

# **Kombinatorische Synthese von Indolderivaten und deren biologische Evaluierung**

**Zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
vom Fachbereich Chemie der  
Universität Dortmund  
angenommen**

## **DISSERTATION**

**von  
Diplom-Chemikerin  
Claudia Rosenbaum  
aus Hürth**

**1. Gutachter: Prof. Dr. H. Waldmann  
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Eilbracht  
Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.2003**

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. H. Waldmann in der Zeit vom Februar 1999 am Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe (TH) und ab Mai 2000 am Institut für Organische Chemie der Universität Dortmund sowie am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie bis Juli 2003 angefertigt.

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>3</b>
2.1	Bedeutung des Indolgrundgerüsts in der Wirkstoffentwicklung	3
2.1.1	Vorkommen und biologische Relevanz von Indolen	3
2.1.2	Wirkungspotential von NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs)	4
2.1.3	Angiogenese	6
2.1.4	Wirkstoffresistenz	8
2.2	Indolsynthese an fester Phase	11
2.3	Phenylhydrazide	14
2.3.1	Phenylhydrazide in Lösung	14
2.3.2	Phenylhydrazide am polymeren Träger	15
<b>3</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Spezieller Teil</b>	<b>20</b>
4.1	Totalsynthese eines Teleocidin-Analogons	20
4.1.1	Einleitung	20
4.1.2	Synthese des Teleocidin-Analogons	<b>50</b>
4.2.	Festphasensynthese zyklischer Peptide	26
4.2.1	Einleitung	26
4.2.2	Festphasensynthese zyklischer Peptide mit dem Hydrazidlinker	27
4.3.	Indolumlagerung am polymeren Träger	33
4.3.1	Einleitung	33
4.3.2	Mechanismus der Indolumlagerung am Harz	33
4.3.3	Entwicklung eines neuen Carbonsäure-funktionalisierten Harzes	35

4.3.4	Indolsynthese durch Fischer-Indolumlagerung am Harz	37
4.3.5	Untersuchung des Reaktionsmechanismus mit HR-MAS-NMR (High-Resolution-Magic-Angle-Spinning-NMR)	41
4.4	Festphasenunterstützte Indolsynthese	49
4.4.1	Einleitung	49
4.4.2	Konzept der festphasenunterstützten Indolsynthese	49
4.4.3	Optimierung der festphasenunterstützten Indolsynthese	51
4.5	Biologische Evaluierung der Indolderivate	61
4.5.1	Rezeptor-Tyrosin-Kinase Inhibitoren	61
4.5.2	Multi-Wirkstoffresistenz	64
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>85</b>
6.1	Messgeräte und Hilfsmittel	85
6.2	Versuche zu Kapitel 4.1	88
6.2.1	Versuche zu Kapitel 4.1.2	88
6.3	Versuche zu Kapitel 4.2	109
6.3.1	Versuche zu Kapitel 4.2.2	109
6.4	Versuche zu Kapitel 4.3	117
6.4.1	Versuche zu Kapitel 4.3.2	117
6.5	Versuche zu Kapitel 4.4	133
6.5.1	Versuche zu Kapitel 4.4.3	133
6.6	Versuche zu Kapitel 4.5	162
6.6.1	Versuche zu Kapitel 4.5.2	162
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>165</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>175</b>

# 1 Einleitung

## Von „*High Throughput*“ zu „*High Output*“

Angetrieben durch neue Erkenntnisse und Methoden hat sich die Rolle der naturwissenschaftlichen Disziplinen in der Arzneimittelforschung in den letzten Jahren kontinuierlich verändert.<sup>[1,2]</sup> Die erste Epoche war von der organischen Synthesechemie dominiert, die zweite dagegen wurde von einem rationaleren Ansatz geprägt, in dem sich das Wissen über Enzyme und Rezeptoren entwickelte und der Dialog zwischen Chemikern und Biologen an Bedeutung zunahm.<sup>[3]</sup> In den 90er Jahren wurde schließlich die kombinatorische Chemie und das Hochdurchsatz-Screening (HTS) etabliert, und diese werden heute, in Verbindung mit einem rationalen Wirkstoffdesign, als die wesentliche Triebkraft der Medizinischen Chemie angesehen.

Die Hauptaufgaben der Chemie in der pharmazeutischen Forschung liegen heute in der Identifizierung neuer Leitstrukturen und ihrer Optimierung zu klinischen Wirkstoffkandidaten. Auch in anderen Bereichen, wie zum Beispiel in der Aufklärung biologischer Mechanismen und in der Targetvalidierung muss die Chemie einen Beitrag leisten. Bisher bestand eine große Tendenz zu monokausalen Vorstellungen, d. h. „ein Target – eine Erkrankung“. Schon heute verschiebt sich diese Betrachtungsweise von isolierten biologischen Systemen zu einer gesamtheitlichen Systembiologie, einem Zusammenspiel hochkomplexer Netzwerke.<sup>[4]</sup> Für die Chemie auf ihrer Suche nach neuen Substanzen ergibt sich zum Beispiel dabei die Frage, wie vor diesem Hintergrund künftige Arzneimittelprofile aussehen müssen. Welche Art von Targets wird man mit den neuen Ansätzen finden können? Wäre Aspirin zum Beispiel durch Genomanalyse entdeckt worden? Aus den Fragestellungen wird ersichtlich, dass reduktionistische Ansätze bei einer systembiologischen Betrachtung an Grenzen stoßen können.

Nichts desto weniger, das neu gewonnene Wissen über Genome und Proteome, welches durch die Sequenzierung des menschlichen Genoms zugänglich wurde,<sup>[5]</sup> muss genutzt werden, um neue Therapien zu entwickeln. Die Kombination der Genomanalyse mit der Proteomanalyse wird weitere Erkenntnisse bringen, da die Komplexität biologischer Systeme wahrscheinlich noch sehr viel stärker als bisher angenommen auf der Ebene der Proteine repräsentiert wird.<sup>[6]</sup> Ziel ist es, Substanzen zu finden, mit denen sich validierte Targets gezielt beeinflussen lassen. Informationen über Strukturen und Funktionen biologischer Makromoleküle, z. B. Proteinen sowie solche über komplexe biologische Vorgänge müssen so verarbeitet

werden, dass sich Moleküle finden lassen, die in dieses komplexe Geschehen eingreifen. Die Chemie ist gefordert, rasch entsprechende Substanzen zur Verfügung zu stellen. Die Synthese einiger derartiger Substanzen und die Untersuchung ihrer biologischen Eigenschaften im Zusammenspiel komplexer Signalnetzwerke soll Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein.

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Bedeutung des Indolgrundgerüsts in der Wirkstoffentwicklung

#### 2.1.1 Vorkommen und biologische Relevanz von Indolen

Die Kombinatorische Chemie hat bewiesen, dass sie bei der Suche nach kleinen Molekülen, die die Funktion von Proteinen beeinflussen und letztendlich zu der Entwicklung neuer Medikamente führen soll, nur bedingt ein wirkungsvolles Instrument ist. Entgegen der ursprünglichen Erwartung wurden durch die Synthese von großen Substanzbibliotheken keine größere Anzahl von neuen Leitstrukturen generiert. Offensichtlich waren die den einzelnen Bibliothekssubstanzen zu Grunde liegenden Strukturen biologisch nicht relevant. Rasch wurde deutlich, dass nicht die Anzahl der Substanzen die Qualität einer Bibliothek bestimmt, sondern die „Wirkstoff-Ähnlichkeit“, das Design und die Diversität einer Substanzbibliothek von wesentlich größerer Bedeutung sind. Im Zentrum eines neueren Entwicklungskonzeptes<sup>[7]</sup> steht die Modifikation von Verbindungsklassen, deren Strukturen schon biologisch validiert wurden, die durch Synthese zugänglich sind und kombinatorisch variiert werden können, wobei dafür das Grundgerüst dieser Verbindungsklassen als Basis dient. Eine Vielzahl von biologisch relevanten Naturstoffen oder auch synthetischen Wirkstoffen, die als mögliches Grundgerüst für eine kombinatorische Synthese in Frage kommen, tragen einen Indolkern als zentralen Baustein.<sup>[8,9]</sup> Der Neurotransmitter Serotonin **1** (5-HT) spielt zum Beispiel eine wichtige Rolle bei einer Reihe von Prozessen, die über eine Aktivierung des 5-HT Rezeptors ablaufen.<sup>[10]</sup> Das antitumorale Nortopsentine **2**<sup>[11]</sup> und auch das die Proteinkinase C aktivierende Indolactam V **3**<sup>[12]</sup> sind nur einige Beispiele für biologisch aktive Naturstoffe, die einen Indolkern tragen. Indole sind auch häufig Bausteine in synthetischen Wirkstoffen und zeigen dort ebenfalls ein bemerkenswert breites Wirkungsspektrum, wie es zum Beispiel Indomethacin **4** demonstriert.

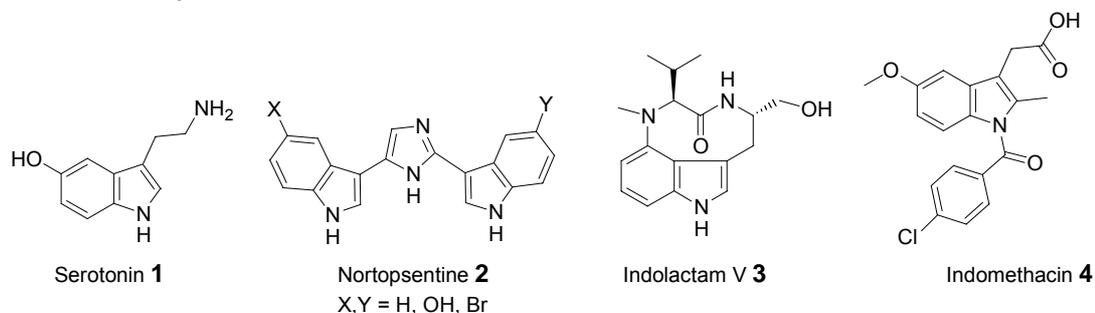


Abb. 1: Naturstoffe und synthetische Wirkstoffe, die einen Indolkern tragen.

### 2.1.2 Wirkungspotential von NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs)

Indomethacin **4** gehört zur Gruppe der „non-steroidal antiinflammatory drugs“ (NSAIDs) wie auch Aspirin, Sulindac **6**, Ibuprofen oder Flurbiprofen. Diese Wirkstoffe finden breite Anwendung in der medikamentösen Behandlung von Schmerz, Arthritis,<sup>[13]</sup> kardiovaskulären Erkrankungen<sup>[14,15]</sup> und neuerdings in der Prävention von Darmkrebs<sup>[16,17]</sup> und der alzhemerschen Krankheit.<sup>[18,19]</sup> Trotz ihrer potenziellen gastrointestinalen und renalen Toxizität gehören sie zu den am häufigsten eingesetzten therapeutischen Verbindungsklassen.<sup>20</sup> Generell ist bekannt, dass die anti-inflammatorische und analgetische Wirkung von NSAIDs hauptsächlich durch die Inhibierung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) hervorgerufen wird. Das Enzym Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinsynthese<sup>[21]</sup> und mehrere Isoformen wurden beschrieben. COX-1 wird in fast allen Zellen exprimiert und versorgt das Gewebe mit Prostaglandinen, die für die Aufrechterhaltung der physiologischen Funktionen der Organe, wie z. B. dem Schutz der Magenschleimhaut und der Regulierung der Durchblutung der Nieren, benötigt werden. COX-2 wird im Fall einer Gewebeverletzung im Rückenmark und im peripheralen Gewebe überreguliert und dient der Produktion von exzessiven Mengen an Prostaglandinen,<sup>[22]</sup> die den Rezeptor sensibilisieren und die Ausschüttung anderer inflammatorischer Mediatoren stimulieren. Kürzlich wurde eine weitere Isoform, COX-3, identifiziert,<sup>[23]</sup> die selektiv von Paracetamol (Acetaminophen) inhibiert wird und damit einen Mechanismus für die schmerz- und fiebersenkende Wirkung dieses Wirkstoffes aufzeigt. Die Hypothese, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAIDs durch Inhibierung der COX-1, nicht aber durch Inhibierung der COX-2 hervorgerufen werden,<sup>[24]</sup> initiierte die Entwicklung selektiver COX-2 Inhibitoren, wie zum Beispiel Celecoxib<sup>[25]</sup> **5** oder der Indolverbindung **7**.<sup>[26]</sup> Indomethacin **4** inhibiert beide COX-Isoformen 1 und 2.

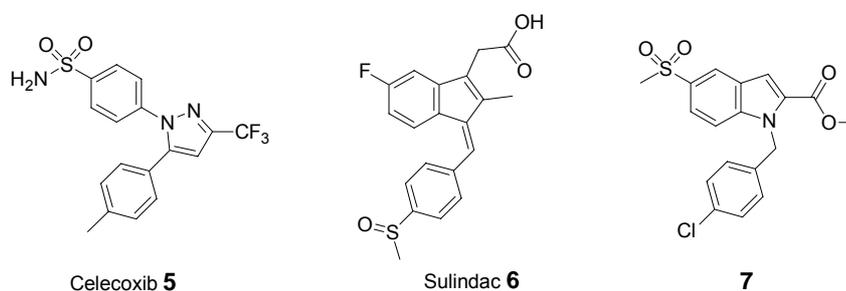


Abb. 2: Selektive und nichtselektive COX-2 Inhibitoren.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Expression von COX-2 und der Entstehung vom Krebs wird in letzter Zeit diskutiert. Im Vergleich zu normalen

---

menschlichen Darmzellen weisen mehr als 80% der Darmkrebszellen eine erhöhte COX-2-Expression auf. Die Vermutung liegt nahe, dass diese Überexpression zum Tumorwachstum beiträgt. Untersuchungen zeigen, dass COX-2 Ausschüttung möglicherweise für die Induzierung von Brustkrebs verantwortlich ist.<sup>[27]</sup> Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass es möglicherweise zwei Mechanismen gibt, wodurch COX-2 Einfluss auf die Entstehung von Krebs nehmen kann. Zum einen inhibiert COX-2 Apoptose, den programmierten Zelltod, welcher für das Absterben von nicht mehr funktionsfähigen oder mutierten Zellen verantwortlich ist. Desweiteren führt COX-2 Aktivität zur Angiogenese, der Ausbildung neuer Blutgefäße.<sup>28</sup> Die Wissenschaftler sind sich aber nicht einig, ob die NSAIDs diese potenziell sehr wertvolle Wirkung durch die Blockierung des COX-2 Enzyms oder aber über einen anderen Weg vollführen. Exisulind, ein Derivat des Sulindacs **6**, inhibiert nicht COX-2 hat aber trotzdem antitumorale Aktivität. Exisulind zeigt diesen Effekt durch Inhibierung eines Enzyms, welches einen zellulären Botenstoff (cyclic GMP) ausschaltet.<sup>29</sup> Sulindac **6** selbst könnte die Apoptose ebenfalls durch Signalwege, die nicht mit COX-2 in Verbindung stehen, stimulieren. Zum Beispiel reduzieren Sulindac und andere NSAIDs die Konzentration eines antiapoptotischen Proteins Bcl-X<sub>L</sub>.

Problematisch ist, dass die meisten Experimente, die auf oben beschriebene alternative Targets hinweisen, eine sehr hohe NSAID-Konzentration in den durchgeführten Zelltests aufwiesen. Die Konzentration lag um das zehnfache bis hundertfache höher, als es einem Patienten im klinischen Umfeld verabreicht würde, und sie sind hundert bis tausendfach höher, als für die Inhibition der Prostaglandinsynthese nötig wäre. Es ist eine fundamentale Aufgabe, die genauen Vernetzungen der einzelnen Signalkaskaden aufzuklären, die für das breite Wirkungsspektrum der NSAIDs verantwortlich sind. Diese interessanten COX-2-unabhängigen Effekte sind relevant für das Verständnis der Signaltransduktion in einer Zelle. Je mehr detaillierte Informationen über einzelne Effekte bekannt werden, umso mehr wird deutlich, dass diese Verbindungsklasse sowohl COX-2 abhängig, als aber auch unabhängig wirken kann. Darüber hinaus darf nicht vergessen werden, dass 15% der Darmkrebsarten und 60% der kolorektalen Adenomen kein COX-2 exprimieren und somit zusätzliche lohnende Targets darstellen, die erforscht werden müssen.

Die Angiogenese ist ein Effekt, der die Krebsentstehung begünstigt. Sie soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden. Kürzlich wurde gezeigt, daß sowohl Indomethacin **4** als unselektiver, wie auch NS-398 ein selektiver COX-2 Inhibitor eine antiangiogene Wirkung in Endothelzell-Assays zeigen.<sup>[30]</sup> Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Indomethacin **4** möglicherweise auch durch andere Effekte, als über

die Inhibierung der Cyclooxygenase anti-angiogen wirkt. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer sehr hohen Indomethacinkonzentration von 0.5 mM zusätzlich zu einer nachgewiesenen reduzierten Ausbildung von neuen Blutgefäßen, die und VEGF-induzierte ERK2 Kinaseaktivität signifikant inhibiert wird. Damit wird die Frage bekräftigt, ob die antiangiogene Wirkung von Indomethacin auf einem COX unabhängigen Weg erfolgt. In dieser Arbeit wird demonstriert, dass ausgehend von Indomethacin eine neue Leitstruktur entwickelt werden kann, deren anti-angiogene Wirkung im niedrigen mikromolaren Bereich auf ihre anti-neoplastische Aktivität, nämlich der Inhibierung Rezeptor-Tyrosinkinasen zurückzuführen ist.

### **2.1.3 Angiogenese**

Die Neubildung von Blutgefäßen aus bereits existierenden bezeichnet man als Angiogenese oder Neovaskularisation. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Embryonalentwicklung, Wundheilung und auch im weiblichen Reproduktionssystem beim Aufbau der Gebärmutterschleimhaut. Pathologische Angiogenese tritt jedoch bei einer Reihe von Krankheiten auf, z. B. diabetischer Retinopathie, Arthritis und Krebs.<sup>[31]</sup>

Im Anfangsstadium von Krebs (Abb. 3) liegen alle soliden Tumore als kleine Ansammlung transformierter Zellen vor, deren Wachstum durch ein Gleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose geregelt wird. Die Tumore sind in diesem frühen Entwicklungsstadium noch nicht an das Blutgefäßsystem angeschlossen, d. h. sie liegen avaskulär vor. Die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung wird durch Diffusion geregelt. Dabei wird die Versorgung der Zelle mit wachsendem Abstand zum Blutgefäß schlechter und die Teilungsfähigkeit der Zelle nimmt ab. Die Zellen im Tumorerinneren leiden an Sauerstoffmangel (Hypoxie). Erst durch den Anschluss an das Blutgefäß ist eine ausreichende Versorgung und damit auch ein ungehindertes Wachstum möglich. Die Hypoxie der Zellen induziert die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren (Growth Factors, GFs). Dies sind peptidische Signalmoleküle, die als angiogene Stimuli wirken. Die Wachstumsfaktoren gelangen durch Diffusion zu den bereits bestehenden Blutgefäßen und binden dort an die extrazellulären Rezeptoren der Tyrosin-Kinasen, die von den Endothelzellen exprimiert werden. Diese Wechselwirkung löst eine komplexe Signalkaskade aus. Die Endothelzellen fangen an, sich zu teilen und wandern vom vorhandenen Gefäß in das umgebene Bindegewebe in Richtung des angiogenen Stimulus. Im letzten Schritt bildet sich die neue Kapillare. Die Vereinigung zweier neu gebildeter Kapillaren ermöglicht schliesslich den Blutfluß.<sup>[32]</sup>

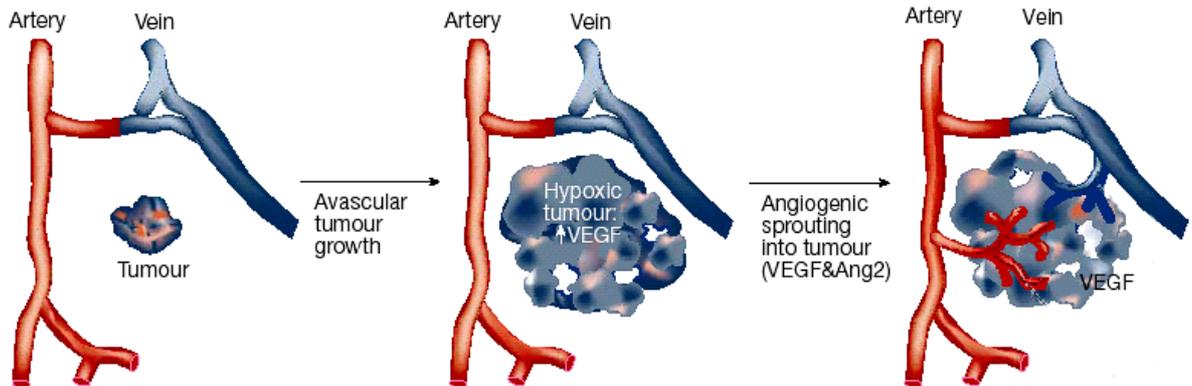


Abb. 3: Schematische Darstellung der Tumorangiogenese.

Wenn ein Tumor eine eigene Blutversorgung aufgebaut hat, kann er metastasieren, d. h. die Krebszellen lösen sich vom Tumor ab, gelangen in das angrenzende Blutgefäß und werden vom Blutstrom in andere Körperregionen transportiert, wo sie Metastasen bilden. Die Inhibition der Angiogenese stellt somit eine attraktive Möglichkeit zur Bekämpfung von Krebs dar.<sup>[33]</sup> Konventionelle Behandlungsstrategien zielen unter Verwendung von Cytostatika auf die Bekämpfung der Tumorzellen selbst. Problematisch ist hierbei, dass nicht nur die Krebszellen, sondern alle Zellen, die eine hohe Proliferationsrate aufweisen, angegriffen werden, wodurch es zu starken Nebenwirkungen kommt. Das Konzept der Angiogeneseinhibition hingegen richtet sich nur gegen die proliferierenden Endothelzellen. Da die Teilungsrate der Endothelzellen außer bei den zuvor beschriebenen physiologischen und pathologischen Prozessen sehr gering ist, sollten Inhibitoren der Tumorangiogenese das Gefäßsystem selbst nicht beeinträchtigen und damit auch weniger Nebenwirkungen verursachen. Darüber hinaus ist die Gefahr der Resistenzentwicklung gegenüber angiostatischen Medikamenten, wie sie bei herkömmlichen Chemotherapien aufgrund der hohen Mutationsrate der Tumorzellen auftritt, nicht wahrscheinlich, da die Endothelzellen ein stabiles Genom aufweisen.<sup>34</sup> Eine Möglichkeit Angiogenese zu verhindern, besteht in der Bekämpfung der proliferierenden Endothelzellen. Ein Ansatz ist dabei die Blockierung der Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (RTKs). Bei diesen handelt es sich um transmembrane Proteine, die zahlreiche fundamentale Prozesse wie Zellzyklus, Migration, Stoffwechsel, Proliferation und Differenzierung steuern. Eine Vielzahl von RTKs sind in den Prozess der Angiogenese involviert. Besonders hervorzuheben sind hier die VEGF-Rezeptoren 1-3 und der Tie-2-Rezeptor.<sup>[35,36]</sup> Diese Rezeptortyrosinkinasen sind mit tumorbedingter Angiogenese in Verbindung gebracht worden.<sup>[37,38]</sup> Die Antagonisierung von Tie-2, VEGFR-2 oder VEGF-D, einem Liganden von VEGFR-3, inhibiert das Tumorstadium und die Metastasierung *in vivo*.<sup>[39,40,41]</sup> Die Entwicklung

niedermolekularer Inhibitoren dieser Rezeptortyrosinkinasen ist einer der vielversprechendsten Ansätze der letzten Jahre zur Entwicklung neuer, alternativer Tumortheraeutika. Eine multiplexe Inhibitionsstrategie,<sup>[42]</sup> mit dem Ziel, mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen zu inhibieren, die gleichzeitig und im gleichen Umfeld an der Signalgebung beteiligt sind, sollte die antiangiogene Wirkung noch verstärken. Interessant sind z. B. Inhibitoren mit dualer Selektivität, nämlich gegen VEGFR-2 und gegen Tie-2, von denen eine Potenzierung des antiangiogenen Effektes erwartet wird.<sup>[43]</sup> Damit sollte es der Zelle erschwert werden, eine Resistenz gegen einen selektiven Inhibitor auszubilden. Allerdings sind bis heute nur wenige Beispiele niedermolekularer dualer Inhibitoren von Tie-2<sup>[43,44,45]</sup> und des VEGFR-2 Rezeptors<sup>[43,46]</sup> bekannt und erst einige VEGFR-2 Inhibitoren, darunter SU6668<sup>[47]</sup> und das Phthalazinamin PTK 787<sup>[48]</sup> sind in klinischen Studien.<sup>[49]</sup>

#### **2.1.4 Wirkstoffresistenz**

Wirkstoffresistenz (MDR - multi-drug resistance) ist ein Phänomen, in dem die mit einem Wirkstoff behandelte Zelle eine Immunität gegenüber diesem und anderen, oft strukturell und funktionell unterschiedlichen Wirkstoffen entwickelt. Dieser Vorgang wird häufig durch heterozyklische Naturstoffe hervorgerufen, die sehr oft in der Tumorthherapie eingesetzt werden, wie z. B. die Alkaloide Vinblastin und Vincristin oder die alkaloiden Antibiotika Adriamycin und Daunorubicin. Tumorzellen, die eine solche Resistenz entwickelt haben, zeichnen sich dadurch aus, dass sie eine erniedrigte intrazelluläre Akkumulation des Wirkstoffes aufweisen, gegen den sie eine Resistenz entwickelt haben. Diese im Vergleich zu nichtresistenten Zellen erniedrigte intrazelluläre Wirkstoffkonzentration kann einerseits mit einer erniedrigten Wirkstoffaufnahme oder andererseits mit einer erhöhten Wirkstoffeliminierung aus der Zelle begründet werden. Diese entwickelte Wirkstoffresistenz führt zu einem dramatischen Effektivitätsverlust der Chemotherapie. Eine Reihe von Mechanismen wurden vorgeschlagen, um die Entwicklung der Wirkstoffresistenz in verschiedenen Zelltypen zu beschreiben. Es wurde z. B. eine Überexpression des Gens für eine transmembranäre Glycoproteinpumpe postuliert bzw. eine Veränderung des Gehalts an metabolischen Enzymen, insbesondere der Glutathion-S-Transferase. Die am genauesten untersuchte Ursache der Wirkstoffresistenz ist die Überexpression des MDR-1 Gens, welches das transmembranäre Protein p-Glycoprotein (P-170) kodiert.<sup>[50]</sup> Dieses Protein arbeitet als eine ATP-abhängige Pumpe und ist verantwortlich für die Reduktion der intrazellulären Konzentration einer Reihe von zytotoxischen Verbindungen. Kürzlich wurden andere Proteine identifiziert, die möglicherweise für eine P-170 unabhängige Wirkstoffresistenz verantwortlich sind.

Eines davon ist das Protein MRP-1 (multidrug resistance associated protein).<sup>[51]</sup> Das Gen dieses 190 kDa großen Proteins zeigt ein breites Expressionsmuster in menschlichem Gewebe und Tumorzellen. Zusätzlich wurden in letzter Zeit noch sechs Homologe des MRP Proteins (MRP-2-7) beschrieben.<sup>[52]</sup> Aufgrund der Aminosäuresequenz wurden diese Proteine der Superfamilie der transmembranären ABC Transporter zugeordnet.<sup>[53]</sup> P-170 gehört zur gleichen Superfamilie, doch die Homologie der Proteine beträgt nur 15 bis 19%. MDR-1 und MRP-1 haben beide ähnliche Exportmechanismen.<sup>[54]</sup>

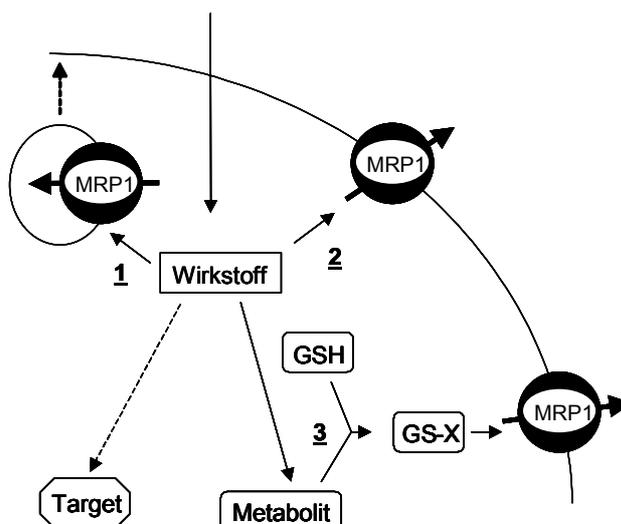


Abb. 4: Modell der MRP-1 vermittelten Wirkstoffresistenz.<sup>[55]</sup>

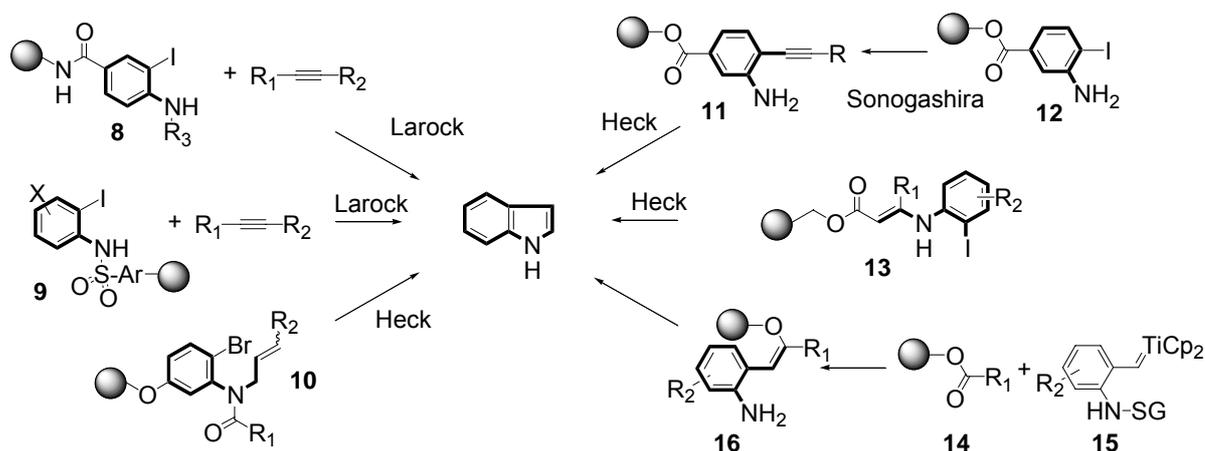
Der genaue Mechanismus der MRP-1-induzierten Wirkstoffresistenz ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.<sup>[56]</sup> MRP-1 wurde als Transporter für anionische Konjugate, vorzugsweise Glutathion-Konjugate charakterisiert (Abb. 4, **3**). Die Glutathion-S-Transferase (GST) ist in allen menschlichen Zellen vertreten und ist beim Export von giftigen Elektrophilen und Oxyanionen aus der Zelle, entweder durch Reduktion oder durch Konjugatbildung, involviert.<sup>[57]</sup> Man geht davon aus, dass diese Konjugate essentiell für den Export zytotoxischer Verbindungen sind.<sup>[58]</sup> Andere Untersuchungen zeigen, dass die zytotoxischen Verbindungen auch durch Vesikel-Transport aus der Zelle transportiert werden können (Abb. 4, **1**).<sup>[59]</sup> Wirkstoffresistenz verursacht durch p-Glycoprotein (P-170)-Expression kann durch eine Vielzahl von Medikamenten, z. B. Verapamil oder Cyclosporin umgangen werden. Klinische Studien mit diesen Wirkstoffen waren jedoch enttäuschend, da es zu nachteiligen Nebeneffekten durch die Kombinationstherapie gekommen ist.<sup>[60]</sup> Bis heute gibt es sehr wenig Information über eine Wirkstoffresistenz, die durch MRP-1 verursacht wird, und besonders mit Bezug auf klinisch relevante Wirkstoffe verhindert werden kann.<sup>[61]</sup>

NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) und eine Reihe anderer Alkaloide<sup>[62]</sup> sind neuerdings durch ihr hohes Potential als chemopräventive Wirkstoffe ins Interesse gerückt.<sup>[63]</sup> Sie sind in der Lage, die durch Wirkstoffresistenz induzierte Entgiftung der Zelle zu stoppen. NSAIDs erhöhen außerdem die tumor-radio-response, das heißt, dass die NSAID Behandlung die Anfälligkeit von Tumoren gegen Strahlung erhöht.<sup>[64]</sup> In einer Reihe von Studien wurde die Möglichkeit einer NSAID-vermittelten Toxizitätserhöhung von chemotherapeutischen Wirkstoffen untersucht.<sup>[65]</sup> Diese Studien zeigen, dass Indomethacin ein spezifischer Modulator der Proteins MRP-1 ist.<sup>[66]</sup> Da der genaue Mechanismus bis heute nicht geklärt werden konnte, werden mehrere mögliche Erklärungen für diese Modulation vorgeschlagen. Zum einen kann Indomethacin direkt mit MRP-1 wechselwirken, z. B. als kompetitiver Inhibitor des MRP-1 Proteins. Indomethacin hat einen  $pK_a$ -Wert von 4.1, so dass bei einem physiologischen pH-Wert die Verbindung als Anion vorliegt.<sup>[67]</sup> MRP-1 zeigt eine Präferenz gegenüber hydrophilen Verbindungen und ein Transport von amphiphilen organischen Anionen konnte nachgewiesen werden (Abb. 4, **2**).<sup>[54]</sup> Dies würde eine direkte Inhibition des MRP-1 durch Indomethacin ermöglichen. Alternativ zu der direkten Inhibition des MRP-1 Transportproteins ist auch eine Inhibition der Glutathion-S-Transferase (GST) durch Indomethacin denkbar. Indomethacin konnte bereits als GST-Inhibitor identifiziert werden.<sup>[68]</sup> Dadurch würde die Konjugatbildung zytotoxischer Verbindung inhibiert und ein Effluxieren verhindert. Neuere Untersuchungen gehen davon aus, dass die Inhibition der GST als Ursache für die Wirkstoffresistenz auszuschließen ist, da auch Verbindungen, die GST nicht inhibieren, eine Entgiftung der Zelle ähnlich effektiv wie Indomethacin verhindern können.<sup>[65,69]</sup> Ein Zusammenhang mit der bekannten durch Indomethacin bewirkten Cyclooxygenase (COX)-Inhibition konnte in mehreren Studien ausgeschlossen werden.<sup>[66,70]</sup> Damit spielen auch beide Isoformen COX-2 und COX-1 bei der Inhibierung von Wirkstoffresistenzen keine Rolle.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die wahrscheinliche Ursache für die bei Indomethacin-Zugabe beobachteten Effekte der Unterdrückung einer Wirkstoffresistenz entweder eine Verhinderung der Metabolisierung des Wirkstoffs oder eine kompetitive Inhibition des MRP-1 Proteins ist. Damit wird ein direkter Abtransport der zytotoxischen Verbindungen aus der Zelle blockiert (Abb. 4, **2**) und die Entgiftung verhindert. Für bestimmte Krebsarten, in denen die Wirkstoffresistenz ein Resultat einer MRP-1-Überexpression ist, kann Indomethacin ein vielversprechender Wirkstoffpotentiator für die Toxizitätserhöhung von chemotherapeutischen Substanzen sein und kann damit die Behandlung von Krebspatienten verbessern.

## 2.2 Indolsynthese an fester Phase

Aufgrund der bemerkenswerten biologischen Aktivitäten von Indolverbindungen wurden in der letzten Zeit verschiedene effektive Festphasensynthesen entwickelt, bei denen diese heterozyklischen Grundgerüste aufgebaut werden.<sup>[8,9,71]</sup>



**Abb. 5:** Metallkatalysierte Indolsynthese am polymeren Träger

Bei der metallkatalysierten Indolsynthese (Abb. 5) greifen z. B. H.-C. Zhang *et al.* auf eine palladiumvermittelte Heteroannulierung zurück, die von R. C. Larock<sup>[72]</sup> entwickelt wurde. *o*-Iodanilin, welches entweder über den Aromaten als Amid **8** oder über den Stickstoff als Arylsulfonamid **9** an einen polymeren Träger geknüpft ist, wird mit unsymmetrischen Alkinen in einer palladiumvermittelten Reaktion zum Indol anneliert.<sup>[73]</sup> Bei R. Mohan *et al.*<sup>[74]</sup> wird das festphasengebundene *o*-Bromanilinderivat **10** erst am Anilin-Stickstoff acyliert und anschließend alkyliert, um dann in einer intramolekularen Heck-Reaktion zum *N*-acylierten Indol umgesetzt zu werden. Bei der ebenfalls palladiumvermittelten intramolekularen Synthese des Indols **13** von Y. Kondo *et al.*<sup>[75]</sup> werden 3-Carboxylindole generiert. M. D. Collini und J. W. Ellingboe beschreiben eine Festphasensynthese von trisubstituierten Indolen.<sup>[76]</sup> Zuerst wird das polymergebundene *o*-Iodanilin **12** in einer Sonogashira-Reaktion mit einem terminalen Alkin zum Anilinderivat **11** umgesetzt und in einer anschließenden Heck-Zyklisierung wird ein Indol synthetisiert, welches mit nachfolgender *N*-Alkylierung des Indolstickstoff drei Substituenten trägt, die mit diesem Ansatz kombinatorisch variiert werden können. Ein interessanter Ansatz ist die festphasenunterstützte Indolsynthese von R. C. Hartley. Der festphasengebundene Ester **14** wird mit dem Titanbenzyliden **15** umgesetzt, welches ein maskiertes Nukleophil in *ortho*-Position trägt. Der säurestabile Ester **14** wird in diesem Verfahren

in den säurelabilen Enoether überführt. Nach der Entschützung des Nucleophils, wird das Anilinderivat **16** im sauren Medium zum Oxoniumsalz umgesetzt. Der nucleophile Angriff des Anilinstickstoffs ermöglicht eine simultane Ablösung und Umlagerung zum Indol.

Die Fischer Indolsynthese mit einer [3,3] sigmatropen Umlagerung als Schlüsselschritt ist der Inbegriff der Indolringsynthese.<sup>[77,78,79]</sup> S. M. Hutchins *et al.*<sup>[80]</sup> entwickelten ein Syntheseprotokoll für die Herstellung von 2-Arylindolen (Abb. 6). Dabei haben sie die Fischer Indolsynthese auf die feste Phase übertragen. Ausgehend von einem polymergebundenen Keton **17** wird durch Erhitzen mit Phenylhydrazin in Pyridin das Hydrazon **18** gebildet. Die Zyklisierung des Hydrazons **18** erfolgte bei 50°C in Eisessig/Toluol mit 0.5 M ZnCl<sub>2</sub> über 18 Stunden.

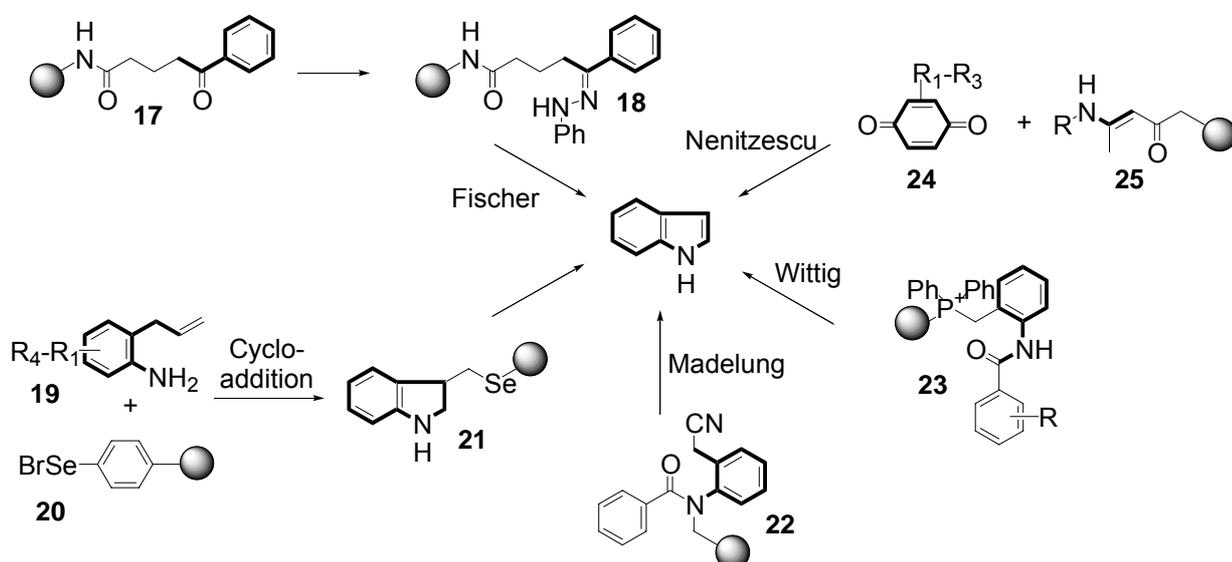


Abb. 6: Indolsynthese am polymeren Träger.

Die bekannteste nukleophile Indolzyklisierung ist die Madelung-Synthese. Diese Methode wurde in modifizierter Form von D. A. Wacker<sup>[81]</sup> auf die feste Phase übertragen. Die intramolekulare Zyklisierung von acylierten *ortho*-Alkylanilinen **22** unter stark basischen Bedingungen konnte durch die Einführung einer elektronenziehenden Gruppe am *ortho*-Alkylrest des Anilin bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Nenitzescu-Indolsynthese am polymeren Träger wurde von D. K. Ketcha und L. J. Wilson entwickelt.<sup>[82]</sup> Ausgehend von einem polymergebundenen Acetoacetamid wird durch Umsetzung mit einem primären Amin das Enaminon **25** gebildet. Die exakte Reaktionsabfolge ist bei der Nenitzescu-Synthese noch unbekannt, allgemein kann man die anschließende Reaktion mit 1,4-Benzochinon jedoch als Michael-Addition an das Enaminon **25** beschreiben. Mit

dieser Methode kann besonders der aromatische Teil des Indolkerns divers gestaltet werden. Die dargestellte Wittig-Reaktion ist ein weiteres Beispiel für eine intramolekulare Indolzyklisierung.<sup>[83]</sup> Aus dem festphasengebundenen Phosphonium-Salz **23** wird im basischen das entsprechende Yild generiert mit dem ein nucleophiler Angriff auf den Amidkohlenstoff ermöglicht wird. Die Indolumlagerung führt auch gleichzeitig zur Abspaltung des gewünschten Produktes, wobei das entstandenen Phosphinoxid am Harz verbleibt. K. C. Nicolaou *et al.* haben eine Indol- und Indolinsynthese entwickelt, die auf der Verwendung des Selenlinkers basiert.<sup>[84]</sup> Substituierte ortho-Allylaniline **19** werden über eine *5-exo-trig*-Zyklisierung an das als Selenylbromid funktionalisierte Harz **20** gebunden. Das Indolingerüst **21** kann dann durch eine radikalische Umlagerung als 2-Methylindol von Harz abgespalten werden.

## 2.3 Phenylhydrazide

Phenylhydrazide stellen eine in der organischen Synthese vielseitig eingesetzte Substanzklasse dar, die besondere Bedeutung in der Synthese von Peptiden erlangt hat. So wurden Phenylhydrazide zum einen als C-terminale Schutzgruppe für die Peptidsynthese in Lösung und zum anderen als Linker in der Festphasenpeptidsynthese eingesetzt.

### 2.3.1 Phenylhydrazide in Lösung

Bereits Ende der fünfziger Jahre wurde die Eignung von Arylhydraziden als C-terminale Schutzgruppe für Aminosäuren und Peptide beschrieben.<sup>[85,86]</sup> Das Prinzip ist in Abb. 7 dargestellt. Zur Entfernung der C-terminalen Schutzgruppe kann das Arylhydrazid **26** durch Oxidation in das elektrophile Acyldiazon **27** überführt werden, das anschließend durch den nukleophilen Angriff von Wasser zum C-terminal freien Peptid **28**, Stickstoff und Benzol **29** gespalten wird.

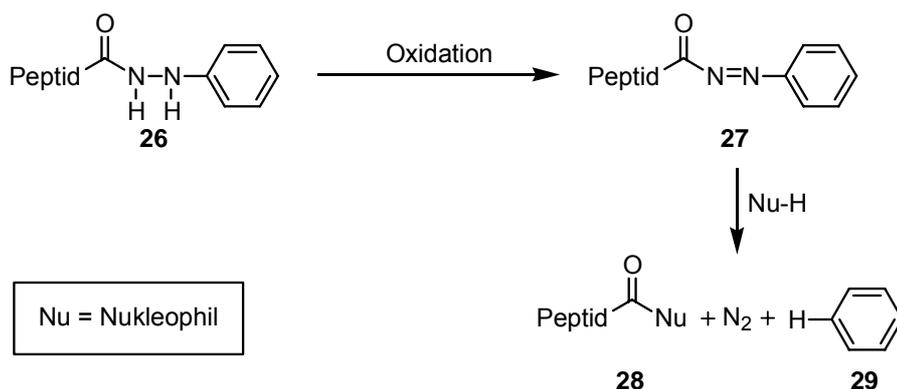


Abb. 7: Prinzip der oxidationslabilen Phenylhydrazid-Schutzgruppe.

Für diese oxidative Spaltung sind in der Literatur eine Vielzahl von Verfahren beschrieben worden. Hierbei unterscheidet man zwischen einstufigen Verfahren, bei denen die Oxidation und der nukleophile Angriff auf das intermediär entstehende Acyldiazon **27** in einem Reaktionsgefäß stattfinden, und zweistufigen Verfahren, bei denen das Acyldiazon isoliert und die Fragmentierung in einem zweiten Schritt durch die Zugabe eines Nukleophils initiiert werden kann. Für die einstufige oxidative Spaltung der Phenylhydrazide **26** eignet sich beispielsweise FeCl<sub>3</sub> mit Wasser als Nukleophil.<sup>[85]</sup> Darüber hinaus können die Hydrazide **26** mit Braunstein in verdünnter Essigsäure gespalten werden.<sup>[87]</sup> Die Cu(II)-vermittelte oxidative Spaltung der Phenylhydrazid-Schutzgruppe hat sich als besonders effizient erwiesen und ist beispielsweise von Semenov *et al.* erfolgreich zur konvergenten Synthese eines

Hexadecapeptids eingesetzt worden.<sup>[88]</sup> Die Isolierung des Acyldiazens **27** gelingt nach Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid und Pyridin<sup>[89]</sup> oder  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  in Dichlormethan.<sup>[90]</sup> Anschließend kann durch Zugabe von Wasser, Alkoholen oder Aminen das Acyldiazen **27** in eine Säure, einen Ester bzw. ein Amid überführt werden. Dieses Verfahren wurde in den sechziger Jahren zur Knüpfung von Amidbindungen eingesetzt, da das aktivierte Acyldiazen durch Zugabe einer *N*-terminal freien Aminosäure unter Bildung einer Peptidbindung gespalten werden kann.

### 2.3.2 Phenylhydrazide am polymeren Träger

Wie in Kap 2.3.1 beschrieben wurde, konnte die Phenylhydrazid-Schutzgruppe erfolgreich für die Herstellung von Peptiden in Lösung eingesetzt werden. Wieland *et al.*<sup>[91]</sup> sowie Semenov und Gordeev<sup>[92]</sup> gelang es, Arylhydrazide an der festen Phase als oxidativ spaltbare Linkergruppen für die Synthese von Peptiden nutzbar zu machen. Hierfür wird ausgehend von einem polymerfixierten Phenylhydrazid **30** durch eine Reaktionssequenz aus Entschützung und Anknüpfung der nächsten Aminosäure ein Peptid an der festen Phase aufgebaut. Die oxidative Abspaltung des polymergebundenen Hydrazids **32** wird beispielsweise mit Kupfer(II)sulfat in einem Lösungsmittelgemisch aus DMF, Essigsäure sowie Pyridin-Acetat-Puffer unter dem Einfluss von Sauerstoff erzielt.

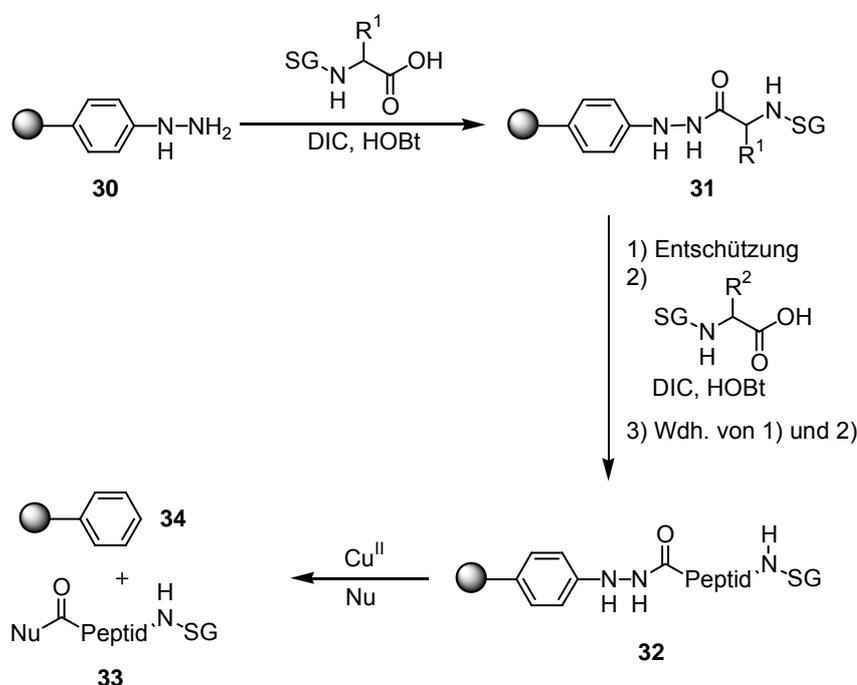


Abb. 8: Festphasenpeptidsynthese mit dem Phenylhydrazidlinker (Nu = Nukleophil)

Dieses Verfahren wurde von Lowe *et al.*<sup>[93]</sup> optimiert. Dabei lassen sich unter Verwendung von verschiedenen Nucleophilen bei der Cu<sup>II</sup>-vermittelten Spaltung des Linkers neben Peptidcarbonsäuren (Nu = Wasser) auch die entsprechenden Ester (Nu = Alkohol) oder Amide (Nu = Amin) vom polymeren Träger abspalten (Abb. 8).

In der Arbeitsgruppe Waldmann wurde ein neuer oxidationslabiler, spurloser (*traceless*) Phenylhydrazidlinker für die kombinatorische Festphasensynthese entwickelt und erfolgreich in einer Vielzahl von organischen Synthesen eingesetzt.<sup>[94,95]</sup> Das Konzept des *traceless* Phenylhydrazidlinkers sieht die Anknüpfung von Phenylhydrazinen **36** an säurefunktionalisierte Harze **35** vor. Die Hydrazide **37** können dann in einer kombinatorischen Synthese modifiziert werden und ermöglichen anschließend die Freisetzung der gewünschten Produkte **39** unter milden oxidativen Bedingungen.

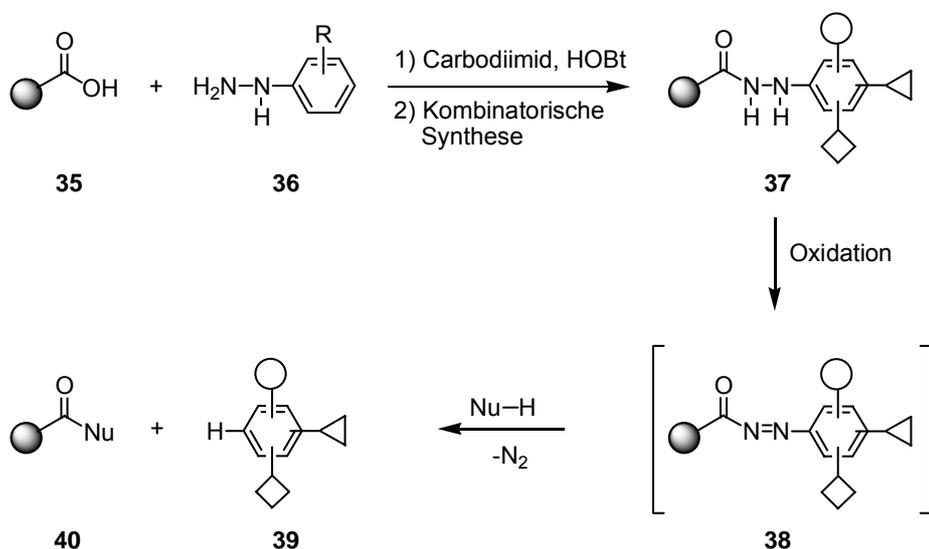


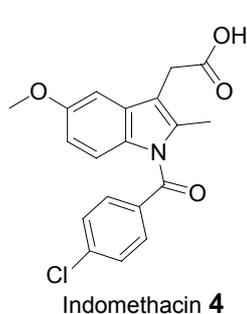
Abb. 9: Prinzip des traceless Phenylhydrazidlinkers.

Im Rahmen dieser Arbeit soll aufgezeigt werden, dass ausgehend vom Phenylhydrazidlinker durch Reduktion der Hydrazideinheit eine Indolsynthese an fester Phase initiiert werden kann.

### 3 Aufgabenstellung

Inspiriert durch die in jüngster Zeit von Biologen und Chemikern erzielten Fortschritte bei der Erforschung der molekularen Mechanismen der zellulären Signaltransduktion sollten Inhibitoren einzelner Enzyme einer Signalkaskade synthetisiert werden. Solche Moleküle sind wertvolle Werkzeuge für das Studium dieser biologischen Vorgänge, da sie es erlauben, die Signale an bestimmten Stellen zu unterbrechen und die Konsequenzen des Ausfalls eines einzelnen Enzyms zu beobachten. Zur Beobachtung der biologischen Vorgänge sollten die synthetisierten Verbindungen im Rahmen von verschiedenen biologischen Assays evaluiert werden.

Eine Vielzahl von biologisch relevanten Naturstoffen oder auch synthetischen Wirkstoffen, die als mögliches Grundgerüst für eine kombinatorische Synthese in



Frage kommen, tragen einen Indolkern als zentralen Baustein und zeigen dort ein bemerkenswert breites Wirkungsspektrum, wie es zum Beispiel Indomethacin **4** demonstriert. Ausgehend vom Wirkungsspektrum des Indomethacin **4**, stellt diese pharmakologisch sehr relevante Strukturklasse einen interessanten Startpunkt für die Synthese einer Substanzbibliothek dar. Der modulare Aufbau des Indolgerüsts ermöglicht

den Entwurf einer diversen Substanzbibliothek, die das Indolgerüst als Basis trägt. Im Rahmen dieser Arbeit sollen neue, hocheffiziente Synthesemethoden entworfen werden, mit denen festphasenunterstützt eine Bibliothek von Indolen synthetisiert werden kann.

Als Startpunkt zur Darstellung von Indolen werden polymergebundene Phenylhydrazide gewählt (Abb. 10). Ausgehend von der bereits etablierten Darstellung festphasengebundener, diverser Phenylhydrazide soll eine neue Indolsynthese am Harz entwickelt werden.

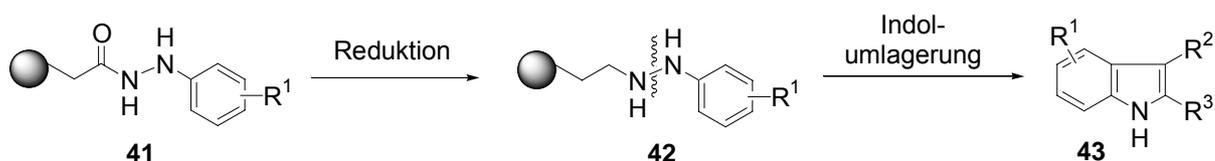


Abb. 10: Konzept der neuen Indolsynthese mit dem Hydrazidlinker.

Bei diesem Ansatz soll durch Reduktion des Hydrazids **41** das polymergebundene Hydrazin **42** generiert werden, das anschließend unter stark sauren Bedingungen mit

einem Keton behandelt wird und eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung am Harz unter gleichzeitiger Abspaltung des Produktes zum gewünschten Indol **43** ermöglicht.

Darüber hinaus soll der Einsatz des Hydrazid-Linkers zur gezielten Darstellung zyklischer Peptide untersucht werden. Zyklische Peptide finden eine breite Anwendung in verschiedenen Feldern der biomedizinischen Forschung. Sie dienen der Studie konformationeller Wechselwirkungen in der Peptid- und Proteinerkennung und stellen damit ein diagnostisches und therapeutisches Hilfsmittel dar.<sup>[96]</sup> Mit Hilfe des Hydrazid-Linkers soll nach einem simultanen Zyklisierungs- Abspaltungsmechanismus („Cyclic-Release“) vorgegangen werden. Der C-Terminus eines linearen Peptides kann über den Hydrazid-Linker an das Harz gebunden werden. Nach einem Safety-Catch-Mechanismus soll der Hydrazid-Linker durch Oxidation mit NBS labil gegenüber einem elektrophilen Angriff einer freien Aminogruppen sein. Dieser Angriff eines festphasengebundenen *N*-terminal entschützten Peptides ermöglicht die intramolekulare Zyklisierung des Peptides. Der zu entwickelnde Ansatz hätte den Vorteil, dass er kompatibel mit einer großen Anzahl synthetischer Methoden ist, und der Linker kann durch sehr milde oxidative Bedingungen aktiviert werden.

Weiterhin wird die Darstellung von Indolen mit einer dreistufigen festphasen-unterstützten „capture and release“-Technik untersucht. Geplant ist der Aufbau einer Bibliothek von *N*-acylierten Indolen (Abb. 11).

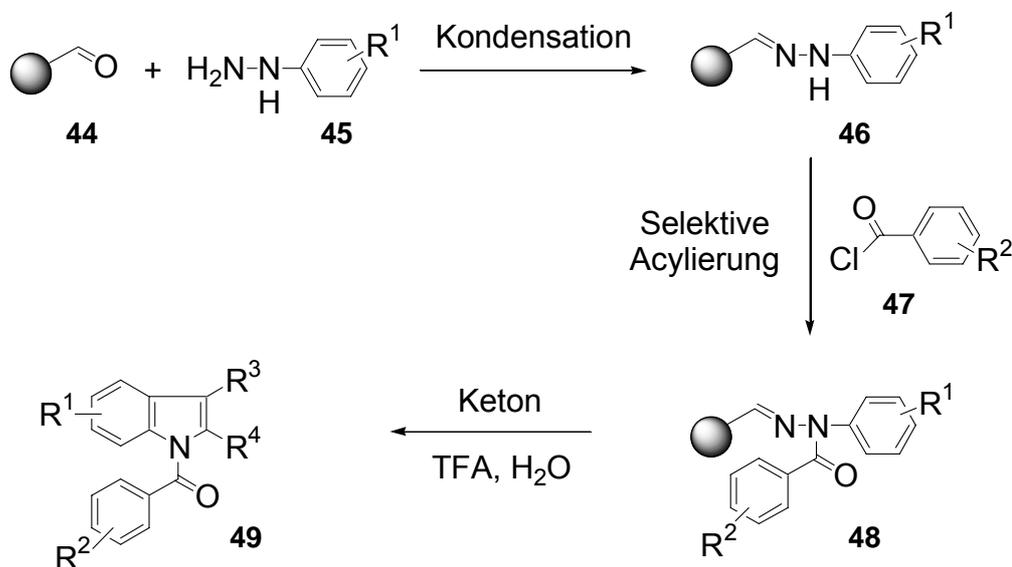


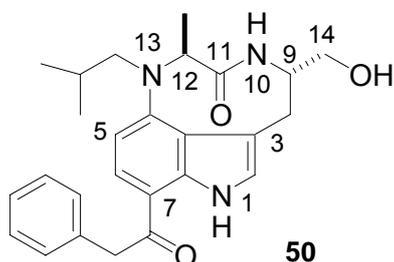
Abb. 11: Konzept der festphasenunterstützten Indolsynthese

Im ersten Schritt sollen diverse Hydrazine **45** als Hydrazone **46** an ein Aldehydharz **44** gebunden werden. Im anschließenden Acylierungsschritt mit aromatischen

Säurechloriden **47** soll damit eine selektive Acylierung des anilinischen Stickstoffs ermöglicht werden. Unter den stark sauren Bedingungen der Fischer-Indolumlagerung wird zunächst die säurekatalysierte Hydrolyse des acylierten Hydrazins initiiert. Das hydrolysierte Hydrazin soll anschließend in einer Gleichgewichtsreaktion mit dem in der Reaktionslösung vorhandenen Keton zum Hydrazon und unter sofortiger [3,3]-sigmatroper Umlagerung zum Indol **49** weiter reagieren. Mit dieser Synthese soll der Zugang zu einer diversen Bibliothek von Indomethacin-Analoga ermöglicht werden, die in einer biologischen Evaluierung ihre potentielle Wirkung unter Beweis stellen sollen. Aufbauend auf den bereits von Indomethacin bekannten Wirkungsprofile war vorgesehen, die dargestellten analogen Indolverbindungen zum einen auf ihre anti-angiogene Wirkung zu testen und darüber hinaus einige der Verbindungen auf ihre mögliche potenzielle Wirkung bei der Bekämpfung von Wirkstoffresistenzen zu untersuchen.

Ein weiteres Projekt dieser Arbeit ist die Synthese eines Aktivators der Proteinkinase C. Die Proteinkinase C spielt in Signaltransduktionspfaden, die vielfältige zelluläre Prozesse regeln, wie z. B. Genexpression, Wachstum, Differenzierung, Apoptose und Tumorentstehung, eine entscheidende Rolle.<sup>[97]</sup>

Selektive Aktivatoren, wie das Teleocidin-Analogon **50** oder Inhibitoren der verschiedenen PKC-Isoenzyme sind wertvolle Hilfsmittel für die Untersuchung von Signalpfaden in unterschiedlichen Geweben. Das an fester Phase synthetisierte Teleocidinanalogon **50** hat bereits in biologischen Untersuchungen seine Eigenschaft als PKC-Aktivator bewiesen.<sup>[98]</sup> Um weitere Untersuchungen mit dieser Substanz zu ermöglichen, soll im



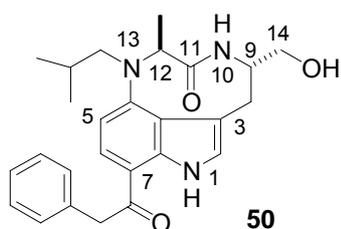
Rahmen dieser Arbeit diese Verbindungen in Lösung synthetisiert werden. Aufbauend auf einer bereits beschriebenen Synthese der makrozyklischen Grundstruktur soll eine anschließende Modifizierung der Grundstruktur in Lösung entwickelt werden.

## 4 Spezieller Teil

### 4.1 Totalsynthese eines Teleocidin-Analogons

#### 4.1.1 Einleitung

Zum Studium der strukturellen Grundlagen der Proteinkinase C-Aktivierung wurde das (-)-Indolactam V, das die grundlegende Struktureinheit der tumorpromovierenden Teleocidine ist, herangezogen. Die Proteinkinase C (PKC) spielt in Signaltransduktionspfaden bei der Regulierung von, z. B. Genexpression, Wachstum, Differenzierung, Apoptose und Tumorentstehung, die vielfältige zelluläre Prozesse regeln, eine entscheidende Rolle.<sup>[97]</sup> Sie bildet eine Familie von mindestens elf eng verwandten Serin/Threonin-Kinase-Isoenzymen, die in allen Zelltypen exprimiert werden. Die verschiedenen Isoformen sind jedoch oft gewebespezifisch verteilt. Eine veränderte PKC-Aktivität ist mit vielen Krankheitsbildern verbunden, und daher könnten Modulatoren der PKC-Aktivität für die Behandlung von z. B. Krebs, Asthma, rheumatischer Arthritis, mit Diabetes verbundenen Komplikationen, Psoriasis und Störungen des zentralen Nervensystems eingesetzt werden.<sup>[99]</sup> Die Proteinkinase C gilt daher als vielversprechender Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer medizinischer Leitverbindungen. Selektive Aktivatoren oder Inhibitoren der verschiedenen PKC-Isoenzyme sollten ebenfalls wertvolle Hilfsmittel für die



Untersuchung von Signalpfaden in unterschiedlichen Geweben sein. Das Teleocidinanalogon **50** hat bereits in biologischen Untersuchungen seine Eigenschaft als PKC-Aktivator bewiesen.<sup>[98]</sup> Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Verbindung **50** die Bildung der PKC $\delta$ -Isoform reduziert.

#### 4.1.2 Synthese des Teleocidin-Analogons 50

Aufbauend auf diese interessanten Eigenschaften sollte die Verbindung **50** für weitere Untersuchungen in Lösung synthetisiert werden. Beim Entwurf der Synthesestrategie musste berücksichtigt werden, dass die Struktur der Substituenten an C12 und N13 die Konformation des neungliedrigen Lactamringes beeinflusst, die die Fähigkeit der Heterozyklen zur Bindung an die PKC bestimmt. Die Twist-Form ist gegenüber der Sofa-Form die biologisch aktive Konformation der Indolactame.<sup>[100]</sup> Weiterhin bestimmt der Substituent an C7 die Bindung des PKC-Aktivators an die

Membran, und zur Gewährleistung der biologischen Aktivität ist eine freie OH-Gruppe an C14 essentiell.<sup>[101]</sup>

Als zentraler enantiomerenreiner Baustein wurde das 4-aminosubstituierte Tryptophanderivat **60** aufgebaut (Abb. 12). Die Einführung der Schutzgruppe für den Indolstickstoff des kommerziell erhältlichen Gramins **51** wurde durch Umsetzung bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit *n*-BuLi und Triisopropylsilylchlorid (TIPSCI) erreicht. Das *N*-TIPS-geschützte Gramin **52** wurde anschließend regioselektiv bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit *t*-BuLi in der 4-Position lithiiert,<sup>[102]</sup> und durch Umsetzung des Aryllithium-Intermediats mit Trimethylsilylmethylazid<sup>[103]</sup> **53** wurde die  $\text{NH}_2$ -Gruppe eingeführt. Die Aminogruppe des licht- und sauerstoffempfindlichen Anilinderivats musste nach Aufreinigung an neutralem Aluminiumoxid umgehend geschützt werden.

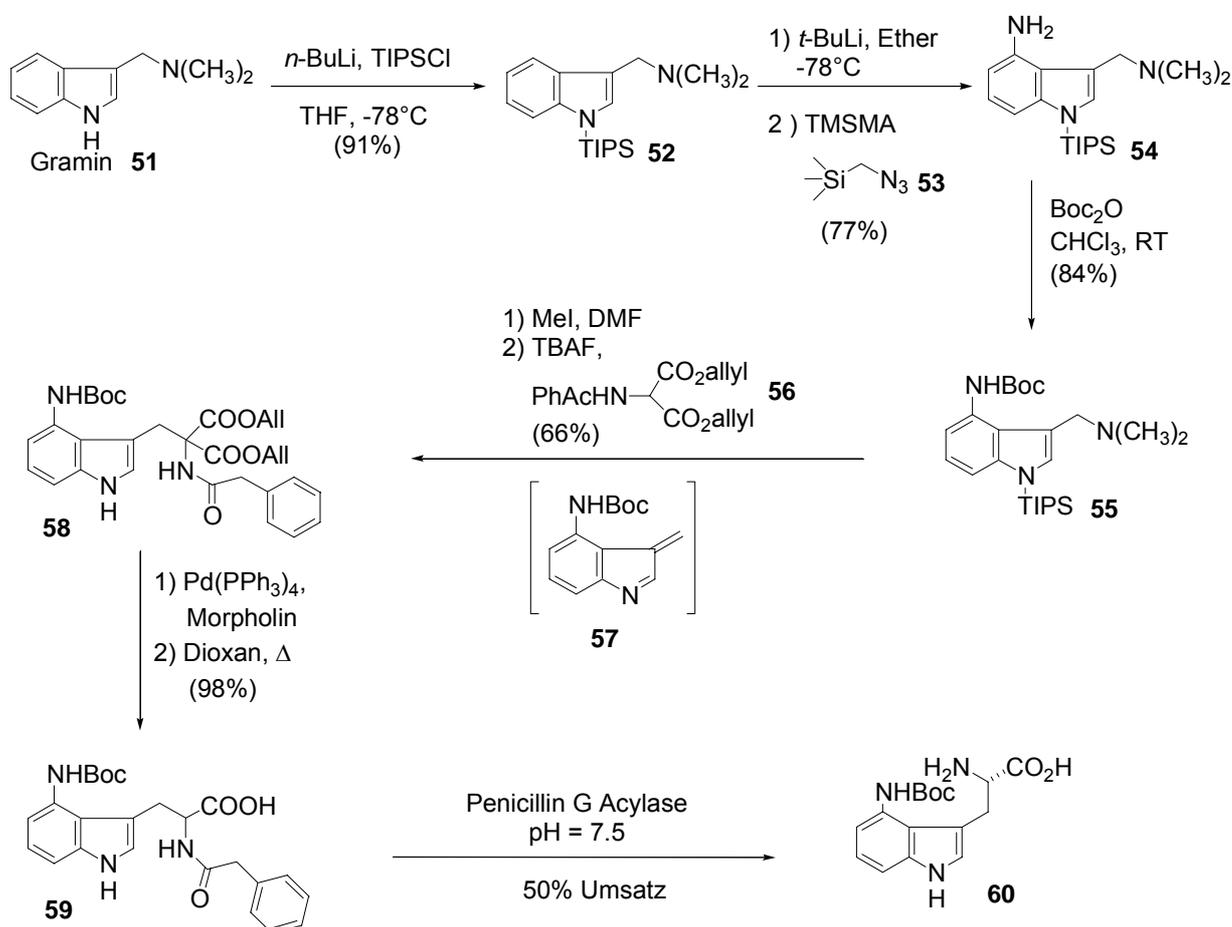


Abb. 12: Enantioselektive Darstellung des 4-*N*-Boc-Tryptophan **60**.

Nach der Einführung der BOC-Schutzgruppe wurde das Graminderivat **55** in den nächsten Reaktionsschritten in das entsprechend substituierte Tryptophan überführt. Hierfür wurde die tertiäre Amineinheit des Graminderivates **55** mit Methyljodid

*N*-methyliert, und ohne Aufreinigung des Zwischenproduktes wurde nachfolgend die TIPS-Gruppe mit TBAF abgespalten. Die Entschützung ging mit einer Eliminierung von Trimethylamin einher und führte zur Bildung eines *exo*-Methylenimin-Intermediats **57**, das mit Phenylacetamidomalonsäurediallylester **56**<sup>[12]</sup> in einer Mannich-artigen Umsetzung in einer Gesamtausbeute von 66% über zwei Stufen reagiert. Der resultierende  $\alpha$ -alkylierte Malonsäurediester **58** wurde durch einen Pd<sup>0</sup>-vermittelten Allyltransfer auf Morpholin entschützt und die dabei gebildete Malonsäure durch Erhitzen in Dioxan zum 4-Aminotryptophan-Derivat **59** decarboxyliert. Um das enantiomerenreine Indolactam-Derivat **60** zu erhalten, wurde die Phenylacetamidogruppe der racemischen Aminosäure **59** mit Penicillin-G-Acylase enantioselektiv hydrolysiert.<sup>[104]</sup> Wegen der schlechten Löslichkeit des Eduktes **59** in Wasser erfolgte die enzymatische Umsetzung unter Verwendung von Methanol als Kosolvenz. Unter Zugabe eines Phosphat-Puffers wurde der pH-Wert auf 7.2 eingestellt, das Reaktionsgemisch auf 37°C erwärmt und das auf Eupergit immobilisierte Enzym zugegeben.

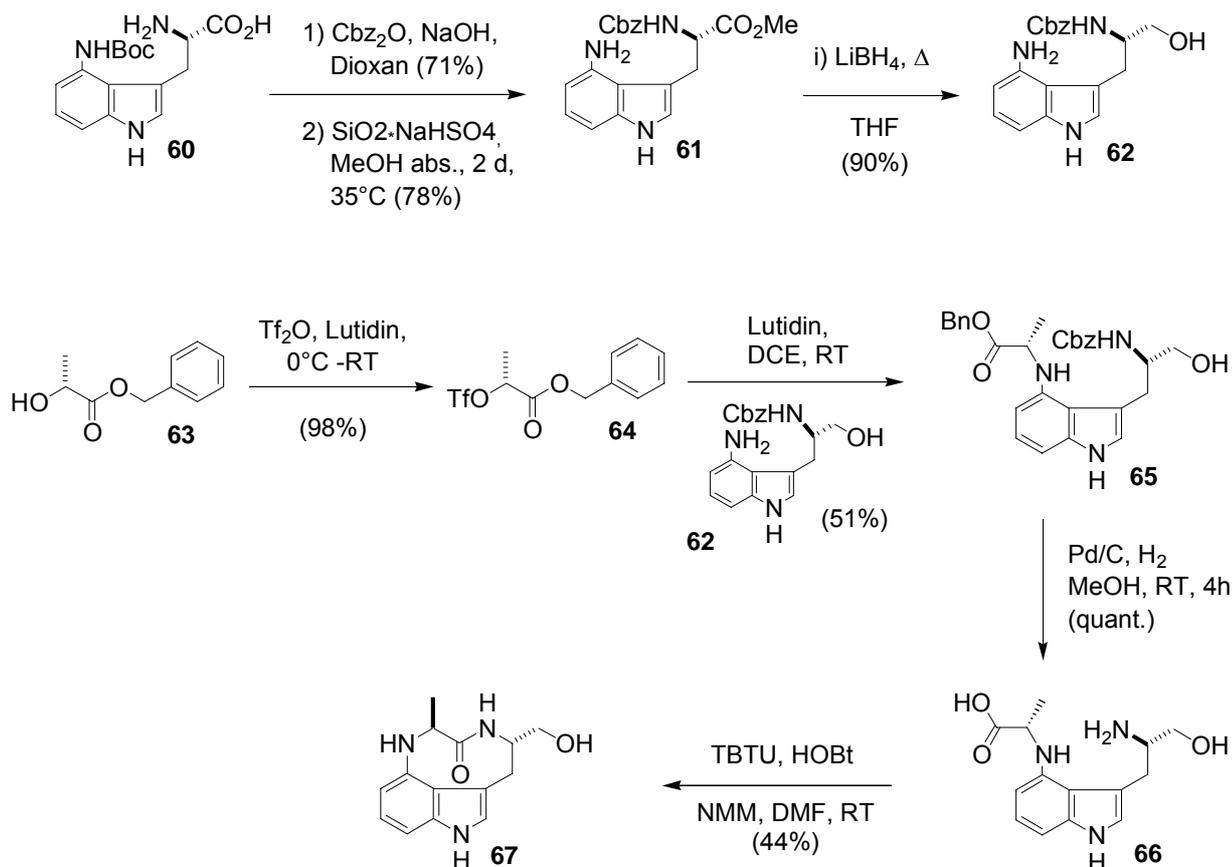


Abb. 13: Synthese des enantiomerenreinen Indolactam-Grundgerüsts **67**.

Die enzymatische Umsetzung lieferte die gewünschte L-Aminosäure **60** nach einfacher Filtration und extraktiver Aufarbeitung. Die L-Aminosäure **60** wurde dann durch Einführung einer Cbz-Schutzgruppe am Aminosäure-Stickstoff orthogonal zur Boc-Gruppe geschützt. Die Veresterung der freien Carbonsäure wurde unter sehr milden Bedingungen mit einem sauren Katalysator in trockenem Methanol durchgeführt.<sup>[105]</sup> Der Katalysator konnte einfach aus Kieselgel und NaHSO<sub>4</sub> hergestellt werden<sup>[106]</sup> und ermöglichte die säurekatalysierte Veresterung bei sehr milden Reaktionsbedingungen.<sup>[106]</sup> Die Veresterung wurde bei 30°C durchgeführt, bei einer Anhebung der Temperatur auf 35°C konnte anschließend eine quantitative BOC-Entschützung initiiert werden. Weitergehende Untersuchungen zeigten, dass bei einer Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf 0°C und einer längeren Reaktionszeit eine Veresterung ohne gleichzeitige Boc-Entschützung durchgeführt werden kann. Da die Entschützung der Anilinschutzgruppe **60** jedoch erwünscht war, gelangen die Veresterung und Entschützung erfreulicherweise in einem Schritt. Das freie Anilinderivat **61** wies ebenfalls wie das Graminderivat **54** eine hohe Labilität gegenüber Licht und Sauerstoff auf und wurde nach der Filtration ohne Aufreinigung sofort weiter umgesetzt. Die umgehende Reduktion des gebildeten Methylesters **61** mit Lithiumborhydrid (LiBH<sub>4</sub>) zum Alkohol führte in 90% Ausbeute zum selektiv maskierten Aminoalkohol **62** (Abb. 13).

Das zweite für das Indolactamgerüst charakteristische Stereozentrum wurde durch einen  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäureester eingeführt. Durch Inversion des Stereozentrums des kommerziell erhältlichen Benzyl-L-Lactat wurde das Benzyl-D-Lactat **63** hergestellt<sup>[12]</sup> und mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid das  $\alpha$ -Hydroxysäureester-Triflat **64** generiert. Die Aminofunktion des Tryptophanderivats **62** konnte anschließend mit dem Triflat **64** alkyliert werden. Im Reaktionsverlauf wurde das Stereozentrum des Benzylesters wieder zum gewünschten L-Isomer invertiert. Durch die simultane palladiumvermittelte hydrogenolytische Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe und des Benzylesters resultierte das voll entschützte Indolderivat **66**. Der Ringschluss zum neungliedrigen Indolactam-Grundgerüst **67** erfolgte über eine TBTU/HOBt vermittelte Amidbindung. Die Makrozyklisierung verlief in befriedigenden Ausbeuten von bis zu 44% nach 2-3 Tagen.

Die reduktive Aminierung des Indolactamgrundkörpers **67** an N13 mit 2-Methylpropionaldehyd **73** wurde mit verschiedenen Reduktionsmitteln getestet (Abb. 15). Nur mit NaCNBH<sub>3</sub> gelang die Reduktion zum *N*-alkylierten tertiären Amin **74**. Dabei wurde bei Raumtemperatur der Aldehyd mit 10 Äq. und das Hydrid mit 13 Äq. Überschuss zugegeben. Nach 5 Stunden wurden weitere 10 Äq. Aldehyd zugegeben

und über Nacht die Reaktion fortgesetzt. Das gewünschte tertiäre Amin konnte mit 74% Ausbeute isoliert werden.

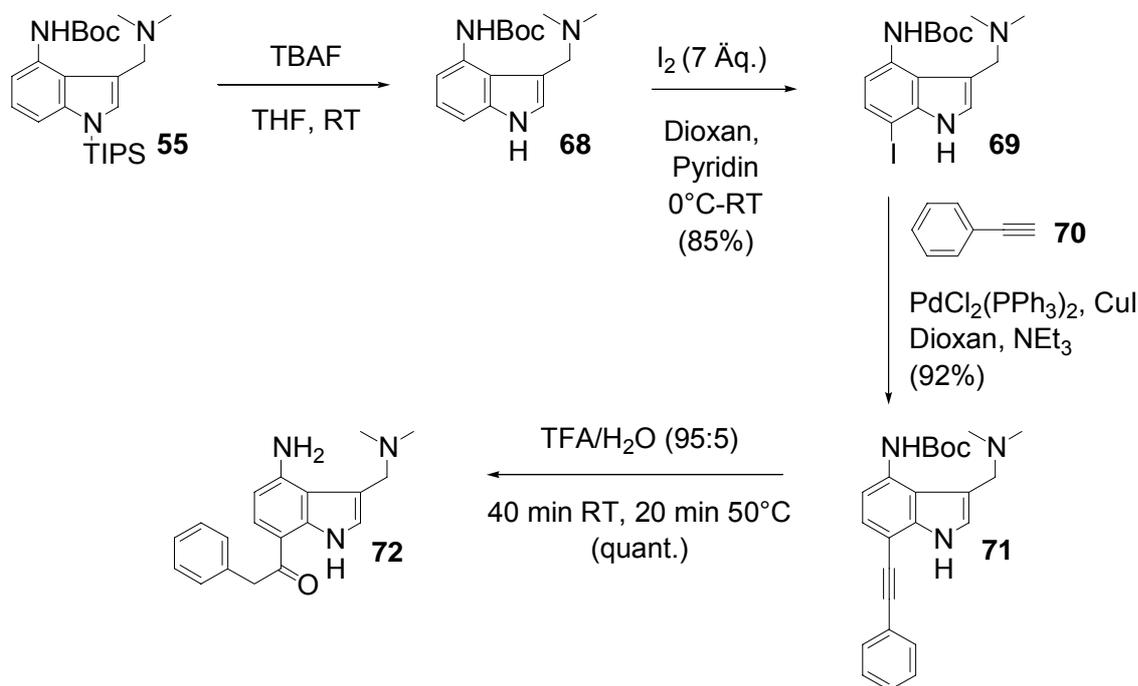


Abb. 14: Optimierung der Reaktionssequenz mit einer Modellverbindung.

Die nachfolgenden Reaktionsschritte wurden zunächst mit der Modellverbindung **55** optimiert (Abb. 14). Die Iodierung gelang bei Raumtemperatur unter streng wasserfreien Bedingungen und der Verwendung von doppelt sublimiertem Iod regioselektiv in 85% Ausbeute.<sup>[107]</sup> In der folgenden Sonogashira-Kupplung wurden unter Verwendung von 10 Äq. Phenylacetylen in Dioxan/Triethylamin-Gemisch (3:2) bei 80°C nach 3 Stunden ein fast quantitativer Umsatz beobachtet. Das Produkt **71** konnte mit 92% Ausbeute isoliert werden. Die säurekatalysierte Hydrolyse der Dreifachbindung zum Keton wurde intensiv untersucht. Aus der Literatur<sup>[12,108]</sup> war bekannt, dass die Hydrolyse mit Trifluoressigsäure und Wasser nach kurzer Zeit beobachtet wird. Vermutlich wird die Hydrolyse durch eine Wasserstoff-Brückenbindung zur benachbarten H-N-Gruppe vermittelt. Im Modellsystem führte die Behandlung mit einem Trifluoressigsäure/Wasser-Gemisch (95:5) nach 40 Minuten bei Raumtemperatur und 20-minütigem Erhitzen auf 50°C zur Hydrolyse der Dreifachbindung und gleichzeitiger BOC-Entschützung der anilinschen Aminfunktion zum Indolprodukt **72**. Für das Modellsystem konnte ein quantitativer Umsatz beobachtet werden. Aufbauend auf diesen Optimierungen wurden die ermittelten Reaktionsbedingungen auf die Synthese des Teleocidin-Analogen übertragen (Abb. 15). Dabei wurde das C7 des aromatischen Systems **74** durch Behandlung mit 7 Äq

Iod, in Pyridin/Dioxan mit 71% Ausbeute iodiert. Eine Sonogashira-Kupplung des resultierenden Aryliodids **75** mit Phenylacetylen **70** lieferte das Alkin **76** in quantitativer Ausbeute. Durch Behandlung mit wässriger Trifluoressigsäure wurde die Alkingruppe an C7 mit 12% Ausbeute zu dem entsprechenden Keton **50** hydratisiert.

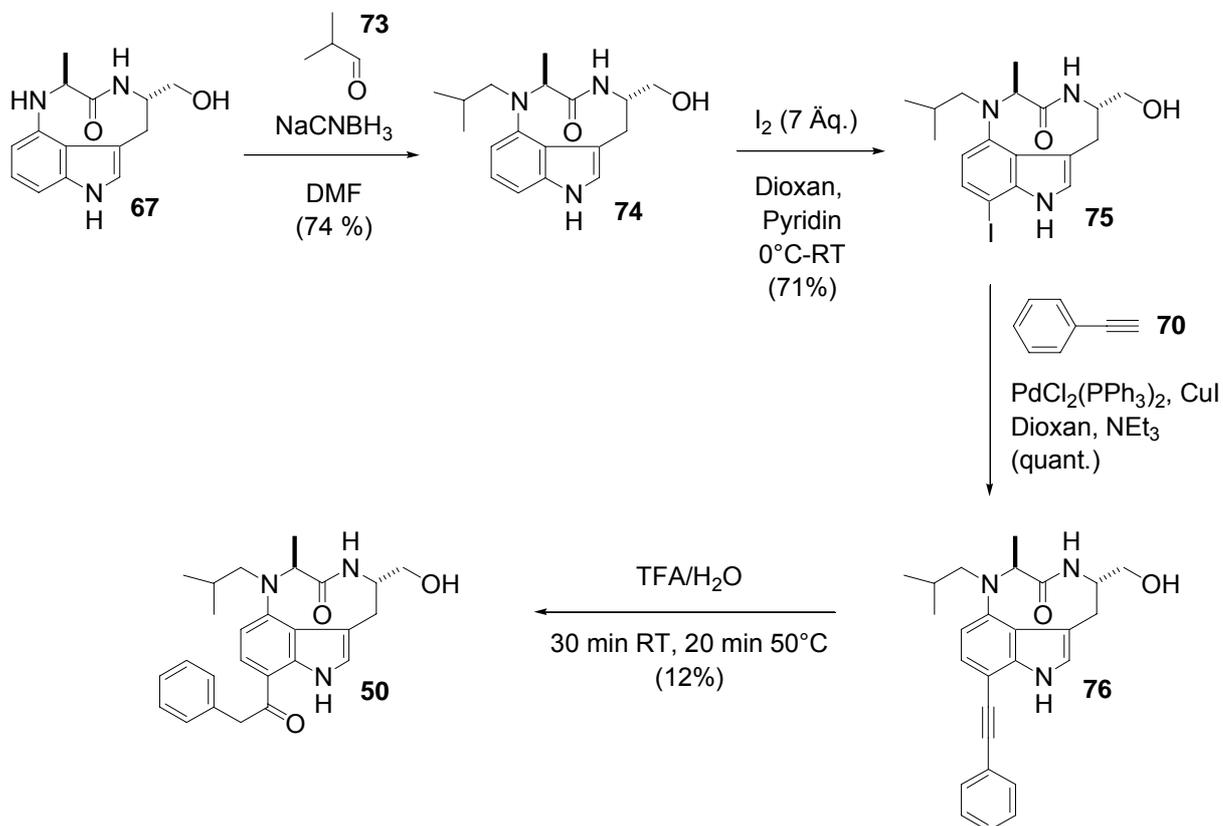


Abb. 15: Modifizierung des Indolgrundgerüsts **67**.

Die Übertragung der Reaktionsbedingungen der Modellsequenz auf das Teleocidinsystem führte nicht zu einer Hydrolyse der Dreifachbindung zum Keton. Bei 50°C war das Teleocidingerüst unter den stark sauren Bedingungen sehr instabil und zersetzte sich rasch. Durch Variation der Temperatur, der Reaktionszeit und des Wasseranteils im TFA/H<sub>2</sub>O-Gemisch wurde versucht die Reaktion zu optimieren. Das gewünschte Teleocidin-Analogon **50** konnte daraufhin mit 12% Ausbeute isoliert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine 21 stufige Synthese des PKC-Aktivators **50** in Lösung beschrieben. Die Verbindung wird derzeit vertiefend auf PKC-Aktivität biologisch evaluiert.

## 4.2. Festphasensynthese zyklischer Peptide

### 4.2.1 Einleitung

Zyklische Peptide finden eine breite Anwendung in verschiedenen Feldern der biomedizinischen Forschung. Sie dienen der Studie konformationeller Wechselwirkungen in der Peptid- und Proteinerkennung und stellen damit ein diagnostisches und therapeutisches Hilfsmittel dar.<sup>[96]</sup> Zusätzlich besitzen zyklische Peptide oft eine erhöhte metabolische Stabilität, weshalb sie häufig als Modelle für das Design biologisch verfügbarer Wirkstoffe genutzt werden.<sup>[109,110]</sup>

Die Synthese von zyklischen Peptiden am polymeren Träger bietet zwei entscheidende Vorteile, einerseits können die klassischen Methoden der Festphasenpeptidsynthese eingesetzt werden, zum anderen ermöglicht die Zyklisierung am polymeren Träger die Darstellung der gewünschten Verbindungen in höheren Ausbeuten und Reinheit als in Lösung. Verschiedene Methoden der Zyklisierung am Harz wurden entwickelt, wobei hauptsächlich zwei Anknüpfungsstrategien angewendet werden. Bei der ersten Variante wird das zu zyklisierende Peptid über das Peptidrückgrat oder eine funktionalisierte Peptidseitenkette an den polymeren Träger gebunden.<sup>[111]</sup> Bei der zweiten Variante wird nach einem simultanen Zyklisierungs-Abspaltungsmechanismus (Cyclic-Release) vorgegangen. Die bisher gezeigten Methoden für die letztgenannte Strategie verwendeten entweder Kaiser Oximharze<sup>[112]</sup> oder Thioesterharze,<sup>[113]</sup> die allerdings aufgrund der Labilität der Esterbindungen gegenüber Nukleophilen nur kompatibel mit der Boc-Schutzgruppenchemie sind. Alternativ wurde für diese „Kopf-Schwanz“-Zyklisierung der Sulfonamid „safety-catch“-Anker von Kenner verwendet.<sup>[114]</sup> Der Sulfonamidlinker ist solange gegenüber einem nukleophilen Angriff stabil, bis er durch Cyanomethylierung des Sulfonamids aktiviert wird.

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein neues Konzept entwickelt werden, das ausgehend von linearen Aminosäuresequenzen, die über den Hydrazidlinker mit einem polymeren Träger verbunden sind, die nachfolgende zyklisierende Abspaltung unter milden oxidativen Bedingungen ermöglicht. Dieser Ansatz hat den Vorteil, dass er mit einer großen Anzahl synthetischer Methoden kompatibel ist.

#### 4.2.2 Festphasensynthese zyklischer Peptide mit dem Hydrazidlinker

Der entwickelte Ansatz zur Festphasensynthese zyklischer Peptide basiert auf der Anwendung des Hydrazidlinkers.<sup>[115,92,93]</sup> Dieser oxidationslabile Anker war ursprünglich von Wieland et al. eingeführt worden.<sup>[91]</sup> Im Arbeitskreis Waldmann wurde kürzlich aufgezeigt, dass Arylhydrazide als höchst effiziente Anker in einer spurlosen Festphasensynthese dienen können (siehe Kap. 2.3.2). Sie sind kompatibel mit einer breiten Vielfalt synthetischer Transformationen und Reagenzien.<sup>[94]</sup>

Das Prinzip des im folgenden beschriebenen Zyklisierungsansatzes (Abb. 16) besteht in der Anwendung des säure- und basenstabilen Hydrazidlinkers. Das kommerziell erhältliche 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl-AM Harz (Calbiochem-Novabiochem) **77** wurde zur Peptidsynthese nach einem Boc-Syntheseprotokoll verwendet. Die Fmoc-Schutzgruppe des Harzes **77** wurde im ersten Schritt mit 20% Piperidin in DMF abgespalten. Die Peptidsequenz wurde stufenweise durch carbodiimidvermittelte Kupplung von Boc-geschützten Aminosäuren aufgebaut. Nach jedem Kupplungsschritt werden nicht umgesetzte freie Aminogruppen mit einem Anhydrid acyliert, um zu verhindern, dass mögliche Peptidfehlsequenzen vom Harz abgespalten werden. Abschließend wurde die Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure abgespalten.

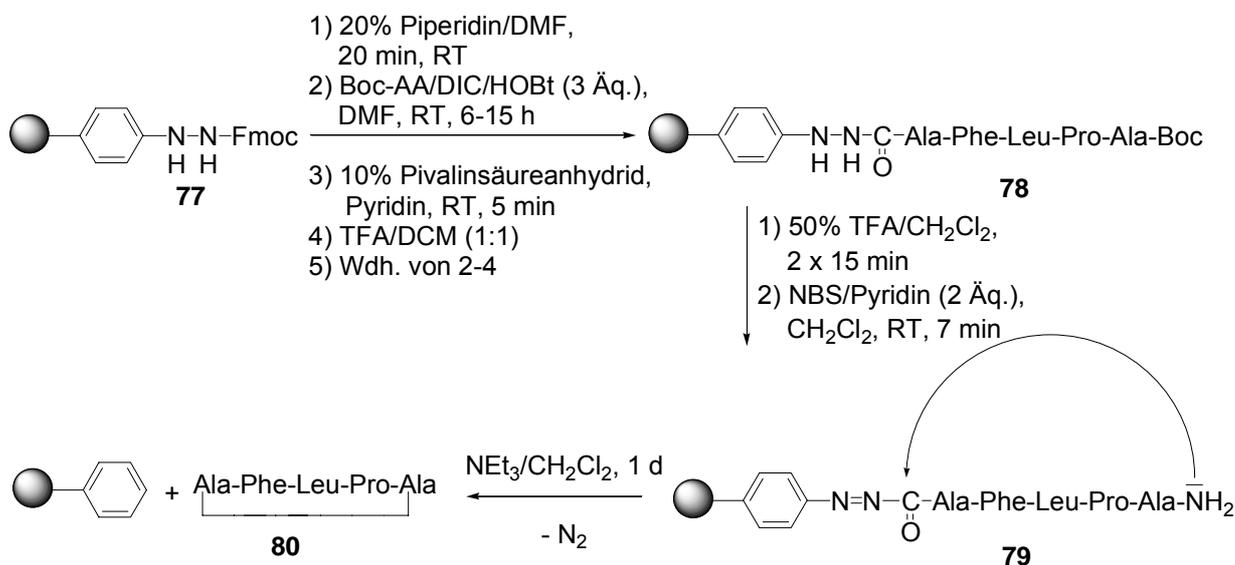


Abb. 16: Peptidsynthese und zyklisierende Abspaltung mit dem Hydrazidlinker.

Um eine mögliche Acylierung des Hydrazidlinkers zu vermeiden, wurde das sterisch anspruchsvolle Pivalinsäureanhydrid verwendet. Durch Vorversuche konnte gezeigt

werden, dass unter diesen Reaktionsbedingungen keine Acylierung der Hydrazid-Stickstoffe auftritt. Nach der Anknüpfung der letzten Aminosäure **78** wird die *N*-terminale Schutzgruppe abgespalten und der Hydrazidlinker zum Acyldiazen **79** mit 2 Äq. *N*-Bromsuccinimid und 2 Äq. Pyridin in Dichlormethan oxidiert. Durch Zugabe von Triethylamin wurde die *N*-terminal entschützte Aminogruppe deprotoniert. Anschließend konnte die Aminogruppe die aktivierte harzgebundene Carbonylgruppe nukleophil angreifen. Das resultierende zyklische Peptid **80** wird dabei in hohen Reinheiten von bis zu 97% (siehe Abb. 17) vom Harz abgespalten.

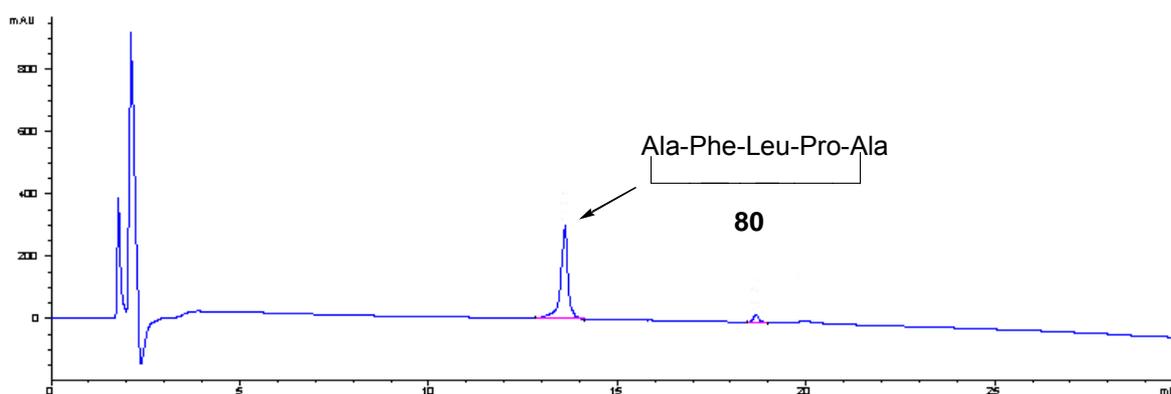


Abb. 17: HPLC Analyse ( $\lambda=215$  nm) des abgespaltenen zyklischen Peptides **80** vor der Aufreinigung.

Das zyklische Peptid **80** wurde in einer Gesamtausbeute von 19% isoliert. Bemerkenswerterweise wurde keine Dimer-, Trimer- oder Oligomerenbildung beobachtet. Die erzielte Ausbeute von 19% ist exzellent verglichen mit Ausbeuten der Synthese des gleichen Peptids in Lösung. Schmidt et al.<sup>[116]</sup> erzielten mit einem Pentafluorophenylesteransatz eine Gesamtausbeute von 8% und Meutermans et al.<sup>[117]</sup> gelang die Darstellung des *cyclo*(Phe-Leu-Pro-Ala-Ala) in einer mehrstufigen Ringkonstruktionsstrategie in 7% Gesamtausbeute. Mit der Zyklisierung dieser anspruchsvollen Peptidsequenz **80** konnte die Effizienz dieser Festphasenmethode aufgezeigt werden.

Um die Anwendungsbreite dieser Synthesestrategie zu demonstrieren, wurde die Synthese des biologisch relevanten zyklischen Peptides Stylostatin 1 **81** angestrebt. Stylostatin 1 **81** (Abb. 18) ist ein zyklisches Heptapeptid (Tab. 1, Eintrag 3/4), welches aus dem marinen Organismus *Stylorella aurantium* isoliert wurde und das Zellwachstum inhibiert.<sup>[111,118]</sup> Die Synthese des linearen Peptides wurde wie oben beschrieben unter Verwendung des Hydrazidlinkers durchgeführt. Für die abschließende Zyklisierung wurde der nukleophile Angriff der Alanin-Aminogruppe auf die aktivierte Carbonylgruppe des Leucins ausgewählt (Zyklisierung A, Abb. 18;

Tab. 1, Eintrag 4). Nach Oxidation mit NBS und anschließender Zyklisierung konnte das geschützte zyklische Peptid **81** in 7% Gesamtausbeute isoliert werden. Auch in diesem Beispiel wurde keine Oligomerenbildung beobachtet. Darüberhinaus diente Stylostatin 1 **81** auch als Modell für eine Studie der sequenzabhängigen Zyklisierung.

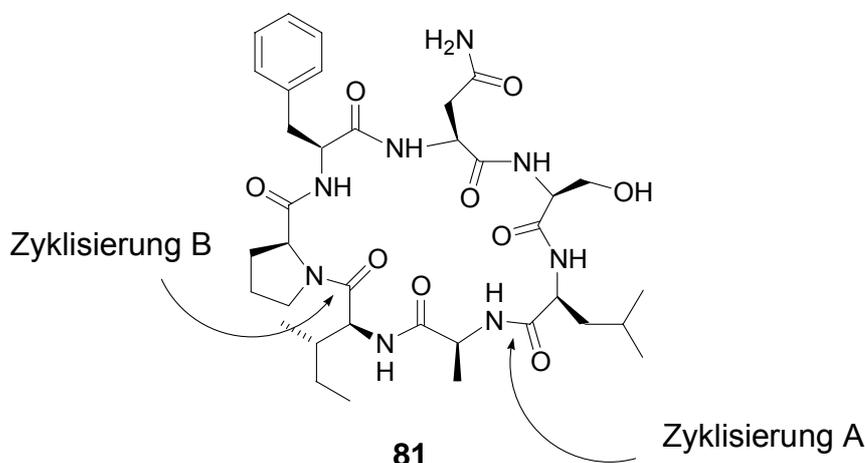


Abb. 18: Struktur des Stylostatin 1 **81**.

Es sollte untersucht werden, ob die Zyklisierung unter Ausbildung einer Amidbindung auch zwischen zwei sterisch anspruchsvollen Aminosäuren gelingt. Zu diesem Zweck wurde der Ringschluß zwischen der aktivierten festphasengebundenen Carbonylfunktion des Isoleucins und der freien Aminogruppe des *N*-terminalen Prolins durchgeführt (Zyklisierung B, Abb. 18; Tab. 1, Eintrag 3). In diesem Fall konnte das gewünschte zyklische Peptid nur in einer Ausbeute von weniger als 1% dargestellt werden. Dies zeigt, dass der Hydrazidlinker sehr vorteilhafte Eigenschaften bei der Zyklisierung weniger anspruchsvoller Peptidsequenzen aufweist, allerdings bei sterisch anspruchsvollen Zyklisierungsschnittstellen in einem Peptid limitiert ist.

Für die breite Einsetzbarkeit dieses Systems ist es erforderlich, dass bei der zyklisierende Amidbindungsbildung die *C*-terminale Aminosäure nicht racemisiert wird (Abb. 19). Zu diesem Zweck wurde (L)-Fmoc-Alanin-OH an das Hydrazinharz **77** gekuppelt. Das gebildete polymergebundene Hydrazid **82** wurde durch Oxidation mit NBS in das entsprechende Diazen überführt. Durch anschließende Zugabe von (L)-Phenylalaninmethylester konnte durch nukleophilen Angriff der freien Aminogruppe des gelösten Phenylalanin das Dipeptid Fmoc-Ala-Phe-OMe **83** als Produkt vom polymeren Träger abgespalten werden.

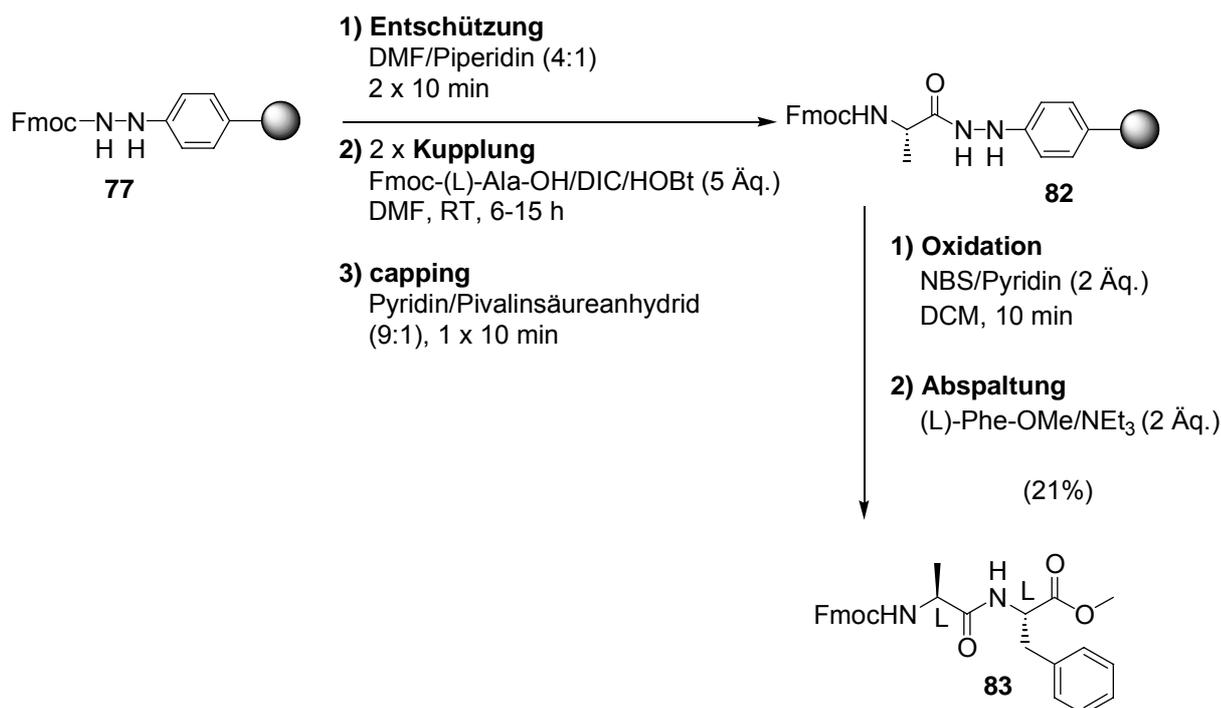


Abb. 19: Überprüfung der racemisierungsfreien Peptidkupplung mit dem Hydrazidlinker.

Um die stereochemischen Eigenschaften des abgespaltenen Dipeptids analysieren zu können, wurden vorher die entsprechenden authentischen (L,L)- und (D,L)-Dipeptide in Lösung synthetisiert. Die Dipeptide wurden per chiraler HPLC analysiert (Daicel OD; 10% - 20% *i*-Propanol/Hexan in 30 min). In Abb. 20 ist eine 1:1 Mischung der synthetisierten diastereomeren Dipeptide dargestellt. Darüberhinaus wurde ebenfalls das HPLC-Diagramm des reinen (L,L)-Dipeptids abgebildet. Das HPLC-Diagramm des vom Hydrazidlinker abgespaltenen Produktes (Abb. 20) zeigt, dass bei der Amidbindungsknüpfung am Hydrazidlinker keine Racemisierung auftritt. Es handelt sich bei dem Abspaltungsprodukt um das gewünschte (L,L)-Diastereomer **83** (Abb. 19), und es konnte mit einem sehr hohen Diastereomerenüberschuß von über 99% de vom Harz abgespalten werden.

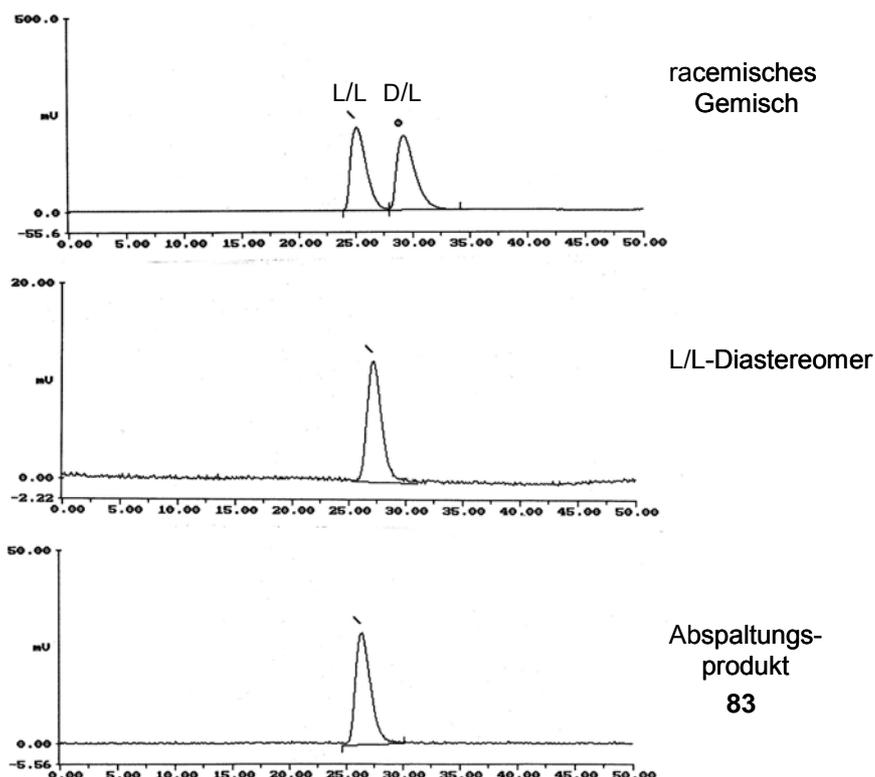


Abb. 20: Nachweis der racemisierungsfreien Amidbindungsknüpfung am Hydrazidlinker per HPLC-Analyse des diastereomeren Dipeptides **83**.

In den oben aufgezeigten Beispielen wurden überraschenderweise keine Dimere nachgewiesen. Aufbauend auf diese Ergebnisse sollte anhand von verschiedenen Beispielen die mögliche Bildung von Oligomeren während des Abspaltungsprozesses (Abb. 21) untersucht werden.

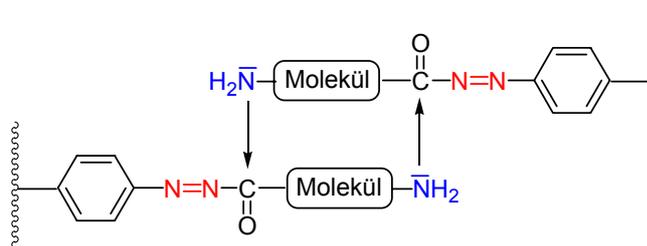


Abb. 21: Möglicher Mechanismus zur Oligomerenbildung während der Zyklisierung.

Es sollte analysiert werden, ob diese Monomerbildung nur auf die sterisch anspruchsvolle Umgebung an der Zyklisierungsschnittstelle zurückzuführen ist. Zu diesem Zweck wurde die Zyklisierung des Pentapeptides Gly-Val-Pro-Leu-Gly **84** am Hydrazidlinker untersucht. Bei diesem Pentapeptid sind sowohl die aktivierte C-

terminale Aminosäure, als auch die angreifende *N*-terminale Aminosäure jeweils ein Glycin. Sie besitzen somit keine raumfüllenden Aminosäureseitenketten, die den Zyklisierungsprozess behindern könnten. Durch diesen möglicherweise beschleunigten Reaktionsprozess könnte eine weniger selektive Zyklisierung am Harz auftreten.

Tatsächlich konnte bei dem oben dargestellten Pentapeptid nach Oxidation mit NBS und anschließender Behandlung mit Triethylamin sowohl das gewünschte monomere, wie auch das dimere Nebenprodukt in einem Verhältnis von 3:2 isoliert werden. Das zeigt, dass bei der Verknüpfung von sterisch weniger anspruchsvollen Aminosäuren an der Zyklisierungsschnittstelle eine Oligomerenbildung beobachtet wird.

Tab. 1: Peptidsequenzen und Ausbeuten der zyklischen Monomere.

Nr.	Peptidsequenzen	Gesamtausbeute <sup>a</sup> Monomer
1	Gly-Val-Pro-Leu-Gly ( <b>84</b> )	7.2 % <sup>b</sup>
2	Ala-Phe-Leu-Pro-Ala ( <b>80</b> )	19 %
3	Pro-Phe-Asn-Ser(Bzl)-Leu-Ala-Ile ( <b>81</b> )	<1%
4	Ala-Ileu-Pro-Phe-Asn-Ser(Bzl)-Leu ( <b>81</b> )	7 %

<sup>a</sup> Gesamtausbeute bezogen auf die Ausgangsbeladung des Harzes

<sup>b</sup> 5.3 % dimeres Produkt isoliert

Es konnte somit gezeigt werden, dass der Einsatz des Hydrazidlinkers eine effiziente Methode für die Synthese von zyklischen Peptiden darstellt. Die zyklischen Peptide werden mit einem simultanem „Zyklisierungs-Abspaltungsmechanismus“ in hohen Reinheiten erhalten. Der gezeigte „safety-catch“-Ansatz besitzt den Vorteil, dass er durch milde oxidative Bedingungen initiiert wird. Er ist kompatibel mit den meisten Standardfestphasenpeptidsynthesemethoden und einer großen Bandbreite von organischen Reaktionen am polymeren Träger.

### 4.3. Indolumlagerung am polymeren Träger

#### 4.3.1 Einleitung

Die kombinatorische Synthese kleiner Moleküle am polymeren Träger ist ein wichtiges Werkzeug in der Wirkstoffentwicklung. Eine kontinuierliche Weiterentwicklung neuer Synthesemethoden in der organischen Festphasensynthese ist dabei für den Erfolg dieses Ansatzes von essentieller Bedeutung. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang Synthesesequenzen, die die Bildung des gewünschten Produktes unter gleichzeitiger Abspaltung vom polymeren Träger erlauben. Die Abspaltung möglicher Nebenprodukte vom Harz wird damit vermieden, und das Produkt wird in hohen Reinheiten erhalten. Im Rahmen dieser Arbeit wird die Entwicklung einer solchen „traceless“-Linkerstrategie, die die Synthese wirkstofforientierter Bibliotheken ermöglichen, als Ansatz verfolgt. Insbesondere werden Bibliotheken ins Auge gefasst, die einen Indolkern als zentralen Baustein enthalten, da eine Vielzahl von biologisch relevanten Naturstoffen oder auch synthetischen Wirkstoffen, die als mögliches Grundgerüst für eine kombinatorische Synthese in Frage kommen, die privilegierte Indolstruktur besitzen.

#### 4.3.2 Mechanismus der Indolumlagerung am Harz

Es sollte eine Synthese von Indolderivaten ausgehend von polymergebundenen Phenylhydraziden untersucht werden. Phenylhydrazide wurden bereits intensiv in der Festphasensynthesen eingesetzt (siehe Abb. 22).<sup>[94]</sup>

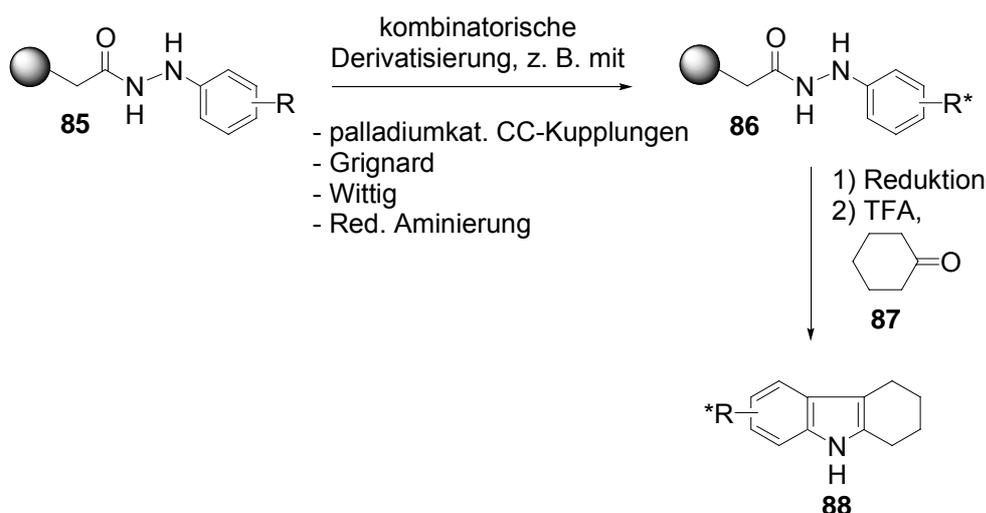


Abb. 22: Konzept der Indolumlagerung am Harz

Die polymergebundenen Hydrazide **85** können in einer kombinatorischen Synthese modifiziert werden. Für diese Modifikationen stehen eine Reihe von etablierten Reaktionen mit einem hohen synthetischen Potential zur Verfügung. Es können Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen durch diverse palladiumvermittelte Reaktionen oder auch durch Grignard- und Wittig-Reaktionen geknüpft werden. Der Hydrazidlinker ist ebenfalls stabil gegenüber sehr milden reduktiven Bedingungen, wie sie bei einer reduktiven Aminierung erforderlich sind.

Ausgehend von den festphasengebundenen Phenylhydraziden **85** sollte eine Indolsynthese am Harz entwickelt werden (Abb. 22). Die Abspaltung der Indolprodukte erfolgt bei diesem Ansatz durch Reduktion des Hydrazids **86** zum polymergebundenem Hydrazin. Das Hydrazin wird anschließend unter stark sauren Bedingungen mit einem Keton behandelt, und eine Indolumlagerung am Harz führt unter gleichzeitiger Abspaltung des Produktes vom polymeren Träger zum gewünschten Indol **88**.

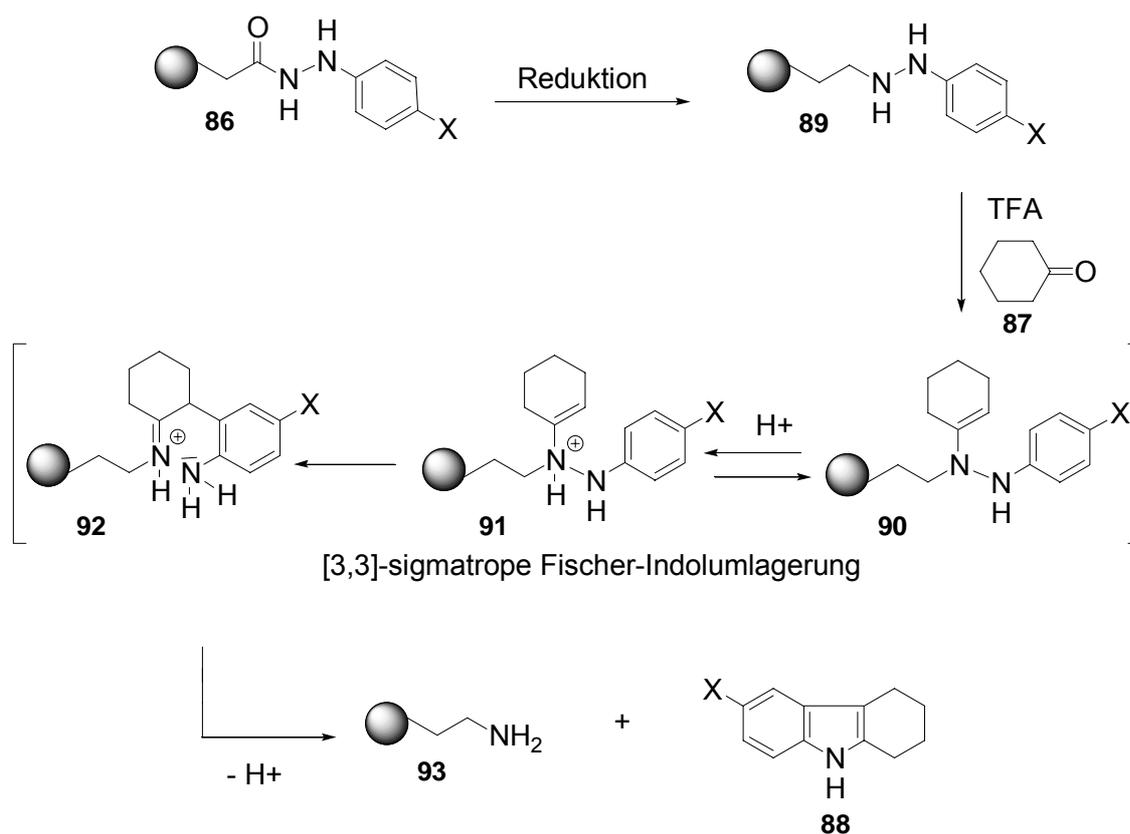


Abb. 23: Mechanismus der Fischer-Indolumlagerung am Harz

Der genaue Mechanismus der Indolsynthese nach Fischer ist in Abb. 23 dargestellt. Das polymergebundene Phenylhydrazin **89** bildet mit dem in Lösung vorliegendem Keton **87** ein festphasengebundenenes Arylhydrazon, welches durch Tautomerisierung

zum Aryl-alkenylhydrazin **90** umlagert. Die Einstellung des Gleichgewichts zwischen dem Phenylhydrazon und seiner tautomeren Form wird durch Protonen- oder Lewis-Säuren beschleunigt. Das *N*-protonierte En-hydrazin **91** zeigt eine große Tendenz zur [3,3]-sigmatropen Umlagerung unter Bildung des entsprechenden Dienonimins. Dieser Prozeß erfolgt deshalb so rasch, weil die positive Ladung im sechsgliedrigen Übergangszustand über mehrere Atome delokalisiert ist. Nach der Rückbildung des aromatischen Systems bildet sich das Imin **92**, dessen elektrophiles C-Atom unter Ringschluß mit der phenylständigen Aminogruppe reagiert. Durch die anschließende Deprotonierung und Abspaltung vom Harz **93** entsteht das aromatische System des Indols **88**.

### 4.3.3 Entwicklung eines neuen Carbonsäure-funktionalisierten Harzes

Um eine Indolsynthese durch Reduktion eines Hydrazidlinkers am Harz zu ermöglichen, musste zuerst ein Träger entwickelt werden, der stabil gegenüber starken reduktiven und sauren Bedingungen ist. Diesen Anforderungen sollte eine Anknüpfung des Spacers über eine Etherbrücke zum Harz genügen. Der Spacer selbst muss eine aliphatische Carbonsäure tragen um eine Anknüpfung verschiedener Hydrazine zu ermöglichen. Vorversuche belegten, dass Hydrazide, die über eine Benzoesäurefunktion an das Harz gekuppelt wurden, aufgrund ihrer konjugierten aromatischen Struktur unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht zum polymergebundenem Hydrazin reduziert werden konnten.

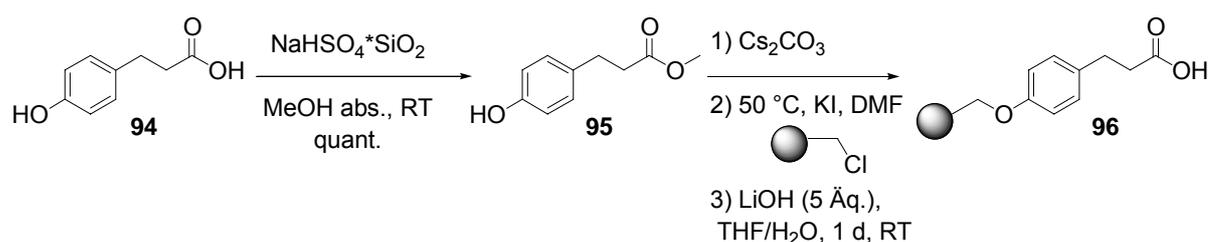


Abb. 24: Synthese des Carbonsäure-funktionalisierten Spacers **96**.

Unter diesen Voraussetzungen sind aliphatische Carbonsäuren ein geeignetes Linkersystem für diese Synthesestrategie, da sie unter festphasengeeigneten Reaktionsbedingungen zum Hydrazin reduziert werden können. Die generierten und über eine Alkylkette festphasengebundenen Hydrazine ermöglichen eine Fischer-Indolumlagerung mit simultaner Ablösung des Indols vom Träger.

Bei der Synthese des Linkers wurde die 4-(3-Hydroxyphenyl-)propionsäure **94** mit dem schon in Kap. 2.2 beschriebenen kieselgelmodifizierten sauren Katalysator zum Methylester **95** umgesetzt. Durch diese Veresterung wurde gewährleistet, dass die anschließende Deprotonierung der Hydroxyfunktion mit Cäsiumcarbonat selektiv zum gewünschten Cäsiumsalz führt. Das sorgfältig getrocknete Salz wurde in einer Williamson-Ethersynthese an Polystyrol-Merrifieldharz gekuppelt. Nach Verseifung des Methylesters gelangte man so zu dem gewünschten Carbonsäurefunktionalisierten Linker **96**.

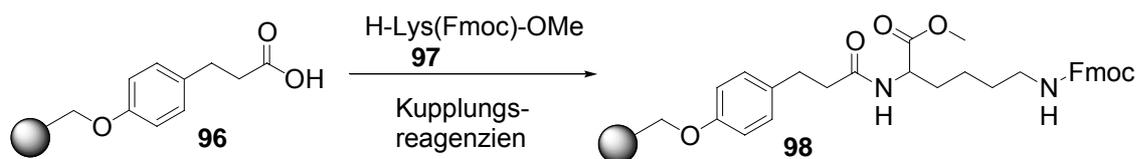


Abb. 25: Beladungsbestimmung des säurefunktionalisierten Harzes **96**.

Die Beladung des Harzes wurde durch Anknüpfung von einem Lysinmethylester **97**, dessen Seitenkette Fmoc-geschützt ist, an das säurefunktionalisierte Harz bestimmt (Abb. 25). Die freie Aminofunktion des Lysins wurde durch verschiedene Reaktionsbedingungen als Hydrazid an das Polystyrolharz (1% DVB Quervernetzung, 100-200 mesh, 1.10 mmol/g) gekuppelt.

Tab. 2: Optimierung der Hydrazidkupplung am polymeren Träger.

	Reaktionsbedingungen	Beladung [mmol/g]	Ausbeute
CIP/HOAt <sup>[119]</sup>	CIP (3.3 Äq.), HOAt (1.5 Äq.), NMM (9 Äq.), H-Lys(Fmoc)-OMe (3 Äq.), DCM, 2 h, RT	0.15	14%
TFFH <sup>[120]</sup>	TFFH (4 Äq.), H-Lys(Fmoc)-OMe (3 Äq.) DIPEA (4 Äq.), DMF, 2 h, RT	0.60	55%
DIC/HOBt	DIC/HOBt (3 Äq.), H-Lys(Fmoc)-OMe (3 Äq.), NEt <sub>3</sub> (1.5 Äq.), DCM, 1 d, RT	0.778	71%

Dabei hat sich die Verwendung einer *N,N*-Diisopropylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol (DIC/HOBt) vermittelten Kupplung als beste Methode herausgestellt (Tab. 2). Nach der Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe in Piperidin konnte das freigesetzte Piperidinodibenzofulven UV-spektrometrisch bestimmt werden.<sup>[121]</sup> Es wurde eine Ausbeute von 62% erzielt. Die Umsetzung mit den literaturbekannten

Hexafluorophosphatsalzen CIP (2-Chlor-1,3-dimethyl-imidazolium-hexafluorophosphat)<sup>[119]</sup> und TFFH (Fluor-dipyrrolidinocarbenium-hexafluorophosphat)<sup>[120]</sup> lieferte schlechtere Ergebnisse.

#### 4.3.4 Indolsynthese durch Fischer-Indolumlagerung am Harz

Für die Untersuchung der Fischer-Indolumlagerung ausgehend von einem festphasengebundenen Hydrazin unter gleichzeitiger Abspaltung vom polymeren Träger (Abb. 26) wurden die optimierten Peptid-Kupplungsbedingungen angewendet. Die verschiedenen Hydrazine (**A-G**, siehe Abb. 27) wurden carbodiimidvermittelt an das Säureharz angeknüpft. Die Hydrazide wurden anschließend unter stark reduktiven Bedingungen mit 5-10 Äq. eines Boran-THF-Komplexes bei 60°C über Nacht zum Hydrazin reduziert (Abb. 26).

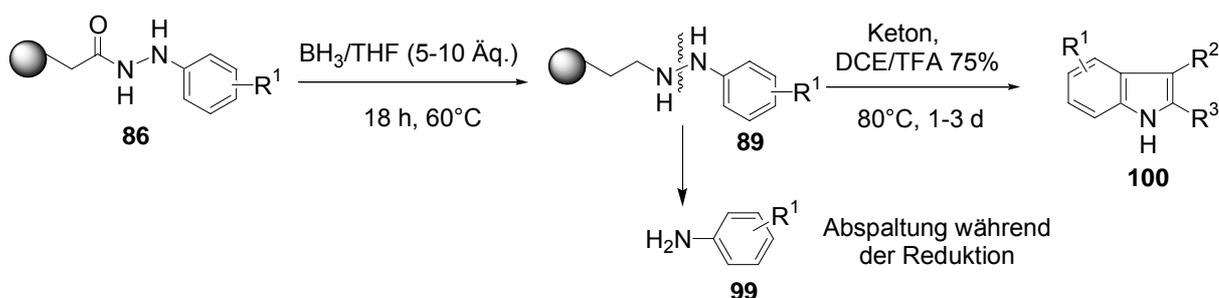
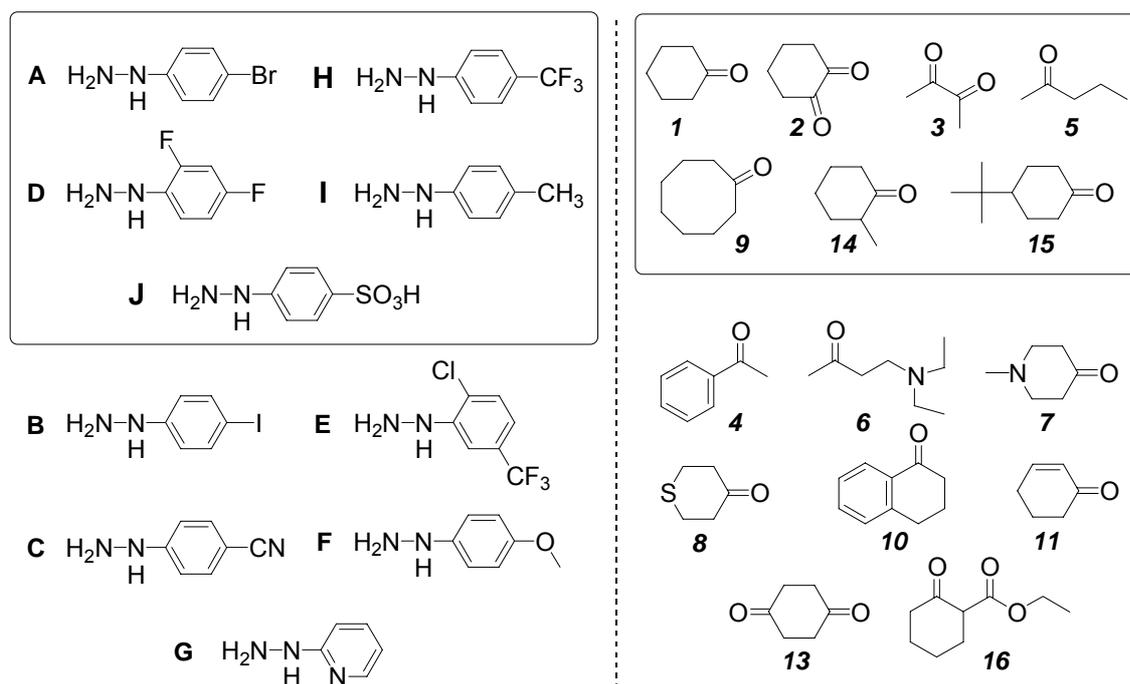


Abb. 26: Indolsynthese mit dem Hydrazidlinker.

Nach der Reduktion wurde die Reaktionslösung mit Methanol gequench und das Harz sorgfältig gewaschen. Durch GC-MS-Analyse der isolierten Waschlösung konnte nachgewiesen werden, dass während der Reduktion teilweise eine Spaltung des gebildeten Hydrazins auftritt und das entsprechende Anilinderivat **99** in Lösung freigesetzt wird. Trotz intensiver Optimierungsversuche mit der Variation von Äquivalenten an Reduktionsmittel, Temperatur und Reaktionszeit konnte diese Nebenreaktion von **89** nicht vollständig unterdrückt werden. In einigen Fällen wurden bis zu 45% der theoretischen Hydrazinbeladung als Anilin **99** in der Waschlösung isoliert. Das reduzierte Harz wurde im weiteren Verlauf in Dichlorethan /Trifluoressigsäure (1:3) suspendiert und nach Zugabe eines Ketons (**1-16**, siehe Abb. 27) ein bis drei Tage bei 80°C geschüttelt. Die Reaktionszeiten variierten dabei in Abhängigkeit von den verwendeten Bausteinen. Die Reaktionen wurden mit Hilfe von zeitversetzten GC-MS-Messungen verfolgt, um die Produktabspaltung zu beobachten. In Abb. 27 sind alle getesteten Hydrazinbausteine (**A-G**) und

Ketonbausteine (**1-16**) dargestellt. Die Bausteine, die erfolgreich in der Indolumlagerung umgesetzt werden konnten, sind in der Abbildung eingerahmt.

Mit den polymergebundenen Hydrazinen **A**, **D**, **H**, **I** und **J** konnte durch Umsetzung mit diversen Ketonen das jeweilige Indol erfolgreich synthetisiert werden. Bei den para-Iod- und para-Methoxyderivaten **B** und **F** konnten selbst bei kurzer Umlagerungsreaktion nur Zersetzungsprodukte isoliert werden. Bei Verwendung der Hydrazine **C**, **E** und **G** konnten keine Abspaltungsprodukte beobachtet werden. Eine Indolumlagerung der polymergebundenen Hydrazine hat somit nicht stattgefunden.



**Abb. 27:** Eingesetzte Hydrazine und Ketone für die Fischer-Indolumlagerung am Harz.

Vermutlich konnte das gebildete polymergebundene Hydrazone bei diesen Hydrazinbausteinen **C**, **E** und **G** nicht durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung vom Harz abgespalten werden. Bei der Auswahl der Ketone musste beachtet werden, dass in  $\alpha$ -Position zur Carbonylfunktion eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe, oder wie bei beim Diacyl **3** eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe vorhanden ist. Sie ist essentiell für den Umlagerungsmechanismus. Die Ketonbausteine **1**, **2**, **3**, **5**, **9**, **14** und **15** konnten erfolgreich unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen zum entsprechenden Indol umgesetzt werden. Die Ketone **4**, **10** und **11** waren aufgrund ihrer konjugierten Form nicht in der Lage das gewünschte Indol durch [3,3]-sigmatrope Umlagerung von der festen Phase abzuspalten. Die verbleibenden Ketone waren unter den gegebenen stark sauren Bedingungen und langen Reaktionszeiten nicht stabil. In diesen Fällen konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

Die Indolprodukte konnten mit einer Reinheit von bis zu 80% von der festen Phase abgespalten werden. Die Ausbeuten der isolierten und chromatographisch aufgereinigten Indole variierten in einem Bereich von 6-41%. Eine höhere Ausbeute war aufgrund der oben beschriebenen teilweisen Zersetzung des polymergebundenen Hydrazins bis zu 45% während der Reduktion durch Anilinabspaltung nicht zu erwarten.

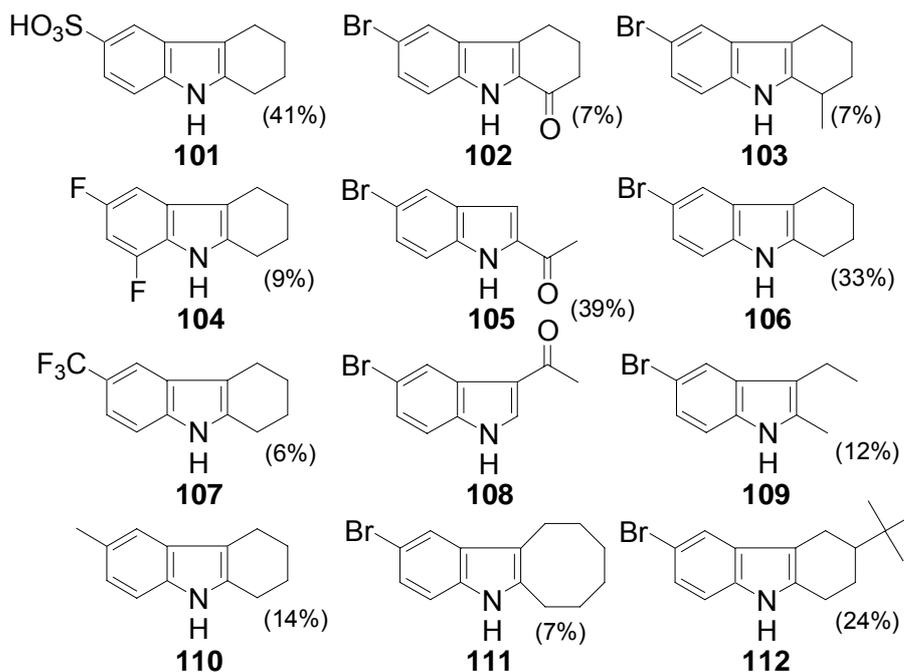


Abb. 28: Produkte und Ausbeuten der Indolumlagerung am Harz.

Die damit verbundenen effektiven Ausbeuten von bis zu 80% für die eigentliche Umlagerung sind vergleichbar mit literaturbekannten Indolsynthesen in Lösung.<sup>[122]</sup> Die in Abb. 28 dargestellten Indolprodukte zeigen, daß unterschiedlich substituierte Hydrazine erfolgreich eingesetzt werden können. Auch disubstituierte Bausteine, wie das 2,4-Difluorphenylhydrazin **104**, sind für diese Umsetzung geeignet. Die Variationsbreite der erfolgreich eingesetzten Keton reicht von den aliphatischen Monocarbonylverbindungen hin bis zu cyclischen 1.2 Dicarbonylverbindungen. Hervorzuheben ist, das sowohl die Hydrazin-, als auch die Ketobausteine funktionale Gruppen, z. B. Bromid- oder Ketogruppen tragen, die eine weitere strukturelle Modifikation der Indole erlauben. Bei der Indolverbindung **105** konnte ein säurekatalysierter 1-2 Acylshift der Ketogruppe am Indol beobachtet werden.<sup>[123]</sup> Diese nachfolgende Umlagerung generierte das Indol **108**.

Damit gelang die Entwicklung der ersten spurlosen Indolsynthese am polymeren Träger, die als Schlüsselschritt die Fischer Indolumlagerung beinhaltet. Die Synthese ist sehr praktikabel, und sie toleriert viele funktionelle Gruppen der eingesetzten Bausteine. Der Zugang zu den gewünschten Indolen wird in präparativ brauchbaren Ausbeuten und in hohen Reinheiten ermöglicht.

### 4.3.5 Untersuchung des Reaktionsmechanismus mit HR-MAS-NMR (High-Resolution-Magic-Angle-Spinning-NMR)

Theoretisch sind zwei Mechanismen für die in Kap. 4.3.2 beschriebene Synthese zur Darstellung der oben beschriebenen Indole **88** denkbar. Wie in Abb. 29 beschrieben, kann einerseits das polymergebundene Hydrazid **86** zum Hydrazin **89** reduziert werden und die Indolumlagerung am Harz erfolgen. Allerdings wäre es auch möglich, dass die Reduktion des Hydrazides auf der Stufe des Hydrazons **113** stoppt und das noch polymergebundene Hydrazon **113** bei der anschließenden Behandlung mit TFA und Spuren von Wasser vom Polymer abgelöst wird. Anschließend kann das freigesetzte Hydrazin mit dem sich in Lösung befindlichen Keton **87** zum Hydrazon **114** kondensieren und eine Indolumlagerung in Lösung stattfinden. Da die Produkte der beiden Mechanismen identisch sind, kann somit eine Aufklärung nur durch eine Analyse der polymergebundenen Reduktionsprodukte **113** erfolgen.

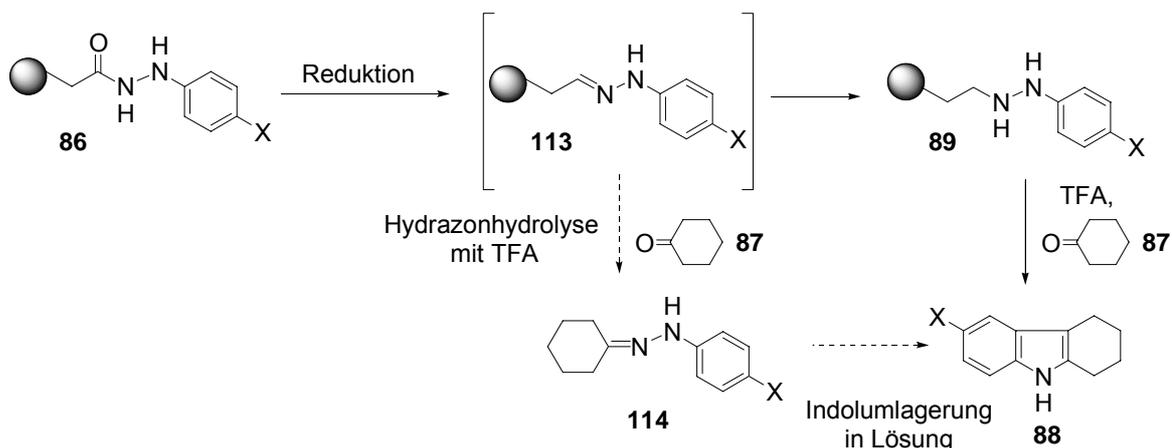


Abb. 29: Mögliche Syntheserouten für die Indolsynthese.

Der Nachweis des Mechanismus der Indolumlagerung am Harz konnte mit Hilfe der hochaufgelösten „Magic-Angle-Spinning“-NMR-Spektroskopie (HR-MAS-NMR) erbracht werden.<sup>124</sup> Mit dieser etablierten spektroskopischen Festkörper-Analysemethode kann insbesondere mit Hilfe von zweidimensionalen Puls-experimenten wie dem HMQC eine heteronukleare Korrelation durchgeführt werden. Durch die Kombination eines HR-MAS-HMQC-Experimentes und einem <sup>1</sup>H-MAS-NMR können leicht <sup>13</sup>C-Signale zugeordnet werden. Um die Verlässlichkeit dieser Analysenmethode zu untersuchen, wurde zunächst der festphasengebundene Methylester **115** untersucht (Abb. 30).

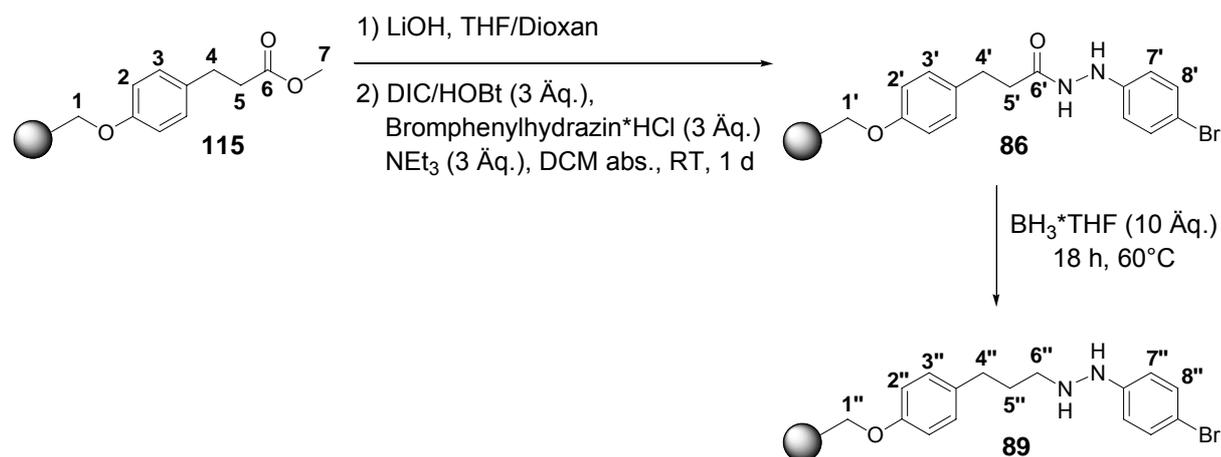
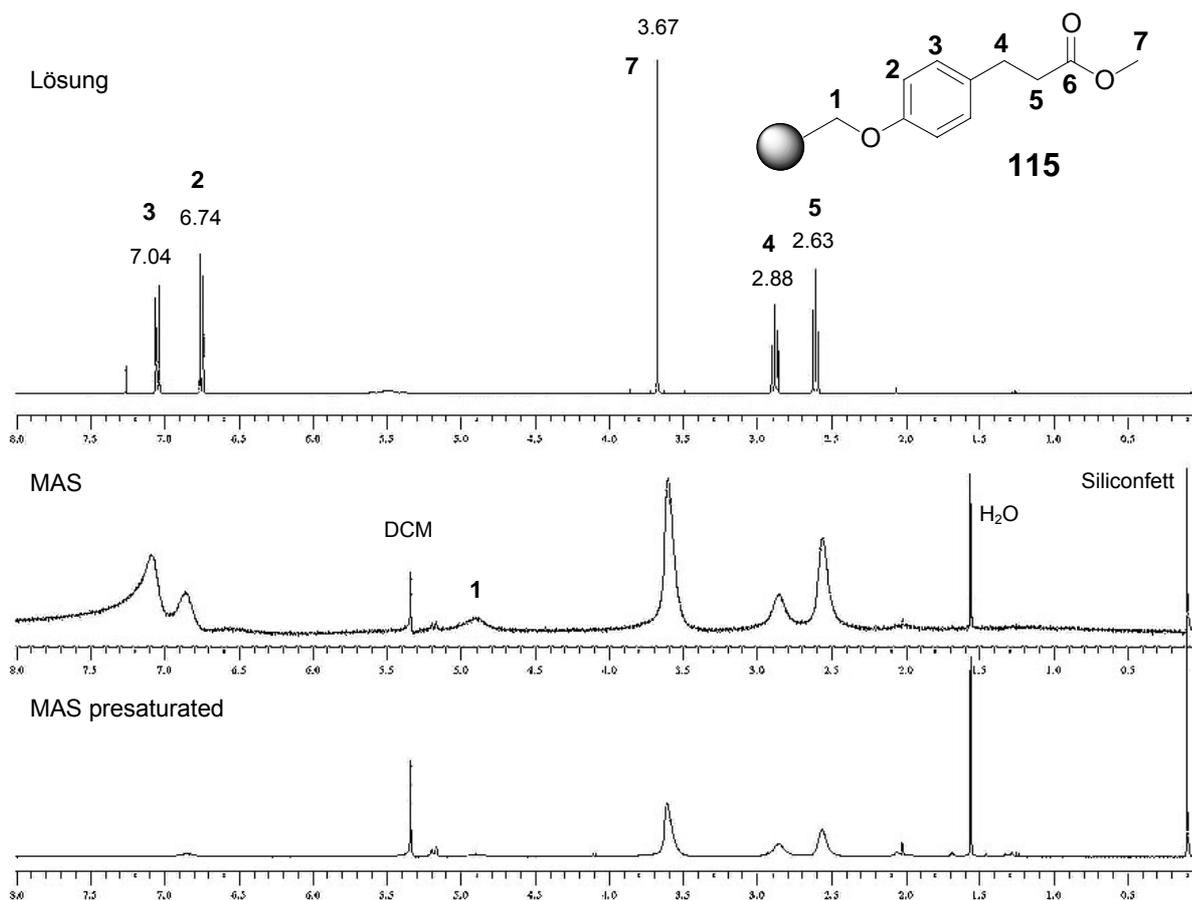


Abb. 30: Reaktionsschema für die via HR-MAS-NMR charakterisierten Harze.

Der Ester hat gegenüber der polymergebundenen freien Säure **96** (Abb. 25) den Vorteil, dass er in deuteriertem Dichlormethan, welches als Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie benutzt wurde, eine deutlich höhere Löslichkeit aufweist.

Abb. 31: Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des gelösten Methylesters **95** mit dem polymergebundenen **115**.

Durch einen Vergleich der MAS-NMR-Messungen des polymergebundenen 4-Hydroxyphenylpropionsäuremethylesters **115** (Abb. 31) mit einer Standard  $^1\text{H}$ -NMR-Messung des gelösten Methylesters **95** wird verdeutlicht, dass die chemischen Verschiebungen der beiden Messungen nahezu übereinstimmen. In Abb. 32 ist ein HMQC-Experiment (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation) dargestellt. Durch Projektion der  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -korrelierten Signale auf die y-Achse konnten die entsprechenden  $^{13}\text{C}$ -Signale ermittelt werden.

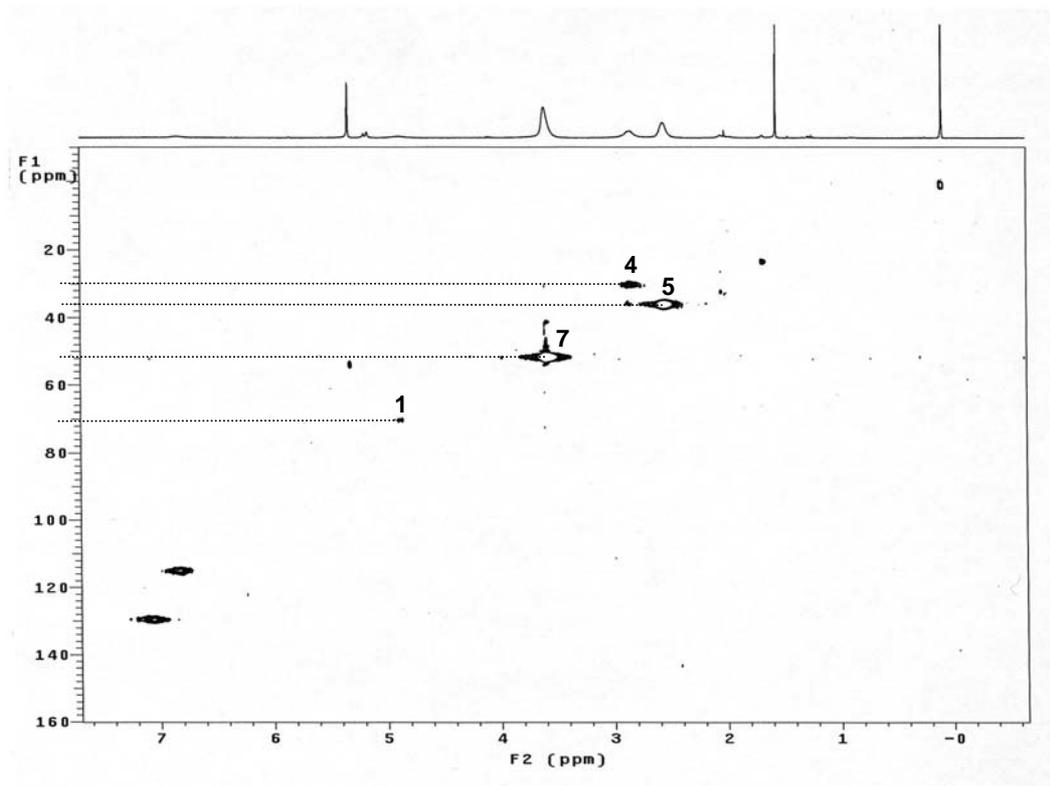


Abb. 32: HMQC-Experiment des polymergebundenen Methylesters **115** .

Tab. 3: Vergleich der gemessenen und berechneten chemischen Verschiebungen des Methylesters **115**.

<b>Ester 115</b>	$^1\text{H}$ [ppm] <i>gemessen</i>	$^1\text{H}$ [ppm] <i>berechnet</i>	$^{13}\text{C}$ [ppm] <i>gemessen</i>	$^{13}\text{C}$ [ppm] <i>berechnet</i>
<b>1</b>	4.9	5.2	71	78
<b>2 / 3</b>	6.8	6.7	115	114
	7.1	7.0	129	129
<b>4</b>	2.9	2.9	31	31
<b>5</b>	2.6	2.6	37	35
<b>7</b>	3.6	3.7	52	50

Die gemessenen chemischen Verschiebungen stimmten sehr gut mit denen, mit Hilfe der Inkrementenmethode von ChemDraw berechneten Werten (Tab. 3), überein. Damit wird sichergestellt, dass eine Zuordnung der durch HR-MAS-NMR-Messung gewonnenen Daten mit Hilfe von literaturbekannten Daten möglich ist. Wie in Abb. 30 dargestellt, wurde zunächst der Ester verseift und Bromphenylhydrazin über die freie Säure als Hydrazid an das Polymer angeknüpft.

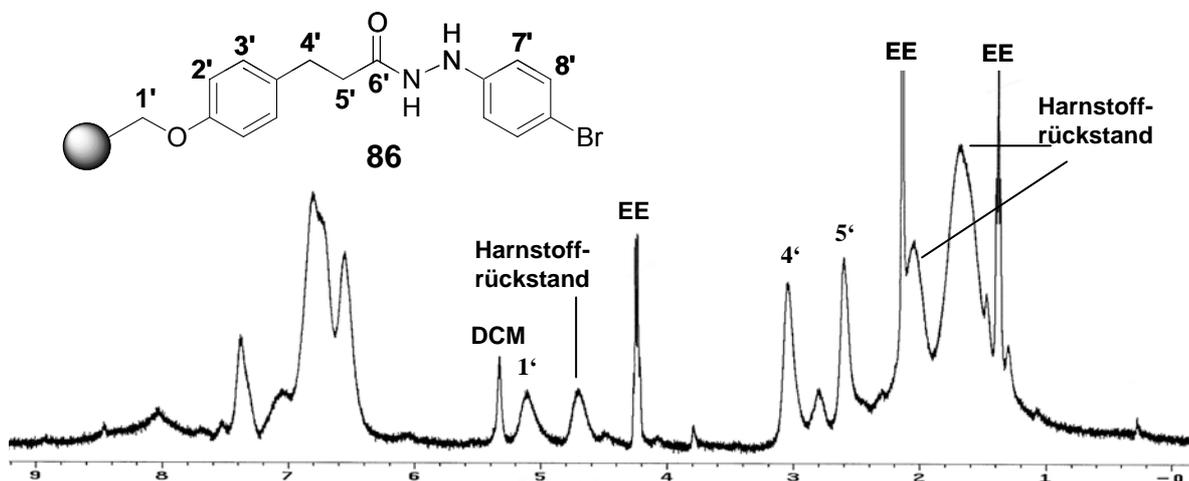


Abb. 33:  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektrum des Hydrazids **86**.

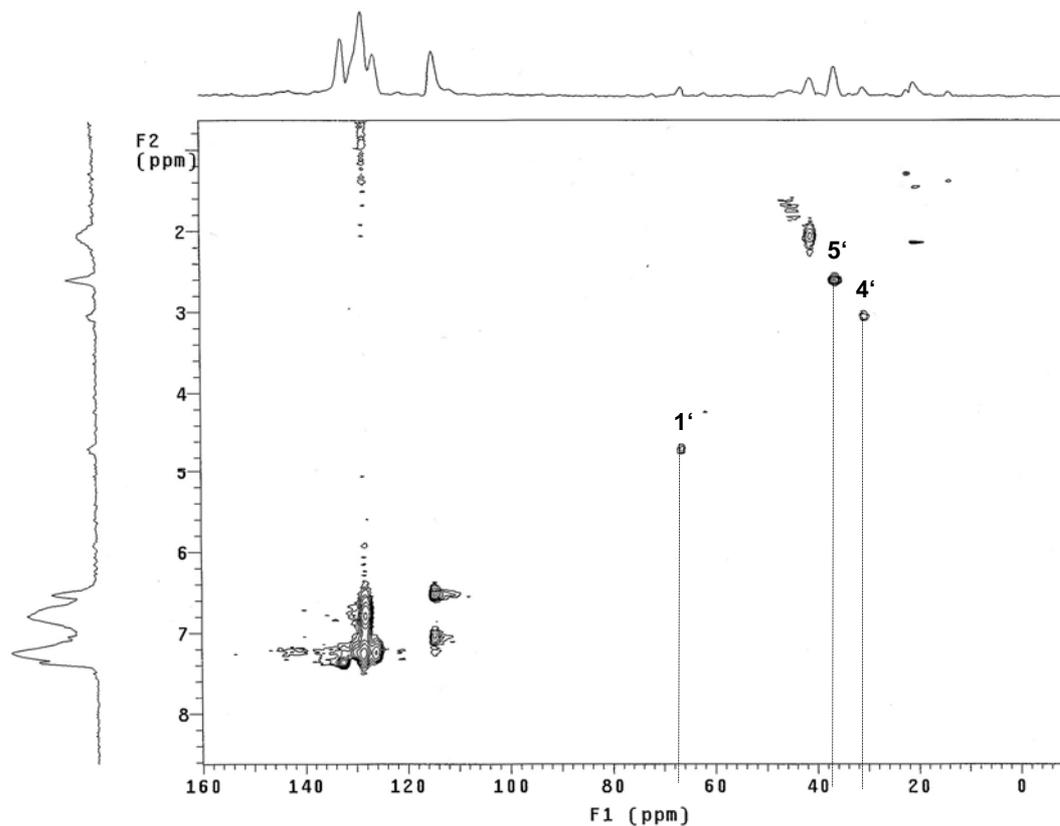


Abb. 34: HMQC-Korrelation des Hydrazids **86**.

Das Hydrazidharz **86** wurde ebenfalls mit MAS-NMR-Spektroskopie untersucht (Abb. 33). Trotz intensiven Waschens mit DMF, DMF/Wasser oder DCM/Methanol konnte die Verunreinigung durch Harnstoffrückstände detektiert werden, die sich während der carbodiimidvermittelten Kupplung im Harz eingeschlossen hatte und nicht vollständig entfernt werden konnten. Die Signale dieser Verunreinigungen überlagern aber nicht die charakteristischen Peaks der Linkergruppen, und in der HMQC-Korrelation wurde keine Beeinträchtigung der Messung beobachtet. In der Abb. 33 wird das  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektrum des polymergebundenen Hydrazids **86** dargestellt. Die charakteristischen Linker-Methylengruppen 4' bei 3.0 ppm und 5' bei 2.6 ppm sind deutlich zu erkennen, und aus dem HMQC-Experiment, dargestellt in Abb. 34, können eindeutig die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen durch Projektion auf die x-Achse bestimmt werden. Diese Werte (Tab. 4) dienen im weiteren Verlauf der NMR-Messung als Referenz, um die Umsetzung während der Reduktion beobachten und quantifizieren zu können.

Tab. 4: Vergleich der gemessenen und berechneten chemischen Verschiebungen des Hydrazids **86**.

Hydrazid <b>86</b>	$^1\text{H}$ [ppm] <i>gemessen</i>	$^1\text{H}$ [ppm] <i>berechnet</i>	$^{13}\text{C}$ [ppm] <i>gemessen</i>	$^{13}\text{C}$ [ppm] <i>berechnet</i>
<b>1'</b>	5.1	5.2	67	78
<b>4'</b>	3.0	2.8	31	32
<b>5'</b>	2.6	2.5	37	38

Die Reduktion des polymergebundenen Hydrazids **86** wurde mit 10 Äq. einer 1-molaren  $\text{BH}_3$ -Lösung (in THF) durchgeführt (Abb. 30). Das  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektrum des reduzierten Harzes **89** ist in Abb. 35 dargestellt. Durch einen Vergleich mit dem Edukt  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektrum, Abb. 33 wird deutlich, dass nach der Umsetzung ein neues Signal bei 2.9 ppm für die generierte Methylengruppe 6'' gemessen wurde. Ebenfalls zeigen die Verschiebungen der Signale für die zwei Methylengruppen 5'' bei 1.9 ppm und 4'' bei 2.8 ppm deutlich, dass die Reduktion des Hydrazids stattgefunden hat. Die mit Hilfe der MAS-NMR-Messung gewonnenen Daten für das reduzierte Produkt **89** stimmen mit den theoretisch berechneten Werten überein (vgl. Tab. 5). Im Spektrum der Abb. 35 sieht man noch kleine Signale des nichtreduzierten Eduktes, daraus kann geschlossen werden, dass das Hydrazid nicht quantitativ umgesetzt wurde. Eine Aussage, welches Reduktionsprodukt sich gebildet hat, kann das  $^1\text{H}$ -MAS-NMR alleine nicht liefern. Jedoch kann mit Hilfe der

$^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -Korrelation, dargestellt in Abb. 36 eindeutig nachgewiesen werden, dass es sich bei dem Reduktionsprodukt um das polymergebundene Hydrazin **89** handelt.

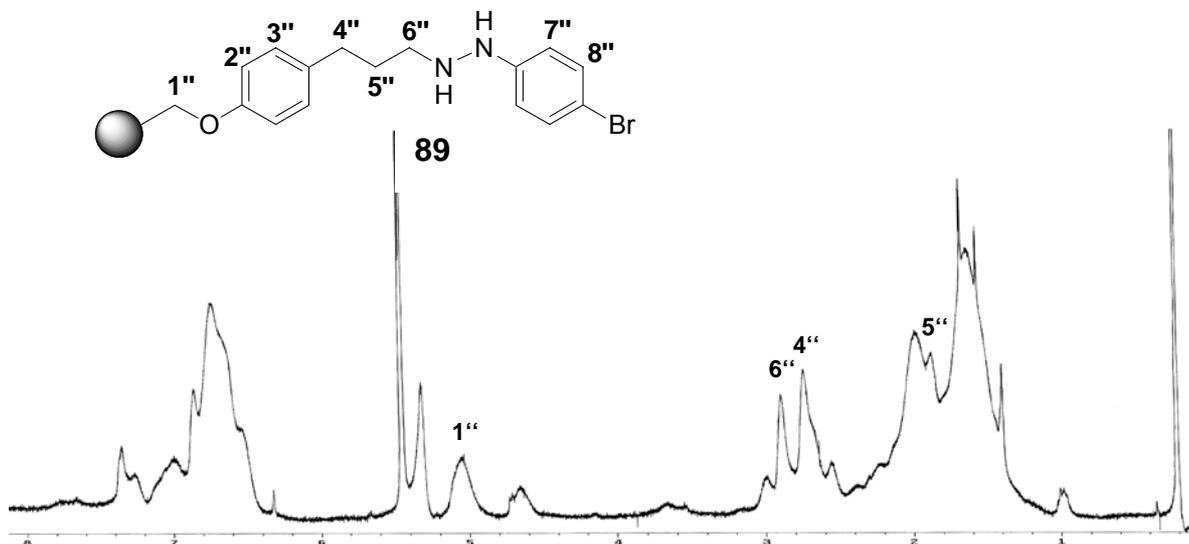


Abb. 35:  $^1\text{H}$ -MAS-NMR Hydrazin **89**.

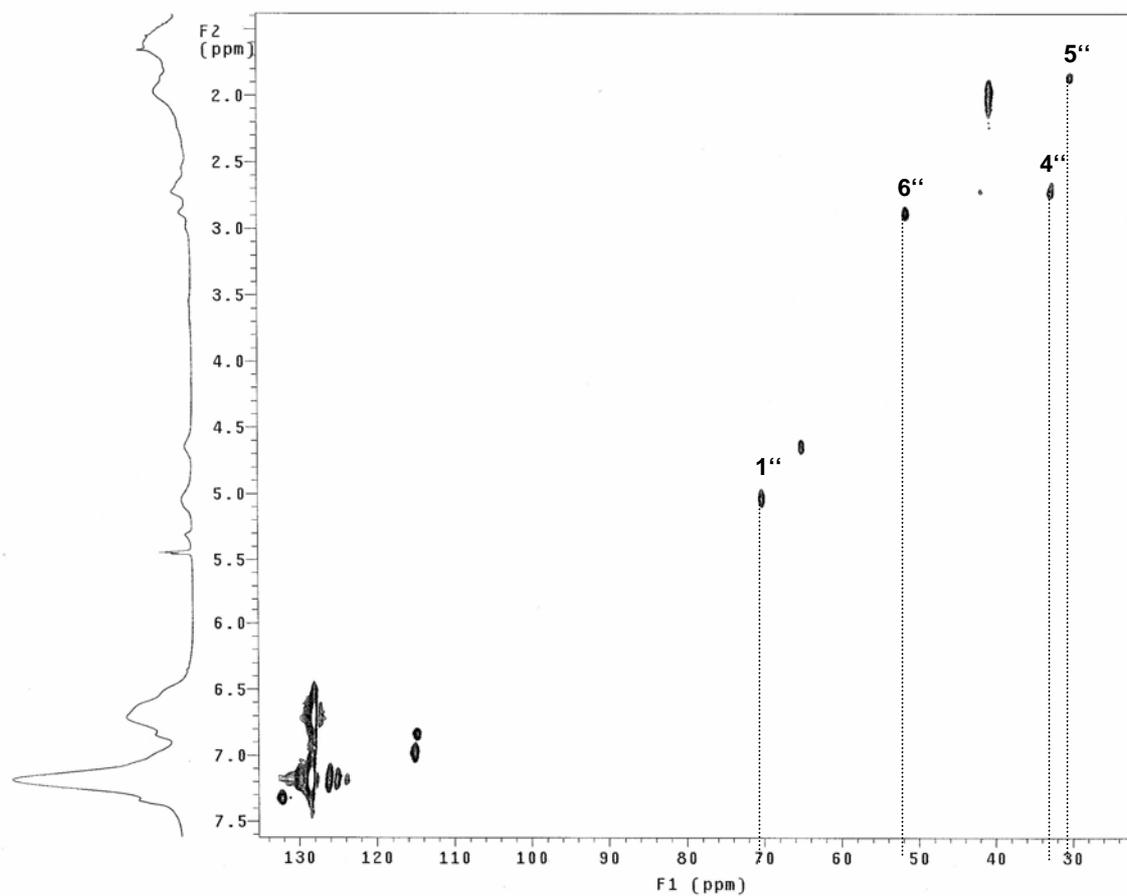


Abb. 36: HMQC-Korrelation des Hydrazins **89**

Aus den gemessenen Werten, aufgelistet in der Tab. 5, kann man durch Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -Werte eindeutig bestimmen, dass das polymergebundene Hydrazin als Reduktionsprodukt vorliegt. Am deutlichsten wird dies durch die chemische Verschiebung der Methylengruppe 6'' demonstriert. Das gemessene  $^{13}\text{C}$ -Signal liegt bei 51 ppm und stimmt damit exakt mit dem theoretisch berechneten Hydrazidwert überein. Das für den Kohlenstoff 6'' entsprechende Hydrazon-Signal läge bei 155 ppm und ist in dem gemessenen Spektrum, dargestellt in Abb. 36, nicht nachzuweisen. Somit bestätigen die vorliegenden Messungen, dass der Reaktionsmechanismus der in Kapitel 4.3.2 aufgezeigte Mechanismus für die Fischer-Indolumlagerung am Harz plausibel ist.

Tab. 5: Vergleich der gemessenen mit den für die beiden möglichen Reduktionsprodukten berechneten chemischen Verschiebungen.

	$^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ [ppm] <i>gemessen</i>	Hydrazon 89 $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ [ppm] <i>berechnet</i>	Hydrazon 113 $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ [ppm] <i>berechnet</i>
4''	2.8 / 33	2.6 / 33	2.6 / 32
5''	1.9 / 32	1.9 / 32	1.7 / 22
6''	2.9 / 51	2.7 / 51	7.5 / 155

Für diese Untersuchungen wurden ein hochbeladenes Polystyrol-Harz (4.38 mmol/g Beladung, 1% DVB Quervernetzung, 200-400 mesh Korngrösse) und das ParaMax Polystyrol-Harz (1.10 mmol/g Beladung, 1% DVB Quervernetzung, 100-200 mesh Korngrösse) untersucht. Das ParaMax-Harz zeichnet sich durch sein gutes Quellverhalten aus, mögliche Verunreinigungen können leichter aus den Poren durch Waschen entfernt werden.

Der Vorteil des hochbeladenen Harzes liegt darin, dass pro Milligramm Polymer mehr Substanz gebunden ist und daraus folgt eine hohe Signalintensität des gebundenen Moleküls gegenüber dem Polymer (Abb. 31). Die hohe Beladung des Harzes mit dem esterfunktionalisierten Linker führt z. B. zu intensiven Peaks der Methylengruppen. Das Signal des polymeren Rückgrates ist im Vergleich dazu von deutlich geringerer Intensität als bei niedriger beladenen Harzen. Aus der Abb. 31 wird jedoch auch deutlich, mit welchen Nachteilen bei der Verwendung dieses hochbeladenen

Harz gerechnet werden muss. Trotz sorgfältiger Reinigung und Trocknung des modifizierten Polymers im Hochvakuum zeigt das MAS-NMR des hochbeladenen Harzes deutliche Lösungsmittel- und Wassersignale. Dieser Träger konnte für eine weitere Synthese mit einer carbodiimidvermittelten Kupplung nicht verwendet werden, da die Harnstoffrückstände nicht aus den engen Poren des Harzes entfernt werden konnten und die MAS-Messung massiv störten. Aus der Abb. 33 wird ersichtlich, dass selbst bei dem Paramax-Harz diese Harnstoffrückstände noch detektiert werden können, allerdings überlagern diese nicht die entscheidenden Protonensignale des Linkers.

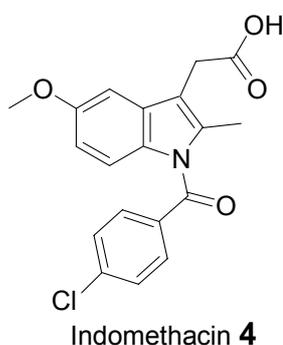
Für die Durchführung der MAS-Experimente wurde eine Optimierung der Waschschriffe zwischen den Syntheseschritten vorgenommen, um eine möglichst Lösungsmittel- und rückstandsfreie NMR-Analyse zu gewährleisten. Dies wurde durch intensives mehrmaliges Waschen mit polaren Lösungsmitteln wie DMF, einem Dichlormethan-Methanol-Gemisch (1:1) oder einem THF-Wasser-Gemisch (4:1) erreicht. Abschließend wurde das Harz wiederholt in absolutiertem DCM gequollen und ein bis zwei Tage im Hochvakuum getrocknet.

Mit Hilfe der MAS-NMR-Spektroskopie konnten wichtige Hinweise gesammelt werden, die einen Beitrag zur Aufklärung des Mechanismus der Indolumlagerung am polymeren Träger leisten. Diese Analysenmethode hat sich hier als sehr wertvoll für die Strukturaufklärung von polymergebundenen Molekülen erwiesen. Sie konnte sowohl zur Optimierung von Reaktionsbedingungen genutzt werden, als auch zur Aufklärung von Reaktionsmechanismen beitragen.

## 4.4 Festphasenunterstützte Indolsynthese

### 4.4.1 Einleitung

Indole sind häufig Bausteine in synthetischen Wirkstoffen und zeigen dort ein bemerkenswert breites Wirkungsspektrum, wie es zum Beispiel Indomethacin **4** demonstriert.<sup>[20]</sup> Indomethacin **4** gehört zur Gruppe der „non-steroidal antiinflammatory drugs“ (NSAIDs). Diese Wirkstoffe finden, wie bereits in Kap. 2.1.2 beschrieben, breite Anwendung in der medikamentösen Behandlung von Schmerz, Arthritis,<sup>[13]</sup> kardiovaskulären Erkrankungen<sup>[14,15]</sup> und neuerdings in der Prävention von Darmkrebs<sup>[16,17]</sup> und der alzheimerischen Krankheit.<sup>[18,19]</sup> Trotz ihrer potenziellen



gastrointestinalen und renalen Toxizität gehören sie zu den am häufigsten eingesetzten therapeutischen Verbindungsklassen. Daher stellt diese pharmakologisch sehr relevante Strukturklasse einen interessanten Startpunkt für die Synthese einer Substanzbibliothek dar. Die in Kap. 4.3 beschriebene Indolumlagerung an fester Phase war für die Synthese von *N*-acylierten Indolen nicht geeignet, da die Acylierung des Linkersystems mit den Abspaltungsbedingungen nicht kompatibel ist. Deshalb wurde eine neue, hocheffiziente dreistufige kombinatorische Synthese entworfen, die mit einer festphasenunterstützten „capture and release“ Technik die Darstellung einer Bibliothek von *N*-acylierten Indolen ermöglicht.

### 4.4.2 Konzept der festphasenunterstützten Indolsynthese

Im ersten Schritt (Abb. 37) sollen verschiedene Hydrazine **117** zunächst als Hydrazon **118** an ein Aldehydharz **116** angebunden werden. Diese Umsetzung zum polymergebundenem Hydrazon **118** dient im nachfolgenden Acylierungsschritt mit aromatischen Säurechloriden **119** als Schutzgruppe. Damit wird eine selektive Acylierung des phenylischen Stickstoffs **120** ermöglicht. Unter den sauren Bedingungen der Fischer-Indolumlagerung tritt eine durch Spuren von Wasser initiierte, säurekatalysierte Hydrolyse des acylierten Hydrazons ein. Das Hydrazin **121** wird durch diesen Vorgang vom Polymer abgespalten. Die anschließende erneute Gleichgewichtsreaktion mit dem sich in der Reaktionslösung befindlichen Keton **87** führt zum gelösten Hydrazon, welches unter den stark sauren Bedingungen in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung in hohen bis sehr hohen Ausbeuten zu dem Indol **122** reagiert. Durch die in Lösung erfolgte Indolumlagerung wird die mögliche

Rückreaktion des gelösten Hydrazins mit dem polymergebundenen Aldehyd **116** verhindert.

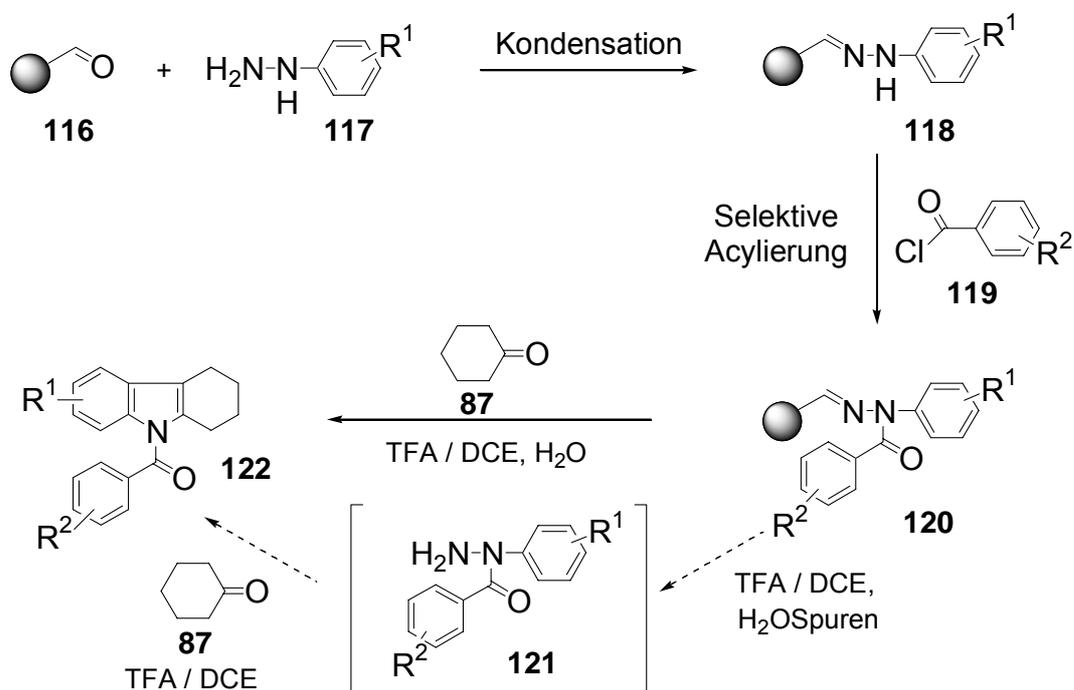


Abb. 37: Konzept der festphasenunterstützten Indolsynthese.

Der modulare Aufbau des Indols **122** ermöglicht bei systematischer Variation der in einer Vielzahl kommerziell erhältlichen Bausteine die Darstellung verschiedenster Indole. Durch die Verwendung des Aldehyd-Harzes **116** als temporäre Schutzgruppe und gleichzeitiger Anknüpfung des Hydrazins an den polymeren Träger wird nicht nur die selektive Acylierung gewährleistet, durch die gute Handhabung des polymergebundenen Hydrazons wird auch die in Lösung aufwendige Aufreinigung des acylierten Hydrazons erheblich beschleunigt und vereinfacht.

### 4.4.3 Optimierung der festphasenunterstützten Indolsynthese

Mit Hilfe der festphasenunterstützten Indolsynthese soll eine Indolbibliothek dargestellt werden. Zur Durchführung der Bibliotheksynthese müssen die Reaktionsbedingungen möglichst genau auf die Anforderungen der verwendeten Bausteine angepasst werden. Die Optimierungen der Hydrazonbildung wurde für das kommerziell erhältliche aldehydfunktionalisierte Polystyrolharz **116** und p-Bromphenylhydrazin **123** durchgeführt. Es wurden verschiedene Kupplungsbedingungen getestet.

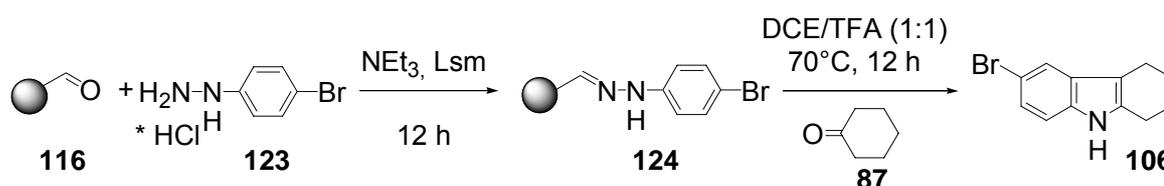


Abb. 38: Optimierung der Bildung des polymergebundenen Hydrazons **124**.

Die Reaktionsausbeute wurde indirekt bestimmt (Abb. 38), indem das gekuppelte Hydrazon **124** im anschließenden Reaktionsschritt durch Behandlung mit TFA und Spuren von Wasser vom Harz abgespalten und das abgespaltene Hydrazin in Lösung mit Cyclohexanon zum Indol **106** umgesetzt wird.

Tab. 6: Getestete Reaktionsbedingungen für die Hydrazonkondensation.

	Lsm	Hydrazin	NEt <sub>3</sub>	Temp.	Rohprod.	HPLC-Reinheit <sup>a</sup>
<b>1</b>	Toluol	3 Äq.	6 Äq.	Rt.	59%	65%
<b>2</b>	DCM	3 Äq.	6 Äq.	Rt.	47%	>90%
<b>3</b>	THF	3 Äq.	6 Äq.	Rt.	48%	85%
<b>4</b>	DCM	10 Äq.	10 Äq.	Rt.	47%	>90%
<b>5</b>	DCM	1.5 Äq.	1.5 Äq.	Rt.	34%	>90%
<b>6</b>	DCM	10 Äq.	10 Äq.	40°C	65%	>90%
<b>7</b>	DCE	5 Äq.	5 Äq.	60°C	63%	>95%

<sup>a</sup> Die HPLC-Reinheit wurde bei einer Wellenlänge von 215 nm bestimmt

Mittels HPLC-Analyse des Indolproduktes konnte die Reinheit der Hydrazonkupplung mit bestimmt werden. Wie aus Tab. 6 ersichtlich ist, konnte die beste Ausbeute für die Kupplung des p-Bromphenylhydrazins **123** in Dichlorethan mit 5 Äq. Hydrazin, 5 Äq.  $\text{NEt}_3$  und bei  $60^\circ\text{C}$  über Nacht erzielt werden (Eintrag 7). Diese Bedingungen wurden in der Bibliotheksynthese standardmäßig angewendet.

Der zweite Syntheseschritt, die Acylierung des Hydrazons, wurde in Lösung optimiert (Abb. 39). Dafür wurde das Hydrazon **125**, welches durch Reaktion von Benzaldehyd mit p-Bromphenylhydrazin entsteht, in Lösung unter verschiedenen Bedingungen acyliert. Bei der Optimierung wurden die Menge an verschiedenen Säurechloriden und die Temperaturen variiert. Das gebildete acylierte Hydrazon **127** wurde mit Hilfe von GC-MS und HPLC-MS quantifiziert.

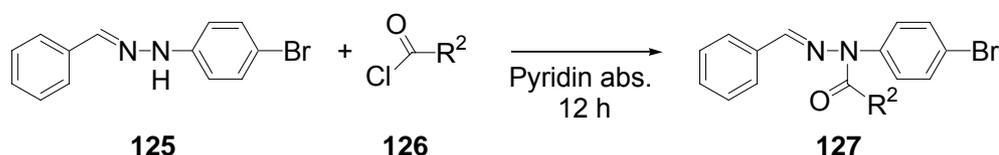
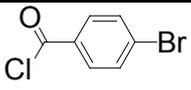
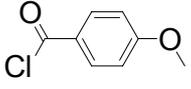
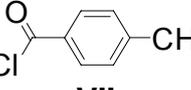
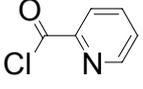


Abb. 39: Optimierung der Hydrazonacylierung.

Tab. 7: Auswahl der getesteten Säurechloride für die Optimierung der Acylierung.

	Hydrazin	Temp.	Umsatz (HPLC) <sup>a</sup>
 <b>III</b>	5 Äq.	$60^\circ\text{C}$	90%
 <b>IV</b>	8 Äq.	$< 60^\circ\text{C}$	$< 50\%$ , Zersetzung bei $100^\circ\text{C}$
 <b>VII</b>	5 Äq.	$60^\circ\text{C}$	75%
 <b>VIII</b>	8 Äq.	$100^\circ\text{C}$	60%

<sup>a</sup> Die HPLC-Reinheit wurde bei einer Wellenlänge von 215 nm bestimmt.

In Tab. 7 sind die vier verschiedenen Säurechloride dargestellt, die mit dem Hydrazon **125** umgesetzt wurden. Die besten Ausbeuten konnten mit den halogen-

substituierten Benzoylchloriden, wie dem p-Bromderivat **III**, erzielt werden. Unter Verwendung des elektronenreichen 4-Methoxybenzoylchlorids **IV** (Tab. 7) konnte trotz intensiver Optimierung nur ein Ausbeute von max. 50% erzielt werden, da sich das Produkt bei der für die Acylierung notwendigen Temperatur zersetzte. Generell zeigte sich, dass bei der Umsetzung mit 5 Äq. Säurechlorid in Pyridin bei 60°C-100°C über Nacht mindestens 60% Umsatz beobachtet werden konnte. Daher wurden diese Reaktionsbedingungen in der folgenden Bibliotheksynthese als Standardbedingungen eingesetzt.

Auch die Indolumlagerung wurde mit Hilfe von Testreaktionen in Lösung optimiert. Hierfür wurde das temporär geschützte, *N*-acylierte p-Methoxyphenylhydrazon **128** mit verschiedenen Ketonen (Abb. 41) in einer Fischer-Indolumlagerung umgesetzt. Bei dieser Optimierung wurden die Temperatur und das Trifluoressigsäure /Dichlorethan (1:1) Lösungsmittelgemisch konstant gehalten und die Ketone variiert. Alle in Abb. 40 aufgeführten Ketone wurden mit der Testverbindung **128** in Lösung umgesetzt. Den Verlauf der Reaktion und die gebildeten Indolprodukte **129** konnten mittels HPLC-MS oder GC-MS verfolgt werden. Dieses Testsystem modelliert die Vorgänge am polymeren Träger und erlaubt, durch seine Reaktionsführung in Lösung, die genaue Beobachtung der Reaktionsabläufe durch standardmässige analytische Methoden.

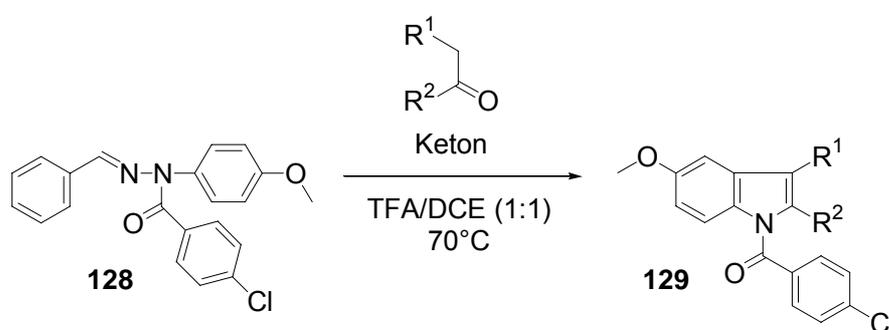


Abb. 40: Optimierung der Indolumlagerung in Lösung.

Bei Trifluoressigsäure/Dichlorethan (1:1) und 70°C konnte beobachtet werden, dass die vollständige Hydrolyse des Hydrazons **128** sehr schnell eintrat. Somit kann die spätere Ablösung vom polymeren Träger quantitativ vollzogen werden. In der Abb. 41 sind alle getesteten Carbonylverbindungen aufgeführt. Bei Verwendung der Ketone auf der linken Seite der Abbildung konnte die gewünschte Hydrazonbildung beobachtet werden und die nachfolgende Indolumlagerung zum gewünschten *N*-acylierten Indol **129** geschah in Lösung sehr rasch innerhalb von 45 Minuten bis 3 Stunden.

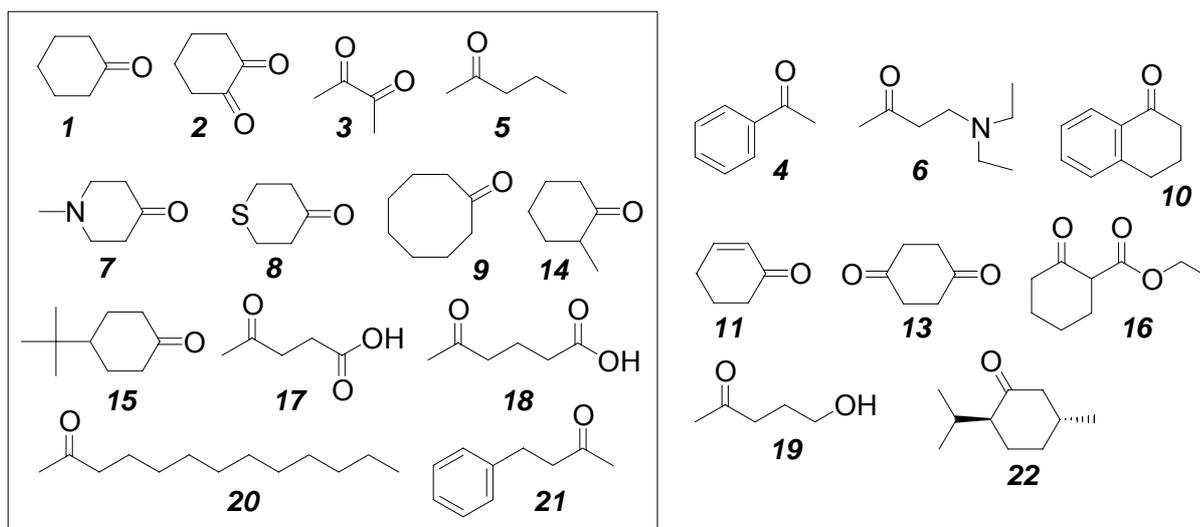
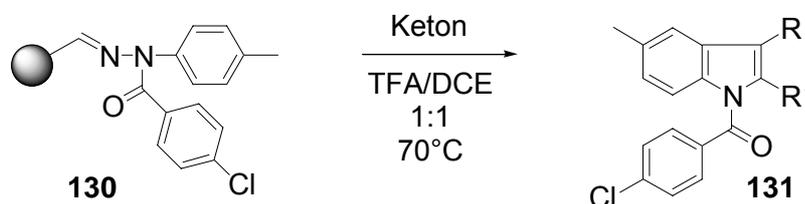


Abb. 41: Schematische Darstellung aller untersuchten Ketone.

Bei den Carbonylverbindungen auf der rechten Seite der Abb. 41 konnte nach der oben beschriebenen Reaktionsdurchführung kein Indolprodukt isoliert werden. Einige Ketone **10**, **11**, **13** und **16** zersetzten sich unter den stark sauren Bedingungen und bei der hohen Reaktionstemperatur. Beim Einsatz der Ketone **4** und **22** konnte lediglich eine Hydrazonebildung ohne anschließende Indolumlagerung beobachtet werden.

Eine Optimierung der Indolumlagerung wurde auch an der festen Phase durchgeführt (Abb. 42). Mit Hilfe des Testsystems **130** wurde für die verschiedenen Ketone, die in Abb. 41 auf der linken Seite aufgeführt sind, eine individuell optimierte Reaktionsdauer ermittelt. Ab dem in Tab. 8 angegebenen Zeitpunkt tritt eine Zersetzung des gebildeten Indols ein und die Ausbeute verringert sich.

Abb. 42: Optimierung der Indolumlagerung mit einem polymergebundenem Hydrazone **130**.

Tab. 8: Ermittlung der optimalen Reaktionsdauer für die Indolumlagerung.

	Produkt	Zeit	Ausbeute <sup>a</sup>
1	<b>I-I-1</b>	30 min	90%
2	<b>I-I-5</b>	15 min	40%
3	<b>I-I-7</b>	30 min	77%
4	<b>I-I-8</b>	15 min	48%
5	<b>I-I-17</b>	30 min	-
6	<b>I-I-18</b>	30 min	46%
7	<b>I-I-20</b>	30 min	65%
8	<b>I-I-21</b>	15 min	60%
9	<b>I-I-24</b>	30 min	51%
10	<b>I-I-25</b>	15 min	70%
11	<b>I-I-27</b>	15 min	42%

<sup>a</sup>Die ermittelte Ausbeute bezieht sich auf das mit präparativer HPLC aufgereinigte Produkt.

Die Ausbeuten für diese Bausteinkombination **I-I-(1-27)** sind mit 42 - 90% sehr hoch. Da jedoch die Umlagerungsgeschwindigkeit zum Indol sehr von den elektronischen Eigenschaften der einzelnen Hydrazin- und Acylbausteinen abhängt, wurden im Verlauf der Bibliotheksynthese die optimale Reaktionszeit für die jeweiligen Bausteinkombinationen **(A-L)-(I-XII) 132** mit Cyclooctanon **9** bestimmt.

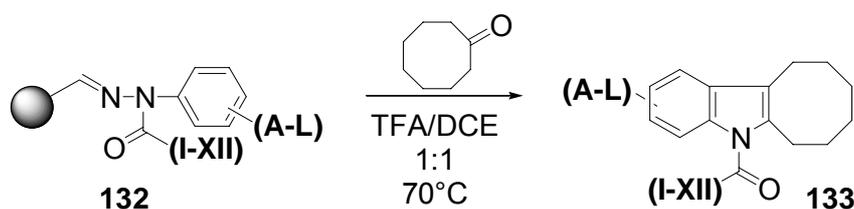


Abb. 43: Optimierung der Indolumlagerung für verschiedene Hydrazin- und Acylbausteinkombinationen.

Aus den Reaktionslösungen wurden zeitabhängig Proben entnommen und per GC-MS und LC-MS analysiert. Die Reaktion wurde anschließend gestoppt und das Produkt isoliert. Die Ausbeute für das isolierte Produkt und die optimale Reaktionsdauer ist in Tab. 9 aufgeführt. Die *p*-Methoxyphenylhydrazinbaustein-

kombinationen (**F**) zeigten unter den beschriebenen Umlagerungsbedingungen eine starke Tendenz zur Zersetzung. Die Reaktionen mussten bereits nach 15-30 Minuten abgebrochen werden, um einen großen Ausbeuteverlust zu verhindern.

Tab. 9: Ermittlung der optimalen Reaktionsdauer für verschiedene Bausteinkombinationen.

	<b>Produkt</b>	<b>Zeit</b>	<b>Ausbeute<sup>a</sup></b>
1	<b>F-III-9</b>	30 min	19%
2	<b>F-VI-9</b>	30 min	7%
3	<b>F-VIII-9</b>	1-2 h	59%
4	<b>F-X-9</b>	15 min	14%
5	<b>F-XII-9</b>	15 min	4%
6	<b>J-X-9</b>	1-2 h	51%
7	<b>H-I-9</b>	1 h	47%
8	<b>I-I-9</b>	30 min	44%
9	<b>J-I-9</b>	1 h	44%
10	<b>J-IX-9</b>	45 min	39%
11	<b>L-I-9</b>	1 h	21%

<sup>a</sup>Die ermittelte Ausbeute bezieht sich auf das mit präparativer HPLC aufgereinigte Produkt.

Mit diesen optimierten Bedingungen wurde eine Bibliothek von 197 Analoga synthetisiert. Die Darstellung von Indomethacin (Eintrag **I**) und einigen Analoga sind in Abb. 44 beschrieben. Als erster Baustein wurde das p-Methoxyphenylhydrazin **134** durch Kondensation an Aldehyd-Harz **116** gebunden. Die verschiedenen Säurechloride **136 (I-X)** wurden in trockenem Pyridin und unter inerten Bedingungen mit dem polymergebundenem Hydrazon **135** über Nacht umgesetzt. Hierbei war es besonders wichtig, die acylierten Hydrazonharze **137** sehr sorgfältig durch mehrmaliges Waschen mit einem DMF-Wassergemisch aufzureinigen, um eine vollständige Entfernung der Reaktionsrückstände im Polymer sicherzustellen. Als letzter Baustein wird das Keton **17**, die Lävulinsäure, mit dem acylierten Hydrazonharz **137** in einem 1:1 Gemisch Trifluoressigsäure/Dichlorethan bei 70°C umgesetzt.

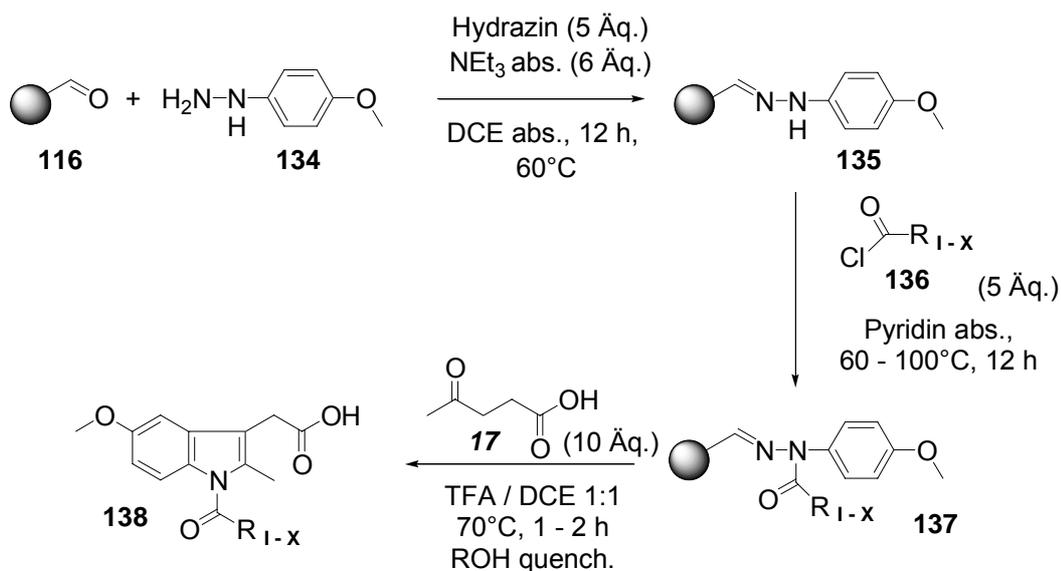


Abb. 44: Ausschnitt aus der Synthese der Indomethacin-Bibliothek.

Tab. 10: Ausbeuten für die in Abb. 44 dargestellten Indolprodukte. Die Strukturen der Säurechloride sind in Abb. 45 abgebildet.

Säurechlorid <b>136</b>	I	II	III	VI	VII	VIII	IX	X
Indolprodukt <sup>a</sup> <b>138</b>	63%	35%	57%	42%	24%	37%	58%	58%

<sup>a</sup>Die ermittelte Ausbeute bezieht sich auf das mit präparativer HPLC aufgereinigte Produkt.

Bei der Umlagerung variierte die Reaktionszeit von 1 Stunde bei dem reaktiven *p*-Toluoylchlorid **VII** und bis zu 2 Stunden bei dem weniger reaktiven Nicotinsäurechlorid **VIII**. Das Reaktionsgemisch wird dann durch Zugabe von Methanol verdünnt, anschließend wird die Lösung abgesaugt. Das Rohprodukt wird durch Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile isoliert. Indomethacin konnte mit dieser dreistufigen Synthese in 63% Ausbeute synthetisiert werden.

Bei diesen sauren Reaktionsbedingungen konnte unter der oben beschriebenen Zugabe von Methanol und bei der Verwendung aliphatischer Keto-Carbonsäure (Bausteine **17**, **18**, **24**; Abb. 45) eine partielle Veresterung beobachtet werden. Für das dargestellte Beispiel in Abb. 44 bedeutete dies, dass zusätzlich zu den dargestellten Indolverbindungen auch noch die entsprechenden Methylester in Ausbeuten von 11-23% isoliert werden konnten. Es wurde weiter festgestellt, dass bei Ethanol- und Isopropanol-Zugabe jeweils die entsprechenden Ester gebildet werden. Das Produktgemisch aus freier Säure und Ester ließ sich durch Aufreinigung

mit präparativer HPLC sehr leicht trennen. Diese Veresterung ermöglichte den einfachen Zugang zu weiteren Indomethacin-Analoga ohne zusätzlichen Syntheseaufwand. In Abb. 45 sind alle verwendeten Bausteine schematisch dargestellt, die bei der Bibliotheksynthese verwendet wurden. Die Verbindungen sind alle kommerziell erhältlich. Für die Durchführung einer möglichen SAR (Structure-Activity-Relationship)-Studie wurde bei der Auswahl der geeigneten Bausteine darauf geachtet, dass die Substituenten große unterschiedliche elektronische, sterische, hydrophile und wasserstoffbrückenbildende Eigenschaften besitzen. Die Hydrazin-Bausteine (**A-L**) der Bibliothek bestehen aus einer aromatischen Indoleinheit, die Substituenten in Position 5 und 7 trägt und einer *N*-Benzoyl-Einheit (**I-XII**), die verschiedene *para*-Substituenten trägt, deren Bandbreite von der sterisch anspruchsvollen und unpolaren Biphenyleinheit **VI** bis hin zum basischen *tert.*-Aminrest **XII** reicht.

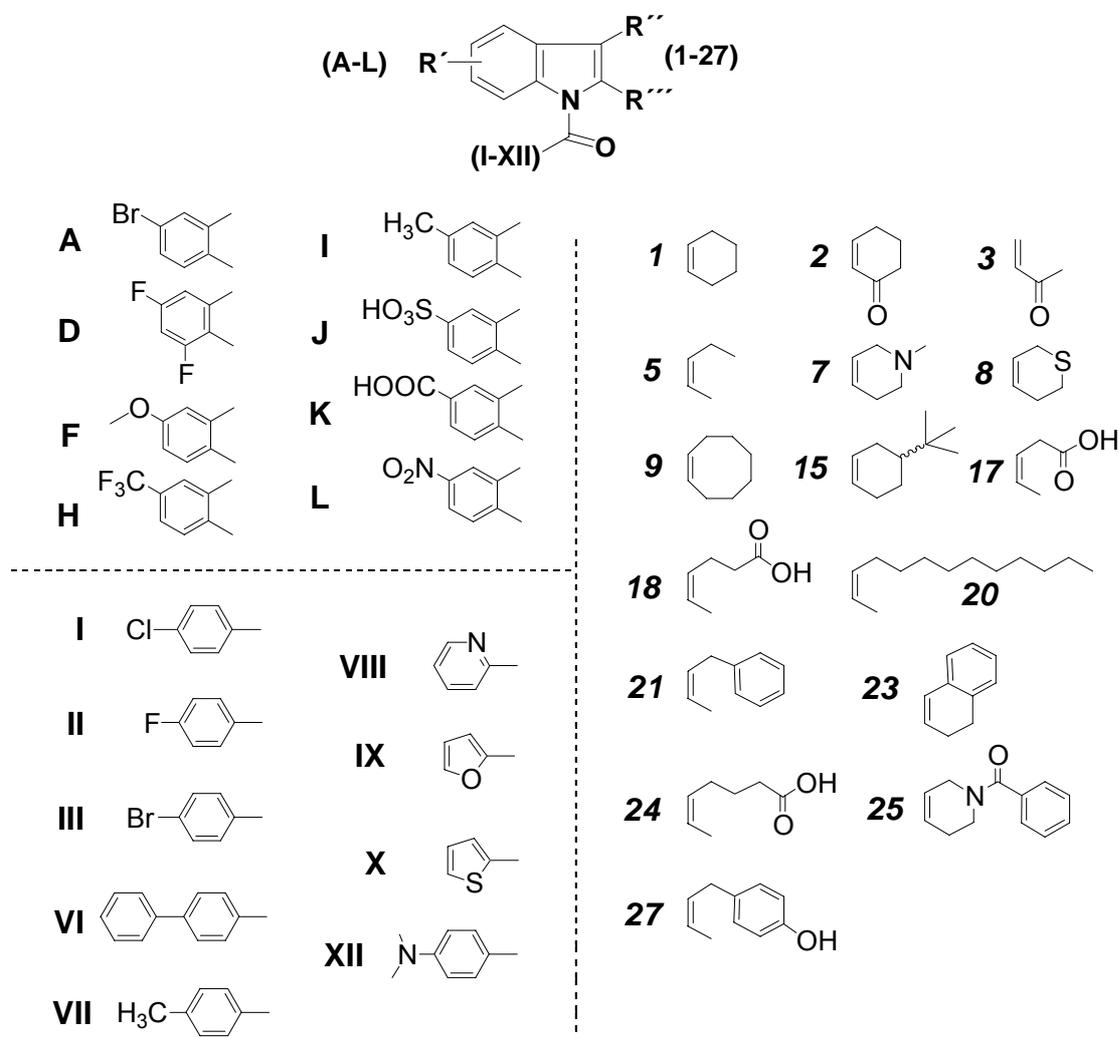


Abb. 45: Schematische Darstellung der Bibliotheksverbindungen.

Die strukturellen Unterschiede der Ketone (**1-27**), verdeutlichen ebenfalls die gute Zugänglichkeit der Indolderivate. Die Diversität der eingesetzten Ketone reicht von

der in Indomethacin vorkommenden Lävulinsäure **17**, als hydrophile freie Säure bis hin zum sehr hydrophoben 2-Tridecanon **20**. Eine Übersicht der erzielten Ausbeuten der Bibliotheksynthese ist in Tab. 11 aufgeführt. Die in der Tabelle aufgeführten *N*-acylierten Hydrazin-Bausteine (**A-L**)-(I-XII) sind mit verschiedenen Ketonen (**1-27**) umgesetzt worden. Der Übersichtlichkeit halber wurden die Ausbeuten für verschiedene Ketone gebündelt und als Ausbeutespanne in der Tabelle dargestellt. Eine komplette Übersicht ist in Kap. 6.5.1 aufgezeigt. Mit der beschriebenen dreistufigen Synthesemethode konnten hohe bis exzellente Ausbeuten für die synthetisierten *N*-substituierten Indole erzielt werden. Die elektronischen und sterischen Effekte der jeweiligen Bausteine beeinflussten stark die Höhe der Ausbeute. Für den elektronisch aktivierenden *p*-Methylphenylhydrazin-Baustein **I** konnten sehr hohe Ausbeuten erzielt werden. Im Gegensatz dazu verringerte sich die Ausbeute erwartungsgemäß für die elektronisch desaktivierende Trifluormethangruppe in **H**.

Tab. 11: Ausbeuten der Bibliotheksynthese

	Ausbeute <sup>a</sup>		Ausbeute <sup>a</sup>
<b>A-I</b>	45-100%	<b>F-XII</b>	20-47%
<b>A-VII</b>	9-26%	<b>H-I</b>	47%
<b>A-IX</b>	62-100%	<b>I-I</b>	40-90%
<b>D-I</b>	21-60%	<b>J-I</b>	4-58%
<b>F-I</b>	19-45%	<b>J-VI</b>	4-52%
<b>F-II</b>	16-63%	<b>J-VIII</b>	15-20%
<b>F-III</b>	32-81%	<b>J-IX</b>	7-55%
<b>F-VI</b>	15-81%	<b>J-X</b>	11-66%
<b>F-VIII</b>	17-49%	<b>J-XII</b>	10-29%
<b>F-IX</b>	9-99%	<b>K-I</b>	4-26%
<b>F-X</b>	21-46%	<b>L-I</b>	11-29%

<sup>a</sup> Die Ausbeutespanne ist auf die Umsetzung der aufgeführten acylierten Hydrazine (**A-L**)-(I-XII) mit mehreren Ketonen (**1-27**) zurückzuführen und die ermittelte Ausbeute bezieht sich auf das mit präparativer HPLC aufgereinigte Produkt.

Besonders die durch Resonanzeffekt stark aktivierende Methoxygruppe in **F** führte zu hervorragenden Ausbeuten in der Indolsynthese. Die hohe Effizienz der Synthese wurde aber vor allem durch die Verwendung der Sulfonsäure-, Carbonsäure- und Nitrophenylhydrazin-Bausteine **J**, **K** und **L** verdeutlicht. Selbst mit diesen stark desaktivierenden Gruppen kann eine Indolsynthese unter den oben beschriebenen Bedingungen erfolgreich durchgeführt werden. Somit sind sowohl elektronenreiche und elektronenarme Heteroaromaten mit dieser Synthesemethode zugänglich gemacht worden. Die Ausbeuten der entsprechenden Indole sind gerade in Bezug auf das für eine Umlagerung ungünstige Substitutionsmuster sehr zufriedenstellend. Mit dieser effizienten, neuen festphasenunterstützten Strategie wurde eine Bibliothek von 197 Indomethacin-Analoga hergestellt.

---

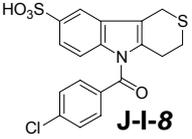
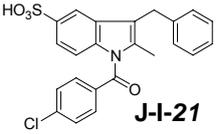
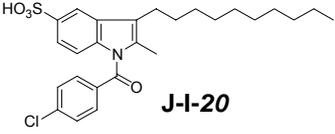
## 4.5 Biologische Evaluierung der Indolderivate

### 4.5.1 Rezeptor-Tyrosin-Kinase Inhibitoren

Die in Kap. 4.4 beschriebene „capture and release“-Festphasensynthese ermöglichte den Zugang zu einer Bibliothek von 197 Indol-Verbindungen, die als mögliche Inhibitoren von Rezeptor-Tyrosin-Kinasen getestet wurden. Die zu testenden Kinasen wurden aufgrund der Diversität ihrer biologischen Aktivität ausgewählt. Einige Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind in dem Prozess der Angiogenese involviert. Besonders hervorzuheben sind hier die VEGF-1-3-Rezeptoren und der Tie-2-Rezeptor.<sup>[35,36]</sup> Diese Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind mit tumorbedingter Angiogenese in Verbindung gebracht worden. Die Antagonisierung von Tie-2, VEGFR-2 oder VEGF-D, einem Liganden von VEGFR-3, inhibiert das Tumorwachstum und die Metastasierung *in vivo*.<sup>[39-41]</sup> Zusätzlich zu den angiogenesebeeinflussenden Kinasen VEGFR-2 (KDR, flk-1), VEGFR-3 (flt-4), Tie-2 wurden auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit noch Her2/Neu, EGFR (ErbB-1), ErbB-2 und IGF1R ausgewählt. Das Her-2/Neu-Protoonkogen gehört zur Familie der EGF-Rezeptortyrosinkinasen. Es ist in 30% aller primären Brust-, Eierstock- und Magentumore überexprimiert.<sup>[125]</sup> Der EGF-Rezeptor (EGF: epidermal growth factor; ErbB-1), der eng mit Her-2/Neu verwandt ist, ist in die menschliche Tumorgenese, z. B. von Glioblastoma und einer grossen Zahl weiterer Tumorerkrankungen epithelialen Ursprungs einschließlich Brust- und Speiseröhrentumore, involviert.<sup>[126]</sup> Die Wirkung des IGF-1-Rezeptors auf mitotische Prozesse, Transformationen und Überleben der Zelle sowie Insulin-ähnliche Wirkung wird durch Bindung der Liganden IGF-1 und IGF-2 ausgeübt. Dieser Rezeptor beeinflusst die postnatale Entwicklung, und ein Zusammenhang zwischen seiner Aktivität und bösartigen Erkrankungen wie Brustkrebs wurde bereits nachgewiesen.<sup>[127]</sup> Der durch das IGF1R/IGF1R-System induzierte antiapoptotische Effekt korreliert mit der Induktion von Chemoresistenz in verschiedenen Tumoren.<sup>[128]</sup>

Circa 100 Verbindungen (Eintrag **1-104**, Tab. 16, Kap. 6.5.1) der Indol-Bibliothek wurden bisher untersucht. Für Indomethacin selbst konnte bei den durchgeführten Tests in dem Konzentrationsbereich bis 100  $\mu\text{M}$  keine anti-angiogene Wirkung nachgewiesen werden. Dagegen zeigten drei der getesteten Indolverbindungen eine inhibierende Wirkung im niedrigen mikromolaren Bereich. Dabei wurde ermittelt, dass die Verbindungen **J-I-8** und **J-I-20** (Eintrag 1 und 3) nicht nur Tie-2 mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von 3-4  $\mu\text{M}$  inhibieren, sondern ähnliche Aktivitäten auch bei anderen Kinasen auftraten.

Tab. 12: Inhibierung verschiedener Rezeptortyrosinkinasen durch Indomethacin-Analoga.

Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>a,b</sup>						
	EGFR	Her-2/Neu	IGF1-R	FGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3	Tie-2
 <b>J-I-8</b>	8 ± 1.4	17 ± 5.8	9 ± 3.5	6 ± 2.2	21 ± 8.8	n.b.	3 ± 1.8
 <b>J-I-21</b>	16 ± 12	26 ± 3.8	17 ± 4.9	n.b.	20 ± 8.8	17 ± 6.2	9 ± 2.7
 <b>J-I-20</b>	14 ± 6.5	11 ± 1.3	15 ± 3.6	7 ± 1.2	9 ± 11.4	6 ± 4.6	4 ± 1.5

<sup>a</sup>Zur Aktivitätsbestimmung der Inhibitoren wurde die durch die Kinasen katalysierte Phosphorylierung von Poly(Glu-Tyr) bei unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen bestimmt. Die Kinasen wurden als Fusionsproteine der Glutathion-S-Transferase und der jeweiligen Kinasedomäne verwendet. Der Anteil an phosphoryliertem Substrat wurde mit Antiphosphotyrosin-ELISA bestimmt. Hierzu wurde ein an Meerrettichperoxidase (POD) konjugierter Antiphosphotyrosin-Antikörper verwendet. Nach Addition eines Chemolumineszenzsubstrats für POD wurden die gebundenen Antikörper anhand der Lichtemission bestimmt.

<sup>b</sup>Im Anhang sind die Messwerte mit Fehlerabweichungen für die einzelnen Kinasen aufgeführt. Die Messungen wurden vierfach durchgeführt.

Die Funktionalisierung des Indolgerüsts mit einer Sulfonsäure-Gruppe spielt hierbei für die Aktivität eine entscheidende Rolle. Die Selektivität der Verbindungsklasse kann durch die Hydrophobie und Größe des Ketorestes beeinflusst werden. Bei Verbindung **J-I-20**, die eine lange Alkankette trägt, zeigt sich eine Selektivität gegenüber VEGFR-2, VEGFR-3 und FGFR-1. Bei der weniger hydrophoben, trizyklischen Verbindung **J-I-8**, die eine oxidationsempfindliche Sulfidgruppe im Sechsring trägt, liegt die Selektivität verstärkt auf Seite der FGFR-1, IGF-1 und EGFR Kinasen. Bemerkenswert ist auch, dass **J-I-8** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 9 μM den IGF1-Rezeptor inhibiert. Für diese Kinase, bei der ein Zusammenhang mit Erkrankungen wie Brustkrebs bereits nachgewiesen wurde, konnte bisher noch kein potenter Inhibitor in präklinischen Studien geprüft werden. Die gemessenen Werte weisen darauf hin, dass diese Verbindungsklasse möglicherweise eine geeignete Leitstruktur für die Entwicklung von IGF-1-Rezeptor-Inhibitoren mit erhöhter Aktivität und verbesserter Selektivität darstellen. Durch Cytotoxizitätstests mit Hirntumorzellen

T98g sollte untersucht werden, ob die Verbindungsklasse der Sulfonsäuren eine erhöhte Toxizität aufweist.

Tab. 13: Cytotoxizitätstest mit T98g Tumorzellen

Indole	Zell-Vitalität <sup>a</sup> (%)
ohne	100 ± 5
J-I-8	108 ± 4
J-I-21	104 ± 11
J-I-20	97 ± 9

<sup>a</sup>Die Cytotoxizität wurde mit einem MTT-Assay bestimmt. Die Zellen werden 4 Tage mit 10 µM der speziellen Indolverbindung behandelt. Die Lebensfähigkeit der Zellen in Abwesenheit einer Indolverbindung wurde als 100% definiert. In KAP 6.6.1 wird die Durchführung des Assay exakt beschrieben.

Für die Verbindungen **J-I-8**, **J-I-21** und **J-I-20** konnte im Bereich von 10 µM nach 4 Tagen Inkubationszeit mit dem in Kap 6.6.1 beschriebenen Assay keine erhöhte Zellsterblichkeit nachgewiesen werden. Die Verbindungen stellen somit einen guten Startpunkt für die Entwicklung eines Rezeptor-Tyrosin-Kinaseinhibitors mit einem Indol-Grundgerüst dar. Mit diesem Ergebnis können weitere *in vitro* Tests angestrebt werden.

Durch eine hocheffiziente kombinatorische Synthese und eine biologische Evaluierung der Substanzen konnte eine neue Leitstruktur für einen möglicherweise multiplexen Inhibitor identifiziert werden. Ausgehend von Indomethacin, einem Vertreter der nicht-steroidalen-antiinflammatorischen Wirkstoffe, welcher im millimolaren Bereich antiangiogene Wirkung zeigt, konnten in dieser Arbeit aufgezeigt werden, dass es eine analoge Substanzklasse gibt, die eine anti-neoplastische Aktivität im niedrigen mikromolaren Bereich zeigt, die auf die Inhibierung von Rezeptor-Tyrosinkinase zurückzuführen ist.

In der Krebstherapie wird sich eine rein antiangiogene Monotherapie möglicherweise nicht durchsetzen. Ein möglicherweise erfolgsversprechenderer Ansatz zur Behandlung besteht in der Kombination von antiangiogenen Wirkstoffen mit herkömmlichen Chemotherapeutika. Ein ganz neuer Ansatz ist die metronomische Chemotherapie, bei der dem Patient täglich über einen langen Zeitraum hinweg eine

geringe Menge eines Cytostatikums verabreicht wird.<sup>[129]</sup> Besonders gute Erfolge kann man eventuell bei dieser Therapie erzielen, wenn parallel noch multiplexe Angiogenese-Inhibitoren eingesetzt werden. Die beschriebene Arbeit zur Identifikation einer neuen Leitstruktur könnte einen Beitrag dazu leisten, dass der neue Therapieansatz erfolgreich eingesetzt werden kann.

#### 4.5.2 Multi-Wirkstoffresistenz

Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass eine Reihe von NSAIDs die Fähigkeit haben, die Toxizität von vielen Zytostatika, wie z. B. Doxorubicin oder Vincristin zu erhöhen. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt in MRP-1 exprimierenden Zellen.<sup>[65]</sup> Bemerkenswerterweise ist dieser Effekt der NSAIDs nicht auf die Inhibition der Cyclooxygenase Aktivität zurückzuführen. Wie in Kapitel 2.1.4 diskutiert wurde, ist Indomethacin vermutlich ein direkter Inhibitor des MRP-1 Proteins.<sup>[69]</sup> Um diesen Effekt zu untersuchen und um möglicherweise stärker wirksame Verbindungen in Bezug auf die Inhibition der Wirkstoffresistenz identifizieren zu können, wurden einige der in Kapitel 4.4 dargestellten Indomethacin-Analoga in einem kombinierten Toxizitäts-Assay untersucht.

Es wurde ein Assay entwickelt, in dem die durch Indomethacin induzierte erhöhte Toxizität von Doxorubicin in Krebszellen quantifiziert werden kann. MRP-1 exprimierende Zellen wurden mit verschiedenen Indomethacin-Konzentrationen inkubiert und nach 2 Stunden erfolgte die Zugabe des zytotoxischen Doxorubicins. Die Zellen wurden mit dieser Wirkstoffkombination vier Tage bei 37°C in einer 7.5%-igen CO<sub>2</sub>-Atmosphäre behandelt. Anschließend wurde mit einem Vitalitätstest der Anteil der Zellen bestimmt, der diese Behandlung überlebte.

Um die Überlebensrate der Zellen in Kultur zu messen, wurde ein Test gewählt, der auf der Reduktion des in Lösung gelben Farbstoffes 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) zum Thiazolylblau durch die zelleigenen mitochondriale Dehydrogenase beruht.<sup>[130]</sup> Lebende Zellen nehmen das schwach gelbe MTT-Salz auf und wandeln es zu dem stark blauen, wasserunlöslichen Formazan um (Abb. 46). Für die photometrische Messung werden die alkohollöslichen Farbstoffkristalle durch Isopropanol aufgelöst. Die Intensität der Blaufärbung korreliert mit der Zellzahl und der metabolischen Aktivität der Zelle. Der Test kann somit zur quantitativen Zellzahlbestimmung eingesetzt werden, da nur lebende Zellen ein Signal abgeben.

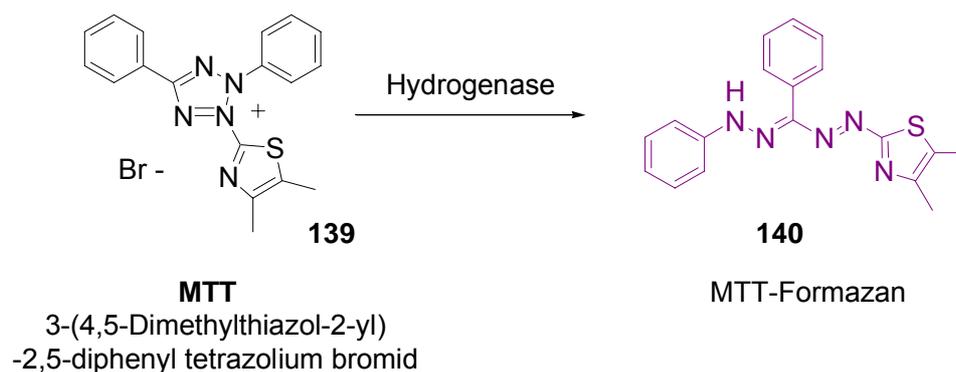


Abb. 46: Formazanbildung zur photometrischen quantitativen Zellzahlbestimmung.

Da der im Medium vorhandene pH-Indikator Phenolrot die UV-spektrometrische Messung durch Absorption im Messbereich beeinflussen kann, wird er mit Hilfe von Salzsäure gelb gefärbt, wodurch eine Absorption des Indikators in den relevanten Messbereich von 500 bis 650 nm ausgeschlossen wird.

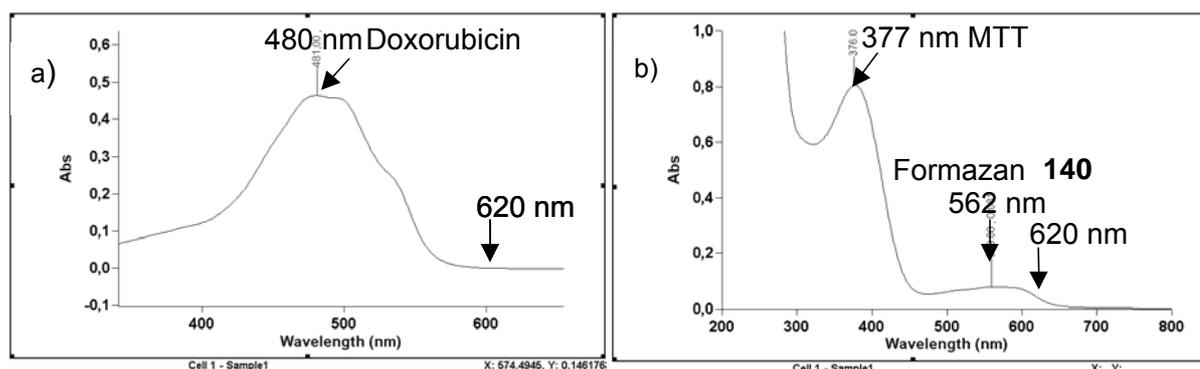


Abb. 47: Absorptionsmaxima der relevanten Assay-Verbindungen.

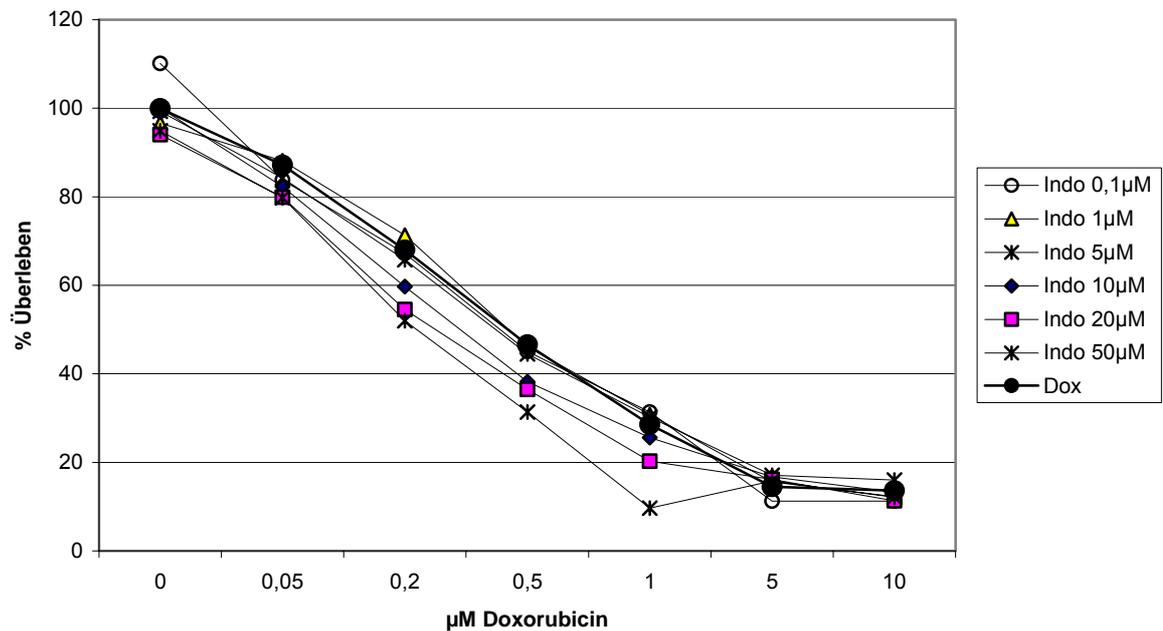
Um auch fehlerhafte Einflüsse von anderen Assay-Verbindungen ausschließen zu können, wurden UV-Spektren aller relevanten Verbindungen aufgenommen. Das Zellmedium und Indomethacin zeigten keine UV-Absorptionsbanden im kritischen Bereich. Doxorubicin allerdings zeigt eine starke Absorption im Bereich von 450 bis 580 nm (Abb. 47, a). Da das Absorptionsmaximum vom gebildeten MTT-Formazan **140** bei 560 nm liegt (Abb. 47, b) muss zur photometrischen Messung eine Wellenlänge gewählt werden die außerhalb des Doxorubicin-Wellenlängenbereichs liegt und noch im Bereich des Formazans **140**. Dieser Bereich befindet sich zwischen 590 und 650 nm. Aus apparativen Gründen wurden die Messungen innerhalb des ermittelten Grenzbereiches bei 620 nm durchgeführt.

Für die Entwicklung eines zuverlässigen Testsystems wurden zwei MRP-1 exprimierende Zelllinien, A549<sup>[65]</sup> und T98g<sup>[70]</sup>, ausgewählt und deren Eignung geprüft. Dabei erwies sich die T98g Hirntumor-Zelllinie unter den getesteten Bedingungen als die geeignetere, da bei der Verwendung dieser Zelllinie die Reproduzierbarkeit der Experimente am ausgeprägtesten war. Ausgehend von einer geeigneten Zelllinie und den richtigen UV-Wellenlängenparametern wurden die einzelnen Assayparameter optimiert. Es wurde mit einer Zellkonzentration von  $10^4$  Zellen pro Well einer 96-Wellplatte gearbeitet. Die Konzentrationsbereiche für die zu testenden Indomethacin-Analoga lagen zwischen 1.25 und 160  $\mu\text{M}$  während der Optimierungsphase und bei abschließender Evaluierung der Substanzen bei 5 bis 10  $\mu\text{M}$ . Die Doxorubicinkonzentration wurde während der Optimierung im Bereich von 0.08 bis 40  $\mu\text{M}$  und beim Evaluieren zwischen 0.1 bis 1.0  $\mu\text{M}$  gewählt. Die von den Zellen maximal tolerierte DMSO-Konzentration lag bei 0.5% über einen Zeitraum von 4 Tagen. Als wichtigster Punkt bei der Assay-Optimierung erwies sich jedoch die Bestimmung der optimalen Assay-Dauer.

Da Indomethacin als Inhibitor des MRP-Transportproteins eine Ausschleusung des Doxorubicins aus der Zelle verhindert, sollte die Doxorubicinkonzentration in der Zelle bei gleichzeitiger Behandlung mit Indomethacin zu einem schnelleren Absterben der Zellen führen, die Sterblichkeit der Zellen sollte demnach bei Indomethacin-Behandlung steigen. In Abb. 48 wird gezeigt, dass die Zellen bei erhöhter Doxorubicinzugabe (schwarze Punkte im Diagramm), wie erwartet, eine erhöhte Sterblichkeit zeigen. Bei kombinierter Zugabe von Indomethacin und Doxorubicin sollte das Linienprofil zur Doxorubicinlinie deutlich abfallen, d. h. die Sterblichkeit der Zellen sollte noch mehr erhöht werden. In Abb. 48 sind die zeitabhängigen Verläufe der Zellproliferationstests dargestellt. Die T98g-Zellen wurden mit sechs unterschiedlichen Indomethacinkonzentrationen (je eine Linie im Diagramm) versetzt und die Überlebensrate der Zellen mit wachsender Doxorubicinkonzentration aufgezeichnet.

Systematische Optimierung der Inkubationszeit zeigte, dass das Sterben der Zellen durch Kombination des MRP-1-Inhibitors Indomethacin (Indo) und des Cytostatikums Doxorubicin (DOX) am besten bei einer Inkubationszeit von 4 Tagen beobachtet werden kann. Hierbei ist das Signal/Rausch-Verhältnis signifikant.

## a) 25/10/02 T98g: Indomethacin mit Doxorubicin, 3 Tage



## b) 26/10/02 T98g: Indomethacin mit Doxorubicin, 4 Tage

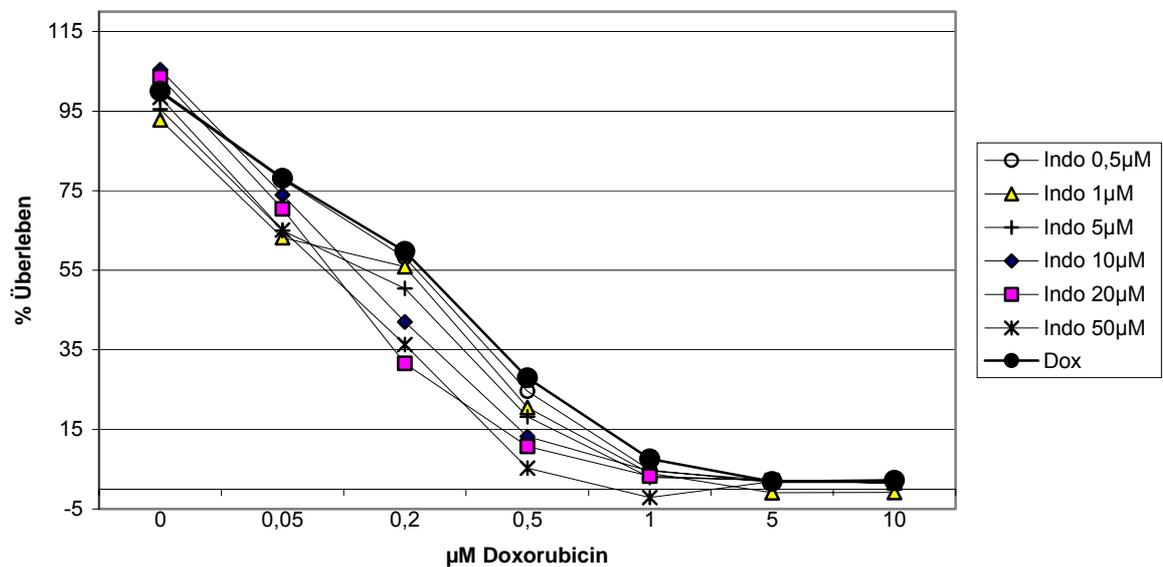


Abb. 48: Bestimmung der optimalen Zelltestdauer durch zeitabhängige Messungen.

In Abb. 48 a) sind die Ergebnisse nach 3 Tagen aufgeführt. Hier wird die erhöhte Sterblichkeit der T98g-Zellen bei relativ hohen Indomethacinkonzentrationen von 10 bis 50 µM sichtbar. In Abschnitt b) nach 4 Tagen wird der Effekt sehr deutlich.

Doxorubicin bewirkt den deutlichsten Effekt auf die Sterblichkeit der Zellen bei einer Konzentration von 0.5  $\mu\text{M}$  (Abb. 48, b). Bei einer Überlebensrate von 28% ohne Indomethacin konnte bei steigender Zugabe von Indomethacin bis auf 50  $\mu\text{M}$  die Überlebensrate sukzessive auf bis zu 5% gesenkt werden. Damit stieg die Sterblichkeit der Zellen wie gewünscht durch Indomethacin-Zugabe maximal um 83% an. Mit diesen Messungen konnte gezeigt werden, dass der beschriebene Effekt der Toxizitätserhöhung durch MRP-1-Inhibition mit diesen Assaybedingungen nach 4 Tagen reproduziert werden kann.

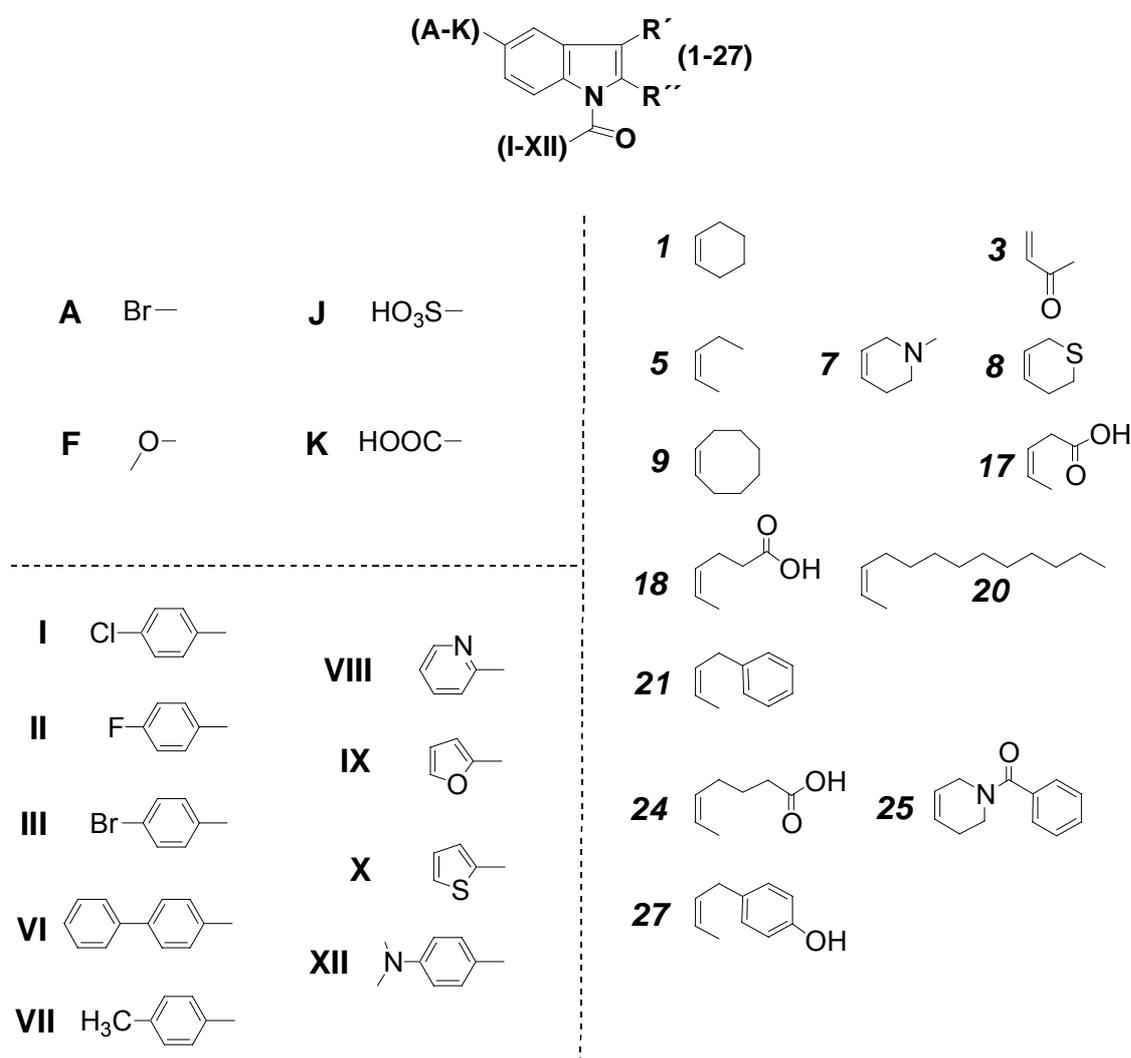


Abb. 49: Strukturbausteine der im MDR-Assay getesteten Indolverbindungen.

Diese Voruntersuchungen bilden die Grundlage für eine Evaluierung der in Kap. 4.4 dargestellten Indomethacin-Analoga. Es wurden 61 Verbindungen ausgewählt. Das Hauptkriterium bei der Auswahl war eine molekülgebundene Säure als funktioneller

Gruppe. Diese lag entweder als freie Säure, wie beim Indomethacin vor, oder war als Methyl- oder Ethylester umfunktionalisiert worden. Die einzelnen Struktureinheiten der getesteten Verbindungen sind in Abb. 49 dargestellt. Alle 61 Indolverbindungen wurden zuerst in einer Voruntersuchung auf ihre potentiell inhibierende Wirkung hin getestet. Die Wirkung dieser Indolverbindungen wurden in dieser ersten Messreihe bei Konzentrationen von 10  $\mu\text{M}$  einmal ohne Doxorubicin und mit je 0.2  $\mu\text{M}$ , 0.5  $\mu\text{M}$  und 1  $\mu\text{M}$  Doxorubicin über 4 Tage gemessen. Die Ergebnisse dieser Voruntersuchung, dargestellt in Abb. 50, zeigen ob, eine Indolverbindung die Cytotoxizität von Doxorubicin erhöht. Mit Hilfe der Messreihe konnte ausgehend von einem direkten Vergleich mit Indomethacin (Abb. 50, Block **7**) unterschieden werden, ob das Indolderivat a) inaktiv ist, d. h. keine Erhöhung des cytotoxischen Effekts von Doxorubicin zeigt, b) generell die Zellsterblichkeit erhöht, c) genau so gut oder besser als Indomethacin die Zellsterblichkeit erhöht oder d) bei der gemessenen Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  selbst ohne Zugabe von Doxorubicin cytotoxisch wirkt und damit unter diesen Testbedingungen keine Aussage über die Inhibition von MRP-1 gemacht werden kann.

30/11/02 Platte 3 T98g mit 10  $\mu\text{M}$  Indol und variabler DOX-Konz.

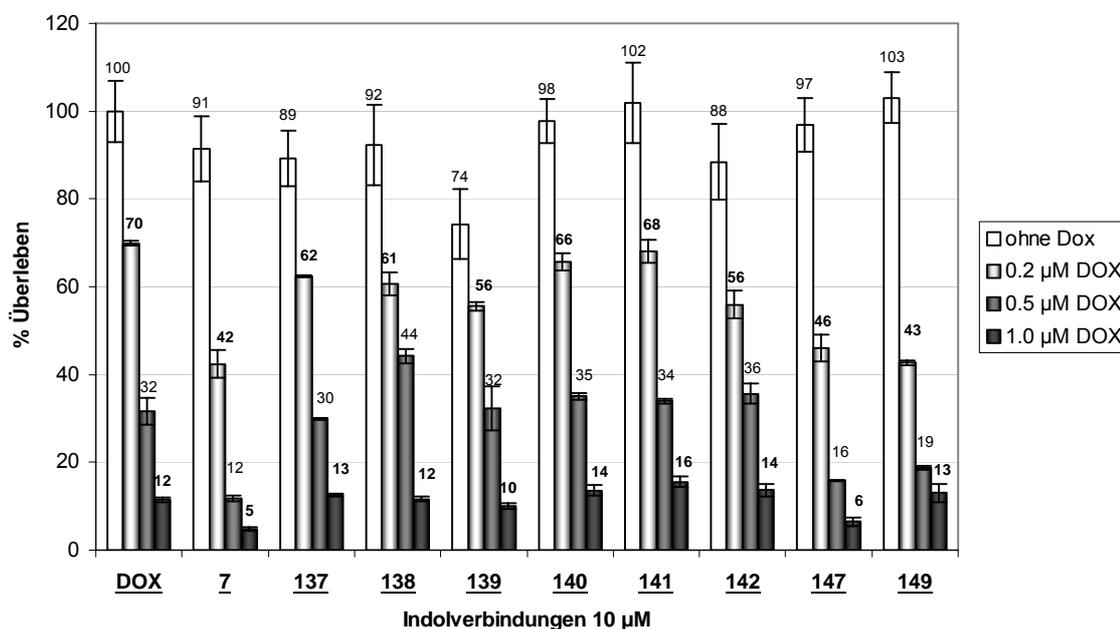


Abb. 50: Beispiel-Messreihe einer Voruntersuchung für die Ermittlung der potentiellen MRP-Inhibitoren.

Zur Kategorie a) gehören Indolderivate, die im Vergleich zu der Referenzmessung mit Doxorubicin, (Abb. 50, Block **DOX**) keinen Einfluss auf die Zellsterblichkeit aufwiesen. Diese Verbindungen gehören der Gruppe der nicht toxischen inaktiven

Verbindungen an. Zum Beispiel sind dies in Abb. 50 die Verbindungen **137**, **138**, **140**, **141**, **142**.

Alle Verbindungen, die im Vergleich zu Doxorubicin alleine, (Abb. 50, Spalte **DOX**) erhöhte Sterblichkeitsraten aufwiesen, wurden in die Gruppe b) der nicht toxischen aktiven Verbindungen zusammengefasst. In die Kategorie c) wurden die aktiven Indolverbindungen eingeordnet, die in Kombination mit Doxorubicin eine vergleichbare oder erhöhte Aktivität bezogen auf Indomethacin aufwiesen (Abb. 50, Spalte **7**). In Abb. 50 sind dies die Verbindungen **147** und **149**. Indole, die bei der verwendeten Indol-Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  selbst cytotoxisch wirkten, wurden in die Kategorie d) der toxischen Verbindungen eingeordnet. In Abb. 50 ist dies Verbindung **139**. Ohne Zugabe von Doxorubicin konnte bei **139** eine erniedrigte Überlebensrate von 74% beobachtet werden. Damit kann nicht mehr zwischen der Toxizität der Testverbindung und der Inhibition von MRP-1 unterschieden werden. Die Verbindungen der Kategorie d) waren unter diesen Assaybedingungen nicht evaluierbar. Eine Einteilung aller 61 Verbindungen in diese vier Kategorien ist in Tab. 14 dargestellt. Es zeigte sich, dass bei einer Substitution des Methoxyrestes **F** am Hydrazin-Baustein (Abb. 49) durch Brom **A** oder durch eine Sulfonsäure **J** die Aktivität verloren geht. Ebenfalls sind alle Furoyl- und Nicotinsäurechlorid-Bausteine (**IX** und **VIII**) im Assaysystem inaktiv. Die getesteten Esterverbindungen waren generell gegenüber der freien Säure inaktiver und zeigten häufig eine erhöhte Toxizität. Die Strukturen aller getesteten Verbindung sind in Kap. 6.5 dargestellt.

Tab. 14: Zusammenfassung aller Testergebnisse.

<b>a) inaktiv</b>	<b><u>25</u></b> , <b><u>32</u></b> , <b><u>52</u></b> , <b><u>90</u></b> , <b><u>98</u></b> , <b><u>99</u></b> , <b><u>101</u></b> , <b><u>102</u></b> , <b><u>103</u></b> , <b><u>104</u></b> , <b><u>106</u></b> , <b><u>133</u></b> , <b><u>134</u></b> , <b><u>135</u></b> , <b><u>136</u></b> , <b><u>137</u></b> , <b><u>138</u></b> , <b><u>140</u></b> , <b><u>141</u></b> , <b><u>142</u></b> , <b><u>157</u></b> , <b><u>159</u></b> , <b><u>160</u></b> , <b><u>163</u></b> , <b><u>164</u></b> , <b><u>166</u></b>
<b>b) aktiv<sup>a</sup></b>	<b><u>8</u></b> , <b><u>13</u></b> , <b><u>20</u></b> , <b><u>22</u></b> , <b><u>28</u></b> , <b><u>37</u></b> , <b><u>77</u></b> , <b><u>94</u></b> , <b><u>107</u></b> , <b><u>108</u></b> , <b><u>155</u></b> , <b><u>156</u></b> , <b><u>158</u></b> , <b><u>161</u></b> , <b><u>165</u></b> , <b><u>190</u></b> , <b><u>192</u></b> , <b><u>196</u></b> , <b><u>200</u></b> , <b><u>202</u></b> , <b><u>205</u></b> , <b><u>206</u></b> ,
<b>c) sehr aktiv<sup>b</sup></b>	<b><u>16</u></b> , <b><u>64</u></b> , <b><u>69</u></b> , <b><u>119</u></b> , <b><u>122</u></b> , <b><u>147</u></b> , <b><u>149</u></b> , <b><u>153</u></b> , <b><u>154</u></b>
<b>d) toxisch (10 <math>\mu\text{M}</math>)<sup>c</sup></b>	<b><u>100</u></b> , <b><u>105</u></b> , <b><u>139</u></b> , <b><u>162</u></b> , <b><u>193</u></b>

Eine Auflistung aller Strukturen ist in Kap 6.5 tabellarisch dargestellt.

<sup>a</sup> Die Messwerte dieser Verbindungen weichen um mindestens 10% von den Messungen mit Indomethacin ab.

<sup>b</sup> Im Anhang sind die Messwerte mit Fehlerabweichungen für die neun aktiven Verbindungen aufgeführt.

<sup>c</sup> Die Messwerte dieser Verbindungen weichen bei einer Indolkonzentration von 10  $\mu\text{M}$  mindestens 30% von den Messungen ohne Zugabe von Wirkstoffen ab.

Die neun aktiven Verbindungen der Kategorie c), dargestellt in Abb. 51, wurden in einer weiteren Messreihe genauer analysiert.

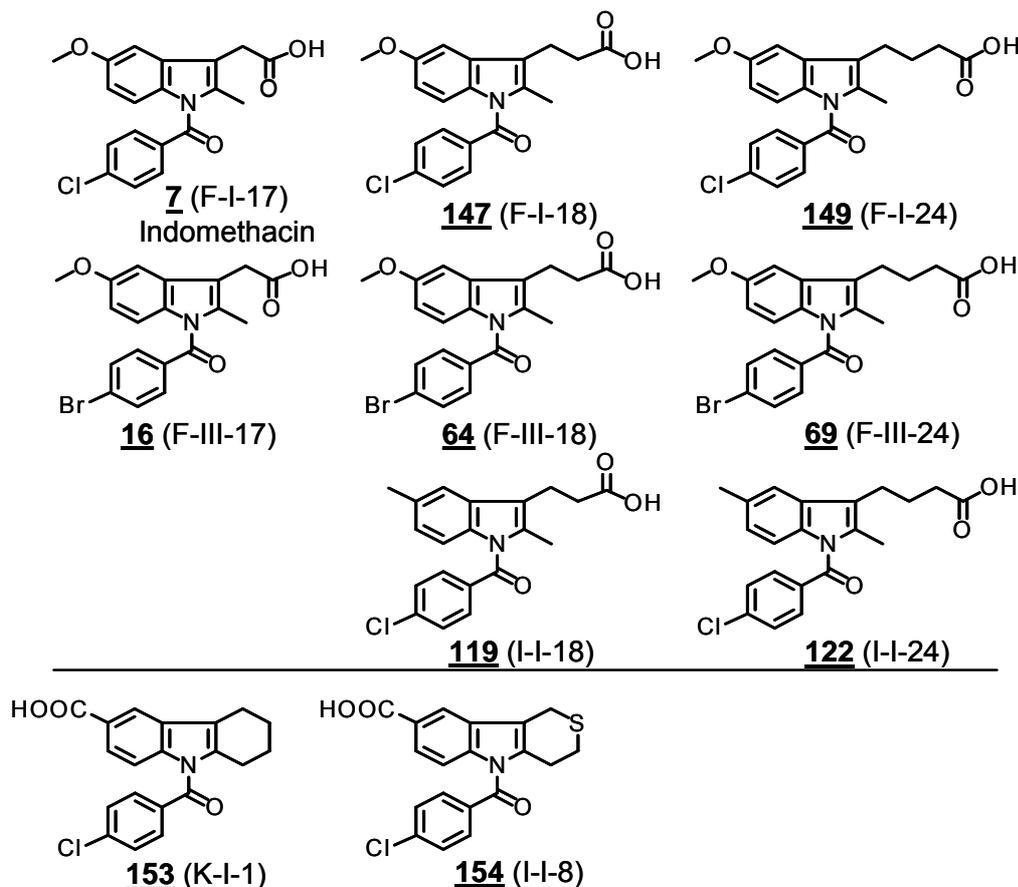
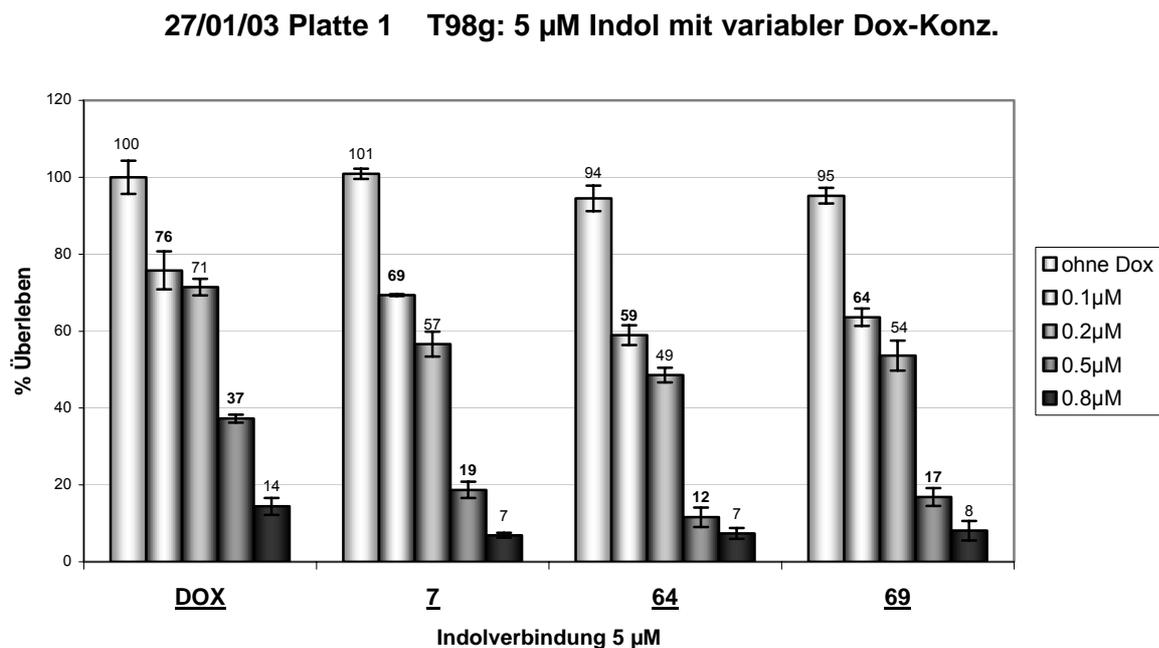


Abb. 51: Indolverbindungen mit einem hohen Inhibitionspotential (Kategorie c).

Um eine präzisere Bestimmung durchführen zu können, wurden die Indol-konzentration auf 5  $\mu\text{M}$  abgesenkt und die Doxorubicinkonzentrationen mit 0.1 $\mu\text{M}$ , 0.2 $\mu\text{M}$ , 0.5 $\mu\text{M}$  und 0.8 $\mu\text{M}$  in kleineren Schritten variiert. Die Messungen wurden jeweils in dreifacher Ausführung durchgeführt. Auch in dieser Messreihe wurden immer die Referenzmessungen mit Doxorubicin alleine (Abb. 52, Spalte **DOX**) und mit Doxorubicin mit Indomethacin **7** (Abb. 52, Block **7**) durchgeführt. Durch diese genauere Analyse konnte für sieben Verbindungen **16**, **119**, **122**, **147**, **149**, **153**, **154** ein sehr hohes Inhibitionspotential nachgewiesen werden. Die Verbindungen waren in der Lage, MRP-1 ähnlich effektiv zu inhibieren wie Indomethacin. Die Messwerte und Fehlerabweichungen der neun Verbindungen sind im Anhang aufgeführt.

Die Verbindungen **64** und **69** zeigten dagegen bei dieser Bestimmung im Vergleich zu Indomethacin noch eine deutlich höhere Aktivität. Die Messergebnisse für diese zwei Verbindungen sind in Tab. 15 zusammengefasst und in Abb. 52 graphisch dargestellt.

Abb. 52: Balkendiagramm der Aktivitätsbestimmung für Verbindung **64** und **69**.Tab. 15: Ergebnisse der Aktivitätsbestimmung für Verbindung **64** und **69**.

	Kein NSAID	Indomethacin	<b>64</b>	<b>69</b>
Kein DOX	100.0 $\pm$ 4.3	100.9 $\pm$ 1.3	94.5 $\pm$ 3.3	95.2 $\pm$ 2.1
0.1 $\mu$ M DOX	75.8 $\pm$ 4.9	69.3 $\pm$ 0.3	59.0 $\pm$ 2.6	63.6 $\pm$ 2.3
0.2 $\mu$ M DOX	71.4 $\pm$ 2.2	56.6 $\pm$ 3.2	48.6 $\pm$ 1.9	53.7 $\pm$ 3.9
0.5 $\mu$ M DOX	37.2 $\pm$ 1.0	18.7 $\pm$ 2.1	11.6 $\pm$ 2.6	16.9 $\pm$ 2.3

Wie aus dem Balkendiagramm Abb. 52 zu sehen ist, zeigen die Verbindungen **64** und **69** im Vergleich zu Indomethacin **7** ein höheres MRP-1-Inhibitionspotential. Verbindung **64** übertrifft deutlich die Wirkung von Indomethacin. Mit dieser Darstellung in Abb. 52 kann auch gezeigt werden, daß die Verbindungen selbst, ohne Zugabe von Doxorubicin, unter den Assaybedingungen im Rahmen der Fehlergenauigkeit keine erhöhte Cytotoxizität aufweisen. Durch die Auftragung der gleichen Daten in Form eines Liniendiagramms (Abb. 53), wird verdeutlicht, dass die Überlebensrate der Zellen bei Zugabe der Verbindung **64**, im Diagramm dargestellt durch Dreiecke, in allen Messbereichen deutlich niedriger liegt als die Kurve mit Indomethacin **7**, dargestellt durch Quadrate. Besonders in den klinisch relevanten niedrigen Doxorubicin-Konzentrationsbereichen zeigen die synthetisierten Verbindungen eine auffallend hohe Wirkung.

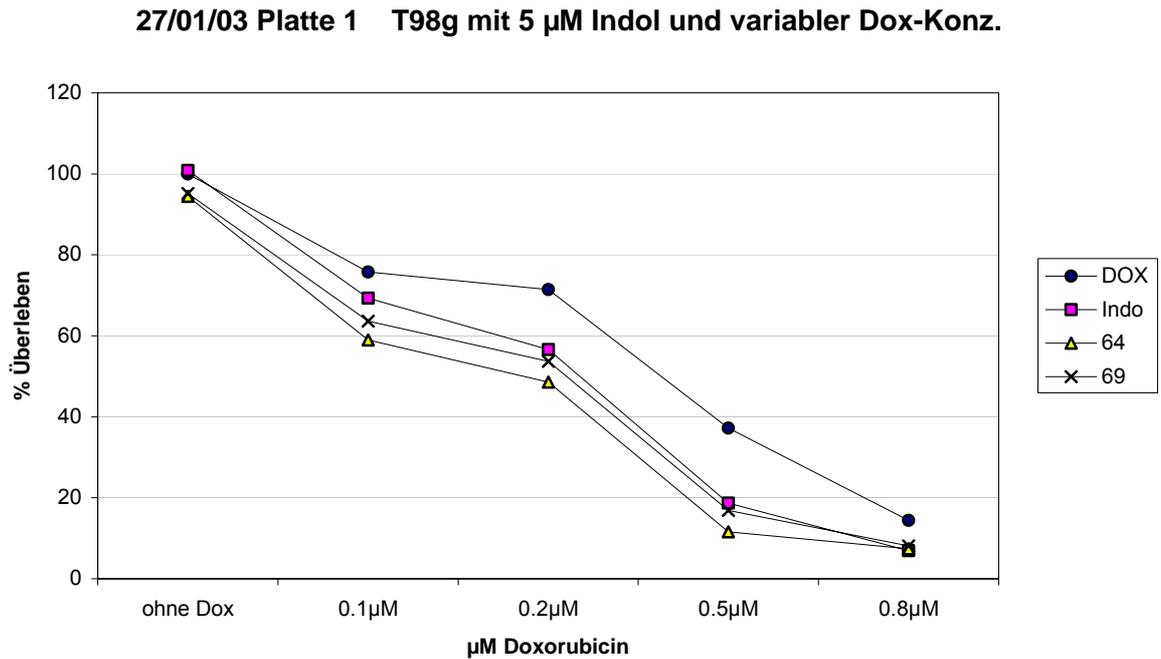


Abb. 53: Liniendiagramm der Aktivitätsbestimmung für Verbindung **64** und **69**.

Um die gemessenen Werte vergleichen zu können, ist in Abb. 54 zur Veranschaulichung die prozentuale Erhöhung der Sterblichkeit dargestellt. Als Referenz dient hier Toxizität von Doxorubicin ohne Zugabe der Testverbindungen.

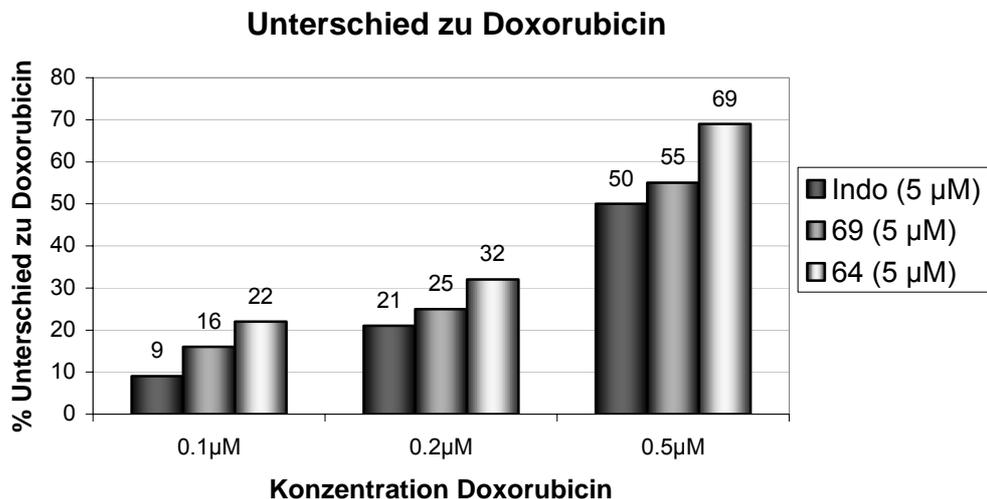


Abb. 54: Prozentuale Erhöhung der Sterblichkeit der Kombinationen im Vergleich zu Doxorubicin allein.

Im Vergleich zu Indomethacin verursachen die hoch aktiven Verbindungen **64** und **69** besonders bei niedrigen Doxorubicin-Konzentrationen von 0.1 µM oder 0.2 µM eine

deutlich höhere Toxizität des Doxorubicins. Sie steigt bei einer Doxorubicin-Konzentration von 0.1  $\mu\text{M}$  bei Indomethacinzugabe von 9% und bei Zugabe von Verbindung **64** auf 22% an und bei 0.2  $\mu\text{M}$  Doxorubicin steigt sie von 21% bei Indomethacin auf 32% bei Zugabe von Verbindung **64** an. Im direkten Vergleich mit Indomethacin (Abb. 55), zeigen die Verbindungen **64** und **69** bei der niedrigen Doxorubicin-Konzentration von 0.1  $\mu\text{M}$  eine um 144% bzw. 78% höhere Wirkung als Indomethacin.

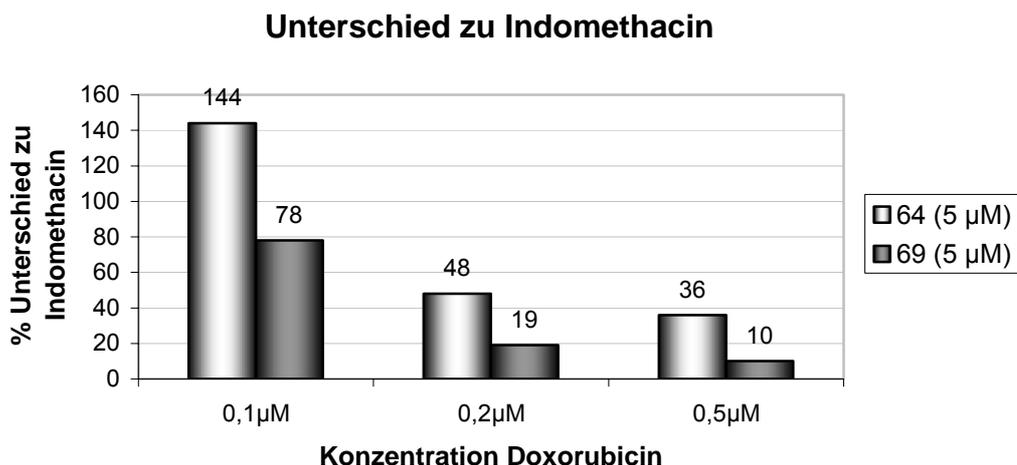


Abb. 55: Prozentuale Erhöhung der Sterblichkeit im Vergleich zu Indomethacin.

Bei der Untersuchung der strukturellen Unterschiede der aktiven Verbindungen fällt zunächst eine hohe Homologie zu Indomethacin auf (Abb. 51). Durch eine Alkylkettenverlängerung mit einer Methylengruppe bei **64** konnte die Aktivität im Vergleich zu Indomethacin gesteigert werden. Dagegen führt eine weitere  $\text{CH}_2$ -Verlängerung **69** zu keiner weiteren Aktivitätssteigerung. Charakteristisch für die aktiven Verbindungen ist, dass ausschließlich 4-Halogenbenzoyl-Bausteine zu aktiven Verbindungen führen, wobei die aktivsten Verbindungen **64** und **69** einen Bromsubstituenten tragen. Die Verbindungen **119** und **122** zeigen, dass die Methoxygruppe des Indomethacin auch gegen eine Methylengruppe getauscht werden kann, ohne zu einem völligen Verlust der Aktivität zu führen.

Auf den ersten Blick erscheint die hohe Aktivität der Verbindungen **153** und **154** überraschend, da das 3-Indolessigsäure-Motiv des Indomethacins hier nicht vorhanden ist. Jedoch zeigt eine genaue Betrachtung der Struktur (Abb. 56), dass die Säurefunktionalität in **153** exakt den gleichen Abstand zum zentralen Pyrrol aufweist wie in Verbindung **64**.

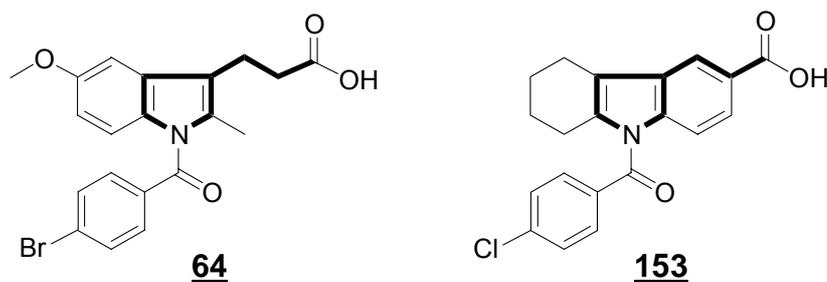


Abb. 56: Strukturvergleich der aktiven Indolverbindungen **64** und **153**.

Die Verbindung **153** ist in Abb. 56 zur besseren Illustration um die Indollängsachse gedreht dargestellt. Die freie Carbonsäure der Verbindung **153** ist im Gegensatz zur Verbindung **64** an den aromatischen 6-Ring der Indolstruktur gebunden, und das Indol **153** trägt eine unsubstituierte, unpolare Cyclohexan-Einheit als Äquivalent zur Methoxyphenyl-Einheit in der Verbindung **64**. Diese Strukturverwandtschaft gibt möglicherweise einen Hinweis auf eine rigide Donor-Akzeptor-Beziehung im Protein zwischen der freien Säure einerseits und der *N*-Benzoyleinheit andererseits. Aufbauend auf diese Beobachtung könnten noch weitere aromatische Carbonsäure-Analoga synthetisiert werden, die diese Struktur-Wirkungs-Beziehung untermauern.

Durch die biologische Evaluierung in einem kombinierten Toxizitäts-Assay einer Auswahl der in Kapitel 4.4 dargestellten Indomethacin-Analoga konnten neun neue aktive Verbindungen identifiziert werden. Verbindung **64** zeigte dabei in der Inhibition der Wirkstoffresistenz ein um bis zu 144% höheres Wirkungspotential als Indomethacin und stellt somit einen attraktiven Startpunkt für die Entwicklung eines potenten MRP-1-Inhibitors dar, der zur Identifizierung einer neuen Klasse von Wirkstoffen zur Bekämpfung der Wirkstoffresistenz beitragen kann.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine 21 stufige Synthese des PKC-Aktivators **50** in Lösung durchgeführt. Als zentraler enantiomerenreiner Baustein wurde das 4-aminosubstituierte Tryptophanderivat **60** aufgebaut (Abb. 57). Ausgehend von Gramin wurde nach Einführung der TIPS-Schutzgruppe eine regioselektive Lithierung in der 4-Position ermöglicht, wodurch die Einführung der NH<sub>2</sub>-Gruppe in

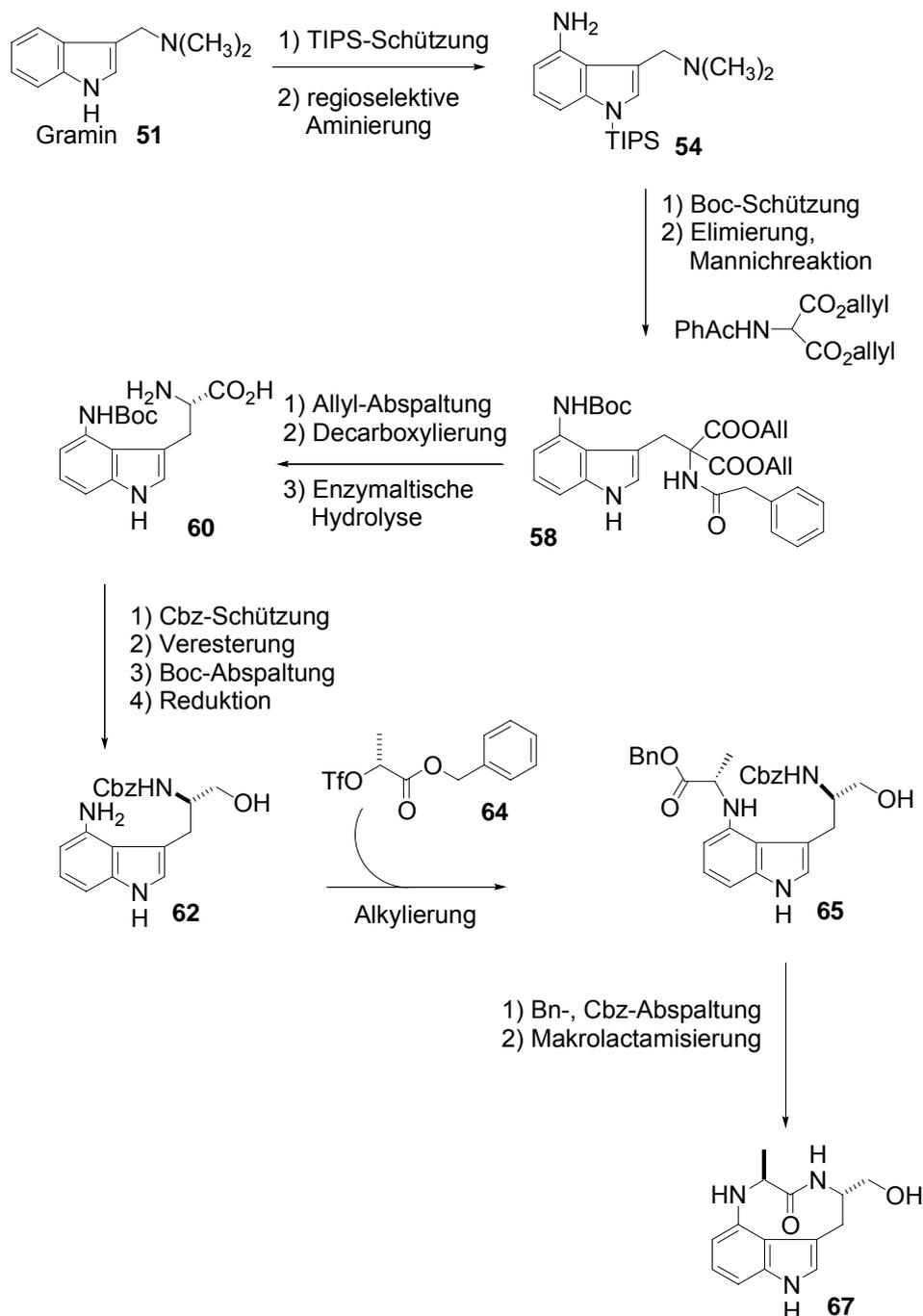


Abb. 57: Synthese des enantiomerenreinen Indolactam-Grundgerüsts **67**.

der 4-Position zugänglich wurde. Nach der Einführung der BOC-Schutzgruppe wurde das Graminderivat in den nächsten Reaktionsschritten in das entsprechend substituierte Tryptophan überführt. Hierfür wurde die tertiäre Amineinheit des Graminderivates *N*-methyliert und nachfolgend die TIPS-Gruppe abgespalten. Die Entschützung ging mit der Eliminierung von Trimethylamin einher und das intermediär gebildete *exo*-Methylimin führte in einer manichartigen Umsetzung mit Phenylacetamidomalonsäurediallylester zur Bildung der  $\alpha$ -alkylierte Malonsäure-diester **58**. Der Diallylester **58** wurde Pd<sup>0</sup>-vermittelt entschützt und zum 4-Aminotryptophan-Derivat decarboxyliert. Um das enantiomerenreine Indolactam-Derivat **60** zu erhalten, wurde die Phenylacetamidogruppe der racemischen Aminosäure mit Penicillin-G-Acylase enantioselektiv hydrolysiert. Die L-Aminosäure **60** wurde dann durch Einführung einer Cbz-Schutzgruppe am Aminosäure-Stickstoff orthogonal zur Boc-Gruppe geschützt. Die freie Carbonsäure wurde verestert und die Boc-Schutzgruppe des Anilinderivates **60** entfernt. Die umgehende Reduktion des gebildeten Methylesters zum Alkohol führte zum selektiv maskierten Aminoalkohol **62** (Abb. 57). Das zweite für das Indolactamgerüst charakteristische Stereozentrum wurde durch einen  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäureester eingeführt. Durch Alkylierung der Aminofunktion des Tryptophanderivats **62** mit dem  $\alpha$ -Hydroxysäureester-Triflat **64** konnte nach palladiumvermittelter hydrogenolytischer Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe und des Benzylesters das voll entschützte Indolderivat **66** generiert werden. Die Makrozyklisierung zum neungliedrigen Indolactam-Grundgerüst **67** wurde durch die Ausbildung der Amidbindung erreicht.

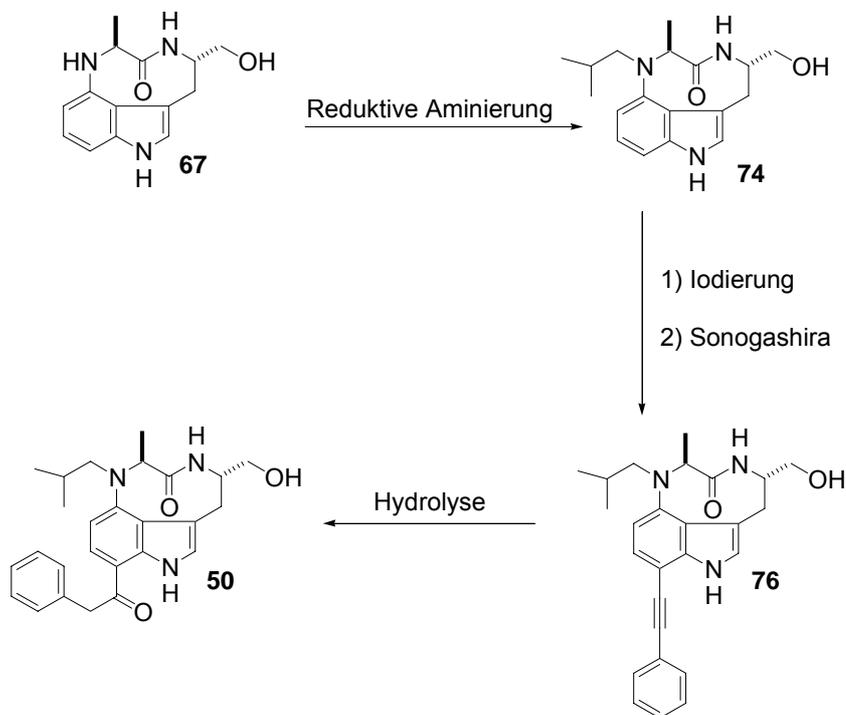


Abb. 58: Modifizierung des Indolactamgrundgerüsts **67**.

Die Modifizierung des Indolactamgrundgerüsts zum gewünschten Teleocidin-analogon **50** erfolgte in einer vierstufigen Reaktionssequenz (Abb. 58). Durch eine reduktive Aminierung wurde der Isopropylrest an dem sekundären N13 des Indolactamgrundkörpers **67** eingeführt. Die regioselektive Iodierung an der 7-Position ermöglichte in der folgenden Sonogashira-Kupplung die Einführung des Phenylacetylenrestes an der 7-Position des Indolderivats **76**. Durch die säurekatalysierte Hydrolyse der Dreifachbindung zum Keton konnte das gewünschte Teleocidin-Analogon **50** isoliert werden.

Weiterhin wurde in dieser Arbeit ein neues Konzept entwickelt, das ausgehend von linearen Aminosäuresequenzen, die über den Hydrazidlinker an einen polymeren Träger angebunden sind, in einer zyklisierende Abspaltung unter milden oxidativen Bedingungen die Synthese von Cyclopeptiden ermöglicht.

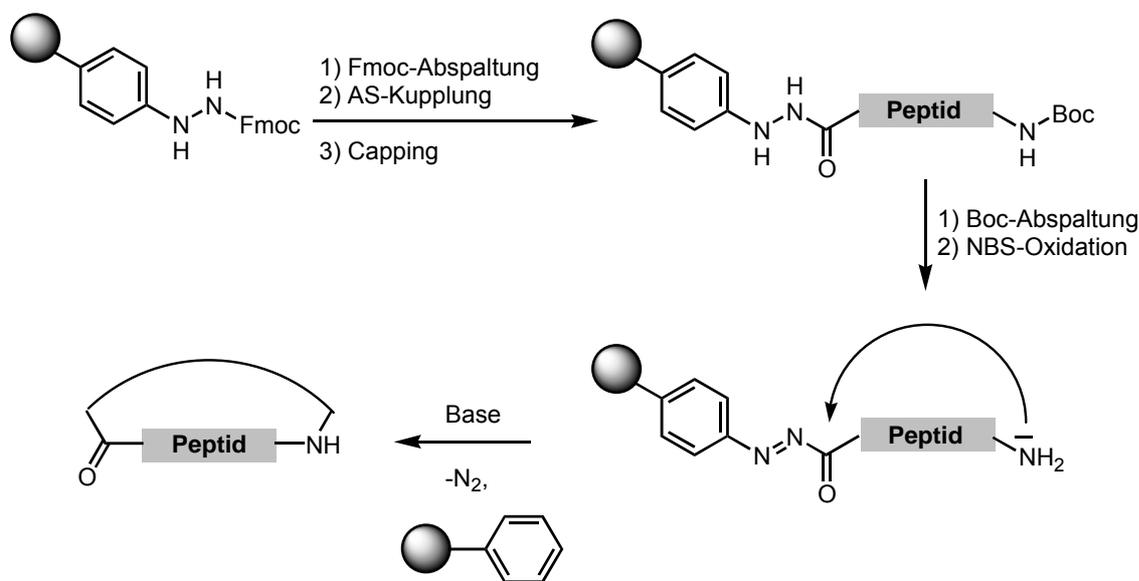


Abb. 59: Peptidsynthese und zyklisierende Abspaltung mit dem Hydrazidlinker.

Das Prinzip des Zyklisierungsansatzes (Abb. 59) basiert auf der Verwendung des säure- und basenstabilen Hydrazidlinkers. Das 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl-AM Harz wurde zur Peptidsynthese mit einem Boc-Syntheseprotokoll verwendet. Die Peptidsequenz wurde stufenweise durch carbodiimidvermittelte Kupplung von Boc-geschützten Aminosäuren aufgebaut. Nach der Anknüpfung der letzten Aminosäure wird die *N*-terminale Schutzgruppe abgespalten und der Hydrazidlinker zum Acyldiazon oxidiert. Durch Zugabe von Base wurde die *N*-terminal entschützte Aminogruppe deprotoniert und konnte anschließend nukleophil die aktivierte harzgebundene Carbonylgruppe angreifen. Die resultierenden zyklischen Peptide

wurden in hohen Reinheiten bis zu 97% und mit Ausbeuten bis zu 19% vom polymeren Träger abgespalten.

In einem weiteren Projekt der Arbeit gelang die Entwicklung der ersten spurlosen Indolsynthese am polymeren Träger, die als Schlüsselschritt die Fischer Indolumlagerung beinhaltet (Abb. 60). Es wurde eine Synthese von Indolderivaten ausgehend von polymergebundenen Phenylhydraziden untersucht. Die polymergebundenen Hydrazide können in einer kombinatorischen Synthese modifiziert werden.

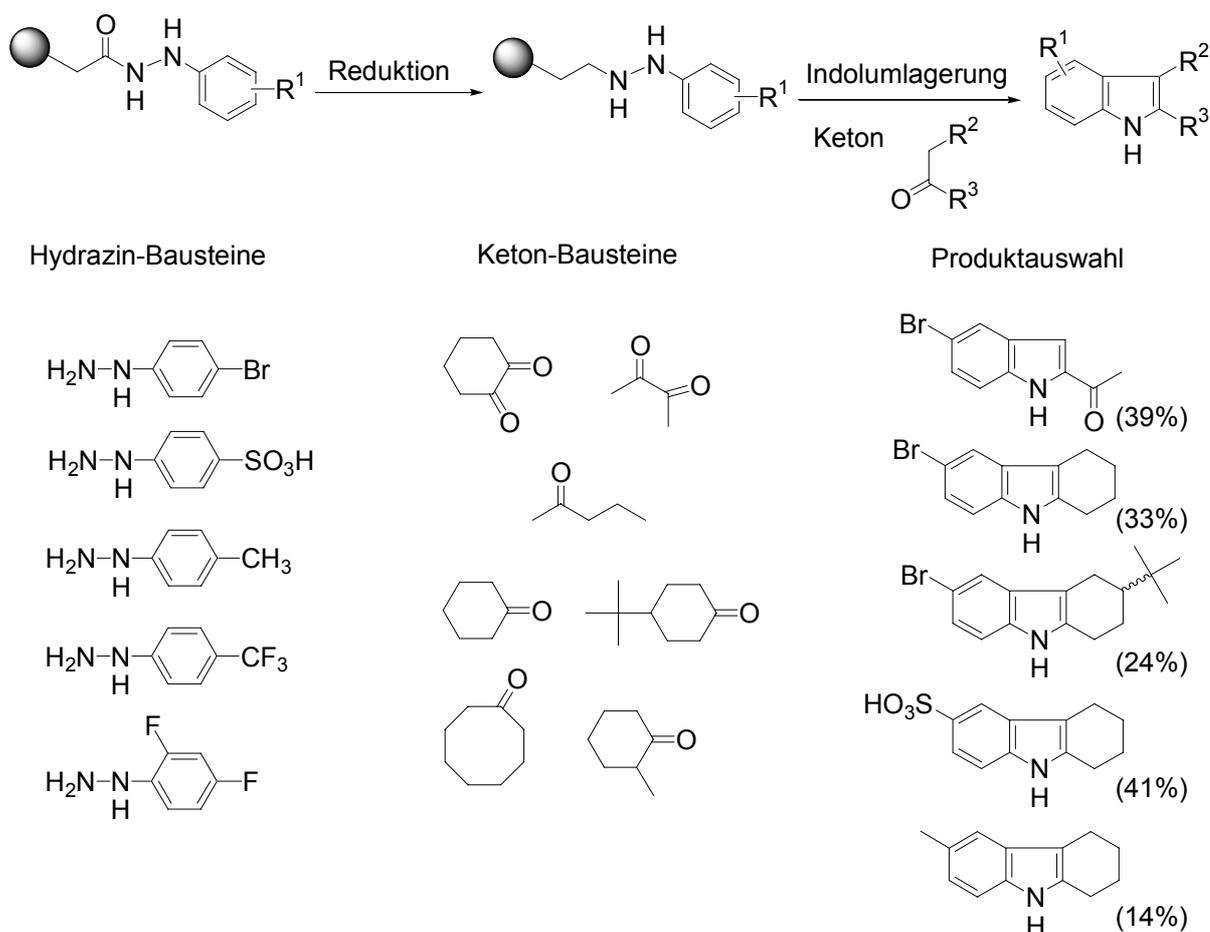


Abb. 60: Indolsynthese mit dem Hydrazidlinker.

Die festphasengebundenen Phenylhydrazide können anschließend durch eine zweistufige Reaktionssequenz die Abspaltung von wirkstoffähnlichen Indolen ermöglichen. Die Abspaltung der Indolprodukte erfolgt bei diesem Ansatz durch Reduktion des Hydrazids zum polymergebundenem Hydrazin. Das polymerfixierte Hydrazin wird anschließend unter stark sauren Bedingungen mit einem Keton behandelt und eine Indolumlagerung am Harz führt unter gleichzeitiger Abspaltung des Produktes vom polymere Träger zum gewünschten Indol. Zur Aufklärung des

genauen Mechanismus der Indolsynthese nach Fischer konnte mit Hilfe der HR-MAS-NMR-Spektroskopie wichtige Hinweise gesammelt werden. Die Indolprodukte konnten mit einer Reinheit von bis zu 80% von der festen Phase abgespalten werden. Die Ausbeuten der isolierten und chromatographisch aufgereinigten Indole variierten in einem Bereich von 6-41%. Die Synthese ist sehr praktikabel und sie toleriert viele funktionelle Gruppen in den eingesetzten Bausteinen. Die gewünschten Indole können in befriedigenden Ausbeuten und in hohen Reinheiten dargestellt werden.

Aufgrund der bemerkenswerten biologischen Aktivitäten von Indolverbindungen ist die Entwicklung von effektiven Festphasensynthesen, bei denen diese heterozyklischen Grundgerüste aufgebaut werden, eine wichtige Aufgabe der medizinischen Chemie. Indomethacin **4**, ein *N*-acyliertes Indolderivat, gehört zur Gruppe der „non-steroidal antiinflammatory drugs“ (NSAIDs). Diese Wirkstoffe gehören nicht nur aufgrund ihrer entzündungshemmenden und analgetischen Wirkung zu den am häufigsten eingesetzten therapeutischen Verbindungsklassen.

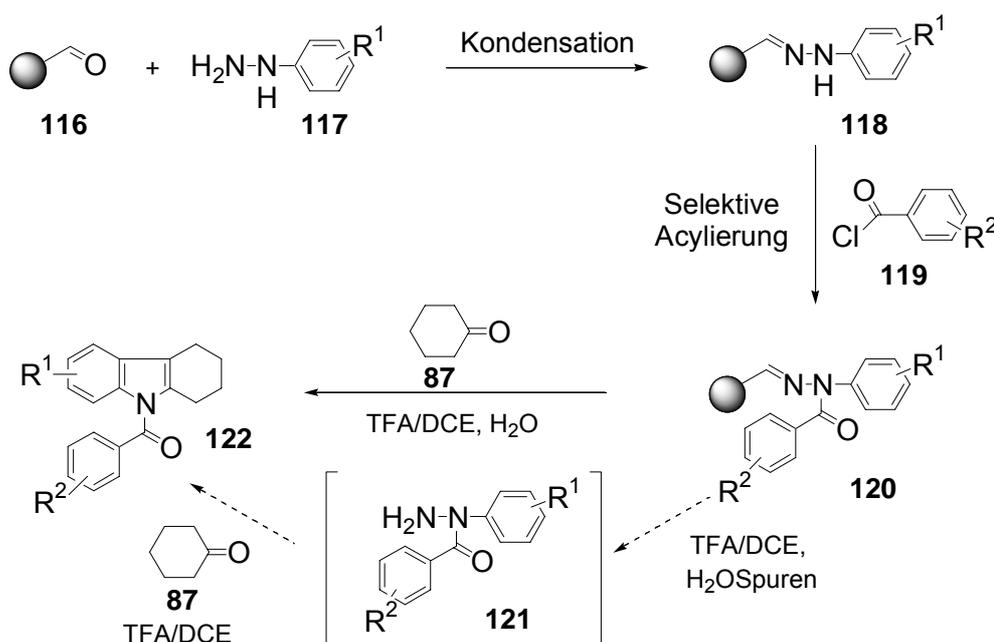


Abb. 61: Konzept der festphasenunterstützten Indolsynthese.

Die oben beschriebene Indolumlagerung am Hydrazidlinker (Abb. 60) war für die Synthese von *N*-acylierten Indolen nicht geeignet, da die Acylierung des Linkersystems mit den Abspaltungsbedingungen nicht kompatibel ist. Deshalb wurde eine neue, hocheffiziente dreistufige kombinatorische Syntheseroute entworfen, die mit einer festphasenunterstützte „capture and release“ Technik die Darstellung einer Bibliothek von *N*-acylierten Indolen ermöglichte (Abb. 61). Es wurden verschiedene

Hydrazine **117** zunächst als Hydrason **118** an ein Aldehydharz **116** angebunden. Dadurch wurde eine selektive Acylierung des benzylichen Stickstoffs **120** ermöglicht. Unter den sauren Bedingungen der Fischer-Indolumlagerung tritt eine durch Spuren von Wasser initiierte, säurekatalysierte Hydrolyse des acylierten Hydrazins ein. Das Hydrazin **121** wurde durch diesen Vorgang vom Polymer abgespalten. Die anschließende Reaktion mit dem sich in der Reaktionslösung befindlichen Keton **87** führte zum gelösten Hydrason, welches unter den stark sauren Bedingungen in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung in guten bis sehr guten Ausbeuten zu dem Indol **122** reagierte.

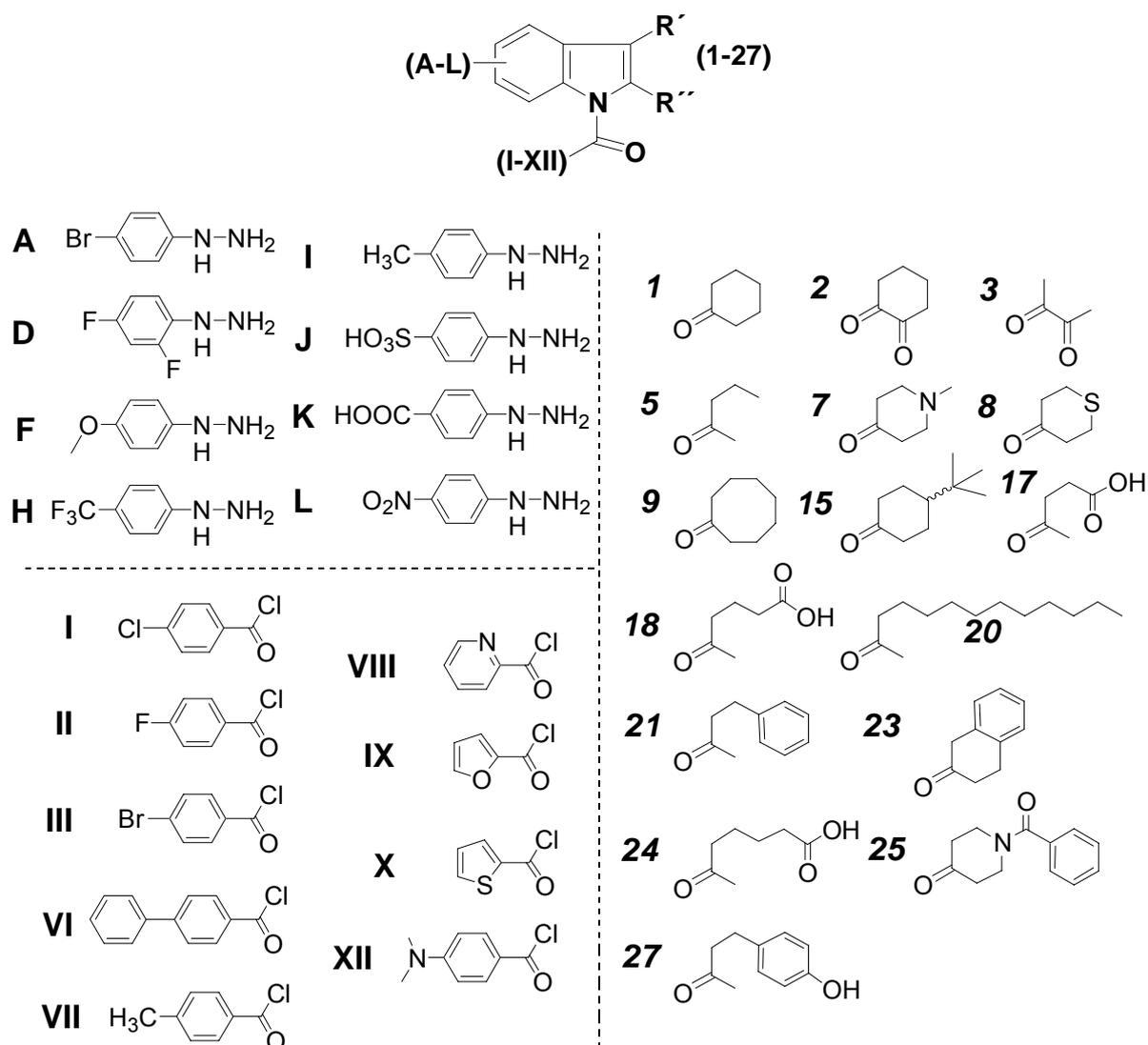


Abb. 62: Schema der verwendeten Bibliothekbausteine.

Der modulare Aufbau des Indols **122** ermöglicht bei systematischer Variation der in einer Vielzahl kommerziell erhältlichen Bausteine die Darstellung verschiedenster

Indole. In Abb. 62 sind alle verwendeten Bausteine schematisch dargestellt, die bei der Bibliotheksynthese verwendet wurden. Für die Durchführung einer möglichen SAR (Structure-Activity-Relationship)-Studie wurde bei der Auswahl der geeigneten Bausteine darauf geachtet, dass die Substituenten große unterschiedliche elektronische, sterische, hydrophile und wasserstoffbrückenbildende Eigenschaften besitzen. Die hohe Effizienz der Synthese wurde vor allem durch die Verwendung der Sulfonsäure-, Carboxylsäure- und Nitrophenylhydrazin-Bausteine **J**, **K** und **L** verdeutlicht. Selbst mit diesen elektronenziehenden und damit stark deaktivierenden Gruppen kann eine Indolsynthese unter den oben beschriebenen Bedingungen erfolgreich durchgeführt werden. Somit sind sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Heteroaromaten mit dieser Synthesemethode zugänglich. Die *N*-Benzoyl-Einheit (**I-XII**) trägt verschiedene *para*-Substituenten, deren Bandbreite von der sterisch anspruchsvollen und unpolaren Biphenyleinheit **VI** bis hin zum basischen *tert.*-Aminrest **XII** reicht. Die Diversität der eingesetzten Ketone reicht von der in Indomethacin vorkommenden Lävulinsäure **17**, als hydrophile freie Säure bis hin zum sehr hydrophoben 2-Tridecanon **20**. Die Ausbeuten der entsprechenden Indole sind gerade in Bezug auf das für eine Umlagerung ungünstige Substitutionsmuster sehr zufriedenstellend. Mit dieser effizienten, neuen festphasenunterstützte Strategie konnte eine Bibliothek von 197 Indomethacin-Analoga hergestellt werden.

Um die biologische Aktivität der synthetisierten Indole zu testen, wurden Untersuchungen mit verschiedenen Rezeptor-Tyrosinkinasen, die zum Teil eine angiogene Wirkung zeigen, durchgeführt. 100 Verbindungen der Indol-Bibliothek wurden bisher untersucht. Drei der getesteten Indolverbindungen zeigten eine inhibierende Wirkung im niedrigen mikromolaren Bereich. Dabei wurde ermittelt, dass die Verbindungen **J-I-8** und **J-I-20** z. B. Tie-2 mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 3-4 µM inhibieren (vgl. Tab. 12). Die Funktionalisierung des Indolgerüsts mit einer Sulfonsäure-Gruppe spielt für die Aktivität eine entscheidende Rolle. Die Selektivität der Verbindungsklasse kann durch die Hydrophobie und Größe des Ketorestes beeinflusst werden. Bei Verbindung **J-I-20**, die eine lange Alkankette trägt, zeigt sich eine Selektivität gegenüber den VEGFR-2, VEGFR-3 und FGFR-1. Bei der weniger hydrophoben, trizyklischen Verbindung **J-I-8**, die eine oxidationsempfindliche Sulfidgruppe im Sechsring trägt, liegt die Selektivität verstärkt auf Seite der Tie-2, FGFR-1, IGF-1 und EGFR Kinasen. Bemerkenswert ist auch, dass **J-I-8** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 9 µM den IGF1-Rezeptor inhibiert. Die gemessenen Werte weisen darauf hin, dass diese Verbindungsklasse möglicherweise eine geeignete Leitstruktur für die Entwicklung von IGF-1-Rezeptor-Inhibitoren mit erhöhter Aktivität und verbesserter Selektivität darstellen. Ausgehend von Indomethacin, einem Vertreter

der non-steroidal-antiinflammatorischen Wirkstoffe, welcher im millimolaren Bereich antiangiogene Wirkung zeigt, konnten in dieser Arbeit aufgezeigt werden, dass es eine analoge Substanzklasse gibt, die eine anti-neoplastische Aktivität im niedrigen micromolaren Bereich zeigt, die auf die Inhibierung von Rezeptor-Tyrosinkinasen zurückzuführen ist.

Wirkstoffresistenz (MDR - multi-drug resistance) ist ein Phänomen, in dem die mit einem Wirkstoff behandelte Zelle eine Immunität gegenüber diesem und anderen, oft strukturell und funktionell unterschiedlichen Wirkstoffen entwickelt. Diese entwickelte Wirkstoffresistenz führt zu einem dramatische Effektivitätsverlust der Chemotherapie. Für bestimmte Krebsarten, in denen die Wirkstoffresistenz ein Resultat einer MRP-1-Überexpression ist, kann Indomethacin oder ein Indomethacinderivat als MRP-1-Inhibitor ein vielversprechender Wirkstoffpotentiator für die Toxizitätserhöhung von chemotherapeutischen Substanzen sein.

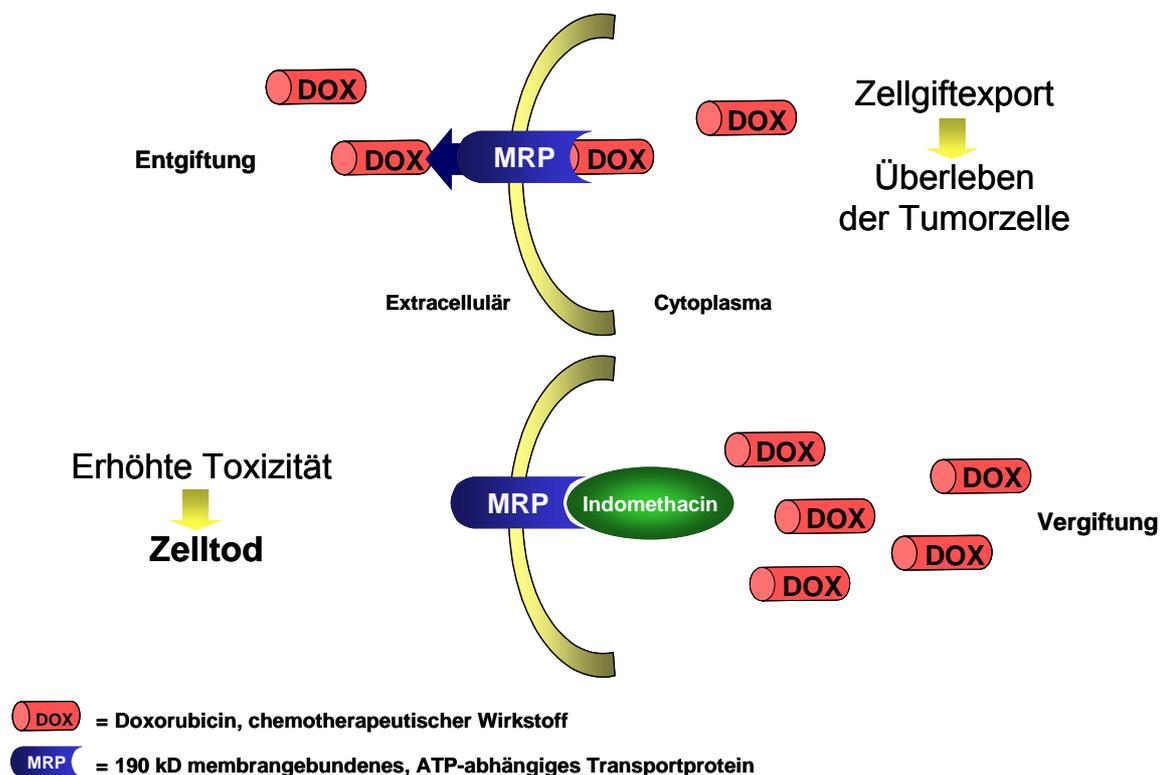


Abb. 63: Inhibition der Wirkstoffresistenz bei Tumorzellen durch Indomethacin.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Assay entwickelt, in dem die durch Indomethacin induzierte erhöhte Toxizität von Doxorubicin in Krebszellen quantifiziert werden kann. Es wurden 60 Verbindungen der Indomethacinbibliothek getestet. Das Hauptkriterium bei der Auswahl der Verbindungen war eine molekülgebundene Säure als funktionelle Gruppe. Diese lag entweder als freie Säure, wie beim

Indomethacin vor, oder war als Methyl- oder Ethylester umfunktionalisiert worden. Durch die biologische Evaluierung der Indomethacin-Analoga in einem kombinierten Toxizitäts-Assay konnten neun neue aktive Verbindungen identifiziert werden. Bei der Untersuchung der strukturellen Unterschiede der aktiven Verbindungen fällt eine hohe Homologie zu Indomethacin auf. Durch eine Alkylkettenverlängerung mit einer Methylengruppe bei **64** konnte das MRP-1-Inhibitionspotential im Vergleich zu Indomethacin gesteigert werden. Charakteristisch für die aktiven Verbindungen ist, dass ausschließlich 4-Halogenbenzoyl-Bausteine zu aktiven Verbindungen führen, wobei die aktivsten Verbindungen **64** und **69** einen Bromsubstituenten tragen.

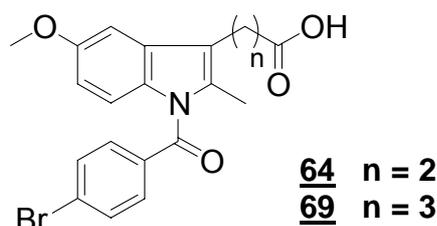


Abb. 64: Indolverbindungen mit einem hohen MRP-1 Inhibitionspotential.

Im direkten Vergleich mit Indomethacin zeigen die Verbindungen **64** und **69** bei einer klinisch relevanten niedrigen Doxorubicin-Konzentration von 0.1  $\mu\text{M}$  eine um 144% bzw. 78% höhere Wirkung als Indomethacin. Verbindung **64** stellt somit einen attraktiven Startpunkt für die Entwicklung eines potenten MRP-1-Inhibitors dar, der zur Identifizierung einer neuen Klasse von Wirkstoffen zur Bekämpfung der Wirkstoffresistenz beitragen könnte.

Die *N*-alkylierten Indole haben sich als potente Inhibitoren mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen und des MRP-1-Transportproteins erwiesen. Durch eine systematische Optimierung der Substituenten sollte es unter Verwendung der in dieser Arbeit entwickelten Methoden möglich sein, eine focussiertere Bibliothek von Kinase- und MRP-1-Inhibitoren darzustellen, die zu einem hochselektiven und aktiven Wirkstoff führen.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Messgeräte und Hilfsmittel

#### **NMR-Spektroskopie:**

Die NMR-Spektren wurden auf folgenden Geräten gemessen:

Bruker AC 250:	250 MHz ( $^1\text{H}$ -NMR)
Bruker AM 400:	400 MHz ( $^1\text{H}$ -NMR) und 100.5 MHz ( $^{13}\text{C}$ -NMR)
Bruker DRX 400:	400 MHz ( $^1\text{H}$ -NMR) und 100.5 MHz ( $^{13}\text{C}$ -NMR)
Bruker DRX 500:	500 MHz ( $^1\text{H}$ -NMR) und 125.7 MHz ( $^{13}\text{C}$ -NMR)

Die chemischen Verschiebungen werden in ppm angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, dt = Doppeltriplett, q = Quartett, qn = Quintett, m = Multiplett, br = verbreitertes Signal, sep. = Septett. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben.

#### **HR-MAS-NMR:**

Die HR-MAS-NMR-Spektren wurden auf einem Varian Mercury 400 (400 MHz) mit einem gHX Nano Probe-Probenkopf gemessen, wobei die Spinrate 2.5 KHz betrug.

#### **UV/VIS-Spektroskopie:**

Die UV/VIS-Spektren wurden mit einem Lambda 2 UV/VIS-Spektrometer der Firma Perkin Elmer aufgenommen.

#### **Infrarot-Spektroskopie:**

FT-Infrarotspektren wurden mit den Spektrometern IFS 88 und Vektor 22 der Firma Bruker mit einer diffusen Reflektionseinheit A527 der Firma Spektra Tech aufgenommen.

#### **Massenspektrometrie:**

Die 70 eV-El-Massenspektren wurden auf einem Finnigan MAT MS 70 Spektrometer gemessen.

### **GC-Massenspektrometrie (GC-MS):**

Die GC-MS-Messungen wurden mit einem Gerät von Hewlett-Packard (Agilent), bestehend aus Gaschromatograph 6890 Series, Kapillarsäule HP-5TA (0.33  $\mu\text{m}$ , 25m x 0.2 mm ID) und einem Massendetektor 5973 Series durchgeführt.

### **Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HR-MS):**

Die 70eV EI-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT MS 70 und einem Finnigan MAT 8200 gemessen.

### **Schmelzpunkte:**

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi Schmelzpunktmessgerät 530 und 540 gemessen und sind nicht korrigiert.

### **Chromatographie:**

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten (Kieselgel 60<sub>F254</sub>) der Firmen Merck und Macherey & Nagel verwendet.

Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und die folgenden Anfärbereagenzien verwendet:

- 1.) 2.5 g Molybdätosphorsäure, 1 g Cer-(IV)-sulfat, 6 ml konz. Schwefelsäure und 94 ml Wasser.
- 2.) 300 mg Ninhydrin, 3 ml Essigsäure und 997 ml Ethanol.  
Die entsprechenden Laufmittel und  $R_f$ -Werte sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Flash-Kieselgel MN60 (Korngröße 40-60  $\mu\text{m}$ ) der Firma Baker in geschlossenen Säulen bei ca. 0.2-0.8 bar Überdruck durchgeführt.

### **HPLC:**

Für die HPLC stand eine L-6000A-Anlage der Firma Merck/Hitachi zur Verfügung. Die Detektion erfolgte mit einem Multi-Channel Photo Detector L3000. Weiterhin wurde eine HPLC-Anlage 1100 Series der Firma Agilent eingesetzt. Als Trennmateriale kam eine LiChrosorb<sup>®</sup>-RP-18-Säule der Firma Merck und eine C18PPN der Firma Macherey & Nagel zum Einsatz.

**HPLC-Massenspektrometrie (HPLC-MS):**

Die HPLC-MS-Messungen wurden mit einer HPLC-Anlage 1100 Series von Hewlett-Packard und einem Finnigan LCQ ESI-Spektrometer durchgeführt. Zur Trennung wurde eine C18PPN-Säule der Firma Macherey & Nagel und folgende Methode verwendet:

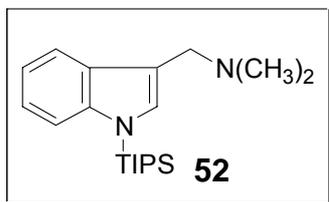
90/10 (v/v) H<sub>2</sub>O/Acetonitril (je 0.1% Ameisensäure), Fluss 1 ml/min, innerhalb von 30 min auf 10/90 (v/v).

**Chemikalien:**

Das 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl AM Harz wurde von Novabiochem, das Paramax Merrifield-Harz und das Aldehyd-Harz von Advanced ChemTech bezogen. Die übrigen verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Acros Chimica, Fluka, Sigma, Aldrich, Advanced Chemtech und Lancaster bezogen. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch über einem nach Laborstandard üblichen Trockenmittel destilliert und bei Bedarf nach literaturbekannten Verfahren absolutiert.<sup>[131]</sup> Alle Reaktionen - ausgenommen solche, an denen Wasser beteiligt war - wurden in absoluten Lösungsmitteln unter Argon als Schutzgas durchgeführt.

## 6.2 Versuche zu Kapitel 4.1

### 6.2.1 Versuche zu Kapitel 4.1.2



#### 3-Dimethylaminomethyl-1-triisopropylsilylindol **52**<sup>[102]</sup>

Zu einer Lösung von 5.28 g (30.3 mmol) Gramin **51** in 100 ml THF werden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  12.7 ml (31.8 mmol, 1.05 Äq.) *n*-Butyllithium (2.5 molare Lösung in THF) zugegeben. Nach 1 Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  werden 7.38 ml Triisopropylsilylchlorid (34.8 mmol, 1.15 Äq.) tropfenweise hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend durch vorsichtige Zugabe von 30 ml gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequencht. Die wässrige Phase wird dreimal mit 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird unter vermindertem Druck durch Kugelrohrdestillation aufgereinigt.

**Ausbeute:** 9.13 g (91%) gelbliches Öl.

**Sdp.:** 150-155°C (bei 0.3 mbar).

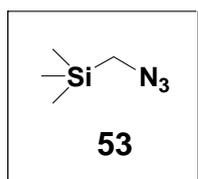
**$R_f$**  = 0.4 (Ethylacetat/Methanol (10:3)).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.70-7.65 (m, 1 H, arom. CH), 7.50-7.43 (m, 1 H, arom. CH), 7.20 (s, 1 H, arom. CH), 7.10-7.03 (m, 2 H, arom. CH), 3.65 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 (s, 6 H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.65 (sept,  $^3J$  = 6.5 Hz, 3 H, CH), 1.15 (d,  $^3J$  = 6.5 Hz, 18 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 141.6, 131.8, 130.6, 122.1, 119.6, 119.1, 115.2, 113.7, 54.5, 45.2 (3 C), 18.1 (2 C), 12.7 (6 C).

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{Si}$  (330.25 g/mol)

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[98,102]</sup>



### Trimethylsilylmethylazid **53**<sup>[103]</sup>

Zu einer Lösung aus 12.5 ml Trimethylsilylmethylchlorid (88 mmol) in 36 ml DMF werden 6.88 g Natriumazid (88.0 mmol, 1 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 42 Stunden bei 80°C gerührt und das Produkt anschließend mittels Vakuumdestillation bei 41°C als farbloses Öl isoliert.

**Ausbeute:** 8.83 g (77%), farbloses Öl.

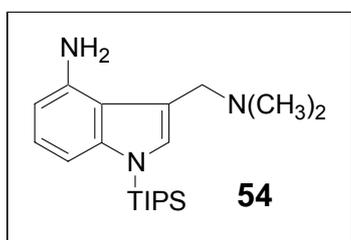
**Sdp.:** 41°C (bei 42 mbar).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.75 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 0.12 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 42.0, -2.6 (3 C).

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Si (129.07 g/mol).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[98,104]</sup>



### 3-Dimethylaminomethyl-4-amino-1-triisopropylsilylindol **54**

Zu einer Lösung aus 11.6 g (34.9 mmol) 3-Dimethylaminomethyl-1-triisopropylsilylindol **52** in 150 ml Ether werden bei -78°C tropfenweise 28.0 ml (1.5 molare Lösung in THF, 42 mmol) *tert.*-BuLi gegeben und es wird 45 Minuten gerührt. Man lässt das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmen und rührt 2.5 Stunden bei 0°C nach. Anschließend wird das Gemisch erneut auf -78°C gekühlt, eine Lösung aus 9 ml (52.4 mmol, 1.5 Äq.) Trimethylsilylmethylazid **53** in 15 ml Ether wird tropfenweise zugegeben und 2 Stunden bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit 100 ml ges. Ammoniumchloridlösung gequencht. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wird dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die

gesammelten organischen Phasen werden dreimal mit 50 ml Wasser und einmal mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird säulenchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid (4% Wasser) mit Hexan:Ethylacetat (10:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 9.26 g (26.8 mmol, 77%), farbloses Öl.

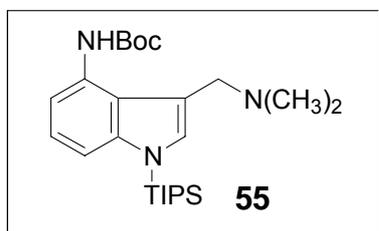
$R_f$  = 0.57 (neutrales Aluminiumoxid, Hexan:Ethylacetat (9:1)).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.92-6.88 (m, 2 H, arom. CH), 6.75 (dd,  $^3J$  = 8.5,  $^4J$  = 0.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.23 (dd,  $^3J$  = 7.3,  $^4J$  = 0.5 Hz, 1 H, arom. CH), 5.37 (bs, 2 H, NH), 3.47 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17 (s, 6 H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.58 (sept,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3 H, CH), 1.05 (d,  $^3J$  = 7.5 Hz, 18 H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144.1, 143.2, 128.5, 123.4, 119.7, 116.1, 104.5, 104.3, 56.7, 44.6 (3 C), 18.1(2 C), 12.6 (6 C).

$\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{Si}$  (345.26 g/mol).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>



### 3-Dimethylaminomethyl-4-[*N*-*tert*-butyloxycarbonyl]amino-1-triisopropylsilyl-indol **55**

Eine Lösung aus 7.50 g (21.8 mmol) 4-Amino-1-(triisopropylsilyl)gramin **54** in 300 ml Chloroform werden mit 5.48 g (23.9 mmol, 1.1 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 150 ml Wasser suspendiert und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid (4% Wasser) mit Hexan:Ethylacetat (20:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 8.14 g (18.3 mmol, 84%), weißer Feststoff.

$R_f$  = 0.43 (neutrales Aluminiumoxid, Hexan:Ethylacetat (20:1)).

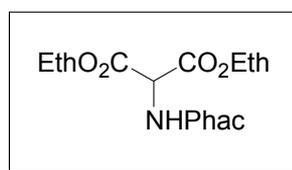
**Smp.:** 101-103°C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.70 (bs, 1 H, arom. CH), 7.11-7.06 (m, 3 H, arom. CH), 6.96 (s, 1 H, arom. CH), 3.51 (s, 2 H, NH), 2.32 (s, 6 H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.66 (sept,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3 H, CH), 1.53 (s, 9 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (d,  $^3J$  = 7.5 Hz, 18 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.3, 143.0, 133.4, 129.1, 122.6, 121.8, 115.0, 109.8, 108.4, 79.8, 56.1, 44.1 (3 C), 28.6 (3 C), 18.2 (2 C), 12.8 (6 C).

$\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$  (445.31 g/mol).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>



### Phenylacetamidomalonsäure-diethylester<sup>[132]</sup>

Zu einer Suspension aus 49.5 g (234 mmol) 2-Aminomalonsäurediethylester Hydrochlorid in 400 ml Dichlormethan werden tropfenweise zunächst 88 ml (495 mmol, 2.1 Äq.) *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin und anschließend 35 ml (259 mmol, 1.1 Äq.) Phenylacetylchlorid bei 0 °C zugegeben und über Nacht unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 400 ml 1N HCl gewaschen und die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Ether/Hexan umkristallisiert.

**Ausbeute:** 55.8 g, (190 mmol, 81%) weißer Feststoff.

**Smp.:** 66-68°C (Lit: 67-68°C)<sup>[132]</sup>

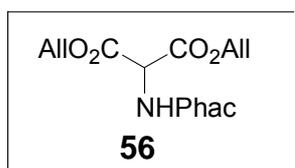
$R_f$  = 0.43 (Ethylacetat/Hexan (1:2)).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.35-7.31 (m, 2 H, arom. CH), 7.28-7.23 (m, 3 H, arom. CH), 6.50 (d,  $^3J$  = 6.5 Hz, 1 H, arom. CH), 5.13 (d,  $^3J$  = 6.5 Hz, 1 H, NH), 4.23-4.21 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.63 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.23 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 6 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.7 (2 C), 167.1, 133.8, 129.4 (2 C), 128.9 (2 C), 127.4, 62.6, 56.5, 43.0 (2 C), 13.8 (2 C).

$C_{15}H_{19}NO_6$  (309,12 g/mol).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[98]</sup> überein.



### Phenylacetamidomalonsäurebisallylester **56**

Zu einer Lösung aus 19.0 g (64.8 mmol) Phenylacetamidomalonsäurebisethylester **56a** in 300 ml Tetrahydrofuran:Dichlormethan (3:1) werden unter Argon 13.6 g (0.32 mol, 5 Äq.) Lithiumchlorid, 55.4 ml (80.4 mmol, 1.25 Äq.) absolutgetrockneter Allylalkohol und 9.67 ml (64.8, 1 Äq.) DBU gegeben und durch einen mit Trockensieb (4 Å) gefüllten Tropftrichter mit Druckausgleich 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 400 ml 1N HCl und 500 ml Ethylacetat versetzt, die organische Phase nach der Phasentrennung abgetrennt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan:Ethylacetat (2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 12.0 g (37.81 mmol, 58 %), weißer Feststoff.

**Smp.:** 55°C.

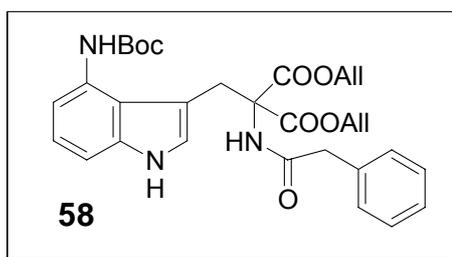
**R<sub>f</sub>** = 0.50 (Ethylacetat/Hexan (1:2)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38-7.34 (m, 2 H, arom. CH), 7.32-7.28 (m, 3 H, arom. CH), 6.49 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, CH), 5.90-5.81 (m, 2 H, CH), 5.34-5.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 5.22 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, CH), 4.72-4.60 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.7 (2 C), 165.8, 134.0, 130.8 (2 C), 129.4 (2 C), 129.0 (2 C), 127.5, 119.2 (2 C), 66.9, 56.4, 43.1 (2 C).

$C_{17}H_{19}NO_5$  (317.13 g/mol)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>



**({4-[*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl]amino-1*H*-indol-3-yl}methyl)-phenylacetamido-malonsäurebisallylester **58****

Eine Lösung aus 5.00 g (11.2 mmol) 3-Dimethylaminomethyl-4-[*N*-*tert*-butyloxycarbonyl]amino-1-triisopropylsilylindol **55** in 70 ml DMF wird mit 4.29 ml (44.9 mmol, 4 Äq.) Methyljodid versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Der gebildete braune Feststoff wird in 250 ml THF suspendiert, mit 3.92 g (16.15 mmol) Phenylacetamidomalonsäurebisallylester **56** und mit 17.0 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (17.0 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 300 ml Ether gelöst, die organische Phase dreimal mit 150 ml Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan:Ethylacetat (2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 4.16 g (7.4 mmol, 66%), weißer Feststoff.

**$R_f$**  = 0.45 (Hexan:Ethylacetat (2:1)).

**Smp.:** 68-69°C.

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C):

$R_t$  = 14.68 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.25 (bs, 1 H, NH), 7.27-7.21 (m, 4 H, arom. CH), 7.18 (s, 1 H, arom. CH), 7.11-7.04 (m, 2 H, arom. CH), 6.99-6.95 (m, 2 H, arom. CH), 6.68 (s, 1 H, CH), 6.45 (d, <sup>3</sup> $J$  = 2.0 Hz, 1 H, CH), 5.78-5.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 5.23-5.19

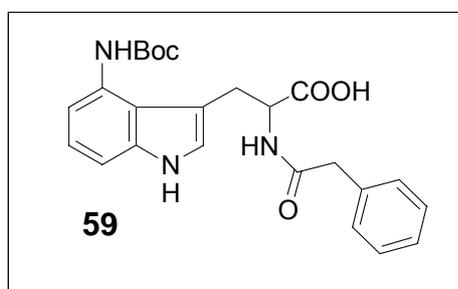
(m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 4.60-4.53 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.48 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.56 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.4 (2 C), 167.2, 154.5, 137.2, 134.0, 131.5, 130.9, 130.1, 129.2, 128.9, 127.3, 123.7, 122.2 (2 C), 120.9 (2 C), 119.2 (2 C), 115.9, 108.4, 106.9, 79.9, 67.5, 67.0, 43.4 (2 C), 29.2, 28.4 (3 C).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 584.16 [M+Na]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 11.63 min.

C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (561.25 g/mol).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>



#### 4-[*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl]amino-*N*-phenylacetyltryptophan **59**

Eine Lösung aus 4.0 g (9.62 mmol) ({4-[*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl]amino-1*H*-indol-3-yl)methyl}-phenylacetamidomalonsäurebisallylester **58** und 6.0 ml (71.3 mmol, 10 Äq.) Morpholin in 180 ml THF wird entgast und unter Argon mit 824 mg (0.71 mmol, 0.1 Äq.) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 150 ml 5%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequench und mit 100 ml Ether versetzt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase abgetrennt zweimal mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird im Eisbad auf 0°C gekühlt, mit Ether überschichtet und anschließend der pH-Wert mit 1N HCl auf pH = 1-2 eingestellt. Die wässrige Phase wird dann dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Dioxan aufgenommen und 30 Minuten refluxiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan:Ethylacetat (4:1) gereinigt.

---

**Ausbeute:** 3.05 g (6.98 mmol, 99%), grauer Feststoff.

$R_f = 0.65$  (*n*-Butanol, Essigsäure, Wasser (4:1:1)).

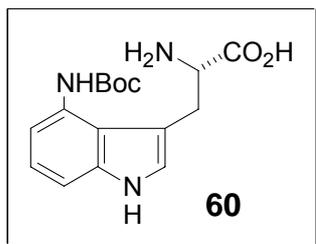
**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C):  
 $R_t = 6.77$  min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.24$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1 H, arom. CH), 7.19-7.17 (m, 3 H, arom. CH), 7.07-7.03 (m, 3 H, arom. CH), 6.94 (s, 1 H, arom. CH), 6.86 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1 H, arom. CH), 4.71 (dd,  $^3J = 10.5$ ,  $^4J = 4.5$  Hz, 1 H, CH), 3.52-3.40 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2b</sub>), 3.18 (dd,  $^3J = 15.0$ ,  $^4J = 10.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 1.51 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 175.1$ , 173.9, 157.8, 139.7, 136.6, 130.6, 130.1, 129.4 (2 C), 127.7 (2 C), 125.3, 124.7, 122.4, 118.7, 111.0, 110.7, 80.9, 55.2, 43.3, 29.1, 28.9 (3 C).

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (437.1951 g/mol).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>



### (S)-4-[N-tert.-Butyloxycarbonyl]aminotryptophan **60**

1.0 g (2.35 mmol) *N*-Phenylacetyltryptophan **59** werden in 16 ml Methanol und 113 ml Wasser gelöst und mit 0.1N NaOH wird der pH-Wert der Lösung auf pH = 7.6 eingestellt. Das Gesamtvolumen wird mit Wasser auf 200 ml aufgefüllt, 300 mg Penicillin G Acylase (immobilisiert auf Eupergit C) zugegeben und die Mischung bei 37°C inkubiert. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat mit 4N HCl auf pH = 1.5 eingestellt und dreimal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1N NaOH auf pH = 7 eingestellt und unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel abdestilliert. Durch Umkristalisation aus Methanol Wasser erhält man das (L)-Tryptophanderivat **60**.

**Ausbeute:** 370 mg (1.17 mmol, 49%), weißer Feststoff.

$R_f = 0.3$  (*n*-Butanol/Essigsäure/H<sub>2</sub>O (4:1:1)).

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C):  
 $R_t = 6.94$  min.

$[\alpha]_D^{20} = +44.0$  ( $c = 0.17$  mol/l, CH<sub>3</sub>OH).

**Smp.:** 210°C.

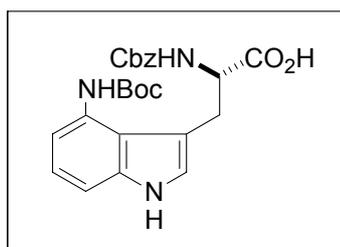
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.24$  (dd,  $^3J = 8.0$ ,  $^4J = 0.5$  Hz, 1 H, arom. CH), 7.18 (s, 1 H, arom. CH), 7.07 (t,  $^3J = 8.0$ , 1 H, arom. CH), 6.92 (dd,  $^3J = 7.0$  Hz, 1 H, arom. CH), 3.83 (dd,  $^3J = 8.5$ , 4.5 Hz, 1 H, CH), 3.56 (dd,  $^3J = 15.5$ ,  $^4J = 4.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 3.30 (m, 1 H, CH, CH<sub>2b</sub>), 1.53 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 174.0$ , 157.8, 139.7, 130.7, 125.9, 123.9, 122.5, 118.6, 110.7, 108.8, 81.0, 56.7, 28.7, 28.3 (3 C).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 20 min, 0.3 ml/min): 320.0 [M+H]<sup>+</sup>,  $R_t = 6.08$  min.

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (319, 1532 g/mol).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>



### (S)-N-Benzyloxycarbonyl-4-[N-tert.-butyloxycarbonyl]amino-tryptophan

Zu einer Lösung aus 595 mg (1.93 mmol) (S)-4-[N-tert.-Butyloxycarbonyl]amino-tryptophan **60** in 6 ml (6 mmol, 3 Äq.) 1N NaOH und 6 ml Dioxan wird bei 0°C tropfenweise eine Lösung aus 6 ml Dibenzoyldicarbonat (545 mg, 2.00 mmol, 2.1 Äq.) gelöst in Dioxan gegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und verworfen. Der pH-Wert des Filtrates wird mit 2N NaOH auf pH = 7 eingestellt und die Lösung je dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die Etherphase wird verworfen. Die wässrige Phase wird anschließend auf 0°C abgekühlt und mit Ethylacetat überschichtet. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N HCl vorsichtig auf pH = 3 - 4 eingestellt und die Lösung je dreimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

**Ausbeute:** 620 mg (1.37 mmol, 71%), weißer Feststoff.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (Hexan/Ethylacetat (4:5)).

**Smp.:** 161-163°C.

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C):

R<sub>t</sub> = 11.47 min.

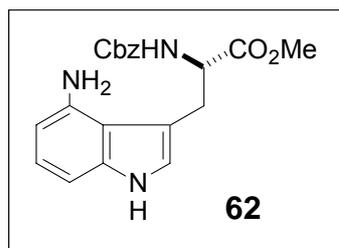
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -40.7 (c = 1.0 mol/l, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.48 (s, 1 H, COOH), 7.35-7.28 (m, 5 H, arom. CH), 7.19 (dd, <sup>3</sup>J = 6.0, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.10-7.05 (m, 2 H, arom. CH), 6.99 (s, 1 H, arom. CH), 6.73 (s, 1 H, arom. CH), 5.48 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 5.05 (d, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, 1 H, NH), 5.01 (d, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, 1 H, NH), 4.66 (dd, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, CH), 3.38 (dd, <sup>3</sup>J = 15.0, <sup>4</sup>J = 5.0 Hz; 1 H, CH<sub>2b</sub>), 3.28 (dd, <sup>3</sup>J = 15.0, <sup>4</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 1.55 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.6, 156.0, 154.7, 137.7, 136.2, 129.9, 128.5, 128.2, 128.1$  (2 C),  $123.7, 122.3, 121.3$  (2 C),  $115.9, 109.1, 108.6, 80.3, 67.0, 55.2, 29.0, 28.4$  (3 C).

**LC-MS** (ESI, C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 20 min, 0.3 ml/min):  $452.1$   $[\text{M-H}]^-$ ,  $R_t = 9.52$  min.

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$  (453.19 g/mol).



### **(S)-N-Benzyloxycarbonyl-4-aminotryptophanmethylester 61**

Zu einer Lösung aus 66 mg (0.146 mmol) (S)-N-Benzyloxycarbonyl-4-[N-tert.-butyloxycarbonyl]aminotryptophan **60** in 9 ml Methanol werden 350 mg Kieselgel-Katalysator ( $\text{NaHSO}_4$ ,  $\text{SiO}_2$ ) gegeben. Das Gemisch wird unter Argonatmosphäre und Lichtausschluß 24 Stunden bei  $30^\circ\text{C}$  und weitere 48 Stunden bei  $35^\circ\text{C}$  gerührt. Das Kieselgel wird durch Filtration von der Reaktionslösung abgetrennt und das Rohprodukt wird durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck isoliert. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung für die nachfolgende Umsetzung verwendet.

**Ausbeute:** 42.0 mg (0.144 mmol, 78%), farbloses Öl

$R_f = 0.5$  (Hexan/Ethylacetat (1:1)).

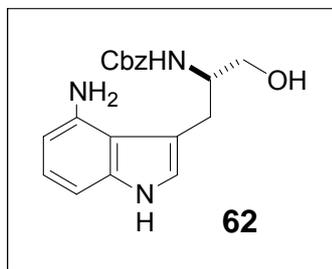
**HPLC** (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min,  $50^\circ\text{C}$ ):  $R_t = 7.98$  min.

$[\alpha]_D^{20} = -33.0$  ( $c = 1.0$  mol/l, MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.35\text{-}7.28$  (m, 5 H, arom. CH), 7.10 (dd,  $^3J = 6.0$ ,  $^4J = 2.0$  Hz, 1 H, arom. CH), 7.05-7.03 (m, 2 H, arom. CH), 6.65 (s, 1 H, arom. CH), 5.10 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.45 (dd,  $^3J = 6.0$  Hz, 1 H, CH), 3.32 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.12 (dd,  $^3J = 15.0$ ,  $^4J = 5.0$  Hz; 1 H,  $\text{CH}_{2b}$ ), 3.05 (dd,  $^3J = 15.0$ ,  $^4J = 6.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_{2a}$ ).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 20 min, 0.3 ml/min): 368.09 [M+H]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 8.06 min.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (367.15 g/mol).



**(S)-2-[4-Amino-1H-indol-3-yl]-1-[hydroxymethyl]ethylcarbaminsäurebenzylester 62**

Zu einer Lösung aus 400 mg (1.09 mmol) (S)-N-Benzyloxycarbonyl-4-amino-tryptophan-methylester **61** in 5 ml THF wird tropfenweise 1.10 ml Lithiumborhydrid in THF (2 molare Lösung in THF, 2.20 mmol, 2 Äq.) zugegeben und zunächst 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Methanol gequench und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan:Ethylacetat (2:3) gereinigt.

**Ausbeute:** 280 mg (0.82 mmol, 90%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (Hexan/Ethylacetat (4:5)).

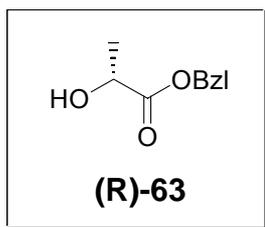
**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 25 min, 1 ml/min, 50°C): R<sub>t</sub> = 7.45 min.

**Smp.:** 171-173°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.33-7.29 (m, 7 H, arom. CH), 6.96-6.94 (m, 2 H, arom. CH), 5.06 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (m, 1 H, CH), 3.3 (d, <sup>3</sup>J = 11.5, 1 H, CH<sub>2b</sub>), 3.09 (d, <sup>3</sup>J = 14.5, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 2.98 (d, <sup>3</sup>J = 14.5, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 340.1 [M+H]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 5.79 min.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (339.16 g/mol).

**(R)-2-Hydroxypropionsäurebenzylester (R)-63<sup>[133]</sup>**

Zu einer Lösung aus 1.10 g (6.11 mmol) (S)-2-Hydroxypropionsäurebenzylester in 20 ml Dichlormethan werden 1.1 ml (6.7 mmol, 1.1 Äq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei  $-78^{\circ}\text{C}$  unter Argonatmosphäre zugegeben. Nach 5 Minuten werden 800  $\mu\text{l}$  (6.90 mmol, 1.13 Äq.) 2,6-Lutidine hinzugefügt und weitere 5 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend werden 2 ml DMF zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rühren in 45 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 20 ml Methanol mit 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure suspendiert und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan:Ethylacetat (5:1) gereinigt.

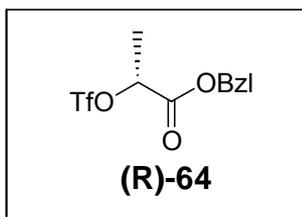
**Ausbeute:** 945 mg (5.25 mmol, 86%), farbloses Öl.

**$R_f$**  = 0.23 (Hexan/Ethylacetat (5:1)).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.4$  ( $c = 1.07$  mol/l, MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36$  (s, 5 H, arom. CH), 5.21 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.32 (m, 1 H, CH), 2.91 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 1 H, OH), 1.43 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (180,08 g/mol).



**(R)-2-((Trifluormethylsulfonyl)oxy)-propionsäurebenzylester (R)-64.**

Zu einer Lösung aus 180 mg (0.874 mmol) (R)-2-Hydroxypropionsäurebenzylester **63** in 5 ml Dichlormethan werden 147  $\mu$ l (1.31 mmol, 1.50 Äq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei 0°C unter Argonatmosphäre zugegeben. Nach 5 Minuten werden 203  $\mu$ l (1.75 mmol, 2.00 Äq.) 2,6-Lutidine hinzugefügt und 5 Minuten bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan:Ethylacetat (5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 267 mg (0.858 mmol, 98%), farbloses Öl.

$R_f$  = 0.58 (Hexan/Ethylacetat (5:1)).

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C):

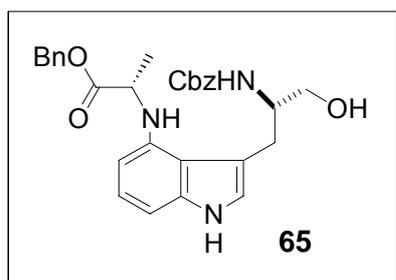
$R_t$  = 13.90 min.

$[\alpha]_D^{20}$  = + 39.1 (c = 1.00 mol/l, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.38 (s, 5 H, arom. CH), 5.27 (m, 3 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>, CH), 1.72 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (312.03 g/mol)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein. <sup>[98]</sup>



**(S,S)-2-(4-((1-((Phenylmethyl)oxy)carbonyl)ethylamino)-1H-indol-3-yl)-1-(hydroxymethyl)ethyl)carbaminsäure-benzylester **65****

Zu einer Lösung aus 51 mg (0.15 mmol) (S)-2-[4-Amino-1H-indol-3-yl]-1-[hydroxymethyl]ethyl)carbaminsäure-benzylester **62** und 56 mg (0.18 mmol, 1.2 Äq.) (R)-2-((Trifluoromethylsulfonyl)oxy)-propionsäurebenzylester (**R**)-**64** in 10 ml Dichlorethan werden 40.0 µl (0.36 mmol, 2.4 Äq.) 2,6-Lutidin bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 2 Stunden refluxiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan (3:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 39 mg (76 µmol, 51%), farbloses Öl.

$R_f = 0.58$  (Hexan/Ethylacetat (2:3)).

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C):

$R_t = 12.78$  min.

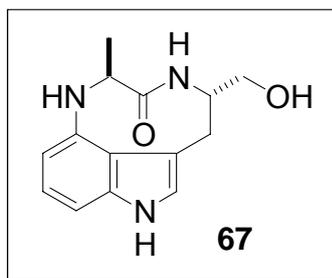
$[\alpha]_D^{20} = -10.7$  (c = 1.00 mol/l, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.14 (bs, 1 H, NH), 7.34-7.26 (m, 10 H, arom. CH), 6.98 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1 H, arom. CH), 6.91-6.88 (m, 2 H, arom. CH), 6.25 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, arom. CH), 5.66 (bd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, NH), 5.15 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 4.29 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1 H, CH), 3.81 (m, 1 H, CH), 3.62 (m, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 3.52 (m, 1 H, CH<sub>2b</sub>), 3.15 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.55 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 502.28 [M+H]<sup>+</sup>,  $R_t = 10.81$  min

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (501.23 g/mol)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>



**(-)- $N^{13}$ -Desmethyl- $C^{12}$ -desisopropyl- $C^{12}$ -methylindolactam-V (-)67**

Zu einer Lösung aus 40 mg (0.08 mmol) (*S,S*)-(2-(4-((1-((Phenylmethyl)oxy)carbonyl)-ethylamino)-1*H*-indol-3-yl)-1-(hydroxymethyl)ethyl)-carbaminsäure-benzylester **65** in 3 ml Methanol werden 14 mg 10% Palladium auf Aktivkohle und 7 mg (+)-Camphorsulfonsäure ((+)-CSA) gegeben. Die Reaktionslösung wird 15 Minuten mit Argon gespült und anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Die Reaktionslösung wird durch Celite filtriert und der Rückstand mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft, nachdem mittels HPLC ein quantitativer Umsatz nachgewiesen werden konnte. Der Rückstand wird in 3 ml DMF gelöst, mit 25 mg (0.18 mmol, 2.2 Äq.) 1-Hydroxybenzotriazol, 90.0  $\mu$ l (0.80 mmol, 10 Äq.) *N*-Methylmorpholin und 57 mg (0.17 mmol, 2.1 Äq.) (1-Benzotriazoloxyl-bis-dimethylamino)-tetrafluorborat (TBTU) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 20 ml Ethylacetat gelöst, mit je 10 ml Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol (9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 9.0 mg (35  $\mu$ mol, 44%), farbloses Öl.

$R_f$  = 0.44 (Ethylacetat/Methanol (9:1)).

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C):

$R_t$  = 2.63 min.

$[\alpha]_D^{20}$  = -111 (c = 1.05 mol/l, Ethanol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.02 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1 H, arom. CH), 6.93 (m, 2 H, arom. CH), 6.65 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5, 1 H, arom. CH), 5.26 (bs, 1 H, CH), 4.10 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz,

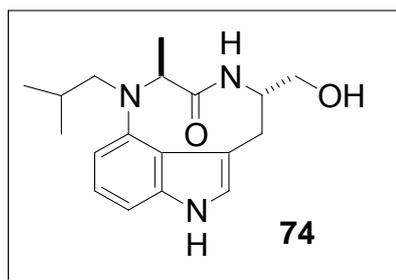
1 H, CH), 3.69 (m, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 3.59 (m, 1 H, CH<sub>2b</sub>), 3.11 (dd, 15.5,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 2.98 (dd,  $^3J = 16.0$ ,  $^4J = 9.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2b</sub>), 1.53 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 177.3, 141.5, 139.7, 123.3, 121.7, 121.6, 113.0, 111.6, 107.0, 64.8, 62.0, 54.0, 30.37, 18.0$ .

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 260.06 [M+H]<sup>+</sup>,  $R_t = 4.71$  min.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (259.13 g/mol).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>



**(-)- $N^{13}$ -Desmethyl-  $C^{12}$ -desisopropyl- $N^{13}$ -desisobutyl-  $C^{12}$ -methylindolactam-V (-)  
74**

Zu einer Lösung aus 4.0 mg (145  $\mu$ mol) (-)- $N^{13}$ -Desmethyl- $C^{12}$ -desisopropyl- $C^{12}$ -methylindolactam-V (-)**67** in 1 ml DMF/Essigsäure (100/1) werden und 14  $\mu$ l (154  $\mu$ mol, 10 Äq.) Isobutyraldehyd **73** gegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 12.6 mg (0.20 mmol, 1.3 Äq.)  $\text{NaCNBH}_3$  zugegeben und das Reaktionsgemisch 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Reduktionsmittel wird durch Zugabe von Methanol gequenchet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 20 ml Ethylacetat gelöst, mit je 10 ml Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bis zur vollständigen Trockne eingedampft und das Produkt wird durch Aufreinigung mit präparativer HPLC isoliert.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 40 min, 20 ml/min, 50°C).

**Ausbeute:** 3.4 mg (11  $\mu$ mol, 74%), farbloses Öl.

$R_f$  = 0.53 (Ethylacetat/Methanol (9:1)).

**HPLC** (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 20 min, 1 ml/min, 50°C):

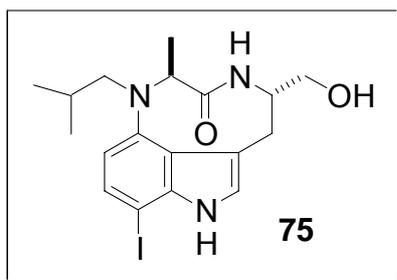
$R_t$  = 7.33 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.08-6.99 (m, 3 H, arom. CH), 6.72 (d,  $^3J$  = 7.5, 1 H, arom. CH), 5.29 (bs, 1 H, CH), 4.22 (q,  $^3J$  = 7.0 Hz, 1 H, CH), 3.68 (m, 1 H,  $\text{CH}_{2a}$ ), 3.56 (m, 1 H,  $\text{CH}_{2b}$ ), 3.22-3.13 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62 (dd,  $^3J$  = 15.5,  $^4J$  = 6.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}_{2a}$ ), 2.98 (dd,  $^3J$  = 16.0,  $^4J$  = 9.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}_{2b}$ ), 1.72 (m, 1 H, CH), 1.53 (d,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (m, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 176.7, 148.1, 143.3, 139.7, 123.3, 121.4, 112.2, 110.8, 107.5, 66.9, 64.6, 55.9, 54.4, 31.5, 25.7, 20.6, 20.4, 13.0.

**LC-MS** (ESI, C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 316.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $R_t$  = 7.29 min.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$  (315.19 g/mol).



**(-)- $N^{13}$ -Desmethyl- $C^{12}$ -desisopropyl- $N^{13}$ -desisobutyl- $C^{12}$ -methyl- $C^7$ -iodoindolactam-V (-) 75**

Zu einer Lösung aus 2.0 mg (6.4  $\mu\text{mol}$ ) (-)- $N^{13}$ -Desmethyl-  $C^{12}$ -desisopropyl- $N^{13}$ -desisobutyl-  $C^{12}$ -methylindolactam-V **74** in 1 ml Dioxan/Pyridin (1:1) werden 6.9 mg (51  $\mu\text{mol}$ , 8 Äq.) doppelt sublimiertes Iod (3 Äq.) bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 10 ml Ethylacetat gelöst, mit je 10 ml 3% wässriger Natriumthiosulfatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft und das Produkt durch Aufreinigung mit präparativer HPLC isoliert.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 20/80/0.1 – 100/0/0.1 in 40 min, 20 ml/min, 50°C).

**Ausbeute:** 2.0 mg (5  $\mu\text{mol}$ , 71%), farbloses Öl.

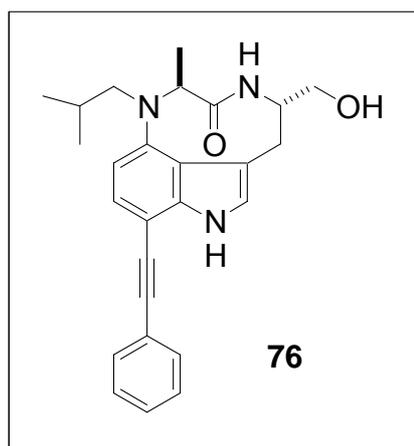
$R_f = 0.55$  (Ethylacetat/Methanol (9:1)).

**HPLC** (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 20 min, 1 ml/min, 50°C):  
 $R_t = 8.73$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.39$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1 H, arom. CH), 7.05 (s, 1 H, arom. CH), 6.59 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1 H, arom. CH), 5.21 (bs, 1 H, CH), 4.22 (q,  $^3J = 7.0$  Hz, 1 H, CH), 3.68 (m, 1 H,  $\text{CH}_{2a}$ ), 3.56 (m, 1 H,  $\text{CH}_{2b}$ ), 3.19-3.13 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62 (dd,  $^3J = 15.5$ ,  $^4J = 6.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_{2a}$ ), 2.98 (dd,  $^3J = 16.0$ ,  $^4J = 9.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_{2b}$ ), 1.72 (m, 1 H, CH), 1.53 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (m, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ).

**LC-MS** (ESI, C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 442.03  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $R_t = 8.28$  min.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}_2$  (441.09 g/mol).



**(-)- $N^{13}$ -Desmethyl- $C^{12}$ -desisopropyl- $N^{13}$ -desisobutyl- $C^{12}$ -methyl- $C^7$ -phenylethynyl-indolactam-V (-) 76**

Zu einer Lösung aus 2.50 mg (6.0  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) (-)- $N^{13}$ -Desmethyl- $C^{12}$ -desisopropyl- $N^{13}$ -desisobutyl- $C^{12}$ -methyl- $C^7$ -iodo-indolactam-V **75** in 0.60 ml Dioxan/ Triethylamin (2:1) werden 0.45 mg (2.40  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) Kupfer(I)-iodid und 6.50  $\mu$ l (60  $\mu$ mol, 10 Äq.) Phenylacetylen gegeben und die Reaktionsmischung wird 30 Minuten unter Argonatmosphäre entgast. Anschließend werden 0.85 mg (1.20  $\mu$ mol, 0.2 Äq.) (Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid zugegeben und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 10 ml Chloroform gelöst, mit je 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft und das Produkt wird durch Aufreinigung mit präparativer HPLC isoliert.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 20/80/0.1 – 100/0/0.1 in 40 min, 20 ml/min, 50°C).

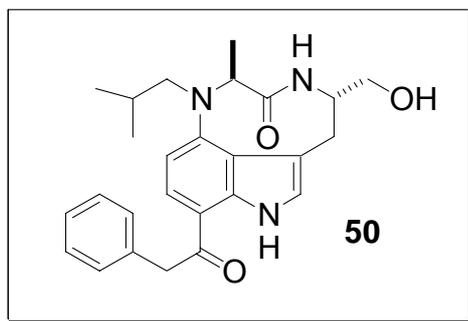
**Ausbeute:** 2.5 mg (6.0  $\mu$ mol, 99%), farbloses Öl

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 20 min, 1 ml/min, 50°C):  
R<sub>t</sub> = 10.23 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.46-7.40 (m, 2 H, arom. CH), 7.22-7.19, (m, 4 H, arom. CH), 7.05 (s, 1 H, arom. CH), 6.59 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1 H, arom. CH), 5.21 (bs, 1 H, CH), 4.22 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1 H, CH), 3.68 (m, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 3.56 (m, 1 H, CH<sub>2b</sub>), 3.19-3.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.62 (dd, <sup>3</sup>J = 15.5, <sup>4</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 2.98 (dd, <sup>3</sup>J = 16.0, <sup>4</sup>J = 9.0 Hz, 1 H, CH<sub>2b</sub>), 1.72 (m, 1 H, CH), 1.53 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (m, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 416.2 [M+H]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 9.59 min.

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (415.23 g/mol).



**(-)- $N^{13}$ -Desmethyl- $C^{12}$ -desisopropyl- $N^{13}$ -isobutyl- $C^{12}$ -methyl-7-phenylethanoyl-indolactam-V 50**

Eine Lösung von 1.50 mg (4  $\mu$ mol) (-)- $N^{13}$ -Desmethyl- $C^{12}$ -desisopropyl- $N^{13}$ -desisobutyl- $C^{12}$ -methyl- $C^7$ -phenylethynyl-indolactam-V (-) **76** in 1 ml Trifluoressigsäure/Wasser (19:1) wird 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 15 Minuten bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bis zur vollständigen Trockne entfernt und das Produkt durch Aufreinigung mit präparativer HPLC isoliert.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 40 min, 20 ml/min, 50°C)

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 20 min, 1 ml/min, 50°C):  
R<sub>t</sub> = 9.29 min

**Ausbeute:** 0.20 mg (0.5  $\mu$ mol, 12%), farbloses Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.50 (Ethylacetat/Hexan (3:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.46-7.40 (m, 2 H, arom. CH), 7.22-7.19, (m, 4 H, arom. CH), 7.05 (s, 1 H, arom. CH), 6.59 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1 H, arom. CH), 5.21 (bs, 1 H, CH), 4.22 (q, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, CH), 3.81 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (m, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 3.56 (m, 1 H, CH<sub>2b</sub>), 3.19-3.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.62 (dd, <sup>3</sup>J = 15.5, <sup>4</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, CH<sub>2a</sub>), 2.98 (dd, <sup>3</sup>J = 16.0, <sup>4</sup>J = 9.0 Hz, 1 H, CH<sub>2b</sub>), 1.72 (m, 1 H, CH), 1.53 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.91-0.88 (m, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 434.2 [M+H]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 9.59 min.

C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (433.24 g/mol).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>

---

## 6.3 Versuche zu Kapitel 4.2

### 6.3.1 Versuche zu Kapitel 4.2.2

#### AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Peptidsynthese an fester Phase

##### Erstbeladung des Harzes

Das 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl AM Harz (0.67 mmol/g, Novabiochem) wird 10 Minuten in 5 ml DMF gequollen. Anschließend werden zweimal je 5 ml einer DMF/Piperidin-Lösung (4:1) (v/v) unter Argonatmosphäre zugegeben, das Harz 20 Minuten geschüttelt und abfiltriert. Das Harz wird je dreimal mit 5 ml DMF gewaschen. Eine Lösung aus je 5 Äquivalenten der ersten *N*-terminal Boc-geschützten Aminosäure, *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in 5 ml DMF wird nach 5 Minuten Voraktivierung unter Argonatmosphäre zu dem entschützten Hydrazinobenzoyl AM Harz gegeben und 8 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Suspension wird filtriert und das Harz je dreimal mit 5 ml DMF, Methanol, Dichlormethan gewaschen. Die Aminosäurekupplung wird zweifach durchgeführt. Das beladene Harz wird dann in 9 ml Pyridin 5 Minuten gequollen, mit 1 ml Pivaloylchlorid versetzt, 10 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird je dreimal mit 5 ml DMF, Methanol, Dichlormethan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

##### Aminosäurekupplungen

Das in 2 ml Dichlormethan gequollene Harz wird unter Argonatmosphäre mit 2 ml Trifluoressigsäure versetzt, 10 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt, abfiltriert und anschließend je dreimal mit 5 ml Methanol und Dichlormethan gewaschen. Die Entschützung wird zweifach durchgeführt. Das entschützte Harz wird mit 5 ml einer - Lösung von je 5 Äquivalenten einer *N*-terminal Boc-geschützten Aminosäure, *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in DMF, die 5 Minuten voraktiviert wurde, unter Argonatmosphäre versetzt. Das Harz wird 8 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, anschließend filtriert und je dreimal mit 5 ml DMF, Methanol, Dichlormethan gewaschen. Die Aminosäurekupplung wird zweifach durchgeführt. Das beladene Harz wird dann in 9 ml Pyridin gequollen, mit 1 ml Pivaloylchlorid versetzt, 10 Minuten geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird je dreimal mit 5 ml DMF, Methanol, Dichlormethan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

## **AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur oxidativen Abspaltung von der festen Phase**

### **Oxidation und Zyklisierung**

Nach Beendigung der linearen Peptidsynthese am polymeren Träger wird das Harz zweimal 10 Minuten mit je 5 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) (v:v) geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird zweimal mit je 5 ml Dichlormethan, 5 ml Dichlormethan/Triethylamin (97:3) (v:v) und 5 ml Dichlormethan gewaschen. Zu dem polymeren Träger wird unter Argonatmosphäre eine Lösung von 2 Äquivalenten N-Bromsuccinimid und 2 Äquivalenten Pyridin in 3 ml Dichlormethan gegeben. Das Harz wird 7 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird je dreimal mit 5 ml Dichlormethan gewaschen und daraufhin in einer Lösung von 5 Äquivalenten Triethylamin in 5 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur und unter Argonatmosphäre suspendiert. Nach 2 Tagen wird die Lösung abgesaugt und das Harz fünfmal mit je 5 ml Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten Filtrate der Oxidation und der anschließenden Zyklisierung werden unter vermindertem Druck bis zur vollständigen Trockne eingengt.

### **Aufreinigung**

Falls erforderlich wird die Aufreinigung der Rohprodukte mit präparativer HPLC durchgeführt. Die Peptide werden mit einer C18PPN-Säule von Macherey-Nagel als stationäre Phase und einem linearen Acetonitril/H<sub>2</sub>O Gradient, 10-90% mit 1% Trifluoressigsäure als Eluens in 30-45 Minuten getrennt. Die HPLC-Detektion erfolgt bei  $\lambda = 215$  nm.

---

## Synthese von zyklischen Peptiden

### **Cyclo-Glycyl-L-valyl-L-prolyl-L-leucyl-glycyl (Gly-Val-Pro-Leu-Gly) 84**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1 wird die Peptidsynthese an 1.00 g (0.67 mmol) des 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl AM Harzes durchgeführt. 400 mg (0.209 mmol) des peptidbeladenen Harzes werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 mit TFA behandelt und anschließend mit einer Lösung von 75 mg (0.418 mmol, 2 Äq.) *N*-Bromsuccinimid und 33  $\mu$ l (0.418 mmol, 2 Äq.) Pyridin in 5 ml Dichlormethan oxidiert. Die Zyklisierung wird durch Zugabe von 155  $\mu$ l (1.05 mmol, 5 Äq.) Triethylamin in Dichlormethan initiiert. Das monomere und das dimere Produkt wird mittels präparativer HPLC isoliert.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 20/80/0.1 – 100/0/0.1 in 40 min, 20 ml/min, 50°C).

**Monomer-Ausbeute:** 6.4 mg (15  $\mu$ mol, 7.2% bezogen auf die Beladung des Harzes), gelbliches Öl.

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 45 min, 1 ml/min, 50°C):  
 $R_t = 9.94$  min.

$[\alpha]_D^{20} = -18.5^\circ$  ( $c = 0.81$ , MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 4.63$ - $4.66$  (m, 1 H,  $\alpha$ -CH Leu),  $4.26$ - $4.40$  (m, 2 H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> Gly),  $3.93$ - $4.05$  (m, 3 H,  $\delta$ -CH<sub>2b</sub> Pro,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> Gly),  $3.82$  (m, 1 H,  $\alpha$ -CH Pro),  $3.67$  (m, 1 H,  $\delta$ -CH<sub>2a</sub> Pro),  $3.46$ - $3.50$  (m, 1 H,  $\alpha$ -CH Val),  $1.85$ - $2.25$  (m, 6 H, 2 CH<sub>2</sub> Pro,  $\beta$ -CH Val,  $\gamma$ -CH Leu),  $1.74$  (m, 1 H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> Leu),  $1.55$  (m, 1 H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> Leu),  $0.94$ - $1.10$  (m, 9 H, 2 CH<sub>3</sub> Val, CH<sub>3</sub> Leu),  $0.83$ - $0.85$  (d,  $^3J = 6.64$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> Leu).

**MS** (MALDI-TOF): 424.074 [M+H]<sup>+</sup>, 446.174 [M+Na]<sup>+</sup>, 462.502 [M+K]<sup>+</sup>.

**LR-MS** (FAB, m/z): ber. für C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 424.26, gef. 424.20.

C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (423.25 g/mol).

**Dimer-Ausbeute:** 4.7 mg (11  $\mu$ mol, 5.3% bezogen auf die Beladung des Harzes), gelbliches Öl.

**MS** (MALDI-TOF): 847.926 [M+H]<sup>+</sup>, 870.485 [M+Na]<sup>+</sup>.

C<sub>40</sub>H<sub>66</sub>N<sub>10</sub>O<sub>10</sub> (846.50 g/mol).

---

**Cyclo-L-Alanyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-L-prolyl-L-alanyl (Ala-Phe-Leu-Pro-Ala)**  
**80**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1 wird die Peptidsynthese an 400 mg (0.27 mmol) des 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl AM Harzes durchgeführt. 200 mg (0.10 mmol) des peptidbeladenen Harzes werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 mit TFA behandelt und anschließend mit einer Lösung von 36 mg (0.20 mmol, 2 Äq.) *N*-Bromsuccinimid und 16 µl (0.20 mmol, 2 Äq.) Pyridin in 5 ml Dichlormethan oxidiert. Die Zyklisierung wird durch Zugabe von 75 µl (0.501 mmol, 5 Äq.) Triethylamin in Dichlormethan initiiert. Das monomere Produkt wird mittels präparativer HPLC isoliert.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 20/80/0.1 – 100/0/0.1 in 40 min, 20 ml/min, 50°C).

**Ausbeute:** 9.6 mg (19 µmol, 19.0% bezogen auf die Beladung des Harzes), gelbliches Öl.

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C):  
R<sub>t</sub> = 13.62 min.

$[\alpha]_D^{20} = -24.6^\circ$  (c = 0.18, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> (10% CD<sub>3</sub>OD)): δ = 7.10-7.22 (m, 5 H, CH arom.), 4.28-4.35 (m, 3 H, 2 α-CH Ala, α-CH Phe), 4.15-4.22 (m, 2 H, α-CH Pro, α-CH Leu), 3.48-3.60 (m, 2 H, δ-CH<sub>2b</sub> Pro), 2.99-3.10 (m, 2 H, β-CH<sub>2</sub> Phe), 2.14 (m, 2 H, γ-CH<sub>2b</sub> Pro, β-CH<sub>2a</sub> Pro), 1.78 (m, 1 H, γ-CH<sub>2a</sub> Pro), 1.71 (m, 1 H, β-CH<sub>2a</sub> Pro), 1.38-1.49 (m, 3 H, β-CH<sub>2</sub> Leu, γ-CH Leu), 1.35 (d, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> Ala), 1.27 (d, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> Ala), 0.72-0.73 (d, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> Leu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>(10% CD<sub>3</sub>OD)): δ = 175.4 (C=O), 175.3 (C=O), 174.2 (C=O), 173.8 (C=O), 172.5 (C=O), 137.9 (C<sub>q</sub>), 128.7 (2C, arom. CH), 128.6 (2C, arom. CH), 127.0 (arom. CH), 61.4 (CH), 57.7 (CH), 52.8 (CH), 50.3 (CH), 48.4 (CH), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH), 22.4 (2 C, CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>).

**MS** (MALDI-TOF): 500.11 [M+H]<sup>+</sup>, 522.41 [M+Na]<sup>+</sup>, 538.74 [M+K]<sup>+</sup>.

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (499.28 g/mol).

---

**Cyclo-L-Leucyl-(benzyl)-L-seryl-L-asparagyl-L-phenylalanyl-L-propyl-L-isoleucyl-L-alanyl (Leu-Ser(Bzl)-Asn-Pro-Ile-Ala) 81**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1 wird die Peptidsynthese an 1.00 g (0.67 mmol) des 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl AM Harzes durchgeführt. 400 mg (0.252 mmol) des peptidbeladenen Harzes werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 mit TFA behandelt und anschließend mit einer Lösung von 90 mg (0.504 mmol, 2 Äq.) *N*-Bromsuccinimid und 39  $\mu$ l (0.504 mmol, 2 Äq.) Pyridin in 5 ml Dichlormethan oxidiert. Die Zyklisierung wird durch Zugabe von 150  $\mu$ l (1.01 mmol, 4 Äq.) Triethylamin in Dichlormethan initiiert. Das monomere Produkt wird mittels präparativer HPLC isoliert.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 20/80/0.1 – 100/0/0.1 in 40 min, 20 ml/min, 50°C).

**Monomer-Ausbeute:** 13.4 mg (0.016 mmol, 7.0% bezogen auf die Beladung des Harzes), gelbliches Öl.

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 45 min, 1 ml/min, 50°C): R<sub>t</sub> = 14.02 min.

$[\alpha]_D^{20} = -14.6^\circ$  (c = 1.0, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.10$ -7.21 (m, 10 H, arom. CH), 4.62 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>-Benzyl), 4.10-4.46 (m, 5 H,  $\alpha$ -CH Ala,  $\alpha$ -CH Pro,  $\alpha$ -CH Phe,  $\alpha$ -CH Leu,  $\alpha$ -CH Asn), 4.01 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 4.8 Hz, 1 H,  $\alpha$ -CH Ile), 3.92 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 4.4 Hz, 1 H,  $\alpha$ -CH Ser), 3.76-3.87 (m, 3 H,  $\delta$ -CH<sub>2b</sub> Pro, CH<sub>2</sub> Ser), 3.12-3.15 (m, 3 H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> Phe,  $\delta$ -CH<sub>2a</sub> Pro), 2.49-2.55 (m, 3 H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> Asn,  $\beta$ -CH Ile), 2.10 (m, 2 H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> Pro), 1.75-1.89 (m, 4 H,  $\beta$ -CH<sub>2b</sub> Leu,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub> Pro,  $\gamma$ -CH Leu), 1.53 (m, 1 H,  $\beta$ -CH<sub>2a</sub> Leu), 1.31 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> Ile), 1.28 (d, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> Ala), 0.96-1.01 (m, 12 H, 2 CH<sub>3</sub> Val, 2 CH<sub>3</sub> Ile).

**MS** (MALDI-TOF): 855.902 [M+Na]<sup>+</sup>, 871.861 [M+K]<sup>+</sup>.

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 30 min, 0.3 ml/min): 833.4 [M+H]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 15.82 min.

**HR-MS** (FAB, m/z): ber. für C<sub>43</sub>H<sub>61</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> 833.4562, gef. 833.4579.

C<sub>43</sub>H<sub>60</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub> (832.45 g/mol).

## Racemisierungstest

### Darstellung des Fmoc-L-alanyl-L-phenylalanin-methylesters (Fmoc-L-Ala-L-Phe-OMe) 83 in Lösung

Zu einer Lösung von 400 mg (1.28 mmol) Fmoc-L-Ala-OH in 20 ml Dichlormethan werden 278 mg (1.28 mmol, 1 Äq.) H<sub>2</sub>N-L-Phe-OMe, 235 mg (1.54 mmol, 1.2 Äq.) 1-Hydroxybenzotriazol und 287 µl (1.7 mmol, 1.3 Äq.) *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben und das Gemisch im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden 608 mg (1.54 mmol, 1.2 Äq.) Ethyldiaminopropylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) zugegeben und über Nacht gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmte. Das Reaktionsgemisch wird je zweimal mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 1N HCl und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bis zur vollständigen Trockne eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan /Ethylacetat (4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 395 mg (0.836 mmol, 65%), beiges Öl.

$R_f = 0.57$  (Cyclohexan/Ethylacetat (4:1)).

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 40 min, 1 ml/min, 50°C):

$R_t = 21.38$  min.

**Chirale HPLC** (OD (Daicel), Isopropanol/Hexan, 10/90 – 20/80 in 50 min, 1 ml/min)

$R_t = 24.68$  min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.76$  (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H, arom. CH Fmoc), 7.56 (d,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H, arom. CH Fmoc), 7.42-7.29 (m, 4 H, arom. CH Fmoc), 7.23-7.18 (m, 3 H, arom. CH Phe), 7.06 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 2 H, arom. CH Phe), 6.40 (s, 1 H, NH), 5.29 (s, 1 H, NH), 4.86 (q,  $^3J = 6.0$  Hz, 1 H, CH Ala), 4.39-4.34 (m, 2 H,  $\alpha$ -CH Phe, CH Fmoc), 4.21 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> Fmoc), 3.72 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.18-3.05 (m, 2 H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> Phe), 1.35 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> Ala).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 30 min, 0.3 ml/min): 473.2 [M+H]<sup>+</sup>,  $R_t = 16.43$  min.

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (472.20 g/mol).

---

**Fmoc-D-alanyl-L-phenylalanin-methylester (Fmoc-D-Ala-L-Phe-OMe)**

Zu einer Lösung von 400 mg (1.28 mmol) Fmoc-D-Ala-OH in 20 ml Dichlormethan werden 278 mg (1.28 mmol, 1 Äq.) H<sub>2</sub>N-L-Phe-OMe, 235 mg (1.54 mmol, 1.2 Äq.) 1-Hydroxybenzotriazol und 287 µl (1.7 mmol, 1.3 Äq.) *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden 608 mg (1.54 mmol, 1.2 Äq.) Ethyldiaminopropylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) zugegeben und über Nacht gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmte. Das Reaktionsgemisch wird je zweimal mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 1N HCl und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bis zur vollständigen Trockne eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan /Ethylacetat (1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 222 mg (0.470 mmol, 37%), beiges Öl.

R<sub>f</sub> = 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat (1:1)).

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 35 min, 1 ml/min, 50°C):

R<sub>t</sub> = 20.38 min.

**Chirale HPLC** (OD (Daicel), Isopropanol/Hexan, 10/90 – 20/80 in 50 min, 1 ml/min)

R<sub>t</sub> = 30.03 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, arom. CH Fmoc), 7.56 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, arom. CH Fmoc), 7.29-7.42 (m, 4 H, arom. CH Fmoc), 7.18-7.23 (m, 3 H, arom. CH Phe), 7.07 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, arom. CH Phe), 5.31 (s, 1 H, NH), 6.37 (s, 1 H, NH), 4.87 (q, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, CH Ala), 4.37 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub> Fmoc), 4.21 (m, 2 H, α-CH Phe, CH Fmoc), 3.72 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.05-3.18 (m, 2 H, β-CH<sub>2</sub> Phe), 1.32 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> Ala).

Die Methylgruppe des Alanin zeigt bei diesem D/L-Diastereomer eine Hochfeldverschiebung um 0.3 ppm.

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (472.20 g/mol).

**Fmoc-L-alanyl-L-phenylalanin-methylester (Fmoc-L-Ala-L-Phe-OMe) 83,  
Fmoc-D-alanyl-L-phenylalanin-methylester (Fmoc-D-Ala-L-Phe-OMe)**

Zur genauen Bestimmung der relativen chemischen Verschiebungen der Diastereomerensignale wurde ein 1:1 Gemisch der beiden Diastereomere Fmoc-L-Ala-L-Phe-OMe und Fmoc-D-Ala-L-Phe-Ome vermessen.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.32-1.35 (dd, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> Ala), 3.05-3.18 (m, 2 H, β-CH<sub>2</sub> Phe), 3.72 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 4.21 (m, 2 H, α-CH Phe, CH Fmoc), 4.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> Fmoc), 4.87 (m, 1 H, CH Ala), 5.31 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H, NH), 6.46 (m, 1 H, NH), 7.07 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, arom. CH Phe), 7.18-7.23 (m, 3 H, arom. CH Phe), 7.29-7.42 (m, 4 H, arom. CH Fmoc), 7.57 (m, 2 H, arom. CH Fmoc), 7.76 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, arom. CH Fmoc).

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (472.20)

**Chirale HPLC** (OD (Daicel), i-Propanol/Hexan, 10/90 – 20/80 in 50 min, 1 ml/min)

R<sub>t</sub> = 25.15 min ; 29.28 min, Integration 1 :1.

### **Darstellung des Fmoc-L-alanyl-L-phenylalanin-methylesters (Fmoc-L-Ala-L-Phe-OMe) 83 an der festen Phase**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1 wird die Beladung an 300 mg (0.156 mmol) des 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl AM Harzes durchgeführt. 150 mg (78 μmol) des aminosäurebeladenen Harzes werden mit 28 mg (0.156 mmol, 2 Äq.) *N*-Bromsuccinimid und 13 μl (0.156 mmol, 2 Äq.) Pyridin in 5 ml Dichlormethan oxidiert und die Abspaltung durch Zugabe von 34 mg (0.156 mmol, 2 Äq.) L-Phenylalaninmethylester (H<sub>2</sub>N-L-Phe-OMe) und 23 μl (0.156 mmol, 2 Äq.) Triethylamin in Dichlormethan initiiert. Das monomeren Produkt wird mittels Aufreinigung mit präparativer HPLC isoliert.

**Ausbeute:** 7.7 mg (16 μmol, 21%), farbloses Öl

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 45 min, 1 ml/min, 50°C):

R<sub>t</sub> = 22.14 min.

**Chirale HPLC** (OD (Daicel), Isopropanol/Hexan, 10/90 – 20/80 in 50 min, 1 ml/min)

R<sub>t</sub> = 26.42 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.74 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, arom. CH Fmoc), 7.56 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, arom. CH Fmoc), 7.23-7.39 (m, 4 H, arom. CH Fmoc), 7.19-7.21 (m, 3 H, arom. CH Phe), 7.04 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, arom. CH Phe), 6.30 (s, 1 H, NH), 5.23 (s, 1 H, NH), 4.83 (q, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, CH Ala), 4.35-4.37 (m, 2 H, α-CH Phe, CH Fmoc), 4.18 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> Fmoc), 3.70 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.02-3.16 (m, 2 H, β-CH<sub>2</sub> Phe), 1.32 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> Ala).

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (472.20 g/mol).

Die analytischen Daten stimmen mit den Werten für Verbindung Fmoc-L-alanyl-L-phenylalanin-methylester (Fmoc-L-Ala-L-Phe-OMe) **83** überein.

## 6.4 Versuche zu Kapitel 4.3

### 6.4.1 Versuche zu Kapitel 4.3.2

#### AAV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bestimmung des Belegungsgrades mittels UV-Spektroskopie<sup>[121]</sup>

Eine genau eingewogene Menge von 5 bis 10 mg Polymer wird mit 12 ml einer 20%igen Lösung von Piperidin in DMF versetzt und für 20 Minuten geschüttelt. Man entnimmt 3 ml und bestimmt UV-spektroskopisch die Absorption bei 301 nm. Die Konzentration und damit der Belegungsgrad lässt sich mit Hilfe des Lambert-Beerschen-Gesetzes berechnen ( $\epsilon = 7800$ ).

#### Darstellung des Kieselgel-Katalysators ( $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ )<sup>[105]</sup>

Eine Lösung von 4.1 g (30  $\mu\text{mol}$ )  $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  in 20 ml Wasser wird mit 10 g Silicagel versetzt. Das Gemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur im Becherglas gerührt und anschließend so lange erwärmt bis sich das Gemisch verflüssigt hat. Das Becherglas wird dann 2 Tage im Trockenschrank auf 120°C erwärmt.

#### 3-(4-Hydroxy-phenyl)-propionsäure-methylester **95**<sup>[105]</sup>

Eine Lösung von 2.0 g (12.0 mmol) 3-(4-Hydroxy-phenyl)-propionsäure **94** in 15 ml trockenem Methanol werden unter Argonatmosphäre mit 850 mg Kieselgel- $\text{NaHSO}_4$ -Katalysator ( $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ ) versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Kieselgel wird durch Filtration von der Reaktionslösung abgetrennt und das Rohprodukt durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck isoliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat (3:1)) gereinigt.

**Ausbeute:** 1.90 g (10.5 mmol, 87%), weißer Feststoff.

$R_f = 0.47$  (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 (v/v)).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.00$  (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2 H, CH arom.), 6.69 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2 H, CH arom.), 3.62 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.89 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.55 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.2$  (C=O), 154.5 ( $\text{C}_q$ ), 132.9 ( $\text{C}_q$ ), 129.8 (2.C, arom. CH), 115.7 (2.C, arom. CH), 52.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (180,08 g/mol).

---

**Darstellung des polymergebundenen 3-(4-Hydroxy-phenyl)-propionsäuremethylesters**

In 2 ml (2 mmol, 1.8 Äq.) einer 1M Cäsiumcarbonat-Lösung werden 200 mg (1.11 mmol) 3-(4-Hydroxy-phenyl)-propionsäure-methylester **95** gelöst und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand dreimal mit je 5ml Dioxan koevaporiert. 500 mg (0.55 mmol, 0.5 Äq.) Paramax Merrifield-Harz (Advanced ChemTech) werden 10 Minuten in 5 ml DMF vorbehandelt, in 3 ml DMF suspendiert und mit dem getrocknete Cäsium-Salz und 9 mg (0.05 mmol, 0.1 Äq.) Kaliumiodid versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei 50°C geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird mit je dreimal 5 ml DMF, DMF/H<sub>2</sub>O (1:1), DMF, Dichlormethan und Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**<sup>1</sup>H-HR-MAS-NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2500 Hz Rotationsfrequenz):  $\delta$  = 7.1 (bs, 2 H, CH arom.), 6.8 (bs, 2 H, CH arom.), 5.1 (bs, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.6 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.85 (bs, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.55 (bs, 2 H, CH<sub>2</sub>), (NH Protonen im Spektrum nicht sichtbar).

Die Zuordnung der Signale erfolgte in Anlehnung an das Spektrum der Verbindung **95**.

**<sup>13</sup>C-HR-MAS-NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2500 Hz Rotationsfrequenz):  $\delta$  = 129.0 (2 C, arom. CH), 114.0 (2 C, arom. CH), 70 (OCH<sub>2</sub>), 50.0 (OCH<sub>3</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>).

Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels zweidimensionaler HR-MAS-NMR-Spektroskopie (HMQC) und in Anlehnung an das Spektrum der Verbindung **95**. Es sind nur Kohlenstoffe darstellbar, die ein Proton tragen.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3563, 3456, 3028, 2931, 1941, 1872, 1800, 1745, 1601, 1494, 1454, 1236, 1029.

---

**Darstellung der polymergebundenen 3-(4-Hydroxy-phenyl)-propionsäure 96**

Zu einer Lösung von 12 ml Tetrahydrofuran/H<sub>2</sub>O (5:1) werden 590 mg (0.55 mmol) des mit 3-(4-Hydroxy-phenyl)-propionsäure-methylesterbeladenen Harzes und 120 mg (2.75 mmol, 5 Äq.) Lithiumhydroxid gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit je dreimal 5 ml Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran/H<sub>2</sub>O 1:1 (v/v), Tetrahydrofuran, Dichlormethan und Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3027, 2933, 2658, 1940, 1873, 1800, 1711, 1601, 1493, 1453, 1240, 1029, 823.

**Darstellung des polymergebundenen Fmoc-Lysin-methylester 98 zur Beladungsbestimmung des Säureharzes 96**

In 2 ml DMF werden 25 mg (0.028 mmol) des 3-(4-Hydroxy-phenyl)-propionsäuremodifizierten Harzes **96** gequollen und anschließend mit 24 mg (0.138 mmol, 5 Äq.) 1-Hydroxybenzotriazol, 24  $\mu$ l (0.138 mmol, 5 Äq.) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid und 21  $\mu$ l (0.138 mmol, 5 Äq.) Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt und mit 57 mg (0.1375 mmol, 5 Äq.) H-Lys(Fmoc)-OMe versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird je dreimal mit 5 ml DMF, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Die Aminosäurekupplung wird zweifach durchgeführt. Die Belegung des Harzes wird entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 UV-spektroskopisch bestimmt.

**Belegung des Harzes 96:** 0.778 mmol/g, 71% (Fmoc-Bestimmung gemäß AAV 3).

---

**AAV 4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymergebundenen Phenylhydrazide 86**

In 5 ml Dichlormethan oder DMF werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** 10 Minuten geschüttelt und anschließend mit 71 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 1-Hydroxybenzotriazol, 71  $\mu$ l (0.467 mmol, 3 Äq.) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid zugegeben und weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dieser Voraktivierung werden 0.467 mmol (3 Äq.) des jeweiligen Phenylhydrazinhydrochlorids und 35  $\mu$ l (0.467 mmol, 3 Äq.) Triethylamin zugefügt. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt, anschließend filtriert und je dreimal mit 5 ml DMF, Methanol, Dichlormethan gewaschen. Die Phenylhydrazinkupplung wird zweifach durchgeführt. Das Harz wird anschließend im Hochvakuum getrocknet.

**Darstellung des polymergebundenen Bromphenylhydrazids 86 ( $R^1 = Br$ )**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 105 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) Bromphenylhydrazinhydrochlorid umgesetzt.

**$^1H$ -HR-MAS-NMR** (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 2500 Hz Rotationsfrequenz):  $\delta = 7.4$  (bs, 2 H, CH arom.), 7.3 (bs, 2 H, CH arom.), 6.9 (bs, 2 H, CH arom.), 6.7 (bs, 2 H, CH arom.), 5,1(OCH<sub>2</sub>), 3.0 (bs, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.6 (bs, 2 H, CH<sub>2</sub>), (NH Protonen im Spektrum nicht sichtbar).

**$^{13}C$ -HR-MAS-NMR** (100.6 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 2500 Hz Rotationsfrequenz):  $\delta = 133.0$  (2 C, arom. CH), 128.0 (2 C, arom. CH), 126.0 (2 C, arom. CH), 115.0 (2 C, arom. CH), 70 (OCH<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>).

Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels zweidimensionaler HR-MAS-NMR-Spektroskopie (HMQC). Es sind nur Kohlenstoffe darstellbar, die ein Proton tragen.

**IR** ( $SiO_2$ , drift):  $\tilde{\nu} = 3275, 3026, 2930, 2658, 1941, 1873, 1801, 1679, 1601, 1493, 1453, 1241, 1028, 822$ .

---

**AAV 5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymergebundenen Phenylhydrazine 89**

In 2 ml THF werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** 10 Minuten geschüttelt, das Lösungsmittel abgesaugt und unter Argonatmosphäre werden 300  $\mu$ l THF zugeben. Nach der Zugabe von 250  $\mu$ l (0.250 mmol, 5 Äq.) 1M  $\text{BH}_3/\text{THF}$ -Lösung wird das Reaktionsgemisch auf 60°C erwärmt und über Nacht geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 ml Methanol verdünnt und filtriert. Das Harz wird je dreimal mit 5 ml DMF, DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (v/v), DMF, Methanol und Dichlormethan gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

**Darstellung des polymergebundenen Bromphenylhydrazins 89 ( $\text{R}^1 = \text{Br}$ )**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** ( $\text{R}^1 = \text{Br}$ ) in 300  $\mu$ l THF zum polymergebundenen Bromphenylhydrazin **89** ( $\text{R}^1 = \text{Br}$ ) reduziert.

**$^1\text{H}$ -HR-MAS-NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 2500 Hz Rotationsfrequenz):  $\delta = 7.4$  (bs, 2 H, CH arom.), 7.3 (bs, 2 H, CH arom.), 6.9 (bs, 2 H, CH arom.), 6.7 (bs, 2 H, CH arom.), 5,1(OCH<sub>2</sub>), 2.9 (bs, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.8 (bs, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.9 (bs, 2 H, CH<sub>2</sub>), (NH Protonen im Spektrum nicht sichtbar).

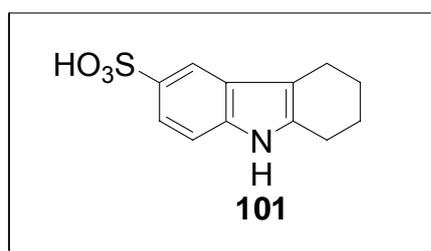
**$^{13}\text{C}$ -HR-MAS-NMR** (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 2500 Hz Rotationsfrequenz):  $\delta = 133.0$  (2 C, arom. CH), 128.0 (2 C, arom. CH), 126.0 (2 C, arom. CH), 115.0 (2 C, arom. CH), 70 (OCH<sub>2</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>).

Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels zweidimensionaler HR-MAS-NMR-Spektroskopie (HMQC). Es sind nur Kohlenstoffe darstellbar, die ein Proton tragen.

**IR** ( $\text{SiO}_2$ , drift):  $\tilde{\nu} = 3579, 3277, 3027, 2920, 2366, 1943, 1873, 1802, 1746, 1669, 1601, 1496, 1375, 1029, 817$ .

**AAV 6: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Fischer-Indolumlagerung am Harz**

In 1 ml Dichlorethan werden 80 mg (0.05 mmol) des reduzierten Phenylhydrazin-Harzes **89** 10 Minuten geschüttelt und anschließend werden unter Argonatmosphäre 3 Äq. (0.15 mmol) des entsprechenden Ketons und 3 ml Trifluoressigsäure zugeben. Das Reaktionsgemisch wird 1-3 Tage bei 80°C geschüttelt, anschließend mit 2 ml Methanol verdünnt und filtriert. Das Harz wird je dreimal mit 5 ml Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol 1:1 (v/v), Dichlormethan und Methanol gewaschen. Die Filtrate werden unter vermindertem Druck bis zur vollständigen Trockne eingedampft und das Produkte durch Aufreinigung mit präparativer HPLC isoliert.

**Darstellung der 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-sulfonsäure 101**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml DMF mit 88.0 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 4-Hydrazinobenzylsulfonsäure umgesetzt. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV **5** werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** ( $R^1 = \text{SO}_3\text{H}$ ) in 300  $\mu\text{l}$  THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** ( $R^1 = \text{SO}_3\text{H}$ ) reduziert. Anschließend wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 mit 16  $\mu\text{l}$  (0.15 mmol, 3 Äq.) Cyclohexanon in drei Tagen das Indol **101** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

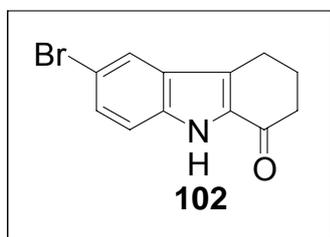
**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C).

**Ausbeute:** 12.5 mg (21  $\mu\text{mol}$ , 41%), farbloses Öl.

**HPLC** (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C):  $R_t = 5.29$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.90$  (s, 1 H, arom. CH), 7.52 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1 H, arom. CH), 7.27 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1 H, arom. CH), 2.71 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.89 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 252.05 [M+H]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 5.48 min  
C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> S (251.06 g/mol)



### Darstellung des 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-carbazol-1-ons **102**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 105 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 4-Bromphenylhydrazin umgesetzt. Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV **5** werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** (R<sup>1</sup> = Br) in 300 µl THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** (R<sup>1</sup> = Br) reduziert. Anschließend wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 mit 17 µl (0.15 mmol, 3 Äq.) Cyclohexandion in 3 Tagen das Indol **102** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C).

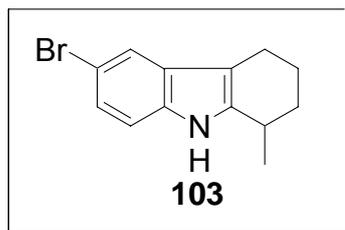
**Ausbeute:** 1.1 mg (4 µmol, 7%), farbloses Öl.

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 25 min, 1 ml/min, 50°C): R<sub>t</sub> = 13.78 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,28 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 1 H, arom. CH), 7,75 (dd, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 5,0 Hz, 1 H, arom. CH), 7,56 (s, 1 H, arom. CH), 2,43 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,39 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,85-1,80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**GCMS**, m/z (rel Int. %): 265 (100); 263 (100) [M<sup>+</sup>], 236 (31), 221 (10), 207 (55), 154 (8), 128 (20), 115 (4), 101 (5), 78 (3).

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNO (262.99 g/mol).



### Darstellung des 6-Brom-1-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazols **103**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 105 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 4-Bromphenylhydrazinhydrochlorid umgesetzt. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV **5** werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** ( $R^1 = \text{Br}$ ) in 300  $\mu\text{l}$  THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** ( $R^1 = \text{Br}$ ) reduziert. Anschließend wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 mit 18  $\mu\text{l}$  (0.15 mmol, 3 Äq.) 2-Methylcyclohexanon in 2 Tagen das Indol **103** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C).

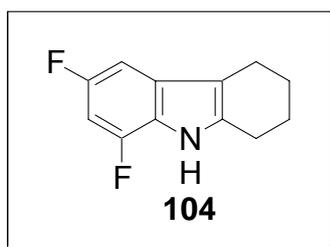
**Ausbeute:** 1.0 mg (4.0  $\mu\text{mol}$ , 7%), farbloses Öl

**HPLC** (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 25 min, 1 ml/min, 50°C):  
 $R_t = 16.02$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.28$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1 H, arom. CH), 7.75 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 5.0$  Hz, 1H, arom. CH), 7.56 (s, 1 H, arom. CH), 2.91 (m, 1 H, CH), 2.43 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.56 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.52 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.81 (m, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**GCMS**, m/z (rel Int. %): 265 (83); 263 (85) [ $\text{M}^+$ ], 248 (100), 235 (41), 221 (10), 208 (5), 184 (8), 168 (35), 154 (20), 128 (5), 115 (4).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}$  (263.03 g/mol).



### Darstellung des 6,8-Difluor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazols **104**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 89.0 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 2,4-Difluorphenylhydrazin umgesetzt. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV **5** werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** ( $R^1 = 2,4$  Difluor) in 300  $\mu$ l THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** ( $R^1 = 2,4$  Difluor) reduziert. Anschließend wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV **6** mit 16  $\mu$ l (0.15 mmol, 3 Äq.) Cyclohexanon in 2 Tagen das Indol **104** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C).

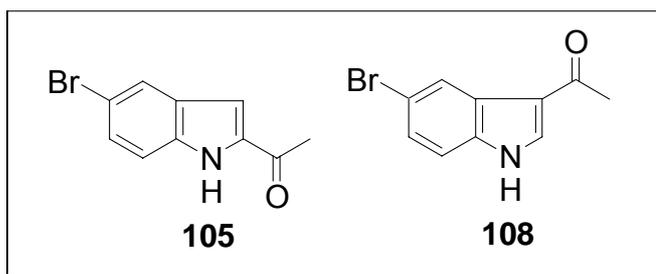
**Ausbeute:** 0.9 mg (5.0  $\mu$ mol, 9%), farbloses Öl.

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 25 min, 1 ml/min, 50°C):  $R_t = 14.66$  min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.95$  (dd,  $^3J$  (HF) = 9.0 Hz,  $^4J$  (HH) = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 6.63 (ddd,  $^3J$  (HF) = 9.0 Hz,  $^4J$  (HH) = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 2.75 (t,  $^3J = 6.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (t,  $^3J = 6.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.92-1.85 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 208.05 [M+H]<sup>+</sup>,  $R_t = 10.45$  min.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N (207.09 g/mol).



### Darstellung von 1-(5-Brom-1*H*-indol-2-yl)-ethanon **105** und 1-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethanon **108**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 105 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 4-Bromphenylhydrazinhydrochlorid umgesetzt. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV **5** werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** ( $R^1 = \text{Br}$ ) in 300  $\mu\text{l}$  THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** ( $R^1 = \text{Br}$ ) reduziert. Anschließend wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV **6** mit 17  $\mu\text{l}$  (0.15 mmol, 3 Äq.) Diacetyl in 3 Tagen das Indol **105** und **108** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 20/80/0.1 – 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C)

**Ausbeute 1-(5-Brom-1*H*-indol-2-yl)-ethanon **105**:** 4.50 mg (20  $\mu\text{mol}$ , 39%), farbloses Öl.

**HPLC** (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C):  $R_t = 11.80$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.83$  (s, 1 H, arom. CH), 7.40 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 5.0$  Hz, 1 H, arom. CH), 7.28 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1 H, arom. CH), 7.10 (s, 1 H, arom. CH), 2.59 (m, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**GCMS**, m/z (rel Int. %): 239 (100); 237 (100) [ $\text{M}^+$ ], 222 (89), 194 (25), 167 (31), 143 (8), 114 (10), 88 (15), 62 (5), 43 (8).

**LC-MS** (ESI, C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 20 min, 0.3 ml/min): 238.1, 240.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $R_t = 15.56$  min.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}$  (236.98 g/mol).

**Ausbeute 1-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethanon 108:** 1.8 mg (8.0  $\mu$ mol, 15%), farbloses Öl.

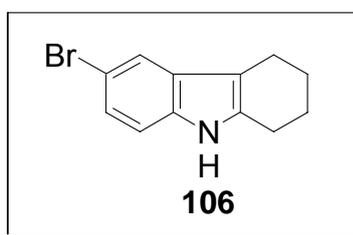
**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C): R<sub>t</sub> = 9.50 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.54 (d, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.83 (s, 1 H, arom. CH), 7.36 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 5.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.27 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1 H, arom. CH), 2.52 (m, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**GCMS**, m/z (rel Int. %): 239 (43); 237 (45) [M<sup>+</sup>], 222 (100), 194 (10), 167 (3), 143 (15), 115 (10), 88 (10), 62 (5), 43 (3).

**LC-MS** (ESI, C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 20 min, 0.3 ml/min): 238.1, 240.1 [M+H]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 12.57 min.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNO (236.98 g/mol).



### Darstellung des 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazols 106

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 105 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 4-Bromphenylhydrazinhydrochlorid umgesetzt. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV **5** werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** (R<sup>1</sup> = Br) in 300  $\mu$ l THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** (R<sup>1</sup> = Br) reduziert. Anschließend wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 mit 19  $\mu$ l (0.15 mmol, 3 Äq.) Cyclohexanon in 2 Tagen das Indol **106** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C).

**Ausbeute:** 4.1 mg (17  $\mu$ mol, 33%), farbloses Öl.

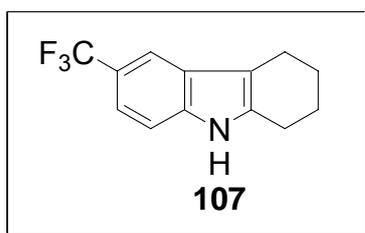
**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C): R<sub>t</sub> = 15.09 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.56 (s, 1 H, arom. CH), 7.18 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 5.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.13 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 2.72 (t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.65 (t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.93-1.84 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 135.8 (C<sub>q</sub>), 135.7 (C<sub>q</sub>), 129.9 (C<sub>q</sub>), 123.9 (arom. CH), 120.7 (arom. CH), 112.6 (C<sub>q</sub>), 111.9 (arom. CH), 110.3 (C<sub>q</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>).

**GCMS**, m/z (rel. Int. %): 251 (55); 249 (50) [M<sup>+</sup>], 221 (100), 168 (31), 142 (15), 115 (20), 83 (4).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN (249.02 g/mol)



### Darstellung des 6-Trifluormethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazols 107

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 82.3 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 4-(Trifluormethyl)phenylhydrazin umgesetzt. Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV **5** werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** (R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>) in 300 µl THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** (R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>) reduziert. Anschließend wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV **6** mit 19 µl (0.15 mmol, 3 Äq.) Cyclohexanon in 2 Tagen das Indol **106** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C).

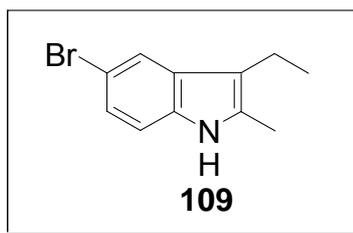
**Ausbeute:** 0.7 mg (3 µmol, 6%), farbloses Öl.

**HPLC** (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 1 ml/min, 50°C): R<sub>t</sub> = 15.10 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.11 (s, 1 H, arom. CH), 6.95 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 5.0 Hz, 1 H, arom. CH), 2.77 (t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.68 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H), 1.98-1.89 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

**GCMS**, m/z (rel. Int. %): 239 (35) [M<sup>+</sup>], 211 (100), 198 (5), 167 (5), 131 (4), 115 (4).

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N (239.09 g/mol).



### Darstellung des 5-Brom-3-ethyl-2-methyl-1*H*-indols **109**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 105 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 4-Bromphenylhydrazinhydrochlorid umgesetzt. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV 5 werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** ( $R^1 = \text{Br}$ ) in 300  $\mu\text{l}$  THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** ( $R^1 = \text{Br}$ ) reduziert. Anschließend wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 mit 16  $\mu\text{l}$  (0.15 mmol, 3 Äq.) 2-Pentanon in 2 Tagen das Indol **109** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C).

**Ausbeute:** 1.5 mg (6  $\mu\text{mol}$ , 12%), farbloses Öl.

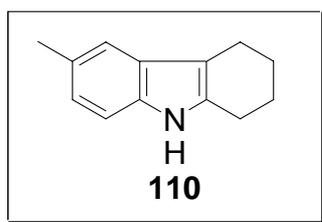
**HPLC** (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 25 min, 1 ml/min, 50°C):  $R_t = 14.79$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.61$  (s, 1 H, arom. CH), 7.16 (dd,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 5.0$  Hz, 1 H, arom. CH), 7.11 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1 H, arom. CH), 2.65 (q,  $^3J = 7.6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**GCMS**,  $m/z$  (rel Int. %): 239 (45); 237 (43) [ $\text{M}^+$ ], 222 (100), 157 (10), 143 (25), 115 (15), 79 (5).

**LC-MS** (ESI, C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 238.1, 239.9 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $R_t = 12.15$  min.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}$  (237.02 g/mol).



### Darstellung des 6-Methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazols **110**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 74.8 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) *p*-Toluoylhydrazinhydrochlorid umgesetzt. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV **5** werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** ( $R^1 = \text{CH}_3$ ) in 300  $\mu\text{l}$  THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** ( $R^1 = \text{CH}_3$ ) reduziert. Anschließend wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 mit 19  $\mu\text{l}$  (0.15 mmol, 3 Äq.) Cyclohexanon in 2 Tagen das Indol **110** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C).

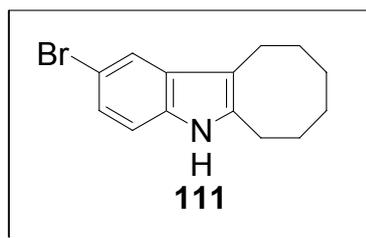
**Ausbeute:** 1.3 mg (7  $\mu\text{mol}$ , 14%), farbloses Öl.

**HPLC** (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 10/90/0.1 – 100/0/0.1 in 25 min, 1 ml/min, 50°C):  $R_t = 14.75$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.23$  (s, 1 H, arom. CH), 7.15 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1 H, arom. CH), 6.92 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1 H, arom. CH), 2.70 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.43 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.68 (t,  $^3J = 5.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.91 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ).

**GCMS**,  $m/z$  (rel Int. %): 185 (65) [ $\text{M}^+$ ], 157 (100), 128 (5), 115 (5), 91 (3), 77 (3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$  (185.12 g/mol).



### Darstellung des 2-Brom-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cyclooctaindols 111

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 105 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 4-Bromphenylhydrazinhydrochlorid umgesetzt. Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV 5 werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** ( $R^1 = \text{Br}$ ) in 300  $\mu\text{l}$  THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** ( $R^1 = \text{Br}$ ) reduziert. Anschließend wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 mit 19 mg (0.15 mmol, 3 Äq.) Cyclooctanon in 2 Tagen das Indol **111** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C).

**Ausbeute:** 1.1 mg (4  $\mu\text{mol}$ , 7%), farbloses Öl.

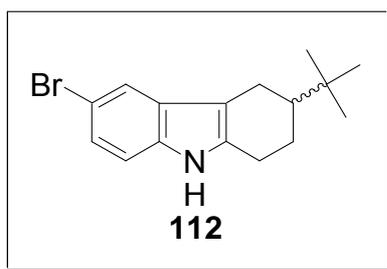
**HPLC** (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 25 min, 1 ml/min, 50°C):  $R_t = 16.45$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.59$  (s, 1 H, arom. CH), 7.16-7.14 (m, 2 H, arom. CH), 2.82 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 1.71 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 1.44 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ).

**GCMS**, m/z (rel Int. %): 279 (100); 277 (98) [ $\text{M}^+$ ], 249 (50), 234 (63), 223 (75), 208 (20), 198 (15), 168 (35), 154 (51), 142 (20), 129 (15), 115 (30), 102 (4).

**LC-MS** (ESI, C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 15 min, 0.3 ml/min): 278.07, 280.10 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $R_t = 13.48$  min.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}$  (277.05 g/mol).



### Darstellung des 6-Brom-3-*tert.*-butyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazols **112**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 werden 200 mg (0.156 mmol) des säurefunktionalisierten Harzes **96** in 5 ml Dichlormethan mit 105 mg (0.467 mmol, 3 Äq.) 4-Bromphenylhydrazinhydrochlorid umgesetzt. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift

AAV **5** werden 80 mg (0.05 mmol) des polymergebundenen Phenylhydrazids **86** ( $R^1 = \text{Br}$ ) in 300  $\mu\text{l}$  THF zum polymergebundenen Phenylhydrazin **89** ( $R^1 = \text{Br}$ ) reduziert. Anschließend wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV **6** mit 23 mg (0.15 mmol, 3 Äq.) 4-*tert.*-Butylcyclohexanon in 2 Tagen das Indol **112** von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C).

**Ausbeute:** 3.7 mg (12  $\mu\text{mol}$ , 24%), farbloses Öl.

**HPLC** (C18PPN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ , 10/90/0.1 - 100/0/0.1 in 25 min, 1 ml/min, 50°C):  $R_t = 17.94$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.58$  (s, 1 H, arom. CH), 7.17 (dd,  $^3J = 10.1$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1 H, arom. CH), 7.12 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1 H, arom. CH), 2.79-2.75 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38-2.32 (m, 1 H, CH), 2.11-2.00 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.53-1.50 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 0.99 (s, 9 H, 3  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 135.8$  ( $\text{C}_q$ ), 131.9 ( $\text{C}_q$ ), 130.0 ( $\text{C}_q$ ), 123.8 (arom. CH), 120.6 (arom. CH), 112.6 ( $\text{C}_q$ ), 111.9 (arom. CH), 110.7 ( $\text{C}_q$ ), 45.5 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 (3  $\text{CH}_3$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ).

**GCMS**,  $m/z$  (rel Int. %): 307 (55); 305 (55) [ $\text{M}^+$ ], 248 (10), 221 (100), 168 (27), 142 (15), 115 (13), 83 (4), 57 (5), 41 (5).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}$  (305.08 g/mol).

---

## 6.5 Versuche zu Kapitel 4.4

### 6.5.1 Versuche zu Kapitel 4.4.3

#### **AAV 7: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymergebundenen Phenylhydrazone**

Das Aldehydharz (0.50 g; 0.55 mmol; Advanced ChemTech) wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Harz wird unter Argonatmosphäre mit 5 ml Dichlorethan (DCE), 2.75 mmol (5 Äq.) Hydrazinhydrochlorid und 194  $\mu$ l (6 Äq.) Triethylamin ( $\text{NEt}_3$ ) versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei 45°C geschüttelt. Nach dem Abkühlen wird das Harz filtriert und je dreimal mit 5 ml *N,N*-Dimethylformamid (DMF), DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (9:1) (v/v), DMF, Dichlormethan, Ethylacetat und Methanol gewaschen, und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

IR ( $\text{SiO}_2$ , drift):  $\tilde{\nu}$  = 3234 (N-H), 2934 (H-Aryl), 1941 (Polymer), 1869 (Polymer), 1801 (Polymer), 1605 (C=C), 1544 (N=N), 1504 (C=C), 835 (*p*-disub. Aromat)

#### **AAV 8: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymergebundenen acylierten Phenylhydrazone**

Das Hydrazonharz (0.50 g; 0.45 mmol) wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet und unter Argonatmosphäre mit 5 ml Pyridin und 1.35 mmol (3 Äq.) Säurechlorid versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei 80°C geschüttelt. Nach dem Abkühlen wird das Harz filtriert und je dreimal mit 5 ml *N,N*-Dimethylformamid (DMF), DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (9:1), DMF, Dichlormethan, Ethylacetat und Methanol gewaschen, und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

IR ( $\text{SiO}_2$ , drift):  $\tilde{\nu}$  = 3238 (Polymer), 3029 (H-Aryl), 1941 (Polymer), 1871 (Polymer), 1801 (Polymer), 1723 (Amide), 1605 (C=C), 1666 (Amide), 1504 (C=C), 1544 (N=N), 835 (*p*-disub. Aromat).

## AAV 9: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der acylierten Indole

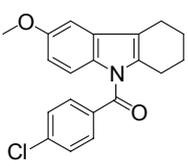
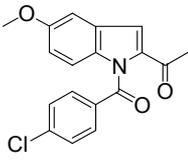
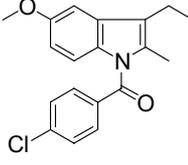
Das acylierte Hydrazonharz (150 mg; 0.11 mmol) wird mit 6 ml DCE/TFA (1:1) versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend werden 10 Äq. des entsprechenden Ketons zugegeben und die Mischung für 15-120 Minuten bei 70°C geschüttelt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 2 ml Methanol verdünnt, das Harz filtriert und je dreimal mit 5 ml Dichlormethan, Ethylacetat und Methanol gewaschen. Die Filtrate werden unter vermindertem Druck bis zur vollständigen Trockne eingedampft und das Produkt durch Aufreinigung mit präparativer HPLC isoliert.

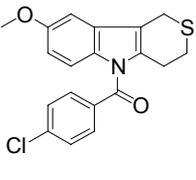
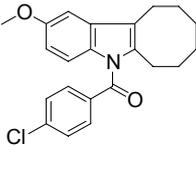
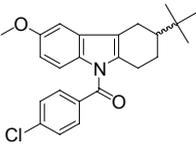
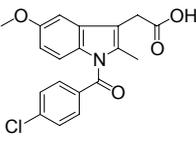
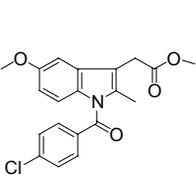
**Reinigung:** präparative HPLC (C18PPN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA, 20/80/0.1 - 100/0/0.1 in 30 min, 20 ml/min, 50°C)

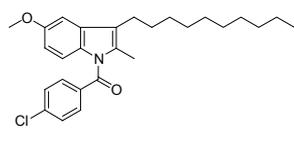
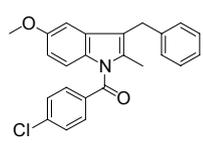
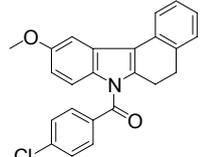
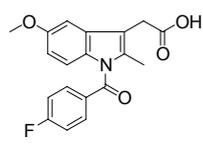
### Synthese der Indolbibliothek

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften AAV 7, AAV 8 und AAV 9 wurden 197 Indolderivate hergestellt. Die Strukturen, Ausbeuten und analytischen Daten der Verbindungen sind in Tab. 16 dargestellt.

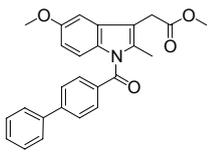
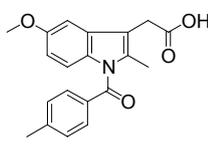
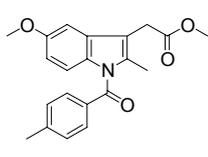
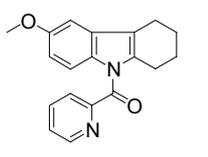
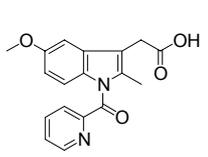
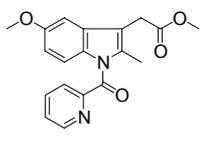
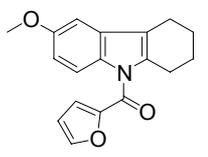
Tab. 16: Aufstellung der synthetisierten *N*-acylierten Indolderivate.

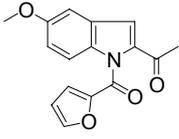
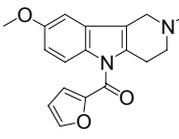
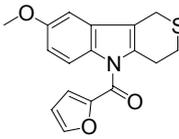
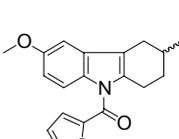
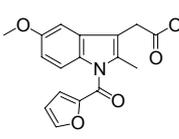
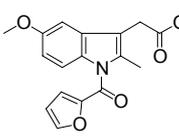
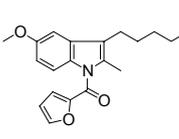
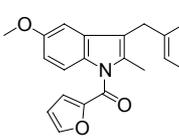
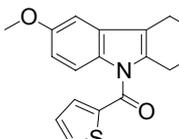
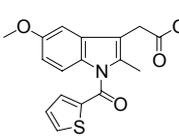
Nr.	Name	Struktur	Analytik
<b>1</b>	<b>F-I-1</b> (4-Chlor-phenyl)- (6-methoxy- 1,2,3,4-tetrahydro- carbazol-9-yl)- methanon		<b>Ausbeute:</b> 10.5 mg (39.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 17.00 min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 339 (62) [M <sup>+</sup> ], 200 (6), 157 (8), 139 (100), 111 (26), 75 (6). C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub> , 339.8152 g/mol
<b>2</b>	<b>F-I-3</b> 1-[1-(4-Chlor-benzoyl)- 5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2- yl]-ethanon		<b>Ausbeute:</b> 3.4 mg (7.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 11.86 min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 327 (40) [M <sup>+</sup> ], 173 (3), 139 (100), 111 (37), 75 (9). C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub> , 327.76 g/mol
<b>3</b>	<b>F-I-5</b> (4-Chlor-phenyl)-(3- ethyl-5-methoxy-2- methyl-indol-1-yl)- methanon		<b>Ausbeute:</b> 2.0 mg (4.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 15.51 min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 327 (58) [M <sup>+</sup> ], 312 (8), 158 (3), 139 (100), 111 (22), 75 (4). C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub> , 327.80 g/mol <b>Smp:</b> 69-70°C, weißer Feststoff
	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = 7.29 (d, <sup>3</sup> J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.16 (d, <sup>3</sup> J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 6.60-6.65 (m, 2 H, arom. CH), 6.31 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.49 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 2.33 (q, <sup>3</sup> J = 7.6 Hz, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 1.95 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 0.88 (t, <sup>3</sup> J = 7.6 Hz, 3 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).		

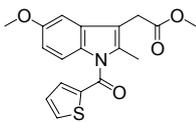
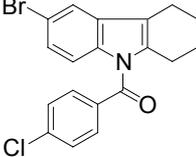
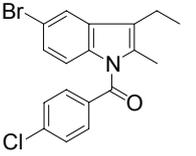
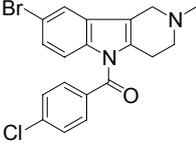
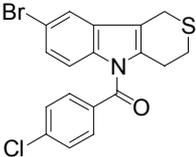
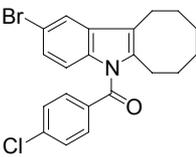
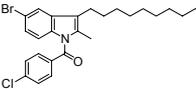
<b>4</b>	<p><b>F-I-8</b> (4-Chlor-phenyl)-(6-methoxy-1,4-dihydro-2H-3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 17.0mg (44.0%) <b>HPLC:</b> <math>R_t = 8.71</math> min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 357 (54) [<math>M^+</math>], 311 (2), 218 (28), 175 (8), 139 (100), 111 (38), 75 (12). <math>C_{19}H_{16}ClNO_2S</math>, 357.85 g/mol <b>Smp:</b> 150°C, braun beiger Feststoff</p> <p><b><math>^1H</math>-NMR</b> (400 MHz, <math>CDCl_3</math>): <math>\delta = 7.57</math> (d, <math>^3J = 8.6</math> Hz, 2 H, arom. CH), 7.41 (d, <math>^3J = 8.6</math> Hz, 2 H, arom. CH), 6.89 (d, <math>^3J = 9.0</math> Hz, 1 H, arom. CH), 6.78 (d, <math>^4J = 2.5</math> Hz, 1 H, arom. CH), 6.64 (dd, <math>^3J = 9</math> Hz, <math>^4J = 2.5</math> Hz, 1 H, arom. CH), 3.77 (s, 3 H, <math>OCH_3</math>), 3.73 (s, 2 H, <math>CH_2S</math>), 2.92 (t, <math>^3J = 5.5</math> Hz, 2 H, <math>CH_2CH_2S</math>), 2.82 (t, <math>^3J = 5.5</math> Hz, 2 H, <math>CH_2CH_2S</math>).</p>
<b>5</b>	<p><b>F-I-9</b> (4-Chlor-phenyl)-(2-methoxy-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[<math>\beta</math>]indol-5-yl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 2.6 mg (6.0%) <b>HPLC:</b> <math>R_t = 17.25</math> min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 367 (54) [<math>M^+</math>], 339 (13), 228 (23), 200 (15), 139 (100), 111 (25), 75 (5). <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für <math>C_{22}H_{23}ClNO_2</math> [<math>M+H</math>]<math>^+</math> 368.1417, gem. 368.1445 <math>C_{22}H_{22}ClNO_2</math>, 367.8683 g/mol <b>Smp:</b> 127°C, beiger Feststoff</p> <p><b><math>^1H</math>-NMR</b> (400 MHz, <math>CDCl_3</math>): <math>\delta = 7.68</math> (d, <math>^3J = 8.6</math> Hz, 2 H, arom. CH), 7.62 (d, <math>^3J = 8.6</math> Hz, 2 H, arom. CH), 6.92 (d, <math>^4J = 2.5</math> Hz, 1 H, arom. CH), 6.71 (d, <math>^3J = 8.6</math> Hz, 1 H, arom. CH), 6.62 (dd, <math>^3J = 8.6</math> Hz, <math>^4J = 2.5</math> Hz, 1 H, arom. CH), 3.85 (s, 3 H, <math>OCH_3</math>), 2.97 (t, <math>^3J = 6.24</math> Hz, 2 H, <math>CCH_2CH_2</math>), 2.81 (t, <math>^3J = 6.24</math> Hz, 2 H, <math>CCH_2CH_2</math>), 1.74 (m, 4 H, <math>CH_2CH_2CH_2</math>), 4.51 (m, 2 H, <math>CH_2CH_2CH_2</math>), 1.38 (m, 2 H, <math>CH_2CH_2CH_2</math>).</p> <p><b><math>^{13}C</math>-NMR</b> (100.6 MHz, <math>CDCl_3</math>): <math>\delta = 155.96</math> (C=O), 148.80 (<math>C_q</math>), 146.10 (<math>C_q</math>), 139.17 (<math>NC_q</math>), 138.82 (<math>C_q</math>), 134.40 (<math>C_q</math>), 131.32 (2 C, arom. CH), 130.94 (<math>C_q</math>), 129.26 (2 C, arom. CH), 120.98 (<math>C_qCH_2</math>), 115.26 (arom. CH), 111.15 (arom. CH), 101.21 (arom. CH), 56.09 (<math>CH_3O</math>), 30.38 (<math>CH_2</math>), 30.14 (<math>CH_2</math>), 27.06 (<math>CH_2</math>), 26, 11 (<math>CH_2</math>), 24.71 (<math>CH_2</math>), 23.44 (<math>CH_2</math>).</p>
<b>6</b>	<p><b>F-I-15</b> (3-<i>tert</i>-Butyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 14.8 mg (26.0%) <b>HPLC:</b> <math>R_t = 18.57</math> min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 395 (68) [<math>M^+</math>], 311 (12), 283 (11), 172 (4), 139 (100), 111 (18), 75 (3). <math>C_{24}H_{26}ClNO_2</math>, 395.92 g/mol <b>Smp:</b> 150°C, beiger Feststoff</p>
<b>7</b>	<p><b>F-I-17</b> [1-(4-Chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1<i>H</i>-indol-3-yl]-essigsäure <b>Indomethacin</b></p>		<p><b>Ausbeute:</b> 27.0 mg (63.0 %) <b>HPLC:</b> <math>R_t = 12.85</math> min <b>LC-MS:</b> 355.93 [<math>M-H</math>]<math>^-</math>; <math>R_t = 10.50</math> min <math>C_{19}H_{16}ClNO_4</math>, 357.7874 g/mol <b>Smp:</b> 160°C, weißer Feststoff</p> <p><b><math>^1H</math>-NMR</b> (400 MHz, <math>CD_3OD</math>): <math>\delta = 7.65</math> (d, <math>^3J = 8.2</math> Hz, 2 H, arom. CH), 7.46 (d, <math>^3J = 8.2</math> Hz, 2 H, arom. CH), 6.94 (d, <math>^4J = 2.5</math> Hz, 1 H, arom. CH), 6.85 (d, <math>^3J = 8.6</math> Hz, 1 H, arom. CH), 6.66 (dd, <math>^3J = 8.6</math> Hz, <math>^4J = 2.5</math> Hz, 1 H, arom. CH), 3.82 (s, 3 H, <math>OCH_3</math>), 3.69 (s, 2 H, <math>CH_2</math>), 2.38 (s, 3 H, <math>CH_3</math>).</p>
<b>8</b>	<p><b>F-I-17Me</b> [1-(4-Chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1<i>H</i>-indol-3-yl]-essigsäure-methylester</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 8.0 mg (18.0%) <b>HPLC:</b> <math>R_t = 14.77</math> min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 371 (49) [<math>M^+</math>], 312 (15), 232 (3), 173 (9), 158 (12), 139 (100), 111 (27), 75 (7). <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für <math>C_{20}H_{18}ClNO_4</math> [<math>M</math>]<math>^+</math> 371.0924, gem. 371.0941 <math>C_{20}H_{18}ClNO_4</math>, 371.8140 g/mol <b>Smp:</b> 87-88°C</p>

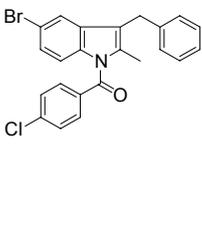
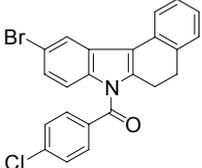
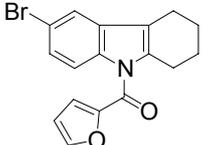
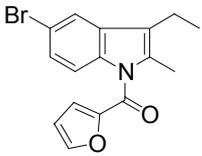
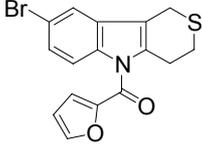
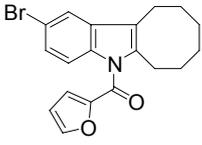
			<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = 7.65 (d, <sup>3</sup> J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.46 (d, <sup>3</sup> J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 6.94 (d, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.85 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.66 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.83 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 3.70 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 3.67 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 2.38 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ).
<u>9</u>	<b>F-I-20</b> (4-Chlor-phenyl)-(3-decyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 6.5 mg (19%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 22.22 min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 439 (41) [M <sup>+</sup> ], 312 (30), 174 (8), 158 (8), 139 (100), 111 (10). C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>2</sub> , 440.0171 g/mol
<u>10</u>	<b>F-I-21</b> (3-Benzyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 3.5 mg (6.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 15.96 min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 389 (62) [M <sup>+</sup> ], 250 (5), 207 (7), 165 (7), 139 (100), 111 (19), 75 (4). C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub> , 389.8738 g/mol <b>Smp:</b> 115°C, beiger Feststoff
			<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.59 (d, <sup>3</sup> J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.40 (d, <sup>3</sup> J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.20-7.11 (m, 5 H, arom. CH), 6.82 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.73 (d, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.56 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.96 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 3.67 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 2.31 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ).
<u>11</u>	<b>F-I-23</b> (4-Chlor-phenyl)-(10-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]carbazol-7-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 31.0 mg (55.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 16.25 min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 387 (57) [M <sup>+</sup> ], 248 (7), 232 (5), 204 (10), 139 (100), 111 (19), 75 (4). <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClNO <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup> 388.1104, gem. 388.1084 C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub> , 387.8580 g/mol <b>Smp:</b> 76°C, ocker-farbiger Feststoff
			<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.86 (d, <sup>3</sup> J = 7.6 Hz, 1 H, arom. CH), 7.67 (d, <sup>3</sup> J = 8.4 Hz, 2 H, arom. CH), 7.52 (d, <sup>4</sup> J = 2.4 Hz, 1 H, arom. CH), 7.49 (d, <sup>3</sup> J = 8.4 Hz, 2 H, arom. CH), 7.47 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 7.36 (t, <sup>3</sup> J = 7.6 Hz, 1 H, arom. CH), 7.26 (d, <sup>3</sup> J = 7.6 Hz, 1 H, arom. CH), 7.20 (t, <sup>3</sup> J = 7.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.85 (dd, <sup>3</sup> J = 8.4 Hz, <sup>4</sup> J = 2.4 Hz, 1 H, arom. CH), 3.93 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 2.94 (t, <sup>3</sup> J = 7.4 Hz, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 2.74 (t, <sup>3</sup> J = 7.4 Hz, 2 H, CH <sub>2</sub> ). <sup>13</sup> C-NMR (100.6 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 189.96 (C=O), 156.66 (C <sub>q</sub> ), 139.49 (C <sub>q</sub> ), 138.58 (C <sub>q</sub> ), 132.19 (C <sub>q</sub> ), 132.17 (C <sub>q</sub> ), 131.19 (2 C, arom. CH), 129.32 (2 C, arom. CH), 128.14 (arom. CH), 128.04 (C <sub>q</sub> ), 127.80 (C <sub>q</sub> ), 127.14 (arom. CH), 126.35 (arom. CH), 123.31 (2 C, arom. CH), 115.86 (arom. CH), 113.02 (C <sub>q</sub> ), 111.15 (arom. CH), 103.50 (arom. CH), 56.26 (CH <sub>3</sub> O), 30.12 (CH <sub>2</sub> ), 24.45 (CH <sub>2</sub> ).
<u>12</u>	<b>F-II-1</b> (4-Fluor-phenyl)-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 15.0 mg (63.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 16.10 min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 323 (69) [M <sup>+</sup> ], 200 (5), 157 (8), 123 (100), 95 (29), 75 (5). C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> FNO <sub>2</sub> , 323.3609 g/mol
<u>13</u>	<b>F-II-17</b> [1-(4-Fluor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-essigsäure		<b>Ausbeute:</b> 14.5 mg (35.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 12.85 min <b>LC-MS:</b> 340.1 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 9.87 min <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> FNO <sub>4</sub> [M-H] <sup>-</sup> 340.0985, gem. 340.0974 C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FNO <sub>4</sub> , 341.3331 g/mol <b>Smp:</b> 129-131°C, beiger Feststoff

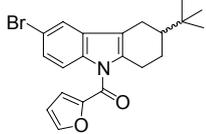
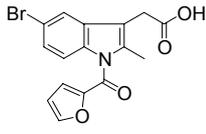
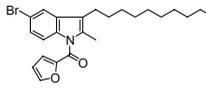
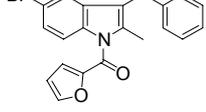
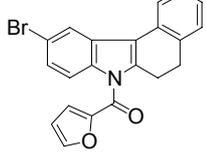
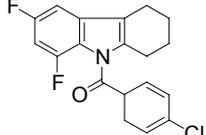
			<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = 7.74 (dd, <sup>3</sup> J(H,H) = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J(H,F) = 5.5 Hz, 2 H, arom. CH), 7.16 (t, <sup>3</sup> J(H,H), (H,F) = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 6.94 (d, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.85 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.66 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.83 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 3.70 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 2.39 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ).
<b>14</b>	<b>F-II-17Me</b> [1-(4-Fluor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäuremethylester		<b>Ausbeute:</b> 6.9 mg (16.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 13.86 min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 355 (65) [M <sup>+</sup> ], 296 (18), 173 (7), 158 (9), 123 (100), 95 (26), 75 (3). C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> FNO <sub>4</sub> , 355.3597 g/mol
<b>15</b>	<b>F-III-1</b> (4-Brom-phenyl)-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 6.6 mg (21.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 17.17 min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 385 (40); 383 (62) [M <sup>+</sup> ], 200 (7), 183 (100), 157 (32), 129 (4), 104 (7), 76 (10). C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>2</sub> , 384.2665 g/mol
<b>16</b>	<b>F-III-17</b> [1-(4-Brom-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäure		<b>Ausbeute:</b> 27.5 mg (57.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 13.25 min <b>LC-MS:</b> 400.0 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 10.65 min <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> BrNO <sub>4</sub> [M-H] <sup>-</sup> 400.0185, gem. 400.0181 C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>4</sub> , 402.2387 g/mol <b>Smp:</b> 151°C, gelber Feststoff
			<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = 7.73 (d, <sup>3</sup> J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.60 (d, <sup>3</sup> J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.00 (d, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.91 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.67 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.80 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 3.69 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 2.31 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ).
<b>17</b>	<b>F-III-17Me</b> [1-(4-Brom-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäuremethylester		<b>Ausbeute:</b> 11.5 mg (23.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 14.93 min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 417 (40); 415 (53) [M <sup>+</sup> ], 356 (15), 183 (100), 173 (18), 155 (23), 130 (7), 104 (9), 76 (9). C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>4</sub> , 416.2653 g/mol
<b>19</b>	<b>F-VI-1</b> Biphenyl-4-yl-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 9.4 mg (31.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 17.83 min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 381 (31) [M <sup>+</sup> ], 207 (3), 193 (2), 181 (100), 152 (30), 127 (2), 75 (2). <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> CINO <sub>4</sub> [M] <sup>+</sup> 381.1729, gem. 381.1754 C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> , 381.4664 g/mol <b>Smp:</b> 84-85°C, beiger Feststoff
			<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.70-7.59 (m, 6 H, arom. CH), 7.44-7.36 (m, 3 H, arom. CH), 7.11 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.81 (d, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.63 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.78 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 2.58 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> ), 1.79-1.77 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> ).
<b>20</b>	<b>F-VI-17</b> [1-(Biphenyl-4-carbonyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäure		<b>Ausbeute:</b> 20.0 mg (42.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 14.15 min <b>LC-MS:</b> 398.21 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 11.29 min C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> , 399.4386 g/mol <b>Smp:</b> 193°C, beiger Feststoff
			<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.80-7.65 (m, 6 H, arom. CH), 7.50-7.41 (m, 3 H, arom. CH), 7.11 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.81 (d, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.63 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.83 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 3.73 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 2.43 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ).

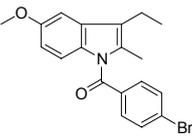
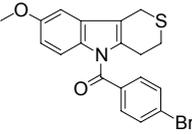
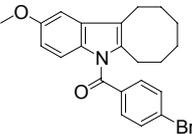
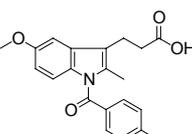
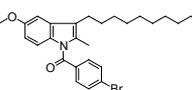
<b>21</b>	<b>F-VI-17Me</b> [1-(Biphenyl-4-carbonyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäuremethylester		<b>Ausbeute:</b> 7.4 mg (15.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 15.95$ min <b>GCMS</b> , $m/z$ (rel Int. %): 413 (30) [ $M^+$ ], 354 (3), 181 (100), 152 (27). $C_{26}H_{23}NO_4$ , 413.4652 g/mol beiger Feststoff
<b>22</b>	<b>F-VII-17</b> [5-Methoxy-2-methyl-1-(4-methyl-benzoyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäure		<b>Ausbeute:</b> 9.4 mg (24.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 14.15$ min <b>LC-MS:</b> 336.10 [ $M-H$ ]; $R_t = 10.23$ min $C_{20}H_{19}NO_4$ , 337.3692 g/mol <b>Smp:</b> 104°C, beiger Feststoff
	<b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 7.60$ (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H, arom. CH), 7.29 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H, arom. CH), 6.94 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.85 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.66 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 3.82 (s, 3 H, $OCH_3$ ), 3.70 (s, 2 H, $CH_2$ ), 2.46 (s, 3 H, $CH_3$ ), 2.38 (s, 3 H, $CH_3$ ).		
<b>23</b>	<b>F-VII-17Me</b> [5-Methoxy-2-methyl-1-(4-methyl-benzoyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäuremethylester		<b>Ausbeute:</b> 5.0 mg (12.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 15.95$ min <b>GCMS</b> , $m/z$ (rel Int. %): 351 (35) [ $M^+$ ], 292 (5), 190 (3), 173 (7), 158 (8), 130 (3), 119 (100), 91(23), 65 (5). $C_{21}H_{21}NO_4$ , 351.3958 g/mol
<b>24</b>	<b>F-VIII-1</b> (6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 25.0 mg (99.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 11.75$ min <b>GCMS</b> , $m/z$ (rel Int. %): 306 (100) [ $M^+$ ], 278 (5), 249 (7), 200 (14), 157 (16), 106 (89), 78 (41), 51(9). $C_{19}H_{18}N_2O_2$ , 306.3585 g/mol
<b>25</b>	<b>F-VIII-17</b> [5-Methoxy-2-methyl-1-(pyridin-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäure		<b>Ausbeute:</b> 29.0 mg (37.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 8.41$ min <b>LC-MS:</b> 323.30 [ $M-H$ ]; $R_t = 7.73$ min <b>HR-MS</b> (FAB, $m/z$ ): ber. für $C_{18}H_{15}N_2O_4$ [ $M-H$ ] 323.1032 gem. 323.1055 $C_{18}H_{16}N_2O_4$ , 324.3307 g/mol <b>Smp:</b> 150-153°C, ockerfarbiger Feststoff
	<b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, $CD_3OD$ ): $\delta = 8.89$ -8.84 (m, 2 H, arom. CH), 8.24 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, arom. CH), 7.71 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 5.0$ Hz, 1 H, arom. CH), 7.00 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.96 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.68 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 3.81 (s, 3 H, $OCH_3$ ), 3.71 (s, 2 H, $CH_2$ ), 2.32 (s, 3 H, $CH_3$ ).		
<b>26</b>	<b>F-VIII-17Me</b> [5-Methoxy-2-methyl-1-(pyridin-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäuremethylester		<b>Ausbeute:</b> 9.0 mg (11.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 10.19$ min <b>GCMS</b> , $m/z$ (rel Int. %): 338 (66) [ $M^+$ ], 279 (35), 190 (5), 173 (9), 158 (13), 130 (7), 106 (100), 78 (37), 51(8). $C_{19}H_{18}N_2O_4$ , 338.3573 g/mol <b>Smp:</b> 109°C, beiger Feststoff
	<b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 8.94$ (m, 2 H, arom. CH), 8.24 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, arom. CH), 7.68 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 5.0$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.97 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.86 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.68 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 3.81 (s, 3 H, $OCH_3$ ), 3.72 (s, 3 H, $OCH_3$ ), 3.68 (s, 2 H, $CH_2$ ), 2.38 (s, 3 H, $CH_3$ ).		
<b>27</b>	<b>F-IX-1</b> Furan-2-yl-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 8.5 mg (35.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 14.78$ min <b>GCMS</b> , $m/z$ (rel Int. %): 295 (100) [ $M^+$ ], 267 (9), 239 (11), 200 (16), 157 (16), 106 (88). $C_{18}H_{17}NO_3$ , 295.3325 g/mol

<b>28</b>	<b>F-IX-3</b> 1-[1-(Furan-2-carbonyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-yl]-ethanon		<b>Ausbeute:</b> 4.1 mg (9.6%) <b>HPLC:</b> $R_t = 11.67$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 283 (60) [ $M^+$ ], 255 (15), 241 (5), 213 (5), 189 (7), 173 (7), 95 (100). $C_{16}H_{13}NO_4$ , 283.2788 g/mol
<b>29</b>	<b>F-IX-7</b> Furan-2-yl-(8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[4,3- $\beta$ ]indol-5-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 49 mg (99.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 7.68$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 310 (42) [ $M^+$ ], 267 (100), 239 (35), 224 (16), 210 (27), 199 (10), 172 (24), 116 (8), 95 (65). $C_{18}H_{18}N_2O_3$ , 310.3472 g/mol
<b>30</b>	<b>F-IX-8</b> Furan-2-yl-(6-methoxy-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 17.4 mg (35.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 13.84$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 313 (100) [ $M^+$ ], 267 (15), 239 (12), 218 (18), 210 (9), 186 (18), 172 (9), 116 (5), 95 (82). $C_{17}H_{15}NO_3S$ , 313.3719 g/mol
<b>31</b>	<b>F-IX-15</b> (3- <i>tert</i> -Butyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-furan-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 9.2 mg (4.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 17.45$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 351 (100) [ $M^+$ ], 294 (7), 267 (22), 239 (25), 224 (7), 210 (13), 198 (7), 172 (8), 95 (62). $C_{22}H_{25}NO_3$ , 351.4388 g/mol
<b>32</b>	<b>F-IX-17</b> [1-(Furan-2-carbonyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäure		<b>Ausbeute:</b> 4.3 mg (9.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 10.20$ min <b>LC-MS:</b> 311.96 [ $M-H^-$ ]; $R_t = 8.76$ min $C_{17}H_{15}NO_5$ , 313.3047 g/mol
<b>33</b>	<b>F-IX-17Me</b> [1-(Furan-2-carbonyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäuremethylester		<b>Ausbeute:</b> 2.6 mg (5.5%) <b>HPLC:</b> $R_t = 12.47$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 327 (58) [ $M^+$ ], 268 (54), 190 (5), 173 (10), 158 (11), 130 (5), 95 (100). $C_{18}H_{17}NO_5$ , 327.3313 g/mol
<b>34</b>	<b>F-IX-20</b> (3-Decyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-furan-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 12.0 mg (17.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 21.02$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 395 (65) [ $M^+$ ], 300 (3), 268 (100), 174 (8), 158 (9), 130 (3), 95 (95). $C_{25}H_{33}NO_3$ , 395.5345 g/mol
<b>35</b>	<b>F-IX-21</b> (3-Benzyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-furan-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 2.0 mg (4.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 15.28$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 345 (95) [ $M^+$ ], 330 (5), 302 (4), 268 (7), 250 (12), 207 (13), 165 (14), 95 (100). $C_{22}H_{19}NO_3$ , 345.3912 g/mol
<b>36</b>	<b>F-X-1</b> (6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-thiophen-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 8.3 mg (33.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 15.67$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 311 (70) [ $M^+$ ], 255 (2), 200 (7), 157 (8), 111 (100), 83 (5). $C_{18}H_{17}NO_2S$ , 311.3991 g/mol
<b>37</b>	<b>F-X-17</b> [5-Methoxy-2-methyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäure		<b>Ausbeute:</b> 22.0 mg (58.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 11.46$ min <b>LC-MS:</b> 328.12 [ $M-H^-$ ]; $R_t = 9.35$ min $C_{17}H_{15}NO_4S$ , 329.3713 g/mol

<b>38</b>	<b>F-X-17Me</b> [5-Methoxy-2-methyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäuremethylester		<b>Ausbeute:</b> 10.3 mg (26.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 17.83$ min <b>GCMS,</b> $m/z$ (rel Int. %): 343 (69) $[M^+]$ , 284 (23), 190 (5), 173 (9), 158 (13), 130 (5), 111 (100), 83 (8). <b>HR-MS</b> (FAB, $m/z$ ): ber. für $C_{18}H_{18}NO_4S$ $[M+H]^+$ 344.0956, gem. 344.0959. $C_{18}H_{17}NO_4S$ , 343.3979 g/mol braunes Öl <sup>1</sup> <b>H-NMR</b> (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 7.73$ (dd, <sup>3</sup> $J = 5.0$ Hz, <sup>4</sup> $J = 1.2$ Hz, 1 H, arom. CH), 7.55 (dd, <sup>3</sup> $J = 5.0$ Hz, <sup>4</sup> $J = 1.2$ Hz, 1 H, arom. CH), 7.13-7.10 (m, 2 H, arom. CH), 6.96 (d, <sup>4</sup> $J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.69 (dd, <sup>3</sup> $J = 8.6$ Hz, <sup>4</sup> $J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 3.84 (s, 3 H, $OCH_3$ ), 3.70 (s, 3 H, $OCH_3$ ), 3.68 (s, 2 H, $CH_2$ ), 2.44 (s, 3 H, $CH_3$ ).
<b>39</b>	<b>A-I-1</b> (6-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 60.0 mg (80.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 18.88$ min <b>GCMS,</b> $m/z$ (rel Int. %): 389 (28); 387 (28) $[M^+]$ , 168 (10), 139 (100), 111 (26), 75 (6). $C_{19}H_{15}BrClNO$ , 388.6852 g/mol
<b>40</b>	<b>A-I-5</b> (5-Brom-3-ethyl-2-methyl-indol-1-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 65.0 mg (88.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 18.73$ min <b>GCMS,</b> $m/z$ (rel Int. %): 377 (33); 375 (30) $[M^+]$ , 157 (10), 139 (100), 111 (48), 75 (11). $C_{18}H_{15}BrClNO$ , 376.6745 g/mol
<b>41</b>	<b>A-I-7</b> (8-Brom-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3- $\beta$ ]indol-5-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 9.4 mg (17.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 11.61$ min <b>GCMS,</b> $m/z$ (rel Int. %): 404 (23); 402 (23) $[M^+]$ , 361 (65), 333 (8), 263 (8), 183 (9), 75 (12). $C_{19}H_{16}BrClN_2O$ , 403.6999 g/mol
<b>42</b>	<b>A-I-8</b> (6-Brom-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -3-thia-9-azafluoren-9-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 38.0 mg (67.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 10.19$ min <b>GCMS,</b> $m/z$ (rel Int. %): 407 (23); 405 (23) $[M^+]$ , 266 (3), 186 (9), 139 (100), 111 (32), 75 (12), 50 (3). $C_{18}H_{13}BrClNOS$ , 406.7247 g/mol <b>Smp:</b> 193°C, beiger Feststoff <sup>1</sup> <b>H-NMR</b> (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 7.94$ (d, <sup>3</sup> $J = 8.6$ Hz, 2 H, arom. CH), 7.47 (d, <sup>4</sup> $J = 2.0$ Hz, 1 H, arom. CH), 7.16 (d, <sup>3</sup> $J = 8.6$ Hz, 2 H, arom. CH), 7.11 (dd, <sup>3</sup> $J = 9$ Hz, <sup>4</sup> $J = 2.0$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.88 (d, <sup>3</sup> $J = 9.0$ Hz, 1 H, arom. CH), 3.72 (s, 2 H, $CH_2S$ ), 2.92 (t, <sup>3</sup> $J = 5.5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2S$ ), 2.81 (t, <sup>3</sup> $J = 5.5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2S$ ).
<b>43</b>	<b>A-I-9</b> (2-Brom-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[ $\beta$ ]indol-5-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 65.0 mg (90.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 21.04$ min <b>GCMS,</b> $m/z$ (rel Int. %): 417 (40); 415 (32) $[M^+]$ , 398 (9), 276 (7), 167 (8), 154 (7), 139 (100), 111 (53), 75 (11). $C_{21}H_{19}BrClNO$ , 416.7384 g/mol
<b>44</b>	<b>A-I-20</b> (5-Brom-3-decyl-2-methyl-indol-1-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 33.0 mg (35.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 11.74$ min <b>GCMS,</b> $m/z$ (rel Int. %): 489 (20); 487 (12) $[M^+]$ , 362 (7), 207 (7), 139 (100), 111 (15), 75 (5). $C_{26}H_{31}BrClNO$ , 488.8872 g/mol <b>Smp:</b> 115-116°C, beiger Feststoff

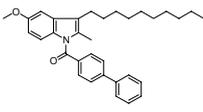
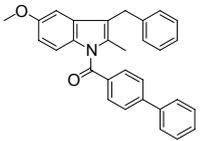
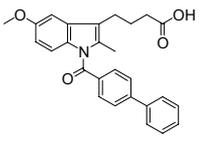
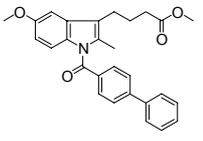
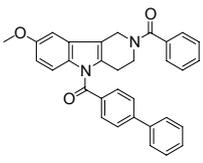
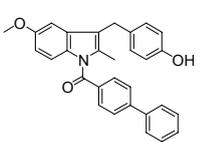
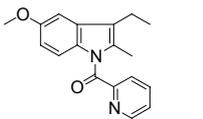
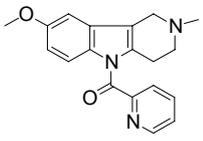
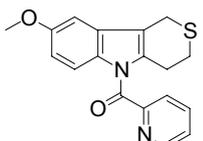
			<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.65 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.57 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.47 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.12 (dd, <sup>3</sup>J = 9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 6.87 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1 H, arom. CH), 2.64 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.59 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.39-1.27 (m, 14 H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).</p>
<b>45</b>	<p><b>A-I-21</b> (3-Benzyl-5-brom-2-methyl-indol-1-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 28.0 mg (45.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 18.83 min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 439 (32); 437 (24) [M<sup>+</sup>], 218 (8), 176 (7), 139 (100), 111 (24), 75 (6).  <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Br(79)Cl(35)NO [M]<sup>+</sup> 437.0182,  gem. 437.0156  C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>BrClNO, 438.7439 g/mol  <b>Smp:</b> 110-112°C, beiger Feststoff</p>
			<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.41-7.39 (m, 3 H, arom. CH), 7.25-7.20 (m, 2 H, arom. CH), 7.12-7.10 (m, 3 H, arom. CH), 7.04 (dd, <sup>3</sup>J = 9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 6.80 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1 H, arom. CH), 3.95 (s, 3 H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR</b> (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.42 (C=O), 139.50 (C<sub>q</sub>), 135.69 (C<sub>q</sub>), 135.29 (C<sub>q</sub>), 133.73 (C<sub>q</sub>), 132.13 (C<sub>q</sub>), 131.40 (2 C, arom. CH), 129.42 (2 C, arom. CH), 129.00 (arom. CH), 128.80 (2 C, arom. CH), 128.28 (arom. CH), 126.52 (arom. CH), 126.02 (arom. CH), 121.56 (2 C, arom. CH), 117.72 (C<sub>q</sub>), 116.21 (C<sub>q</sub>), 115.60 (arom. CH), 30.19 (CH<sub>2</sub>), 13.73 (CH<sub>3</sub>).</p>
<b>46</b>	<p><b>A-I-23</b> (10-Brom-5,6-dihydrobenzo[c]carbazol-7-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 60.0 mg (99.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 9.91 min (C4)  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 437 (32); 435 (23) [M<sup>+</sup>], 281 (5), 217 (23), 207 (12), 189 (13), 139 (100), 111 (25), 75 (11).  C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>BrClNO, 436.7280 g/mol  beiger Feststoff</p>
<b>47</b>	<p><b>A-IX-1</b> (6-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-furan-2-yl-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 26.0 mg (70.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 16.87 min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 345 (51); 343 (53) [M<sup>+</sup>], 248 (5), 168 (16), 140 (4), 115 (3), 95 (100), 67 (2).  C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrClNO<sub>2</sub>, 344.2026 g/mol  beiger Feststoff</p>
<b>48</b>	<p><b>A-IX-5</b> (5-Brom-3-ethyl-2-methyl-indol-1-yl)-furan-2-yl-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 28.0 mg (78.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 8.91 min (C4)  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 333 (23); 331 (24) [M<sup>+</sup>], 156 (8), 140 (4), 115 (14), 95 (100), 67 (3).  C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrClNO<sub>2</sub>, 332.1919 g/mol  beiger Feststoff</p>
<b>49</b>	<p><b>A-IX-8</b> (6-Brom-1,4-dihydro-2H-3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-furan-2-yl-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 28.6 mg (73.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 8.58 min (C4)  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 363 (45); 361 (43) [M<sup>+</sup>], 266(10), 234 (7), 186 (13), 154 (6), 140 (7), 114 (3), 95 (100), 67 (3).  C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>S, 362.2420g/mol  oranger Feststoff, 80% rein</p>
<b>50</b>	<p><b>A-IX-9</b> (2-Bromo-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[β]indol-5-yl)-furan-2-yl-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 32.3 mg (81.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 18.11 min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 373 (33); 371 (33) [M<sup>+</sup>], 344 (9), 317 (8), 276 (8), 248 (5), 167 (7), 154 (5), 140 (5), 115 (4), 95 (100), 67 (3).  C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>, 372.2558 g/mol  beiger Feststoff</p>

<b>51</b>	<p><b>A-IX-15</b> (6-Brom-3-<i>tert.</i>-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-furan-2-yl-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 40.0 mg (89.0%)  <b>HPLC:</b> <math>R_t = 19.93</math> min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 401 (61); 399 (62) [M<sup>+</sup>], 315 (9), 287 (13), 260 (8), 208 (7), 167 (11), 140 (3), 95 (100), 57 (5).  <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Br(79)NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 399.0834, gem. 399.0811.  C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub>, 400.3089 g/mol  <b>Smp:</b> 110°C, gelber Feststoff</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 7.63</math> (dd, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 1 H, arom. CH), 7.55 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 7.23-7.20 (m, 2 H, arom. CH), 7.12 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1 H, arom. CH), 6.63 (dd, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 2.7 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (m, H, CH), 2.00 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.55 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 0.98 (m, 9 H, -tBu).</p>
<b>52</b>	<p><b>A-IX-17</b> [5-Brom-1-(furan-2-carbonyl)-2-methyl-1<i>H</i>-indol-3-yl]-essigsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 6.4 mg (16.4%)  <b>HPLC:</b> <math>R_t = 12.01</math> min  <b>LC-MS:</b> 361.91 [M-H]<sup>-</sup>; <math>R_t = 10.11</math> min  C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>4</sub>, 362.1748 g/mol  <b>Smp:</b> 193°C, beiger Feststoff</p>
<b>53</b>	<p><b>A-IX-20</b> (5-Brom-3-decyl-2-methyl-indol-1-yl)-furan-2-yl-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 28.8 mg (60.0%)  <b>HPLC:</b> <math>R_t = 23.38</math> min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 445 (25); 443 (25) [M<sup>+</sup>], 316 (35), 222 (3), 143 (3), 115 (3), 95 (100).  C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>2</sub>, 444.4045 g/mol</p>
<b>54</b>	<p><b>A-IX-21</b> (3-Benzyl-5-brom-2-methyl-indol-1-yl)-furan-2-yl-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 13.6 mg (32%)  <b>HPLC:</b> <math>R_t = 23.38</math> min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 395 (45); 394 (45) [M<sup>+</sup>], 298 (3), 218 (12), 204 (3), 176 (9), 152 (5), 95 (100), 67 (3).  C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>, 394.2613 g/mol</p>
<b>55</b>	<p><b>A-IX-23</b> (10-Brom-5,6-dihydro-benzo[<i>c</i>]carbazol-7-yl)-furan-2-yl-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 26.8 mg (62.0%)  <b>HPLC:</b> <math>R_t = 9.25</math> min (C4)  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 393 (31); 391 (33) [M<sup>+</sup>], 312 (3), 296 (5), 217 (28), 189 (13), 163 (3), 95 (100), 67 (3).  C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>, 392.2454 g/mol</p>
<b>56</b>	<p><b>D-I-1</b> (4-Chlor-phenyl)-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 12.5 mg (33.3%)  <b>HPLC:</b> <math>R_t = 9.46</math> min (C4), 80% rein  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 345 (28) [M<sup>+</sup>], 204 (5), 151 (5), 139 (100), 111 (29), 75 (9).  C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>2</sub>NO, 345.7701 g/mol</p>
<b>57</b>	<p><b>D-I-8</b> (4-Chlor-phenyl)-(6,8-difluor-1,4-dihydro-2<i>H</i>-3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 27.2 mg (60.0%)  <b>HPLC:</b> <math>R_t = 9.04</math> min (C4)  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 363 (37) [M<sup>+</sup>], 224 (7), 190 (5), 152 (5), 139 (100), 111 (33), 75 (12).  <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>(35)ClF<sub>2</sub>NOS [M]<sup>+</sup> 363.0296, gem. 363.0268.  C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>2</sub>NOS, 363.8095 g/mol  <b>Smp:</b> 107-108°C, beiger Feststoff</p>

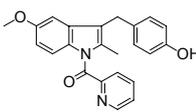
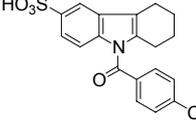
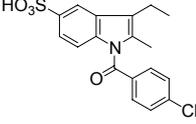
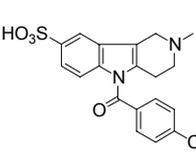
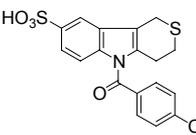
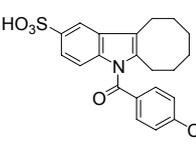
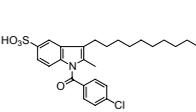
			<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.63 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.44 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 6.95 (dd, <sup>3</sup>J (HF) = 9 Hz, <sup>4</sup>J (HH) = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 6.63 (ddd, <sup>3</sup>J (HF) = 9 Hz, <sup>4</sup>J (HH) = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 3.79 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>S), 3.05 (t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.97 (t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR</b> (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.79 (C=O), 157.13 (C<sub>q</sub>), 145.48 (C<sub>q</sub>), 138.93 (C<sub>q</sub>), 131.70 (C<sub>q</sub>), 131.17 (2 C, arom. CH), 129.98 (C<sub>q</sub>), 129.83 (2 C, arom. CH), 126.09 (C<sub>q</sub>), 119.70 (C<sub>q</sub>), 117.81 (C<sub>q</sub>), 108.46 (arom. CH), 99.80 (arom. CH), 26.89 (CH<sub>2</sub>), 26.18 (CH<sub>2</sub>), 23.02 (CH<sub>3</sub>).</p>
<b>59</b>	<p><b>F-III-5</b> (4-Brom-phenyl)-(3-ethyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 28.4 mg (73.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 17.09 min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 373 (53); 371 (55) [M<sup>+</sup>], 356 (7), 249 (7), 183 (100), 173 (5), 157 (28), 145 (9), 130 (7), 115 (3), 104 (8), 76 (9).  <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>(79)BrNO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 371.0521, gem. 371.0542.  C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>, 372.2558 g/mol  grünes Öl</p>
			<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.55 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2 H, arom. CH), 7.49 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2 H, arom. CH), 6.85 (d, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.83 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.58 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.59 (q, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).</p>
<b>60</b>	<p><b>F-III-8</b> (4-Brom-phenyl)-(6-methoxy-1,4-dihydro-2H-3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 14.0 mg (34.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 16.14 min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 403 (50); 401 (49) [M<sup>+</sup>], 218 (25), 185 (100), 175 (10), 155 (27), 104 (8), 76 (12).  C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>S, 402.3059 g/mol</p>
<b>61</b>	<p><b>F-III-9</b> (4-Brom-phenyl)-(2-methoxy-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[b]indol-5-yl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 8.5 mg (19.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 10.72 min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 413 (52); 411 (51) [M<sup>+</sup>], 385(15), 228 (37), 200 (23), 185 (100), 173 (5), 157 (28), 115 (5), 104 (8), 76 (10).  C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub>, 412.3196 g/mol</p>
<b>64</b>	<p><b>F-III-18</b> 3-[1-(4-Brom-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-propionsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 11.0 mg (25.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 13.81 min  <b>LC-MS:</b> 414.39; 416.36 [M-H]<sup>-</sup>; R<sub>t</sub> = 10.92 min  <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>4</sub> [M-H]<sup>-</sup> 414.0341, gem. 414.0346  C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>, 416.2700 g/mol  <b>Smp:</b> 210°C, weißer Feststoff</p>
			<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.73 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.60 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.00 (d, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.67 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.81 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).</p>
<b>65</b>	<p><b>F-III-20</b> (4-Brom-phenyl)-(3-decyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 17.0 mg (33.3%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 23.59 min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 485 (54); 483 (56) [M<sup>+</sup>], 356 (32), 300 (9), 281 (3), 207 (8), 183 (100), 175 (15), 158 (16), 105 (10), 76 (5).  C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>BrNO<sub>2</sub>, 484.4684 g/mol  Farbloses Öl</p>

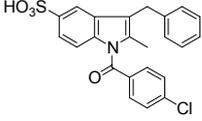
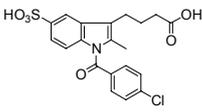
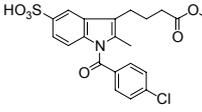
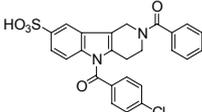
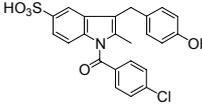
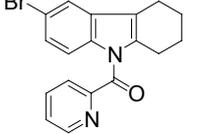
			<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.62 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.56 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 6.91-6.89 (m, 2 H, arom. CH), 6.65 (dd, <sup>3</sup>J = 9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.64 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.60 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.35-1.26 (m, 14 H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR</b> (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.80 (C=O), 157.86 (C<sub>q</sub>), 135.04 (C<sub>q</sub>), 133.95 (C<sub>q</sub>), 132.49 (C<sub>q</sub>), 132.18 (2 C, arom. CH), 131.58 (C<sub>q</sub>), 131.31 (2 C, arom. CH), 127.57 (C<sub>q</sub>), 120.60 (C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>), 115.16 (arom. CH), 111.00 (arom. CH), 101.96 (arom. CH), 56.10 (CH<sub>3</sub>O), 32.31 (CH<sub>2</sub>), 30.15-29.75 (6C, CH<sub>2</sub>), 24.43 (CH<sub>2</sub>), 23.11 (CH<sub>2</sub>), 14.56 (CH<sub>3</sub>), 13.83 (CH<sub>3</sub>).</p>
<b>66</b>	<b>F-III-18Me</b> 3-[1-(4-Brom-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-propionsäure-methylester		<p><b>Ausbeute:</b> 8.0 mg (18.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 10.72 min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 431 (38); 429 (39) [M<sup>+</sup>], 358 (17), 249 (7), 185 (100), 173 (8), 155 (22), 130 (5), 104 (8), 76 (10).  C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>, 430.2918 g/mol</p>
<b>67</b>	<b>F-III-21</b> (3-Benzyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-(4-brom-phenyl)-methanon		<p><b>Ausbeute:</b> 7.0 mg (13.7%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 17.54 min, beiger Feststoff  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 435 (69); 433 (77) [M<sup>+</sup>], 355 (5), 250 (11), 207 (23), 183 (100), 165 (13), 157 (22), 104 (8), 76 (9).  C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub>, 434.3251 g/mol</p>
<b>68</b>	<b>F-III-23</b> (4-Bromo-phenyl)-(10-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]carbazol-7-yl)-methanon		<p><b>Ausbeute:</b> 6.0 mg (13.1%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 18.04 min, gelber Feststoff  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 433 (60); 431 (63) [M<sup>+</sup>], 248 (11), 232 (8), 217 (11), 204 (3), 183 (100), 155 (20), 104 (7), 76 (9).  C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>, 432.3093 g/mol</p>
<b>69</b>	<b>F-III-24</b> 4-[1-(4-Brom-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-buttersäure		<p><b>Ausbeute:</b> 14.0 mg (31.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 14.42 min  <b>LC-MS:</b> 430.23; 428.23 [M-H]<sup>-</sup>; R<sub>t</sub> = 10.92 min  <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>4</sub> [M-H]<sup>-</sup> 428.0497, gem. 428.0505  C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>, 430.2918 g/mol  <b>Smp:</b> 71°C, grüner Feststoff</p> <p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.70 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.57 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.08 (d, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.23 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.65 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.73 (t, <sup>3</sup>J = 7.00 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (t, <sup>3</sup>J = 7.00 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.91 (q, <sup>3</sup>J = 7.00 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>).</p>
<b>70</b>	<b>F-III-24Me</b> 4-[1-(4-Brom-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-buttersäuremethyl ester		<p><b>Ausbeute:</b> 8.3 mg (18.0%)  <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 16.30 min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 445 (47); 443 (47) [M<sup>+</sup>], 412 (5), 356 (22), 249 (7), 183 (100), 173 (12), 157 (20), 130 (7), 104 (8), 76 (9).  C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>, 444.3184 g/mol</p>
<b>71</b>	<b>F-III-25</b> (2-Benzoyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-β]indol-5-yl)-(4-brom-phenyl)-methanon		<p><b>Ausbeute:</b> 12.0 mg (23.1%)  <b>LC-MS:</b> 491.09; 489.05 [M-H]<sup>-</sup>; R<sub>t</sub> = 11.91 min  <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 490 (45); 488 (47) [M<sup>+</sup>], 385 (7), 355 (20), 327 (7), 305 (27), 207 (7), 185 (100), 172 (29), 155 (29), 105 (52), 77 (35).  C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 489.3606 g/mol, beiger feststoff</p>

<b>72</b>	<b>F-VI-5</b> Biphenyl-4-yl-(3-ethyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 16.1 mg (41.3%) <b>HPLC:</b> $R_t = 18.32$ min <b>GCMS</b> , m/z (rel Int. %): 369 (39) [ $M^+$ ], 188 (3), 181 (100), 173 (3), 152 (32), 145 (5), 103 (3), 77 (3). $C_{25}H_{23}NO_2$ , 369.4557 g/mol
<b>73</b>	<b>F-VI-7</b> Biphenyl-4-yl-(6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 33.9 mg (81.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 12.13$ min <b>GCMS</b> , m/z (rel Int. %): 396 (10) [ $M^+$ ], 353 (32), 325 (7), 281 (13), 215 (6), 207 (33), 181 (100), 152 (32), 73 (5). <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für $C_{26}H_{24}N_2O_2$ [ $M^+$ ] 396.1838, gem. 396.1829. $C_{26}H_{24}N_2O_2$ , 396.4810 g/mol <b>Smp:</b> 197-199°C, beiger Feststoff
	<b><math>^1H</math>-NMR</b> (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 7.79-7.73$ (m, 3 H, arom. CH), 7.68-7.63 (m, 3 H, arom. CH), 7.52-7.74 (m, 3 H, arom. CH), 7.05 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.81 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.76 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 4.83 (m, 1 H, $CH_2N(CH_3)$ ), 4.12 (m, 1 H, $CH_2N(CH_3)$ ), 3.83 (s, 3 H, $OCH_3$ ), 3.74 (m, 1 H, $N(CH_3)CH_2$ ), 2.58 (m, 2 H, $CH_2CH_2$ ), 3.22 (m, 1 H, $N(CH_3)CH_2$ ), 3.06 (s, 3 H, $NCH_3$ ). <b><math>^{13}C</math>-NMR</b> (100.6 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 168.53$ (C=O), 156.53 ( $C_q$ ), 146.22 ( $C_q$ ), 139.53 ( $C_q$ ), 133.11 ( $C_q$ ), 131.62 ( $C_q$ ), 131.42 ( $C_q$ ), 130.36 (2 C, arom. CH), 129.27 (2 C, arom. CH), 128.80 (2 C, arom. CH), 128.43 ( $C_q$ ), 127.69 (arom. CH), 127.50 (2 C, arom. CH), 116.19 (arom. CH), 113.65 (arom. CH), 109.55 ( $C_q$ ), 110.68 (arom. CH), 56.10 ( $CH_3O$ ), 51.18 ( $CH_2$ ), 50.20 ( $CH_2$ ), 41.95 ( $CH_3$ ), 22.39 ( $CH_2$ ).		
<b>74</b>	<b>F-VI-8</b> Biphenyl-4-yl-(6-methoxy-1,4-dihydro-2H-3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 24.8 mg (58.5%) <b>HPLC:</b> $R_t = 17.57$ min <b>GCMS</b> , m/z (rel Int. %): 399 (35) [ $M^+$ ], 218 (5), 188 (9), 181 (100), 174 (3), 152 (33), 127 (3). $C_{25}H_{12}NO_2S$ , 399.5058 g/mol
<b>75</b>	<b>F-VI-9</b> Biphenyl-4-yl-(2-methoxy-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[ $\beta$ ]indol-5-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 3.0 mg (6.7%) <b>HPLC:</b> $R_t = 11.32$ min <b>GCMS</b> , m/z (rel Int. %): 409 (33) [ $M^+$ ], 381 (5), 228 (6), 200 (3), 181 (100), 152 (27), 127 (3). $C_{28}H_{27}NO_2$ , 409.5195 g/mol
<b>76</b>	<b>F-VI-15</b> Biphenyl-4-yl-(3-tert-butyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 15.1 mg (32.6%) <b>HPLC:</b> $R_t = 21.94$ min, gelber Feststoff <b>GCMS</b> , m/z (rel Int. %): 437 (53) [ $M^+$ ], 198 (3), 181 (100), 152 (22), 127 (3). $C_{30}H_{31}NO_2$ , 437.5727 g/mol
<b>77</b>	<b>F-VI-18</b> 3-[1-(Biphenyl-4-carbonyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-propionsäure		<b>Ausbeute:</b> 7.3 mg (17.0%), grüner Feststoff <b>LC-MS:</b> 412.29 [ $M-H$ ]; $R_t = 11.61$ min $C_{26}H_{23}NO_4$ , 413.4652 g/mol
<b>78</b>	<b>F-VI-18Me</b> 3-[1-(Biphenyl-4-carbonyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-propionsäuremethyl-ester		<b>Ausbeute:</b> 9.0 mg (20.2%) <b>HPLC:</b> $R_t = 16.86$ min <b>GCMS</b> , m/z (rel Int. %): 427 (34) [ $M^+$ ], 354 (4), 181 (100), 152 (27), 127 (3), 77 (3). $C_{27}H_{25}NO_4$ , 427.4917 g/mol

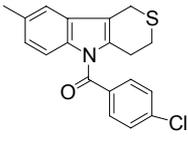
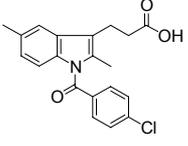
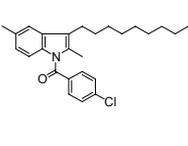
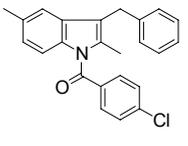
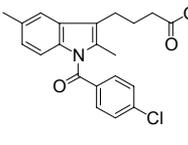
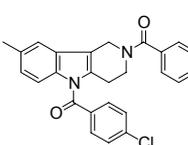
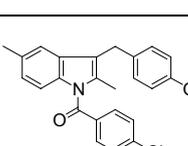
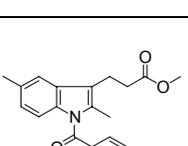
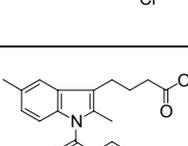
<b>79</b>	<b>F-VI-20</b> Biphenyl-4-yl-(3-decyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 12.6 mg (24.7%), gelber Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 16.86$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 481 (36) $[M^+]$ , 354 (4), 300 (5), 181 (100), 152 (17). $C_{33}H_{39}NO_2$ , 481.6683 g/mol
<b>80</b>	<b>F-VI-21</b> (3-Benzyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-biphenyl-4-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 10.3 mg (22.5%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 18.64$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 431 (28) $[M^+]$ , 250 (4), 207 (5), 181 (100), 165 (3), 152 (18). $C_{30}H_{25}NO_2$ , 481.6683 g/mol
<b>82</b>	<b>F-VI-24</b> 4-[1-(Biphenyl-4-carbonyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-buttersäure		<b>Ausbeute:</b> 6.3 mg (14.0%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 426.20 $[M-H]^-$ ; $R_t = 6.63$ min $C_{27}H_{25}NO_4$ , 427.4917 g/mol
<b>83</b>	<b>F-VI-24Me</b> 4-[1-(Biphenyl-4-carbonyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-buttersäuremethyl-ester		<b>Ausbeute:</b> 11.3 mg (25.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 17.40$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 441 (35) $[M^+]$ , 410 (3), 354 (4), 200 (3), 181 (100), 152 (25), 127 (3), 77 (3). $C_{28}H_{27}NO_4$ , 441.5183 g/mol
<b>84</b>	<b>F-VI-25</b> (2-Benzoyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-β]indol-5-yl)-biphenyl-4-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 27.3 mg (53.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 14.42$ min <b>LC-MS:</b> 487.14 $[M+H]^+$ ; $R_t = 12.61$ min $C_{32}H_{26}N_2O_3$ , 486.5605 g/mol
<b>85</b>	<b>F-VI-27</b> Biphenyl-4-yl-[3-(4-hydroxy-benzyl)-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl]-methanon		<b>Ausbeute:</b> 20.5 mg (43.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 16.57$ min <b>LC-MS:</b> 448.11 $[M+H]^+$ ; $R_t = 9.59$ min $C_{30}H_{25}NO_3$ , 447.5244 g/mol
<b>86</b>	<b>F-VIII-5</b> (3-Ethyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 5.6 mg (17.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 12.19$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 294 (100) $[M^+]$ , 279 (27), 188 (7), 173 (6), 158 (9), 145 (11), 130 (5), 106 (80), 78 (29) 51 (7). $C_{18}H_{18}N_2O_2$ , 294.3478 g/mol
<b>87</b>	<b>F-VIII-7</b> (8-Methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-β]indol-5-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 8.1 mg (23.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 7.14$ min, 80% rein <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 321 (27) $[M^+]$ , 278 (100), 249 (27), 215 (9), 199 (8), 172 (44), 116 (5), 106 (43), 78 (24), 51 (8). $C_{19}H_{19}N_3O_2$ , 321.3732 g/mol
<b>88</b>	<b>F-VIII-8</b> (6-Methoxy-1,4-dihydro-2H-3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 84 mg (23.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 11.65$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 324 (100) $[M^+]$ , 278 (11), 249 (5), 218 (28), 186 (32), 172 (11), 106 (57), 78 (37), 51 (9). $C_{18}H_{16}N_2O_2S$ , 324.3979 g/mol

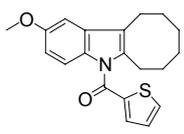
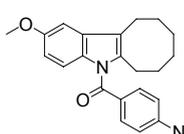
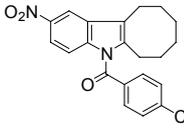
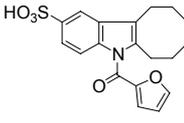
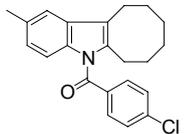
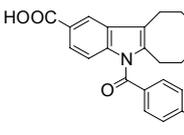
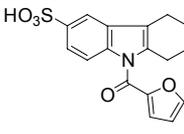
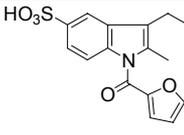
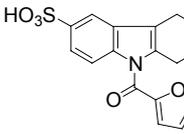
<b>89</b>	<b>F-VIII-9</b> (2-Methoxy-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[ $\beta$ ]indol-5-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 21.6 mg (59.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 7.79$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 334 (100) [M <sup>+</sup> ], 306 (32), 279 (8), 228 (42), 200 (30), 185 (7), 174 (8), 158 (9), 106 (72), 78 (43), 51 (9). C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 334.4117 g/mol
<b>90</b>	<b>F-VIII-18</b> 3-[5-Methoxy-2-methyl-1-(pyridin-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäure		<b>Ausbeute:</b> 6.1 mg (16.0%) <b>LC-MS:</b> 337.45 [M-H] <sup>-</sup> ; 339.17 [M+H] <sup>+</sup> ; $R_t = 8.23$ min C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 338.3573 g/mol
<b>91</b>	<b>F-VIII-18Me</b> 3-[5-Methoxy-2-methyl-1-(pyridin-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäure-methylester		<b>Ausbeute:</b> 1.2 mg (3.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 11.08$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 352 (69) [M <sup>+</sup> ], 279 (45), 186 (8), 173 (6), 158 (11), 106 (100), 78 (35), 51 (7). C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 352.3839 g/mol
<b>92</b>	<b>F-VIII-20</b> (3-Decyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 19.3 mg (42.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 20.49$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 406 (86) [M <sup>+</sup> ], 300 (8), 279 (85), 174 (12), 158 (11), 106 (100), 78 (27), 51 (3). C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 406.5604 g/mol
<b>93</b>	<b>F-VIII-21</b> (3-Benzyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 14.3 mg (36.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 20.49$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 356 (100) [M <sup>+</sup> ], 250 (11), 207 (12), 165 (12), 106 (78), 78 (30), 51 (7). C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 356.4172 g/mol
<b>94</b>	<b>F-VIII-24</b> 4-[5-Methoxy-2-methyl-1-(pyridin-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäure		<b>Ausbeute:</b> 10.6 mg (26.8%) <b>LC-MS:</b> 351.31 [M-H] <sup>-</sup> ; 353.18 [M+H] <sup>+</sup> ; $R_t = 8.47$ min C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 352.3839 g/mol
<b>95</b>	<b>F-VIII-24Me</b> 4-[5-Methoxy-2-methyl-1-(pyridin-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäuremethyl-ester		<b>Ausbeute:</b> 6.2 mg (15.8%) <b>HPLC:</b> $R_t = 11.72$ min <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 366 (67) [M <sup>+</sup> ], 335 (8), 279 (47), 200 (5), 186 (7), 173 (9), 158 (14), 106 (100), 78 (36), 51 (8). C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 366.4105 g/mol
<b>96</b>	<b>F-VIII-25</b> (2-Benzoyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3- $\beta$ ]indol-5-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 22.7 mg (49.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 11.13$ min <b>LC-MS:</b> 412.18 [M+H] <sup>+</sup> ; $R_t = 9.29$ min <b>HR-MS (FAB, m/z):</b> ber. für C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 412.1661 gem. 412.1673 C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> , 411.4527 g/mol <b>Smp:</b> 107°C
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta = 8.89$ -8.84 (m, 2 H, arom. CH), 8.16 (d, <sup>3</sup> J = 8.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.63 (dd, <sup>3</sup> J = 8.0 Hz, <sup>4</sup> J = 5.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.47-7.57(m, 6 H, arom. CH), 6.92-6.87 (m, 1 H, arom. CH), 6.74 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 4.91 (m, 1 H, CH <sub>2</sub> N), 4.28 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 3.84 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 3.70 (m, 1 H, CH <sub>2</sub> ), 2.87 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> ).			

<b>97</b>	<b>F-VIII-27</b> [3-(4-Hydroxy-benzyl)-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl]-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 20.0 mg (48.0%), farbloses Öl <b>HPLC:</b> $R_t = 11.24$ min <b>LC-MS:</b> 373.26 [M+H] <sup>+</sup> ; $R_t = 9.50$ min <b>HR-MS (FAB, m/z):</b> ber. für C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 373.1552 gem. 373.1524. C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 372.4166 g/mol
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta = 8.96-8.92$ (m, 2 H, arom. CH), 8.33 (d, <sup>3</sup> J = 8.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.75 (dd, <sup>3</sup> J = 8.0 Hz, <sup>4</sup> J = 5.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.06 (d, <sup>3</sup> J = 8.4 Hz, 2 H, arom. CH), 6.88 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 6.81 (d, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.75-6.73 (m, 2 H, arom. CH), 6.65 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.95 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 3.75 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 2.35 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ).			
<b>98</b>	<b>J-I-1</b> 9-(4-Chlor-benzoyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazol-3-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 24.0 mg (58.0%), 80 % rein <b>LC-MS:</b> 388.31 [M-H] <sup>-</sup> ; $R_t = 7.47$ min C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>4</sub> S, 389.8534 g/mol
<b>99</b>	<b>J-I-5</b> 1-(4-Chlor-benzoyl)-3-ethyl-2-methyl-1H-indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 5.1 mg (13.0%), 80 % rein <b>LC-MS:</b> 376.26 [M-H] <sup>-</sup> ; $R_t = 6.09$ min C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>4</sub> S, 377.8427 g/mol
<b>100</b>	<b>J-I-7</b> 5-(4-Chlor-benzoyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-β]indol-8-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 2.0 mg (5.0%) <b>LC-MS:</b> 403.43 [M-H] <sup>-</sup> ; 405.06 [M+H] <sup>+</sup> ; $R_t = 7.62$ min C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S, 404.8681 g/mol
<b>101</b>	<b>J-I-8</b> 9-(4-Chlor-benzoyl)-1,2,4,9-tetrahydro-3-thia-9-aza-fluoren-6-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 23.1 mg (53.0%), gelber Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 7.50$ min <b>LC-MS:</b> 406.15 [M-H] <sup>-</sup> ; $R_t = 6.17$ min <b>HR-MS (FAB, m/z):</b> ber. für C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClNO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> [M-H] <sup>-</sup> 405.9974 gem. 405.9972. C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 407.8928 g/mol <b>Smp:</b> 153-155°C <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta = 7.99$ (d, <sup>4</sup> J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 7.69 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.57 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.47 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 7.09 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 3.87 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> S), 2.94-2.89 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S).
<b>102</b>	<b>J-I-9</b> 5-(4-Chlor-benzoyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cycloocta[β]indol-2-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 19.8 mg (44.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 14.42$ min <b>LC-MS:</b> 416.28 [M-H] <sup>-</sup> ; $R_t = 8.40$ min C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub> S, 417.9065 g/mol <b>Smp:</b> 104°C <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta = 7.98$ (d, <sup>4</sup> J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 7.66 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.56 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.48 (dd, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>4</sup> J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 6.84 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 2.98 (t, <sup>3</sup> J = 6.24 Hz, 2 H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.89 (t, <sup>3</sup> J = 6.24 Hz, 2 H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.73 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.52 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.37 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ).
<b>103</b>	<b>J-I-20</b> 1-(4-Chlor-benzoyl)-3-decyl-2-methyl-1H-indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 6.0 mg (11.5%), gelber Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 9.01$ min (C4) <b>LC-MS:</b> 488.33 [M-H] <sup>-</sup> ; $R_t = 7.92$ min <b>HR-MS (FAB, m/z):</b> ber. für C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>4</sub> S [M-H] <sup>-</sup> 488.1663 gem. 488.1671. C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>4</sub> S, 490.0553 g/mol <b>Smp:</b> 126-128°C

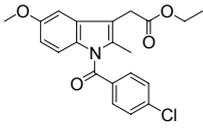
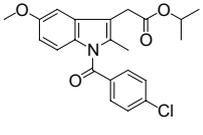
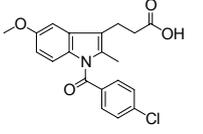
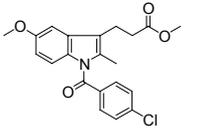
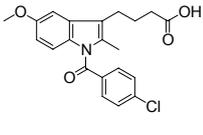
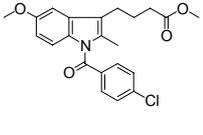
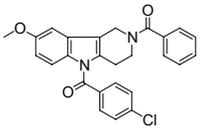
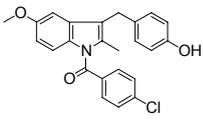
	<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.00 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 7.67 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.57 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.53 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 7.03 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 2.74 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.66 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41 – 1.29 (m, 14 H, CH<sub>2</sub>), 0.89 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR</b> (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 168.65 (C=O), 139.27 (C<sub>q</sub>), 137.25 (C<sub>q</sub>), 134.31 (C<sub>q</sub>), 134.18 (C<sub>q</sub>), 131.25 (2 C, arom. CH), 129.71 (C<sub>q</sub>), 129.12 (2 C, arom. CH), 127.57 (C<sub>q</sub>), 120.64 (arom. CH), 120.25 (C<sub>q</sub>), 116.25 (arom. CH), 113.43 (arom. CH), 32.09 (CH<sub>2</sub>), 30.10-29.48 (6C, CH<sub>2</sub>), 23.79 (CH<sub>2</sub>), 22.77 (CH<sub>2</sub>), 13.51 (CH<sub>3</sub>), 12.31 (CH<sub>3</sub>).</p>		
<b>104</b>	<p><b>J-I-21</b> 3-Benzyl-1-(4-chloro-benzoyl)-2-methyl-1<i>H</i>-indol-5-sulfonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 2.6 mg (6.0%), gelber Feststoff <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 8.85 min (c18kurz) <b>LC-MS:</b> 438.22 [M-H]<sup>-</sup>; R<sub>t</sub> = 6.79 min <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>4</sub>S [M-H]<sup>-</sup> 438.0567 gem. 438.0594. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub>S, 439.9121 g/mol <b>Smp:</b> 107-108°C</p>
	<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.96 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 7.71 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.58 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.54 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 7.24-7.23 (m, 4 H, arom. CH), 7.16-7.13 (m, 1 H, arom. CH), 7.03 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 4.12 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).</p>		
<b>105</b>	<p><b>J-I-24</b> 4-[1-(4-Chlor-benzoyl)-2-methyl-5-sulfo-1<i>H</i>-indol-3-yl]-buttersäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 2.4 mg (5.0%) <b>LC-MS:</b> 434.39 [M-H]<sup>-</sup>; R<sub>t</sub> = 7.25 min C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>6</sub>S, 435.8788 g/mol</p>
<b>106</b>	<p><b>J-I-24Me</b> 4-[1-(4-Chlor-benzoyl)-2-methyl-5-sulfo-1<i>H</i>-indol-3-yl]-buttersäuremethyl-ester</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 4.8 mg (10.0%), 80 % rein <b>LC-MS:</b> 448.76 [M-H]<sup>-</sup>; R<sub>t</sub> = 6.09 min C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>6</sub>S, 449.9053 g/mol</p>
<b>107</b>	<p><b>J-I-25</b> 2-Benzoyl-5-(4-chlor-benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1<i>H</i>-pyrido[4,3-β]indol-8-sulfonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 12.4 mg (23.0%), 80 % rein, beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 493.50 [M-H]<sup>-</sup>; R<sub>t</sub> = 7.77 min C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, 494.9475 g/mol</p>
<b>108</b>	<p><b>J-I-27</b> 1-(4-Chlor-benzoyl)-3-(4-hydroxy-benzyl)-2-methyl-1<i>H</i>-indol-5-sulfonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 2.0 mg (4.0%), 90% rein <b>LC-MS:</b> 454.3 [M-H]<sup>-</sup>; R<sub>t</sub> = 7.87 min C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>5</sub>S, 455.9115 g/mol</p>
<b>109</b>	<p><b>A-VIII-1</b> (6-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-pyridin-2-yl-methanon</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 37.5 mg (99.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> R<sub>t</sub> = 12.13 min <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>(79)BrN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 355.0446, gem. 355.0427. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O, 355.2286 g/mol <b>Smp:</b> 113-114°C</p>
	<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.95 (m, 2 H, arom. CH), 8.28 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.75 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 5.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.56 (s, 1 H, arom. CH), 7.20-7.25 (m, 2 H, arom. CH), 2.64 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.43 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.85-1.77 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>).</p>		

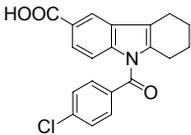
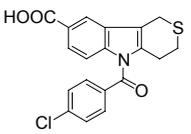
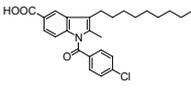
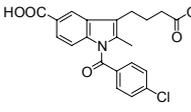
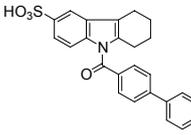
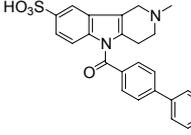
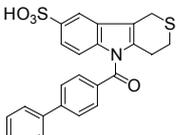
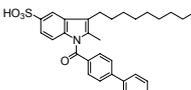
<b>110</b>	<b>A-VIII-8</b> (6-Brom-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 6.9 mg (17.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 7.44$ min <b>GCMS</b> , <i>m/z</i> (rel Int. %): 374 (39); 372 (39) [ $M^+$ ], 266 (12), 234 (7), 186 (11), 140 (6), 114 (4), 106 (100), 78 (43), 51 (10). $C_{17}H_{13}BrN_2OS$ , 373.2680 g/mol
<b>111</b>	<b>A-VIII-9</b> (2-Brom-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[ $\beta$ ]indol-5-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 4.3 mg (11.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 12.62$ min <b>GCMS</b> , <i>m/z</i> (rel Int. %): 384 (25); 382 (27) [ $M^+$ ], 356 (11), 276 (9), 207 (8), 168 (5), 154 (5), 141 (6), 115 (4), 106 (100), 78 (41), 51 (8). $C_{20}H_{19}BrN_2O$ , 383.2817g/mol
<b>112</b>	<b>A-VIII-15</b> (6-Brom-3- <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 11.3 mg (26.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 9.93$ min <b>GCMS</b> , <i>m/z</i> (rel Int. %): 412 (51); 410 (52) [ $M^+$ ], 328 (9), 299 (5), 167 (8), 106 (100), 78 (33), 51 (5). $C_{22}H_{23}BrN_2O$ , 411.3349 g/mol
<b>113</b>	<b>A-VIII-20</b> (5-Brom-3-decyl-2-methyl-indol-1-yl)-pyridin-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 4.3 mg (9.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 10.72$ min <b>GCMS</b> , <i>m/z</i> (rel Int. %): 456 (35); 454 (32) [ $M^+$ ], 329 (15), 224 (5), 143 (5), 115 (4), 106 (100), 78 (32), 51 (5). $C_{25}H_{31}BrN_2O$ , 455.4305 g/mol
<b>114</b>	<b>I-I-1</b> (4-Chlor-phenyl)-(6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 32.0 mg (90.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 19.12$ min <b>GCMS</b> , <i>m/z</i> (rel Int. %): 323 (60) [ $M^+$ ], 184 (8), 167 (5), 139 (100), 111 (24), 75 (6). <b>HR-MS</b> (FAB, <i>m/z</i> ): ber. für $C_{20}H_{18}ClNO$ [ $M^+$ ] 323.1077, gem. 323.1083. $C_{20}H_{18}ClNO$ , 323.8158 g/mol <b>Smp:</b> 134-136°C
			<sup>1</sup> <b>H-NMR</b> (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 8.04$ (d, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.64 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8.2 Hz, 2 H, arom. CH), 7.21 (s, 1 H, arom. CH), 7.05 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H, arom. CH), 6.91 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H, arom. CH), 2.67 (m, 2 H, $CH_2$ ), 2.62 (m, 2 H, $CH_2$ ), 2.43 (s, 3 H, $CH_3$ ), 1.86-1.80 (m, 4 H, $CH_2$ ). <sup>13</sup> <b>C-NMR</b> (100.6 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 168.20$ (C=O), 138.75 ( $C_q$ ), 136.22 ( $C_q$ ), 134.78 ( $C_q$ ), 132.63 ( $C_q$ ), 131.79 ( $C_q$ ), 130.99 (2 C, arom. CH), 130.58 ( $C_q$ ), 129.14 (2 C, arom. CH), 124.68 (arom. CH), 118.27 (arom. CH), 115.35 ( $C_q$ ), 114.56 (arom. CH), 26.19 ( $CH_2$ ), 23.98 ( $CH_2$ ), 21.3 ( $CH_3$ ), 22.68 ( $CH_2$ ), 21.55 ( $CH_2$ ).
<b>115</b>	<b>I-I-5</b> (4-Chlor-phenyl)-(3-ethyl-2,5-dimethyl-indol-1-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 13.6 mg (40.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 18.49$ min <b>GCMS</b> , <i>m/z</i> (rel Int. %): 311 (30) [ $M^+$ ], 296 (5), 172 (6), 156 (5), 139 (100), 111 (26), 75 (7). $C_{19}H_{18}ClNO$ , 311.8051 g/mol
<b>116</b>	<b>I-I-7</b> (4-Chloro-phenyl)-(2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[4,3- $\beta$ ]indol-5-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 28.5 mg (77%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 11.23$ min <b>GCMS</b> , <i>m/z</i> (rel Int. %): 338 (26) [ $M^+$ ], 295 (65), 267 (27), 199 (9), 183 (5), 156 (8), 139 (100), 111 (27), 75 (7). $C_{20}H_{19}ClN_2O$ , 338.8304 g/mol

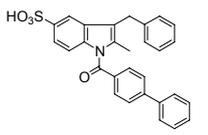
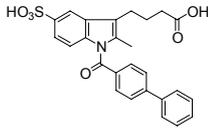
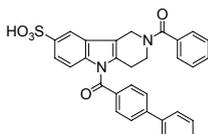
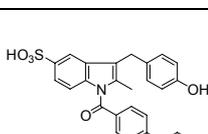
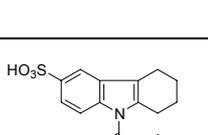
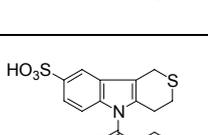
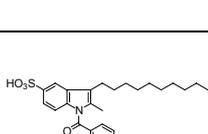
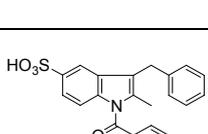
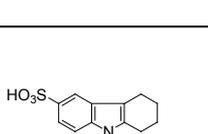
<b>117</b>	<b>I-I-8</b> (4-Chlor-phenyl)-(6-methyl-1,4-dihydro-2H-3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 18.0 mg (48.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 17.59$ min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 341 (57) [ $M^+$ ], 295 (3), 202 (24), 170 (15), 154 (3), 139 (100), 111 (30), 75 (7). $C_{19}H_{16}ClNOS$ , 341.8552 g/mol
<b>119</b>	<b>I-I-18</b> 3-[1-(4-Chloro-benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl]-propionsäure		<b>Ausbeute:</b> 9.0 mg (23.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 14.63$ min <b>LC-MS:</b> 354.64 [ $M-H^-$ ]; $R_t = 11.41$ min $C_{20}H_{18}ClNO_3$ , 355.8146 g/mol
<b>120</b>	<b>I-I-20</b> (4-Chlor-phenyl)-(3-decyl-2,5-dimethyl-indol-1-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 30.0 mg (65.0%), weisser Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 15.31$ min (C4) <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 423 (42) [ $M^+$ ], 296 (37), 284 (3), 157 (11), 139 (100), 111 (15), 75 (3). $C_{27}H_{34}ClNO$ , 424.0177 g/mol
<b>121</b>	<b>I-I-21</b> (3-Benzyl-2,5-dimethyl-indol-1-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 24.5 mg (60.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 18.68$ min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 373 (63) [ $M^+$ ], 234 (11), 218 (5), 189 (5), 178 (7), 156 (3), 139 (100), 111 (24), 75 (5). $C_{24}H_{20}ClNO$ , 373.8744 g/mol
<b>122</b>	<b>I-I-24</b> 4-[1-(4-Chloro-benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl]-buttersäure		<b>Ausbeute:</b> 11.0 (25%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 15.11$ min <b>LC-MS:</b> 368.28 [ $M-H^-$ ]; $R_t = 12.03$ min $C_{21}H_{20}ClNO_3$ , 369.84 g/mol
<b>123</b>	<b>I-I-25</b> (2-Benzoyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[4,3-β]indol-5-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 33.0 mg (70.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 16.26$ min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 428 (80) [ $M^+$ ], 323 (9), 308 (8), 295 (27), 289 (25), 281 (7), 267 (8), 207 (11), 183 (3), 169 (11), 154 (3), 139 (100), 111 (32), 105 (65), 77 (33), 51 (5). $C_{26}H_{21}ClN_2O_2$ , 428.9099 g/mol
<b>124</b>	<b>I-I-27</b> (4-Chlor-phenyl)-[3-(4-hydroxy-benzyl)-2,5-dimethyl-indol-1-yl]-methanon		<b>Ausbeute:</b> 18 mg (42.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 16.33$ min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 389 (52) [ $M^+$ ], 281 (15), 250 (11), 207 (51), 165 (10), 139 (100), 111 (20). $C_{24}H_{20}ClNO_2$ , 389.8738 g/mol
<b>125</b>	<b>I-I-18Me</b> 3-[1-(4-Chlor-benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl]-propionsäuremethyl-ester		<b>Ausbeute:</b> 9 mg (23.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 16.74$ min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 369 (47) [ $M^+$ ], 296 (24), 170 (7), 156 (7), 139 (100), 111 (23), 75 (5). $C_{21}H_{20}ClNO_3$ , 369.8411 g/mol
<b>126</b>	<b>I-I-24Me</b> 4-[1-(4-Chlor-benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl]-buttersäure-methylester		<b>Ausbeute:</b> 11.5 mg (25.0%) <b>HPLC:</b> $R_t = 17.30$ min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 383 (45) [ $M^+$ ], 352 (5), 296 (24), 170 (5), 157 (11), 139 (100), 128 (3), 111 (23), 75 (5). $C_{22}H_{22}ClNO_3$ , 383.8677 g/mol

<b>127</b>	<b>F-X-9</b> (2-Methoxy-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[β]indol-5-yl)-thiophen-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 5.1 mg (14.0%), beige-grüner Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 17.55$ min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 339 (65) $[M^+]$ , 311 (20), 306 (17), 283 (5), 228 (25), 200 (16), 158 (5), 111 (100), 83 (5). $C_{20}H_{21}NO_2S$ , 339.4523
<b>128</b>	<b>F-XII-9</b> (4-Dimethylamino-phenyl)-(2-methoxy-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[β]indol-5-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 1.6 mg (4.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 17.90$ min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 376 (18) $[M^+]$ , 228 (3), 148 (100), 119 (3), 105 (4), 77 (3). $C_{24}H_{28}N_2O_2$ , 376.4914 g/mol
<b>129</b>	<b>L-I-9</b> (4-Chloro-phenyl)-(2-nitro-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[β]indol-5-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 8.8 mg (21.0%), gelber Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 18.98$ min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 382 (19) $[M^+]$ , 139 (100), 111 (22), 75 (4). $C_{21}H_{19}ClN_2O_3$ , 382.8399 g/mol
<b>130</b>	<b>J-IX-9</b> 5-(Furan-2-carbonyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cycloocta[β]indol-2-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 16.0 mg (39.0%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 372.30 $[M-H]^-$ ; $R_t = 7.13$ min $C_{19}H_{19}NO_5S$ , 373.4239 g/mol
<b>131</b>	<b>I-I-9</b> (4-Chlor-phenyl)-(2-methyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[β]indol-5-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 16.9 mg (44.0%), gelber Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 20.76$ min <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 351 (52) $[M^+]$ , 323 (14), 295 (4), 212 (22), 184 (7), 167 (5), 157 (6), 139 (100), 128 (4), 111 (28), 75 (5). $C_{22}H_{22}ClNO$ , 351.8689 g/mol
<b>132</b>	<b>K-I-9</b> 5-(4-Chloro-benzoyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cycloocta[β]indole-2-carboxylic acid		<b>Ausbeute:</b> 3.1 mg (7.4%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 380.30 $[M-H]^-$ ; $R_t = 12.65$ min $C_{22}H_{20}ClNO_3$ , 381.8518 g/mol
<b>133</b>	<b>J-IX-1</b> 9-(Furan-2-carbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazol-3-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 32.0 mg (85%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 344.20 $[M-H]^-$ ; $R_t = 6.54$ min $C_{17}H_{15}NO_3S$ , 345.3707 g/mol
<b>134</b>	<b>J-IX-5</b> 3-Ethyl-1-(furan-2-carbonyl)-2-methyl-1H-indole-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 4.8 mg (13%) <b>LC-MS:</b> 332.20 $[M-H]^-$ ; $R_t = 6.20$ min $C_{16}H_{15}NO_5S$ , 333.3600 g/mol
<b>135</b>	<b>J-IX-8</b> 9-(Furan-2-carbonyl)-1,2,4,9-tetrahydro-3-thia-9-aza-fluoren-6-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 22.0 mg (55.0%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 362.20 $[M-H]^-$ ; $R_t = 6.17$ min $C_{16}H_{13}NO_5S_2$ , 363.4102 g/mol

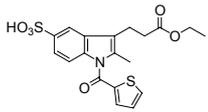
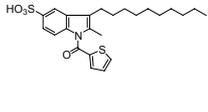
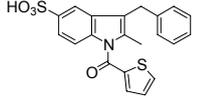
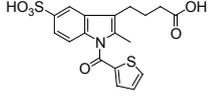
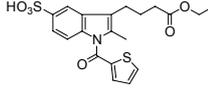
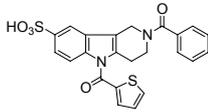
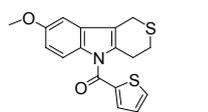
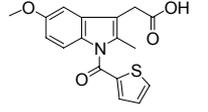
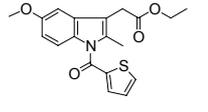
<b>136</b>	<b>J-IX-18</b> 3-[1-(Furan-2-carbonyl)-2-methyl-5-sulfo-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäure		<b>Ausbeute:</b> 1.3 mg (3.0%) <b>LC-MS:</b> 376.30 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.72 min C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>7</sub> S, 377.3695 g/mol
<b>137</b>	<b>J-IX-18Me</b> 3-[1-(Furan-2-carbonyl)-2-methyl-5-sulfo-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäuremethyl-ester		<b>Ausbeute:</b> 2.5 mg (6.0%) <b>LC-MS:</b> 390.30 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 6.29 min C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub> S, 391.3961 g/mol
<b>138</b>	<b>J-IX-20</b> 3-Decyl-1-(furan-2-carbonyl)-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 6.4 mg (13.0%) <b>LC-MS:</b> 444.30 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 9.21 min C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub> S, 445.5727 g/mol
<b>139</b>	<b>J-IX-21</b> 3-Benzyl-1-(furan-2-carbonyl)-2-methyl-1 <i>H</i> -indole-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 3.0 mg (7%) <b>LC-MS:</b> 394.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 7.24 min C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> S, 395.4294 g/mol
<b>140</b>	<b>J-IX-24</b> 4-[1-(Furan-2-carbonyl)-2-methyl-5-sulfo-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäure		<b>Ausbeute:</b> 2.0 mg (5.0%) <b>LC-MS:</b> 390.40 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 6.15 min C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub> S, 391.3961 g/mol
<b>141</b>	<b>J-IX-24Me</b> 4-[1-(Furan-2-carbonyl)-2-methyl-5-sulfo-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäuremethyl-ester		<b>Ausbeute:</b> 3.0 mg (7.0%) <b>LC-MS:</b> 404.30 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 6.67 min C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>7</sub> S, 405.4227 g/mol
<b>142</b>	<b>J-IX-25</b> 2-Benzoyl-5-(furan-2-carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[4,3-β]indol-8-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 7.5 mg (15%), beige-oranger Feststoff <b>LC-MS:</b> 449.50 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 6.65 min C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S, 450.4649 g/mol
<b>143</b>	<b>L-I-1</b> (4-Chlor-phenyl)-(6-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 4.4 mg (11.3%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 17.68 min <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 355.0849, gem. 355.0862. C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 354.7868 g/mol <b>Smp:</b> 189°C
			<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8.33 (d, <sup>4</sup> J = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 8.01 (dd, <sup>3</sup> J = 9 Hz, <sup>4</sup> J = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.67 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.51 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.32 (d, <sup>3</sup> J = 9 Hz, 1 H, arom. CH), 2.75 (t, <sup>3</sup> J = 6 Hz, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 2.60 (t, <sup>3</sup> J = 6 Hz, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 1.90-1.83 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> ). <sup>13</sup> C-NMR (100.6 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 168.00 (C=O), 143.77 (C <sub>q</sub> ), 139.69 (C <sub>q</sub> ), 139.34 (C <sub>q</sub> ), 131.27 (2 C, arom. CH), 130.13 (C <sub>q</sub> ), 129.52 (2 C, arom. CH), 127.66 (C <sub>q</sub> ), 118.85 (arom. CH), 118.53 (C <sub>q</sub> ), 114.95 (C <sub>q</sub> ), 114.52 (arom. CH), 114.51 (arom. CH), 26.03 (CH <sub>2</sub> ), 23.61 (CH <sub>2</sub> ), 22.40 (CH <sub>2</sub> ), 21.30 (CH <sub>2</sub> ).

<b>145</b>	<b>F-I-17Et</b> [1-(4-Chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäureethylester		<b>Ausbeute:</b> 6.3 mg (15.4%), weißer Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 9.69$ min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 385 (75) $[M^+]$ , 312 (32), 246 (3), 173 (9), 158 (15), 139 (100), 130 (5), 111 (13), 75 (5). $C_{21}H_{20}ClNO_4$ , 385.8405 g/mol
<b>146</b>	<b>F-I-17iPr</b> [1-(4-Chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäureisopropylester		<b>Ausbeute:</b> 2.0 mg (4.7%) <b>HPLC:</b> $R_t = 10.08$ min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 399 (50) $[M^+]$ , 312 (35), 246 (3), 173 (11), 158 (12), 139 (100), 130 (3), 111 (22), 75 (5). $C_{22}H_{22}ClNO_4$ , 399.8671 g/mol
<b>147</b>	<b>F-I-18</b> 3-[1-(4-Chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäure		<b>Ausbeute:</b> 15.5 mg (39.4%), weißer Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 8.43$ min <b>LC-MS:</b> 370.14 $[M-H]^-$ ; $R_t = 5.49$ min $C_{21}H_{20}ClNO_3$ , 371.8140 g/mol
<b>148</b>	<b>F-I-18Me</b> 3-[1-(4-Chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäuremethyl-ester		<b>Ausbeute:</b> 8.8 mg (21.6%) <b>HPLC:</b> $R_t = 9.65$ min <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 385 (75) $[M^+]$ , 312 (30), 186 (5), 173 (5), 158 (9), 139 (100), 111 (23), 75 (5). $C_{21}H_{20}ClNO_4$ , 385.8405 g/mol
<b>149</b>	<b>F-I-24</b> 4-[1-(4-Chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäure		<b>Ausbeute:</b> 18.8 mg (46%), weißer Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 8.70$ min (c18kurz) <b>LC-MS:</b> 384.18 $[M-H]^-$ ; $R_t = 5.59$ min <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für $C_{21}H_{19}ClNO_4$ $[M-H]^-$ 384.1002 gem. 384.1013. $C_{21}H_{20}ClNO_4$ , 385.8405 g/mol <b>Smp:</b> 105°C <b><math>^1H</math>-NMR</b> (400 MHz, $CD_3OD$ ): $\delta = 7.64$ (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H, arom. CH), 7.54 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H, arom. CH), 7.03 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.2 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, arom. CH), 6.65 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. CH), 3.81 (s, 3 H, $OCH_3$ ), 2.73 (t, $^3J = 7.00$ Hz, 2 H, $CH_2$ ), 2.37 (t, $^3J = 7.00$ Hz, 2 H, $CH_2$ ), 2.26 (s, 3 H, $CH_3$ ), 1.91 (q, $^3J = 7.00$ Hz, 2 H, $CH_2$ ).
<b>150</b>	<b>F-I-24Me</b> 4-[1-(4-Chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäuremethyl-ester		<b>Ausbeute:</b> 7.5 mg (17.7%) <b>HPLC:</b> $R_t = 8.77$ min (C4) <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 399 (47) $[M^+]$ , 312 (22), 186 (5), 173 (8), 158 (11), 139 (100), 111 (23), 75 (4). $C_{22}H_{22}ClNO_4$ , 399.8671 g/mol
<b>151</b>	<b>F-I-25</b> (2-Benzoyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[4,3- $\beta$ ]indol-5-yl)-(4-chlor-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 32.6 mg (69.0%), weißer Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 8.45$ min (C4) <b>GCMS, m/z</b> (rel Int. %): 444 (54) $[M^+]$ , 339 (7), 311 (27), 283 (7), 207 (5), 185 (17), 172 (7), 139 (100), 111 (30), 77 (38), 51 (8). $C_{26}H_{21}ClN_2O_3$ , 444.9093 g/mol
<b>152</b>	<b>F-I-27</b> (4-Chlor-phenyl)-[3-(4-hydroxy-benzyl)-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl]-methanon		<b>Ausbeute:</b> 16.0 mg (37.2%), weißer Feststoff <b>HPLC:</b> $R_t = 9.45$ min <b>LC-MS:</b> 406.12 $[M+H]^+$ ; $R_t = 10.23$ min $C_{24}H_{20}ClNO_3$ , 405.8732 g/mol

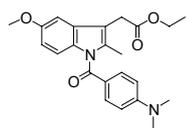
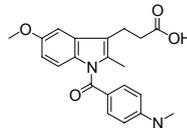
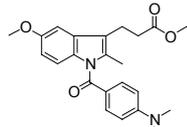
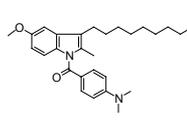
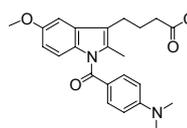
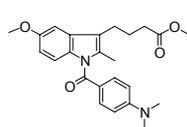
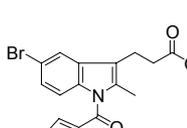
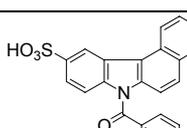
<b>153</b>	<p><b>K-I-1</b> 9-(4-Chlor-benzoyl)- 6,7,8,9-tetrahydro-5H- carbazol-3- carbonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 10.1 mg (26.0%), weißer Feststoff <b>HPLC:</b> <math>R_t = 10.85</math> min (c18kurz) <b>LC-MS:</b> 352.16 [M-H]<sup>-</sup>; <math>R_t = 5.21</math> min <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>3</sub> [M-H]<sup>-</sup> 352.0741 gem. 352.0767. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>, 353.7987 g/mol <b>Smp:</b> 254-255°C</p>
	<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 8.12</math> (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.78 (dd, <sup>3</sup>J = 9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1 H, arom. CH), 7.66 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.54 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 7.24 (d, <sup>3</sup>J = 9 Hz, 1 H, arom. CH), 2.73 (t, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.57 (t, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.03-1.82 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>). <b><sup>13</sup>C-NMR</b> (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 210.19</math> (C=O), 179.37 (C=O), 139.26 (C<sub>q</sub>), 137.59 (C<sub>q</sub>), 137.29 (C<sub>q</sub>), 139.97 (C<sub>q</sub>), 131.02 (2 C, arom. CH), 129.15 (2 C, arom. CH), 127.35 (C<sub>q</sub>), 125.12 (C<sub>q</sub>), 124.83 (arom. CH), 120.20 (arom. CH), 118.28 (C<sub>q</sub>), 114.00 (arom. CH), 25.77 (CH<sub>2</sub>), 23.58 (CH<sub>2</sub>), 22.33 (CH<sub>2</sub>), 21.05 (CH<sub>2</sub>).</p>		
<b>154</b>	<p><b>K-I-8</b> 9-(4-Chlor-benzoyl)- 1,2,4,9-tetrahydro-3- thia-9-aza-fluoren-6- carbonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 2.5 mg (6.0%), weißer Feststoff <b>HPLC:</b> <math>R_t = 10.07</math> min <b>LC-MS:</b> 370.11 [M-H]<sup>-</sup>; <math>R_t = 5.57</math> min C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S, 371.8381 g/mol</p>
<b>155</b>	<p><b>K-I-20</b> 1-(4-Chlor-benzoyl)-3- decyl-2-methyl-1H- indol-5-carbonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 1.2 mg (2.4%), weißer Feststoff <b>HPLC:</b> <math>R_t = 15.55</math> min <b>LC-MS:</b> 452.34 [M-H]<sup>-</sup>; <math>R_t = 7.80</math> min C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>3</sub>, 454.0006 g/mol</p>
<b>156</b>	<p><b>K-I-24</b> 3-(3-Carboxy-propyl)- 1-(4-chlor-benzoyl)-2- methyl-1H-indol-5- carbonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 1.6 mg (4%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> <math>R_t = 8.93</math> min <b>LC-MS:</b> 398.17 [M-H]<sup>-</sup>; <math>R_t = 4.20</math> min C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>5</sub>, 399.8241 g/mol</p>
<b>158</b>	<p><b>J-VI-1</b> 9-(Biphenyl-4- carbonyl)-6,7,8,9- tetrahydro-5H- carbazol-3-sulfonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 15.1 mg (23.8%), weisser Feststoff <b>LC-MS:</b> 430.30 [M-H]<sup>-</sup>; <math>R_t = 6.76</math> min C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S, 431.5046 g/mol</p>
<b>160</b>	<p><b>J-VI-7</b> 5-(Biphenyl-4- carbonyl)-2-methyl- 2,3,4,5-tetrahydro-1H- pyrido[4,3-β]indol-8- sulfonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 7.6 mg (11.6%), weisser Feststoff, 80% rein <b>LC-MS:</b> 445.30 [M-H]<sup>-</sup>; <math>R_t = 4.65</math> min C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 446.5193 g/mol</p>
<b>161</b>	<p><b>J-VI-8</b> 9-(Biphenyl-4- carbonyl)-1,2,4,9- tetrahydro-3-thia-9- aza-fluoren-6- sulfonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 34.0 mg (51.5%), oranger Feststoff <b>LC-MS:</b> 448.20 [M-H]<sup>-</sup>; <math>R_t = 6.57</math> min C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, 449.5440 g/mol</p>
<b>162</b>	<p><b>J-VI-20</b> 1-(Biphenyl-4- carbonyl)-3-decyl-2- methyl-1H-indole-5- sulfonsäure</p>		<p><b>Ausbeute:</b> 8.3 mg (10.6%), weisser Feststoff <b>LC-MS:</b> 530.40 [M-H]<sup>-</sup>; <math>R_t = 8.21</math> min C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>S, 531.7065 g/mol</p>

<b>163</b>	<b>J-VI-21</b> 3-Benzyl-1-(biphenyl-4-carbonyl)-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 3.0 mg (4%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 480.30 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 7.00 min C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S, 481.5633 g/mol
<b>164</b>	<b>J-VI-24</b> 4-[1-(Biphenyl-4-carbonyl)-2-methyl-5-sulfo-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäure		<b>Ausbeute:</b> 3.4 mg (5%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 476.30 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 6.33 min C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> S, 477.5300 g/mol
<b>165</b>	<b>J-VI-25</b> 2-Benzoyl-5-(biphenyl-4-carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[4,3-β]indol-8-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 21.3 mg (27%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 535.30 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 6.59 min C <sub>31</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S, 536.5987 g/mol
<b>166</b>	<b>J-VI-27</b> 1-(Biphenyl-4-carbonyl)-3-(4-hydroxy-benzyl)-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 5.5 mg (7.5%), oranger Feststoff, 60% rein <b>LC-MS:</b> 496.30 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 6.74 min C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> S, 497.5627 g/mol
<b>167</b>	<b>J-VIII-1</b> 9-(Pyridin-2-carbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -carbazol-3-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 10.6 mg (20.3%), gelber Feststoff <b>LC-MS:</b> 355.2 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 4.77 min C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S, 356.3967 g/mol
<b>168</b>	<b>J-VIII-8</b> 9-(Pyridin-2-carbonyl)-1,2,4,9-tetrahydro-3-thia-9-aza-fluoren-6-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 8.5 mg (15.5%), gelber Feststoff <b>LC-MS:</b> 373.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 4.53 min C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 374.4361 g/mol
<b>169</b>	<b>J-VIII-20</b> 3-Decyl-2-methyl-1-(pyridine-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 12.5 mg (18.7%), gelber Feststoff <b>LC-MS:</b> 455.4 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 6.88 min C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S, 456.5987 g/mol
<b>170</b>	<b>J-VIII-21</b> 3-Benzyl-2-methyl-1-(pyridine-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 1 mg (2%), gelber Feststoff <b>LC-MS:</b> 405.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.29 min C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S, 406.4554 g/mol
<b>171</b>	<b>J-XII-1</b> 9-(4-Dimethylamino-benzoyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -carbazol-3-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 13.8 mg (23.6%), weißer Feststoff <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 10.85 min (c18kurz) <b>LC-MS:</b> 397.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.33 min <b>HR-MS (FAB, m/z):</b> ber. für C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S [M-H] <sup>-</sup> 397.1222 gem. 397.1195. C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S, 398.4765 g/mol <b>Smp:</b> 215-217°C

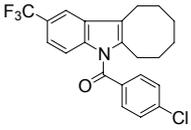
<b>172</b>	<b>J-XII-8</b> 9-(4-Dimethylamino-benzoyl)-1,2,4,9-tetrahydro-3-thia-9-aza-fluoren-6-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 17.6 mg (28.8%), gelber Feststoff <b>LC-MS:</b> 415.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.51 min C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 416.5159 g/mol
<b>174</b>	<b>J-XII-20</b> 3-Decyl-1-(4-dimethylamino-benzoyl)-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 7.5 mg (10.3%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 497.40 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 7.66 min C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S, 498.6784 g/mol
<b>175</b>	<b>J-X-1</b> 9-(Thiophene-2-carbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -carbazol-3-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 26.1 mg (65.7%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 360.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 1.53 min <b>HR-MS</b> (FAB, m/z): ber. für C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> [M-H] <sup>-</sup> 360.0364 gem. 360.0336. C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 361.4373 g/mol <b>Smp:</b> 65°C
	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.95 (m, 2 H, arom. CH), 7.60-7.57 (m, 2 H, arom. CH), 7.32 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 1 H, arom. CH), 7.22 (m, 1 H, arom. CH), 2.3 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> ), 1.88 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> ).		
<b>176</b>	<b>J-X-5</b> 3-Ethyl-2-methyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 8.8 mg (22.9%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 348.10 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.57 min C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 349.4266 g/mol
<b>177</b>	<b>J-X-7</b> 2-Methyl-5-(thiophen-2-carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[4,3-β]indol-8-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 2.4 mg (6%), weißer Feststoff <b>LC-MS:</b> 375.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 4.81 min C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 376.4520 g/mol
<b>178</b>	<b>J-X-8</b> 9-(Thiophen-2-carbonyl)-1,2,4,9-tetrahydro-3-thia-9-aza-fluoren-6-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 19.3 mg (46.3%), oranger Feststoff <b>LC-MS:</b> 378.10 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.41 min C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>3</sub> , 379.4768 g/mol
<b>179</b>	<b>J-X-9</b> 5-(Thiophen-2-carbonyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5 <i>H</i> -cycloocta[β]indol-2-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 22.0 mg (51.4%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 388.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 6.07 min C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 389.4905 g/mol
<b>181</b>	<b>J-X-17Et</b> [2-Methyl-5-sulfo-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäureethylester		<b>Ausbeute:</b> 2.0 mg (5.0%), weißer Feststoff <b>LC-MS:</b> 406.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.47 min C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub> S <sub>2</sub> , 407.4627 g/mol
<b>182</b>	<b>J-X-18</b> 3-[2-Methyl-5-sulfo-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäure		<b>Ausbeute:</b> 3.8 mg (8.8%), beiger Feststoff, 80% rein <b>LC-MS:</b> 392.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 3.75 min C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub> S <sub>2</sub> , 393.4361 g/mol

<b>183</b>	<b>J-X-18Eth</b> 3-[2-Methyl-5-sulfo-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäureethylester		<b>Ausbeute:</b> 4.9 mg (11.3%), beiger Feststoff, 80% rein <b>LC-MS:</b> 420.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.47 min C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub> S <sub>2</sub> , 421.4893 g/mol
<b>184</b>	<b>J-X-20</b> 3-Decyl-2-methyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 11.1 mg (22.0%), weißer Feststoff <b>LC-MS:</b> 460.30 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 7.72 min C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 461.6393 g/mol
<b>185</b>	<b>J-X-21</b> 3-Benzyl-2-methyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 5.0 mg (11.1%), weißer Feststoff <b>LC-MS:</b> 410.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 6.07 min C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 411.4960 g/mol
<b>186</b>	<b>J-X-24</b> 4-[2-Methyl-5-sulfo-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäure		<b>Ausbeute:</b> 6.9 mg (15.4%), beiger Feststoff <b>LC-MS:</b> 406.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.40 min C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub> S <sub>2</sub> , 407.4627 g/mol
<b>187</b>	<b>J-X-24Et</b> 4-[2-Methyl-5-sulfo-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäureethylester		<b>Ausbeute:</b> 3.7 mg (8.3%) <b>LC-MS:</b> 434.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.80 min C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub> S <sub>2</sub> , 435.5159 g/mol
<b>188</b>	<b>J-X-25</b> 2-Benzoyl-5-(thiophen-2-carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[4,3-β]indol-8-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 12.0 mg (23.4%), 70% rein <b>LC-MS:</b> 465.20 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.52 min C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> , 466.5315 g/mol
<b>189</b>	<b>F-X-8</b> (6-Methoxy-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-thiophen-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 12.8 mg (35%), grüner Feststoff <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 8.60 min (C4) <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 329 (68) [M <sup>+</sup> ], 218 (15), 186 (26), 175 (8), 142 (5), 111 (100), 83 (7). C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , 329.4385 g/mol
<b>190</b>	<b>F-X-17</b> [5-Methoxy-2-methyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäure		<b>Ausbeute:</b> 12.5 mg (34.5%) <b>LC-MS:</b> 330.10 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 8.10 min C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S, 329.3713 g/mol
<b>191</b>	<b>F-X-17Et</b> [5-Methoxy-2-methyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäureethylester		<b>Ausbeute:</b> 4.5 mg (11.5%) <b>LC-MS:</b> 358.10 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 8.10 min C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S, 357.4245 g/mol

<b>192</b>	<b>F-X-18</b> 3-[5-Methoxy-2-methyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäure		<b>Ausbeute:</b> 8.9 mg (23.6%) <b>LC-MS:</b> 344.10 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 8.45 min C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S, 343.3979 g/mol
<b>193</b>	<b>F-X-18Et</b> 3-[5-Methoxy-2-methyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäureethyl ester		<b>Ausbeute:</b> 5.8 mg (14.2%) <b>LC-MS:</b> 372.20 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 10.15 min C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S, 371.4511 g/mol
<b>194</b>	<b>F-X-20</b> (3-Decyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-thiophen-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 9.5 mg (21%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 11.19 min (C4) <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 411 (48) [M <sup>+</sup> ], 300 (7), 284 (39), 174 (8), 158 (8), 111 (100), 83 (3). C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub> S, 411.6011 g/mol
<b>195</b>	<b>F-X-21</b> (3-Benzyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-thiophen-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 11.8 mg (29.7%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 9.34 min (C4) <b>GCMS, m/z (rel Int. %):</b> 361 (65) [M <sup>+</sup> ], 250 (8), 207 (9), 165 (9), 111 (100), 83 (5). C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S, 361.4578 g/mol
<b>197</b>	<b>F-X-24Et</b> 4-[5-Methoxy-2-methyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäureethyl ester		<b>Ausbeute:</b> 4.0 mg (9.4%) <b>LC-MS:</b> 386.10 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 10.52 min C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S, 385.4777 g/mol
<b>198</b>	<b>F-X-27</b> [3-(4-Hydroxy-benzyl)-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl]-thiophen-2-yl-methanon		<b>Ausbeute:</b> 11.5 mg (27.7%) <b>LC-MS:</b> 378.20 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 9.52 min C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S, 377.4572 g/mol
<b>199</b>	<b>F-XII-8</b> (4-Dimethylamino-phenyl)-(6-methoxy-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -3-thia-9-aza-fluoren-9-yl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 18.9 mg (47.3%) <b>LC-MS:</b> 367.20 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 10.52 min <b>HR-MS (FAB, m/z):</b> ber. für C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S [M+H] <sup>+</sup> 367.4780 gem. 367.1452. C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 366.4777 g/mol <b>Smp:</b> 80-82°C
			<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = 7.57 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 6.99 (d, <sup>3</sup> J = 9.0 Hz, 1 H, arom. CH), 6.90 (d, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 6.73 (d, <sup>3</sup> J = 8.6 Hz, 2 H, arom. CH), 6.66 (dd, <sup>3</sup> J = 9 Hz, <sup>4</sup> J = 2.5 Hz, 1 H, arom. CH), 3.81 (m, 5 H, OCH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> S), 3.09 (s, 6 H, NCH <sub>3</sub> ), 2.97 (t, <sup>3</sup> J = 5.5 Hz, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S), 2.87 (t, <sup>3</sup> J = 5.5 Hz, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S).
<b>200</b>	<b>F-XII-17</b> [1-(4-Dimethylamino-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäure		<b>Ausbeute:</b> 8.1 mg (20.0%) <b>LC-MS:</b> 367.10 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 8.49 min C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 366.4105 g/mol

<b>201</b>	<b>F-XII-17Et</b> [1-(4-Dimethylamino-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-essigsäureethylester		<b>Ausbeute:</b> 3.6 mg (8.3%) <b>LC-MS:</b> 395.20 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 10.07 min C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 394.4636 g/mol
<b>202</b>	<b>F-XII-18</b> 3-[1-(4-Dimethylamino-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäure		<b>Ausbeute:</b> 5.8 mg (13.9%) <b>LC-MS:</b> 381.20 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 8.70 min C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 380.4370 g/mol
<b>203</b>	<b>F-XII-18Et</b> 3-[1-(4-Dimethylamino-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäureethylester		<b>Ausbeute:</b> 2.5 mg (5.6%) <b>LC-MS:</b> 409.40 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 10.41 min C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 408.4902 g/mol
<b>204</b>	<b>F-XII-20</b> (3-Decyl-5-methoxy-2-methyl-indol-1-yl)-(4-dimethylamino-phenyl)-methanon		<b>Ausbeute:</b> 9.9 mg (20.0%) <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 11.19 min (C4) C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 448.6402 g/mol
<b>205</b>	<b>F-XII-24</b> 4-[1-(4-Dimethylamino-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäure		<b>Ausbeute:</b> 7.0 mg (16.2%) <b>LC-MS:</b> 393.27 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 5.35 min C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 394.4636 g/mol
<b>206</b>	<b>F-XII-24Et</b> 4-[1-(4-Dimethylamino-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-buttersäureethylester		<b>Ausbeute:</b> 3.1 mg (6.7%) <b>LC-MS:</b> 423.40 [M+H] <sup>+</sup> ; R <sub>t</sub> = 10.83 min C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 422.5168 g/mol
<b>207</b>	<b>A-IX-18</b> 3-[5-Brom-1-(furan-2-carbonyl)-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-propionsäure		<b>Ausbeute:</b> 10.9 mg (27.0%), beiger Feststoff <b>HPLC:</b> R <sub>t</sub> = 12.60 min <b>LC-MS:</b> 376.10; 374.10 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 4.39 min <b>HR-MS (FAB, m/z):</b> ber. für C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> (79)BrNO <sub>4</sub> [M-H] <sup>-</sup> 374.0028 gem. 373.9996. C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>4</sub> , 376.2014 g/mol <b>Smp:</b> 144°C
<b>208</b>	<b>J-I-23</b> 7-(4-Chlor-benzoyl)-7 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]carbazol-10-sulfonsäure		<b>Ausbeute:</b> 10.8 mg (23.0%), 80% rein <b>LC-MS:</b> 434.52 [M-H] <sup>-</sup> ; R <sub>t</sub> = 8.82 min C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>4</sub> S, 435.8803 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.59 (s, 1 H, arom. CH), 7.52 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, arom. CH), 7.11 (d, <sup>4</sup>J = 3.5 Hz, 1 H, arom. CH), 7.09 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1 H, arom. CH), 6.89 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1 H, arom. CH), 6.56 (s, 1 H, arom. CH), 2.91 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<b><u>209</u></b>	<b>H-I-9</b> (4-Chloro-phenyl)-(2-trifluoromethyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-cycloocta[ $\beta$ ]indol-5-yl)-methanone		<b>Ausbeute:</b> 21.0 mg (47.0%), 70% rein <b>HPLC:</b> $R_t = 10.30$ min (C4) <b>GCMS,</b> m/z (rel Int. %): 411 (48) [ $M^+$ ], 300 (7), 284 (39), 174 (8), 158 (8), 111 (100), 83 (3). $C_{22}H_{19}ClF_3NO$ , 405.8403 g/mol
-------------------	--	---	---

## 6.6 Versuche zu Kapitel 4.5

### 6.6.1 Versuche zu Kapitel 4.5.2

#### 6.6.1.1 Material

##### Laborgeräte und Verbrauchsmaterial

Sterile Werkbank	Nuaire (Plymouth, UK)
Tischzentrifuge (Biofuge 13)	Kendro (Henau)
Pipetten	Gilson (Abimed, Langenfeld)
Zellkulturflaschen und –schalen (Falcon)	Becton Dickinson (USA)
96-Loch-Mikrotiterplatten	Becton Dickinson (USA)

##### Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Amersham Pharmacia Biotech (Braunschweig), Gibco BRL (Eggenstein) und J.T. Baker (Deventer, Holland) bezogen

##### Eukaryotische Zelllinie

T98g, menschliche maligne Gliomazelllinie, bezogen von American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, USA)

##### Medium

DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
	1 mM Natriumpyruvat
	4.5 g/l Glucose
	0.1 mM nichtessentielle Aminosäuren
	10% Fötale Kälberserum (FBS)

---

### 6.6.1.2 Methoden

#### **Einfrieren von Zellen:**

Die verwendeten Zellen wurden erst mit PBS gewaschen und mit Trypsin/EDTA inkubiert. Danach wurde das Trypsin mit Kulturmedium neutralisiert und die Zellen von der Kulturflasche abgelöst. Die Zellzahl wurde bestimmt. Nach vorsichtiger Zentrifugation (900 rpm) und Absaugen des Überstandes wurden die Zellen im Einfriermedium (10% DMSO) resuspendiert ( $10^4$  Zellen/ml). Zunächst wurden die Zellen über Nacht bei  $-70^\circ\text{C}$  in einem 1.8 ml Kryoröhrchen eingefroren. Am nächsten Tag wurden die Röhrchen in flüssigem Stickstoff gelagert

#### **Auftauen von Zellen:**

Die in Medium mit 10% DMSO eingefrorene Zellen können wieder in Kultur aufgenommen werden. Es ist wichtig darauf zu achten, dass sie nach dem Auftauen schnell in frisches Medium überführt werden, da die DMSO-Konzentration für die Zellen schädlich ist. Hierzu wurde die Zellsuspension schnell bei  $37^\circ\text{C}$  im Wasserbad aufgetaut und in 9 ml frisches Medium überführt. Nach einem fünfminütigen Sedimentationsschritt wird das Zellpellet in einer Kulturschale mit 3 ml Medium resuspendiert und bei  $37^\circ\text{C}$  inkubiert. Nach spätestens 24 Stunden erfolgte ein Mediumwechsel, um das DMSO und nicht angeheftete Zellen zu entfernen.

#### **Kultivierung der Zelllinie:**

Die Zellen wurden bei  $37^\circ\text{C}$  und 7.5%  $\text{CO}_2$  unter Dampfsättigung (95% relative Luftfeuchte) kultiviert. Bei Bedeckung der gesamten Kulturflasche (Konfluenz), etwa alle drei bis vier Tage wurde eine Subkultivierung der Zellen durchgeführt. Diese erfolgte durch Passagieren, das heißt eine Überführung der Zellen unter Verdünnung in neue Kulturgefäße. Für eine Subkultivierung wurden die Zellen zunächst mit PBS gewaschen und anschließend mit einer Lösung Trypsin/EDTA etwa 5 Minuten bei  $37^\circ\text{C}$  inkubiert, um die Zellen von der Oberfläche abzulösen. Die abgelösten Zellen konnten mit Medium abgespült und je nach Bedarf verdünnt und neu ausplattiert werden.

#### **Cytotoxizitäts-Assay (MTT-Assay):**

Die Zellen T98g ( $10^4$  Zellen pro Loch) wurden in einer 96-Mikrotiterplatte mit flachem Boden und konstantem Standardvolumen von  $200\mu\text{l}$  24 Stunden inkubiert. Nach der Wirkstoff und Cytotoxikazugabe wurden die Zellen 4 Tage ohne Mediumwechsel bei  $37^\circ\text{C}$  und 7.5%  $\text{CO}_2$  inkubiert. Nach Abschluss der Wachstumsphase wurden mit einer Mehrkanalpipette vorsichtig  $100\mu\text{l}$  abgenommen. Es wurde  $20\mu\text{l}$  einer Lösung

von PBS mit 5 mg/ml MTT zugegeben und 2 Stunden bei 37°C und 7.5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Anschließend werden die Zellen mit 150 µl Isopropanol-Salzsäuregemisch aufgeschlossen und damit auch der blaue Farbstoff gelöst. Die Lösung wurde 45 Minuten auf der Schüttelplatter gemischt und danach mit der Mehrkanalpipette mehrmals durchmischt, um alle Präzipitate zu lösen. Sofort im Anschluß wurde mit einem UV-Spektroskopischen-Plattenleser die Absorption bei 620 nm gemessen. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel weiterverarbeitet. Die Messwerte wurden in prozentualer Abhängigkeit zur Kontrollmessung angegeben. Die Experimente wurden mindestens dreimal durchgeführt.

---

## 7 Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Äq.	Äquivalente
arom.	Aromatisch
ber.	berechnet
Boc	<i>N</i> - <i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
br.	Breit
Cbz	<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
CIP	2-Chlor-1,3-dimethyl-imidazolidinium-hexafluorophosphat
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
dd	Doppeldublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en(1,5-5)
DCE	Dichlorethan
DIC	<i>N,N</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N</i> -ethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
DOX	Doxorubicin
DVB	Divinylbenzol
EDC	Ethyl-diaminopropylcarbodiimidhydrochlorid
EGFR	Epidermale Wachstumsfaktor Rezeptor
ESI-MS	Elektronenspray-Ionisations-Massenspektroskopie
ε	Extinktionskoeffizient
FAB-MS	Fast Atom Bombardment-Massenspektroskopie
FGFR	Fibroblastenwachstumsfaktor Rezeptor
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl
FT	Fourier-Transformation
gef.	gefunden
GC-MS	Gaschromatograph mit Massendetektor
h	Stunde
HCL	Salzsäure
HOAt	7-Aza-1-hydroxybenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
HR-MAS	Hochaufgelöste Magic Angle Kernresonanzspektroskopie
HR-MS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
HTS	High-Throughput-Screening (Hochdurchsatzscreening)
Hz	Hertz
IGFR	Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-Rezeptor
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LR-MS	Niedrigaufgelöste Massenspektrometrie

M	Multiplett
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation
NBS	N-Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
PBS	Phosphat-gepufferte Natriumchloridlösung
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0)
PKC	Proteinkinase C
PS	Polystyrol
q	Quartett
quant.	quantitativ
R <sub>f</sub> -Wert	Retentionszeit bei der Dünnschichtchromatographie
RT	Raumtemperatur
RTK	Rezeptortyrosinkinasen
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
SiO <sub>2</sub>	Kieselgel
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TFA	Trifluoressigsäure
TFFH	Fluor-dipyrrolidinocarbenium-hexafluorophosphat
THF	Tetrahydrofuran
Tie-2	Endothelial-spezifische Rezeptortyrosinkinase
TIPS-Cl	Triisopropylsilylchlorid
UV	Ultraviolett
VEGFR	Vaskulärer endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor

### Anhang zu Kap 6.6.1

Messdaten des Cytotoxizitäts-Assay für die neun aktiven Indolderivate (Kategorie c), (Kap. 4.5.2).

	<b>Kein NSAID</b>	<b>Indomethacin</b>	<b><u>64</u></b>	<b><u>69</u></b>
Kein DOX	100.0 ± 4.3	100.9 ± 1.3	94.5 ± 3.3	95.2 ± 2.1
0.1 µM DOX	75.8 ± 4.9	69.3 ± 0.3	59.0 ± 2.6	63.6 ± 2.3
0.2 µM DOX	71.4 ± 2.2	56.6 ± 3.2	48.6 ± 1.9	53.7 ± 3.9
0.5 µM DOX	37.2 ± 1.0	18.7 ± 2.1	11.6 ± 2.6	16.9 ± 2.3

	<b>Kein NSAID</b>	<b>Indomethacin</b>	<b><u>16</u></b>	<b><u>119</u></b>
Kein DOX	100.0 ± 2.8	101.6 ± 2.5	94.2 ± 3.7	88.5 ± 1.5
0.1 µM DOX	69.4 ± 2.9	67.1 ± 0.5	61.0 ± 1.9	60.1 ± 1.0
0.2 µM DOX	67.1 ± 1.4	49.7 ± 0.7	48.2 ± 0.5	48.8 ± 3.0
0.5 µM DOX	30.5 ± 1.5	12.8 ± 0.6	13.1 ± 1.1	18.5 ± 1.0

	<b>Kein NSAID</b>	<b>Indomethacin</b>	<b><u>122</u></b>	<b><u>147</u></b>
Kein DOX	100.0 ± 1.8	100.2 ± 0.6	89.5 ± 0.6	91.1 ± 0.7
0.1 µM DOX	72.2 ± 2.3	69.6 ± 2.0	61.3 ± 1.0	67.0 ± 2.4
0.2 µM DOX	63.6 ± 5.3	52.0 ± 2.6	53.7 ± 1.1	52.6 ± 0.1
0.5 µM DOX	38.4 ± 1.8	15.8 ± 0.7	19.9 ± 0.6	12.8 ± 0.4

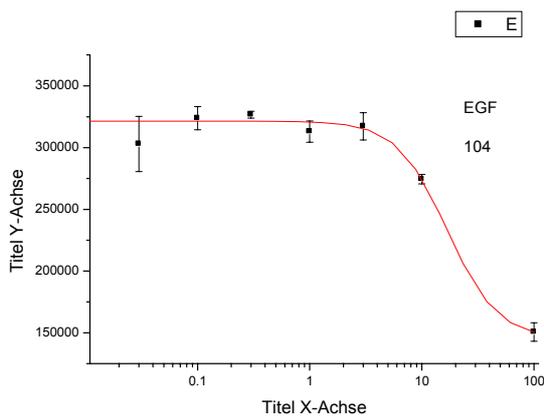
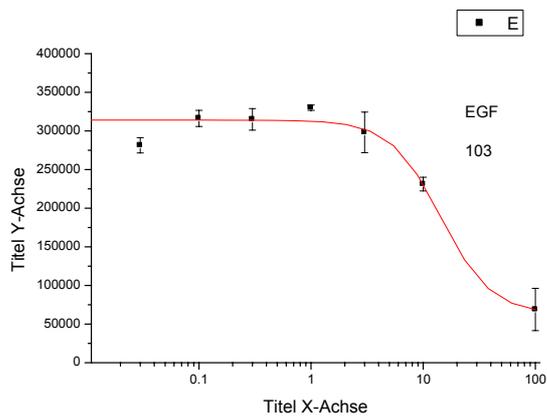
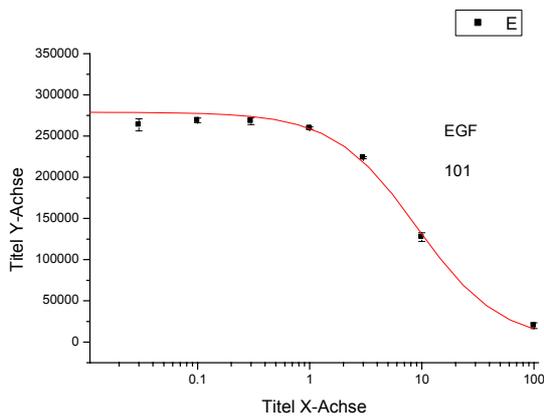
	<b>Kein NSAID</b>	<b>Indomethacin</b>	<b><u>149</u></b>	<b><u>153</u></b>
Kein DOX	100.0 ± 2.6	94.7 ± 2.3	87.8 ± 2.9	85.3 ± 3.6
0.1 µM DOX	71.9 ± 0.8	66.2 ± 5.2	66.6 ± 4.9	53.4 ± 5.1
0.2 µM DOX	65.0 ± 3.1	52.7 ± 3.3	53.1 ± 5.1	45.6 ± 2.3
0.5 µM DOX	33.7 ± 1.5	13.7 ± 1.9	12.8 ± 1.1	21.8 ± 1.0

	<b>Kein NSAID</b>	<b>Indomethacin</b>	<b><u>154</u></b>	<b><u>193</u></b>
Kein DOX	100.0 ± 0.4	98.8 ± 0.8	88.8 ± 0.4	92.6 ± 3.6
0.1 µM DOX	75.0 ± 2.1	67.0 ± 6.4	61.9 ± 2.0	66.2 ± 4.9
0.2 µM DOX	68.9 ± 2.4	53.8 ± 3.0	55.9 ± 0.3	62.0 ± 3.9
0.5 µM DOX	33.6 ± 2.0	15.1 ± 1.2	18.2 ± 2.4	27.8 ± 2.9

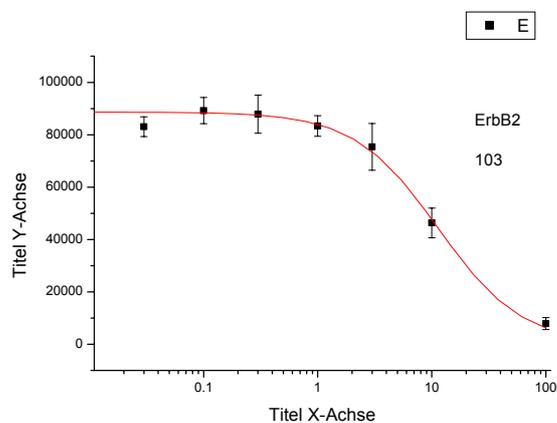
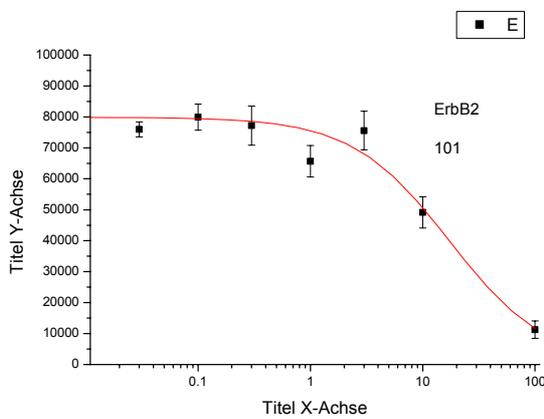
**Anhang zu Kap 4.5.1**

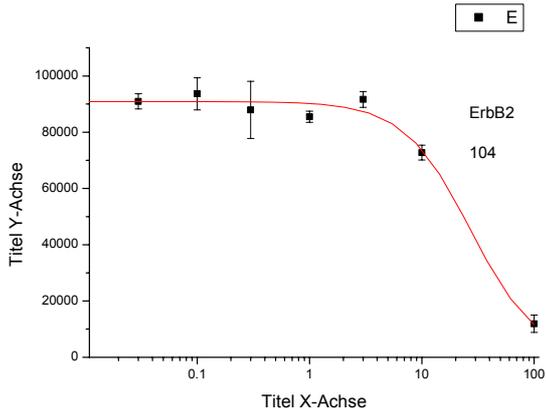
Messwerte der Rezeptor-Tyrosin-Kinasetests. Die Tests wurden durchgeführt von Ralph Mazitscheck, Arbeitskreis Gianni, Universität Leipzig. Auf der x-Achse der unten dargestellten Diagramme ist die Konzentration [µM] der Testsubstanz und auf der y-Achse die Intensität der Lichemission aufgezeichnet.

**EGF:**

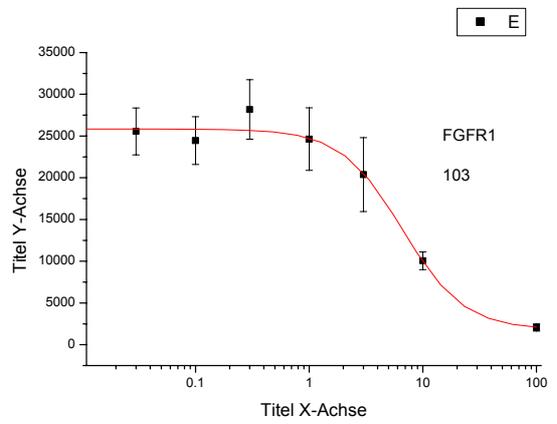
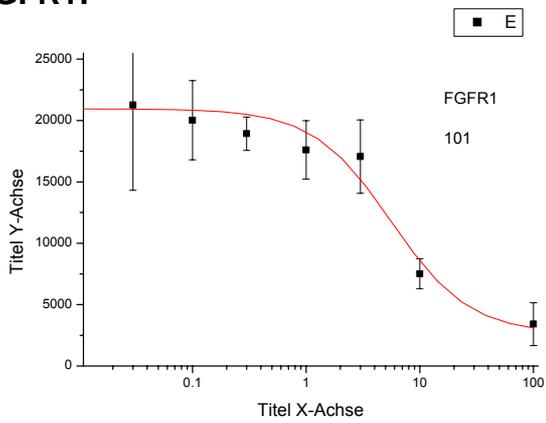


**ErbB2:**

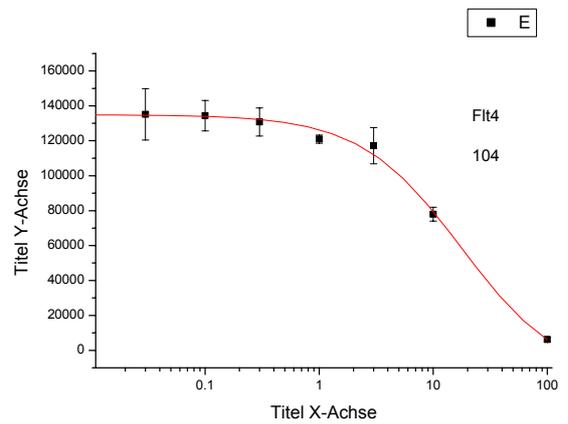
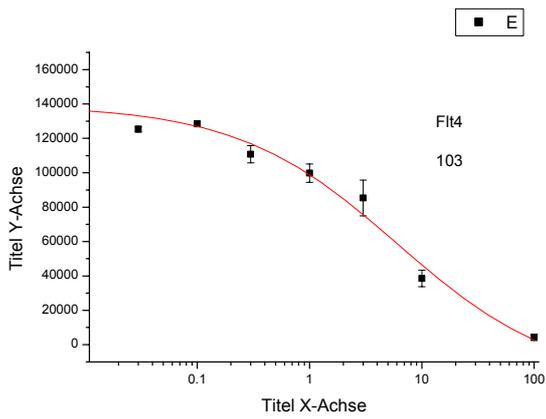




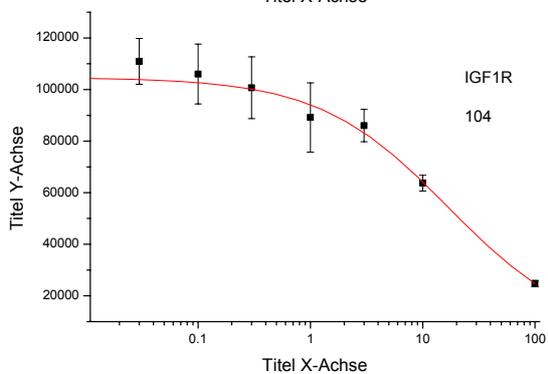
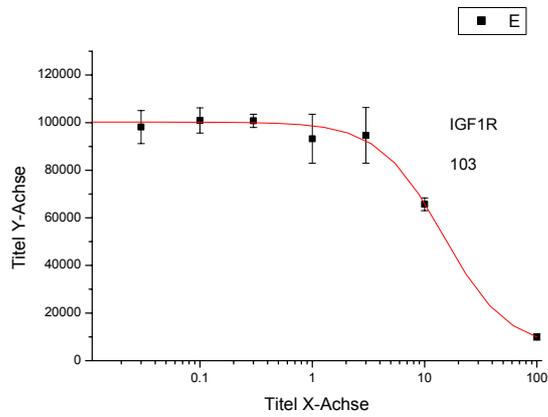
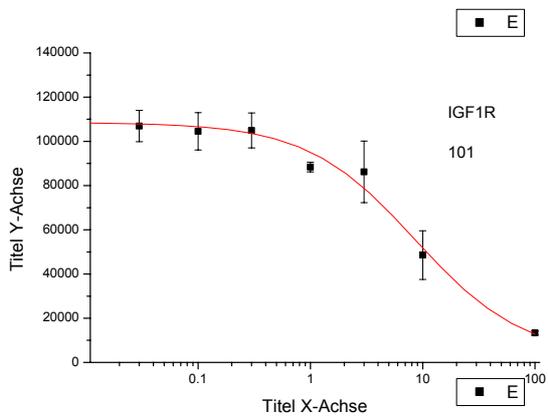
**FGFR1:**



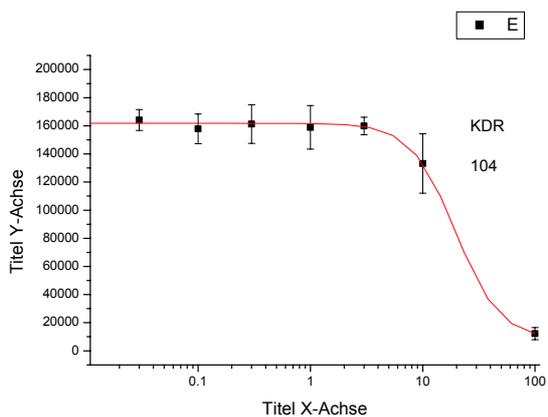
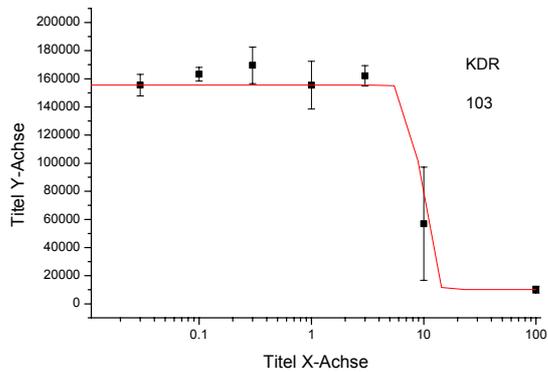
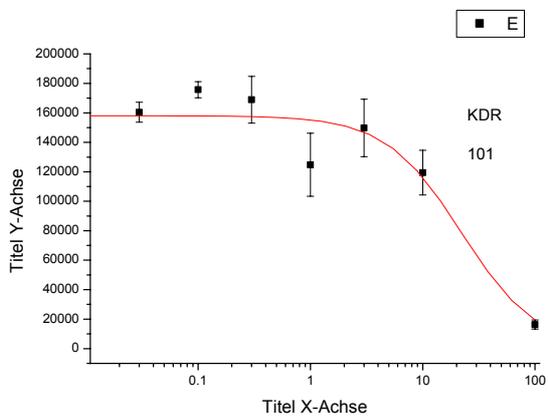
**Flt4:**



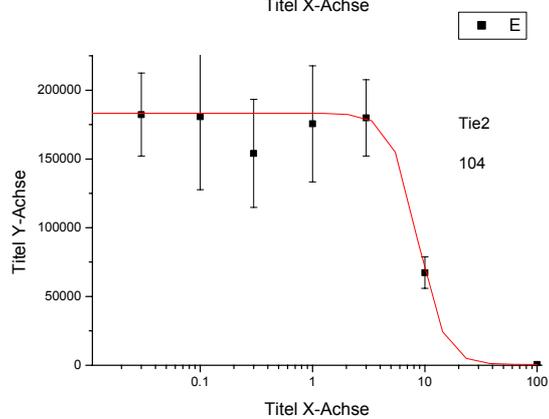
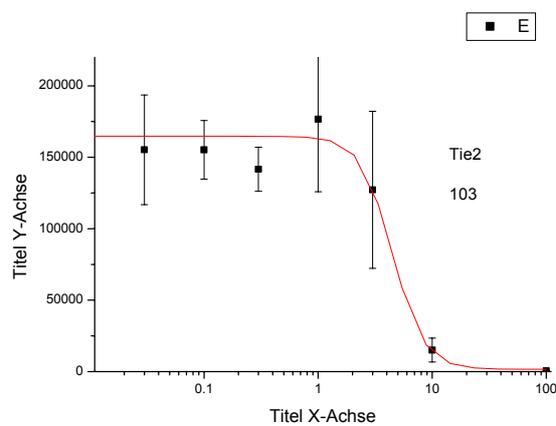
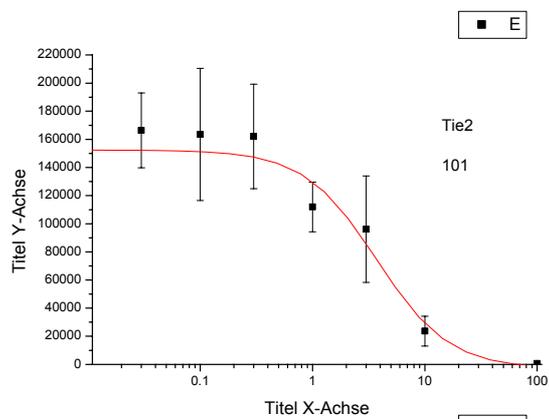
**IGF1R:**



**KDR:**



## Tie2:



## Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Waldmann gilt mein Dank für die interessante Themenstellung, die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit und für seine stete Diskussionsbereitschaft.

Herrn Dr. Oliver Müller danke ich für die Unterstützung bei der Planung des gemeinsamen Projektes und Annette Langerak für die sehr gute Zusammenarbeit im Labor.

Den analytischen Abteilungen des Instituts für Organische Chemie der Universität Fridericiana zu Karlsruhe (TH), der Fakultät für Chemie der Universität Dortmund und des Max-Planck-Instituts für Molekulare Physiologie Dortmund danke ich für die Durchführung der Analysen und die Aufnahme der Spektren.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe danke ich für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und die zahlreichen gemeinsamen Unternehmungen. Bei Herrn Dr. R. P. Breinbauer möchte ich mich für die vielen nützlichen und motivierenden Anregungen zu meiner Arbeit bedanken. Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus meinen Laborkollegen Michael Manger, Michael Scheck und Catherine Katzka für die Unterstützung und Freundschaft in den letzten Jahren. Frau Christiane Vornweg danke ich für die Unterstützung beim experimentellen Teil dieser Arbeit.

Für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion danke ich dem Land Baden-Württemberg (Landesgraduiertenförderung).

Von ganzem Herzen danke ich Frank und meinen Eltern für ihre endlose Geduld, verständnisvolle Rücksichtnahme und liebevolle Unterstützung.

---

## Lebenslauf

- Geburtsdatum und -ort:** 11. November 1971 in Hürth
- Familienstand:** ledig
- Schulbildung:**
- 1978 - 1982 Grundschole, Hürth
  - 1982 - 1991 Hildegard-von-Bingen-Gymnasium, Köln
  - Juni 1991 Allgemeine Hochschulreife
- Berufsausbildung:**
- 1991-1993 Höhere Berufsfachschule für technische Assistenten-Fachrichtung Chemie, Abschluß: Chemisch-technische-Assistentin
- Studium:**
- 10/1993 bis 09/1998 Studentin an der Universität zu Köln, Fachbereich Chemie
  - Bestandene Prüfungen: Vordiplom nach dem Sommersemester 1995, Diplomprüfungen nach dem Sommersemester 1997 ("sehr gut")
  - 11/1997 - 08/1998 Diplomarbeit: „Beiträge zur kombinatorischen Ligandensynthese“ Anleitung: Prof. Dr. Berkessel, Universität zu Köln.
  - 03/1999 bis 04/2000 Dissertation bei Prof. Dr. H. Waldmann, Universität Karlsruhe
  - 05/2000 bis 07/2003 Fortführung der Dissertation bei Prof. Dr. H. Waldmann, Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie und Universität Dortmund.
- Auslandsaufenthalte:**
- 09/1998 bis 11/1998 Aston University, Birmingham, England

**Veröffentlichungen:**

C. Rosenbaum, H. Waldmann

„Solid phase synthesis of cyclic peptides by oxidative cleavage of an aryl hydrazide linker – synthesis of stylostatin 1”, *Tetrahedron Letters* 2001, 42, 5677-5860.

C. Rosenbaum, C. Katzka, A. Marzinzik, H. Waldmann

„Traceless safety catch Fischer indole synthesis on the solid phase“, *Chemical Communication*, 2003, in press.

C. Rosenbaum, O. Müller, P. Baumhof, R. Mazitschek, A. Giannis, H. Waldmann

„Synthesis and biological evaluation of a Indomethacin-library reveals a new class of angiogenesis-related kinase inhibitors”, in preparation.

C. Rosenbaum, O. Müller, H. Waldmann

„Modulation of MRP-1-mediated multidrug resistance by Indomethacin analogues”, in preparation.

---

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] J. Drews, *Science* **2000**, 287, 1960-1964.
- [2] P. N. Kaul, *Prog. Drug Res.* **1998**, 50, 9-105.
- [3] G. Wess, M. Urmann, B. Sickenberger, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3443-3453;  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3341-3350.
- [4] B. Palsson, *Nat. Biotechnol.* **2000**, 18, 1147-1150.
- [5] a) International Human Genome Sequencing Consortium, *Nature* **2001**, 409, 860-921; b) *Science* **2001**, 291, 1304-1351.
- [6] J. Drews, *Drug Discovery Today* **2000**, 5, 2-4.
- [7] R. Breinbauer, I. Vetter, H. Waldmann *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3002-3015;  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2878-2890.
- [8] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2415-2437.
- [9] D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* 2003, **103**, 893-930.
- [10] C. Kikuchi, H. Nagaso, T. Hiranuma, M. Kojama, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 533-535.
- [11] X. H. Gu, X. Z. Wan, B. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 569-572.
- [12] B. Meseguer, D. Alonso-Díaz, N. Griebenow, T. Herget, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3083-3087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2902-2906.
- [13] A. A. Schuna, *J. Am. Pharm. Assoc.* **1998**, 38, 728-735.
- [14] S. H. Goodnight, *Curr. Opin. Hematol.* **1996**, 3, 355-360.
- [15] L. A. Rodriguez, C. Varas, C. Patrono, *Epidemiology* **2000**, 11, 382-387.
- [16] H. Sheng, J. Shao, S. C. Kirkland, P. Isakson, R. J. Coffey, J. Morrow, R. D. Beauchamp, R. N. DuBois, *J. Clin. Invest.* **1997**, 99, 2254-2259.
- [17] S. J. Shiff, B. Rigas, *Gastroenterology* **1997**, 113, 1992-1998.
- [18] P. D. Sloane, *Am. Fam. Physician* **1998**, 58, 1577-1586.
- [19] B. L. Flynn, K. A. Theesen, *Ann. Pharmacother* **1999**, 33, 840-849.
- [20] I. Tegeder, J. Pfeilschifter, G. Geisslinger, *FASEB J.* **2001**, 15, 2057-2072.
- [21] J. R. Vane, *Nat. New. Biol.* **1971**, 231, 232-235.
- [22] R. N. DuBois, S. B. Abramson, L. Crofford, R. A. Gupta, L. S. Simon, L. B. Van de Putte, P. E. Lipsky, *FASEB J.* **1998**, 12, 1063-1073.

- [23] N. V. Chandrasekharan, H. Dai, L.T. Roos, N. K. Evanson, J. Tomsik, T. S. Elton, D. L. Simmons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 13926-13931.
- [24] D. L. DeWitt, E. A. Meade, W. L. Smith, *Am. J. Med.* **1993**, *95*, 40S-44S.
- [25] T. D. Penning, *J. Med Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365.
- [26] A. Palomer, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1402-1411.
- [27] J. Marx, *Science* **2001**, *291*, 581-582.
- [28] M. Tsujii, S. Kawano, S. Tsuji, H. Sawaoka, M. Hori, R. N. Dubois, *Cell* **1998**, *93*, 705-716.
- [29] J. W. Soh, Y. Mao, M. G. Kim, R. Pamukcu, H. Li, G. A. Piazza, W. J. Thompson, I. B. Weinstein, *Clin. Cancer. Res.* **2000**, *6*, 4136-4141.
- [30] M. K. Jones, H. Wang, B. M. Peskar, E. Levin, R. M. Itani, I. J. Sarfeh, A. S. Tarnawski, *Nature Med.* **1999**, *5*, 1418-1423.
- [31] J. Folkman, *Nat. Med.* **1995**, *1*, 27-31.
- [32] N. Ferrara, *J. Mol. Med.* **1999**, *77*, 527-543.
- [33] J. Folkmann, *New. Engl. J. Med.* **1971**, *285*, 1182-1186.
- [34] R. S. Kerbel, *Nature* **1997**, *390*, 335.
- [35] G. D. Yancopoulos, S. Davis, N. W. Gale, J. S. Rudge, S. J. Wiegand, J. Holash, *Nature* **2000**, *407*, 242-248.
- [36] P. C. Maisonpierre, C. Suri, P. F. Jones, S. Bartunkova, J. S. Wiegand, C. Radziejewski, D. Compton, J. McClain, T. H. Aldrich, N. Papadopoulos, T. J. Daly, S. Davis, T. N. Sato, G. D. Yancopoulos *Science* **1997**, *277*, 55-60.
- [37] A. Stratmann, T. Acker, A. M. Burger, K. Amann, W. Risau, K. H. Plate, *Int. J. Cancer* **2001**, *91*, 273-282.
- [38] M. Skobe, T. Hawighorst, D. G. Jackson, R. Prevo, L. Janes, P. Velasco, L. Riccardi, K. Alitalo, K. Claffey, M. Detmar, *Nat. Med.* **2001**, *7*, 192-198.
- [39] S. A. Stacker, C. Caesar, M. E. Baldwin, G. E. Thornton, R. A. Williams, R. Prevo, D. G. Jackson, S. Nishikawa, H. Kubo, M. G. Achen, *Nat. Med.* **2001**, *7*, 186-191.
- [40] P. Lin, J. A. Buxton, A. Acheson, C. Radziejewski, P. C. Maisonpierre, G. D. Yancopoulos, K. M. Channon, L. P. Hale, M. W. Dewhirst, S. E. George, K. G. Peters, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 8829-8834.
- [41] J. Drevs, I. Hofmann, H. Hugenschmidt, C. Wittig, H. Madjar, M. Muller, J. Wood, G. Martiny-Baron, C. Unger, D. Marme, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 4819-4824.

- 
- [42] J. Adams, P. Huang, D. Patrick, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 486-492.
- [43] F. Stieber, R. Mazitschek, N. Soric, A. Giannis, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, im Druck.
- [44] L. D. Arnold, D. J. Calderwood, R. W. Dixon, D. N. Johnston, J. S. Kamens, R. Munschauer, P. Rafferty, S. E. Ratnofsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2167-2170.
- [45] A. F. Burchat, D. J. Calderwood, G. C. Hirst, N. J. Holmann, D. N. Johnston, R. Munschauer, P. Rafferty, G. B. Tometzki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2171-2174.
- [46] V. Kirkin, R. Mazitschek, J. Krishnan, A. Steffen, J. Waltenberger, M. S. Pepper, A. Giannis, J. P. Sleeman, *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 5530-5540.
- [47] A. D. Laird, P. Vajkoczy, L. K. Shawver, A. Thurnher, C. Liang, M. Mohammadi, J. Schlessinger, A. Ullrich, S. R. Hubbard, R. A. Blake, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 4152-4160.
- [48] P. Traxler, G. Bold, E. Buchdunger, G. Caravatti, P. Furet, P. Manley, T. O'Reilly, J. Wood, J. Zimmermann, *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 499-512.
- [49] G. Bold, K.-H. Altmann, J. Frei, M. Lang, P. W. Manley, P. Traxler, B. Wietfeld, J. Brügggen, E. Buchdunger, R. Cozens, S. Ferrari, P. Furet, F. Hofmann, G. Martiny-Baron, J. Mestan, J. Rösel, M. Sills, D. Stover, F. Acemoglu, E. Boss, R. Emmenegger, L. Lässer, E. Masso, R. Roth, C. Schlachter, W. Vetterli, D. Wyss, J. Wood, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2310-2323.
- [50] M. M. Gottesman, I. Pastan, *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, *62*, 385-427.
- [51] S. P. C. Cole, G. Bhardwaj, J. H. Gerlech, *Science* **1992**, *258*, 1650-1654.
- [52] P. Borst, R. Evers, M. Kool, J. Wijnholds, *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *92*, 1295-1302.
- [53] G. D. Kruh, K. T. Gaughan, G. Godwin, A. Chan, *J. Natl. Cancer Inst.* **1995**, *87*, 1256-1258.
- [54] S. P. C. Cole, K. E. Sparks, K. Fraser, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 5902-5910.
- [55] J. Renes, E. G. E. de Vries, P. L. M. Jansen, M. Müller, *Drug Resistance Update* **2000**, *3*, 289-302.
- [56] D. W. Loe, R. G. Deeley, S. P. C. Cole, *Eur. J. Cancer* **1996**, *32A*, 945-957.
- [57] W. Wang, N. Ballatori, *Pharmacol. Rev.* **1998**, *50*, 335-356.
-

- [58] M. Muller, C. Meijer, G. J. R. Zaman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 13033-13037.
- [59] S. Paul, L. M. Breuninger, K. D. Tew, H. Shen, G. D. Kruh, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 6929-6934.
- [60] G. A. Fisher, B. L. Lum, J. Hausdorff, B. I. Sikic, *Eur. J. Cancer* **1996**, *32A*, 1082-1088.
- [61] S. Gollapudi, F. Thadepalli, C. H. Kim, *Oncology Res.* **1995**, *7*, 231-225.
- [62] C. Avendano, J. C. Menéndez, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 159-193.
- [63] D. S. Alberts, L. Hixson, D. Ahnen, *J. Cell. Biochem.* **1994**, *S22*, 18-23.
- [64] Y. Furuta, N. Hunter, Jr. T. Barkley, E. Hall, L. Milas, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 3008-3013.
- [65] C. P. Duffy, C. J. Elliott, R. A. O'Connor, M. M. Heenan, S. Colye, I. M. Ceary, K. Kavanagh, S. Verhaegen, C. M. O'Loughlin, R. NicAmhlaoibh, M. Clynes, *Eur. J. Cancer* **1998**, *34*, 1250-1259.
- [66] M. P. Draper, R. L. Martell, S. B. Levy, *Br. J. Cancer* **1997**, *75*, 810-815.
- [67] T. I. Tonnessen, A. T. Aas, K. Sandvig, S. Olsnes, *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 3583-3591.
- [68] T. Primiano, R. F. Novak, *Arch. Biochem. Biophys.* **1993**, *301*, 404-410.
- [69] S. Touhey, R. O'Connor, S. Plunkett, A. Maguire, M. Clynes, *Eur. J. Cancer* **2002**, *38*, 1661-1670.
- [70] A. Roller, O. R. Bähr, J. Streffer, S. Winter, M. Heneka, M. Deininger, R. Meyermann, U. Naumann, E. Gulbins, M. Weller, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *259*, 600-605.
- [71] S.-H. Lee, B. Clapham, G. Koch, J. Zimmermann, K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 188-196.
- [72] R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.
- [73] H.-C. Zhang, H. Ye, K. B. White, B. E. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4751-4754.
- [74] W. Yun, R. Mohan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *40*, 7189-7192.
- [75] K. Yamazaki, Y. Kondo, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 191-192.
- [76] M. D. Collini, J. W. Ellingboe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7963-7966.
- [77] L. C. Cooper, G. G. Chicchi, K. Dinnell, J. M. Elliott, G. J. Hollingworth, M. M. Kurtz, K. L. Locker, D. Morrison, D. E. Shaw, K.-L. Tsao, A. P. Watt, A. R. Williams, C. J. Swain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1233-1236.

- 
- [78] L. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6981-6984.
- [79] J. Tois, R. Franzèn, O. Aitio, K. Huikko, J. Taskinen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2443-2446.
- [80] S. M. Hutchins, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4869-4872.
- [81] D. A. Wacker, P. Kasireddy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5189-5191.
- [82] D. M. Ketcha, L. J. Wilson, D. E. Portlock, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6253-6257.
- [83] I. Hughes, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7595-7599.
- [84] K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, R. Hughes, R. van Summeren, J. A. Pfefferkorn, N. Winssinger, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 465-476.
- [85] H. B. Milne, J. E. Halver, D. S. Ho, M. S. Mason, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 637-639.
- [86] H. B. Milne, C.-H. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 645-648.
- [87] R. B. Kelly, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 453-456.
- [88] A. N. Semenov, I. V. Lomonosova, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1994**, *43*, 113-117.
- [89] H. B. Milne, W. Kildal, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 64-66.
- [90] H. B. Milne, J.C.F. Most, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 169-175.
- [91] T. Wieland, J. Lewalter, C. Birr, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *740*, 31-47.
- [92] A. N. Semenov, K. Y. Gordeev, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1995**, *45*, 303-304.
- [93] C. R. Millington, R. Quarrell, G. Lowe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7201-7204.
- [94] F. Stieber, U. Grether, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1142-1145; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1073-1077.
- [95] F. Stieber, U. Grether, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, in press
- [96] J. N. Lambert, J. P. Mitchell, K. D. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **2001**, *5*, 471-484.
- [97] Y. Nishizuka, *Science* **1992**, *258*, 607-614.
- [98] B. Meseguer, D. Alonso-Diaz, N. Griebenow, T. Herget, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3943-3957.
- [99] W. Harris, S. E. Wilkinson, J. S. Nixon, *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **1997**, *7*, 63-68.
- [100] I. Irie, T. Isaka, Y. Iwata, Y. Yanai, Y. Nakamura, F. Koizumi, H. Ohigashi, P. A. Wender, Y. Satomi, A. Nishino, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10733-10743.
-

- [101] Y. Endo, K. Shudo, A. Itai, M. Hasegawa, S. Sakai, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5905-5924.
- [102] M. Iwao, *Heterocycles* **1993**, *36*, 29-32.
- [103] K. Nishiyama, N. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1322-1323.
- [104] M. Nettekoven, M. Psiorz, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1425-1428.
- [105] B. Das, B. Venkataiah, P. Madhusudhan, *Synlett* **2000**, *1*, 59-60.
- [106] G. W. Breton, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952-8954.
- [107] Y. Endo, Y. Sato, K. Shudo, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2241-2247.
- [108] F. Persico, B. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1993**, *53*, 95-99.
- [109] R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1440-1454; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1375-1389.
- [110] B. Kutscher, M. Bernd, T. Beckers, E. E. Polymeropoulos, J. Engel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2240-2253; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2149-2162.
- [111] G. T. Bourne, W. D. F. Meutermans, P. F. Alewood, R. P. McGeary, M. Scanlon, A. A. Watson, M. L. Smythe, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3095-3101.
- [112] H. Mihara, S. Yamabe, T. Nildome, H. Aoyagi, H. Kumagai, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4837-4840.
- [113] L. S. Richter, J. Y. K. Tom, J. P. Brunier, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5547-5550.
- [114] L. Yang, G. Moriello, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8197-8200.
- [115] Y. Wolman, P. M. Gallop, A. Pathornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1263-1264.
- [116] U. Schmidt, J. Langner, *J. Peptide Res.* **1997**, *49*, 67-73.
- [117] W. D. F. Meutermans, S. W. Golding, G. T. Bourne, L. P. Miranda, M. J. Dooley, P. F. Alewood, M. L. Smythe, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9790-9796.
- [118] G. R. Pettit, J. K. Srirangem, D. L. Herald, K. L. Erickson, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, L. P. Tackett, G. L. Bakus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7217-7217.
- [119] K. Akaji, N. Kuriyama, Y. Kiso, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3350-3357.
- [120] L. A. Carpino, A. El-Faham, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401-5402.
- [121] M. F. Gordeev, G. W. Luehr, H. C. Hui, E. M. Gordon, D. V. Patel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15879-15890.

- 
- [122] J. A. P. Houben, T. Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart, 1974.
- [123] J. R. Carson, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 839-843.
- [124] M. J. Shapiro, J. S. Gounarides, *Biotechnology and Bioengineering (Combinatorial Chemistry)* **2001**, *71*, 130-148.
- [125] E. M. Dobrusin, D. M. Fry, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1992**, *27*, 169-178.
- [126] C. Heldin, L. Rönstrand, in *Oncogenes and Tumor Suppressors* (Ed. Peters, G., Vousden, K.), Oxford University Press, Oxford (**1997**), S. 62.
- [127] M. J. Ellis, S. Jenkins, J. Hanfelt, M. E. Redington, M. Taylor, R. Leek, K. Siddle, A. Harris, *Breast Cancer Res. Treat.* **1998**, *52*, 175-184.
- [128] A. Grothey, W. Voigt, C. Schober, T. Muller, W. Dempke, H. J. Schmoll, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1999**, *122*, 166-173.
- [129] T. Browder, C. E. Butterfield, B. M. Kraling, B. Shi, B. Marshall, M. S. O'Reilly, J. Folkman, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 1878-1886.
- [130] T. Mosman, *J. Immunol. Meth.* **1983**, *65*, 5563-5568.
- [131] D. D. Perrin, W. L. F. Armstrong, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford **1988**.
- [132] W. Kutscher, O. Klammerth, *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 352-361.
- [133] R. W. Feenstra, E. H. M. Stokkingreef, R. J. F. Nivard, H. C. J. Ottenheijm, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5583-5595.