

**Synthese von Tetrahydrochromeno[4,3-*b*]indol-
Derivaten aus *Robinia pseudoacacia***

und

**Synthese von Aurachin D und Derivaten aus
*Stigmatella aurantiaca***

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III
Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften
der Universität des Saarlandes

von

Diplom-Chemikerin

Lisa Dejon

Saarbrücken

2013

Tag des Kolloquiums:	12. Dezember 2013
Dekan:	Prof. Dr. Volkhard Helms
Berichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Speicher
	Prof. Dr. Johann Jauch
Vorsitz:	Prof. Dr. Claus Jacob
Akad. Mitarbeiter:	Dr. Bernd Morgenstern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2011 bis Juli 2013 am Institut der Organischen Chemie an der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher angefertigt.

„...bunt ist das Dasein und granatenstark!“

Bill und Ted

Zusammenfassung

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Synthese von stickstoffhaltigen heterocyclischen Naturstoffen.

Der erste Teil handelt von einem Naturstoff aus der Robinienart *Robinia pseudoacacia*, der 2009 von der Arbeitsgruppe JACOB isoliert und untersucht wurde. Die neue Verbindung besitzt eine viergliedrige heterocyclische Grundstruktur und lässt sich der Klasse der Chromenoindole zuordnen. Ausgehend von Dihydroxyacetophenon wurden neben der Synthese des Naturstoffes weitere Derivate hergestellt, die zusätzlich im AK JACOB auf ihre Bioaktivität getestet wurden.

Der zweite Teil gewährt mit den aus dem Myxobakterium *Stigmatella aurantiaca* isolierten Aurachinen einen Einblick in die Stoffklasse der 2,3-disubstituierten 4-Chinolone. Dabei handelt es sich um sechsgliedrige Heterocyclen, die sich formal vom Chinolin ableiten lassen. Aurachin D und zwei seiner Derivate wurden hergestellt und in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe MÜLLER auf ihre pharmakologische Aktivität getestet. Des Weiteren wurden erste Versuche zur Synthese einer postulierten Biosynthese-Zwischenstufe durchgeführt.

Summary

This PhD thesis deals with the syntheses of nitrogen containing heterocyclic natural products.

The first part is concerned with a substance from a tree of the Black Locust family, namely *Robinia pseudoacacia*, which was first isolated and studied in 2009 by the JACOB research group. As basic structure, this compound consists of a highly condensed four-membered heterocycle belonging to the class of chromenoindoles. Starting from dihydroxyacetophenone the natural product and further derivatives were synthesized and tested on their bioactivity in the JACOB group.

The second part is about aurachins which are compounds of the class of 2,3-disubstituted 4-quinolones. These alkaloids from *Stigmatella aurantiaca* are 6-membered, N-containing heterocycles, formally derived from quinoline. Aurachin D and two of its derivatives were synthesized and tested on their pharmacological activities in collaboration with the research group MÜLLER. Furthermore, a first experimental investigation on a postulated important intermediate of the aurachin biosynthesis was performed.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG.....	I
INHALTSVERZEICHNIS.....	III
ERLÄUTERUNGEN UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 CHROMENOINDOLE	3
1.2 AURACHINE.....	6
2 SYNTHESEPLANUNG UND KENNTNISSTAND	8
2.1 CHROMENOINDOLE	8
2.1.1 Strukturelle Grundlagen und Vorarbeiten	8
2.1.2 Weitere Synthesemöglichkeiten	13
2.1.3 Kreuzkupplungen	20
2.1.4 Die Konfiguration von Pterocarpanen und Derivaten	25
2.1.5 Reduktion und (enantioselektive) Hydrierung von Indolen	27
2.2 AURACHINE.....	31
2.2.1 Strukturelle Grundlagen und Biosynthese	31
2.2.2 Synthese von Aurachin D und Derivaten	37
2.2.3 Synthese von Aurachin C und Derivaten.....	43
2.2.4 Epoxidierungs-Reaktionen.....	43
3 ERGEBNISSE.....	47
3.1 CHROMENOINDOL.....	47
3.1.1 Synthese der heterocyclischen Grundstruktur über eine Heterobiaryl-Zwischenstufe.....	47
3.1.2 Synthese via α -(Nitrophenyl)chromenon.....	53
3.1.3 Biologische Aktivität	61
3.1.4 Darstellung von Derivaten.....	63
3.1.5 HPLC: Trennungsversuche der Enantiomere.....	67
3.2 AURACHINE.....	69
3.2.1 Synthese von Aurachin D und Derivaten	69
3.2.2 Biologische Evaluierung von Aurachin D und Derivaten.....	76
3.2.3 Synthese(-versuche) von Aurachin C und Derivaten.....	78
3.2.4 Epoxidierungsreaktionen von Chinolonen – Allgemeine Studien	81

4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	85
4.1	CHROMENOINDOL.....	85
4.2	AURACHINE.....	89
1	ALLGEMEINE ANGABEN.....	97
2	KORRELATIONSLISTE BEZÜGLICH VERSUCHS- UND VERBINDUNGSNUMMERN	99
3	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN (AAV)	101
4	BESCHREIBUNG DER VERSUCHE.....	107
	PUBLIKATIONSLISTE	149
	ANHANG.....	151
	DANKSAGUNG.....	153
	LITERATURVERZEICHNIS	155

Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

Erläuterungen

Fettgedruckte Zahlen charakterisieren die im theoretischen und experimentellen Teil erwähnten Verbindungen und Strukturformeln.

Hochgestellte Zahlen verweisen auf die zitierten Literaturstellen und sind im Literaturverzeichnis aufgeführt.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl-Rest
aq	aquatisiert (wässrig)
Äq	Äquivalente
Ar	Aryl
ax	axial
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
B(OMe) ₃	Trimethylborat
Bpin	Pinakolboronsäureester
B ₂ pin ₂	Bis(pinacolato)diboron
br s	breites Singulett (Spektrenzuordnung)
Bu	Butyl
BuOH	Butanol
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
CTH	<i>Catalytical Transfer Hydrogenation</i>
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
δ	chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)
DC	Dünnschichtchromatographie

dd	Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
ddd	Dublett von Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamid-dimethylacetal
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-d ₆	Hexadeuteromethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
DPPH	Di(phenyl)-(2,4,6-trinitrophenyl)iminoazanium
dt	Dublett von Triplett (Spektrenzuordnung)
d. Th.	der Theorie
ee	Enantiomeren-Überschuss (enantiomeric excess)
EOM	Ethoxymethyl
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
eq	äquatorial
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HOAc	Essigsäure
HR-MS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hz	Hertz

IPA	Isopropanol
<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>i</i> PrOBpin	2-Isopropyl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan
<i>J</i>	Kopplungskonstante (Spektrenzuordnung)
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumbis(trimethylsilyl)amide
LiTMP	Lithiumtetramethylpiperidid
LS	Lewis-Säure
M	molar, Molarität
m	Multipllett (Spektrenzuordnung)
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MeOBpin	2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan
MeSO ₂ Cl	Methansulfonylchlorid
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
N	normal, Normalität
NAD(H)	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NaH	Natriumhydrid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NH ₄ OAc	Ammoniumacetat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0)
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)acetat
PG	Schutzgruppe (<i>Protecting Group</i>)
Ph	Phenyl

Ph ₂ O	Diphenylether
Piv	Pivaloyl
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
Pr	Propyl
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quadruplett (Spektrenzuordnung)
rac	racemisch
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (Spektrenzuordnung)
Schmp.	Schmelzpunkt
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
Tab.	Tabelle
<i>t</i> -BuOK	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
TEA	Triethylamin
<i>tert</i>	tertiär
TES	Triethylsilan
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TFE	2,2,2-Trifluoroethanol
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Tetramethylsilan
UHP	Harnstoff-Wasserstoffperoxid (<i>Urea Hydrogen Peroxide</i>)
wfr	wasserfrei

Theoretischer Teil

1 Einleitung

Im September 2009 wurde mit dem Thiazolon-Derivat **1** (Abbildung 1) die 50 Millionste Substanz im *Chemical Abstracts* registriert. Dabei handelte es sich um einen Vertreter der Heterocyclen, die mit einem Anteil von ca. 55% die größte und eine der wichtigsten Stoffklassen aller organischer Verbindungen bilden.¹ Im Allgemeinen sind die Vertreter dieser Klasse ringförmige Verbindungen mit mindestens einem Heteroatom, wie z.B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff. Es sind jedoch auch Heterocyclen mit Übergangsmetallen, beispielsweise Hg, bekannt.²

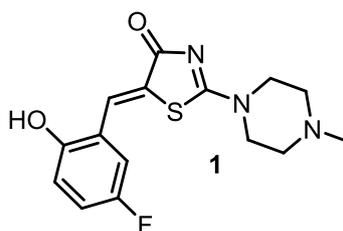


Abbildung 1: Thiazolon-Derivat **1**

Heterocyclische Substanzen sind in der Natur weit verbreitet und besitzen eine Schlüsselrolle im Ablauf von lebenswichtigen Prozessen, wie z.B. bei der Übertragung der Erbinformation oder bei der Funktion von Enzymen. Sie bilden zum Teil eigene Naturstoffklassen, wie die der Kohlenhydrate, Nucleinbasen oder Alkaloide. Heterocyclen sind essentiell für die Energiespeicherung oder die Photosynthese und in der Medizin von großem Nutzen als Arznei- und Wirkstoffe. Des Weiteren sind sie als wichtige Hilfsmittel und Ausgangsstoffe aus der heutigen Landwirtschaft und Industrie nicht mehr wegzudenken.¹

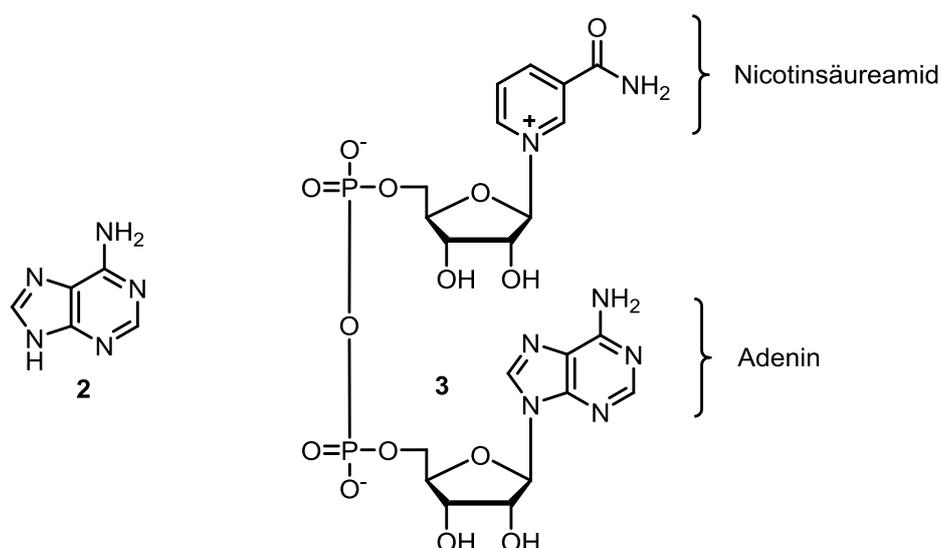


Abbildung 2: Adenin (**2**) und NAD⁺ (**3**) als Beispiele für heterocyclische Bausteine

In Abbildung 2 sind zwei wichtige Beispiele heterocyclischer Substanzen gezeigt, ohne die grundlegende und lebenswichtige Prozesse in der Natur nicht ablaufen. Die Nucleinbase Adenin (**2**) ist zusammen mit anderen Purin- und Pyrimidinbasen ein wichtiger Bestandteil der DNA oder RNA.³ Das Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid NAD⁺ (**3**) ist ein wichtiges Coenzym und zusammen mit seiner reduzierten Form NADH als Hydridakzeptor bzw. -überträger bei vielen Redox-Prozessen im Stoffwechsel beteiligt. Seine Struktur wird neben Adenin (**2**) durch Nicotinsäureamid als weitere heterocyclische Untereinheit geprägt.^{4,5}

Die Präsenz und Vielfältigkeit der Heterocyclen ist einzigartig und lässt sich mit keiner anderen Klasse organischer Verbindungen vergleichen.¹ Viele Vertreter sind von Natur aus pharmakologisch aktiv und finden daher seit langer Zeit Anwendung als wichtige Arznei- oder Wirkstoffe.

Ein prominentes Beispiel für die Relevanz heterocyclischer Verbindungen im medizinischen Bereich findet man unter anderem in der wichtigen Wirkstoffklasse der Antibiotika, bei denen es sich um sowohl natürliche, als auch um (halb-)synthetische Verbindungen handeln kann. Hier sind zum einen die β -Lactamantibiotika mit dem N-haltigen Lactamring als strukturgebender Einheit zu erwähnen. Zwei der Vertreter sind z.B. die Breitbandantibiotika Amoxicillin (**4**) als Vertreter der Penicilline oder Cefetoxazim (**5**) aus der Klasse der Cephalosporine, die gegen grampositive sowie gramnegative Erreger eingesetzt werden.⁶ Weiter sind in diesem Zusammenhang die Chinolon-Antibiotika zu nennen. Ein wichtiges Beispiel dazu ist Ciprofloxazin (**6**),⁷ ein synthetisches Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone. Es eignet sich besonders gut zum Einsatz gegen alle Erreger bei infektiösen Darmkrankheiten und wirkt als Gyrase-Hemmer vor allem gegen gramnegative Bakterien bakterizid (Abbildung 3).

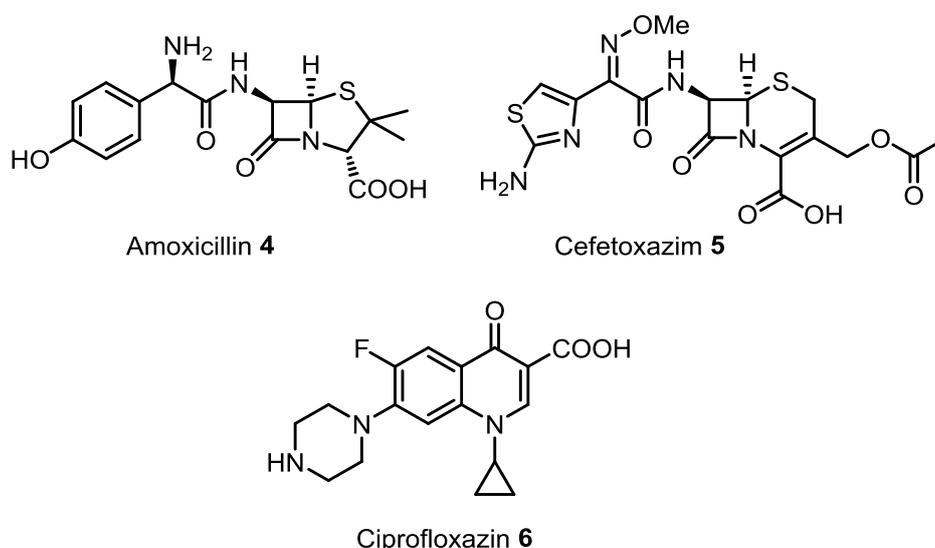


Abbildung 3: Einige wichtige Vertreter der Antibiotika

Das in Abbildung 4 gezeigte Indol-Alkaloid Ajmalin (**7**), welches aus den Wurzeln der indischen Schlangenzunge *Rauwolfia serpentina* gewonnen wird,⁸ ist ein wichtiger Wirkstoff gegen Herzrhythmusstörungen und damit ein weiteres Beispiel für die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten heterocyclischer Naturstoffe.⁹

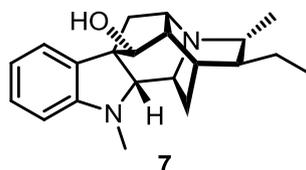


Abbildung 4: Ajmalin (**7**)

Die Isolierung neuer heterocyclischer Naturstoffe und die Optimierung bereits bekannter Wirkstoffe, z.B. durch Derivatisierung, ist ein bedeutender Aspekt der heutigen Forschung. So beschäftigt sich die vorliegende Dissertation mit der Synthese verschiedener stickstoffhaltiger Naturstoffe, die sich bezüglich ihres heterocyclischen Grundsystems grob in zwei Gruppen gliedern lassen. Ein Teil dieser Arbeit beschreibt die Synthese eines Naturstoffes vom Typ der Chromenoindole, welcher aus Wurzeln einer Robinienart erstmals isoliert und auf seine Bioaktivität getestet wurde. Da die Ergebnisse vielversprechend waren, sollte eine Synthese dieser neuen Verbindung erfolgen. Ein weiterer Teil widmet sich der Synthese von besonderen Chinolin-Alkaloiden aus Myxobakterien, den Aurachinen. Im Rahmen von Biosynthesestudien sollten einige Vertreter sowie reaktive Intermediate zum ersten Mal synthetisiert werden, um die Eigenschaften und biologischen Aktivitäten dieser Verbindungen tiefergehend untersuchen und verstehen zu können.

1.1 Chromenoindole

Im Rahmen der Dissertation von M. HAMDOON wurde 2009 im AK JACOB (Universität des Saarlandes) aus den Wurzeln einer Robinienart (*Robinia pseudoacacia*) neben zahlreichen Verbindungen des Flavanon (**10**)- bzw. Chalkon (**11**)-Typs ein bis dahin unbekannter Naturstoff **8** vom Typ eines „Tetrahydrochromenoindols“ isoliert.¹⁰ Bei dieser Verbindung handelte es sich um das Stickstoff-Analogon des bereits bekannten Medicarpins (**9**) (Abbildung 5). Pharmakologische Studien zeigten eine gute Aktivität gegen Krebszellen der Linie HL-60 (Humane promyelozytische Leukämie),¹⁰ was die neu gefundene Substanz im Hinblick auf ihre pharmakologische Anwendung interessant machte.

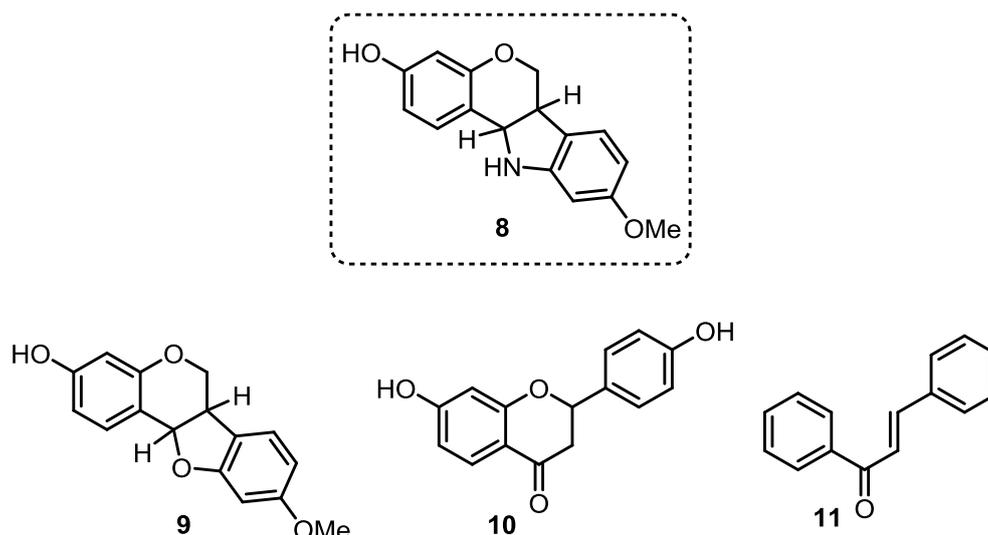
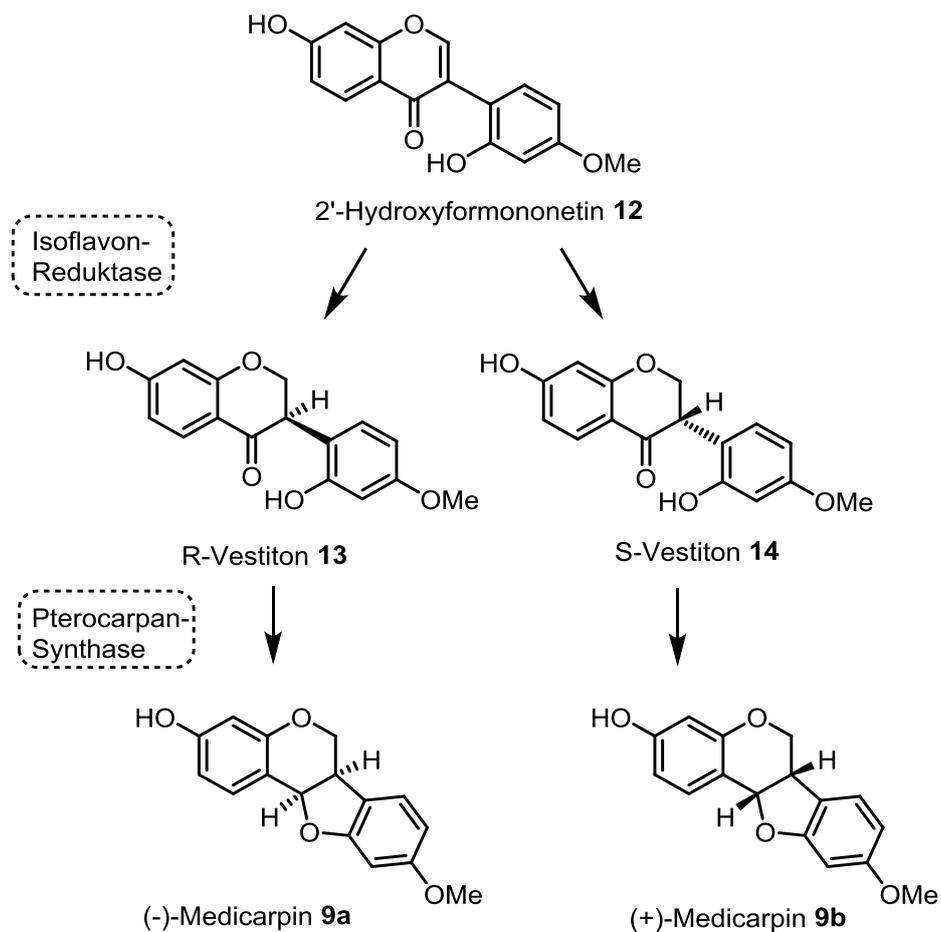


Abbildung 5: Die Strukturen des neu gefundenen Naturstoffs **8**, Medicarpin (**9**) sowie der Vertreter des Flavonon (**10**)- bzw. Chalkontyps (**11**)

Wie bei dem strukturanalogen Medicarpin (**9**), einem Vertreter der Pterocarpane (Derivate der Isoflavonoide)¹¹ handelt es sich bei Naturstoff **8** um eine chirale Verbindung. Bei der Isolierung und den Vorversuchen zur Bioaktivität von **8** wurde versäumt, die Stereochemie bzw. die Enantiomerenzusammensetzung des Naturstoffes zu bestimmen, weshalb bis zum jetzigen Zeitpunkt unbekannt ist, welche Konfiguration bei der isolierten Verbindung vorlag. In Kap. 2.1.4 soll näher auf die Stereochemie der verwandten Pterocarpane und die des Naturstoffes **8** eingegangen werden.

Das analoge Medicarpin (**9**) wird vor allem von Hülsenfrüchten, wie z.B. Alfalfa oder Erdnüssen, produziert und dient neben einer Vielzahl weiterer Flavonoide zur Abwehr von Krankheitserregern.¹¹ Medicarpin kommt in der Natur ausschließlich in *cis*-Konfiguration vor, wobei es sich um die thermodynamisch stabilere Variante handelt.^{12,13} Die Synthese von *trans*-verknüpften Pterocarpanen wurde 2001 erstmals von VAN AARDT *et al.* publiziert.¹³ Bei der natürlich vorkommenden *cis*-verknüpften Form von Medicarpin (**9**) wird je nach Pflanze das Racemat¹⁴ oder eines der zwei möglichen Enantiomere bevorzugt produziert.^{15,16} Alfalfa z.B. akkumuliert normalerweise das (–)-Medicarpin (**9a**), wohingegen in Erdnüssen eher das (+)-Enantiomer **9b** synthetisiert wird.¹¹ Die Strukturen sowie zwei wichtige Vorstufen der Biosynthese sind in Schema 1 gezeigt.

Die Chiralität wird bereits bei der enzymatischen Reduktion von 2'-Hydroxyformononetin (**12**) zu den entsprechenden Vestitonen **13** bzw. **14** induziert, welche in einer anschließenden Cyclisierung zu den entsprechenden Medicarpinen (–)-**9a** und (+)-**9b** umgewandelt werden.¹¹



Schema 1: Biosynthese von (-)- bzw. (+)- Medicarpin **9a** bzw. **9b**

Im Falle des neu gefundenen Naturstoffes **8** ergibt sich prinzipiell die Frage, ob wie bei **9** nur die in der Natur vorkommende *cis*-Konfiguration gebildet wird oder ob auch eine *trans*-verknüpfte Form und somit Diastereomere existieren. Zudem ist es interessant, ob die entsprechenden Enantiomere bzw. Diastereomere gleiche biologische Aktivität aufweisen. Die Synthese der Verbindung, anschließende Untersuchung der Konfiguration und deren Einfluss auf die Bioaktivität sind daher ein zentraler Punkt dieser Arbeit.

1.2 Aurachine

Bei den Aurachinen handelt es sich um ungewöhnliche Chinolin-Alkaloide aus dem Myxobakterium *Stigmatella aurantiaca* Sga15, mit den Aurachinen A (**18**), B (**16**), C (**17**) und D (**15**) als wichtigste Vertreter (Abbildung 6).¹⁷ Infolge ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Vitamin K hemmen sie die Komplexe I und II sowie den Cytochrom *b*₆ /*f*-Komplex und damit den Elektronentransport in der Atmungskette.¹⁸ Bekannt ist – neben ihrer antibakteriellen und antimykotischen Wirkung – außerdem ihre Fähigkeit das Wachstum von Plasmodien, den Krankheitserregern der Malaria, zu hemmen.^{19,20,21,22}

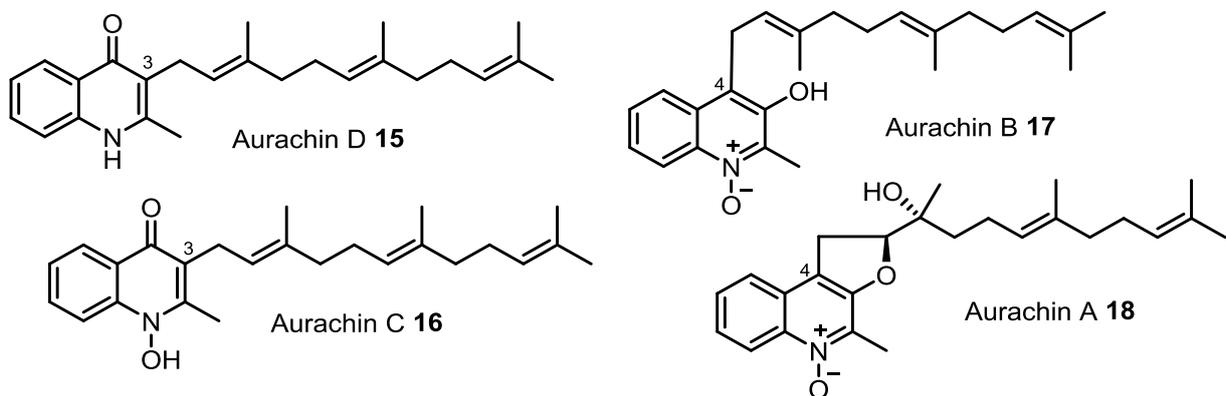
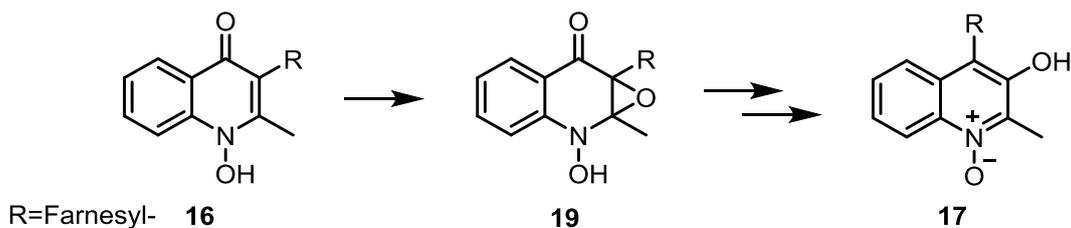


Abbildung 6: Die wichtigsten Aurachine A (**18**), B (**17**), C (**16**) und D (**15**)

Nicht nur aufgrund ihrer ungewöhnlichen Struktur und vielversprechenden biologischen Aktivitäten sind die Aurachine interessant, auch die Aufklärung ihrer Biosynthese steht im Fokus intensiver Studien der Arbeitsgruppe MÜLLER (Helmholz-Zentrum für Infektionsforschung, HIPS, Saarbrücken).¹⁹⁻²² Für keines der Aurachine ist eine chemische Totalsynthese beschrieben²³ und die Gewinnung dieser Alkaloide erfolgte ausschließlich durch Kultivierung und Isolierung aus den Bakterien sowie einzelner Partialsynthesen. Um weitere Forschungsarbeit zu der Biosynthese der Aurachine zu ermöglichen sowie ein vollständiges Bioprofil der einzelnen Verbindungen zu erstellen, sollten einige ihrer Vertreter und wichtige Intermediate der Biosynthese erstmals synthetisch hergestellt werden.



Schema 2: Umlagerung über eine postulierte Epoxidzwischenstufe **19**

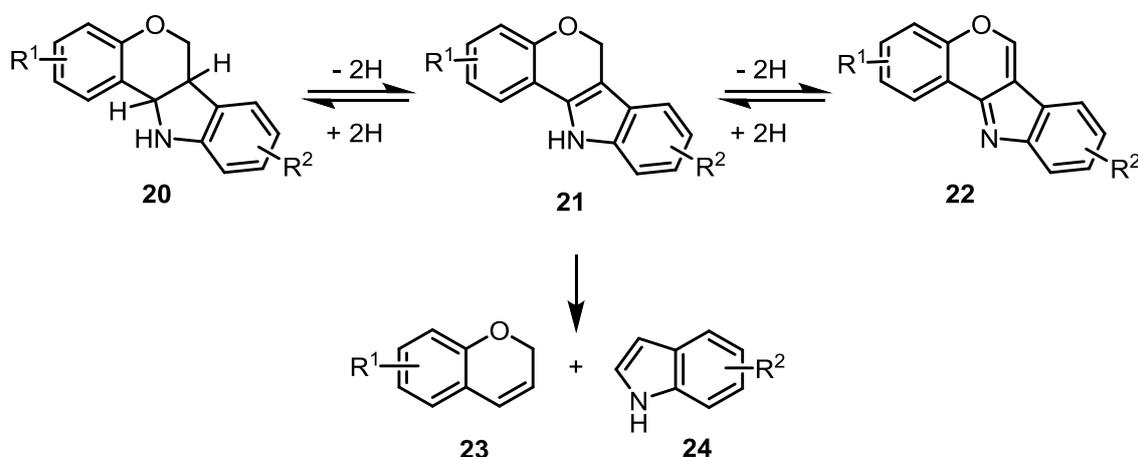
So sollte beispielsweise anhand der Synthese intermediärer Epoxide **19** die bisher noch nicht entschlüsselte Umlagerung von Aurachin C (**16**) zu Aurachin B (**17**)²⁰ tiefergehend untersucht werden (Schema 2). Weiterhin war es von großem Interesse, den Einfluss der ungesättigten Seitenkette in Abhängigkeit der Kettenlänge auf die biologische Aktivität der Aurachine zu untersuchen, weshalb die Synthese kürzerkettiger Derivate ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit darstellt.

2 Syntheseplanung und Kenntnisstand

2.1 Chromenoindole

2.1.1 Strukturelle Grundlagen und Vorarbeiten

Betrachtet man das Tetrahydrochromenoindol **20** als die grundlegende Struktur des Naturstoffes **8**, so lässt sich erkennen, dass durch formale Subtraktion von 2 H-Atomen eine aromatische Indolstruktur **21** gebildet wird (Schema 3). Diese soll im Folgenden als Zielstruktur betrachtet werden.

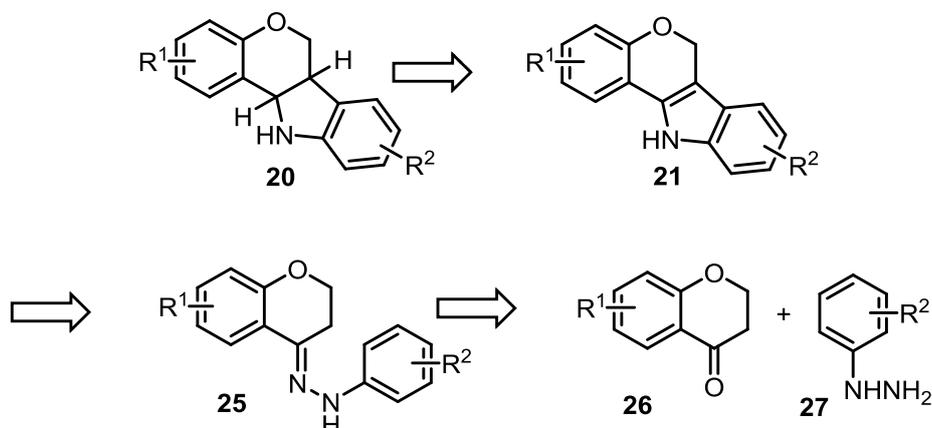


Schema 3: Die Zielstruktur **21** (Dihydrochromenoindol) und sich daraus ergebenden weiteren Chromenoindole **20** und **22**

Neben der Zielstruktur **21** und der hydrierten Struktur **20** des Naturstoffes stellt das Chromenoindol **22**, das aus **21** durch Oxidation zugänglich ist, die maximal ungesättigte Struktur des heterocyclischen Grundsystems dar. Anhand von Schema 3 wird deutlich, dass der gewünschte Naturstoff **8** nach Synthese der übergeordneten Zielstruktur **21** und anschließende (enantioselektive) Hydrierung dargestellt werden kann. Dem Schema ist außerdem zu entnehmen, dass sich **21** formal in weitere Bausteine, 2H-Chromen (**23**) und Indol (**24**), zerlegen lässt.² Da Indol eine wichtige und weitverbreitete strukturgebende Einheit für Naturstoffe ist, steht der Aufbau des Indolgerüsts seit langem im Mittelpunkt intensiver Studien.^{24,25,26} Aufgrund der vielfältigen Synthesemöglichkeiten wurde die Darstellung der Indolstruktur als wesentliche Aufgabe während der Vorarbeiten zu der Synthese von **21** gewählt.

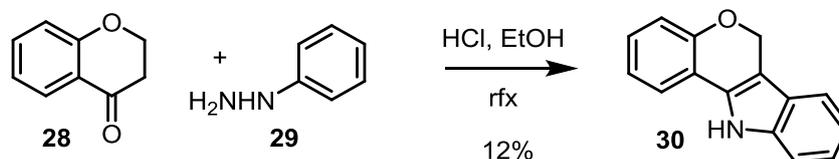
Die klassische FISCHER-Indol-Synthese ist eine der bekanntesten und am besten untersuchten Methoden, Indole aufzubauen²⁴⁻²⁶ und stand bereits in den Vorarbeiten zu dieser Arbeit im Mittelpunkt der Syntheseüberlegungen für **21**.²⁷ Anhand der Retrosynthese ist zu erkennen, dass die Zielstruktur **20** in diesem Fall durch FISCHER-Indol-Synthese ausgehend von

entsprechenden 4-Chromanonen (**26**) und Phenylhydrazinen (**27**) aufgebaut werden kann²⁷ (Schema 4).



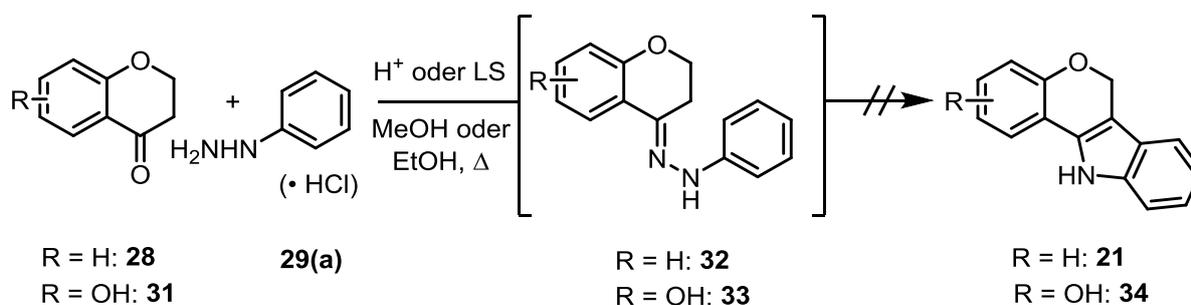
Schema 4: Die Retrosynthese von **20** über FISCHER-Indol-Synthese

Die Synthese des unsubstituierten Grundgerüsts **30** in einer FISCHER-Indol-Synthese ausgehend von 4-Chromanon (**28**) und Phenylhydrazin (**29**) wurde 1966 von BUU-HÖI publiziert.²⁸ Neben der für diese Arbeit interessanten Grundstruktur **30** wurden weitere unsubstituierte, kondensierte Heterocyclen synthetisiert, jedoch nur in schlechten Ausbeuten und unter relativ drastischen Reaktionsbedingungen (Schema 5).



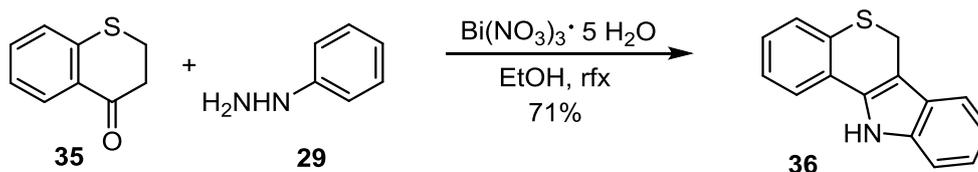
Schema 5: Dihydrochromenoindol-Synthese nach BUU-HÖI

Im Rahmen von Ref. 27 wurden mehrere Versuche unternommen, das Grundsystem **30** ausgehend von **25** und **26** via FISCHER-Indol-Synthese darzustellen, wozu mehrere Säuren und Reaktionsbedingungen getestet wurden (Schema 6).²⁷ Die Synthese blieb jedoch ohne Erfolg und oftmals wurden hochkomplexe Reaktionsgemische erhalten.



Schema 6: Ergebnisse der FISCHER-Indol-Synthese mit 4-Chromanonen **28** und **31**

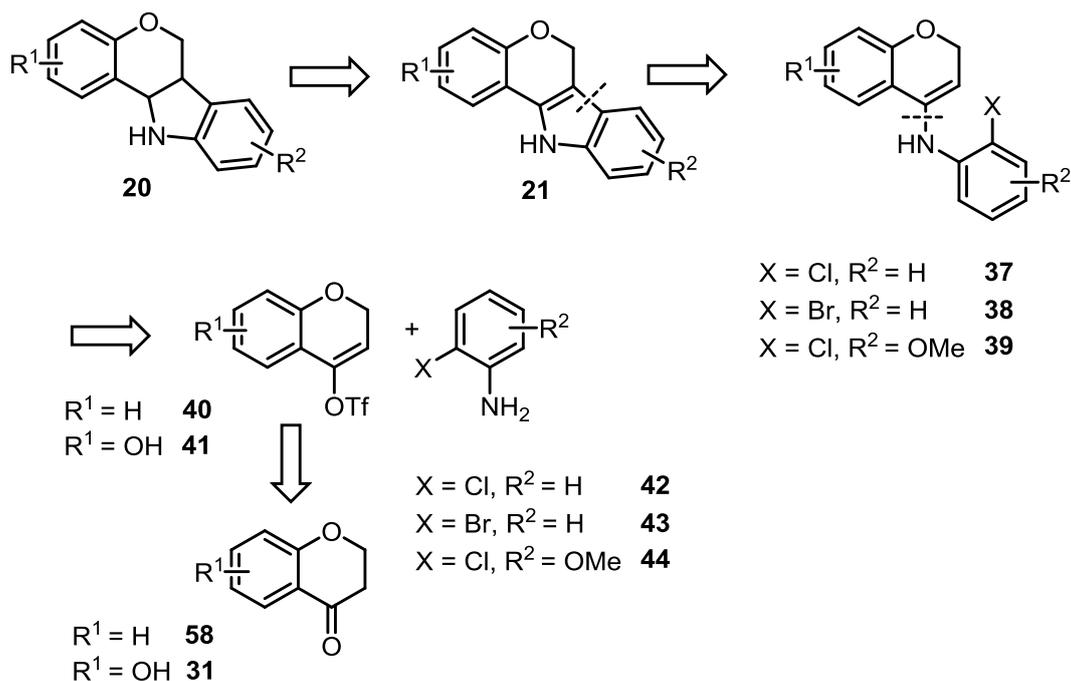
Eine Vergleichsreaktion mit dem Schwefel-Analogon 4-Thiochromanon (**35**) und Bismutnitrat als Lewisäure²⁹ lieferte den gewünschten Heterocyclus **36** in einem Schritt in einer guten Ausbeute von 71%. Die Reaktion mit 4-Chromanon (**28**) blieb unter den identischen Reaktionsbedingungen ohne Erfolg, wobei oftmals nur Zersetzungsprodukte erhalten wurden. Diese Ergebnisse wurden durch die höhere Nucleophilie des Schwefels im Vergleich zu Sauerstoff und der infolge dessen geringeren Tendenz zu Ringöffnungsreaktionen erklärt (Schema 7).³⁰



Schema 7: Referenzreaktion von 4-Thiochromanon (**35**) zum entsprechenden Thiochromenoindol **36**

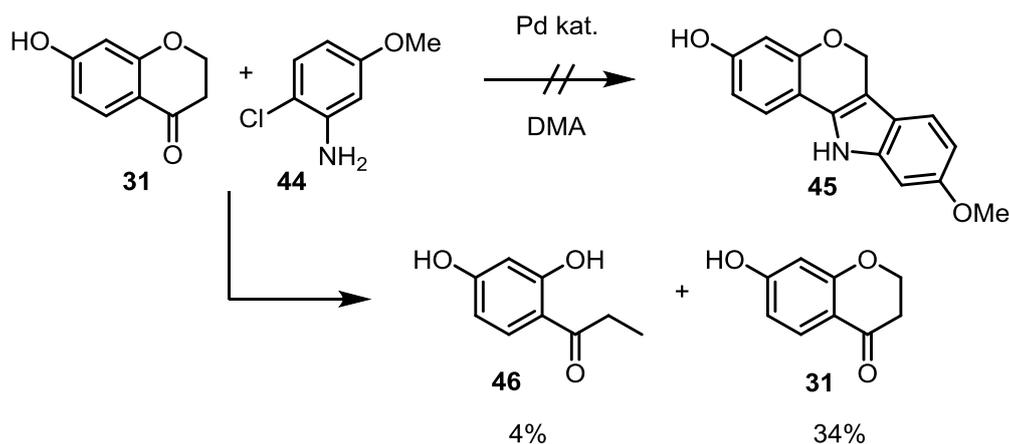
Für den Fall des substituierten Naturstoffs **8** bzw. die Zielstruktur **21** muss jedoch beachtet werden, dass die FISCHER-Indol-Synthese nicht die optimale Synthesestrategie sein kann, da aufgrund der *meta*-Stellung der OMe-Gruppe bezüglich des N-Atoms zwei Regioisomere gebildet werden können.^{24,27} Der klassische Syntheseweg ist demnach lediglich für den Aufbau des unsubstituierten Grundsystems **30** nützlich und spielt bei der Synthese des Naturstoffs nur eine untergeordnete Rolle. Aus diesem Grund wurden im Laufe der Diplomarbeit weitere Synthesemöglichkeiten in Betracht gezogen.²⁷ Der Schwerpunkt lag dabei auf Palladium-katalysierten Reaktionen, wodurch die Bildung von Regioisomeren auszuschließen war.

Anhand der in Schema 8 gezeigten Retrosynthese ist zu erkennen, dass die Grundstruktur **21** auch ausgehend von funktionalisierten Chromanonen (**40** resp. **41**) aufgebaut werden kann. Die nach C-N-Verknüpfung durch BUCHWALD-HARTWIG-Reaktion zugänglichen Enamin-Zwischenstufen (**37–39**)³¹ führen durch C-C-Verknüpfung in Form einer HECK-Reaktion zu der ungesättigten Zielstruktur **21**.³²



Schema 8: Retrosynthese der Grundstruktur **21** über BUCHWALD-HARTWIG/HECK-Reaktion

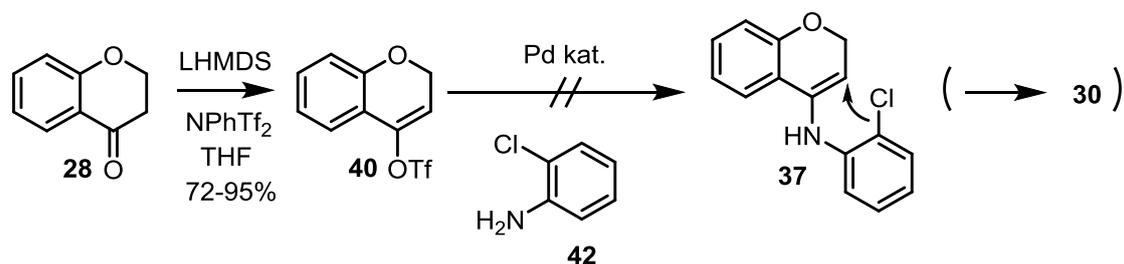
Im Folgenden wurden mehrere Reaktionen basierend auf dieser Idee durchgeführt. Analog der von NAZARÉ *et al.* 2004³² beschriebenen Indol-Synthese wurde versucht, das substituierte Indol **45** in einer Eintopfreaktion darzustellen, indem das *ortho*-Chloranilin **44** direkt mit dem entsprechend substituierten Chromanon **31** umgesetzt wurde (Schema 9). Die Reaktion lieferte jedoch neben unumgesetztem Edukt **31** ein Ringöffnungsprodukt **46** anstelle des gewünschten Indols **45**.



Schema 9: Ergebnisse der Eintopf-Reaktion mit Chromanon **31** und *o*-Chloranilin **44**

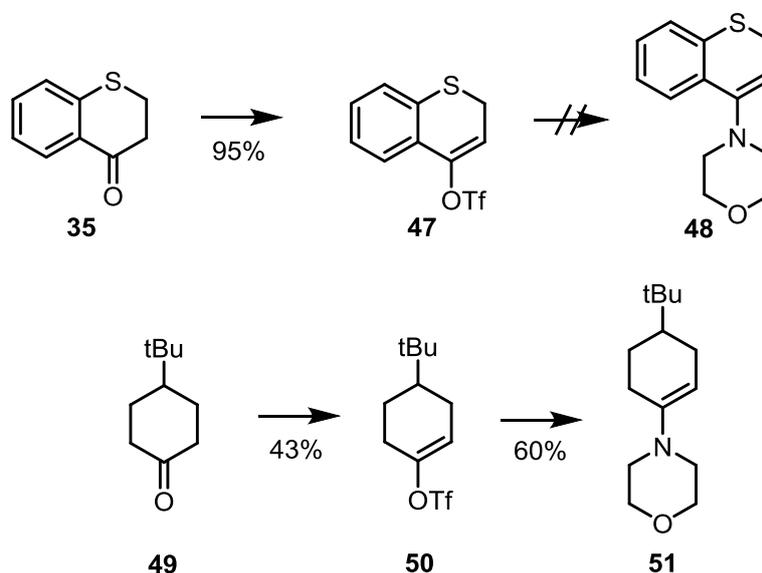
Weiter wurde in Anlehnung an diese ausgearbeitete Strategie auch der Versuch unternommen, die erforderlichen *o*-Haloenammine **37–39** in einer separaten BUCHWALD-HARTWIG-

Reaktion³¹ darzustellen und zu isolieren, um sie in einer anschließenden intramolekularen HECK-Reaktion zum Indol **30** umzusetzen (Schema 10).



Schema 10: Ergebnisse der BUCHWALD-HARTWIG/HECK-Reaktion

Die Reaktionen blieben mit 4-Chromanon (**28**) als Edukt wie zuvor bei der Eintopfreaktion erfolglos. Das Enamin **37** konnte nicht synthetisiert werden und es wurden erneut komplexe Stoffgemische erhalten. Dadurch wurde wiederum die Theorie bestätigt, dass Chromanone aufgrund ihrer hohen Tendenz zu Ringöffnungsreaktionen für diesen Syntheseweg als Ausgangssubstanzen ungeeignet sind.^{27,30} Auch die entsprechenden Vergleichsreaktionen mit Thiochromanon (**35**) bzw. dem entsprechenden Triflat **47** zu Enamin **48** blieben in diesem Fall ohne Erfolg. Die prinzipielle Tauglichkeit der Synthesevorschrift konnte aber mit einer anderen Modellverbindung **49** bzw. dem entsprechenden Triflat **50**^{27,31} bestätigt werden. So wurde das Enamin **51** in 60% Ausbeute erhalten (Schema 11).



Schema 11: Ergebnisse der Vergleichsreaktionen mit Thiochromanon **35** bzw. Keton **49**

Alle bis dahin durchgeführten Versuche, die Zielstruktur **21** bzw. den unsubstituierten Heterocyclus **30** durch Aufbau der Indol-Substruktur darzustellen, blieben ohne Erfolg. Daher wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation nach alternativen Möglichkeiten gesucht, den Heterocyclus zu synthetisieren.

2.1.2 Weitere Synthesemöglichkeiten

2.1.2.1 Synthese über Azacumestane

Synthese via Heterobiaryl-Intermediat

Zunächst war es wichtig, eine generelle Syntheseroute für den kondensierten, einfach ungesättigten Heterocyclus **30** zu finden, die sich auch auf die entsprechend substituierten Bausteine übertragen lässt. Da die Vorarbeiten auf diesem Gebiet zeigten, dass der Aufbau der Indol-Substruktur relativ schwierig durchzuführen war,²⁷ wurde diese nun als feststehende Untereinheit vorgegeben. Die Synthese von **30** sollte nun durch Umsetzung geeigneter Indol-Derivate und anschließender Ethercyclisierung erfolgen.

JAMES *et al.* veröffentlichte 2009 Arbeiten zu der Synthese von (Aza-)Cumestan-Derivaten, wobei es sich im Falle der Azacumestane um stickstoffhaltige Cumestane aus der Klasse der Isoflavonoide handelt.³³ Ihre viergliedrige, heterocyclische Grundstruktur ist fast identisch mit der Struktur des Zielmoleküls **30** (Abbildung 7), was zu der Idee führte, **30** über eine Azacumestan-Vorstufe **52** darzustellen.

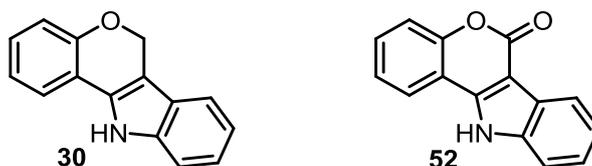
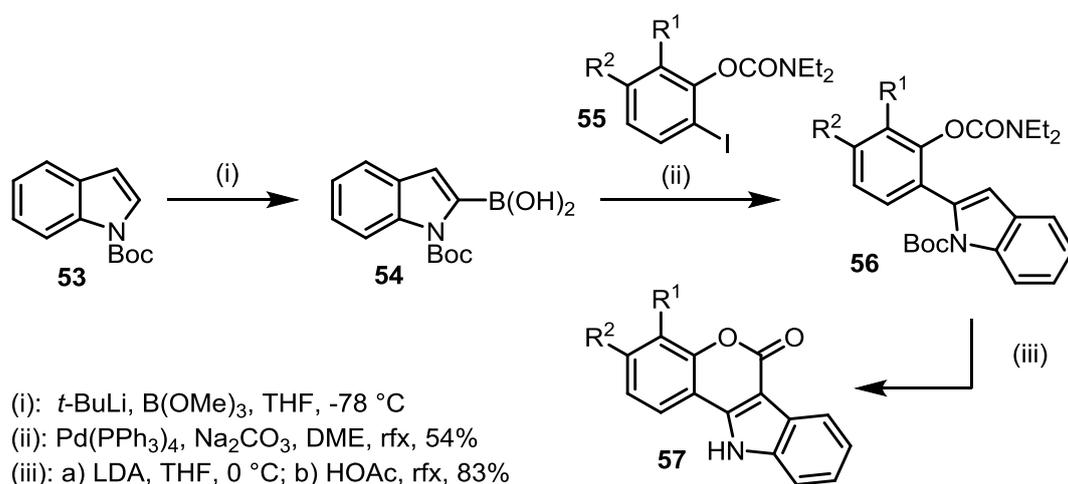
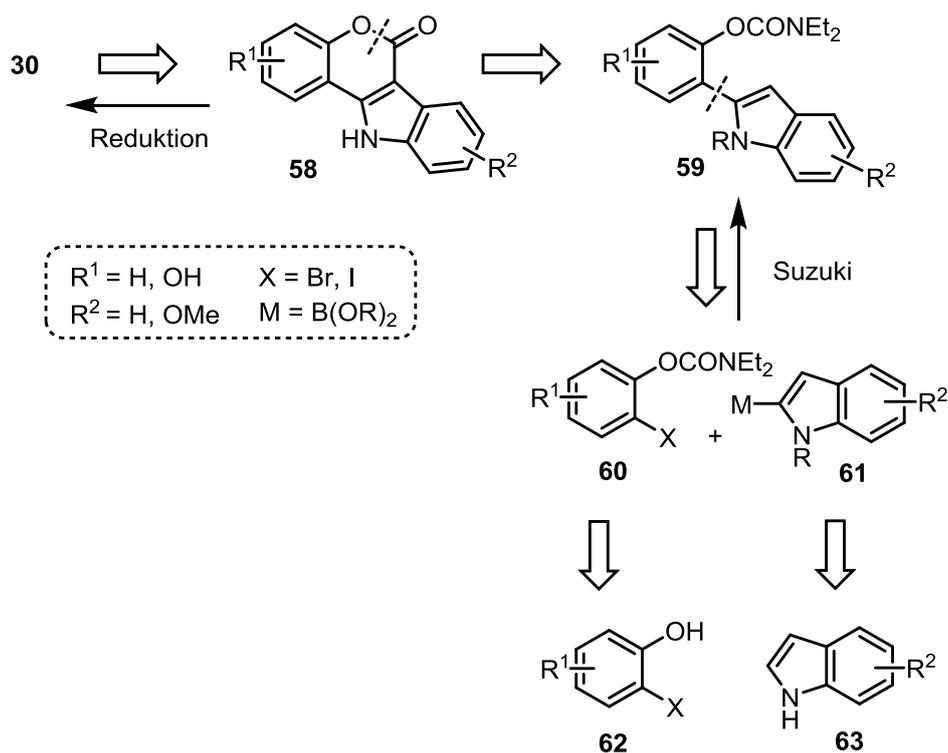


Abbildung 7: Struktureller Vergleich der Leitstruktur **30** und Azacumestan **52**

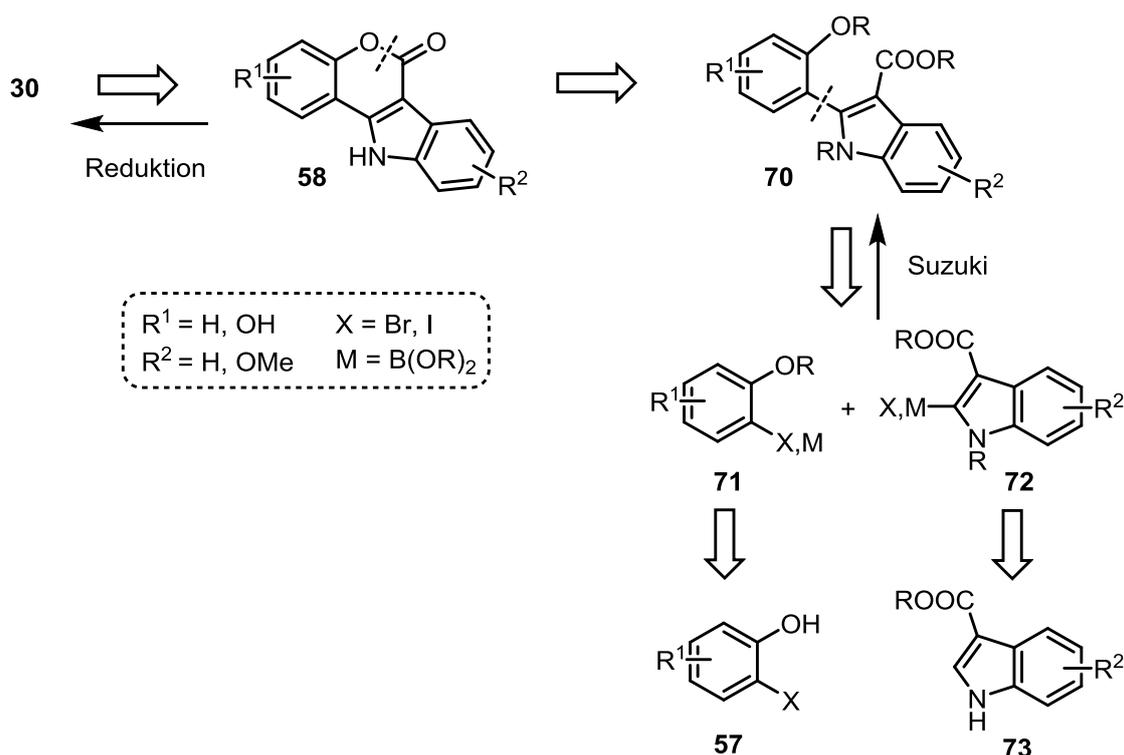
In der Synthese der Azacumestane ist die SUZUKI-Reaktion eines Indol-Bororganyls^{33,34} ein entscheidender Schritt im Aufbau des kondensierten heterocyclischen Grundgerüsts. Ausgehend von einem *o*-Halogencarbamat **55** und der Indolylboronsäure **54** wird ein heterocyclisches Biaryl **56** synthetisiert, welches in einer nachgelagerten, LDA-induzierten Cyclisierung zu Azacumestan **57** umgesetzt wird (Schema 12).


Schema 12: Synthese von Azacumestanen

Im Fall der unsubstituierten Grundstruktur **30** muss das über dieses Syntheseprinzip dargestellte Azacumestan **52** im Anschluss reduziert werden, um **30** zu erhalten (Schema 13).


Schema 13: Retrosynthese von **30** via Azacumestan **52** und Heterobiarylcarbamat **59**

Die Retrosynthese führt zu den kommerziell gut verfügbaren *ortho*-Halogenphenolen **62** bzw. Indolen **63** als Ausgangssubstanzen, die in wenigen Schritten zu den benötigten Vorstufen **60** bzw. **61** für die SUZUKI-Reaktion umgesetzt werden können.³³

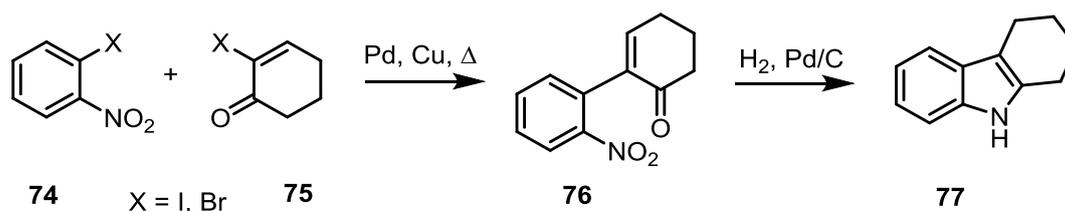


Schema 15: Retrosynthese über Azacumestan **58** und Heterobiarylester **70**

2.1.2.2 α -(Nitrophenyl)chromenone als Intermediate

Eine weitere Möglichkeit, den gewünschten Heterocyclus **21** zu erhalten, führt zu α -(Nitrophenyl)ketonen **76** als Zwischenstufe, welche wichtige Schlüsselverbindungen in der Synthese von Indol-Derivaten darstellen und unter Standard-Hydrierungsbedingungen einfach zu den gewünschten Indolen **77** umgesetzt werden können.⁴⁰

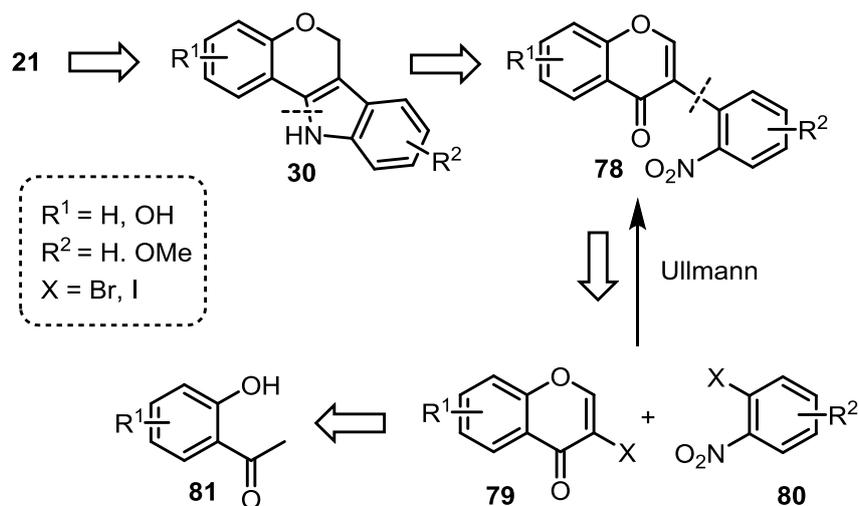
2003 veröffentlichte BANWELL *et al.* die Synthese einer Vielzahl von Indol-Derivaten mit einer ULLMANN-Typ-Reaktion als entscheidenden Schritt.⁴⁰ Die Arbeiten basieren auf den Vorarbeiten von BUCHWALD, bei denen gezeigt wurde, dass enolisierbare Ketone zusammen mit *o*-Chlor- bzw. *o*-Bromnitrobenzol und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ zu den entsprechenden α -(*o*-Nitroaryl)ketonen **76** und in einer anschließenden reduktiven Cyclisierung mit $\text{TiCl}_3/\text{NH}_4\text{OAc}$ zu Indolen umgesetzt werden können.⁴¹ BANWELL beschäftigt sich mit der Darstellung der α -Nitroarylketone **76** ausgehend von α -Haloenonen **75** mit Nitrophenylhalogeniden **74** in einer ULLMANN-artigen Reaktion (Schema 16).



Schema 16: Indol-Synthese ausgehend von α -Halogenketonen **75**

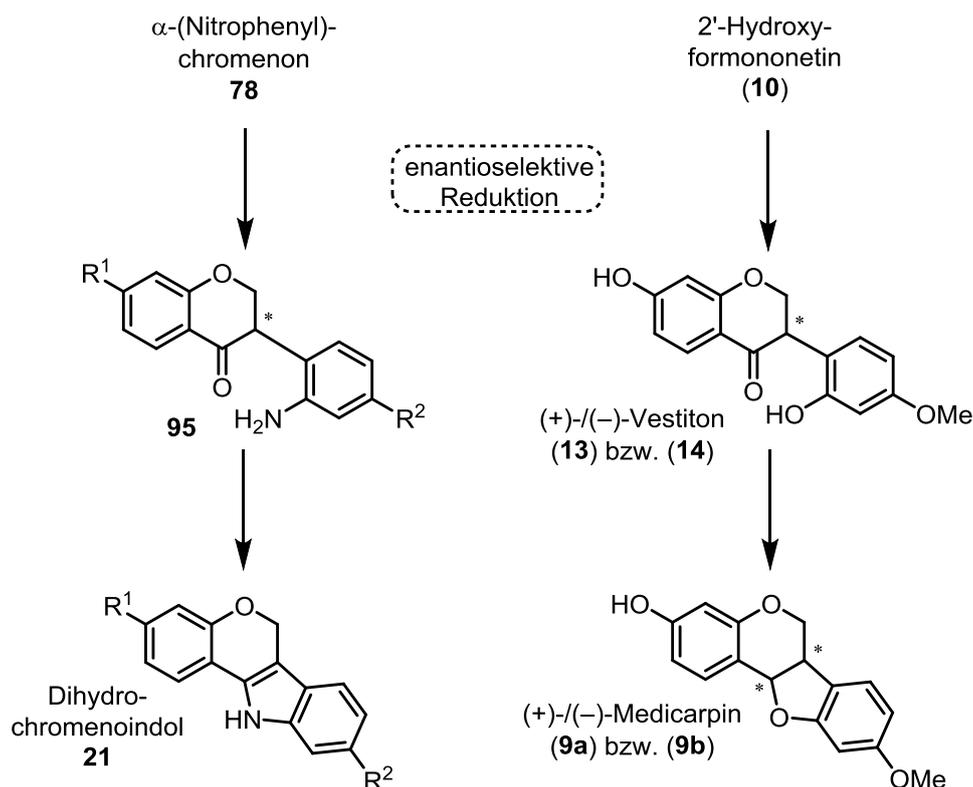
Anschließende Hydrierung liefert die entsprechenden Indole **77** in einem der REISSERT-Synthese² ähnlichen Teilschritt. Der Vorteil dieses Syntheseweges liegt neben der einfachen Synthese und Handhabung der Edukte außerdem in der Möglichkeit, unsymmetrisch substituierte Indole darzustellen, welche durch klassische FISCHER-Indol-Synthese nicht zugänglich wären.^{24,25,40}

Die Retrosynthese (Schema 17) liefert im Falle von **21** ein in 3-Position geeignet substituiertes Chromenon **79**⁴² und ein entsprechendes *ortho*-Halogennitrophenyl **80**⁴⁰ als Vorstufen für die ULLMANN-Reaktion. Chromenon **79** ist ausgehend vom entsprechenden *ortho*-Hydroxyacetophenon **81**⁴² einfach darzustellen.



Schema 17: Retrosynthese via ULLMANN-Typ-Reaktion

Die prinzipielle Tauglichkeit des Reaktionsweges soll zunächst mit den unsubstituierten Verbindungen getestet werden. Aufgrund ihrer besseren Verfügbarkeit dienen Bromaren **87** und Iodchromenon **85** als Ausgangsstoffe. Im Anschluss folgt die Synthese ausgehend von 3-Iodchromenon **86** und dem Bromnitroanisol **88**. Die Hydrierung der ULLMANN-Kupplungsprodukte **89–91** liefert anschließend die entsprechenden Heterocyclen **30**, **92** bzw. **45** die durch Reduktion zu den Tetrahydrochromenoindol-Derivaten **93**, **94** und letztendlich dem gewünschten Naturstoff **8** weiter umgesetzt werden können (Schema 18).



Schema 19: Vergleich der Möglichkeiten zur enantioselektiven Synthese im Fall von **21** und **9**

Die Bildung der Enantiomere muss von daher nach der Synthese der Indolstruktur erfolgen, weshalb die Reduktion der Doppelbindung durch eine separate enantioselektive Hydrierung⁴⁵ der Indol-Untereinheit stattfinden muss.

2.1.2.3 Synthese von Derivaten

Später sollen noch weitere Derivate des Naturstoffes **8** sowie der ungesättigten Vorstufe **45** dargestellt werden: Zum einen durch Variation der Substituenten, indem die OH-Gruppe z.B. durch eine OMe-Gruppe ersetzt wird, zum anderen durch Änderung des Substitutionsmusters, indem die Position der Substituenten variiert wird. Des Weiteren könnte die NH-Gruppe durch Methylierung funktionalisiert werden (Abbildung 8).

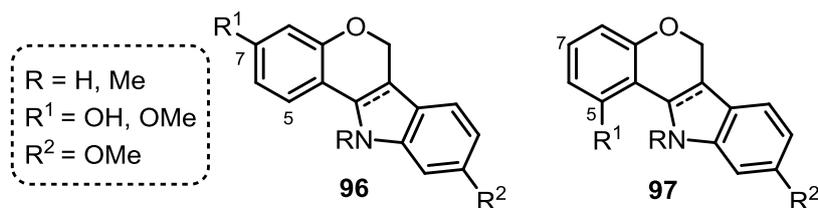


Abbildung 8: Derivatierung des Naturstoffes **8** und seiner Vorstufe

Ziel dieser Derivatisierungen ist es, in anschließenden pharmakologischen Untersuchungen zu überprüfen, ob andere Substituenten oder ein anderes Substitutionsmuster Einfluss auf die Bioaktivität haben.⁴⁷ Die biologische Evaluation der hergestellten Naturstoffe erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis JACOB an der Universität des Saarlandes.

Die im Rahmen dieser Dissertation entwickelten Synthesestrategien basieren teilweise auf Kreuzkupplungsreaktionen. Aufgrund ihrer großen Bedeutung und Nutzen für die Synthese von Naturstoffen im Allgemeinen und insbesondere der gewünschten Verbindungen **21** und **8** soll im anschließenden Kapitel etwas näher auf die Kreuzkupplungen eingegangen werden. Dabei sind besonders die SUZUKI-Kupplung⁴⁸ mit Schwerpunkt auf der Verwendung von Indolen als Precursor sowie die ULLMANN-Reaktion⁴⁹ von Interesse.

2.1.3 Kreuzkupplungen

Eine Herausforderung der organischen Synthesechemie ist der Aufbau komplexer Strukturen aus kleineren Molekülen, insbesondere durch Verknüpfung zwischen Kohlenstoff-Atomen. Mit den Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen hat man moderne, sehr gut geeignete Methoden zur Knüpfung von C-C-Bindungen entwickelt. Sie sind aus der heutigen Synthesechemie kaum noch wegzudenken.

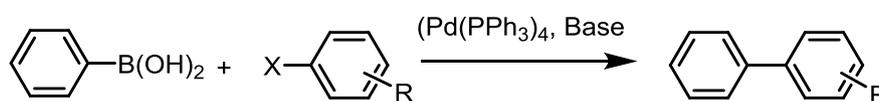
Der Ursprung der Kreuzkupplungen liegt im 19. Jahrhundert, als WURTZ und FITTIG⁵⁰ erstmals die Reaktion eines Alkylhalogenides mit einer metallorganischen Verbindung beschrieben. Seit der Entdeckung des Prototyps der modernen Kreuzkupplung durch CASTRO und STEPHENS in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts⁵¹ nehmen Übergangsmetall-katalysierte C-C-Knüpfungsreaktionen immer mehr an Bedeutung zu.^{52,53} Mittlerweile haben sie einen so hohen Stellenwert erreicht, dass HECK, NEGISHI und SUZUKI für ihre Bemühungen auf diesem Gebiet im Jahre 2010 mit dem Chemie-Nobelpreis geehrt wurden.

2.1.3.1 Die SUZUKI-Reaktion

Allgemeines

Unter der SUZUKI-Reaktion versteht man im klassischen Sinne die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Organoborverbindungen mit Arylhalogeniden (Schema 20).^{54,55} Moderne Varianten erlauben mittlerweile auch die Umsetzung unterschiedlicher Organoborverbindungen, wie z.B. Kaliumtrifluorboraten mit Halogeniden und alternativen Abgangsgruppen (z.B. Triflaten). Die eingesetzten Bor-Verbindungen haben dabei entscheidende Vorteile gegenüber anderen metallorganischen Verbindungen: Organoborate sind thermisch

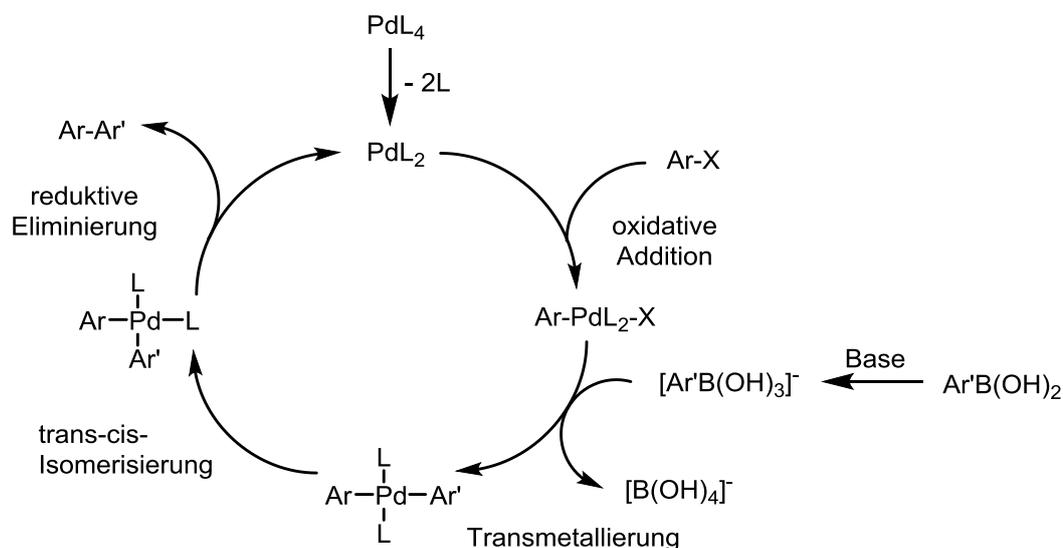
stabil, inert gegenüber Wasser und Luft und ungiftig, was ihre Handhabung erheblich erleichtert. Des Weiteren besitzen sie eine hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl von Substituenten, weshalb sie für den Aufbau unsymmetrisch substituierter Verbindungen von großem Nutzen sind. Gerade für die Naturstoffsynthese ist die SUZUKI-Kupplung daher eine wichtige Reaktion.⁵⁶



X = Halogen, OTf

Schema 20: Die SUZUKI-Kupplung zu einem Biaryl

In Schema 21 ist der Mechanismus der SUZUKI-Reaktion gezeigt. Die Reaktion lässt sich in drei Schritte einteilen: oxidative Addition, Transmetallierung und reduktive Eliminierung. Bei der oxidativen Addition wird das Halogenaren bzw. -triflat an Pd(0) als katalytische Spezies addiert und es bildet sich ein stabiler trans- σ -Palladium(II)-Komplex aus.⁵⁷ Nach Aktivierung der Boronsäure mit einer Base folgt die Transmetallierung (über einen Borat-Komplex) zu einem Pd(II)-Komplex, der nun beide zu verknüpfenden Arylreste enthält.⁵⁸ Die basischen Reaktionsbedingungen sind notwendig, da es aufgrund des hohen kovalenten Charakters der Bororganyle ohne Base zu keiner Transmetallierung kommt. Bei der reduktiven Eliminierung wird im letzten Schritt die Bindung zwischen den beiden an das Palladium addierten Resten geknüpft und das Produkt gebildet. Dazu ist eine vorgelagerte Isomerisierung zum cis-Komplex notwendig. Durch die ablaufende Eliminierung kommt es zu einer Reduktion von Pd(II) zu Pd(0), der Katalysator steht wieder für einen weiteren Katalysezyklus zur Verfügung.^{54,59}



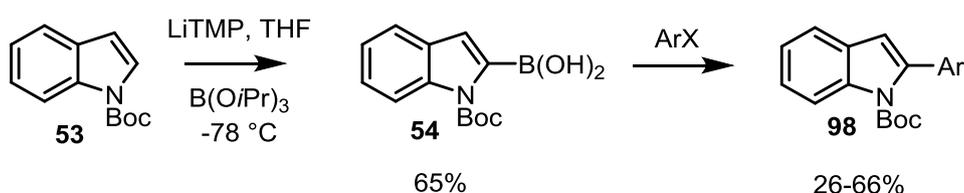
Schema 21: Allgemeiner Mechanismus der SUZUKI-Kupplung

Die oxidative Addition ist meist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Reaktionszyklus. Ihr Einfluss auf die Reaktion hängt u.a. von der Abgangsgruppe des Arylhalogenides in der Reihenfolge I- > OTf- > Br- >> Cl- ab. Zudem kann die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Wahl elektronenziehender Substituenten am Elektrophil beeinflusst werden.⁶⁰

Indolylboronsäuren: Synthese, Eigenschaften und Reaktionen

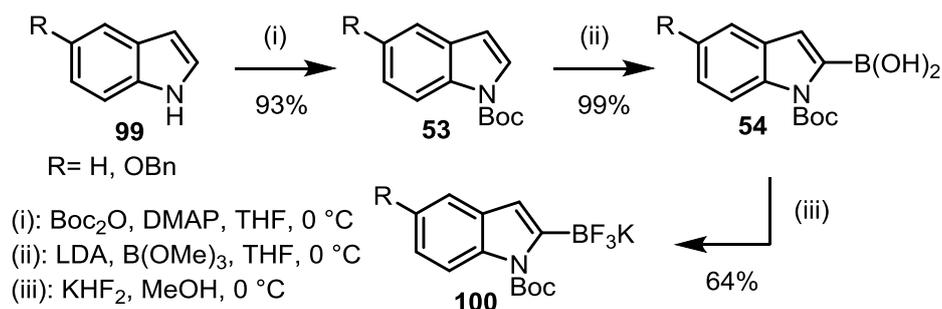
Lange Zeit hat man sich auf die SUZUKI-Reaktion von Arylboronsäuren mit heterocyclischen Halogeniden beschränkt, heterocyclische Boronsäuren kamen kaum zum Einsatz.^{61,62} Im Falle von Kreuzkupplungsreaktionen mit Beteiligung von heterocyclischen Verbindungen beschränkte man sich meist auf andere Metalle, wie Mg, Zn oder Sn.^{63,64,65} Erst seit den 90er Jahren steigt das Interesse an heterocyclischen Boronsäuren.⁶¹

JOHNSON veröffentlichte 1998 eine Studie, in der die Synthese und Reaktivität von 2-Pyrrolyl- und 2-Indolylboronsäure verglichen wurden.⁶² Reaktion des *N*-Boc-geschützten Heterocyclus **53** mit LiTMP und B(O*i*Pr)₃ in THF bei -78 °C und anschließende saure Aufarbeitung lieferte die entsprechende Boronsäure **54** in guten Ausbeuten (65% im Falle von *N*-Boc-Indol (**53**)). Durch Umsetzung mit verschiedenen Haloarenen wurde der entsprechende 2-Aryl-Heterocyclus **98** dargestellt (Schema 22). Die Ausbeuten bei der Reaktion der Indolylboronsäure waren im Vergleich zu Pyrrol niedriger, was durch die stärkere sterische Hinderung der Boc-Gruppe mit den aromatischen H-Atomen erklärt wurde.



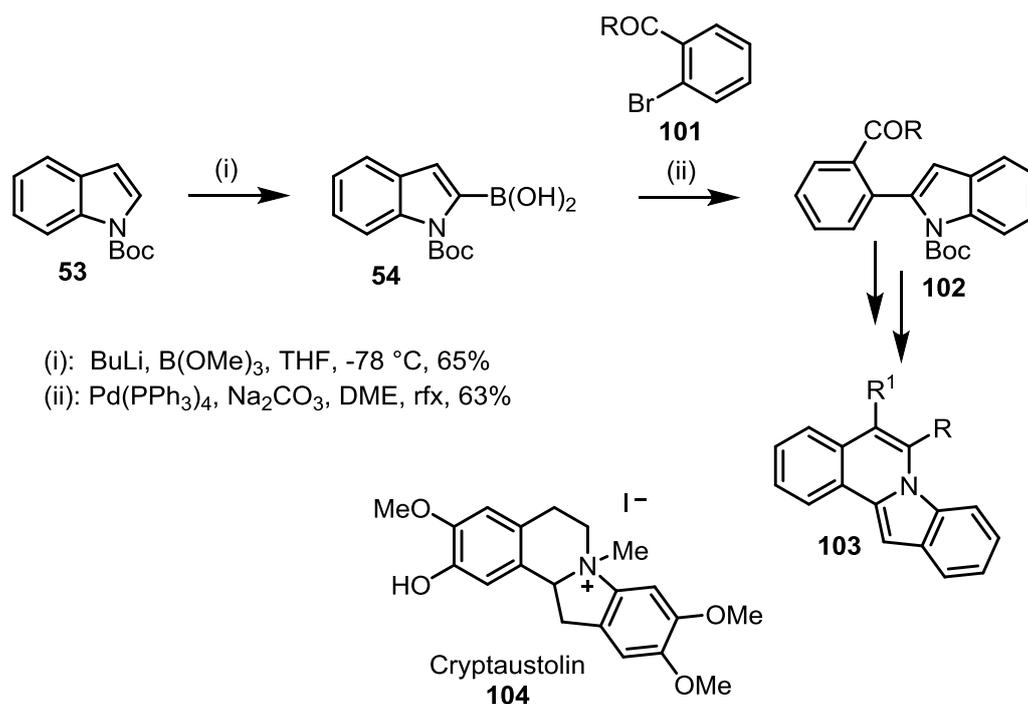
Schema 22: Synthese und SUZUKI-Reaktion der Boronsäure **54**

Spätere Veröffentlichungen beschreiben die Synthese von **54** unter ähnlichen Reaktionsbedingungen (s. Schema 23 bzw. Schema 24). Darüber hinaus wird auch die Weiterreaktion der Boronsäure **54**³⁴ zum Trifluoroborat **100** beschrieben (Schema 23).⁶⁶ Der Vorteil der Trifluoroborate liegt darin, dass sie im Gegensatz zu den sehr labilen Indolylboronsäuren einige Zeit gelagert werden können.⁶⁷ Aufgrund ihrer Labilität wird **54** oft als Rohprodukt direkt weiter umgesetzt, zudem führt die säulenchromatographische Aufreinigung der Verbindung zu ihrer Zersetzung.^{66,67}



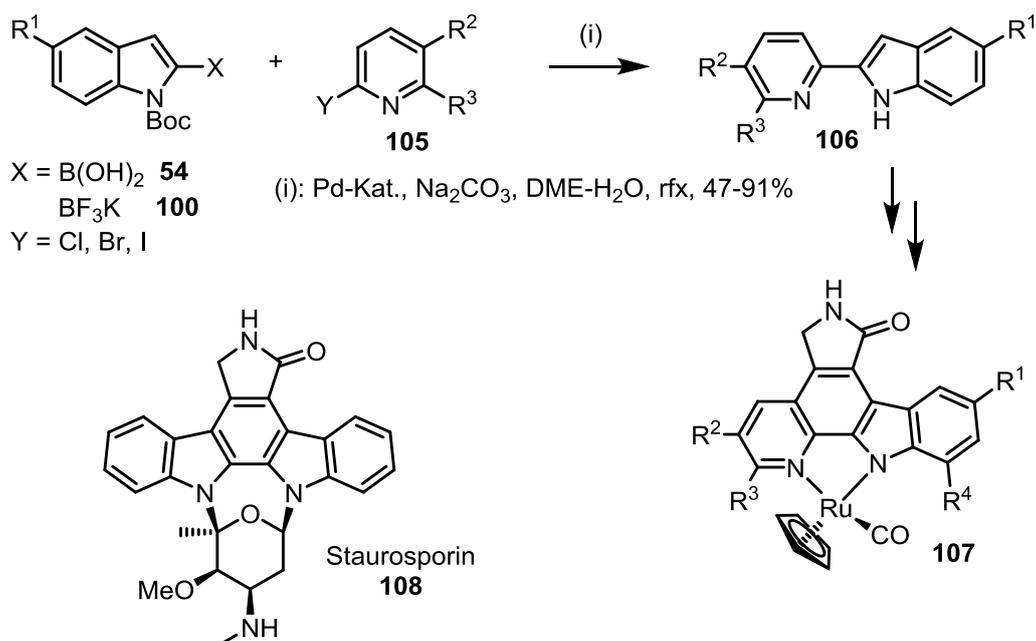
Schema 23: Synthese von 2-Indolylboronsäure bzw. deren Trifluorboraten

Indolylboronsäuren stellen wichtige Synthesebausteine für eine Vielzahl von Naturstoffen dar. Kupplungspartner können dabei sowohl funktionalisierte Aryl- als auch Pyridylhalogenide sein. So ist die SUZUKI-Reaktion von Indolylboronsäure **54** mit *ortho*-Halogenacetophenonen **101** ein wichtiger Schritt in der Synthese von Indolo-[2,1-*a*]-isochinolinen **103**, welche als Analoge des Alkaloids Cryptaustolin (**104**), einem Tubulinpolymerase-Inhibitor mit antileukämischer und Antitumor-Aktivität, hergestellt wurden (Schema 24).⁶⁸



Schema 24: Synthese von Indolo[2,1-*a*]isochinolin-Derivaten **102**

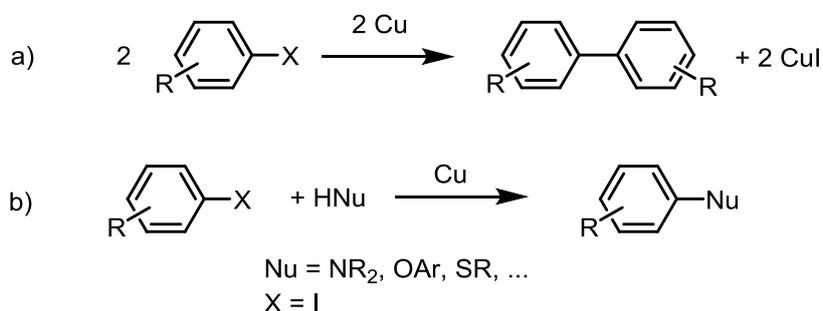
Die Kreuzkupplung zwischen zwei Heterocyclen ist bei PAGANO beschrieben.^{66,69} Hier wurden Derivate (**54**, **100**) der 2-Indolylboronsäure mit Pyridylhalogeniden **105** umgesetzt, um organometallische Proteinkinase-Inhibitoren **107** herzustellen, welche von der Leitstruktur des Indolocarbazol-Alkaloids Staurosporin (**108**) abgeleitet wurden (Schema 25).



Schema 25: Synthese von Indolocarbazol-abgeleiteten Rutheniumkomplexen **107**

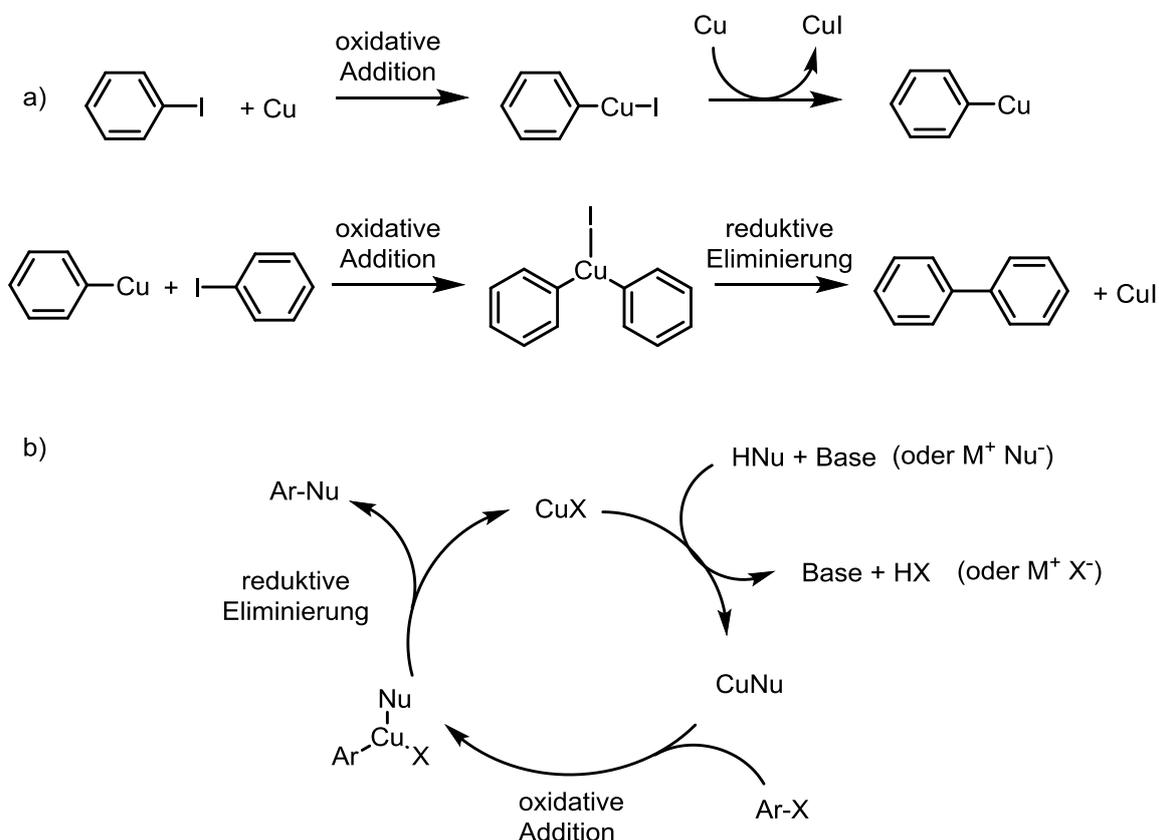
2.1.3.2 Die ULLMANN-Reaktion

Unter der ULLMANN-Reaktion versteht man die Kupfer-vermittelte Kreuzkupplung zwischen Arylhalogeniden zu Biarylen.⁴⁹ Prinzipiell lässt sich diese Reaktion in zwei Arten einteilen: Die „klassische“ ULLMANN-Reaktion (Schema 26, a)), bei der symmetrische Biaryle durch Kupplung von zwei Arylhalogeniden aufgebaut werden und die Reaktion vom „ULLMANN-Typ“ (Schema 26, b)), bei der verschiedene Nucleophile durch eine nucleophile aromatische Substitution mit Arylhalogeniden umgesetzt werden.⁷⁰ Die bekannteste Reaktion dieses Typs ist die „ULLMANN-Ethersynthese“ (Schema 26, b) mit R = OAr).^{71,72}



Schema 26: a) Klassische ULLMANN-Reaktion, b) Reaktion vom ULLMANN-Typ

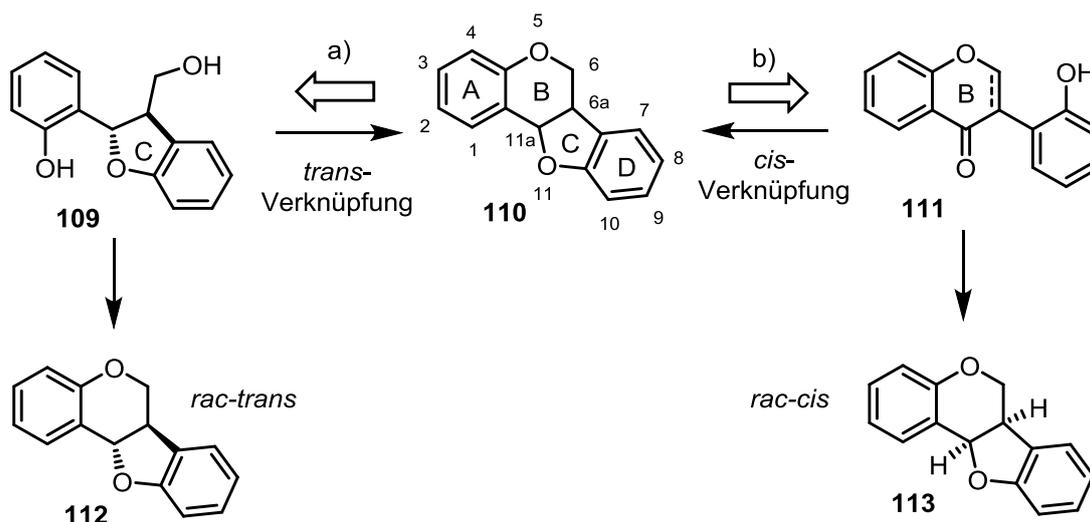
Der Mechanismus der Reaktion ist in Schema 27 gezeigt. Es wird jeweils mit einem Überschuss an Kupfer bei hohen Temperaturen gearbeitet. Die reaktive Spezies ist dabei ein Cu(I)-Intermediat, an dem die oxidative Addition (mit einem zweiten Äquivalent Arylhalogenid im Falle der klassischen ULLMANN-Reaktion) bzw. die reduktive Eliminierung stattfinden.⁷³



Schema 27: Mechanismus der ULLMANN-Reaktion, a) klassisch, b) ULLMANN-Typ

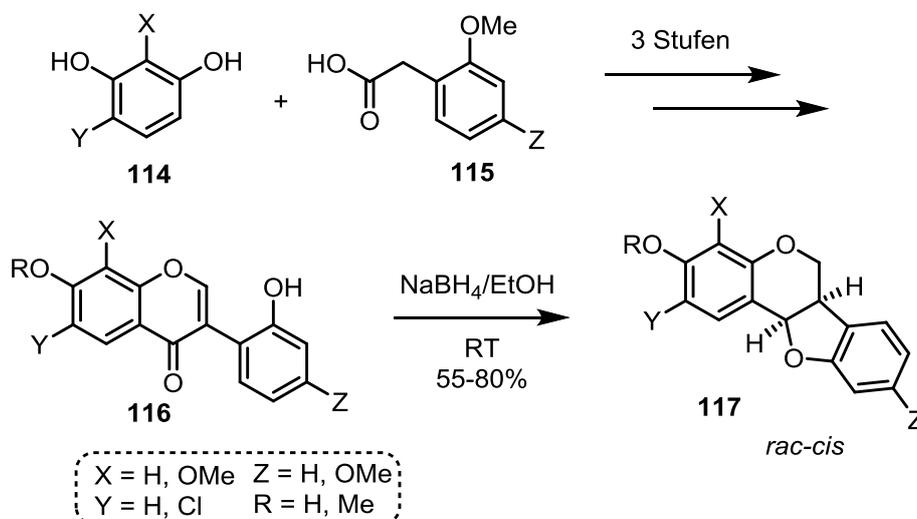
2.1.4 Die Konfiguration von Pterocarpanen und Derivaten

In Kapitel 1.1 wurde bereits erwähnt, dass Medicarpin (**9**), wie alle Vertreter der Pterocarpane (**110**), in der Natur nur als thermodynamisch stabileres *cis*-Isomer (**113**) vorkommt, was auf die geringere Ringspannung der *cis*-verknüpften Enantiomere zurückzuführen ist.^{12,13} Diese Konfiguration wird bevorzugt gebildet, falls Ring B bereits vorhanden ist und Ring C während der Synthese aufgebaut wird. Die Bildung der *trans*-Konfiguration wurde für diese Synthesemöglichkeit durch stereochemische Untersuchungen ausgeschlossen. Es ist jedoch möglich, die *trans*-Pterocarpane **112** synthetisch darzustellen, indem bei bereits vorhandenem C-Ring der B-Ring gebildet wird (Schema 28).¹³



Schema 28: Möglichkeiten der selektiven Verknüpfung von Pterocarpanen

Die Unterscheidung zwischen *cis*- und *trans*-Diastereomer kann durch NMR-Experimente anhand der Kopplungskonstante 3J sowie durch NOESY-Experimente erfolgen. 3J ist im Falle von Pterocarpan **110** aufgrund des größeren Torsionswinkels zwischen den H-Atomen bei der *trans*-Form **112** fast doppelt so groß wie bei dem *cis*-Isomer **113** (13,5 Hz im Vergleich zu 6,6 Hz), wohingegen die Kopplung zwischen H-6a und H-11a im NOE-Spektrum bei der *trans*-Verbindung im Vergleich zu *cis*-**113** nicht beobachtet wird.¹³ Bei den in der Natur gebildeten Enantiomeren der Pterocarpane (**110**) im Allgemeinen und (–)-Medicarpin (**9a**) und (+)-Medicarpin (**9b**) im Speziellen sind der 6- und der 5-Ring aufgrund der höheren thermodynamischen Stabilität *cis*-verknüpft, da infolge der Biosynthese zuerst der B-Ring aufgebaut wird.¹¹ Ein Beispiel für die Synthese von *cis*-Pterocarpanen **117** nach dieser Strategie ausgehend von Resorcin- **114** und Phenylsessigsäure-Derivaten **115** ist in Schema 29 gezeigt.⁷⁴

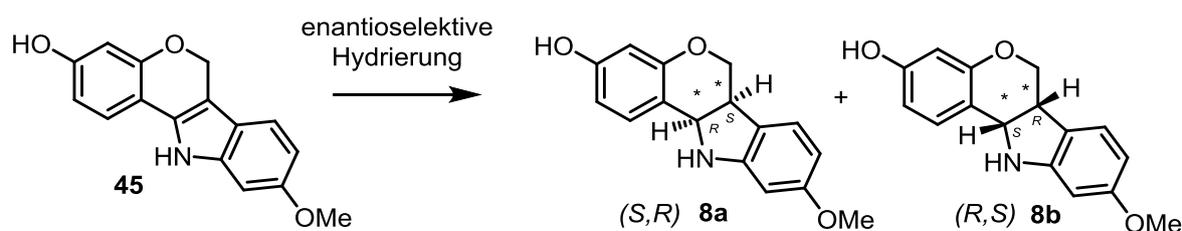


Schema 29: Synthese von *cis*-Pterocarpanen **117**

Da bei der Isolierung und Charakterisierung von **8** die Enantiomerenzusammensetzung nicht bestimmt wurde, ist es nach der Synthese der einfach ungesättigten Vorstufe **45** interessant zu untersuchen, ob sich das *cis*- bzw. das *trans*-Isomer durch Reduktion selektiv darstellen lässt. In diesem Zusammenhang wird jedoch angenommen, dass wie bei dem Analogen Medicarpin (**9**) aufgrund der höheren thermodynamischen Stabilität das *cis*- Diastereomer bevorzugt gebildet wird. Des Weiteren ist es hier sinnvoll, im Anschluss an die Reduktion die biologischen Aktivitäten der einzelnen Enantiomere zu bestimmen und miteinander zu vergleichen.

2.1.5 Reduktion und (enantioselektive) Hydrierung von Indolen

Die Annahme, dass die *cis*-Diastereomere bevorzugt ausgebildet werden, führt im Falle des Naturstoffes **8** zu den entsprechenden Enantiomeren (6*a*S,11*a*R)-**8a** und (6*a*R,11*a*S)-**8b** die durch enantioselektive Hydrierung der ungesättigten Vorstufe **21** dargestellt werden sollen (Schema 30).

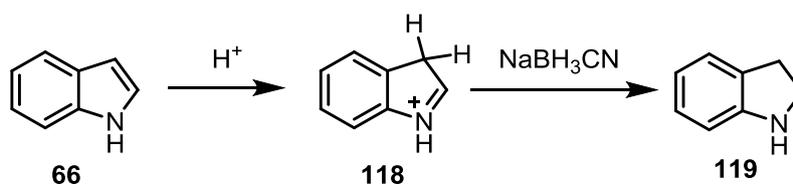


Schema 30: Enantioselektive Hydrierung von **45**

Für diesen letzten Reaktionsschritt müssen einige grundlegende Kenntnisse zur Hydrierung von Indolen beachtet werden, auf die im Folgenden kurz eingegangen wird.

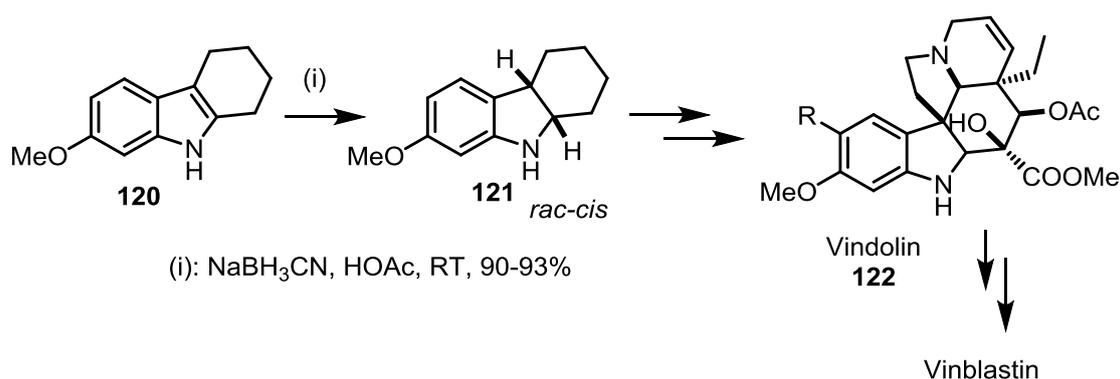
Aufgrund der hohen Resonanzstabilisierung des aromatischen Systems ist es im Allgemeinen schwierig, Indole zu hydrieren.⁴⁶ Hinzu kommt, dass das bei der Hydrierung gebildete Indolin, ein sekundäres Amin, dazu in der Lage ist den verwendeten Katalysator zu vergiften und somit das Fortschreiten der Reaktion zu behindern.⁷⁵ Zusätzlich können weitere Nebenreaktionen beobachtet werden, wie zum Beispiel eine fortschreitende Hydrierung bis hin zum Octahydroindol.⁴⁵

Eine Methode bei der Indole in guten Ausbeuten und ohne die Bildung zahlreicher Nebenprodukte reduziert werden können ist die Umsetzung mit NaBH₃CN in Anwesenheit einer Säure, wie z.B. HOAc.^{45,76,77} Durch die notwendigen sauren Reaktionsbedingungen wird das stabile Grundsystem des Indols (**66**) durch Protonierung am C3-Kohlenstoffatom aufgebrochen und das gebildete Iminiumion **118** kann relativ leicht zum entsprechenden Indolin **119** reduziert werden (Schema 31).^{45,77}



Schema 31: Säuren-induzierte Reduktion von Indolen

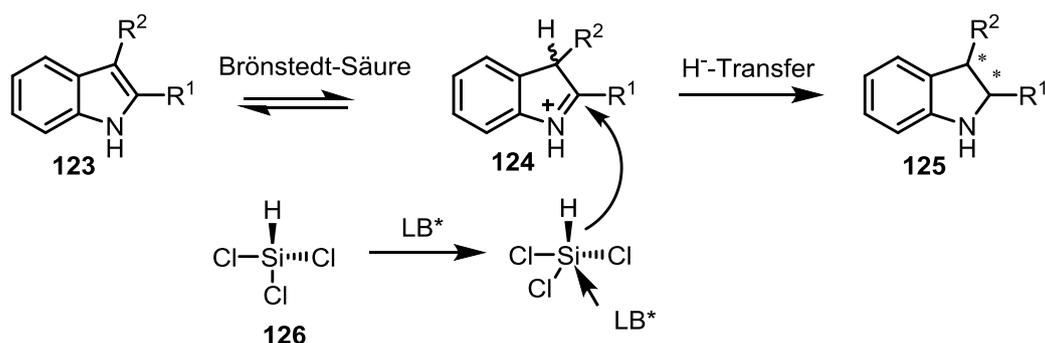
JOHNSON bedient sich dieser Vorgehensweise bei der Synthese von Vindolin-Derivaten **122**, welche wichtige Bausteine in der Totalsynthese des Bisindolalkaloids Vinblastin bilden.⁷⁸ Bei der Reduktion von Indol **120** wird ausschließlich das *cis*-Diastereomer **121** erhalten, was wie in Kapitel 2.1.4 erläutert, auf die höhere thermodynamische Stabilität dieser Konformation zurückzuführen ist. Der Vorteil der Reduktion mit NaBH_3CN ist neben der relativ kurzen Reaktionsdauer die einfache Durchführung der Synthese. Des Weiteren treten die bereits erwähnten ungewünschten Nebenreaktionen, wie die Katalysatorvergiftung durch das Produkt oder die komplette Hydrierung des Indols **112**, nicht auf (Schema 32). Bei dem verwendeten Reagenz NaBH_3CN handelt es sich um ein relativ mildes Reduktionsmittel, das vor allem für die Reduktion von Iminen zu Aminen eingesetzt wird.⁷⁹



Schema 32: Reduktion eines Indols in der Synthese von Vinblastin

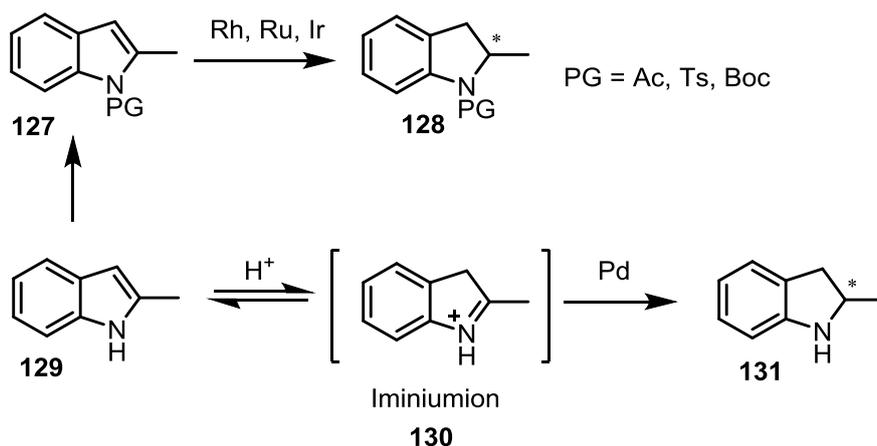
Da das eingesetzte Natriumcyanoborhydrid sowie die bei der Reaktion anfallenden Cyanide giftig sind, wurde nach alternativen Methoden gesucht, Indole zu Indolinen zu reduzieren. So kommen z.B. Triethylamin/Boran,⁸⁰ Triethylsilan/TFA⁸¹ oder PhSiH_3 ⁸² als weitere H^- -Transfersysteme zum Einsatz.

XIAO zeigte außerdem, dass man durch die Verwendung eines Systems aus einer chiralen Lewisbase und HSiCl_3 (**126**) als Hydrid-Überträger in der Lage ist, 2,3-substituierte Indole **123** nach Protonierung mit einer Brönstedt-Säure asymmetrisch zu reduzieren (Schema 33).⁸³



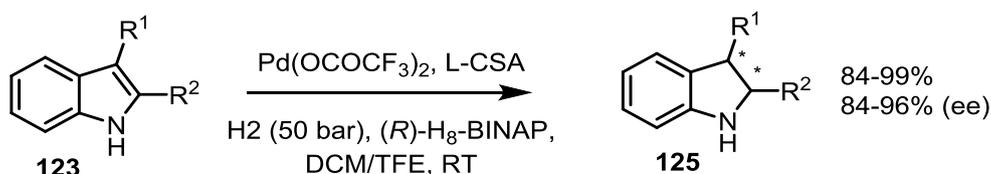
Schema 33: Asymmetrische Reduktion von Indolen mit einer chiralen Lewisbase und Trichlorsilan

In den letzten Jahren wurde darüber hinaus auch die katalytische Hydrierung von Indolen näher untersucht. Die Schwierigkeit bestand u.a. darin, dass die Hydrierung oftmals über die Stufe des Indolins hinausgeht oder das Indol an anderen Stellen statt der gewünschten 2,3-Doppelbindung reduziert wird.⁴⁵ Es war lange Zeit nur möglich, N-geschützte Indole **127** katalytisch zu hydrieren. Dazu konnten sowohl Rh-⁸⁴, Ru-⁸⁵ als auch Ir-Komplexe⁸⁶ in Form einer homogenen Katalyse eingesetzt werden (Schema 34).



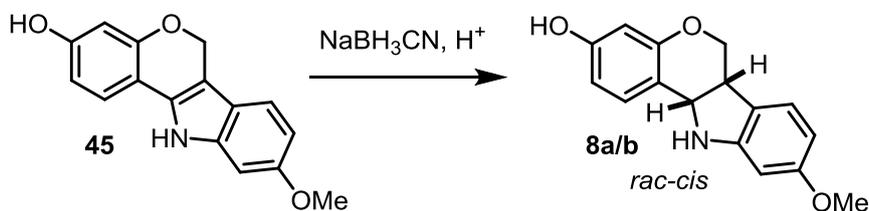
Schema 34: Katalytische Hydrierung von Indolen

Neuere Arbeiten auf dem Gebiet der katalytischen Hydrierung bedienen sich dem bereits bei der Reduktion mit Hydrid-Überträgern bewährten Prinzip, die stabile aromatische Grundstruktur eines Indols, wie z.B. **129**, durch Protonierung aufzubrechen.⁸⁷ Das gebildete Iminiumion **130** kann anschließend mit Pd-Katalysatoren und H₂ bei relativ hohen Drücken (meist um die 50 bar) reduziert werden. Werden zusätzlich noch chirale Liganden eingesetzt, wie z. B. (*R*)-H₈-BINAP, ist es auch möglich, ungeschützte Indole enantioselektiv zu Indolinen zu reduzieren (Schema 35).⁸⁷



Schema 35: Enantioselektive Hydrierung von Indolen

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollte die Reduktion des Indols **45** zum entsprechenden Indolin **8** zunächst unter einfachen Bedingungen in Anwesenheit eines Hydrid-Überträgers und einer Säure erfolgen (Schema 36). Hier bietet sich das bereits erwähnte NaBH_3CN als Reagenz an, da dieses Borhydrid das Indol-Grundgerüst zum entsprechenden Indolin reduzieren kann, ohne dass eine gleichzeitige Alkylierung des N-Atoms stattfindet.⁷⁶



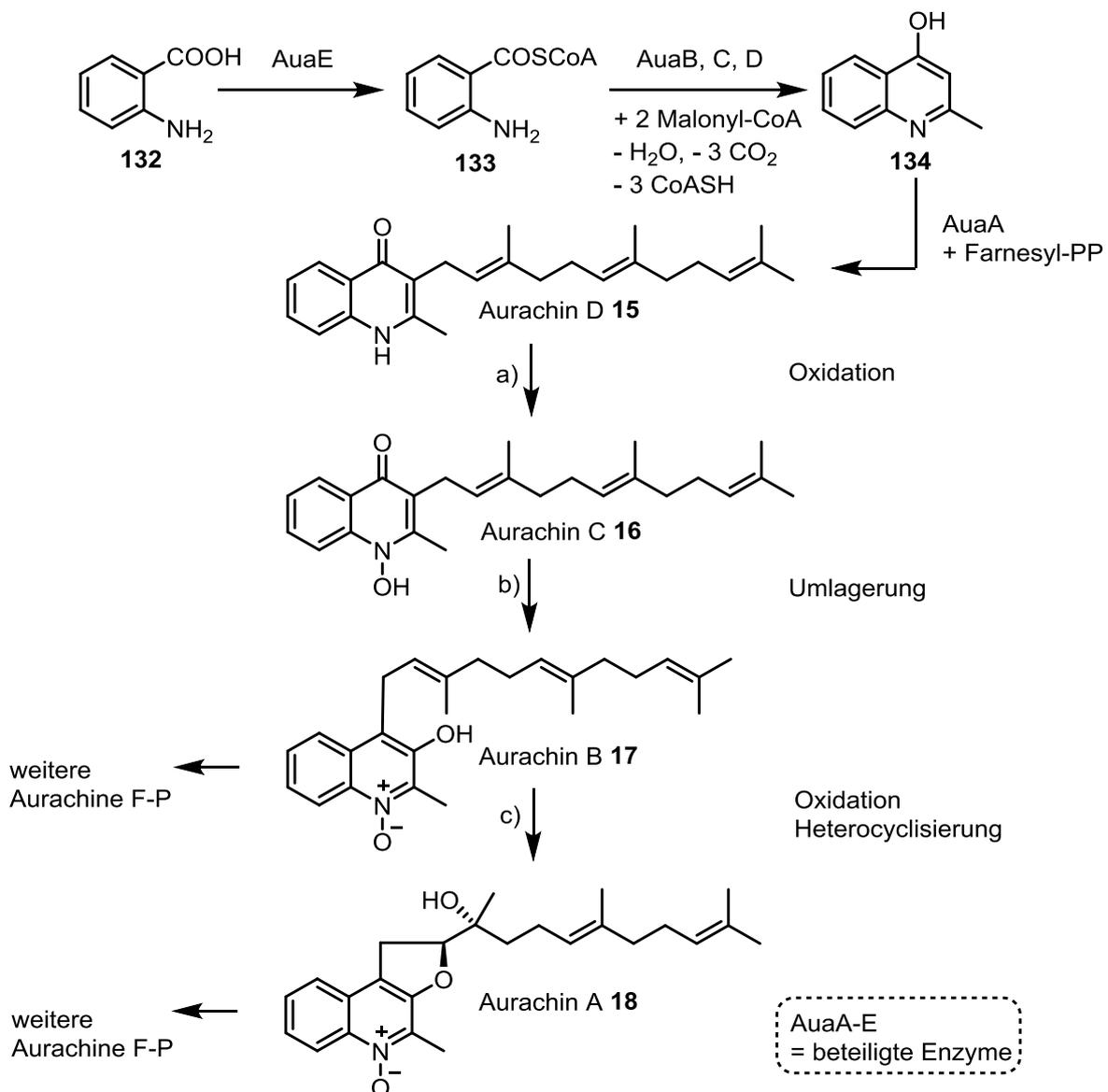
Schema 36: Reduktion von **45**

Das auf diese Weise erhaltene Racemat soll anschließend mittels chiraler HPLC in die beiden Enantiomere aufgetrennt werden. In weiteren Versuchen soll die Indol-Vorstufe **45** enantioselektiv hydriert werden. Das Mittel der Wahl ist hierbei die erwähnte homogene katalytische Hydrierung von Indolen in Anwesenheit chiraler Substrate. Selektride als Hydrid-Überträger kommen nicht in Frage, da die Vorstufe **45** planar ist und somit der stereoselektive Angriff des Borhydrid-Substrates nicht gesteuert werden kann. Des Weiteren sind die Selektride unter den notwendigen Reaktionsbedingungen nicht stabil.

2.2 Aurachine

2.2.1 Strukturelle Grundlagen und Biosynthese

Die Struktur der Aurachine (vgl. Kapitel 1.2) ist geprägt von 4-Chinolon bzw. 4-Hydroxychinolin als heterocyclischem Grundgerüst sowie einer Farnesylseitenkette, die an C3- oder an C4-Position zu finden ist. Die wichtigsten Aurachine lassen sich anhand der Position dieses Farnesylrestes in zwei verschiedene Typen einteilen, dem A- und dem C-Typ. Die Aurachine A (**18**) und B (**17**) zählen zum A-Typ mit dem Farnesylrest an C4-Position, bei den Aurachinen des C-Typs, Aurachin C (**16**) und D (**15**), ist die Seitenkette am C3-Kohlenstoff. Fütterungsstudien zeigten, dass sich die Aurachine des C-Typs in die des A-Typs umwandeln lassen.¹⁷⁻²²

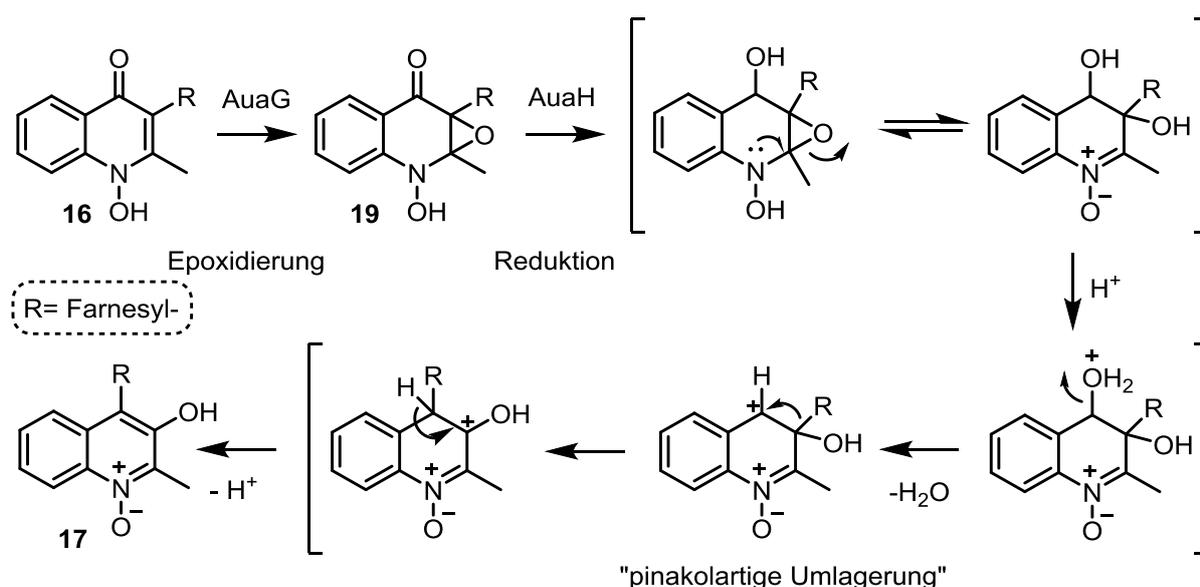


Schema 37: Die Aurachin-Biosynthese mit Anthranilsäure **132** als Starter

Die biogenetischen Zusammenhänge der Aurachine wurden in umfangreichen Studien untersucht. HÖFLE und KUNTZE zeigten in Fütterungsexperimenten, dass die Biosynthese der Aurachine über 4-Hydroxy-2-alkylchinoline **134** verläuft, welches durch die Kopf-Kopf-Kondensation von Anthranilsäure **132** und β -Ketofettsäuren erfolgt. Dabei fungiert Anthranilsäure als Startereinheit, welche durch 2 Einheiten Malonat verlängert wird (Schema 37).²³

Wie in Schema 37 zu erkennen ist, handelt es sich bei Aurachin D (**15**) um das erste bei der Biosynthese gebildete Aurachin. Enzym-katalysierte N-Oxidation (a), anschließende Oxidation des Chinolons zu Chinolin und nachfolgende Umlagerung der Farnesylseitenkette (b) führen vom C-Typ **16** zum A-Typ und somit zu Aurachin B (**17**). Nach Oxidation der 2',3'-Doppelbindung von Aurachin B (**17**) kommt es zu einem nucleophilen Angriff der OH-Gruppe an das intermediär gebildete Epoxid und damit verbundener Heterocyclisierung (c).²⁰

Es wird angenommen, dass die „Umwandlung“ des C-Typs zum A-Typ durch eine pinakolartige Umlagerung zustande kommt, die nach 2,3-Epoxidierung von Aurachin C (**16**) und anschließender Reduktion des gebildeten Intermediates verläuft. Der postulierte Mechanismus ist in Schema 38 gezeigt.^{20–23}



Schema 38: Postulierter Mechanismus der Umlagerung vom C-Typ zum A-Typ

Neben den hier vorgestellten wichtigsten Aurachinen (**15–18**) sind außerdem die weiteren Aurachine E-L sowie Aurachin P²³ bekannt, deren Strukturen sich von Aurachin A (**18**) bzw. B (**17**) ableiten lassen. Da sie die heterocyclischen Grundstrukturen der Aurachine sind, sollen die Chinoline bzw. Chinolone im nächsten Kapitel näher erläutert werden.

2.2.1.1 Chinoline und Chinolone

Chinoline

Die Struktur des Chinolins (**135**), auch als Azanaphthalin oder Benzo[*b*]pyridin bezeichnet, lässt sich formal vom Naphthalin ableiten, indem eine der α -CH-Gruppen durch Stickstoff ersetzt wird. Es handelt sich um einen benzkondensierten Heterocyclus, bei dem Pyridin als heterocyclische Komponente dient. Abbildung 9 zeigt die Struktur von Chinolin (**135**) sowie wichtiger Derivate, dem 2- und 4-Methylchinolin (**137**, **138**) und 2- bzw. 4-Chinolone (**139**, **140**).²

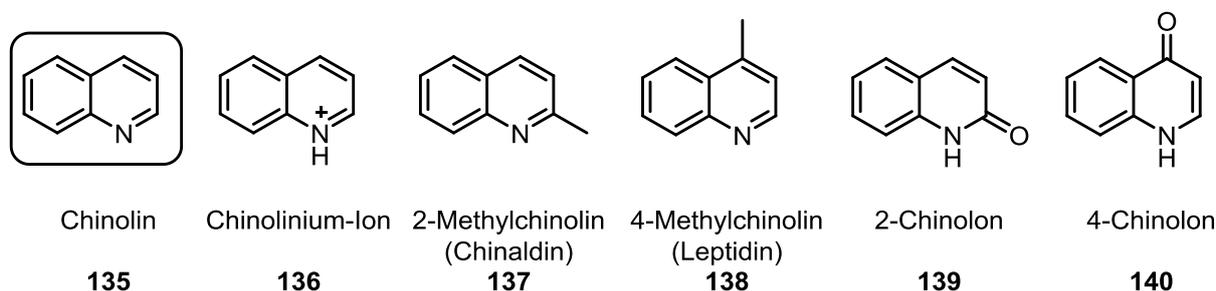
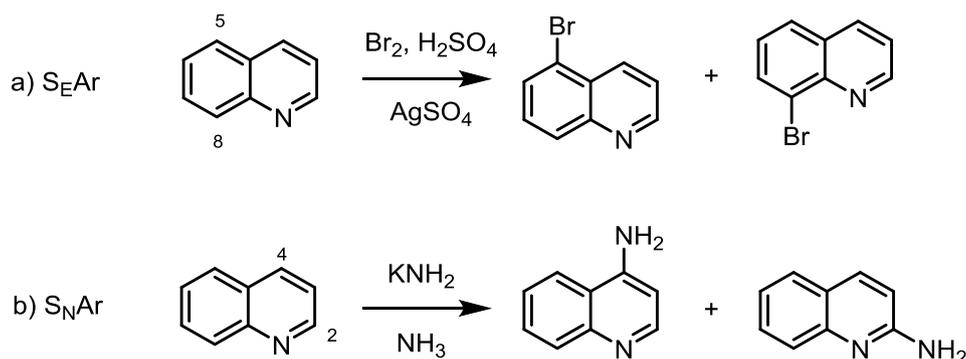


Abbildung 9: Chinolin und Derivate

Chinolin (**135**) weist aufgrund des N-Atoms im Vergleich zu Naphthalin eine geringere Reaktivität bei der elektrophilen aromatischen Substitution auf, wohingegen die nucleophile aromatische Substitution vergleichsweise einfach abläuft. Im Falle einer Reaktion mit Elektrophilen (z.B. der Bromierung, Schema 39, a)) erfolgt die Substitution vorzugsweise am höher aktivierten Benzolring, wobei die α -Positionen (C5 bzw. C8) bevorzugt werden. Bei der Umsetzung mit Nucleophilen, wie in der CHICHIBABIN-Reaktion, erfolgt die Reaktion am Heteroring an C2- oder C4-Position. Die Reaktionen laufen aufgrund der zusätzlichen Stabilisierung des Additionsproduktes durch den ankondensierten Benzolring im Vergleich zu Pyridin schneller ab (Schema 39, b)).²



Schema 39: Elektrophile bzw. nucleophile aromatische Substitution mit Chinolin

Das unsubstituierte Chinolin kommt in der Natur als Reinverbindung eher selten vor. Jedoch prägt die Chinolin-Grundstruktur zahlreiche Naturstoffe, die vor allem als Alkaloide in vielen Pflanzen anzutreffen sind. Ein Beispiel ist Chinin (**141**), ein Alkaloid aus der Chinarinde, welches unter anderem zur Behandlung von Malaria dient⁸⁸ und zudem als Ligand in der asymmetrischen Synthese eingesetzt wird (Abbildung 10).⁸⁹

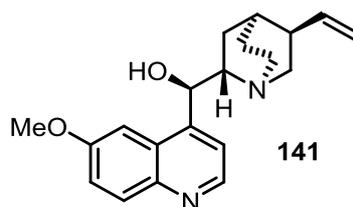
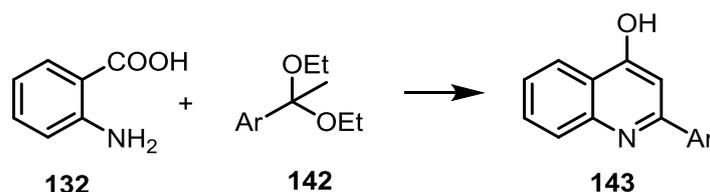


Abbildung 10: Struktur von Chinin (**141**)

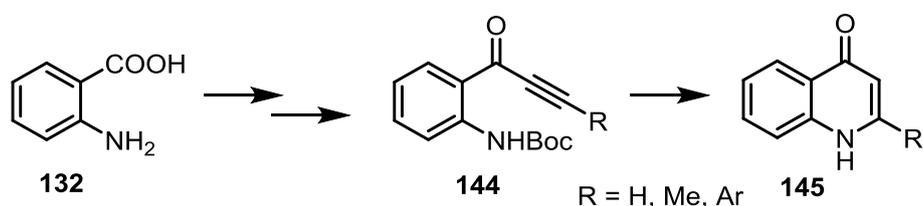
Chinolone und Hydroxychinoline

Zwei bereits in Abbildung 9 gezeigte wichtige Derivate von Chinolin sind das 2- bzw. das 4-Chinolon (**131** bzw. **132**), wobei im Falle der Aurachine – und hier insbesondere für Aurachin D (**15**) bzw. C (**17**) – das 4-Chinolon als strukturgebende Einheit interessant ist. Es gibt eine Vielzahl von Synthesemöglichkeiten, um 4-Chinolone herzustellen.^{2,90,91} Eine Methode ist die Umsetzung von *ortho*-disubstituierten Aromaten, wie z.B. Anthranilsäure (**132**), mit geeigneten Reaktionspartnern (hier z. B. ein acetalisiertes Keton **142**) zu 2-Aryl-substituierten Chinolonen **143** (Schema 40).⁹⁰



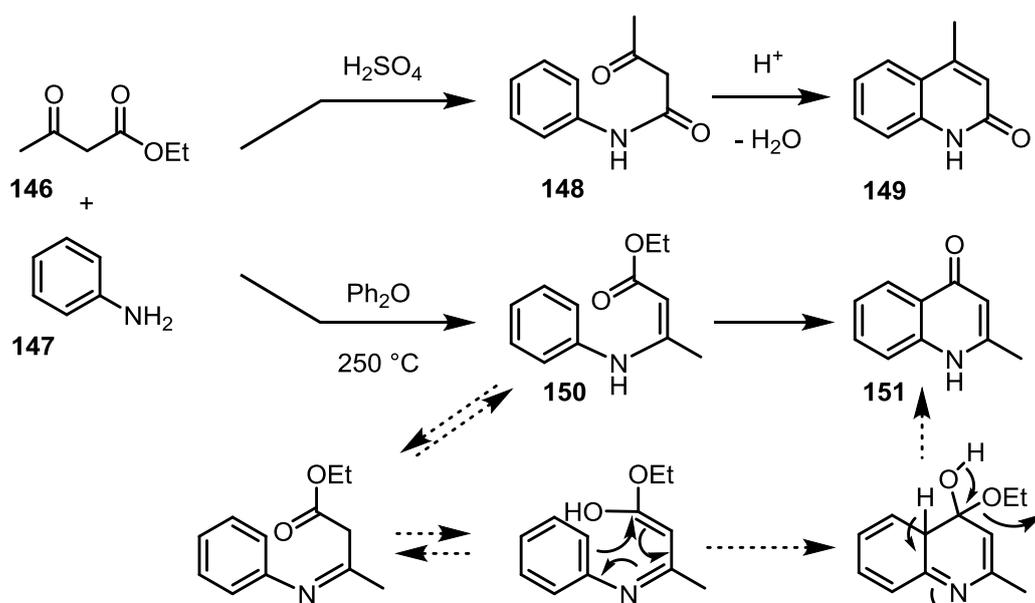
Schema 40: Synthese eines 2-Arylhydroxychinolins **135**

Neuere Methoden verlaufen ausgehend von Anthranilsäure (**132**) über Weinreb-Amid-Intermediate, die mit Metall-Acetylen zu Ynonen **144** umgesetzt werden können. Nach anschließender Cyclisierung werden die entsprechenden 2-Arylchinolone **145** gebildet (Schema 41).⁹²



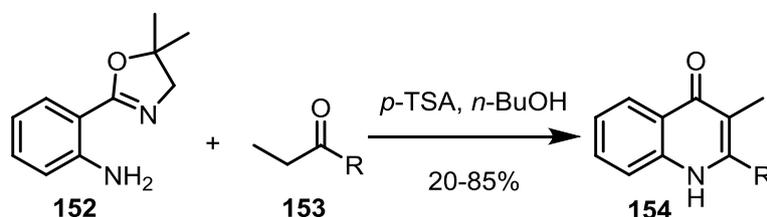
Schema 41: Synthese von 2-Aryl-substituierten Chinolonen **145** über Ynon-Intermediate **146**

Eine der wichtigsten bekannten Synthesewege für 4-Chinolone ist die CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung.^{2,93} Hier reagieren primäre aromatische Amine (z.B. Anilin (**147**)) mit β -Ketoestern wie z.B. Ethylacetoacetat **146** bei hohen Temperaturen zu β -Aminoacrylaten **150**, welche zu den entsprechenden 4-Chinolonen **151** cyclisieren (Schema 42). Der Ringschluss läuft dabei wahrscheinlich über eine 6π -Elektrocyclisierung und anschließenden σ -(1,3)-H-Shift ab (Schema 42). Je nach Substitution der eingesetzten Ketoester ist es außerdem möglich, 2,3-substituierte 4-Chinolone aufzubauen. Setzt man die gleichen Edukte unter stark sauren Bedingungen, wie z.B. in Anwesenheit von H_2SO_4 , um, erhält man β -Ketoanilide **148**, welche zu 2-Chinolonen **149** weiterreagieren (KNORR-Synthese) (Schema 42).²



Schema 42: KNORR- bzw. CONRAD-LIMPACH-Synthese von Chinolonen

Setzt man *o*-(Oxazolin)anilin-Derivate **152** mit Ketonen **153** in Anwesenheit von *p*-TSA um, werden ebenfalls 2,3-disubstituierte Chinolone **154** erhalten. Im Gegensatz zur CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung ist der kürzere Methyl-Rest hier an C3-Position, wodurch auf diesem Weg Chinolone mit einem alternativen Substitutionsmuster als bei den zuvor genannten Synthesewegen erhalten werden (Schema 43).⁹⁴



Schema 43: Chinolon-Synthese ausgehend von Oxazolinen und Ketonen

Die Struktur der Chinolone lässt sich in zwei tautomeren Formen ausdrücken. Zum einen als Keton, dem 4-Chinolon (**140**), wobei man diese Struktur auch als ein Vinyloges eines Amids auffassen kann, und zum anderen als Phenol, dem 4-Hydroxychinolin (**155**)⁹⁰ (Abbildung 11). Die Eigenschaften dieser Verbindungen lassen sich jedoch durch keine der Grenzstrukturen erklären. Generell kann man jedoch sagen, dass die physikalischen Eigenschaften eher durch die Keto-Form geprägt werden und die Phenol-Form eher das Verhalten bei bestimmten Reaktionen erklärt.

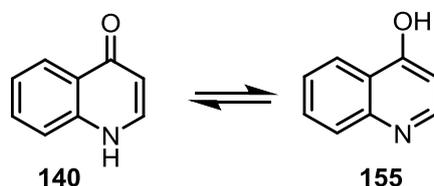
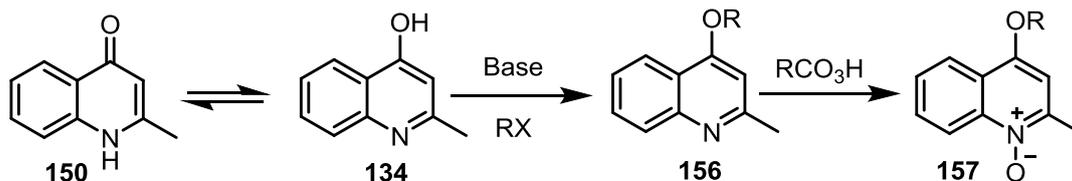


Abbildung 11: Die tautomere Formen 4-Chinolon (**140**) und 4-Hydroxychinolin (**155**)

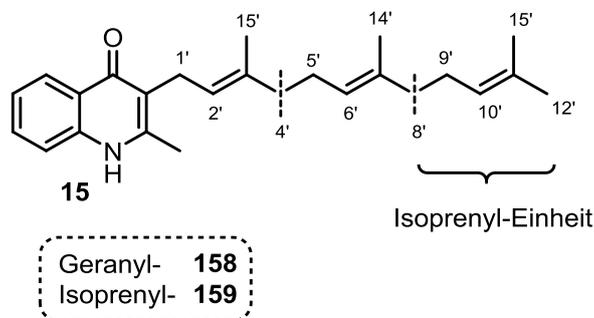
So kann die OH-Gruppe z.B. mit Säurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Estern bzw. Ethern **156** umgesetzt werden, was auf den phenolischen Charakter der Verbindung schließen lässt. Auch die Reaktivität an C3-Position, wie bei der Bromierung oder REIMER-TIEMANN-Reaktion (die *ortho*-Formylierung von Phenolen) lässt eher auf die Enol- bzw. Phenol-Form schließen. Im Gegensatz dazu kann das Stickstoff-Atom alkyliert werden, was wiederum auf die Keto-Form hinweist.⁹⁰

Das Stickstoff-Atom der Chinolin-Form **134** hat, nach Deprotonierung der Phenolform in Anwesenheit von Basen und anschließender Veretherung bzw. Veresterung, Pyridin-artigen Charakter und kann mit Persäuren zum N-Oxid **157** weiter umgesetzt werden (Schema 44).^{2,94,95}


Schema 44: N-Oxidation von Chinolinen

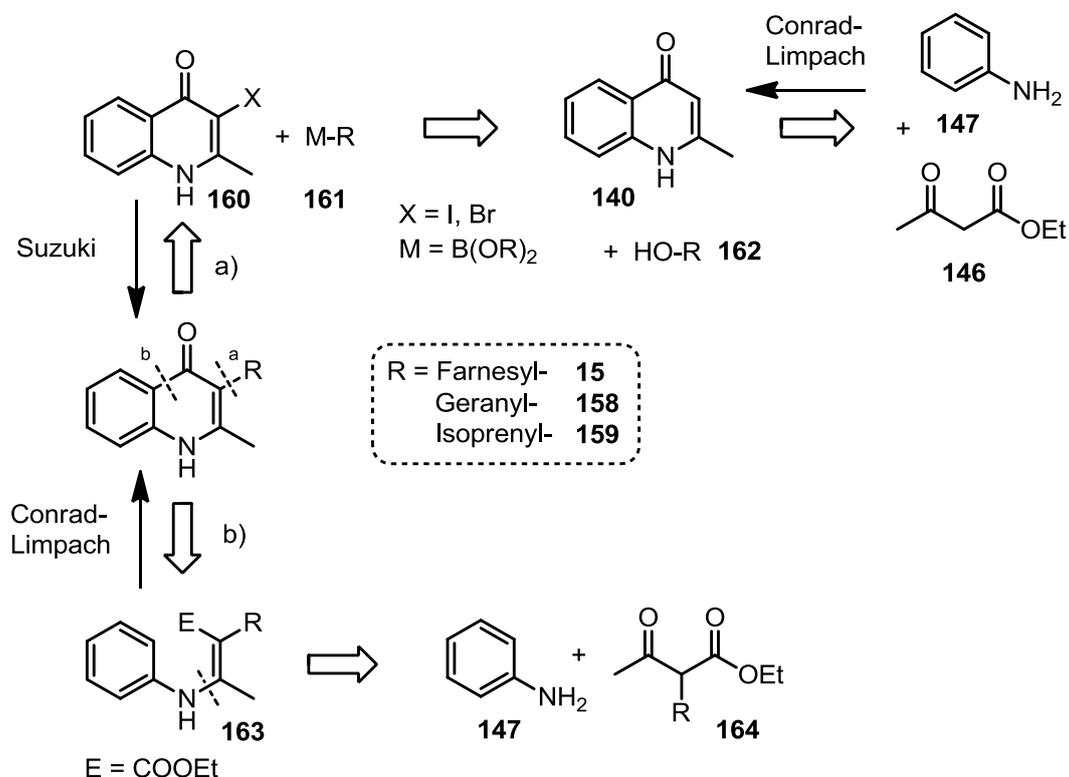
2.2.2 Synthese von Aurachin D und Derivaten

Wie in Kapitel 2.2.1 gezeigt, startet die Biosynthese der Aurachine ausgehend von Anthranilsäure (**132**) mit Aurachin D (**15**) als erstem Vertreter.²³ Die Syntheseplanung orientiert sich an **15**, das als erste Verbindung synthetisiert werden sollte. Zusätzlich sollte die Länge der ungesättigten Seitenkette zum Zweck weitergehender pharmakologischer Untersuchungen variiert werden. Da es sich im Fall von Aurachin D (**15**) an C3 um einen Farnesylrest (Isoprenoidylrest mit 15 C-Atomen) handelt, wurde jeweils um eine C₅- (Isoprenyl-) Einheit gekürzt. Somit erhält man neben Farnesyl- (C₁₅) auch die Geranyl- (C₁₀) und Isoprenyl- (C₅) Seitenketten als ungesättigte Komponenten und damit die Derivate **158** bzw. **159**. Die Nummerierung der C-Atome und die sich daraus ergebenden Einheiten sind Abbildung 12 zu entnehmen.


Abbildung 12: Einteilung der ungesättigten Seitenkette in ihre Subeinheiten

Die Retrosynthese (Schema 45) schlägt zwei Vorgehensweisen für die Synthese der gewünschten Chinolone vor: Zum einen die Darstellung von Aurachin **15** und dessen Analoge durch SUZUKI-Reaktion eines 3-funktionalisierten Chinolon-Precursors **160** und einer allylischen Boronsäure **161**. Bei diesem Syntheseweg wird zuerst der Heterocyclus aufgebaut und dann der benötigte Isoprenoidylrest eingeführt (Weg a). Zum anderen können **15** und seine Derivate durch Synthese eines 2-substituierten β -Ketoesters **163** und anschließende CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung zum gewünschten Heterocyclus dargestellt werden (Weg b).

Aurachin D (**15**) und die kürzerkettigen Derivate **158** und **159** sollten anschließend in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe MÜLLER auf ihre biologische Aktivität getestet werden.



Schema 45: Retrosynthese von Aurachin D (**15**)

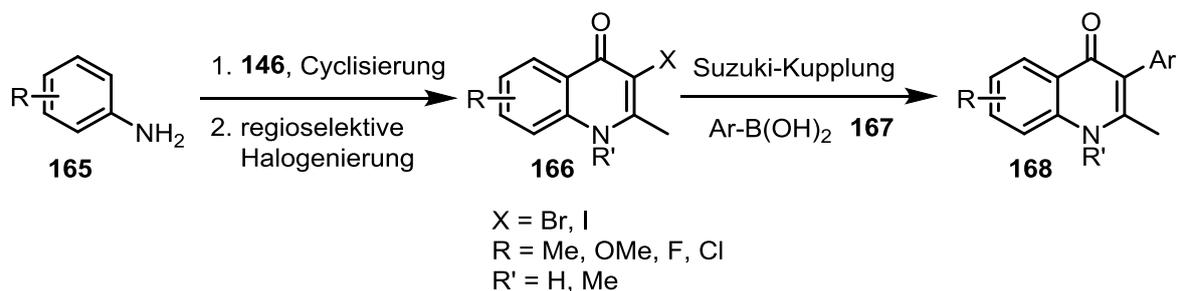
2.2.2.1 Synthese über SUZUKI-Reaktion

In Kapitel 2.1.3.1 wurde mit der SUZUKI- bzw. ULLMANN-Reaktion ein Einblick in das Gebiet der Kreuzkupplungen gegeben. Neben der CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung erscheint gerade die SUZUKI-Reaktion interessant für den Aufbau 2,3-substituierter 4-Chinolone. Darüber hinaus sind Prenyl- bzw. Allylderivate als Ausgangssubstanzen für die SUZUKI-Reaktion relevant, weshalb an dieser Stelle näher auf beide Verbindungstypen eingegangen wird.

Chinolon-Derivate

CROSS *et al.* beschäftigte sich in einer 2010 veröffentlichten Arbeit mit dem gezielten Aufbau medizinisch interessanter 3-Aryl-4-chinolone **168** durch Umsetzung von 3-Halogenchinolonen **166** mit (hetero-)aromatischen Boronsäuren **167**.^{96,97} Ausgehend von Anilinen **165** und Acetoacetat (**146**), mit CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung und anschließender regioselektiver 3-Halogenierung werden die Precursor **166** für die SUZUKI-Reaktion erhalten, welche entweder direkt eingesetzt oder durch N-Alkylierung weiter funktionalisiert werden können (Schema 46). Durch diese neu gefundene Syntheseroute sind eine Vielzahl neuer Chinolone

zugänglich, wobei sich das Katalysator-/Ligandsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{SPHOS}$ mit Ausbeuten zwischen 72-95% als am besten geeignet erwies.



Schema 46: SUZUKI-Kupplung von 3-Halogenchinolonen **158** und Arylboronsäuren **159**

In einer weiteren Publikation dieser Arbeitsgruppe wird die SUZUKI-Reaktion ebenfalls genutzt, um gezielt 3-Aryl-4-chinolone aufzubauen, die auf der Struktur des Antimalaria-Mittels **169** (aus der Klasse der PEQs, 7-(2-Phenoxyethoxy)-4(1*H*)chinolone, Abbildung 13) basieren.⁹⁸ Durch SUZUKI-Reaktion entsprechend 3-Iod-substituierter Chinolone **171** wurden 13 neue PEQ-Derivate in 10-71% Ausbeute erhalten und auf ihre Aktivität getestet (Schema 47).

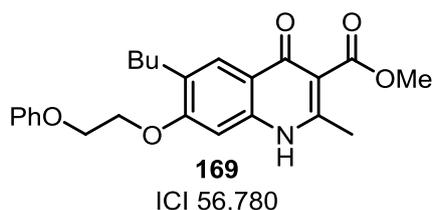
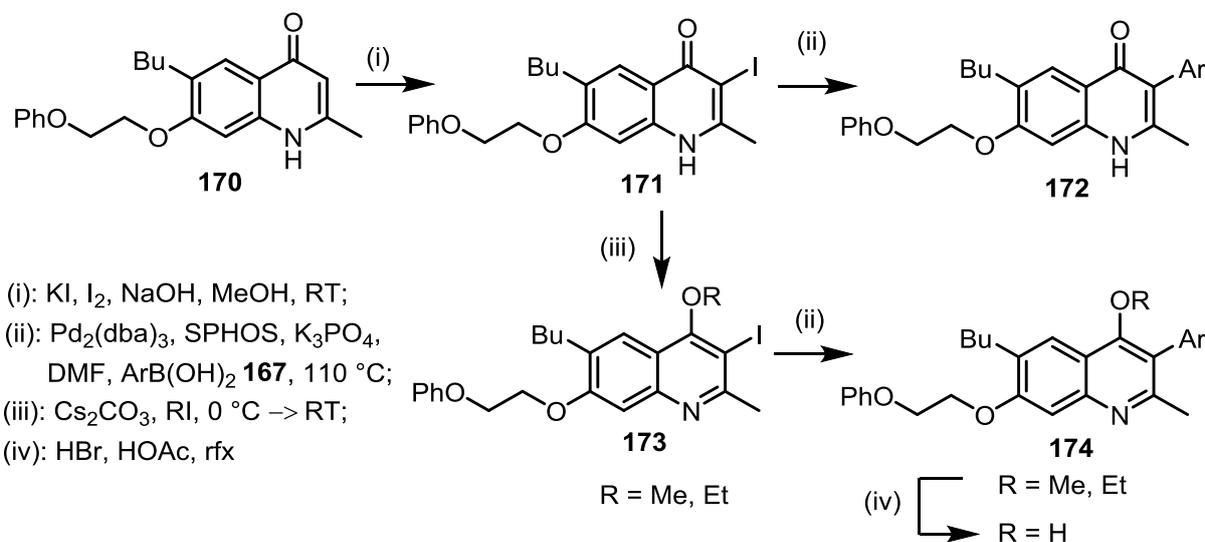


Abbildung 13: Antimalaria-Wirkstoff ICI 56,780 (**169**)

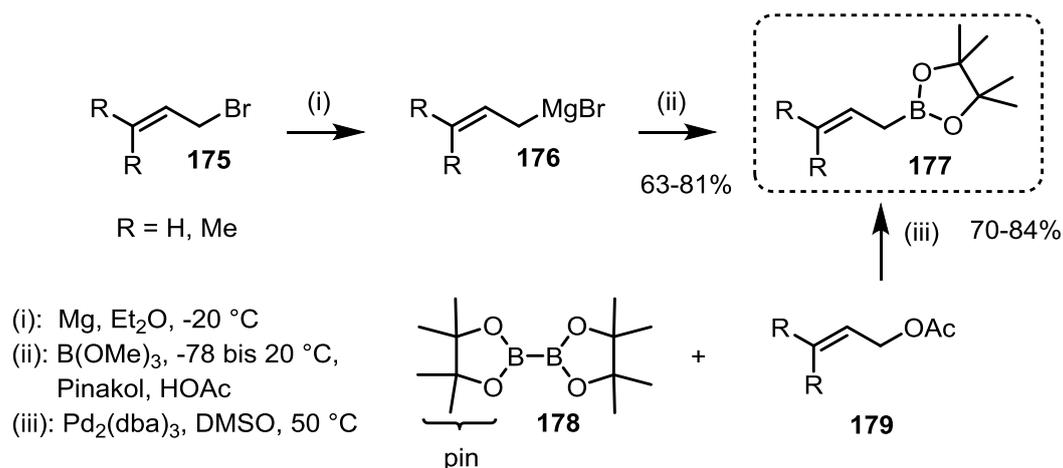


Schema 47: SUZUKI-Reaktion von 3-Iodchinolonen **171** und Arylboronsäuren

Neben dem Einsatz von 3-funktionalisierten Chinolonen (wie z.B. **166** bzw. **171**) und Arylboronsäuren **167** als Reagenzien für die SUZUKI-Reaktion können auch Arylhalogenide mit allylischen Boronsäuren bzw. Boronsäureestern⁹⁹ umgesetzt werden, was im Folgenden näher erläutert wird.

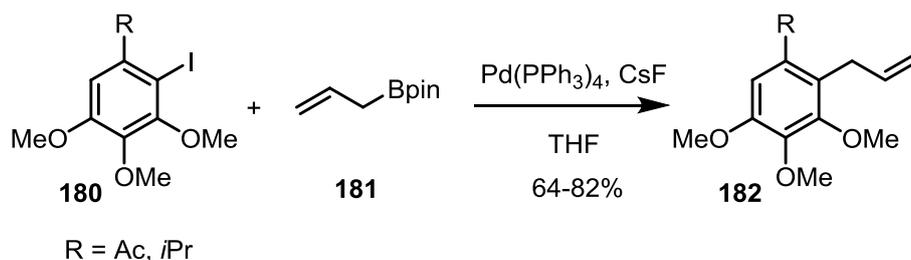
Prenyl- und Allyl-Derivate

GERBINO *et al.* beschäftigt sich mit der Synthese von Prenyl- und Allyl-substituierten Aromaten durch SUZUKI-Reaktion.⁹⁹ Dabei können sowohl Arylhalogenide mit Prenyl- bzw. Allylboronsäuren und ihren Estern als auch umgekehrt Arylboronsäure(-ester) mit den entsprechenden Prenyl- oder Allylhalogeniden umgesetzt werden. Die benötigten Prenyl- und Allylboronsäureester **177** können entweder ausgehend von den entsprechenden Bromiden **175** über ein Grignard-Intermediat **176** erhalten oder durch Umsetzung der Prenyl- oder Allylacetate **179** und Bis(pinacolato)diboron **178** selektiv synthetisiert werden (Schema 48).



Schema 48: Synthesemöglichkeiten für Prenyl- bzw. Allylboronsäureester **177**

Nach weiterem Screening verschiedener Katalysator-/Ligandsystemen wurden die besten Ergebnisse mit Pd(PPh₃)₄ und CsF in THF mit Ausbeuten zwischen 75 und 90% erzielt. Zudem zeigte sich, dass unter den gefundenen Reaktionsbedingungen auch sterisch anspruchsvolle Arylhalogenide, wie z.B. **180** unter Tolerierung von OMe-, OH- oder Acetat-Substituenten, in guten Ausbeuten umgesetzt werden können (Schema 49).

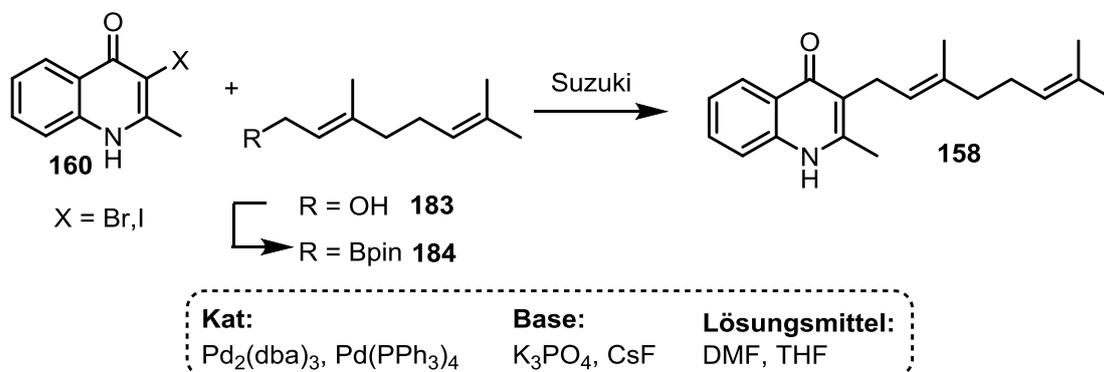


Schema 49: SUZUKI-Reaktion eines sterisch anspruchsvollen Aryliodids **180** mit Allylboronsäurepinakolester **181**

Generell wurden die besten Ergebnisse jedoch mit Arylbortrifluoraten und Prenyl- bzw. Allylbromiden **175** erzielt. Bei Verwenden dieser Vorstufen konnte neben dem Einsatz von Pd(OAc)₂ als stabile Palladium-Spezies und der besseren Handhabung der Reagenzien auch die Bildung von Nebenprodukten, wie z. B. Homokupplungsprodukten, vermieden werden.

Die Synthese von Aurachin D (**15**) durch SUZUKI-Reaktion soll ausgehend von einem geeigneten Chinolon **160** mit einem entsprechenden allylischen Bororganyl **161** durchgeführt werden (vgl. Schema 45, Weg a). Jedoch sind bisher lediglich SUZUKI-Reaktionen von Chinolonen mit aromatischen Boronsäuren bzw. -estern bekannt.^{96,98} Kupplungsreaktionen von Chinolonen mit allylischen Organoborverbindungen wurden bisher noch nicht beschrieben. Umgekehrt wurden auch die bisher dargestellten Prenyl- bzw. Allylboronsäureester nur mit aromatischen Halogeniden in SUZUKI-Reaktionen umgesetzt.⁹⁹

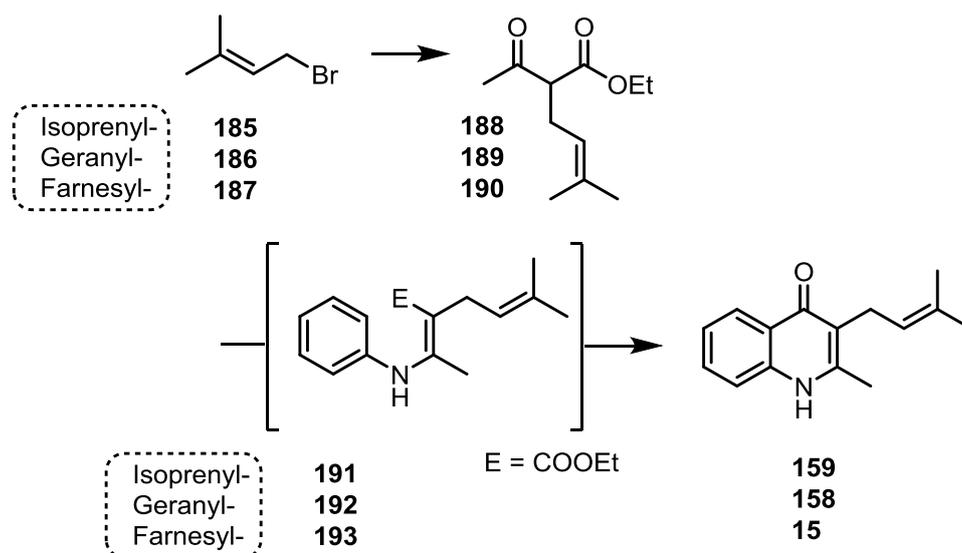
Da die Darstellung von Geranylboronsäureester **184** ausgehend von Geraniol (**183**) bekannt¹⁰⁰ und **183** zudem besser verfügbar ist, sollen die für die literaturbekannten Reaktionen etablierten Reaktionsbedingungen in Vorversuchen zunächst anhand der Synthese des Aurachin-Derivates **158** getestet werden (Schema 50).



Schema 50: SUZUKI-Reaktion von 3-Halogenylninolon **160** und Geranylboronsäurepinakolester (**184**)

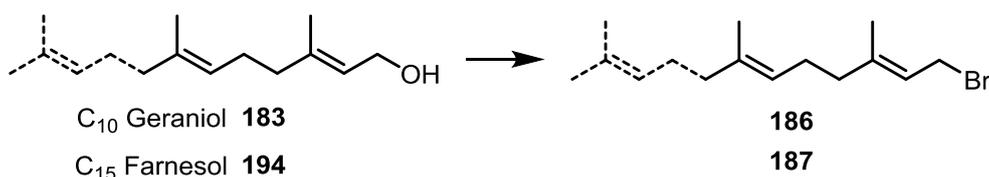
2.2.2.2 Synthese via direkte CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung

Die zweite Synthesemöglichkeit, die sich aus der Retrosynthese ergibt, ist die Umsetzung eines an C2-Position entsprechend substituierten Ketoesters mit Anilin (**147**) zu einer Enamin-Zwischenstufe (vgl. Retrosynthese in Schema 45, Weg b). Anschließende Cyclisierung liefert das gewünschte 3-Isoprenoidylchinolon. Der Syntheseweg ist in Schema 51 am Beispiel des Isoprenylrestes gezeigt, womit das Derivat **159** erhalten wird.



Schema 51: Chinolon-Synthese am Beispiel von Isoprenylbromid (**185**) als Edukt

Die substituierten β -Ketoester **188–190**^{101,102} erhält man durch α -Alkylierung von Ethylacetoacetat (**146**)^{102,103} mit den entsprechenden Allylbromiden **185–187**^{104,105} in Anwesenheit von Basen. Die Bromide sind im Fall des Geranyl- bzw. Farnesylrests in einem Schritt ausgehend von den entsprechenden Alkoholen **183** und **194** zugänglich¹⁰⁶ (vgl. Schema 52), Isoprenylbromid ist kommerziell erhältlich.

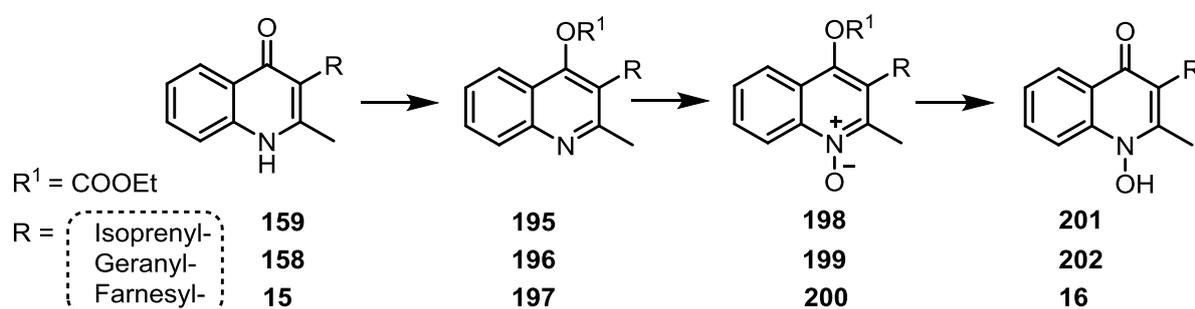


Schema 52: Synthese der Allylbromide **186** und **187**

Auch bei diesem Syntheseweg wird zuerst mit Geraniol (**183**) als Modellschubstanz gearbeitet. Die Reaktionsbedingungen der einzelnen Schritte sollten später ohne weitere Probleme auf die Verbindungen mit den kürzeren (Isoprenyl-) bzw. längeren (Farnesyl-) Rest übertragbar sein.

2.2.3 Synthese von Aurachin C und Derivaten

Nach erfolgreicher Synthese von Aurachin D (**15**) sowie der kürzerkettigen Derivate (**158/159**) soll in Analogie zur Biosynthese die N-Oxidation und damit Umwandlung zu Aurachin C (**16**) und den Derivaten **201** bzw. **202** folgen. Wie in Kapitel 2.2.1.1 bereits erwähnt, erfolgt die N-Oxidation von Chinolonen über ein Intermediat mit Pyridin-artigem N-Atom², welches durch Veretherung bzw. Veresterung der OH-Gruppe der Chinolin-Form zugänglich ist. Weitere Umsetzung mit Persäuren^{94,95} liefert ein N-oxidiertes Chinolin, das in einem anschließenden Schritt (Ether- bzw. Esterspaltung) zum gewünschten N-OH-Chinolon umgesetzt werden kann (Schema 53).



Schema 53: N-Oxidation von Aurachin D (**15**) und Derivaten **158** und **159**

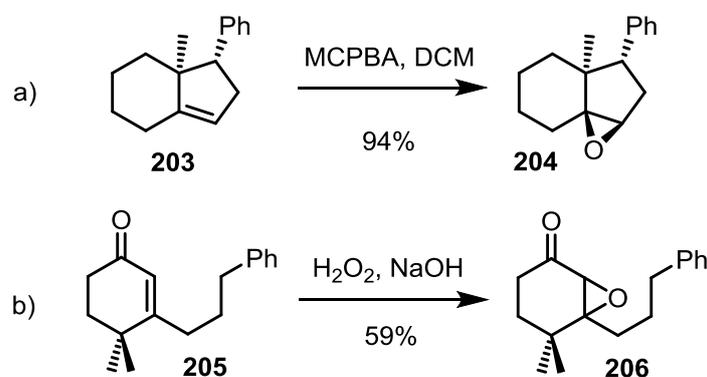
Problematisch ist hierbei die Konkurrenz der Doppelbindungen der ungesättigten Seitenkette und dem Stickstoff-Atom, die unter den gegebenen Reaktionsbedingungen in Anwesenheit von Persäuren zu komplexen Produktgemischen führen kann. Bisher gibt es noch keine etablierte Methode, wie man selektiv N-Oxide in Anwesenheit ungesättigter Substrukturen darstellt. Aufgrund dieser möglichen Nebenreaktionen sollte die N-Oxidation erst mit dem Isoprenyl-Derivat **159** getestet werden, da hier nur eine konkurrierende Bindung vorhanden ist. Somit soll der Einfluss der Konkurrenz auf den Reaktionsverlauf untersucht werden.

2.2.4 Epoxidierungs-Reaktionen

Ein weiterer interessanter und bisher noch ungeklärter Schritt der Biosynthese ist die Umwandlung von Aurachin C (**16**) zu Aurachin B (**17**) (s. dazu Kapitel 2.2.1).²⁰ Dabei findet eine 3,4-Wanderung der Farnesylseitenkette und infolge dessen Oxidation des heterocyclischen Grundgerüsts statt. Das postulierte Intermediat, das Epoxid **19**, konnte bis dato nicht isoliert werden (vgl. Schema 2 bzw. Schema 38). Aus diesem Grund war es interessant herauszufinden, inwieweit diese Theorie der postulierten Umlagerung durch synthetische Arbeiten unterstützt werden kann.

Epoxide sind aufgrund ihrer Reaktivität wichtige Intermediate in vielen Synthesen¹⁰⁷ und werden durch Reaktion einer C-C-Doppelbindung mit einem geeigneten Reagenz dargestellt. Dabei nimmt der elektronische Charakter der Doppelbindung erheblichen Einfluss auf die erforderlichen Reaktionsbedingungen. Für deren Umsetzung muss daher prinzipiell unterschieden werden, ob es sich um eine elektronenreiche oder -arme Doppelbindung handelt, somit lassen sich Epoxidierungsreaktionen in elektrophil und nucleophil einteilen.

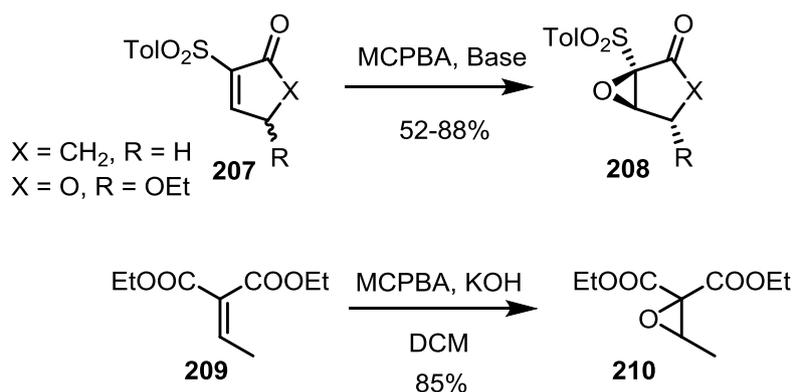
Eine der bekanntesten Möglichkeiten eine elektronenreiche Doppelbindung zu epoxidieren ist die PRILESCHAJEW-Reaktion,^{108,109} bei der Alkene wie **203** mit Persäuren, wie z.B. MCPBA, umgesetzt werden (Schema 54, a)).¹¹⁰ Die Epoxidierung findet hierbei über eine konzertierte elektrophile Übertragung des Sauerstoff-Atoms statt. Die Reaktivität der einsetzbaren Persäuren nimmt dabei mit zunehmend elektronenziehendem Charakter des Restes zu.



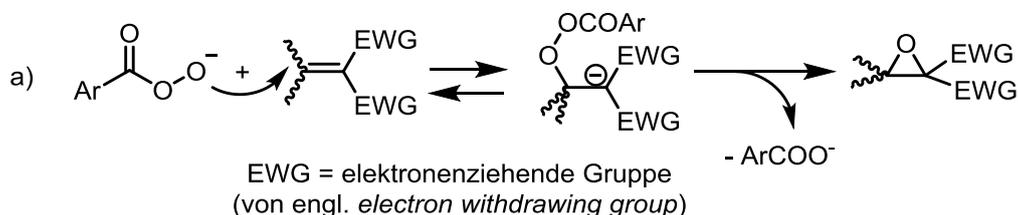
Schema 54: Elektrophile a) bzw. nucleophile Epoxidierungsreaktionen b)

Im umgekehrten Fall lassen sich elektronenarme Doppelbindungen, wie sie z. B. bei α,β -ungesättigten Ketonen **205** zu finden sind, mit Nucleophilen wie dem HOO^- -Ion umsetzen (SCHAEFFER-WEITZ-Epoxidierung) (Schema 54, b)).¹¹⁰

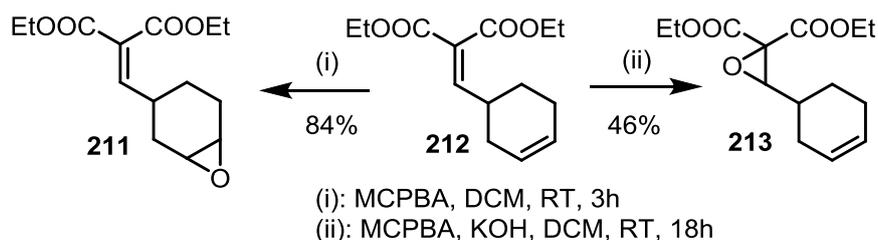
Darüber hinaus erwies sich auch das MCPBA-Anion als ein sehr effizientes Reagenz für die nucleophile Epoxidierung (Schema 55). So beschäftigt sich GARCIA *et al.* mit der Umsetzung von stark deaktivierten Alkenen wie z.B. **207** und **209** mit verschiedenen *in situ* generierten Persäure-Anionen (unter anderem $t\text{-BuOO}^-$ und HOO^-).¹⁰⁷


Schema 55: Nucleophile Epoxidierung deaktiverter Alkene **207** und **209**

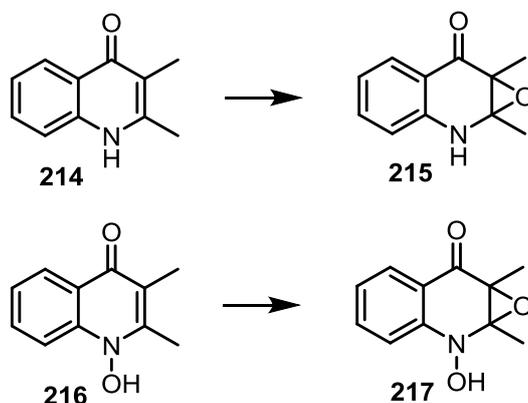
Die Experimente zeigten, dass das System aus MCPBA und KOH (unter anderem aufgrund der guten Löslichkeit in organischen Lösemitteln) die besten Ergebnisse liefert und somit eine gute Alternative zur SCHAEFFER-WEITZ-Epoxidierung bietet, deren Anwendbarkeit durch die wässrigen Bedingungen und den damit verbundenen Löslichkeitsproblemen oftmals an ihre Grenzen stößt. Der Mechanismus verläuft über den elektrophilen Angriff des Persäure-Anions am C3-Atom der Doppelbindung. Das dabei gebildete, gut stabilisierte Carbanion reagiert schnell zum entsprechenden Epoxid weiter, wobei das Säure-Anion zurückgebildet wird (Schema 56).


Schema 56: Mechanismus der Epoxidierung mit dem MCPBA-Anion

Demzufolge kann durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen eine bifunktionale Verbindung (z.B. **212**) chemoselektiv an der elektronenreicheren bzw. -ärmeren Doppelbindung epoxidiert werden (Schema 57).¹⁰⁷


Schema 57: chemoselektive Epoxidierung je nach Charakter der Doppelbindung

Im Falle der im Rahmen der Biosynthese relevanten synthetischen Untersuchungen sollen einfache Chinolon-Derivate als Modellsubstanzen hergestellt werden, die unter verschiedenen Reaktionsbedingungen an der 2,3-Doppelbindung epoxidiert werden sollen. Um Nebenreaktionen bei der Epoxidierung zu vermeiden (vgl. Kapitel 2.2.3), wird die Methylgruppe als Rest an C3 gewählt.



Schema 58: 2,3-Epoxidierung von Chinolonen

Interessant ist hier, dass es sich bei den ausgewählten Verbindungen **214** und **216** um vinyloge Amide handelt, die eine für Epoxidierungsreaktionen unübliche Grundstruktur besitzen. Zudem ist der Einfluss des tautomeren Gleichgewichts zwischen Chinolon- und Chinolin-Form auf den elektronischen Charakter der Doppelbindung nicht bekannt. Um Hinweise auf die Eigenschaften der vorliegenden Doppelbindung zu erhalten, sollen sowohl das NH-Chinolon **214** (in Analogie zu Aurachin D (**15**)) als auch das N-OH-Chinolon **216** (Analogon zu Aurachin C (**16**)) eingesetzt werden (Schema 58). Des Weiteren soll die Epoxidierung unter nucleophilen als auch elektrophilen Reaktionsbedingungen erfolgen, um so Informationen über die elektronischen Verhältnisse im Molekül, speziell an der 2,3-Doppelbindung, zu gewinnen.

3 Ergebnisse

3.1 Chromenoindol

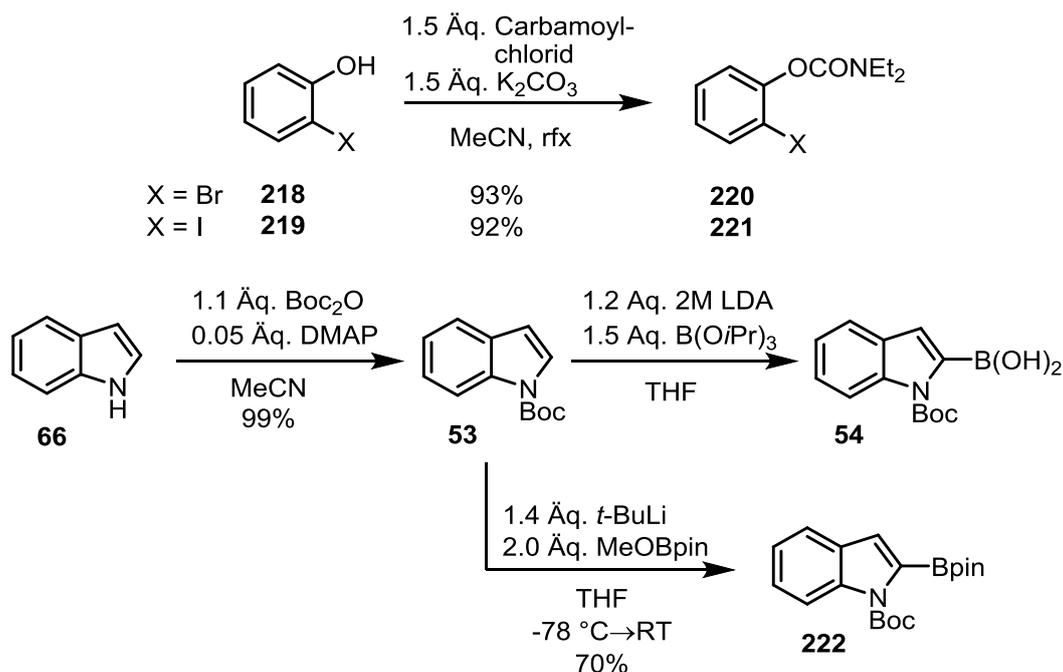
Das Ziel bestand darin, einen Syntheseweg für das unsubstituierte Grundgerüst **30** auszuarbeiten, welcher sich auf die für den Naturstoff **8** erforderliche Substitutionsmuster übertragen lässt. Eine Möglichkeit der Synthese führt über eine SUZUKI-Reaktion zu dem Heterobiaryl **229** bzw. -ester **230** als Zwischenstufe, das durch Cyclisierung zu einem Azacumestan **52** und anschließender Reduktion zu **30** führt (vgl. Retrosynthesen in Schema 13 bzw. Schema 15).

3.1.1 Synthese der heterocyclischen Grundstruktur über eine Heterobiaryl-Zwischenstufe

3.1.1.1 Synthese von Azacumestan **52**

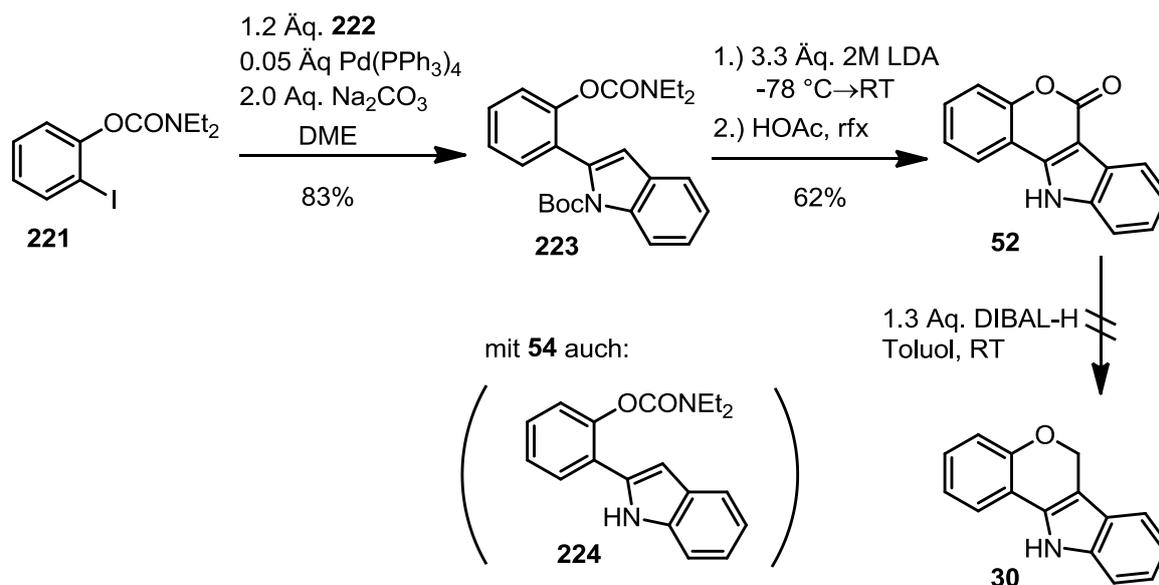
Synthese der unsubstituierten Grundstruktur **30**

Die Synthese des unsubstituierten Azacumestans **52** erfolgte analog der Synthese nach JAMES (Schema 59).³³ Dazu wurden die für die SUZUKI-Reaktion benötigten Carbamate **220** bzw. **221** in sehr guten Ausbeuten von 93% bzw. 92% ausgehend von 2-Brom- sowie 2-Iodphenol (**218/219**) dargestellt. Indol (**66**) wurde mit Boc₂O zunächst an der NH-Funktion geschützt und dann mit LDA und B(OiPr)₃ in THF zu der entsprechenden *N*-Boc-Indolylboronsäure (**54**) umgesetzt (Schema 59). Aufgrund der Labilität der Boronsäure (vgl. Kapitel 2.1.3.1) wurde diese ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt. In einer anschließenden SUZUKI-Reaktion wurde das Biaryl **224** erhalten, wobei es zu einer nicht erwünschten Abspaltung der Boc-Schutzgruppe kam (Schema 60). Dabei lieferte die Umsetzung mit Iodcarbammat **221** bei diesem Reaktionsschritt eine höhere Ausbeute (48%) als das entsprechende Bromid **220** (38%). Die unerwünschte Entschützung der *N*-Boc-Funktion konnte durch Verwenden des entsprechenden Indolylboronsäurepinakolesters **222** vermieden werden, welcher zudem stabiler und damit besser zu handhaben war als die Boronsäure. Der Boronsäureester **222** wurde wie bei **54** laut Literatur³³ ausgehend von Boc-geschütztem Indol **53** mit *t*-BuLi unter Verwendung von MeOBpin¹¹¹ anstelle von B(OMe)₃ in THF bei -78 °C in 70% Ausbeute erhalten (Schema 59).



Schema 59: Synthese der Vorstufen für die SUZUKI-Reaktion

Die Umsetzung des Boronsäureesters **222** mit dem Iodcarbamat **221** lieferte das erwünschte, geschützte Biaryl **223** in einer guten Ausbeute von 83%. Bei der SUZUKI-Kupplung mit Bromcarbamat **220** wurde oftmals eine Mischung aus geschütztem Heterobiaryl **213** und entschütztem Kupplungsprodukt **224** erhalten. Zusätzlich wurde das gewünschte Produkt in schlechteren Ausbeuten (50%) isoliert. Anschließende LDA-induzierte Cyclisierung von **223** bei 0 °C und darauffolgende Abspaltung der Schutzgruppe durch HOAc liefert das Azacumestan **52** in 62% (Schema 60).



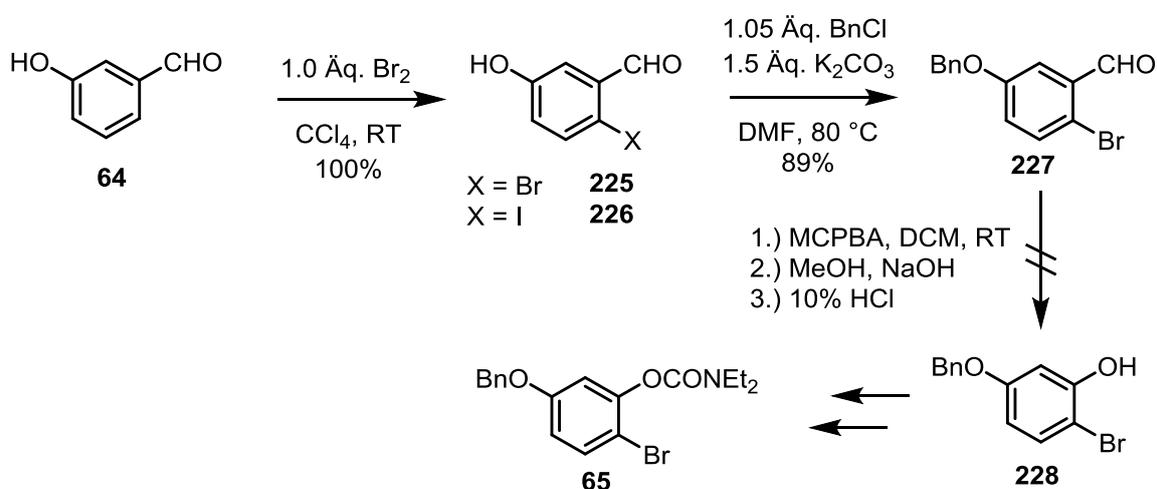
Schema 60: Synthese von Azacumestan **52**

Wiederholt durchgeführte Reduktion mit DIBAL-H in Toluol bei Raumtemperatur³⁹ führte leider nicht zum gewünschten Zielmolekül **30**, sondern lieferte lediglich komplexe Stoffgemische, die sich säulenchromatographisch nicht auftrennen ließen. Die Handhabung des Azacumestans **52** war darüber hinaus recht problematisch, da die Löslichkeit dieser Verbindung in allen gängigen Lösemitteln sehr gering war.

Synthese der substituierten Vorstufen

Parallel zu der Azacumestan-Synthese für das ungesättigte Grundgerüst **30** sollten die für den Naturstoff **8** benötigten, entsprechend substituierten Vorstufen für die SUZUKI-Reaktion hergestellt werden.

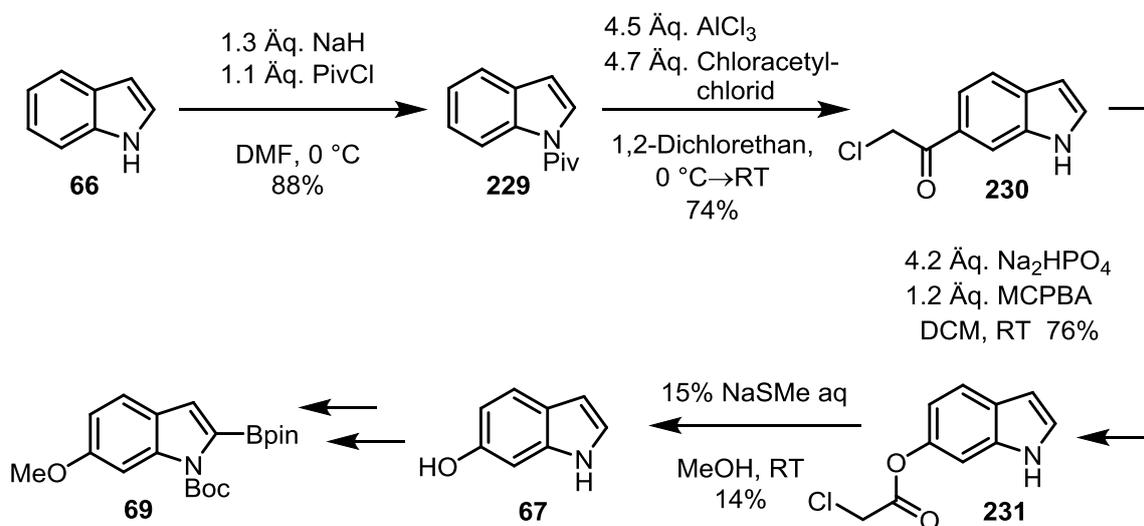
Da das substituierte Iodid **226** nicht zugänglich war, wurde ein Weg ausgearbeitet, um ausgehend von 3-Hydroxybenzaldehyd (**64**) das entsprechend substituierte Bromid **65** zu synthetisieren. Um ungewünschte Nebenreaktionen zu vermeiden, sollte die zusätzlich vorhandene Hydroxy-Gruppe während der Synthese als Benzylether geschützt werden. Die Synthese von Bromcarbamat **65** sollte ausgehend von *m*-Hydroxybenzaldehyd (**64**) in 4 Stufen erfolgen (Schema 61).^{35,36}



Schema 61: Synthese von Bromcarbamat **65**

Die regioselektive Bromierung³⁵ von Benzaldehyd **64** lieferte das Bromid **225** in hervorragender Ausbeute (100%). Durch anschließende Benzylierung der OH-Gruppe unter Standardbedingungen wurde Aldehyd **227** in 89% Ausbeute erhalten, der in einer BAEYER-VILLINGER-artigen Oxidation³⁶ zum entsprechenden Phenol **228** umgesetzt werden sollte. **228** konnte jedoch auch nach mehrmaliger Durchführung der Reaktion nicht hergestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich, dass der bisher verfolgte Weg der Azacumestan-Synthese (s.

Schema 60) problematisch war. Daher wurde auf weitere Versuche verzichtet und die Herstellung der Vorstufe **65** an dieser Stelle beendet.



Schema 62: Synthese von Boronsäurepinakolester **69**

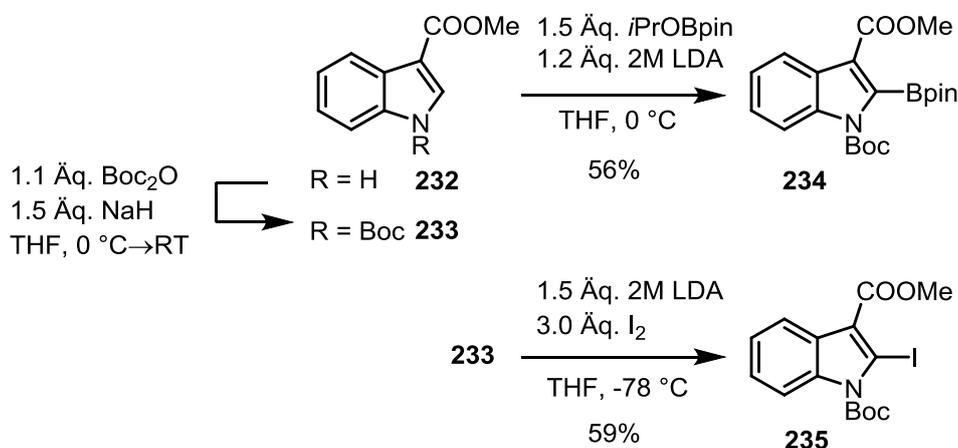
Als weiterer Precursor für die SUZUKI-Reaktion sollte auch 6-Methoxy-Indol (**67**) und später daraus der entsprechende Boronsäurepinakolester **69** hergestellt werden. Dazu wurde zunächst die 5-stufige Synthese von 6-Methoxy-Indol (**67**) nach TERANISHI³⁷ durchgeführt (Schema 62). Ausgehend von Indol (**66**) wurde zuerst die NH-Gruppe geschützt und der so erhaltene Heterocyclus **229** selektiv an 6-Position mit Chloroacetylchlorid in guter Ausbeute von 74% alkyliert. Anschließende BAYER-VILLINGER-Oxidation der Seitenkette und Esterspaltung lieferte das Indol **67** leider nur in sehr geringen Ausbeuten (14%). Aus den zuvor bereits genannten Gründen wurde die Synthese nach diesem Schritt ebenfalls eingestellt.

3.1.1.2 Synthese der Heterobiarylester **240** und **241**

Da sich der vorherige Syntheseweg wegen der vielen Schritte, der oftmals mäßigen Ausbeuten und der schwierigen Handhabung der einzelnen Zwischenstufen als ungeeignet erwies, wurde ein alternativer Weg für die Synthese von Azacumestan **52** gesucht (vgl. dazu auch Kapitel 2.1.2.1).

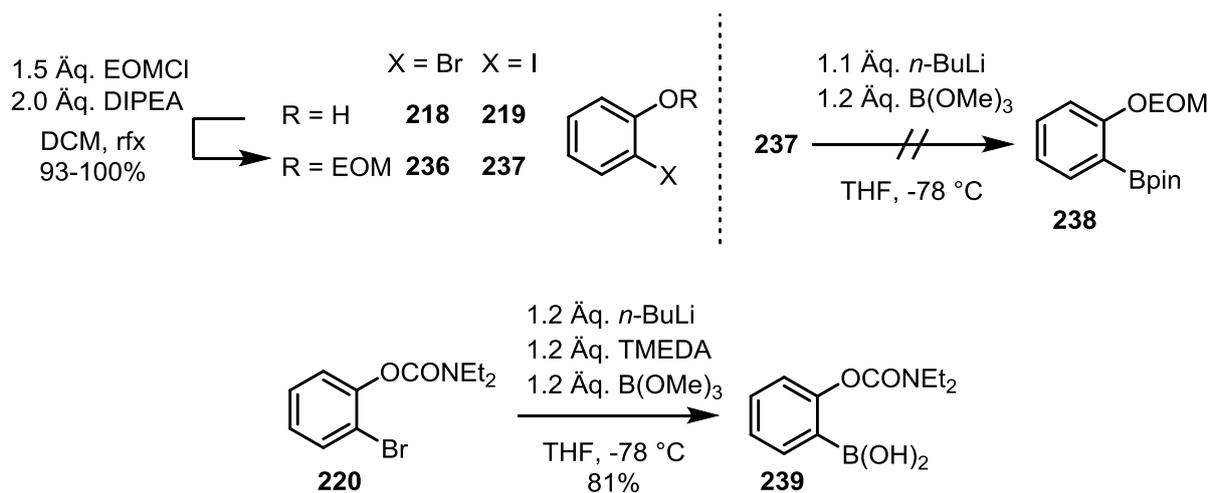
Dazu wurden mehrere Halogenide bzw. Boronsäuren und -ester hergestellt. Der Unterschied zur vorherigen Synthese lag in der Verwendung von 3-Methoxycarbonyl-Indol (**232**), wodurch die Heterobiaryl-Vorstufe eine zusätzliche *ortho*-ständige Esterfunktion besitzt. Durch die Estergruppe ist der entsprechende Indolyl-Boronsäureester **234** deutlich stabiler als der zuvor eingesetzte Ester **222**, was besonders bei der Darstellung und Lagerung von **234** von Vorteil war. Zusätzlich war es nun möglich, ein entsprechendes Indolyliodid³⁸ **235** herzustellen, was zuvor bei **66** aufgrund der hohen Labilität des Iodids³³ nicht möglich war (Schema

63). Die Synthese der Biaryle **240** und **241** sollte ausgehend sowohl von Arylhalogeniden **236** bzw. **237** und dem Indol-Bororganyl **234** als auch umgekehrt von der Arylboronsäure **239** und 2-Iodindol **235** durchgeführt werden (Schema 65).



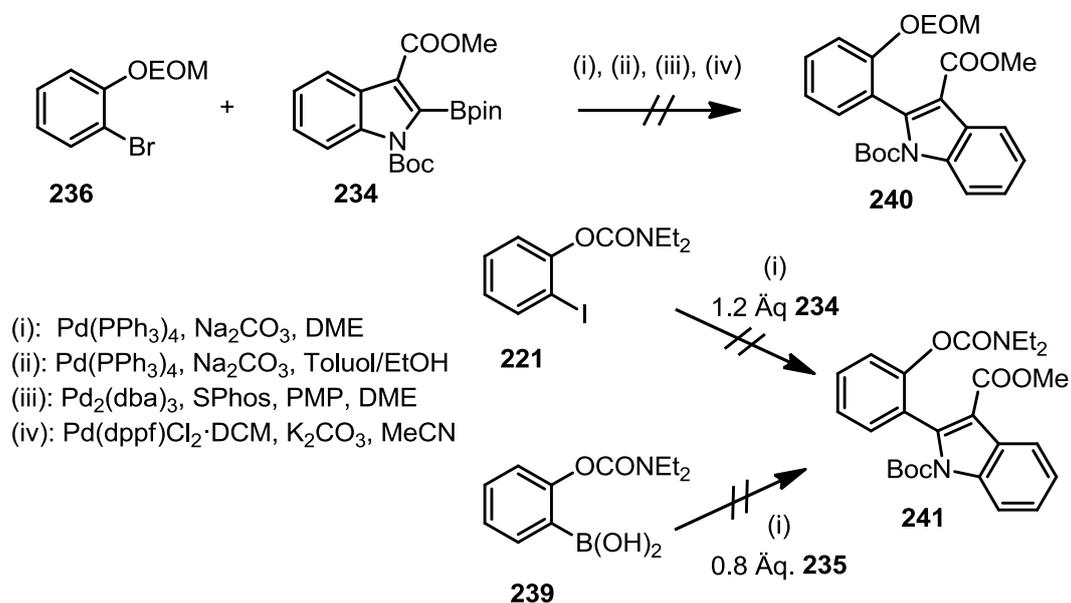
Schema 63: Darstellung der Indol-Precursor **234** und **235** für die SUZUKI-Reaktion

Die für die SUZUKI-Kupplung notwendigen *o*-Halogenphenole **218** und **219** mussten vorab an der OH-Gruppe geschützt werden. Neben der Umsetzung von **218** bzw. **219** zu den entsprechenden Carbamaten **220** und **221**³³ wurde die Ethoxymethyl- (EOM-) Schutzgruppe für die Hydroxy-Funktion gewählt (Schema 64).¹¹² Die jeweiligen Schutzgruppen sollten später unter sauren Bedingungen abgespalten werden, wobei die freie OH-Gruppe anschließend nucleophil am Carbonyl-Kohlenstoffatom der Estergruppe angreift und somit das gewünschte Lacton ausgebildet wird (vgl. Kapitel 2.1.2.1). Die EOM-geschützten Halogenphenole **236** und **237** wurden quantitativ erhalten. Weitere Umsetzung zum Boronsäurepinakolester **238** schlug nach mehrmaligen Versuchen fehl, woraufhin auf den Einsatz von **238** für die SUZUKI-Reaktion verzichtet wurde. Die *o*-Carbamoylboronsäure **239** wurde unter Standardreaktionsbedingungen³³ ausgehend vom Bromid **220** in guten Ausbeuten von 81% dargestellt. Iodcarbammat **221** wurde mit Indolylboronsäureester **234** umgesetzt (vgl. Schema 64 bzw. Schema 65).



Schema 64: Synthese der phenolischen Vorstufen

Für die anschließende SUZUKI-Kupplung wurden neben den zuvor bewährten Reaktionsbedingungen³³ weitere bekannte Methoden¹¹¹ getestet. Jedoch konnten die erforderlichen Heterobiaryle **240** sowie **241** in keinem der Fälle dargestellt werden. Die eingesetzten Edukte wurden zurückgewonnen, wobei die Bororganyle zu ihren Vorstufen zersetzt wurden.



Schema 65: SUZUKI-Kupplung zu Heterobiarylen **240** und **241**

Die einzelnen Bedingungen der durchgeführten Kupplungsreaktionen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Übersicht über alle durchgeführten SUZUKI-Reaktionen

Verbindung	Katalysator/ Ligand	Lösemittel	Temperatur	Base	Umsatz	
236	234	Pd(PPh ₃) ₄	DME	90 °C	Na ₂ CO ₃	—*
236	234	Pd(PPh ₃) ₄	Toluol/EtOH 3:1	105 °C	Na ₂ CO ₃	—*
236	234	Pd ₂ (dba) ₃ / SPhos	DME	110 °C	PMP	—*
236	234	Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	MeCN	25 °C	K ₂ CO ₃	—*
221	234	Pd(PPh ₃) ₄	DME	90 °C	Na ₂ CO ₃	—**
239	235	Pd(PPh ₃) ₄	DME	90 °C	Na ₂ CO ₃	—**

* Edukte (**236** sowie **233**) zurückgewonnen, ** Iodide **221** bzw. **235** zurückgewonnen

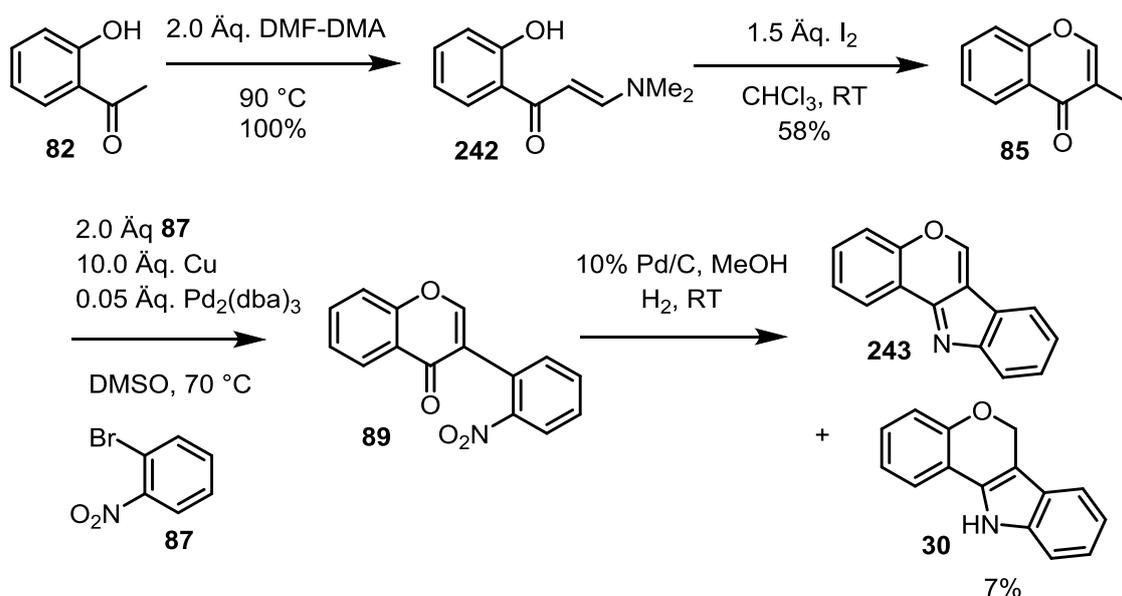
Auch hier wurde der Syntheseweg abgebrochen und das Vorhaben, die ungesättigte Grundstruktur **30** über eine Azacumestan-Vorstufe darzustellen, verworfen. Die Precursor **237** sowie **220** wurden aus zeitlichen Gründen nicht mehr eingesetzt. Parallel dazu stellte sich außerdem heraus, dass die weitere Umsetzung des unsubstituierten Azacumestans **52** zum Indol **30** aufgrund der schwierigen Handhabung nicht durchzuführen war (s. Schema 60). Hinzu kam, dass sich die Synthese der Zielverbindung im Falle von Naturstoff **8** aufgrund des Substitutionsmusters um mehrere Schritte erweitert und die Herstellung der Vorstufen ebenfalls problematisch war. Aufgrund dessen wurden weitere, besser geeignete Möglichkeiten der Indol-Synthese gesucht.

3.1.2 Synthese via α -(Nitrophenyl)chromenon

Wie bereits in Kap. 2.1.3.2 aufgeführt, sind α -(Nitrophenyl)ketone wichtige Vorstufen für die Synthese von Indolen.⁴⁰ Die Idee war, ein für Naturstoff **8** benötigtes, entsprechend substituiertes 3-Halogenchromenon **79** darzustellen und analog der Synthese nach BANWELL zu der Indol-Vorstufe **78** umzusetzen. Nach Hydrierung sollte die gewünschte Zielverbindung **30** erhalten werden (s. Retrosynthese in Schema 17 bzw. Synthese in Schema 18).

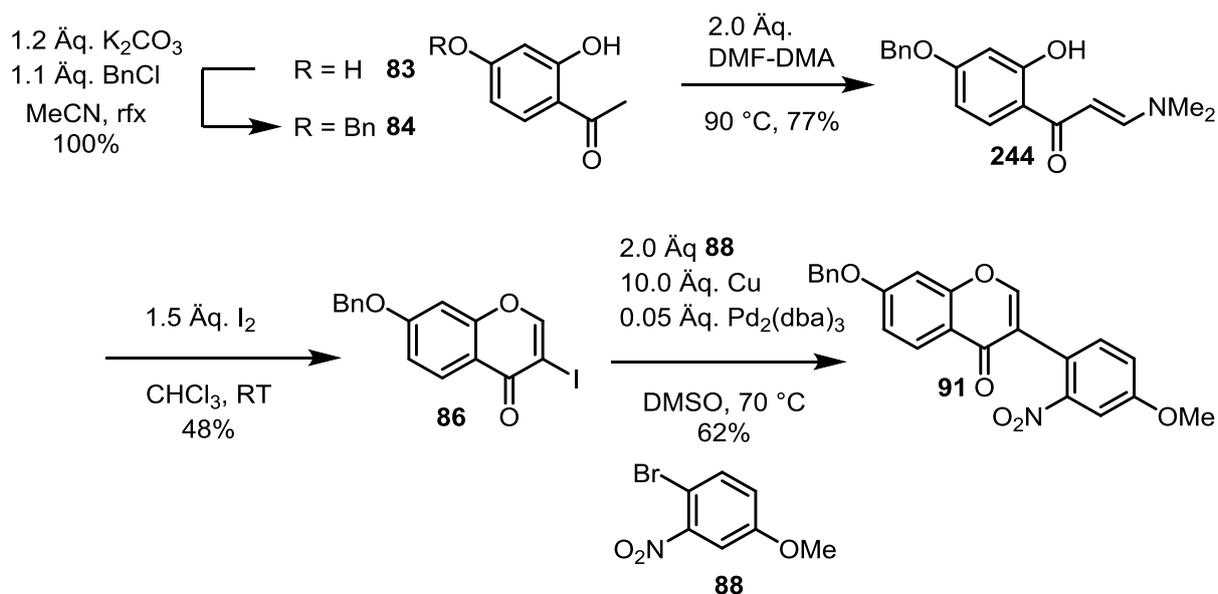
Da das entsprechende Bromid nicht zugänglich war, wurde 3-Iodchromenon als Precursor für die ULLMANN-Reaktion gewählt. Der Syntheseweg wurde zunächst mit den unsubstituierten Vorstufen überprüft. Das dazu benötigte Iodid **85** konnte ausgehend von *o*-Hydroxyacetophenon (**82**) in zwei Schritten analog der Vorschrift von VASSELIN mit 58% Ausbeute über beide Stufen dargestellt werden.⁴² Die Umsetzung mit dem Bromnitrophenol **87** lieferte das ULLMANN-Kupplungsprodukt **89**, welches als Rohprodukt direkt im nächsten Schritt eingesetzt wurde. Die hydrogenolytische Cyclisierung von **89** laut Vorschrift mit Pd/C

in MeOH lieferte dabei neben 7% des erwünschten Indols **30** eine Zwischenstufe **232**, was auf eine unvollständige Hydrierung des Grundsystems zurückzuführen war (Schema 66). Dieses Ergebnis wird später noch anhand der vollständig substituierten Verbindung genauer untersucht. Im Falle von **30** wurde nach dem Cyclisierungsschritt abgebrochen und die Synthese des substituierten Heterocyclus **45** bzw. **8** begonnen. Prinzipiell lässt sich das heterocyclische Grundgerüst **30** jedoch nach dieser Sequenz aufbauen.



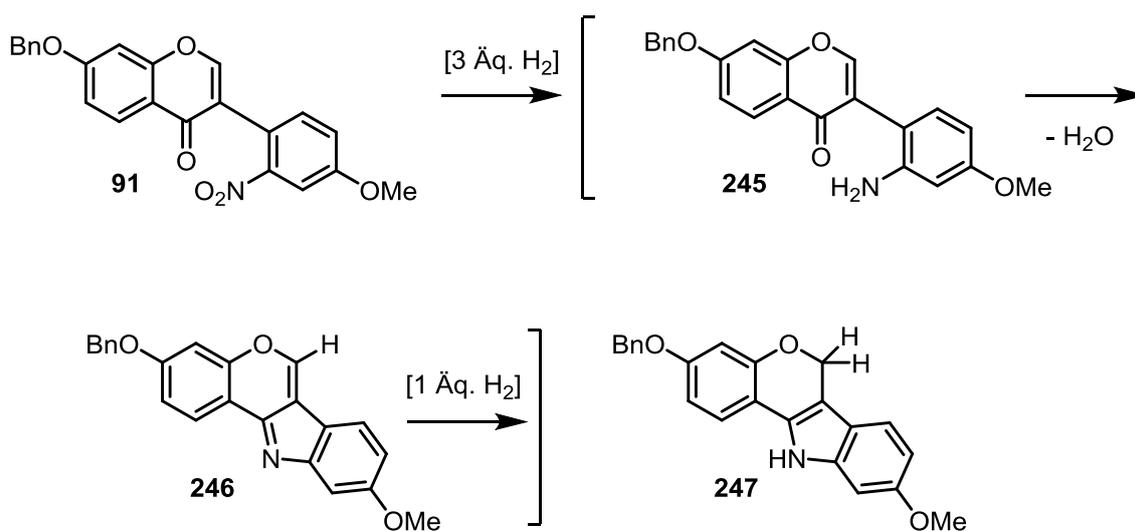
Schema 66: Reaktionsweg mit dem unsubstituierten Acetophenon **82**

Das zur Synthese der substituierten Heterocyclen **45** bzw. **8** erforderliche Iodid **86** wurde ausgehend von 2,4-Dihydroxyacetophenon (**83**) in einer dreistufigen Synthese dargestellt. Im ersten Schritt wurde die OH-Gruppe regioselektiv geschützt.^{42,43} Hier bot sich wiederum die Benzyl-Schutzgruppe an, die zusammen mit der Cyclisierung des Nitrophenylketons hydrogenolytisch abgespalten werden sollte. Nach Umsetzung mit DMF-DMA bei 90 °C und Iod-induzierter Cyclisierung wurde Chromenon **86** über drei Stufen in 37% erhalten. Im nächsten Schritt wurde **86** mit Brom-Nitroanisol (**88**) in einer Reaktion vom ULLMANN-Typ in DMSO in guten Ausbeuten (62%) zur Indol-Vorstufe **91** umgesetzt (Schema 67).



Schema 67: Synthese der Indol-Vorstufe **91**

Die Cyclisierung der Indol-Vorstufe konnte aufgrund der geringen Löslichkeit von **91** in MeOH nicht unter den üblichen Reaktionsbedingungen laut BANWELL durchgeführt werden. Hydrierung von **91** mit $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ in verschiedenen, besser geeigneten Lösemitteln lieferte ähnliche Ergebnisse wie zuvor bei der unsubstituierten Verbindung **89**. Je nach verwendetem Lösemittel wurde entweder die Bildung der nicht vollständig hydrierten Verbindung (Chromenoindol **246**) oder der Mischung aus Indol **246** und **247** beobachtet (Schema 68). Bei beiden Verbindungen handelte es sich in jedem Fall um den nicht debenzylierten Heterocyclus.



Schema 68: Die einzelnen Schritte der Hydrierung zu Indol **247**

Dieses Ergebnis wird anhand des Schemas verdeutlicht: Bei der Cyclisierung müssen insgesamt 4 Äquivalente H_2 übertragen werden, um die gewünschte Indol-Grundstruktur (in diesem Fall **247**) zu erhalten. In Kapitel 2.1.5 wurde bereits erwähnt, dass Amine in der Lage sind, die für ihre Hydrierung notwendigen Katalysatoren zu vergiften⁴⁵ und somit das Fortschreiten der Reaktion zu verhindern. Im vorliegenden Fall wurde zunächst nur die Bildung des einfach hydrierten Chromenoindols **246** beobachtet, was darauf hindeutet, dass die Hydrierung auf dieser Zwischenstufe stehen bleibt, bevor die Wasserstoff-Übertragung vollständig abgelaufen ist. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen lieferte zunächst Produktgemische aus **246** und **247**. Eine weitere Nebenreaktion von **247** zu der nochmals reduzierten Stufe des Tetrahydrochromenoindols wurde hier nicht beobachtet. Aufgrund der vorherrschenden Reaktionsbedingungen ist es in diesem Fall wegen der hohen Resonanzstabilisierung des Indol-Grundgerüsts nicht möglich, weiter bis zum Indolin zu hydrieren (vgl. auch Kapitel 2.1.5).^{45,46}

Durch Austesten weiterer Lösemittel und Katalysatoren wurde die Synthese der vollständig cyclisierten, aber ebenfalls nicht entschützten Verbindung **247** optimiert, wobei die besten Ausbeuten (94%) unter Verwendung von $H_2/Pt-C$ (10%-ig) in THF erhalten wurden. Das Problem der nicht erfolgten Debenzylierung blieb jedoch weiterhin bestehen.

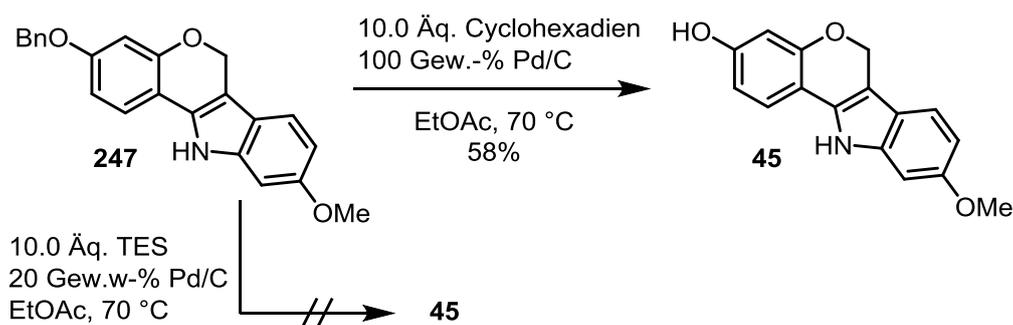
Die Verhältnisse der isolierten Verbindungen **246** und **247** unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 2 gezeigt. Die Experimente zeigten außerdem, dass die Cyclisierung bei Verwenden des Pt-Katalysators auch bei niedrigerem Druck erfolgreich verlief.

Tabelle 2: Ergebnisse der verschiedenen Hydrierungen

Reaktionsbedingungen	Bn-Chromenoindol	
H₂/Pd-C, 10 bar	246	247
Aceton, 4 h	92%	–
DMSO/EtOAc, 24 h	50%*	50%*
EtOAc, 24 h	69%	–
THF, 2 d	50%*	50%*
H₂/Pt-C, 5 bar		
Toluol, 24 h	–	70%
Toluol, 2 d	–	87%
Toluol, 3 d	–	90%
THF, 3 d	–	94%

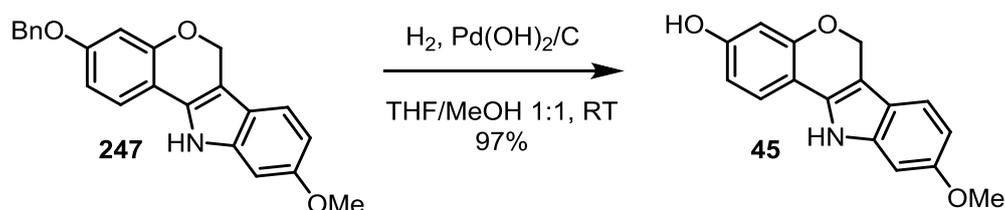
* Rohprodukt

Wie bereits erwähnt sind Amine in der Lage, Metallkatalysatoren zu vergiften und somit Einfluss auf den Reaktionsverlauf der Hydrierung nehmen (siehe Kapitel 2.1.5). Des Weiteren können auch Imine, wie z.B. das Zwischenprodukt **246**, aufgrund ihrer starken Donor-Eigenschaften an die Oberfläche der verwendeten Übergangsmetall-Katalysatoren koordinieren und so das Fortschreiten der Hydrierung verhindern.¹¹³ Im vorliegenden Fall handelt es sich sowohl bei dem Zwischenprodukt **246** als auch bei Produkt **247** um Substanzen, die bei der Hydrierung als Katalysatorgifte wirken können. In diesem Zusammenhang wird angenommen, dass dieses Phänomen je nach gewähltem Katalysator neben der unvollständigen Hydrierung von **91** ebenfalls die gleichzeitige Debenzylierung der Verbindungen verhindert.¹¹⁴



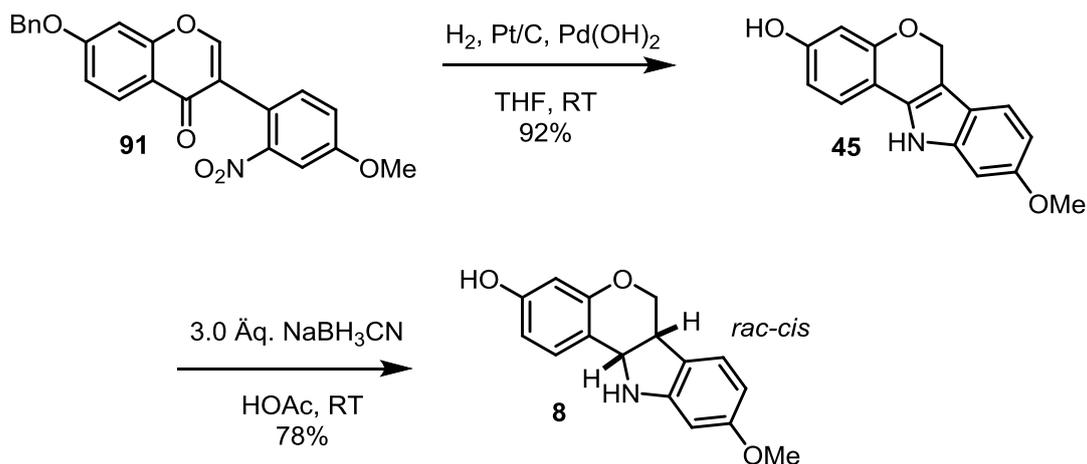
Schema 69: Debenzylierung durch katalytische Transferhydrierung (TES = HSiEt₃)

Im Folgenden wurden einige Reaktionsbedingungen für die Entschützung der OH-Gruppe in einem separaten Schritt mit besonderem Schwerpunkt auf der katalytischen Transferhydrierung (CTH von engl. *catalytical transfer hydrogenation*) getestet. Dazu wurden 1,4-Cyclohexadien¹¹⁵ bzw. Triethylsilan¹¹⁶ (HSiEt₃, TES) als Wasserstoffquellen gewählt. Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil der CTH sind die erforderlichen großen Mengen an Reagenzien. So waren in beiden Fällen 10 Äquivalente der Wasserstoff-Donoren und bis zu 100 Gew.-% des Pd-Katalysators notwendig. Mit TES als Donor wurde keine Entschützung beobachtet. Im Falle von Cyclohexadien musste die Reaktionsmischung entgegen der Vorschrift auf 70 °C erhitzt werden, um eine Entschützung zu erzielen. Die Ausbeuten waren mit 58% bei 100 Gew.-% Katalysator bzw. 31% bei 30 Gew.-% Pd/C nicht zufriedenstellend (Schema 69).



Schema 70: Debenzylierung von **236** in Anwesenheit von Pd(OH)₂/C

Es ist bekannt, dass Debenzylierungen auch in Anwesenheit des Pearlman's Katalysators, Pd(OH)₂/C, stattfinden. Mit der Umsetzung von **247** laut der Vorschrift von SMITH¹¹⁷ wurde das entschützte Indol **45** in 97% erhalten (Schema 70). In Folge der erfolgreichen Entschützung sollten beide Reaktionen zu einem Schritt zusammengefasst werden, um durch die Cyclisierung von ULLMANN-Produkt **91** direkt zu dem entschütztem Indol **45** zu gelangen. Die Hydrierung mit der Kombination beider Katalysatoren lieferte **45** in einem Schritt ausgehend von **91** in einer sehr guten Ausbeute von 92% (Schema 71).



Schema 71: Cyclisierung und anschließende Reduktion von Indol **45** zu Indolin **8**

Anschließende Reduktion mit NaBH_3CN in HOAc ⁷⁸ lieferte das reduzierte Indolin **8** in einer guten Ausbeute von 78% (Schema 71). Der gewünschte Naturstoff konnte durch diese Weise in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von 2,4-Dihydroxyaceton (**83**) in einer Gesamtausbeute von 16% dargestellt werden.

Die spektroskopischen Daten der synthetisierten Verbindung **8** und des isolierten Naturstoffs¹⁰ sind in Tabelle 3 aufgelistet und stimmen gut überein, wobei jedoch einige Signale von HAMDOON falsch zugeordnet wurden. Dazu gehören die Signale von H-6 axial und H-6a sowie H-1 und H-7, die vertauscht wurden. Die Kopplungskonstante 3J (H-6a und H-11a) von 7.5 Hz deutet wie erwartet auf die *cis*-Konfiguration der Verbindung hin¹³ (vgl. Kapitel 2.1.4). Die Signale der einzelnen Atome wurden durch 2D-NMR-Experimente (COSY-, HSQC- sowie DEPT- und HMBC-Messungen) zugeordnet. Zur besseren Übersicht ist die Nummerierung der Atome in Abbildung 14 gezeigt.

Die Summenformel von **8**, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, wurde durch HR-EI-MS mit dem M-Peak bei m/z 269.1082 (berechnet: 269.1052) bestätigt.

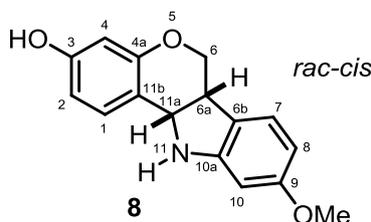


Abbildung 14: Nummerierung der Atome von **8**

Tabelle 3: Vergleich der ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Daten von synthetischem und isoliertem Naturstoff **8** (400 bzw. 100 MHz, CDCl_3).

Position	δ H [ppm], J [Hz]	δ H [ppm], J [Hz]	δ C [ppm]	δ C [ppm]
	synthetisch	isoliert ¹⁰	synthetisch	isoliert ¹⁰
1	7.10, d, $J = 8.3$	7.36, d, $J = 8.50$	130.6	132.22
2	6.47, dd, $J = 8.3, 2.5$	6.43, dd, $J = 2.50, 8.50$	109.3	106.45
3	–	–	160.7	161.15
4	6.38, d, $J = 2.5$	6.38, d, $J = 2.50$	103.9	96.93
4a	–	–	156.1	157.01
6	3.82, t, $J = 10.5$, ax-H 4.16–4.12, m, eq-H	3.51, m, ax-H 4.21, m, eq-H	65.78	66.58
6a	3.44, ddd, $J = 10.5, 7.5, 4.9$	3.60, t, $J = 10.95$	39.41	39.52
6b	–	–	120.6	119.11
7	7.07, d, $J = 8.0$	7.11, d, $J = 8.45$	124.9	124.78
8	6.32, dd, $J = 8.0, 2.3$	6.53, dd, $J = 2.20, 8.45$	104.3	109.75
9	–	–	155.9	160.71
10	6.26, d, $J = 2.3$	6.43, d, $J = 2.20$	97.01	103.69
10a	–	–	151.55	156.67
11 (NH)	–	4.99, br s	–	–
11a	4.80, d, $J = 7.5$	5.47, d, $J = 6.85$	56.55	78.55
11b	–	–	115.7	112.70
OCH₃	3.75, s	3.74, s	55.38	55.45

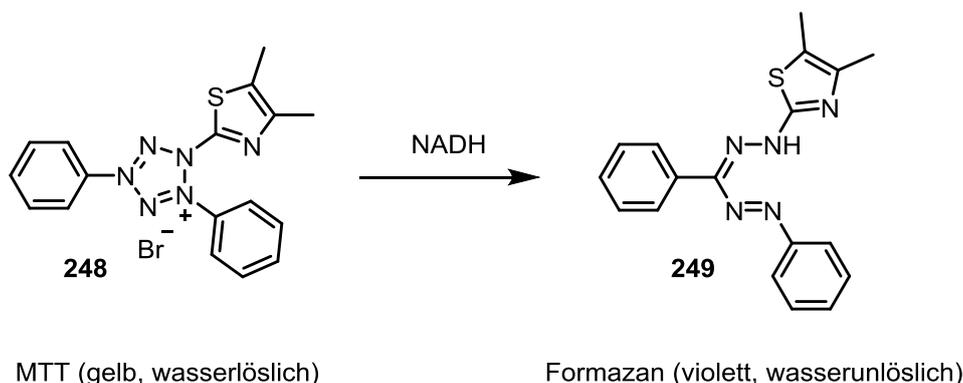
3.1.3 Biologische Aktivität

Der synthetisierte Naturstoff **8** sowie dessen ungesättigte Vorstufe **45** wurden im AK JACOB auf ihre biologische Aktivität getestet. Der von PENG DU anhand einer Messreihe bestimmte IC_{50} -Wert gibt dabei die Konzentration einer Substanz an, die notwendig ist, um die Aktivität eines Targets um 50% zu hemmen.

Die Ergebnisse des DPPH-Assays, der Aromatase-Inhibierung und Aktivität gegen parasitären Nematoden (*Steinernema feltiae*) der Verbindungen waren wie zu erwarten bescheiden, da den Substanzen die dazu notwendigen typischen Strukturmerkmale der Isoflavonoide fehlen.¹¹⁸ Es wurden keine oder nur sehr geringe Aktivitäten beobachtet (IC_{50} -Werte $>300 \mu\text{M}$ für die antioxidative Aktivität bzw. die Aromatase-Inhibierung; keine Toxizität gegen *S. feltiae* bis zu einer Konzentration von $200 \mu\text{M}$).

Die Cytotoxizität von **8** und **45** wurde an Krebszellen der Linie HCT-116 (Humanes Kolonkarzinom) getestet, wobei es sich um menschliche Darmkrebs-Zellen handelt, die eine typische Krebszelle besser repräsentiert als die von HAMDOON getesteten der HL-60-Linie.¹¹⁸

Die Tests wurden mit dem sogenannten *MTT*-Assay durchgeführt.¹¹⁹ Durch diese einfache und bequeme Methode ist es möglich, den Einfluss externer Faktoren auf das Zellwachstum zu untersuchen. Das Verfahren basiert auf der enzymatischen NADH-abhängigen Reduktion des Tetrazoliumsalses MTT [3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid] (**248**) zum Farbstoff Formazan (**249**) (Schema 72).



Schema 72: NADH-abhängige Reduktion von MTT (**237**) zu Formazan (**238**)

Das gelbe Salz ist gut wasserlöslich, wohingegen Formazan im wässrigen Milieu als violette Nadeln ausfällt. Die Reduktion von MTT ist irreversibel und findet in den Mitochondrien lebender Zellen statt, die zuvor mit dem zu testenden Wirkstoff und MTT inkubiert wurden. Nach einer definierten Inkubationszeit erfolgt die Lyse der Zellen durch ein geeignetes Detergenz und das entstandene, wasserunlösliche Formazan wird in Isopropanol gelöst. Die Absorption der gewonnenen Lösung wird anschließend gegen eine definierte Wellenlänge

von (im vorliegenden Fall) $\lambda=595$ nm gemessen, wobei die Absorption direkt proportional zur Stoffwechselaktivität der Zellen bzw. zur Anzahl der noch vitalen Zellen ist.

Die Ergebnisse des MTT-Assays sind in Abbildung 15 zu sehen. Überraschenderweise wies der synthetische, reine Naturstoff **8** kaum Toxizität gegen die Krebszellen auf ($IC_{50} > 200 \mu M$), wohingegen die synthetische, ungesättigte Vorstufe **45** mit einem IC_{50} -Wert von $66.1 \mu M$ zufriedenstellende Werte erreichte.

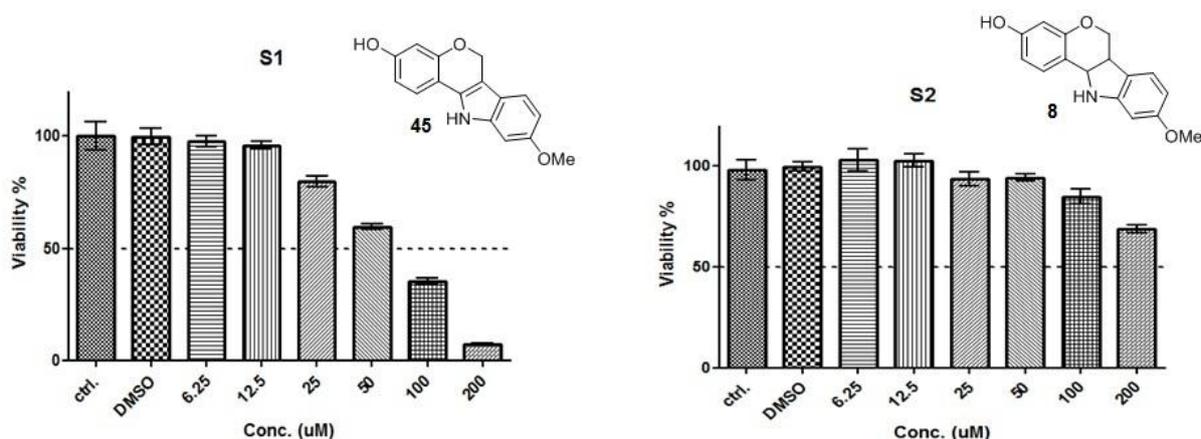


Abbildung 15: Die Cytotoxizität von Indol **45** bzw. Indolin **8** gegen HCT-116

Bei der Konzentration des Naturstoffes **8** von $c=200 \mu M$ liegt die Überlebensrate der Zellen bei ca. 70%, wobei von HAMDOON eine deutlich niedrigere Rate von 25% bestimmt wurde.¹⁰ Vergleicht man die Toxizität von Indolin **8** mit der von Indol **45** ist es in diesem Zusammenhang wichtig zu erwähnen, dass im Laufe dieser Arbeit eine Oxidation des Naturstoffes **8** nach relativ kurzer Zeit zu seiner ungesättigten Vorstufe **45** beobachtet wurde. Dieses Phänomen trat bei der Substanz sowohl bei der Lagerung als Feststoff als auch in Lösung auf. Es wird angenommen, dass die Oxidation durch die Rearomatisierung zum Indol-Grundgerüst begünstigt ist. Folglich ist es also denkbar, dass der Naturstoff isoliert, und erst nach einem gewissen Zeitraum auf seine biologische Aktivität getestet wurde. In der Zwischenzeit wurde das Indolin **8** zum Indol **45** oxidiert, was eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den veröffentlichten Daten und der neu gemessenen Werte ist.

Die Unterschiede in der Cytotoxizität von **45** bzw. **8** sind möglicherweise auf die unterschiedliche Struktur der Verbindungen zurückzuführen. Bei Chromenindol **45** handelt es sich um ein planares Molekül, wohingegen Naturstoff **8** durch den Pyrrolidin-Ring eine "abgeknickte" Struktur aufweist. Die 3D-Strukturen der Verbindungen sind in Abbildung 16 gezeigt. Es ist möglich, dass die höhere Cytotoxizität der tetracyclischen planaren Struktur **45** durch die

bessere Bindungsfähigkeit der Indol-Substruktur an die DNA, etwa durch Koordination des π -Systems an ein gemeinsames Mg^{2+} -Kation, zustande kommt.¹¹⁸

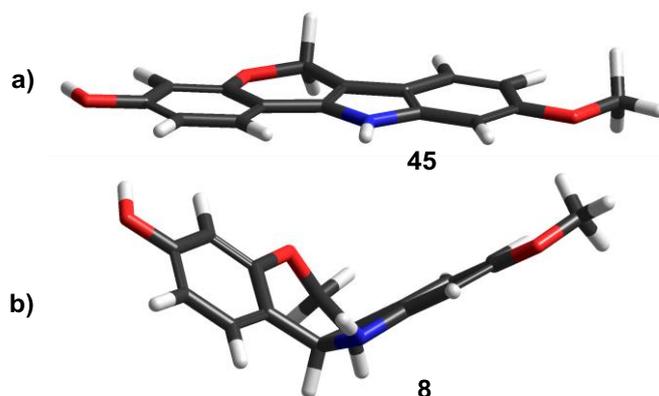


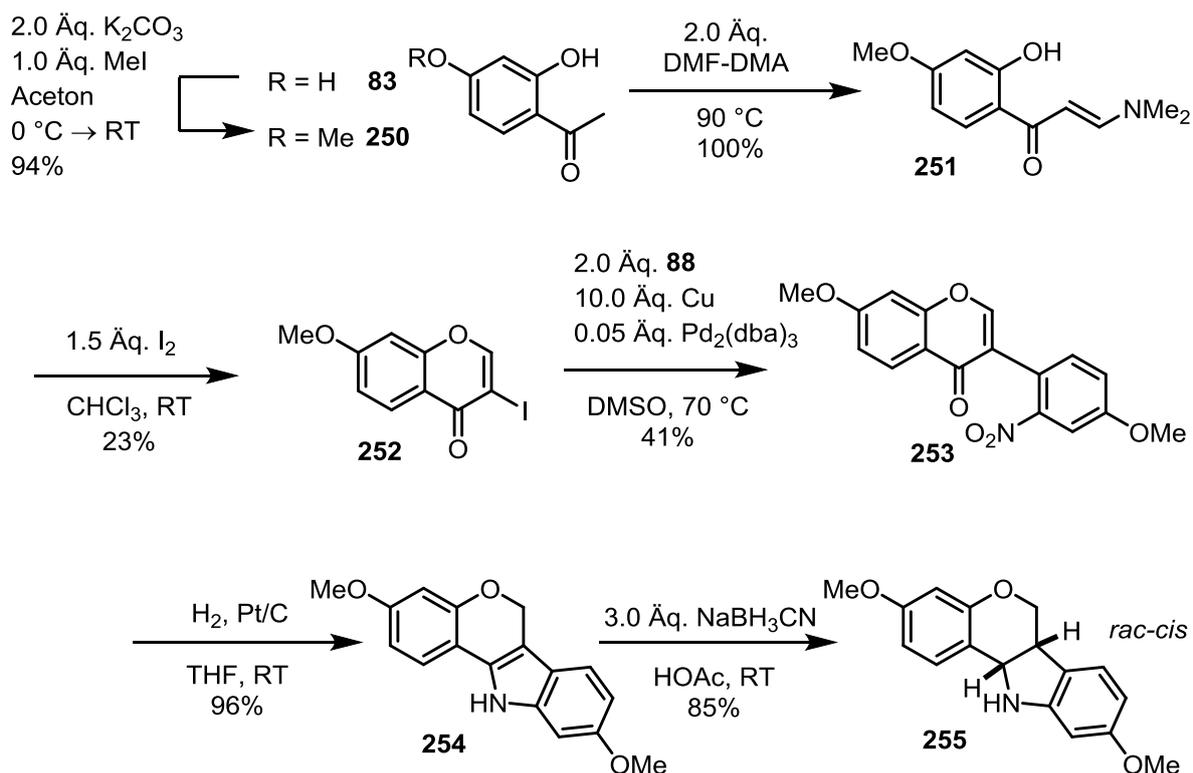
Abbildung 16: 3D-Struktur von **45** (a) und **8** (b)¹²⁰

3.1.4 Darstellung von Derivaten

Nach erfolgreicher Synthese des Naturstoffes war es im Hinblick auf die biologische Aktivität ebenfalls interessant, weitere Derivate von **8** darzustellen. Somit sollte der Einfluss von Strukturänderungen von **8** auf deren Cytotoxizität weitergehend untersucht werden.

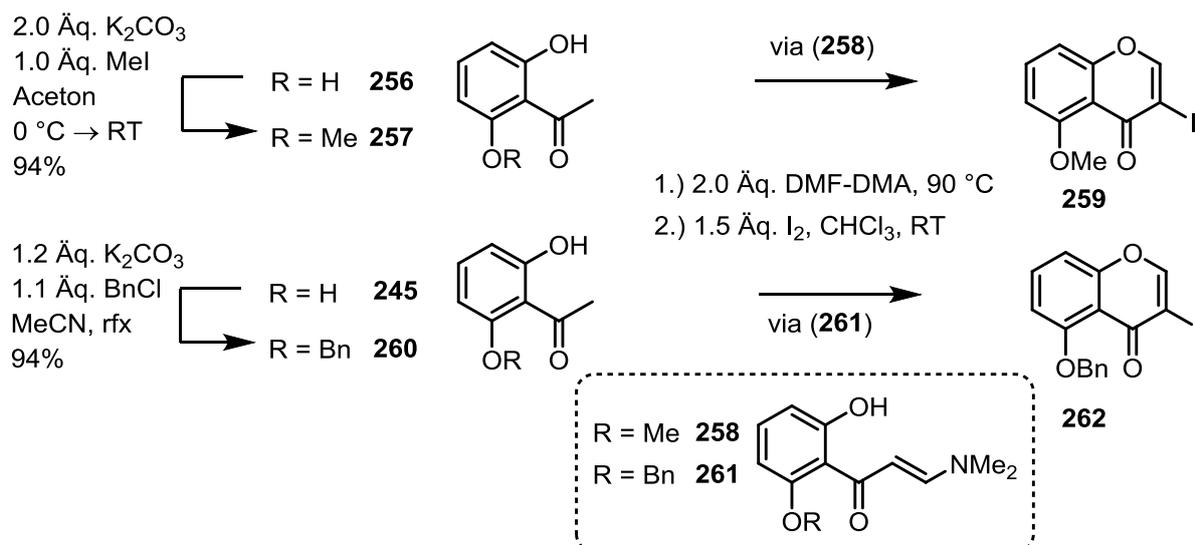
Neben der noch ausstehenden Synthese von Indolin **94**, bei der die OH-Gruppe fehlt, gab es weitere Möglichkeiten der Derivatisierung: Austauschen der Substituenten und Änderung des Substitutionsmusters. Zum einen sollte die OH-Gruppe an C7 durch eine OMe-Gruppe ersetzt werden, um die Lipophilie und damit Löslichkeit der Verbindung zu verändern. Zum anderen wurde eine OH- bzw. OMe-Gruppen an C5 eingeführt, um die Struktur auf eventuelle Bildung von Chelat-Komplexen zu untersuchen. Im Falle der an C5-substituierten Derivate **267** und **268** wurden die Synthesen zusammen mit NATALIE PISTORIUS und SARAH BAUSPIß im Rahmen ihrer Bachelor-Arbeiten durchgeführt.^{121,122}

Die Synthesen dieser Derivate konnten im Wesentlichen in Anlehnung an die für Naturstoff **8** ausgearbeitete Sequenz erfolgen. Im Falle des 3,9-Dimethoxy-Derivates **255** war ebenfalls 2,4-Dihydroxyaceton (**83**) ein Ausgangsstoff, der im ersten Schritt an einer OH-Gruppe methyliert wurde.¹²³ Die Verbindung **255** konnte in 6 Stufen in einer Gesamtausbeute von 7% hergestellt werden, wobei vor allem die Iod-induzierte Cyclisierung zu Chromenon **252** und die ULLMANN-Reaktion zum Precursor **253** mit 23% bzw. 41% vergleichsweise geringe Ausbeuten lieferten. Die Cyclisierung zum Indol **254** sowie die anschließende Reduktion verliefen dahingegen mit Ausbeuten von 96% bzw. 85% besser (Schema 73).



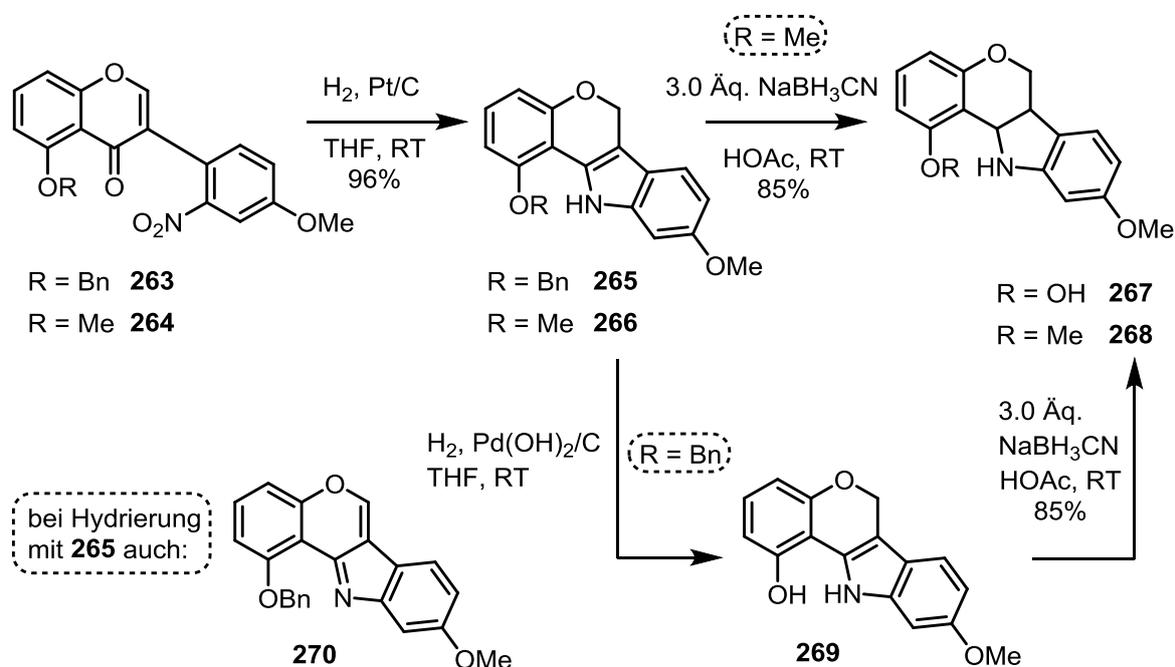
Schema 73: Synthese des 3,9-Dimethoxy-Derivates **255**

Die an C5-Position substituierten Derivate wurden ausgehend von 2,6-Dihydroxyacetone^{43,124} (**256**) als Startsubstanz dargestellt, wobei vor allem die O-benzylierten Verbindungen im Laufe der Reaktion schwierig zu handhaben waren. Verbindung **261** und **262** stellten sich als relativ labil heraus. Es kam oft zu komplexen Zersetzungsreaktionen bereits während der Umsetzung oder der kurzen Lagerung der Substanzen. Die Verbindungen mit dem OBn-Substituent an C5 konnten aufgrund ihrer geringen Stabilität nicht durch Flash-Chromatographie gereinigt werden.



Schema 74: Synthese der 3-Iodchromenone **259** und **262**

Problematisch war bei ULLMANN-Produkt **263** zudem die Cyclisierung und gleichzeitige Entschützung, wie sie mit **91** durchgeführt werden konnte. Im diesem Fall war es nicht möglich, unter den bewährten Reaktionsbedingungen mit Pt/C und $Pd(OH)_2/C$ eine Debenzilyerung zusammen mit der Umsetzung zum Dihydrochromenoindol **258** zu erreichen. Hinzu kam außerdem, dass auch bei Verwenden des Pt/C- Katalysators Produktgemische aus Chromenoindol **269** und dessen unvollständig hydrierte Vorstufe **270** erhalten wurden (Schema 75).



Schema 75: Synthese der Derivate **267** und **268**

Auch hier wird wie zuvor bei Chromenoindol **247** angenommen, dass die intermediären Imine, wie z.B. **270** das vollständige Ablaufen der Hydrierung durch Blockieren der Katalysator-Oberfläche verhindern. Ebenso findet die Debenzylierung unter diesen Bedingungen aufgrund der gebildeten Chromenoindole **265** bzw. **266** nicht statt (vgl. Kapitel 3.1.2).

Tabelle 4 gibt eine Übersicht aller erzielten Ausbeuten der jeweiligen Derivate. Die Cyclisierungsprodukte **265** bzw. **266** und die reduzierten Heterocyclen **267** bzw. **268** wurden aufgrund ihrer Labilität als Rohprodukte weiter umgesetzt bzw. isoliert. Die Gesamtausbeuten beziehen sich hier auf die Ausbeuten der jeweiligen Rohprodukte.

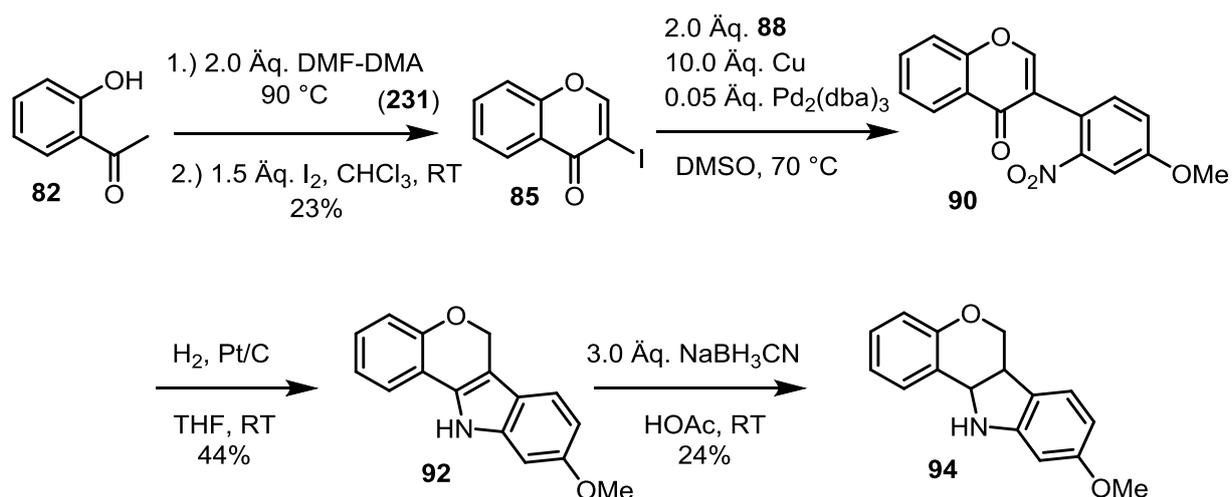
Tabelle 4: Ausbeuten der einzelnen Reaktionsschritte von **8** und den Derivaten

Reaktionsschritt	Ausbeute [%]			
	8	255	267	268
Schützung der OH-Gruppe	100	94	99	90**
Umsetzung mit DMF-DMA	77	100**	95**	82
Iod-induzierte Cyclisierung	48	23	34	78
ULLMANN -Reaktion	62	41	59	55
Cyclisierung	92*	96	83	99**
Entschützung	–	–	95**	–
Reduktion	78	85	95***	99***
Gesamtausbeute	16	7	14	31

* Cyclisierung und Entschützung in einem Schritt, ** Rohprodukt weiter umgesetzt, *** Rohprodukt isoliert

Die Messungen zur Bestimmung der Cytotoxizität aller zusätzlich synthetisierten Derivate wurden durch die Arbeitsgruppe JACOB bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht durchgeführt.

Des Weiteren sollte außerdem noch das Derivat **94**, bei der nur ein OMe-Substituent vorhanden war, untersucht werden. Dazu wurde Heterocyclus **94** ausgehend von Hydroxyacetophenon **82** unter den optimierten Synthesebedingungen – besonders im Schritt der Cyclisierung – in einer 5-stufigen Synthese in 2% Ausbeute hergestellt (Schema 76).



Schema 76: Synthese von Derivat **94**

3.1.5 HPLC: Trennungsversuche der Enantiomere

Nach der Reduktion der ungesättigten Vorstufe **45** liegt das Endprodukt **8** als Racemat vor. Um in späteren Experimenten die enantioselective Hydrierung von **45** verfolgen zu können, sollte Naturstoff **8** zunächst chromatographisch in seine Enantiomere aufgetrennt werden.

Für die Trennung wurden drei verschiedene Säulen mit chiraler stationärer Phase benutzt: CHIRALCEL OD-H[®], Amylose-2 und Cellulose-2. Als mobile Phase diente IPA/Hexan. Bei keiner der drei genannten Säulen konnte, auch nach Variation des Lösemittelverhältnisses von 30:70 bis hin zu 5:95, eine Trennung der Enantiomeren erreicht werden. Problematisch war zudem die geringe Löslichkeit von **8** bei abnehmendem IPA-Anteil, so dass einige weitere Derivate untersucht wurden, die in den verwendeten Lösemittelgemischen besser löslich waren. Neben dem Methoxy-Analogen **244** wurde auch das Derivat ohne Substituent an C7 **94** hergestellt und getestet. Jedoch konnte auch hier keine Auftrennung der Enantiomere beobachtet werden.

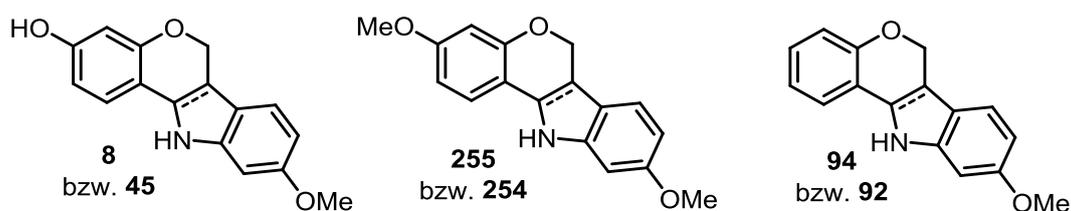


Abbildung 17: Naturstoff **8** sowie die getesteten Derivate **255** bzw. **94** und deren synthetische, ungesättigten Vorstufen **45**, **254** und **92**

Vergleichsexperimente zeigten, dass sich die Retentionszeiten der ungesättigten Verbindungen **45**, **243** bzw. **92** unter den gewählten Bedingungen nicht von denen der entsprechenden Indoline **8**, **244** und **94** unterschieden und sich die Substanzen so nicht chromatographisch voneinander trennen ließen. Dieses Ergebnis deutet auf eine ähnliche Wechselwirkung der Vorstufen sowie der beiden Enantiomeren mit der stationären, chiralen Phase hin. Bemerkenswert bleibt, dass keine der drei chiralen Säulen eine Trennung leisten konnte.

Parallel zu diesen Experimenten stellte sich heraus, dass die Cytotoxizität der Endstufe **8** im Vergleich zur planaren Vorstufe **45** sehr gering und somit relativ uninteressant war. Zusammen mit der Tatsache, dass sich Naturstoff **8** nach kurzer Zeit durch Oxidation in **45** umwandelt und der damit getroffenen Annahme, dass das Indol **45** an Stelle von Indolin **8** im Rahmen der Aktivitätsmessungen von HAMDOON untersucht wurde, wurden keine weitere Versuche zur Enantiomerentrennung mehr unternommen. Damit zusammenhängend wurden im Rahmen dieser Dissertation auch keine Versuche zur enantioselektiven Hydrierung des Indols durchgeführt.

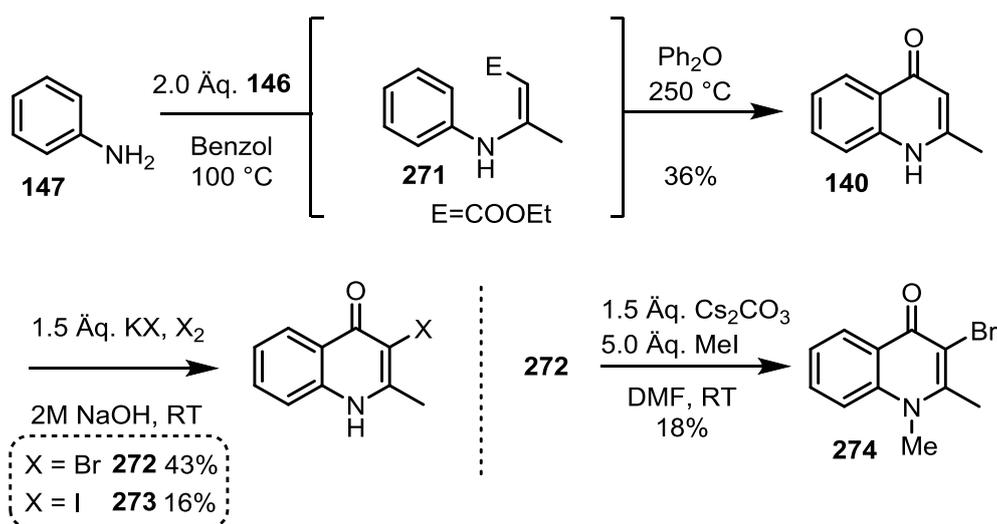
3.2 Aurachine

3.2.1 Synthese von Aurachin D und Derivaten

Die Synthese von Aurachin D (**15**) und dessen Analoga **150** und **151** sollte, wie in Kapitel 2.2.2.1 angesprochen, zunächst ausgehend von 3-Halogenchinolonen und Allylboronsäuren in einer SUZUKI-Reaktion erfolgen.

3.2.1.1 SUZUKI-Kupplung

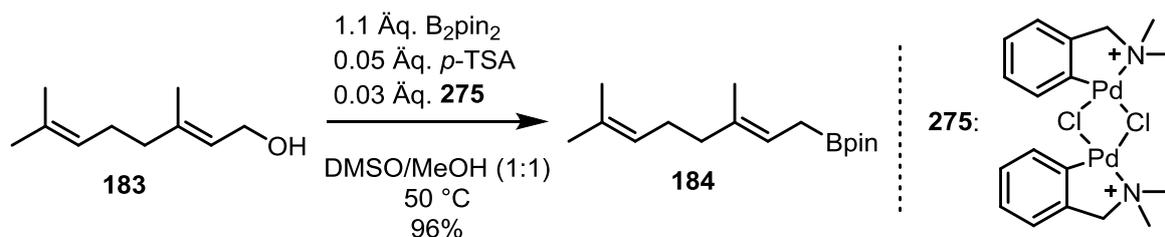
Die für die SUZUKI-Kupplung notwendigen 3-Brom- bzw. Iodchinolone (**272/273**) konnten ausgehend von Anilin (**147**) und Ethylacetoacetat (**146**) in drei Schritten dargestellt werden.⁹⁷ Dazu wurde zunächst Anilin mit dem Ketoester **146** nach Standard-Methoden am Wasserabscheider zu einem intermediären Enamin **271** umgesetzt. Anschließend CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung lieferte das Chinolon **140** in 36% über beide Stufen. Versuche, **140** in höheren Ausbeuten z.B. durch Mikrowellen-Reaktion^{125,126} darzustellen, scheiterten. Das Chinolon **140** wurde laut Vorschrift in 3-Position mit Brom bzw. Iod halogeniert, wobei die erzielten Ausbeuten mit 43% bzw. 16% deutlich geringer waren als in der Literatur beschrieben.⁹⁷ Zusätzlich wurde das *N*-Methylierte Bromchinolon (**274**) ausgehend von Bromid **272** synthetisiert, jedoch lagen hier die Ausbeuten mit 18% im Vergleich mit den Angaben in der Literatur ebenfalls in einem niedrigeren Bereich (Schema 77).



Schema 77: Synthese der 3-Halogenchinolone **272** und **273**

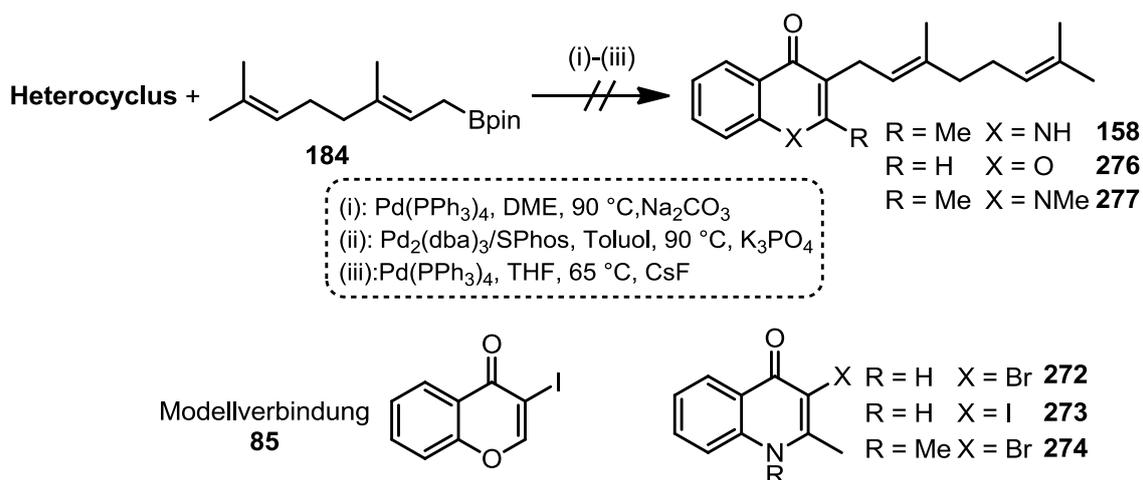
Zunächst wurde versucht, den Geranylboronsäureester **184** ausgehend von Geraniol (**183**) über das Bromid **186** und anschließende Umsetzung mit MeOBpin in Anwesenheit von *t*-

BuLi darzustellen¹¹¹ (vgl. dazu Kapitel 3.1.1.1). Unter diesen Reaktionsbedingungen kam es jedoch zur Isomerisierung der allylischen Doppelbindung und es wurde eine Mischung aus Regioisomeren erhalten. Der gewünschte Allylboronsäureester **184** konnte jedoch nach einer Vorschrift von DUTHEUIL *et al.* ausgehend von Geraniol mit Bispinakolatodiboron (**178**) und Di- μ -chlorobis[2-(dimehtylamino)methyl]dipalladium(II) (**275**) in einem Schritt und in einer hervorragenden Ausbeute von 96% selektiv dargestellt werden (Schema 78).¹⁰⁰



Schema 78: Synthese des Geranylboronsäurepinakolesters **184**

Für die anschließende SUZUKI-Reaktion zwischen den 3-Halogenchinolonen **272** und **273** und Geranylboronsäureester **184** wurden vorab verschiedene Reaktionsbedingungen (vgl. Kapitel 2.2.2.1) getestet.^{96,99} Um zu überprüfen, ob die Reaktionsbedingungen prinzipiell zu einer Kupplung zwischen einem Heterocyclus und dem allylischen Bororganyl möglich ist, wurde zuerst 3-Iodchinolon (**85**) als Modellsubstanz eingesetzt. Zusätzlich wurde sowohl das Chinolonbromid **272**, das -iodid **273**, als auch das *N*-Methylierte Bromchinolon **274** mit dem Geranylboronsäureester **184** umgesetzt (Schema 79).



Schema 79: Ergebnisse der SUZUKI-Reaktion verschiedener Precursor mit **184**

Die SUZUKI-Reaktionen wurden von TOBIAS MELZER im Rahmen seiner Staatsexamens-Arbeit durchgeführt.¹²⁷ Eine Übersicht über die Reaktionsbedingungen und die Ergebnisse der einzelnen Kupplungsversuche ist in Tabelle 5 gegeben.

Tabelle 5: Übersicht über die eingesetzten Vorstufen bzw. Reaktionsbedingungen für die SUZUKI-Kupplung

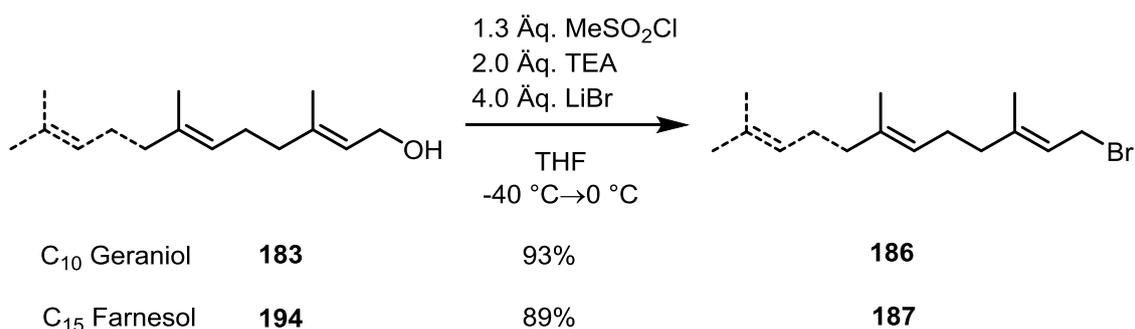
Vorstufe	Katalystor/Ligand	Lösemittel	Temperatur	Base	Umsatz
85	Pd(PPh ₃) ₄	DME	90 °C	Na ₂ CO ₃	–
85	Pd ₂ (dba) ₃ /SPhos	Toluol	90 °C	K ₃ PO ₄	–
85	Pd(PPh ₃) ₄	THF	65 °C	CsF	–
272	Pd(PPh ₃) ₄	DME	90 °C	Na ₂ CO ₃	–
272	Pd ₂ (dba) ₃ /SPhos	Toluol	90 °C	K ₃ PO ₄	–
273	Pd(PPh ₃) ₄	THF	65 °C	CsF	–
263	Pd ₂ (dba) ₃ /SPhos	Toluol	90 °C	K ₃ PO ₄	–

In keinem der Fälle konnte die gewünschte an 3-Position substituierte Verbindung isoliert werden und es wurde der eingesetzte Boronsäureester **184** zurückgewonnen. Da bereits die Synthese der Chinolon-Precursor aufgrund der schlechten Löslichkeit und Ausbeuten der einzelnen Substanzen problematisch war, wurde diese Synthesestrategie nicht weiterverfolgt.

3.2.1.2 CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung

Als nächstes sollte die Isoprenoidyl-Seitenkette vor dem Aufbau des heterocyclischen Grundsystems eingeführt werden. Die so entstandenen Vorstufen können anschließend mittels CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung zu den entsprechenden Chinolonen umgesetzt werden.

Die für die CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung notwendigen 2-substituierten β -Ketoester konnten ausgehend von den entsprechenden Allylalkoholen **183** und **194** in 2 Stufen hergestellt werden, wobei im Falle des Isoprenylrestes direkt das Isoprenylbromid (**185**) eingesetzt wurde. Der Allylalkohol wurde dazu wie von DEVJI beschrieben in Anwesenheit von MeSO₂Cl, TEA und LiBr bei –40 °C zum entsprechenden Allylbromid in sehr guten Ausbeuten von 93% bzw. 89% im Falle des Geranyl- resp. Farnesylrestes umgesetzt (Schema 80).¹⁰⁶

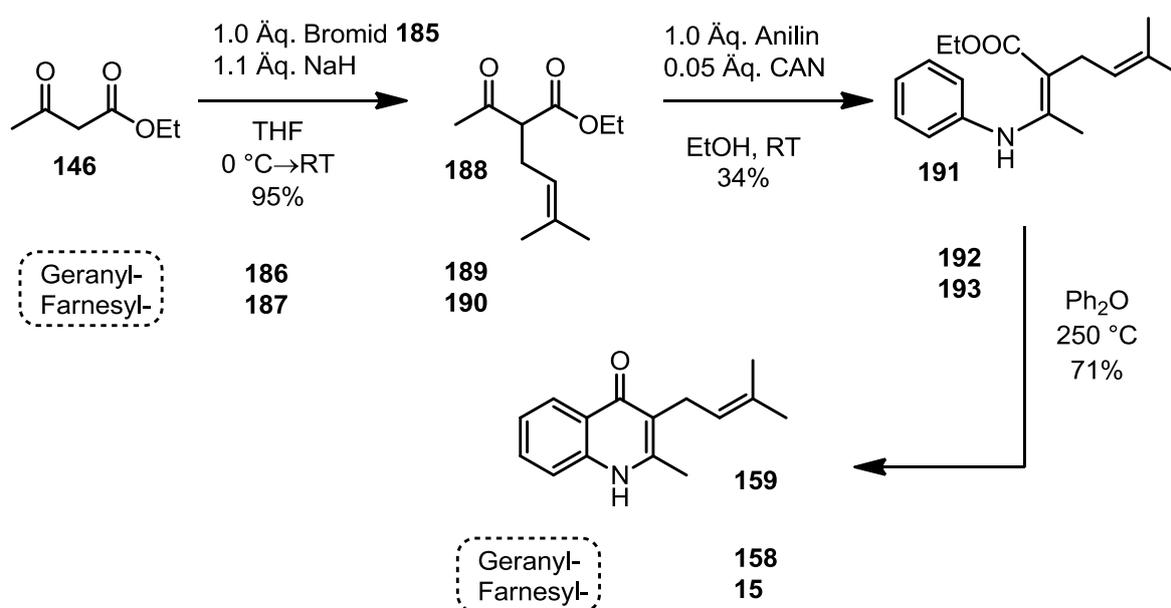


Schema 80: Synthese von Geranyl- bzw. Farnesylbromid (**186**) bzw. (**187**)

Die literaturberkannten 2-Allylsubstituierten Ketoester^{102,103} konnten im nächsten Schritt ausgehend von den Bromiden und Ethylacetoacetat (**146**) unter Alkylierungsbedingungen in Anwesenheit einer Base dargestellt werden. Im Fall der Isoprenyl- und Farnesylbromide (**185**) bzw. (**187**) wurde dazu NaH in THF bei 0 °C¹⁰² verwendet, wodurch die entsprechenden Ketoester **188** und **190** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 95% (Isoprenyl-) bzw. 78% (Farnesylketoester) dargestellt werden konnten. Es zeigte sich, dass bei der Umsetzung von Geranyl bromid (**186**) andere Reaktionsbedingungen besser geeignet waren. So konnte der Geranylketoester **189** mit 1.1 Äquivalenten K₂CO₃ in DMF¹⁰³ in 90% Ausbeute synthetisiert werden, wohingegen bei der zur Synthese von **188** bzw. **192** analogen Reaktion kein vollständiger Umsatz erzielt werden konnte.

Im Anschluss folgte die Reaktion der substituierten Ketoester **188–190** mit Anilin (**139**) zu den benötigten Enaminen **191–193**. Dieser Syntheseschritt stellte sich (bekanntermaßen) als schwierig heraus. Zum einen ist das Stickstoffatom des Anilins durch den Phenylrest wenig nucleophil, zum anderen wird die Reaktivität des Esters selbst durch den zusätzlichen Allylrest in α -Position zur Carbonylgruppe verringert. Zunächst wurde mit dem Geranyl-Derivat **189** eine herkömmliche Enaminsynthese, wie sie in der Literatur beschrieben ist (meist unter aciden Bedingungen, wie z.B. HOAc oder Al₂O₃),^{95,128} in Anwesenheit von hygroskopischen Reagenzien, wie z.B. Molsieb 4 Å oder MgSO₄ in EtOH,^{95,98} getestet. Die Reaktion lieferte jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Neben der langen Reaktionsdauer von oftmals drei Tagen und der schlechten Reproduzierbarkeit der Reaktion wurden die gewünschten Verbindungen generell nur in sehr geringen Ausbeuten erhalten. Umsetzung in Anwesenheit von Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) und Anilin in EtOH bei Raumtemperatur laut SRIDHARAN *et al.*¹²⁹ lieferte die Enamine in einer kürzeren Reaktionsdauer von 3 h in gerade noch zufriedenstellenden und reproduzierbaren Ausbeuten (32–34%). Die Enamine wurden im anschließenden Schritt bei 250 °C in Diphenylether in einer CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung^{95–98} zu den gewünschten Chinolonen umgesetzt. Während der Experimente zeigte sich, dass die Enamine relativ labil waren und nur kurze Zeit gelagert werden konnten. Daher wurde auf

deren Isolierung verzichtet und die Enamine als Rohprodukte direkt im nächsten Schritt eingesetzt. Die Ausbeuten wurden dadurch bezüglich der Cyclisierung deutlich verbessert und die Chinolone konnten ausgehend von den Ketoestern **188–190** in 24–25% Ausbeute dargestellt werden. In Schema 81 ist der ausgearbeitete Syntheseweg anhand des Beispiels des Isoprenylrestes gezeigt.



Schema 81: Synthese der Chinolone **15**, **158** bzw. **159**

Tabelle 6 gibt eine Übersicht der Ausbeuten der einzelnen Schritte. Es zeigt sich, dass die Ausbeuten der einzelnen Schritte und damit die Gesamtausbeute mit zunehmender Kettenlänge abnehmen.

Tabelle 6: Ausbeuten der einzelnen Reaktionen der Chinolon-Synthese

Reaktionsschritt	Ausbeute [%]			
	Rest:	Farnesyl-	Geranyl-	Isoprenyl-
		15	158	159
Bromierung		–	93	–
Ester-Alkylierung		78	90*	95
Enamin-Synthese		(32)**	**	(34)**
CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung		25***	25***	24***
Gesamtausbeute		19	21	23

* mit 1.1 Äq. K_2CO_3 in DMF bei RT, ** als Rohprodukt weiter umgesetzt, ***Ausbeute über zwei Stufen ab 2-substituiertem Ketoester

Mittels dieses Syntheseweges ist es gelungen, Aurachin D (**15**) und die zwei kürzerkettigen Derivate **158** und **159** in 3-4 Stufen darzustellen. Die Spektroskopie-Daten des synthetischen Produktes stimmen mit denen des isolierten Naturstoffes gut überein und sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von 2D-NMR-Experimenten. Die Summenformel von **15**, $C_{25}H_{33}NO$, wurde durch HR-EI-MS mit dem M-Peak bei m/z 363.2552 (berechnet: 363.2562) bestätigt. Für eine bessere Übersicht ist die Nummerierung der Atome in Abbildung 18 aufgeführt.

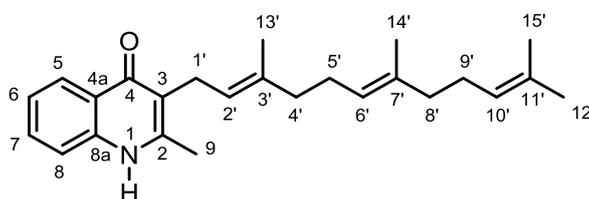
**Abbildung 18:** Nummerierung der Atome von Aurachin D (**15**)

Tabelle 7: Vergleich der ^1H - bzw. ^{13}C - NMR-Daten von synthetischem und isoliertem Aurachin D (**15**) (400 bzw. 100 MHz, CDCl_3).

Position	δ H [ppm], J [Hz]	δ H [ppm], J [Hz]	δ C [ppm]	δ C [ppm]
	synthetisch	isoliert ²³	synthetisch	isoliert ²³
1 (NH)	9.52, br s	–	–	–
2	–	–	146.1	147.7
3	–	–	119.9	119.6
4	–	–	177.1	177.1
4a	–	–	124.2	124.0
5	7.38, d, $J = 7.8$	7.22, m	123.1	123.0
6	7.50, ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.4$	7.53, m	126.2	125.7
7	7.27, ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.4$	7.28, m	131.3	131.0
8	8.37, dd, $J = 8.1, 1.4$	8.37, dd	117.1	118.1
8a			139.0	139.7
9	2.45, s	2.42, s	18.77	18.5
1'	3.41, d, $J = 6.8$	3.39, dd	24.10	24.4
2'	5.15–5.11, m	5.15, dd	122.4	122.7
3'	–	–	134.9	135.0
4'	2.00, m	2.00, m	39.70	39.8
5'	2.00, m	2.00, m	25.69	26.9
6'	5.07–5.03, m	5.07, tqt	124.4	124.3
7'	–	–	135.2	135.3
8'	2.00, m	2.00, br, t	39.70	39.3
9'	2.00, m	2.00, br, q	26.74	26.9
10'	5.07–5.03, m	5.07 tqq	124.2	124.5
11'	–	–	131.2	131.1
12'	1.65, s	1.66, s	26.67	25.6
13'	1.75, s	1.80, s	16.00	16.0
14'	1.56, s	1.57, m	16.28	16.4
15'	1.55, s	1.57, s	17.66	17.7

3.2.2 Biologische Evaluierung von Aurachin D und Derivaten

Aurachin D (**15**) und seine kürzerkettigen Analoga **158** und **159** wurden im AK MÜLLER auf ihre biologischen Aktivitäten, speziell ihre antimikrobielle und cytotoxische Wirkung, untersucht. Dazu wurde die Wirksamkeit der drei Chinolone gegen verschiedene Mikroorganismen bzw. Zell-Linien von JENNIFER HERRMANN getestet. Die Ergebnisse der Messungen sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 gezeigt.

Tabelle 8: Antimikrobielle Aktivitäten von Aurachin D (**15**) und Analoga gegen ausgewählte Bakterienstämme

Mikroorganismus	MIC ₅₀ [µg/ml]*			
	Rest:	Farnesyl- 15	Geranyl- 158	Isoprenyl- 159
<i>C. albicans</i> DSM1665		>128	>128	>128
<i>P. anomala</i> DSM6766		>128	>128	>128
<i>M. hiemalis</i> DSM2656		108.9	>128	>128
<i>M. luteus</i> DSM20030		3.6	17.6	>128
<i>S. aureus</i> DSM346		28.4	34.4	>128
<i>M. phlei</i> DSM43070		>128	>128	>128
<i>E. coli</i> DSM1116		>128	>128	>128
<i>E. coli</i> ToIC		28.0	1.5	55.9
<i>C. violaceum</i> DSM30191		>128	>128	>128
<i>P. aeruginosa</i> DSM50071		>128	>128	>128

* Werte anhand des *microbroth protocol* bestimmt

Der MIC₅₀-Wert (von engl. *minimum inhibitory concentration*) gibt dabei die minimale Konzentration der Substanz an, die nötig ist, um das Zellwachstum von Mikroorganismen um 50% zu hemmen. Es wurden sowohl Hefen, Pilze als auch Bakterien getestet, wobei *Candida albicans*, *Pichia anomala* und *Mucor hiemalis* zu der Gattung der Hefen, Hefepilze bzw. Pilze gehören. *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* und *Mycobacterium phlei* sind Stämme grampositiver Bakterien. Die restlichen getesteten Organismen *Escherichia coli* (ToIC), *Chromobacterium violaceum* sowie *Pseudomonas aeruginosa* gehören den gramnegativen Bakterien an.

Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass Aurachin D (**15**) von allen Derivaten die besten Aktivitäten besitzt. Insbesondere gegen die grampositiven Bakterien *M. luteus*, *S. aureus* und das gramnegative Bakterium *E. coli* TolC wurden gute Werte im mikromolaren Bereich erhalten, wobei die antimikrobielle Aktivität mit abnehmender Kettenlänge des Isoprenoidylrestes abnimmt. Alle anderen gemessenen MIC₅₀-Werte liegen bei relativ hohen Konzentrationen und sind damit in pharmakologischer Hinsicht vernachlässigbar.

Tabelle 9: Cytotoxizität von Aurachin D (**15**) und Derivaten gegen bestimmte Krebszell-Linien

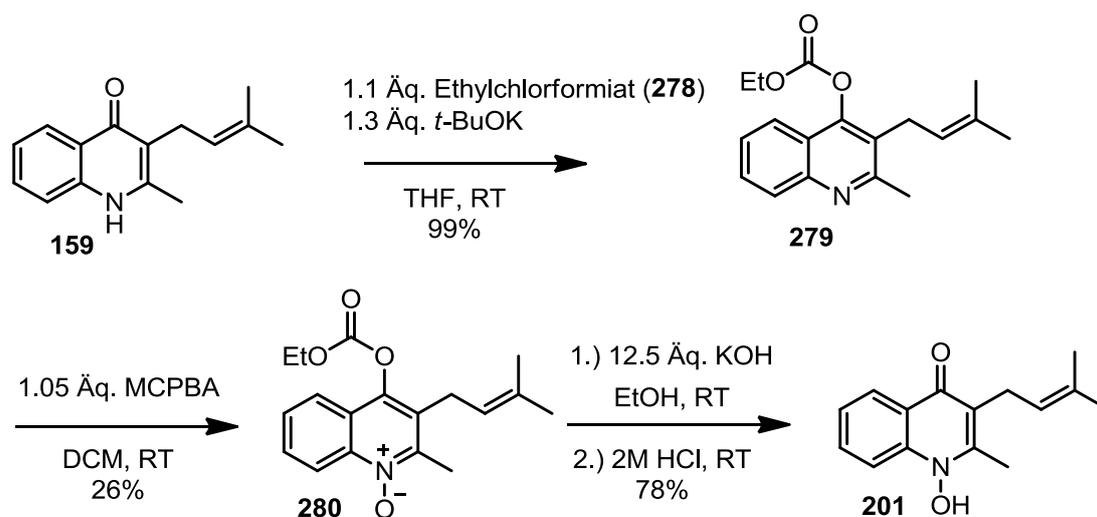
Zell-Linie	GI ₅₀ [µg/ml]*			
	Rest:	Farnesyl-	Geranyl-	Isoprenyl-
		15	158	159
CHO-K1 (Ovarien des chinesischen Hamsters)		0.15	0.66	>50
HCT-116 (Humanes Kolonkarzinom)		1.35	2.39	30.8
RAW246.7 (Murine monozytische Makrophagen)		3.37	2.89	>50
U-2 OS (Humanes Osteosarkom)		1.42	11.8	49.0
U937 (Humanes histiozytisches Lymphom)		0.97	1.93	6.84

* Werte mit dem *MTT* assay bestimmt

Der gemessene GI₅₀-Wert gibt die Konzentration der Substanz an, die erforderlich ist, um 50% der maximalen Inhibierung des Zellwachstums eines Targets zu erreichen. Auch hier erzielte Aurachin D (**15**) wie bei der antimikrobiellen Untersuchungen die beste Aktivität, wobei sich die Aktivitäten der Derivate mit abnehmender Kettenlänge verringern. Die GI₅₀-Werte von Aurachin D sind gegen alle getesteten Zell-Linien mit Werten im (sub-) mikromolaren Bereich gut, die besten Cytotoxizitäten wurden bei den Ovarien (CHO-K1) und den Lymphomzellen (U937) gefunden. Die Werte des Geranylderivates **158** liegen ebenfalls noch im mikromolaren Bereich, die Aktivitäten des Isoprenylderivates **159** sind vernachlässigbar gering. Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass die Länge der ungesättigten Seitenkette für die Aktivität dieser Chinolin-Alkaloide eine wichtige Rolle spielt und die Cytotoxizität bzw. antimikrobielle Aktivität der getesteten Substanzen mit abnehmender Kettenlänge des Isoprenoidylrestes abnimmt.

3.2.3 Synthese(-versuche) von Aurachin C und Derivaten

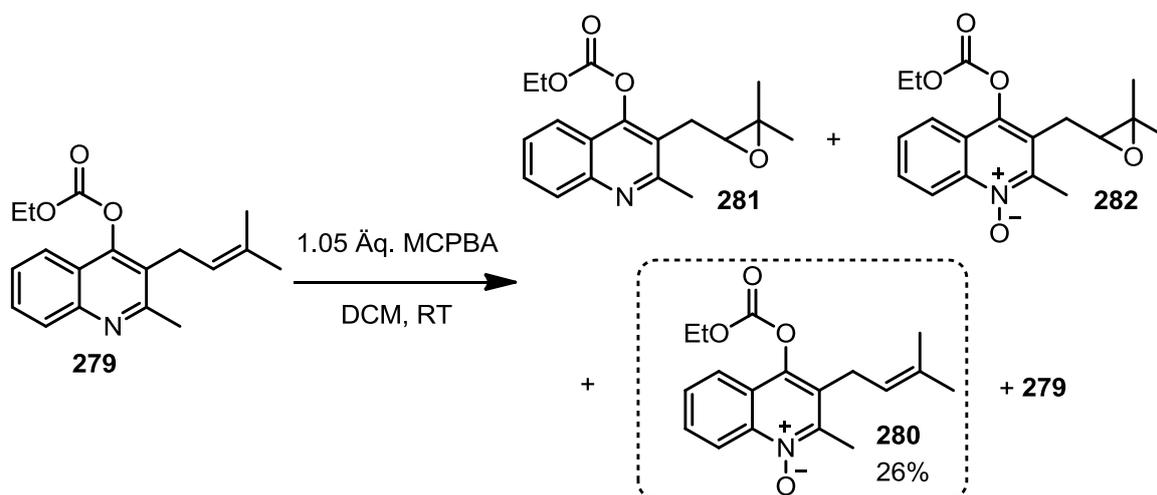
Nach der erfolgreichen Synthese von Aurachin D und dessen Derivaten sollte der nächste Vertreter der Chinolin-Alkaloide, Aurachin C (**16**), synthetisiert werden. Dazu musste das Stickstoffatom des Chinolon-Grundgerüsts oxidiert werden, wozu das Chinolon zuerst zum Hydroxychinoline derivatisiert werden musste (s. Kapitel 2.2.1.1 bzw. 2.2.3.). Alle Umsetzungen wurden zunächst ausgehend vom Isoprenylderivat **159** als Modellsubstanz durchgeführt, das durch Veresterung mit Ethylchloroformiat **278** in THF bei RT⁹⁴ in einer hervorragenden Ausbeute von 99% zum entsprechenden Chinolin **279** umgesetzt wurde (Schema 82).



Schema 82: Synthese des Isoprenylderivates **201** von Aurachin C

Das nun Pyridin-artige N-Atom sollte anschließend mit MCPBA oxidiert werden (vgl. Kapitel 2.2.3). Als problematisch erwies sich hier – nicht unerwartet – die Konkurrenz der Doppelbindung in der Seitenkette mit dem Stickstoff-Atom. Jedoch sind bisher keine Referenzbeispiele bekannt, bei der eine N-Oxidation selektiv ohne die gleichzeitige Epoxidierung von C-C-Doppelbindungen durchgeführt wird. Bei der Umsetzung mit 1.05 Äquivalenten Persäure wurde stets ein Gemisch aus Edukt **279**, gewünschtem N-Oxid **280**, Epoxid **281** und dem N-oxidierten Epoxid **282** erhalten, wobei die Produktverteilung ungefähr gleich war. Auch durch kontrollierte, portionsweise Zugabe der Persäure sowie Herunterkühlen der Reaktionsmischung auf tiefe Temperaturen konnte die Bildung einer Mischung nicht verhindert werden. Bei -78 bzw. -40 °C wurde kein Umsatz beobachtet. Langsames Erwärmen von tiefen Temperaturen auf 0 °C führte sofort zu dem bereits zuvor erhaltenen Produktgemisch. Des Weiteren wurde eine eigens für stickstoffhaltige Heterocyclen bestimmte N-Oxidation durchgeführt, wobei Harnstoff-Peroxid (UHP von engl. *urea hydrogen peroxide*) und Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA von engl. *trifluoroacetic anhydride*) in Anwesenheit von K_2CO_3 als Base *in situ* zu einer sehr reaktiven Persäure umgesetzt werden.^{130,131} Bei der Reaktion mit dem Chi-

nolinester **279** wurde jedoch ebenfalls kein Umsatz erzielt und das Edukt wurde zurückgewonnen. Die Bildung eines Stoffgemisches konnte durch keine der gewählten Reaktionsbedingungen verhindert werden. Bei der Reaktion mit MCPBA wurde das gewünschte N-Oxid **280** in 26% Ausbeute isoliert (Schema 83).



Schema 83: Ergebnisse der Umsetzung von **279** mit MCPBA

Tabelle 10 liefert einen Überblick über alle durchgeführten Experimente.

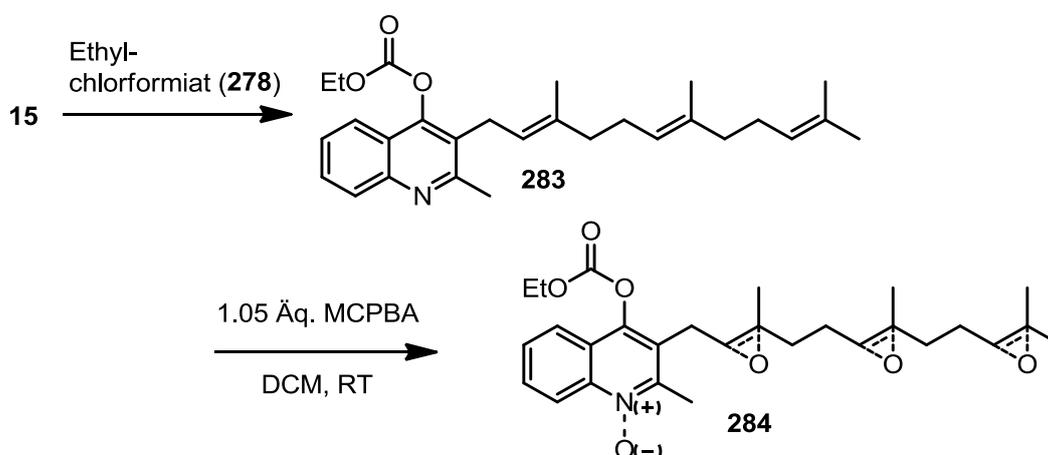
Tabelle 10: Ergebnisse der N-Oxidation von **278** mit Persäuren

Reaktionsbedingung	Temperatur	Produkt
MCPBA, DCM	RT	Mischung*
MCPBA, DCM (kontrollierte Zugabe)	RT	Mischung*
MCPBA, DCM	0 °C	Mischung*
MCPBA, DCM (kontrollierte Zugabe)	0 °C	Mischung*
MCPBA, DCM	-40 °C	Kein Umsatz**
MCPBA, DCM	-78 °C	Kein Umsatz**
UHP, TFAA, K ₂ CO ₃ , CHCl ₃	50 °C	Kein Umsatz**

* Mischung ca. im Verhältnis 1:1:1, ** Umsatz bestimmt durch DC-Kontrolle

Durch anschließende Esterspaltung in Anwesenheit von KOH und darauffolgende Protonierung⁹⁴ wurde das gewünschte N-OH-Chinolon in einer guten Ausbeute von 78% erhalten.

Im vorliegenden Falle des Isoprenylrestes wurde die Bildung von vier Verbindungen beobachtet. Erklärt werden kann dieses Ergebnis, wenn die Anzahl der konkurrierenden Positionen im Molekül betrachtet wird. Bei **279** handelt es sich um eine Verbindung mit $n=2$ konkurrierenden Positionen. Es können 2^n Substanzen und somit im vorliegenden Fall mit $n=2$ $2^2=4$ Verbindungen gebildet werden. Da die Bildung aller möglicher Produkte beobachtet wurde (also neben gewünschtem N-Oxid **280** sowohl unumgesetztes Edukt **279**, isoliertes Epoxid **281** als auch epoxidiertes N-Oxid **282** – und dies in etwa gleichen Mengenverhältnissen –) kann man davon ausgehen, dass alle Positionen mit gleicher Wahrscheinlichkeit bzw. Reaktivität reagieren. Diese gefundenen Ergebnisse stimmen mit den Überlegungen überein. Im Falle von Aurachin D (**15**) bzw. dem entsprechenden Chinolinester **283** kommen noch zwei weitere Doppelbindungen der Farnesylseitenkette hinzu und man hat insgesamt $n=4$ konkurrierende Reaktivitätszentren (s. Schema 84). Die Anzahl der somit möglichen Produkte ist im Falle von Aurachin D (**15**) also $2^4=16$.

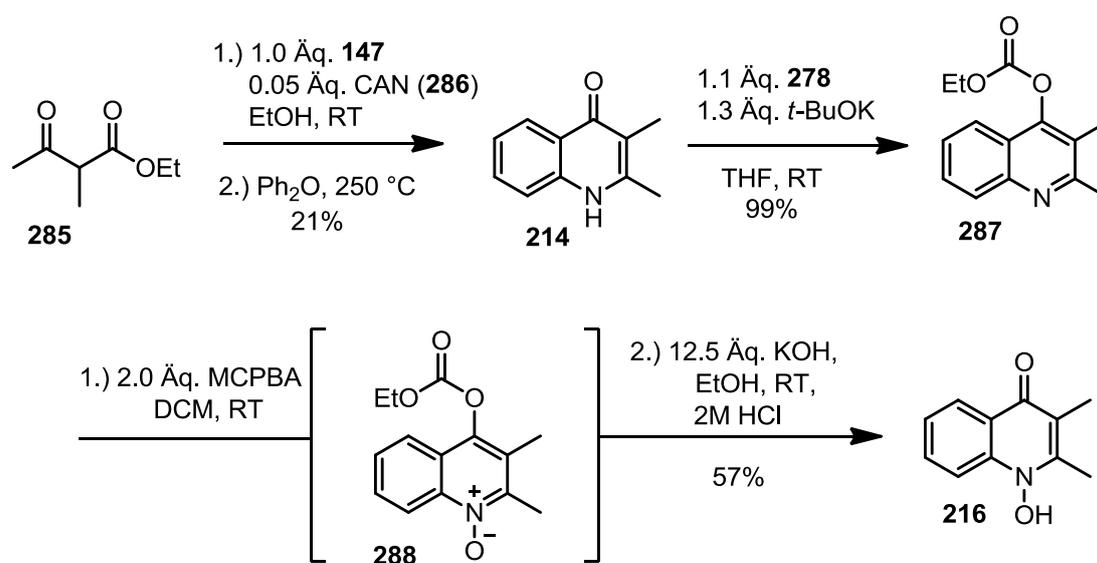


Schema 84: Ergebnisse der Umsetzung von **283** mit MCPBA

Tatsächlich wurden bei der Umsetzung des Aurachin-Esters **283** neben 20% des unumgesetzten Eduktes nur Verbindungen in nennenswerten Mengen isoliert, bei denen die Doppelbindungen der Seitenkette epoxidiert wurden. Da nach intensiven Überlegungen und Literatursuche keine alternative Möglichkeit gefunden wurde, das N-Atom selektiv zu oxidieren, wurden die diesbezüglichen Experimente an dieser Stelle eingestellt.

3.2.4 Epoxidierungsreaktionen von Chinolonen – Allgemeine Studien

Ein weiterer wichtiger Punkt dieser Arbeit war die Untersuchung der für die Biosynthese vorgeschlagenen Umlagerung von Aurachin C (**16**) zu Aurachin B (**17**), welche über ein Epoxid-Intermediat **19** verlaufen soll (siehe dazu Kapitel 2.2.1). Dazu wurden zwei Modellsbstanz **214** bzw. **216** synthetisiert, um die für die Umlagerung postulierte Epoxidierung der 2,3-Doppelbindung des Chinolon-Grundgerüsts zu untersuchen. Um das Auftreten ungewünschter Nebenreaktionen zu vermeiden, wie z.B. zuvor bei der Konkurrenz zwischen der ungesättigten Seitenkette und dem N-Atom beobachtet (z.B. bei den Chinolinen **279** bzw. **283**), sollte das Substitutionsmuster der Verbindung so einfach wie möglich gehalten werden. Aus diesem Grund wurde die Methylgruppe als Substituent an C3-Position gewählt. Das Chinolon **214** wurde analog zu der zuvor ausgearbeiteten Synthese ausgehend von 2-Methylacetoacetat (**285**) und Anilin (**147**) in Anwesenheit von CAN (**286**)¹²⁹ zum Enamin umgesetzt, welches direkt bei 250 °C in einer anschließenden CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung eingesetzt wurde. Das Chinolon **214** konnte dadurch in einer für die Chinolon-Synthese akzeptablen Ausbeute von 21% über beide Stufen erhalten werden (Schema 85).



Schema 85: Synthese der Modellverbindungen **214** und **216**

Das Chinolon **214** wurde im nächsten Schritt mit Formiat **278** zum entsprechenden Chinolinester **287** in einer Ausbeute von 99% umgesetzt,⁹⁴ welcher im nächsten Schritt unter Standardbedingungen mit MCPBA oxidiert wurde. Das so erhaltene N-Oxid **288** konnte ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden. Die Spaltung des Kohlesäureesters in Anwesenheit von KOH und darauffolgende Protonierung lieferten das N-OH-Chinolon **216** in 57% Ausbeute ausgehend vom Chinolinester **287** (Schema 85).

Für die anschließenden Epoxidierungsreaktionen sollten sowohl Chinolon **214** als auch N-OH-Chinolon **216** eingesetzt werden. Darüber hinaus sollte auch durch die Einführung der Acetylgruppe am Stickstoff ein zusätzlich elektronenziehender Substituent eingesetzt und infolgedessen der Einfluss der Substitution am N-Atom auf den Charakter der Doppelbindung untersucht werden (Abbildung 19).

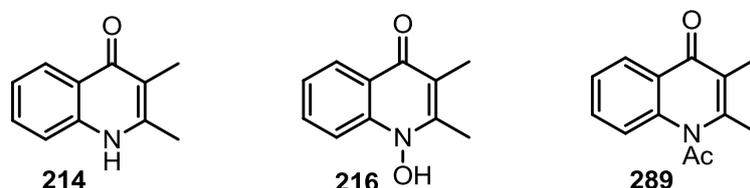
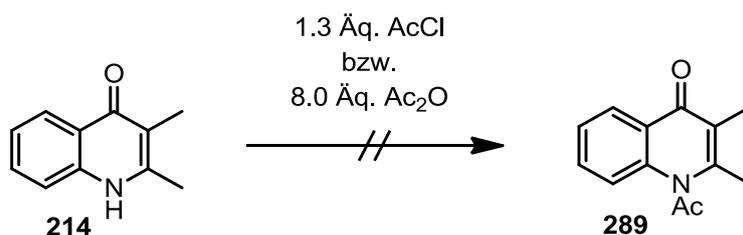


Abbildung 19: Die Modellverbindungen für die Epoxidierungsreaktionen

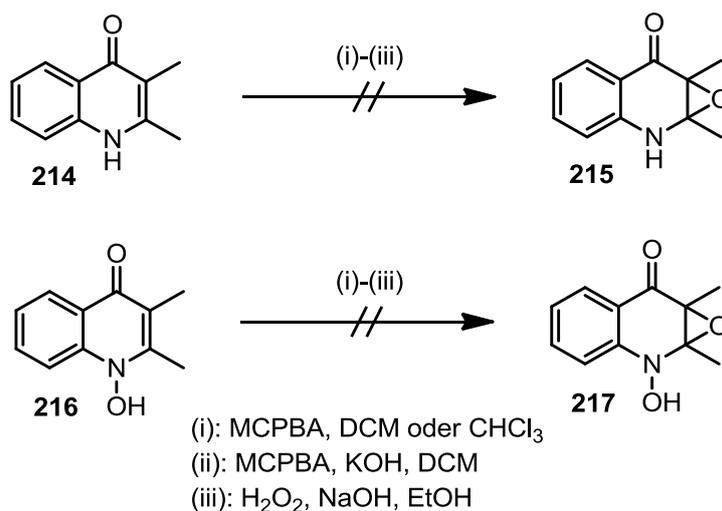
Das N-Acylierte Chinolon **289** konnte ausgehend von Chinolon **214** weder bei der Umsetzung mit Acetylchlorid noch mit Acetanhydrid¹³² erhalten werden, was durch eine geringe Nucleophilie des Stickstoffatoms im Chinolon-Grundgerüst erklärt werden kann (Schema 86).



Schema 86: Synthese von Chinolon **289**

Bei den untersuchten Verbindungen **214** und **216** handelt es sich, wie in Kapitel 2.2.4 bereits erwähnt, um Vinyloge Amide, eine Stoffklasse, bei der sowohl die Epoxidierung der vorliegenden Doppelbindung als auch der Doppelbindungscharakter bisher noch nicht untersucht wurden. Da nicht abzuschätzen war, wie die Chinolone **214** und **216** sich bei der Epoxidierung verhalten und ob es sich um eine elektronenarme oder -reiche Doppelbindung handelt, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, darunter sowohl mit nucleophilen als auch elektrophilen Reagenzien^{107,110} (vgl. Kapitel 2.2.4).

Es konnte anhand der durchgeführten Experimente keine Epoxidierung von Chinolon **214** bzw. N-OH-Chinolon **216**, weder durch Umsetzung mit nucleophilen Reagenzien noch durch Reaktion in Anwesenheit von Elektrophilen, erzielt werden (Schema 87). In jedem Fall wurden die Edukte zurückgewonnen. Alle durchgeführten Epoxidierungsreaktionen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

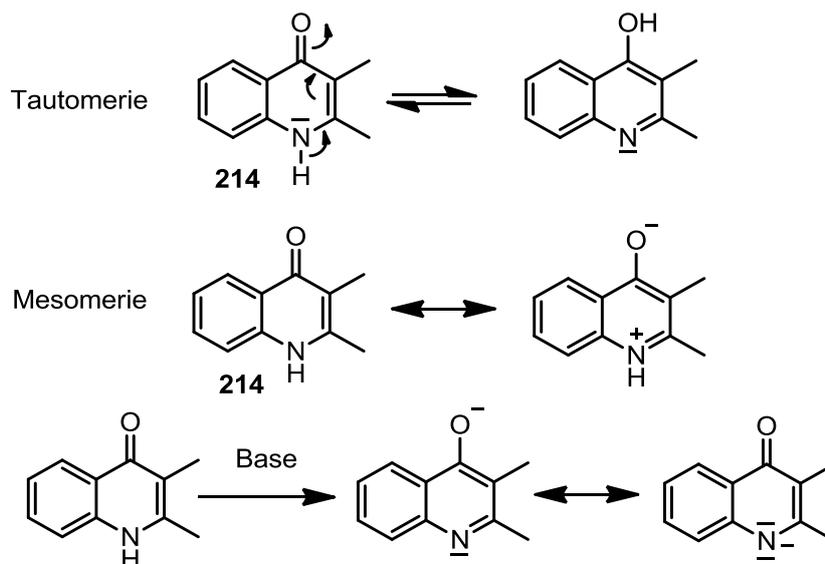


Schema 87: Durchgeführte Epoxidierungsreaktionen

Tabelle 11: Übersicht über die durchgeführten Reaktionsbedingungen der Epoxidierung

Verbindung	nucleophile		elektrophile		
	Reaktionsbedingungen	Umsatz	Reaktionsbedingungen	Umsatz	
NH	214	MCPBA, KOH, DCM, RT	–	MCPBA, DCM, RT	–
	214	H_2O_2 , NaOH, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	–	MCPBA, CHCl_3 , RT	–
NOH	216	MCPBA, KOH, DCM, RT	–	MCPBA, DCM, RT	–
	216	H_2O_2 , NaOH, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	–	MCPBA, CHCl_3 , RT	–

KUNTZE und HÖFLE postulierten bereits 2008 eine sogenannte „push-pull“-Struktur für die heterocyclische Grundstruktur der Aurachine, bei der das N-Atom Elektronen in den Heterocyclus hineinschiebt und die Carbonylgruppe Elektronen aus dem System herauszieht.^{20,23} Zusätzlich handelt es sich bei den untersuchten Verbindungen um (vinyloge) Amide, die ohnehin eher reaktionsträge sind, wodurch es neben der Tautomerie zwischen Chinolon- und Chinolinform noch zu einer Mesomeriestabilisierung kommt (Schema 88). Dadurch ist es schwierig einzuschätzen, inwieweit ein Doppelbindungscharakter der 2,3-Doppelbindung besteht.



Schema 88: Tautomerie bzw. Mesomeriestabilisierung der Chinolone am Beispiel von **214**

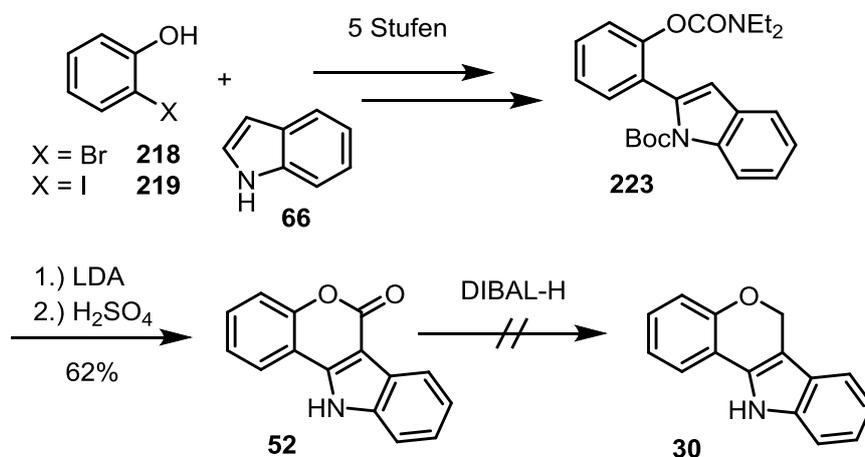
Durch die benachbarten Substituenten ist es, unter anderem wegen des „push-pull“-Effektes, zudem schwer zu sagen, ob es sich um eine elektronenreiche oder eine elektronenarme Doppelbindung handelt. Die Tatsache, dass die Modellsubstanzen **214** bzw. **216** überhaupt nicht reagiert haben und zudem auch kein Umlagerungsprodukt isoliert werden konnte (vgl. Kapitel 2.2.1, Schema 38), deutet darauf hin, dass diese Sequenz in der Biosynthese anders abläuft, als von PISTORIUS *et al.* vorgeschlagen wurde. Die Theorie eines Epoxides als reaktive Zwischenstufe in der Aurachin-Biosynthese konnte durch die durchgeführten Experimente nicht bestätigt werden.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Chromenoindol

Das Ziel dieser Arbeit war die erstmalige Synthese von Tetrahydrochromenoindol **8** sowie die Darstellung von Derivaten zur weitergehenden Untersuchung (u.a. der biologischen Aktivität) dieser interessanten, noch unbekannteren Stoffklasse.

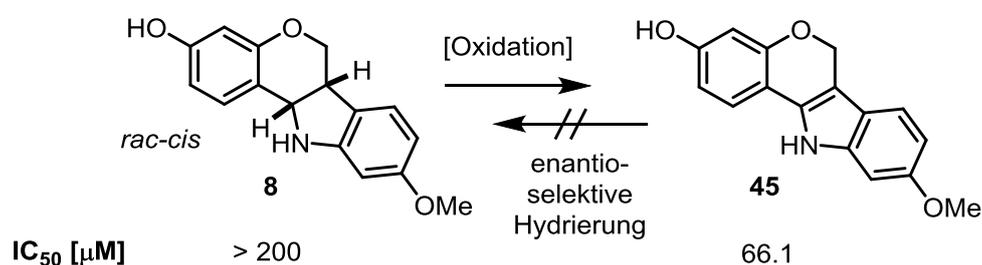
Zunächst sollte die Synthese von **8** durch den Aufbau der unsubstituierten, heterocyclischen Grundstruktur **30** stattfinden, wobei der Schwerpunkt auf der Verwendung der bereits vorhandenen Indol-Substruktur lag (vgl. Kapitel 2.1.2.1). Die ersten Syntheseveruche, die unsubstituierte Verbindung über eine Azacumestan-Vorstufe zu erhalten, waren ohne Erfolg. Zwar konnte das Azacumestan **52** über eine Heterobiaryl-Vorstufe **223** durch anschließende Cyclisierung dargestellt werden, die weitere Reduktion von **52** zum gewünschten Heterocyclyus **30** verblieb jedoch ohne Umsatz (Schema 89). Dazu kam die schwierige Handhabung einiger Intermediate, weswegen dieser Syntheseweg nicht weiterverfolgt wurde.



Schema 89: Synthese der unsubstituierten Zielstruktur **30** über Azacumestan **52**

Versuche, das Azacumestan **52** ausgehend von weiteren, besser zu handhabenden Edukten, wie **232**, über alternative Heterobiaryl-Zwischenstufen **240** bzw. **241** darzustellen, scheiterten ebenfalls. Hier fand bereits die SUZUKI-Kupplung trotz zahlreich getesteter, zuvor bewährter Reaktionsbedingungen nicht statt (Schema 90).

Die Ergebnisse der biologischen Evaluierung des synthetisierten Naturstoffes **8** und seiner synthetischen Vorstufe **45** zeigten, dass **8** kaum biologische Aktivität aufweist, wohingegen **45** eine relativ gute Wirkung gegen die getesteten Krebszellen (HCT-116) besaß. Die Werte von **8** entsprachen also nicht denen, die von HAMDOON bestimmt wurden. Die Diskrepanz der Messwerte konnte jedoch durch die Labilität von **8** erklärt werden. Da es sich bei dem Endprodukt um eine instabile Verbindung handelt, reagiert diese schon nach kurzer Zeit zu ihrer synthetischen Vorstufe **45** ab. Es wird daher angenommen, dass im Falle der ersten biologischen Evaluierung von **8** durch HAMDOON die Verbindung nicht sofort getestet wurde und sich somit bereits vor den Messungen zu ihrer Vorstufe umwandeln konnte.



Schema 92: Ergebnisse der Experimente zu **8** und **45**

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die enantioselective Hydrierung von **45** zu **8**, um die biologische Aktivität der einzelnen Enantiomeren zu bestimmen. Alle durchgeführten Versuche, **8** mittels chiraler HPLC in seine Enantiomere (6a*S*,11a*R*)-**8a** und (6a*R*,11a*S*)-**8b** zu trennen, blieben erfolglos (Schema 92). Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei dem Naturstoff um eine labile Verbindung handelt (die nach kurzer Zeit zu ihrer Vorstufe oxidiert wird) und die gemessene biologische Aktivität so gering ist, kommt der Naturstoff **8** als Leitstruktur für medizinische Anwendungen nicht in Betracht. Daher wurden weitere Versuche die Enantiomere experimentell voneinander zu trennen bzw. das Indolin enantioselectiv herzustellen verworfen.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde eine kurze und effektive Synthesestrategie entwickelt, den Naturstoff **8** zum ersten Mal erfolgreich darzustellen. Mittels dieses Syntheseweges wurden weitere Derivate synthetisiert, wobei die Bestimmung der jeweiligen Bioprofile durch die Arbeitsgruppe JACOB bis dato noch aussteht. Die Resultate dieser Tests sind wichtig, um Informationen über den Einfluss der Substituenten bzw. des Substitutionsmusters im Hinblick auf die Bioaktivität der Substanzen zu erhalten, welche bei der Optimierung der Grundstruktur wichtig sind. Zudem ist es interessant, weitere Kenntnis über die Aktivität der Verbindungen gegenüber anderen Zell-Linien zu erhalten.

Im Zusammenhang mit der Optimierung der Cytotoxizität ist besonders die ungesättigte Verbindung **45** als Grundstruktur interessant, da sie im Vergleich zu Naturstoff **8** bessere Aktivitätswerte gegenüber der getesteten Zell-Linien aufweist. Von daher sollte in Zukunft der Schwerpunkt auf der Derivatisierung von **45** als Grundstruktur liegen. Dabei wäre es auch interessant, die komplett ungesättigte Chromenoindol-Struktur **22** für die entsprechenden Derivate gezielt darzustellen und zu untersuchen (Abbildung 21).

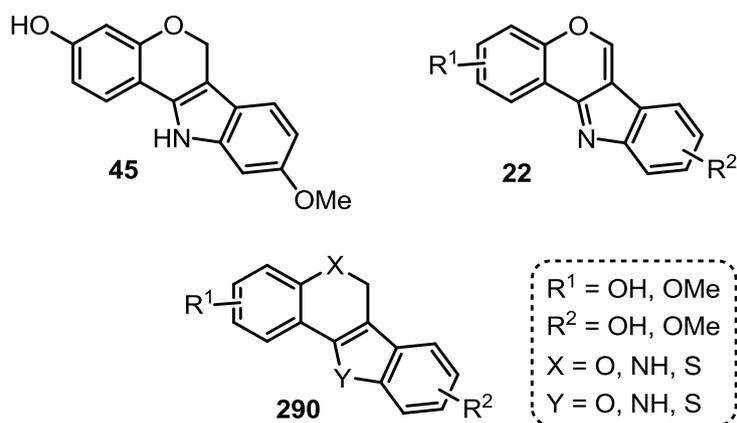
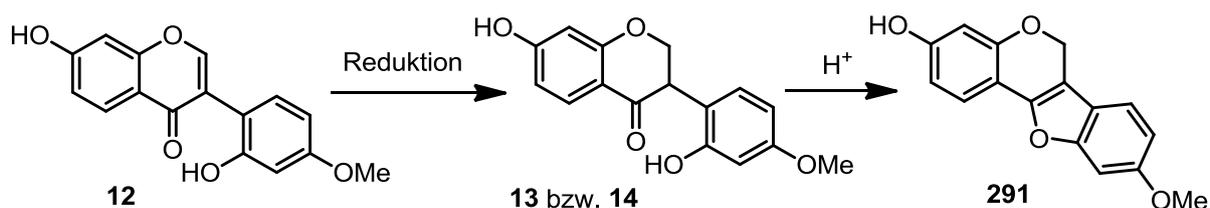


Abbildung 21: Derivatisierung von **45** durch Austauschen der Heteroatome

Hier ist es neben der Synthese der Derivate des ungesättigten Grundsystems **45** ebenfalls denkbar, die Heteroatome der Verbindungen auszutauschen, wobei N, O und S als Heteroatome in Frage kommen.⁴⁷ In diesem Zusammenhang sind wiederum weitere Experimente zur biologischen Evaluierung der Substanzen interessant. Ersetzen des N-Atoms des Fünf-ringes durch Sauerstoff würde im Fall von **45** zu dem ungesättigten Medicarpin-Derivat **291** führen, das bisher lediglich in den 1970er Jahren als ¹⁴C-gelabelte Variante im Rahmen von Biosynthesestudien zu **9** in *Trifolium patense* (Rotklee) beschrieben ist.¹³³ Die Synthese von **293** wurde im Rahmen dieser Studien ausgehend von potentiellen Biosynthese-Vorstufen **12** bzw. **13/14** durchgeführt (vgl. auch Kapitel 1.1). Anhand der Ergebnisse dieser Experimente wurde ausgeschlossen, dass es sich bei **291** um eine Vorstufe in der Biosynthese von Medicarpin handelt (Schema 93). Die biologische Aktivität der ungesättigten Verbindung ist bisher nicht bekannt, was die Synthese und den Vergleich der Bioprofile zwischen **291** und dem pharmakologisch wichtigen Medicarpin (**9**) in diesem Zusammenhang durchaus interessant macht.

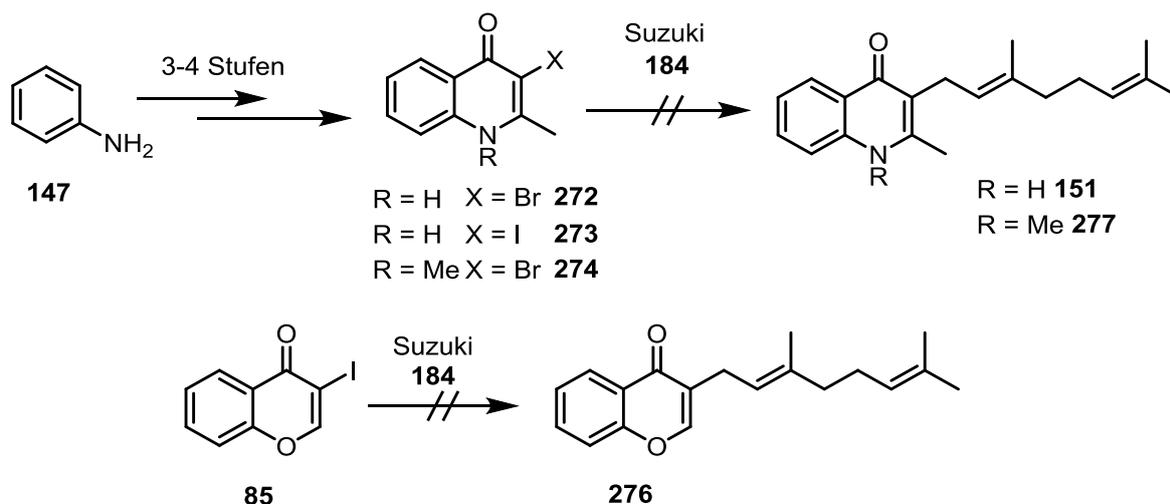


Schema 93: Synthese von **291** zu Biosynthese-Studien

4.2 Aurachine

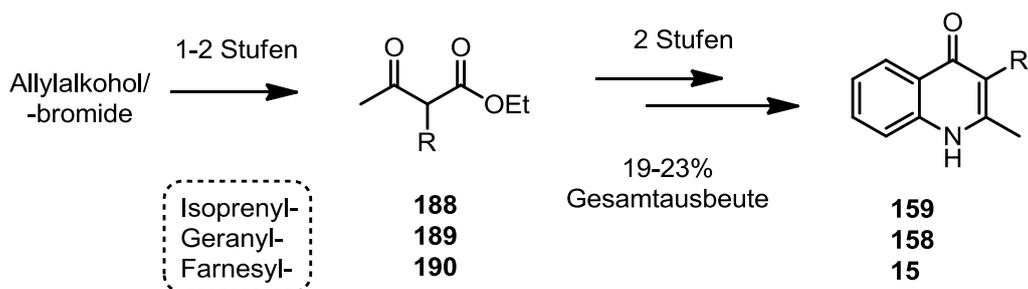
Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die erstmalige Synthese einiger Aurachin-Derivate, um sowohl ein vollständiges biologisches Profil zu erstellen als auch die Untersuchungen zu deren Biosynthese fortführen zu können. Zusätzlich sollte die These einer reaktiven Epoxid-Zwischenstufe während der Biosynthese experimentell untersucht werden.

Das Interesse lag zunächst auf der Synthese von Aurachin D (**15**) als ersten Vertreter der Aurachine. Dazu sollten die 3-Halogenchinolone **272**, **273** bzw. **274** und allylische Bororganyle, wie z.B. **184**, durch SUZUKI-Reaktion miteinander verknüpft werden. Zuerst wurden SUZUKI-Testreaktionen mit der Modellsubstanz **85**, bzw. den Chinolonen **272**, **273** und **274** mit **184** durchgeführt, wobei der Farnesylrest des Naturstoffes durch einen kürzeren Geranylrest ersetzt war. Die Synthese der Chinolon-Precursor war mühsam und aufgrund der schlechten Löslichkeit und Handhabung der Verbindungen nur in niedrigen Ausbeuten möglich. Alle durchgeführten SUZUKI-Reaktionen verblieben ohne Umsatz (Schema 94).



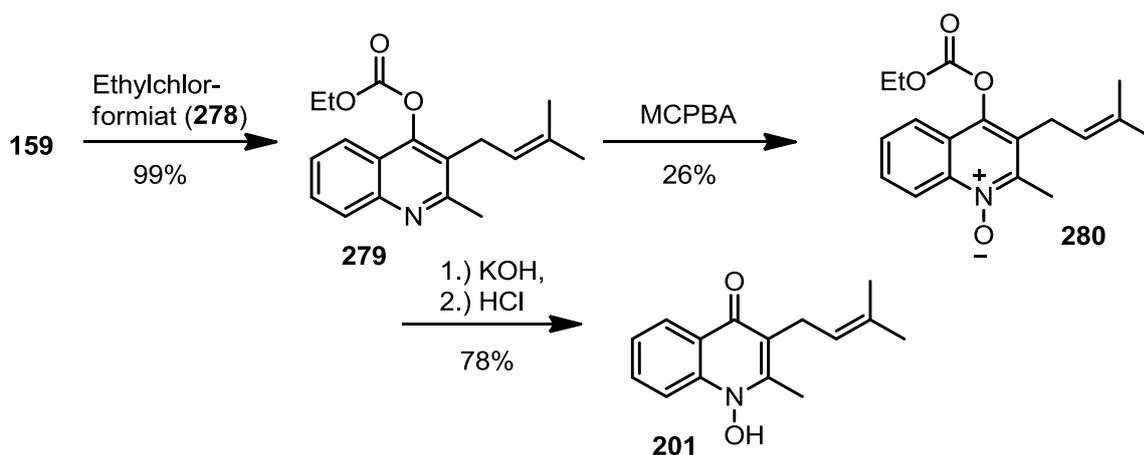
Schema 94: Ergebnisse der SUZUKI-Reaktionen

Die Synthese von Aurachin D (**15**) sowie dessen kürzerkettiger Derivate mit Geranyl- bzw. Isoprenylrest **158** bzw. **159** konnte allerdings durch einen alternativen Syntheseweg in wenigen Schritten erfolgreich durchgeführt werden. Ausgehend von den entsprechend 2-allylisch substituierten Ketoestern wurden die Chinolone in einer CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung in 3-4 Stufen in einer Gesamtausbeute von 19–23% erhalten (Schema 95). Dabei erwies sich die Enamin-Synthese als schwieriger Zwischenschritt.



Schema 95: Synthese der Chinolone über CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung

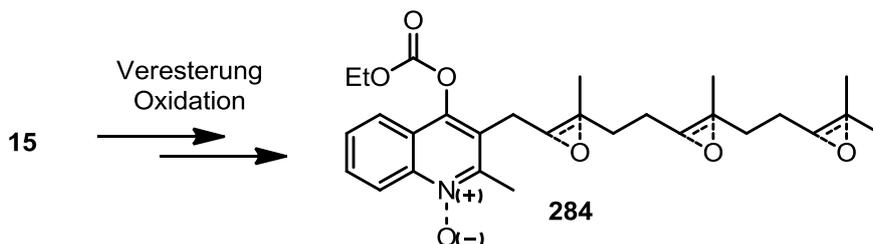
Die biologische Evaluierung der Aurachin-Derivate wurde im AK MÜLLER durchgeführt. Aurachin D (**15**) zeigte gute Aktivität mit Werten im (sub-)mikromolaren Bereich gegen alle getesteten Krebszell-Linien. Die Messwerte der antibakteriellen Eigenschaften befanden sich bei einigen Stämmen ebenfalls in einem guten mikromolaren Bereich. Die Aktivitäten der Derivate nahmen hingegen mit abnehmender Kettenlänge ab. Die Länge der Isoprenoidyl-Seitenkette spielt also eine wichtige Funktion bei der biologischen Wirksamkeit der Verbindungen.



Schema 96: Ergebnisse der Synthese von Derivat **201**

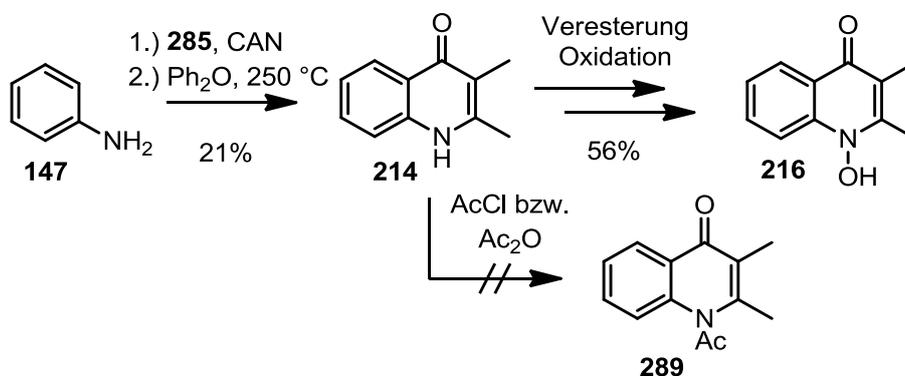
Ein weiteres Ziel war die Synthese von Aurachin C und entsprechenden Derivaten, wozu das Chinolon am N-Atom oxidiert werden musste. Problematisch war die Konkurrenz des Stickstoff-Atoms zu den Doppelbindungen der Seitenkette unter den erforderlichen Reaktionsbedingungen. Es wurden mit **279** mehrere Oxidierungsreaktionen durchgeführt, jedoch kam es in jedem Fall zu einem Stoffgemisch aus Epoxiden und N-Oxid. Das Isoprenyl-Derivat **201** konnte ausgehend von **159** in 3 Stufen in einer Ausbeute von 20% dargestellt werden (Schema 96). Bei der Umsetzung des Farnesyl-Derivates **283** wurden nur epoxidierte Verbindungen isoliert (Schema 97) und die Synthese von Aurachin C (**16**) wurde an diesem

Punkt abgebrochen. Lediglich im Falle des Isoprenyl-Derivates von Aurachin C konnte das gewünschte N-Oxid **280** in nennenswerten Ausbeuten (26%) isoliert werden.



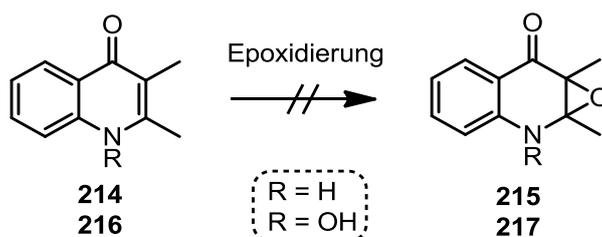
Schema 97: Ergebnisse der N-Oxidation im Falle von Aurachin D (**15**)

Eine weitere Aufgabe war, eine für die Umlagerung während der Aurachin-Biosynthese postulierte Zwischenstufe darzustellen. Dazu wurden zwei Modellverbindungen **214** bzw. **216** ausgehend von Anilin (**147**) und 2-Methylketoester (**285**) in zwei bzw. vier Stufen synthetisiert. Die Herstellung einer weiteren Modellverbindung durch Acylierung des N-Atoms von **214** lieferte auch nach mehreren Versuchen nicht das gewünschte Produkt **289**, weswegen **289** nicht als Edukt für die anschließende Epoxidierungsreaktionen eingesetzt wurde (Schema 98).



Schema 98: Synthese der Modellverbindungen **214**, **216** und **289**

Weder das Chinolon **214** noch das N-OH Chinolon **216** setzten sich unter den getesteten elektrophilen oder nucleophilen Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden Epoxiden **215** bzw. **217** um und es wurde in beiden Fällen das jeweilige Edukt zurückgewonnen (Schema 99). Es wird angenommen, dass die Tautomerie zwischen Chinolon- und Chinolin-Form die Fähigkeit der Doppelbindung unter Substitution zu reagieren unterdrückt (vgl. Kapitel 3.2.4). Anhand der durchgeführten Testreaktionen konnte das Postulat einer Epoxid-Zwischenstufe während der Umlagerungssequenz innerhalb der Biosynthese nicht bestätigt werden.



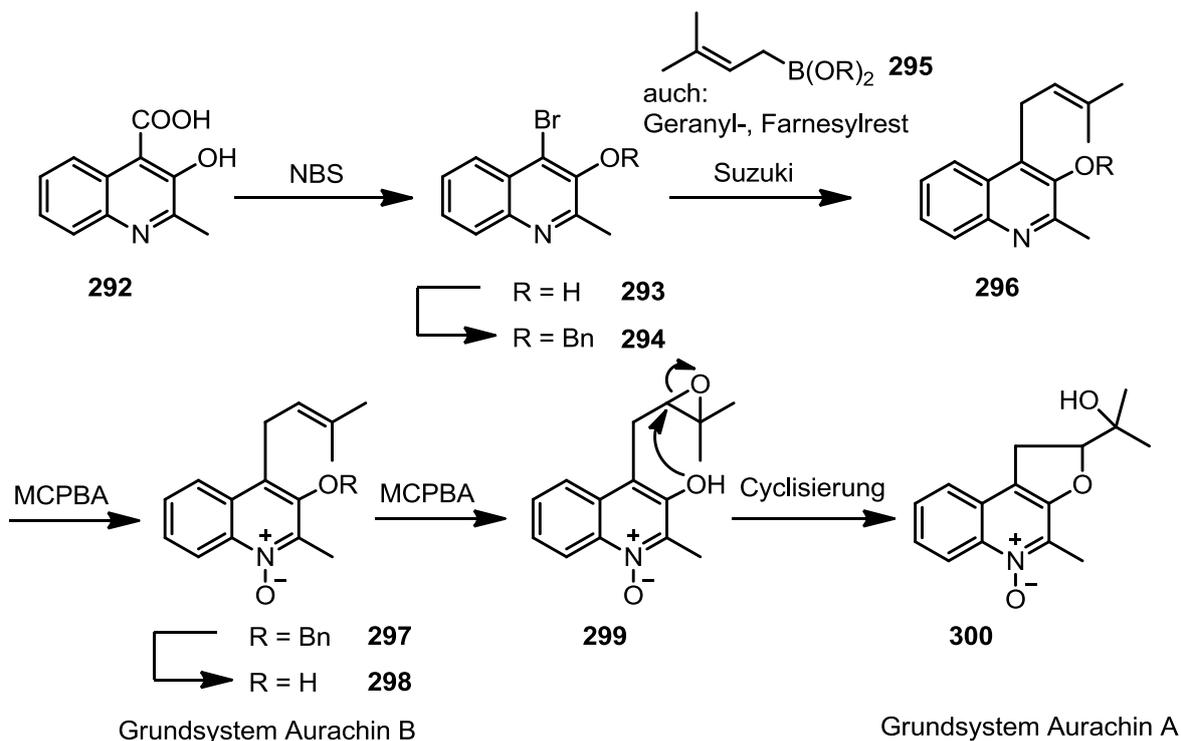
Schema 99: Ergebnisse der Epoxidierung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine erfolgreiche Strategie zur erstmaligen Synthese von Aurachin D (**15**) und zwei Derivaten **158** bzw. **159** erarbeitet. Die Synthese von Aurachin C (**16**) blieb aufgrund der Konkurrenz von N-Atom und Doppelbindungen während des notwendigen Oxidationsschrittes bis auf die Darstellung des Isoprenyl-Derivates **201** erfolglos. Die Ergebnisse der Epoxid-Synthese konnten die These eines intermediären Epoxides nicht bestätigen.

Kurz nachdem die Zusammenfassung dieser Ergebnisse bei *Tetrahedron Letters* eingereicht wurde¹³⁴, wurde eine Arbeit der Arbeitsgruppe NAY über die Synthese von Aurachin D (**15**) und die gleichen kürzerkettigen Derivate **158** und **159** veröffentlicht.¹³⁵

In Zukunft ist es interessant, geeignete Synthesewege für die weiteren Aurachine, Aurachin B (**17**) und Aurachin A (**18**), auszuarbeiten. Da sich zudem gezeigt hat, dass Aurachin C (**16**) nicht ohne Weiteres ausgehend von **15** zugänglich ist, ist es auch hier sinnvoll, nach alternativen, besser geeigneten Methoden zu suchen.

Eine mögliche Synthesesequenz für die Aurachine B (**17**) und A (**18**) ist in Schema 100 gezeigt und kann ebenfalls zunächst mit den kürzeren Isoprenyl- bzw. Geranylresten getestet werden. Ausgehend von Chinolin **292** und anschließender Bromierung¹³⁶ sowie Benzylierung zu Bromid **294** kann die SUZUKI-Kupplung mit allylischen Boronsäurederivaten, wie z. B. **295** zu 4-Allylsubstituierten Chinolonen **296**, weiter untersucht werden. Anschließende N-Oxidation, Debenzylierung und Epoxidierung unter Standardbedingungen führt zu N-Oxid **299**, wobei untersucht werden soll, ob **299** unter spontaner Cyclisierung das Aurachin A-Grundsystem **300** ausbilden kann (Schema 100).



Schema 100: Synthese von Aurachin B- und Aurachin A-Derivaten

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass im Laufe der vorliegenden Dissertation geeignete Synthesewege entwickelt wurden, neue heterocyclische Naturstoffe darzustellen. Dabei sind die Naturstoffe sowohl bei den Chromenoindolen als auch bei den Aurachinen ausgehend von einfachen, gut verfügbaren Ausgangsstoffen in einer kurzen und unkomplizierten Synthese zugänglich. Des Weiteren war es durch diese Arbeit möglich, interessante Informationen über die chemischen und biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen zu erhalten und somit einen Einblick in die herausragende Klasse der Heterocyclen zu gewinnen.

Experimenteller Teil

1 Allgemeine Angaben

Die **¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren** wurden am Gerät Avance 2 Spektrometer (AVII400) (400 und 100 MHz) der Firma Bruker bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösemittel für die NMR-Spektroskopie diente Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als internem Standard, Hexadeuterodimethylsulfoxid sowie Hexadeuteroaceton. Die Kalibrierung der Spektren erfolgte über das Signal von TMS oder das Signal der Lösemittel DMSO-d₆ und Aceton-d₆.

Zur **Auswertung der Spektren** wird die Software ACD Labs 12.01 von Advanced Chemistry Development Inc. verwendet.

Die **Schmelzpunkte** werden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind unkorrigiert.

Für die **Schnellfiltration** wird als stationäre Phase Kieselgel (Korngröße 63-260 µm) und für die **Flash-Säulenchromatographie** Kieselgel (Korngröße 35-70 µm) verwendet.

Der Ablauf der Reaktionen sowie die Reinheit der Produkte wird mit Hilfe von **Dünnschichtchromatographie** auf Kieselgelfolie (Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck) kontrolliert.

Die verwendeten **Lösemittel** werden nach gängigen Labormethoden gereinigt und getrocknet. Versuche mit luft- oder wasserempfindlichen Substanzen werden in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt.

Die verwendeten **Reagenzien** werden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes oder von Feinchemikalien-Anbietern bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) wurden von Herrn Rudi Thomes mit dem Gerät MAT 95 der Firma Finnigan (CI) gemessen.

Für die **HPLC an chiraler Phase** wurden folgende Apparaturen benutzt: Waters TM 600 E Multisolvent Delivery System, Merck-Hitachi L-4200 UV VIS Detector. Als analytische Säule diente eine DAICEL CHIRALCEL[®] OD-H (4.60 x 250 mm) sowie eine Cellulose-2 und Amylose-2 der Firma Phenomenex[®] (4.60 x 250 mm).

Folgende **Hydrierapparaturen** wurden benutzt: Parr[®] Hydrogenation Apparatus bis 3 bar, Parr[®] 5500 Compact Micro Reactor, 4836 Controller.

2 Korrelationsliste bezüglich Versuchs- und Verbindungsnummern

Tabelle 12: Korrelationsliste bezüglich Versuchs- und Verbindungsnummern

Versuch	Verbindung	Versuch	Verbindung
1	220	32	262
2	221	33	252
3	53	34	259
4	54	35	89
5	222	36	90
6	224	37	91
7	223	38	265
8	52	39	242
9	225	40	266
10	227	41	30
11	229	42	92
12	230	43	45
13	231	44	265
14	67	45	254
15	236	46	257
16	237	47	269
17	233	48	94
18	234	49	8
19	235	50	267
20	238	51	255
21	84	52	268
22	260	53	140
23	250	54	272
24	257	55	273
25	242	56	274
26	244	57	184
27	261	58	186
28	251	59	187
29	258	60	188
30	85	61	189
31	86	62	190

Korrelationsliste bezüglich Versuchs- und Verbindungsnummern

Versuch	Verbindung	Versuch	Verbindung
63	159	68	201
64	158	69	214
65	15	70	287
66	279	71	216
67	283		

3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Umsetzung von *ortho*-Halogenphenolen mit Carbamoylchlorid³³

Das Phenol (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird zusammen mit K_2CO_3 (15.0 mmol, 1.5 Äq) in MeCN (20 ml) gelöst und anschließend tropfenweise mit Diethylcarbamoylchlorid (15.0 mmol, 1.5 Äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 22 h zum Rückfluss erhitzt, dann auf RT abgekühlt und mit H_2O (50 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 x 50 ml) extrahiert, anschließend mit 10%-iger NaOH, H_2O und ges. NaCl-Lösung (je 2 x 50 ml) gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2: Darstellung von Indolylboronsäureestern^{33,34}

Das *N*-Boc-Indol (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird in abs. THF (20 ml) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Man gibt *tert*-BuLi (1.6 M in Pentan/THF, 14.0 mmol, 1.4 Äq) tropfenweise dazu und rührt 1 h bei gleicher Temperatur. Anschließend wird Methoxytetramethyldioxaborolan (20.0 mmol, 2.0 Äq) zügig durch ein Septum injiziert und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Nach Versetzen mit ges. NH_4Cl -Lösung (100 ml) wird die wässrige Phase mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 3: Suzuki-Kupplung von Indolylboronsäuren (-estern) mit Halogencarbamaten³³

Die Indolylboronsäure bzw. -ester (12.0 mmol, 1.2 Äq) wird zusammen mit 2-Iodcarbammat (10.0 mmol, 1.0 Äq), Na_2CO_3 -Lösung (20.0 mmol, 2.0 Äq), und $Pd(PPh_3)_4$ (0.5 mmol, 0.05 Äq) in DME (20 ml) über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf RT wird über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und mit DCM (50 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird mit H_2O (50 ml) versetzt und mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit H_2O und ges. NaCl-Lösung (je 2 x 50 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und nach Entfernen des Lösemittels mittels Säulenchromatographie gereinigt.

AAV 4: Alkylierung von *ortho*-Halogenphenolen mit Chlormethylethylether (EOMCI)

Das *o*-Halogenphenol (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird in DCM (30 ml) gelöst, unter Rühren mit Ethoxymethylchlorid (15.0 mmol, 1.5 Äq) versetzt und anschließend Diisopropylethylamin (20.0 mmol, 2.0 Äq) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) zum Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt und in ges. NH_4Cl -Lösung (100 ml)

geschüttet. Nach Extrahieren der wässrigen Phase mit DCM (3 x 50 ml) wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Entfernen der flüchtigen Bestandteile und säulenchromatographische Reinigung liefert das Alkylgeschützte Phenol.

AAV 5: Benzylierung von Dihydroxyacetophenonen⁴³

Dihydroxyacetophenon (10.0 mmol, 1.0 Äq) und K₂CO₃ (12.0 mmol, 1.2 Äq) in MeCN (50 ml) werden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird Benzylchlorid (11.0 mmol, 1.1 Äq) zuge tropft und die Reaktionsmischung über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird H₂O (50 ml) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen (je 2 x 50 ml) und mit MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösemittels liefert das Rohprodukt, welches direkt weiter umgesetzt wird.

AAV 6: Methylierung von Dihydroxyacetophenonen^{123,124}

Das Acetophenon (10.0 mmol, 1.0 Äq) und K₂CO₃ (20.0 mmol, 2.0 Äq) in Aceton (50 ml) werden auf 0 °C gekühlt. Dann gibt man Mel (10.0 mmol, 1.0 Äq) langsam dazu und erhitzt 24 h zum Rückfluss. Nach Abkühlen wird H₂O (50 ml) zugegeben, mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert und die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung (je 2 x 50 ml) gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 7: Synthese von Phenylaminopropenonen⁴²

Das geschützte Acetophenon (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird zusammen mit *N,N*-Dimethylformamidmethylacetal (20.0 mmol, 2.0 Äq) über Nacht auf 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der entstandene Feststoff abgesaugt und gegebenenfalls mit Hexan gewaschen. Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

AAV 8: Darstellung von 3-Iodchromenonen⁴²

Phenylaminopropenon (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird mit I₂ (15.0 mmol, 1.5 Äq) in CHCl₃ (50 ml) über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird dann mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung (50 ml) gewaschen und die wässrige Phase wird mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase

wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 9: ULLMANN-Reaktion von Iodchromenonen⁴²

Das 3-Iodchromenon (10.0 mmol, 1.0 Äq), Bromnitroanisol (20.0 mmol, 2.0 Äq), Kupfer (100.0 mmol, 10.0 Äq) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.5 mmol, 0.05 Äq) in DMSO (25 ml) werden auf 70 °C erhitzt. Nach Beenden der Reaktion (DC-Kontrolle) wird auf RT abgekühlt, das Reaktionsgemisch über Celite abfiltriert und mit Et_2O oder EtOAc nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 10: Cyclisierung zu Chromenoindol (mit gleichzeitiger Debenzylierung)

Das Produkt der ULLMANN-Kupplung (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird in THF (20 ml) gelöst und mit 10% Pt/C (0.5 g, 50 mg/mmol) und $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1.4 g, 140 mg/mmol) versetzt. Die Mischung wird 3 d bei 5 bar H_2 gerührt, dann über SiO_2 gefiltert und mit EtOAc nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand gegebenenfalls säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 11: Cyclisierung zu Chromenoindol (ohne gleichzeitige Entschützung)

Das Produkt der ULLMANN-Kupplung (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird in THF (20 ml) gelöst, mit 10% Pt/C (0.5 g, 50 mg/mmol) versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung (1-3 d, DC-Kontrolle) bei 5 bar H_2 bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über SiO_2 gefiltert und mit EtOAc nachgewaschen. Säulenchromatographische Aufreinigung liefert das entsprechend geschützte Chromenoindol.

AAV 12: Reduktion von Chromenoindolen⁷⁸

Das Chromenoindol (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird in HOAc (30 ml) suspendiert und bei RT portionsweise mit Natriumcyanoborhydrid (30.0 mmol, 3.0 Äq) versetzt. Nach 30 min wird die Reaktionsmischung mit NH_4OH auf pH 8 gebracht und mit DCM (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (2 x 30 ml) und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 13: Bromierung von Allylkohlen¹⁰⁶

Der Allylkohol (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird in wfr. THF (25 ml) gelöst und auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Methansulfonylchlorid (13.0 mmol, 1.3 Äq) und Triethylamin (20.0 mmol, 2.0 Äq) werden tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 1 h bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Lösung wird mit LiBr (40.0 mmol, 4.0 Äq) in wfr. THF (10 ml) versetzt und die entstandene Suspension 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird eiskaltes Wasser (20 ml) zugefügt und die wässrige Phase mit eiskaltem Et_2O (3 x 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit eiskalter ges. NaHCO_3 - bzw. NaCl -Lösung gewaschen (je 2 x 20 ml) und mit MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösemittels liefert das entsprechende Allylbromid, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

AAV 14: Synthese der substituierten Acetessigester¹⁰³

NaH (60 % auf Paraffin, 11.0 mmol, 1.1 Äq) wird in wfr. THF (10 ml) suspendiert und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Ethylacetoacetat (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird langsam zugetropft und die entstandene Lösung 20 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Allylbromid (11.0 mmol, 1.1 Äq) in THF (3 ml) wird zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Die Suspension wird mit Wasser (20 ml) versetzt, mit Et_2O (3 x 20 ml) extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl -Lösung (2 x 30 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/ EtOAc 8:1) gereinigt.

AAV 15: Enaminsynthese mit Cerammoniumnitrat¹²⁹

Das entsprechende Allylacetoacetat (10.0 mmol, 10.0 Äq) wird in abs. EtOH (5 ml) gelöst, Cerammoniumnitrat (0.5 mmol, 0.5 Äq) und Anilin (10.0 mmol, 10.0 Äq) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit DCM (10 ml) versetzt und mit H_2O und ges. NaCl -Lösung (je 3 x 15 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Enamin wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

AAV 16: CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung zu Chinolon⁹⁶⁻⁹⁸

Diphenylether wird auf $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Das Enamin wird zügig zugegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird entstandene Feststoff entweder abfiltriert und mit Et_2O gewaschen oder das Lösemittel säulenchromatographisch (SiO_2 , *n*-Hexan/ EtOAc 1:1) abgetrennt.

AAV 17: Veresterung von Chinolonen mit Ethylchloroformiat⁹⁴

Eine Mischung aus Chinolon (10.0 mmol, 10.0 Äq) und *t*-BuOK (13.0 mmol, 13.0 Äq) werden bei RT 1 h in wfr THF (50 ml) gerührt. Dann wird Ethylchloroformiat (11.0 mmol, 11.0 Äq) zugetropft und die Reaktionsmischung weitere 30 min bei RT gerührt. H₂O (50 ml) wird hinzugegeben, mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Entfernen des Lösemittels und Reinigung des Rohprodukts via Flash-Chromatographie (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 1:1) erhält man den Chinolinester.

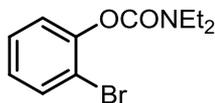
AAV 18: N-Oxidation von Chinolinester mit *m*-Chlorperbenzoesäure und anschließender Esterspaltung⁹⁴

Der Chinolinester (10.0 mmol, 1.0 Äq) wird in wfr. DCM (50 ml) gelöst und bei RT portionsweise mit *m*-Chlorperbenzoesäure (12.0 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung mit 0.5 M Na₂CO₃- und ges. NaCl-Lösung (je 2 x 50 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird in abs. EtOH (20 ml) gelöst und mit 5 M KOH (125.0 mmol, 12.5 Äq) 1 h bei RT gerührt. Dann wird mit 2 M HCl der pH-Wert der Lösung auf 2 eingestellt, wobei ein heller Niederschlag ausfällt. Absaugen des Feststoffs und Waschen mit EtOH liefert das entsprechende N-OH-Chinolon.

4 Beschreibung der Versuche

Versuch 1: 2-Bromcarbamat 220:

Ortho-Bromphenol (**218**) (2 ml, 17.1 mmol) wird gemäß **AAV 1** umgesetzt.



2-Bromphenyldiethylcarbamate (**220**):

Ausbeute: 4.35 g (93% d. Th.)

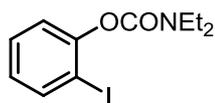
hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.57 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.34–7.27 (m, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.11–7.02 (m, 1 H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, NCH_2), 3.40 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, NCH_2), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 153.1, 148.9, 133.1, 128.3, 126.6, 124.2, 116.6, 42.40, 42.06, 14.23, 13.31.

Versuch 2: 2-Iodcarbamat 221:

2-Iodphenol (**219**) (2.3 ml, 20.0 mmol) wird laut **AAV 1** umgesetzt und aufgereinigt.



2-Iodphenyldiethylcarbamate (**221**):

Ausbeute: 5.88 g (92% d. Th.)

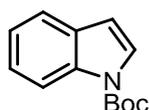
hellorangenes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.78 (d, J = 8.1, 1 H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, NCH_2), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, NCH_2), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 152.9, 151.7, 139.1, 129.2, 126.9, 123.4, 90.85, 42.28, 42.03, 14.38, 13.30.

Versuch 3: *N*-Boc-indol 53:¹³⁷

Indol (**66**) (2.0 g, 17.1 mmol, 1.0 Äq) wird in abs. MeCN gelöst, mit Boc₂O (4.11 g, 18.8 mmol, 1.1 Äq) und DMAP (120 mg, 0.98 mmol, 0.05 Äq) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösemittel wird entfernt und der Rückstand in DCM (100 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird mit 1 N HCl (2 x 100 ml) gewaschen und die wässrige Phase mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels erhält man das Produkt in ausreichender Reinheit.

***tert*-Butyl-1*H*-indol-1-carboxylat (**53**):**

Ausbeute: 3.68 g (99% d. Th.)

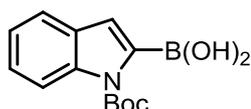
farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.22–8.10 (m, 1 H), 7.64–7.52 (m, 2 H), 7.35–7.27 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.66 (t, *J* = 3.5, 1 H), 1.67 (s, 12 H, C(Me)₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 149.8, 135.2, 130.6, 125.9, 124.2, 122.6, 115.1, 107.3, 83.57, 28.17.

Versuch 4: Indolylboronsäure 54:³⁴

Das *N*-Boc geschützte Indol **53** (1.78 g, 8.2 mmol, 1.0 Äq) wird in abs. THF gelöst und bei RT tropfenweise mit B(OiPr)₃ (2.8 ml, 12.3 mmol, 1.5 Äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt und dann LDA (2 M in THF, 5.0 ml, 10.0 mmol, 1.2 Äq) langsam zuge tropft, wobei die Reaktionsmischung trüb wird. Es wird weitere 30 min bei 0 °C gerührt, dann 2 M HCl (22.0 ml, 44.0 mmol, 5.4 Äq) zuge tropft und auf RT gebracht. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₃ getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wird die entstandene Boronsäure direkt weiter umgesetzt.

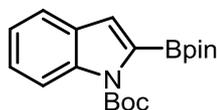
**(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1*H*-indol-2-yl)boronsäure (**54**):**

Ausbeute: Rohprodukt direkt weiter umgesetzt

hellorangenes Öl

Versuch 5: Indolylboronsäurepinakolester 222:

N-Boc-Indol **53** (4.2 g, 19.3 mmol, 1.0 Äq) wird laut **AAV 2** mit *tert*-BuLi (17.0 ml, 27.2 mmol) und MeOBpin (7.0 ml, 42.5 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*SiO*₂, *n*-Hexan/ EtOAc 5:1).



***tert*-Butyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-1-carboxylat (222):**

Ausbeute: 4.34 g (70% d. Th.)

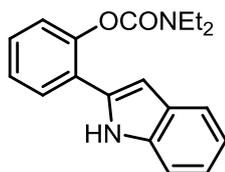
hellbraunes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.94 (dt, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.29–7.24 (m, 1 H), 7.20–7.15 (m, 1 H), 6.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 1.40 (s, 12 H, C(Me)₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 151.2, 136.6, 131.3, 124.5, 122.4, 121.1, 84.11, 28.22, 24.79.

Versuch 6: Indolylphenylcarbammat 224:

Iodcarbammat **221** (320 mg, 1.0 mmol) und die Boronsäure **54** (330 mg, 1.3 mmol) werden wie in **AAV 3** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Säulenchromatographie (*SiO*₂, *n*-Hexan/ EtOAc 5:1) liefert das entschützte Kupplungsprodukt.



2-(1*H*-Indol-2-yl)phenyldiethylcarbammat (224):

Ausbeute: 148 g (48% d. Th.)

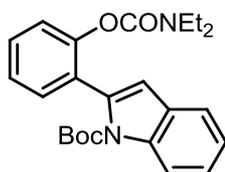
hellbrauner Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.79 (br s, 1 H, NH), 7.64–7.58 (m, 2 H), 7.37–7.29 (m, 2 H), 7.29–7.23 (m, 1 H), 7.20–7.14 (m, 2 H), 7.13–7.07 (m, 1 H), 6.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 3.40 (2 x q, *J* = 7.0 Hz, 4 H, NCH₂), 1.16 (2 x t, *J* = 7.0 Hz, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 154.8, 148.5, 136.5, 134.6, 130.0, 128.9, 128.6, 126.7, 126.0, 123.5, 112.1, 120.5, 119.9, 110.8, 102.2, 42.30, 41.97, 14.11, 13.34.

Versuch 7: Heterobiaryl 223:

Das Iodcarbamat **221** (1.91 g, 6.0 mmol) wird mit dem Indolylboronsäureester **222** (4.64 g, 13.5 mmol, 2.3 Äq) laut **AAV 3** umgesetzt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 5:1) liefert das *N*-Boc-geschützte Kupplungsprodukt.



**tert-Butyl-2-(2-((diethylcarbamoyl)oxy)phenyl)-
1H-indol-1-carboxylat (223):**

Ausbeute: 2.05 g (83% d. Th.)

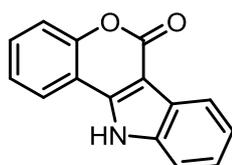
hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.25 (d, $J = 8.3$, 1 H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.42–7.36 (m, 2 H), 7.27–7.21 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 3.12 (2 x q, $J = 7.0$ Hz, 4 H, NCH_2), 1.25 (s, 9 H, $\text{C}(\text{Me})_3$), 0.85 (2 x t, $J = 7.0$ Hz, 6 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 153.3, 150.1, 149.6, 137.1, 135.6, 130.3, 129.1, 129.0, 128.8, 124.9, 124.2, 124.1, 123.4, 122.7, 122.4, 120.5, 115.2, 110.6, 83.05, 41.84, 41.36, 27.39, 13.59, 12.85.

Versuch 8: Azacumestan 52:³³

Das Carbamat **223** (1.73 g, 4.24 mmol) wird in abs. THF (25 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt, dann tropfenweise mit LDA (2 M in THF, 7.0 ml, 14.0 mmol, 3.3 Äq) versetzt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (100 ml) versetzt, die wässrige Phase mit DCM (3 x 100 ml) extrahiert und die organische Phase mit H_2O und ges. NaCl -Lösung (je 2 x 100 ml) gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) wird das Lösemittel entfernt. Der entstandene Rückstand wird 1 h mit HOAc (50 ml) zum Rückfluss erhitzt, dann auf RT abgekühlt und mit H_2O (50 ml) versetzt. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, mit H_2O nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.



Chromeno[4,3-*b*]indol-6(11*H*)-on (52):

Ausbeute: 616 mg (61% d. Th.)

hellbrauner Feststoff

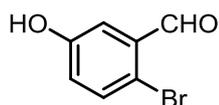
Schmp.: Zersetzung ($> 240^\circ\text{C}$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.69 (dt, J = 7.6, 0.6 Hz, 1 H), 7.48–7.40 (m, 2 H), 7.37–7.31 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 0.6 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 187.6, 148.5, 135.4, 134.4, 130.0, 125.5, 125.0, 124.8, 123.3, 120.7, 116.9, 115.9, 114.2, 101.0.

Versuch 9: 2-Brombenzaldehyd **225**:³⁵

3-Hydroxybenzaldehyd (**64**) (1.0 g, 8.2 mmol) wird in CCl_4 gelöst und tropfenweise mit Br_2 (0.42 ml, 8.2 mmol, 1.0 Äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt, anschließend mit H_2O (40 ml) versetzt, die wässrige Phase mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert und mit MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösemittels liefert den bromierten Benzaldehyden in ausreichender Reinheit.



2-Brom-5-hydroxybenzaldehyd (225):

Ausbeute: 1.66 g (100% d. Th.)

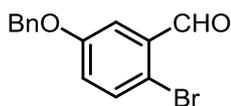
hellbrauner Feststoff, Schmp.: 134–136 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 10.29 (s, 1 H, CHO), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 8.5, 3.3 Hz, 1 H), 5.41 (br s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 191.8, 155.4, 135.0, 134.1, 123.2, 115.7.

Versuch 10: Benzylisierung von Brombenzaldehyd **225**:³⁵

Zu dem Brombenzaldehyd **225** (1.02, 5.0 mmol) und K_2CO_3 (1.05 g, 7.5 mmol, 1.5 Äq) in DMF (6 ml) wird unter Rückfluss Benzylchlorid (0.6 ml, 5.3 mmol, 1.05 Äq) zugetropft und 1.5 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird H_2O zugegeben (20 ml), der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit H_2O und EtOAc nachgewaschen. Das Filtrat wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (2 x 50 ml) und mit MgSO_4 getrocknet.



5-(Benzyloxy)-2-bromobenzaldehyd (226):

Ausbeute: 1.29 g (89% d. Th.)

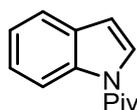
hellgelber Feststoff, Schmp.: 42–44 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 10.30 (s, 1 H, CHO), 7.55–7.50 (m, 2 H), 7.45–7.34 (m, 5 H), 7.09 (dd, J = 8.5, 3.3 Hz, 1 H), 5.09 (s, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 191.1, 162.5, 142.0, 134.1, 128.7, 128.6, 127.6, 127.5, 127.0, 123.7, 118.8, 113.9, 70.44.

Versuch 11: N-Pivaloylindol 229:³⁷

Zu einer Suspension von NaH (60% auf Paraffin, 778 mg, 19.5 mmol, 1.3 Äq) in DMF (15 ml) wird bei 0 °C über 30 min eine Lösung aus Indol (**66**) (1.75 g, 15.0 mmol) in DMF (5 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wird weitere 15 min bei 0 °C gerührt und dann tropfenweise mit Pivaloylchlorid (2.0 ml, 16.5 mmol, 1.1 Äq) versetzt. Nach weiteren 1.5 h bei dieser Temperatur wird die Suspension auf eine 1:1-Mischung aus H_2O /Toluol (je 50 ml) gekippt und die wässrige Phase mit Toluol (3 x 50 ml) extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) und Trocknen mit MgSO_4 wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 4:1).



1-(1*H*-Indol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on (229):

Ausbeute: 2.49 g (62% d. Th.)

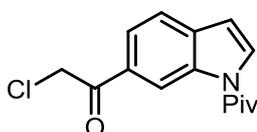
farbloser Feststoff, Schmp.: 61–62 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.52 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.34 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.26 (ddd, J = 7.3, 7.3, 1.2 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 1.52 (s, 9 H, $\text{C}(\text{Me})_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 177.1, 136.8, 129.4, 125.6, 125.1, 123.5, 120.5, 117.3, 108.2, 41.24, 28.71.

Versuch 12: Chloracetyl-pivaloylindol 230:³⁷

Zu einer Suspension von AlCl_3 (2.6 g, 22.1 mmol, 5.0 Äq) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wird bei 0 °C Chloracetylchlorid (1.7 ml, 19.5 mmol, 4.3 Äq) hinzugegeben, 20 min bei 0 °C gerührt und dann auf RT erwärmt. Pivaloylindol **229** (905 mg, 4.5 mmol) in 1,2-Dichlorethan (5 ml) wird bei RT über 3 h zugegeben, dann weitere 15 min gerührt und die Reaktionsmischung in eiskaltes H_2O (40 ml) gekippt. Nach Extrahieren mit CHCl_3 (3 x 50 ml) wird die organische Phase mit H_2O und ges. NaHCO_3 -Lösung (je 2 x 50 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Entfernen des Lösemittels und Rohprodukt säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , *n*-Hexan, EtOAc 3:1) liefert das alkylierte Indol.

**1-(6-(2-chloroacetyl)-1H-indol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on (230):**

Ausbeute: 928 mg (74% d. Th.)

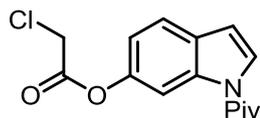
hellgelbes Feststoff, Schmp.: 108–109 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.14 (br s, 1 H), 7.94 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 3.9, 1.2 Hz, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 1.52 (s, 9 H, $\text{C}(\text{Me})_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 191.1, 177.2, 136.2, 133.9, 131.1, 129.3, 123.7, 120.9, 118.4, 46.35, 41.42, 28.62.

Versuch 13: BAEYER-VILLIGER-Reaktion von Keton 230:³⁷

MCPBA (70–75%, 432 mg, 1.72 mmol, 1.2 Äq) wird zu einer Suspension aus wfr. Na_2HPO_4 (849 mg, 6.0 mmol) und Indol **230** (398 mg, 1.4 mmol) in DCM (10 ml) gegeben und 1 h bei RT gerührt. Dann wird eiskaltes H_2O (50 ml) hinzugefügt, mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert und die organische Phase mit 5%-iger NaHCO_3 -Lösung (2 x 50 ml) gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) und Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.



1-Pivaloyl-1*H*-indol-6-yl-2-chloroacetat (231):

Ausbeute: 286 mg (68% d. Th.)

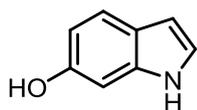
hellgelber Feststoff, Schmp.: 66–68 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 3.9, 0.6 Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 1.51 (s, 9 H, $\text{C}(\text{Me})_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 177.0, 166.4, 148.1, 136.7, 127.7, 126.6, 120.8, 117.2, 110.7, 108.0, 41.25, 40.88, 28.59.

Versuch 14: 6-Hydroxyindol (67):³⁷

Zu einer Lösung aus Indol **231** (286 mg, 0.97 mmol) in MeOH (8 ml) wird bei RT 15%-ig wr. NaSMe (0.9 ml) hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch 3 h gerührt. Anschließend wird EtOAc zugegeben (10 ml) und mit 1 N HCl neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung (2 x 20 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 3:1) des Rohprodukts liefert das gewünschte Indol.



1*H*-indol-6-ol (67):

Ausbeute: 14 mg (14% d. Th.)

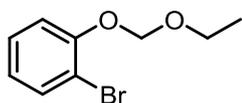
hellbrauner Feststoff, Schmp.: 127–129 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.98 (br s, 1 H, NH), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.11–7.05 (m, 1 H), 6.84 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.50–6.43 (m, 1 H), 4.72 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 151.9, 136.7, 123.1, 122.4, 121.3, 109.9, 102.6, 96.76.

Versuch 15: 2-Bromphenylester 236:

Ortho-Bromphenol (**218**) (2.92 g, 13.3 mmol) wird gemäß **AAV 4** mit Ethoxymethylchlorid (1.8 ml, 19.9 mmol) und DIPEA (4.5 ml, 26.5 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 5:1) liefert das Alkylierungsprodukt.



1-Brom-2-(ethoxymethoxy)benzol (236):

Ausbeute: 3.05 g (100% d. Th.)

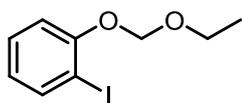
farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.27 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.87 (dt, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.77 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 153.9, 133.1, 128.4, 123.0, 116.2, 112.8, 93.76, 64.63, 15.03.

Versuch 16: Iodphenylester 237:

2-Iodphenol (**219**) (3.3 g, 15.0 mmol) wird wie in **AAV 4** beschrieben mit EOMCl (2.1 ml, 22.5 mmol) und DIPEA (5.1 ml, 30.0 mmol) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 5:1) aufgereinigt.



1-Iod-2-(ethoxymethoxy)benzol (237):

Ausbeute: 4.25 g (100% d. Th.)

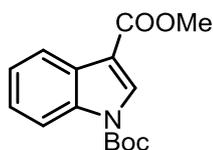
hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.77 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1 H), 7.28 (dt, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1 H), 6.75 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.77 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 156.2, 139.4, 129.4, 123.6, 115.0, 93.65, 64.70, 15.03.

Versuch 17: Indolester 233:¹³⁸

3-Methylcarboxyl-Indol **232** (1.05 g, 6.0 mmol, 1.0 Äq) wird in THF (8 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird NaH (60%-ig auf Paraffin, 599 mg, 9.0 mmol, 1.5 Äq) portionsweise hinzugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Boc₂O (1.97 g, 9.0 mmol, 1.5 Äq) wird dazugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (20 ml) und anschließend mit Et₂O (20 ml) versetzt, die organische Phase mit H₂O (3 x 30 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Entfernen der flüchtigen Bestandteile liefert das gewünschte Indol in ausreichender Reinheit.

**N-Boc-3-methyl-1H-indol-1,3-dicarboxylat (233):**

Ausbeute: 1.85 g (100% d. Th.)

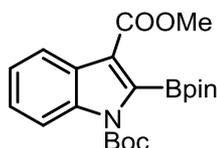
hellgelber Feststoff, Schmp.: 124–126 °C

¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 8.25 (s, 1 H), 8.23–8.18 (m, 1 H), 8.17–8.12 (m, 1 H), 7.45–7.34 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 1.72 (s, 9 H, C(Me)₃).

¹³C-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 164.6, 147.5, 132.5, 128.3, 125.9, 124.6, 122.2, 114.4, 112.3, 85.92, 51.53, 28.00.

Versuch 18: Boronsäureester 234:⁶⁶

Indol **233** (1.85 g, 6.0 mmol) wird wie in **AAV 2** beschrieben mit *t*PrOBpin (1.8 ml, 9.0 mmol) umgesetzt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 5:1) erhält man den Boronsäureester.

**N-Boc-3-methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-1,3-dicarboxylat (234):**

Ausbeute: 1.35 g (56% d. Th.)

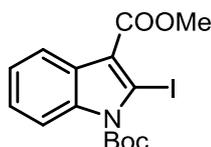
farbloses Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.16–8.13 (m, 1 H), 7.91–7.87 (m, 1 H), 7.32–7.27 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H, OCH_3), 1.71 (s, 9 H, $\text{C}(\text{Me})_3$), 1.47 (s, 12 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 165.3, 150.9, 135.9, 128.7, 124.0, 123.6, 121.9, 118.3, 114.8, 85.83, 84.56, 51.34, 28.18, 25.18.

Versuch 19: Iodphenylester 235:³⁸

N-Boc-Indol **233** (1.38 g, 5.0 mmol, 1.0 Äq) in THF (15 ml) wird bei -78°C zu einer Lösung aus LDA (2 M in THF, 3.8 ml, 7.5 mmol, 1.5 Äq) in THF (10 ml) getropft und 30 min bei -78°C gerührt. Dann wird Iod (1.91 g, 15.0 mmol, 3.0 Äq) in THF (7 ml) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei -78°C gerührt. Et_2O (20 ml) und ges. NH_4Cl -Lösung (50 ml) werden hinzugefügt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 50 ml) extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (50 ml) und Trocknen (MgSO_4) wird das Rohprodukt via Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/ EtOAc 9:1) gereinigt.



N-Boc-3-methyl-2-iodo-1*H*-indol-1,3-dicarboxylat (**235**):

Ausbeute: 1.18 g (59% d. Th.)

gelbes Öl

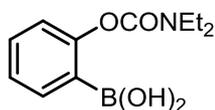
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.09–8.06 (m, 1 H), 8.01–7.97 (m, 1 H), 7.30–7.26 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H, OCH_3), 1.74 (s, 9 H, $\text{C}(\text{Me})_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 164.6, 149.0, 138.5, 128.1, 125.1, 123.9, 121.6, 119.3, 114.5, 86.83, 85.86, 51.68, 28.41.

Versuch 20: Carbamoylboronsäure 238:³³

Bromcarbamat **220** (2.5 g, 9.2 mmol, 1.0 Äq) wird zusammen mit TMEDA (1.6 ml, 10.6 mmol, 1.1 Äq) in THF (20 ml) gelöst, auf -78°C gekühlt und dann tropfenweise mit *n*-BuLi (2.5 M in THF, 4.5 ml, 11.3 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch 45 min bei -78°C gerührt wurde, gibt man Trimethylborat (1.3 ml, 11.7 mmol, 1.3 Äq) zu der Mi-

schung und lässt über Nacht bei RT rühren. Das Gemisch wird mit 2 M HCl (ca. 20 ml) auf pH 4 eingestellt und schließlich mit Et₂O (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. NaCl-Lösung (je 2 x 100 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.



2-Diethylcarbamoyloxyphenylboronsäure (238):

Ausbeute: 1.77 g (81% d. Th.)

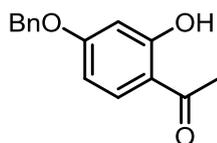
farbloser Feststoff, Schmp.: 162–165 °C¹³⁹

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.00 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1 H), 3.34–3.17 (m, 4 H, 2 x NCH₂), 1.13–0.98 (m, 6 H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 155.4, 155.3, 135.4, 130.2, 125.0, 119.3, 42.28, 51.83, 13.77, 13.19.

Versuch 21: Benzylierung von Acetophenon 83:

2,4-Dihydroxyacetophenon (**83**) (3.04 g, 20.0 mmol) wird gemäß **AAV 5** umgesetzt.



1-(4-(Benzyloxy)-2-hydroxyphenyl)acetophenon (84):

Ausbeute: 4.96 g (100% d. Th.)

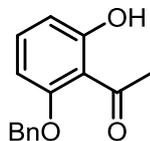
hellbrauner Feststoff, Schmp.: 109–110 °C⁴³

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.72 (s, 1 H, OH), 7.64 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.43–7.38 (m, 5 H), 6.51 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 202.6, 165.2, 135.9, 132.4, 128.7, 128.3, 127.5, 114.1, 108.2, 101.9, 70.22, 26.33.

Versuch 22: Benzylierung von Acetophenon 256:¹²¹

2,6-Dihydroxyacetophenon (**256**) (3.04 g, 20.0 mmol) wird laut **AAV 5** benzyliert.



1-(6-(Benzyloxy)-2-hydroxyphenyl)acetophenon (260):

Ausbeute: 4.82 g (99% d. Th.)

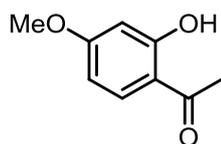
gelber Feststoff, Schmp.: 99–105 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.24 (s, 1 H, OH), 7.42–7.36 (m, 5 H), 7.22 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 2.61 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 205.2, 164.7, 160.6, 136.1, 135.8, 128.8, 128.0, 127.0, 111.0, 102.2, 71.14, 34.04.

Versuch 23: 1-(4-(Methoxy)-2-hydroxyphenyl)acetophenon (250):

2,4-Dihydroxyacetophenon (**83**) (4.96 g, 32.6 mmol) wird gemäß **AAV 6** umgesetzt.



1-(4-(Methoxy)-2-hydroxyphenyl)acetophenon (250):

Ausbeute: 5.07g (94% d. Th.)

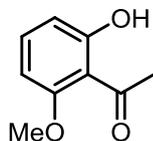
hellgelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.74 (s, 1 H, OH), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.48–6.37 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 2.55 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 202.6, 166.1, 165.3, 132.3, 113.9, 107.6, 100.9, 55.56, 26.20.

Versuch 24: 1-(6-(Methoxy)-2-hydroxyphenyl)acetophenon (257):¹²²

2,6-Dihydroxyacetophenon (**256**) (761 mg, 20.0 mmol) wird laut **AAV 6** methyliert.



1-(6-(Methoxy)-2-hydroxyphenyl)acetophenon (257):

Ausbeute: 748 mg (90% d. Th.)

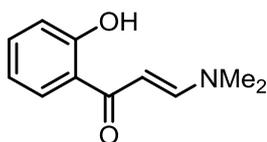
gelber Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.25 (s, 1 H, OH), 7.35 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.58 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1 H), 6.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 2.69 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 205.2, 164.7, 161.5, 136.1, 111.3, 110.8, 101.1, 55.63, 33.69.

Versuch 25: Darstellung von Phenylaminopropenon 242:

Hydroxyacetophenon **82** (0.6 ml, 5.0 mmol) wird wie in **AAV 7** beschrieben mit DMF-DMA umgesetzt.



3-(Dimethylamino)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on (242):

Ausbeute: 966 mg (100% d. Th.)

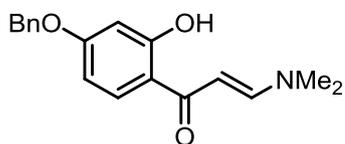
gelber Feststoff, Schmp.: 127–128 °C⁴²

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.89 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.35 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1 H), 6.82 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1 H), 5.78 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H, NCH₃), 2.98 (s, 3 H, NCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 191.6, 163.0, 154.8, 145.5, 134.0, 128.2, 120.3, 118.6, 118.3, 118.0, 90.10, 45.40, 37.43.

Versuch 26: Darstellung von Phenylaminopropenon 244:

Das benzylierte Acetophenon **84** (4.96 g, 20.0 mmol) wird wie in **AAV 7** beschrieben mit DMF-DMA umgesetzt.



1-(4-(Benzyloxy)-2-hydroxyphenyl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (244):

Ausbeute: 4.58 g (77% d. Th.)

gelber Feststoff, Schmp.: 141–142 °C¹¹⁸

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 14.44 (s, 1 H, OH), 7.84 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.44–7.33 (m, 5 H), 6.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 6.45 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1 H), 5.68 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.17 (s, 3 H, NCH₃), 2.95 (s, 3 H, NCH₃).

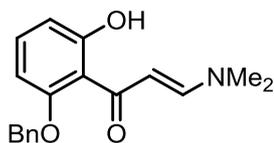
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 190.6, 165.5, 163.5, 154.0, 136.4, 129.7, 128.6, 128.1, 127.6, 114.1, 106.9, 102.1, 89.85, 69.99.

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C₁₈H₁₉NO₃ 297.1358 297.1365

Versuch 27: Darstellung von Phenylaminopropenon 261:¹²¹

Acetophenon **260** (4.25 g, 17.5 mmol) wird laut **AAV 4** umgesetzt.



1-(6-(Benzyloxy)-2-hydroxyphenyl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (261):

Ausbeute: 4.70 g (90% d. Th.)

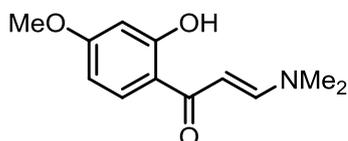
gelber Feststoff, Schmp.: 142-147 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 14.91 (s, 1 H, OH), 7.86 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.40–7.32 (m, 5 H), 7.24 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J = 8.2, 6.5 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 3.06 (s, 3 H, NCH_3), 2.37 (s, 3 H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 190.6, 165.3, 159.5, 154.9, 136.5, 133.2, 128.7, 128.6, 128.3, 111.5, 111.4, 102.0, 97.91, 71.16.

Versuch 28: Darstellung von Phenylketon 251:

Das methylierte Acetophenon **250** (4.96 g, 20.0 mmol) wird laut **AAV 7** mit DMF-DMA umgesetzt und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.



1-(4-(Methoxy)-2-hydroxyphenyl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (251):

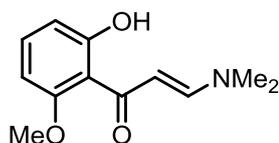
gelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 14.46 (s, 1 H, OH), 7.83 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 5.68 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 3.17 (s, 3 H, NCH_3), 2.94 (s, 3 H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 190.6, 165.5, 163.5, 154.0, 136.4, 129.7, 128.6, 128.1, 127.6, 114.1, 106.9, 102.1, 89.85, 69.99.

Versuch 29: Darstellung von Phenylaminopropenon 258:¹²²

Acetophenon **257** (4.87 g, 29.3 mmol) wird laut **AAV 7** weiter umgesetzt.



1-(6-(Methoxy)-2-hydroxyphenyl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on x:

Ausbeute: 5.32g (82% d. Th.)

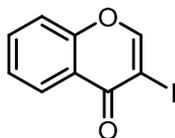
brauner Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 14.51 (s, 1 H, OH), 7.95 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.16 (s, 3 H, NCH_3), 2.94 (s, 3 H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 190.7, 164.7, 160.1, 154.8, 133.1, 111.7, 111.0, 101.2, 97.55, 55.65, 45.17, 37.31.

Versuch 30: Iodchromenon 85:

Phenol **242** (825 mg, 4.3 mmol) wird wie in **AAV 8** beschrieben umgesetzt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.



3-Iod-4H-chromen-4-on (85):

Ausbeute: 677 mg (58% d. Th.)

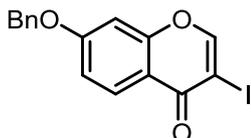
hellgelber Feststoff, Schmp.: 102–103 °C⁴²

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.30 (s, 1 H), 8.25 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.71 (ddd, J = 8.6, 6.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.50–7.42 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 173.3, 157.7, 156.2, 134.1, 126.7, 126.0, 121.8, 118.0, 86.85.

Versuch 31: 7-OBn-Iodchromenon 86

Phenylaminopropenon **244** (3.78 g, 12.7 mmol) wird wie in **AAV 8** beschrieben umgesetzt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 1:1 → 0:1) gereinigt.



7-(Benzyloxy)-3-iodo-4H-chromen-4-on (86):

Ausbeute: 2.31 g (48% d. Th.)

hellgelber Feststoff, Schmp.: 121-122 °C¹¹⁸

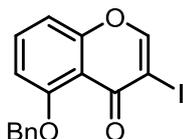
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.20 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.44–7.38 (m, 5 H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 172.6, 163.4, 157.9, 157.2, 135.5, 128.8, 128.5, 128.2, 127.5, 115.8, 101.2, 87.15, 70.67.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{IO}_3$	377.9774	377.9753

Versuch 32: Iodchromenon **262**:¹²¹

Verbindung **261** (4.42 g, 14.9 mmol) wird gemäß **AAV 8** cyclisiert und das erhaltene Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , n -Hexan/EtOAc 1:1 \rightarrow 0:1) gereinigt.



5-(Benzyloxy)-3-iodo-4H-chromen-4-on (262):

Ausbeute: 1.76 g (31% d. Th.)

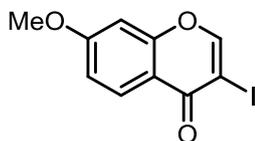
gelbes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.15 (s, 1 H), 7.61–7.38 (m, 5 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 171.9, 158.5, 158.2, 156.0, 136.2, 134.1, 128.7, 127.8, 126.8, 113.2, 110.1, 108.63, 89.43, 70.97.

Versuch 33: Iodchromenon 252:

Das rohe Phenylaminopropenon **251** (32.5 mmol) wird wie in **AAV 8** beschrieben umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 1:1) gereinigt.



7-(Methoxy)-3-iodo-4*H*-chromen-4-on (252):

Ausbeute: 2.31 g (48% d. Th.)

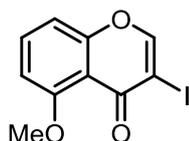
hellgelber Feststoff, Schmp.: 121-122 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.21 (s, 1 H), 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 172.6, 164.3, 157.9, 157.2, 128.1, 115.3, 100.1, 87.16, 55.92.

Versuch 34: Iodchromenon 259:¹²²

Verbindung **258** (3.32 g, 15.0 mmol) wird gemäß **AAV 5** mit Iod umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 1:2) gereinigt.



5-(Methoxy)-3-iodo-4*H*-chromen-4-on (259):

Ausbeute: 3.54 g (78% d. Th.)

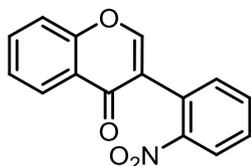
gelbes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.16 (s, 1 H), 7.59 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.86 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 172.1, 159.7, 158.2, 155.9, 134.1, 112.7, 109.8, 106.9, 89.31, 56.49.

Versuch 35: Nitrophenylchromenon 89:

Iodchromenon **85** (511 mg, 1.9 mmol) wird laut **AAV 9** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc/DCM 3:1:2) liefert das Nitrophenylchromenon.



3-(2-Nitrophenyl)-4H-chromen-4-on (89):

Ausbeute: 506 g (100% d. Th.)

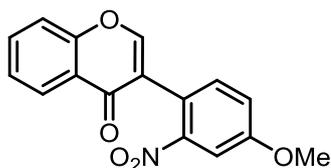
hellgelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.26 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.73–7.68 (m, 2 H), 7.61–7.56 (m, 1 H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1 H), 7.47–7.41 (m, 2 H), 7.39 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 162.1, 153.6, 152.1, 150.8, 145.5, 134.1, 133.3, 132.1, 129.6, 126.6, 126.3, 125.6, 124.8, 126.5, 118.1.

Versuch 36: Nitrophenylchromenon 90:

Iodchromenon **85** (2.37 g, 8.7 mmol) wird wie in **AAV 9** beschrieben umgesetzt. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.



7-(Benzyloxy)-3-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-4H-chromen-4-on (90):

Ausbeute: Rohprodukt direkt weiter umgesetzt

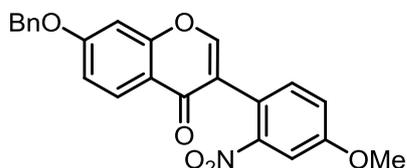
hellgelbes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.22 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.70 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.6$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1 H), 3.92 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 175.4, 160.1, 157.2, 156.5, 151.9, 134.0, 132.9, 126.6, 125.4, 124.4, 123.8, 119.5, 118.8, 118.1, 110.0, 56.00.

Versuch 37: Nitrophenylchromenon 91:

Iodchromenon **86** (2.13 g, 5.6 mmol) wird wie in **AAV 9** beschrieben umgesetzt. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc/DCM 3:1:2).

**7-(Benzyloxy)-3-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-4H-chromen-4-on (91):**

Ausbeute: 1.54 g (68% d. Th.)

hellgelber Feststoff, Schmp.: 161 °C¹¹⁸

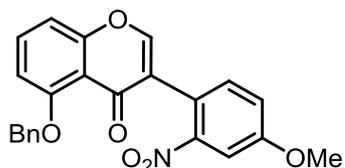
¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), , 7.93 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.48–7.36 (m, 5 H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.90 (s, 3H, OCH_3).

¹³C-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 174.3, 163.4, 158.1, 151.7, 149.8, 135.6, 133.2, 132.0, 129.5, 128.8, 128.5, 128.1, 127.5, 126.9, 124.8, 124.5, 117.8, 115.3, 101.4, 70.62, 55.99.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_6$	403.0934	403.1056

Versuch 38: Nitrophenylchromenon 265:^{121,122}

Iodchromenon **262** (2.27 g, 6.00 mmol) wird gemäß **AAV 9** umgesetzt und anschließend via Flash-Chromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc/DCM 5:1:2) aufgereinigt.

**5-(Benzyloxy)-3-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-4H-chromen-4-on (265):**

Ausbeute: 1.45 g (59% d. Th.)

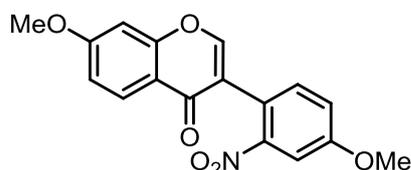
hellgelber Feststoff, Schmp.: 187–191 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.83 (s, 1 H), 7.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.54–7.33 (m, 5 H), 7.28 (m, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.91 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 174.7, 160.1, 159.1, 158.5, 149.9, 145.5, 136.5, 133.9, 133.3, 128.6, 127.6, 126.8, 125.5, 119.4, 119.2, 110.4, 109.9, 108.8, 71.05, 56.00.

Versuch 39: Nitrophenylketon 242:

Chromenon **252** (2.07 g, 6.9 mmol) wird laut **AAV 9** umgesetzt. Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc/DCM 3:1:1) liefert das Kupplungsprodukt.



7-(Methoxy)-3-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-4H-chromen-4-on (242):

Ausbeute: 930 mg (41% d. Th.)

hellgelber Feststoff, Schmp.: 200–201 °C

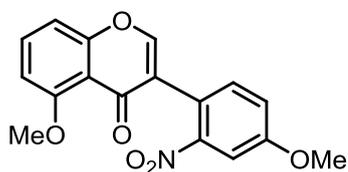
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.62 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 7.26 (2xd, $J = 4.0$ Hz, 2 H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1 H), 6.98 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 174.7, 164.3, 160.1, 158.2, 151.5, 150.4, 132.9, 127.9, 124.2, 119.4, 118.9, 117.6, 114.7, 109.9, 100.3, 56.00, 55.89.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_6$	328.0809	327.0743

Versuch 40: Nitrophenylchromenon 266:¹²²

Iodid **259** (1.32 g, 4.40 mmol) wird laut **AAV 6** umgesetzt und mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc/DCM 5:1:2) gereinigt.



5-(Methoxy)-3-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-4H-chromen-4-on (266):

Ausbeute: 790 mg (55% d. Th.)

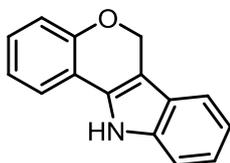
hellgelber Feststoff, Schmp.: 188 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.84 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 174.8, 160.4, 160.1, 158.5, 150.3, 150.0, 134.0, 133.2, 125.6, 119.2, 119.1, 114.6, 110.0, 109.8, 106.6, 56.43, 55.98.

Versuch 41: Darstellung von Dihydrochromenoindol 30:⁴⁰

Nitrochromenon **89** (506 mg, 1.88 mmol) wird in MeOH (20 ml) gelöst, mit 5% Pd/C (112 mg) versetzt und 45 min bei 3 bar H_2 hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgel abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 1:1).



9-Methoxy-6,11-dihydrochromeno[4,3-*b*]indol-3-ol (30):

Ausbeute: 30 mg (7% d. Th.)

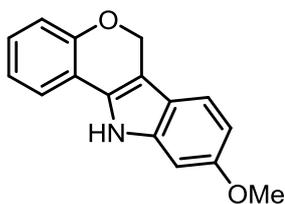
farbloser Feststoff, Schmp.: 140–141 °C.²⁸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.18 (br s, 1 H, NH), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.24–7.10 (m, 4 H), 6.99–6.91 (m, 2 H), 5.61 (s, 2 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 153.8, 137.2, 129.0, 128.8, 125.0, 122.6, 121.3, 120.5, 120.0, 118.3, 117.4, 116.8, 111.3, 106.4, 65.48.

Versuch 42: Darstellung von Dihydrochromenoindol 92:

Rohprodukt **90** (8.7 mmol) gemäß **AAV 11** cyclisiert und aufgearbeitet. Entfernen des Lösemittels liefert das Rohprodukt, welches direkt weiter umgesetzt wird.



9-Methoxy-6,11-dihydrochromeno[4,3-*b*]indol-3-ol (92):

Ausbeute: 970 mg (44% d. Th. ausgehend von **85**)

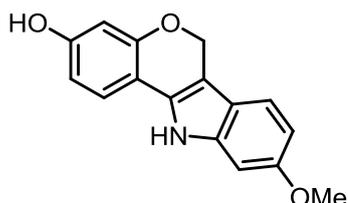
hellgelbes Öl

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.16 (br s, 1 H, NH), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H, OCH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 158.9, 153.3, 138.2, 128.2, 121.3, 119.5, 119.0, 117.7, 116.7, 110.1, 106.6, 95.18, 65.53, 55.71.

Versuch 43: Darstellung von Dihydrochromenoindol 45:

Das Nitrochromenon **91** (1.44 g, 3.60 mmol) gemäß **AAV 10** cyclisiert und aufgearbeitet. Entfernen des Lösemittels liefert das Produkt in ausreichender Reinheit.



9-Methoxy-6,11-dihydrochromeno[4,3-*b*]indol-3-ol (45):

Ausbeute: 882 mg (92% d. Th.)

hellgelber Feststoff,

Schmp.: Zersetzung (> 340 °C)¹¹⁸

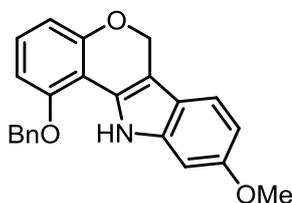
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.30 (br s, 1 H, NH), 9.53 (s, 1 H, OH), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 157.8, 155.5, 154.2, 144.9, 137.8, 128.5, 121.6, 118.9, 118.2, 109.7, 108.9, 108.3, 103.6, 102.1, 94.83, 65.15, 55.21.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	267.0887	267.0895

Versuch 44: Cyclisierung zu Indol 265:¹²¹

Die Nitroverbindung **263** (140 mg, 0.35 mmol) wie in **AAV 11** beschrieben umgesetzt. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 1:1).



1-(Benzyloxy)-9-methoxy-6,11-dihydrochromeno[4,3-*b*]indol (265):

Ausbeute: 104 mg (83% d. Th.)

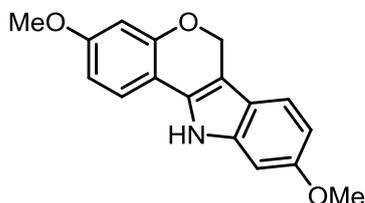
hellgelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.88 (br s, 1 H, NH), 7.52–7.33 (m, 5 H), 7.29 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 155.7, 153.8, 152.7, 137.9, 137.6, 128.4, 127.6, 126.9, 125.7, 118.4, 117.7, 109.6, 109.3, 107.9, 106.1, 103.9, 95.05, 68.77, 64.81, 55.05.

Versuch 45: Dihydrochromenoindol 254:

Das Nitrochromenon **253** (900 mg, 2.75 mmol) gemäß **AAV 11** hydriert. Nach Entfernen des Lösemittels erhält man das Chromenoindol in ausreichender Reinheit.

**3,9-Dimethoxy-6,11-dihydrochromeno[4,3-*b*]-indol (254):**

Ausbeute: 745 mg (96% d. Th.)

hellgelber Feststoff, Schmp.: Zersetzung (175 °C)

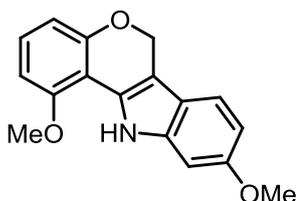
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.37 (br s, 1 H, NH), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.75 (s, 3 H, OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 159.5, 155.7, 154.2, 137.9, 128.0, 121.5, 118.8, 111.2, 109.1, 106.9, 102.8, 102.4, 94.81, 65.27, 55.19.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	281.4050	281.1052

Versuch 46: Cyclisierung zu Indol 257:¹²¹

Die Nitroverbindung **264** (650 mg, 2.00 mmol) gemäß **AAV 8** umgesetzt und als Rohprodukt isoliert.

**1-(Methoxy)-9-methoxy-6,11-dihydrochromeno[4,3-*b*]indol (257):**

Ausbeute: 560 mg (99% d. Th.)

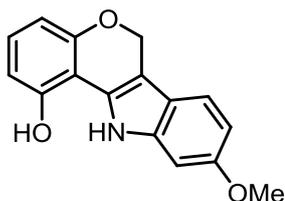
orangebrauner Feststoff, Schmp.: 179 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.07 (br s, 1 H, NH), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H, OCH_3), 3.81 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 156.3, 154.6, 154.2, 137.3, 127.9, 126.6, 118.5, 110.0, 109.8, 107.2, 104.3, 103.8, 94.9, 65.70, 55.83, 55.65, 30.29.

Versuch 47: Entschützung des Benzylethers zu 269:¹¹⁷

Das benzylierte Chromenoindol **265** (210 mg, 0.59 mmol) wird in THF/MeOH (1:1-Mischung, 20 ml) gelöst und mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (220 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 5 bar H_2 gerührt, über SiO_2 filtriert und mit EtOAc nachgewaschen. Das Rohprodukt wird anschließend weiter umgesetzt.



9-Methoxy-6,11-dihydrochromeno[4,3-*b*]indol-1-ol (269):

Ausbeute: 150 mg (95% d. Th.)

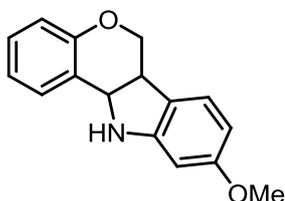
orangener Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.68 (br s, 1 H, NH), 10.17 (s, 1 H, OH), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 157.1, 155.3, 153.9, 145.0, 137.8, 127.7, 118.1, 109.2, 108.6, 107.4, 106.3, 103.0, 95.50, 64.75, 55.07.

Versuch 48: Reduktion zu Indolin 94:

Das Indol **92** (970 mg, 3.8 mmol) wird laut **AAV 12** reduziert und aufgearbeitet. Flash-Chromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 2:1) liefert das Indolin.



**9-methoxy-6,6a,11,11a-tetrahydrochromeno-
[4,3-*b*]indol-3-ol (94):**

Ausbeute: 232 mg (24% d. Th.)

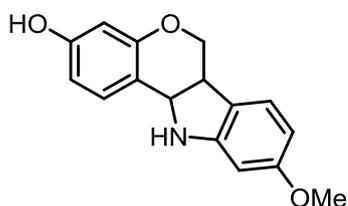
hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.28$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.20 (dt, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.99 (ddd, $J = 8.3, 7.8, 2.5$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.34 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1 H), 6.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.18 (dd, $J = 4.8, 10.8$ Hz, 1 H), 3.85 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 3.47 (ddd, $J = 10.8, 7.8, 4.8$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 154.9, 129.7, 128.9, 124.9, 123.2, 121.4, 117.5, 104.3, 103.9, 96.94, 65.78, 56.80, 55.37$.

Versuch 49: Reduktion zu Indolin 8:

Das Indol **45** (240 mg, 0.90 mmol) wird laut **AAV 12** reduziert und aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie gereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 2:1).



**9-methoxy-6,6a,11,11a-tetrahydrochromeno-
[4,3-*b*]indol-3-ol (8):**

Ausbeute: 189 mg (78% d. Th.)

hellgelber Feststoff,

Schmp.: Zersetzung (> 340 °C)¹¹⁸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.10$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.47 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.32 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1 H), 6.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H),

4.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.16–4.12 (m, 1 H), 3.85 (t, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.44 (ddd, $J = 10.5, 7.5, 4.9$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 160.7, 156.1, 155.9, 130.6, 124.9, 120.6, 115.7, 109.3, 104.3, 103.9, 97.01, 65.78, 56.55, 55.38, 39.41$.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₁₆ H ₁₅ NO ₃	269.1082	269.1052

Versuch 50: Reduktion von Dihydrochromenoindol zu 267:¹²¹

Chromenoindol **269** (48 mg, 0.18 mmol) wird gemäß **AAV 12** reduziert und als Rohprodukt isoliert.



9-Methoxy-6,6a,11,11a-tetrahydrochromeno- [4,3-*b*]indol-1-ol (267):

Ausbeute: 46 mg (95% d. Th.)

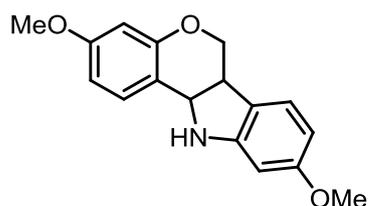
hellgelber Feststoff

¹H-NMR (DMSO-d₆): $\delta = 9.81$ (s, 1H, OH), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 7.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 10.5, 4.6$, 1 H), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (ddd, $J = 10.5, 7.9, 4.6$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): $\delta = 160.1, 157.3, 155.5, 152.6, 128.1, 124.5, 119.4, 111.4, 107.3, 107.0, 102.2, 95.70, 74.06, 64.86, 54.84, 52.81$.

Versuch 51: Tetrahydrochromenoindol 255:

Indol **254** (735 mg, 2.61 mmol) wird wie in **AAV 12** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile und säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 2:1) erhält man das Indolin.



3,9-Dimethoxy-6,6a,11,11a-tetrahydrochromeno[4,3-*b*]indol (255):

Ausbeute: 631 mg (85% d. Th.)

gelbes Öl

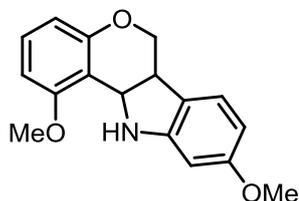
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.15$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.57 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1 H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.32 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1 H), 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.18 – 4.14 (m, 1 H), 3.84 (t, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 3.45 (ddd, $J = 10.3, 7.5, 4.9$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 160.7, 160.1, 155.9, 130.3, 124.9, 120.5, 115.5, 108.6, 104.1, 101.8, 96.85, 65.80, 56.55, 55.36, 39.41$.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	283.1191	283.1208

Versuch 52: Reduktion von Indol 266 zu 268:¹²²

Chromenoindol **266** (270 mg, 0.96 mmol) wird laut **AAV 12** reduziert. Aufarbeitung liefert das Indolin als Rohprodukt.



1,9-Dimethoxy-6,6a,11,11a-tetrahydrochromeno[4,3-*b*]indol (268):

Ausbeute: 270 mg (99% d. Th.)

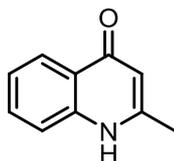
rötlicher Feststoff, Schmp.: 105 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 7.15$ (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.15 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1 H), 5.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.74 (dd, $J = 7.9, 2.2$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 10.5, 4.7$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 3.60 (ddd, $J = 10.5, 7.9, 4.7$ Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 160.3, 159.3, 155.4, 152.8, 128.6, 124.8, 119.5, 112.6, 109.5, 103.0, 102.5, 95.79, 65.15, 55.79, 55.05, 55.04, 52.83$.

Versuch 53: 2-Methylchinolin-4(1H)-on (140):⁹⁷

Ethylacetoacetat (**146**) (1.25 ml, 10.0 mmol, 2.0 Äq) wird mit Anilin (**147**) (0.5 ml, 5.0 mmol, 1.0 Äq) in Benzol (15 ml) gelöst, mit HOAc (0.2 ml) versetzt und über Nacht mit einem Dean-Stark-Wasserabscheider auf 100 °C erhitzt. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt zu Ph₂O (50 ml) bei 250 °C zügig hinzugegeben und 40 min bei 250 °C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf RT wird der entstandene weiße Feststoff abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet.



2-Methylchinolin-4(1H)-on (140):

Ausbeute: 290 mg (36% d. Th.)

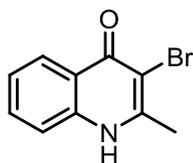
hellbrauner Feststoff, Schmp.: > 230°C

^1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 11.55$ (br s, 1 H, NH), 8.03 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1 H), 7.60 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.27 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.3$ Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 2.49 (s, 3 H, CH₃).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 176.5, 149.4, 139.9, 131.2, 124.6, 124.3, 123.2, 117.5, 108.2, 19.23$.

Versuch 54: 3-Brom-2-methyl-4-chinolon (272):⁹⁶

Chinolon **140** (327 mg, 2 mmol) wird bei RT in 2 M NaOH (10 ml) gelöst, langsam mit einer KBr/Br₂-Lösung (30% bzw. 16% in H₂O, 3.1 ml) versetzt und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. HOAc (ca. 3 ml) wird hinzugegeben und der entstandene Feststoff abgesaugt und durch Umkristallisation aus DMF gereinigt.



3-Brom-2-methylchinolin-4(1H)-on (272):

Ausbeute: 207 mg (43% d. Th.)

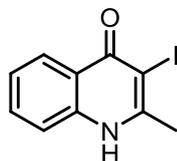
hellbrauner Feststoff, Schmp.: > 230°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 8.10 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.68 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.36 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 149.0, 138.8, 123.0, 125.4, 123.8, 122.9, 118.1, 106.0, 21.57.

Versuch 55: 3-Iod-2-methyl-4-chinolon (273):⁹⁶

Chinolon **140** (503 mg, 3.14 mmol) wird in 2 M NaOH (10 ml) gelöst und tropfenweise mit einer KI/I_2 -Lösung (20% bzw. 15% in H_2O , 2.6 ml) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Ansäuern mit HOAc (3 ml) wird der entstandene helle Feststoff abgesaugt und aus DMF umkristallisiert.



3-Iod-2-methylchinolin-4(1H)-on (273):

Ausbeute: 140 mg (16% d. Th.)

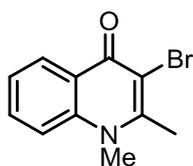
hellbrauner Feststoff, Schmp.: 217–219°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 12.16 (br s, 1 H, NH), 8.08 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.68 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.36 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1 H), 2.65 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 173.5, 152.0, 139.6, 132.6, 126.1, 124.5, 121.2, 118.3, 86.70, 26.79.

Versuch 56: 3-Brom-1,2-dimethylchinolin-4(1H)-on (274):⁹⁶

Bromchinolon **272** (290 mg, 1.3 mmol, 1.0 Äq) wird zusammen mit Cs₂CO₃ (625 mg, 1.9 mmol, 1.5 Äq) in DMF (7 ml) suspendiert und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird tropfenweise mit Mel (0.4 ml, 6.4 mmol, 5.0 Äq) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O (10 ml) und CHCl₃ (10 ml) wird die organische Phase mit H₂O (3 x 10 ml) und ges. NaCl-Lösung (2 x 10 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan/ EtOAc 3:1) liefert das *N*-Methylierte Bromchinolon.

**3-Brom-1,2-dimethylchinolin-4(1H)-on (274):**

Ausbeute: 58 mg (18% d. Th.)

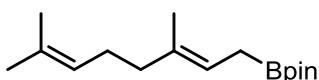
hellbrauner Feststoff, Schmp.: 206–208 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.71 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.53 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.0 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H, NCH₃), 2.37 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 159.3, 130.3, 128.8, 126.4, 121.8, 111.8, 88.12, 61.65, 26.43.

Versuch 57: Synthese von Geranylboronsäurepinakolester 184:¹⁰⁰

Geraniol (**183**) (0.6 ml, 3.3 mmol, 1.0 Äq) wird zusammen mit *p*-TSA (34 mg, 0.2 mmol, 0.06 Äq), B₂pin₂ (939 mg, 3.7 mmol, 1.1 Äq) und di- μ -Chlorobis[2-(dimethylamino)methyl] dipalladium(II) (47 mg, 0.09 mmol, 0.03 Äq) in einer 1:1-Mischung aus wfr. MeOH/DMSO (je 6.5 ml) gelöst und die Reaktionsmischung über Nacht auf 50 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wird mit H₂O (20 ml) versetzt und die wässrige Phase mit Et₂O (je 3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und das Filtrat vom Lösemittel befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) liefert den Boronsäure-pinakolester.

**Geranylboronsäurepinakolester (184):**

Ausbeute: 840 g (96% d. Th.)

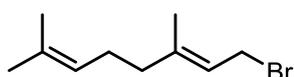
hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.29\text{--}5.21$ (m, 1 H), $5.16\text{--}5.06$ (m, 1 H), $2.11\text{--}1.96$ (m, 4 H), $1.71\text{--}1.65$ (m, 4 H), $1.65\text{--}1.65$ (m, 7 H), 1.24 (s, 12 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 135.1, 131.1, 124.5, 119.1, 118.5, 83.04, 39.77, 26.84, 25.71, 25.03, 24.75, 17.66, 15.88$.

Versuch 58: Synthese von Geranyl bromid (186):

Geraniol (**183**) (1.04 ml, 6.0 mmol) wird entsprechend **AAV 13** bromiert.



Geranyl bromid (186):

Ausbeute: 1.21 g (93% d. Th.)

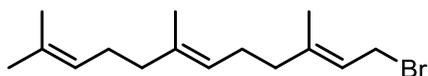
hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.57\text{--}5.49$ (m, 1 H), $5.12\text{--}5.02$ (m, 1 H), 4.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), $2.16\text{--}2.02$ (m, 4 H), 1.73 (s, 3 H, CH_3), 1.68 (s, 3 H, CH_3), 1.60 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 143.6, 131.9, 123.5, 120.6, 39.54, 29.67, 26.22, 25.68, 17.71, 15.97$.

Versuch 59: Synthese von Farnesyl bromid (187):

(*trans, trans*)-Farnesol (**194**) (5,0 g, 22.5 mmol) wird gemäß **AAV 13** umgesetzt.



Farnesyl bromid (187):

Ausbeute: 5.79 g (89% d. Th.)

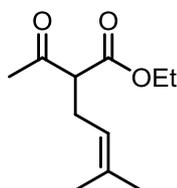
gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.58\text{--}5.48$ (m, 1 H), $5.14\text{--}5.01$ (m, 1 H), 4.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), $2.16\text{--}2.02$ (m, 6 H), $2.02\text{--}1.93$ (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H, CH_3), 1.68 (s, 3 H, CH_3), 1.60 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 143.6, 135.6, 131.3, 124.3, 123.4, 120.6, 39.68, 39.53, 29.69, 26.70, 26.10, 25.70, 17.70, 16.05, 15.98$.

Versuch 60: Darstellung des Isoprenyl-Ketoesters 188:

Acetessigsäureethylester (**146**) (2.0 ml, 15.7 mmol) wird laut **AAV 14** mit Isoprenylbromid (**185**) (2.0 ml, 17.3 mmol) umgesetzt.

**Isoprenyl-Ketoester (188):**

Ausbeute: 2.97 g (95% d. Th.)

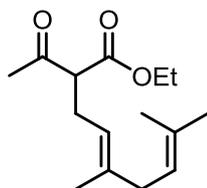
farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.07\text{--}4.98$ (m, 1 H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, CH_2), 3.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.57–2.50 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H, CH_3), 1.68 (s, 3 H, CH_3), 1.63 (s, 3 H, CH_3), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 203.1, 169.6, 134.8, 119.8, 61.30, 59.86, 29.05, 26.99, 25.75, 17.77, 14.10$.

Versuch 61: Synthese von Geranyl-Ketoester 189:¹⁰³

Zu einer Suspension aus K_2CO_3 (758 mg, 5.5 mmol, 1.1 Äq) in DMF (8 ml) wird Acetessigsäureethylester (**146**) (0.63 ml, 5.0 mmol, 1.0 Äq) zugespritzt, anschließend wird Geranylbromid (**186**) (1.2 g, 5.5 mmol, 1.1 Äq) in DMF (2 ml) zu der Reaktionsmischung getropft und über Nacht bei RT gerührt. 1 M HCl (20 ml) wird zu dem Gemisch gegeben und alles mit Et_2O (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit 0.2 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen (je 2 x 50 ml) und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wird entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan/ EtOAc 3:1).

**Geranyl-Ketoester (189):**

Ausbeute: 1.19 g (90% d. Th.)

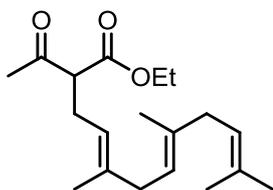
hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.08\text{--}5.00$ (m, 2 H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, CH_2), 3.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.58–2.52 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H, CH_3), 2.08–2.01 (m, 2 H), 1.99–1.96 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H, CH_3), 1.63 (s, 3 H, CH_3), 1.59 (s, 3 H, CH_3), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 203.2, 169.6, 138.4, 131.5, 124.0, 119.7, 61.29, 59.84, 39.67, 29.12, 26.92, 26.51, 25.68, 17.68, 16.09, 14.11$.

Versuch 62: Herstellung des Farnesyl-Ketoesters 190:

Farnesylbromid (**187**) (5.79 g, 20.0 mmol) wird laut **AAV 14** mit Acetessigsäureethylester (**146**) (2.3 ml, 18.2 mmol) umgesetzt.



Farnesyl-Ketoester (**190**):

Ausbeute: 4.75 g (78% d. Th.)

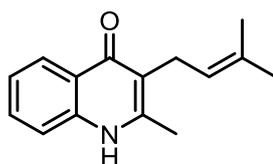
farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.12\text{--}5.01$ (m, 3 H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, CH_2), 3.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.55 (td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H, CH_3), 2.10–2.02 (m, 4 H), 2.01–1.92 (m, 4 H), 1.68 (s, 3 H, CH_3), 1.63 (s, 3 H, CH_3), 1.60 (s, 3 H, CH_3), 1.58 (s, 3 H, CH_3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 203.1, 169.6, 138.5, 131.3, 124.3, 123.9, 119.7, 61.29, 59.84, 39.71, 29.11, 26.91, 26.75, 26.75, 25.70, 17.69, 16.13, 15.99, 14.11$.

Versuch 63: Isoprenyl-Aurachin D (**159**):

Isoprenyl-Ketoester **188** (1.0 g, 5.2 mmol) wird gemäß **AAV 15** mit Anilin (**147**) (0.48 ml, 14.6 mmol) umgesetzt und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt gemäß **AAV 16** zum Chinolon cyclisiert.



Isoprenyl-Aurachin D (**159**):

Ausbeute: 285 mg (24% d. Th.)

hellbrauner Feststoff, Schmp.: 251-252 °C¹³⁴

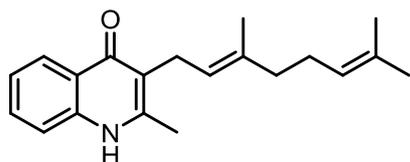
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 11.40 (br s, 1 H, NH), 8.05 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.54 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 5.10–4.95 (m, 1 H), 3.22 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H, CH_3), 1.74 (s, 3 H, CH_3), 1.63 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 175.2, 146.1, 139.1, 130.9, 129.9, 125.1, 123.4, 123.0, 122.3, 118.2, 117.4, 25.44, 23.44, 17.74, 17.55.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$	227.1338	227.1310

Versuch 64: Geranyl-Aurachin D (158):

Geranyl-Ketoester **189** (594 mg, 2.23 mmol, 1.0 Äq) wird zusammen mit Anilin (**147**) (0.2 ml, 2.3 mmol, 1.0 Äq) und HOAc (0.2 ml) in EtOH (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Molsieb 4 Å wird das Reaktionsgemisch 3 d zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird ges. NaHCO_3 (100 ml) hinzugegeben, mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert und die organische Phase mit H_2O und ges. NaCl-Lösung (je 2 x 50 ml) gewaschen. Trocknen mit MgSO_4 und Entfernen des Lösemittels liefert das Enamin **192**, welches im nächsten Schritt laut **AAV 16** zum Chinolon umgesetzt wird.



Geranyl-Aurachin D (158):

Ausbeute: 165 mg (25% d. Th.)

hellbrauner Feststoff, Schmp.: 185 °C¹³⁴

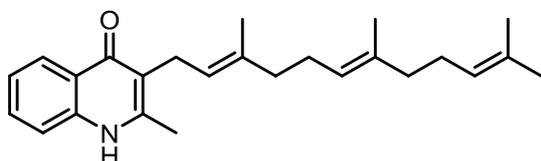
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 11.41 (br s, 1 H, NH), 8.06 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1 H), 5.05–5.00 (m, 2 H), 3.23 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H, CH_3), 2.04–2.00 (m, 2 H), 1.95–1.92 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H, CH_3), 1.60 (s, 3 H, CH_3), 1.53 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 175.2, 146.2, 139.1, 133.6, 130.9, 130.6, 125.1, 124.1, 123.4, 122.9, 118.2, 117.4, 109.5, 26.10, 25.42, 23.24, 17.49, 15.90, 14.05.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₂₀ H ₂₅ NO	295.1907	295.1936

Versuch 65: Aurachin D (15):

Farnesyl-Ketoester **190** (4.01 g, 12.0 mmol) wird gemäß **AAV 15** mit CAN (350 mg, 0.63 mmol) zum Enamin und direkt wie in **AAV 16** beschrieben zum entsprechenden Chinolon cyclisiert und aufgereinigt.

**Aurachin D (15):**

Ausbeute: 1.07 g (25% d. Th.)

weißer, wachsartiger Feststoff

Schmp.: 163–165 °C¹³⁴

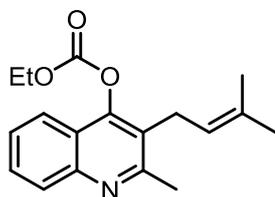
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 11.39 (br s, 1 H, NH), 8.05 (dd, J= 8.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.57 (ddd, J= 8.1, 7.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.47 (d, J= 7.8 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, J= 8.1, 7.0, 1.4 Hz, 1 H), 5.07–4.97 (m, 3 H), 3.23 (d, J= 6.8 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H, CH₃), 2.08–1.99 (m, 2 H), 1.99–1.91 (m, 4 H), 1.91–1.84 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H, CH₃), 1.66 (s, 3 H, CH₃), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 1.50 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 175.2, 146.2, 139.1, 133.6, 130.9, 130.6, 125.1, 124.1, 123.4, 122.9, 118.2, 117.4, 109.5, 26.10, 25.42, 23.24, 17.49, 15.90, 14.05.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₂₅ H ₃₃ NO	363.2552	363.2562

Versuch 66: Isoprenyl-Chinolinester 279:

Chinolon **159** (1.89 g, 8.3 mmol) wird gemäß **AAV 17** verestert.



Ethyl(2-methyl-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)quinolin-4-yl)carbonat (279):

Ausbeute: 2.47 g (99% d. Th.)

hellgelbes Öl

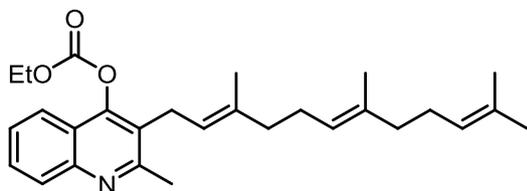
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.02 (dd, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 5.12–5.01 (m, 1 H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.47 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.74 (s, 3 H, CH_3), 1.80 (s, 3 H, CH_3), 1.71 (s, 3 H, CH_3), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 160.2, 152.6, 151.6, 147.5, 133.5, 129.3, 128.6, 126.4, 124.9, 121.5, 120.7, 120.1, 65.56, 26.00, 25.65, 23.71, 17.97, 14.22.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	299.1524	299.1521

Versuch 67: Farnesyl-Chinolinester 283:

Chinolon **15** (1.89 g, 8.3 mmol) wird wie in **AAV 17** beschrieben zum Ester umgesetzt.



Ethyl(2-methyl-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)quinolin-4-yl)carbonat (283):

Ausbeute: 2.47 g (99% d. Th.)

hellgelbes Öl

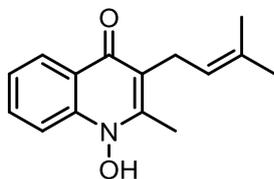
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.02 (dd, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.50 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 5.11–5.03 (m, 3 H), 4.36 (q, J =

7.0 Hz, 2 H), 3.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.73 (s, 3 H, CH₃), 2.11–1.89 (m, 8 H) 1.80 (s, 3 H, CH₃), 1.65 (s, 3 H, CH₃), 1.57 (s, 6 H, 2 x CH₃) 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 160.3, 152.6, 151.5, 147.5, 137.2, 135.3, 131.3, 129.3, 128.6, 126.4, 125.0, 124.3, 123.8, 121.5, 120.7, 120.0, 65.55, 39.64, 26.71, 26.50, 25.89, 25.68, 23.69, 17.65, 16.36, 16.00, 14.23.$

Versuch 68: Isoprenyl-Aurachin C (201):

Chinolinester **279** (1.89 g, 8.3 mmol) wird gemäß **AAV 18** oxidiert und anschließend verseift.



Isoprenyl-Aurachin C (201):

Ausbeute: 416 g (21% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp.: 178 °C

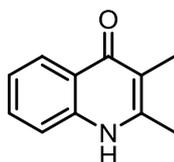
¹H-NMR (DMSO-d₆): $\delta = 11.60$ (s, 1 H, N–OH), 8.14 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.4$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 5.05–4.98 (m, 1 H), 3.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H, CH₃), 1.75 (s, 3 H, CH₃), 1.65 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): $\delta = 147.5, 139.5, 131.5, 125.3, 122.9, 117.7, 114.3, 75.05, 25.44, 25.15, 17.80, 14.49.$

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	243.1244	243.1259

Versuch 69: Dimethylchinolon 214:

Ethyl-2-methylacetoacetat (**285**) (5.6 ml, 40.0 mmol) wird laut **AAV 15** mit Anilin (3.6 ml, 40.0 mmol) zum Enamin umgesetzt. Das entstandene Rohprodukt wird wie in **AAV 16** beschrieben zum Chinolon cyclisiert.



2,3-dimethylquinolin-4(1H)-on (214):

Ausbeute: 1.44 g (21% d. Th.)

hellbrauner Feststoff,

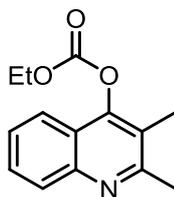
Schmp.: Zersetzung (>230 °C)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 11.43 (br s, 1 H, NH), 8.05 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.57 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H, CH_3), 1.97 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 175.8, 145.9, 139.0, 130.8, 125.0, 122.2, 117.4, 114.1, 18.00, 10.45.

Versuch 70: Isoprenyl-Chinolonester 287:

Chinolon **214** (441 mg, 2.6 mmol) wird gemäß **AAV 17** verestert und aufgereinigt.



2,3-Dimethylchinolin-4-ylethylcarbonat (287):

Ausbeute: 604 mg (97% d. Th.)

hellorangener Feststoff, Schmp.: 74–75 °C

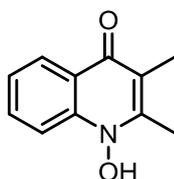
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1 H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.74 (s, 3 H, CH_3), 2.32 (s, 3 H, CH_3), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 160.2, 152.4, 151.4, 147.3, 129.2, 128.6, 126.4, 121.6, 121.4, 120.6, 110.0, 65.61, 27.80, 24.06, 14.25, 12.42.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	245.1013	245.1052

Versuch 71: Chinolon-N-Oxid 216:

Chinolinester **287** (604 mg, 2.5 mmol) wird wie in **AAV 18** oxidiert und verseift.



1-Hydroxy-2,3-dimethylchinolin-4(1H)-on (216):

Ausbeute: 263 mg (57% d. Th.)

hellbrauner Feststoff, Schmp.: 175–178 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 11.59 (br s, 1 H, N–OH), 8.14 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.70 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.32 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H, CH₃), 2.06 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 162.4, 147.6, 139.5, 131.5, 130.4, 125.3, 123.3, 117.8, 109.5, 17.84, 14.57.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	189.0756	189.0790

Publikationsliste

Publikationen:

1.) L. Dejon, A. Speicher, Synthesis of aurachin D and isoprenoid analogues from the myxobacterium *Stigmatella aurantiaca*, *Tetrahedron Letters* **2013**, in press;

DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.085

Eingereicht am 18.07.2013, eine ähnliche Arbeit erschien am 31.07.2013, siehe Ref. 135.

2.) L. Dejon, M. Hamdoon, P. Du, C. Jacob, A. Speicher, Synthesis of chromenoindole derivatives from *Robinia pseudoacacia*, *Med. Chem. Commun.* **2013**, in press;

DOI: 10.1039/C3MD00213F

Posterbeiträge:

4th EuCheMS Chemistry Congress 2012 (4th Congress of the European Association for Chemical and Molecular Sciences), 26.–30.08.2012 in Prag, Tschechische Republik.

L. Dejon, A. Speicher: **Synthesis of tetrahydrochromenoindole derivatives from *Robinia pseudoacacia*.**

ORCHEM 2012, 18. Tagung Liebig-Vereinigung für Organische Chemie, 24.–26.09.2012 in Weimar. L. Dejon, K. Harmrolfs, R. Müller, A. Speicher: **Synthesis of the Heterocyclic Aurachines C and D from the Myxobacterium *Stigmatella aurantiaca*.**

3rd HIPS Symposium on Pharmaceutical Research Devoted to Infection Research, 18.07.2013 in Saarbrücken.

L. Dejon, A. Speicher: **Synthesis of the Quinoline Alkaloid Aurachin D from the Myxobacterium *Stigmatella aurantiaca*.**

Anhang

POSTER No 11

Synthesis of Aurachines C and D from the Myxobacterium *Stigmatella aurantiaca*

Dejon, Lisa¹ and Andreas Speicher^{1*}

¹ Saarland University, Organic Chemistry, Campus C4₂, 66123 Saarbrücken, Germany, Email: anspeich@mx.uni-saarland.de

Aurachines are a family of secondary metabolites produced by the myxobacterium *Stigmatella aurantiaca*. These quinolone alkaloids are i.e. potent inhibitors of mitochondrial respiration by targeting the cytochrome *b6/f*-complex, as well as the complexes I and III in the respiratory chain.¹ The aurachines possess numerous bioactivities, such as anti-bacterial, anti-fungal and anti-plasmodial properties.^{2,3} Studies on the biosynthesis of these polyketide-derived secondary metabolites still are under progress¹ and potential intermediates are essential for enzymatic studies and feeding experiments. We synthesized – for the first time – the aurachines D (1) and C (2) as well as some (presumed) intermediates of biosynthesis to enable further biological investigation.

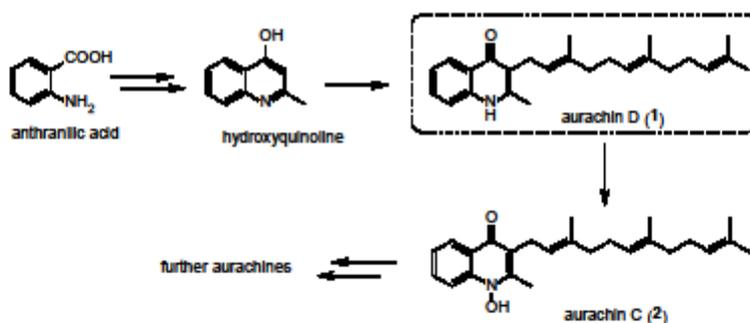
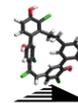


Figure 1. Proposed biosynthesis of aurachines D and C produced by *Stigmatella aurantiaca*

- 1 D. Pistorius, Y. Li, A. Sandmann, R. Müller, *Mol. BioSyst.* 2011, 7, 3308.
- 2 B. Kunze, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* 1987, 40, 258.
- 3 G. Höfle, B. Kunze, *J. Nat. Prod.* 2008, 11, 1967.



Synthesis of the Quinoline Alkaloid Aurachin D from the Myxobacterium *Stigmatella aurantiaca*



Organische Chemie

Lisa Dejon, Andreas Speicher*

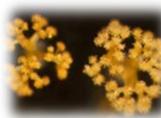
FR 8.1 Chemistry - Organic Chemistry, Saarland University, Campus C4 2, 66123 Saarbrücken/Germany

+49(0)681-302-2749

anspeich@mx.uni-saarland.de

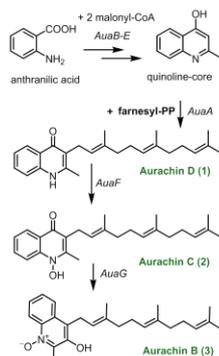
www.uni-saarland.de/fak8/speicher/

Aurachins are a family of secondary metabolites produced by the myxobacterium *Stigmatella aurantiaca* strain Sg a15 and possess numerous bioactivities, such as anti-bacterial, anti-fungal and anti-plasmodial properties.^[1] Furthermore, these isoprenoid quinoline alkaloids are potent inhibitors of mitochondrial respiration by targeting the cytochrome *b6/f*-complex, as well as the complexes I and III in the respiratory chain.^[2] We here describe the first and efficient few step total synthesis of the parent compound Aurachin D and two isoprenoid analogues via Konrad-Limpach cyclization. Furthermore, the main antimicrobial and cytotoxic profiles of these derivatives were explored.



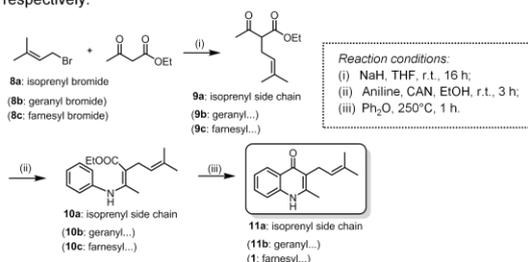
Aurachin Biosynthesis:

The biosynthesis of Aurachins^[3,4] is initiated by incorporation of anthranilic acid as starter unit, followed by condensation with two malonyl extender units to build up the quinoline core. The farnesyl chain is attached via a prenyl-transferase (AuaA) giving rise to Aurachin D (1). *N*-oxidation to Aurachin C (2) is catalyzed by a Rieske [2Fe-2S] oxygenase (AuaF). The most intriguing reaction during Aurachin biosynthesis is the conversion of 2 to Aurachin B (3). This involves the prenyl group migration via a pinacol type rearrangement, which is catalyzed by an unusual FAD-dependent monooxygenase.^[5]

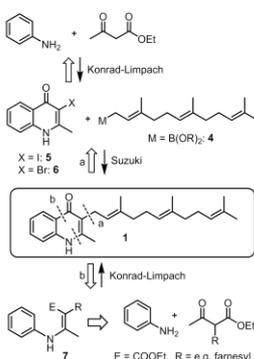


Synthesis of Aurachin D and its two Isoprenoid Analogues via Konrad-Limpach Cyclization:

Starting with the allylic bromides **8a-c**, readily available from the appropriate allylic alcohol as described in the literature,^[10] appropriate 2-substituted ethyl acetoacetates **9a-c**^[11,12] were obtained. Further conversion with aniline and CAN^[13] to the enamine intermediates **10a-c** and subsequent Konrad-Limpach cyclization^[14] yielded the appropriate quinolones **11a,b** and **1**, respectively.



Chemical Synthesis of Aurachin D and Derivatives:



However, attempts to introduce the isoprenoid side chain^[7,8] into the quinolone structure by cross coupling 3-iodo- (5) as well as the 3-bromo (6) quinolone^[9] with an isoprenoid side chain were not successful. Thus, we focused on introducing the side chain *directly* into the quinolone core (path b) by Konrad-Limpach cyclization of the appropriate enamines 7.

The isoprenoid side chain should be varied in its length for continuative pharmaceutical investigations leading beneath the farnesyl also to geranyl and isoprenyl moieties.

Table 1. Yields for compounds **9**, **10** and **11/1** for the isoprenoyl residues

side chain	step (i) acetoacetate (yield)	step (ii) enamine (yield)	step (iii) quinolone (yield)
isoprenyl-	9a (95%)	10a (34%)	11a (71%)
geranyl-	9b (90%)	10b ^a	11b (25%) ^b
farnesyl-	9c (78%)	10a (32%)	1 (76%)

^a enamine synthesis with HOAc, EtOH, crude product directly used in the cyclization step
^b yield over two steps.

Microbial and Cytotoxic Screening for Aurachin D and its Derivatives:

The screening points out the importance of the chain length for microbial and cytotoxic activity. The best values are attached to Aurachin D (1), the bioactivity diminishes while decreasing the length of the side chain.

Indicator Strain	MIC ₅₀ [µg/ml] ^a		
	1	11b	11a
<i>M. luteus</i> DSM20030	3.6	17.6	>128
<i>S. aureus</i> DSM346	28.4	34.4	>128
<i>E. coli</i> TolC	28.0	1.5	55.9

Cell-Line	GI ₅₀ [µg/ml] ^b		
	1	11b	11a
CHO-K1 (chinese hamster ovary)	0.15	0.66	>50
HCT-116 (human colon carcinoma)	1.35	2.39	30.8
U937 (human histiocyctic lymphoma)	0.97	1.93	6.84

^a microbroth dilution method; sigmoidal curve fitting.

^b cell viability assessed by tetrazolium salt reduction (MTT assay); sigmoidal curve fitting

Acknowledgment: We thank K. Hammroffs, J. Herrmann and R. Müller (HIPS) for helping in bioactivity profiles and discussion.

Literature:

- [1] B. Kunze, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 258. [2] W. Oettmeier, R. Dostalni, C. Majewski, G. Höfle, T. Fecker, B. Kunze, H. Reichenbach, *Zeitschrift für Naturforschung, C: Journal of Biosciences* **1990**, *45*, 322. [3] G. Höfle, B. Kunze, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1834. [4] D. Pistorius, Y. Li, A. Sandmann, R. Müller, *Mol. Biosyst.* **2011**, *7*, 3308. [5] Y. Katsuyama, K. Hammroffs, D. Pistorius, Y. Li, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9437. [6] R. Cross, N. Nannellikonda, T. Mutka, L. Luong, D. Kyle, R. Manetsch, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8321. [7] R. Cross, R. Manetsch, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8654. [8] D. Gerbino, S. Mandolesi, H.-G. Schmalz, J. Podestà, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3964. [9] R. Cross, A. Monastyrskiy, T. Mutka, J. Burrows, D. Kyle, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7076. [10] T. Devji, C. Reddy, C. Woo, S. Awale, S. Kadota, D. Camico-Moniz, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *5770*. [11] M. Peña-Lopez, M. Martínez, L. Sarandeses, J. Sestelo, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5337. [12] J. Godeau, S. Olivero, S. Antonielli, E. Duñach, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3320. [13] V. Sridharan, C. Avendaño, J. Menéndez, *Synlett* **2007**, *6*, 861. [14] L. F. Tietze, L. Ma, *Heterocycles* **2010**, *82*, 377.



Abbildung 23: Poster HIPS-Symposium 18.07.2013

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Prof. Dr. Andreas Speicher für seine Offenheit, stete Unterstützung und Diskussionsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Danke für die lehrreiche und schöne Zeit am Lehrstuhl.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Johann Jauch für die Übernahme des Zweitgutachtens und vor allem für die freundschaftliche Nachbarschaft danken.

Weiterer Dank gebührt den technischen Mitarbeitern für ihre ständige Hilfsbereitschaft sowie Herrn Rudi Thomes für die Aufnahme der Massenspektren.

Meinem Lehrämter Tobias Melzer und meinen Bachelor-Mädels Natalie Pistorius und Sarah Bauspieß danke ich für die präparative Unterstützung und die angenehme (und lustige) Arbeitsatmosphäre während meiner Arbeit.

Dankeschön auch an meine Kollegen Marcus Malter, Daniel Meidlinger und Petra Schmitz sowie an die anderen „Zeitarbeiter“ Christina Schreiner, Hannah Schirra, Christian Schütz, Lisa Biondo und die ehemaligen Mitarbeiter des AK Speicher für die tolle Zeit. Vor allem meinem Laborpartner Daniel danke ich für die lustige und entspannte Atmosphäre: keep hatin' and grumpy on, Alter! ☺

Den Mitgliedern des AK Jauch, Maël Charpentier, Eva Feidt, Daniel Hartmann, Stefanie Schmitt und Joachim Wehrather, danke ich für die Hilfsbereitschaft und das gute Arbeitsklima auf unserem Stockwerk.

Ganz besonders danke ich meinen lieben Eltern, meinem Schwesterherz Anna sowie Andi und Lucas. Danke für eure Unterstützung, Motivation, Geduld und offenen Ohren (und Herzen).

Ebenso ein großes Dankeschön an meine Freunde. Danke für die Ablenkung und Aufmunterung neben der Arbeit. Besonders an meine liebe Jenny für das fixe Korrekturlesen auf den letzten Drücker.

Christisan, mein Herz, du bist der Beste!

Literaturverzeichnis

- 1 A. Pozharskii, T. Soldatenkov, A. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*, 2nd Edition, Wiley **2011**.
- 2 T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, 3rd Edition, Wiley-VCH **2012**.
- 3 J. Watson, F. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737–738.
- 4 N. Pollak, C. Dölle, M. Ziegler, *Biochem. J.* **2007**, 42, 205–218.
- 5 P. Belenky, K. Bogan, C. Brenner, *Trends Biochem. Sci.* **2007**, 33, 12–19.
- 6 P. Imming, *Pharmazie in unserer Zeit* **1989**, 18, 20–24.
- 7 R. Davis, A. Markham, J. Balfour, *Drugs* **1996**, 51, 1019–1074.
- 8 S. Siddiqui, R. Siddiqui, *J. Indian Chem. Soc.* **1931**, 8, 667–680.
- 9 J. Li, T. Wang, P. Yu, A. Peterson, R. Weber, D. Soerens, D. Grubisha, D. Bennett, J. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6998–7010.
- 10 M. Hamdoon, *Natural and synthetic flavonoid derivatives with potential antioxidant and anticancer activities*, Dissertation, Saarbrücken **2009**
- 11 D. Allen, J. Gray, N. Paiva, J. Smith, *Electrophoresis* **2000**, 21, 2051–2057.
- 12 A. Schöning, W. Friedrichsen, *Naturforsch.* **1989**, 44b, 975–982.
- 13 T. van Aardt, H. van Rensburg, D. Ferreira, *Tetrahedron* **2001**, 7113–7126.
- 14 Y. Goda, F. Kiuchi, M. Shibuya, U. Sankawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 2452–2457.
- 15 R. Strange, J. Ingham, D. Cole, M. Cavill, C. Edwards, C. Cooksey, P. Garratt, *Z. Naturforsch., J. Biosci.* **1995**, 40, 313–316.
- 16 N. Paiva, R. Edwards, Y. Sun, G. Hrazdina, R. Dixon, *Plant Mol. Biol.* **1991**, 17, 653–667.
- 17 B. Kunze, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1987**, 40, 258–265.
- 18 W. Oettmeier, R. Dostatni, C. Majewski, G. Höfle, T. Fecker, B. Kunze, H. Reichenbach, *Z. Naturforsch., C: J. Biosci.* **1990**, 45, 322–328.
- 19 Li, Y.; Müller, R. *Phytochemistry* **2009**, 70, 1850–1857.
- 20 D. Pistorius, Y. Li, A. Sandmann, R. Müller, *Mol. BioSyst.* **2011**, 7, 3308–3315.
- 21 D. Pistorius, Y. Li, S. Mann, R. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12362–12365.
- 22 Y. Katsuyama, K. Harmrolfs, D. Pistorius, Y. Li, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9437–9440.

- 23 a) G. Höfle, B. Kunze, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1843–1849. b) G. Höfle, B. Böhlendorf, T. Fecker, F. Sasse, B. Kunze, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1967–1969.
- 24 G. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045–1075.
- 25 a) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373–401. b) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227–250.
- 26 F. Miller, W. Schinske, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3384–3388.
- 27 L. Dejon, *Synthese von Tetrahydrochromenof[4,3-b]indol-Derivaten aus Robinia pseudoacacia*, Diplomarbeit, Saarbrücken **2010**.
- 28 N. Buu-Hoï, A. Martani, A. Croisy, P. Jacquignon, F. Périn, *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 1787–1789.
- 29 A. Sudhakara, H. Jayadevappa, H. Kumar, K. Mahadevan, *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 159–164.
- 30 a) F. Bellina, T. Masini, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1339–1344. b) A. Yamashita, E. Norton, C. Hanna, J. Shim, E. Salaski, D. Zhou, T. Mansour, *Synth. Commun.* **2005**, *36*, 465–472.
- 31 a) M. Willis, G. Brace, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9085–9088. b) M. Willis, G. Brace, I. Holmes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 403–406.
- 32 M. Nazaré, C. Schneider, A. Lindenschmidt, D. Will, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4526–4528.
- 33 C. James, A. Coelho, M. Gevaert, P. Forgione, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4094–4103.
- 34 E. Vazquez, I. Davies, J. Payack, *J. Org. Chem.* **2002**, 7551–7552.
- 35 J. Lin, W. Zhang, N. Jiang, Z. Niu, K. Bao, L. Zhang, D. Liu, C. Pan, X. Yao, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1938–1941.
- 36 E. Pôças, D. Lopes, A. da Silva, P. Pimenta, F. Leitão, C. Netto, C. Buarque, F. Brito, P. Costa, F. Noël, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7962–7966.
- 37 K. Teranishi, S. Nakatsuka, T. Goto, *Synthesis* **1994**, 1018–1020.
- 38 J. Nelson, E. Vedejs, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5085–5087.
- 39 J. Jacobs, S. Claessens, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 412–418.
- 40 M. Banwell, B. Kelly, O. Kokas, D. Lupton, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2497–2500.
- 41 J. Rutherford, M. Rainka, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15168–15169.
- 42 D. Vasselin, A. Westwell, C. Matthews, T. Bradshaw, M. Stevens, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3973–3981.
- 43 R. Khupse, J. Sarver, J. Trendel, N. Bearss, M. Reese, T. Wiese, S. Boue, M. Burow, T. Cleveland, D. Bhatnagar, P. Erhardt, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3506–3523.

- 44 P. Wuts, T. Greene: *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley, New Jersey, **2006**.
- 45 A. Kulkarni, W. Zhou, B. Török, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5124-5127.
- 46 C. Bird, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 335–340.
- 47 H.– J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **1996**.
- 48 N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437–3440.
- 49 F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853–854.
- 50 B. Tollens, R. Fittig, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *131*, 303–323.
- 51 R. Stephens, C. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315.
- 52 A. de Meijere, F. Dietrich, *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, 2. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- 53 a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gossi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470; b) T. Nelson, R. Crouch, *Cu, Ni, and Pd Mediated Homocoupling Reactions in Biaryl Syntheses: the Ullmann Reaction in Organic Reactions*, Vol. 63, Wiley, New Jersey, **2004**.
- 54 N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- 55 A. Suzuki, *Chem. Commun.* **2005**, 4759–4763.
- 56 S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633–9695.
- 57 A. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978–8985.
- 58 K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.
- 59 A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *578*, 1749–1758.
- 60 J. Stille, K. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434–442.
- 61 E. Tyrrell, P. Brookes, *Synthesis* **2004**, *4*, 469–83.
- 62 C. Johnson, G. Stemp, N. Anand, S. Stephen, T. Gallagher, *Synlett* **1998**, 1025–1027.
- 63 A. Minato, K. Tamao, T. Hayashi, K. Suzuki, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5319–5322.
- 64 L. Filippini, M. Gusmeroli, R. Riva, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1755–1758.
- 65 A. Alvarez, A. Guzmán, A. Ruiz, E. Velarde, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1653–1656.
- 66 N. Pagano, J. Maksimoska, H. Bregman, D. Williams, R. Webster, F. Xue, E. Meggers, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1218–1227.
- 67 G. Molander, B.; Canturk, L.; Kennedy, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 973–980.

- 68 A. Lötter, R. Pathak, T. Sello, M. Fernandes, W. van Otterlo, C. de Koning, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2263–2274.
- 69 N. Pagano, E. Wong, T. Breiding, H. Liu, A. Wilbuer, H. Bregman, Q. Shen, S. Diamond, E. Meggers, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8997–9009.
- 70 Y. Chen, H. Chen, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5609–5612.
- 71 H. Oristeau, P. Cellier, S. Hamada, J. Spindler, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2004**, 6, 913–916.
- 72 Q. Zhang, D. Wang, X. Wang, K. Ding, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7187–7190.
- 73 F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7088–7105.
- 74 A. Goel, A. Kumar, Y. Hemberger, A. Raghuvanshi, R. Jeet, G. Tiwari, M. Knauer, J. Kureel, A. Singh, A. Gautam, R. Trivedi, D. Singh, G. Bringmann, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 9583–9592.
- 75 E. Maxted, M.; Biggs, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3844–3847.
- 76 a) G. Gribble, P. Lord, J. Skotnicki, S. Dietz, J.; Eaton, J. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7812–7814. b) G. Gribble, J.; Hoffman, *Synthesis* **1977**, 859–860.
- 77 C. Lane, *Synthesis* **1975**, 135–146.
- 78 P. Johnson, J. Sohn, V. Rewal, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7899–7902.
- 79 a) R. Borch, M. Bernstein, H. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 2897–2904. b) Richard F. Borch, *Org. Synth. Coll.* **1988**, 6, 499–501.
- 80 J. Berger, *Synthesis* **1974**, 508–510.
- 81 A. Lanzilotti, R. Littell, W. Fanshawe, T. McKenzie, F. Lovell, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4809–4814.
- 82 M. Tan, Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4912–4915.
- 83 Y. Xiao, C. Wang, Y. Yao, J. Sun, Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10661–10664.
- 84 a) R. Kuwano, K. Sato, T. Kurokawa, D. Karube, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 7614–7315. b) R. Kuwano, M. Kashiwabara, K. Sato, T. Ito, K. Kaneda, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 521–535. c) Y. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1357–1366.
- 85 R. Kuwano, M. Kashiwabara, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2653–2655.
- 86 A. Baeza, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2036–2039.
- 87 D. Wang, Q. Chen, W. Li, C. Yu, Y. Zhu, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8909–8911.
- 88 S. Toovey, *Travel Med Infect Dis* **2004**, 2, 109–110.

- 89 S. Sarkar, Y. Taira, A. Nakano, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 923–927.
- 90 R. Reistema, *Chem. Rev.* **1947**, *43*, 43–68.
- 91 R. Chong, M. Siddiqui, V. Snieckus, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 5323–5326.
- 92 T. Ward, B. Turunen, T. Haack, B. Neuenswander, W. Shadrack, G. Georg, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 6494–6497.
- 93 M. Conrad, L. Limpach, *Ber.* **1887**, *20*, 944–948.
- 94 C. Pidathala, R. Amewu, B. Pacorel, G. Nixon, P. Gibbons, W. Hong, S. Leung, N. Berry, R. Sharma, P. Stocks, A. Srivastava, A. Shone, S. Charoensutthivarakul, L. Taylor, O. Berger, A. Mbekeani, A. Hill, N. Fisher, A. Warman, G. Biagini, S. Ward, P. O'Neill, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1831–1843.
- 95 L. Tietze, L. Ma, *Heterocycles* **2010**, *82*, 377–396.
- 96 R. Cross, R. Manetsch, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8654–8657.
- 97 R. Cross, A. Monastyrskyi, T. Mutka, J. Burrows, D. Kyle, *Med. Chem.* **2010**, *53*, 7076–7094.
- 98 R. Cross, N. Namelikonda, T. Mutka, L. Luong, D. Kyle, R. Manetsch, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8321–8327.
- 99 D. Gerbino, S. Mandolesi, H.-G. Schmalz, J. Podestá, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3964–3972.
- 100 G. Dutheuil, M. Webster, P. Worthington, V. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6317–6319.
- 101 Z. Li, S. Koo, H. Jung, M. Park, M. Lah, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1913–1917.
- 102 M. Peña-Lopez, M. Martínez, L. Sarandeses, J. Sestelo, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5337–5339.
- 103 J. Godeau, S. Olivero, S. Antonioli, E. Duñach, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3320–3323.
- 104 F. Camps, V. Gasol, A. Guerrero, *Synthesis* **1987**, 511–512.
- 105 P. Karrer, A. Helfenstein, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 78–85.
- 106 T. Devji, C. Reddy, C. Woo, S. Awale, S. Kadata, D. Carrico-Moniz, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 5770–5773.
- 107 J. García Ruano, C. Fajardo, A. Fraile, M. Rosario Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4300–4306.
- 108 R. Woodward, F. Bader, H. Bickel, A. Frey, R.W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, *2*, 1–57.
- 109 E. Corey, E. Trybulski, L. Melvin Jr., K. Nicolaou, J. Secrist, R. Lett, P. Sheldrake, J. Falck, D. Brunelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4618–4620.

- ¹¹⁰ A. Fernández-Mateos, A. Ramos Silvo, R. Rubio González, M. Simmonds, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7809–7816.
- ¹¹¹ P. Schmitz, *Versuche zur Synthese von cyclischen Bisbibenzyl-Naturstoffen durch (auch atropselektive) Biarylkupplung*, Dissertation, Saarbrücken **2012**.
- ¹¹² a) P. Lacombe, R. Aspiotis, C. Bayly, A. Chen, D. Dube, R. Fortin, M. Gallant, H. Juteau, S. Liu, D. McKay, P. Roy, T. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5822–5826. b) J. Portscheller, H. Malinakova, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3679–3681.
- ¹¹³ a) P. Marcazzan, B. Patrick, B. James, *Organometallics* **2003**, *22*, 1177–1179. b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094. c) B. James, *Catal. Today* **1997**, *37*, 209–221.
- ¹¹⁴ H. Sajiki, H. Kuno, K. Hirota, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 7127–7130.
- ¹¹⁵ A. Felix, E. Heimer, T. Lambros, C. Tzougraki, J., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194–4196.
- ¹¹⁶ P. Mandal, J. McMurray, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6599–6601.
- ¹¹⁷ J. Smith, D. Maloney, S. Hecht, D. Lannigan, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5018–5034.
- ¹¹⁸ L. Dejon, M. Hamdoon, P. Du, C. Jacob, A. Speicher, *Med. Chem. Commun.* **2013**, in press.
- ¹¹⁹ a) T. Mosmann, *J. Immunol. Meth.* **1983**, *65*, 55–63. b) M. Berridge, A. Tan, K. McCoy, R. Wang, *Biochemica* **1996**, *4*, 14–19.
- ¹²⁰ HyperChem™ Professional 7.52, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA.
- ¹²¹ N. Pistorius, *Syntheseversuche von Derivaten des Tetrahydro-chromeno[4,3-b]indol*, Bachelorarbeit, Saarbrücken **2013**.
- ¹²² S. Bauspieß, *Synthese von 3,9-Dimethoxy-6,6a,11,11a-tetrahydrochromeno [4,3-b]indol-Derivaten*, Bachelorarbeit, Saarbrücken **2013**.
- ¹²³ R. Devakaram, D. Black, K. Andrews, G. Fisher, R. Davis, N. Kumar, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5199–5206.
- ¹²⁴ a) C. Sousa, J. Pina, J. Seixas de Melo, J. Berthet, S. Delbaere, P. Coelho, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1768–1773. b) C. Lau, P. Blanger, C. Dufresne, J. Scheigetz, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1670–1673.
- ¹²⁵ V. Nadaraj, T. Selvi, *Indian J. Chem., Sec. B* **2007**, 1203–1207.
- ¹²⁶ S. Sapkal, K. Shelke, B. Shingate, M. S. Shingare, *J. Korean Chem. Soc.* **2010**, *54*, 723–726.
- ¹²⁷ T. Melzer, *Synthese von Aurachin-Derivaten zu gezielten Biosynthesestudien*, Staatsexamens-Arbeit, Saarbrücken **2013**.

- 128 H. Ferraz, F. Pereira, F. Leite, M. Nunes, M. Payret-Arrúa, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10915–10924.
- 129 V. Sridharan, C. Avendaño, J. Menéndez, *Synlett* **2007**, *6*, 881–884.
- 130 S. Caron, N. Do, J. Sieser, *Tetrahedron* **2000**, *41*, 2299–2302.
- 131 D. Rong, V. Phillips, R. Sánchez Rubio, M. Castro, R. Wheelhouse, *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 6933–6935.
- 132 F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1980**, *13*, 2086–2099.
- 133 P. Derwick, *Phytochem.* **1977**, *16*, 93–97.
- 134 L. Dejon, A. Speicher, *Tetrahedron Letters* **2013**, in press.
- 135 X. Li, J. Herrmann, Y. Zang, P. Greillier, S. Prado, R. Müller, B. Nay, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1551–1558.
- 136 K. Janz, N. Kaila, *J. Org. Chem.* **2009**, 8874–8877.
- 137 T. Gan, R. Liu, P. Yu, S. Zhao, J. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9298–9304.
- 138 D. O'Dell, M. Kenneth, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 747–754.
- 139 K. Kielar, O. Demchuk, K. Pietrusiewicz, *ISRN Organic Chemistry* **2011**, Article ID 919102, 11 pages.