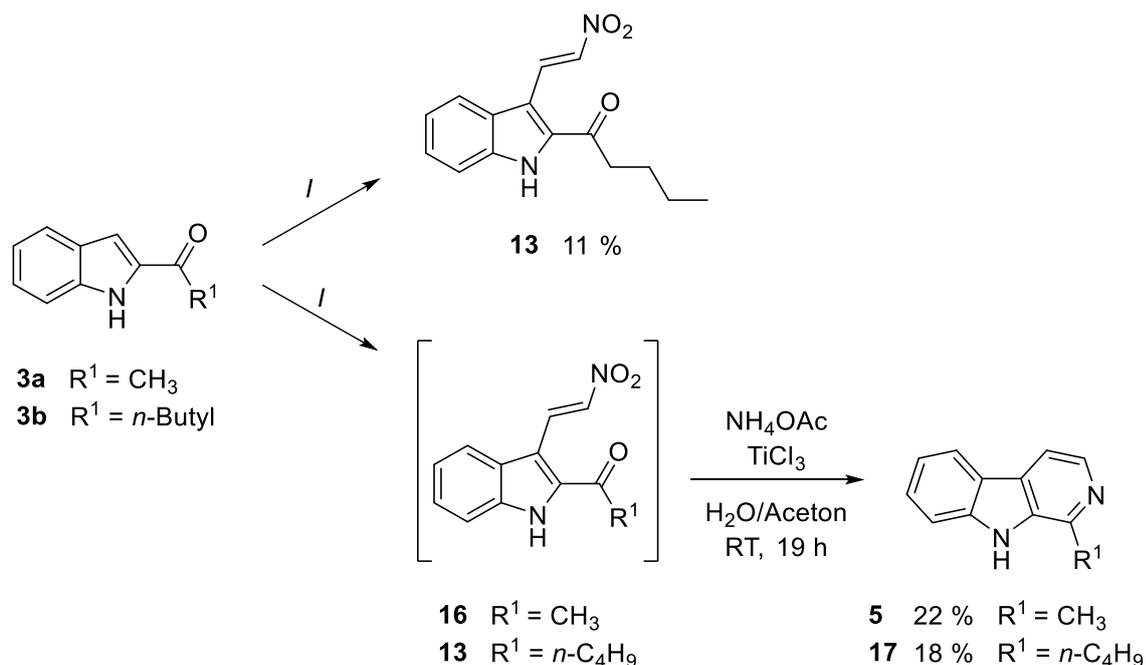
Vorteil der Variante über die 3-Nitrovinylindol-2-Weinreb-Amide wäre gewesen, dass man mit dem Weinreb-Amid eine sehr weit fortgeschrittene zentrale Zwischenstufe gehabt hätte, aus der sich in nur zwei weiteren Syntheseschritten – Umsetzung mit einer metallorganischen Verbindungen zum Keton und reduktiver Ringschluss – zahlreiche 1-substituierte β -Carboline hätten darstellen lassen. Da die ursprüngliche Route allerdings nicht zielführend war, sollte die Nitrovinylgruppe auf der Stufe der 2-Acylindole **3a–h** eingeführt werden. Die elektrophile

aromatische Substitution wurde ebenfalls nach der Vorschrift von Büchi und Mak^[41] (siehe Kapitel 3.2.1.3.1) mit 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (**11**) und 1-(1*H*-Indol-2-yl)pentan-1-on (**3b**) durchgeführt. Jedoch konnte das gewünschte 2-Acyl-3-(nitrovinyl)indol **13** nur mit einer Ausbeute von 11 % isoliert werden, auch Variationen der Zahl der Äquivalente der 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen-Komponente (**11**) und verlängerte Reaktionszeiten bewirkten keine Verbesserung der Ausbeute. Aufgrund der niedrigen Ausbeute des 2-Acyl-3-nitrovinylindols **13** und der zusätzlich aufwändigen und verlustreichen Aufreinigung mittels Flash-Säulenchromatographie, wurde für einen Versuch zur Cyclisierung zum β -Carbolin das Rohprodukt direkt nach der Aufarbeitung verwendet.

Ziel war es hierbei, die Nitrovinylgruppe chemoselektiv neben der Ketogruppe zum primären Enamin zu reduzieren, welches direkt oder nach Behandlung mit einer Ammoniakquelle mit der Ketogruppe an C-2 des Indols zum β -Carbolin cyclisieren sollte. Hierfür erschien eine Methode mit Ammoniumacetat und salzsaurer Titan(III)chlorid-Lösung, mit der Iwama *et al.*^[43] aus Nitrophenylketonen Indolringe aufbauten, als geeignet. Das Rohprodukt **13** wurde mit den genannten Reagenzien versetzt. Eine Reaktionskontrolle per DC zeigte einen neuen deutlich polareren und fluoreszierenden neuen Spot, der auf das anvisierte 1-Butyl- β -carbolin (**17**) hinwies. Die säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das 1-substituierte β -Carbolin **17** in einer Ausbeute von 18 % über zwei Schritte (Abbildung 30).

Da über die 3-Nitrovinyl-Variante das 1-Butyl- β -carbolin (**17**) synthetisiert werden konnte, sollte diese Route mit weiteren Substituenten an C-1 durchgeführt werden. In Anlehnung an die Synthese von **13** wurde zunächst aus 2-Acetylindol (**3a**) und 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (**11**) das 2-Acyl-3-nitrovinylindol **16** generiert^[41]. Nach 40 Stunden wurde die Reaktion abgebrochen, da keine weitere Umsetzung mehr zu beobachten war. Ohne weitere Aufarbeitung und Aufreinigung erfolgte anschließend die Cyclisierung mit Ammoniumacetat und Titan(III)chlorid nach Iwama *et al.*^[43] zum Harman (**5**). Die Ausbeute von Harman (**5**) über zwei Schritte lag bei 22 % (Abbildung 30).

3. SYNTHESSEN



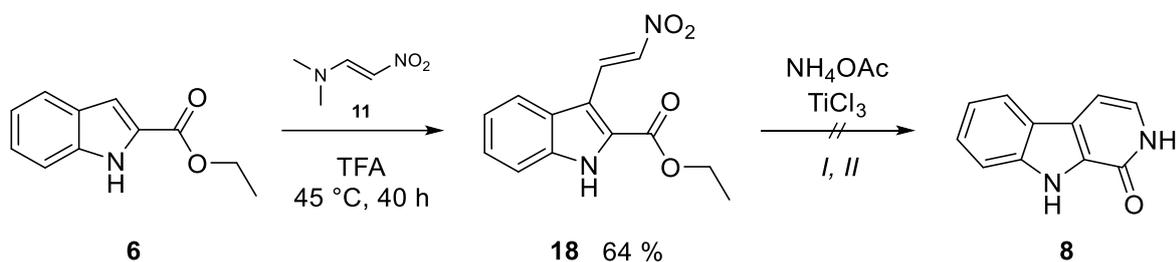
I: 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (**11**), TFA, 45 °C, 40 h

Abbildung 30: Umsetzung der 2-Acy lindole **3a**, **3b** zu 2-Acy l-3-nitrovinylindolen **16**, **13** und Cyclisierung zu den jeweiligen β -Carbolinen **5**, **17**.

Obwohl ausgehend von den beiden 2-Acy lindolen **3a** und **3b** mit 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (**11**) als C-3/C-4-Baustein die beiden 1-substituierten β -Carboline **5** (Harman) und **17** synthetisiert werden konnten, verliefen Versuche zur analogen Synthese weiterer β -Carboline über diese Syntheseroute enttäuschend. Die 2-Benzoy lindole **3c** und 2-Benzoyl-5-methoxyindol **3g**, bei dem durch den Methoxy-Substituenten an C-5 die Elektronendichte des mesomeren Systems erhöht ist, reagierten überraschenderweise mit dem Baustein **11** nicht im nennenswerten Maße. Offensichtlich ist der elektronenziehende Effekt von Acylgruppen an C-2 bei diesen Edukten so ausgeprägt, dass die elektrophile aromatische Substitution erschwert abläuft. Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Umsetzung der 2-Acy lindole zu 2-Acy l-3-nitrovinylindolen wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

3.2.1.3.5 Nitro-Olefinierung des Indol-2-carbonsäureethylesters (**6**) mit anschließender Cyclisierung zum 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (**20**)

Die eben beschriebene Syntheseroute sollte auch für die Synthese des 1-Oxo- β -carbolins (**8**) angewendet werden. Zuerst wurde der 3-Nitrovinylindol-2-carbonsäureethylester (**18**) nach Buechi und Mak^[41] synthetisiert und in einer Ausbeute von 64 % isoliert. Die Methode von Büchi und Mak^[41] wurde der von Monge Vega *et al.*^[40], obwohl diese Arbeitsgruppe den hier benötigten 3-Nitrovinyl-indol-2-carbonsäureethylester (**18**) bereits dargestellt hatte, vorgezogen, da – wie oben beschrieben – die Ausbeute der analogen Nitrovinylierung mit der Weinreb-Amid-Gruppe an C-2 nach der Vorschrift von Büchi und Mak^[41] deutlich besser ausgefallen war. Die Cyclisierung zum 1-Oxo- β -carbolin (**8**) wurde in Anlehnung an die oben beschriebene Methode mit Ammoniumacetat und Titan(III)chlorid-Lösung in Wasser/Aceton versucht^[43]. Da auch nach 19 Stunden Rühren bei Raumtemperatur noch keine Umsetzung mittels DC-Kontrolle zu beobachten war, wurde der Ansatz für weitere 10 Stunden bei 40 °C erhitzt. Allerdings fand ebenfalls keine Umsetzung statt, weswegen die Cyclisierung in Dioxan/Wasser bei 90 °C wiederholt wurde, wobei auch dieser Versuch nicht erfolgreich war und lediglich Edukt zurückgewonnen wurde (Abbildung 31).



Exp.	Lösemittel	T [°C]	Zeit [h]
I	H ₂ O/Aceton	RT, 40	19, 10
II	H ₂ O/Dioxan	90	19

Abbildung 31: Nitro-Olefinierung des Indol-2-carbonsäureethylesters (**6**) zu Verbindung **18** und anschließender Versuch zur Darstellung des 1-Oxo- β -carbolins (**8**).

Um dennoch den Ring A eines β -Carbolins ausgehend von der Verbindung **18** aufzubauen, sollte die Vinyl-Doppelbindung zunächst selektiv reduziert und anschließend mittels katalytischer Hydrierung der Nitrogruppe zum 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (**20**) cyclisiert werden. Mahboobi *et al.*^[44] beschrieben eine analoge Cyclisierung ausgehend von Dimethyl-

3. SYNTHESSEN

10-Nitrovinyl-tetrahydropyridoindol-dicarboxylat. Dabei wurde zunächst die Vinyl-Doppelbindung selektiv mit Natriumborhydrid in Chloroform-Isopropanol (8:1) und anschließend die Nitrogruppe mit Wasserstoff und Palladium/Kohle zum entsprechenden Amin reduziert, welches spontan zum Lactam cyclisierte.

Um die Nitrovinylfunktion selektiv zum Nitroalkan zu reduzieren, wurde Verbindung **18** nach der oben genannten Vorschrift mit Natriumborhydrid/Kieselgel in Chloroform/Isopropanol (8:1) umgesetzt (Abbildung 32 oben). Allerdings konnte hauptsächlich Edukt zurückgewonnen werden, weswegen die Reduktion nach einer Methode von Kabalka *et al.*^[42] (siehe Kapitel 3.2.1.3.3) versucht wurde. Verbindung **18** wurde dazu mit Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran/Methanol (10:1) umgesetzt und die entsprechende Nitroethyl-Verbindung **19** in einer Ausbeute von 65 % erhalten. Die anschließende Cyclisierung zum 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (**20**) wurde in Anlehnung an die oben genannte Methode von Mahboobi *et al.*^[44] durch Hydrierung in Methanol/Eisessig unter Palladium-Katalyse durchgeführt. Das 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (**20**) konnte in einer Ausbeute von 45 % isoliert werden (Abbildung 32 unten).

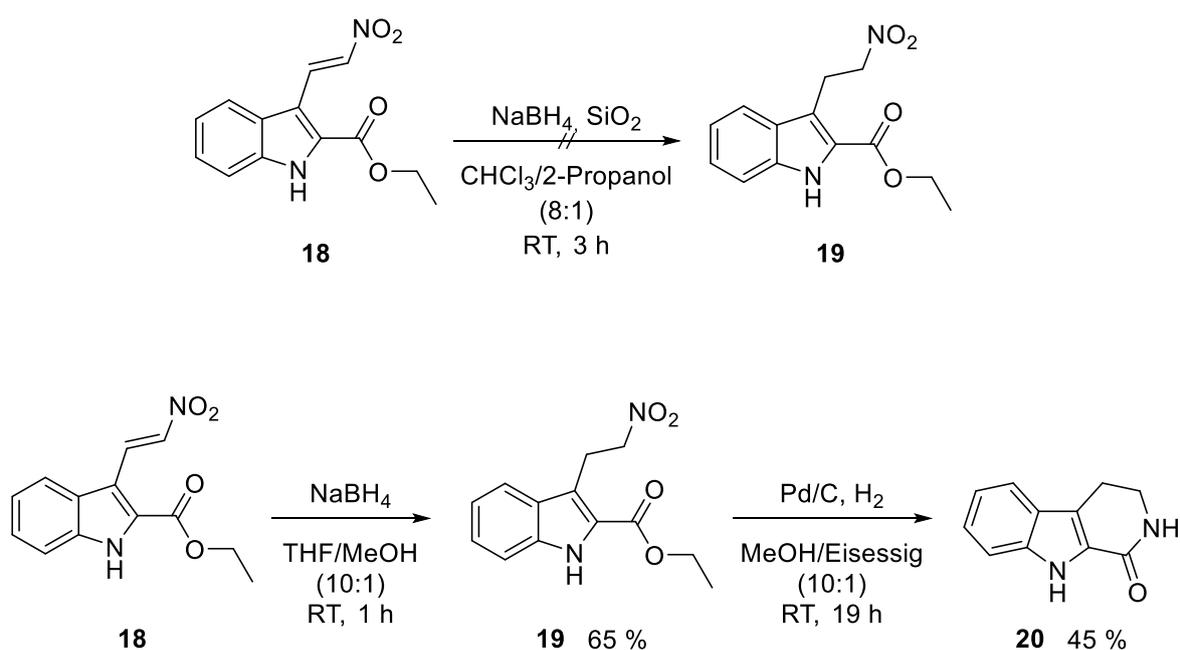


Abbildung 32: Versuch das Nitroolefin **18** selektiv zum Nitroalkan **19** zu reduzieren (oben), selektive Reduktion des Nitroolefins **18** zum Nitroalkan **19** und nachfolgende reduktive Cyclisierung zum 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (**20**).

Die Cyclisierung von Verbindung **18** mit Titan(III)chlorid-Lösung und Ammoniumacetat zum 1-Oxo- β -carbolin (**8**) war leider nicht erfolgreich. Allerdings konnte das 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (**20**) nach Reduktion der Vinyl-Doppelbindung und anschließender katalytischer Hydrierung, gefolgt von der spontanen Cyclisierung zum Lactam dargestellt werden.

3.2.2 Variante A: Funktionalisierung des Substituenten an C-2 des Indols und anschließende intramolekulare Cyclisierung zu β -Carbolinen

Ausgehend von 2-Acyлиндolen sollte der fehlende C-3/C-4-Baustein, der den späteren Kohlenstoffen C-3 und C-4 des β -Carbolins entspricht, alternativ über eine Variante der Narasaka-Heck-Reaktion eingeführt werden. Der Ringschluss sollte durch eine intramolekulare electrocyclische Reaktion oder durch eine elektrophile aromatische Substitution an C-3 des Indols durch Knüpfung der C-4/C-4a-Bindung erfolgen.

Liu *et al.*^[33] beschrieben eine Methode für eine C-N-Knüpfung von O-Acyloximen mit Boronsäuren bzw. Organostannanen unter Kupfer-Katalyse, die zu N-substituierten Iminen führt. In dem von Liu *et al.*^[33] postulierten Reaktionsmechanismus wird im ersten Schritt durch oxidative Addition an die N-O-Bindung ein Kupfer(III)komplex gebildet, anschließend erfolgt die Transmetallierung des Organostannans – alternativ einer Boronsäure – zu dem entsprechenden Kupfer(III)-Intermediat. Durch nachfolgende reduktive Eliminierung wird die gewünschte C-N-Bindung geknüpft und die katalytisch aktive Kupfer(I)-Spezies regeneriert (Abbildung 33)^[33]. Als metallorganische Komponente sollte Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan verwendet werden um die entsprechend substituierten Indol-2-imine zu erhalten. Das somit erhaltene konjugierte 6π -Elektronensystem sollte durch eine electrocyclische Cyclisierung mit anschließender Eliminierung von Ethanol zu 1-substituierten β -Carbolinen aromatisieren. Alternativ sollte der Ringschluss in Gegenwart von sauren Katalysatoren in einer elektrophilen aromatischen Substitution erfolgen.

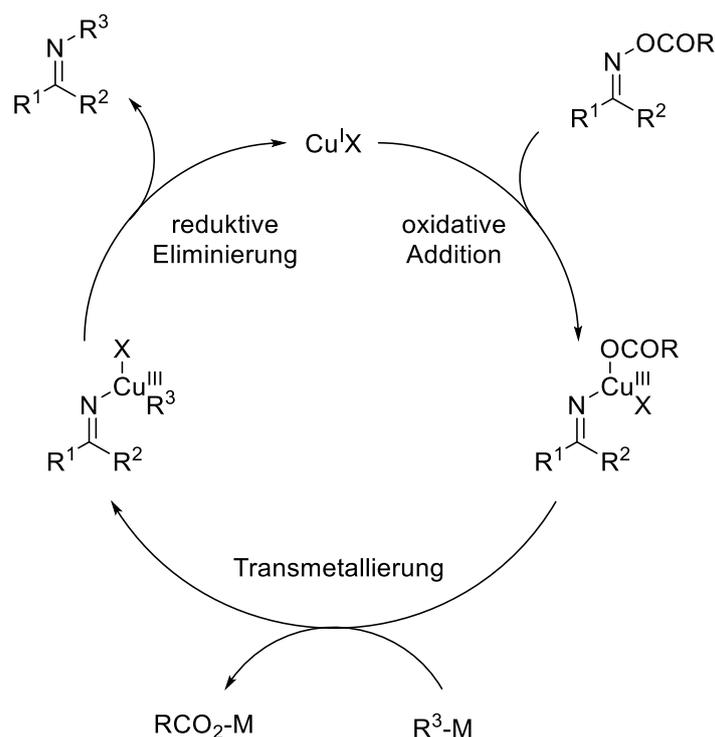


Abbildung 33: Postulierter Katalysezyklus für die C-N Knüpfung unter Kupfer(I)-Katalyse nach Liu *et al.*^[33].

Analog zu Liu *et al.*^[33] sollte zunächst das O-Acetyloxim **22** synthetisiert werden. Dafür wurde 2-Acetylundol (**3a**) mit Hydroxylamin-Hydrochlorid zu dem entsprechenden Oxim **21** umgesetzt^[33]. Das Oxim **21** konnte in einer Ausbeute von 85 % erhalten werden. Um die Konfiguration des entstandenen Oxims zu bestimmen wurden NOE-Spektren aufgenommen. Zunächst wurde die Methylgruppe bei 2.17 ppm abgesättigt, dabei war ein NOE-Effekt bei chemischen Verschiebungen von 11.09 ppm, 11.06 ppm und 6.72 ppm, die den Protonen OH, NH und 3'-H entsprechen, sichtbar (Abbildung 34 Spektrum A). Der positive NOE-Effekt zwischen der Methylgruppe und der OH-Funktion deutet auf die *E*-Konfiguration hin. Zur Kontrolle wurde ein weiteres NOE-Experiment durchgeführt, dazu wurde das 3'-H abgesättigt. Dabei war eine Signalverstärkung von Signalen mit chemischen Verschiebungen von 7.51 ppm und 2.17 ppm, die den Protonen 4'-H und der Methylgruppe entsprechen, zu beobachten (Abbildung 34 Spektrum B). Da wie erwartet kein NOE-Effekt zwischen der OH-Funktion und dem 3-H erkennbar war konnte für Verbindung **21** die *E*-Konfiguration belegt werden. Anschließend wurde das Oxim **21** mit Acetylchlorid versetzt und das dabei entstandene O-Acetyloxim **22** in einer Ausbeute von 89 % isoliert (Abbildung 34 oben)^[33].

3. SYNTHESSEN

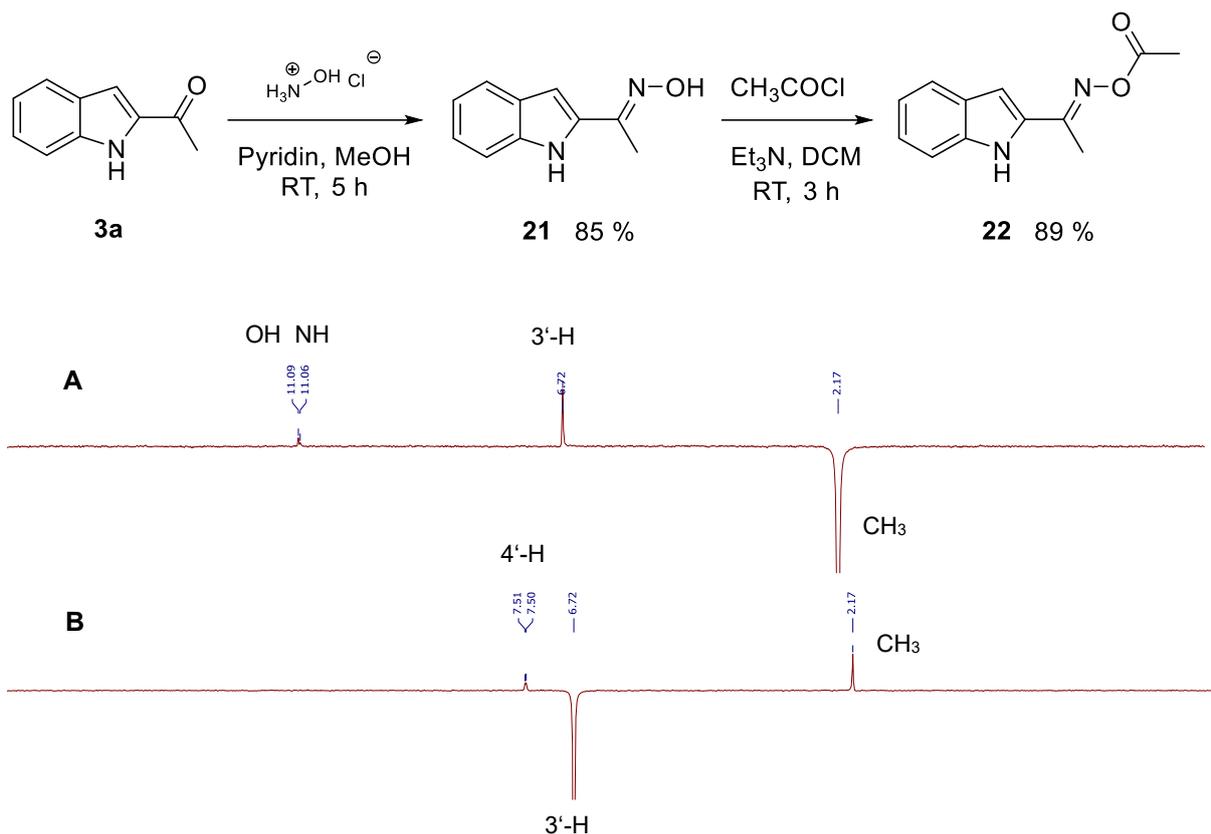


Abbildung 34: Darstellung des Oxims **21** und des O-Acetyloxims **22** (oben), NOE-Spektren A und B (unten).

Die N-Olefinierung des O-Acetyloxims **22** wurde unter Kupfer(I)-Katalyse mit Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan bei 70 °C versucht (Abbildung 35). Das ¹H NMR-Spektrum der isolierten Fraktion nach säulenchromatographischer Aufreinigung zeigte ein Substanzgemisch. Allerdings waren keine Peaks mit einer chemischen Verschiebung von 5–7 ppm, die für die Vinylgruppe typisch wären, zu sehen. Somit wurde dieser Syntheseweg nach dem misslungenem Versuch nicht weiter verfolgt.

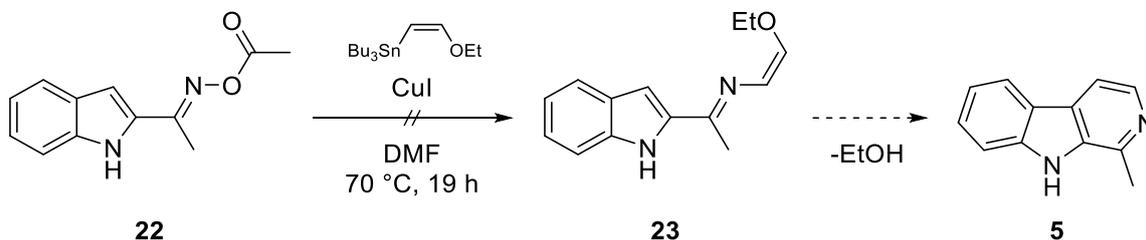


Abbildung 35: Versuch zur Darstellung von Verbindung **23** und geplante weitere Umsetzung zu Harman (**5**).

3.2.3 Variante B: Einführung des C-3/C-4-Bausteins mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktion und nachfolgende Cyclisierung zu β -Carbolinen

3.2.3.1 Synthese der 2-Acyl-3-bromindole sowie der 3-Bromindol-2-Weinreb-Amide

Da die bisherigen Ergebnisse nicht zufriedenstellend waren, musste ein alternativer Weg zur Darstellung von 1-substituierten β -Carbolinen entwickelt werden. Als vielversprechend erschien es, an C-3 von 2-substituierten Indolbausteinen einen geeigneten C-3/C-4-Baustein über eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion einzuführen. Dafür sollte zuerst die C-3 Position der Indol-2-Weinreb-Amide **2a**, **2b** bzw. der 2-Acylindole **3a–h** halogeniert werden. Iodaromaten besitzen bei Kreuzkupplungsreaktionen meist eine höhere Reaktivität als die entsprechenden Bromaromaten. Da aber Versuche aus meiner Diplomarbeit^[32] zeigten, dass bei Kreuzkupplungsreaktionen mit 3-Iodindolen meist die deiodierte Verbindung als Nebenprodukt auftritt, wurde der Brom-Substituent dem Iod-Substituenten vorgezogen. Die Bromierung an C-3 von Indolen mit elektronenziehendem Rest an C-2 mit *N*-Bromsuccinimid in *N,N*-Dimethylformamid wurde unter anderem von Barraja *et al.*^[45] beschrieben.

Nach dieser Methode erfolgte die Bromierung an C-3 der 2-Acylindole **3a–d** mit *N*-Bromsuccinimid in sehr guten Ausbeuten (92–99 %) (Abbildung 36 oben). Alternativ wurde zuerst das Indol-2-Weinreb-Amid (**2a**) an C-3 mit *N*-Bromsuccinimid bromiert und in einer Ausbeute von 86 % erhalten^[45]. Das Weinreb-Amid **25a** konnte anschließend mit zwei Äquivalenten der entsprechenden Organolithium-Verbindung, zu den 2-Acyl-3-bromindolen **24a–d** in guten Ausbeuten (62–69 %) umgesetzt werden (siehe Kapitel 3.1.2, Abbildung 36 unten)^[35]. Erstaunlicherweise beeinträchtigte der Brom-Substituent – als Konkurrenzreaktion wäre ein Halogen-Metall-Austausch mit den verwendeten lithiumorganischen Verbindungen denkbar – die nukleophile Addition der Organolithium-Verbindung an das Weinreb-Amid nicht.

Auf gleiche Weise wurden die 5-Methoxy-Analoga **24e–h** durch Umsetzung der 2-Acylindole **3e–h** mit *N*-Bromsuccinimid in guten bis sehr guten Ausbeuten (65–92 %) synthetisiert (Abbildung 36 oben)^[45]. Der alternative Weg zur Darstellung der Bromketone war jedoch in Gegenwart des 5-Methoxy-Substituenten nicht realisierbar, da die Bromierung des Weinreb-Amids **2b** nicht regioselektiv an C-3 erfolgte und das gewünschte Brom-Weinreb-Amid **25b** in nur maximal 12 % Ausbeute erhalten werden konnte (Abbildung 36 unten).

3. SYNTHESSEN

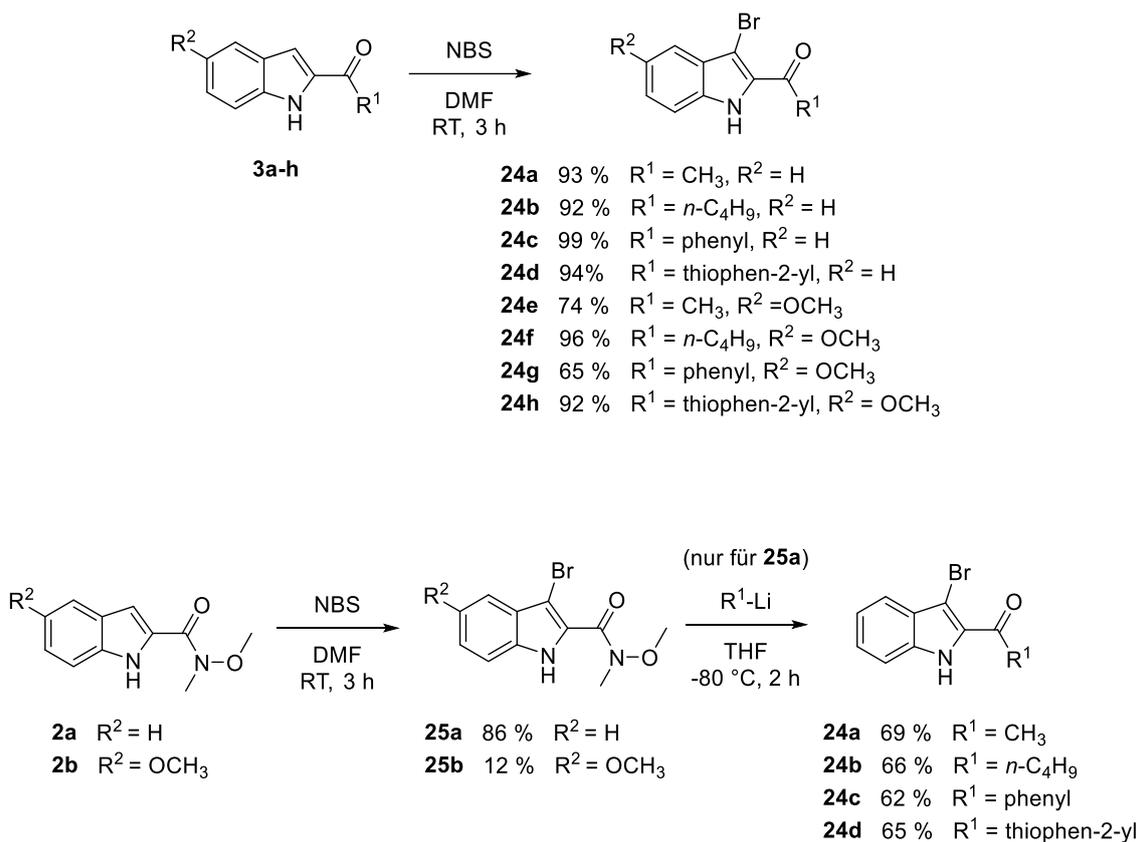


Abbildung 36: Darstellung der 2-Acyl-3-bromindole **24a-h** und der 3-Bromindol-2-Weinreb-Amide **25a** und **25b**.

Die Arbeitsgruppe von Yunusov^[46-47] isolierten aus der Pflanze *Nitraria komarovii* einige β -Carbolin-Alkaloide, unter anderem das Tetrahydro-, Dihydroisokomarovin und das vollständig aromatische Isokomarovin (Abbildung 37).

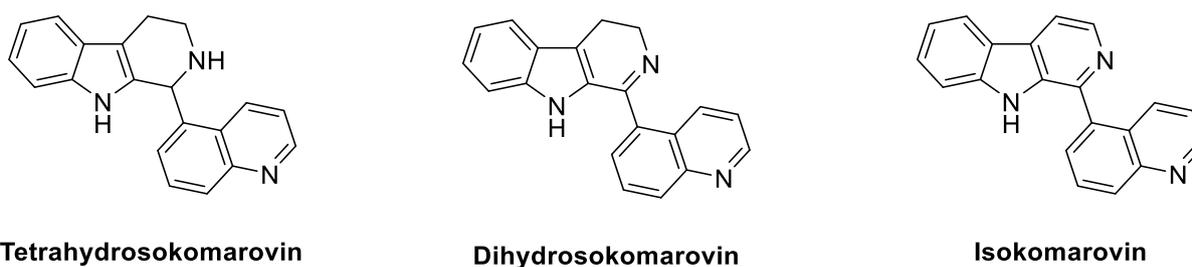
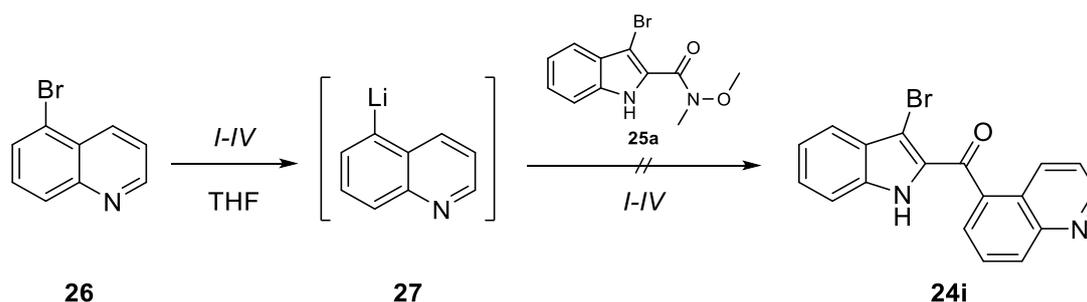


Abbildung 37: Strukturen der β -Carbolin-Alkaloide Tetrahydro-, Dihydro- und Isokomarovin.

Um das Isokomarovin darstellen zu können, sollte das 2-Acyl-3-bromindol **24i** synthetisiert werden. Dafür musste zunächst ein Brom-Lithium-Austausch von 5-Bromchinolin (**26**) mit einem Lithium-Organyl erfolgen, um *in situ* das Chinolin-5-yllithium (**27**) zu erzeugen. Dieses Chinolin-5-yllithium sollte anschließend mit 3-Bromindol-2-Weinreb-Amid (**25a**) zum entsprechenden 2-Acyl-3-bromindol **24i** umgesetzt werden. Kingston und Waterson^[48]

3. SYNTHESSEN

beschrieben einen Brom-Lithium-Austausch von 5-Bromchinolon mit *n*-Butyllithium bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. 5-Bromchinolin wurde mit einem Äquivalent *n*-Butyllithium bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ versetzt, nach 15 Minuten wurde ein Äquivalent 3-Bromindol-2-Weinreb-Amid (**25a**) zugegeben (Abbildung 38, Experiment I). Das ^1H NMR-Spektrum der Hauptfraktion belegte nach der säulenchromatographischen Aufreinigung jedoch nicht das gewünschte 2-Acyl-3-bromindol **24i**, sondern die Verbindung **24b**. Dies deutet darauf hin, dass der Brom-Lithium-Austausch nicht vollständig ablief. In den folgenden Versuchen (Experimente II–IV) wurde nicht nur die Reaktionszeit verlängert, sondern auch das Lithium-Organyl verändert, in der Hoffnung, dass die nukleophile Addition der sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butylgruppe an das Weinreb-Amid beeinträchtigt wird. 5-Bromchinolin (**26**) wurde mit zwei Äquivalenten *tert*-Butyllithium bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ versetzt, nach einer Stunde wurde ein Äquivalent 3-Bromindol-2-Weinreb-Amid (**25a**) und ein weiteres Äquivalent *tert*-Butyllithium, aufgrund einer möglichen konkurrierenden Säure/Base-Reaktion mit dem Indol-NH, zugegeben. Das gewünschte Produkt konnte jedoch nur in Spuren isoliert und über die ^1H NMR-Spektroskopie bestätigt werden (Abbildung 38, Experiment II). Die Versuche unter den Bedingungen III und IV waren leider ebenfalls erfolglos und es wurde hauptsächlich Edukt zurückgewonnen.

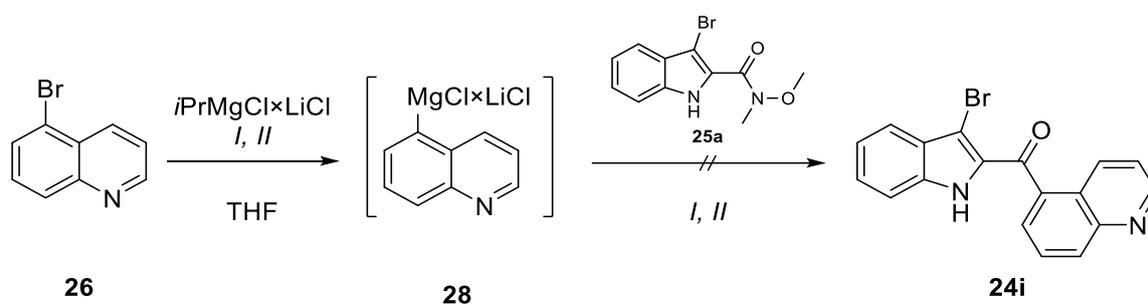


Exp.	Organo-						
	lithium- Verbindung	T [°C]	Zeit	25a [Äq.]	<i>tert</i> -BuLi [Äq.]	T [°C]	Zeit
I	<i>n</i> -BuLi (1 Äq.)	-90	15 min	1	-	-90	2 h
II	<i>tert</i> -BuLi (2 Äq.)	-80	3 h	1	1	-80	19 h
III	<i>tert</i> -BuLi (2 Äq.)	-80	1 h	0.6	0.6	-80	2 h
IV	<i>tert</i> -BuLi (2 Äq.)	-80	3 h	0.5	-	-80	2 h

Abbildung 38: Versuche zur Darstellung des 2-Acyl-3-bromindols (**24i**).

3. SYNTHESSEN

Krasovskiy und Knochel^[49] berichten von einem Brom-Magnesium-Austausch bei niedrigen Temperaturen mit Lithiumchlorid als Additiv. Da Nahm und Weinreb^[50] die Umsetzung von Weinreb-Amiden nicht nur mit Organolithium-Verbindungen sondern auch mit Grignard-Reagenzien beschrieben haben, sollte die Darstellung von Verbindung **24i** auch auf diesem Wege versucht werden. Dafür wurde 5-Bromchinolin (**26**) mit Isopropylmagnesiumchlorid-Lithiumchlorid versetzt um eine Organomagnesium-Verbindung zu erzeugen, welche anschließend mit 3-Bromindol-2-Weinreb-Amid (**25a**) umgesetzt wurde. Allerdings konnte das gewünschte Keton **24i** nicht gewonnen werden. Das nach der säulenchromatographischen Aufreinigung aufgenommene ¹H NMR-Spektrum zeigte ein nicht zu identifizierendes Produktgemisch. Der Versuch wurde bei -80 °C statt -20 °C wiederholt, aber auch dieser Versuch war nicht zielführend (Abbildung 39).



Exp.	<i>iPrMgCl</i> × <i>LiCl</i> [Äq.]	T [°C]	Zeit [h]	25a [Äq.]	T [°C]	Zeit [h]
I	1	-20	1	0.6	0	2
II	1	-80	8	1	-80	2

Abbildung 39: Versuche zur Darstellung des 2-Acyl-3-bromindols **24i**.

Bei unvollständigem Ablauf des Halogen-Metall-Austausches können sowohl die verwendeten als auch die erzeugten Metall-Organyle um die Weinreb-Amid-Funktion unter Bildung der entsprechenden Ketone konkurrieren. Da die Synthese von **24i** nicht optimiert werden konnte, wurde auf einen Chinolin-Substituenten als späteren C-1 Substituenten und somit auf die Darstellung des Isokomarovins verzichtet.

3.2.3.2 Versuche zur Palladium-katalysierten Kreuzkupplung mit Tosylhydrazonen

Barluenga und Valdés^[51] berichten über eine neue Klasse Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen, zu denen die Umsetzung mit Tosylhydrazonen zählt. Hierbei ist die nukleophile Komponente keine Organometall-Verbindung sondern eine aus einem Tosylhydrazon mittels Base generierte Diazoverbindung. Der vorgeschlagene Katalysezyklus beginnt mit der oxidativen Addition der Halogenaryl-Verbindung an den Palladium(0)-Katalysator und dem dabei entstehenden Palladium(II)-Komplex. Durch basenkatalysierte Zersetzung des Tosylhydrazons entsteht eine Diazoverbindung, die mit dem Palladium(II)-Komplex unter Bildung eines instabilen Palladium(II)-Carben-Komplexes reagiert. Anschließend folgt die migratorische Insertion des Carbenliganden zum Alkylpalladium(II)-Komplex. Zuletzt erfolgt die Bildung des entsprechenden Olefins durch β -Hydrid-Eliminierung und die Regeneration der Palladium(0)-Spezies (Abbildung 40). Die Kreuzkupplungsreaktion wurde von Barluenga und Valdés^[51-52] mit der Base Lithium-*tert*-butoxid, dem Katalysator Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und dem Liganden XPhos in Dioxan bei 70–110 °C durchgeführt. Durch Umsetzung von ether-substituierten Tosylhydrazonen mit Halogenaryl-Verbindungen konnten Barluenga und Valdés^[51-52] einige Methoxyvinyl- und Benzyloxyvinyl-Verbindungen darstellen. Jedoch wurden als Halogenaryl-Verbindungen lediglich substituierte Brombenzole und 3-Bromthiophen aber keine 3-halogenierten Indole verwendet.

Über ein ether-substituiertes Tosylhydrazon sollte nach der oben genannten Methode eine Benzyloxyvinylfunktion an C-3 des Indols eingeführt werden^[53]. Benzyloxyvinylarene sind maskierte Arylacetaldehyd-Äquivalente, die bereits die ideale Oxidationsstufe für den späteren Ringschluss besitzen, welcher unter Einkondensieren von Ammoniak erfolgen sollte.

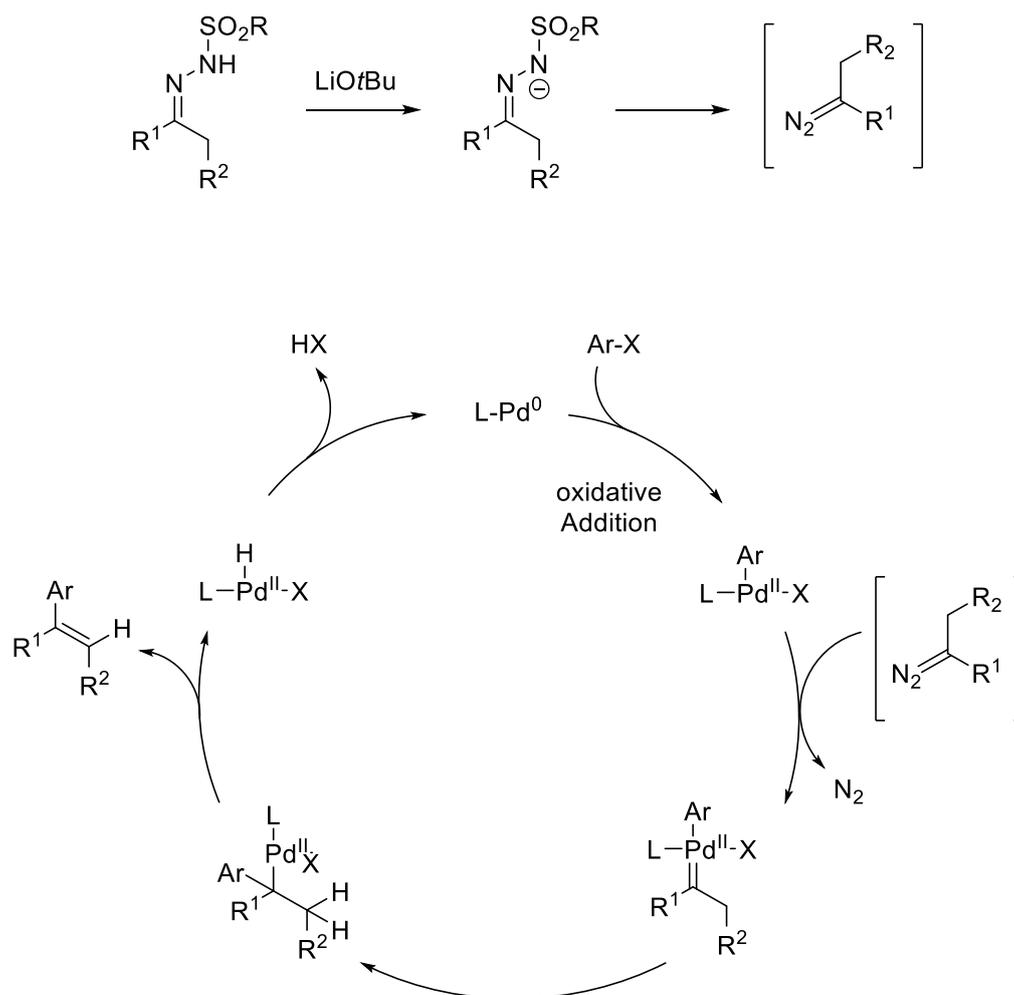


Abbildung 40: Postulierter Katalysezyklus für die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit Tosylhydrazonen^[51].

Tosylhydrazone können durch Umsetzung des entsprechenden Aldehyds mit Tosylhydrazid synthetisiert werden. Ni *et al.*^[53] stellten verschiedene Tosylhydrazone dar, indem das Tosylhydrazid in Methanol gelöst und dann die Carbonyl-Komponente zugegeben wurde. Analog zu dieser Methode wurde das Tosylhydrazone **31** mit dem kommerziell erhältlichen Benzyloxyacetaldehyd (**29**) und Tosylhydrazid (**30**) in einer Ausbeute von 84 % synthetisiert (Abbildung 41 oben). Das ¹H NMR-Spektrum in deuteriertem DMSO zeigte einen einfachen Signalsatz. Da Hydrazone prinzipiell sowohl *E*- als auch *Z*-konfiguriert sein können, wurde zur Aufklärung der Konfiguration ein NOE-Spektrum aufgenommen. Bei Einstrahlen auf die Methylengruppe (CH₂-CH=N) bei chemischer Verschiebung von 3.96 ppm wurde ein NOE-Effekt bei chemischen Verschiebungen von 7.27 ppm, das dem Proton CH₂-CH=N und 4.30 ppm, welche der benzylichen Methylengruppe (Ph-CH₂-O) entspricht, sichtbar. Da kein NOE-Effekt zum NH bei chemischer Verschiebung von 11.30 ppm zu beobachten war, handelt es sich hierbei um das *E*-konfigurierte Tosylhydrazone, wobei die Konfiguration der Doppelbindung für die folgenden Reaktionen nicht von Bedeutung ist (Abbildung 41 unten).

3. SYNTHESSEN

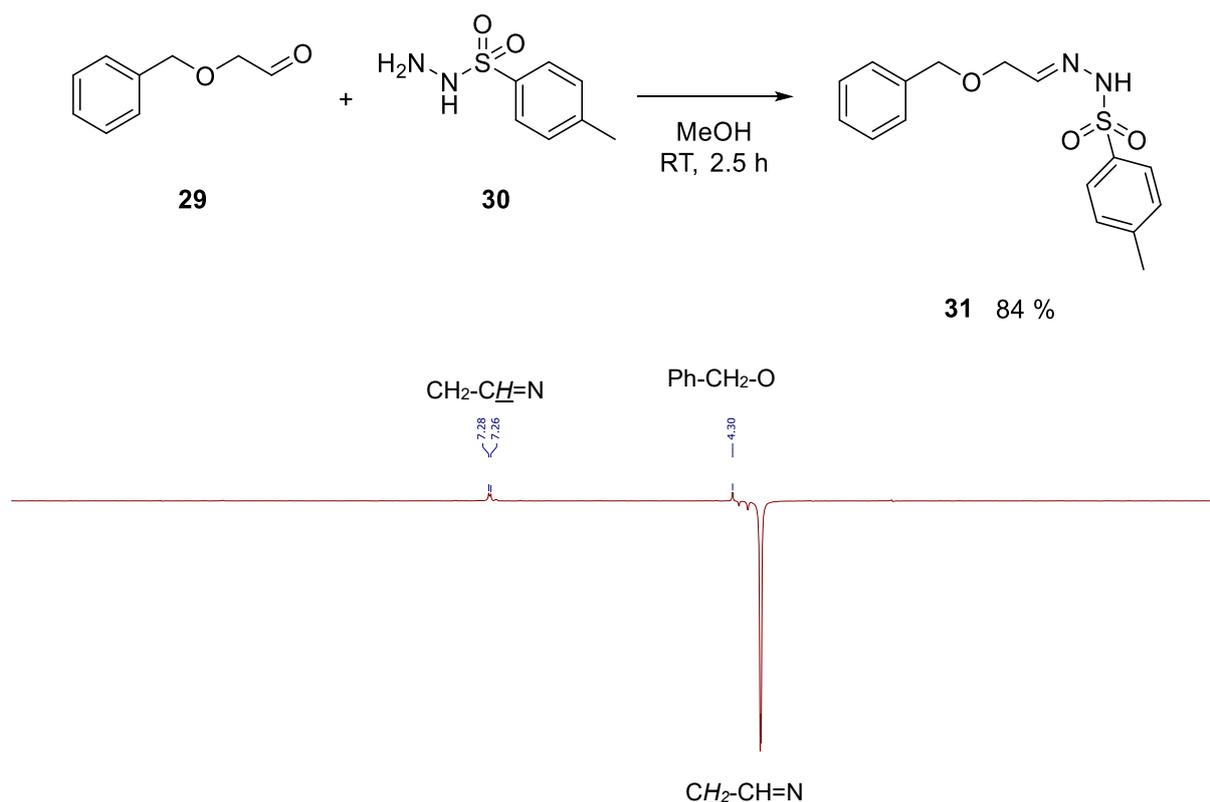
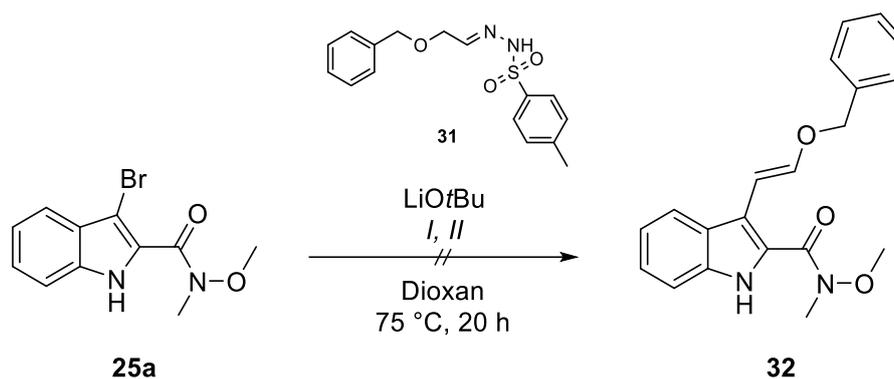


Abbildung 41: Synthese des Tosylhydrazons **31** (oben), Ausschnitt aus dem NOE-Spektrum (unten).

Die Kreuzkupplung sollte auf der Stufe des Weinreb-Amids durchgeführt werden, um mit dem Kupplungsprodukt eine zentrale Zwischenstufe zu erhalten. Durch nukleophile Addition von Organolithium-Verbindungen an die Weinreb-Amid-Gruppe (siehe Kapitel 3.1.2) sollten aus diesem Intermediat später verschiedene Ketone synthetisiert werden^[35]. Anschließend sollte der Ringschluss durch Behandlung mit einer Ammoniakquelle in Eisessig nach Bracher^[37] bzw. Duval und Cuny^[38] unter Eliminierung von Benzylalkohol erfolgen (siehe Kapitel 3.2.1.1.1).

Die Kreuzkupplung wurde analog zu der bereits erwähnten Methode von Barluenga *et al.*^[51-52] durchgeführt. 3-Brom-indol-2-Weinreb-Amid (**25a**) wurde mit dem Tosylhydrazon **31**, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, XPhos und Lithiumtertbutoxid bei 75 °C umgesetzt, jedoch war auch nach 20 h noch keine Umsetzung zu sehen. Ein weiterer Versuch wurde mit Allylpalladium(II)chlorid-Dimer und Xantphos^[54] statt Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform Addukt und XPhos durchgeführt. Aber auch bei diesem Versuch konnte nur Edukt zurückgewonnen werden (Abbildung 42).



Exp.	Katalysator [mol%]	Ligand [mol%]
I	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \times \text{CHCl}_3$ (1)	XPhos (4)
II	$[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ (4)	Xantphos (4)

Abbildung 42: Versuche zur Synthese von **32** mit dem Tosylhydrazon **31** mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplung.

Aufgrund der beiden nicht erfolgreichen Versuche die Benzyloxyvinyl-Funktion über das Tosylhydrazon **31** einzuführen und den vielversprechenden parallel durchgeführten Stille-Reaktionen mit Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan als Vinylierungsreagenz, wurden keine weiteren Kreuzkupplungsreaktionen mit Tosylhydrazonen versucht.

3.2.3.3 Stille-Kupplung und nachfolgende Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolinen

Organozinn-Verbindungen sind vielseitige Organometall-Verbindungen für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen. Sie sind auf unterschiedliche Weise darstellbar, können diverse funktionelle Gruppen tragen und sind zudem relativ unempfindlich gegenüber Sauerstoff oder Feuchtigkeit. Im ersten Schritt des Katalysezyklus der Stille-Kupplung erfolgt die oxidative Addition der Halogenaryl-Verbindung an das Palladium(0), die zur Ausbildung eines Palladium(II)-Komplexes führt. Die folgende Transmetallierung und reduktive Eliminierung führen zur Knüpfung einer C-C-Bindung und Regeneration des Palladium-Katalysators (Abbildung 43)^[55].

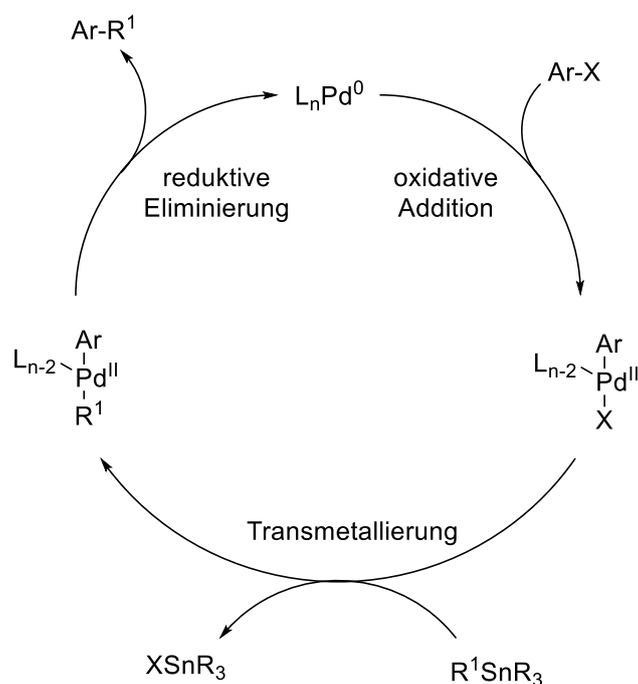


Abbildung 43: Schematischer Ablauf der Stille-Kupplung^[55].

Die Stille-Reaktion war also eine weitere Option eine Alkoxyvinyl-Funktion und somit ein maskiertes Arylacetaldehyd-Äquivalent an C-3 des Indols einzuführen. Sakamoto *et al.*^[56] beschrieben die Stille-Kupplung von Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan mit Bromarylen und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid als Katalysator in *N,N*-Dimethylformamid bei 80 °C. Die Kreuzkupplung mit diesem Alkoxyvinylstannan sollte einen Zugang zu maskierten 1,5-Dicarbonyl-Verbindungen liefern, die nach Behandeln mit einer Ammoniakquelle zu 1-substituierten β -Carbolinen cyclisieren sollten.

In meiner Diplomarbeit^[32] wurden bereits einige Versuche mit Organozinn-Verbindungen durchgeführt. Während die Stille-Kupplung mit Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan und 3-Bromindol-2-Weinreb-Amid (**25a**) nicht erfolgreich war, konnten die beiden 2-Acyl-3-ethoxyvinylindole **33b** und **33c** dargestellt werden. Die Cyclisierung der beiden Ethoxyvinylarene **33b** und **33c** in Anlehnung an die Methoden von Bracher^[37] und Duval und Cuny^[38] ist ebenfalls bereits erfolgreich in meiner Diplomarbeit^[32] gelungen. Die Cyclisierung wurde mit Ammoniumacetat als Ammoniakquelle in Eisessig bei 118 °C zu den entsprechenden 1-substituierten β -Carbolinen **17** und **34a** durchgeführt.

Da das Vinylierungsreagenz relativ teuer ist (30 €/mmol; Stand 06.2018 Sigma Aldrich), sollte die Alkoxyvinylierung an C-3 weiterhin auf der Stufe der 2-Acyl-3-bromindole stattfinden. Des Weiteren zeigten die Ethoxyvinylarene **33b** und **33c** ein ähnliches Fließverhalten wie das jeweilige Edukt, wodurch die säulenchromatographische Trennung erschwert wurde.

Deswegen sollte die Stille-Reaktion direkt gefolgt von der Cyclisierungsreaktion im Eintopf-Verfahren durchgeführt werden.

Vorteile, die Stille-Reaktion und die Cyclisierung als Eintopf-Synthese zu vereinen, sind somit die äußerst mühsame Trennung der Ethoxyvinylarene zu umgehen, da das β -Carbolin deutlich polarere Fließeigenschaften im Vergleich zu den Indolen zeigt, und gleichzeitig die somit um einen Syntheseschritt kürzere Syntheseroute.

Die Stille-Kupplung von Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan mit den 2-Acyl-3-bromindolen **24a–h** wurde in Anlehnung an Sakamoto *et al.*^[56], allerdings aufgrund der Ergebnisse aus meiner Diplomarbeit^[32] mit Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform Addukt als Katalysator und SPhos als Ligand^[57], durchgeführt. Die dabei entstandenen 2-Acyl-3-[(Z)-2-ethoxyvinyl]indole **33a–h** wurden direkt im Eintopf-Verfahren mit einem Überschuss Ammoniumacetat und Eisessig versetzt, wodurch die Cyclisierung zu den 1-substituierten β -Carbolinen **5**, **17** und **34a–f** beim Erhitzen erfolgte (Abbildung 44). Die Ausbeuten über zwei Schritte betragen 37 bis 56 %. Die säulenchromatographische Abtrennung der zinnhaltigen Begleitprodukte von den β -Carbolinen gelang durch Zusatz von 5 % Triethylamin zu den Eluenten.

3. SYNTHESSEN

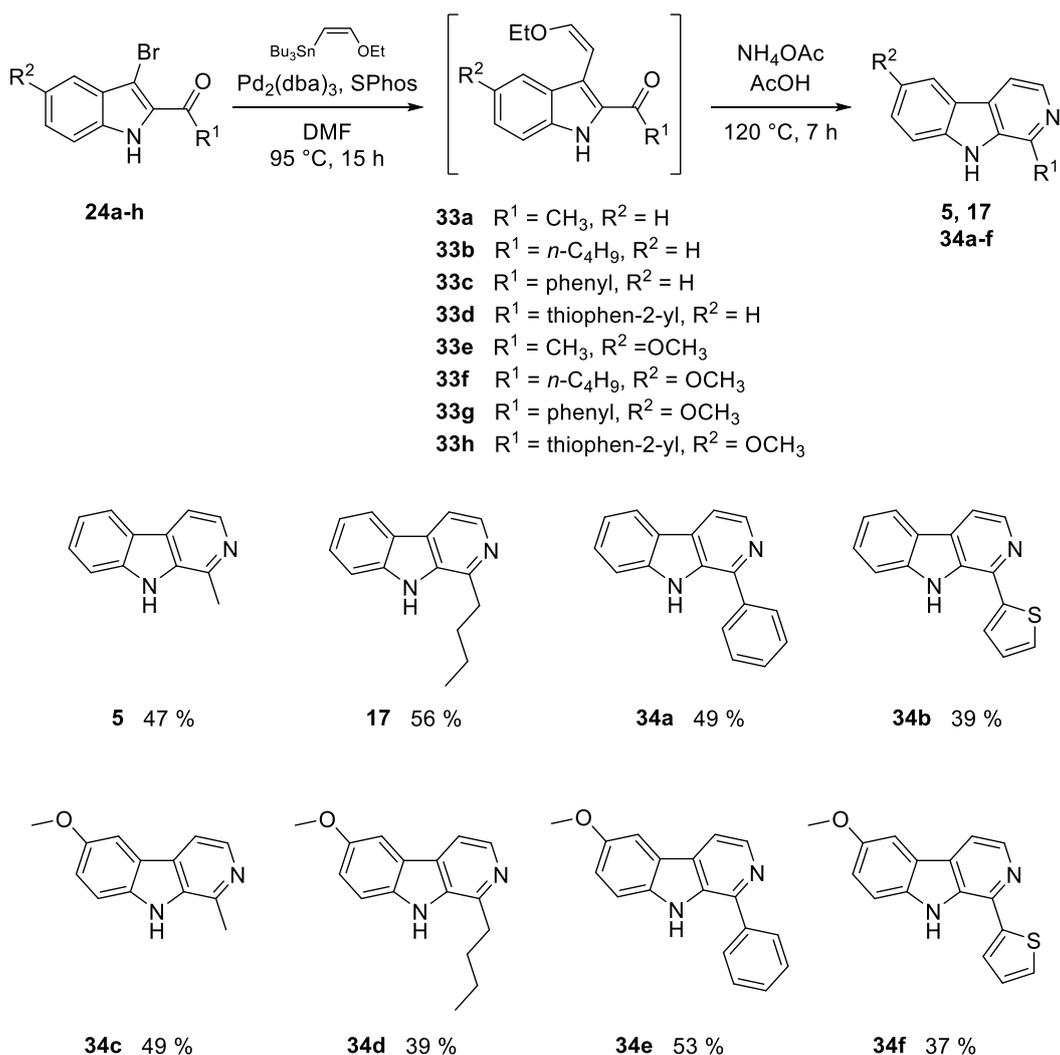


Abbildung 44: Synthese der 3-(2-Ethoxyvinyl)indole **33a–h** über die Stille-Reaktion und anschließende Cyclisierung zu den 1-substituierten β -Carbolinen **5**, **17**, **34a–f**.

Auf diese Weise konnten vier β -Carboline mit unterschiedlichen Substituenten an C-1 und vier β -Carboline mit Substituenten an C-1 und C-6, unter anderem die Alkaloide Harman (**5**) und Isoharmin (**34c**), synthetisiert werden (Abbildung 44). Diese Syntheseroute ermöglicht die Einführung von Alkyl-, Aryl- und Heteroaryl-Substituenten an C-1 und toleriert die Methoxyfunktion an der späteren C-6 Position. Bezüglich der Ausbeute konnte allerdings keine Tendenz von Substituenten-Effekten beobachtet werden.

Somit wurde eine neuartige Syntheseroute entwickelt, die ausgehend von gut zugänglichen Indol-2-carbonsäuren in nur vier Arbeitsgängen 1-substituierte β -Carboline liefert. Zudem ist durch die Wahl von Indol-2-carbonsäuren als Edukte zusätzlich zur C-1 Position auch eine hohe Strukturvielfalt am Benzenring möglich. Dies ist ein beträchtlicher Vorteil gegenüber klassischen Syntheserouten ausgehend von Tryptophan/Tryptamin-artigen Edukten, in die Substituenten am Benzenring nur mit erheblichen Syntheseaufwand einzubringen sind.

3.2.3.4 Stille-Reaktion und Cyclisierung zu 1-substituierten Isochinolinen

Die in Kapitel 3.2.3.3 beschriebene neu entwickelte Syntheseroute zu 1-substituierten β -Carbolen sollte in analoger Weise auch auf die Synthese von 1-substituierten Isochinolinen angewendet werden. Zuerst sollte mit dem Weinreb-Amid **36** eine zentrale Zwischenstufe synthetisiert werden, um anschließend die entsprechenden Ketone mittels nukleophiler Addition von Organolithium-Verbindungen darzustellen. Die nachfolgende Stille-Kupplung mit Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan zu Ethoxyvinylarenen und Cyclisierung zu 1-substituierten Isochinolinen nach Behandlung mit einer Ammoniakquelle sollte wiederum im Eintopf-Verfahren durchgeführt werden.

Zunächst wurde das literaturbekannte Weinreb-Amid **36**^[58] aus 2-Brombenzoylchlorid (**35**), *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid und Triethylamin in einer Ausbeute von 74 % dargestellt (Abbildung 45). Im Anschluss wurde das Weinreb-Amid **36** mit Phenyllithium umgesetzt, um das entsprechende Keton **37a** durch nukleophile Addition des Phenyllithiums an die Weinreb-Amid-Funktion darzustellen (siehe Kapitel 3.2.3.1)^[35]. Allerdings konnte das gewünschte Keton **37a** in keiner nennenswerten Ausbeute gewonnen werden. Der Versuch wurde mit *n*-Butyllithium erneut durchgeführt um das entsprechende Keton **37b** zu erhalten. Aber auch die Versuche, sowohl mit einem als auch mit zwei Äquivalenten der Organolithium-Verbindung, waren nicht zielführend und es konnte ebenfalls weder das gewünschte Keton **37b** noch das Edukt **36** isoliert werden (Abbildung 45)^[35].

Wie in Kapitel 3.2.3.1 bereits erläutert, beschrieben Nahm und Weinreb^[50] die nukleophile Addition von Lithium-Organen, aber auch von Organomagnesium-Verbindungen an die Weinreb-Amid-Funktion. Aus diesem Grund wurde ein Versuch mit Methylmagnesiumbromid in Anlehnung an Nahm und Weinreb^[50] durchgeführt. Das Weinreb-Amid **36** wurde mit drei Äquivalenten Methylmagnesiumbromid bei 0 °C umgesetzt, das gewünschte Keton **37c** konnte dabei in einer Ausbeute von 73 % gewonnen werden. Die beiden Ketone **37a** und **37d** wurden unter Verwendung von Phenylmagnesiumbromid und *n*-Hexylmagnesiumbromid in analoger Weise in Ausbeuten von 73 % bzw. 46 % synthetisiert (Abbildung 45).

3. SYNTHESSEN

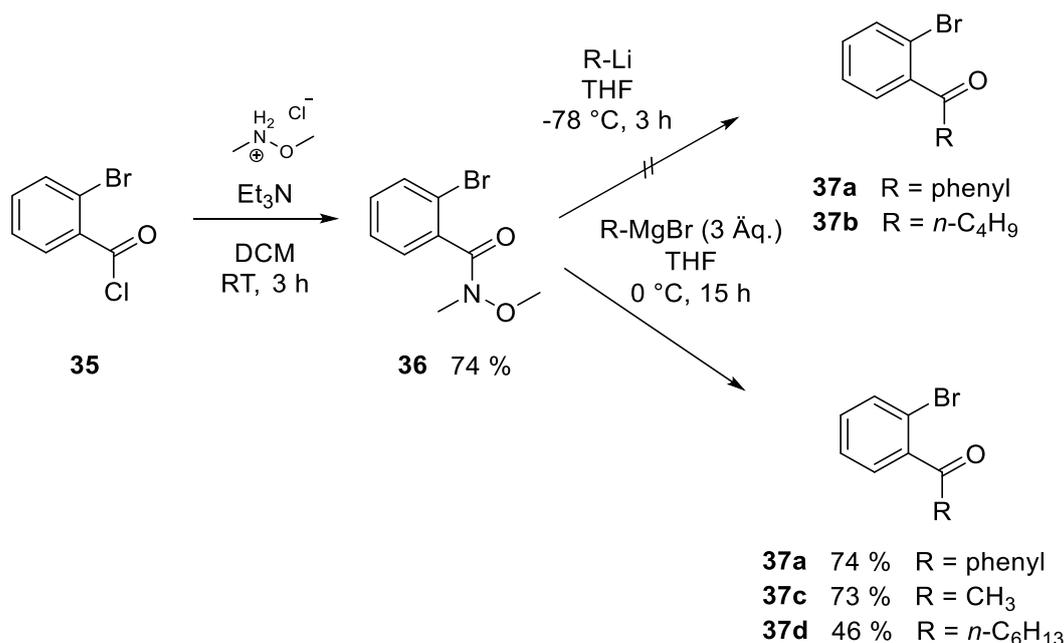


Abbildung 45: Darstellung des Weinreb-Amids **36**^[58], Versuch der Synthese von **37a**, **37b** mit Organolithium-Verbindungen und Synthese der Ketone **37a**, **37c**, **37d** mit Organomagnesium-Verbindungen.

Die nachfolgende Stille-Kupplung wurde analog zu den Stille-Reaktionen in Kapitel 3.2.3.3 zunächst mit dem Bromketon **37a** und Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan sowie Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform Addukt und SPhos als Katalysatorsystem durchgeführt. Die Ethoxyvinyl-Verbindung **38a** konnte in einer Ausbeute von 65 % erhalten werden (Abbildung 46 oben). Zwar sollte letztlich die Stille-Kupplung und Cyclisierung unter Einbau von Ammoniak im Eintopf-Verfahren erfolgen, dennoch wurde das Kupplungsprodukt **38a** einmalig aufgereinigt um die erfolgreich ablaufende Stille-Reaktion zu bestätigen. Durch die NMR-Spektren wurde auch die Konfiguration von **38a** bestimmt. Da im ^1H und ^{13}C NMR-Spektrum jeweils nur ein einfacher Signalsatz zu beobachten war und das Z-konfigurierte Tributyl[2-ethoxyvinyl]stannan verwendet worden ist, lag die Vermutung nahe, dass als Kupplungsprodukt ebenfalls das Z-Isomer entstanden ist. Die Vinyl-Protonen sind im ^1H NMR-Spektrum jeweils als Dublett bei chemischen Verschiebungen von 6.09 ppm bzw. 5.27 ppm zu beobachten und weisen eine für Z-konfigurierte Olefine typische Kopplungskonstante von 7.2 Hz auf (Abbildung 46 unten).

3. SYNTHESSEN

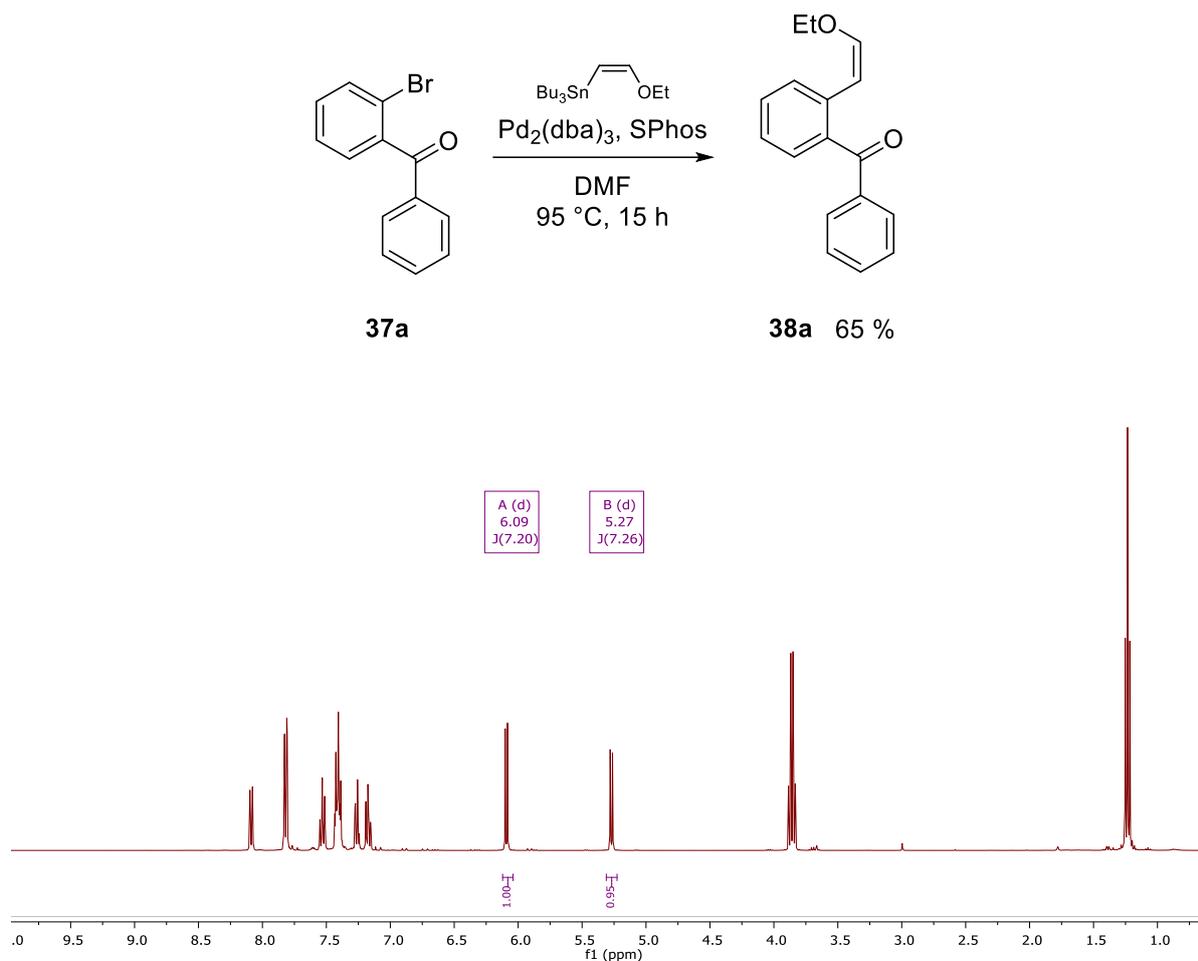


Abbildung 46: Synthese von Verbindung **38a** (oben), ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **38a** (unten).

Aufgrund der erfolgreichen exemplarischen Stille-Kupplung von Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan mit der Verbindung **37a**, sollte nun die Stille-Reaktion mit den Bromketonen **37a**, **37c**, **37d** und die nachfolgende Cyclisierung mit Ammoniumacetat und Eisessig zu 1-substituierten Isochinolinen analog der neu entwickelten β -Carbolin-Synthese (siehe Kapitel 3.2.3.3) im Eintopf-Verfahren erfolgen. Die *ortho*-Bromketone **37a**, **37c**, **37d** wurden zunächst mit Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform Addukt und SPhos zu den Kupplungsprodukten **38a–c** und anschließend direkt mit Ammoniumacetat und Eisessig zu den 1-substituierten Isochinolinen **39a–c** umgesetzt. Die Zielverbindungen **39a–c** konnten auf diese Weise in guten Ausbeuten (67–82 %) erhalten werden (Abbildung 47).

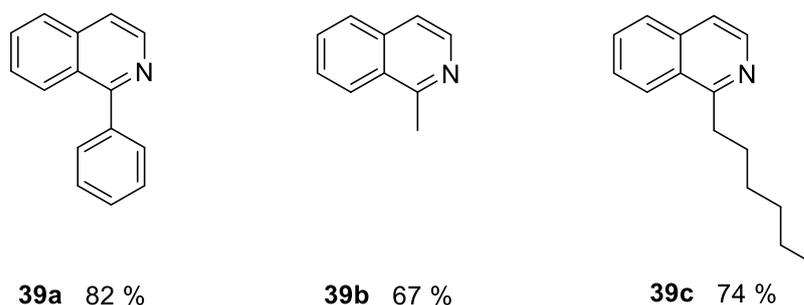
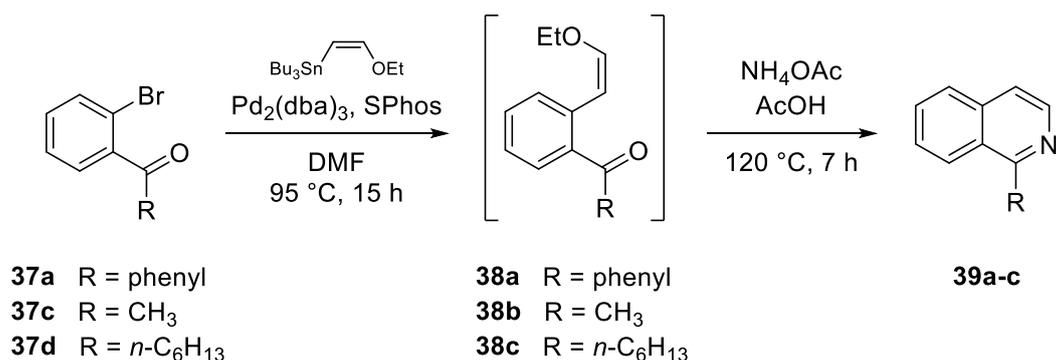


Abbildung 47: Darstellung der 1-substituierten Isochinoline **39a–c** über die Ethoxyvinyl-Verbindungen **38a–c**.

Somit konnten nach der neu entwickelten Syntheseroute nicht nur 1-substituierte β -Carboline sondern auch 1-substituierte Isochinoline dargestellt werden. Ausgehend von 2-Brombenzoylchlorid (**35**) sind die 1-substituierten Isochinoline in nur drei Syntheseschritten zugänglich. Die Stille-Kupplung der *ortho*-Bromketone **37a**, **37c**, **37d** verläuft merklich besser als die der 2-Acyl-bromindole **24a–h**, was sich in deutlich höheren Gesamtausbeuten bemerkbar machte.

3.2.3.5 Versuche zur Synthese von 4-Hydroxy- β -carbolinen

Nach der erfolgreichen Stille-Kupplung von Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan mit 2-Acyl-3-bromindolen sollte eine analoge Kreuzkupplung mit dem isomeren Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan durchgeführt werden. Der daraus resultierende Enoether sollte anschließend mit *N*-Bromsuccinimid zu einem α -Bromketon umgesetzt werden. Dieses α -Bromketon sollte durch Behandlung mit einer Ammoniakquelle zu einem α -Aminoketon reagieren, welches anschließend mit der Ketofunktion an C-2 des Indols zuerst zum 4-Oxo-3,4-dihydro- β -carbolin cyclisieren und dann zum 4-Hydroxy- β -carbolin tautomerisieren sollte.

3. SYNTHESSEN

Analog zu den in Kapitel 3.2.3.3 und 3.2.3.4 durchgeführten Stille-Kupplungen^[59] wurde das 2-Acyl-3-bromindol **24b** mit Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan, Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) und SPhos bei 90 °C umgesetzt. Da nach 20 Stunden keine weitere Umsetzung mehr zu beobachten war, wurde die Reaktion abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde hauptsächlich Edukt zurückgewonnen und ein nicht identifizierbares Produktgemisch isoliert (Abbildung 48 oben). Mit diesem Produktgemisch konnte leider keine eindeutige Aussage bezüglich des Kupplungsprodukts **40** getroffen werden. Bracher und Puzik^[60] beschrieben die Sille-Kupplung von Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan mit 1-Brom- β -carbolin unter Verwendung von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid als Katalysator in Dioxan bei Rückfluss-Bedingungen. Die anschließende Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid zum α -Bromketon wurde in Tetrahydrofuran und Wasser durchgeführt. Analog zu der Methode von Bracher und Puzik^[60] wurde zunächst die Stille-Kupplung durchgeführt. Da nach 28 Stunden keine weitere Umsetzung mehr zu beobachten war, wurde dieser Ansatz ohne Aufarbeitung mit *N*-Bromsuccinimid und Wasser versetzt. Allerdings konnte das gewünschte α -Bromketon **41** nicht isoliert werden (Abbildung 48 unten). Wiederum ist lediglich ein Produktgemisch im ¹H NMR-Spektrum zu sehen, welches nicht zu identifizieren war. Des Weiteren war kein Hinweis auf das zu erwartende Singulett der α -Methylengruppe des α -Bromketons zu sehen.

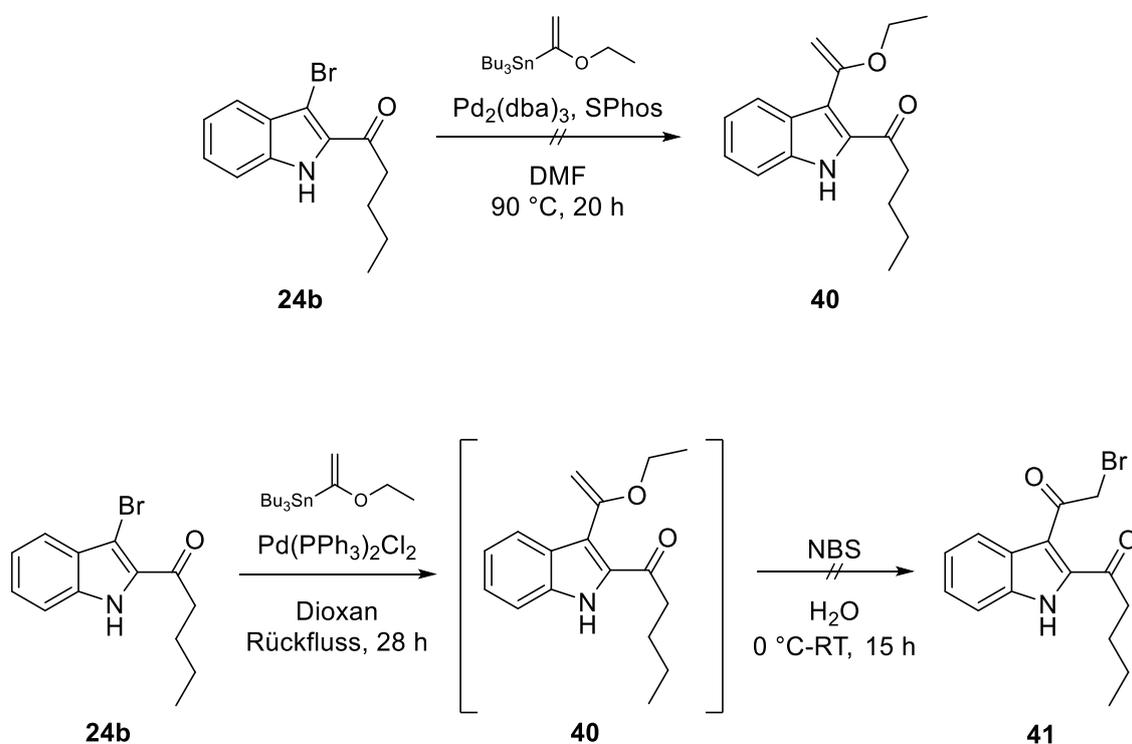


Abbildung 48: Versuche zur Synthese des Enoethers **40** und des α -Bromketons **41**.

3. SYNTHESSEN

Da auch in diesem Fall die Organozinn-Begleitprodukte schwer abzutrennen waren und somit die Auswertung der ^1H NMR-Spektren, insbesondere im Hochfeld, erschwert wurde, wurden weitere Versuche mit dem 2-Acetyl-3-bromindol (**24a**) durchgeführt, um die Signale im Hochfeld zu minimieren. Zunächst wurde die Stille-Kupplung von Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan mit Verbindung **24a** und Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform Addukt und SPhos durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte neben einem nicht identifizierten Stoffgemisch auch das Kupplungsprodukt **42** isoliert werden (Abbildung 49 oben). Im ^1H NMR-Spektrum sind die typischen Signale der eingeführten Ethoxyvinylfunktion deutlich zu sehen. Die beiden Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von 4.58 und 4.40 ppm sind den beiden Vinyl-Protonen, das Quartett bei 3.91 ppm den Protonen der Methylengruppe und das Triplet bei 1.33 ppm den Protonen der Methylgruppe der Ethoxyvinylfunktion zuzuordnen (Abbildung 49 unten).

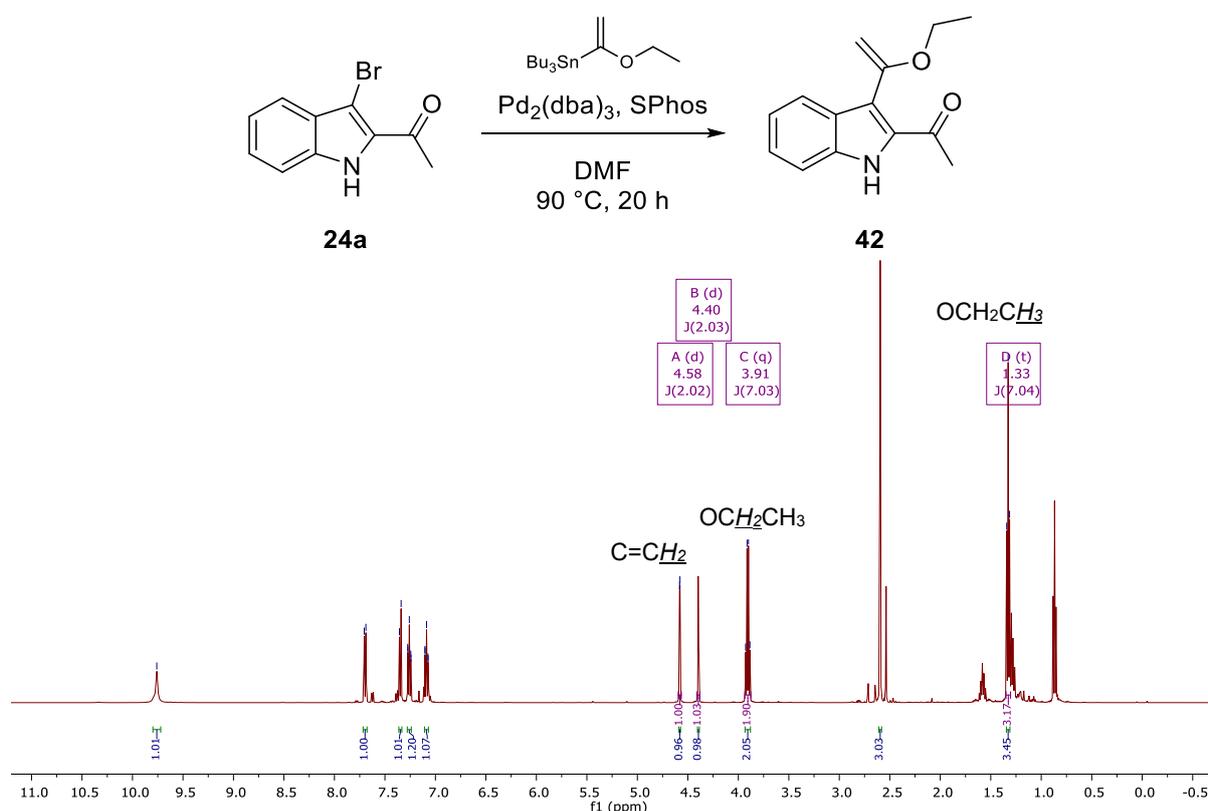


Abbildung 49: Darstellung des Enolethers **42** (oben), ^1H NMR-Spektrum der Verbindung **42** (unten).

Da noch Verunreinigungen, unter anderem das bei der Reaktion anfallende Bromtributylzinn, im Hochfeld des ^1H NMR-Spektrums sichtbar waren, wurde die Verbindung **42** erneut säulenchromatographisch aufgereinigt. Entgegen der Erwartung konnten die Verunreinigungen von der Verbindung **42** nicht abgetrennt werden, im Gegenteil, offensichtlich war der Enolether **42** nicht sonderlich stabil. Das ^1H NMR-Spektrum der ersten isolierten

3. SYNTHESSEN

Fraktion zeigte zwar noch die Vinyl-Peaks, das Quartett und das Triplett für die Ethoxyvinylfunktion, dennoch sah das Spektrum deutlich verunreinigter aus als das in Abbildung 49 abgebildete Spektrum. Das ^1H NMR-Spektrum der zweiten isolierten Fraktion zeigte ein neues Produkt. Im aromatischen Bereich waren weiterhin das Indol-NH und die vier aromatischen Protonen zu sehen, ebenso das Singulett der Methylgruppe des Acetylsubstituenten an C-2. Statt der Peaks der Ethoxyvinylfunktion war ein weiteres Singulett mit Integral von 3H bei einer Verschiebung von 2.81 ppm zu beobachten (Abbildung 50). Offensichtlich fand bei der Chromatographie auf Kieselgel eine saure Hydrolyse des Enolethers zum Methylketon **43** statt, was durch die MS-Analytik bestätigt werden konnte (Abbildung 50).

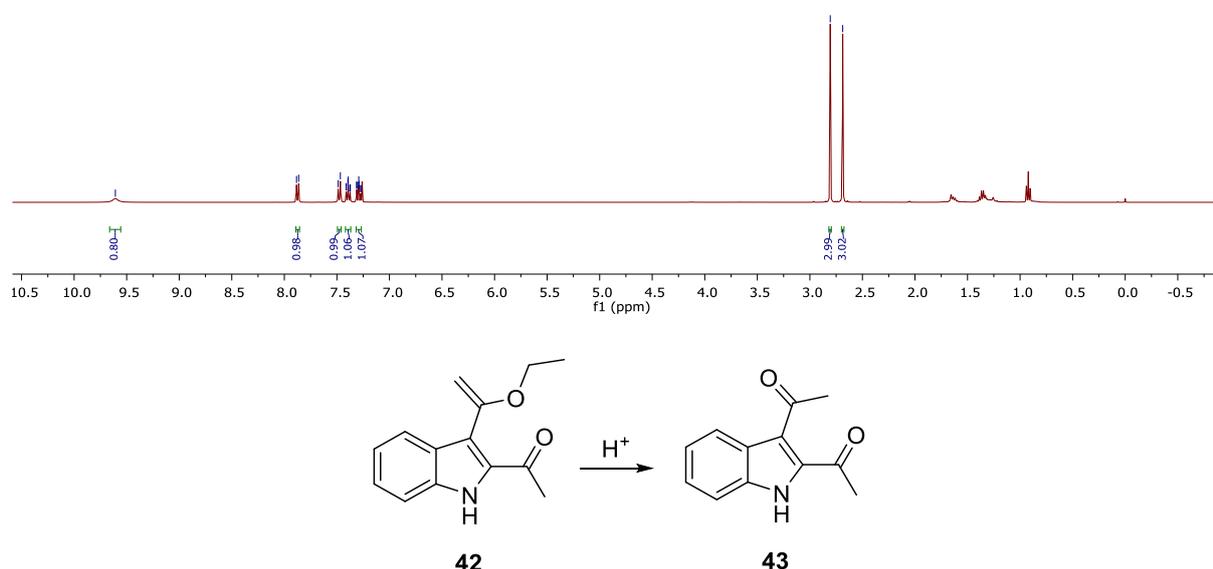


Abbildung 50: ^1H NMR-Spektrum der Verbindung **43** (oben), saure Hydrolyse des Enolethers **42** zum Methylketon **43** (unten).

Um eine säulenchromatographische Aufreinigung des Enolethers **42** wegen dessen Instabilität zu umgehen, sollte in einem weiteren Experiment die Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid zum α -Bromketon **44** direkt nach der Stille-Reaktion ohne Aufarbeitung des Kupplungsprodukts **42** durchgeführt werden. Die Stille-Reaktion zum Kupplungsprodukt **42** wurde nach den oben genannten Bedingungen durchgeführt, da die Bildung des Enolethers über das ^1H NMR-Spektrum bereits gezeigt werden konnte (Abbildung 49 unten). Ohne weitere Aufarbeitung wurde der Ansatz der Stille-Reaktion im Vakuum eingengt, der Rückstand in Tetrahydrofuran und Wasser aufgenommen und mit *N*-Bromsuccinimid analog zu der Methode nach Bracher und Puzik^[60] umgesetzt (Abbildung 51). Während die erste und dritte Fraktion nach der

3. SYNTHESSEN

Aufreinigung mittels Säulenchromatographie jeweils ein nicht zu identifizierendes Stoffgemisch lieferten, zeigte das ^1H NMR-Spektrum der mittleren Fraktion wiederum die Bildung des Diketons **43** (Ausbeute 38 %) an.

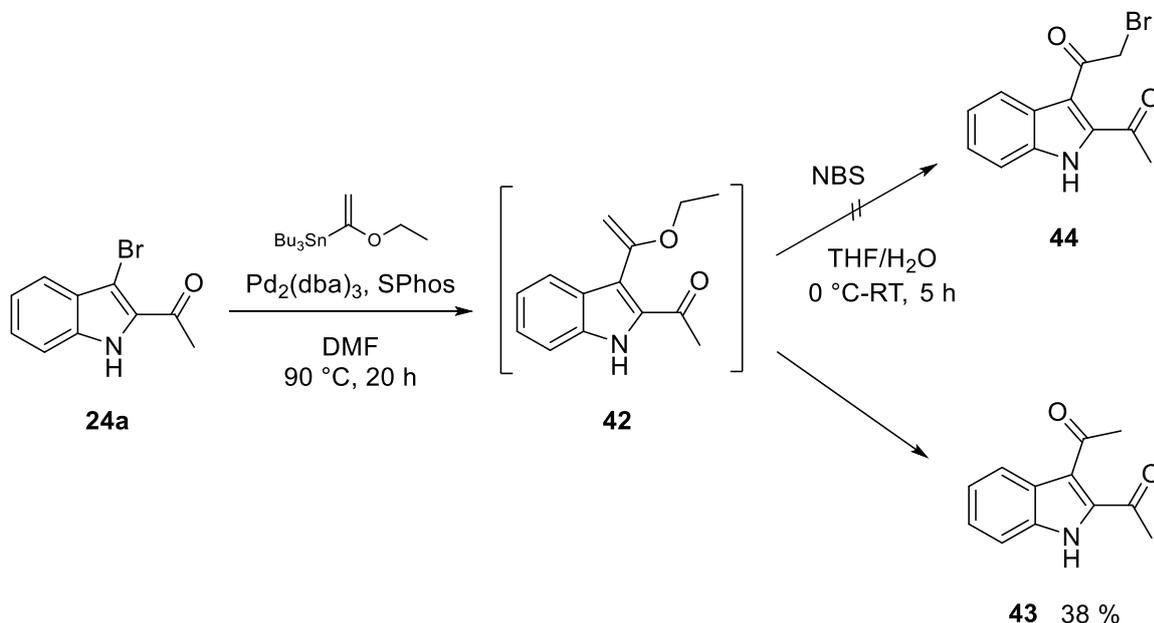


Abbildung 51: Versuch zur Synthese des α -Bromketons **44**.

Trotz der suboptimalen Umsetzung bei der Stille-Reaktion wurde ein weiteres Experiment, um zu 1-substituierten 4-Hydroxy- β -carbolinen zu gelangen, durchgeführt. Dabei wurde auf die säulenchromatographische Aufreinigung sowohl nach der Stille-Kupplung als auch nach der Reaktion zum α -Bromketon verzichtet, um die saure Hydrolyse und Verluste bezüglich der Ausbeute zu vermeiden. Beide Reaktionsansätze wurden lediglich aufgearbeitet, um wasserlösliche bzw. unlösliche Begleitprodukte zu entfernen. Die Stille-Kupplung und die nachfolgende Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid wurden wie im vorherigen Abschnitt beschrieben durchgeführt. Anschließend wurde ein Versuch unternommen den Ringschluss unter Einbau von Ammoniak zu erzielen. Suzuki *et al.*^[61] berichten von der Umsetzung von 3-(Bromacetyl)indol-2-carbonsäureethylester mit Urotropin und der Bildung des entsprechenden α -Aminoketons nach Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure bei Raumtemperatur. Dieses α -Aminoketon cyclisierte dann nach Behandlung mit Triethylamin und unter Luftsauerstoff bereits bei Raumtemperatur zum 1,3,4-Trioxo- β -carbolin – nachträglich war also eine unerwartete Oxidation des Cyclisierungsprodukts an C-3 eingetreten. Trotzdem wurde unter den Cyclisierungsbedingungen von Suzuki *et al.*^[61] das Rohprodukt des α -Bromketon-Ansatzes mit einem Überschuss Urotropin zunächst bei Raumtemperatur und dann bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Nach 15 Stunden wurde zu der Reaktionslösung konzentrierte Salzsäure zugegeben und eine weitere Stunde bei $50\text{ }^\circ\text{C}$

3. SYNTHESSEN

erhitzt. Anschließend erfolgte die Behandlung mit Triethylamin bei Raumtemperatur (Abbildung 52). Allerdings wurde hauptsächlich das 2-Acetyl-3-bromindol (**24a**) zurückgewonnen. Somit ist offensichtlich bereits die Stille-Kupplung mit Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan aufgrund der mäßigen Ausbeute der limitierende Faktor in dieser Synthesefolge. Die Stille-Kupplung und die nachfolgenden Syntheseschritte wurden nicht weiter optimiert und verfolgt, da die Syntheseroute zu 4-Hydroxy- β -carbolinen nur ein Nebenprojekt basierend auf der erfolgreich entwickelten Syntheseroute zu 1-substituierten β -Carbolinen (siehe Kapitel 3.2.3.3) sein sollte.

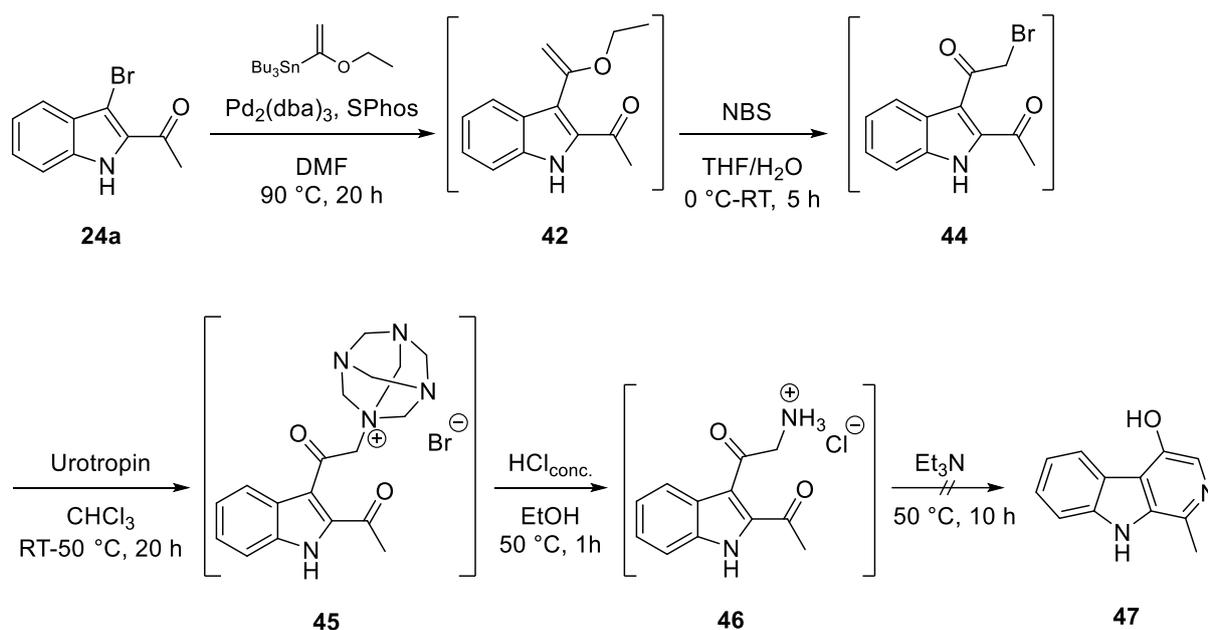


Abbildung 52: Versuch zur Darstellung des 4-Hydroxy- β -carbolins **47**.

Die bei der sauren Hydrolyse des Stille-Produkts eher unabsichtlich entstandene 1,4-Dicarbonyl-Verbindung **43** bot sich an, mit Hydrazin zu einem Tricyclus umgesetzt zu werden. Im Unterschied zum β -Carbolin ist bei dem zu erwartenden Cyclisierungsprodukt allerdings der Ring A kein Pyridin- sondern ein Pyridazinring. Pyridazine können prinzipiell durch eine zweifache Kondensationsreaktion von 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen mit Hydrazin dargestellt werden, derartige Reaktionen sind in der Literatur bereits zahlreich beschrieben. In Anlehnung an eine Vorschrift von Landberg und Lown^[62] wurde Verbindung **43** mit Hydrazin-Monohydrat zum Tricyclus **48** umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung wurde die Verbindung **48** zur weiteren Aufreinigung mit Chlorwasserstoff, gelöst in Dioxan, versetzt, um das entsprechende Hydrochlorid auszufällen. Verbindung **49** konnte in einer Ausbeute von 25 % erhalten werden (Abbildung 53).

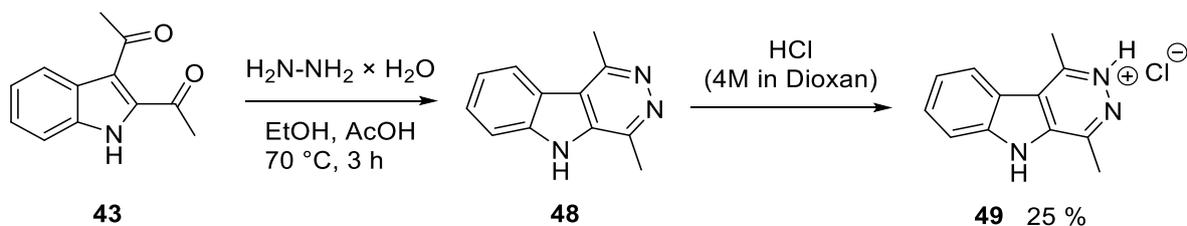


Abbildung 53: Kondensationsreaktion des 1,4-Diketons **43** mit Hydrazin zum Tricyclus **48** und anschließende Bildung des entsprechenden Hydrochlorids **49**.

3.3 Entwicklung einer neuen Syntheseroute zu 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen

Die neu entwickelte Syntheseroute mit Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan als C-3/C-4-Baustein zu 1-substituierten β -Carbolinen lässt auch, bei einer Auswahl geeigneter Indol-2-carbonsäuren als Edukte, die Synthese von zusätzlich am Benzenring substituierten Produkten zu, was exemplarisch mit dem Methoxy-Substituenten gezeigt wurde. Substituenten an den späteren C-3 und C-4 Positionen der β -Carboline können jedoch über diese Route nicht eingeführt werden. Aus diesem Grund sollte eine vollkommen neue Syntheseroute zu β -Carbolinen entwickelt werden, die weiterhin ein variables Substitutionsmuster am Benzenring und dem späteren C-1 von Ring A zulässt, zusätzlich aber die kontrollierte Einführung von Substituenten an C-3 und C-4 ermöglicht.

Als Bausteine für die Ringe B und C, sowie den späteren C-1-Substituenten des β -Carbolins wurden wiederum 2-Acylindole ausgewählt. Die 2-Acylindole können, wie bereits erwähnt, problemlos aus den Indol-2-Weinreb-Amiden dargestellt werden und die Indol-2-Weinreb-Amide sind in wenigen Schritten aus beliebig substituierten Benzaldehyden zugänglich^[31]. Um die noch fehlenden Kohlenstoffatome C-3 und C-4, sowie die Substituenten an den Positionen C-3 und C-4 des späteren Pyridinrings einzuführen, wurde die Idee einer reduktiven Ringtransformation eines Isoxazols an C-3 eines 2-Acylindols entwickelt. Die Isoxazol-Bausteine sollten über Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen an C-3 des Indols eingeführt werden und anschließend reduktiv zu den entsprechenden Z-Enaminoketonen geöffnet werden. Diese Z-Enaminoketone sollten mit der Acylgruppe an C-2 des Indols entweder direkt oder nach Behandlung mit einer Ammoniakquelle in einer Cyclokondensation den Ring A aufbauen. Die Kohlenstoffatome C-3 und C-4 des Isoxazols liefern dabei die fehlenden Kohlenstoffatome C-3 und C-4 des neuen Pyridinrings des β -Carbolins. Die Substituenten an C-3 und C-5 des Isoxazol-Bausteins entsprechen demnach den Substituenten an C-3 und C-4 des resultierenden β -Carbolins, wobei der Substituent an C-4

zwangsläufig eine Carbonylfunktion trägt. Letztere erlaubt wiederum prinzipiell zahlreiche Modifikationen, um neue, auch komplexe Substituenten an dieser Position aufzubauen (Abbildung 54).

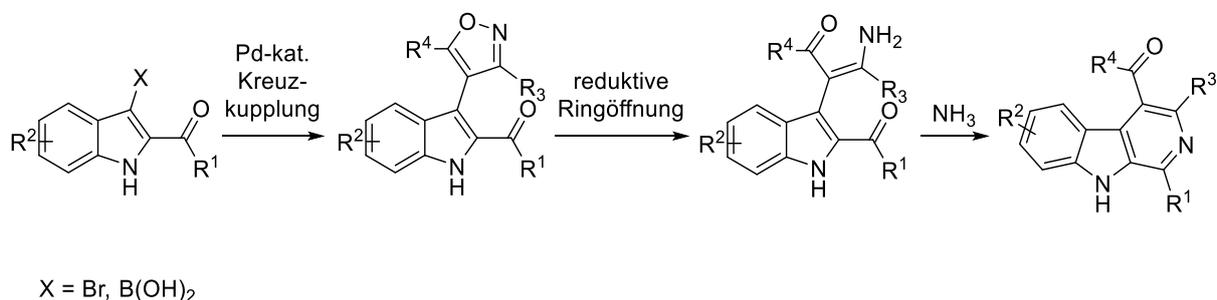


Abbildung 54: Geplante Syntheseroute zu 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen.

Die erste Herausforderung bei diesem Projekt war, die 2-Acyлиндole mit den Isoxazol-Bausteinen zu verknüpfen. Prinzipiell kamen hierfür zwei Möglichkeiten in Betracht. Entweder über eine 1,3-dipolare Cycloaddition (aus Alkin und Nitroxid) oder über eine Palladium-katalysierte Biarylsynthese. Da über die 1,3-dipolare Cycloaddition ausgehend von 3-Alkynylindolen bisher nur sehr wenig und nur mit Edukten mit substituiertem Indol-Stickstoff berichtet worden ist^[63] und auch die Regioselektivität derartiger Cycloadditionen nicht immer garantiert ist, wurde die Palladium-katalysierte Biarylsynthese bevorzugt. Dabei schienen drei Varianten als vielversprechend, die nachfolgend diskutiert werden.

3.3.1 Variante A: Biarylsynthese mittels CH-Aktivierung

Nach **Variante A** sollten die beiden Synthesebausteine, das 2-Acyлиндol und das Isoxazol, mittels Übergangsmetall-katalysierter CH-Aktivierung verknüpft werden. Edukte hierfür sind ein Aromat mit einem Halogen-Substituenten und ein weiterer Aromat mit einer aktivierbaren C-H-Bindung. Die hier anvisierte Kupplung unter CH-Aktivierung konnte somit theoretisch entweder mit einem 3-unsubstituierten 2-Acyлиндol und einem 4-Bromisoxazol oder aber mit einem 2-Acyl-3-bromindol und einem 4-unsubstituierten Isoxazol erreicht werden. Zhang *et al.*^[64] sowie Bellina *et al.*^[65] berichten von direkten CH-Aktivierungen an C-3 von Indolen, wobei dabei jedoch keine elektronenziehenden Substituenten, beispielsweise eine Esterfunktion, an C-2 toleriert wurden. Roger *et al.*^[66] beschrieben ebenfalls C-C-Knüpfungen ausgehend von 2-substituierten Indolen mit Brombenzol mittels CH-Aktivierung, jedoch konnten auch diese Autoren mit 2-Acetylindol keine Umsetzung erreichen. Da offensichtlich elektronenziehende

Substituenten an C-2 des Indols ein limitierender Faktor für die C-C-Knüpfung an C-3 sind, wurde nur die Kupplung von 2-Acyl-3-bromindolen mit 4-unsubstituierten Isoxazolen unter CH-Aktivierung in Betracht gezogen. Diese Option erschien zudem sehr elegant, da die hierfür benötigten 2-Acyl-3-bromindole **24a–h** bereits aus dem oben beschriebenen Projekt (siehe Kapitel 3.2.3.1) zur Verfügung standen und 3,5-disubstituierte Isoxazole kommerziell erwerblich bzw. über etablierte Methoden leicht zugänglich sind. 3,5-Disubstituierte Isoxazole lassen sich beispielsweise durch [3+2] Cycloaddition von Nitriloxiden und Alkinen oder durch eine Kondensationsreaktion von Hydroxylamin mit 1,3-Diketonen darstellen^[67-68]. Ein weiterer Vorteil der direkten CH-Funktionalisierung gegenüber Kreuzkupplungsreaktionen ist, dass keine Organometall-Verbindungen als Kupplungspartner benötigt werden und auch keine schwer abtrennbaren Nebenprodukte daraus resultieren (siehe die oben beschriebenen Probleme mit zinnhaltigen Begleitprodukten von Stille-Kupplungen).

Roger *et al.*^[66] beschrieben einige Beispiele für die direkte Arylierung von 3,5-disubstituierten Isoxazolen mit Iodaromaten. Als Katalysator wurde das preiswerte Palladium(II)acetat verwendet, als Lösungsmittel allerdings das cancerogene Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA). Die Kupplungsprodukte konnten lediglich in moderaten Ausbeuten isoliert werden. Fall *et al.*^[69] beschrieben ebenfalls die Umsetzung von 4-unsubstituierten Isoxazolen mit Arylbromiden mittels Palladium-katalysierter direkter CH-Aktivierung. Mit Palladium(II)chlorid als Katalysator und ohne Verwendung eines Liganden, Kaliumacetat als Base sowie Dimethylacetamid als Lösungsmittel wurden bei 130 °C und einer Reaktionszeit von 20 Stunden die besten Ergebnisse erzielt. Die C-C-Knüpfung konnte erfolgreich mit 3,5-Dimethylisoxazol und unterschiedlich substituierten Brombenzolen, auch mit elektronenziehenden Substituenten in *ortho*-Position, sowie mit 3-Bromchinolin und 4-Bromisochinolin durchgeführt werden. Beispiele mit 3-Bromindolen sind jedoch nicht beschrieben.

In Anlehnung an die vielversprechende Methode von Fall *et al.*^[69] wurde 3-Bromindol-2-Weinreb-Amid (**25a**) mit 3,5-Dimethylisoxazol, Palladium(II)chlorid und Natriumacetat bei 130 °C 20 Stunden erhitzt, jedoch war keine Umsetzung zu beobachten und es konnte lediglich Edukt zurückgewonnen werden. In einem weiteren Versuch wurde 2-Acetyl-3-bromindol (**24a**) mit 3,5-Dimethylisoxazol, Palladium(II)chlorid und Kaliumacetat in *N,N*-Dimethylacetamid bzw. *N,N*-Dimethylformamid umgesetzt. Aber auch bei diesen Versuchen fand keine Umsetzung zur anvisierten Verbindung **51** statt und es konnte nur Edukt zurückgewonnen werden (Abbildung 55). Daher wurden die Versuche zur Herstellung der Isoxazolyindole mittels CH-Aktivierung eingestellt.

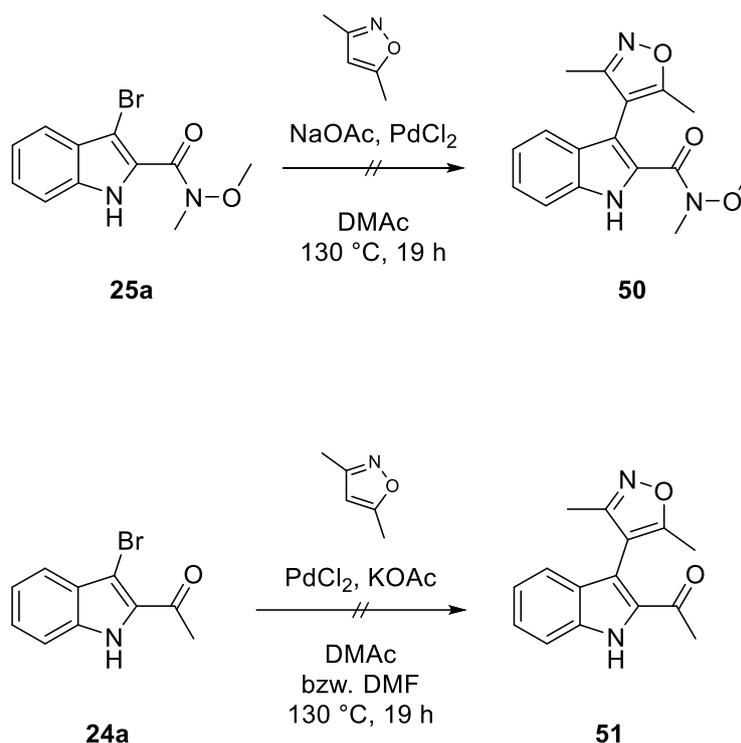


Abbildung 55: Versuche zur Synthese von Verbindung **50** und **51** mittels CH-Aktivierung.

3.3.2 Variante B und C: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktionen

Nach den misslungenen Versuchen das 3-Bromindol-2-Weinreb-Amid (**25a**) bzw. 2-Acetyl-3-bromindol (**24a**) direkt mit 4-unsubstituierten Isoxazolen umzusetzen, lag der neue Fokus auf den Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktionen. Auch hier waren zwei Kombinationen der aromatischen Bausteine denkbar. Bei **Variante B** sollten 3-bromierte 2-Acyindole und 4-halogenierte Isoxazole die aromatischen Bausteine für die Suzuki-Miyaura-Reaktion sein, dagegen bei **Variante C** 3-halogenierte 2-Acyindole und 4-bromierte Isoxazole.

Die Suzuki-Miyaura-Reaktion ist eine der beliebtesten Biarylsynthesen. Die Suzuki-Miyaura-Kupplung kann prinzipiell unter milden Bedingungen durchgeführt werden. Vorteile gegenüber der Stille-Reaktion sind, dass die benötigten Boronsäuren bzw. deren Ester deutlich weniger toxisch als die Zinn-Verbindungen sind und die anfallenden Nebenprodukte der Suzuki-Kupplung im Vergleich zur Stille-Kupplung deutlich leichter abzutrennen sind. Die Suzuki-Miyaura-Reaktion kann sowohl unter Verwendung von Palladium(0)- als auch Palladium(II)-Katalysatoren durchgeführt werden. Allerdings ist bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung der Zusatz einer Base unumgänglich. Als Base werden oft Carbonate, Kaliumphosphat, Kaliumfluorid oder wässrige Hydroxid-Lösungen verwendet^[70-71]. Der postulierte Katalysezyklus beinhaltet initial die oxidative Addition von Halogenaryl-Verbindungen unter Ausbildung eines

Palladium(II)-Komplexes. Das Halogenid wird durch die Base aus diesem Komplex unter Ausbildung des reaktiveren Organopalladium(II)hydroxid-Komplexes verdrängt. Anschließend folgt die Transmetallierung der Boronsäure bzw. -ester, wobei sich der Diorganopalladium(II)-Komplex bildet. Die reduktive Eliminierung führt schließlich zum anvisierten Biaryl und zur Regeneration des Palladium-Katalysators (Abbildung 56)^[70].

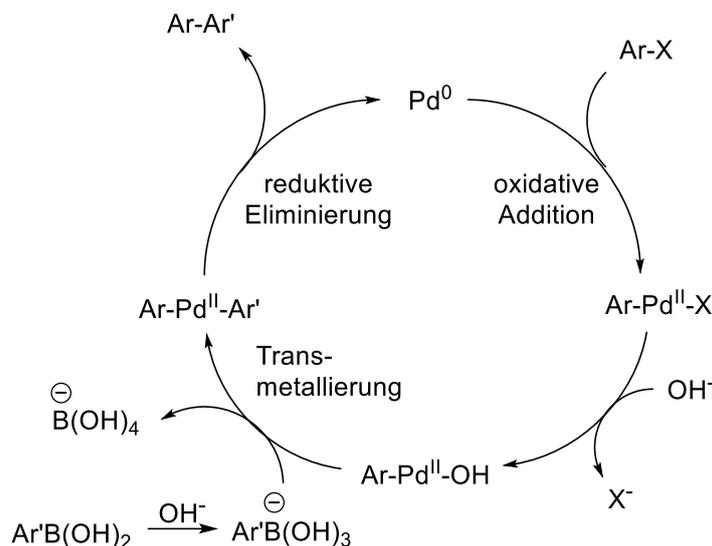


Abbildung 56: Postulierter Katalysezyclus der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung^[70].

3.3.2.1 Variante B: Suzuki-Miyaura-Reaktion von 3-borylierten 2-Acylindolen mit 4-Bromisoxazolen

Arylboronsäuren und deren Ester sind wertvolle Synthesebausteine für Kreuzkupplungsreaktionen. Diese Bausteine können prinzipiell über zwei verschiedene Methoden dargestellt werden: Sie können entweder durch Transmetallierung einer metallorganischen Verbindung und einem Borsäure-Derivat oder durch Palladium-katalysierte Borylierung von Arylhalogeniden mit Bis(pinacolato)dibor nach Miyaura^[72] oder mit Dialkoxyboranen, z.B. Pinacolboran, nach Masuda^[73] dargestellt werden. Baudoin *et al.*^[74] synthetisierten Arylboronate ausgehend von *ortho*-substituierten Arylbromiden nach der Variante von Masuda. Diese Pinacolboronate sind attraktive Synthesebausteine, da sie eine hohe Stabilität aufweisen und relativ unempfindlich gegenüber Luft, Feuchtigkeit und erhöhten Temperaturen sind. Arylbromide mit elektronenziehenden Substituenten oder sterisch anspruchsvollen Substituenten in *ortho*-Position führten allerdings zu geringeren Ausbeuten der Pinacolboronate^[74]. Vorteil der Palladium-katalysierten Borylierung ist, dass hierbei deutlich mehr funktionelle Gruppen toleriert werden als bei der alternativen Herstellung der

3. SYNTHESSEN

Aryl-Bor-Verbindungen aus Organomagnesium- oder Organolithium-Verbindungen. Masuda^[73] und seine Mitarbeiter berichten, dass auf polare Lösungsmittel, beispielsweise *N,N*-Dimethylformamid, verzichtet werden sollte, da diese zu geringeren Ausbeuten durch die Zersetzung von Dialkoxyboran zu Diboran führt. Die Verwendung von 1,4-Dioxan, Toluol, Acetonitril oder Dichlorethan als Lösungsmittel führte jeweils zu vergleichbaren Ergebnissen. Als geeignete Base manifestierte sich das tertiäre Amin Triethylamin. Triethylamin verhindert nicht nur die Bildung des dehalogenierten Nebenprodukts sondern erleichtert auch die Ausbildung der Bor-Kohlenstoff-Bindung. Der vorgeschlagene Mechanismus beinhaltet die Bildung eines Borylanions, welches durch die Kombination Triethylamin und Pinacolboran generiert wird. Initial addiert sich das elektrophile Arylhalogenid oxidativ unter Ausbildung eines Palladium(II)-Komplexes an den Palladium(0)-Katalysator. Der Palladium(II)-Komplex reagiert mit dem erzeugten Borylanion unter Ligandenaustausch zum entsprechenden Intermediat. Anschließend erfolgt die reduktive Eliminierung zum Arylboronat und die Regeneration des Katalysators (Abbildung 57)^[73].

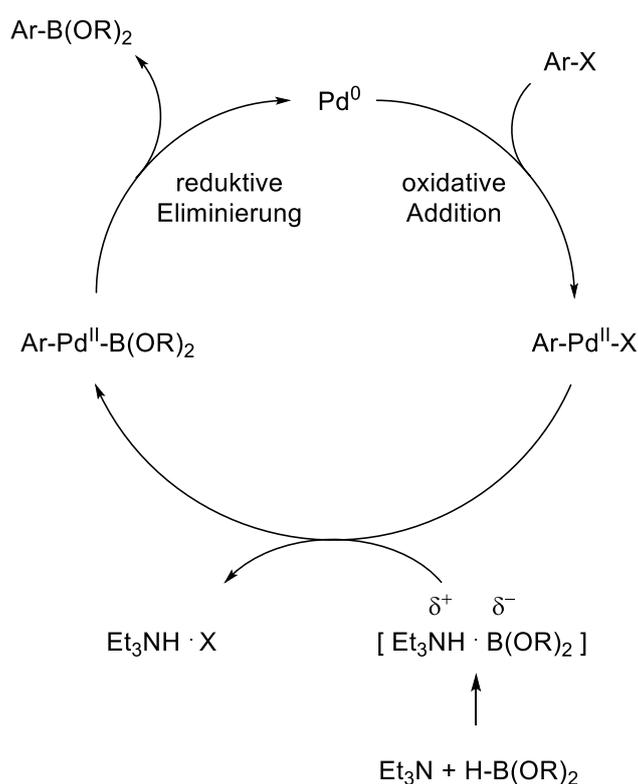


Abbildung 57: Postulierter Katalysezyklus für die Borylierung nach Masuda^[73].

Ein weiterer postulierter Reaktionsmechanismus verläuft über die oxidative Addition des Dialkoxyborans an den Palladium(0)-Katalysator, gefolgt von einer σ -Bindungsmetathese

3. SYNTHESSEN

zwischen Boryl-Palladium-Komplex und dem Arylhalogenid unter Bildung des Arylboronats (Abbildung 58)^[73, 75].

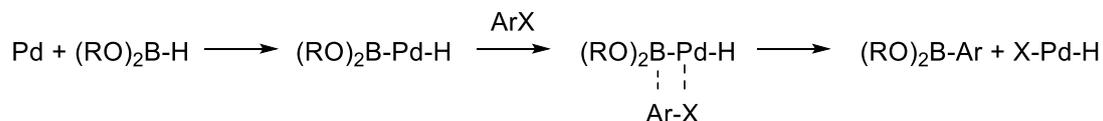


Abbildung 58: Möglicher Reaktionsmechanismus über σ -Bindungsmetathese^[73, 75].

Merkul *et al.*^[76] beschrieben die Masuda-Borylierung gefolgt von einer Suzuki-Miyaura-Kupplung im Eintopf-Verfahren. Die eingesetzten N-geschützten 3-Iodindole wurden dabei zunächst mit Pinacolboran, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Triethylamin in 1,4-Dioxan bei 80 °C umgesetzt. Anschließend erfolgte die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion durch Zusetzen der Heteroaryl-Halogen-Komponente, Cäsiumcarbonat und Methanol. Für die Suzuki-Miyaura-Reaktion war weder ein Ligand nötig, noch musste erneut Katalysator zugegeben werden. Durch die Zugabe von Methanol wurde sowohl der Pinacolboran-Überschuss entstickt als auch in Kombination mit Carbonat die Boc-Schutzgruppe abgespalten. Mit dieser Methode ist es der Arbeitsgruppe gelungen zahlreiche 3-Heteroaryl-indole darzustellen, jedoch beschreiben sie keine Beispiele mit Substituenten an C-2 des Indols bzw. mit ungeschütztem Indol-Stickstoff. Witulski *et al.*^[77] berichten ebenfalls von der Notwendigkeit einer Schutzgruppe am Indol-Stickstoff. Durch die Einführung einer Schutzgruppe wird die Acidität der freien NH-Funktion maskiert und die Komplexbildung des Katalysator-Metalls verhindert^[78].

Da Aigner^[79] in unserem Arbeitskreis bereits einige 3-substituierte Indole in Anlehnung an die Methode von Merkul *et al.*^[76] synthetisiert hatte, wurde diese Methode für die Borylierung ausgewählt. Obwohl auch Aigner mit substituiertem Indol-Stickstoff gearbeitet hatte, war es primär das Ziel die anvisierten 2-Acyl-3-isoxazolyindole zunächst ohne Schutzgruppenchemie darzustellen. Da die Arylboronate eine hohe Stabilität aufweisen, sollten die 3-borylierten 2-Acylindole die zentralen Zwischenstufen sein. Durch nachfolgende Umsetzung mit verschiedenen 4-Halogenisoxazolen sollten somit die gewünschten Isoxazolyindole dargestellt werden. Zunächst wurde das 2-Acetyl-3-bromindol (**24a**) nach der oben beschriebenen Methode mit Pinacolboran, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Triethylamin in 1,4-Dioxan bei 80 °C umgesetzt. Da nach drei Stunden keine Umsetzung zu sehen war, wurde die Reaktionszeit auf 15 h verlängert. Jedoch konnte nur Edukt und dehalogeniertes Nebenprodukt, aber kein Indolboronat **52** isoliert werden (Abbildung 59 oben). Obwohl anscheinend die Borylierung der limitierende Faktor war, wurde in einem weiteren Experiment die Masuda-Borylierung mit anschließender Suzuki-Miyaura-Kupplung im Eintopf-

3. SYNTHESSEN

Verfahren durchgeführt. Als Isoxazol-Baustein wurde 4-Brom-3,5-dimethylisoxazol ausgewählt. Aber auch bei dieser Reaktion konnte kein Produkt gewonnen werden (Abbildung 59 Mitte). Da wie oben bereits erwähnt das am Stickstoff unsubstituierte Indol den Katalysator komplexieren und somit deaktivieren könnte, wurde ein weiterer Versuch der Masuda-Borylierung mit 10 mol% statt 3 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und nachfolgender Suzuki-Miyaura-Reaktion mit 4-Brom-3-methyl-5-phenylisoxazol durchgeführt. Aber auch bei diesem Versuch konnte nur Edukt und dehalogeniertes Nebenprodukt, nicht aber das anvisierte Produkt gewonnen werden (Abbildung 59 unten).

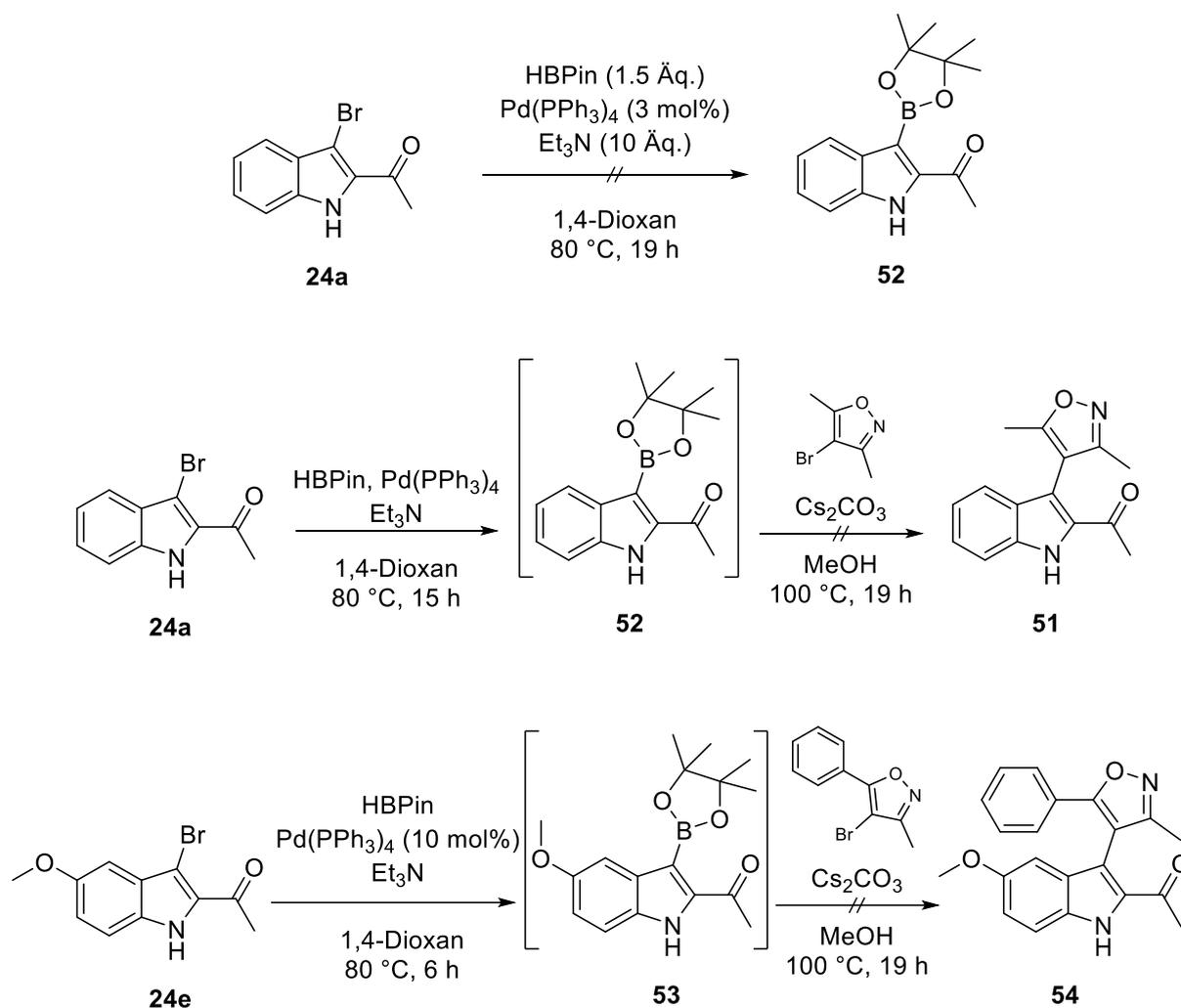


Abbildung 59: Versuche zur Masuda-Borylierung (oben) und zur Masuda-Borylierung mit nachfolgender Suzuki-Miyaura-Kupplung (Mitte, unten).

Da wie oben bereits erwähnt vermutlich der unsubstituierte Stickstoff am Indol der störende Faktor für die Masuda-Borylierung ist, sollte die Reaktion mit einem geschützten Indol-Stickstoff versucht werden. Als Schutzgruppe wurde die Trimethylsilylethoxymethyl (SEM)-Schutzgruppe ausgewählt, da in unserem Arbeitskreis bisher gute Ergebnisse mit dieser

3. SYNTHESSEN

Schutzgruppe erzielt wurden und sie bekanntlich unter Suzuki-Miyaura-Bedingungen stabil ist^[80-81]. Die SEM-Schutzgruppe lässt sich zudem unter milden Bedingungen selektiv mit Fluoriden wieder abspalten.

Die Einführung der SEM-Schutzgruppe erfolgte durch Deprotonierung des Indol-Stickstoffs mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid und anschließendes Zutropfen von 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid^[82]. Das SEM-geschützte 2-Acetyl-3-bromindol **55** wurde in einer Ausbeute von 91 % erhalten (Abbildung 60).

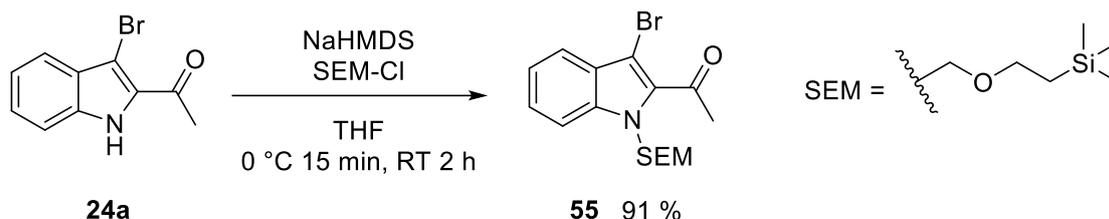


Abbildung 60: Darstellung des SEM-geschützten Indols **55**.

Mit der Verbindung **55** wurde nach der oben beschriebenen Methode von Merkul *et al.*^[76] erneut die Masuda-Borylierung durchgeführt. Die säulenchromatographische Aufreinigung lieferte eine Mischfraktion aus der gewünschten Verbindung **56** und dem dehalogeniertem Edukt **57**, die sehr ähnliche Fließeigenschaften zeigten, im Verhältnis 1:0.8. Diese Mischfraktion wurde anschließend in einer Suzuki-Miyaura-Reaktion mit 4-Brom-3,5-dimethylisoxazol, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat umgesetzt (Abbildung 61). Allerdings konnte keine nennenswerte Umsetzung beobachtet werden.

3. SYNTHESSEN

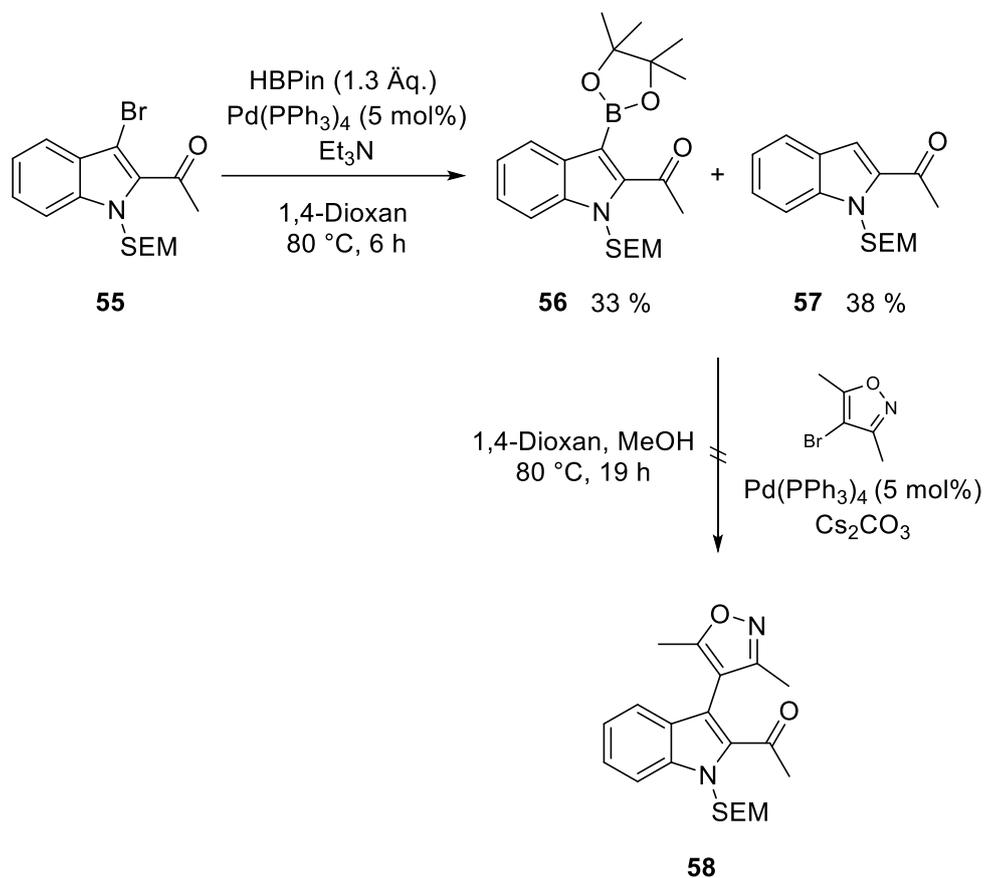
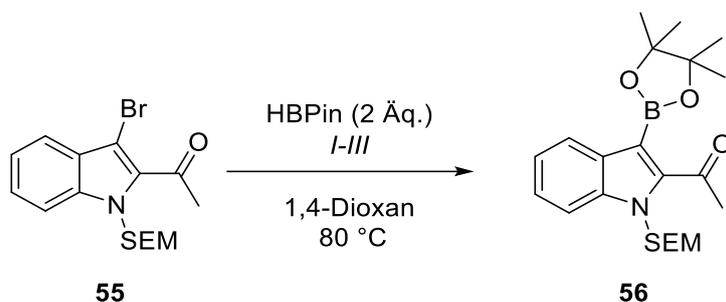


Abbildung 61: Masuda-Borylierung zu einem Gemisch der Verbindungen **56** und **57** und versuchte Suzuki-Miyaura-Kupplung zu **58**.

Versuche zur Optimierung dieser Masuda-Borylierung waren leider nicht zielführend. Sowohl eine Änderung der Reaktionszeiten als auch der Äquivalente von Pinacolboran und Palladium-Katalysator führten zu keinen besseren Ergebnissen. Durch die zusätzlich aufwändige Aufreinigung konnte das Indolboronat **56** in nur 22 % Ausbeute isoliert werden (Abbildung 62).

3. SYNTHESSEN



Exp.	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [mol%]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
I	3	6	19
II	5	6	22
III	5	18	21

Abbildung 62: Versuche zur Optimierung der Masuda-Borylierung.

Da die Masuda-Borylierung unter den gewählten Bedingungen nur geringe Ausbeuten lieferte, konnte die Verbindung **56** nicht als zentrale Zwischenstufe verwendet werden. Dennoch wurden auch hier Versuche zur Masuda-Borylierung und nachfolgenden Suzuki-Miyaura-Kupplung mit zwei verschiedenen Bromisoxazolen im Eintopf-Verfahren durchgeführt. Jedoch konnten statt der beiden anvisierten Produkten **58** und **59** neben dem Edukt lediglich die dehalogenierte Verbindung **57** isoliert werden (Abbildung 63).

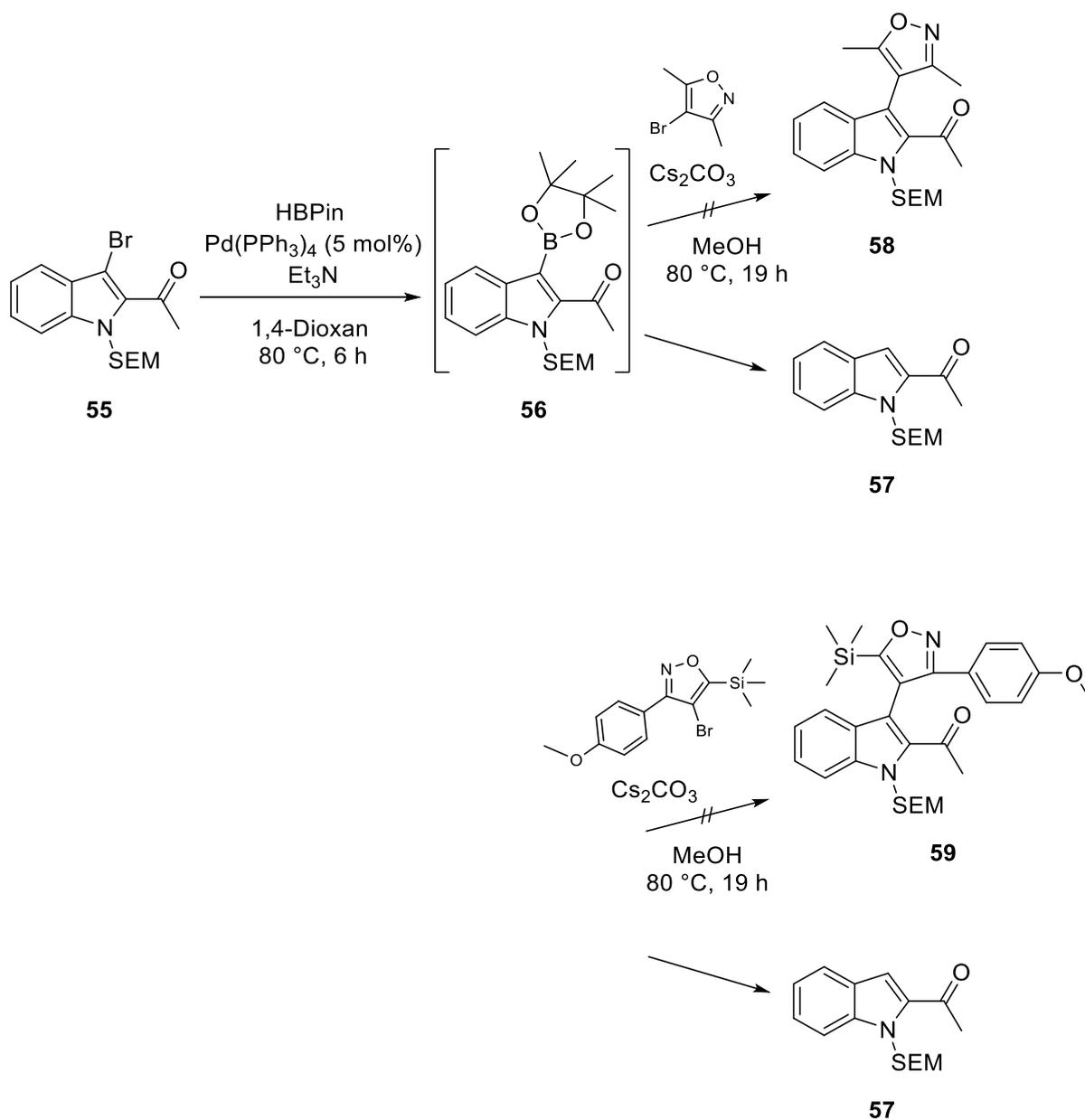


Abbildung 63: Versuche zur Darstellung von Verbindung **58** und **59** im Eintopf-Verfahren.

Die Masuda-Borylierung konnte zwar erfolgreich mit der Verbindung **55** durchgeführt werden, allerdings waren die Ergebnisse, trotz Einführung einer Schutzgruppe am Indol-Stickstoff, bezüglich der Umsetzung und Aufreinigung nicht zufriedenstellend. Da zudem primär eine Syntheseroute ohne Schutzgruppenchemie entwickelt werden sollte, wurde diese Methode nicht weiter verfolgt.

3.3.2.2 Variante C: Suzuki-Miyaura-Reaktion von 4-borylierten Isoxazolen mit 2-Acyl-3-bromindolen und nachfolgende reduktive Ringtransformation

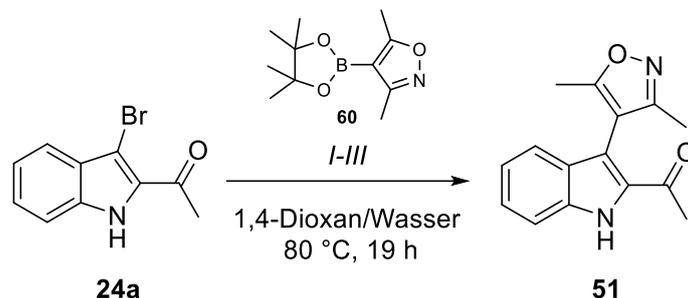
Nachdem die Masuda-Borylierung mit nachfolgender Suzuki-Miyaura-Kupplung ausgehend von 3-Bromindolen nicht zielführend war, sollte die Suzuki-Miyaura-Kupplung von 4-borylierten Isoxazolen mit 2-Acyl-3-bromindolen durchgeführt werden.

In unserer Arbeitsgruppe konnten bereits zahlreiche Biarylsynthesen unter Suzuki-Miyaura-Bedingungen durchgeführt werden. Popp^[83] beispielsweise stellte diverse 7-arylierte 1,4-Benzooxazepine durch Umsetzung eines 7-Brom-1,4-benzooxazepin-Derivats mit verschiedenen Boronsäurepinacolestern bzw. Boronsäuren unter Verwendung von [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Dichlormethan Komplex als Katalysator und Hünig-Base in 1,4-Dioxan/Wasser bei 95 °C in moderaten bis sehr guten Ausbeuten dar. Unter anderem ist es ihm gelungen einen 3,5-Dimethylisoxazol-Substituenten in einer Ausbeute von 35 % einzuführen. Der dafür benötigte 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester ist kommerziell erwerblich und wurde deswegen als exemplarischer Isoxazol-Baustein für die Suzuki-Miyaura-Reaktionen ausgewählt.

Da, wie bereits erwähnt, primär eine Syntheseroute ohne Schutzgruppenchemie entwickelt werden sollte, wurde 2-Acetyl-3-bromindol (**24a**) mit 1.2 Äquivalenten 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester (**60**), 10 mol% [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Dichlormethan Komplex und 17 Äquivalenten Hünig-Base in Anlehnung an die oben beschriebene Methode umgesetzt und in 1,4-Dioxan/Wasser 19 Stunden bei 80 °C erhitzt. Jedoch konnte hauptsächlich Edukt zurückgewonnen werden, das Produkt **51** wurde in nur 14 % Ausbeute isoliert. Eine Wiederholung des Versuches zeigte eine ähnliche geringe Umsetzung, das Kupplungsprodukt konnte in 11 % Ausbeute erhalten werden (Abbildung 64, Experiment I). Da die Methode nach Popp^[83] zwar erfolgreich, aber dennoch nicht zufriedenstellend war, wurde in einem weiterem Experiment zunächst die Base verändert. Da Carbonate bei Suzuki-Miyaura-Kupplungen oft als Base verwendet werden, wurde Kaliumcarbonat (3.3 Äquivalente) ausgewählt^[70]. Allerdings führte dieser Versuch zu keiner besseren Umsetzung und es wurde hauptsächlich Edukt zurückgewonnen (Experiment II). Deswegen wurde ein weiteres Experiment durchgeführt, wobei nun das Katalysatorsystem verändert wurde. Dufert *et al.*^[78] beschrieben die Umsetzung von N-unsubstituierten Indolen mit Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform Addukt als Katalysator und SPhos als Ligand. In Anlehnung an diese Vorschrift wurde die Suzuki-Miyaura-Reaktion mit 2 mol% Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) als Katalysator und 8 mol% SPhos als Ligand, sowie Kaliumcarbonat als Base durchgeführt (Experiment III). Jedoch konnte auch hier überwiegend

3. SYNTHESSEN

das Edukt isoliert werden und das Kupplungsprodukt **51** wurde in nur 9 % Ausbeute gewonnen (Abbildung 64).



Exp.	60 [Äq.]	Katalysator [mol%]	Ligand [mol%]	Base [Äq.]	Ausbeute [%]
I	1.2	Pd(dppf)Cl ₂ ×DCM (10)	-	DIPEA (17)	14 bzw. 11
II	1.2	Pd(dppf)Cl ₂ ×DCM (10)	-	K ₂ CO ₃ (3.3)	9
III	1.2	Pd ₂ (dba) ₃ ×CHCl ₃ (2)	SPhos (8)	K ₂ CO ₃ (3.3)	9

Abbildung 64: Synthese des Isoxazolyndols **51**.

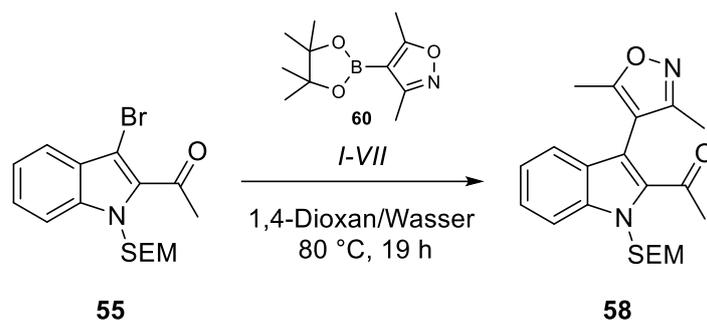
Die enttäuschenden Ausbeuten führten zu der Frage, ob diese auf den ungeschützten Indol-Stickstoff zurückzuführen sind. Wie oben bereits erwähnt könnten die Acidität der freien NH-Funktion und/oder die Komplexbildung des Katalysator-Metalls mögliche Ursachen für die unbefriedigende Umsetzung sein^[78].

Aus diesem Grund wurden weitere Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit dem SEM-geschützten 2-Acetyl-3-bromindol **55** durchgeführt. Der erste Versuch erfolgte ausgehend von der SEM-geschützten Verbindung **55** in Anlehnung an die oben beschriebene Vorschrift nach Popp^[83] mit 1.2 Äquivalenten 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester (**60**), 10 mol% [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Dichlormethan Komplex und 17 Äquivalenten Hünig-Base. Entgegen den Erwartungen war jedoch nur eine minimale Verbesserung der Umsetzung zu beobachten, wiederum wurde überwiegend Edukt zurückgewonnen. Das gewünschte Kupplungsprodukt **58** konnte lediglich in einer Ausbeute von 17 % isoliert werden. In einem weiteren Versuch wurde zunächst nur die Base verändert. Statt Hünig-Base wurde Kaliumcarbonat verwendet. Aber auch dieser Versuch führte zu keiner besseren Umsetzung und es wurde das Kupplungsprodukt **58** in einer Ausbeute von 16 %, sowie hauptsächlich Edukt erhalten (Abbildung 65, Experiment I, II). Aus diesem Grund wurde in den folgenden Experimenten auch das Katalysatorsystem verändert. In Anlehnung an eine

3. SYNTHESSEN

Vorschrift von Belaroussi *et al.*^[84] wurde die Suzuki-Miyaura-Kupplung ausgehend von **55** mit 1.2 Äquivalenten Isoxazolboronsäurepinacolester **60**, 12 mol% Palladium(II)acetat, 8 mol% Xantphos und Triethylamin^[85] durchgeführt. Es konnte allerdings keine nennenswerte Umsetzung beobachtet und nur Edukt zurückgewonnen werden (Experiment III). Als nächstes wurde die Kombination mit Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und SPhos als Katalysatorsystem untersucht (Experiment IV, V)^[78]. Ein Experiment wurde mit 2 mol% Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 8 mol% SPhos, sowie Kaliumcarbonat (3.3 Äquivalente) als Base durchgeführt. Das gewünschte Kupplungsprodukt **58** konnte jedoch ebenfalls nur in einer geringen Ausbeute von 20 % isoliert werden. In einem weiteren Experiment wurden der Anteil des Boronsäurepinacolesters und die Katalysatormenge erhöht, sowie die Base verändert. Die Suzuki-Miyaura-Reaktion erfolgte mit zwei Äquivalenten des Boronsäurepinacolesters **60**, 3 mol% Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0), 12 mol% SPhos und der deutlichen stärkeren Base Kaliumphosphat (3.3 Äquivalente). Durch diese Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute zumindest auf 25 % gesteigert werden. Parallel dazu wurde ein weiterer Versuch (Experiment VI) in Anlehnung an eine Vorschrift von Dadiboyena und Nefzi^[86] mit 5 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat (3.3 Äquivalente) durchgeführt. Das anvisierte Kupplungsprodukt **58** konnte in 28 % Ausbeute isoliert werden. Da mit der Kombination Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat das beste Ergebnis erzielt wurde, erfolgte ein weiterer Optimierungsversuch mit dieser Kombination. Statt 5 mol% wurden 10 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und statt 3.3 Äquivalente 5.5 Äquivalente Cäsiumcarbonat eingesetzt (Experiment VII). Mit diesen Bedingungen konnte die Umsetzung deutlich gesteigert und das anvisierte Isoxazolylindol **58** in einer Ausbeute von 61 % isoliert werden (Abbildung 65).

3. SYNTHESSEN



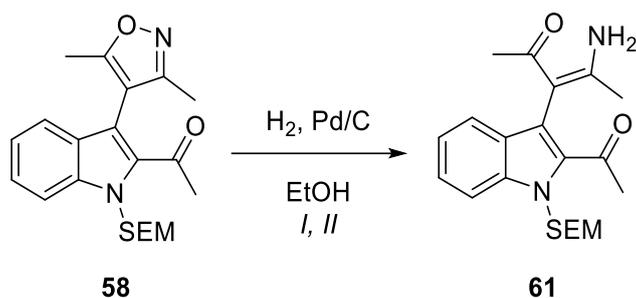
Exp.	60 [Äq.]	Katalysator [mol%]	Ligand [mol%]	Base [Äq.]	Ausbeute [%]
I	1.2	Pd(dppf)Cl ₂ ×DCM (10)	-	DIPEA (17)	17
II	1.2	Pd(dppf)Cl ₂ ×DCM (10)	-	K ₂ CO ₃ (3.3)	16
III	1.2	Pd(OAc) ₂ (12)	Xantphos (8)	Et ₃ N (5)	0
IV	1.2	Pd ₂ (dba) ₃ ×CHCl ₃ (2)	SPhos (8)	K ₂ CO ₃ (3.3)	20
V	2	Pd ₂ (dba) ₃ ×CHCl ₃ (3)	SPhos (12)	K ₃ PO ₄ (3.3)	25
VI	2	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	Cs ₂ CO ₃ (3.3)	28
VII	2	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	-	Cs ₂ CO ₃ (5.5)	61

Abbildung 65: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Darstellung des Isoxazolyindols **58**.

Mit dem so erhaltenen SEM-geschützten Isoxazolyindol **58** wurde anschließend die reduktive Ringtransformation zum β -Carbolin untersucht.

Die reduktive Ringöffnung von Isoxazolen zu primären Z-Enaminoketonen wurde in unserem Arbeitskreis bereits von Tremmel^[87] durchgeführt. Dies gelang ihm durch katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle, allerdings musste die Hydrierung in ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung durchgeführt werden, um annehmbare Ausbeuten zu erreichen. Nach dieser Vorschrift wurde Verbindung **58** mit Palladium auf Aktivkohle in ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung hydriert. Mittels DC-Kontrolle konnten jedoch diverse neue Spots detektiert werden. In einem weiteren Versuch wurde deswegen auf die Base verzichtet, was zum anvisierten Z-Enaminoketon **61** in einer Ausbeute von 79 % führte (Abbildung 66). Die Z-Konfiguration des gebildeten Enaminoketons, welche durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert ist, verhindert offensichtlich die direkte spontane Cyclisierung zum 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolin.

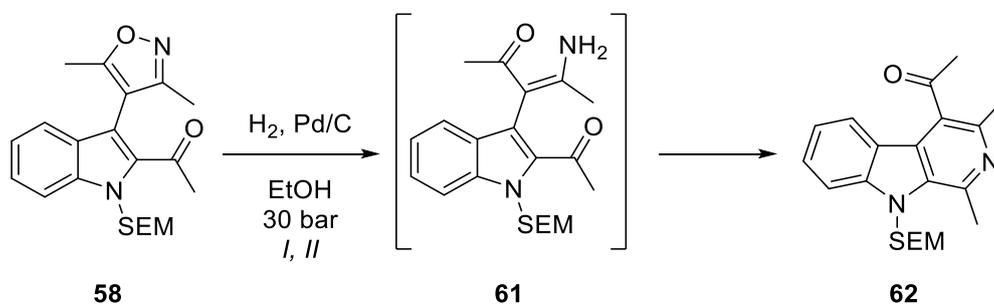
3. SYNTHESSEN



Exp.	Base (Äq.)	T [°C]	Druck [bar]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
I	KOH (12)	40	20	2	0
II	-	RT	30	19	79

Abbildung 66: Reduktive Ringöffnung des Isoxazols zum primären Z-Enaminoketon **61**.

In einem weiteren Experiment wurde die katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle in Gegenwart von Ammoniumacetat durchgeführt, in der Hoffnung, dass durch nukleophile Addition/Eliminierung von Ammoniak an die vinyloge Carbonylverbindung ein *E*-Enaminoketon *in situ* gebildet wird, welches dann mit der Acetylgruppe an C-2 des Indols eine Cyclokondensation zum 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolin **62** eingehen kann. Allerdings fand unter diesen Bedingungen keine direkte Cyclisierung zum gewünschten β -Carbolin **62** statt. Mittels DC-Kontrolle konnte wiederum das Z-Enaminoketon **61** detektiert werden. Der Ringschluss zum 1,3,4,-trisubstituierten β -Carbolin **62** erfolgte ohne weitere Aufarbeitung der Reaktionslösung durch Zusatz von Eisessig und Erhitzen bei 60 °C. Die Ausbeute über zwei Schritte betrug 87 % (Abbildung 67, Experiment I). Ein weiterer Versuch zeigte, dass die katalytische Hydrierung in Gegenwart von Cäsiumcarbonat, ohne Zusatz von Ammoniumacetat und Eisessig, direkt zum anvisierten 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolin **62** in einer Ausbeute von 81 % führt (Abbildung 67, Experiment II).



3. SYNTHESSEN

Exp.	Base (Äq.)	T	Zeit [h]	Zusatz	T	Zeit [h]	Ausbeute [%] (über zwei Schritte)
I	NH ₄ OAc (13)	RT	6.5	Eisessig	60 °C	2	87
II	Cs ₂ CO ₃ (3)	35 °C	19	-	-	-	81

Abbildung 67: Reduktive Ringöffnung und nachfolgender Ringschluss durch Erhitzen bei 60 °C in essigsaurer Lösung (Exp. I) und reduktive Ringöffnung mit direkter Cyclisierung (Exp. II) zu **62**.

Im nächsten Syntheseschritt erfolgte die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran unter Rückfluss-Bedingungen^[88]. Die Zielverbindung **63** wurde in einer Ausbeute von 55 % isoliert (Abbildung 68).

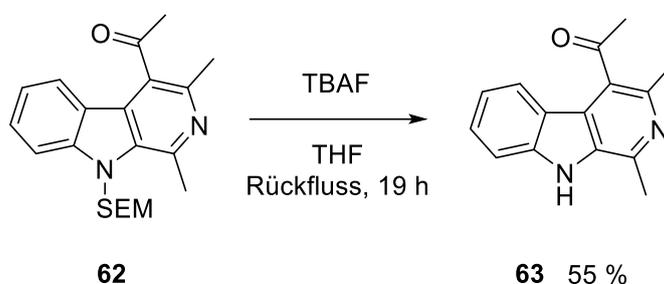


Abbildung 68: Entschützung von **62** zur Zielverbindung **63**.

Durch die neu entwickelte Syntheseroute konnte das 1,3,4-trisubstituierte β -Carbolin **63** dargestellt werden und somit grundsätzlich das vorgegebene Ziel erreicht werden. Ausgehend von dem SEM-geschützten 2-Acetyl-3-bromindol **55** war es gelungen an C-3 des Indols mittels Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung einen Isoxazol-Substituenten einzuführen. Durch reduktive Ringöffnung des Isoxazols und spontane nachfolgende Cyclisierung wurde zunächst das SEM-geschützte β -Carbolin **62** erhalten. Die Entschützung mit Tributylammoniumfluorid lieferte das anvisierte β -Carbolin **63**.

Ausgehend von Indol-2-carbonsäuren umfasste die Syntheseroute allerdings sieben Syntheseschritte: die Synthese des Weinreb-Amids, die Umsetzung des Weinreb-Amids zum 2-Acylindol, anschließende Bromierung an C-3 des Indols, SEM-Schützung des Indol-Stickstoffs, Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung, reduktive Ringtransformation, sowie die Entschützung des Indol-Stickstoffs. Um die Synthesefolge zu verkürzen wurde doch noch einmal die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung des ungeschützten 3-Bromindol-2-Weinreb-Amids (**25a**) bzw. 2-Acetyl-3-bromindols (**24a**) mit dem Isoxazolboronat **60** unter den optimierten

3. SYNTHESSEN

Bedingungen (siehe Abbildung 65, Experiment VII) versucht. Tatsächlich konnten die beiden gewünschten Kupplungsprodukte **50** und **51** erhalten werden. Das anvisierte 3-Isoxazolyindol **50** mit einem Weinreb-Amid an C-2 konnte in einer Ausbeute von 33 % und das 2-Acyl-Analogon **51** in einer Ausbeute von 55 % (vgl. 61 % beim SEM-geschützten Analogon **58**) isoliert werden (Abbildung 69). Somit bestand die Option auf die Schutzgruppe am Indol-Stickstoff zu verzichten und so die Syntheseroute um zwei Schritte zu verkürzen. Die Umsetzung des 2-Acylindols verlief deutlich besser als die des Weinreb-Amids, weswegen die nachfolgenden Suzuki-Miyaura-Reaktionen ausgehend von den 2-Acylindolen durchgeführt wurden. Im Folgenden wurde daher ausgehend von den 2-Acyl-3-bromindolen **24b-h** die Suzuki-Miyaura-Kupplung mit 3,4-Dimethylisoxazolboronsäurepinacolester (**60**) durchgeführt, um die Isoxazolyindole **64a-g** darzustellen. Die Kupplungsprodukte **64a-g** konnten dabei in 50–69 % Ausbeute erhalten werden (Abbildung 69).

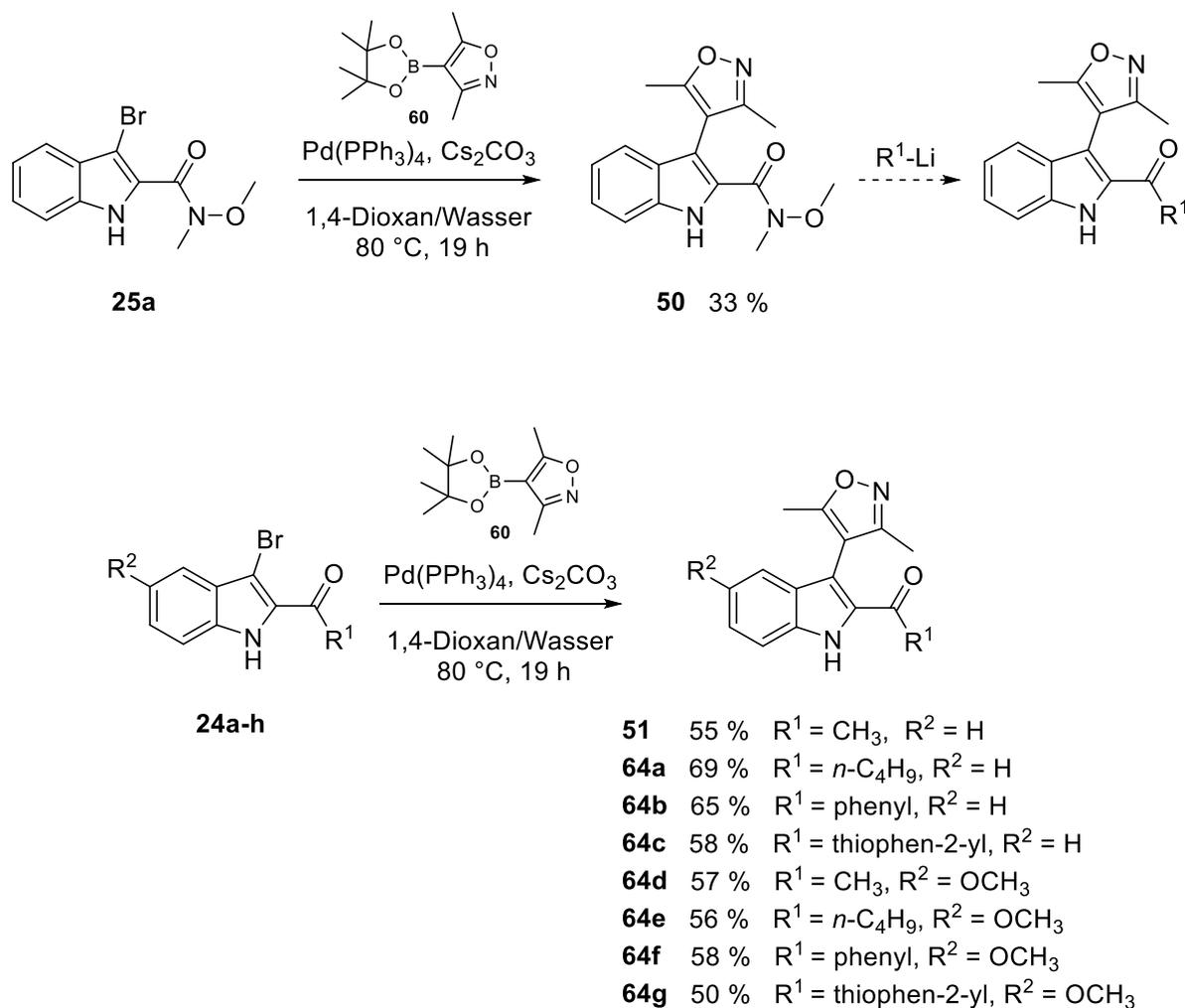


Abbildung 69: Darstellung der Isoxazolyindole **50**, **51** und **64a-g** mittels Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung unter optimierten Kupplungsbedingungen.

Analog zu der oben beschriebenen reduktiven Ringöffnung des Isoxazols sollte diese auch mit den N-ungeschützten Isoxazolyndolen **51** und **64a–g** durchgeführt werden. Überraschenderweise konnte, im Gegensatz zum SEM-geschützten Isoxazolyndol **58**, bei der katalytischen Hydrierung von **51** mit Palladium auf Aktivkohle keine Umsetzung beobachtet werden (Abbildung 70). Ein weiteres Experiment erfolgte daher unter Zusatz des Katalysators und Cäsiumcarbonat (vgl. Abbildung 67, Experiment II). Ebenfalls fand die reduktive Ringöffnung zum primären Z-Enaminoketon und die direkte spontane Cyclisierung zum 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolin **63** statt. Die Ringtransformation ausgehend von den Isoxazolyndolen **64a–g** wurde ebenfalls mit Palladium auf Aktivkohle und Cäsiumcarbonat zu den entsprechenden 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen **66a–g** durchgeführt. Die Ausbeuten über zwei Schritte lagen bei 47–93 %, wobei die Alkyl-Substituenten tendenziell eine bessere Umsetzung als die Aryl-Substituenten an der späteren C-1 Position zeigten. Diese neu entwickelte Syntheseroute toleriert ebenfalls den Methoxy-Substituenten an der späteren C-7 Position (Abbildung 70).

3. SYNTHESSEN

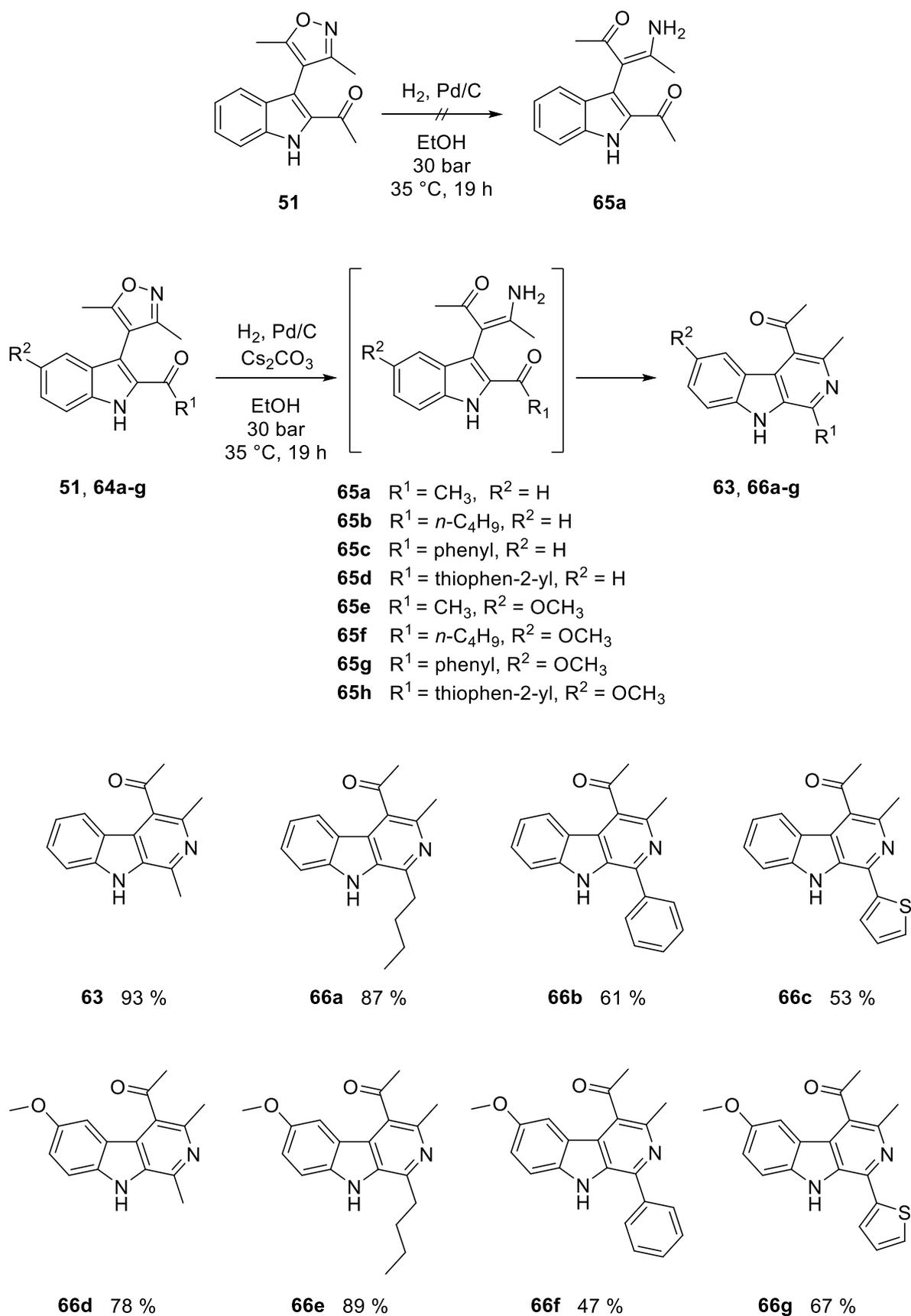


Abbildung 70: Versuch zur Darstellung von **65a** durch reduktive Ringöffnung, Synthese der 1,3,4-trisubstituierten β -Carboline **63**, **66a-g** durch reduktive Ringtransformation.

3. SYNTHESSEN

Mit der neu entwickelten Methode sollten aber nicht nur die Substituenten an der späteren C-1 Position variiert werden, sondern auch andere Substituenten an den späteren Position C-3 und C-4 eingeführt werden. Da bei der Cyclisierung keine Ammoniakquelle notwendig ist, also offensichtlich der Ringstickstoff des Isoxazols zum N-2 des β -Carbolins wird, sollte die Synthese bei Verwendung unsymmetrischer Isoxazol-Bausteine ebenfalls vorhersagbare Substitutionsmuster, das heißt die Acylgruppe an C-4 des β -Carbolins liefern.

Neben dem oben verwendeten 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester (**60**) sind aber nur der Isoxazol-4-boronsäurepinacolester bzw. die entsprechenden Boronsäure und die 5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-boronsäure käuflich erwerblich. Da die 5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-boronsäure sehr teuer ist (1009 €/mmol; Stand 08.2018 Sigma-Aldrich) sollten Isoxazol-4-boronsäuren oder deren Ester selbst dargestellt werden. Die Synthese von Isoxazol-4-boronsäuren bzw. -pinacolestern kann durch Umsetzung eines Alkynylboronats mit einem *in situ* generierten Nitriloxid in einer [3+2] Cycloaddition, durch Miyaura- oder Masuda-Borylierung eines 4-Bromisoxazols oder ausgehend von 4-Bromisoxazolen durch einen Brom-Lithium-Austausch und anschließender Umsetzung mit einem Borsäuretriester erfolgen. Tu *et al.*^[89] berichten von einer neuen alternativen Methode borylierte Isoxazole darzustellen. Diese Methode verläuft über eine Gold-katalysierte Oxyborierung von Oximen und toleriert diverse funktionelle Gruppen.

Zunächst wurde versucht den 3-Phenyl-5-propyl-isoxazol-4-boronsäurepinacolester (**68**) über eine [3+2] Cycloaddition darzustellen. Moore *et al.*^[90] beschrieben die Umsetzung von Nitriloxiden mit Alkynylboronaten zu 3,5-disubstituierten Isoxazol-4-boronsäurepinacolestern. Zunächst wurde (*E*)-Benzaldoxim (**67**) mit *N*-Chlorsuccinimid in Gegenwart von Pyridin bei Raumtemperatur chloriert. Anschließend erfolgte die Zugabe des Alkynylboronats und von Triethylamin. Mittels DC-Kontrolle konnten mehrere Spots detektiert werden, die säulenchromatographische Aufreinigung lieferte allerdings nur ein Produktgemisch (Abbildung 71). Die NMR-Spektroskopie gab zwar Hinweise auf den Isoxazol-4-boronsäurepinacolester (**68**), jedoch konnte dies nicht eindeutig bestätigt werden. Da auch eine weitere Aufreinigung nicht zielführend war, wurde die [3+2] Cycloaddition zur Herstellung von Isoxazol-4-boronsäurepinacolestern nicht weiter verfolgt.

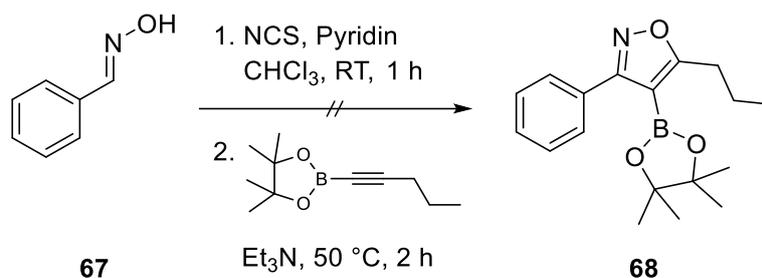


Abbildung 71: Versuch zur Darstellung von **68** über eine [3+2] Cycloaddition.

Stattdessen wurde als nächstes die Herstellung des Isoxazol-4-boronsäurepinacolesters **71** mittels einer Palladium-katalysierten Borylierung (siehe Kapitel 3.3.2.1) versucht.

Dafür wurde zuerst das 3-Methyl-5-phenylisoxazol (**69**) an C-4 bromiert. Die Bromierung wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Day *et al.*^[91] mit *N*-Bromsuccinimid in Eisessig bei 100 °C durchgeführt. Das gewünschte literaturbekannte 4-Brom-3-methyl-5-phenylisoxazol (**70**)^[91] wurde in einer Ausbeute von 93 % erhalten (Abbildung 72).

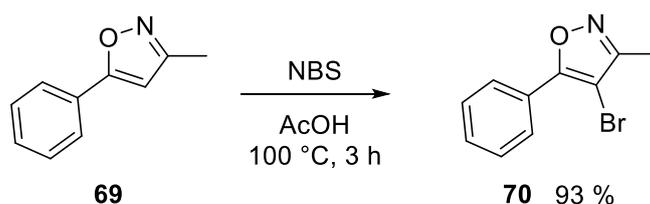
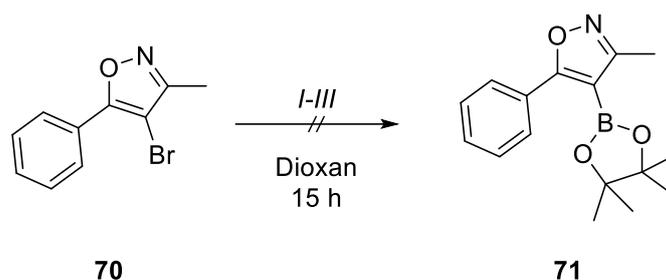


Abbildung 72: Bromierung des Isoxazols **69** an C-4.

Zunächst wurde die Masuda-Borylierung in Anlehnung an die oben beschriebene Vorschrift von Merkul *et al.*^[76] durchgeführt. Die Umsetzung erfolgte mit Pinacolboran unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Triethylamin bei 80 °C. Allerdings konnte keine nennenswerte Umsetzung beobachtet und hauptsächlich Edukt zurückgewonnen werden, weswegen ein weiterer Versuch mit 10 mol% statt 3 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 2.2 Äquivalenten statt 1.5 Äquivalenten Pinacolboran durchgeführt wurde (Abbildung 73, Experiment I, II). Chesworth *et al.*^[92] beschrieben die Synthese eines 3,5-Dialkyl-4-boronsäurepinacolesters mittels Miyaura-Borylierung mit Bis(pinacolato)dibor in Gegenwart von [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium(II)dichlorid und Kaliumacetat in Dioxan bei 105 °C. In Anlehnung an diese Vorschrift wurde die Umsetzung des 4-Bromisoxazols **70** mit Bis(pinacolato)dibor versucht. Jedoch konnte auch hier nach 15 h keine nennenswerte Umsetzung beobachtet werden (Abbildung 73, Experiment III).



Exp.	Bor- Verbindung [Äq.]	Katalysator [mol%]	Base [Äq.]	T [°C]
I	Pinacolboran (1.5)	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	Et ₃ N (3)	80
II	Pinacolboran (1.5)	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	Et ₃ N (3)	80
III	Bis(pinacolacto)- dibor (1.2)	PdCl ₂ dppf (5)	KOAc (3)	90

Abbildung 73: Versuche zur Masuda-Borylierung (I, II) bzw. Miyaura-Borylierung (III).

Die Darstellung der Isoxazol-4-boronsäurepinacolester mittels Palladium-katalysierte Borylierung wurde nach diesen misslungenen Versuchen nicht weiter verfolgt, da die parallel durchgeführte Variante mittels Brom-Lithium-Austausch und nachfolgender Umsetzung mit einem Borsäuretriester vielversprechende Ergebnisse zeigte.

Dadiboyena und Nefzi^[86] beschrieben die Darstellung von 3,5-disubstituierten Isoxazol-4-boronsäuren ausgehend von den entsprechenden Brom-Verbindungen. Zunächst erfolgte ein Brom-Lithium-Austausch mit *n*-Butyllithium bei -78 °C , durch nachfolgende Zugabe von Triisopropylborat fand die Umsetzung zur 3,5-disubstituierten Isoxazol-4-boronsäure statt. In Anlehnung an diese Methode wurde das 4-Bromisoxazol **70** mit *n*-Butyllithium bei -78 °C versetzt, nach einer Stunde erfolgte die Zugabe von Triisopropylborat (Abbildung 74 oben). Die DC-Kontrolle zeigte eine fast vollständige Umsetzung des 4-Bromisoxazols **70** zu einem deutlich polareren Spot und einem Spot, der dem debromierten Edukt entsprach. Die säulenchromatographischen Aufreinigung lieferte jedoch nur das 4-unsubstituierte 3-Methyl-5-phenylisoxazol, der polare Spot konnte jedoch nicht isoliert werden. Aus diesem Grund wurde ein weiteres Experiment durchgeführt. Die Boronsäure **72** wurde nach derselben Methode *in situ* hergestellt und direkt die Suzuki-Miyaura-Reaktion mit 2-Acetyl-3-brom-5-methoxyindol (**24e**) nach den optimierten Bedingungen (siehe Abbildung 65 Experiment VII)

3. SYNTHESSEN

durchgeführt (Abbildung 74 unten). Allerdings konnte keine nennenswerte Umsetzung zum Isoxazolylindol **54** beobachtet werden.

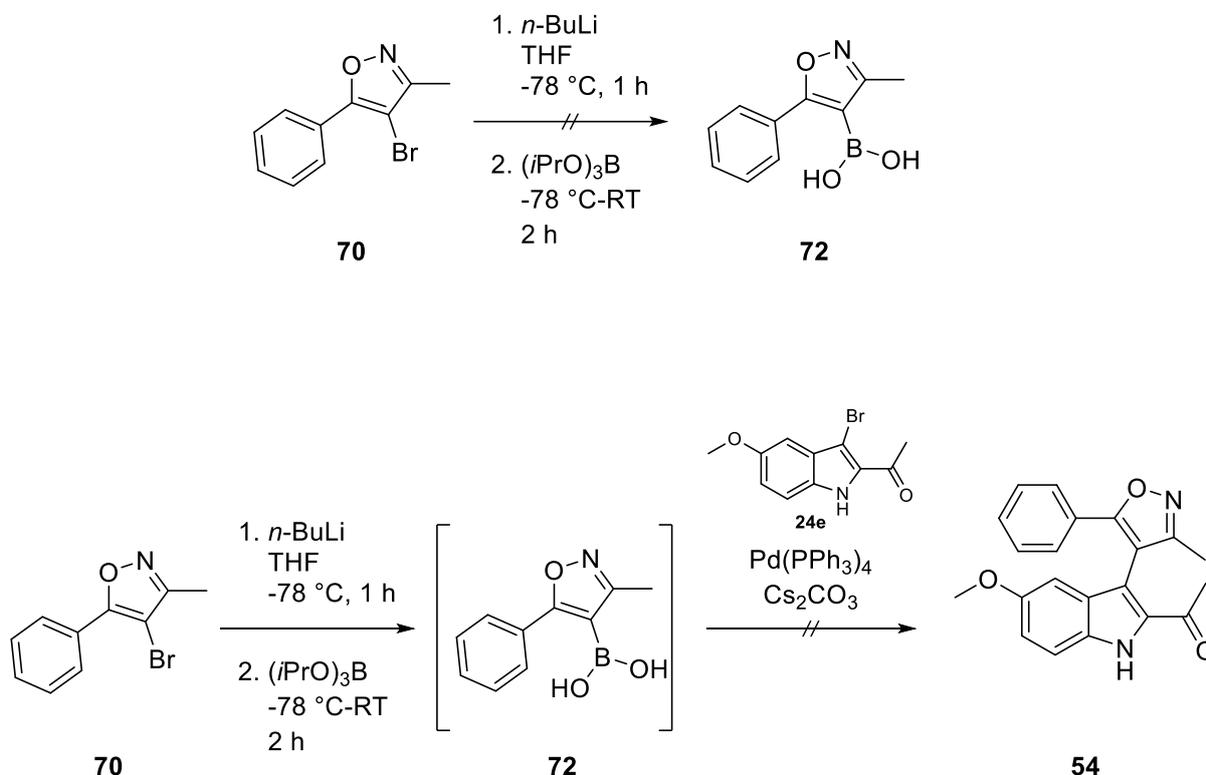


Abbildung 74: Versuch zur Synthese der Isoxazol-4-boronsäure **72** (oben) und Versuch zur Darstellung von **54** im Eintopf-Verfahren (unten).

Da die Darstellung der Boronsäure **72** nicht erfolgreich war, wurde auf analoge Weise versucht den entsprechenden Boronsäurepinacolester **71** darzustellen. Im ersten Schritt erfolgte wiederum der Brom-Lithium-Austausch bei -78 °C mit *n*-Butyllithium. Durch anschließende Umsetzung mit Isopropoxy-pinacolboran^[93] bildete sich der entsprechende Isoxazol-4-boronsäurepinacolester **71**, welcher in einer Ausbeute von 74 % isoliert werden konnte (Abbildung 75).

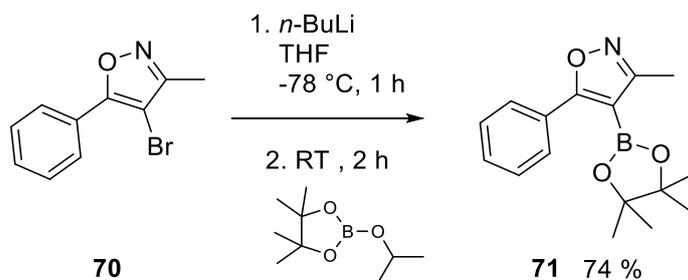


Abbildung 75: Darstellung des Isoxazol-4-boronsäurepinacolesters **71**.

Nachdem mit dieser Methode der 3,5-disubstituierte Isoxazol-4-boronsäurepinacolester **71** synthetisiert werden konnte, sollten weitere Isoxazol-4-boronsäurepinacolester dargestellt werden. Dafür wurden zunächst 3,5-disubstituierte Isoxazole aus verschiedenen Oximen und Alkinen in Anlehnung an eine Methode von Larsen und Torsell^[94] in einer [3+2] Cycloaddition synthetisiert. Die jeweiligen Isoxazole **74a–e** konnten in moderaten bis guten Ausbeuten (31–88 %) erhalten werden (Abbildung 76).

3. SYNTHESSEN

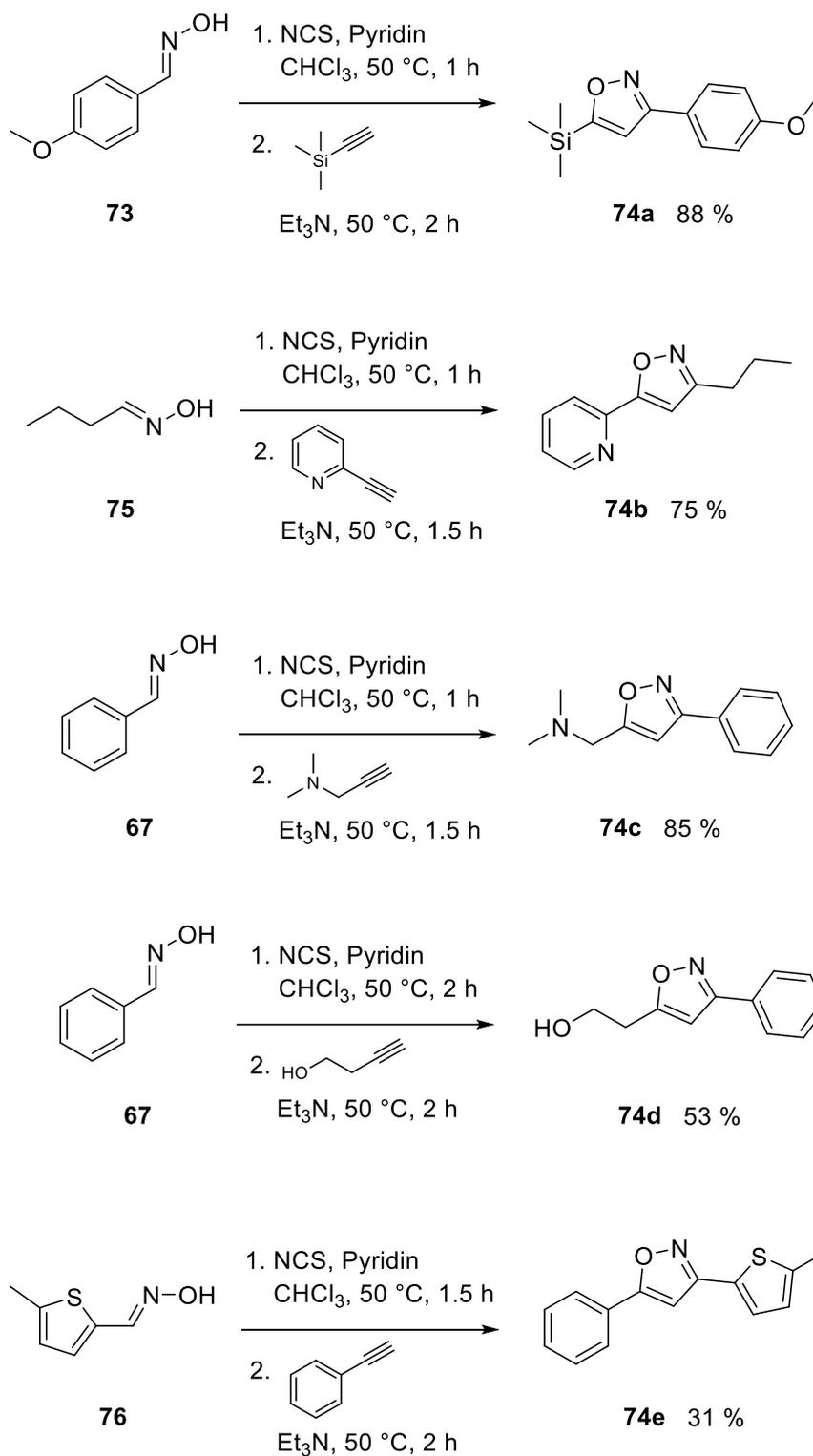


Abbildung 76: Darstellung verschiedener 3,5-disubstituierter Isoxazole mittels [3+2] Cycloadditionen.

Im nächsten Schritt sollten die 3,5-disubstituierten Isoxazole **74a–e** jeweils an der C-4 Position bromiert werden. Die Bromierung wurde mit *N*-Bromsuccinimid in Eisessig bei 80 °C durchgeführt, Verbindung **74c** wurde in Dimethylformamid umgesetzt^[91]. Die Bromierung an

3. SYNTHESSEN

C-4 des Isoxazol war für die Verbindungen **77a**, **77b** und **77d** in moderaten Ausbeuten erfolgreich (Abbildung 77). Dagegen konnten die beiden Isoxazole **77c** und **77e** nicht mit *N*-Bromsuccinimid an C-4 bromiert werden. Bei der Umsetzung von Verbindung **74c** mit *N*-Bromsuccinimid konnte zwar ein neuer Spot mittels DC-Kontrolle beobachtet werden, jedoch lieferte die säulenchromatographische Aufreinigung nicht das anvisierte Bromisoxazol **77c**. Im ^1H NMR-Spektrum war kein Singulett der typischen *N,N*-Dimethylaminogruppe mit einem Integral von 6H sichtbar. Das Isoxazol **74e** wurde offensichtlich an der Methylgruppe am Thiophenring statt an der gewünschten Position C-4 bromiert (Abbildung 77).

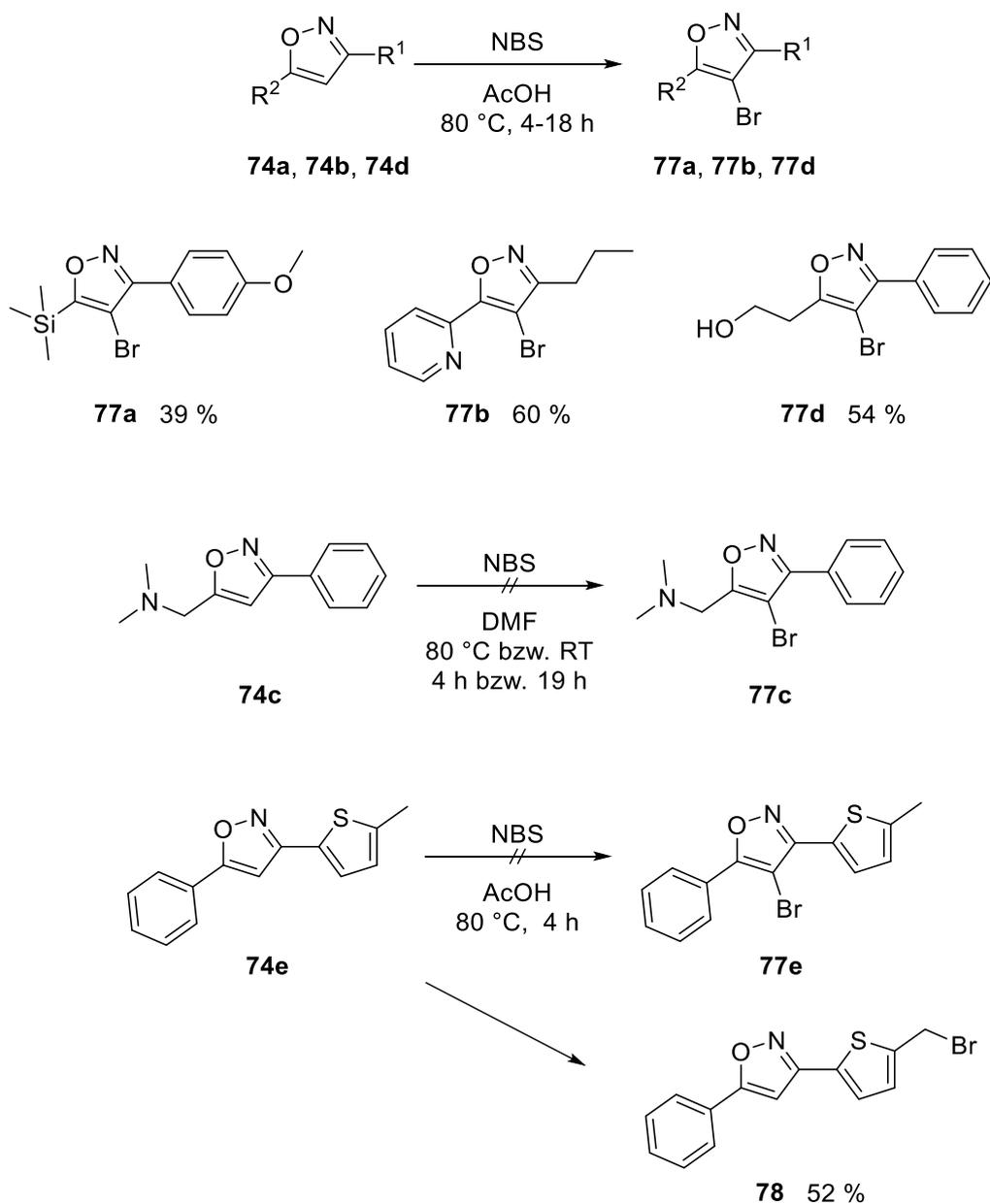


Abbildung 77: Versuche zur Bromierung von 3,5-disubstituierten Isoxazolen mit *N*-Bromsuccinimid.

Die weiteren Umsetzungen der 3,5-disubstituierten 4-Bromisoxazole **77a**, **77b** und **77d** wurden analog zur Synthese des oben beschriebenen Boronsäurepinacolesters **71** durchgeführt. Zuerst erfolgte der Brom-Lithium-Austausch mit *n*-Butyllithium und anschließend die Umsetzung mit Isopropoxy-pinacolboran^[86, 93]. Allerdings konnte nur das 4-Bromisoxazol **77b** erfolgreich zum entsprechenden Boronsäurepinacolester **79a** umgesetzt werden. Der Versuch mit dieser Methode Verbindung **77a** zum Boronsäurepinacolester **79b** umzusetzen war leider nicht zielführend. Mittels DC-Kontrolle konnte zwar ein neuer Spot beobachtet werden, das ¹H NMR-Spektrum zeigte jedoch kein Signal das den Protonen der Trimethylsilylgruppe bzw. den Protonen der vier Methylgruppen des Pinacolborans entsprechen würde. Ebenso nicht zielführend war die versuchte Synthese des Boronsäurepinacolesters **79c**. Als Konkurrenzreaktion ist hier neben dem Brom-Lithium-Austausch eine Säure-Base Reaktion des *n*-Butyllithiums mit der schwach aciden Alkoholfunktion denkbar, weswegen auch 2.4 Äquivalente der Organolithium-Verbindung eingesetzt wurden. Allerdings konnte nur das 4-unsubstituierte Isoxazol **74d** isoliert werden. Möglicherweise erfolgte vor der Deprotonierung der Brom-Lithium-Austausch, infolgedessen kann durch intramolekulare Reaktion des Alkohols mit dem lithiierten Isoxazol das entsprechende 4-H Isoxazol entstehen. In Anlehnung an eine Vorschrift von Hildebrand und Bracher^[17] wurde daher zunächst der Alkohol **77d** mit Natriumhydrid deprotoniert, anschließend erfolgte der Brom-Lithium-Austausch mit einem Äquivalent *n*-Butyllithium und die nachfolgende Umsetzung mit Isopropoxy-pinacolboran. Mittels DC-Kontrolle konnten zwei Hauptspots beobachtet werden. Ein unpolarer Spot als das Edukt und ein polarerer Spot, der dem 4-H Isoxazol entsprechen könnte. Die säulenchromatographische Aufreinigung lieferte jedoch nicht den anvisierte Pinacolester **79c**. Eine vollständige Strukturaufklärung des entstandenen Produkts war mittels ¹H NMR-Spektroskopie nicht möglich (Abbildung 78).

3. SYNTHESSEN

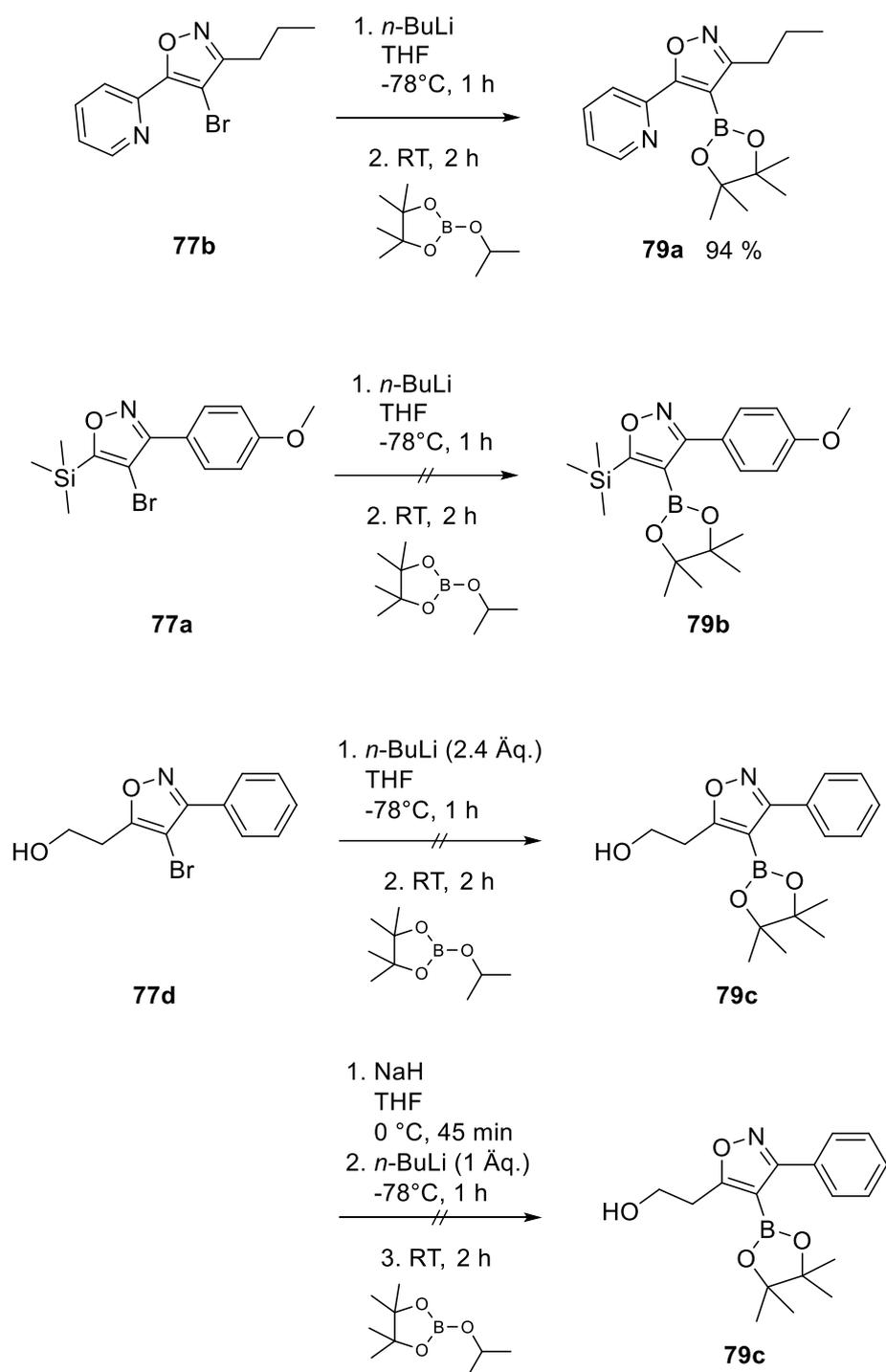


Abbildung 78: Darstellung des Boronsäurepinacolesters **79a** und Versuche zur Synthese der Boronsäurepinacolester **79b** und **79c**.

Da die Umsetzung zum Boronsäurepinacolester **79c** misslungen war, sollte die Alkoholfunktion geschützt werden. Wiederum wurde die SEM-Schutzgruppe ausgewählt, da diese unter den später verwendeten Bedingungen stabil sein sollte, obwohl diese Schutzgruppe eher selten für Alkohole verwendet wird. Sugimoto *et al.*^[95] berichten von der Umsetzung von 2-(2-Bromphenyl)ethanol und 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid unter

3. SYNTHESSEN

Verwendung von Hünig-Base. Die Schützung der Alkoholfunktion wurde in Anlehnung an diese Vorschrift durchgeführt, jedoch wurde statt Hünig-Base das deutlich basischere Lithiumdiisopropylamid verwendet. Das anvisierte Produkt **80** wurde in einer Ausbeute von 61 % erhalten (Abbildung 79).

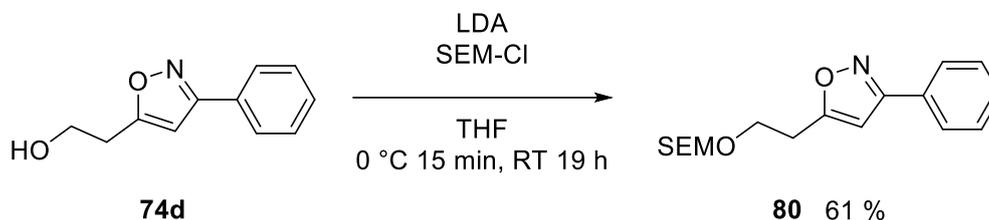


Abbildung 79: Einführung der SEM-Schutzgruppe an der Alkoholfunktion von **74d**.

Dieses Isoxazol **80** sollte nun wie oben bereits beschrieben an C-4 zunächst bromiert und anschließend durch einen Brom-Lithium-Austausch und Reaktion mit Isopropoxy-pinacolboran zum entsprechenden Boronsäurepinacolester **82** umgesetzt werden. Die Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid in Eisessig bei 80 °C war leider nicht zielführend. Die DC-Kontrolle zeigte neben dem Edukt-Spot zwar einen weiteren Spot, jedoch entsprach dieser nicht dem gewünschten Produkt (Abbildung 80 oben). Deswegen wurde die Bromierung in einem weiteren Experiment in *N,N*-Dimethylformamid bei Raumtemperatur durchgeführt. Das gewünschte 4-Bromisoxazol **81** konnte so in einer Ausbeute von 45 % isoliert werden. Um den Boronsäurepinacolester **82** darzustellen wurde das 4-Bromisoxazol **81** zunächst mit *n*-Butyllithium versetzt, anschließende Umsetzung mit Isopropoxy-pinacolboran ergab den gewünschten Boronsäurepinacolester **82** in einer Ausbeute von 42 % (Abbildung 80 unten).

3. SYNTHESSEN

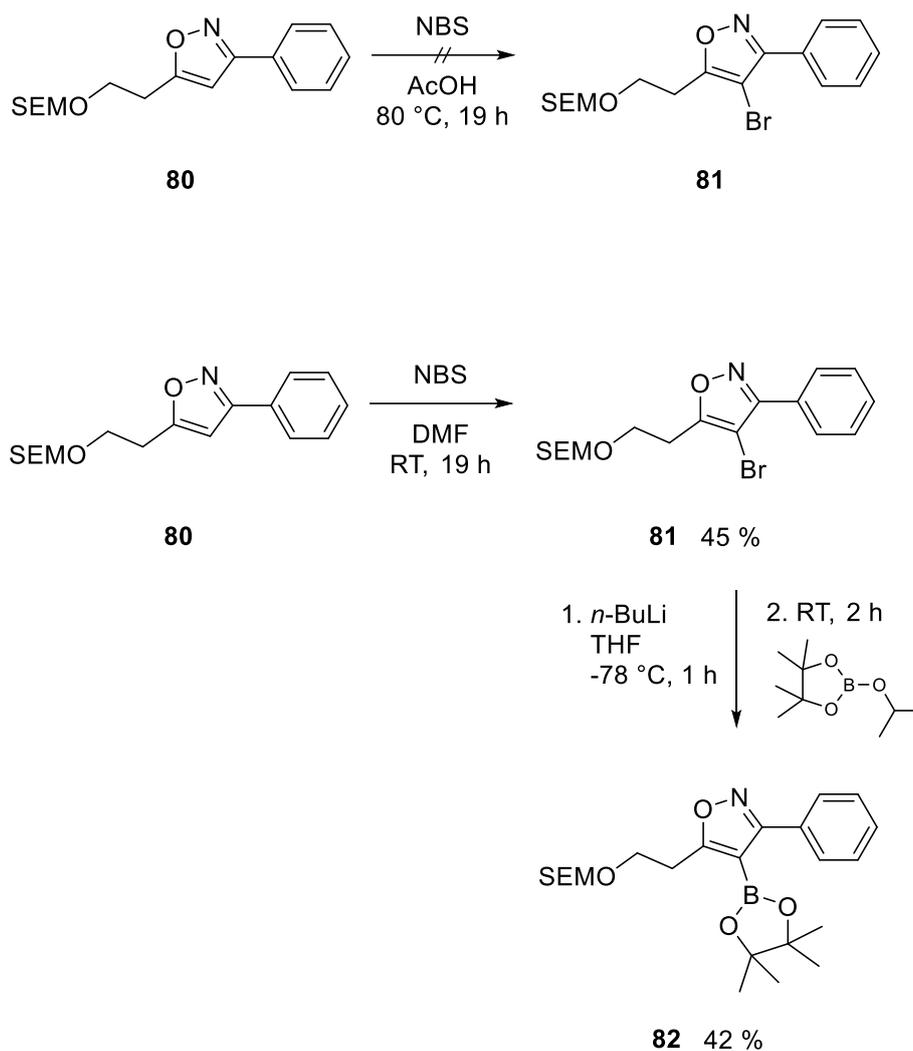


Abbildung 80: Darstellung von 4-Bromisoxazol **81** und Isoxazol-4-boronsäurepinacolester **82**.

Somit konnten mit diversen Variationen der Lithierung/Borylierung die drei Isoxazol-4-boronsäurepinacolester **71**, **79a** und **82** dargestellt werden (Abbildung 81).

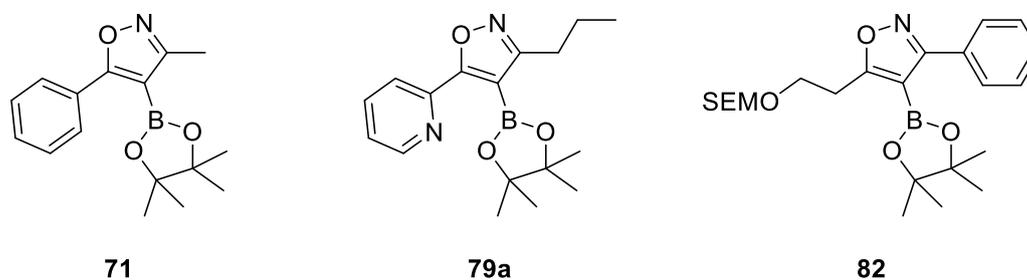


Abbildung 81: Mittels Brom-Lithium-Austausch und Umsetzung mit Isopropoxy-pinacolboran synthetisierte Isoxazol-4-boronsäurepinacolester **71**, **79a** und **82**.

3. SYNTHESSEN

Im Folgenden wurden die beiden Isoxazol-4-boronsäurepinacolester **71** und **79a** mit 2-Acetyl-3-bromindol (**24a**) bzw. 2-Acetyl-3-brom-5-methoxyindol (**24e**) nach der oben beschriebenen Suzuki-Miyaura-Reaktion unter den optimierten Bedingungen (siehe Abbildung 65, Experiment VII) umgesetzt. Die Isoxazolyindole **83**, **54**, **84a** und **84b** konnten in moderaten Ausbeuten (35–61 %) isoliert werden (Abbildung 82). Auf die Verwendung von **82** als Isoxazol-Baustein wurde aus Zeitgründen aufgrund der aufwändigeren Synthese des Boronsäurepinacolesters **82** verzichtet.

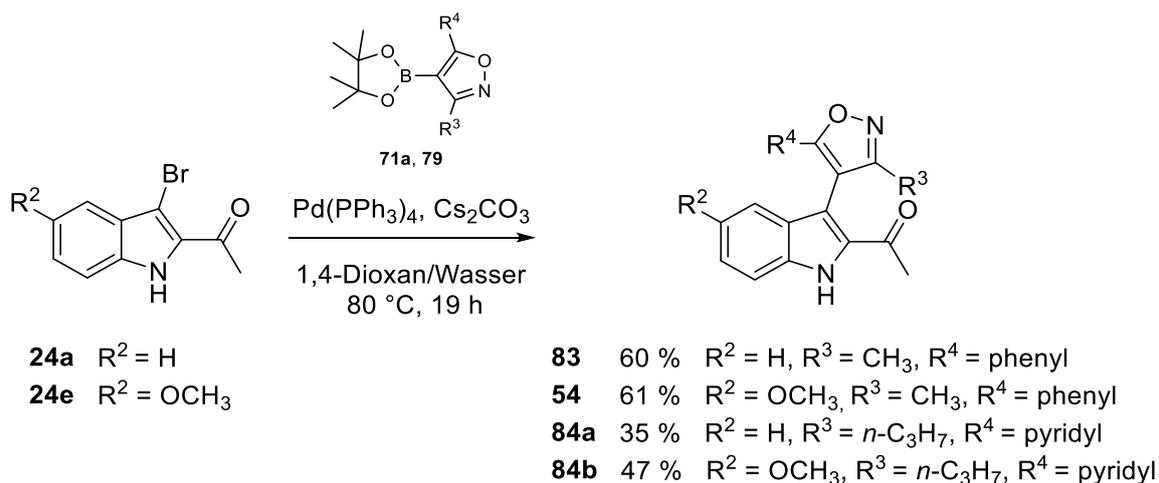


Abbildung 82: Darstellung der Isoxazolyindole **83**, **54**, **84a** und **84b** mittels Suzuki-Miyaura-Kupplung.

Mit den Isoxazolyindolen **83**, **54**, **84a** und **84b** wurde anschließend die reduktive Ringtransformation nach der oben beschriebenen Methode zu den entsprechenden β -Carbolinen durchgeführt. Die Ringtransformation zu den 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen **86a**, **86b** und **88a**, **88b** gelang in guten bis sehr guten Ausbeuten (68–88 %). Allerdings wurden die beiden Pyridylketone überraschenderweise weiter zu den entsprechenden sekundären Alkoholen reduziert (Abbildung 83). Mit den beiden Boronsäurepinacolestern **71** und **79a** als Isoxazol-Bausteine mit verschiedenen Alkyl- und Aryl- bzw. Heteroaryl-Substituenten konnten somit vier weitere 1,3,4-trisubstituierte β -Carboline dargestellt werden.

3. SYNTHESSEN

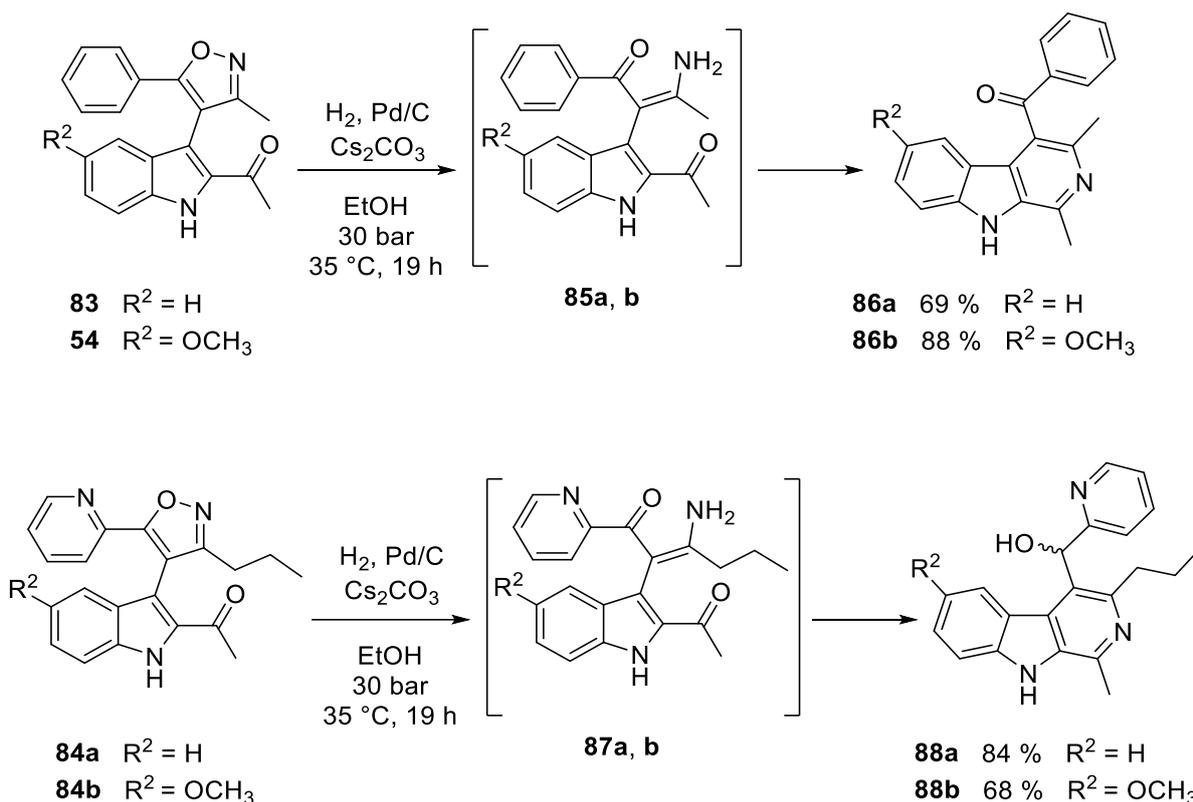


Abbildung 83: Reduktive Ringtransformationen hoch substituierter Isoxazolyndole zu den 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen **86a**, **86b**, **88a** und **88b**.

Hervorzuheben ist, dass hierbei jeweils eindeutig und ausschließlich die gezeigten 4-Acyl-Verbindungen (bzw. der sekundäre Alkohol bei den Pyridyl-Derivaten) erhalten wurden. Dies spricht dafür, dass es nach der reduktiven Ringöffnung der Isoxazole zu den Enaminoketonen nicht zu einer Hydrolyse zu 1,3-Diketonen kommt, welche mit dem freigesetzten Ammoniak dann zu jeweils zwei isomeren 3-substituierten 4-Acyl- β -carbolinen cyclisieren könnten.

Diese neu entwickelte Syntheseroute ermöglicht ausgehend von Indol-2-carbonsäuren die regioselektive Darstellung von 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen in nur fünf Arbeitsschritten. Die Syntheseroute toleriert sowohl die Methoxyfunktion an C-6 des β -Carbolins als auch verschiedene Substituenten an den späteren C-1, C-3 und C-4 Positionen. Die nicht vermeidbare Acylgruppe (bzw. der sekundäre Alkohol bei den Pyridyl-Derivaten) an C-4 des resultierenden β -Carbolins erlaubt es prinzipiell diverse Modifikationen um neue, komplexe Substituenten an dieser Position einzuführen (beispielsweise durch Addition Organometall-Verbindungen, Wolff-Kishner-Reduktion, Wittig-Reaktionen etc.). Ebenfalls ist hier durch die Wahl der gut und mit diversen zusätzlichen Substituenten am Benzenring zugänglichen Indol-2-carbonsäuren als Edukte eine hohe Strukturvielfalt am Benzenring möglich. Des Weiteren ist bei dieser Syntheseroute weder eine Schutzgruppe an der Ketofunktion an C-2 des Indols noch am Indol-Stickstoff erforderlich, was diese Methode deutlich von der 2001 publizierten

Methode von Zhang und Larock^[22] zur Herstellung von am Pyridinring hoch funktionalisierten β -Carbolinen abhebt. Somit können mittels dieser Syntheseroute hoch substituierte β -Carboline sehr elegant synthetisiert werden.

3.3.2.3 Versuch zur Synthese 1-substituierter 4-Hydroxy- β -carboline

Die Darstellung von bisher nur schlecht zugänglichen 1-substituierten 4-Hydroxy- β -carbolen sollte durch eine Variante der neu entwickelten Syntheseroute erfolgen. Hierzu sollte zunächst die Suzuki-Miyaura-Kupplung mit 4-Isoxazolboronsäurepinacolester durchgeführt werden. Durch anschließende reduktive Ringtransformation sollte das 1,4-disubstituierte β -Carbolin erhalten werden. Die dabei resultierende Aldehydfunktion an C-4 des β -Carbolins sollte mittels Baeyer-Villiger-Oxidation zur gewünschten Hydroxyfunktion umgesetzt werden.

Zunächst wurde die Suzuki-Miyaura-Kupplung mit 2-Pentanoyl-3-bromindol **24f** unter den optimierten Bedingungen (siehe Abbildung 65, Experiment VII) durchgeführt. Jedoch konnte keine Umsetzung zum Isoxazolyindol **89** beobachtet und lediglich Edukt zurückgewonnen werden. Eine Wiederholung dieses Versuches war ebenso nicht zielführend. Aus diesem Grund wurde der Versuch mit drei statt zwei Äquivalenten 4-Isoxazolboronsäurepinacolester und 3.3 statt 5.5 Äquivalenten Cäsiumcarbonat durchgeführt. Das anvisierte Isoxazolyindol **89** konnte lediglich in einer Ausbeute von 7 % erhalten werden (Abbildung 84). Da der Isoxazol-4-boronsäurepinacolester (79 €/mmol; Stand 09.2018 Sigma-Aldrich) relativ teuer ist, wurden keine weiteren Optimierungsversuche der Suzuki-Miyaura-Reaktion mit 4-Isoxazolboronsäurepinacolester durchgeführt.

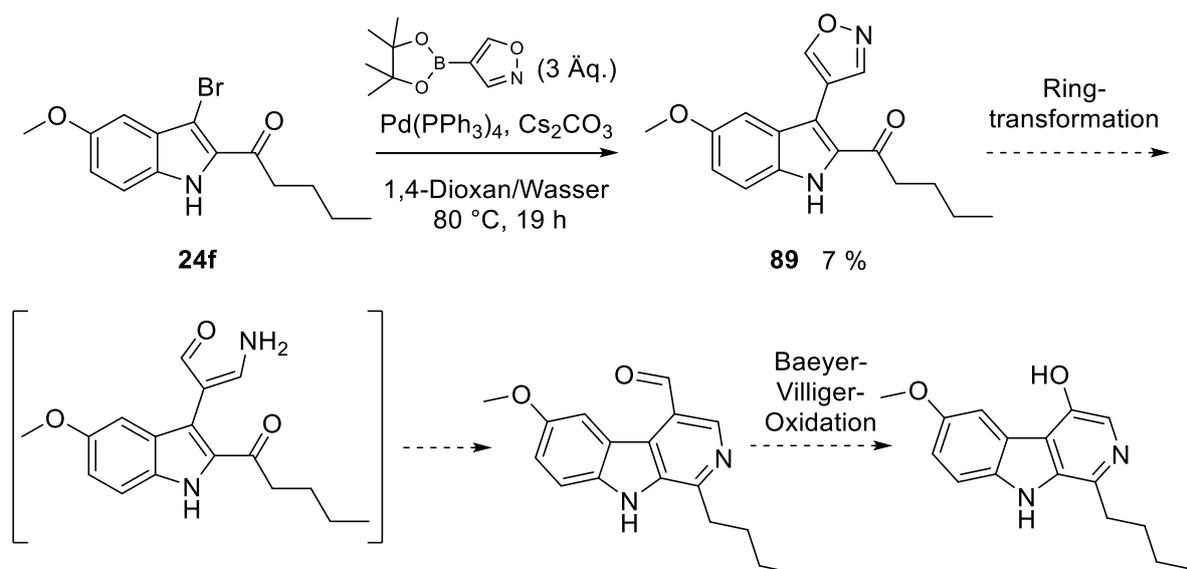


Abbildung 84: Synthese des Isoxazolyndols **89** und geplante weitere Umsetzung zum 1-substituierten 4-Hydroxy- β -carbolin.

Da das Isoxazolyndol **89** mittels Suzuki-Miyaura-Kupplung in einer Ausbeute von lediglich 7 % dargestellt werden konnte, wurde auf die weitere geplante Umsetzung zum 1,4-disubstituierten β -Carbolin und die nachfolgende Baeyer-Villiger-Reaktion zum 1-substituierten 4-Hydroxy- β -carbolin verzichtet.

Für eine Weiterverfolgung dieser Idee müsste zunächst ein effektiver alternativer Zugang zum Isoxazolyndol **89** entwickelt werden, was aus Zeitgründen im Rahmen dieser Doktorarbeit nicht mehr möglich war.

3.4 Exkurs

3.4.1 Synthese des Alkaloids 4-Methyl-2,6-naphthyridin (90)

Die Naphthyridine sind Vertreter einer kleinen Klasse von aromatischen Alkaloiden, welche in verschiedenen Arten von lebenden Organismen, beispielsweise Pflanzen, Schwämmen und Manteltieren vorkommen. Bereits lange bekannt sind die beiden bicyclischen 2,7-Naphthyridine Neozeylanicin^[96], welches aus dem Holz von *Neonauclea zeylanica* und 3-Acetyl-2,7-naphthyridin^[97], welches aus der Wurzel und dem Rhizom des Baldrians (*Valeriana officinalis*) isoliert wurde. Unter anderem ist das 2,7-Naphthyridin-Grundgerüst auch Teil des Azaoxaporphins Sampangin^[98], welches aus der Rinde des tropischen Ylang-Ylang-Baum (*Cananga odorata*) isoliert wurde. Ebenfalls ist das 2,7-Naphthyridin-Grundgerüst auch

3. SYNTHESSEN

in zahlreichen marinen Pyridoacridinen, beispielsweise im pentacyclischen Ascididemin^[99] aus dem Manteltier *Didemnum sp.*, wiederzufinden. Das bisher einzige bekannte bicyclische 2,6-Naphthyridin Alkaloid ist das 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**)^[100], welches aus der Pflanze *Antirrhinum majus* (Großes Löwenmaul, Gartenlöwenmaul) isoliert wurde (Abbildung 85).

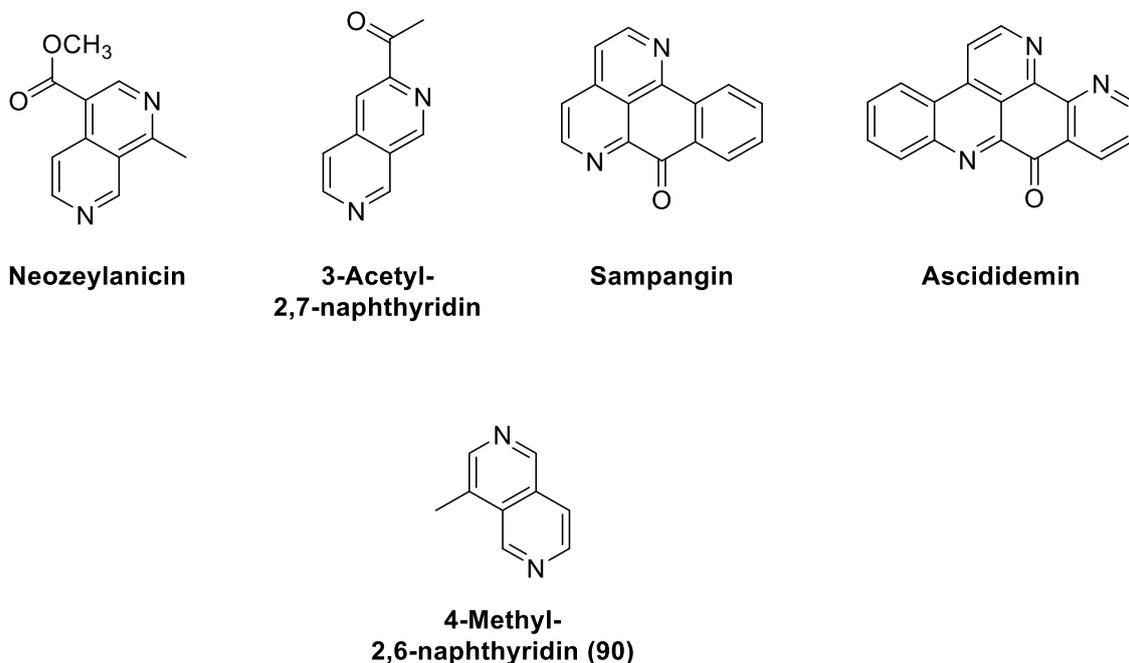


Abbildung 85: Strukturen der 2,7-Naphthyridine-Alkaloide Neozeylanicin und 3-Acetyl-2,7-naphthyridin, der anellierten 2,7-Naphthyridin-Analoga Sampangin und Ascididemin, sowie des hier bearbeiteten Alkaloids 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**).

Bisher sind nur wenige Syntheserouten zum 2,6-Naphthyridin-Grundgerüst veröffentlicht. Erst 1965 wurde die erste Synthese von 2,6-Naphthyridinen von Giacomello *et al.*^[101] beschrieben. Die meisten bisher publizierten Syntheserouten basieren auf Cyclokondensationsreaktionen von Pyridinen mit Cyano-, Carboxy- und Carbonsäureamid-Substituenten, was zuerst zu hoch oxidierten Intermediaten wie 2,6-Naphthyridonen und -dionen führt^[101-102]. Weitere Syntheseschritte wie Halogenierung/reduktive Dehalogenierung sind somit notwendig um zu 2,6-Naphthyridinen zu gelangen. Im Gegensatz zu diesen 1,5-Dinitril- bzw. 1,5-Dicarboxylat-Verbindungen sollten 1,5-Dialdehyd-Verbindungen direkt zu Pyridinringen cyclisieren.

Eine Totalsynthese von 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) wurde 1974 von Taurins und Li^[103] veröffentlicht. Ausgehend von 4-Cyano-3-pyridylacetonitril (**A**) verläuft diese Syntheseroute über fünf Syntheseschritte, wobei der Synthesebaustein **A** selbst erst in mehreren Syntheseschritten aus kommerziell erwerblichen Edukten dargestellt werden muss. Im ersten Schritt wird das 4-Cyano-3-pyridylacetonitril (**A**) an der CH-aciden Methylengruppe monomethyliert. Die nachfolgende Behandlung mit Bromwasserstoff liefert die Brom-Verbindung **C**, welche über ein Diazoniumsalz in einer Sandmeyer-Reaktion zur Dibrom-

3. SYNTHESSEN

Verbindung **D** und dann zur Dihydrazino-Verbindung **E** umgesetzt wird. Die Kupfer(II)-vermittelte Entfernung der beiden Hydrazino-Funktionen liefert den Naturstoff 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) (Abbildung 86).

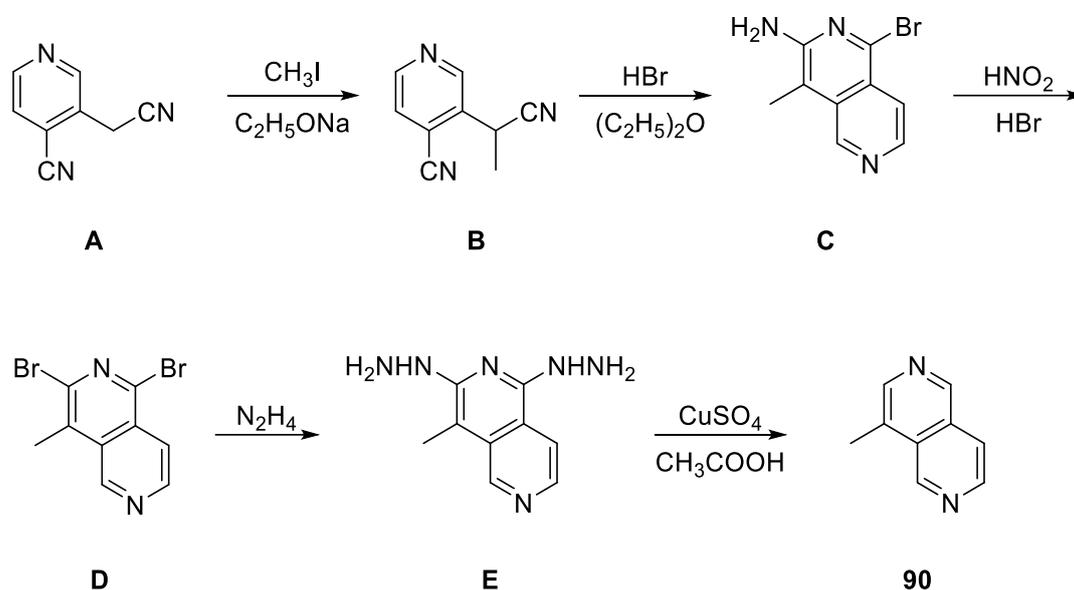


Abbildung 86: Synthese von 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) nach Taurins und Li^[103].

Die neue Syntheseroute zum 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) sollte ausgehend von einem Pyridin-Baustein erfolgen, welcher eine Formylfunktion an C-4, eine maskierte Acetaldehyd-Einheit an C-3 und den Methyl-Substituenten an der späteren C-4 Position trägt. Als zentraler Baustein wurde Verbindung **91** ausgewählt. Durch nachfolgende Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung sollte ein Acetaldehyd-Äquivalent eingeführt werden. Als geeignete Bausteine dafür erschienen die Trimethylsilylacetylengruppe^[104] oder die 2-Ethoxyvinylgruppe^[59]. Beide Substituenten sollten anschließend durch Behandeln mit einer Ammoniakquelle den anvisierten Pyridinring aufbauen (Abbildung 87).

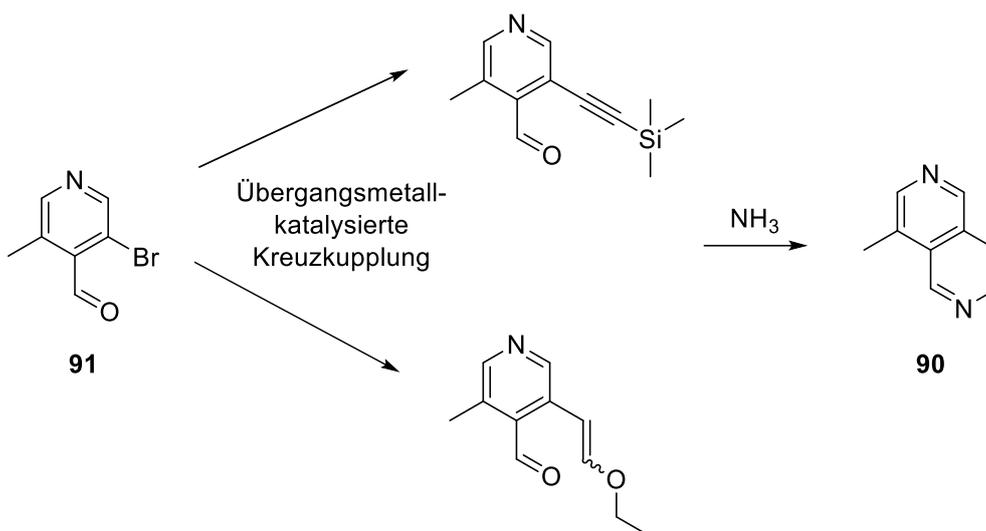


Abbildung 87: Geplante Syntheseroute zu 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) ausgehend von dem zentralen Baustein **91**.

Die Synthese des zentralen Bausteins **91**^[105] wurde bereits in der Literatur ausgehend von 3-Brom-4,5-dimethylpyridin (**93**), welches wiederum durch Bromierung des kommerziell erwerblichen 3,4-Lutidins (3,4-Dimethylpyridin) (**92**) dargestellt werden kann, beschrieben. Zunächst wurde also das literaturbekannte 3-Brom-4,5-dimethylpyridin (**93**)^[105] nach der Methode von Jones und Escudero-Hernandez durch Bromierung des 3,4-Lutidins (**92**) mit Brom in Oleum (rauchende Schwefelsäure) bei 155 °C dargestellt. Das gewünschte 3-Brom-4,5-dimethylpyridin (**93**) wurde in einer Ausbeute von 46 % erhalten (Abbildung 89). Die nachfolgende regioselektive Oxidation zum Aldehyd **91** wurde jedoch nicht analog zu Jones und Escudero-Hernandez durchgeführt. Statt der Oxidation mit dem stark toxischen Selendioxid bei hohen Temperaturen von 160 °C wurde eine mildere Variante nach Vismara *et al.*^[106] mit Trifluoressigsäure, Iod, *tert*-Butyliodid, sowie katalytische Mengen Eisen(II)chlorid in Dimethylsulfoxid bei 90 °C bevorzugt. Der von den Autoren postulierte Reaktionsmechanismus basiert auf der Protonierung des Pyridin-Stickstoffs des Chinolins, welches sich mit dem Dienamin im Gleichgewicht befindet. Dieses Dienamin bildet mit Dimethylsulfoxid, Iod, *tert*-Butyliodid und Eisen(II)chlorid *in situ* ein Oxyalkylsulfoniumiodid, wobei unter Eliminierung von Dimethylsulfid und Iodwasserstoff der Aldehyd gebildet wird (Abbildung 88).

3. SYNTHESSEN

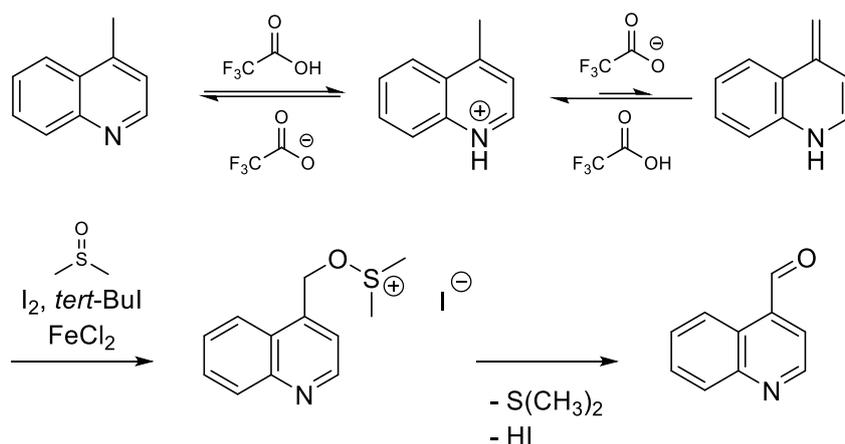
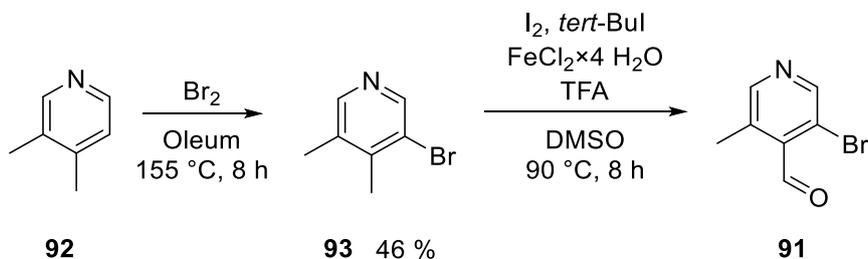


Abbildung 88: Postulierter Reaktionsmechanismus zur Darstellung des Aldehyds nach Vismara *et al.*^[106].

Nach der oben beschriebenen Methode wurde das 3-Brom-4,5-dimethylpyridin (**93**) mit Trifluoressigsäure (1.2 Äq.), Iod (1 Äq.), *tert*-Butyliodid (0.2 Äq.), und katalytische Mengen Eisen(II)chlorid (0.06 Äq.) in Dimethylsulfoxid bei 90 °C umgesetzt. Der anvisierte Aldehyd **91** konnte in einer Ausbeute von 21 % isoliert werden. Um die Ausbeute zu verbessern wurde ein weiterer Versuch mit der dreifachen Menge an Trifluoressigsäure (3.6 Äq.), Iod (3 Äq.), *tert*-Butyliodid (0.6 Äq.), sowie katalytische Mengen Eisen(II)chlorid (0.18 Äq.) durchgeführt, womit die Ausbeute auf 56 % gesteigert werden konnte. Bei der Oxidation nach Vismara *et al.* gab es keine Anzeichen für eine unerwünschte Oxidation der Methylgruppe an C-5 (Abbildung 89).



Exp.	I_2 [Äq.]	<i>tert</i> -Bul [Äq.]	$\text{FeCl}_2 \times 4 \text{H}_2\text{O}$ [Äq.]	TFA [Äq.]
I	1	0.2	0.06	21
II	3	0.6	0.18	56

Abbildung 89: Synthese des zentralen Bausteins **91** ausgehend von 3,4-Lutidin (**92**).

3. SYNTHESSEN

Im nächsten Schritt sollte ein maskiertes Acetaldehyd-Äquivalent eingeführt werden. Wie oben bereits erwähnt sind die Trimethylsilylacetylen- und die 2-Ethoxyvinylfunktion geeignete Bausteine. Ausgewählt wurde als Baustein die 2-Ethoxyvinylfunktion, die sich in meiner Arbeit bereits als wertvolle C₂-Einheit zum Aufbau des Pyridinringes bei der Synthese von β -Carbolinen und Isochinolinen (siehe Kapitel 3.2.3.3 und 3.2.3.4) erwiesen hatte. Die Stille-Kupplung erfolgte mit Verbindung **91** und Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan unter Verwendung des Katalysators Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt und dem Liganden SPhos in *N,N*-Dimethylformamid bei 95 °C (siehe Kapitel 3.2.3.3 und 3.2.3.4)^[56]. Allerdings war mittels DC-Kontrolle nur eine geringe Umsetzung zu beobachten und es konnte hauptsächlich Edukt zurückgewonnen werden. Bei einem weiteren Versuch der Stille-Kupplung und direkt nachfolgender Umsetzung mit Ammoniumacetat und Eisessig im Eintopf-Verfahren konnte das anvisierte Produkt **90** nicht isoliert werden (Abbildung 90). Auch bei diesem Versuch war lediglich eine geringe Umsetzung mittels DC-Kontrolle bei der Stille-Kupplung zu beobachten.

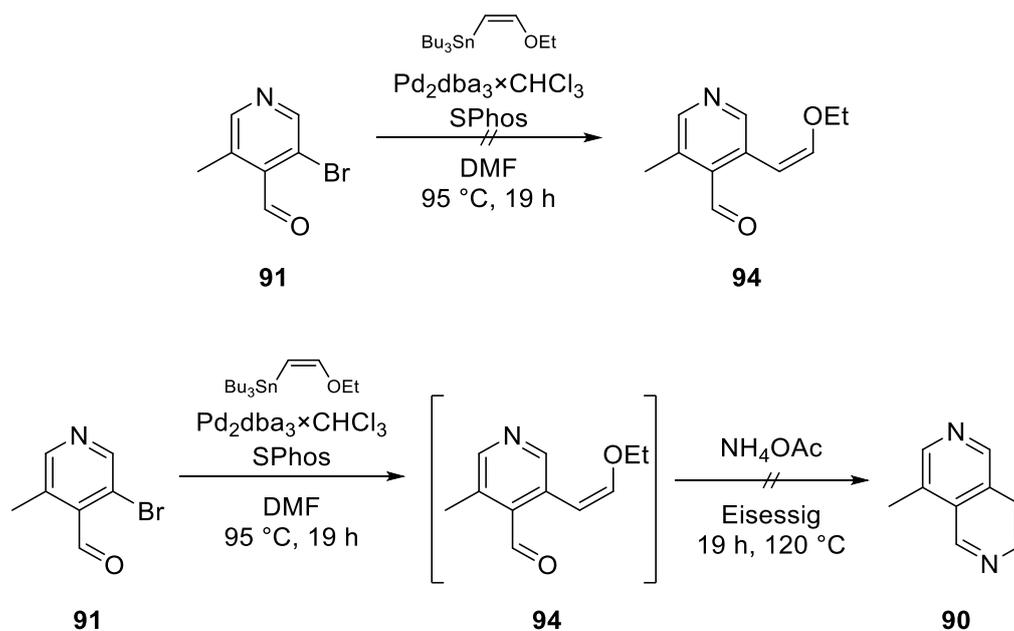


Abbildung 90: Versuche zur Einführung der Ethoxyvinylfunktion über die Stille-Reaktion.

Statt Optimierungsversuche bei der Stille-Reaktion vorzunehmen wurde gleich auf eine Suzuki-Miyaura-Kupplung ausgewichen, da auch der weniger toxische (*E*)-2-Ethoxyvinylboronsäurepinacolester kommerziell erwerblich ist. Whelligan *et al.*^[107] berichten von einer zweistufigen Synthese von Aza- und Diazaindolen ausgehend von *ortho*-Chlor-Amino-*N*-heterocyclen. Die Edukte werden zunächst in einer Suzuki-Miyaura-Kupplung mit (*E*)-2-Ethoxyvinylboronsäurepinacolester zu entsprechenden Enolethern umgesetzt, welche mit der *ortho*-ständigen Aminogruppe durch Erhitzen in Eisessig zu Aza- und

3. SYNTHESSEN

Diazaindolen cyclisieren. Die Suzuki-Miyaura-Kupplung erfolgte mit Verbindung **91** und (*E*)-2-Ethoxyvinylboronsäurepinacolester unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat, Reaktionsbedingungen, die sich bei mir schon bei früheren Suzuki-Miyaura-Kupplungen als sehr effektiv erwiesen hatten (siehe Kapitel 3.3.2.2). Der anvisierte Enolether **94** wurde in einer Ausbeute von 89 % erhalten (Abbildung 91 oben). Das ¹H NMR-Spektrum zeigte dabei einen doppelten Signalsatz. Durch die Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen können die jeweiligen Signalsätze jeweils einem Doppelbindungsisomer zugeordnet werden. Die Kopplungskonstante von 12.8 Hz bei chemischen Verschiebungen von 6.83 ppm und 6.29 ppm weist auf das *E*-Isomer, die von 7.0 Hz bei chemischen Verschiebungen von 6.42 ppm und 5.65 ppm auf das *Z*-Isomer hin. Das Verhältnis der *E/Z*-Isomere beträgt somit 4:1 (Abbildung 91 unten). Da es weder notwendig war die *E/Z*-Isomere voneinander zu trennen noch den Enolether zum Pyridylacetaldehyd zu hydrolysieren, wurde das *E/Z*-Isomerengemisch mit Ammoniumacetat in Eisessig/Ethanol bei 60 °C erhitzt^[38]. Der gewünschte Naturstoff 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) konnte in einer Ausbeute von 61 % isoliert werden (Abbildung 91 oben).

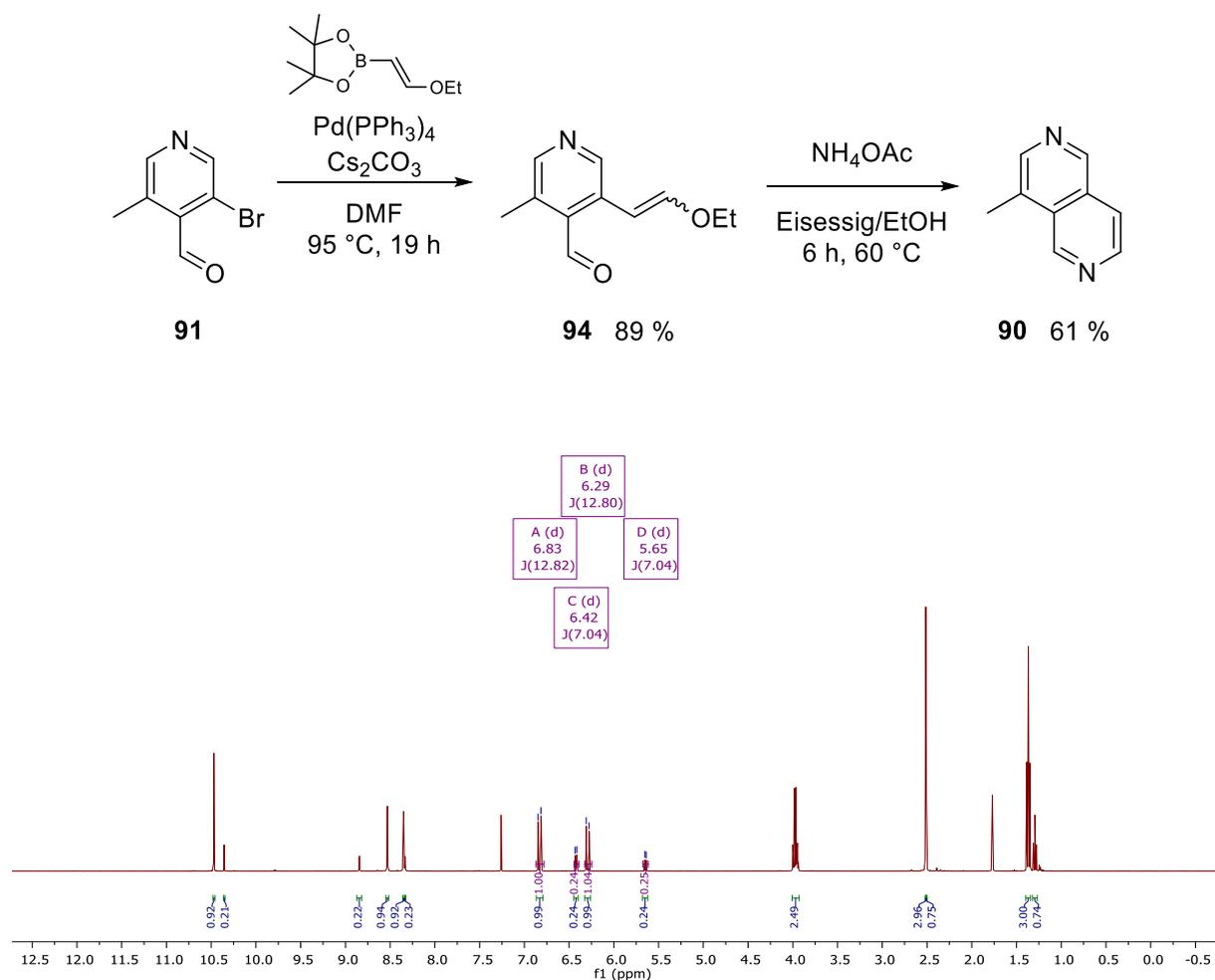


Abbildung 91: Suzuki-Miyaura-Kupplung zum Enolether **94** und Cyclisierung zum 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) (oben), ¹H NMR-Spektrum des *E/Z*-Gemisches des Enolethers **94** (unten).

Mittels dieser neu entwickelten Syntheseroute konnte das Alkaloid 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) in nur vier Syntheseschritten ausgehend von dem preiswert kommerziell erwerblichen 3,4-Lutidin (**92**) dargestellt werden.

Die regioselektive Oxidation der Methylgruppe an C-4 des Pyridinrings zum Aldehyd **91** gelang dabei unter milden Bedingungen. Ebenso die Einführung der 2-Ethoxyvinylfunktion über eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion und die anschließende Cyclisierung verliefen problemlos. Diese Methode zur Anellierung von Pyridinen sollte sich auch auf die Synthese verwandter anellierter Pyridine anwenden lassen.

3.4.2 Synthese des Alkaloids Metorientalin (**95**)

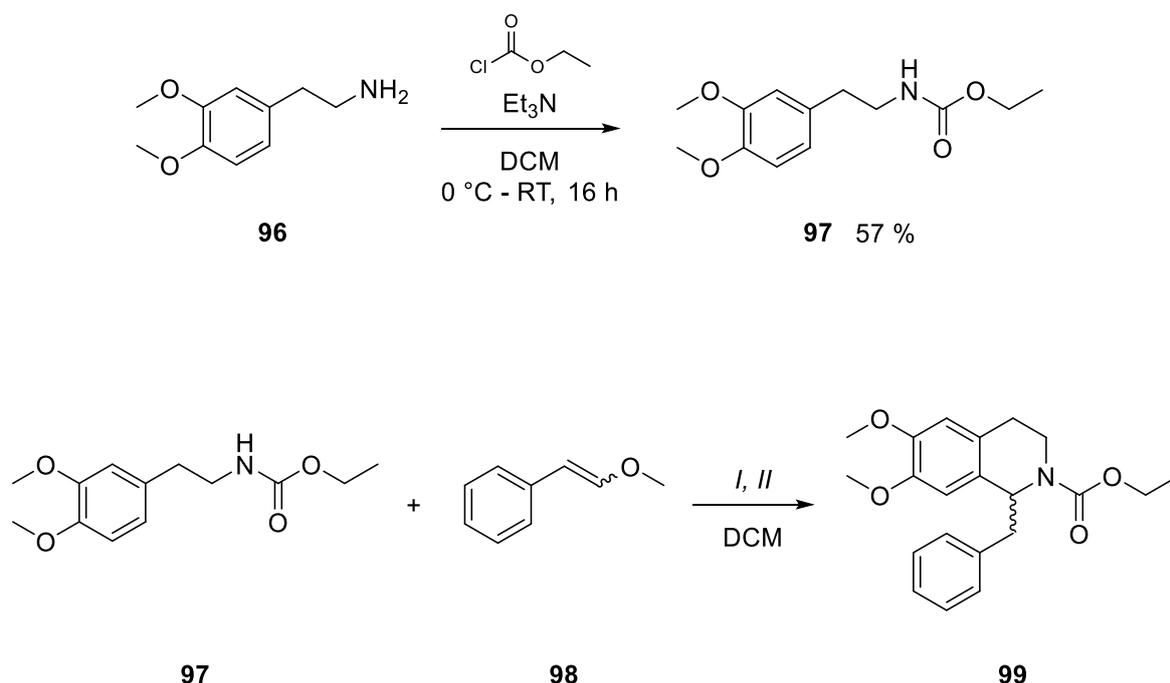
Das quartäre Benzyltetrahydroisochinolin Alkaloid Metorientalin (**95**) wurde 2006 in unserem Arbeitskreis von Perrelli Randau^[108] aus den Wurzeln des Wolfsmilchgewächses (Euphorbiaceae) *Croton zehntneri* isoliert. Die sehr geringen isolierten Substanzmengen erlaubten jedoch keine zweifelsfreie Aufklärung der Struktur. Um die postulierte Struktur der isolierten Verbindung zu bestätigen, sollte das Metorientalin (**95**) in racemischer Form synthetisch dargestellt und anschließend die NMR-spektroskopischen Daten verglichen werden.

Der Ringschluss zum Benzyltetrahydroisochinolin sollte ausgehend von einem β -Arylethylcarbammat mit einem entsprechenden Enolether in einer Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion erfolgen. Die Umsetzung von β -Arylethylcarbammaten mit Enolethern wurde von Comins und Badawj^[109] zunächst mit Phosphoroxychlorid beschrieben. Da die entsprechenden Arylacetaldehyde sehr instabil sind, wurden als deren Äquivalente Enolether verwendet. Später berichten Comins *et al.*^[110] von einer Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion mit Trifluoressigsäure statt Phosphoroxychlorid.

Die Synthese von Benzyltetrahydroisochinolen nach dieser Methode sollte zunächst in einer Modellreaktion untersucht werden. Nach einer Vorschrift von Pampín *et al.* wurde durch Umsetzung von Homoveratrylamin (3,4-Dimethoxyphenethylamin) (**96**) mit Chlorameisensäureethylester das entsprechende Carbamat **97**^[111] synthetisiert. Das Ethyl-(3,4-dimethoxyphenethyl)carbammat (**97**) wurde in einer Ausbeute von 57 % erhalten. Die anschließende Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion wurde sowohl mit Phosphoroxychlorid als auch mit Trifluoressigsäure durchgeführt. Bei der Umsetzung des Carbamats **97** mit β -Methoxystyrol (**98**) konnte das anvisierte Benzyltetrahydroisochinolin **99** nach der Methode mit

3. SYNTHESSEN

Phosphoroxchlorid in einer Ausbeute von 18 % und nach der Methode mit Trifluoressigsäure von 83 % isoliert werden (Abbildung 92).



Exp.	Zusatz [Äq.]	T	Zeit [h]	Ausbeute [%]
I	POCl_3 (11)	RT	3	18
II	TFA (5)	0 °C	16	83

Abbildung 92: Synthese des Carbamats **97**^[111] und Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion zum Benzyltetrahydroisochinolin **99**.

Die NMR-spektroskopische Messung in deuteriertem Chloroform bei Raumtemperatur zeigte einen doppelten Signalsatz (Abbildung 93, Spektrum A). Da das Benzyltetrahydroisochinolin **99** nur ein Stereozentrum aufweist und Enantiomere sich nicht ohne Zusätze durch die NMR-Spektroskopie unterscheiden lassen, liegt die Ursache für den doppelten Signalsatz in der Carbamatfunktion. Durch das starre Tetrahydroisochinolin-Grundgerüst wird offensichtlich die freie Drehbarkeit der Amid-Bindung eingeschränkt, wodurch die Möglichkeit der Konformationsisomerie bestand. Diese Rotamere sind bei Raumtemperatur offensichtlich stabil. Durch Zuführen von thermischer Energie sollte die molekulare Beweglichkeit erhöht und somit die Rotamere ineinander überführt werden^[112]. Daher wurde ein weiteres ^1H NMR-Spektrum in deuteriertem Tetrachlorethan bei 110 °C aufgenommen. Dies führte zu einem

3. SYNTHESSEN

einfachen Signalsatz und die Zuordnung konnte mit Hilfe der ^{13}C - und zweidimensionalen Spektren erfolgen (Abbildung 93, Spektrum B).

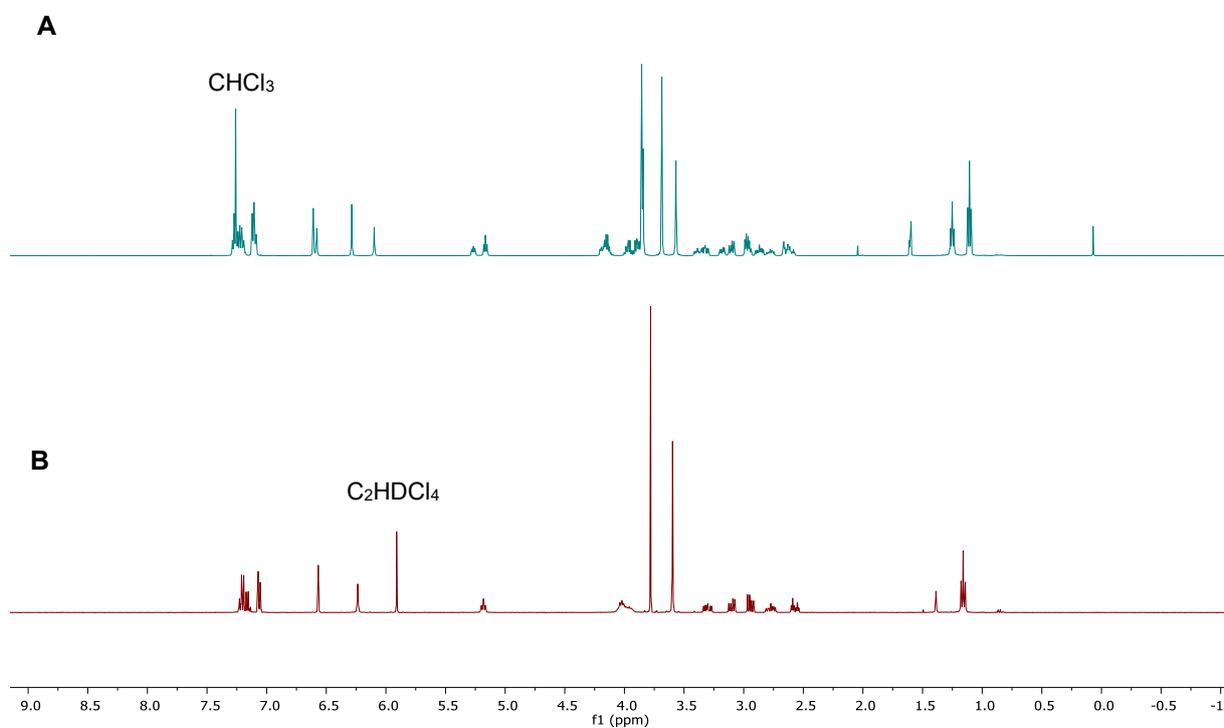


Abbildung 93: ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **99** in deuteriertem Chloroform bei Raumtemperatur (Spektrum A) und in deuteriertem Tetrachlorethan bei 110 °C (Spektrum B).

Im Rahmen einer von mir betreuten Bachelorarbeit von Lisa Hamann sollte nun das Benzylisochinolin (*RS*)-Orientalin (**100**), welches die Vorstufe des (*RS*)-Metorientalins (**95**) ist, dargestellt werden. Das Benzyltetrahydroisochinolin-Grundgerüst sollte analog zu der oben beschriebenen Modellreaktion in einer Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion aufgebaut werden. Durch nachfolgende Reduktion der Carbamatfunktion zur Methylgruppe und hydrogenolytisches Entschützen der Benzyl-Schutzgruppen sollte das (*RS*)-Orientalin (**100**) synthetisiert werden. Die anschließende Methylierung des Isochinolin-Stickstoffs zum (*RS*)-Metorientalin (**95**), sowie der Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten sollte von mir vollendet werden (Abbildung 94).

3. SYNTHESSEN

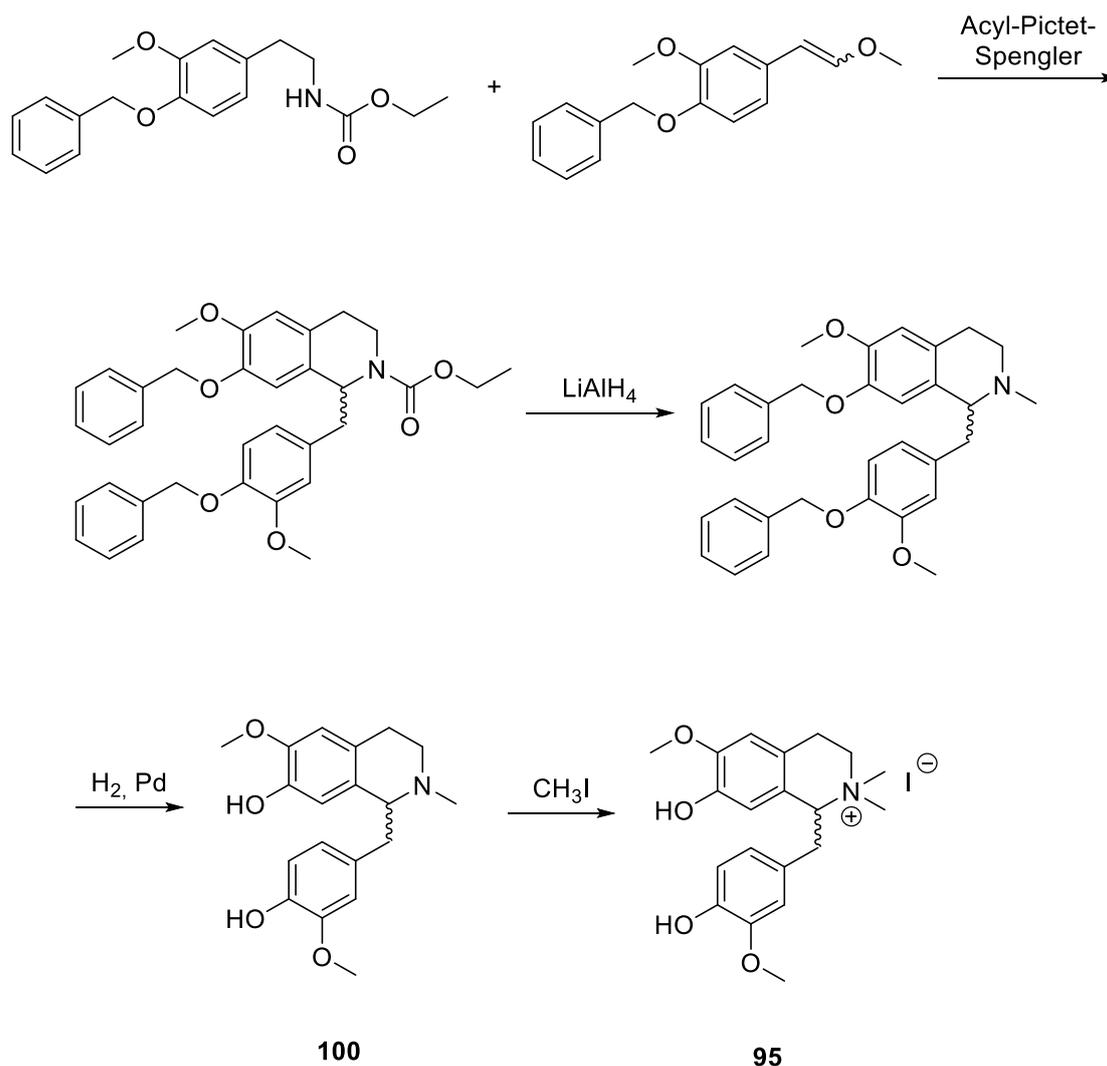
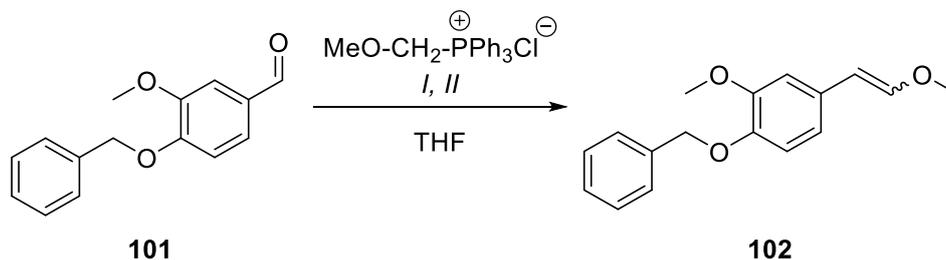


Abbildung 94: Geplante Syntheseroute zur Darstellung des Alkaloids (RS)-Metorientalin (**95**).

Zuerst wurde der Enolether **102** über eine Wittig-Reaktion synthetisiert. Nach einer Vorschrift von Tran *et al.*^[113] wurde (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid und Kalium-*tert*-butoxid bei 0 °C umgesetzt um das Ylid zu generieren. Nach 30 Minuten erfolgte die Zugabe von *O*-Benzylvanillin (**101**), jedoch war nach weiteren 20 h Rühren bei Raumtemperatur keine Umsetzung mittels DC-Kontrolle zu sehen und es konnte nur der Aldehyd zurückgewonnen werden (Abbildung 95, Experiment I). Da möglicherweise das Ylid-Reagenz nicht generiert wurde, wurde ein weiteres Experiment mit Lithiumdiisopropylamid^[114] statt Kalium-*tert*-butoxid durchgeführt. Die Zugabe des Aldehyds **101** erfolgte ebenso nach 30 Minuten bei 0 °C. Nach einer weiteren Stunde bei Raumtemperatur konnte eine vollständige Umsetzung mittels DC-Kontrolle beobachtet werden. Die säulenchromatographische Aufreinigung lieferte den Enolether **102** als *E/Z*-Isomerengemisch in einer Ausbeute von 89 % (Abbildung 95, Experiment II). Das Verhältnis der *E/Z*-Isomere betrug 0.8:1. Da die Konfiguration des

3. SYNTHESSEN

Enolethers **102** für die weitere Reaktion nicht von Bedeutung war, wurde das *E/Z*-Isomerengemisch weiter verwendet.



<i>Exp.</i>	<i>Base</i>	<i>T und Zeit</i>	<i>Ausbeute [%]</i>
<i>I</i>	<i>tert</i> -BuOK	0 °C 30 min RT 20 h	0
<i>II</i>	LDA	0 °C 30 min RT 1 h	89

Abbildung 95: Darstellung des Enolethers **102** mittels Wittig-Reaktion.

Die Synthese des Carbamat-Bausteins erfolgte ebenso aus *O*-Benzylvanillin (**101**). Analog zu Wang und Georghiou wurde mit Nitromethan die literaturbekannte Nitrovinyl-Verbindung **103**^[115] in einer säurekatalysierten Henry-Reaktion synthetisiert. Die Nitrovinyl-Verbindung **103** konnte in einer Ausbeute von 91 % isoliert werden. Die Reduktion der Nitrovinylfunktion zum Ethylamin **104**^[116] erfolgte nach Schrittwieser *et al.* mit Lithiumaluminiumhydrid unter Erhitzen zum Rückfluss. Das gewünschte Produkt wurde in einer Ausbeute von 83 % erhalten. Die Umsetzung des Ethylamins **104** mit Chlorameisensäureethylester bei Raumtemperatur lieferte das entsprechende Carbamat **105**^[116] in einer Ausbeute von 61 % (Abbildung 96).

3. SYNTHESSEN

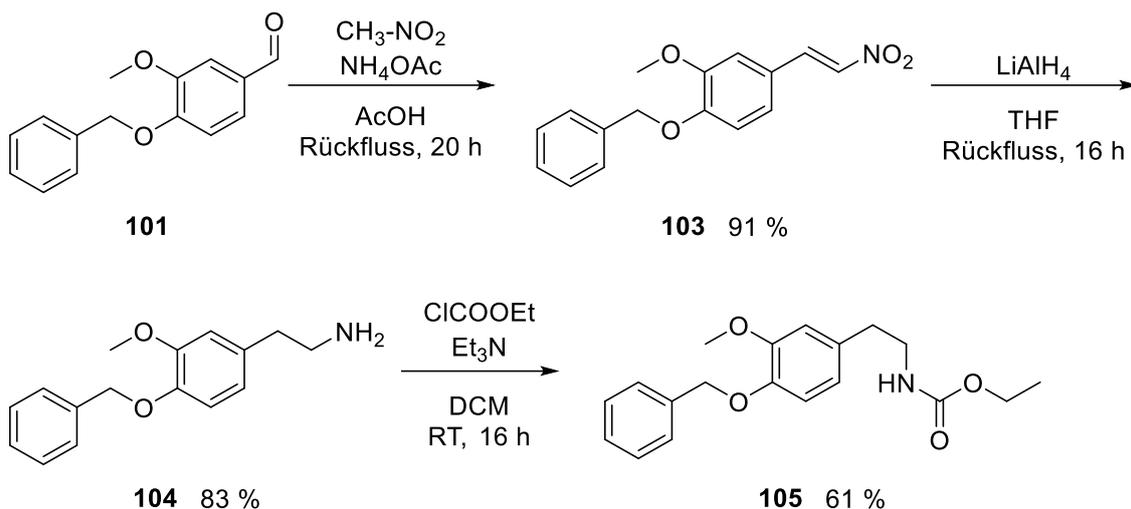
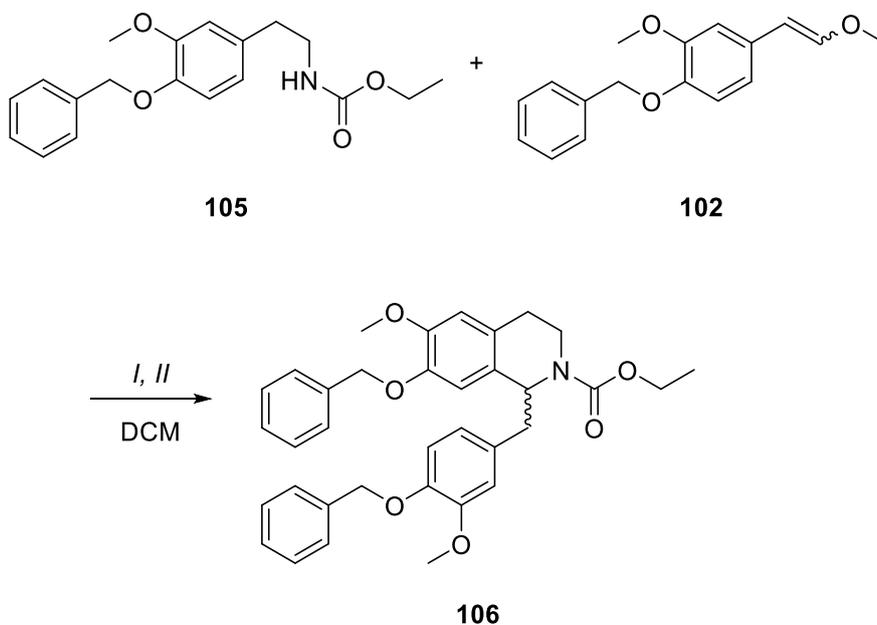


Abbildung 96: Darstellung des Carbamats **105** ausgehend von O-Benzylvanillin (**101**).

Das Benzyltetrahydroisochinolin **106** wurde nach der oben beschriebenen Methode durch Umsetzung des Carbamats **105** mit dem Enolether **102** aufgebaut. Die Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion wurde sowohl unter Verwendung von Phosphoroxychlorid als auch von Trifluoressigsäure nach den oben beschriebenen Methoden durchgeführt. Das Experiment mit Phosphoroxychlorid^[109] lieferte das anvisierte racemische Benzyltetrahydroisochinolin **106** in einer Ausbeute von 39 % und der Versuch mit Trifluoressigsäure^[110] ergab eine Ausbeute von 90 % (Abbildung 97).



3. SYNTHESSEN

<i>Exp.</i>	<i>Zusatz [Äq.]</i>	<i>T</i>	<i>Zeit [h]</i>	<i>Ausbeute [%.]</i>
<i>I</i>	POCl ₃ (24)	RT	15	39
<i>II</i>	TFA (7)	0 °C	17	90

Abbildung 97: Darstellung des Benzyltetrahydroisochinolins **106** mittels Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion.

Auch hier wurde bei der Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion mit Trifluoressigsäure eine deutlich bessere Ausbeute erzielt. Wiederum treten bei Raumtemperatur stabile Rotamere auf, was durch einen doppelten Signalsatz im ¹H NMR-Spektrum zu beobachten war. Bei Messung der NMR-Spektren bei 110 °C konnten die Signale in einen einfachen Satz überführt werden.

Anschließend sollte die Carbamatfunktion zur *N*-Methylgruppe reduziert werden. Horner und Skinner^[117] beschrieben die Reduktion von entsprechenden Carbamaten zu Methyltryptaminen mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran unter Erhitzen zum Rückfluss. Die Reduktion des Carbamats **106** unter diesen Bedingungen lieferte das *N*-methylierte Benzyltetrahydroisochinolin **107** in einer Ausbeute von 27 %. Die *O*-Benzylschutzgruppen wurden anschließend durch Palladium-katalysierte Hydrogenolyse in Anlehnung an eine Vorschrift von Zhai *et al.*^[118] bei Raumtemperatur entfernt. Das (*RS*)-Orientalin (**100**) wurde in einer Ausbeute von 62 % isoliert. Die *N*-Methylierung von (*RS*)-Orientalin (**100**) in Anlehnung an eine Vorschrift von Kametani und Satoh^[119] mit Iodmethan lieferte das anvisierte (*RS*)-Metorientalin (**95**) in einer Ausbeute von 83 % (Abbildung 98).

3. SYNTHESSEN

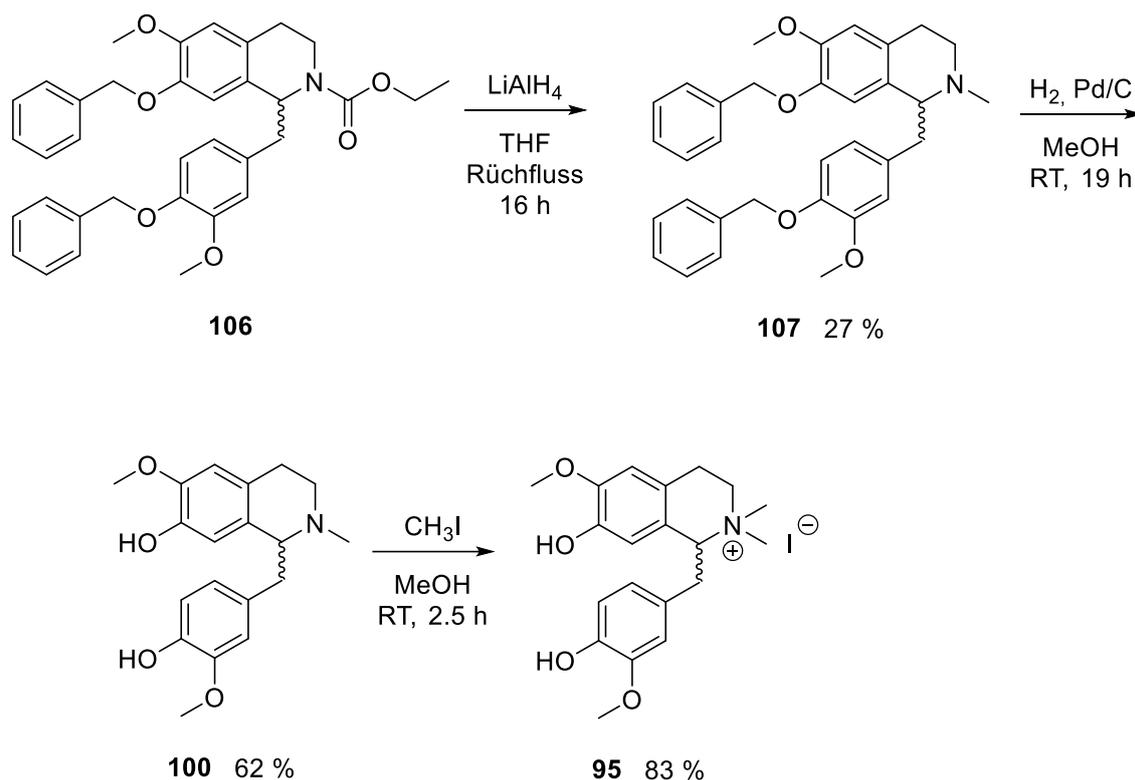


Abbildung 98: Reduktion der Carbamatfunktion zur Methylgruppe, Entschützung zum (*RS*)-Orientalin (**100**) mittels katalytischer Hydrogenolyse und nachfolgende *N*-Methylierung zum (*RS*)-Metorientalin (**95**).

Die NMR-spektroskopischen Daten des synthetisierten racemischen Metorientalins (**95**) wurden anschließend mit denen aus den Wurzeln isolierten (*S*)-Metorientalin verglichen.

Beide NMR-Spektren wurden in deuteriertem Methanol aufgenommen. In Abbildung 99 sind die jeweils zugeordneten chemischen Verschiebungen der Protonen und Kohlenstoffatome aufgezeigt. Die rot markierten Verschiebungen ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) entsprechen den experimentellen Daten aus der Dissertation von Perrelli Randau^[108], die blau markierten Verschiebungen entsprechen meinen experimentellen Daten. Die ^1H NMR-spektroskopischen Daten stimmen dabei weitgehend überein. Lediglich die Protonen an C-4 unterscheiden sich in ihren chemischen Verschiebungen um ca. 0.15 ppm und an C-3 um ca. 0.53 ppm. Die Differenzen können möglicherweise auf die unterschiedlichen Gegenionen (Chlorid bei Perrelli Randau, Iodid bei mir) zurückgeführt werden. Die ^{13}C NMR-spektroskopischen Daten weisen dagegen größere Unstimmigkeiten auf. Auffallend sind die stark tieffeldverschobenen Kohlenstoffe C-1“ und C-2“, wofür es auch nach Betrachtung des damals aufgenommenen ^{13}C NMR-Spektrums keine plausible Erklärung gibt. Die Unterschiede bei den Kohlenstoffen C-5 und C-6“ könnten sich durch eine Verwechslung erklären lassen und bei C-3 um einen möglichen Tippfehler. Die geringfügigen Differenzen der chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffe C-7, C-3“, C-4“ sind möglicherweise auf die unterschiedlichen Gegenionen zurückzuführen oder resultieren

3. SYNTHESSEN

aus den oben genannten fehlerhaften Zuordnungen. Aufgrund der suboptimalen Auflösung des ^{13}C NMR-Spektrums von Perrelli Randau, vermutlich basierend auf zu geringer Substanzmenge, konnte dieses nicht zum Vergleich herangezogen werden. Dennoch kann die von Perrelli Randau isolierte Verbindung aufgrund der ^1H NMR-spektroskopischen Daten als Metorientalin (**95**) bestätigt werden.

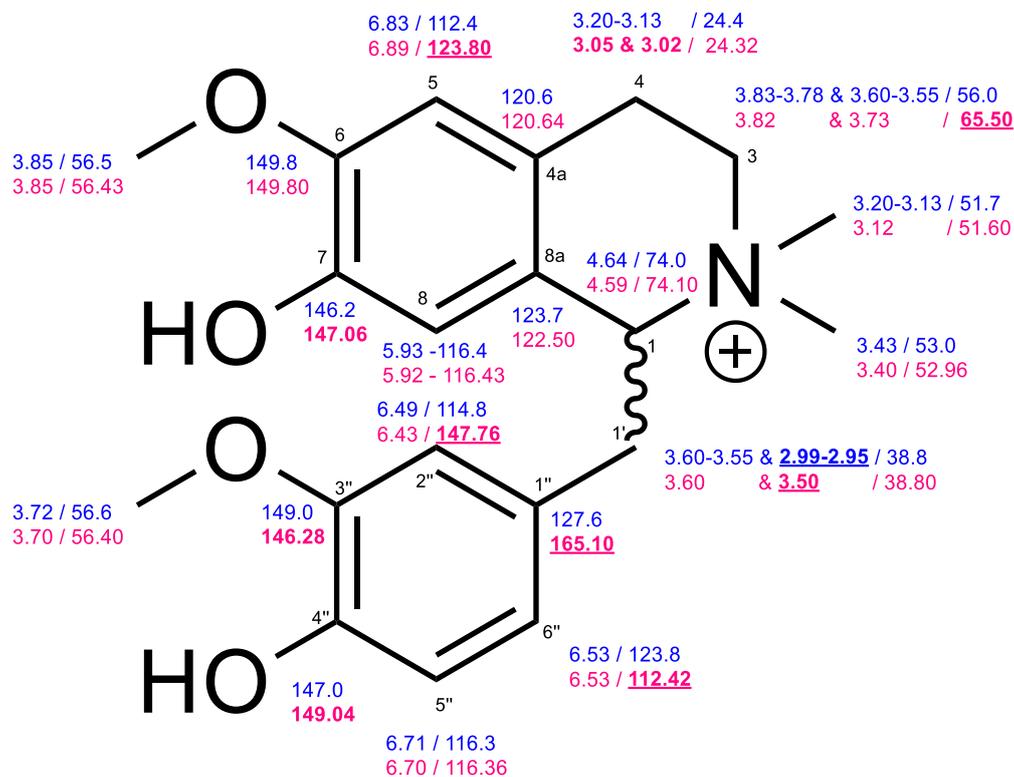


Abbildung 99: Vergleich meiner (blau) ^1H und ^{13}C NMR-spektroskopisch bestimmten Daten mit denen von Perrelli Randau (rot).

Ausgehend von O-Benzylvanillin (**101**) konnte eine Syntheseroute zu Benzyltetrahydroisochinolin entwickelt werden. Die Cyclisierung zu den beiden Benzyltetrahydroisochinolin **99** und **106** fand mittels Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion aus den entsprechenden Carbamaten und Enolethern statt, wobei die Variante mit Trifluoressigsäure bessere Ausbeuten lieferte. Diese Syntheseroute fand daraufhin bei Gerndt und Schütz in unserem Arbeitskreis Anwendung zur Darstellung von Benzyltetrahydroisochinolin und Bisbenzyltetrahydroisochinolin, beispielsweise Tetrandrin.

4. BIOLOGISCHE TESTUNG

Zur Bestimmung der biologischen Aktivität aller synthetisierten Zielverbindungen, sowie eines Großteils der Zwischenstufen wurden in der Abteilung Biologische Prüfung unseres Arbeitskreises von Martina Stadler die antimikrobielle Aktivität mittels Agar-Diffusionstest und die Zytotoxizität mittels MTT-Test überprüft. Einige 2-Acylindole wurden an schistosomalem Sirtuin2 in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Manfred Jung an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg untersucht. Des Weiteren wurden einige Verbindungen von unserem Kooperationspartner am Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin auf ihre CLK-1 inhibitorischen Eigenschaften getestet.

4.1 Agar-Diffusionstest

Alle in dieser Arbeit dargestellten Zielverbindungen, sowie ein Großteil der im experimentellen Teil beschriebenen Zwischenstufen wurden mittels Agar-Diffusionstest auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften untersucht. Substanzen, die das Wachstum von Mikroorganismen hemmen, inhibieren somit das Wachstum verschiedener Modellkeime (Tabelle 1) auf Agar-haltigem Nährboden. Aus der Hemmung des Keimwachstums resultieren Hemmhöfe um den Auftragungsort der jeweiligen Substanz. Allerdings lassen die gemessenen Durchmesser keine quantitative Aussage über die antimikrobielle Aktivität zu, da die Größe der Hemmhöfe zusätzlich von der Diffusion der jeweiligen Verbindung auf dem wasserhaltigen Nährboden beeinflusst wird.

<i>Modelkeim</i>	<i>DSM-Nummer</i>	<i>Art</i>
<i>Escherichia coli</i>	426	gramnegatives Bakterium
<i>Pseudomonas marginalis</i>	7527	gramnegatives Bakterium
<i>Staphylococcus equorum</i>	20675	grampositives Bakterium
<i>Streptococcus entericus</i>	14446	grampositives Bakterium
<i>Yarrowia lipolytica</i>	1345	Hefe
<i>Hyphopichia burtonii</i>	70663	Dermatophyt

Tabelle 1: Im Agar-Diffusionstest verwendete Modellkeime.

Als Referenzsubstanz für den antibakteriellen Effekt wurde Tetracyclin und für den antimykotischen Effekt Clotrimazol verwendet (Abbildung 100). Die praktische Durchführung des Agar-Diffusionstests ist im experimentellen Teil (Kapitel 6.4.1) beschrieben.

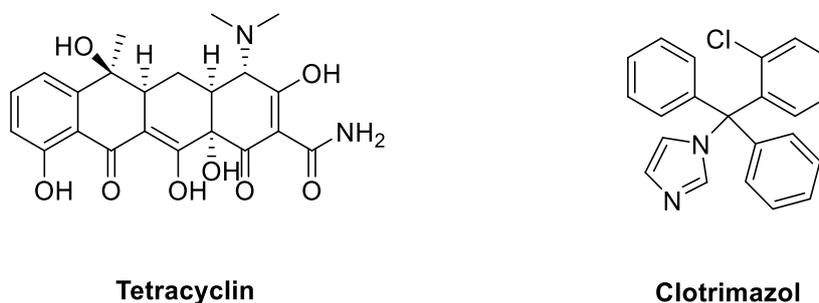


Abbildung 100: Referenzsubstanzen Tetracyclin und Clotrimazol.

Bei den 2-Acyl-3-bromindolen **24a–h** und **55**, Isoxazolyindolen **51**, **54**, **58**, **64a–g**, **83** und **84a,b**, 1-substituierten β -Carbolinen **5**, **17**, **34a–f** und Isochinolinen **39a–c**, 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen **62**, **63**, **66a–g**, **86a–b**, **88a,b**, den Verbindungen **12**, **19**, **48**, **61**, (*RS*)-Metorientalin (**95**), **99**, (*RS*)-Orientalin (**100**), **106** und **107** sowie dem 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) konnte keine erwähnenswerte antibiotische bzw. antimykotische Aktivität gegenüber den Modellkeimen nachgewiesen werden.

4.2 Testung auf Zytotoxizität (MTT-Test)

Alle Zielverbindungen sowie einige Zwischenprodukte wurden auf ihre zytotoxische Aktivität mittels Standard-MTT-Methode nach Mosmann^[120] getestet. Dieses Verfahren lässt eine quantitative Aussage über die Zytotoxizität der Testsubstanz zu. Das Prinzip des Assays basiert auf der reduktiven Umsetzung des gelb gefärbten, wasserlöslichen Tetrazoliumsalzes 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT, **A**) zu einem blau gefärbten, wasserunlöslichen Formazan (**B**), wobei NADH/H⁺ bzw. NADPH/H⁺ als Reduktionsäquivalente dienen (Abbildung 101). Daher kann die beschriebene Reduktion nur in lebenden metabolisch aktiven Zellen durch Enzyme des endoplasmatischen Retikulums stattfinden. Der Gehalt an gebildeten Formazan (**B**), welcher direkt mit der Zellviabilität korreliert, kann dabei photometrisch bestimmt werden. Der MTT-Test wurde an der humanen Leukämiezelllinie HL-60 durchgeführt, als Positiv-Kontrolle wurde Triton-X[®] 100 verwendet.

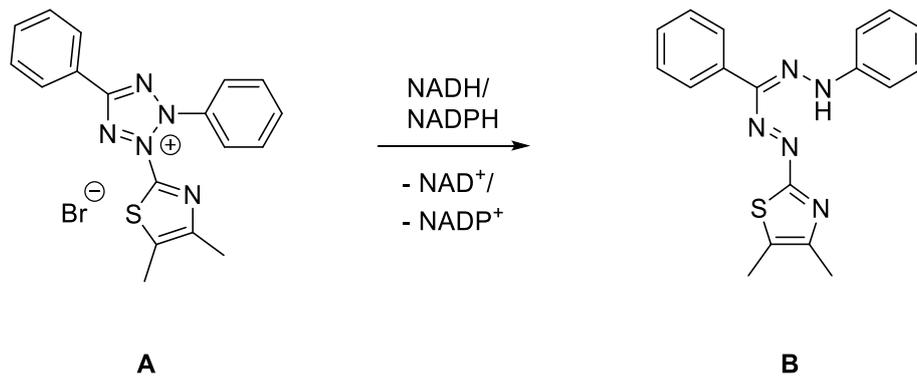


Abbildung 101: Reduktion des gelben Tetrazoliums Salzes **A** zum blauen Formazan **B**.

Die ermittelten IC_{50} -Werte lassen zwar eine Aussage in Bezug auf die zytotoxische Aktivität der jeweiligen Verbindung zu, allerdings kann keine detailliertere Aussage über den zugrunde liegenden Wirkmechanismus getroffen werden. Die praktische Durchführung des MTT-Tests ist im experimentellen Teil (Kapitel 6.4.2) beschrieben.

4.2.1 Testergebnisse

In Tabelle 2 sind alle mittels MTT-Test ermittelten IC_{50} -Werte der getesteten Verbindungen in Mikromol pro Liter [μM] aufgelistet.

4. BIOLOGISCHE TESTUNG

Substanz	IC ₅₀ [µM]	Substanz	IC ₅₀ [µM]
2-Acyl-3-bromindole		3-Isoxazolyl-indole	
24a	> 50	51	> 50
24b	> 50	54	38
24c	22	58	21
24d	23	64a	30
24e	> 50	64b	4
24f	> 50	64c	21
24g	6	64d	> 50
24h	7	64e	> 50
55	47	64f	9
		64g	49
		83	31
		84a	42
		84b	8
1-substituierte β-Carboline		1,3,4-trisubstituierte β-Carboline	
5	> 50	62	17
17	31	63	> 50
34a	> 50	66a	> 50
34b	> 50	66b	47
34c	30	66c	11
34d	> 50	66d	> 50
34e	> 50	66e	34
34f	36	66f	29
		66g	10
		86a	16
		86b	41
		88a	> 50
		88b	> 50
1-substituierte Isochinoline			
39a	> 50		
39b	> 50		
39c	> 50		

Substanz	IC ₅₀ [μM]
weitere Verbindungen	
12	5
19	> 50
49	> 50
90	> 50
95	> 50
99	> 50
100	> 50
106	> 50
107	25

Tabelle 2: Ermittelte IC₅₀-Werte mittels MTT-Test.

4.2.2 Diskussion der Testergebnisse

Mittels MTT-Test können potenziell zytotoxische Substanzen identifiziert werden. IC₅₀-Werte von ≤ 5 μM werden dabei als signifikant zytotoxisch angesehen. Dieser Wert entspricht in etwa der Aktivität von Cisplatin, welcher in unserem Testsystem ermittelt wurde und somit als Referenz zur Interpretation der Testergebnisse dient.

Aus der Gruppe der 2-Acyl-3-bromindole zeigten die beiden Verbindungen **24c** mit einem IC₅₀-Wert von 22 μM und **24d** mit einem IC₅₀-Wert von 23 μM mäßige zytotoxische Aktivität. Die beiden 5-Methoxy-Analoga **24g** (IC₅₀ = 6 μM) und **24h** (IC₅₀ = 7 μM) weisen dagegen eine ausgeprägte zytotoxische Aktivität auf (Abbildung 102). Auffällig ist, dass die 5-Methoxy-Analoga **24g** und **24h** signifikant zytotoxischer als die Verbindungen **24c** und **24d** sind und dass die Alkyl-Substituenten im Gegensatz zu den Aryl-Substituenten an C-2 des Indols zu keiner zytotoxischen Aktivität führten.

Die 3-Isoxazolyllindole **51**, **54**, **64d**, **64e**, **64g** und **84a** zeigten keine und die Substanzen **58**, **64a**, **64c**, und **83** moderate bis schwache zytotoxische Aktivität. Für die 3-Isoxazolyllindole **64b**, **64f** und **84b** wurde eine signifikante Zytotoxizität ermittelt (Abbildung 102). Die zytotoxischen Verbindungen **64b** und **64f** weisen ebenso wie die zytotoxische Verbindung **24g** einen Phenyl-Substituenten an C-2 auf, welcher offensichtlich die zytotoxische Aktivität fördert.

4. BIOLOGISCHE TESTUNG

Die 1-substituierten β -Carboline und Isochinoline zeigten keine (**5**, **34a**, **34b**, **34d**, **34e**, **39a–c**) bzw. nur schwache (**17**, **34c**, **34f**) zytotoxische Aktivität. Bei den 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen zeigten die Substanzen **62**, **63**, **66a**, **66b**, **66d**, **86b**, **88a** und **88b** keine zytotoxische Aktivität. Für die Verbindungen **66c**, **66e**, **66f**, **66g** sowie **86a** wurde eine moderate bis schwache Zytotoxizität ermittelt. Dabei zeigten die 1-Thienyl- β -carboline **66c** und **66g** mit IC_{50} -Werten von 11 μM bzw. 10 μM die größte Zytotoxizität (Abbildung 102). Die 1-Phenyl- β -carboline **34a**, **34e** sowie **66b** zeigten im Gegensatz zu ihren Vorstufen keine und **66f** ($IC_{50} = 29 \mu M$) nur schwache zytotoxische Aktivität.

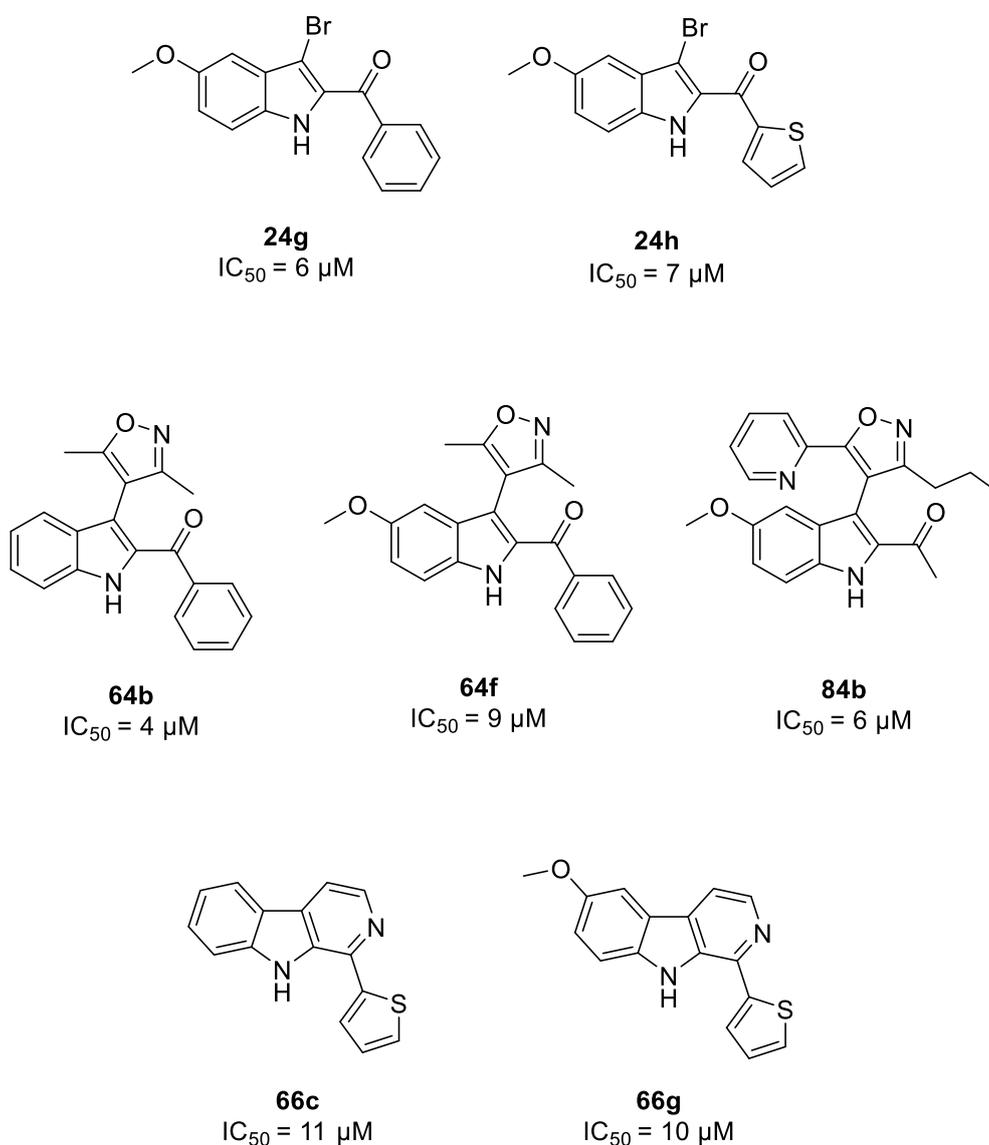


Abbildung 102: Zytotoxische 2-Acyl-3-bromindole **24g** und **24h**, zytotoxische 3-Isoxazolyliindole **64b**, **64f** und **84b**, sowie zytotoxische β -Carboline **66c** und **66g**.

Das 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**), sowie die Benzyltetrahydroisochinoline **95**, **99**, **100** und **106** weisen keine, **107** eine mäßige Zytotoxizität auf.

Das 3-Nitrovinylindol-2-Weinreb-Amid (**12**) zeigte eine vergleichbare Zytotoxizität wie die Referenz Cisplatin, dagegen wurde für das entsprechende Nitroalkan **19** keine zytotoxische Aktivität ermittelt.

Keine der getesteten Substanzen zeigte signifikant toxischere Eigenschaften als die Referenz Cisplatin ($IC_{50} = 5 \mu M$). Dabei weisen die 2-Acylindole **24g**, **24h**, **64b** und **84b**, sowie das Weinreb-Amid **12** vergleichbare zytotoxische Aktivität mit der Referenz Cisplatin auf.

4.3 Testung auf Sirtuin-Inhibition

In einem Screening wurde **TCMDC-143159** als Inhibitor des schistosomalen Sirtuin2 (smSirt2) Enzyms identifiziert (Abbildung 103). Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit wurden einige der in dieser Arbeit synthetisierten 2-Acylindole in einer Kooperation mit Prof. Dr. Manfred Jung (Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg) auf ihre smSirt2 inhibitorische Aktivität untersucht. Die zu untersuchende Substanz wird mit dem entsprechenden Sirtuin und dem künstlichen Sirtuin-Substrat **ZMAL** (Z-(Ac)-Lys-AMC) inkubiert (Abbildung 103). Dabei handelt es sich um ein Lysin-Derivat, welche an der Carboxylfunktion mit dem Fluorophor Aminomethylcumarin (AMC) verknüpft ist. Die beiden Aminogruppen sind mit der Benzyloxycarbonyl- bzw. Acetylgruppe modifiziert. Nach einer Inkubationszeit von einer Stunde bei 37 °C und 140 Umdrehungen pro Minute wird durch Zusetzen einer Trypsin- und Nicotinamid-Lösung die Deacetylierung gestoppt. Nach erneuter Inkubation wird die Mikroplatte fluorimetrisch vermessen. Durch den Vergleich der Fluoreszenzintensitäten mit einer Negativ- und Positivkontrolle wurde die Deacetylaseaktivität bestimmt. Die statistische Auswertung und die Berechnung der IC_{50} -Werte erfolgt mittels Prism 4 Software (GraphPad, La Jolla, USA)^[121].

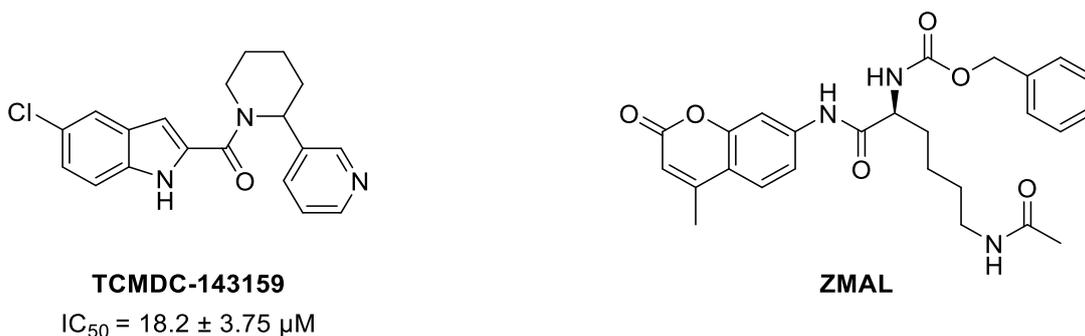


Abbildung 103: Leitstruktur **TCMDC-143159** und das künstliche Sirtuin-Substrat **ZMAL**.

4.3.1 Testergebnisse

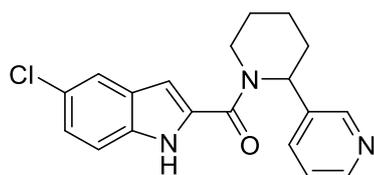
In Tabelle 3 sind die Testergebnisse der getesteten 2-Acylyndole an smSirt2 zusammengefasst. Die Konzentration der zu untersuchenden Substanz betrug, sofern nicht anders gekennzeichnet jeweils 25 μM . Um eine Aussage bezüglich der Selektivität von smSirt2 gegenüber hSirt2 (humanen Sirtuin2) treffen zu können, wurden die Substanzen, welche die smSirt2 inhibieren auch an hSirt2 getestet. Die Ergebnisse der Sirtuin-Inhibition bei der jeweiligen Konzentration sind in [%] angegeben. Überstieg die Aktivität einen gewissen Prozentwert, so wurde für diese Substanz ein IC_{50} -Wert berechnet. Substanzen die keine inhibitorische Aktivität zeigen sind mit --, nicht getestete Verbindungen sind in der Tabelle mit n.g. gekennzeichnet.

Substanz.	<i>smSirt2-Inhibition</i> [%]	<i>hSirt2-Inhibition</i> [%]
3a	4	n.g.
3b	5	n.g.
3c	7	n.g.
3d	4	n.g.
3e	--	n.g.
3f	7	n.g.
3g	26	n.g.
3h	18	n.g.
24a	11	n.g.
24b	--	n.g.
24c	25	n.g.
24d	23	n.g.
24e	6	n.g.
24f	--	n.g.
24g	69 & 67 / 45* IC₅₀ = 8.8 μM	24
24h	22	n.g.
64b	10	n.g.

Tabelle 3: Testung einiger 2-Acylindole an smSirt2 auf inhibitorische Aktivität. *Sirtuin-Inhibition [%] bei 10μM.

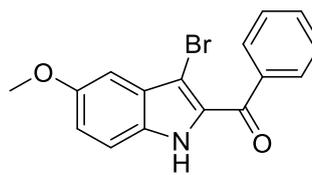
4.3.2 Diskussion der Testergebnisse

Lediglich das 2-Acylindol **24g** zeigt eine inhibitorische Aktivität gegenüber smSirt2. Der ermittelte IC₅₀-Wert von 8.8 μM übertrifft dabei deutlich den IC₅₀-Wert (18.2 μM) der Leitstruktur **TCMDC-143159**. Durch die geringe Inhibition der humanen hSirt2 mit 24 % weist die Substanz **24g** zusätzlich auch eine gewisse Selektivität auf. Die Methoxyfunktion an C-5, der Brom-Substituent an C-3, sowie das Phenylketon an C-2 scheinen die Aktivität essenziell zu beeinflussen. Sowohl das 5-H analoge 2-Acyl-3-bromindol **24c**, als auch das 3-H analoge 2-Acyl-5-methoxyindol **3g** zeigen keine annähernd so gute inhibitorische Aktivität gegenüber smSirt2 (Abbildung 104). Da auch keine weitere Substanz aus der Gruppe der getesteten 2-Acylindole eine vergleichbare smSirt2-Inhibition aufweisen konnte, wurde die Verbindung **24g** erneut getestet. Dabei wurde der im ersten Assay ermittelte Wert bestätigt.



TCMDC-143159

$IC_{50} = 18.2 \pm 3.75 \mu M$



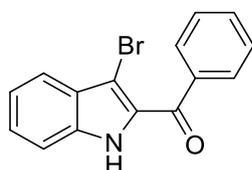
24g

$IC_{50} = 8.8 \pm 0.72 \mu M$

smSirt2-Inhibition: 69 %

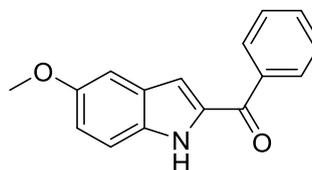
67 %

hSirt2-Inhibition: 24 %



24c

smSirt2-Inhibition: 25 %



3g

smSirt2-Inhibition: 26 %

Abbildung 104: Leitstruktur **TCMDC-143159**, sowie die an smSirt2 inhibitorisch aktive Verbindung **24g**.

4.4 Testung auf CLK1-inhibitorische Aktivität

Ausgewählte β -Carboline und 3-Isoxazolyindole wurden am Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) auf ihre CLK1-inhibitorischen Eigenschaften mittels Mobility Shift Assay untersucht. Dafür wurde ein Fluoreszenz-markiertes Substratpeptid mit einer Nettoladung von +2 bis -2 eingesetzt, welches mit dem Enzym inkubiert wurde. Phosphorylierungs- bzw. Dephosphorylierungsvorgänge führen dabei zu einer Änderung der Nettoladung, welche in unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeiten bei der anschließenden Elektrophorese resultieren. Analysiert wurde das Reaktionsgemisch im Mobility Shift Assay mit einem Perkin Elmer LabChip Gerät (Firma PerkinElmer, Waltham, USA). Substrat (nicht umgesetztes Peptid) und Produkt (umgesetztes Peptid) der enzymatischen Reaktion ergeben jeweils einen Peak im Chromatogramm, wobei die Höhe bzw. Fläche der Peaks mit der Menge an Substrat bzw. Produkt korreliert. Der Wert für die Testsubstanz wird durch den Quotienten dieser beiden Komponenten ermittelt. Die jeweiligen Substanzen wurden sowohl mit Enzym (100 %

Kontrolle) als auch ohne Enzym (0 % Kontrolle) getestet. Durch die Referenzwerte, berechnet aus den Medianen dieser Kontrollproben, werden die Messwerte normalisiert (% Activity)^[79].

4.4.1 Testergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle 4 sind die ermittelten IC₅₀-Werte der getesteten Substanzen auf CLK1-inhibitorische Aktivität gezeigt. Die IC₅₀-Werte sind in Mikromol pro Liter (μM) angegeben. Die IC₅₀-Werte, die keinen sigmoidalen Kurvenverlauf, eine Aktivitätsdifferenz (Δ Activity) kleiner als 25 % oder einen höheren IC₅₀-Wert als die gemessene Konzentration zeigten wurden in der Tabelle in Klammern gesetzt bzw. gekennzeichnet.

Substanz	IC ₅₀ [μM]	Substanz	IC ₅₀ [μM]
3-Isoxazolyl- indole		1-substituierte β-Carboline	
51	IC ₅₀ > C _{max}	34a	1.7
64a	(34)	34b	1.2
64b	IC ₅₀ > C _{max}	34d	Δ Activity < 25 %
64d	(21)	34e	(18)
64e	Δ Activity < 25 %	34f	3.4
1,3,4- trisubstituierte β-Carboline		Weitere Verbindungen	
63	IC ₅₀ > C _{max}	3h	0.33
66d	IC ₅₀ > C _{max}	20	6
66e	IC ₅₀ > C _{max}	49	IC ₅₀ > C _{max}

Tabelle 4: Testergebnisse der getesteten Substanzen auf CLK1-inhibitorische Aktivität.

4.4.2 Diskussion der Testergebnisse

Aus der Gruppe der getesteten 3-Isoxazolyindole und 1,3,4-trisubstituierten β -Carboline zeigte keine Substanz eine signifikante CLK1-Inhibition. Dagegen weisen drei der fünf untersuchten 1-substituierten β -Carboline CLK1-inhibitorische Eigenschaften mit IC_{50} -Werten von 1.2 bis 3.4 μ M auf, wobei sich die β -Carboline **34a** ($IC_{50} = 1.7 \mu$ M) und **34b** ($IC_{50} = 1.2 \mu$ M) als die aktiveren Verbindungen erwiesen. Die einzige getestete Verbindung aus der Gruppe der 2-Acylindole **3h** zeigte mit einem IC_{50} -Wert von 0.33 μ M die signifikanteste CLK1-Inhibition (Abbildung 105).

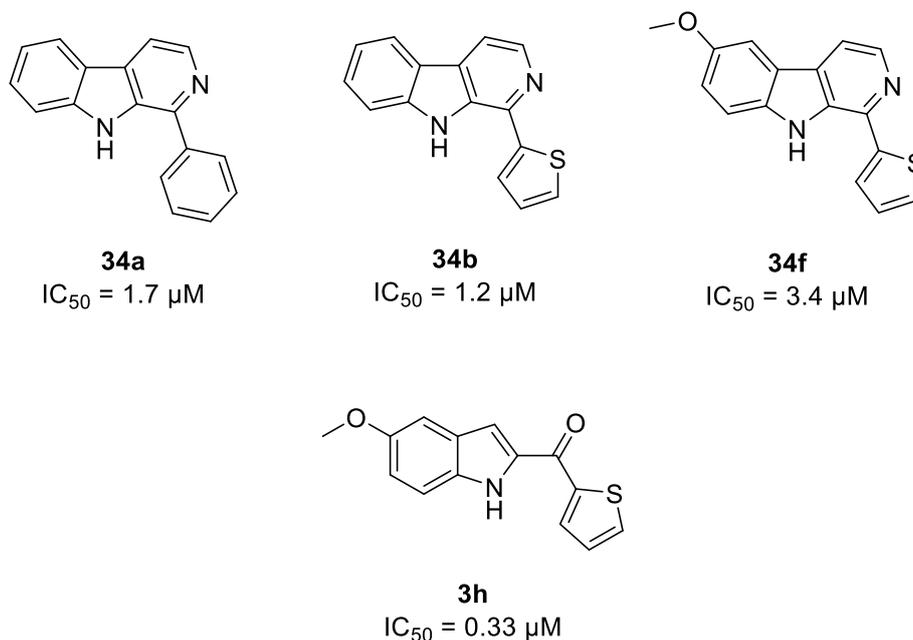


Abbildung 105: Strukturen der CLK1-inhibitorisch aktiven Substanzen.

Da nur eine überschaubare Anzahl an Verbindungen auf ihre CLK1-inhibitorischen Eigenschaften getestet wurde, konnte der Einfluss verschiedener Substituenten an unterschiedlichen Positionen der Indol-Vorstufen bzw. β -Carboline nicht abschließend bewertet werden. Eine Aussage bezüglich Struktur-Aktivitäts-Beziehungen kann somit nicht getroffen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Alkaloide, also stickstoffhaltige Naturstoffe, sind eine wichtige Klasse bioaktiver Naturstoffe und attraktive Leitstrukturen für die Entwicklung von Wirkstoffen für unterschiedlichste Indikationen. So ist zum Beispiel das β -Carbolin-Alkaloid Harmin ein äußerst potenter Inhibitor der Proteinkinase DYRK1A. Jedoch hemmt Harmin zusätzlich signifikant die Monoaminoxidase-A, weswegen die Verwendung von Harmin in der Arzneimitteltherapie praktisch ausgeschlossen ist.

In einer vorangegangenen Dissertation konnte bereits eindrucksvoll bewiesen werden, dass es möglich ist, durch systematische Strukturvariationen von β -Carbolinen unerwünschte biologische Aktivitäten (in diesem Fall die MAO-A-Hemmung) von der gewünschten Aktivität (hier Inhibition der Proteinkinase DYRK1A) zu separieren. Dies war gelungen, indem systematische Variationen an C-1 der β -Carboline, der leicht nachträglich einzuführenden Reste an N-9, sowie der Substituenten am Benzenring (Ring C der β -Carboline) vorgenommen wurden. Hinsichtlich der biologischen Aktivität konnten bislang also lediglich Substituenteneffekte am Indol-Stickstoff, an der C-1 Position und teilweise auch am Ring C erforscht werden, da die bisherigen Synthesestrategien keine Funktionalisierung an den späteren Positionen C-3 und C-4 zuließen.

Ziel dieser Arbeit war es polysubstituierte β -Carboline mit variablen Substitutionsmustern an Ring C, sowie den Positionen C-1, C-3 und C-4 über neu entwickelte Syntheserouten darzustellen. Indol-2-carbonsäuren, welche mit diversen Substitutionsmustern am Benzenring über etablierte Methoden synthetisiert werden können, sollten dabei als Startmaterialien dienen. Nach Überführung dieser Indol-2-carbonsäuren in die entsprechenden Weinreb-Amide sollte mittels nukleophiler Addition einer metallorganischen Verbindung der an der späteren C-1 Position des β -Carbolins vorgesehene Substituent R^1 unter Bildung eines Ketons eingeführt werden. Zudem sollten an C-3 der Indol-Bausteine geeignete, gegebenenfalls substituierte Bausteine als Äquivalente der späteren Ringkomponenten C-3 und C-4 der β -Carboline eingeführt werden. Voraussetzung für diese Bausteine war, dass das Kohlenstoffatom, welches später zum C-3 des β -Carbolins werden sollte, eine Carbonylgruppe oder eines ihrer Äquivalente trägt. Die daraus resultierenden (maskierten) 1,5-Dicarbonyl-Verbindungen bzw. deren Derivate sollten durch Behandlung mit einer Ammoniakquelle unter Aufbau eines substituierten Pyridinrings zu den angestrebten β -Carbolinen cyclisieren.

Als zentrale Bausteine der angestrebten Syntheserouten wurden die Weinreb-Amide **2a** und **2b**, sowie die 2-Acyldiole **3a–h** dargestellt. Die Synthese der Weinreb-Amide **2a** und **2b**

gelang aus den jeweiligen Indol-2-carbonsäuren **1a**, **1b** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid. Nukleophile Addition entsprechender Organolithium-Verbindungen an das Weinreb-Amid **2a** bzw. **2b** führte zu den 2-Acy lindolen **3a–h** (Abbildung 106).

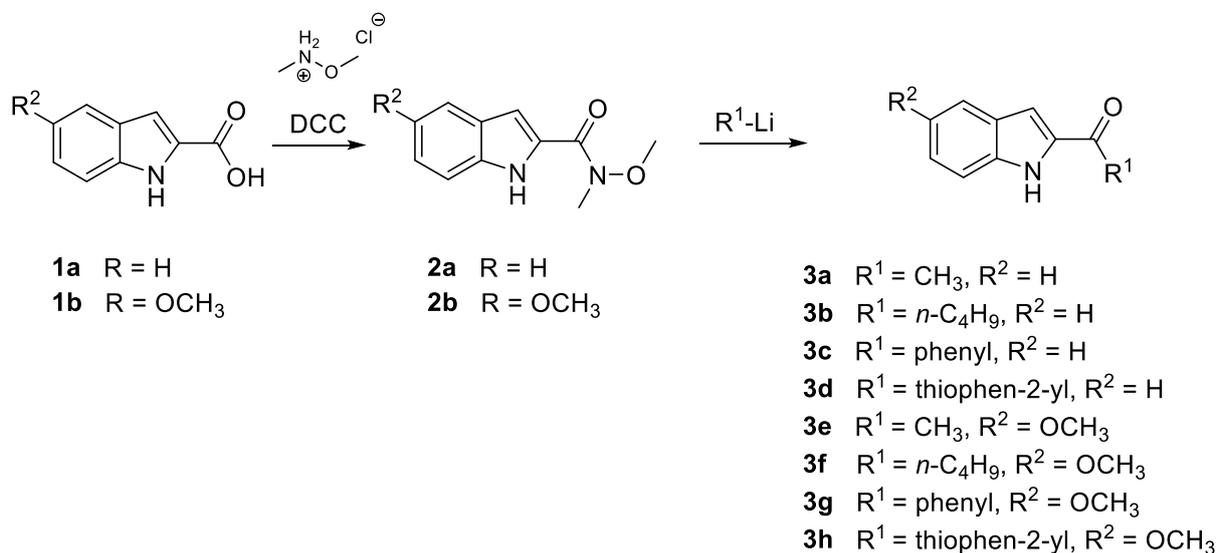


Abbildung 106: Darstellung der Weinreb-Amide **2a** und **2b** und Synthese der 2-Acy lindole **3a–h** aus den Weinreb-Amiden durch nukleophile Addition einer Organolithium-Verbindung.

Zunächst wurde ein neuer Syntheseweg zu 1-substituierten β -Carbolinen entwickelt. Edukte hierfür waren die nach Literatur gut und prinzipiell mit beliebigen Substitutionsmustern am Carbocyclus zugänglichen Indol-2-carbonsäuren. Prinzipiell waren zwei Varianten, einen geeigneten C₂-Baustein, der den späteren Kohlenstoffatomen C-3 und C-4 des β -Carbolins entspricht, an C-3 der Weinreb-Amide bzw. der 2-Acy lindole einzuführen, vorgesehen. Bei **Variante A** dienen 2-Acy lindole und/oder Indol-2-Weinreb-Amide als zentrale Bausteine und bei **Variante B** die entsprechenden 3-Brom-Analoga.

In einem ersten Ansatz wurde versucht, C₂-Bausteine, die den Kohlenstoffatomen C-3 und C-4 der anvisierten β -Carboline entsprechen, mittels elektrophiler Substitution an der C-3 Position von 2-Acety lindol **3a** bzw. Indol-2-carbonsäureethylesters (**6**) einzuführen. Weder mit Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal noch mit Phenoxyacetaldehyddimethylacetal als C₂-Baustein konnte die gewünschte Umsetzung erreicht werden (Abbildung 107).

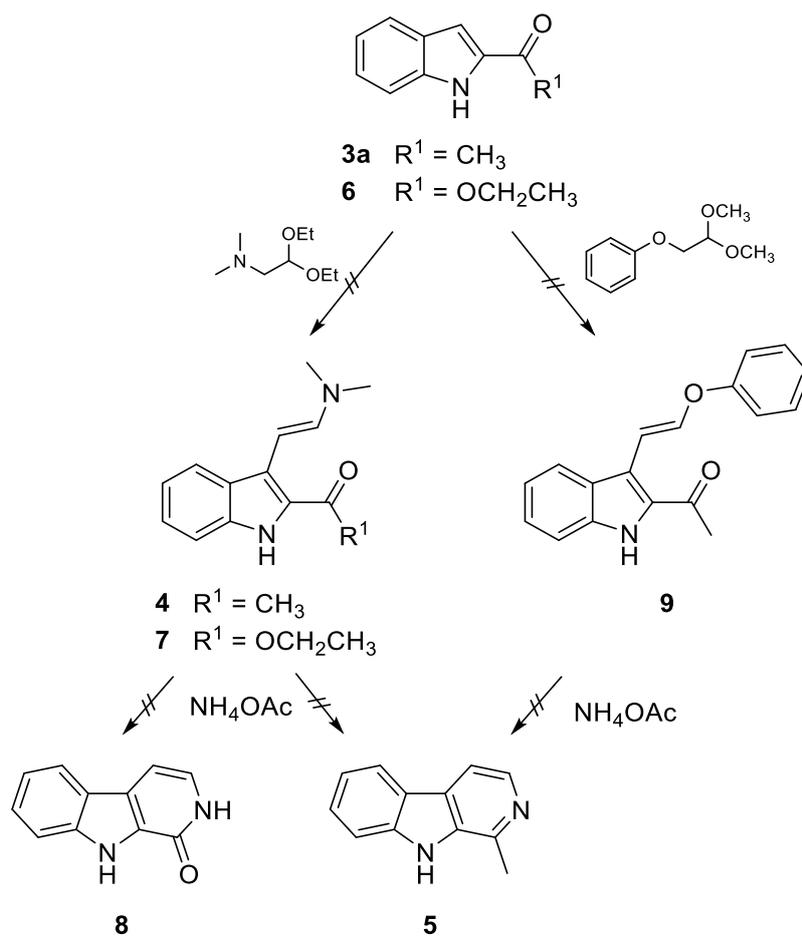


Abbildung 107: Versuche zur Synthese der Enamine **4**, **7** sowie des Enoethers **9** mittels elektrophiler Substitution und nachfolgende Umsetzung zum Harman (**5**), sowie 1-Oxo-β-carboline (**8**).

Dagegen gelang die elektrophile Substitution an C-3 des Indol-2-Weinreb-Amids (**2a**) mit 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (**11**). Jedoch konnte die Weinreb-Amid-Funktion anschließend nicht in die entsprechenden Ketone überführt werden. Der Versuch die Doppelbindung selektiv mit Natriumborhydrid zu reduzieren war leider nicht zielführend (Abbildung 108).

Die Nitro-Olefinierung des 2-Acyлиндols **3b** gelang nur in geringer Ausbeute (max. 11 %). Wegen der aufwändigen und verlustreichen säulenchromatographischen Aufreinigung wurde die Cyclisierung mit den jeweiligen Rohprodukten **3a** und **3b** durchgeführt. Mittels Nitro-Olefinierung und anschließender Cyclisierung mit Ammoniumacetat und Titan(III)chlorid-Lösung konnten die beiden β-Carboline **5** (Harman) und **17** dargestellt werden (Abbildung 108). Allerdings war es leider nicht möglich weitere 1-substituierte β-Carboline über diese Syntheseroute darzustellen, da die Nitro-Olefinierung mit weiteren 2-Acyлиндolen nicht reproduzierbar war.

Mit Hilfe der neu entwickelten Syntheseroute wurde auch die Darstellung des 1-Oxo- β -carbolins (**8**) angestrebt. Der 3-Nitrovinylindol-2-carbonsäureethylester (**18**) konnte problemlos dargestellt werden. Der nachfolgende Ringschluss mit Ammoniumacetat und Titan(III)chlorid-Lösung über ein primäres Enamin gelang jedoch nicht. Um dennoch den Ring A eines β -Carbolins aufzubauen, wurde zuerst die Vinyl-Doppelbindung selektiv mit Natriumborhydrid zum Nitroethylindol **19** reduziert. Nachfolgende katalytische Hydrierung, gefolgt von der spontanen Cyclisierung lieferte das 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (**20**) (Abbildung 108).

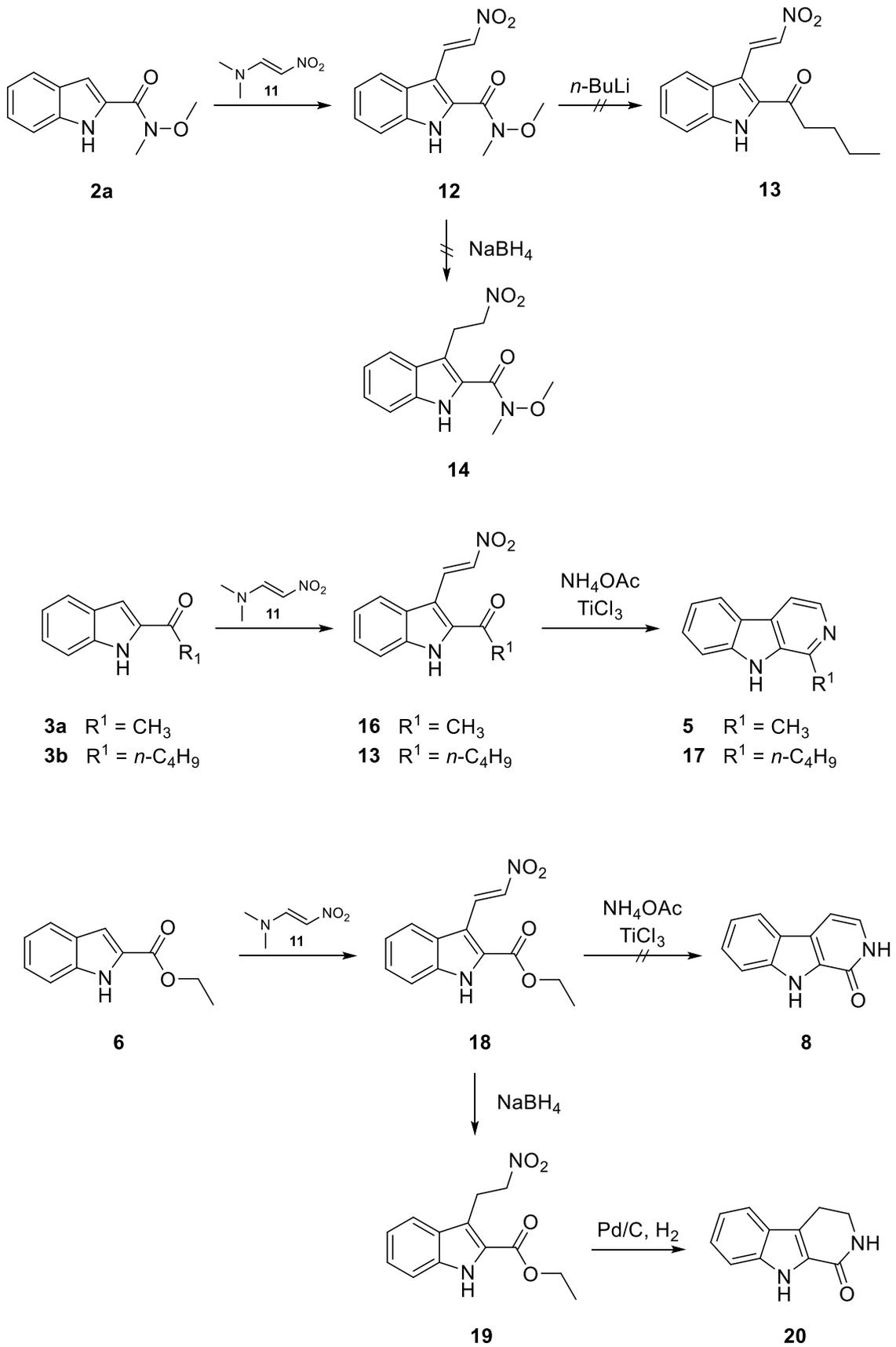


Abbildung 108: Nitro-Olefinierung an C-3 der Indole **2a**, **3a**, **3b**, **6** mittels elektrophiler Substitution und anschließende Cyclisierung zu den 1-substituierten β -Carbolinen **5** und **17** bzw. zum 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (**20**).

Alternativ wurde die Einführung eines C-3/C-4-Bausteins in einer Variante der Narasaka-Heck-Reaktion unter Kupfer(I)-Katalyse versucht. Dazu wurde zunächst 2-Acetylindol (**3a**) mit Hydroxylamin-Hydrochlorid zu dem entsprechenden Oxim **21** umgesetzt, welches durch Versetzen mit Acetylchlorid das anvisierte O-Acetyloxim **22** ergab. Die N-Olefinierung des O-Acetyloxims mit Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan und Kupferiodid war allerdings nicht zielführend (Abbildung 109). Der Ringschluss sollte anschließend durch eine intramolekulare elektrozyclische Reaktion oder eine elektrophile aromatische Substitution an C-3 des Indols durch Knüpfung der C-4/C-4a-Bindung erfolgen.

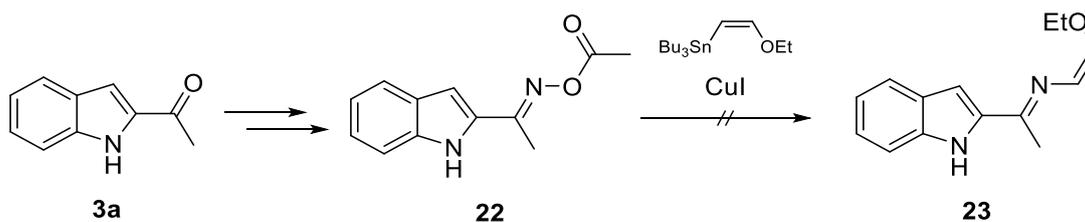


Abbildung 109: Synthese des O-Acetyloxims **22**, sowie Versuch zur Darstellung von **23**.

Variante B sah die Einführung der C-3/C-4-Einheit mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen vor. Die Synthese der 2-Acyl-3-bromindole **24a–h** gelang durch Bromierung der entsprechenden 2-Acylindole **3a–h** mit *N*-Bromsuccinimid. Alternativ wurde zur Darstellung der 2-Acyl-3-bromindole **24a–d** zunächst das Indol-2-Weinreb-Amid (**2a**) an C-3 bromiert und anschließend mit zwei Äquivalenten der entsprechenden Organolithium-Verbindung zu den entsprechenden Ketonen **24a–d** umgesetzt. Die 5-Methoxy-Analoga konnten allerdings nicht über diesen alternativen Weg dargestellt werden. Die Bromierung an C-3 des Weinreb-Amids **2b** erfolgte bei den 5-Methoxy-Derivaten nicht regioselektiv, da offensichtlich auch der Carbocyclus bromiert wurde.

Die Einführung eines C-3/C-4-Bausteins in Form eines Enoethers gelang schließlich mittels Stille-Reaktionen mit Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan. Direkte Cyclisierung der Kupplungsprodukte **33a–h** mit Ammoniumacetat führte zu 1-substituierten β -Carbolinen **5**, **17**, **34a–f** in einem Eintopf-Verfahren (Abbildung 110 oben).

Diese neu entwickelte Syntheseroute wurde auch für die Darstellung 1-substituierter Isochinoline verwendet. Das aus 2-Brombenzoylchlorid (**35**) zugängliche Weinreb-Amid **36** ließ sich mit Organomagnesium-Verbindungen in die entsprechenden Ketone **37a**, **37c**, **37d**

5. ZUSAMMENFASSUNG

überführen. Die nachfolgende Stille-Reaktion und Cyclisierung mit Ammoniumacetat im Eintopf-Verfahren lieferte die Isochinoline **39a–c** (Abbildung 110 unten).

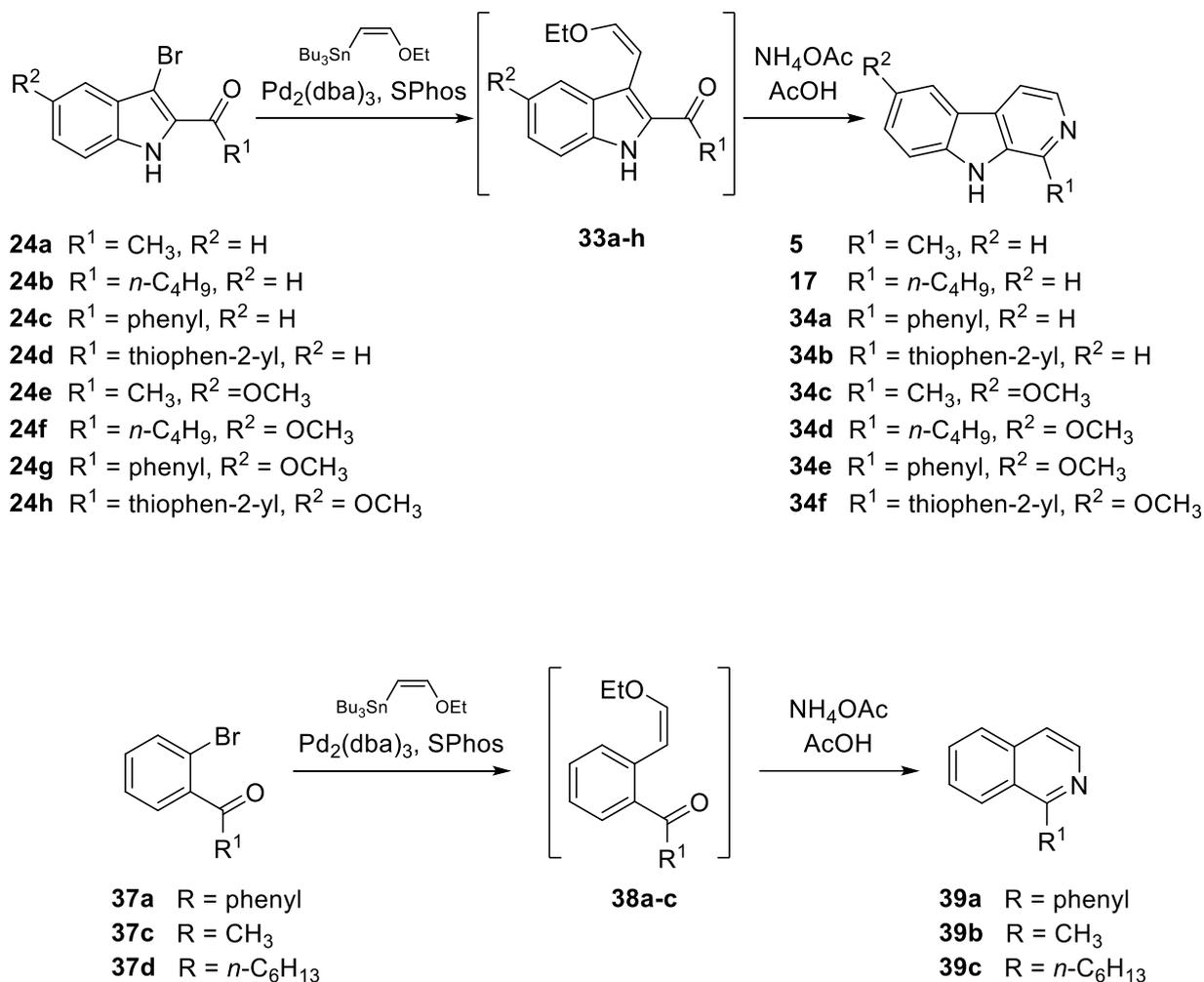


Abbildung 110: Stille-Reaktion und anschließende Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolinen **5**, **17**, **34a–f** und Isochinolinen **39a–c**.

In einem Nebenprojekt wurde die Darstellung von 4-Hydroxy- β -carbolinen anvisiert. Die Einführung eines Enoethers an C-3 des Indols mittels Stille-Kreuzkupplung gelang in sehr mäßiger Ausbeute. Allerdings war das Kupplungsprodukt **42** nicht stabil, nach saurer Hydrolyse bildete sich das Diketon **43**, aus dem anschließend ein Tricyclus aufgebaut werden konnte. Die Cyclisierung zum Aza- β -carbolin **48** erfolgte mit Hydrazin (Abbildung 111).

5. ZUSAMMENFASSUNG

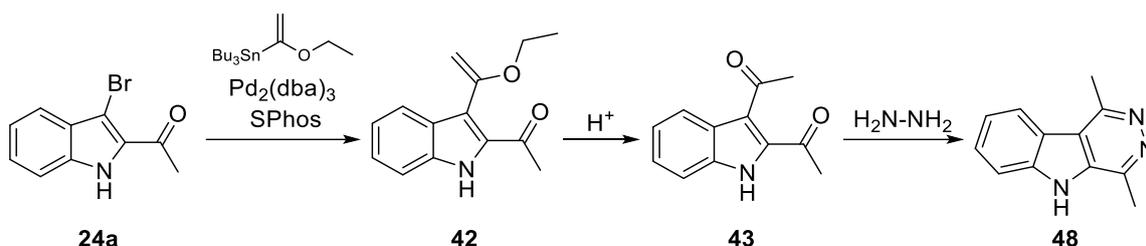


Abbildung 111: Darstellung des aza-β-Carbolins **48** aus dem Hydrolyseprodukt **43**.

Aufgrund der Instabilität des Enoethers **42** erfolgte die Reaktion mit *N*-Bromsuccinimid zum α-Bromketon **44** mit dem Rohprodukt **42**. Nachfolgender Einbau von Ammoniak durch Reaktion des Rohprodukts **44** mit Urotropin und anschließendem Zusatz von konzentrierter Salzsäure führte jedoch nicht zum gewünschten 4-Hydroxy-β-carboline **47** (Abbildung 112).

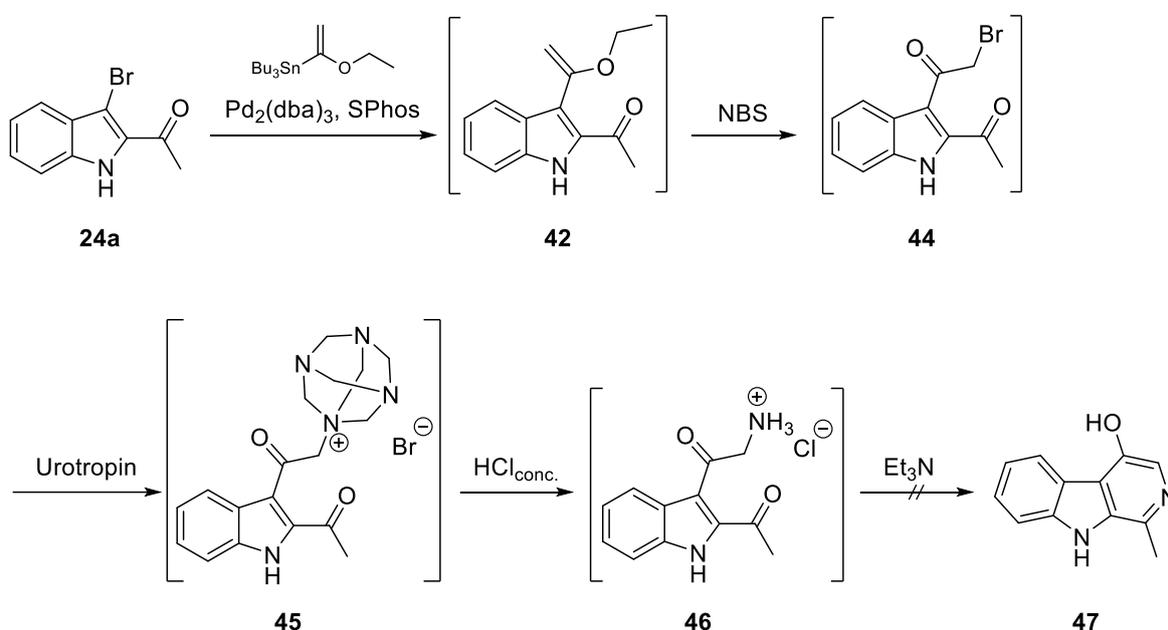


Abbildung 112: Versuch zur Darstellung des 4-Hydroxy-β-carbolins **47**.

In einem weiteren Projekt dieser Arbeit wurde die Entwicklung einer Syntheseroute zu 1,3,4-trisubstituierten β-Carbolinen angestrebt. Wiederum dienen die 2-Acylindole **24a–h** als zentrale Bausteine. An C-3 der 2-Acylindole sollte Palladium-katalysiert ein Isoxazol-Baustein eingeführt werden, welcher durch reduktive Ringtransformation die 1,3,4-trisubstituierten β-Carboline liefern sollte. Für die Einführung des Isoxazol-Bausteins waren drei Varianten vorgesehen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Einführung des 3,4-Dimethylisoxazol-Bausteins mittels direkter CH-Aktivierung ausgehend von den 3-Bromindolen **24a** und **25a** gelang leider nicht (Abbildung 113 oben).

Auch die Masuda-Borylierung an C-3 des Indols gefolgt von der Suzuki-Miyaura-Kupplung war nicht zielführend. Ausgehend von 2-Acetyl-3-bromindol (**24a**) gelang die Masuda-Borylierung nicht (Abbildung 113 Mitte). Auch ausgehend von der SEM-geschützten Verbindung **55** gelang die Masuda-Borylierung nur in sehr mäßiger Ausbeute, die nachfolgende Suzuki-Miyaura-Kupplung führte allerdings nicht zum Ziel (Abbildung 113 unten).

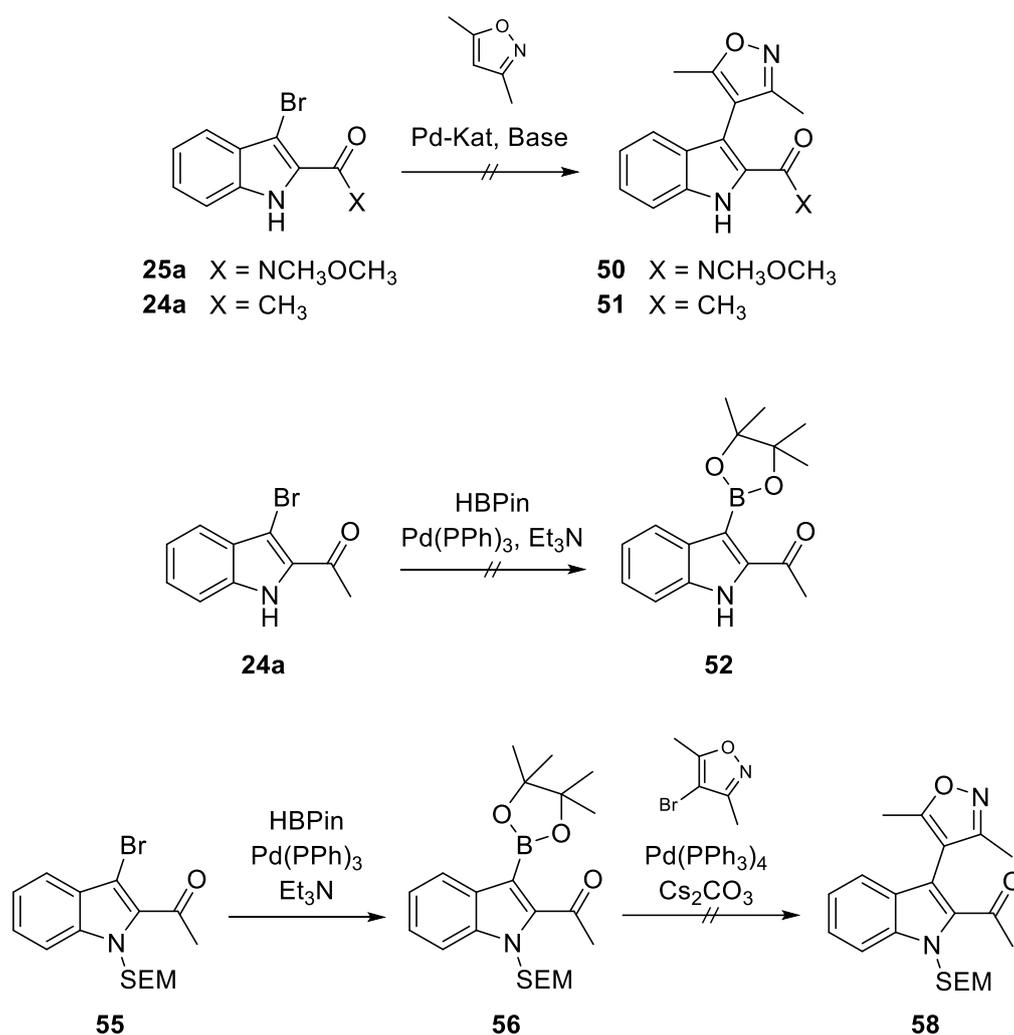


Abbildung 113: Versuche zur Darstellung der 3-Isoxazolyndole nach Variante A (oben) und Variante B (Mitte, unten).

Dagegen war die Einführung der Isoxazol-Bausteine mittels Suzuki-Miyaura-Kupplung ausgehend von 2-Acyl-3-bromindolen erfolgreich. Die anfangs geringen Ausbeuten ($\leq 17\%$) sowohl mit als auch ohne Schutzgruppe am Indol-Stickstoff konnten durch systematische

5. ZUSAMMENFASSUNG

Optimierung der Kupplungsbedingungen deutlich gesteigert werden (50–69 %). Mittels Suzuki-Miyaura-Kupplung konnten somit die 3-Isoxazolyndole **58**, **51**, **64a–g** dargestellt werden. Anschließende reduktive Ringöffnung des Isoxazolrings durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Cäsiumcarbonat gefolgt von spontaner Cyclisierung lieferte die 1,3,4-trisubstituierten β -Carboline **62**, **63**, **66a–g** (Abbildung 114).

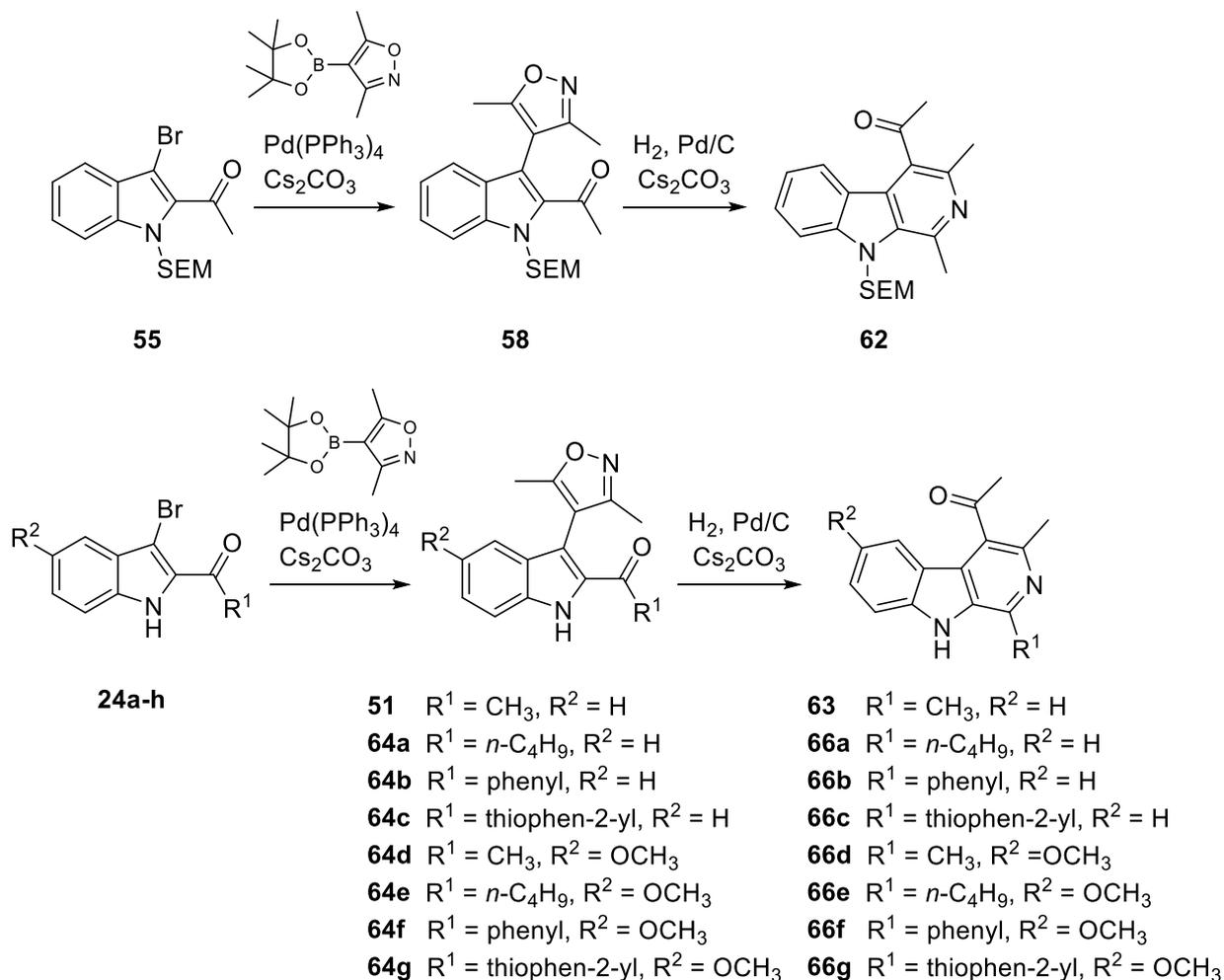


Abbildung 114: Darstellung der 3-Isoxazolyndole **58**, **51** und **64a–g** mittels Suzuki-Miyaura-Kupplung und nachfolgende reduktive Ringtransformation zu 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolen **62**, **63** und **66a–g**.

Um höher und unsymmetrisch substituierte Isoxazol-Bausteine an der C-3 Position des Indols einzuführen wurden entsprechende Isoxazolboronsäurepinacolester synthetisiert. Über eine [3+2] Cycloaddition wurden zunächst 3,5-disubstituierte Isoxazole aus verschiedenen Oximen und Alkinen dargestellt. Anschließend wurden die Isoxazole **74a–e** und das kommerziell erworbene 3-Methyl-5-phenylisoxazol (**69**) an C-4 mit *N*-Bromsuccinimid bromiert, jedoch war die Bromierung an C-4 nicht bei allen 3,5-disubstituierten Isoxazolen erfolgreich. Durch einen Brom-Lithium-Austausch und Reaktion mit Isopropoxy-pinacolboran wurden drei weitere Isoxazolboronsäurepinacolester **71**, **79a** und **82** dargestellt (Abbildung 115).

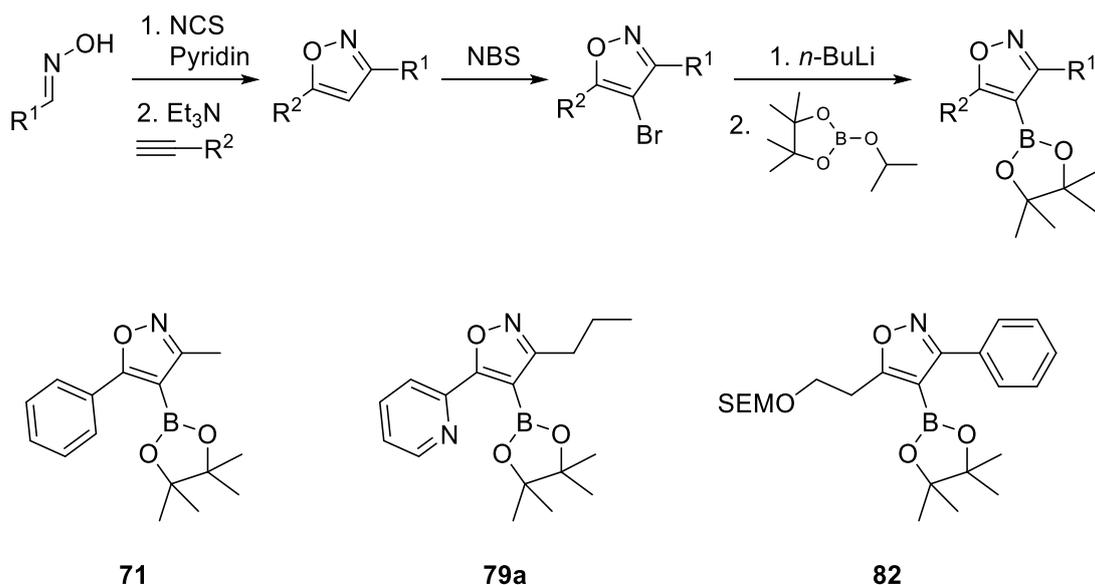


Abbildung 115: Darstellung der Isoxazol-4-boronsäurepinacolester **71**, **79a** und **82**.

Auf die Verwendung von **82** als Isoxazol-Baustein wurde aus Zeitgründen und wegen der sehr aufwändigen Synthese verzichtet. Die Isoxazolboronsäurepinacolester **71** und **79a** wurden mittels Suzuki-Miyaura-Reaktion zu den hoch substituierten 3-Isoxazolyndolen **83**, **54**, **84a** und **84b** umgesetzt. Die anschließende reduktive Ringtransformation lieferte unter den oben beschriebenen Bedingungen die 1,3,4-trisubstituierten β -Carboline **86a**, **86b**, **88a** und **88b**. Die beiden Pyridylketone wurden überraschenderweise zu den entsprechenden sekundären Alkoholen weiter reduziert (Abbildung 116).

Das hier beschriebene Verfahren stellt eine innovative Methode zur Synthese von 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolen dar und ist deutlich effektiver und variabler als die wenigen bisher beschriebenen Verfahren.

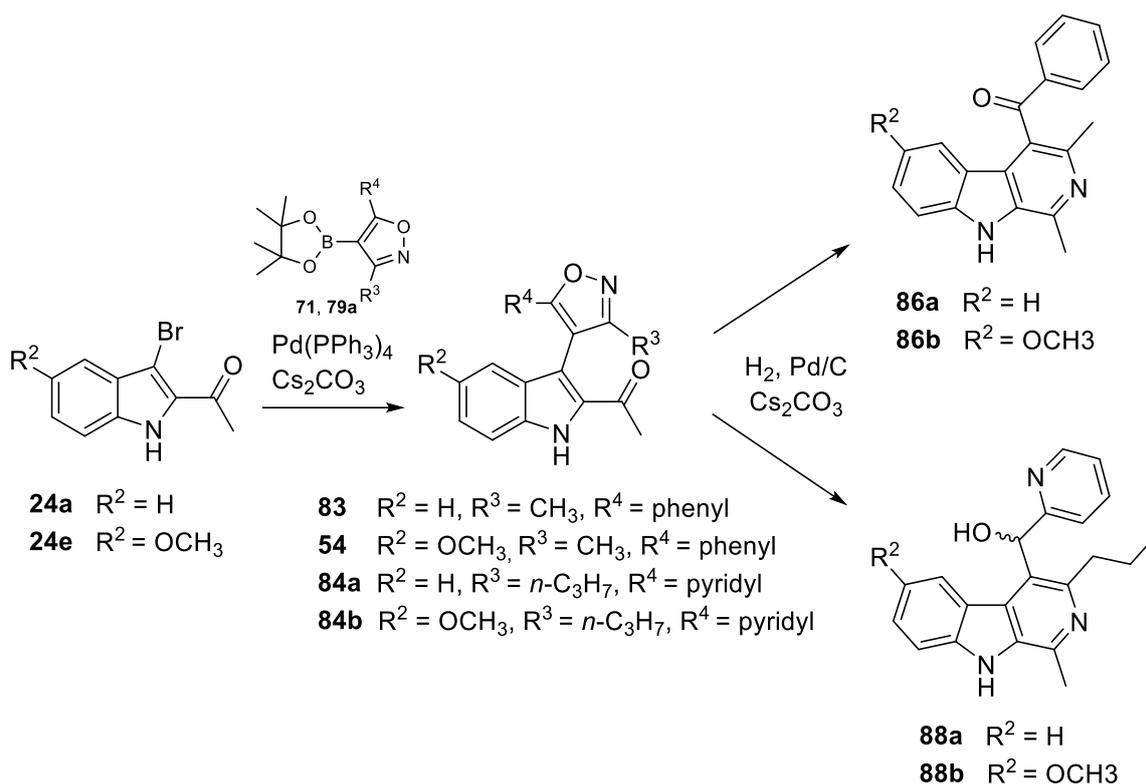


Abbildung 116: Darstellung hoch substituierter Isoxazolyndole **83**, **54**, **84a** und **84b**, sowie nachfolgende reduktive Ringtransformation zu den 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen **86a**, **86b**, **88a** und **88b**.

In einem weiteren Teilprojekt wurde, in Anlehnung an die oben beschriebene Synthese von 1-substituierten β -Carbolinen und Isochinolinen die Totalsynthese des Alkaloids 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) angestrebt. 3-Brom-3,5-dimethylpyridin (**93**) wurde nach Literatur durch Bromierung von 3,4-Lutidin (**92**) mit Brom erhalten. Die regioselektive Oxidation der Methylgruppe an C-4 zum Aldehyd gelang unter milden radikalischen Bedingungen in Anlehnung an ein Verfahren aus der Arbeitsgruppe von Minisci. Die Ethoxyvinylie rung gelang mit dem von uns für die Synthese von 1-substituierten β -Carbolinen und Isochinolinen etablierten Verfahren mit Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan leider nicht. Mit einem analogen Ethoxyvinylboronat ließ sich der Enoether **94** mittels Suzuki-Miyaura-Kupplung jedoch problemlos gewinnen. Die nachfolgende Cyclisierung zum anvisierten Naturstoff 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) gelang problemlos mit Ammoniumacetat als Ammoniakquelle (Abbildung 117).

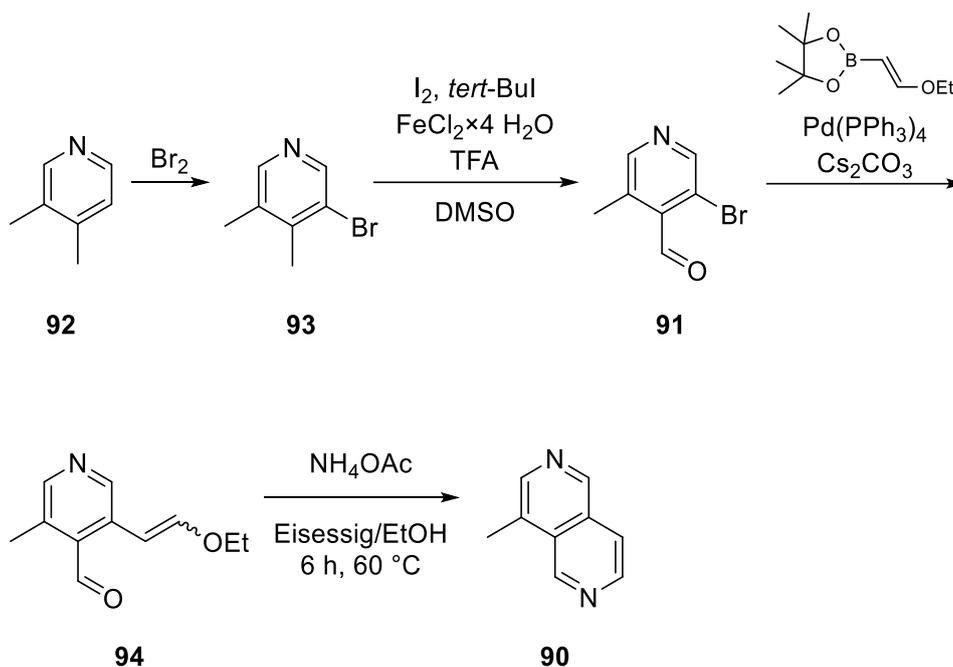


Abbildung 117: Totalsynthese des Alkaloids 4-Methyl-2,6-naphthyridin (**90**) ausgehend von 3,4-Lutidin (**92**).

Des Weiteren sollte das Benzyltetrahydroisochinolin-Alkaloid Metorientalin (**95**) totalsynthetisch dargestellt werden, um die Struktur der isolierten Verbindung von Perrelli Randau^[108] zu bestätigen. Zentraler Synthesebaustein war *O*-Benzylvanillin (**101**), welches mittels Wittig-Reaktion den Enolether **102** lieferte. Die Synthese des zweiten Bausteins erfolgte ebenfalls aus *O*-Benzylvanillin (**101**). Die Umsetzung mit Nitromethan in einer säurekatalysierten Henry-Reaktion und nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte ein Aminoethyl-Intermediat, welches mit Chlorameisensäureethylester zum Carbamat **105** reagierte. Aus dem Enolether **102** und dem Carbamat **105** wurde mittels Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion das racemische Benzyltetrahydroisochinolin **106** aufgebaut. Die Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion gelang sowohl unter Verwendung von Phosphoroxchlorid als auch von Trifluoressigsäure, wobei mit Trifluoressigsäure eine höhere Ausbeute erzielt wurde. Anschließende Reduktion der Carbamatfunktion zur Methylgruppe und Entfernen der Benzylschutzgruppen mittels Palladium-katalysierter Hydrogenolyse lieferte das racemische Orientalin (**100**). Das (*RS*)-Metorientalin (**95**) wurde durch *N*-Methylierung mit Iodmethan erhalten (Abbildung 118). Die von Perrelli Randau isolierte Verbindung wurde durch den Vergleich der ^1H NMR-spektroskopischen Daten als Metorientalin bestätigt.

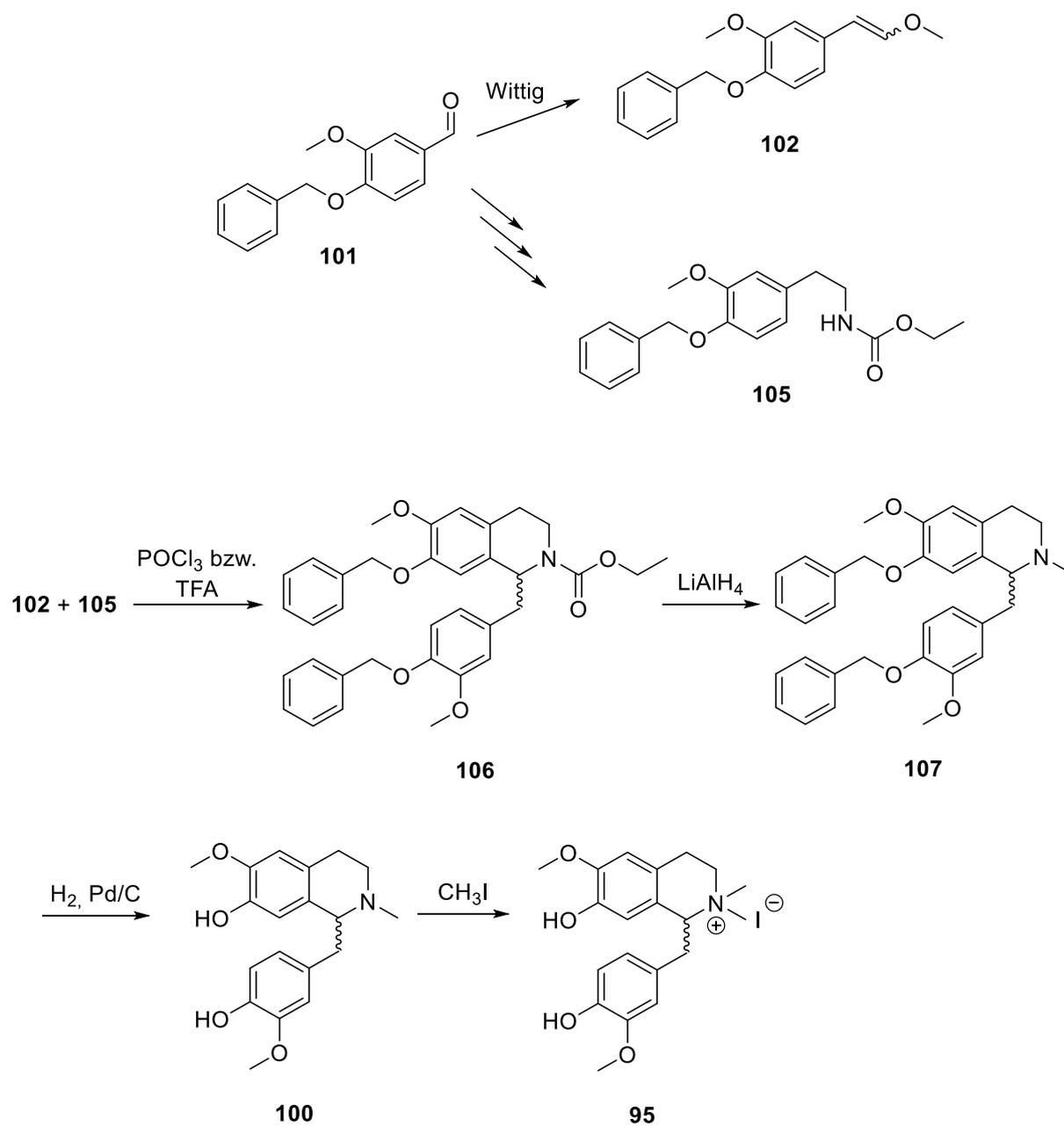


Abbildung 118: Darstellung von (RS)-Metorientalin (95) ausgehend von O-Benzylvanillin (101).

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Geräte und Parameter

Ausbeuten

Die jeweiligen Ausbeuten beziehen sich auf die durch Filtration oder säulenchromatographisch gereinigten Substanzen.

Dünnschichtchromatographie

Es wurden DC Fertigfolien Polygram® SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel verwendet (Schichtdicke 0.2 mm, Format 40 × 80 mm). Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm und 366 nm.

Flash-Säulen-Chromatographie

Die säulenchromatographische Aufreinigung der Rohprodukte erfolgte mit Kieselgel 60, Korngröße 0.040–0.063 mm, der Firma Merck. Die jeweils eingesetzten Zusammensetzungen der Elutionsmittel sind der Beschreibung der einzelnen Verbindungen zu entnehmen. Bei den angegebenen Mischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile.

HPLC-Reinheit

Die HPLC-Reinheiten wurden mit Hilfe einer HP Agilent 1100 HPLC mit Dioden Array Detektor (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) und einer Agilent Poroshell oder InfinityLab Poroshell Säule bei den Wellenlängen $\lambda = 210$ nm und $\lambda = 254$ nm bestimmt. Das Injektionsvolumen betrug 5 oder 10 μ L einer Lösung von 100 μ g/mL (Probe in mobiler Phase) und die Temperatur 50 °C. Für die analytische HPLC wurden Lösungsmittel in HPLC grade und bidestilliertes Wasser verwendet.

Methode 1a:

Säule: Agilent Poroshell 120, EC-C18 2.7 μ m, (3.0 × 100 mm)

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser 80/20

Flussrate: 0.8 mL/min

Methode 1b:

Säule: Agilent Poroshell 120, EC-C18 2.7 µm, (3.0 × 100 mm)

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser 70/30

Flussrate: 1.2 mL/min

Methode 2a:

Säule: InfinityLab Poroshell 120, EC-CN 5.0 µm, (4.6 × 150 mm)

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser 70/30

Flussrate: 1.0 mL/min

Methode 2b:

Säule: InfinityLab Poroshell 120, EC-CN 5.0 µm, (4.6 × 150 mm)

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser 50/50

Flussrate: 1.0 mL/min

Methode 2c:

Säule: InfinityLab Poroshell 120, EC-CN 5.0 µm, (4.6 × 150 mm)

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser/Ameisensäure 50/49.9/0.1

Flussrate: 1.0 mL/min

Methode 2d:

Säule: InfinityLab Poroshell 120, EC-CN 5.0 µm, (4.6 × 150 mm)

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser/Ameisensäure 40/59.9/0.1

Flussrate: 1.0 mL/min

Methode 2e:

Säule: InfinityLab Poroshell 120, EC-CN 5.0 µm, (4.6 × 150 mm)

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser 40/60

Flussrate: 1.0 mL/min

IR-Spektren

Ölige Substanzen wurden als Film zwischen NaCl-Fenstern, Feststoffe als KBr-Presslinge mit dem IR-Spektrometer Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000 (Firma PerkinElmer, Waltham, USA) oder Jasco FT/IR-4100 (Firma Jasco Deutschland GmbH) vermessen.

Massenspektren

Die Massenspektren wurden durch Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie oder mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) bestimmt. Für EI-Spektren wurden folgende Spektrometer eingesetzt: Jeol JMS-GCmate II (Firma Jeol, Peabody, USA), Jeol MStation Sektorfeld Massenspektrometer (Firma Jeol, Peabody, USA), Finnigan MAT 95 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). ESI Messungen wurden an einem Thermo Finnigan LTQ FT (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) durchgeführt.

NMR-Spektren

Die NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Jeol J NMR GX 400 (400 MHz) (Firma Jeol, Peabody, USA), Jeol J NMR GX 500 (500 MHz) (Firma Jeol, Peabody, USA) oder Avance III HD 400 MHz Bruker BioSpin (Firma Bruker, Billerica, USA) und Avance III HD 500 MHz Bruker BioSpin (Firma Bruker, Billerica, USA) aufgenommen. Die in parts per million [ppm] angegebenen chemischen Verschiebungen δ beziehen sich auf die δ -Skala bezogen auf den internen Standard Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm) bzw. auf den Peak des jeweils verwendeten Lösungsmittels als internen Standard. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz [Hz] angegeben. Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Chloroform (CDCl_3), deuteriertes Dimethylsulfoxid ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), deuteriertes Dichlormethan (CD_2Cl_2), deuteriertes Aceton ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), deuteriertes Methanol (CD_3OD) bzw. deuteriertes Tetrachlorethan ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) verwendet. Sofern nicht anders angegeben wurden die Messungen bei Raumtemperatur durchgeführt.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi-Melting Point B-540 Gerät (Firma Büchi, Flawil, Schweiz) bestimmt und sind in Grad Celsius [$^{\circ}\text{C}$] angegeben. Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Software

Zur Darstellung von Strukturformeln und Reaktionen wurde ChemDraw 16.0 (Firma CambridgeSoft, Cambridge, UK) verwendet. Darstellung und Auswertung von NMR-Spektren erfolgte mit MestReNova 10.0.2 (Firma Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spanien). Texte und Tabellen wurden mit Microsoft Office 2013 (Firma Microsoft, Redmond, USA) erstellt.

Synthesen unter Mikrowellen-Bestrahlung

Mikrowellen-Synthesen wurden an einem Mikrowellenreaktor Discover (S-Class Plus) SP (Firma CEM, Matthews, USA) durchgeführt.

Trocknen von Lösungsmitteln

Tetrahydrofuran sowie 1,4-Dioxan wurden über Natrium-Benzophenon-Ketyl unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Trockenes *N,N*-Dimethylformamid wurde käuflich erworben. Chloroform wurde über Molekularsieb 4 Å und unter Stickstoff-Atmosphäre getrocknet.

6.2 Allgemeine Synthesevorschriften

Synthesevorschrift 1: (Synthese der 2-Acy lindole **3a–c**, **3e–g**, **24a–d** aus den Weinreb-Amiden **2a**, **2b**, **25a**)

Das entsprechende Weinreb-Amid **2a**, **2b** bzw. **25a** wird unter Stickstoff-Atmosphäre in trockenem Tetrahydrofuran (2 mL/mmol Edukt) gelöst. Nach Abkühlen auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird die entsprechende Organolithium-Verbindung (2 Äquivalente) langsam zugetropft und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird der Ansatz mit 2 M Salzsäure (5 mL/mmol Edukt) versetzt und mit Ethylacetat ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift 2: (Bromierung der 2-Acy lindole **3a–h**, bzw. der Weinreb-Amide **2a**, **2b**)

Das entsprechende 2-Acy lindol **3a–h** bzw. Weinreb-Amid **2a**, **2b** und *N*-Bromsuccinimid (1 Äquivalent) werden in *N,N*-Dimethylformamid (5 mL/mmol Edukt) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 30 mL Eiswasser gegeben, filtriert und der Niederschlag gesammelt. Das Filtrat wird mit Ethylacetat ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dieser Rückstand und der gesammelte Niederschlag werden vereint und mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift 3: (Stille Kreuzkupplung und anschließende Cyclisierung zu β -Carbolinen/Isochinolinen **5**, **17**, **34a–f/39a–c**)

Das entsprechende 2-Acy l-3-bromindol **24a–h** bzw. 2-Brom-1-acylbenzen **37a**, **37c**, **37d**, SPhos (8–12 mol%) und Tris-(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform Addukt (2–3 mol%) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (4 mL/mmol Edukt) gelöst. Nach Zuspritzen von Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan (1.3 Äquivalente) wird das Reaktionsgemisch auf $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt und 15 h gerührt. Anschließend werden zu diesem Ansatz ein großer Überschuss an Ammoniumacetat (10–20 Äquivalente) und Eisessig (3 mL/mmol Edukt) gegeben und weitere 7 h bei $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 20 mL wässriger Ammoniak-Lösung (25%) versetzt und mit Ethylacetat ($4 \times 40\text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift 4: (Synthese der 2-Brom-1-acylbenzene **37a**, **37c**, **37d** ausgehend von dem Weinreb-Amid **36**)

2-Brom-*N*-methoxy-*N*-methylbenzamid (**36**) (ca. 1 mmol) wird unter Stickstoff-Atmosphäre in trockenem Tetrahydrofuran (3 mL/mmol Edukt) gelöst. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf 0 °C wird die entsprechende Organomagnesium-Verbindung (3 Äquivalente) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei 0 °C gerührt, anschließend mit 2 M Salzsäure (10 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift 5: (Suzuki Kreuzkupplung mit 3,5-disubstituierten Isoxazol-4-boronsäurepinacolestern zu 3-Isoxazoly lindolen **50**, **51**, **54**, **58**, **64a–g**, **83**, **84a**, **84b**)

Das entsprechende 3-Brom-2-acylindol **24a–h** (0.5 mmol bzw. 1 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (10 mol%) und der entsprechende Isoxazol-4-boronsäurepinacolester (2 Äquivalente) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in entgastem 1,4-Dioxan (6 mL/mmol Edukt) gelöst und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Cäsiumcarbonat (ca. 5 Äquivalente) wird unter Stickstoff-Atmosphäre in entgastem Wasser gelöst (2 mL/mmol Edukt) und zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 75 °C erhitzt und 19 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 15 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift 6 (Reduktive Ringspaltung mit anschließender Cyclisierung zu β -Carbolinen **62**, **63**, **66a–g**, **86a**, **86b**, **88a**, **88b**)

Das entsprechende 3-Isoxazol-2-acylindol **51**, **54**, **58**, **64a–g**, **83**, **84a**, **84b** (0.15–0.30 mmol), Palladium auf Aktivkohle (10%) (106 mg/mmol Edukt) und Cäsiumcarbonat (1.5–3 Äquivalente) werden in 2 mL absolutem Ethanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wird bei 30 bar und 35 °C 19 h hydriert. Anschließend wird über Kieselgur filtriert und mit Ethylacetat (10 mL) gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift 7: (Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen **74a–e**)

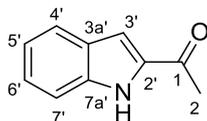
N-Chlorsuccinimid (1.1 Äquivalente) wird unter Stickstoff-Atmosphäre in trockenem Chloroform (2 mL/mmol Oxim) gelöst. Zu dieser Suspension wird zunächst die Oxim-Komponente (1.1 Äquivalente) zugegeben und anschließend Pyridin (6–11 mol%) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf 50 °C erhitzt und 1–2 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach erfolgt das Zutropfen von der Alkin-Komponente (1 Äquivalent) und von Triethylamin (1.4 Äquivalente). Der Ansatz wird weitere 1–2 h bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3 × 25 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift 8: (Synthese von 3,5-disubstituierten 4-Isoxazolboronsäurepinacolestern **71, 79a, 82**)

Das entsprechende 4-Brom-3,5-disubstituierte Isoxazol (**70, 77b, 81**) (1 Äquivalent) wird unter Stickstoff-Atmosphäre in trockenem Tetrahydrofuran (2.5 mL/mmol Edukt) gelöst. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf –78 °C wird langsam *n*-Butyllithium (1.3–1.5 Äquivalente) zugetropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, danach wird Isopropoxy-pinacolboran (3–5 Äquivalente) zugetropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 15 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC aufgereinigt.

6.3 Beschreibung der Substanzen

1-(1*H*-Indol-2-yl)ethan-1-on (**3a**)



$C_{10}H_9NO$

$M = 159.19 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **3a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 404 mg (1.98 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**2a**) und 2.48 mL Methyllithium-Lösung (1.6 M in Diethylether, 3.97 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 302 mg (1.90 mmol, 95 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 155 °C (Lit.^[122] 154–155°C).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.10 (s, 1H, NH), 7.72 (dd, $J = 8.1 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 7.44 (dd, $J = 8.4 \text{ Hz}, 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 7'-H), 7.34 (ddd, $J = 8.3 \text{ Hz}, 7.0 \text{ Hz}, 1.1 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.22 (dd, $J = 2.1 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 7.15 (ddd, $J = 8.1 \text{ Hz}, 7.0 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}$, 5'-H), 2.57 (s, 3H, 2-H).

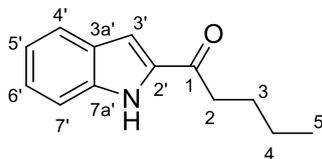
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 190.6 (C-1), 137.6 (C-7a'), 135.9 (C-2'), 128.1 (C-3a'), 126.6 (C-6'), 123.4 (C-4'), 121.3 (C-5'), 112.5 (C-7'), 109.8 (C-3'), 26.1 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3304, 3080, 1649, 1525, 1411, 1387, 1351, 1340, 1249, 1228, 1185, 1154, 1019, 940, 798.

MS (ESI): $m/z = 158 [M - H]^-$.

HRMS (ESI): $m/z = 158.0611, [M - H]^-$, berechnet für $C_{10}H_8NO^-$: 158.0611.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): > 99 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), > 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

1-(1*H*-Indol-2-yl)pentan-1-on (3b)C₁₃H₁₅NO

M = 201.27 g/mol

Die Darstellung von **3b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 613 mg (3.01 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**2a**) und 3.75 mL *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan, 6.08 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 374 mg (1.86 mmol, 62 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 114 °C (Lit.^[123] 113–115 °C).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.34 (s, 1H, NH), 7.72 (dd, *J* = 8.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.46 (dd, *J* = 8.3 Hz, 0.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.34 (ddd, *J* = 8.4 Hz, 7.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, 6'-H), 7.23 (dd, 2.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.14 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 3.00–2.92 (m, 2H, 2-H), 1.80–1.71 (m, 2H, 3-H), 1.49–1.38 (m, 2H, 4-H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

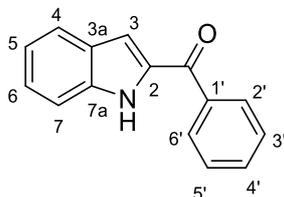
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 193.9 (C=O), 137.6 (C-7a'), 135.8 (C-2'), 128.0 (C-3a'), 126.4 (C-6'), 123.3 (C-4'), 121.2 (C-5'), 112.5 (C-7'), 109.2 (C-3'), 38.4 (C-2), 27.5 (C-3), 22.9 (C-4), 14.1 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3310, 3081, 3019, 2948, 2867, 1651, 1465, 1408, 1215, 1108, 790, 751, 729.

MS (ESI): *m/z* = 200 [M - H]⁻.

HRMS (ESI): *m/z* = 200.1081 [M - H]⁻, berechnet für C₁₃H₁₄NO⁻: 200.1081.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(1*H*-Indol-2-yl)(phenyl)methanon (3c)C₁₅H₁₁NO

M = 221.26 g/mol

Die Darstellung von **3c** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 399 mg (1.95 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**2a**) und 2.20 mL Phyllithium-Lösung (1.8 M in Dibutylether, 3.96 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 398 mg (1.80 mmol, 92 %)

gelber Feststoff

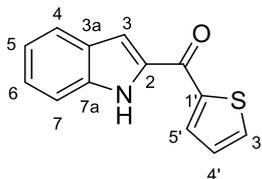
Schmelzpunkt: 143 °C (Lit.^[124] 145–146 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.42 (s, 1H, NH), 8.02–7.97 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.72 (dd, *J* = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, 4-H), 7.62 (tt, *J* = 6.7 Hz, 1.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.56–7.51 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.49 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.0 Hz, 1H, 7-H), 7.38 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 6-H), 7.19–7.15 (m, 2H, 3-H, 5-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 187.2 (C=O), 138.0 (C-1'), 137.5 (C-7a), 134.3 (C-2), 132.3 (C-4'), 129.2 (C-2', C-6'), 128.5 (C-3', C-5'), 127.7 (C-3a), 126.5 (C-6), 123.2 (C-4), 121.0 (C-5), 112.8 (C-3), 112.2 (C-7).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3313, 3079, 3056, 1625, 1598, 1570, 1516, 1494, 1446, 1411, 1384, 1370, 1342, 1318, 1257, 1129, 1012, 903, 891, 820, 796, 745, 726.

MS (ESI): *m/z* = 220 [M - H]⁻.**HRMS (ESI):** *m/z* = 220.0769 [M - H]⁻, berechnet für C₁₅H₁₀NO⁻: 220.0768.**HPLC-Reinheit (Methode 1b):** 96 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(1*H*-Indol-2-yl)(thiophen-2-yl)methanon (3d)C₁₃H₉NOS

M = 227.28 g/mol

2-Thienyllithium wird *in situ* aus 0.12 mL (1.2 mmol) 2-Bromthiophen und 1.70 mL *tert*-Butyllithium-Lösung (1.9 M in Pentan, 3.23 mmol) in 1 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran dargestellt. Die Reaktionslösung wird 1 h bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt, anschließend wird 125 mg (0.612 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**2a**), gelöst in 3 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran, zugetropft. Die Aufarbeitung erfolgt nach Synthesevorschrift 1. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 6:1).

Ausbeute: 88 mg (0.39 mmol, 63 %)

gelber Feststoff

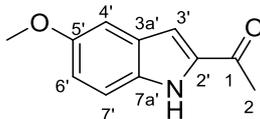
Schmelzpunkt: 155 °C (Lit.^[125] 152–155 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.44 (s, 1H, NH), 8.05 (dd, *J* = 3.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.75 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 4-H), 7.72 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 3'-H), 7.49 (dd, *J* = 8.4 Hz, 0.9 Hz, 1H, 7-H), 7.45 (dd, *J* = 2.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 3-H), 7.38 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.23 (dd, *J* = 5.0 Hz, 3.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.18 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5-H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 178.0 (C=O), 142.6 (C-1'), 137.5 (C-7a), 134.2 (C-2), 133.3 (C-3'), 133.1 (C-5'), 128.2 (C-4'), 127.9 (C-3a), 126.6 (C-6), 123.3 (C-4), 121.2 (C-5), 112.3 (C-7), 110.8 (C-3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3314, 3082, 3045, 2921, 1589, 1573, 1521, 1416, 1342, 1260, 1114, 1059, 840, 800, 742, 711.

MS (ESI): *m/z* = 226 [M - H]⁻.**HRMS (ESI):** *m/z* = 226.0333 [M - H]⁻, berechnet für C₁₃H₈NOS⁻: 226.0332.**HPLC-Reinheit (Methode 1b):** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(5-Methoxy-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (3e)C₁₁H₁₁NO₂

M = 189.21 g/mol

Die Darstellung von **3e** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 400 mg (1.71 mmol) *N*,5-Dimethoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**2b**) und 2.20 mL Methyllithium-Lösung (1.6 M in Diethylether, 3.52 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 220 mg (1.16 mmol, 68 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 172 °C (Lit.^[126] 170–172 °C).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.15 (s, 1H, NH), 7.33 (dd, *J* = 9.0 Hz, 0.8 Hz, 1H, 7-H), 7.13 (dd, *J* = 2.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.00 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 6'-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.55 (s, 3H, 2-H).

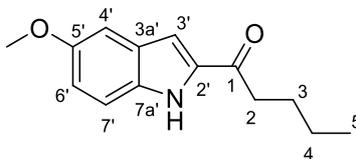
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 190.5 (C-1), 155.2 (C-5'), 136.4 (C-2'), 133.1 (C-7a'), 128.4 (C-3a'), 118.3 (C-6'), 113.4 (C-7'), 109.4 (C-3'), 103.1 (C-4'), 56.0 (OCH₃), 26.1 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3309, 3066, 2995, 2966, 2934, 1636, 1525, 1450, 1357, 1297, 1216, 1151, 1117, 1029, 844, 823, 791, 711, 554.

MS (EI): *m/z* (%) = 189 (100) [M], 174 (100), 146 (50).

HRMS (EI): *m/z* = 189.0782 [M], berechnet für C₁₁H₁₁NO₂: 189.0790.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(5-Methoxy-1*H*-indol-2-yl)pentan-1-on (3f)C₁₄H₁₇NO₂

M = 231.30 g/mol

Die Darstellung von **3f** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 278 mg (1.19 mmol) *N*,5-Dimethoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**2b**) und 0.95 mL *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan, 2.4 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 197 mg (0.852 mmol, 72 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 120 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.16 (s, 1H, NH), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 7'-H), 7.12 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, 3'-H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.02 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.95–2.90 (m, 2H, 2-H), 1.80–1.73 (m, 2H, 3-H), 1.48–1.39 (m, 2H, 4-H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

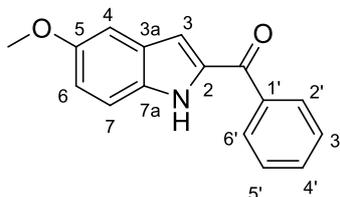
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 193.5 (C=O), 154.7 (C-5'), 135.7 (C-2'), 132.7 (C-7a'), 127.9 (C-3a'), 117.9 (C-6'), 113.1 (C-7'), 108.6 (C-3'), 102.7 (C-4'), 55.7 (OCH₃), 38.1 (C-2), 27.3 (C-3), 22.5 (C-4), 13.9 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3312, 3096, 3063, 2963, 2935, 2864, 1644, 1523, 1456, 1412, 1353, 1295, 1264, 1202, 1174, 1145, 1032, 935, 840, 821, 733.

MS (EI): *m/z* (%) = 231 (70) [M], 189 (100), 174 (85), 146 (27).

HRMS (EI): *m/z* = 231.1256 [M], berechnet für C₁₄H₁₇NO₂: 231.1259.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(5-Methoxy-1*H*-indol-2-yl)(phenyl)methanon (3g)C₁₆H₁₃NO₂

M = 251.29 g/mol

Die Darstellung von **3g** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 212 mg (0.905 mmol) *N*,5-Dimethoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**2b**) und 1.02 mL Phenyllithium-Lösung (1.8 M in Dibutylether, 1.84 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 163 mg (0.649 mmol, 72 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 162 °C (Lit.^[127] 162 °C).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.41 (s, 1H, NH), 8.00–7.96 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.66–7.61 (m, 1H, 4'-H), 7.57–7.52 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.40 (dd, *J* = 9.0 Hz, 0.8 Hz, 1H, 7-H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4-H), 7.09 (dd, *J* = 2.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, 3-H), 7.04 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, 6-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃).

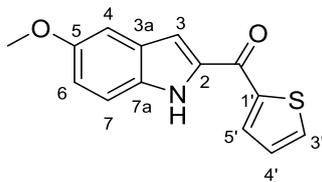
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 187.0 (C=O), 155.3 (C-5), 138.5 (C-1'), 135.3 (C-2), 133.4 (C-7a), 132.6 (C-4'), 129.5 (C-2', C-6'), 128.8 (C-3', C-5'), 128.5 (C-3a), 118.6 (C-6), 113.5 (C-7), 112.3 (C-3), 103.1 (C-4), 56.0 (OCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3308, 3060, 3005, 2961, 2936, 1624, 1573, 1520, 1452, 1404, 1376, 1349, 1297, 1258, 1217, 1166, 1116, 1031, 1007, 903, 844, 815, 726.

MS (EI): *m/z* (%) = 251 (100) [M], 236 (40), 208 (10), 174 (10).

HRMS (EI): *m/z* = 251.0947 [M], berechnet für C₁₆H₁₃NO₂: 251.0946.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 96 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(5-Methoxy-1*H*-indol-2-yl)(thiophen-2-yl)methanon (3h)C₁₄H₁₁NO₂S

M = 257.31 g/mol

2-Thienyllithium wird *in situ* aus 0.24 mL (2.5 mmol) 2-Bromthiophen und 3.40 mL *tert*-Butyllithium-Lösung (1.9 M in Pentan, 6.46 mmol) in 1 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran dargestellt. Die Reaktionslösung wird 1 h bei -80 °C unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt, anschließend wird 360 mg (1.54 mmol) *N*,5-Dimethoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**2b**), gelöst in 3 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran, zugetropft. Die Aufarbeitung erfolgt nach Synthesevorschrift 1. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 6:1).

Ausbeute: 198 mg (0.769 mmol, 50 %)

gelber Feststoff

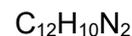
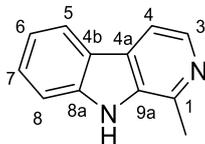
Schmelzpunkt: 152 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.38 (s, 1H, NH), 8.04 (dd, *J* = 3.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.71 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 3'-H) 7.40–7.37 (m, 1H, 7-H), 7.36 (dd, *J* = 2.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, 3-H), 7.22 (dd, *J* = 5.0 Hz, 3.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4-H), 7.06 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.4 Hz, 1H, 6-H), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.6 (C=O), 154.9 (C-5), 142.5 (C-1'), 134.5 (C-2), 133.1 (C-3'), 132.9 (C-7a), 132.8 (C-5'), 128.1 (C-3a), 128.0 (C-4'), 118.3 (C-6), 113.1 (C-7), 110.1 (C-3), 102.7 (C-4), 55.7 (OCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3305, 3096, 3071, 2926, 2827, 1600, 1523, 1454, 1416, 1356, 1295, 1261, 1237, 1218, 1207, 1163, 1115, 1029, 853, 842, 830, 798, 753, 729, 714.

MS (ESI): *m/z* = 226 [M - H]⁻.**HRMS (ESI):** *m/z* = 256.0439 [M - H]⁻, berechnet für C₁₄H₁₁NO₂S⁻: 256.0438.**HPLC-Reinheit (Methode 1b):** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-Methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (Harman) (5)

M = 182.23 g/mol

Methode A:

51 mg (0.44 mmol) 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (**11**) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 2 mL Trifluoressigsäure gelöst. Anschließend werden 69 mg (0.43 mmol) 1-(1*H*-Indol-2-yl)ethan-1-on (**3a**) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 45 °C erhitzt und 40 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 20 mL Eiswasser gegeben, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Ethylacetat (5 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Aufreinigung wird der Rückstand in 2 mL Aceton gelöst. In einem zweiten Kolben werden unter Stickstoff-Atmosphäre 869 mg (11.3 mmol) Ammoniumacetat in 3 mL Wasser gelöst, es werden 1.40 mL (1.36 mmol) Titan(III)chlorid-Lösung (≥ 12 % in HCl) und 2 mL Aceton zugegeben und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Reaktionsgemisch wird dann die vorher beschriebene Lösung des Rückstands in Aceton zugetropft. Der Ansatz wird weitere 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 15 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (4 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:3) aufgereinigt.

Ausbeute: 18 mg (0.099 mmol, 22 %)

beiger Feststoff

Methode B:

Die Darstellung von **5** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 3 unter Verwendung von 252 mg (1.06 mmol) 1-(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (**24a**), 60 mg (0.15 mmol) SPhos, 39 mg (0.038 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.46 mL (1.4 mmol) Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan und 1.43 g (18.6 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:3 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 90 mg (0.49 mmol, 47 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 219 °C (Lit.^[128] 231 °C).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.98 (s, 1H, NH), 8.32 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.84 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 4-H), 7.58–7.51 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.28 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 6.5 Hz, 1.6 Hz, 1H, 6-H), 2.81 (s, 3H, CH₃).

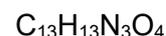
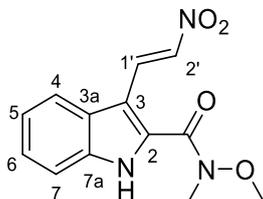
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 142.5 (C-1), 140.8 (C-8a), 138.6 (C-3), 135.1 (C-9a), 128.5 (C-4a, C-7), 122.3 (C-4b), 122.1 (C-5), 120.3 (C-6), 113.2 (C-4), 112.1 (C-8), 20.5 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3315, 3050, 2923, 2854, 1642, 1573, 1505, 1410, 1387, 1336, 1250, 1227, 1152, 1020, 964, 745.

MS (ESI): *m/z* = 183 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = 183.0916 [M + H]⁺, berechnet für C₁₂H₁₁N₂⁺: 183.0917.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(E)-N-Methoxy-N-methyl-3-(2-nitrovinyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid (12)

M = 275.26 g/mol

473 (4.07 mmol) 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (**11**) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 10 mL Trifluoressigsäure gelöst. Anschließend werden 842 mg (4.12 mmol) Indol-2-Weinreb-Amid (**2a**) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 45 °C erhitzt und 19 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird der Ansatz auf 30 mL Eiswasser gegeben, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und anschließend mit Ethylacetat (4 × 45 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 564 mg (2.05 mmol, 50 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 186 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.93 (s, 1H, NH), 8.92 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, 1'-H), 7.93–7.83 (m, 2H, 4-H, 2'-H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 7-H), 7.43 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.35 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (NCH₃).

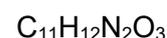
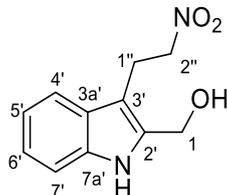
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 160.3 (C=O), 136.2 (C-7a), 136.0 (C-2'), 133.5 (C-1'), 132.3 (C-2), 126.3 (C-6), 124.9 (C-3a), 123.3 (C-5), 121.6 (C-4), 113.3 (C-7), 112.6 (C-3), 62.8 (OCH₃), 33.6 (NCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3248, 3065, 2989, 2940, 1604, 1576, 1523, 1496, 1322, 1286, 1262, 1221, 1176, 1162, 1106, 1022, 992, 967, 930, 893, 819, 808, 757, 739.

MS (ESI): *m/z* = 274 [M – H]⁻, 197.

HRMS (ESI): *m/z* = 274.0934 [M – H]⁻, berechnet für C₁₃H₁₂N₃O₄⁻: 274.0933.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(3-(2-nitroethyl)-1*H*-indol-2-yl)methanol (15)

$$M = 220.23 \text{ g/mol}$$

111 mg (0.403 mmol) (*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**12**) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 3 mL Tetrahydrofuran/Methanol (10:1) gelöst. Anschließend werden 34 mg (0.98 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 15 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 28 mg (0.13 mmol, 32 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 74 °C.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 10.97 (s, 1H, NH), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.32–7.28 (m, 1H, 7'-H), 7.04 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 6.96 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 5.18 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH), 4.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2''-H), 4.59 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, 1''-H), 3.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 1''-H).

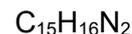
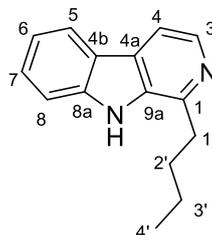
¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 136.9 (C-2'), 135.2 (C-7a'), 127.4 (C-3a'), 120.9 (C-6'), 118.6 (C-5'), 117.9 (C-4'), 111.2 (C-7'), 104.9 (C-3'), 75.9 (C-2''), 54.6 (C-1), 22.0 (C-1'').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3411, 3361, 3060, 3033, 2956, 2926, 2853, 1548, 1529, 1460, 1431, 1379, 1344, 1328, 1302, 1225, 1189, 1133, 998, 974, 950, 844, 749, 610.

MS (EI): *m/z* (%) = 220 (100) [M]⁺, 156 (94), 115 (60), 89 (23).

HRMS (EI): *m/z* = 220.0841 [M]⁺, berechnet für C₁₁H₁₂N₂O₄⁺: 220.0842.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-Butyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (17)

M = 224.31 g/mol

Methode A:

60 mg (0.52 mmol) 1-(Dimethylamino)-2-nitroethylen (**11**) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 2 mL Trifluoressigsäure gelöst. Anschließend werden 104 mg (0.517 mmol) 1-(1*H*-Indol-2-yl)pentan-1-on (**3b**) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 45 °C erhitzt und 40 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 25 mL Eiswasser gegeben, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Ethylacetat (5 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Aufreinigung wird der Rückstand in 2 mL Aceton gelöst. In einem zweiten Kolben werden unter Stickstoff-Atmosphäre 1.07 g (13.9 mmol) Ammoniumacetat in 3 mL Wasser gelöst, es werden 1.57 mL (1.52 mmol) Titan(III)chlorid-Lösung (≥ 12 % in HCl) und 2 mL Aceton zugegeben und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Reaktionsgemisch wird dann die vorher beschriebene Lösung des Rückstands in Aceton zugetropft. Der Ansatz wird weitere 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (4 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:2) aufgereinigt.

Ausbeute: 21 mg (0.085 mmol, 18 %)

beiger Feststoff

Methode B:

Die Darstellung von **17** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 3 unter Verwendung von 151 mg (0.539 mmol) 1-(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)pentan-1-on (**24b**), 29 mg (0.071 mmol) SPhos, 19 mg (0.018 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.24 mL (0.71 mmol) Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan und 476 mg (6.18 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:2 und 5 % Triethylamin).

6. EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 66 mg (0.30 mmol, 56 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 162 °C (Lit.^[129] 166 °C).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.89 (s, 1H, NH), 8.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 3-H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.84 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 4-H), 7.59–7.53 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.28 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 6.1 Hz, 1.9 Hz, 1H, 6-H), 3.17–3.06 (m, 2H, 1'-H), 1.91–1.80 (m, 2H, 2'-H), 1.46–1.37 (m, 2H, 3'-H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

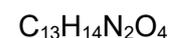
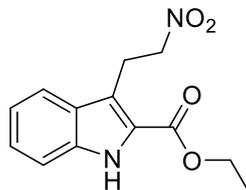
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 146.4 (C-1), 140.8 (C-8a), 138.4 (C-3), 134.6 (C-9a), 128.9 (C-4a), 128.6 (C-7), 122.3 (C-4b), 122.0 (C-5), 120.4 (H-6), 113.1 (C-4), 112.1 (C-8), 34.2 (C-1'), 31.1 (C-2'), 23.2 (C-3'), 14.2 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3422, 3206, 3121 3062, 2954, 2925, 2857, 2776, 1624, 1602, 1566, 1503, 1454, 1426, 1324, 1241, 1150, 1041, 880, 818, 783, 750, 628, 598.

MS (EI): *m/z* (%) = 224 (10) [M]⁺, 182 (100).

HRMS (EI): *m/z* = 224.1316 [M], berechnet für C₁₅H₁₅N₂: 224.1314.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 95 % (λ = 210 nm), 98 % (λ = 254 nm).

3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (19)

M = 262.27 g/mol

137 mg (0.526 mmol) (*E*)-3-(2-Nitrovinyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**18**) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 4 mL Tetrahydrofuran/Methanol (10:1) gelöst. Anschließend werden 57 mg (1.5 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 90 mg (0.34 mmol, 65 %)

gelber Feststoff

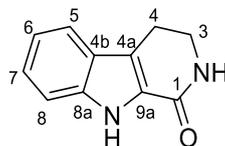
Schmelzpunkt: 129 °C.

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂O): δ (ppm) = 10.91 (s, 1H, NH), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 4'-H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 7'-H), 7.35–7.27 (m, 1H, 6'-H), 7.17–7.11 (m, 1H, 5'-H), 4.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2''-H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 1-H), 3.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 1''-H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-H).

¹³C NMR (126 MHz, (CD₃)₂O): δ (ppm) = 162.3 (C=O), 137.3 (C-7a'), 128.4 (C-3a'), 126.2 (C-6'), 125.3 (C-2'), 121.1 (C-5'), 121.0 (C-4'), 118.0 (C-3'), 113.3 (C-7'), 76.1 (C-2''), 61.4 (C-1), 23.8 (C-1''), 14.6 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3317, 3059, 2957, 2925, 2854, 1680, 1547, 1475, 1458, 1450, 1431, 1384, 1331, 1258, 1216, 1185, 1130, 1102, 1016, 780, 741, 684, 613, 554.

MS (ESI): *m/z* = 261 [M – H]⁻.**HRMS (ESI):** *m/z* = 261.0883 [M – H]⁻, berechnet für C₁₃H₁₃N₂O₄⁻: 261.0881.**HPLC-Reinheit (Methode 1a):** 95 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-on (20) $C_{11}H_{10}N_2O$

M = 186.21 g/mol

151 mg (0.576 mmol) 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**19**) werden in 5 mL Methanol/Eisessig (10:1) gelöst und mit 67 mg (0.063 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 19 h bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Anschließend wird der Ansatz mit 10 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Methanol 95:5) aufgereinigt.

Ausbeute: 48 mg (0.26 mmol, 45 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 174 °C (Lit.^[130] 184 °C).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.88 (s, 1H, 9-H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 8-H), 7.29 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 7-H), 7.14 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, 6-H), 6.00 (s, 1H, 2-H), 3.71 (td, *J* = 7.0 Hz, 2.5 Hz, 2H, 3-H), 3.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 4-H).

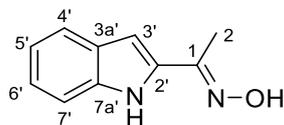
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 163.4 (C-1), 137.8 (C-8a), 126.9 (C-9a), 125.8 (C-4b), 125.4 (C-7), 120.7 (C-5), 120.5 (C-6), 120.3 (C-4a), 112.8 (C-8), 42.7 (C-3), 21.2 (C-4).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3408, 3227, 3080, 2920, 1664, 1644, 1617, 1547, 1513, 1490, 1432, 1416, 1329, 1291, 1228, 1152, 1049, 1005, 933, 791, 741.

MS (ESI): *m/z* = 261 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = 187.0865 [M + H]⁺, berechnet für C₁₁H₁₁N₂O⁺: 187.0866.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(E)-1-(1*H*-Indol-2-yl)ethan-1-onoxim (21)C₁₀H₁₀N₂O

M = 174.20 g/mol

424 mg (2.66 mmol) 1-(1*H*-Indol-2-yl)ethan-1-on (**3a**) und 1.19 mg (8.59 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 8 mL Methanol gelöst, danach werden 2.0 mL (25 mmol) Pyridin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 15 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 395 mg (2.27 mmol, 85 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 149 °C.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 11.09 (s, 1H, OH), 11.06 (s, 1H, NH), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.38 (dd, *J* = 8.1 Hz, 0.8 Hz, 1H, 7'-H), 7.10 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 6.96 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 7.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.73–6.71 (m, 1H, 3'-H), 2.17 (s, 3H, 2-H).

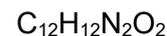
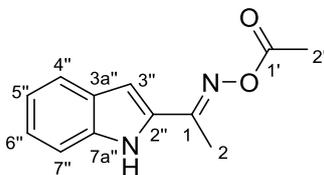
¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 147.4 (C-1), 137.1 (C-7a'), 134.9 (C-2'), 127.6 (C-3a'), 122.4 (C-6'), 120.3 (C-4'), 119.0 (C-5'), 111.6 (C-7'), 102.2 (C-3'), 11.4 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3454, 3402, 3323, 3060, 3020, 2925, 2568, 2539, 2473, 2379, 1608, 1537, 1452, 1366, 1307, 1209, 1084, 1007, 975, 963, 943, 893, 797, 748, 735, 661.

MS (ESI): *m/z* = 173 [M – H]⁻, 141.

HRMS (ESI): *m/z* = 173.0720 [M – H]⁻, berechnet für C₁₀H₉N₂O⁻: 173.0720.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 87 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(E)-1-(1*H*-Indol-2-yl)ethan-1-*O*-acetyloxim (22)

M = 216.24 g/mol

395 mg (2.27 mmol) (*E*)-1-(1*H*-Indol-2-yl)ethan-1-onoxim (**21**) werden in 8 mL Dichlormethan gelöst, anschließend werden 0.24 mL (3.4 mmol) Acetylchlorid und 2.0 mL (14 mmol) Triethylamin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Danach wird der Ansatz mit 15 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 437 mg (2.02 mmol, 89 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 128 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.26 (s, 1H, NH), 7.65 - 7.61 (m, 1H, 4''-H), 7.36–7.32 (m, 1H, 7''-H), 7.29–7.23 (m, 1H, 6''-H), 7.10 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 7.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 5''-H), 6.92 (dd, *J* = 2.1 Hz, 0.8 Hz, 1H, 3''-H), 2.40 (s, 3H, 2-H), 2.26 (s, 3H, 2'-H).

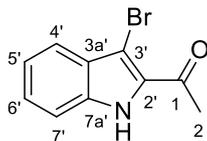
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.4 (C-1'), 155.1 (C-1), 137.1 (C-7a''), 131.6 (C-2''), 127.6 (C-3a''), 124.8 (C-6''), 121.4 (C-4''), 120.3 (C-5''), 111.4 (C-7''), 107.3 (C-3''), 19.7 (C-2'), 13.3 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3499, 3332, 3287, 3058, 2925, 1747, 1601, 1537, 1413, 1371, 1337, 1308, 1222, 1091, 1003, 960, 899, 792, 752, 712.

MS (ESI): *m/z* = 215 [M - H]⁻, 155.

HRMS (ESI): *m/z* = 215.0826 [M - H]⁻, berechnet für C₁₂H₁₁N₂O₂⁻: 215.0826.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 95 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (24a)C₁₀H₈BrNO

M = 238.08 g/mol

Methode A:

Die Darstellung von **24a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 504 mg (3.17 mmol) 1-(1*H*-Indol-2-yl)ethan-1-on (**3a**) und 586 mg (3.29 mmol) *N*-Bromsuccinimid. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 692 mg (2.91 mmol, 93 %)

gelber Feststoff

Methode B:

Die Darstellung von **24a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 300 mg (1.06 mmol) 3-Brom-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**25a**) und 1.33 mL Methyllithium-Lösung (1.6 M in Diethylether, 2.13 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 173 mg (0.727 mmol, 69 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 156 °C (Lit.^[131] 152–153°C).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.23 (s, 1H, NH), 7.69 (dd, *J* = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 7'-H), 7.42–7.38 (m, 1H, 6'-H), 7.23 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 6.6 Hz, 1.3 Hz, 1H, 5'-H), 2.79 (s, 3H, 2-H).

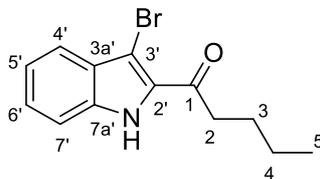
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 190.0 (C-1), 135.8 (C-7a'), 132.9 (C-2'), 128.5 (C-3a'), 127.6 (C-6'), 122.0 (C-4'), 121.9 (C-5'), 112.7 (C-7'), 98.1 (C-3'), 29.3 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3315, 3049, 2920, 1640, 1574, 1505, 1410, 1388, 1336, 1252, 1227, 1151, 1020, 963, 745.

MS (ESI): *m/z* = 238, 236 [M – H]⁻.

HRMS (ESI): *m/z* = 235.9718 [M – H]⁻, berechnet für C₁₀H₇BrNO⁻: 235.9717.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)pentan-1-on (24b)C₁₃H₁₄BrNO

M = 280.17 g/mol

Methode A:

Die Darstellung von **24b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 73 mg (0.36 mmol) 1-(1*H*-Indol-2-yl)pentan-1-on (**3b**) und 67 mg (0.38 mmol) *N*-Bromsuccinimid. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 92 mg (0.33 mmol, 92 %)

weißer Feststoff

Methode B:

Die Darstellung von **24b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 286 mg (1.01 mmol) 3-Brom-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**25a**) und 1.26 mL *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan, 2.02 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 185 mg (0.660 mmol, 66 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 127 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.47 (s, 1H, NH), 7.67 (dd, *J* = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.44 (dd, *J* = 8.4 Hz, 0.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.39 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.23 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.9 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 3.22–3.16 (m, 2H, 2-H), 1.80–1.74 (m, 2H, 3-H), 1.51–1.43 (m, 2H, 4-H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

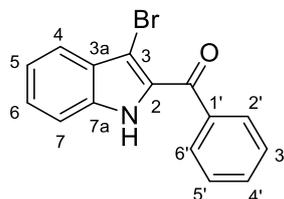
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 193.1 (C=O), 135.8 (C-7a'), 132.6 (C-2'), 128.6 (C-3a'), 127.4 (C-6'), 121.9 (C-4', C-5'), 112.7 (C-7'), 97.4 (C-3'), 41.1 (C-2), 26.6 (C-3), 22.8 (C-4), 14.1 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3296, 2945, 2864, 1648, 1503, 1395, 1342, 1219, 1082, 975, 934, 743, 730.

MS (ESI): $m/z = 282, 280$ $[M + H]^+$.

HRMS (EI): $m/z = 279.0226$ $[M]$, berechnet für $C_{13}H_{14}BrNO$: 279.0259.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): $> 99\%$ ($\lambda = 210\text{ nm}$), $> 99\%$ ($\lambda = 254\text{ nm}$).

(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)(phenyl)methanon (24c)C₁₅H₁₀BrNO

M = 300.16 g/mol

Methode A:

Die Darstellung von **24c** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 406 mg (1.84 mmol) (1*H*-Indol-2-yl)(phenyl)methanon (**3c**) und 375 mg (2.10 mmol) *N*-Bromsuccinimid. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 545 mg (1.82 mmol, 99 %)

gelber Feststoff

Methode B:

Die Darstellung von **24c** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 458 mg (1.62 mmol) 3-Brom-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**25a**) und 1.80 mL Phenyllithium-Lösung (1.8 M in Dibutylether, 3.24 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 297 mg (0.989 mmol, 61 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 177 °C.

¹H NMR (500 MHz, ((CD₃)₂CO): δ (ppm) = 11.28 (s, 1H, NH), 7.90–7.84 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.71–7.66 (m, 1H, H-4'), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-4), 7.63–7.58 (m, 1H, H-7), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.42 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.26 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-5).

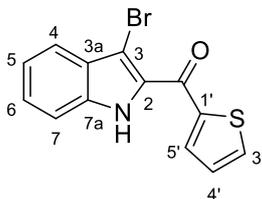
¹³C NMR (126 MHz, ((CD₃)₂CO): δ (ppm) = 187.5 (C=O), 138.1 (C-1'), 136.5 (C-7a), 132.7 (C-4'), 132.0 (C-2), 129.5 (C-2', C-6'), 128.5 (C-3', C-5'), 127.8 (C-3a), 126.6 (C-6), 121.5 (C-5), 120.8 (C-4), 113.0 (C-7), 96.6 (C-3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3301, 3059, 1621, 1600, 1573, 1498, 1446, 1406, 1380, 1365, 1335, 1265, 1228, 1146, 1058, 940, 743, 733.

MS (ESI): $m/z = 300, 298$ $[M - H]^-$.

HRMS (ESI): $m/z = 297.9879$ $[M - H]^-$, berechnet für $C_{15}H_9BrNO^-$: 297.9873.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 98 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)(thiophen-2-yl)methanon (24d)C₁₃H₈BrNOS

M = 306.18 g/mol

Methode A:

Die Darstellung von **24d** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 53 mg (0.23 mmol) (1*H*-Indol-2-yl)(thiophen-2-yl)methanon (**3d**) und 44 mg (0.24 mmol) *N*-Bromsuccinimid. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 68 mg (0.22 mmol, 94 %)

gelber Feststoff

Methode B:

Die Darstellung von **24d** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 202 mg (0.713 mmol) 3-Brom-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**25a**) und 2-Thienyllithium, welches wie bei **3d** beschrieben *in situ* aus 0.12 mL (1.2 mmol) 2-Bromthiophen und 1.70 mL *tert*-Butyllithium-Lösung (1.9 M in Pentan, 3.23 mmol) in 1 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran dargestellt wird. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 142 mg (0.464 mmol, 65 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 166 °C.

¹H NMR (400 MHz, (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.31 (s, 1H, NH), 8.02 (dd, *J* = 3.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.85 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.75 (dd, *J* = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, 4-H), 7.53 (dd, *J* = 8.3 Hz, 0.9 Hz, 1H, 7-H), 7.46 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.32 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 7.27 (dd, *J* = 4.9 Hz, 3.8 Hz, 1H, 4'-H).

¹³C NMR (101 MHz, (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 179.2 (C=O), 142.6 (C-1'), 136.1 (C-7a), 136.0 (C-5'), 134.9 (C-3'), 132.1 (C-2), 128.5 (C-3a), 128.4 (C-4'), 127.3 (C-6), 122.2 (C-5), 121.7 (C-4), 112.7 (C-7), 97.4 (C-3).

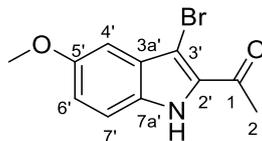
6. EXPERIMENTELLER TEIL

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3289, 3100, 3075, 1604, 1513, 1492, 1414, 1335, 1265, 1226, 1149, 1056, 1029, 912, 887, 851, 783, 760, 741, 723, 674.

MS (ESI): m/z = 306, 304 [M - H]⁻.

HRMS (ESI): m/z = 303.9440 [M - H]⁻, berechnet für C₁₃H₇BrNOS⁻: 303.9437.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (24e) $C_{11}H_{10}BrNO_2$

M = 268.11 g/mol

Die Darstellung von **24e** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 2 unter Verwendung von 110 mg (0.581 mmol) 1-(5-Methoxy-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (**3e**) und 106 mg (0.59 mmol) *N*-Bromsuccinimid. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 116 mg (0.433 mmol, 75 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 167 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.26 (s, 1H, NH), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.06 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 2.79 (s, 3H, 2-H).

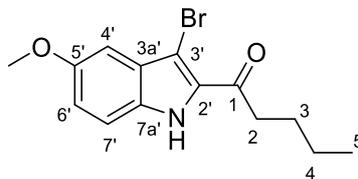
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 189.7 (C-1), 155.4 (C-5'), 132.7 (C-2'), 130.8 (C-7a'), 128.5 (C-3a'), 119.6 (C-6'), 113.4 (C-7'), 101.0 (C-4'), 97.5 (C-3'), 55.7 (OCH₃), 29.0 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3312, 3010, 2932, 2831, 1630, 1510, 1489, 1402, 1387, 1283, 1248, 1225, 1207, 1169, 1113, 1036, 1012, 965, 820, 806, 694, 658.

MS (ESI): *m/z* = 268, 266 [M - H]⁻.

HRMS (EI): *m/z* = 266.9897 [M], berechnet für C₁₁H₁₀BrNO₂: 266.9895.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)pentan-1-on (24f)C₁₄H₁₆BrNO₂

M = 310.19 g/mol

Die Darstellung von **24f** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 200 mg (0.865 mmol) 1-(5-Methoxy-1*H*-indol-2-yl)pentan-1-on (**3f**) und 159 mg (0.893 mmol) *N*-Bromsuccinimid. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 258 mg (0.832 mmol, 96 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 153 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.29 (s, 1H, NH), 7.30 (dd, *J* = 8.9 Hz, 0.5 Hz, 7'-H), 7.05 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.20–3.14 (m, 2H, 2-H), 1.82–1.74 (m, 2H, 3-H), 1.52–1.42 (m, 2H, 4-H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

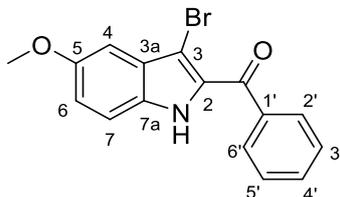
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 192.7 (C=O), 155.4 (C-5'), 132.4 (C-2'), 130.7 (C-7a'), 128.5 (C-3a'), 119.4 (C-6'), 113.4 (C-7'), 101.0 (C-4'), 96.7 (C-3'), 55.7 (OCH₃), 40.5 (C-2), 26.4 (C-3), 22.5 (C-4), 14.0 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3294, 2950, 21931, 2865, 1642, 1511, 1488, 1454, 1394, 1287, 1264, 1211, 1170, 1079, 1031, 979, 822.

MS (ESI): *m/z* = 310, 308 [M – H]⁻.

HRMS (EI): *m/z* = 309.0374 [M], berechnet für C₁₄H₁₆BrNO₂: 309.0364.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): 96 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)(phenyl)methanon (24g)C₁₆H₁₂BrNO₂

M = 330.18 g/mol

Die Darstellung von **24g** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 172 mg (0.684 mmol) (5-Methoxy-1*H*-indol-2-yl)(phenyl)methanon (**3g**) und 122 mg (0.685 mmol) *N*-Bromsuccinimid. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 147 mg (0.445 mmol, 65 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 159 °C.

¹H NMR (400 MHz, (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.32 (s, 1H, NH), 8.87–7.82 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.66–7.61 (m, 1H, 4'-H), 7.56–7.50 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.37 (dd, *J* = 9.0 Hz, 0.5 Hz, 1H, 7-H), 7.07 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, 6-H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4-H), 3.88 (s, 3H, OCH₃).

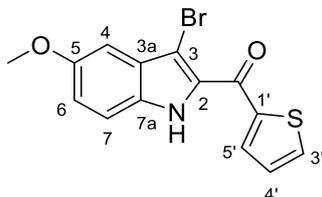
¹³C NMR (126 MHz, (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 188.1 (C=O), 156.0 (C-5), 138.1 (C-1'), 132.9 (C-4'), 132.3 (C-2), 131.7 (C-7a), 129.9 (C-2', C-6'), 129.0 (C-3a), 128.7 (C-3', C-5'), 119.7 (C-6), 113.9 (C-7), 101.1 (C-4), 98.2 (C-3), 56.0 (OCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3283, 3057, 3006, 2925, 2826, 1613, 1577, 1507, 1480, 1398, 1382, 1283, 1265, 1212, 1167, 1121, 1059, 1025, 970, 919, 829, 804, 730, 694.

MS (ESI): *m/z* = 330, 328 [M – H]⁻.

HRMS (EI): *m/z* = 329.0052 [M], berechnet für C₁₆H₁₂BrNO₂: 329.0051.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)(thiophen-2-yl)methanon (24h)C₁₄H₁₀BrNO₂S

M = 336.20 g/mol

Die Darstellung von **24h** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 145 mg (0.564 mmol) (5-Methoxy-1*H*-indol-2-yl)(thiophen-2-yl)methanon (**3h**) und 106 mg (0.596 mmol) *N*-Bromsuccinimid. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 4:1).

Ausbeute: 174 mg (0.518 mmol, 92 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 148 °C.

¹H NMR (400 MHz, (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.26 (s, 1H, NH), 7.95 (dd, *J* = 3.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.79 (dd, *J* = 4.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.38 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.0 Hz, 1H, 7-H), 7.22 (dd, *J* = 5.0 Hz, 3.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.08–7.04 (m, 2H, 4-H, 6-H), 3.89 (s, 3H, OCH₃).

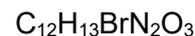
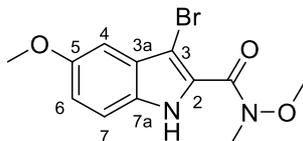
¹³C NMR (101 MHz, (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 178.9 (C=O), 156.1 (C-5), 142.8 (C-1'), 135.7 (C-5'), 134.7 (C-3'), 132.4 (C-2), 131.4 (C-7a), 128.9 (C-3a), 128.3 (C-4'), 119.3 (C-6), 113.9 (C-7), 101.0 (C-4), 96.9 (C-3), 56.1 (OCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3338, 3287, 3060, 2921, 2851, 2822, 1627, 1593, 1506, 1482, 1448, 1415, 1283, 1262, 1214, 1169, 1121, 1037, 891, 858, 829, 802, 746, 721.

MS (ESI): *m/z* = 338, 336 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = 335.9690 [M + H]⁺, berechnet für C₁₄H₁₁BrNO₂S⁺: 335.9688.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-Brom-*N*,5-dimethoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (25b)
$$M = 313.15 \text{ g/mol}$$

Die Darstellung von **25b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 304 mg (1.30 mmol) *N*,5-Dimethoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**2b**) und 231 mg (1.30 mmol) *N*-Bromsuccinimid. Als Lösungsmittel wird Tetrahydrofuran verwendet. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 4:1).

Ausbeute: 47 mg (0.15 mmol, 12 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 145 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.45 (s, 1H, NH), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 7-H), 7.05 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H, 6-H), 6.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 4-H), 3.89 (s, 3H, 5-OCH₃), 2.79 (s, 3H, NCH₃), 2.77 (s, 3H, NOCH₃).

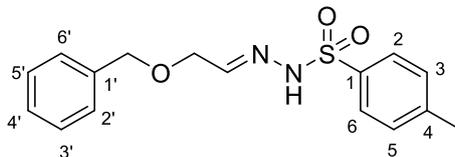
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 190.0 (C=O), 155.6 (C-5), 132.83 (C-2), 131.0 (C-7a), 128.6 (C-3a), 119.8 (C-6), 113.6 (C-7), 101.1 (C-4), 97.7 (C-3), 55.84 (5-OCH₃), 29.7 (NOCH₃), 29.2 (NCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3303, 3008, 2945, 2928, 1706, 1643, 1509, 1488, 1459, 1402, 1388, 1283, 1254, 1225, 1207, 1170, 1113, 1037, 1012, 966, 812, 800, 682, 654.

MS (EI): *m/z* (%) = 312 (10) [M], 269 (98), 267 (100), 228 (20), 226 (20).

HRMS (EI): *m/z* = 312.0100 [M], berechnet für C₁₂H₁₃BrN₂O₃: 312.0110.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 97 % (λ = 210 nm).

(E)-N'-[2-(Benzyloxy)ethyliden]-4-methylbenzensulfonhydrazid (31)C₁₆H₁₈N₂O₃S

M = 318.39 g/mol

372 mg (2.00 mmol) *p*-Toluensulfonylhhydrazid werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 4 mL Methanol gelöst. Anschließend werden 0.28 mL (1.99 mmol) Benzyloxyacetaldehyd zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -20 °C abgekühlt. Der Überstand wird abdekantiert, mit kaltem Methanol gewaschen und der ausgefallene Feststoff im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 536 mg (1.68 mmol, 84 %)

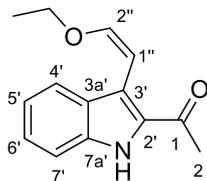
weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 98 °C.

¹H NMR (400 MHz, ((CD₃)₂SO): δ (ppm) = 11.30 (s, 1H, NH), 7.71–7.67 (m, 2H, 2-H, 6-H), 7.41–7.38 (m, 2H, 3-H, 5-H), 7.37–7.26 (m, 4H, CH₂-CH=N, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.21–7.18 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 4.30 (s, 2H, CH₂-O), 3.96 (d, 5.2 Hz, 2H, CH₂-CH=N), 2.35 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, ((CD₃)₂SO): δ (ppm) = 147.1 (CH₂-CH=N), 143.4 (C-4), 137.7 (C-1'), 136.0 (C-1), 129.6 (C-3, C-5), 1128.2 (C-3', C-5'), 127.6 (C-2', C-4', C-6'), 127.2 (C-2, C-6), 71.3 (CH₂-O), 68.4 (CH₂-CH=N), 21.0 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* = 319 [M + H]⁺, 299, 211, 132.**HRMS (ESI):** *m/z* = 319.1111 [M + H]⁺, berechnet für C₁₆H₁₉N₂O₃S⁺: 319.1111.**HPLC-Reinheit (Methode 2a):** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(Z)-1-[3-(2-Ethoxyvinyl)-1H-indol-2-yl]ethan-1-on (33a)C₁₄H₁₅NO₂

M = 229.28 g/mol

201 mg (0.844 mmol) 1-(3-Brom-1H-indol-2-yl)ethan-1-on (**33a**), 44 mg (0.11 mmol) SPhos und 27 mg (0.026 mmol) Tris(dibenzylidenacetond)dipalladium(0)-Chloroform Addukt werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 5 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Nach Zuspritzen von 0.37 mL (1.1 mmol) Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan wird das Reaktionsgemisch auf 95 °C erhitzt und 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 15 mL gesättigter Natriumfluorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 72 mg (0.31 mmol, 37 %)

brauner Feststoff

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.12 (s, 1H, NH), 7.75–7.51 (m, 1H, 4'-H), 7.38–7.35 (m, 1H, 7'-H), 7.31 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.7 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.10 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.7 Hz, 1.2 Hz, 1H, 5'-H), 6.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, 2''-H), 5.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, 1''-H), 3.97 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

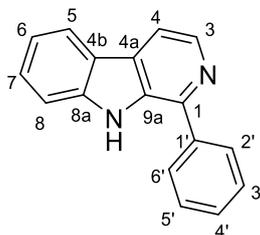
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 191.1 (C-1), 147.9 (C-2''), 136.4 (C-7a'), 132.6 (C-2'), 127.8 (C-3a'), 126.5 (C-6'), 124.2 (C-4'), 120.3 (C-5'), 117.8 (C-3'), 112.1 (C-7'), 97.2 (C-1''), 69.2 (CH₂CH₃), 28.7 (C-2), 15.5 (CH₂CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3330, 3289, 3042, 2978, 2924, 1615, 1505, 1456, 1438, 1418, 1384, 1326, 1246, 1102, 1069, 973, 752, 713.

MS (EI): *m/z* (%) = 229 (82) [M], 184 (100), 172 (60), 130 (34).

HRMS (EI): *m/z* = 229.1108 [M], berechnet für C₁₄H₁₅NO₂: 229.1103.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 95 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-Phenyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (34a)C₁₇H₁₂N₂

M = 243.30 g/mol

Die Darstellung von **34a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 3 unter Verwendung von 545 mg (1.82 mmol) (3-Brom-1*H*-indol-2-yl)(phenyl)methanon (**24c**), 88 mg (0.21 mmol) SPhos, 57 mg (0.055 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.80 mL (2.4 mmol) Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan und 1.45 g (18.8 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:2 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 215 mg (0.884 mmol, 49 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 241 °C (Lit.^[16] 243–245 °C).

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 11.52 (s, 1H, NH), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, 3-H), 8.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 8.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 4-H), 8.06–8.02 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.67–7.59 (m, 3H, 8-H, 3'-H, 5'-H), 7.58–7.51 (m, 2H, 7-H, 4'-H), 7.27 (ddd, *J* = 7.9 Hz, 7.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 6-H).

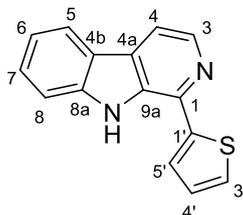
¹³C NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 142.2 (C-1), 141.1 (C-8a), 138.4 (C-3, C-1'), 133.0 (C-9a), 129.1 (C-4a), 128.7 (C-3', C-5'), 128.5 (C-2', C-6'), 128.4 (C-4'), 128.1 (C-7), 121.6 (C-5), 120.8 (C-4b), 119.5 (C-6), 113.9 (C-4), 112.4 (C-8).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3430, 3192, 3110, 3044, 2954, 2850, 1624, 1560, 1496, 1467, 1455, 1445, 1415, 1389, 1322, 1278, 1234, 1064, 893, 866, 822, 791, 764, 737, 698, 619.

MS (EI): *m/z* (%) = 244 (100) [M], 231 (22), 181 (35), 169 (54), 119 (38).

HRMS (EI): *m/z* = 244.1040 [M], berechnet für C₁₇H₁₂N₂: 244.1001.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(Thiophen-2-yl)-9H-pyrido[3,4-b]indol (34b)C₁₅H₁₀N₂S

M = 250.32 g/mol

Die Darstellung von **34b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von 136 mg (0.444 mmol) (3-Brom-1*H*-indol-2-yl)(thiophen-2-yl)methanon (**24d**), 14 mg (0.034 mmol) SPhos, 9 mg (0.009 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.19 mL (0.57 mmol) Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan und 612 mg (7.95 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 4:1 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 43 mg (0.17 mmol, 39 %)

gelber Feststoff

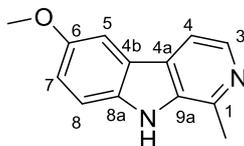
Schmelzpunkt: 145 °C (Lit.^[132] 148–149 °C).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.79 (s, 1H, NH), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 8.19–8.14 (m, 1H, 5-H), 7.92 (dd, *J* = 5.2 Hz, 0.7 Hz, 1H, 4-H), 7.77 (dd, *J* = 3.6 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.62–7.56 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.53 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 3'-H), 7.33 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 6.3 Hz, 1.7 Hz, 1H, 6-H), 7.27 (dd, *J* = 5.1 Hz, 3.6 Hz, 1H, 4'-H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 143.9 (C-1'), 141.1 (C-8a), 139.7 (C-3), 137.5 (C-1), 132.6 (C-9a), 130.8 (C-4a), 129.2 (C-7), 128.6 (C-4'), 127.8 (C-3'), 125.3 (C-5'), 122.3 (C-4b), 122.2 (C-5), 121.1 (C-6), 114.3 (C-4), 112.3 (C-8).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3425, 3063, 2961, 2924, 2844, 1623, 1560, 1496, 1452, 1423, 1322, 1281, 1236, 1151, 1111, 848, 821, 736, 695, 618.

MS (ESI): *m/z* = 251 [M + H]⁺.**HRMS (ESI):** *m/z* = 251.0638 [M + H]⁺, berechnet für C₁₅H₁₁N₂S⁺: 251.0637.**HPLC-Reinheit (Methode 1b):** 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

6-Methoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (Isoharmin) (34c) $C_{13}H_{12}N_2O$

M = 212.25 g/mol

Die Darstellung von **34c** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von 130 mg (0.485 mmol) 1-(3-Brom-5-methoxy-1H-indol-2-yl)ethan-1-on (**24e**), 25 mg (0.061 mmol) SPhos, 15 mg (0.014 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.21 mL (0.63 mmol) Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan und 684 mg (8.87 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:2 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 52 mg (0.24 mmol, 49 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 166 °C (Lit.^[133] 200 °C).

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 11.36 (s, 1H, NH), 8.15 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 7.89 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 4-H), 7.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.17 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.74 (s, 3H, CH₃).

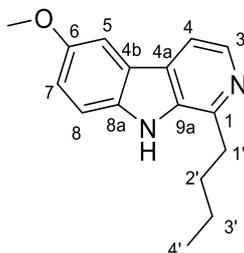
¹³C NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 153.3 (C-6), 142.2 (C-1), 136.9 (C-3), 135.1 (C-8a, C-9a), 126.7 (C-4a), 121.4 (4b), 117.8 (C-7), 112.7 (C-8), 112.6 (C-4), 103.5 (C-5), 55.6 (OCH₃), 20.4 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3341, 3038, 2954, 2929, 2858, 1599, 1581, 1565, 1496, 1478, 1438, 1291, 1216, 1177, 1071, 1027, 824, 619.

MS (EI): *m/z* (%) = 212 (100) [M], 197 (20).

HRMS (EI): *m/z* = 212.0951 [M], berechnet für C₁₃H₁₂N₂O: 212.0950.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 95 % (λ = 210 nm), 96 % (λ = 254 nm).

1-Butyl-6-methoxy-9H-pyrido[3,4-b]indol (34d)C₁₆H₁₈N₂O

M = 254.33 g/mol

Die Darstellung von **34d** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von 150 mg (0.484 mmol) 1-(3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)pentan-1-on (**24f**), 17 mg (0.041 mmol) SPhos, 11 mg (0.011 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.22 mL (0.65 mmol) Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan und 493 mg (6.40 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:1 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 50 mg (0.19 mmol, 39 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 174 °C.

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) = 10.53 (s, 1H, NH), 8.26 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 7.86 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 4-H), 7.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 8-H), 7.16 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.17–3.09 (m, 2H, 1'-H), 1.93–1.81 (m, 2H, 2'-H), 1.48–1.39 (m, 2H, 3'-H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

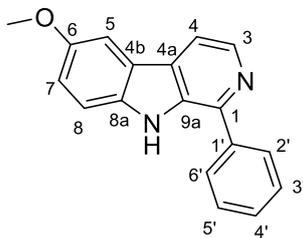
¹³C NMR (126 MHz, CD₃)₂CO): δ (ppm) = 155.0 (C-6), 147.1 (C-1), 138.4 (C-3), 136.4 (C-8a), 135.9 (C-9a), 128.6 (C-4a), 123.0 (C-4b), 118.7 (C-7), 113.5 (C-8), 113.2 (C-4), 104.1 (C-5), 56.1 (OCH₃), 34.4 (C-1'), 31.3 (C-2'), 23.4 (C-3'), 14.3 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3437, 3114, 3038, 2953, 2925, 2857, 2753, 1598, 1580, 1564, 1495, 1477, 1438, 1291, 1216, 1177, 1124, 1070, 1027, 824, 618.

MS (ESI): *m/z* = 255 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = 255.1492 [M + H]⁺, berechnet für C₁₆H₁₉N₂O⁺: 255.1492.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 97 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

6-Methoxy-1-phenyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (34e)C₁₈H₁₄N₂O

M = 274.32 g/mol

Die Darstellung von **34e** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 3 unter Verwendung von 100 mg (0.303 mmol) (3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)(phenyl)methanon (**24g**), 16 mg (0.039 mmol) SPhos, 10 mg (0.0097 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.13 mL (0.39 mmol) Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan und 249 mg (3.23 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:1 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 44 mg (0.16 mmol, 53 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 175 °C (Lit.^[134] 181–184 °C).

¹H NMR (500 MHz, (CDCl₃): δ (ppm) = 8.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 8.48 (s, 1H, NH), 7.98–7.92 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.88 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 4-H), 7.60–7.53 (m, 3H, 5-H, 3'-H, 5'-H), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.20 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 3.94 (s, 3H, OCH₃).

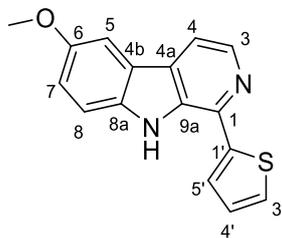
¹³C NMR (126 MHz, (CDCl₃): δ (ppm) = 154.3 (C-6), 143.2 (C-1), 139.1 (C-3), 138.6 (C-1'), 135.2 (C-8a), 134.1 (C-9a), 129.6 (C-4a), 129.1 (C-3', C-5'), 128.8 (C-4'), 128.1 (C-2', C-6'), 122.2 (C-4b), 118.5 (C-7), 113.6 (C-4), 112.4 (C-8), 103.5 (C-5), 56.0 (OCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3423, 3056, 2926, 2850, 2827, 1561, 1497, 1470, 1436, 1410, 1285, 1215, 1178, 1130, 1037, 816, 759, 695, 645, 645, 624.

MS (EI): *m/z* (%) = 274 (100) [M], 259 (90), 231 (20).

HRMS (EI): *m/z* = 274.1106 [M], berechnet für C₁₈H₁₄N₂O: 274.1106.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 98 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

6-Methoxy-1-(thiophen-2-yl)-9H-pyrido[3,4-b]indol (34f)C₁₆H₁₂N₂OS

M = 280.35 g/mol

Die Darstellung von **34f** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von 164 mg (0.488 mmol) (3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)(thiophen-2-yl)methanon (**24h**), 17 mg (0.041 mmol) SPhos, 11 mg (0.011 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.22 mL (0.64 mmol) Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan und 522 mg (6.78 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 7:3 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 51 mg (0.18 mmol, 37 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 141 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.09 (s, 1H, NH), 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 7.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 4-H), 7.81 (dd, *J* = 3.6 Hz, 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.46 (dd, *J* = 5.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.19–7.16 (m, 2H, 7-H, 4'-H), 3.90 (s, 3H, OCH₃).

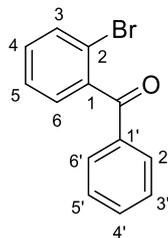
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 155.1 (C-6), 143.7 (C-1'), 138.8 (C-3), 137.6 (C-1), 136.2 (C-8a), 133.2 (C-9a), 130.8 (C-4a), 128.6 (C-4'), 127.7 (C-3'), 125.7 (C-5'), 122.6 (C-4b), 119.1 (C-7), 114.1 (C-4), 113.4 (C-8), 103.8 (C-5), 56.4 (OCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3454, 3093, 3055, 2996, 2945, 2827, 1583, 1560, 1492, 1465, 1435, 1285, 1218, 1204, 1126, 1111, 1026, 865, 815, 766, 703, 641, 620.

MS (EI): *m/z* (%) = 280 (100) [M]⁺.

HRMS (EI): *m/z* = 280.0660 [M]⁺, berechnet für C₁₆H₁₂N₂OS⁺: 280.0665.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(2-Bromphenyl)(phenyl)methanon (37a)C₁₃H₉BrO

M = 261.12 g/mol

Die Darstellung von **37a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 244 mg (1.01 mmol) 2-Brom-*N*-methoxy-*N*-methyl-benzamid (**36**) und 1.00 mL Phenylmagnesiumbromid-Lösung (3.0 M in Diethylether, 3.03 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 196 mg (0.751 mmol, 74 %)

hellgelbes Öl

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.76–7.72 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 3-H), 7.55–7.50 (m, 1H, 4'-H), 7.42–7.36 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.34 (dd, *J* = 6.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, 5-H), 7.30–7.25 (m, 2H, 4-H, 6-H).

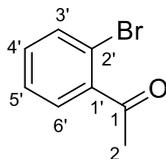
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 196.0 (C=O), 140.8 (C-1), 136.2 (1'), 133.9 (C-4'), 133.3 (C-3), 131.3 (C-4), 130.3 (C-2', C-6'), 129.1 (C-6), 128.8 (C-3', C-5'), 127.3 (C-5), 119.6 (C-2).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3082, 3059, 3028, 2926, 1671, 1595, 1581, 1466, 1448, 1430, 1315, 1287, 1250, 1153, 1046, 1024, 927, 762, 737, 701.

MS (EI): *m/z* (%) = 260 (90) [M], 185 (97), 183 (95).

HRMS (EI): *m/z* = 259.9845 [M], berechnet für C₁₃H₉BrO: 259.9837.

HPLC-Reinheit (Methode 1a): 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(2-Bromphenyl)ethan-1-on (37c) C_8H_7BrO

M = 199.05 g/mol

Die Darstellung von **37c** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 256 mg (1.05 mmol) 2-Brom-*N*-methoxy-*N*-methyl-benzamid (**36**) und 1.05 mL Methylmagnesiumbromid-Lösung (3.0 M in Diethylether, 3.15 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 152 mg (0.764 mmol, 73 %)

hellgelbes Öl

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.62 (dd, J = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.46 (dd, J = 7.6 Hz, 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 7.37 (td, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.30 (td, J = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H, 4'-H), 2.63 (s, 3H, 2-H).

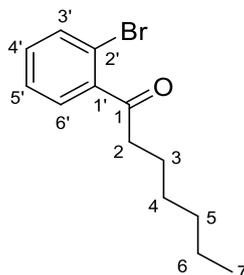
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 201.5 (C-1), 141.6 (C-1), 134.0 (C-3'), 131.9 (C-4'), 129.0 (C-6'), 127.6 (C-5'), 119.0 (C-2'), 30.5 (C-2).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3064, 3003, 2973, 2925, 1701, 1587, 1563, 1466, 1427, 1356, 1283, 1242, 1165, 1126, 1092, 1027, 958, 759, 722, 653, 594.

MS (EI): m/z (%) = 200 (19), 198 (20) [M] $^+$, 185 (97), 183 (100), 157 (31), 155 (33).

HRMS (EI): m/z = 197.9678 [M] $^+$, berechnet für C_8H_7BrO $^{+}$: 197.9675.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(2-Bromophenyl)heptan-1-on (37d) $C_{13}H_{17}BrO$

M = 269.18 g/mol

Die Darstellung von **37d** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 226 mg (0.926 mmol) 2-Brom-*N*-methoxy-*N*-methyl-benzamid (**36**) und 1.40 mL *n*-Hexylmagnesiumbromid-Lösung (2.0 M in Diethylether, 2.79 mmol). Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 9:1).

Ausbeute: 114 mg (0.424 mmol, 46 %)

hellgelbes Öl

1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.62–7.60 (m, 1H, 3'-H), 7.40–7.34 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 7.30 (ddd, J = 8.0 Hz, 6.7 Hz, 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 2.90–2.86 (m, 2H, 2-H), 1.71–1.64 (m, 2H, 3-H), 1.40–1.28 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H, 7-H).

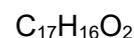
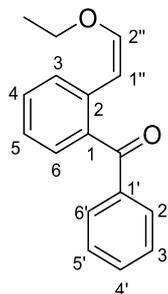
^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 204.8 (C=O), 142.7 (C-1'), 134.1 (C-3'), 131.8 (C-4'), 128.7 (C-6'), 128.0 (C-5'), 118.9 (C-2'), 43.3 (C-2), 32.2 (C-5), 29.4 (C-4), 24.5 (C-3), 23.1 (C-6), 14.4 (C-7).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3065, 2955, 2928, 2857, 1702, 1588, 1564, 1466, 1428, 1402, 1360, 1281, 1221, 1201, 1118, 1059, 1027, 981, 756.

MS (ESI): m/z = 271, 269 [$M + H$] $^+$.

HRMS (ESI): m/z = 269.0542 [$M + H$] $^+$, berechnet für $C_{13}H_{18}BrO^+$: 269.0536.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): 99 % (λ = 210 nm), 93 % (λ = 254 nm).

(Z)-[2-(2-Ethoxyvinyl)phenyl](phenyl)methanon (38a)

M = 252.31 g/mol

157 mg (0.601 mmol) (2-Bromphenyl)(phenyl)methanon (**37a**), 29 mg (0.071 mmol) SPhos und 13 mg (0.013 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 3 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Nach Zuspritzen von 0.25 mL (0.75 mmol) Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan wird das Reaktionsgemisch auf 95 °C erhitzt und 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 15 mL gesättigter Natriumfluorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat (4 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 8:1 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 98 mg (0.39 mmol, 65 %)

oranges Öl

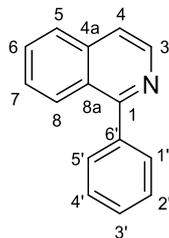
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 3-H), 7.84–7.80 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.56–7.51 (m, 1H, 4'-H), 7.45–7.38 (m, 3H, 4-H, 3'-H, 5'-H), 7.26 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H, 5-H), 6.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, 2''-H), 5.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, 1''-H), 3.86 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.6 (C=O), 147.6 (C-2''), 137.8 (C-1'), 137.3 (C-1), 134.3 (C-2), 133.1 (C-4'), 130.4 (C-2', C-6'), 130.0 (C-4), 129.6 (C-3), 128.3 (C-3', C-5'), 128.2 (C-6), 125.0 (C-5), 102.1 (C-1''), 69.2 (CH₂), 15.3 (CH₃).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060, 3029, 2978, 2929, 2897, 1723, 1662, 1597, 1579, 1448, 1385, 1315, 1272, 1200, 1179, 1154, 1102, 1085, 930, 766, 704, 639.

MS (ESI): *m/z* = 253 [M + H]⁺, 209, 207.

HRMS (ESI): $m/z = 253.1223$ $[M + H]^+$, berechnet für $C_{17}H_{17}O_2^+$: 253.1223.

1-Phenylisochinolin (39a)C₁₅H₁₁N

M = 205.26 g/mol

Die Darstellung von **39a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von 140 mg (0.536 mmol) (2-Bromphenyl)(phenyl)methanon (**37a**), 27 mg (0.066 mmol) SPhos, 17 mg (0.016 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.25 mL (0.75 mmol) Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan und 595 mg (7.72 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 3:1 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 90 mg (0.44 mmol, 82 %)

hellgelber Feststoff

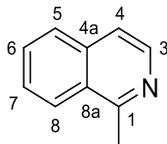
Schmelzpunkt: 93 °C (Lit.^[135] 93–94 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 3-H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 5-H), 7.73–7.68 (m, 3H, 6-H, 2'-H, 6'-H), 7.66 (d, *J* = 5.7 Hz, 4-H), 7.56–7.52 (m, 3H, 7-H, 3'-H, 5'-H), 7.52–7.48 (m, 1H, 4'-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 161.1 (C-1), 142.6 (C-3), 134.0 (C-1'), 137.2 (C-4a), 130.4 (C-6), 130.3 (C-2', C-6'), 128.9 (C-4'), 128.7 (C-3', C-5'), 128.0 (C-8), 127.5 (C-7), 127.4 (C-5), 127.1 (C-8a), 120.3 (C-4).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3053, 2951, 2924, 2848, 1617, 1582, 1551, 1499, 1440, 1382, 1352, 1318, 1210, 1167, 1060, 1021, 972, 876, 823, 799, 768, 754, 699, 675, 626, 575.

MS (ESI): *m/z* = 206 [M + H]⁺.**HRMS (ESI):** *m/z* = 206.0964 [M + H]⁺, berechnet für C₁₅H₁₂N⁺: 206.0964.**HPLC-Reinheit (Methode 1a):** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-Methylisochinolin (39b) $C_{10}H_9N$

M = 143.19 g/mol

Die Darstellung von **39b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von 128 mg (0.643 mmol) 1-(2-Bromphenyl)ethan-1-on (**37c**), 26 mg (0.063 mmol) SPhos, 15 mg (0.014 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.28 mL (0.83 mmol) Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan und 504 mg (6.55 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 4:1 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 61 mg (0.43 mmol, 67 %)

gelbes Öl

1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H, 3-H), 8.11 (dd, J = 8.4 Hz, 0.9 Hz, 1H, 8-H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.67 (ddd, J = 8.2 Hz, 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.59 (ddd, J = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 4-H), 2.92 (s, 3H, CH_3).

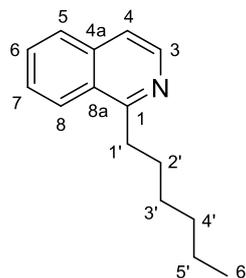
^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 159.0 (C-1), 142.2 (C-3), 136.2 (C-4a), 130.2 (C-6), 127.8 (C-8a), 127.5 (C-5), 127.3 (C-7), 126.0 (C-8), 119.4 (C-4), 22.6 (CH_3).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3050, 3006, 2952, 2921, 2854, 1623, 1588, 1584, 1563, 1501, 1437, 1390, 1357, 1321, 1240, 1142, 1021, 963, 867, 822, 746.

MS (EI): m/z (%) = 143 (100) [M^+], 115 (24).

HRMS (EI): m/z = 143.0719 [M^+], berechnet für $C_{10}H_9N^+$: 143.0730.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-Hexylisochinolin (39c)C₁₅H₁₉N

M = 213.32 g/mol

Die Darstellung von **39c** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von 275 mg (1.02 mmol) 1-(2-Bromphenyl)heptan-1-on (**37d**), 34 mg (0.083 mmol) SPhos, 21 mg (0.020 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, 0.45 mL (1.3 mmol) Tributyl[(Z)-2-ethoxyvinyl]stannan und 1.17 g (15.2 mmol) Ammoniumacetat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 6:1 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 161 mg (0.75 mmol, 74 %)

hellgelbes Öl

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.42 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 3-H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 7.63 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.9 Hz, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.56 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 4-H), 3.32–3.24 (m, 2H, 1'-H), 1.91–1.80 (m, 2H, 2'-H), 1.51–1.44 (m, 2H, 3'-H), 1.41–1.27 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6'-H).

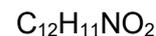
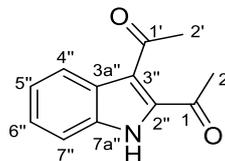
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 162.4 (C-1), 141.9 (C-3), 136.2 (C-4a), 129.7 (C-6), 127.3 (C-5), 126.9 (C-8a), 126.8 (C-7), 125.3 (C-8), 119.1 (C-4), 35.6 (C-1'), 31.7 (C-4'), 29.8 (C-2'), 29.6 (C-3'), 22.6 (C-5'), 14.1 (C-6').

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3051, 3007, 2954, 2927, 2857, 1738, 1622, 1586, 1562, 1502, 1465, 1388, 1358, 1339, 1239, 1160, 1142, 1106, 1017, 868, 822, 745.

MS (ESI): *m/z* = 213 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = 214.1591 [M + H]⁺, berechnet für C₁₅H₂₀N⁺: 214.1590.

HPLC-Reinheit (Methode 1b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1,1'-(1*H*-Indol-2,3-diyl)bis(ethan-1-on) (43)

M = 201.23 g/mol

202 mg (0.848 mmol) 1-(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (**24a**), 28 mg (0.068 mmol) SPhos und 19 mg (0.018 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 3 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst, danach werden 0.41 mL (1.2 mmol) Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf 90 °C erhitzt und 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand wird anschließend ohne weitere Aufreinigung in 4 mL Tetrahydrofuran und 1.5 mL Wasser gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Reaktionslösung werden 150 mg (0.843 mmol) *N*-Bromsuccinimid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und 5 h gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 10 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan (4 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 2:1 und 5 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 65 mg (0.32 mmol, 38 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 118 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.61 (s, 1H, NH), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 4''-H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 7''-H), 7.39 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6''-H), 7.29 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5''-H), 2.81 (s, 3H, 2'-H), 2.69 (s, 3H, 2''-H).

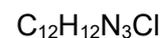
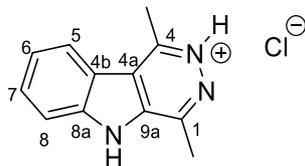
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 197.1 (C-1'), 192.6 (C-1), 134.7 (C-7a''), 134.5 (C-2''), 126.0 (C-6''), 125.8 (C-3a''), 122.5 (C-5''), 122.0 (C-4''), 121.0 (C-3''), 112.5 (C-7''), 31.9 (C-2'), 29.0 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3301, 3086, 2925, 1667, 1644, 1504, 1411, 1380, 1357, 1335, 1270, 1240, 1209, 1156, 1018, 967, 767, 753, 581.

MS (ESI): *m/z* = 200 [M - H]⁻, 158.

HRMS (ESI): $m/z = 200.0717$ $[M - H]^-$, berechnet für $C_{12}H_{10}NO_2^-$: 200.0717.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

1,4-Dimethyl-5H-pyridazino[4,5-b]indol-Hydrochlorid (49)

M = 233.70 g/mol

80 mg (0.40 mmol) 1,1'-(1*H*-Indol-2,3-diyl)bis(ethan-1-on) (**43**) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 1.5 mL Ethanol und 0.5 mL Eisessig gelöst. Anschließend werden 20 μL (0.41 mmol) Hydrazin-Monohydrat zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf 70 °C erhitzt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 10 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3 \times 15 mL). Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Methanol 95:5) aufgereinigt. Zur weiteren Aufreinigung nach der FSC wird die Verbindung mit 2 mL einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und der gebildete Niederschlag durch Filtration gesammelt.

Ausbeute: 23 mg (0.098 mmol, 25 %)

hellbeiger Feststoff

Schmelzpunkt: > 300 °C (Zersetzung).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 8.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 8-H), 7.88–7.82 (m, 1H, 7-H), 7.68–7.62 (m, 1H, 6-H), 3.29 (s, 3H, 4- CH_3), 3.01 (1- CH_3).

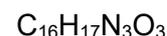
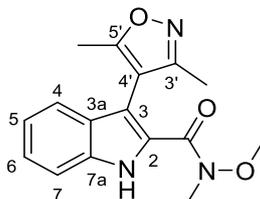
^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 151.4 (C-4), 146.9 (C-1), 141.5 (C-8a), 137.2 (C-9a), 130.6 (C-7), 124.2 (C-6), 122.8 (C-5), 120.4 (C-4b), 119.0 (C-4a), 114.0 (C-8), 17.1 (1- CH_3), 16.6 (4- CH_3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3409, 3016, 2921, 2867, 2735, 2197, 2124, 1621, 1587, 1560, 1508, 1429, 1390, 1360, 1302, 1232, 1061, 1031, 780, 762.

MS (ESI+): m/z = 198 $[\text{M}]^+$, 105.

HRMS (ESI+): m/z = 198.1025 $[\text{M}]^+$, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3^+$: 198.1026.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (50)

M = 299.33 g/mol

Die Darstellung von **50** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 254 mg (0.897 mmol) 3-Brom-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureamid (**25a**), 90 mg (0.078 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 402 mg (1.80 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 1.46 g (4.49 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 7:3).

Ausbeute: 90 mg (0.30 mmol, 33 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 167 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.67 (s, 1H, NH), 7.48 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 7-H), 7.39–7.33 (m, 2H, 4-H, 6-H), 7.19–7.15 (m, 1H, 5'-H), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (s, 3H, NCH₃), 2.30 (s, 3H, 5'-CH₃), 2.15 (s, 3H, 3'-CH₃).

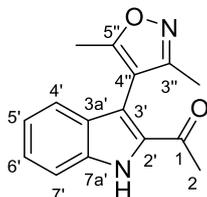
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166.1 (C-5'), 161.9 (C=O), 160.3 (C-3'), 135.6 (C-7a), 127.5 (C-3a), 126.7 (C-2), 125.3 (C-6), 121.1 (C-5), 120.8 (C-4), 112.1 (C-7), 109.8 (C-4'), 109.6 (C-3), 61.7 (OCH₃), 34.0 (NCH₃), 11.9 (5'-CH₃), 10.8 (3'-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3303, 3056, 3019, 2990, 2932, 1636, 1537, 1493, 1437, 1410, 1385, 1343, 1268, 1236, 1196, 1179, 1091, 1021, 1006, 919, 883, 812, 746.

MS (ESI): *m/z* = 300 [M + H]⁺, 212, 195.

HRMS (ESI): *m/z* = 300.1343 [M + H]⁺, berechnet für C₁₆H₁₈N₃O₃⁺: 300.1343.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1*H*-indol-2-yl]ethan-1-on (51)C₁₅H₁₄N₂O₂

M = 254.29 g/mol

Die Darstellung von **51** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 104 mg (0.437 mmol) 1-(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (**24a**), 50 mg (0.043 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 202 mg (0.906 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 708 mg (2.17 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 61 mg (0.24 mmol, 55 %)

gelber Feststoff

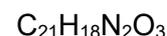
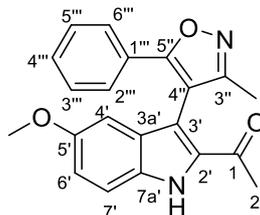
Schmelzpunkt: 186 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.43 (s, 1H, NH), 7.50–7.47 (m, 1H, 7'-H), 7.41 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.33 (dd, *J* = 8.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.17 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 6.9 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 2.30 (s, 3H, 5''-CH₃), 2.26 (s, 3H, 2-H), 2.13 (s, 3H, 3''-CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 190.5 (C-1), 167.3 (C-5''), 160.1 (C-3''), 136.1 (C-7a'), 133.7 (C-2'), 128.8 (C-3a'), 127.1 (C-6'), 121.7 (C-4'), 121.5 (C-5'), 112.4 (C-7'), 110.6 (C-3'), 109.2 (C-4''), 27.4 (C-2), 11.7 (5''-CH₃), 10.7 (3''-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3382, 3345, 3060, 2955, 2918, 2849, 1706, 1650, 1534, 1459, 1433, 1405, 1384, 1365, 1330, 1233, 1205, 1146, 957, 885, 736.

MS (ESI): *m/z* = 255 [M + H]⁺.**HRMS (ESI):** *m/z* = 255.1128 [M + H]⁺, berechnet für C₁₅H₁₅N₂O₂⁺: 255.1128.**HPLC-Reinheit (Methode 2a):** 98 % (λ = 210 nm), > 99% (λ = 254 nm).

1-[5-Methoxy-3-(3-methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)-1H-indol-2-yl]ethan-1-on (54)

M = 346.39 g/mol

Die Darstellung von **54** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 152 mg (0.567 mmol) 1-(3-Brom-5-methoxy-1H-indol-2-yl)ethan-1-on (**24e**), 71 mg (0.061 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 323 mg (1.13 mmol) 3-Methyl-5-phenylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 924 mg (2.83 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 120 mg (0.346 mmol, 61 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 164 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.45 (s, 1H, NH), 7.57–7.54 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.43 (dd, *J* = 9.0 Hz, 0.5 Hz, 1H, 7'-H), 7.36–7.32 (m, 1H, 4'''-H), 7.31–7.26 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.07 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.14 (s, 3H, 3''-CH₃), 2.13 (s, 3H, 2-H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 190.3 (C-1), 166.1 (C-5''), 161.8 (C-3''), 156.0 (C-5'), 134.2 (C-2'), 132.2 (C-7a'), 130.6 (C-4'''), 129.5 (C-3''', C-5'''), 129.3 (C-3a'), 128.3 (C-1'''), 126.5 (C-2''', C-6'''), 119.4 (C-6'), 114.0 (C-7'), 110.6 (C-3'), 108.6 (C-4''), 101.3 (C-4'), 56.1 (OCH₃), 27.8 (C-2), 10.8 (3''-CH₃).

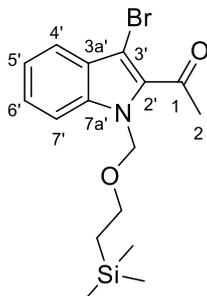
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3311, 3062, 2992, 2928, 2833, 1716, 1643, 1527, 1496, 1458, 1423, 1403, 1361, 1275, 1250, 1218, 1162, 1128, 1033, 985, 943, 810, 770, 718, 689.

MS (ESI): *m/z* = 347 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = 347.1390 [M+H]⁺, berechnet für C₂₂H₁₉N₂O₃⁺: 347.1390.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-{3-Brom-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-indol-2-yl}ethan-1-on (55)

C₁₆H₂₂BrNO₂Si

M = 368.35 g/mol

470 mg (1.97 mmol) 1-(3-Brom-1H-indol-2-yl)ethan-1-on (**24a**) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 6 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf 0 °C werden 2.59 mL (2.59 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)amid-Lösung (1.0 M in Tetrahydrofuran) zugetropft und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 0.52 mL (2.9 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid zugetropft und für weitere 2 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 15 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 12:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 663 mg (1.80 mmol, 91 %)

gelbes Öl

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.70–7.67 (m, 1H, 4'-H), 7.56–7.53 (m, 1H, 7'-H), 7.43 (ddd, *J* = 8.4 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.30–7.25 (m, 1H, 5'-H), 5.92 (s, 2H, NCH₂O), 3.53–3.48 (m, 2H, OCH₂CH₂), 2.86 (s, 3H, 2-H), 0.88–0.83 (m, 2H, OCH₂CH₂), -0.07 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 192.3 (C-1), 138.6 (C-7a'), 132.9 (C-2'), 127.4 (C-6'), 127.1 (C-3a'), 122.3 (C-5'), 121.9 (C-4'), 111.6 (C-7'), 101.6 (C-3'), 73.9 (NCH₂O), 66.0 (OCH₂CH₂), 32.1 (C-2), 18.0 (OCH₂CH₂), -1.3 (Si(CH₃)₃).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3056, 2952, 2923, 2895, 1665, 1612, 1497, 1473, 1418, 1376, 1337, 1318, 1248, 1202, 1127, 1084, 964, 938, 917, 860, 836, 744, 692.

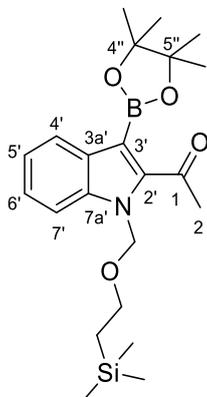
MS (EI): *m/z* (%) = 369 (8), 367 (8) [M]⁺, 296 (100), 294 (95), 252 (33), 250 (32), 73 (66).

6. EXPERIMENTELLER TEIL

HRMS (EI): $m/z = 367.0600$ [M^+], berechnet für $C_{16}H_{22}BrNO_2Si^{++}$: 367.0598.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): 95 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

1-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-indol-2-yl]ethan-1-on (56)



$C_{22}H_{34}BNO_4Si$

M = 415.41 g/mol

151 mg (0.410 mmol) 1-(3-Brom-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-indol-2-yl)ethan-1-on (**55**) und 26 mg (0.023 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 3 mL trockenem 1,4-Dioxan gelöst. Nach Zutropfen von 0.57 mL (4.1 mmol) Triethylamin und 0.12 mL (0.83 mmol) 4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan wird das Reaktionsgemisch auf 80 °C erhitzt und 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 15 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 12:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 38 mg (0.091 mmol, 22 %)

gelbes Öl

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.08–8.05 (m, 1H, 4'-H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 7'-H), 7.38–7.33 (m, 1H, 6'-H), 7.22 (ddd, J = 7.8 Hz, 6.9 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 5.75 (s, 2H, NCH_2O), 3.48–3.43 (m, 2H, OCH_2CH_2), 2.78 (s, 3H, 2-H), 1.42 (s, 12H, 4''-(CH_3)₂, 5''-(CH_3)₂), 0.89–0.83 (m, 2H, OCH_2CH_2), -0.05 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 197.2 (C-1), 143.5 (C-2'), 139.5 (C-7a'), 132.0 (C-3a'), 126.8 (C-3'), 125.5 (C-6'), 124.4 (C-4'), 122.1 (C-5'), 111.5 (C-7'), 84.4 (C-4'', C-5''), 73.7 (NCH_2O), 66.4 (OCH_2CH_2), 32.2 (C-2), 25.3 (4''-(CH_3)₂, 5''-(CH_3)₂), 18.3 (OCH_2CH_2), -1.2 ($Si(CH_3)_3$).

6. EXPERIMENTELLER TEIL

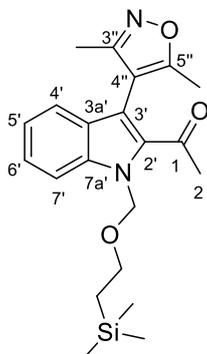
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3051, 2979, 2953, 2925, 1683, 1523, 1454, 1390, 1368, 1310, 1250, 1201, 1187, 1141, 1105, 1076, 981, 937, 858, 837, 749.

MS (EI): m/z (%) = 415 (10) [M], 342 (28), 309 (100), 252 (50), 227 (30), 169 (60), 119 (65).

HRMS (EI): m/z = 415.2346 [M], berechnet für C₂₂H₃₄BNO₄Si: 415.2350.

HPLC-Reinheit: 80 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1*H*-indol-2-yl]ethan-1-on (58)



$C_{21}H_{28}N_2O_3Si$

$M = 384.55 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **58** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 366 mg (0.994 mmol) 1-(3-Brom-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (**55**), 116 mg (0.100 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 445 mg (1.99 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 1.80 g (5.52 mmol) Cäsiumcarbonat. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 9:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 233 mg (0.606 mmol, 61 %)

gelbes Öl

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 7'-H), 7.44 (ddd, $J = 8.4$ Hz, 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.31–7.28 (m, 1H, 4'-H), 7.20 (ddd, $J = 7.9$ Hz, 7.0 Hz, 0.8 Hz, 1H, 5'-H), 5.97 (s, 2H, NCH_2O), 3.58–3.53 (m, 2H, OCH_2CH_2), 2.28 (s, 3H, 5''- CH_3), 2.24 (s, 3H, 2-H), 2.11 (s, 3H, 3''- CH_3), 0.89–0.85 (m, 2H, OCH_2CH_2), -0.09 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 192.8 (C-1), 167.1 (5''- CH_3), 160.0 (3''- CH_3), 139.1 (C-7a'), 134.2 (C-2'), 127.4 (C-3a'), 126.9 (C-6'), 122.1 (C-5'), 121.3 (C-4'), 113.1 (C-3'), 111.7 (C-7'), 109.7 (C-4''), 73.7 (NCH_2O), 66.1 (OCH_2CH_2), 30.3 (C-2), 18.0 (OCH_2CH_2), 11.6 (5''- CH_3), 10.7 (3''- CH_3), -1.4 ($Si(CH_3)_3$).

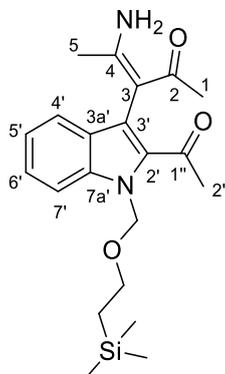
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3057, 2952, 2925, 2896, 1665, 1610, 1529, 1490, 1456, 1424, 1395, 1355, 1335, 1248, 1169, 1151, 1127, 1081, 962, 917, 859, 837, 747.

MS (EI): m/z (%) = 384 (40) [M], 311 (100), 285(55), 267 (71), 226 (30), 114 (42).

HRMS (EI): m/z = 384.1860 [M], berechnet für $C_{21}H_{28}N_2O_3Si$: 384.1869.

HPLC-Reinheit (Methode 2a): > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

(Z)-3-{2-Acetyl-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1*H*-indol-3-yl]-4-aminopent-3-en-2-on (61)



$C_{21}H_{30}N_2O_3Si$

M = 386.57 g/mol

53 mg (0.14 mmol) 1-(3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (**58**) und 17 mg (0.016 mmol) Palladium/Aktivkohle (10 %) werden in 2 mL absolutem Ethanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur und 30 bar 19 h hydriert. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1 und 5 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 42 mg (0.11 mmol, 79 %)

hellgelbes Öl

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 10.76 (s, 1H, NH_2), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.53–7.49 (m, 1H, 4'-H), 7.40 (ddd, $J = 8.3$ Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.19 (ddd, $J = 7.9$ Hz, 7.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 5.97 (s, 2H, NCH_2O), 5.50 (s, 1H, NH_2), 3.48–3.42 (m, 2H, OCH_2CH_2), 2.43 (s, 3H, 2''-H), 1.76 (s, 3H, 1-H), 1.66 (s, 3H, 5-H), 0.84–0.79 (m, 2H, OCH_2CH_2), -0.12 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 196.8 (C-2), 193.4 (C-1''), 161.4 (C-4), 139.8 (C-7a'), 134.7 (C-2'), 128.8 (C-3a'), 126.9 (C-6'), 125.2 (C-3'), 122.2 (C-4'), 121.9 (C-5'), 111.8 (C-7'), 99.9 (C-3), 74.1 (NCH_2O), 66.1 (OCH_2CH_2), 30.8 (C-2''), 28.8 (C-1), 22.0 (C-5), 18.4 (OCH_2CH_2), -1.3 ($Si(CH_3)_3$).

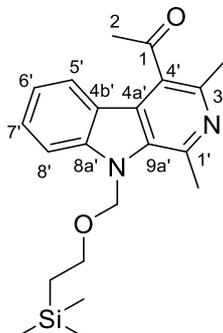
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3382, 3057, 2953, 2923, 2859, 1701, 1615, 1568, 1473, 1447, 1401, 1362, 1298, 1249, 1215, 1151, 1134, 1096, 1073, 962, 859, 838, 750, 737.

MS (EI): m/z (%) = 386 (10) [M], 309 (50), 252(100), 217 (18).

6. EXPERIMENTELLER TEIL

HRMS (EI): $m/z = 386.2032$ [M], berechnet für $C_{21}H_{30}N_2O_3Si$: 386.2026.

1-{1,3-Dimethyl-9-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl}ethan-1-on (62)



$C_{21}H_{28}N_2O_2Si$

M = 368.55 g/mol

Methode A:

56 mg (0.15 mmol) 1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-indol-2-yl]ethan-1-on (**58**), 16 mg (0.015 mmol) Palladium/Aktivkohle (10 %) und 146 mg (1.89 mmol) Ammoniumacetat werden in 2 mL absolutem Ethanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur und 30 bar 6.5 h hydriert. Anschließend wird 1 mL Eisessig zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 60 °C erhitzt und weitere 2 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz über Kieselgur filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird anschließend im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 48 mg (0.13 mmol, 87 %)

hellgelbes Öl

Methode B:

Die Darstellung von **62** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 18 mg (0.047 mmol) 1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-indol-2-yl]ethan-1-on (**58**), 6 mg (0.006 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 53 mg (0.16 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 14 mg (0.038 mmol, 81 %)

hellgelbes Öl

1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.62 - 7.55 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.24 (ddd, J = 8.0 Hz, 6.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 5.82 (s, 2H, NCH_2O), 3.59–3.52 (m, 2H,

6. EXPERIMENTELLER TEIL

OCH_2CH_2), 3.02 (s, 3H, 1'-CH₃), 2.70 (s, 3H, 2-H), 2.56 (s, 3H, 3'-CH₃), 0.91–0.87 (m, 2H, OCH_2CH_2), -0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

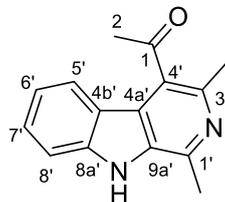
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 206.6 (C-1), 143.1 (C-1', C-8a'), 141.7 (C-3'), 133.9 (C-9a'), 129.0 (C-7'), 128.4 (C-4'), 126.0 (C-4a'), 123.2 (C-5'), 121.1 (C-6'), 120.3 (C-4b'), 110.6 (C-8'), 73.8 (NCH₂O), 66.5 (OCH_2CH_2), 32.7 (C-2), 23.4 (1'-CH₃), 21.8 (3'-CH₃), 18.4 (OCH_2CH_2), -1.3 (Si(CH₃)₃).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3057, 2953, 2921, 2898, 1700, 1615, 1567, 1473, 1447, 1420, 1402, 1362, 1298, 1249, 1216, 1152, 1134, 1097, 1073, 1044, 961, 860, 837, 751, 738.

MS (EI): *m/z* (%) = 368 (75) [M], 310 (100), 251(60).

HRMS (EI): *m/z* = 368.1927 [M], berechnet für C₂₁H₂₈N₂O₂Si: 368.1920.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(1,3-Dimethyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl)ethan-1-on (63)C₁₅H₁₄N₂O

M = 238.29 g/mol

Methode A:

121 mg (0.328 mmol) 1-{1,3-Dimethyl-9-[(2-trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl)ethan-1-on (**62**) werden in 3 mL trockenem Tetrahydrofuran unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst, anschließend werden 0.99 mL Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1.0 M in Tetrahydrofuran, 0.99 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss erhitzt und 19 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird diese mit 15 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 1:1).

Ausbeute: 42 mg (0.18 mmol, 55 %)

gelber Feststoff

Methode B:

Die Darstellung von **63** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 6 unter Verwendung von 68 mg (0.27 mmol) 1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1H-indol-2-yl]ethan-1-on (**51**), 29 mg (0.027 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 261 mg (0.801 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:3).

Ausbeute: 59 mg (0.25 mmol, 93 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 145 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.66 (s, 1H, NH), 7.86–7.82 (m, 1H, 5'-H), 7.54–7.51 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.22 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 5.6 Hz, 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 2.76 (s, 3H, 1'-CH₃), 2.72 (s, 3H, 2-H), 2.59 (s, 3H, 3'-CH₃).

6. EXPERIMENTELLER TEIL

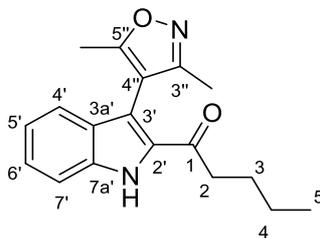
^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 206.4 (C-1), 142.5 (C-1'), 141.6 (C-3'), 141.2 (C-8a'), 133.3 (C-9a'), 128.9 (C-7'), 128.3 (C-4'), 124.6 (C-4a'), 123.3 (C-5'), 120.8 (C-4b', C-6'), 112.3 (C-8'), 32.6 (C-2), 22.0 ($3'$ - CH_3), 20.6 ($1'$ - CH_3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3367, 3134, 3061, 2954, 2922, 2877, 2767, 1696, 1621, 1597, 1564, 1498, 1404, 1375, 1352, 1335, 1313, 1289, 1232, 1184, 1142, 1109, 1045, 961, 878, 740.

MS (EI): m/z (%) = 238 (80) [M], 223 (100), 195 (60).

HRMS (EI): m/z = 238.1105 [M], berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 238.1106.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 97 % (λ = 210 nm), 95 % (λ = 254 nm).

1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1*H*-indol-2-yl]pentan-1-on (64a)C₁₈H₂₀N₂O₂

M = 296.37 g/mol

Die Darstellung von **64a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 154 mg (0.550 mmol) 1-(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)pentan-1-on (**24b**), 65 mg (0.056 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 251 mg (1.13 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 895 mg (2.75 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 112 mg (0.378 mmol, 69 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 142 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.60 (s, 1H, NH), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 7'-H), 7.39 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.35–7.32 (m, 1H, 4'-H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 0.8 Hz, 1H, 5'-H), 2.57–2.52 (m, 2H, 2-H), 2.28 (s, 3H, 5''-CH₃), 2.10 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.62–1.55 (m, 2H, 3-H), 1.30–1.20 (m, 2H, 4-H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 5-H).

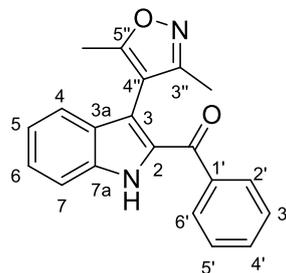
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 193.9 (C-1), 167.6 (C-5''), 160.4 (C-3''), 136.5 (C-7a'), 134.0 (C-2'), 129.3 (C-3a'), 127.1 (C-6'), 122.0 (C-4'), 121.7 (C-5'), 112.7 (C-7'), 110.1 (C-3'), 109.7 (C-4''), 39.6 (C-2), 27.0 (C-3), 22.9 (C-4), 14.1 (C-5), 11.9 (5''-CH₃), 10.8 (3''-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3420, 3284, 3060, 2954, 2930, 2870, 1657, 1538, 1461, 1436, 1403, 1388, 1340, 1320, 1267, 1215, 1197, 1147, 1067, 956, 890, 739.

MS (ESI): *m/z* = 295 [M - H]⁻.

HRMS (ESI): *m/z* = 295.1455 [M - H]⁻, berechnet für C₁₈H₁₉N₂O₂⁻: 295.1452.

HPLC-Reinheit (Methode 2a): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1*H*-indol-2-yl](phenyl)methanon (64b)C₂₀H₁₆N₂O₂

M = 316.36 g/mol

Die Darstellung von **64b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 133 mg (0.443 mmol) (3-Brom-1*H*-indol-2-yl)(phenyl)methanon (**24c**), 50 mg (0.043 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 193 mg (0.865 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 706 mg (2.17 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 91 mg (0.29 mmol, 65 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 191 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.67 (s, 1H, NH), 7.59–7.55 (m, 3H, 7-H, 2'-H, 6'-H), 7.51–7.46 (m, 1H, 4'-H), 7.45–7.40 (m, 2H, 4-H, 6-H), 7.34–7.29 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.20 (ddd, *J* = 7.9 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5-H), 2.04 (s, 3H, 5''-CH₃), 2.01 (s, 3H, 3''-CH₃).

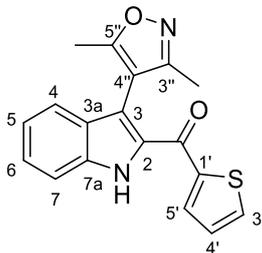
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 189.2 (C=O), 167.0 (C-5''), 159.8 (C-3''), 138.1 (C-1'), 137.2 (C-7a), 132.9 (C-2, C-4'), 129.4 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3a), 128.3 (C-3', C-5'), 127.3 (C-6), 122.2 (C-4), 121.9 (C-5), 112.9 (C-7), 111.9 (C-3), 110.0 (C-4''), 11.7 (5''-CH₃), 10.9 (3''-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3320, 3065, 2957, 2923, 1608, 1573, 1529, 1492, 1461, 1427, 1406, 1335, 1262, 1185, 1173, 1147, 1021, 929, 906, 881, 748, 737, 697.

MS (ESI): *m/z* = 317 [M + H]⁺, 276, 105.

HRMS (ESI): *m/z* = 317.1283 [M + H]⁺, berechnet für C₂₀H₁₇N₂O₂⁺: 317.1285.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1H-indol-2-yl](thiophen-2-yl)methanon (64c)C₁₈H₁₄N₂O₂S

M = 322.38 g/mol

Die Darstellung von **64c** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 200 mg (0.653 mmol) (3-Brom-1H-indol-2-yl)(thiophen-2-yl)methanon (**24d**), 76 mg (0.066 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 291 mg (1.30 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 1.06 g (3.25 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 122 mg (0.378 mmol, 58 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 205 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.41 (s, 1H, NH), 7.67 (dd, *J* = 4.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.56–7.53 (m, 1H, 7-H), 7.46–7.40 (m, 2H, 4-H, 6-H), 7.38 (dd, *J* = 3.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.21 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5-H), 7.01 (dd, *J* = 4.9 Hz, 3.8 Hz, 1H, 4'-H), 2.20 (s, 3H, 5''-CH₃), 2.07 (s, 3H, 3''-CH₃).

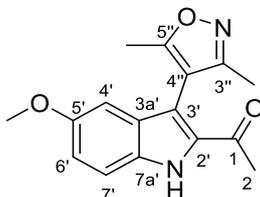
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 180.1 (C=O), 167.3 (C-5''), 160.2 (C-3''), 142.7 (C-1'), 136.9 (C-7a), 134.4 (C-3', C-5'), 132.9 (C-2), 128.5 (C-3a), 128.2 (C-4'), 127.0 (C-6), 122.1 (C-4), 121.9 (C-5), 112.8 (C-7), 110.6 (C-3), 110.1 (C-4''), 12.0 (5''-CH₃), 11.0 (3''-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3302, 3108, 3061, 2922, 1594, 1515, 1464, 1436, 1410, 1335, 1266, 1179, 1146, 1049, 920, 855, 795, 740.

MS (EI): *m/z* (%) = 322 (50) [M], 252 (100), 235 (60), 111 (35).

HRMS (EI): *m/z* = 322.0761 [M], berechnet für C₁₈H₁₄N₂O₂S: 322.0776.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl]ethan-1-on (**64d**)C₁₆H₁₆N₂O₃

M = 284.32 g/mol

Die Darstellung von **64d** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 131 mg (0.489 mmol) 1-(3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (**24e**), 58 mg (0.050 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 219 mg (0.982 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 801 mg (2.46 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 79 mg (0.28 mmol, 57 %)

gelber Feststoff

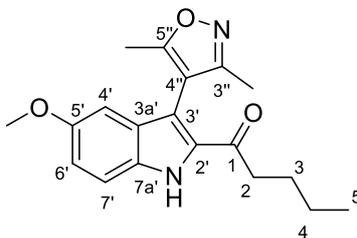
Schmelzpunkt: 187 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.36 (s, 1H, NH), 7.41–7.37 (m, 1H, 7'-H), 7.05 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.29 (s, 3H, 5''-CH₃), 2.21 (s, 3H, 2-H), 2.11 (s, 3H, 3''-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 190.4 (C-1), 167.7 (C-5''), 160.6 (C-3''), 155.8 (C-5'), 134.7 (C-2'), 131.8 (C-7a'), 129.7 (C-3a'), 119.2 (C-6'), 113.8 (C-7'), 110.3 (C-3'), 109.7 (C-4''), 101.4 (C-4'), 56.2 (OCH₃), 27.6 (C-2), 11.9 (5''-CH₃), 10.9 (3''-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3308, 3060, 3008, 2962, 2928, 2840, 1645, 1529, 1500, 1468, 1442, 1406, 1362, 1300, 1270, 1250, 1223, 1166, 1128, 1115, 988, 957, 877, 849, 806, 710, 682.

MS (ESI): *m/z* = 283 [M – H]⁻.**HRMS (ESI):** *m/z* = 283.1086 [M – H]⁻, berechnet für C₁₆H₁₅N₂O₃⁻: 283.1088.**HPLC-Reinheit (Methode 2c):** > 99 % (λ = 210 nm).

1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl]pentan-1-on (**64e**)C₁₉H₂₂N₂O₃

M = 326.40 g/mol

Die Darstellung von **64e** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 138 mg (0.445 mmol) 1-(3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)pentan-1-on (**24f**), 57 mg (0.049 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 204 mg (0.914 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 802 mg (2.46 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 83 mg (0.25 mmol, 56 %)

gelber Feststoff

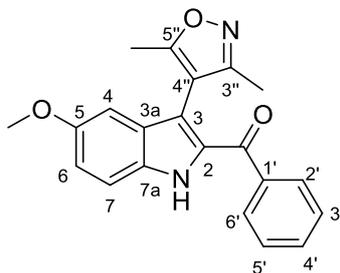
Schmelzpunkt: 188 °C.

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 11.90 (s, 1H, NH), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 7'-H), 6.99 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 6.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.71–2.60 (m, 2H, 2-H), 2.22 (s, 3H, 5''-CH₃), 2.00 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.55–1.48 (m, 2H, 3-H), 1.27–1.19 (m, 2H, 4-H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 5-H).

¹³C NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 192.6 (C-1), 166.2 (C-5''), 159.6 (C-3''), 154.5 (C-5'), 133.3 (C-2'), 131.6 (C-7a'), 127.8 (C-3a'), 117.6 (C-6'), 114.1 (C-7'), 109.3 (C-4''), 107.6 (C-3'), 100.0 (C-4'), 55.3 (OCH₃), 38.7 (C-2), 26.0 (C-3), 21.8 (C-4), 13.6 (C-5), 11.4 (5''-CH₃), 10.3 (3''-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3311, 3064, 2964, 2926, 2857, 1630, 1528, 1499, 1461, 1442, 1406, 1299, 1271, 1255, 1227, 1161, 1117, 1025, 879, 813, 707.

MS (ESI): *m/z* = 325 [M – H]⁻.**HRMS (ESI):** *m/z* = 325.1556 [M – H]⁻, berechnet für C₁₉H₂₁N₂O₃⁻: 325.1558.**HPLC-Reinheit (Methode 2c):** 96 % (λ = 210 nm).

[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-5-methoxy-1H-indol-2-yl](phenyl)methanon (64f)C₂₁H₁₈N₂O₃

M = 346.39 g/mol

Die Darstellung von **64f** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 149 mg (0.451 mmol) (3-Brom-5-methoxy-1H-indol-2-yl)(phenyl)methanon (**24g**), 52 mg (0.045 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 218 mg (0.977 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 735 mg (2.26 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 89 mg (0.26 mmol, 58 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 201 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.39 (s, 1H, NH), 7.56–7.53 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.50–7.43 (m, 2H, 7-H, 4'-H), 7.33–7.28 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.08 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H, 6-H), 6.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.04 (s, 3H, 5''-CH₃), 2.01 (s, 3H, 3''-CH₃).

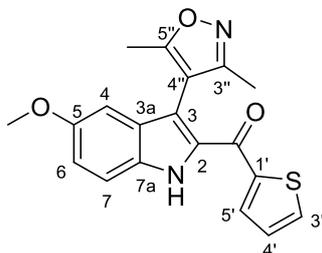
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 188.8 (C=O), 167.0 (C-5''), 159.9 (C-3''), 155.9 (C-5), 138.2 (C-1'), 133.4 (C-2), 132.8 (C-4'), 132.4 (C-7a), 129.3 (C-2', C-6'), 129.1 (C-3a), 128.3 (C-3', C-5'), 119.2 (C-6), 113.9 (C-7), 111.4 (C-3), 110.1 (C-4''), 101.6 (C-4), 56.2 (OCH₃), 11.8 (5''-CH₃), 10.9 (3''-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3359, 3297, 3057, 2965, 2928, 2837, 1614, 1598, 1574, 1498, 1462, 1448, 1439, 1425, 1407, 1353, 1262, 1226, 1153, 1019, 919, 809, 734, 696.

MS (EI): *m/z* (%) = 346 (100) [M]⁺, 331 (50), 262 (40), 106 (100).

HRMS (EI): *m/z* = 346.1315 [M], berechnet für C₂₁H₁₈N₂O₃: 346.1317.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): 96 % (λ = 210 nm).

[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl](thiophen-2-yl)methanon (64g)C₁₉H₁₆N₂O₃S

M = 352.41 g/mol

Die Darstellung von **64g** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 5 unter Verwendung von 214 mg (0.636 mmol) (3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)(thiophen-2-yl)methanon (**24h**), 92 mg (0.080 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 296 mg (1.32 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 1.04 g (3.18 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 112 mg (0.318 mmol, 50 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 186 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.91 (s, 1H, NH), 7.61 (dd, *J* = 4.9 Hz, 1.0 Hz, 1H, 3'-H), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 7-H), 7.36 (dd, *J* = 3.8 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.09 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H, 6-H), 6.97 (dd, *J* = 4.8 Hz, 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 6.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 4-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.21 (s, 3H, 5''-CH₃), 2.12 (s, 3H, 3''-CH₃).

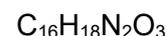
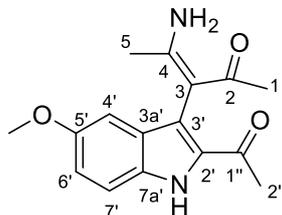
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 179.8 (C=O), 166.8 (C-5''), 160.0 (C-3''), 155.4 (C-5), 142.2 (C-1'), 134.0 (C-3'), 133.9 (C-5'), 132.9 (C-2), 132.1 (C-7a), 128.4 (C-3a), 127.8 (C-4'), 118.7 (C-6), 113.7 (C-7), 109.9 (C-4''), 109.7 (C-3), 101.1 (C-4), 55.8 (OCH₃), 11.7 (5''-CH₃), 10.8 (3''-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3295, 2932, 1587, 1516, 1497, 1465, 1435, 1409, 1357, 1261, 1223, 1149, 1119, 1052, 1025, 856, 819, 810, 747.

MS (ESI): *m/z* = 353 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = 353.0952 [M + H]⁺, berechnet für C₁₉H₁₇N₂O₃S⁺: 353.0954.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(Z)-3-(2-Acetyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-4-aminopent-3-en-2-on (65e)

M = 286.33 g/mol

Die Darstellung von **65e** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 44 mg (0.16 mmol) 1-(3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (**64d**), 17 mg (0.016 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 176 mg (0.540 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 1:1).

Ausbeute: 8.2 mg (0.029 mmol, 18 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 129 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 10.78 (s, 1H, NH₂), 9.22 (s, 1H, NH), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.01 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 6.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 5.44 (s, 1H, NH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.39 (s, 3H, 2''-H), 1.80 (s, 3H, 1-H), 1.70 (s, 3H, 5-H).

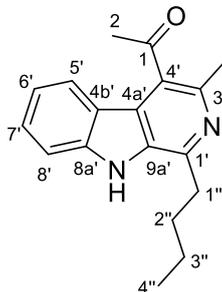
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 197.1 (C-2), 191.0 (C-1''), 161.7 (C-4), 155.6 (C-5'), 134.7 (C-2'), 132.2 (C-7a'), 130.3 (C-3a'), 121.9 (C-3'), 118.7 (C-6'), 113.6 (C-7'), 101.9 (C-4'), 99.4 (C-3), 56.2 (OCH₃), 28.9 (C-1), 27.9 (C-2''), 22.1 (C-5).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3349, 2954, 2924, 2854, 1608, 1522, 1460, 1354, 1251, 1217, 1158, 1119, 1060, 1026, 971, 898, 807, 779, 633.

MS (EI): *m/z* (%) = 286 (26) [M], 269 (24), 252 (100), 219 (21).

HRMS (EI): *m/z* = 286.1318 [M], berechnet für C₁₆H₁₈N₂O₃: 286.1317.

HPLC-Reinheit (Methode 2a): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(1-Butyl-3-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl)ethan-1-on (66a)C₁₈H₂₀N₂O

M = 280.37 g/mol

Die Darstellung von **66a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 45 mg (0.15 mmol) 1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1H-indol-2-yl]pentan-1-on (**64a**), 17 mg (0.016 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 147 mg (0.451 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 37 mg (0.13 mmol, 87 %)

hellgelber Feststoff

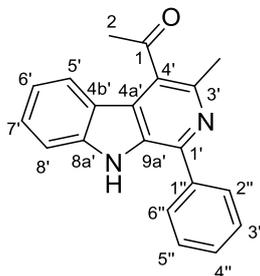
Schmelzpunkt: 159 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.62 (s, 1H, NH), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.53–7.45 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.21 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.6 Hz, 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 3.09–3.03 (m, 2H, 1''), 2.76 (s, 3H, 2-H), 2.65 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.87–1.77 (m, 2H, 2''-H), 1.49–1.37 (m, 2H, 3''-H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 4''-H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 206.5 (C-1), 146.2 (C-1'), 141.3 (C-3'), 140.7 (C-8a'), 132.5 (C-9a'), 128.5 (C-7'), 127.9 (C-4'), 124.8 (C-4a'), 122.9 (C-5'), 120.5 (C-6'), 120.4 (C-4b'), 111.8 (C-8'), 34.5 (C-1''), 32.4 (C-2), 31.3 (C-2''), 23.1 (C-3''), 21.9 (3'-CH₃), 14.1 (C-4'').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3383, 3192, 3114, 3064, 2954, 2929, 2858, 2774, 1700, 1620, 1597, 1559, 1502, 1456, 1402, 1327, 1265, 1230, 1179, 1145, 1109, 1088, 879, 748.

MS (ESI): *m/z* = 279 [M – H]⁻.**HRMS (EI):** *m/z* = 280.1575 [M], berechnet für C₁₈H₂₀N₂O: 280.1576.**HPLC-Reinheit (Methode 2c):** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(3-Methyl-1-phenyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl)ethan-1-on (**66b**)C₂₀H₁₆N₂O

M = 300.36 g/mol

Die Darstellung von **66b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 58 mg (0.18 mmol) [3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1H-indol-2-yl](phenyl)methanon (**64b**), 28 mg (0.026 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 271 mg (0.831 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 33 mg (0.11 mmol, 61 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 200 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.80 (s, 1H, NH), 7.95–7.91 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.87 (dd, *J* = 8.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.59–7.51 (m, 4H, 7'-H, 8'-H, 3''-H, 5''-H), 7.25 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.5 Hz, 1.7 Hz, 1H, 6'-H), 2.78 (s, 3H, 2-H), 2.69 (s, 3H, 3'-CH₃).

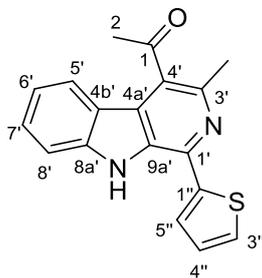
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 206.3 (C-1), 143.0 (C-1'), 142.4 (C-3'), 141.5 (C-8a'), 138.7 (C-1''), 132.4 (C-9a'), 129.6 (C-3'', C-5''), 129.5 (C-4''), 129.1 (C-4', C-7'), 128.7 (C-2'', C-6''), 126.2 (C-4a'), 123.2 (C-5'), 120.9 (C-6'), 120.6 (C-4b'), 112.3 (C-8'), 32.5 (C-2), 22.2 (3'-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3299, 3060, 2923, 2853, 1687, 1620, 1587, 1561, 1495, 1461, 1396, 1320, 1272, 1232, 1172, 1147, 1087, 893, 770, 742, 702.

MS (EI): *m/z* (%) = 300 (90) [M], 285 (100), 257 (70), 242 (20).

HRMS (EI): *m/z* = 300.1265 [M], berechnet für C₂₀H₁₆N₂O: 300.1263.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(3-Methyl-1-(thiophen-2-yl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl)ethan-1-on (66c)C₁₈H₁₄N₂OS

M = 306.38 g/mol

Die Darstellung von **66c** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 62 mg (0.19 mmol) [3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1*H*-indol-2-yl](thiophen-2-yl)methanon (**64c**), 21 mg (0.020 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 283 mg (0.869 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 4:1).

Ausbeute: 31 mg (0.10 mmol, 53 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 174 °C.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 11.59 (s, 1H, NH), 8.11 (dd, *J* = 3.7 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5''-H), 7.78–7.72 (m; 3H, 5'-H, 8'-H, 3''-H), 7.59 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, 7'-H), 7.35 (dd, *J* = 5.1 Hz, 3.7 Hz, 1H, 4''-H), 7.25 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 6'-H), 2.76 (s, 3H, 2-H), 2.57 (s, 3H, 3'-CH₃).

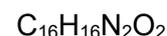
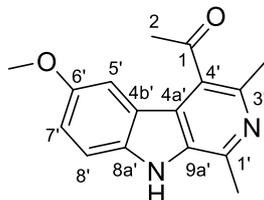
¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 205.6 (C-1), 142.7 (C-1'), 141.8 (C-8a'), 140.0 (C-3'), 136.0 (C-1''), 129.3 (C-9a'), 128.6 (C-7', C-3''), 128.5 (C-4''), 128.2 (C-4'), 126.3 (C-5''), 125.5 (C-4a'), 122.0 (C-5'), 120.2 (C-6'), 118.7 (C-4b'), 112.9 (C-8'), 32.0 (C-2), 21.4 (3'-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3330, 3067, 2920, 1685, 1620, 1559, 1495, 1433, 1400, 1353, 1312, 1234, 1146, 1068, 978, 847, 800, 741, 702.

MS (ESI): *m/z* = 305 [M - H]⁻.

HRMS (ESI): *m/z* = 305.0753 [M - H]⁻, berechnet für C₁₈H₁₃N₂OS⁻: 305.0754.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): 95 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(6-Methoxy-1,3-dimethyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl)ethan-1-on (66d)

M = 268.32 g/mol

Die Darstellung von **66d** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 52 mg (0.18 mmol) 1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl]ethan-1-on (**64d**), 20 mg (0.019 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 207 mg (0.635 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:3).

Ausbeute: 38 mg (0.14 mmol, 78 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 125 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.58 (s, 1H, NH), 7.43 (dd, *J* = 8.9 Hz, 0.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.17 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.74 (s, 3H, 1'-CH₃), 2.72 (s, 3H, 2-H), 2.59 (s, 3H, 3'-CH₃).

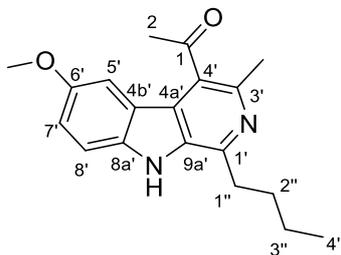
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 206.4 (C-1), 154.7 (C-6'), 142.7 (C-1'), 141.2 (C-3'), 136.2 (C-8a'), 134.1 (C-9a'), 128.2 (C-4'), 124.4 (C-4a'), 121.1 (C-4b'), 118.8 (C-7'), 113.1 (C-8'), 105.2 (C-5'), 56.4 (OCH₃), 32.6 (C-2), 22.1 (3'-CH₃), 20.6 (1'-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3440, 3155, 2984, 2955, 2828, 1700, 1686, 1599, 1582, 1496, 1473, 1439, 1356, 1309, 1268, 1221, 1181, 1136, 1108, 1034, 815, 778.

MS (EI): *m/z* (%) = 268 (85) [M], 253 (100), 225 (50).

HRMS (EI): *m/z* = 268.1214 [M], berechnet für C₁₆H₁₆N₂O₂: 268.1212.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(1-Butyl-6-methoxy-3-methyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-4-yl)ethan-1-on (66e)C₁₉H₂₂N₂O₂

M = 310.40 g/mol

Die Darstellung von **66e** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 59 mg (0.18 mmol) 1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl]pentan-1-on (**64e**), 20 mg (0.019 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 144 mg (0.442 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 51 mg (0.16 mmol, 89 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 102 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.87 (s, 1H, NH), 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 8'-H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.16 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.05–2.98 (m, 2H, 1''-H), 2.74 (s, 3H, 2-H), 2.60 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.85–1.75 (m, 2H, 2''-H), 1.45–1.33 (m, 2H, 3''-H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 4''-H).

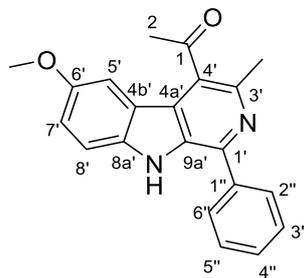
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 206.6 (C-1), 154.6 (C-6'), 146.9 (C-1'), 141.1 (C-3'), 136.2 (C-8a'), 133.7 (C-9a'), 128.1 (C-4'), 124.7 (C-4a'), 121.1 (C-4b'), 118.7 (C-7'), 113.1 (C-8'), 105.1 (C-5'), 56.4 (OCH₃), 34.6 (C-1''), 32.7 (C-2), 31.4 (C-2''), 23.4 (C-3''), 22.1 (3'-CH₃), 14.3 (C-4'').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3635, 3246, 3112, 3042, 2956, 2929, 2871, 2856, 2833, 1701, 1594, 1580, 1496, 1438, 1401, 1354, 1311, 1271, 1223, 1176, 1135, 1110, 1033, 842, 809, 778.

MS (EI): *m/z* (%) = 310 (20) [M], 268 (100), 252 (80).

HRMS (EI): *m/z* = 310.1678 [M], berechnet für C₁₉H₂₂N₂O₂: 310.1681.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 96 % (λ = 210 nm), 96 % (λ = 254 nm).

1-(6-Methoxy-3-methyl-1-phenyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl)ethan-1-on (66f)C₂₁H₁₈N₂O₂

M = 330.39 g/mol

Die Darstellung von **66f** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 63 mg (0.18 mmol) [3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl](phenyl)methanon (**64f**), 20 mg (0.019 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 213 mg (0.654 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 28 mg (0.085 mmol, 47 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 115 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.40 (s, 1H, NH), 7.94–7.90 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.60–7.55 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.51–7.46 (m, 1H, 4''-H), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 8'-H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.19 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.80 (s, 3H, 2-H), 2.73 (s, 3H, 3'-CH₃).

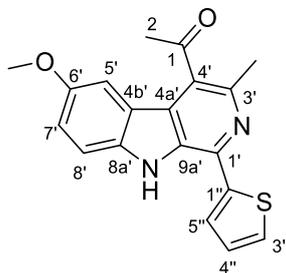
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 206.2 (C-1), 154.4 (C-6'), 143.1 (C-1'), 141.8 (C-3'), 138.2 (C-1''), 136.0 (C-8a'), 132.7 (C-9a'), 129.4 (C-3'', C-5''), 129.2 (C-4''), 128.6 (C-4'), 128.3 (C-2'', C-6''), 125.7 (C-4a'), 120.6 (C-4b'), 118.8 (C-7'), 112.6 (C-8'), 104.9 (C-5'), 56.2 (OCH₃), 32.4 (C-2), 22.1 (3'-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3372, 3057, 2995, 2925, 2853, 2831, 1695, 1571, 1490, 1461, 1439, 1395, 1352, 1280, 1220, 1143, 1031, 810, 766, 694.

MS (EI): *m/z* (%) = 330 (90) [M]⁺, 315 (100), 287 (40), 244 (20).

HRMS (EI): *m/z* = 330.1340 [M], berechnet für C₂₁H₁₈N₂O₂: 330.1368.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-[6-Methoxy-3-methyl-1-(thiophen-2-yl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl]ethan-1-on (66g)C₁₉H₁₆N₂O₂S

M = 336.41 g/mol

Die Darstellung von **66g** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 64 mg (0.18 mmol) [3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-5-methoxy-1H-indol-2-yl](thiophen-2-yl)methanon (**64g**), 19 mg (0.018 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 207 mg (0.635 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Aceton 4:1).

Ausbeute: 41 mg (0.12 mmol, 67 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 170 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.66 (s, 1H, NH), 7.74 (dd, *J* = 3.7 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3''-H), 7.51 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5''-H), 7.46 (dd, *J* = 8.8 Hz, 0.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.24–7.21 (m, 2H, 5'-H, 4''-H), 7.17 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.75 (s, 3H, 2-H), 2.62 (s, 3H, 3'-CH₃).

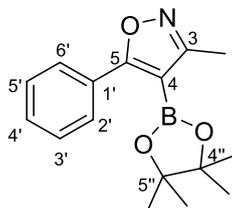
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 206.2 (C-1), 155.0 (C-6'), 143.3 (C-1'), 142.0 (C-3'), 137.1 (C-1''), 136.6 (C-8a'), 131.7 (C-9a'), 129.0 (C-4'), 128.6 (C-4''), 128.1 (C-5''), 126.7 (C-4a'), 125.8 (C-3''), 120.9 (C-4b'), 119.0 (C-7'), 113.3 (C-8'), 105.1 (C-5'), 56.3 (OCH₃), 32.6 (C-2), 22.1 (3'-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3413, 3303, 3091, 3066, 2993, 2958, 2939, 2913, 2831, 1686, 1559, 1487, 1466, 1436, 1397, 1353, 1299, 1279, 1211, 1184, 1146, 1129, 1033, 847, 805, 767, 721.

MS (ESI): *m/z* = 335 [M – H]⁻.

HRMS (ESI): *m/z* = 335.0859 [M – H]⁻, berechnet für C₁₉H₁₅N₂O₂S⁻: 335.0860.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): 98 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-Methyl-5-phenyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (71)C₁₆H₂₀BNO₃

M = 285.15 g/mol

Die Darstellung von **71** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 360 mg (1.51 mmol) 4-Brom-3-methyl-5-phenylisoxazol (**70**), 0.91 mL *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan, 2.3 mmol) und 1.54 mL (7.56 mmol) 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 319 mg (1.12 mmol, 74 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 71 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.05–8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.46–7.41 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 2.43 (s, 3H, 3-CH₃), 1.34 (s, 12H, 4''-(CH₃)₂, 5''-(CH₃)₂).

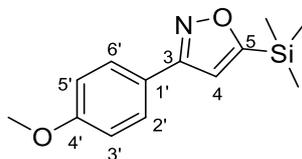
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.8 (C-5), 165.1 (C-3), 130.4 (C-4'), 128.6 (C-1'), 128.4 (C-2', C-3', C-5', C-6'), 102.3 (br, C-4), 83.9 (C-4'', C-5''), 25.0 (4''-(CH₃)₂, 5''-(CH₃)₂), 12.4 (3-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3074, 2976, 2935, 2871, 1611, 1592, 1574, 1486, 1412, 1384, 1338, 1311, 1278, 1237, 1213, 1168, 1143, 1117, 1061, 962, 855, 794, 779, 723, 691, 671, 631.

MS (ESI): *m/z* = 286 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = 286.1608 [M + H]⁺, berechnet für C₁₆H₂₁BNO₃⁺: 286.1609.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-(4-Methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)isoxazol (74a)C₁₃H₁₇NO₂Si

M = 247.37 g/mol

Die Darstellung von **74a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7 unter Verwendung von 1.14 g (8.53 mmol) *N*-Chlorsuccinimid, 1.11 mL (8.53 mmol) (*E*)-4-Methoxybenzaldehydoxim und 61 μ L (0.76 mmol) Pyridin. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 50 °C erhitzt. Danach erfolgt das Zutropfen von 1.07 mL (7.54 mmol) Ethynyltrimethylsilan und 1.47 mL (10.6 mmol) Triethylamin. Der Ansatz wird weitere 2 h bei 50 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 1.64 g (6.63 mmol, 88 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 39 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.78–7.74 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.99–6.94 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.68 (s, 1H, 4-H), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 0.38 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

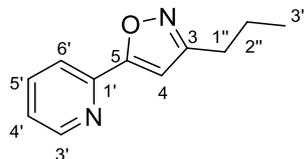
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 178.6 (C-5), 160.9 (C-4'), 160.5 (C-3), 128.5 (C-2', C-6'), 121.9 (C-1'), 114.4 (C-3', C-5'), 110.6 (C-4), 55.5 (OCH₃), -1.7 (Si(CH₃)₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3136, 3075, 2995, 2962, 2938, 2837, 1613, 1520, 1426, 1377, 1296, 1251, 1185, 1114, 1097, 1063, 1032, 971, 948, 890, 842, 808, 761.

MS (EI): m/z (%) = 247 (100) [M]⁺, 126 (35), 73 (70).

HRMS (EI): m/z = 247.1025 [M]⁺, berechnet für C₁₃H₁₇NO₂Si⁺: 247.1023.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-Propyl-5-(pyridin-2-yl)isoxazol (74b)C₁₁H₁₂N₂O

M = 188.23 g/mol

Die Darstellung von **74b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 7 unter Verwendung von 1.58 g (11.8 mmol) *N*-Chlorsuccinimid, 1.11 mL (11.6 mmol) *n*-Butyraldoxim und 78 μ L (0.97 mmol) Pyridin. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 50 °C erhitzt. Danach erfolgt das Zutropfen von 0.98 mL (9.70 mmol) 2-Ethynylpyridin und 2.0 mL (14 mmol) Triethylamin. Der Ansatz wird weitere 1.5 h bei 50 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 1.36 g (7.23 mmol, 75 %)

gelbes Öl

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.64 (ddd, J = 4.8 Hz, 1.7 Hz, 0.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.87–7.84 (m, 1H, 6'-H), 7.80–7.76 (m, 1H, 5'-H), 7.29 (ddd, J = 7.5 Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, 4'-H), 6.76 (s, 1H, 4-H), 2.71–2.67 (m, 2H, 1''-H), 1.76–1.68 (m, 2H, 2''-H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H, 3''-H).

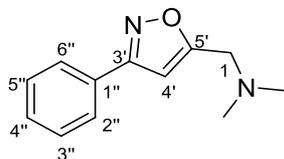
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.9 (C-5), 164.9 (C-3), 150.0 (C-3'), 146.8 (C-1'), 137.1 (C-5'), 124.3 (C-4'), 120.9 (C-6'), 102.0 (C-4), 28.1 (C-1''), 21.7 (C-2''), 13.8 (C-3'').

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3057, 2961, 2931, 2873, 1578, 1564, 1487, 1460, 1428, 1380, 1309, 1265, 1189, 1151, 1089, 1061, 992, 957, 907, 784, 741.

MS (EI): m/z (%) = 188 (18) [M]⁺, 160 (100), 147 (40).

HRMS (EI): m/z = 188.0955 [M]⁺, berechnet für C₁₁H₁₂N₂O⁺: 188.0944.

HPLC-Reinheit (Methode 2d): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

***N,N*-Dimethyl-1-(3-phenylisoxazol-5-yl)methanamin (74c)**C₁₂H₁₄N₂O

M = 202.26 g/mol

Die Darstellung von **74c** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 7 unter Verwendung von 722 mg (5.41 mmol) *N*-Chlorsuccinimid, 655 mg (5.41 mmol) (*E*)-Benzaldoxim und 44 μ L (0.55 mmol) Pyridin. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 50 °C erhitzt. Danach erfolgt das Zutropfen von 0.52 mL (4.9 mmol) *N,N*-Dimethylpropargylamin und 0.98 mL (7.0 mmol) Triethylamin. Der Ansatz wird weitere 1.5 h bei 50 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:2 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 837 mg (4.14 mmol, 85 %)

hellgelbes Öl

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.83–7.79 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.47–7.42 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.51 (s, 1H, 4'-H), 3.69 (s, 2H, 1-H), 2.35 (s, 6H, 2.35 (s, 6H, N(CH₃)₂).

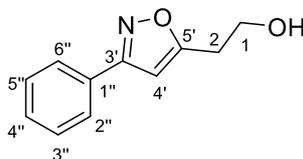
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.6 (C-5'), 162.5 (C-3'), 130.1 (C-4''), 129.3 (C-1''), 129.0 (C-3'', C-5''), 126.9 (C-2'', C-6''), 101.2 (C-4'), 54.5 (C-1), 45.3 (N(CH₃)₂).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3126, 3064, 2977, 2946, 2866, 2824, 2779, 1773, 1717, 1607, 1579, 1469, 1442, 1408, 1364, 1290, 1178, 1040, 1000, 950, 909, 849, 818, 770, 694.

MS (ESI): m/z = 203 [M + H]⁺, 158.

HRMS (ESI): m/z = 203.1178 [M + H]⁺, berechnet für C₂₃H₁₅N₂O⁺: 203.1179.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 90 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

2-(3-Phenylisoxazol-5-yl)ethan-1-ol (74d)C₁₁H₁₁NO₂

M = 189.21 g/mol

Die Darstellung von **74d** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 7 unter Verwendung von 945 mg (7.08 mmol) *N*-Chlorsuccinimid, 858 mg (7.08 mmol) (*E*)-Benzaldoxim und 31 μ L (0.38 mmol) Pyridin. Das Reaktionsgemisch wird bei 50 °C 2 h gerührt. Danach erfolgt das Zutropfen von 0.50 mL (6.6 mmol) 3-Butin-1-ol und 1.29 mL (9.25 mmol) Triethylamin. Der Ansatz wird weitere 2 h bei 50 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 660 mg (3.49 mmol, 53 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 57 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.78–7.75 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.45–7.41 (m, 3H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 6.41 (s, 1H, 4'-H), 3.99 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 1-H), 3.06 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 2-H).

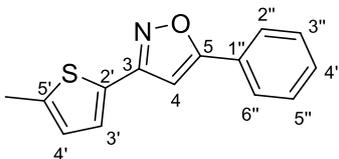
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.2 (C-5'), 162.6 (C-3'), 130.1 (C-4''), 129.2 (C-1''), 129.0 (C-3'', C-5''), 126.9 (C-2'', C-6''), 100.4 (C-4'), 60.2 (C-1), 30.5 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3367, 3118, 3045, 2961, 2926, 2885, 2851, 1610, 1577, 1470, 1443, 1406, 1285, 1164, 1053, 951, 910, 822, 766, 690.

MS (ESI): *m/z* = 190 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = 190.0862 [M + H]⁺, berechnet für C₁₁H₁₂NO₂⁺: 190.0863.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-(5-Methylthiophen-2-yl)-5-phenylisoxazol (74e)C₁₄H₁₁NOS

M = 241.31 g/mol

Die Darstellung von **74e** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7 unter Verwendung von 240 mg (1.80 mmol) *N*-Chlorsuccinimid, 258 mg (1.83 mmol) (*E*)-5-Methylthiophen-2-carbaldoxim und 15 μ L (0.19 mmol) Pyridin. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h bei 50 °C erhitzt. Danach erfolgt das Zutropfen von 0.21 mL (1.9 mmol) Ethinylbenzen und 0.30 mL (2.2 mmol) Triethylamin. Der Ansatz wird weitere 2 h bei 50 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 135 mg (0.559 mmol, 31 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 105 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.83–7.79 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.50–7.43 (m, 3H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.31 (d, J = 3.6 Hz, 1H, 3'-H), 6.89–6.78 (s, 1H, 4'-H), 6.70 (s, 1H, 4-H), 2.54 (s, 3H, CH₃).

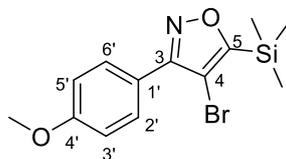
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.2 (C-5), 158.4 (C-3), 142.8 (C-2'), 130.4 (C-4''), 129.1 (C-3'', C-5''), 128.6 (C-5'), 127.6 (C-3'), 127.5 (C-1''), 126.0 (C-4', C-2'', C-6''), 97.4 (C-4), 15.6 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3122, 3066, 2916, 1611, 1591, 1575, 1506, 1448, 1430, 1408, 1231, 1161, 1068, 1026, 945, 924, 903, 800, 758, 680.

MS (EI): m/z (%) = 241 (72) [M]⁺, 139 (12), 105 (100), 77 (24).

HRMS (EI): m/z = 241.0556 [M]⁺, berechnet für C₁₄H₁₁NOS⁺: 241.0556.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

4-Brom-3-(4-methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)isoxazol (77a)C₁₃H₁₆BrNO₂Si

M = 326.27 g/mol

744 mg (3.01 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)isoxazol (**74a**) und 560 mg (3.15 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden in 5 mL Eisessig gelöst und auf 80 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 20 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 25 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 378 mg 1.16 mmol, 39 %

farbloses Öl

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80–7.76 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.02–6.98 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 0.46 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

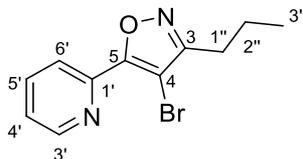
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.6 (C-5), 161.0 (C-4'), 159.4 (C-3), 130.1 (C-2', C-6'), 120.1 (C-1'), 114.2 (C-3', C-5'), 101.9 (C-4), 55.5 (OCH₃), -2.1 (Si(CH₃)₃).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3069, 3003, 2960, 2902, 2837, 1613, 1580, 1535, 1515, 1462, 1425, 1371, 1295, 1254, 1173, 1110, 1034, 1017, 1004, 897, 847, 763, 637.

MS (EIS): m/z = 236 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): m/z = 326.0207 [M + H]⁺, berechnet für C₁₃H₁₆BrNO₂Si⁺: 326.0206.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

4-Brom-3-propyl-5-(pyridin-2-yl)isoxazol (77b)C₁₁H₁₁BrN₂O

M = 267.13 g/mol

599 mg (3.18 mmol) 3-Propyl-5-(pyridin-2-yl)isoxazol (**74b**) und 566 mg (3.18 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden in 5 mL Eisessig gelöst und auf 80 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 25 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeignet. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 507 mg (1.90 mmol, 60 %)

hellgelbes Öl

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.78 (ddd, *J* = 4.8 Hz, 1.8 Hz, 0.9 Hz, 1H, 3'-H), 8.02–7.99 (m, 1H, 6'-H), 7.86–7.81 (m, 1H, 5'-H), 7.37 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, 4'-H), 2.76–2.70 (m, 2H, 1''-H), 1.86–1.76 (m, 2H, 2''-H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 3''-H).

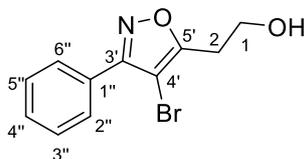
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164.2 (C-3), 163.1 (C-5), 150.2 (C-3'), 146.6 (C-1'), 136.9 (C-5'), 124.6 (C-4'), 122.5 (C-6'), 93.1 (C-4), 27.5 (C-1''), 20.7 (C-2''), 13.9 (C-3'').

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3054, 2963, 2933, 2873, 1578, 1560, 1491, 1465, 1454, 1424, 1409, 1303, 1262, 1154, 1089, 1066, 1031, 992, 958, 915, 894, 789, 741.

MS (EI): *m/z* (%) = 266 (10), 268 (11) [M]⁺, 240 (38), 238 (36), 79 (100).

HRMS (EI): *m/z* = 266.0049 [M]⁺, berechnet für C₁₁H₁₁BrN₂O⁺: 266.0049.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

2-(4-Brom-3-phenylisoxazol-5-yl)ethan-1-ol (77d)C₁₁H₁₀BrNO₂

M = 268.11 g/mol

516 mg (2.73 mmol) 2-(3-Phenylisoxazol-5-yl)ethan-1-ol (**74d**) und 586 mg (3.29 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden in 7 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Die Reaktionslösung wird auf 80 °C erhitzt und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 20 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 396 mg (1.48 mmol, 54 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 58 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85–7.81 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.51–7.47 (m, 3H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 4.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 3.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2-H).

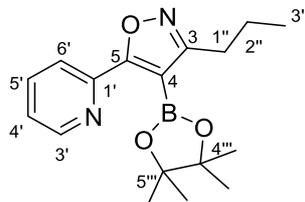
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.7 (C-5'), 160.7 (C-3'), 130.3 (C-4''), 128.8 (C-3'', C-5''), 128.4 (C-2'', C-6''), 127.9 (C-1''), 91.9 (C-4'), 59.8 (C-1), 29.9 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3391, 3325, 3059, 2960, 2910, 2852, 1604, 1465, 1443, 1401, 1298, 1283, 1263, 1146, 1084, 1048, 964, 908, 766, 693.

MS (ESI): *m/z* = 270, 268 [M + H]⁺, 252, 250, 171, 169.

HRMS (ESI): *m/z* = 267.9969 [M + H]⁺, berechnet für C₁₁H₁₁BrNO₂⁺: 267.9968.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-Propyl-5-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (79a)C₁₇H₂₃BN₂O₃

M = 314.19 g/mol

Die Darstellung von **79a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 213 mg (0.797 mmol) 4-Brom-3-propyl-5-(pyridin-2-yl)isoxazol (**77b**), 0.42 mL *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan, 1.1 mmol) und 0.50 mL (2.4 mmol) 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 236 mg (0.751 mmol, 94 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 126 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.60 (ddd, *J* = 4.8 Hz, 1.7 Hz, 1.0 Hz, 1H, 3'-H), 7.95–7.91 (m, 1H, 6'-H), 7.79–7.74 (m, 1H, 5'-H), 7.29 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, 4'-H), 2.76–2.71 (m, 2H, 1''-H), 1.81–1.70 (m, 2H, 2''-H), 1.40 (s, 12H, 4'''-(CH₃)₂, 5'''-(CH₃)₂), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 3''-H).

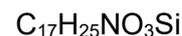
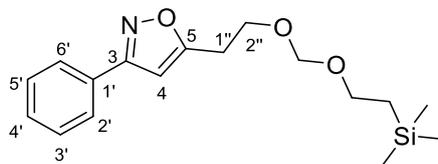
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.8 (C-5), 167.4 (C-3), 149.5 (C-3'), 147.3 (C-1'), 136.8 (C-5'), 124.3 (C-4'), 121.6 (C-6'), 104.7 (br, C-4), 84.2 (C-4''', C-5'''), 28.7 (C-1''), 24.9 (4'''-(CH₃)₂, 5'''-(CH₃)₂), 22.3 (C-2''), 14.0 (C-3'').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3332, 3065, 2961, 2931, 2870, 1579, 1564, 1469, 1456, 1415, 1373, 1362, 1340, 1311, 1143, 1069, 1039, 1028, 965, 917, 856, 796, 744.

MS (EI): *m/z* (%) = 314 (2) [M]⁺, 256 (47), 204 (65), 160 (28), 78 (100).

HRMS (EI): *m/z* = 314.1784 [M]⁺, berechnet für C₁₇H₂₃BN₂O₃⁺: 314.1796.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 97 % (λ = 210 nm), 97 % (λ = 254 nm).

3-Phenyl-5-{2-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]ethyl}isoxazol (80)

M = 319.48 g/mol

494 mg (2.61 mmol) 2-(3-Phenylisoxazol-5-yl)ethan-1-ol (**74d**) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 5 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 1.96 mL Lithiumdiisopropylamid-Lösung (2 M in Tetrahydrofuran/Heptan/Ethylbenzen, 3.92 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 15 min bei dieser Temperatur gerührt, anschließend werden 0.60 mL (3.4 mmol) (Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid zugetropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Der Ansatz wird bei dieser Temperatur 19 h gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 30 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 508 mg (1.59 mmol, 61 %)

gelbes Öl

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.81–7.78 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.46–7.42 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 6.41 (s, 1H, 4-H), 4.70 (s, 2H, OCH₂O), 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2''-H), 3.62–3.57 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.13–3.08 (m, 2H, 1''-H), 0.96–0.91 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 0.00 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

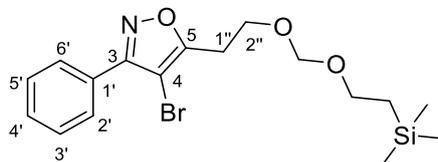
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.3 (C-5), 162.6 (C-3), 130.0 (C-4'), 129.4 (C-1'), 129.0 (C-3', C-5'), 126.9 (C-2', C-6'), 100.0 (C-4), 95.1 (OCH₂O), 65.5 (OCH₂CH₂Si), 64.9 (C-2''), 28.0 (C-1''), 18.3 (OCH₂CH₂Si), -1.3 (Si(CH₃)₃).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3054, 2952, 2923, 2877, 1604, 1580, 1514, 1471, 1443, 1408, 1378, 1356, 1281, 1249, 1189, 1155, 1111, 1071, 1031, 950, 939, 919, 860, 836, 768, 693.

MS (EI): *m/z* (%) = 318 (1) [M]⁺, 290 (4), 246 (100), 130 (60).

HRMS (EI): *m/z* = 318.1517 [M]⁺, berechnet für C₁₇H₂₄NO₃Si⁺: 318.1520.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

4-Brom-3-phenyl-5-{2-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]ethyl}isoxazol (81)C₁₇H₂₄BrNO₃Si

M = 398.37 g/mol

565 mg (1.77 mmol) 3-Phenyl-5-{2-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]ethyl}isoxazol (**80**) und 320 mg (1.80 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 3 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 15 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 8:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 318 mg (0.80 mmol, 45 %)

hellgelbes Öl

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.86–7.83 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.50–7.46 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 4.70 (s, 2H, OCH₂O), 3.93 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 2''-H), 3.63–3.57 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.15 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1''-H), 0.96–0.91 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.7 (C-5), 160.6 (C-3), 130.3 (C-4'), 128.8 (C-3', C-5'), 128.3 (C-2', C-6'), 128.0 (C-1'), 94.9 (OCH₂O), 91.6 (C-4), 65.5 (OCH₂CH₂Si), 64.0 (C-2''), 27.3 (C-1''), 18.3 (OCH₂CH₂Si), -1.3 (Si(CH₃)₃).

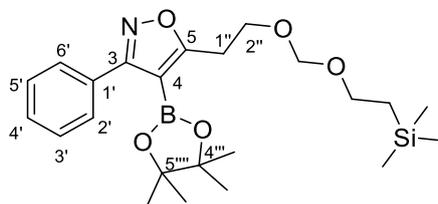
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3066, 2952, 2925, 2880, 2793, 1599, 1578, 1463, 1442, 1398, 1380, 1249, 1154, 1112, 1062, 1030, 937, 920, 860, 836, 769, 695.

MS (EI): *m/z* (%) = 398 (11), 396 (9) [M]⁺, 384 (19), 382 (18), 370 (47), 368 (47), 73 (100).

HRMS (EI): *m/z* = 396.0621 [M]⁺, berechnet für C₁₇H₂₃NO₃Si⁺: 396.0625.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-Phenyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-{2-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]ethyl}isoxazol (82)



$C_{23}H_{36}BNO_5Si$

M = 445.44 g/mol

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 56 mg (0.15 mmol) 4-Brom-3-phenyl-5-(2-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]ethyl)isoxazol (**81**), 76 μ L *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan, 0.19 mmol) und 90 μ L (0.44 mmol) 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 28 mg (0.063 mmol, 42 %)

farbloses Öl

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.83–7.80 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.42–7.38 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 4.69 (s, 2H, OCH_2O), 3.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 2''-H), 3.62–3.57 (m, 2H, OCH_2CH_2Si), 3.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 1''-H), 1.30 (s, 12 H, 4'''-(CH_3)₂, 5'''-(CH_3)₂), 0.95–0.91 (m, 2H, OCH_2CH_2Si), 0.00 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

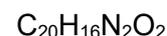
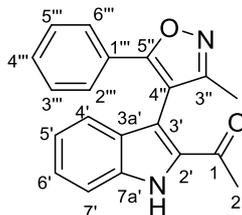
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 179.5 (C-5), 166.2 (C-3), 130.1 (C-1'), 129.5 (C-4'), 129.1 (C-2', C-6'), 128.1 (C-3', C-5'), 102.2 (br, C-4), 94.8 (OCH_2O), 83.9 (C-4''', C-5'''), 65.5 (C-2''), 65.3 (OCH_2CH_2Si), 28.4 (C-1''), 24.9 (4'''-(CH_3)₂, 5'''-(CH_3)₂), 18.2 (OCH_2CH_2Si), -1.3 ($Si(CH_3)_3$).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062, 2978, 2953, 2929, 2874, 1594, 1573, 1550, 1465, 1442, 1418, 1372, 1358, 1318, 1249, 1147, 1129, 1111, 1081, 1061, 1032, 960, 921, 858, 836, 764, 695.

MS (EI): m/z (%) = 445 (26) [M]⁺, 430 (36), 416 (100), 372 (59), 256 (44), 73 (100).

HRMS (EI): m/z = 445.2439 [M]⁺, berechnet für $C_{23}H_{36}BNO_5Si$ ⁺: 445.2450.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 91 % ($\lambda = 210$ nm), 80 % ($\lambda = 254$ nm).

1-[3-(3-Methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)-1H-indol-2-yl]ethan-1-on (83)

M = 316.36 g/mol

Die Darstellung von **83** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 174 mg (0.731 mmol) 1-(3-Brom-1H-indol-2-yl)ethan-1-on (**24a**), 85 mg (0.074 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 417 mg (1.46 mmol) 3-Methyl-5-phenylisoxazol-4-boronsäurepinacolester und 1.19 g (3.65 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 140 mg (0.441 mmol, 60 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 174 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.55 (s, 1H, NH), 7.56–7.52 (m, 3H, 7'-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.42 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.39–7.35 (m, 1H, 4'-H), 7.35–7.31 (m, 1H, 4'''-H), 7.30–7.25 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.14 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.9 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 2.16 (s, 3H, 2-H), 2.12 (s, 3H, 3''-CH₃).

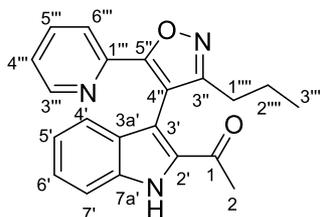
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 190.6 (C-1), 166.1 (C-5''), 161.7 (C-3''), 136.9 (C-7a'), 133.8 (C-2'), 130.6 (C-4'''), 129.5 (C-3''', C-5'''), 128.8 (C-3a'), 128.2 (C-1'''), 127.5 (C-6'), 126.5 (C-2''', C-6'''), 122.1 (C-5'), 122.0 (C-4'), 112.9 (C-7'), 111.1 (C-3'), 108.4 (C-4''), 27.9 (C-2), 10.7 (3''-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3314, 3059, 2926, 2855, 1645, 1573, 1532, 1482, 1455, 1431, 1405, 1356, 1333, 1251, 1192, 1131, 1073, 1008, 987, 944, 906, 773, 752, 738, 718, 693.

MS (ESI): *m/z* = 317 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = 317.1284 [M+H]⁺, berechnet für C₂₀H₁₇N₂O₂⁺: 317.1285.

HPLC-Reinheit (Methode 2b): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-{3-[3-Propyl-5-(pyridin-2-yl)isoxazol-4-yl]-1*H*-indol-2-yl}ethan-1-on (**84a**)C₂₁H₁₉N₃O₂

M = 345.40 g/mol

Die Darstellung von **84a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 224 mg (0.941 mmol) 1-(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (**24a**), 108 mg (0.0935 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 589 mg (1.87 mmol) 3-Propyl-5-(pyridin-2-yl)isoxazol-4-boronsäurepinacolester und 1.56 g (4.79 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 115 mg (0.333 mmol, 35 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 163 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.40 (s, 1H, NH), 8.51 (ddd, *J* = 4.8 Hz, 1.7 Hz, 0.9 Hz, 1H, 3''''-H), 7.62–7.58 (m, 1H, 5''''-H), 7.53–7.47 (m, 2H, 7'-H, 6''''-H), 7.39 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.35–7.32 (m, 1H, 4'-H), 7.20 (ddd, *J* = 7.5 Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, 4''''-H), 7.12 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 6.9 Hz, 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 2.57–2.50 (m, 2H, 1''''-H), 2.23 (s, 3H, 2-H), 1.60–1.52 (m, 2H, 2''''-H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 3''''-H).

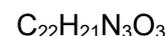
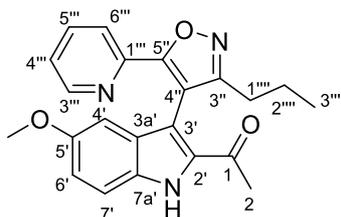
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 190.9 (C-1), 164.8 (C-3'', C-5''), 150.3 (C-3'''), 147.0 (C-1'''), 136.8 (C-5'''), 136.1 (C-7a'), 133.7 (C-2'), 128.5 (C-3a'), 126.9 (C-6'), 124.3 (C-4'''), 121.9 (C-6'''), 121.7 (C-4'), 121.5 (C-5'), 112.4 (C-7'), 110.9 (C-3'), 110.1 (C-4''), 27.8 (C-2), 27.5 (C-1'''), 21.1 (C-2'''), 13.9 (C-3''').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3313, 3055, 2960, 2928, 2870, 1645, 1583, 1534, 1473, 1418, 1331, 1250, 1192, 1144, 1092, 1008, 990, 970, 948, 910, 793, 743, 704, 651.

MS (ESI): *m/z* = 344 [M – H]⁻.

HRMS (ESI): *m/z* = 344.1409 [M – H]⁻, berechnet für C₂₁H₁₈N₃O₂⁻: 344.1405.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-{5-Methoxy-3-[3-propyl-5-(pyridin-2-yl)isoxazol-4-yl]-1*H*-indol-2-yl}ethan-1-on (84b)

M = 375.43 g/mol

Die Darstellung von **84b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 131 mg (0.489 mmol) 1-(3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)ethan-1-on (**24e**), 59 mg (0.051 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 325 mg (1.03 mmol) 3-Propyl-5-(pyridin-2-yl)isoxazol-4-boronsäurepinacolester und 810 mg (2.49 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 88 mg (0.23 mmol, 47 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 144 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.53 (s, 1H, NH), 8.55 (ddd, *J* = 4.8 Hz, 1.7 Hz, 0.9 Hz, 1H, 3''-H), 7.61–7.57 (m, 1H, 5''-H), 7.49–7.47 (m, 1H, 6''-H), 7.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.21 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, 4''-H), 7.05 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 6.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.57–2.52 (m, 2H, 1''''-H), 2.20 (s, 3H, 2-H), 1.60–1.52 (m, 2H, 2''''-H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 3''''-H).

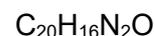
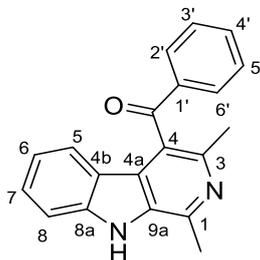
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 190.7 (C-1), 164.9 (C-3''), 164.7 (C-5''), 155.4 (C-5'), 150.4 (C-3'''), 146.9 (C-1'''), 136.9 (C-5'''), 134.0 (C-2'), 131.6 (C-7a'), 128.8 (C-3a'), 124.3 (C-4'''), 121.9 (C-6'''), 119.0 (C-6'), 113.6 (C-7'), 110.3 (C-3', C-4''), 100.9 (C-4'), 55.8 (OCH₃), 27.7 (C-2), 27.5 (C-1'''), 21.1 (C-2'''), 13.9 (C-3''').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3314, 3049, 2958, 2929, 2870, 2831, 1638, 1584, 1529, 1495, 1473, 1436, 1417, 1403, 1278, 1251, 1218, 1163, 1034, 991, 970, 949, 806, 784.

MS (ESI): *m/z* = 376 [M + H]⁺, 334, 265.

HRMS (ESI): *m/z* = 376.1656 [M + H]⁺, berechnet für C₂₂H₂₂N₃O₃⁺: 376.1656.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(1,3-Dimethyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl)(phenyl)methanon (86a)

M = 300.36 g/mol

Die Darstellung von **86a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 82 mg (0.26 mmol) 1-[3-(3-Methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)-1*H*-indol-2-yl]ethan-1-on (**83**), 28 mg (0.026 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 284 mg (0.872 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:3).

Ausbeute: 55 mg (0.18 mmol, 69 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 215 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.75 (s, 1H, NH), 7.97–7.92 (m, 1H, 2'-H, 6'-H), 7.63–7.57 (m, 1H, 4'-H), 7.50–7.39 (m, 5H, 5-H, 7-H, 8-H, 3'-H, 5'-H), 7.00 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 5.9 Hz, 2.3 Hz, 1H, 6-H), 2.82 (s, 3H, 1-CH₃), 2.51 (s, 3H, 3-CH₃).

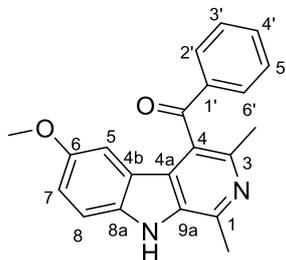
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.6 (C=O), 143.0 (C-3), 142.0 (C-1), 140.8 (C-8a), 137.1 (C-1'), 134.3 (C-4'), 132.8 (C-9a), 130.0 (C-2', C-6'), 129.2 (C-3', C-5'), 128.5 (C-7), 126.3 (C-4a), 125.4 (C-4), 123.4 (C-5), 120.6 (C-4b), 120.4 (C-6), 111.7 (C-8), 22.2 (3-CH₃), 20.5 (1-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3448, 3192, 3138, 3086, 2969, 2918, 1667, 1619, 1593, 1565, 1495, 1446, 1401, 1375, 1312, 1286, 1265, 1239, 1202, 1173, 1144, 1112, 957, 900, 866, 745, 711.

MS (ESI): *m/z* = 299 [M - H]⁻.

HRMS (ESI): *m/z* = 299.1190 [M - H]⁻, berechnet für C₂₀H₁₅N₂O⁻: 299.1190.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(6-Methoxy-1,3-dimethyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-4-yl)(phenyl)methanon (86b)C₂₁H₁₈N₂O₂

M = 330.39 g/mol

Die Darstellung von **86b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesvorschrift 6 unter Verwendung von 60 mg (0.17 mmol) 1-[5-Methoxy-3-(3-methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)-1H-indol-2-yl]ethan-1-on (**54**), 20 mg (0.019 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 202 mg (0.620 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:3).

Ausbeute: 49 mg (0.15 mmol, 88 %)

gelber Feststoff

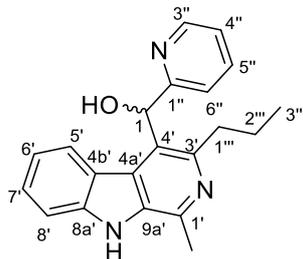
Schmelzpunkt: 207 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.53 (s, 1H, NH), 7.95–7.90 (m, 1H, 2'-H, 6'-H), 7.64–7.59 (m, 1H, 4'-H), 7.50–7.44 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 8-H), 7.06 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 6.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 3.53 (OCH₃), 2.80 (s, 3H, 1-CH₃), 2.48 (s, 3H, 3-CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 198.7 (C=O), 154.4 (C-6), 143.2 (C-3), 142.9 (C-1), 137.9 (C-1'), 136.1 (C-8a), 134.5 (C-4'), 133.9 (C-9a), 130.2 (C-2', C-6'), 129.6 (C-3', C-5'), 126.1 (C-4a), 125.5 (C-4), 121.2 (C-4b), 118.8 (C-7), 112.9 (C-8), 105.3 (C-5), 56.0 (OCH₃), 22.3 (3-CH₃), 20.7 (1-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3432, 3189, 3115, 3035, 2952, 2924, 2853, 1665, 1594, 1578, 1491, 1438, 1305, 1273, 1220, 1174, 1131, 1026, 956, 880, 842, 815, 797, 708, 684.

MS (ESI): *m/z* = 329 [M - H]⁻.**HRMS (ESI):** *m/z* = 329.1295 [M - H]⁻, berechnet für C₂₁H₁₇N₂O₂⁻: 329.1296.**HPLC-Reinheit (Methode 2c):** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

***R,S*-(1-Methyl-3-propyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-4-yl)(pyridin-2-yl)methanol (88a)**C₂₁H₂₁N₃O

M = 331.42 g/mol

Die Darstellung von **88a** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 67 mg (0.19 mmol) 1-{3-[3-Propyl-5-(pyridin-2-yl)isoxazol-4-yl]-1*H*-indol-2-yl}ethan-1-on (**84a**), 21 mg (0.020 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 195 mg (0.598 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:9 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 55 mg (0.16 mmol, 84 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 210 °C.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) = 10.49 (s, 1H, NH), 8.58–8.54 (m, 1H, 3''-H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.70–7.64 (m, 1H, 5''-H), 7.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 8'-H), 7.36 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, 7'-H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 6''-H), 7.26–7.21 (m, 1H, 4''-H), 7.00–6.95 (m, 1H, 6'-H), 6.78 (s, 1H, 1-H), 5.54 (s, 1H, OH), 2.99–2.92 (m, 2H, 1'''-H), 2.76 (s, 3H, 1'-CH₃), 1.80–1.55 (m, 2H, 2'''-H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 3'''-H).

¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) = 163.0 (C-1''), 150.2 (C-3'), 149.0 (C-3''), 142.0 (C-8a'), 141.5 (C-1'), 137.5 (C-5''), 134.7 (C-9a'), 128.0 (C-4a'), 127.7 (C-7'), 127.6 (C-4'), 126.8 (C-5'), 122.9 (C-4''), 122.5 (C-4b'), 121.6 (C-6''), 119.5 (C-6'), 112.2 (C-8'), 71.9 (C-1), 38.6 (C-1'''), 24.9 (C-2'''), 20.6 (1'-CH₃), 14.6 (C-3''').

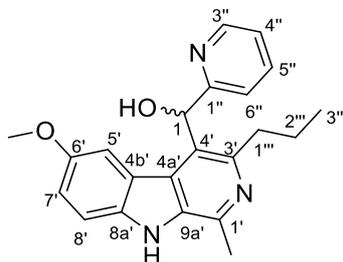
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3444, 3245, 3091, 3055, 2957, 2931, 2871, 1619, 1593, 1568, 1497, 1470, 1454, 1430, 1404, 1332, 1296, 1285, 1274, 1125, 1057, 992, 903, 778, 748.

MS (ESI): *m/z* = 330 [M - H]⁻.

HRMS (ESI): *m/z* = 330.1609 [M - H]⁻, berechnet für C₂₁H₂₀N₃O⁻: 330.1612.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

***R,S*-(6-Methoxy-1-methyl-3-propyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-4-yl)(pyridin-2-yl)methanol
(88b)**



$$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$$

$$M = 361.44 \text{ g/mol}$$

Die Darstellung von **88b** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 73 mg (0.19 mmol) 1-{5-Methoxy-3-[3-propyl-5-(pyridin-2-yl)isoxazol-4-yl]-1*H*-indol-2-yl}ethan-1-on (**84b**), 24 mg (0.023 mmol) Palladium/Aktivkohle (10%) und 219 mg (0.672 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:9 und 5 % Triethylamin).

Ausbeute: 46 mg (0.13 mmol, 68 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 182 °C.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) = 10.30 (s, 1H, NH), 8.62–8.57 (m, 1H, 3''-H), 7.69–7.64 (m, 1H, 5''-H), 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 5'-H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 7.29–7.23 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 6.98 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.66 (s, 1H, 1-H), 5.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, OH), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.07–2.98 (m, 2H, 1'''-H), 2.74 (s, 3H, 1'-CH₃), 1.83–1.68 (m, 2H, 2'''-H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 3'''-H).

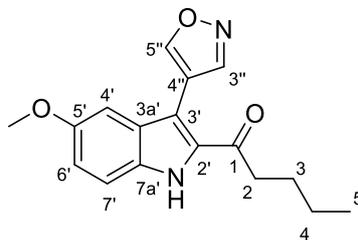
¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) = 163.1 (C-1''), 154.0 (C-6'), 149.6 (C-3'), 149.1 (C-3''), 141.9 (C-1'), 137.6 (C-5''), 136.8 (C-8a'), 135.6 (C-9a'), 127.6 (C-4a'), 127.0 (C-4'), 123.0 (C-4''), 122.5 (C-4b'), 121.6 (C-6''), 118.1 (C-7'), 112.7 (C-8'), 108.8 (C-5'), 72.0 (C-1), 56.0 (OCH₃), 38.7 (C-1'''), 25.2 (C-2'''), 20.6 (1'-CH₃), 14.6 (C-3''').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3432, 3128, 3082, 2953, 2869, 2827, 2667, 1594, 1579, 1495, 1470, 1434, 1397, 1302, 1222, 1180, 1038, 1001, 857, 803, 748.

MS (EI): *m/z* (%) = 361 (100) [M]⁺, 318 (67), 241 (36).

HRMS (EI): *m/z* = 361.1784 [M]⁺, berechnet für C₂₂H₂₃N₃O₂⁺: 361.1785.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

1-[3-(Isoxazol-4-yl)-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl]pentan-1-on (89)C₁₇H₁₈N₂O₃

M = 298.34 g/mol

Die Darstellung von **89** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 70 mg (0.23 mmol) 1-(3-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)pentan-1-on (**24f**), 26 mg (0.022 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 132 mg (0.68 mmol) Isoxazol-4-boronsäurepinacolester und 243 mg (0.746 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 4.4 mg (0.015 mmol, 7 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 157 °C.

¹H NMR (500 MHz, (CDCl₃): δ (ppm) = 9.18 (s, 1H, NH), 8.66 (s, 1H, 5''-H), 8.49 (s, 1H, 3''-H), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.07 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 6.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 4'-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.65–2.60 (m, 2H, 2-H), 1.66–1.59 (m, 2H, 3-H), 1.32–1.28 (m, 2H, 4-H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 5-H).

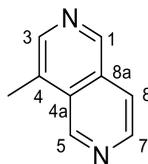
¹³C NMR (126 MHz, (CDCl₃): δ (ppm) = 193.1 (C-1), 156.6 (C-5''), 155.5 (C-5'), 151.1 (C-3''), 133.3 (C-2'), 131.0 (C-7a'), 129.3 (C-3a'), 119.0 (C-6'), 113.3 (C-7'), 112.8 (C-4''), 107.8 (C-3'), 100.8 (C-4'), 55.9 (OCH₃), 40.0 (C-2), 26.6 (C-3), 22.5 (C-4), 13.9 (C-5).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3415, 3249, 3114, 2953, 2925, 2855, 1658, 1617, 1514, 1466, 1347, 1281, 1262, 1224, 1206, 1157, 1127, 1082, 1004, 923, 852, 813, 734, 644.

MS (ESI): *m/z* = 297 [M – H]⁻, 270, 254.

HRMS (ESI): *m/z* = 297.1248 [M – H]⁻, berechnet für C₁₇H₁₇N₂O₃⁻: 297.1245.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 96 % (λ = 210 nm).

4-Methyl-2,6-naphthyridin (90)

M = 144.18 g/mol

145 mg (0.758 mmol) (*E/Z*)-3-(2-Ethoxyvinyl)-5-methylisonicotinaldehyd (**94**) und 1.21 g (15.7 mmol) Ammoniumacetat werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 3 mL Ethanol und 1 mL Eisessig gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf 60 °C erhitzt und 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 20 mL wässriger Ammoniak-Lösung (25 %) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:2 und 5 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 67 mg (0.46 mmol, 61 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 90 °C (Lit.^[100] 78 °C, Lit.^[103] 94.5–95.5 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.51 (s, 1H, 5-H), 9.19 (s, 1H, 1-H), 8.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 7-H), 8.52 (s, 1H, 3-H), 7.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 8-H), 2.75 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.4 (C-1), 149.2 (C-5), 144.9 (C-3), 144.7 (C-7), 129.9 (C-8a), 129.6 (C-4), 127.5 (C-4a), 119.5 (C-8), 15.3 (CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3050, 3003, 2952, 2921, 1567, 1484, 1398, 1384, 1313, 1272, 1229, 1170, 1098, 1021, 945, 887, 815, 801, 653.

MS (EI): *m/z* = 144 (100) [M]⁺, 116 (21), 89 (18).

HRMS (EI): *m/z* = 144.0682 [M]⁺, berechnet für C₉H₈N₂⁺: 144.0682.

HPLC-Reinheit (Methode 2d): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-Brom-5-methylisonicotinaldehyd (91)C₇H₆NO

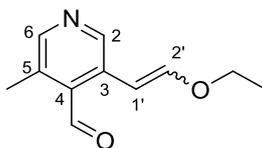
M = 200.04 g/mol

1.80 g (9.67 mmol) 3-Brom-4,5-dimethylpyridin (**93**) werden in 90 mL Dimethylsulfoxid gelöst. Zu dieser Lösung werden 7.37 g (29.0 mmol) Iod, 1.07 g (5.81 mmol) *tert*-Butyliodid, 346 mg (1.74 mmol) Eisen(II)chlorid-Tetrahydrat und 2.70 mL (35.3 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 90 °C erhitzt und 8 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 1.97 g Natriumthiosulfat versetzt, anschließend wird der pH-Wert mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf 9 eingestellt und mit Dichlormethan (3 × 150 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 6:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.09 g (5.45 mmol, 56 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 67 °C.**¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 10.47 (s, 1H, CHO), 8.72 (s, 1H, 2-H), 8.48 (s, 1H, 6-H), 2.53 (s, 3H, CH₃).**¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 193.4 (C=O), 152.1 (C-6), 151.4 (C-2), 137.3 (C-4), 134.9 (C-5), 123.4 (C-3), 17.5 (CH₃)**IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3062, 2967, 2924, 2873, 2763, 1704, 1529, 1434, 1397, 1378, 1278, 1200, 1169, 1129, 1036, 1000, 896, 802, 674.**MS (EI):** *m/z* = 201 (57), 199 (59) [M]⁺, 119 (15), 97 (19), 83 (22) 71 (29).**HRMS (EI):** *m/z* = 198.9620 [M]⁺, berechnet für C₇H₆NO⁺: 198.9627.**HPLC-Reinheit (Methode 2e):** > 99 % (λ = 210 nm).

(E/Z)-3-(2-Ethoxyvinyl)-5-methylisonicotinaldehyd (94)C₁₁H₁₃NO₂

M = 191.23 g/mol

Die Darstellung von **94** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 172 mg (0.860 mmol) 3-Brom-5-methylisonicotinaldehyd (**91**), 102 mg (0.0883 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 0.36 mL (1.7 mmol) (*E*)-2-Ethoxyvinylboronsäurepinacolester und 1.42 g (4.36 mmol) Cäsiumcarbonat. Die Aufreinigung erfolgt mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 3:1). Das Produkt **94** besteht aus *E*- und *Z*-Isomeren im Verhältnis 4:1.

Ausbeute: 146 mg (0.763 mmol, 89 %)

gelbes Öl

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.47 (s, 1H, CHO (*E*)), 10.36 (s, 1H, CHO (*Z*)), 8.84 (s, 1H, 2-H (*Z*)), 8.53 (s, 1H, 2-H (*E*)), 8.35 (s, 1H, 6-H (*E*)), 8.33 (s, 1H, 6-H (*Z*)), 6.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, 2'-H (*E*)), 6.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 2'-H (*Z*)), 6.29 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, 1'-H (*E*)), 5.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 1'-H (*Z*)), 4.00 - 3.93 (m, 4H, CH₂ (*E* und *Z*)), 2.51 (s, 3H, 5-CH₃ (*E*)), 2.50 (s, 3H, 5-CH₃ (*Z*)), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ (*E*)), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ (*Z*)).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 193.8 (CHO (*Z*)), 193.4 (CHO (*E*)), 152.5 (C-2' (*E*)), 150.2 (C-2 (*Z*)), 150.0 (C-6 (*E*)), 149.9 (C-2' (*Z*)), 149.8 (C-6 (*Z*)), 147.6 (C-2 (*E*)), 136.0 (C-4 (*Z*)), 135.8 (C-4 (*E*)), 132.5 (C-3 (*E*)), 132.2 (C-5 (*E*)), 131.7 (C-5 (*Z*)), 131.4 (C-3 (*Z*)), 99.1 (C-1' (*E*)), 98.0 (C-1' (*Z*)), 69.6 (CH₂ (*Z*)), 66.3 (CH₂ (*E*)), 17.3 (5-CH₃ (*Z*)), 17.0 (5-CH₃ (*E*)), 15.3 (CH₃ (*Z*)), 14.8 (CH₃ (*E*)).

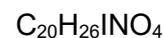
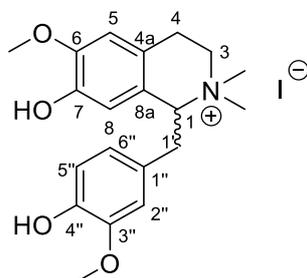
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3146, 2979, 2927, 1773, 1733, 1702, 1630, 1443, 1384, 1285, 1184, 1101, 1024, 951, 894.

MS (ESI): *m/z* = 192 [M + H]⁺, 164.

HRMS (EI): *m/z* = 192.1019 [M + H]⁺, berechnet für C₁₁H₁₄NO₂⁺: 192.1019.

HPLC-Reinheit (Methode 2e): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(*RS*)-7-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-iumiodid [(*RS*)-Metorientalin] (95)



M = 471.34 g/mol

38 mg (0.12 mmol) (*RS*)-1-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyl)-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-ol [(*RS*)-Orientalin] (**100**) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 1 mL Methanol gelöst. Anschließend werden 60 μL (0.96 mmol) Iodmethan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Methanol 95:5 und 5 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 48 mg (0.10 mmol, 83 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 206 °C (Lit.^[136] 215–216 °C).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 6.83 (s, 1H, 5-H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 6.53 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H, 6''-H), 6.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 5.93 (s, 1H, 8-H), 4.64 (dd, J = 9.1 Hz, 3.6 Hz, 1H, 1-H), 3.85 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.83–3.78 (m, 1H, 3-H), 3.72 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.60–3.55 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 3.43 (s, 3H, NCH₃), 3.20–3.13 (m, 5H, 4-H, NCH₃), 2.99–2.95 (m, 1H, 1'-H).

^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 149.8 (C-6), 149.0 (C-3''), 147.0 (C-4''), 146.2 (C-7), 127.6 (C-1''), 123.9 (C-6''), 123.7 (C-8a), 120.6 (C-4a), 116.4 (C-8), 116.3 (C-5''), 114.8 (C-2''), 112.4 (C-5), 74.0 (C-1), 56.5 (6-OCH₃, 3''-OCH₃), 56.0 (C-3), 53.0 (NCH₃), 51.7 (NCH₃), 38.8 (C-1'), 24.4 (C-4).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3376, 3023, 2969, 2932, 1620, 1608, 1600, 1518, 1462, 1445, 1425, 1362, 1274, 1235, 1194, 1156, 1117, 1032, 998, 859, 815.

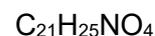
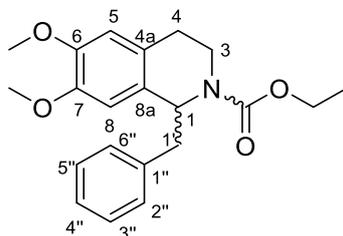
MS (ESI): m/z = 344 [M + H]⁺, 283, 133.

HRMS (ESI+): $m/z = 344.1855$ $[M]^+$, berechnet für $C_{20}H_{26}NO_4^+$: 344.1856.

(ESI-): $m/z = 126.9050$, berechnet für I^- : 126.9050

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

**(RS)-1-Benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2(1H)-
carbonsäureethylester (99)**



M = 355.43 g/mol

Methode A:

434 mg (1.71 mmol) Ethyl-(3,4-dimethoxyphenethyl)carbammat (**97**) und 0.29 mL (2.16 mmol) β -Methoxystyren (**98**) werden in 30 mL Dichlormethan unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst. Anschließend werden 1.7 mL (19 mmol) Phosphoroxychlorid langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 25 mL 2 N Ammoniak-Lösung versetzt und mit Dichlormethan (3 \times 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 110 mg (0.309 mmol, 18 %)

weißer Feststoff

Methode B:

247 mg (0.975 mmol) Ethyl-(3,4-dimethoxyphenethyl)carbammat (**97**) und 0.16 mL (1.19 mmol) β -Methoxystyren (**98**) werden in 25 mL Dichlormethan unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden langsam 0.38 mL (4.9 mmol) Trifluoressigsäure zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 25 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan (3 \times 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 286 mg (0.805 mmol, 83 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 121 °C.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 383 K): δ (ppm) = 7.24–7.13 (m, 3H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.08–7.05 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.57 (s, 1H, 5-H), 6.24 (s, 1H, 8-H), 5.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, 1-H), 4.05–3.99 (m, 3H, 3-H, CH₂CH₃), 3.78 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.60 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.30 (ddd, *J* = 13.1 Hz, 9.6 Hz, 4.7 Hz, 1H, 3-H), 3.10 (dd, *J* = 13.4 Hz, 6.6 Hz, 1H, 1'-H), 2.94 (dd, *J* = 13.4 Hz, 7.1 Hz, 1H, 1'-H), 2.77 (ddd, *J* = 15.5 Hz, 9.5 Hz, 5.8 Hz, 1H, 4-H), 2.57 (dt, *J* = 15.9 Hz, 4.7 Hz, 1H, 4-H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄, 383 K): δ (ppm) = 155.7 (C=O), 148.9 (C-6), 148.1 (C-7), 138.8 (C-1''), 130.0 (C-2'', C-6''), 129.4 (C-8a), 128.4 (C-4''), 127.1 (C-4a), 126.5 (C-3'', C-5''), 113.5 (C-5), 112.7 (C-8), 61.4 (CH₂CH₃), 56.7 (6-OCH₃), 56.6 (7-OCH₃), 56.5 (C-1), 43.3 (C-1'), 39.0 (C-3), 28.3 (C-4), 14.8 (CH₂CH₃).

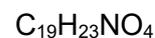
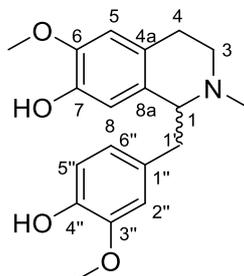
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3065, 3007, 2978, 2942, 2917, 2847, 1678, 1612, 1522, 1466, 1436, 1362, 1329, 1283, 1246, 1229, 1209, 1100, 1027, 957, 857, 763, 741, 698.

MS (ESI): *m/z* = 356 [M + H]⁺, 283, 270, 223.

HRMS (ESI): *m/z* = 356.1858 [M + H]⁺, berechnet für C₂₁H₂₆NO₄⁺: 356.1856.

HPLC-Reinheit (Methode 2a): > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(RS)-1-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyl)-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-ol [(RS)-Orientalin] (100)



M = 329.40 g/mol

157 mg (0.308 mmol) (*R,S*)-7-Benzyloxy-1-(4-benzyloxy-3-methoxybenzyl)-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**107**) werden in 3 mL Ethanol gelöst und mit 17 mg (0.016 mmol) Palladium/Aktivkohle (10 %) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 19 h bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Anschließend wird der Ansatz mit 15 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:6 und 5 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 62 mg (0.19 mmol, 62 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 99.5 °C (Lit.^[119] 114–118 °C).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 6.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 6''-H), 6.61 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 6.56 (s, 1H, 5-H), 6.44 (s, 1H, 8-H), 3.83 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.78 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.64 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 1-H), 3.16–3.09 (m, 1H, 3-H), 2.98 (dd, *J* = 14.2 Hz, 6.4 Hz, 1H, 1'-H), 2.85 (dd, *J* = 14.2 Hz, 5.6 Hz, 1H, 1'-H), 2.79–2.71 (m, 1H, 4-H), 2.71–2.64 (m, 1H, 3-H), 2.53–2.47 (m, 1H, 4-H), 2.43 (s, 3H, NCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 146.7 (C-3''), 145.7 (C-6), 144.4 (C-7), 144.0 (C-4''), 132.6 (C-1''), 130.9 (C-8a), 126.6 (C-4a), 122.8 (C-6''), 114.2 (C-5''), 114.0 (C-8), 112.9 (C-2''), 111.2 (C-5), 56.4 (6-OCH₃, 3''-OCH₃), 47.8 (C-3), 42.9 (NCH₃), 41.3 (C-1'), 25.9 (C-4).

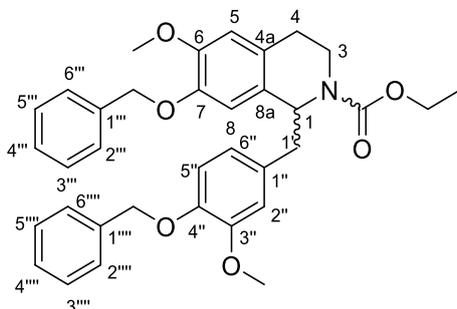
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3410, 2934, 2841, 1600, 1514, 1449, 1371, 1273, 1154, 1124, 1098, 1032, 870, 822, 802, 624.

MS (ESI): $m/z = 328$ [M - H]⁻, 322, 255.

HRMS (ESI): $m/z = 328.1556$ [M - H]⁻, berechnet für C₁₉H₂₂NO₄⁻: 328.1554.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 97 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

(RS)-7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-methoxybenzyl]-6-methoxy-1,2,3,4-isochinolin-2(1H)-carbonsäureethylester (106)



$$\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{NO}_6$$

$$M = 567.68 \text{ g/mol}$$

Methode A:

92 mg (0.28 mmol) Ethyl[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenethyl]carbammat (**105**) und 104 mg (0.385 mmol) 1-(Benzyloxy)-2-methoxy-4-(2-methoxyvinyl)benzen (**102**) werden in 11 mL Dichlormethan unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst. Anschließend werden 0.60 mL (6.6 mmol) Phosphoroxchlorid langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 25 mL 2 N Ammoniak-Lösung versetzt und mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Aceton 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 62 mg (0.11 mmol, 39 %)

weißer Feststoff

Methode B:

69 mg (0.21 mmol) Ethyl[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenethyl]carbammat (**105**) und 70 mg (0.26 mmol) 1-(Benzyloxy)-2-methoxy-4-(2-methoxyvinyl)benzen (**102**) werden in 8 mL Dichlormethan unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden langsam 0.11 mL (1.4 mmol) Trifluoressigsäure zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 17 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 25 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels FSC (Isohexan/Aceton 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 108 mg (0.19 mmol, 90 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 148 °C.

¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 383 K): δ (ppm) = 7.40–7.21 (m, 10H, 2''-H, 3'''-H, 4''''-H, 5''''-H, 6''''-H, 2''''-H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.59 (s, 1H, 5-H), 6.56–6.50 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.40 (s, 1H, 8-H), 5.14–5.08 (m, 1H, 1-H), 5.00 (s, 2H, 4''-OCH₂-), 4.87 (s, 2H, 7-OCH₂-), 4.07–3.98 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.95–3.84 (m, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.73 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.20 (ddd, *J* = 13.5 Hz, 9.4 Hz, 4.8 Hz, 1H, 3-H), 2.97 (dd, *J* = 13.4 Hz, 6.1 Hz, 1H, 1'-H), 2.87 (dd, *J* = 13.4 Hz, 6.7 Hz, 1H, 1'-H), 2.78–2.69 (m, 1H, 4-H), 2.49 (dt, *J* = 15.4 Hz, 4.7 Hz, 1H, 4-H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄, 383 K): δ (ppm) = 155.7 (C=O), 150.6 (C-3''), 149.6 (C-6), 148.0 (C-4''), 147.4 (C-7), 138.0 (C-1'''), 137.9 (C-1'''), 132.6 (C-1''), 129.5 (C-8a), 128.6/128.0/127.9/127.7 (C-2''', C-3''', C-4''', C-5''', C-6''', C-2''''', C-3''''', C-4''''', C-5''''', C-6'''''), 128.1 (C-4a), 122.7 (C-2''), 116.3 (C-5''), 115.8 (C-6''), 115.5 (C-8), 114.0 (C-5), 72.4 (7-OCH₂-), 72.3 (4''-OCH₂-), 61.4 (OCH₂CH₃), 56.9 (6-OCH₃, 3''-OCH₃), 56.3 (C-1), 42.7 (C-1'), 39.0 (C-3), 28.3 (C-4), 14.8 (OCH₂CH₃).

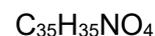
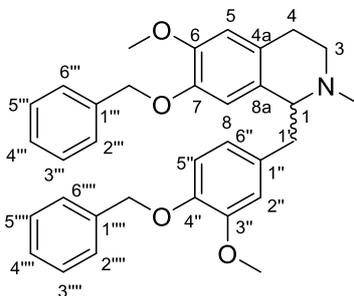
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3062, 2987, 2906, 2853, 1684, 1611, 1517, 1442, 1427, 1388, 1355, 1263, 1230, 1161, 1127, 1101, 1022, 851, 747, 698.

MS (ESI): *m/z* = 568 [M + H]⁺, 512, 340.

HRMS (ESI): *m/z* = 568.2683 [M + H]⁺, berechnet für C₃₅H₃₈NO₆⁺: 568.2694.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): > 99 % (λ = 210 nm).

(RS)-7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-methoxybenzyl]-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (107)



M = 509.65 g/mol

603 mg (15.9 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 15 mL trockenem Tetrahydrofuran unter Stickstoff-Atmosphäre suspendiert. 862 mg (1.52 mmol) **106** werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 20 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst und zu der Suspension zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 1.10 g (3.41 mmol) Natriumsulfat-Decahydrat versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend filtriert und der Rückstand mit 200 mL Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:4 und 5 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 213 mg (0.418 mmol, 28 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 82 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7.43–7.30 (m, 10H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5''-H), 6.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 6.61–6.57 (m, 2H, 5'-H, 6''-H), 6.30 (s, 1H, 8-H), 5.02 (s, 2H, 4''-OCH₂-), 4.80 (s, 2H, 7-OCH₂-), 3.81 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.76 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 1-H), 3.13 (ddd, *J* = 12.8 Hz, 8.4 Hz, 5.0 Hz, 1H, 3-H), 3.04 (dd, *J* = 13.9 Hz, 5.7 Hz, 1H, 1'-H), 2.82–2.74 (m, 2H, 4-H, 1'-H), 2.70 (dt, *J* = 12.3 Hz, 5.1 Hz, 1H, 3-H), 2.55 (dt, *J* = 16.6 Hz, 5.1 Hz, 1H, 4-H), 2.49 (s, 3H, N-CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 149.8 (C-3''), 148.5 (C-6), 147.1 (C-4''), 146.3 (C-7), 138.0 (C1'''), 137.9 (C-1'''), 134.0 (C-1''), 130.1 (C-8a), 129.0/128.4/128.3/128.2 (C-2''', C-3''', C-4''', C-5''', C-6'''), 127.8 (C-4a), 122.3 (C-6''), 114.2 (C-2''),

6. EXPERIMENTELLER TEIL

114.0 (C-8, C-5''), 112.4 (C-5), 71.5 (4''-OCH₂-), 71.4 (7-OCH₂), 65.1 (C-1), 56.3 (6-OCH₃, 3''-OCH₃), 47.7 (C-3), 43.0 (N-CH₃), 40.9 (C-1'), 26.2 (C-4).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060, 3034, 3005, 2937, 2840, 2798, 1606, 1588, 1515, 1455, 1375, 1265, 1221, 1139, 1100, 1010, 856, 745, 699.

MS (ESI): m/z = 510 [M + H]⁺, 420, 282.

HRMS (ESI): m/z = 510.2642 [M + H]⁺, berechnet für C₃₅H₃₅NO₄⁺: 510.2639.

HPLC-Reinheit (Methode 2c): 96 % (λ = 210 nm).

6.4 Biologische Testmethoden

Die Testungen auf antimikrobielle Aktivität mittels Agar-Diffusionstest und auf Zytotoxizität mittels MTT-Test wurden im Bereich Biologische Prüfung des Arbeitskreises Bracher von Frau Martina Stadler durchgeführt.

6.4.1 Agar-Diffusionstest

Von den zu testenden Substanzen werden 1%ige (m/V) Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt. Davon werden jeweils 3.0 μ L auf Filterplättchen (d = 6 mm) der Firma Macherey-Nagel aufgetragen, was einer Menge von 30 μ g Substanz pro Filterplättchen entspricht. Als Referenzsubstanzen werden das antibiotisch wirkende Tetracyclin und das antimykotisch wirkende Clotrimazol verwendet. Auch von den Referenzsubstanzen werden 1%ige (m/V) Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt und davon jeweils 3.0 μ L auf die Filterplättchen aufgetragen. Die Blindwerte werden durch Auftragen von 3.0 μ L Dimethylsulfoxid pro Filterplättchen ermittelt. Vor Aufbringen auf die Testplatten werden die Filterplättchen 24 h zum Trocknen ausgelegt.

Die Bakterien und Pilze werden von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DMSZ) in Braunschweig bezogen und entsprechend der mitgelieferten Vorschriften in Flüssigkultur gezüchtet. Als Nährmedium wird für *Escherichia coli*, *Pseudomonas marginalis*, *Hyphopichia burtonii* und *Yarrowia lipolytica* ein All-Culture Agar (AC-Agar) der Firma Sigma verwendet. Für die Herstellung des Nährmediums werden 35.2 g AC-Agar und 20 g Agar in 1.0 L Wasser suspendiert und anschließend autoklaviert. Für *Streptococcus entericus* und *Staphylococcus equorum* wird ein Agar aus 10.0 g Caseinpepton, 5.0 g Hefeextrakt, 5.0 g Glucose und 5.0 g Natriumchlorid in 1.0 L Wasser verwendet, der ebenfalls anschließend autoklaviert wird. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden jeweils 15 mL des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und dann mindestens 1 h bei 8 °C gekühlt, bis der Agar erstarrt. Die erstarrten Agar-Böden werden mit einem in der Flüssigkultur des jeweiligen Keims getränkten Wattestäbchen bestrichen und sofort mit vier Substanzplättchen, dem Blindwert und des als Referenz präparierten Filterplättchen belegt. Im Anschluss werden die präparierten Agar-Platten 36 h bei 32.1 °C (für Bakterien) bzw. bei 28.0 °C (für Pilze) inkubiert. Der Durchmesser der Hemmhöfe wird manuell ausgemessen.

6.4.2 MTT-Test

Die Durchführung des MTT-Assays erfolgt an Zellen der humanen Leukämiezelllinie HL-60. Die Zellzahl pro Milliliter wurde auf 9×10^5 Zellen eingestellt. Dazu wurde die aktuelle Zelldichte der Kultur mittels Hämocyten-Zählkammer (Fuchs-Rosenthal) bestimmt und die Zellsuspension in einer Petrischale auf die erforderliche Zelldichte mit Medium verdünnt. Anschließend werden in einer 96-Wellplatte je 99 μL Zellsuspension pro Well ausgesät und 24 h bei 37 °C im Brutschrank inkubiert.

Von den zu untersuchenden Substanzen werden jeweils 10mM Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt, die mindestens sechsmal nacheinander im Verhältnis 1:2 verdünnt werden. Das Well zur Nullwertbestimmung enthält 1 μL Dimethylsulfoxid und die Kontrollzellen werden mit reinem Nährmedium versetzt. Als Positivkontrolle wird eine Triton® X-100-Lösung in einer Endkonzentration von 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ zugesetzt. In je ein Well, welches bereits mit 99 μL der HL-60 Zellsuspension befüllt ist, werden von jeder Testlösung bzw. von reinem Dimethylsulfoxid und von der Triton® X-100-Stammlösung 1 μL pipettiert und 24 h bei 37 °C und 5 % CO_2 inkubiert. Danach wird jedes Well mit 10 μL MTT-Lösung (5 mg MTT in 1.0 mL PBS) versetzt und weitere 2 h unter den oben genannten Bedingungen inkubiert. Anschließend werden pro Well 190 μL Dimethylsulfoxid zugesetzt. Nach 1 h unter gelegentlichem Rütteln wird die 96-Wellplatte photometrisch bei einer Wellenlänge von 570 nm (Referenzwellenlänge 630 nm) mit einem MRX Microplate Reader (DYNEX Technologies, Chantilly, USA) vermessen. Die statistische Auswertung und die Berechnung der IC_{50} -Werte erfolgt mittels Prism 4 Software (GraphPad, La Jolla, USA).

7. VERZEICHNISSE

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Äq.	Äquivalente
ATP	Adenosintriphosphat
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	broad (breites Signal im NMR-Spektrum)
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Cbz	Benzyloxycarbonyl
cm	Zentimeter
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett eines Doppeldubletts
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DYRK1A	Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A
δ	chemische Verschiebung in ppm
EI	electron impact ionisation (Elektronenstoß-Ionisation)
ESI	electrospray ionisation (Elektrospray-Ionisation)

7. VERZEICHNISSE

Et	Ethyl
<i>et al.</i>	et alii (und andere)
etc.	et cetera
EtOH	Ethanol
Exp.	Experiment
FSC	Flash-Säulenchromatographie
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometer
h	Stunde/n
[H ⁺]	säurekatalysiert
HBPin	Pinacolboran
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
HRMS	high resolution mass spectrometry (hochauflösende Masse)
Hz	Hertz
IC ₅₀ -Wert	inhibitory concentration (Konzentration eines Inhibitors, bei der die halbmaximale Inhibition beobachtet wird)
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hertz
λ	Wellenlänge
K	Kelvin
Kat	Katalysator
kat.	katalysierte
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
m	Multipllett

7. VERZEICHNISSE

M	Stoffmengenkonzentration [mol/l]
M	molare Masse [g/mol]
max.	maximal
[M ± H] [±]	Massenpeak bei ESI
[M] ⁺	Massenpeak bei EI
MAO-A	Monoaminoxidase A
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute/n
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie
MW:	Mikrowellenbedingungen
m/z	Masse pro Ladungseinheit
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NOE	nuclear Overhauser effect (Kern-Overhauser-Effekt)
nm	Nanometer
nM	nanomolar
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernspinmagnetresonanz)
μL	Mikroliter
Ox	Oxidation
ppm	parts per million
RT	Raumtemperatur

7. VERZEICHNISSE

s	Singulett
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
t	Triplett
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>tert</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
TFA	Trifluoressigsäure
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
tt	Triplett eines Triplett
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
W	Watt

Aminosäuren

K	Lysin
M	Methionin

7.2 Literaturverzeichnis

- [1] B. E. Love, *Organic Preparations and Procedures International* **1996**, *28*, 1-64.
- [2] R. Cao, W. Peng, Z. Wang, A. Xu, *Curr Med Chem* **2007**, *14*, 479-500.
- [3] S. Kern, S. Agarwal, K. Huber, A. P. Gehring, B. Strodke, C. C. Wirth, T. Brugl, L. O. Abodo, T. Dandekar, C. Doerig, R. Fischer, A. B. Tobin, M. M. Alam, F. Bracher, G. Pradel, *PLoS One* **2014**, *9*, e105732.
- [4] L. K. Larsen, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *Journal of Natural Products* **1994**, *3*, 419-421.
- [5] T. Choshi, T. Kuwada, M. Fukui, Y. Matsuya, E. Sugino, S. Hibino, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2000**, *48*, 108-113.
- [6] S. Mahboobi, W. Wiegrebe, A. Popp, *Journal of Natural Products* **1999**, *62*, 577-579.
- [7] T. Kanchanapoom, R. Kasai, P. Chumsri, Y. Hiraga, K. Yamasaki, *Phytochemistry* **2001**, *56*, 383-386.
- [8] W. Becker, W. Sippl, *The FEBS journal* **2011**, *278*, 246-256.
- [9] H. Waki, K. W. Park, N. Mitro, L. Pei, R. Damoiseaux, D. C. Wilpitz, K. Reue, E. Saez, P. Tontonoz, *Cell metabolism* **2007**, *5*, 357-370.
- [10] B. AG, *DE 19807993 A1* **1998**.
- [11] D. Frost, B. Meechoovet, T. Wang, S. Gately, M. Giorgetti, I. Shcherbakova, T. Dunckley, *PLOS ONE* **2011**, *6*, e19264.
- [12] https://commons.wikimedia.org/wiki/Peganum_harmala#/media/File:Peganum-harmala-nps.jpg.
- [13] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Banisteriopsis_caapi-CPPPR2.jpg.
- [14] K. Rüben, A. Wurzlbauer, A. Walte, W. Sippl, F. Bracher, W. Becker, *PLoS ONE* **2015**, *10*, 1-18.
- [15] A. Wurzlbauer, *Ludwig-Maximilians-Universität, München* **2014**.
- [16] F. Bracher, D. Hildebrand, *Liebigs Annalen der Chemie* **1992**, *1992*, 1315-1319.
- [17] F. Bracher, D. Hildebrand, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12329-12336.
- [18] F. Bracher, J. Daab, *Synthetic Communications* **1995**, *25*, 1557-1562.
- [19] S. Mahboobi, A. Popp, T. Burgemeister, D. Schollmeyer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2369-2376.
- [20] H. Zhang, R. C. Larock, *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 7048-7056.
- [21] G. Abbiati, E. M. Beccalli, A. Marchesini, E. Rossi, *Synthesis* **2001**, *2001*, 2477-2483.
- [22] H. Zhang, R. C. Larock, *Organic Letters* **2001**, *3*, 3083-3086.
- [23] Z. Shi, Y. Cui, N. Jiao, *Organic Letters* **2010**, *12*, 2908-2911.
- [24] H. Kim, S. O. Sablin, R. R. Ramsay, *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1997**, *337*, 137-142.

- [25] J. Bain, L. Plater, M. Elliott, N. Shpiro, C. J. Hastie, H. McLauchlan, I. Klevernic, J. S. Arthur, D. R. Alessi, P. Cohen, *The Biochemical journal* **2007**, *408*, 297-315.
- [26] H. Hemetsberger, D. Knittel, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **1972**, *103*, 194-204.
- [27] E. Fischer, F. Jourdan, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1883**, *16*, 2241-2245.
- [28] A. Sudhakara, H. Jayadevappa, K. M. Mahadevan, V. Hulikal, *Synthetic Communications* **2009**, *39*, 2506-2515.
- [29] M. Rawat, W. D. Wulff, *Organic Letters* **2004**, *6*, 329-332.
- [30] C. Poriel, M. Lachia, C. Wilson, J. R. Davies, C. J. Moody, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 2978-2987.
- [31] C. Glas, Bracher, F., *Synthesis* **2018**, *accepted*.
- [32] A. Kamlah, *Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg* **2014**.
- [33] S. Liu, Y. Yu, L. S. Liebeskind, *Organic Letters* **2007**, *9*, 1947-1950.
- [34] T. Mietke, T. Cruchter, V. A. Larionov, T. Faber, K. Harms, E. Meggers, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2018**, *360*, 2093-2100.
- [35] R. Kim, A. Bittner, C. Sinz, E. Parmee, US2007/008807 A1, **2007**.
- [36] T. Janosik, J. Bergman, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2371-2380.
- [37] F. Bracher, *Liebigs Annalen der Chemie* **1989**, *1989*, 87-88.
- [38] E. Duval, G. D. Cuny, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5411-5413.
- [39] A. Tsotinis, P. A. Afroudakis, K. Davidson, A. Prashar, D. Sugden, *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 6436-6440.
- [40] A. Monge Vega, M. T. Martinez, J. A. Palop, J. M. Mateo, E. Fernández-Alvarez, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1981**, *18*, 889-892.
- [41] G. Buechi, C.-P. Mak, *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, *42*, 1784-1786.
- [42] G. W. Kabalka, G. M. H. Laila, R. S. Varma, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7443-7457.
- [43] T. Iwama, V. B. Birman, S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *Organic Letters* **1999**, *1*, 673-676.
- [44] S. Mahboobi, T. Burgemeister, F. Kastner, *Archiv der Pharmazie* **1995**, *328*, 29-38.
- [45] P. Barraja, P. Diana, A. Carbone, G. Cirrincione, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11625-11631.
- [46] T. Tulyaganov, Ibragimov A., A., Yunusov, S. Yu., *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **1982**, 635-638.
- [47] T. Tulyaganov, Yunusov, S. Yu., *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **1990**, 61-67.
- [48] J. F. Kingston, Waterson, D., *US 5232930 A* **1992**.
- [49] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 3333-3336.
- [50] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 3815-3818.

- [51] J. Barluenga, C. Valdés, *Angewandte Chemie* **2011**, *123*, 7626-7640.
- [52] J. Barluenga, M. Escribano, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdes, *Chemistry* **2009**, *15*, 13291-13294.
- [53] M. Ni, J. Zhang, X. Liang, Y. Jiang, T.-P. Loh, *Chemical Communications* **2017**, *53*, 12286-12289.
- [54] N. Ong, *Ludwig-Maximilians-Universität* **2016**.
- [55] J. K. Stille, *Angewandte Chemie* **1986**, *98*, 504-519.
- [56] T. Sakamoto, Y. Kondo, A. Yasuhara, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1990**, *31*, 219-221.
- [57] R. Martin, S. L. Buchwald, *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 1461-1473.
- [58] M. Hatano, K. Yamakawa, T. Kawai, T. Horibe, K. Ishihara, *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 4021-4025.
- [59] A. Kamlah, F. Lirk, F. Bracher, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 837-845.
- [60] F. Bracher, A. Puzik, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2004**, *41*, 173-176.
- [61] H. Suzuki, Shinpo, Kayoko, Yamazaki Towako, Niwa, Sachiko, Yokoyama Yuusaku, Murakami, Yasuoki, *Heterocycles* **1996**, *42*, 83-86.
- [62] B. E. Landberg, J. W. Lown, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1975**, 1326-1333.
- [63] A. A. Dissanayake, A. L. Odom, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 807-812.
- [64] Z. Zhang, Z. Hu, Z. Yu, P. Lei, H. Chi, Y. Wang, R. He, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 2415-2419.
- [65] F. Bellina, F. Benelli, R. Rossi, *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 5529-5535.
- [66] J. Roger, S. Mom, M. Beaupérin, S. Royer, P. Meunier, V. V. Ivanov, H. Doucet, J.-C. Hierso, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 296-305.
- [67] F. Hu, M. Szostak, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, *357*, 2583-2614.
- [68] A. V. Galenko, A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, V. V. Pakalnis, N. V. Rostovskii, *Russian Chemical Reviews* **2015**, *84*, 335.
- [69] Y. Fall, C. Reynaud, H. Doucet, M. Santelli, *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *2009*, 4041-4050.
- [70] S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.
- [71] M. Jacquemin, D. Hauwaert, D. P. Debecker, E. M. Gaigneaux, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2016**, *416*, 47-55.
- [72] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaoura, *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 7508-7510.
- [73] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 164-168.

- [74] O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 9268-9271.
- [75] A. Kunai, T. Sakurai, E. Toyoda, M. Ishikawa, Y. Yamamoto, *Organometallics* **1994**, *13*, 3233-3236.
- [76] E. Merkul, E. Schäfer, T. J. J. Müller, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 3139-3141.
- [77] B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473-8480.
- [78] M. A. Düfert, K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 12877-12885.
- [79] C. Aigner, *Ludwig-Maximilians-Universität* **2017**.
- [80] R. Lin, G. Chiu, Y. Yu, P. J. Connolly, S. Li, Y. Lu, M. Adams, A. R. Fuentes-Pesquera, S. L. Emanuel, L. M. Greenberger, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 4557-4561.
- [81] B. Strödke, A. P. Gehring, F. Bracher, *Archiv der Pharmazie* **2015**, *348*, 125-131.
- [82] T. Tremmel, *Ludwig-Maximilians-Universität* **2016**.
- [83] T. Popp, *Ludwig-Maximilians-Universität* **2016**.
- [84] R. Belaroussi, A. Ejjoumany, A. El Hakmaoui, M. Akssira, G. Guillaumet, S. Routier, *RSC Advances* **2018**, *8*, 732-741.
- [85] V. Pascanu, Q. Yao, A. Bermejo Gómez, M. Gustafsson, Y. Yun, W. Wan, L. Samain, X. Zou, B. Martín-Matute, *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19*, 17483-17493.
- [86] S. Dadiboyena, A. Nefzi, *European journal of medicinal chemistry* **2010**, *45*, 4697-4707.
- [87] T. Tremmel, F. Bracher, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4640-4646.
- [88] B. H. Lipshutz, J. J. Pegram, *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 3343-3346.
- [89] K. N. Tu, J. J. Hirner, S. A. Blum, *Organic Letters* **2016**, *18*, 480-483.
- [90] J. E. Moore, M. W. Davies, K. M. Goodenough, R. A. J. Wybrow, M. York, C. N. Johnson, J. P. A. Harrity, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6707-6714.
- [91] R. A. Day, J. A. Blake, C. E. Stephens, *Synthesis* **2003**, *2003*, 1586-1590.
- [92] R. Chesworth, Moradei, Oscar Miguel, Shapiro, Gideon, Jin, Lei, Babine, Robert E. , *WO 2014144169 A1* **2014**.
- [93] X. Ran, Y. Zhao, L. Liu, L. Bai, C.-Y. Yang, B. Zhou, J. L. Meagher, K. Chinnaswamy, J. A. Stuckey, S. Wang, *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58*, 4927-4939.
- [94] K. Erik Larsen, K. B. G. Torssell, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2985-2988.
- [95] Y. Sugimoto, A. Shimizu, T. Kato, A. Satoh, S. Ozaki, H. Ohta, O. Okamoto, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 3569-3573.
- [96] R. Atta ur, I. I. Vohra, M. I. Choudhary, L. B. de Silva, W. H. M. W. Herath, K. M. Navaratne, *Planta Med* **1988**, *54*, 461-462.

- [97] M. Janot, Guilhem, J., Contz, O., Venera, G., Clonga, E., *Annales pharmaceutiques francaises* **1979**, 37, 413.
- [98] J. U. M. Rao, G. S. Giri, T. Hanumaiah, K. V. J. Rao, *Journal of Natural Products* **1986**, 49, 346-347.
- [99] T. F. Molinski, *Chemical Reviews* **1993**, 93, 1825-1838.
- [100] K. J. Harkiss, D. Swift, *Tetrahedron Letters* **1970**, 11, 4773-4774.
- [101] G. Giacomello, F. Gualtieri, F. M. Riccieri, M. L. Stein, *Tetrahedron Letters* **1965**, 6, 1117-1121.
- [102] T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* **1985**, 33, 626-633.
- [103] A. Taurins, R. T. Li, *Canadian Journal of Chemistry* **1974**, 52, 843-848.
- [104] A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto, *Synthesis* **1999**, 1999, 306-311.
- [105] K. Jones, M. L. Escudero-Hernandez, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2275-2280.
- [106] E. Vismara, Fontana, Francesca, Minisci Francesco, *Gazzetta Chimica Italiana* **1987**, 117, 135-136.
- [107] D. K. Whelligan, D. W. Thomson, D. Taylor, S. Hoelder, *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, 75, 11-15.
- [108] K. Perrelli Randau, *Ludwig-Maximilians-Universität* **2006**.
- [109] D. L. Comins, M. M. Badawi, *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 2995-2996.
- [110] D. L. Comins, P. M. Thakker, M. F. Baevsky, M. M. Badawi, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16327-16340.
- [111] M. C. Pampín, Estévez J. C., Estévez, R. J., Castedo L., *Arkivoc* **2003**, 29-38.
- [112] M. Geffe, L. Andernach, O. Trapp, T. Opatz, *Beilstein journal of organic chemistry* **2014**, 10, 701-706.
- [113] V. H. Tran, R. Kantharaj, B. D. Roufogalis, C. C. Duke, *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 2006, 2970-2976.
- [114] N. Ede, Roufogalis, Basil, Owen, David, Bourke, David Gerard, Tran, Van Hoan, Duke, Colin Charles *WO 2006/125276 A1* **2006**.
- [115] Y.-C. Wang, P. E. Georghiou, *Synthesis* **2002**, 2002, 2187-2190.
- [116] J. H. Schrittwieser, V. Resch, S. Wallner, W.-D. Lienhart, J. H. Sattler, J. Resch, P. Macheroux, W. Kroutil, *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76, 6703-6714.
- [117] J. K. Horner, W. A. Skinner, *Canadian Journal of Chemistry* **1966**, 44, 315-319.
- [118] H. Zhai, J. Miller, G. Sammis, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22, 1557-1559.
- [119] T. Kametani, M. Satoh, *YAKUGAKU ZASSHI* **1967**, 87, 179-184.
- [120] T. Mosmann, *Journal of Immunological Methods* **1983**, 65, 55-63.

- [121] M. Schiedel, M. Marek, J. Lancelot, B. Karaman, I. Almlöf, J. Schultz, W. Sippl, R. J. Pierce, C. Romier, M. Jung, *Journal of Biomolecular Screening* **2014**, *20*, 112-121.
- [122] J. Zhang, Y. Zhao, D. Li, L. Zhao, *Synthesis* **2011**, *2011*, 873-880.
- [123] P. C. Too, S. H. Chua, S. H. Wong, S. Chiba, *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 6159-6168.
- [124] G. Kumar, G. Sekar, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 28292-28298.
- [125] W. C. Gao, S. Jiang, R. L. Wang, C. Zhang, *Chem Commun (Camb)* **2013**, *49*, 4890-4892.
- [126] B. D. Palmer, A. M. Thompson, R. J. Booth, E. M. Dobrusin, A. J. Kraker, H. H. Lee, E. A. Lunney, L. H. Mitchell, D. F. Ortwine, J. B. Smaill, L. M. Swan, W. A. Denny, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 4896-4911.
- [127] S. Mahboobi, S. Teller, H. Pongratz, H. Hufsky, A. Sellmer, A. Botzki, A. Uecker, T. Beckers, S. Baasner, C. Schächtele, F. Überall, M. U. Kassack, S. Dove, F.-D. Böhmer, *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 1002-1018.
- [128] F. Bracher, D. Hildebrand, *Liebigs Annalen der Chemie* **1993**, *1993*, 1335-1337.
- [129] K. B. Prasad, G. A. Swan, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1958**, 2024-2038.
- [130] C. Herdeis, G. Bissinger, in *Zeitschrift für Naturforschung B*, Vol. 42, **1987**, p. 785.
- [131] L. M. Zorin, G. I. Zhungietu, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1984**, *20*, 988-991.
- [132] P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3325-3342.
- [133] M. T. Ayoub, L. J. Rashan, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1046-1047.
- [134] A. Kulkarni, M. Abid, B. Török, X. Huang, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1791-1794.
- [135] J. Dong, X.-X. Shi, J.-J. Yan, J. Xing, Q. Zhang, S. Xiao, *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, *2010*, 6987-6992.
- [136] J.-i. Kunitomo, *YAKUGAKU ZASSHI* **1961**, *81*, 1257-1261.