

Synthese und funktionelle *In-vitro*- Pharmakologie neuer Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors aus der Klasse der Tryptamine

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Universität Regensburg



vorgelegt von

Klaus Helm

aus Mitterteich

2014

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2009 bis Mai 2014 am Lehrstuhl für Pharmazeutische und Medizinische Chemie I, Fakultät für Chemie und Pharmazie, an der Universität Regensburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. S. Elz und Herrn Prof. Dr. S. Mahboobi angefertigt.

Promotionsgesuch eingereicht: 02.06.2014

Tag der mündlichen Prüfung: 25.06.2014

| | | |
|--------------------|------------------------|------------------|
| Prüfungsausschuss: | Prof. Dr. A. Göpferich | (Vorsitzender) |
| | Prof. Dr. S. Elz | (Erstgutachter) |
| | Prof. Dr. S. Mahboobi | (Zweitgutachter) |
| | Prof. Dr. J. Wegener | (Drittprüfer) |

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. S. Elz und Herrn Prof. Dr. S. Mahboobi für die Überlassung des interessanten Themas zur selbstständigen Bearbeitung und für die ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft.

Des Weiteren danke ich:

Herrn Dr. Herwig Pongratz und Herrn Dr. Andreas Sellmer sehr herzlich für die Überlassung größerer Mengen wertvoller Ausgangssubstanzen sowie für die Unterstützung und Diskussionsbereitschaft,

allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Lehrstuhls, die zum stets guten Arbeitsklima beigetragen haben,

Frau Christine Braun und Frau Kerstin Röhl für die Durchführung der pharmakologischen Testungen am Meerschweinchen-Ileum,

allen Auszubildenden und Forschungspraktikanten, die im Rahmen ihrer Ausbildung meine Arbeit unterstützt haben,

allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der zentralen Analytik der Universität Regensburg für die Hilfsbereitschaft und zuverlässige Aufnahme von NMR- und Massenspektren sowie die Durchführung der Elementaranalysen und der Röntgenstrukturanalysen,

Herrn Dr. Rudolf Vasold für die Durchführung der HPLC-Analytik,

Herrn Herbert Tischhöfer und seinen Mitarbeitern der feinmechanischen Werkstatt der Fakultät für Chemie und Pharmazie für das unkomplizierte Ausleihen von Werkzeugen für die Reparatur der Isolierten-Organbad-Apparatur und die gute Zusammenarbeit bei der Entwicklung und Herstellung von Ersatzteilen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) | 1 |
| 1.1.1 Die Entdeckung von Serotonin | 1 |
| 1.1.2 Vorkommen, Biosynthese und Metabolismus..... | 1 |
| 1.1.3 Die physiologische Funktion des Serotonins..... | 4 |
| 1.2 Serotonin-Rezeptoren | 4 |
| 1.2.1 Die sieben Familien der Serotonin-Rezeptoren..... | 4 |
| 1.2.2 Der 5-HT _{2A} -Rezeptor | 14 |
| 1.3 Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors | 18 |
| 1.3.1 Klassifikationsmöglichkeiten der Liganden des 5-HT _{2A} -Rezeptors ... | 18 |
| 1.3.2 Alkylpiperidine und deren Hauptvertreter Ketanserin | 19 |
| 1.3.3 Indolderivate | 20 |
| 1.3.4 Phenylalkylamine..... | 25 |
| 1.3.5 Tri- und polyzyklische 5-HT _{2A} -Antagonisten..... | 27 |
| 1.3.6 Alkyl- und Arylpiperazine | 29 |
| 1.3.7 Diarylharnstoffe | 30 |
| 1.3.8 Sonstige Strukturen | 31 |
| 1.4 Histamin | 32 |
| 1.4.1 Histamin – ein kurzer forschungsgeschichtlicher Überblick..... | 32 |
| 1.4.2 Vorkommen, Biosynthese und Abbau von Histamin..... | 33 |
| 1.5 Die Histamin-Rezeptoren im Überblick | 34 |
| 2 Zielsetzung | 37 |
| 3 Chemische Synthese und Analytik | 40 |
| 3.1 Synthese der 7-substituierten 5-Methoxytryptaminderivate | 40 |
| 3.1.1 Der Indolringschluss nach Engler | 40 |
| 3.1.2 Die Synthese der Ausgangssubstanzen | 41 |
| 3.1.3 Die Synthese von Tryptaminderivaten über Nitrovinylindole | 42 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2 Selektive Methylierung des Tryptaminstickstoffs durch Reduktive Aminierung | 46 |
| 3.3 Tryptaminsynthese aus Phenylhydrazinderivaten | 46 |
| 3.4 Tryptaminsynthesen über Oxalsäurederivate..... | 47 |
| 3.5 N-Benzoylierung von Tryptaminderivaten mittels reduktiver Alkylierung . | 48 |
| 3.6 Synthese enantiomerer Tryptaminderivate..... | 50 |
| 3.7 Racemattrennung chiraler Tryptamine durch fraktionierte Kristallisation | |
| diastereomerer Salze | 52 |
| 3.7.1 Durchführung der fraktionierten Kristallisation | 52 |
| 3.7.2 Röntgenstrukturanalyse zur Ermittlung der absoluten Konfiguration | 54 |
| 3.8 Nachweis der Enantiomerenreinheit und Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels ¹H-NMR..... | 56 |
| 3.9 Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler HPLC-Analyse | 60 |
| 3.10 Dimethoxyindol-Tryptaminderivate | 63 |
| 3.11 Tetrahydrochinolinderivate..... | 66 |
| 4. Pharmakologischer Teil..... | 69 |
| 4.1 Definition der pharmakologischen Parameter | 69 |
| 4.1.1 Agonisten und Partialagonisten | 69 |
| 4.1.2 Antagonisten | 70 |
| 4.2 Allgemeine Angaben und apparative Ausstattung..... | 71 |
| 4.3 Das 5-HT_{2A}-Standardtestmodell an der isolierten Rattenschwanzarterie | 74 |

| | |
|---|------------|
| 4.4 Das Histamin-H₁-Standardexperiment am Meerschweinchen-Ileum | 80 |
| 4.5 <i>In-vitro</i>-pharmakologische Ergebnisse und Diskussion der Struktur- Wirkungs-Beziehungen..... | 81 |
| 4.5.1 Ergebnisse der Experimente an der isolierten Rattenschwanzarterie (5-HT _{2A} -Rezeptor)..... | 81 |
| 4.5.1.1 7-Substituierte 5-Methoxytryptaminderivate..... | 81 |
| 4.5.1.2 Methylierung in Position 1 | 83 |
| 4.5.1.3 Der Einfluss der Alkylierung in α -Position..... | 85 |
| 4.5.1.4 Benzylierung des Amins | 88 |
| 4.5.1.5 Dimethoxytryptamin-Derivate | 91 |
| 4.5.1.6 Der Substituent in Position 2 des Phenylrings | 93 |
| 4.5.1.7 Weitere Substitutionen am Aminstickstoff..... | 95 |
| 4.5.1.8 Testung der Grundstruktur | 97 |
| 4.5.2 Ergebnisse am isolierten Meerschweinchen-Ileum (Histamin-H ₁ - Rezeptor)..... | 97 |
| 4.5.2.1 7-Substituierte 5-Methoxytryptaminderivate..... | 98 |
| 4.5.2.2 Der Einfluss der Alkylierung in α -Position..... | 99 |
| 4.5.2.3 Benzylierung des Amins | 102 |
| 4.5.2.4 Dimethoxytryptamin-Derivate | 103 |
| 4.5.2.5 Der Substituent in Position 2 des Benzylrestes..... | 104 |
| 4.5.2.6 Weitere Substitution am Aminstickstoff..... | 105 |
| 5. Zusammenfassung..... | 107 |
| 6. Experimenteller Teil | 110 |
| 6.1 Allgemeine Angaben..... | 110 |
| 6.1.1 Inertgas | 110 |
| 6.1.2 NMR-Spektroskopie..... | 110 |
| 6.1.3 Massenspektrometrie | 111 |
| 6.1.4 IR-Spektroskopie | 111 |
| 6.1.5 Elementaranalyse..... | 111 |

| | |
|---|------------|
| 6.1.6 Schmelzpunkte..... | 111 |
| 6.1.7 Polarimetrie | 112 |
| 6.1.8 Dünnschichtchromatographie | 112 |
| 6.1.9 Präparative Dünnschichtchromatographie | 112 |
| 6.1.10 Säulenchromatographie..... | 112 |
| 6.1.11 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) | 113 |
| 6.1.12 Röntgenstrukturanalyse..... | 113 |
| 6.2 Synthesen | 114 |
| Nummer 97 bis 99..... | 114 |
| Nummer 100 bis 119 | 116 |
| Nummer 120 bis 139..... | 130 |
| Nummer 140 bis 159..... | 146 |
| Nummer 161 bis 179..... | 167 |
| Nummer 180 bis 199..... | 182 |
| Nummer 200 bis 219..... | 199 |
| Nummer 220 bis 225..... | 216 |
| 7. Anhang | 223 |
| 7.1 Pharmakologisch-experimenteller Teil..... | 223 |
| 7.2 Kontrollexperimente | 224 |
| 7.3 Kristallographische Daten..... | 226 |
| 7.3.1 (<i>R</i>)- 133 als Salz mit (–)-Di- <i>p</i> -toluoyl-L-weinsäure | 228 |
| 7.3.2 (<i>S</i>)- 133 als Salz mit (+)-Di- <i>p</i> -toluoyl-D-weinsäure | 233 |
| 7.4 Abkürzungsverzeichnis..... | 238 |
| 8. Literatur | 242 |

1 Einleitung

1.1 Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

1.1.1 Die Entdeckung von Serotonin

Das Vorhandensein einer vasokonstriktorischen Substanz im Blut wurde bereits von Carl Ludwig und Alexander Schmidt 1868 vermutet.^[1] In den 1930er Jahren isolierten Maffo Vialli und Vittorio Erspamer aus Enterochromaffinzellen der Darmmukosa eine Verbindung, die eine Kontraktion der glatten Muskulatur auslöste und die sie Enteramin nannten.^[2] Ein Jahrzehnt später isolierten Maurice Rapport, Arda Green und Irvine Page eine blutdrucksteigernde Substanz aus 210 Liter Rinderblutserum, die sie aufgrund ihrer Herkunft aus dem Serum und ihrer Wirkung auf den Tonus der Blutgefäße als Serotonin (1) bezeichneten.^[3-6] 1948 klärte Maurice Rapport die Struktur auf,^[7] worauf Vittorio Erspamer feststellte, dass es sich bei seinem Enteramin ebenfalls um 5-Hydroxytryptamin (5-HT) handelte.^[8-10] Die erste Synthese von Serotonin-Kreatininsulfat-Monohydrat gelang 1951.^[11, 12] Kurz darauf wiesen Irvine Page und Betty Twarog erstmals das Vorhandensein von 5-HT im Gehirn von Säugetieren nach.^[13, 14]

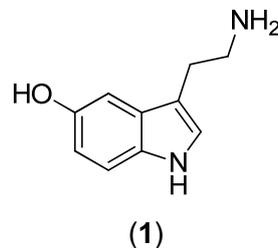


Abb. 1-1: Serotonin

1.1.2 Vorkommen, Biosynthese und Metabolismus

In geringen Mengen kommt 5-Hydroxytryptamin (1) beim Menschen im Zentralnervensystem (ZNS) vor. Gebildet wird es dort in den neuronalen Zellkörpern der Raphe-Kerne (*Nuclei raphe*) des Hirnstamms. Serotonerge Neuronen projizieren in praktisch alle Areale des Gehirns und des Rückenmarks.^[15] Der Hauptteil, nämlich 98 % des körpereigenen Serotonins liegt außerhalb des zentralen Nervensystems vor, 90 % davon befindet sich in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts, wo auch die Synthese stattfindet.

Gespeichert wird es in den Vesikeln der Magen- und Darmschleimhaut.^[16] In das Darmlumen abgegebenes 5-Hydroxytryptamin bewirkt eine Kontraktion der glatten Muskulatur und reguliert auf diese Weise die Darmmotilität, während ins Blut freigesetztes 5-HT^[17] von den Thrombozyten in Vesikeln gespeichert wird und an vaskulären Läsionen zur Blutgerinnung ausgeschüttet wird.^[18] Die Blutplättchen stellen das bedeutsamste Vorkommen für kardiovaskuläres Serotonin dar.^[15, 19] Darüber hinaus kann Serotonin in Niere, Lunge, Hoden, dem *Ganglion superior*,^[20, 21] in den Geschmacksknospen,^[22, 23] im Ziliarkörper,^[24] sowie in den pankreatischen β -Zellen,^[25] den Epithelzellen der Brustdrüse^[26] und den Kardiomyozyten^[27] nachgewiesen werden. Zudem ist 5-HT auch im Gift von Wespen und Hornissen enthalten.^[28]

Die Biosynthese des Serotonins findet, wie in **Abb. 1-2** aufgezeigt, in zwei Reaktionsschritten, vor allem im Soma, aber auch in Dendriten und Axonen statt.^[16] Ausgangssubstanz ist die essentielle Aminosäure L-Tryptophan (**2**), welche von serotoninproduzierenden Zellen direkt aus dem Blut aufgenommen wird. Ins Gehirn gelangt L-Tryptophan (**2**) über ein Transportsystem, das auch Tyrosin, Phenylalanin und verzweigtkettige Aminosäuren transportiert.^[29] Das Tryptophan (**2**) wird zuerst in Position 5 durch die zytoplasmatische Tryptophanhydroxylase,^[15] mit Beteiligung des Cofaktors 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin,^[16] hydroxyliert. Limitierender Faktor der Geschwindigkeit der Biosynthese ist die Verfügbarkeit von Tryptophan (**2**). Wird Nahrung aufgenommen, die reich an dieser essentiellen Aminosäure ist, so steigt auch die Serotoninproduktion. Es wurde versucht, diesen Zusammenhang bei der Therapie von Schlafstörungen und Depressionen auszunutzen, allerdings mit zweifelhaftem Erfolg.^[15] Von der Tryptophan-Hydroxylase sind zwei Isoformen bekannt, TPH1 und TPH2, die eine hohe Sequenzhomologie und eine allgemeine Sequenzidentität von 71 % aufweisen.^[30, 31] Während TPH1 ausschließlich in der Peripherie und in der Zirbeldrüse vorkommt, ist TPH2 an der Serotoninbiosynthese im Gehirn beteiligt.^[32] Beim zweiten, dem schnelleren Reaktionsschritt, wird 5-Hydroxytryptophan (**3**), wie bei den Katecholaminen, durch die Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase zu 5-Hydroxytryptamin (**1**) decarboxyliert.^[15] Als Cofaktor bei diesem Schritt wird Pyridoxal-5-Phosphat, Vitamin B₆, benötigt.^[16] Mit Hilfe des reserpinempfindlichen Carriers wird das Serotonin zur Speicherung in die Vesikel aufgenommen.^[15] Da decarboxylierte Monoamintransmitter so gut wie keine Permeabilität durch die Blut-Hirn-Schranke besitzen, werden bei einem Transmittermangel Aminpräkursoren wie L-Tryptophan (**2**) oder L-5-Hydroxytryptophan (**3**) verabreicht, da Aminosäuren beziehungsweise modifizierte Aminosäuren gut die Blut-Hirn-Schranke passieren und die Serotoninproduktion im Gehirn anregen können.^[16]

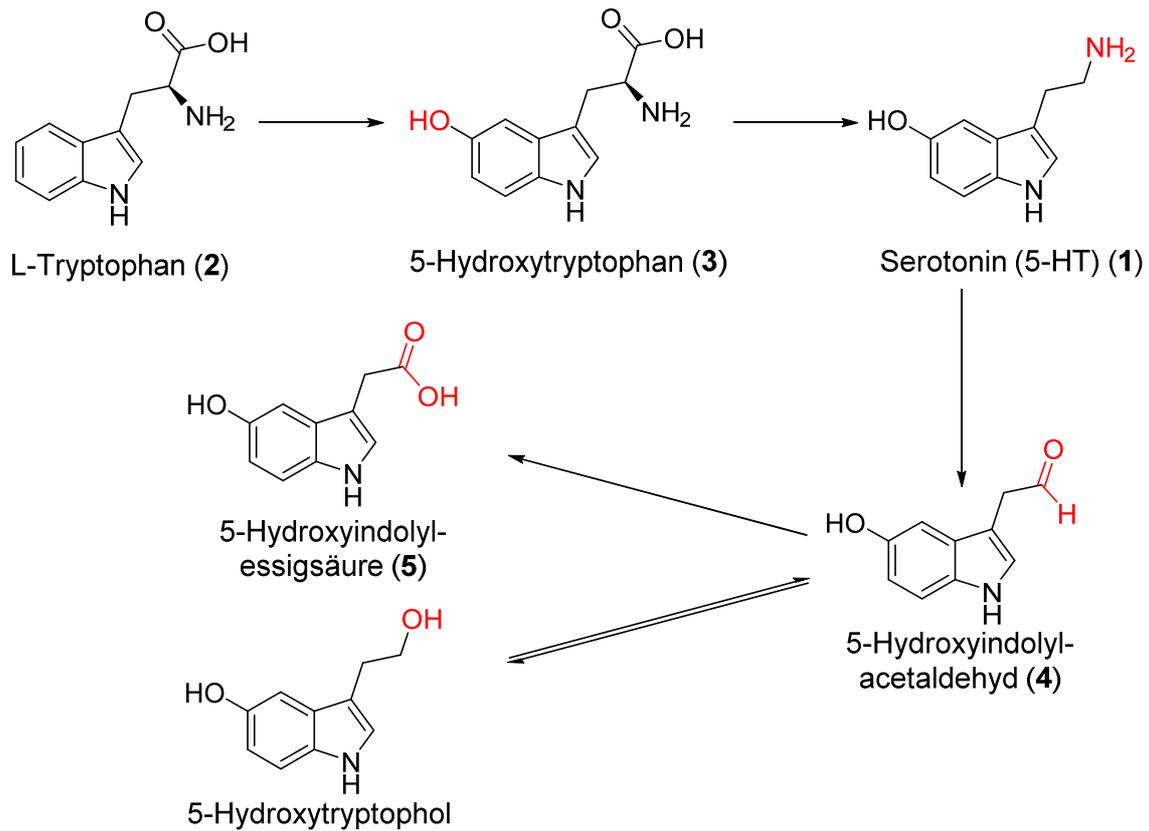


Abb. 1-2: Biosynthese und Abbau von Serotonin. Schema in Anlehnung an Mutschler et al.^[28]

Der erste Schritt des Hauptmetabolismus ist die Desaminierung des Serotonins zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd (4) durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO-A und MAO-B). Diese Enzyme befinden sich in der äußeren Mitochondrienmembran und bauen neben 5-HT auch andere Monoamine ab.^[16] Während extraneural mehr MAO-B verfügbar ist, überwiegt in monoaminergen Neuronen MAO-A.^[33] Dieser erste Reaktionsschritt ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Abbaureaktion. Beim nachfolgenden, dem schnelleren Schritt, wird der Aldehyd durch die Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindolylessigsäure (5) oxidiert.^[16, 28] Diese wird in den Liquor abgegeben, gelangt dann in den Blutkreislauf und wird renal eliminiert. Mittels HPLC-Analytik lassen sich sowohl Serotonin (1) als auch 5-Hydroxyindolylessigsäure (5) in Liquor, Blut und Urin nachweisen, was bei Untersuchungen zu psychischen Leiden genutzt wird.^[16]

1.1.3 Die physiologische Funktion des Serotonins

5-Hydroxytryptamin spielt im Körper eine wichtige Rolle und ist an vielen Wirkungen beteiligt, wie an der Thrombozytenaggregation, der T-Zellen-vermittelten Immunantwort,^[34, 35] aber auch bei der Modulation der Makrophagen-Phagozytose^[36] und der Initiierung von allergischen Reaktionen.^[16] Serotonin wirkt mit bei Appetit, Gedächtnis, Thermoregulation, Schlaf, Sexualverhalten, Angst und Depression. Es bedingt eine Gefäßverengung (Vasokonstriktion) in Nieren, Haut und Venen, aber auch eine Verengung der Bronchen. In hohen Dosen bewirkt es die Freisetzung von Katecholaminen im Nebennierenmark.^[37]

Serotonin reguliert nahezu jeden menschlichen Verhaltensablauf, obwohl nur in weniger als einer von einer Million Nervenzellen im Zentralnervensystem 5-HT produziert wird^[38] und sich die überwiegende Mehrheit des körpereigenen Serotonins außerhalb des ZNS befindet.^[39] Fehlfunktionen im serotonergen System haben Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Verdauungsstörungen, aber auch zahlreiche psychiatrische Krankheiten zur Folge.^[40] Daher ist das therapeutische Potenzial einer pharmakologischen Einwirkung auf dieses System sehr hoch und das Wissen um die Funktionsweise desselben ist von besonderem Interesse für die Forschung.^[41]

1.2 Serotonin-Rezeptoren

1.2.1 Die sieben Familien der Serotonin-Rezeptoren

Derzeit können 15 verschiedene 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren (5-HT-Rezeptoren) unterschieden werden,^[38] die anhand ihrer physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften, ihrer Aminosäuresequenz, der Genlokalisierung und aufgrund ihres Signaltransduktionsmechanismus in sieben Familien eingeteilt werden.^[42] Die Bezeichnung erfolgt mit 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ und 5-HT₇.^[42, 43] Die Kleinschreibung in der IUPHAR-Nomenklatur von 5-HT₅^[43] zeigt an, dass derzeit noch Informationen über die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren fehlen, auch wenn ihre Aminosäuresequenz bereits bekannt ist.^[42] Mit Ausnahme des 5-HT₃-Rezeptors, der zu den Liganden-gesteuerten Ionenkanälen zählt, handelt es sich bei allen 5-HT-Rezeptoren um rhodopsinähnliche G-Protein-gekoppelte, metabotrope Rezeptoren (GPCR).^[44-48] Sie besitzen sieben transmembranäre α -Helixstrukturen, die durch jeweils drei intrazelluläre und extrazelluläre Schleifen verbunden sind, einen extrazellulären Amino-Terminus und einen intrazellulären Carboxy-Terminus.^[48] An die transmembranären Regionen des Rezeptors können Liganden binden, besonders der endogene Ligand Serotonin.^[48] Die intrazellulären Domänen

interagieren mit zytoplasmatischen Proteinen und leiten somit das Signal einer von einem Agonisten ausgelöste Konformationsänderung der Rezeptorstruktur weiter.^[49] Die Funktion der extrazellulären Domänen ist noch nicht hinreichend bekannt.^[48] Die G-Proteingekoppelten Rezeptoren werden in drei Gruppen gegliedert. Zu den an stimulierende G-Proteine (G_s) gebundenen Rezeptoren, die zu einer Aktivierung der Adenylylcyclase führen, zählen die 5-HT₄, 5-HT₆ und 5-HT₇-Rezeptoren. Die 5-HT₁-Rezeptoren gehören der Gruppe der an inhibierende G-Proteine (G_i) gebundenen Rezeptoren an, die zu einer Hemmung der Adenylylcyclase führen. Zu den an $G_{q/11}$ -Proteine gebundenen Rezeptoren, die am Phospholipase-C-(PLC)-Signalweg beteiligt sind, gehört die 5-HT₂-Familie.^[50]

Innerhalb der 5-HT₁-Rezeptorfamilie lassen sich durch Techniken der Klonierung^[51, 52] und anhand pharmakologischer Kriterien^[53, 54] fünf Subtypen unterscheiden, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1e} und 5-HT_{1F}, deren Aminosäuresequenz zu 40 bis 63 % übereinstimmt.^[55] Der 5-HT_{1A}-Rezeptor ist prä- und postsynaptisch hauptsächlich im zentralen Nervensystem (ZNS) in der Hirnrinde (Cortex), im Hippocampus, in der Amygdala (Mandelkern), im Septum, im Hypothalamus und in den Raphe-Kernen anzutreffen.^[56-59] Er ist für Lernvorgänge, Regulierung von Körpertemperatur, Ess- und Sexualverhalten, für Signalweiterleitung und die zentrale Blutdruckregulation verantwortlich.^[60-63] Bei zentralnervösen Krankheiten wie Depressionen oder Angstzuständen liegt eine verminderte Dichte dieses Rezeptortyps in bestimmten Gehirnarealen vor.^[64, 65] So zielt beispielsweise der anxiolytische Arzneistoff Buspiron (**6**) auf die 5-HT_{1A}-Rezeptoren ab.^[55] Die 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren sind phylogenetisch eng miteinander verwandt (vgl. **Abb. 1-3**). Sie unterdrücken beide durch Migräne ausgelöste Entzündungsprozesse. Aus diesem Grund werden 5-HT_{1B/D}-Rezeptor-Agonisten, wie zum Beispiel Triptane, zur Therapie von Migräne verwendet.^[16] 2013 wurden Kristallstrukturen des 5-HT_{1B}-Rezeptors publiziert.^[66, 67]

Früher wurde der 5-HT_{1C}-Rezeptor dieser Gruppe zugeteilt. Aufgrund der höheren Homologie der Aminosäuresequenz, aber auch seiner Funktionsweise, wurde dieser jedoch als 5-HT_{2C}-Rezeptor der 5-HT₂-Familie zugeordnet.^[37] Dem 5-HT_{1e}-Rezeptor wurde bislang noch kein voller Rezeptorstatus verliehen.^[43, 55] Er ist vermutlich an der motorischen Aktivität, Schmerzen und an emotionalem Verhalten beteiligt.^[68-71] Ebenfalls an der Unterdrückung neuronaler Entzündungen beteiligt ist der 5-HT_{1F}-Rezeptor, weshalb er ein Ziel für neuartige Migränemedikamente bietet.^[72]

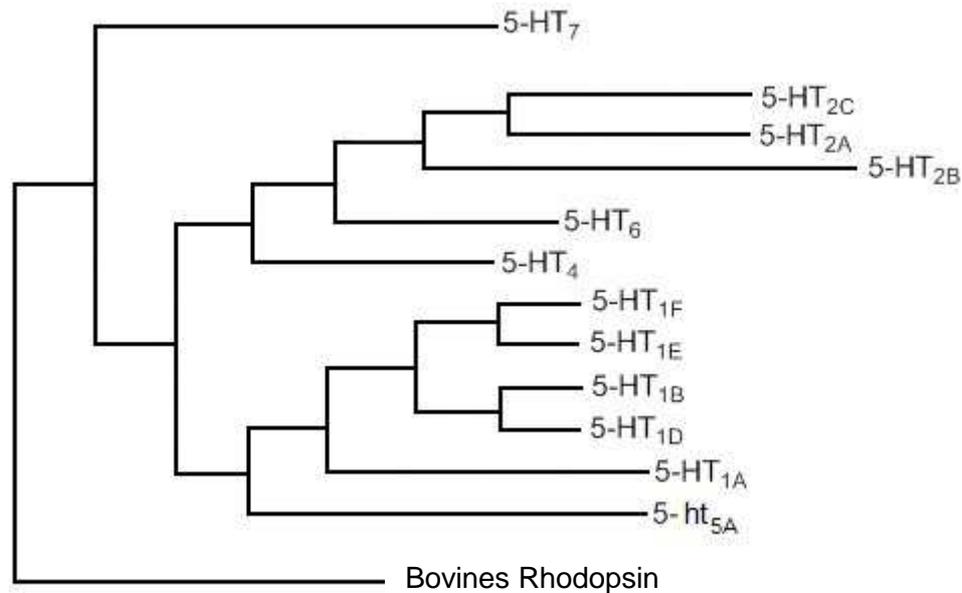
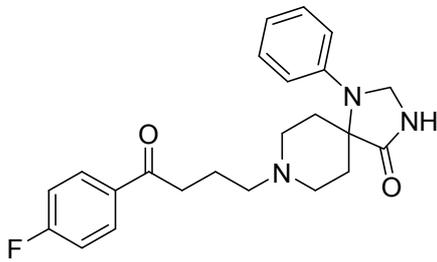


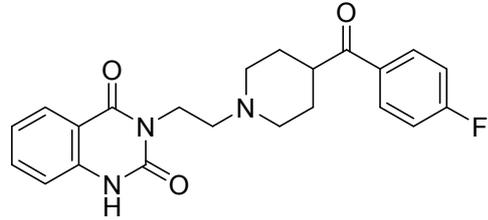
Abb. 1-3: Phylogenetischer Baum der Serotoninrezeptoren. Nicht maßstabsgetreu. In Anlehnung an Nichols und Nichols.^[73]

Die 5-HT₂-Rezeptoren wurden 1979 erstmals beschrieben. Ein wichtiger Ansatzpunkt zu ihrer Entdeckung war die Beobachtung eines unterschiedlichen Bindungsverhaltens von [³H]Spiperon (**7**),^[74] einem 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}- und 5-HT₇-Antagonisten,^[75] und [³H]Serotonin. Eine erste Theorie besagte, dass der 5-HT₂-Rezeptor die Bindungsstelle für Antagonisten repräsentiert und der 5-HT₁-Rezeptor die für Agonisten.^[74] Nach einer Vielzahl an Experimenten mit verschiedenen Liganden wurde klar, dass an beiden Rezeptorfamilien sowohl Agonisten als auch Antagonisten binden können. Kurz nach der Entdeckung der 5-HT₂-Rezeptoren wurden Ketanserin (**8**) und Pirenperon (**9**) (siehe **Abb. 1-4**) als erste 5-HT₂-selektive Antagonisten entwickelt.^[74] Selektivität in diesem Zusammenhang bedeutet, dass ein Wirkstoff an einem bestimmten Target bindet, ohne dabei mit ähnlichen Rezeptoren Wechselwirkungen einzugehen,^[76] die möglicherweise Nebenwirkungen auslösen könnten.^[77] Vom 5-HT₂-Rezeptor sind drei Subtypen bekannt und charakterisiert: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C} (vormals 5-HT_{1C}).^[78] Diese besitzen eine Aminosäuresequenzhomologie von 42 bis 51 % und sind G_{q/11}-gekoppelt.^[55] Die Homologie der Aminosäuresequenz in den Transmembranregionen von 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor beträgt 80 %, ^[79] was ein ähnliches pharmakologisches Profil der beiden nahelegt.^[52] Der 5-HT_{2A}-Rezeptor soll in einem gesonderten Kapitel genauer beschrieben werden. 5-HT_{2B}-Rezeptoren sind in erster Linie in der Peripherie zu finden, beispielsweise im Magenfundus der Ratte, bei Hunden in der Lunge und in der glatten Muskulatur,^[44, 60, 80] aber auch in den Herzen von Primaten und Ratten.^[81] In Mäusen sind 5-HT_{2B}-Rezeptoren in Magen und Darm, in der glatten

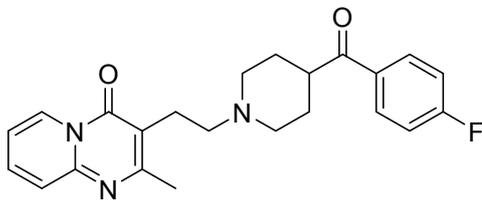
Lungenmuskulatur und im Myokard, aber auch im Gehirn, vor allem in den Purkinje-Zellen vorhanden.^[82]



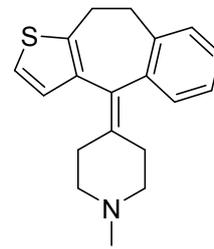
Spiperon (7)



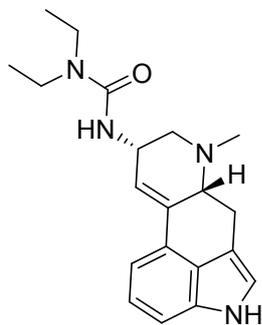
Ketanserin (8)



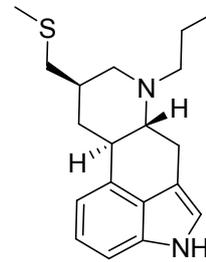
Pirenperon (9)



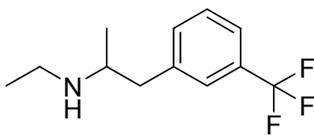
Pizotifen (10)



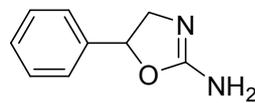
Lisurid (11)



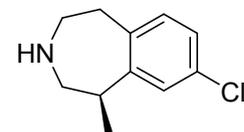
Pergolid (12)



Fenfluramin (13)



Aminorex (14)



Lorcaserin (15)

Abb. 1-4: Liganden am 5-HT₂-Rezeptor.

Die beim Menschen vornehmlich in Blutgefäßen vorkommenden 5-HT_{2B}-Rezeptoren werden mit Erkrankungen wie Migräne und chronischer Hypertonie in Verbindung gebracht. Deshalb werden HT_{2B}-Rezeptor-Agonisten wie Pizotifen (10) und Lisurid (11) (siehe **Abb. 1-4**) in der

Migräneprophylaxe eingesetzt.^[83, 84] Eine Aktivierung dieser Rezeptoren führt zur Kontraktion der glatten Muskulatur oder zur Vasorelaxation aufgrund von NO-Ausschüttung.^[85] 5-HT_{2B}-Rezeptoren vermitteln auch die Morphogenese des Neuralrohrs in Embryonen^[86] und spielen eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung des Herz-Kreislauf-Systems.^[87, 88] Zudem werden Herzklappenschäden und primäre pulmonale Hypertonien, die als Nebenwirkungen bei der Einnahme des Antiparkinsonmittels Pergolid (**12**) oder der obsoleten Appetitzügler Fenfluramin (**13**) und Aminorex (**14**) auftreten, auf eine Aktivierung von HT_{2B}-Rezeptoren zurückgeführt.^[89, 90] Kristallstrukturen dieses Rezeptors wurden 2013 veröffentlicht.^[66, 67] Während dieser im zentralen Nervensystem nur in geringer Konzentration in Cortex, Amygdala, Septum, Hypothalamus und Zerebellum vorhanden ist, in der Peripherie aber in hoher Konzentration vorliegt, ist der HT_{2C}-Rezeptor ausschließlich im ZNS zu finden und dort in Plexus chorioideus, Cortex, Substantia nigra, Globus pallidus, Septum, Hypothalamus und im Rückenmark.^[16, 40] Der 5-HT_{2C}-Rezeptor ist an verschiedenartigen Prozessen beteiligt, wie der Fortbewegung, der Entstehung von Angst und an neuroendokrinen Interaktionen.^[91] Der Rezeptorsubtyp wird in Zusammenhang gebracht mit der Regulierung von Ess- und Sexualverhalten,^[92-96] aber auch mit affektiven Störungen, Angstzuständen und Adipositas.^[97-99] Die Arzneistoffe Fenfluramin (**13**) und Lorcaserin (**15**) aktivieren die 5-HT_{2C}-Rezeptoren und wirken somit appetitzügelnd.^[100, 101] Antagonisten dieses Rezeptors werden zur Anxiolyse eingesetzt.^[102]

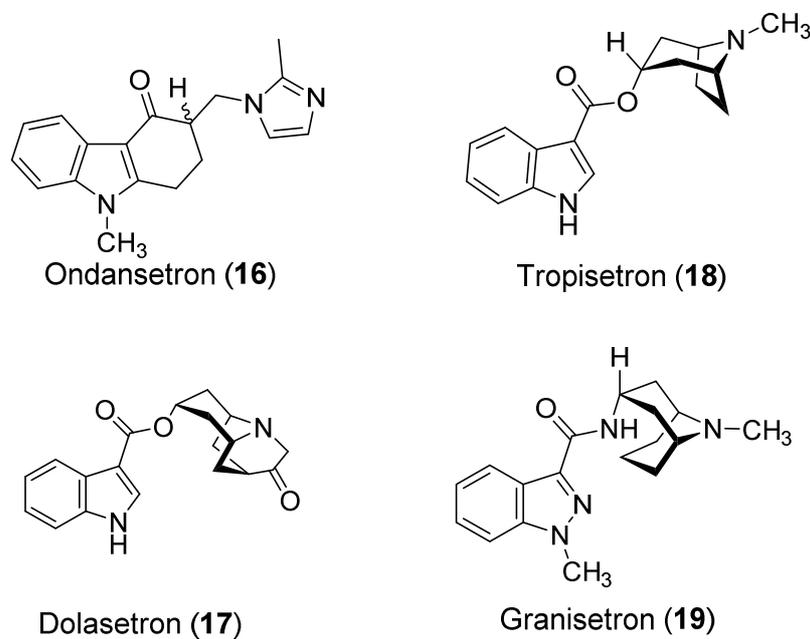


Abb. 1-5: Antagonisten des 5-HT₃-Rezeptors.

Als ligandengesteuerter Ionenkanal nimmt der 5-HT₃-Rezeptor eine Sonderstellung unter den Serotoninrezeptoren ein. Er befindet sich auf zentralen und peripheren Neuronen.^[37]

Vom humanen 5-HT₃-Rezeptor wurden fünf Untereinheiten, 5-HT_{3A},^[103, 104] 5-HT_{3B},^[105, 106] 5-HT_{3C},^[105, 107] 5-HT_{3D}^[105, 107] und 5-HT_{3E},^[105, 107] kloniert.^[108-110] Durch einen selektiven Na⁺- und K⁺-Einstrom bewirken 5-HT₃-Rezeptoren eine schnelle Depolarisierung der Zellmembran. Sie steuern die Darmmotilität und die intestinale Sekretion und sind auch für die Auslösung des Brechreflexes verantwortlich.^[111] Daher werden hochpotente, selektive Antagonisten, wie beispielsweise Ondansetron (**16**), Dolasetron (**17**), Tropisetron (**18**) oder Granisetron (**19**) (siehe **Abb. 1-5**) zur Therapie von starker Übelkeit im Rahmen einer Chemotherapie mit Zytostatika oder einer Bestrahlung eingesetzt.^[28, 37]

5-HT₄-Rezeptoren sind in Darm, Blase, Herz und Nebenniere, aber auch im ZNS anzutreffen.^[112-115] Sie verfügen nur über eine Aminosäuresequenzhomologie von weniger als 34 % zu den anderen G-Protein-gekoppelten 5-HT-Rezeptoren, was die Einteilung in eine separate Familie rechtfertigt.^[55] In der Peripherie ist der Rezeptor an der Regulierung der Darmaktivität und an der Atemkontrolle beteiligt.^[116] Erhöhte Serotoninkonzentrationen am Herzen können Vorhofflimmern hervorrufen,^[117] ein Effekt, der vermutlich durch den 5-HT₄-Rezeptor verursacht wird.^[118] Durch eine erhöhte Freisetzung von Neurotransmittern verstärken diese Rezeptoren die Neurotransmission und verstärken die Gedächtnisbildung.^[119] Die 5-HT₄-Rezeptor-Agonisten Cisaprid (**20**) und Tegaserod (**21**) waren wirksame Arzneistoffe zur Linderung der Symptome von Refluxösophagitis, Darmträgheit und Reizdarmsyndrom, bevor sie wegen kardiovaskulären Nebenwirkungen (QT-Syndrom) zurückgezogen wurden.^[55, 120] Von diesem Rezeptortyp sind bereits mehrere Varianten von Ratte^[121] und Mensch^[122-125] kloniert worden.

5-HT₅-Rezeptoren sind ausschließlich im zentralen Nervensystem vorhanden, vor allem in limbischen und kortikalen Regionen. Vermutet werden Einflüsse derselben auf das adaptive Verhalten bei Stress.^[126, 127] Bislang wurden zwei Subtypen des Rezeptors, 5-HT_{5a} und 5-HT_{5b} bei Maus^[128] und Ratte^[129] kloniert. Beim Menschen handelt es sich beim Gen des 5-HT_{5b}-Rezeptors (*HTR5BP*)^[130] um ein Pseudogen, das durch Stopcodons unterbrochen wird.^[55, 127]

Der 5-HT₆-Rezeptor ist ein G_s-Protein-gekoppelter Rezeptor, der bislang nur im ZNS nachgewiesen worden ist.^[131, 132] Es gibt derzeit auch keine Anhaltspunkte für eine Existenz des Rezeptors in der Peripherie.^[133] Kloniert wurde der Rezeptor bereits für die Ratte^[134, 135] und den Menschen.^[136] Vermutet werden Einflüsse des 5-HT₆-Rezeptors auf die Regulation von kognitivem Lernen und Verhalten, aber auch auf Gemütszustände und epileptische Anfälle.^[126, 127] Eine Reihe nichtselektiver Wirkstoffe zur Behandlung von Schizophrenie wie beispielsweise Asenapin (**22**), Chlorpromazin (**23**), Olanzapin (**24**), Clozapin (**25**) und Zotepin (**26**) (vgl. **Abb. 1-6**) weisen eine hohe Affinität zu diesem Rezeptor auf, genauere Zusammenhänge sind jedoch noch nicht bekannt.^[55]

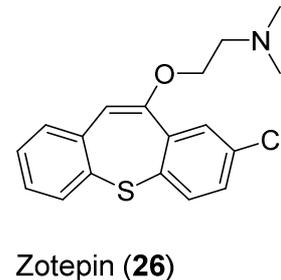
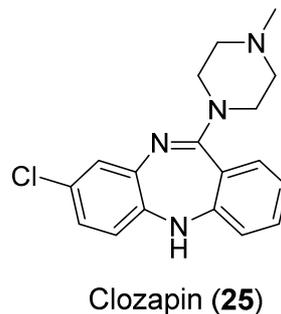
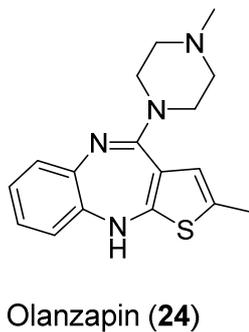
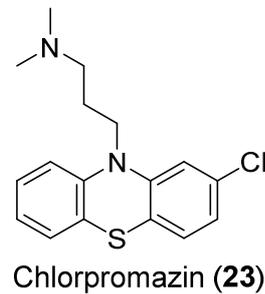
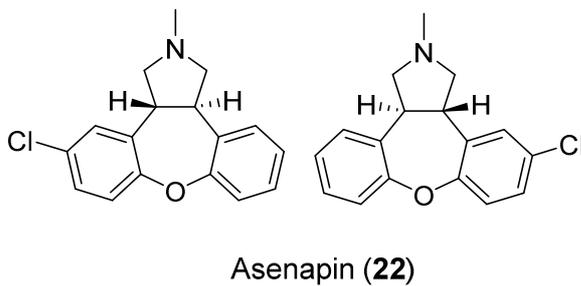
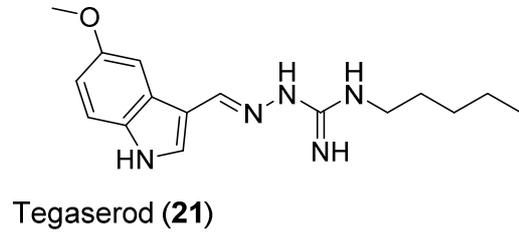
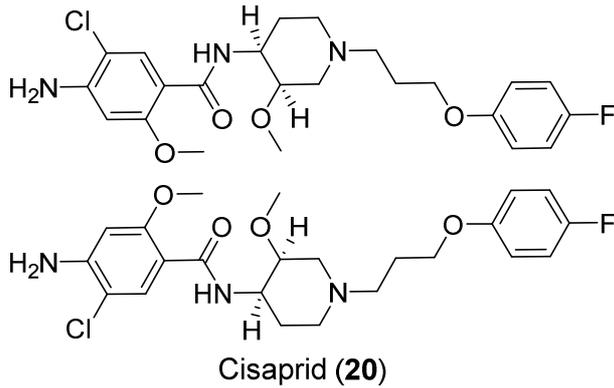


Abb. 1-6: 5-HT₄-Agonisten (oben) und Wirkstoffe zur Behandlung von Schizophrenie (Mitte und unten).

Besser untersucht ist der 5-HT₇-Rezeptor, der via G_s-Protein-Kopplung die Adenylylcyclase stimuliert (siehe **Tab. 1-1**).^[137] Zudem wirkt er mit bei der Relaxation der glatten Muskulatur, der Modulation von Tag-Nacht-, Wach-Schlaf-Zyklen und neuronalen Funktionen.^[138] Kloniert wurde er bereits für Ratte,^[139-141] Maus,^[142] Meerschweinchen^[143, 144] und Mensch^[145]. Der Rezeptor ist sowohl in der Peripherie, als auch im zentralen Nervensystem zu finden, dort vor allem im Hypothalamus.^[146] Bislang wurden vier Spleißvarianten des Rezeptors beschrieben,^[137] dessen Aminosäuresequenz nur zu weniger als 39 % mit der der anderen Serotoninrezeptoren übereinstimmt.^[55]

Des Weiteren gibt es noch einen potenziellen Serotoninrezeptor, einen sogenannten „orphan receptor“, der als 5-HT_{1P}-Rezeptor bezeichnet wird. Dies ist jedoch keine offizielle Bezeichnung gemäß der IUPHAR-Nomenklatur. Es wird angenommen, dass dieser Rezeptor die Peristaltik des Darms beeinflusst und durch Heterodimerisierung entsteht.^[55]

| Subtyp | Frühere oder inoffizielle Bezeichnung ¹ | Struktur | Effektor | Gen ² |
|-------------------------------------|--|---|---|------------------|
| 5-HT _{1A} ^[147] | ADRB2RL1 ADRBRL1 Gpcr18 | 7 TM Mensch: 422 AS Ratte: 422 AS Maus: 421 AS | G _i /G _o cAMP ↓ PLC ↑ | <i>HTR1A</i> |
| 5-HT _{1B} ^[148] | 5-HT _{1Dβ} S12 HTR1D2 | 7 TM Mensch: 390 AS Ratte: 386 AS Maus: 386 AS | G _i /G _o cAMP ↓ | <i>HTR1B</i> |
| 5-HT _{1D} ^[149] | 5-HT _{1Dα} HTRL RDC4 HT1DA Gpcr14 Htr1db AI853647 | 7 TM Mensch: 377 AS Ratte: 374 AS Maus: 374 AS | G _i /G _o cAMP ↓ | <i>HTR1D</i> |
| 5-ht _{1e} ^[150] | 5-HT _{1Eα} | 7 TM Mensch: 365 AS | G _i /G _o cAMP ↓ | <i>HTR1E</i> |

| | | | | |
|-------------------------------------|--|---|--|--------------|
| 5-HT _{1F} ^[151] | | 7 TM Mensch: 366 AS Ratte: 366 AS Maus: 366 AS | G _i /G _o cAMP ↓ | <i>HTR1F</i> |
| 5-HT _{2A} ^[152] | 'D' receptor Htr-2 | 7 TM Mensch: 471 AS Ratte: 471 AS Maus: 471 AS | G _q /G ₁₁ PLC ↑ G _i /G _o cAMP ↓ | <i>HTR2A</i> |
| 5-HT _{2B} ^[153] | 5-HT _{2F} stomach fundus serotonin receptor AJ012488 AV377389 | 7 TM Mensch: 481 AS Ratte: 479 AS Maus: 504 AS | G _q /G ₁₁ | <i>HTR2B</i> |
| 5-HT _{2C} ^[154] | 5-HT _{1C} SR1 | 7 TM Mensch: 458 AS Ratte: 460 AS Maus: 459 AS | G _q /G ₁₁ PLC ↑ G _i /G _o cAMP ↓ | <i>HTR2C</i> |
| 5-HT _{3A} ^[155] | serotonin-gated ion channel receptor | 4 TM Mensch: 484 AS Ratte: 483 AS Maus: 489 AS | Liganden- gesteuerter Ionenkanal | <i>HTR3A</i> |
| 5-HT _{3B} ^[156] | 5-HT ₃ receptor subunit B | 4 TM Mensch: 441 AS Ratte: 437 AS Maus: 437 AS | Liganden- gesteuerter Ionenkanal | <i>HTR3B</i> |

| | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------|---|--|---|
| 5-HT _{3C} ^[157] | | 4 TM Mensch: 447 AS | Liganden- gesteuerter Ionenkanal | <i>HTR3C</i> |
| 5-HT _{3D} ^[158] | | 4 TM Mensch: 279 AS | Liganden- gesteuerter Ionenkanal | <i>HTR3D</i> |
| 5-HT _{3E} ^[159] | HTR3C1long | Mensch: 4 TM | Liganden- gesteuerter Ionenkanal | <i>HTR3E</i> |
| 5-HT ₄ ^[160] | | 7 TM Mensch: 387 AS Ratte: 387 AS Maus: 387 AS | G _s cAMP ↑ Ca ²⁺ -Kanal ↑ K ⁺ -Kanal ↓ | <i>HTR4</i> |
| 5-ht _{5a} ^[161] | REC17 MR22 Htr5 | 7 TM Mensch: 357 AS Ratte: 357 AS Maus: 357 AS | G _i /G _o cAMP ↓ G _q /G ₁₁ PLC ↑ | <i>HTR5A</i> |
| 5-ht _{5b} ^[130] | GPR134 REC17 MR22 | Mensch: - Ratte: 7 TM Maus: 7 TM | - | <i>HTR5BP</i> <i>Htr5b</i> <i>Htr5b</i> |
| 5-HT ₆ ^[162] | ST-B17 | 7 TM Mensch: 440 AS Ratte: 436 AS Maus: 440 AS | G _s cAMP ↑ G _q /G ₁₁ PLC ↑ | <i>HTR6</i> |

| | | | | |
|------------------------------------|--|---|--------------------------|-------------|
| 5-HT ₇ ^[163] | 5-HT _x 5-HT ₁ -like 5-HT _{1Y} GPRFO high affinity serotonin receptor (5HT7) | 7 TM Mensch: 440 AS Ratte: 436 AS Maus: 440 AS | G _s cAMP ↑ | <i>HTR7</i> |
|------------------------------------|--|---|--------------------------|-------------|

¹ es werden nur abweichende Bezeichnungen aufgeführt, keine forschungsgeschichtlich bedingten Änderungen von Groß- und Kleinschreibung

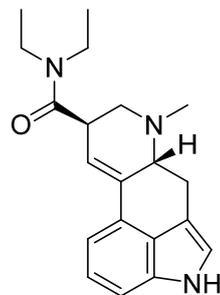
² bei Gensymbolen für Tiere wird nur der erste Buchstabe groß geschrieben, nur für den 5-HT_{5b}-Rezeptor werden diese aufgrund von Abweichungen gesondert aufgelistet

Tab. 1-1: Die Subtypen des Serotoninrezeptors in Überblick.

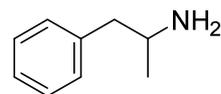
1.2.2 Der 5-HT_{2A}-Rezeptor

Zu finden ist der 5-HT_{2A}-Rezeptor im zentralen Nervensystem in Cortex, Hippocampus, Amygdala, Nucleus accumbens, Striatum und Hypothalamus.^[92, 164, 165] In der Peripherie ist er in Niere,^[166, 167] quergestreifter Muskulatur,^[168-170] glatter Muskulatur^[171, 172] und in den Thrombozyten^[173] vorhanden. Der Rezeptor spielt eine wichtige Rolle beim Wundverschluss und bewirkt die Kontraktion von Harnwegen, Darm, Uterus und von Blutgefäßen. Er erhöht die Durchblutung der Kapillargefäße und ist durch sein Vorkommen in den Blutplättchen an der Blutgerinnung beteiligt.^[173, 174] Die Aktivierung zentraler 5-HT_{2A}-Rezeptoren bewirkt die Ausschüttung verschiedener Hormone.^[175] Zudem spielen diese Rezeptoren eine wichtige physiologische Rolle beim Arbeitsgedächtnis,^[176] bei der Regulation des kognitiven Zustandes und beim assoziativem Lernen.^[177, 178] Sogar der Augeninnendruck wird durch 5-HT_{2A}-Rezeptoren reguliert.^[179, 180] Die psychoaktive Wirkung von Halluzinogenen ist ebenfalls auf eine Aktivierung der 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Gehirn zurückzuführen,^[181] Beispiele dafür sind das Lysergsäurediethylamid (LSD) (**27**),^[182] manche Phenylisopropylamine,^[6] Mescaline (**28**)^[183] oder Psilocybin (**29**) (vgl. **Abb. 1-7**),^[184] deren Wirkung oftmals den klassischen Symptomen der Schizophrenie ähnelt.^[184-186] Diese Wirkung kann durch selektive 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonisten erheblich reduziert werden.^[184] Außerdem werden eine Reihe psychisch-mentaler Störungen wie Schizophrenie, Depression, Angst und Essstörungen

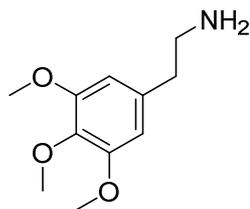
einer abnormalen 5-HT_{2A}-vermittelten Neurotransmission zugeschrieben.^[187] Viele Neuroleptika sind daher inverse Agonisten oder Antagonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors.^[188, 189] Auch zeigen 5-HT_{2A}-Rezeptor-Knockout-Mäuse eine verminderte zelluläre Wirkung auf verschiedene halluzinogene Substanzen, wie zum Beispiel LSD (27),^[186] aber auch ein vermindertes Angstverhalten.^[190]



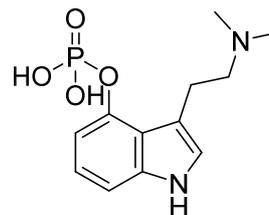
LSD (27)



Phenylisopropylamin (30)



Mescaline (28)



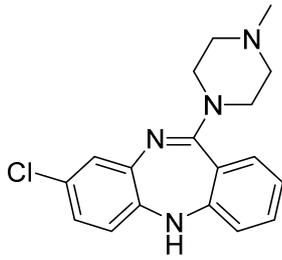
Psilocybin (29)

Abb. 1-7: Am 5-HT_{2A}-Rezeptor wirkende psychoaktive Substanzen.

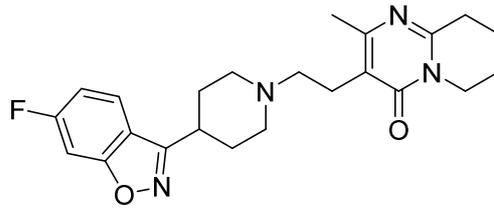
Kloniert wurde der Rezeptor bereits bei Nagetieren^[191, 192] und beim Rhesusaffen.^[193] Der humane 5-HT_{2A}-Rezeptor wurde zuerst von Branchek *et al.* 1990 kloniert.^[194] Er besteht aus 471 Aminosäuren und unterscheidet sich vom 5-HT_{2C}-Rezeptor nur durch zwei Aminosäuren.^[44, 195] Während sich beim 2A-Subtyp an den Positionen 222 und 242 die Aminosäure Leucin befindet, kommt beim 2C-Subtyp dort jeweils Valin vor.^[37] Als pleiotroper G-Protein-gekoppelter Rezeptor kann der 5-HT_{2A}-Rezeptor mit verschiedenen G-Proteinen koppeln und hat so die Möglichkeit eine große Bandbreite an Effekten auszulösen, wie beispielsweise Internalisierung und Desensibilisierung.^[196, 197] Die Signaltransduktionswege dieses 5-HT_{2A}-Rezeptors verlaufen über die Aktivierung von Phospholipase C (PLC) und Phospholipase A₂ (PLA₂), zudem ist dieser an einer Vielzahl anderer Signalkaskaden beteiligt.^[174, 198-200] PLC-β wird durch den 5-HT_{2A}-Rezeptor meist durch Kopplung mit G_{αq/11} aktiviert, wodurch es zur Freisetzung von Inositoltrisphosphat (IP₃) und Diacylglycerinen (DAG) durch Lipidhydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) kommt.^[201, 202]

Die Aktivierung von PLC bedingt die Hydrolyse von Phosphoinositid und die Zunahme von intrazellulärem Ca^{2+} .^[203-206] Bedeutende Bindungsorte für Liganden am 5-HT_{2A}-Rezeptor sind die beiden Asparaginsäuren in Position 120 und 155 der zweiten und dritten transmembranären Helix.^[207] Bei der Anlagerung eines Liganden kommt es zu einer ionischen Bindung zwischen der Carboxylatgruppe der Asparaginsäure und einem Ammoniumion des Liganden. Zudem werden Wechselwirkungen zwischen dem aromatischen Ring des Liganden und einer aromatischen Aminosäure, Phenylalanin oder Tryptophan aus den Seitenketten des Rezeptors ausgebildet. Es sind aber auch Van-der-Waals-Kräfte zwischen aliphatischen Gruppen des Liganden und hydrophoben Seitenketten des Rezeptors an der Ligandenbindung beteiligt.^[37] Aufgrund der hohen strukturellen Ähnlichkeit der drei Subtypen des 5-HT₂-Rezeptors, besonders in den Transmembrandomänen, wo die Bindungsstelle für Liganden vermutet wird^[44, 45, 78, 208, 209] und aufgrund ihrer sehr ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften, gibt es nur wenige Liganden, die eine ausreichende Selektivität für einen der Subtypen aufweisen.^[137] Als zuerst beschriebener, hochselektiver Radioligand für den 5-HT_{2A}-Rezeptor gilt der Antagonist [³H]-Ketanserin (**8**),^[210] der jedoch eine nennenswerte Affinität zum α_1 -Rezeptor aufweist.^[211] Während [³H]-**8** im low- und high-affinity-Zustand bindet,^[37] bindet der agonistische Radioligand [³H]-2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin (DOB) (**31**) nur an den 5-HT_{2A}-Rezeptor im hochaffinen Zustand.^[194, 212, 213] 5-HT_{2A}-Rezeptor-Agonisten sind wichtige Werkzeuge zur Erforschung neurochemischer, -biologischer und -physiologischer Fragestellungen.^[178] Auch wird die Reduktion des Augeninnendrucks durch 5-HT_{2A}-Agonisten als eine effiziente Behandlungsmethode von okulärer Hypertension und grünem Star anerkannt.^[179, 214, 215] Therapeutisch werden Antagonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors als Thrombozytenaggregationshemmer, zur Therapie von arterieller Hypertonie und als atypische Antipsychotika eingesetzt.*^[216-219] Medikamente, die einen Antagonismus zum 5-HT_{2A}-Rezeptor aufweisen, sind beispielsweise die Neuroleptika Clozapin (**25**), Olanzapin (**24**), Risperidon (**32**) und Ziprasidon (**33**) (vgl. **Abb. 1-8**), die bei der Therapie der Schizophrenie eingesetzt werden, aber auch Pizotifen (**10**), Lisurid (**11**) und Methysergid (**34**), die sowohl zum 5-HT_{2A}-Rezeptor eine hohe Affinität aufweisen, als auch zum 5-HT_{2C}-Rezeptor und zur Migräneprophylaxe zum Einsatz kommen.^[6]

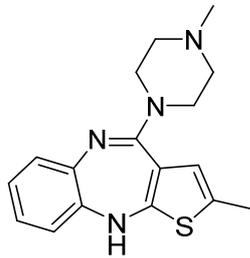
* Bei Kriegebaum *et al.*^[16] werden Thrombozytenaggregationshemmer, Wirkstoffe zur Therapie von arterieller Hypertonie und atypische Neuroleptika fälschlicherweise als Agonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors bezeichnet.



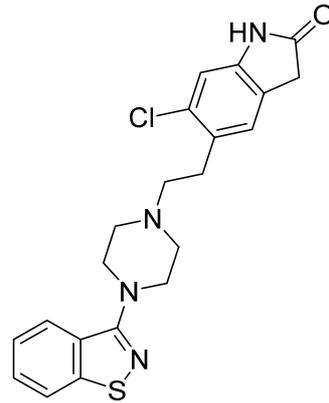
Clozapin (25)



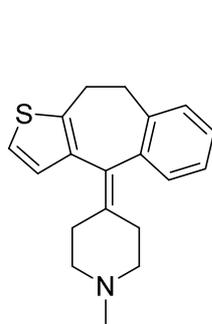
Risperidon (32)



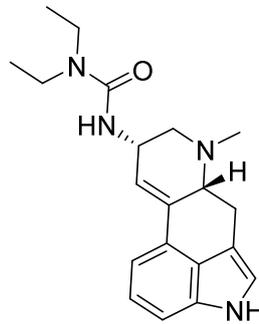
Olanzapin (24)



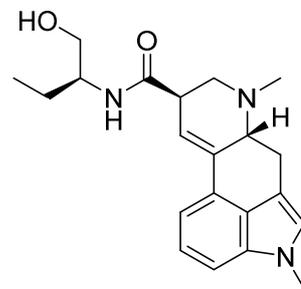
Ziprasidon (33)



Pizotifen (10)



Lisurid (11)



Methysergid (34)

Abb. 1-8: Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors.

Als funktionell-pharmakologische Modelle für den 5-HT_{2A}-Rezeptor in nativen Geweben dienen die Schwanzarterie (ventrale Kaudalarterie),^[218, 220-223] aber auch die Aorta^[222, 224] und die Jugularvenen^[221, 225, 226] der Ratte, sowie die Koronararterie des Schweins.^[227-230]

1.3 Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors

1.3.1 Klassifikationsmöglichkeiten der Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors

Die Klassifikation der Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors ist schwierig, da diese zu sehr vielen unterschiedlichen chemischen Klassen gehören.^[74] Eine Möglichkeit der Einteilung ist die gemäß ihrer chemischen Strukturen,^[231, 232] problematisch ist dabei aber, dass manche Stoffe in mehrere Kategorien passen und diese sich somit teilweise überschneiden. Dennoch ist eine derartige Übersicht eine gute Hilfestellung bei der Diskussion der unterschiedlichen Liganden.^[74] Zu unterscheiden sind Indolylalkylamine, Phenylalkylamine, Alkyl- und Arylpiperazine, Alkylpiperidine, Diarylharnstoffe, trizyklische und polyzyklische Stoffe und andere Substanzen.^[74, 233] Da sich die drei 5-HT₂-Rezeptoren relativ ähnlich sind, ist bei den meisten Liganden auch eine Affinität zu den anderen beiden Subtypen zu beobachten. Bei vielen gut bekannten 5-HT₂-Rezeptorliganden, die ursprünglich für selektive 5-HT_{2A}-Liganden gehalten wurden, stellte sich später heraus, dass sie auch zum 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Subtypen eine hohe Affinität aufweisen. Beispiele dafür sind die (partiellen) Agonisten 2,5-Dimethoxy-4-iodamphetamin (DOI) (**35**) und 1-(3-Chlorphenyl)piperazin (mCPP) (**36**), aber auch die Antagonisten Methysergid (**34**), Ritanserin (**37**) oder Mianserin (**38**) (vgl. **Abb. 1-9**). Es gibt aber auch 5-HT₂-Rezeptorliganden, die selektiv am 2A-Subtyp binden, wie beispielsweise Spiperon (**7**), das wiederum aber Affinität zum Dopamin-D₂-Rezeptor und zum α_1 -Adrenozeptor zeigt.^[233]

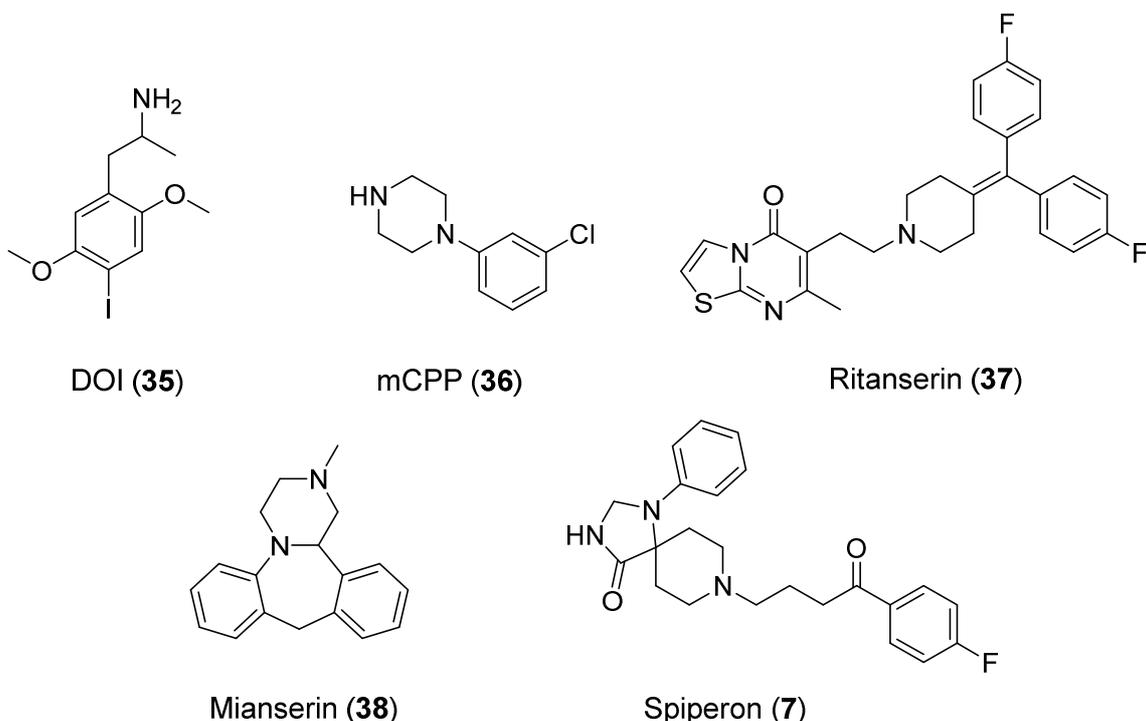


Abb. 1-9: (Partielle) Agonisten und Antagonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors.

Eine alternative Klassifikationsmöglichkeit bieten Pharmakophormodelle. Allerdings gibt es auch hier keines, das das Binden aller Ligandtypen an den Rezeptor erklären kann, was angesichts der Strukturvielfalt auch nicht überraschen mag.^[74] Auch können sehr ähnliche Strukturen unterschiedlich an den 5-HT_{2A}-Rezeptor binden.^[234-236] Rowley *et al.*^[237] hat daher versucht, eine Einteilung der 5-HT₂-Antagonisten zu finden in solche Verbindungen, die in einer „Dreieckform“ binden und solchen, die eher eine lineare Anordnung ausbilden. Es herrscht in der Literatur weitgehend Übereinstimmung dahingehend, dass es für das Binden eines Antagonisten an den 5-HT_{2A}-Rezeptor mindestens zwei unterschiedliche Modelle gibt.^[74] Im Folgenden sollen einige Ligandenklassen näher erläutert werden.

1.3.2 Alkylpiperidine und deren Hauptvertreter Ketanserin

Der bedeutendste Vertreter der Klasse der Alkylpiperidine ist der Antagonist Ketanserin (**8**),^[233] der 1981 von Leysen *et al.*^[238] entdeckt wurde und in der Vergangenheit als potenzielles Therapeutikum gegen Hypertonie, bei Arteriosklerose in peripheren Gefäßen^[239] und gegen koronare Herzerkrankungen^[240] vorgeschlagen wurde. Der Wirkstoff hemmt auch eine Serotonin-induzierte Thrombozytenaggregation.^[241] Da Ketanserin die QT-Zeit im Elektrokardiogramm (EKG) verlängern und sogar Herzrhythmusstörungen auslösen kann, besitzt es kaum mehr klinische Bedeutung und ist in Deutschland nicht als Arzneimittel zugelassen.^[242] Es besitzt 15 – 80-fache Selektivität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor gegenüber dem 5-HT_{2C}-Rezeptor und 500 – 1.000-fache gegenüber dem 5-HT_{2B}-Rezeptor.^[243] Neben dem 5-HT_{2A}-Rezeptor zeigt das in **Abb. 1-10** gezeigte Ketanserin (**8**) auch noch eine moderate Affinität zum α_1 -Adrenozeptor und eine höhere Affinität zu Histamin-H₁-Rezeptoren.^[244] Der Chinazolindionethyl-Rest des Ketanserins kann gegen eine Vielzahl anderer Heteroaromaten-enthaltender Seitenketten ausgetauscht werden, ohne dass sich die 5-HT_{2A}-Rezeptor-Affinität wesentlich verändert. Ersetzt man den Chinazolinrest durch ein Pyridopyrimidin, so wird Pirenperon (**9**) erhalten, ein potenter, nichtselektiver 5-HT_{2A}-Antagonist.^[233]

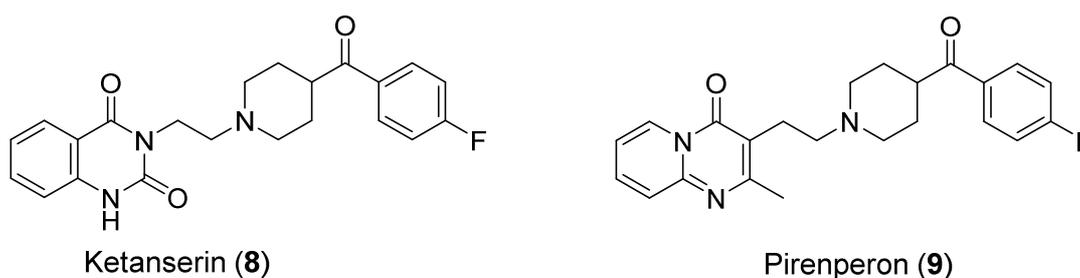


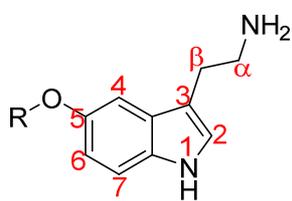
Abb. 1-10: Ketanserin und Pirenperon

Eine Kombination des Benzoylpiperidinrests mit dem Tetrahydrocarbazolon-Rest des 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron (**16**) ist sehr günstig für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-Affinität. In funktionellen Tests wirkt diese Verbindung als Antagonist. Auch ist hier eine deutliche Stereoselektivität der Potenz zugunsten des (-)-Enantiomers zu beobachten.^[245] Eine Ringöffnung des Chinazolinon-Restes zum entsprechenden Benzamid führt zu einer geringeren Affinität als die Ringöffnung zum entsprechenden Phenylharnstoffderivat. Daraus wird ersichtlich, dass der Chinazolinon-Ring nicht ausschlaggebend für das Binden an den 5-HT_{2A}-Rezeptor ist.^[233] Auch zeigen Studien über Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Ketanserin (**8**), dass der 4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-Rest nur bedingt an der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindung beteiligt ist.^[246] Wird der Piperidin-Stickstoff hingegen mit kleinen Alkylgruppen substituiert, führt dies zu einer moderaten Steigerung der Affinität. Die mit Phenylethyl, Phenylbutyl und Butyrophenon substituierten Derivate weisen eine annähernd hohe Affinität wie Ketanserin (**8**) auf.^[235] Zum 5-HT_{2C}-Rezeptor hingegen zeigen sie nur eine geringe Affinität, besonders die Derivate ohne Fluoratom.^[233]

1.3.3 Indolderivate

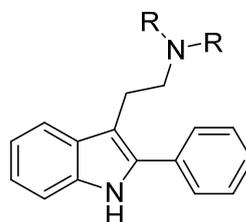
Der wichtigste Vertreter der Klasse der Indolderivate ist selbstverständlich der endogene Rezeptorligand Serotonin (**1**), der sich durch eine hohe Affinität zum hochaffinen Zustand aller 5-HT₂-Rezeptorsubtypen auszeichnet, während die Affinität zum niedrig-affinen Zustand signifikant geringer ist.^[208] Die Hydroxygruppe des 5-HT ist nicht entscheidend für eine hohe Rezeptoraffinität und kann deshalb durch eine Methoxygruppe, ein Halogen oder eine kurze Alkylkette ersetzt werden, mit geringen Auswirkungen auf die Affinität zu den 5-HT₂-Rezeptoren.^[233] Ein Austausch der Hydroxygruppe durch ein Wasserstoffatom oder eine Amidgruppe hingegen mindert die 5-HT₂-Rezeptoraffinität. Eine Methylierung des Indol-Stickstoffs von 5-HT (**1**) ist ungünstig für den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2B}-Rezeptor, hat aber keine Auswirkungen auf die Affinität zum 5-HT_{2C}-Rezeptor.^[233] Eine Methylierung in Position zwei von 5-HT wirkt sich meist negativ auf die Affinitäten zu allen drei 5-HT₂-Subtypen aus.^[208] Allerdings werden 2-Aryltryptamine in der Literatur mehrfach als selektive 5-HT_{2A}-Antagonisten beschrieben.^[247-249] Die Alkylierung der Ethylamin-Seitenkette in α -Position hat einen geringen Einfluss auf die Affinität zu den drei Subtypen.^[233] Allerdings sind pharmakologische Untersuchungen mit derart seitenkettenverzweigten Verbindungen besonders interessant, da auf diese Weise ein Chiralitätszentrum eingeführt wird und so spezifischere Rückschlüsse auf die räumliche Rezeptorstruktur gezogen werden können.^[249] Die Einführung von ein oder zwei Alkylgruppen am basischen Tryptaminstickstoff von 5-HT oder 5-Methoxytryptamin (5-MeOT) (**39**) hat keinen Einfluss auf die 5-HT_{2A}-Affinität, mindert

aber die 5-HT_{2B}-Affinität.^[250-252] Die Einführung eines *N*-(4-Brombenzyl)-Restes hingegen steigert die Affinität zum 5-HT_{2A}-Subtyp.^[252] *N*-Benzyltryptaminderivate zeigen nur eine schwache Affinität zum 5-HT_{2B}-Rezeptor.^[233] Während der Ringschluss der Methoxygruppe von 5-MeOT zum Pyrano[3,2-*e*]indol-Derivat **40** nur geringe Auswirkungen auf die Affinität zum 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2B}-Rezeptor hat, ist ein Ringschluss zum Pyrano[3,2-*f*]indol-Derivat **41** (vgl. **Abb. 1-11**) ungünstig für die Affinität zu diesen Subtypen.^[253] Auch Psilocin (**42**), das Hydrolyseprodukt des in einigen Pilzarten enthaltenen Indolalkaloids Psilocybin (**29**) ist ein Partialagonist am 5-HT_{2A}-Rezeptor.^[254] Im Allgemeinen zeigen Indolylalkylamine eine geringe Subtypselektivität und binden an mehrere Serotoninrezeptoren.^[255] Sie wirken meist als Partialagonist oder Antagonist.^[178]

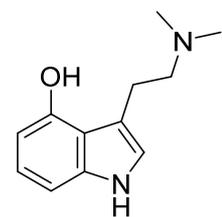


R = H: Serotonin (**1**)

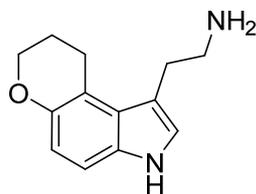
R = CH₃: 5-Methoxytryptamin (**39**)



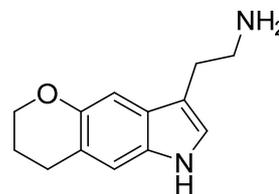
ein 2-Aryltryptamin



Psilocin (**42**)



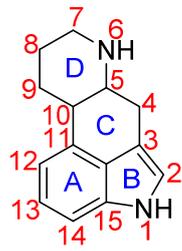
Pyrano[3,2-*e*]indolderivat **40**



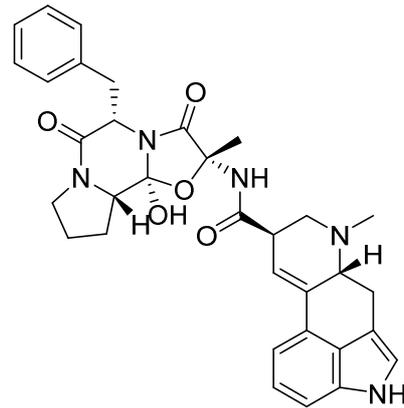
Pyrano[3,2-*f*]indolderivat **41**

Abb. 1-11: Tryptaminderivate als Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors.

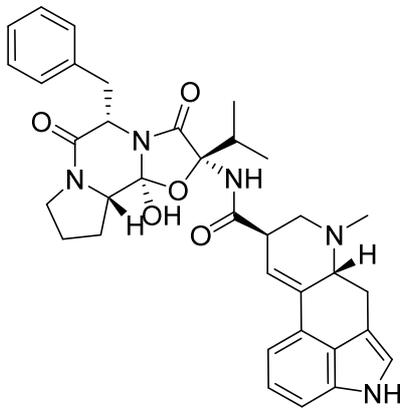
Zur Gruppe der 5-HT₂-Rezeptor-bindenden Indolderivate gehören auch die Ergoline. Zu diesen Alkaloiden zählen zum Beispiel Ergotamin (**43**), Ergocristin (**44**), Ergokryptin (**45**), Ergocornin (**46**) oder Ergometrin (**47**) (siehe **Abb. 1-12**), die als pharmakologisch und toxikologisch wirksame Inhaltsstoffe aus dem Mutterkorn isoliert wurden,^[256] und deren Derivate.



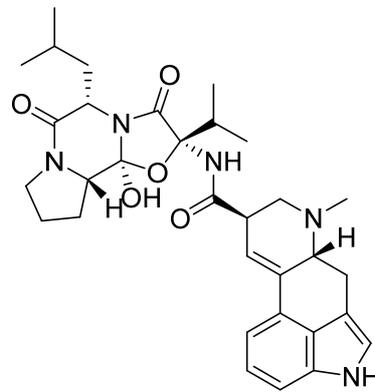
Grundstruktur der Ergoline



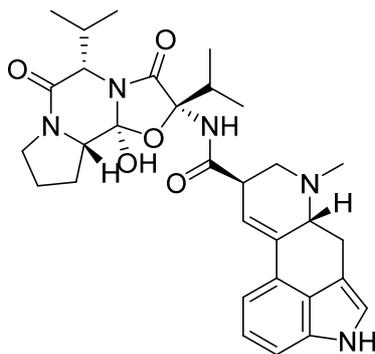
Ergotamin (43)



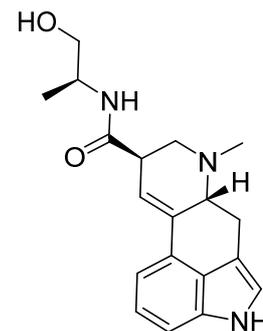
Ergocristin (44)



Ergokryptin (45)



Ergocornin (46)



Ergometrin (47)

Abb. 1-12: Die Grundstruktur der Ergoline und Mutterkornalkaloide mit Wirksamkeit am 5-HT_{2A}-Rezeptor.

Nach klassischer Lehrbuchmeinung werden die (partial)agonistischen oder antagonistischen Eigenschaften der Ergoline an Serotonin-Rezeptoren, Dopamin-Rezeptoren oder Adrenozeptoren mit einer Strukturanalogie des Ergolingrundgerüsts mit den biogenen Liganden dieser Rezeptoren, dem Serotonin, Dopamin und (Nor-)Adrenalin erklärt.^[257] „Aufgrund der Heterogenität dieser Rezeptoren stellt die klassische Lehrbuchmeinung aber eine starke Simplifizierung der Pharmakologie der Ergoline dar.“^[256] Der wohl bekannteste Vertreter der Ergoline ist das Lysergsäurediethylamid (LSD) (**27**). Es besitzt eine hohe Affinität für den 5-HT_{2A}- und den 5-HT_{2B}-Rezeptor, aber nur eine geringe Selektivität gegenüber anderen Serotonin- (5-HT_{1A-D}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{5, 6, 7}) und Neurotransmitter- (α_1 , α_2 , D₂) Rezeptoren.^[44, 52, 258] Mehr Selektivität zu den 5-HT₂-Rezeptoren zeigt Mesulergin (**48**), das praktisch keine Affinität zu den 5-HT₁-, 5-HT₅- und 5-HT₆-Rezeptoren zeigt.^[52, 244] Ein Methylsubstituent an der N-6-Position von Ergolin (**49**) begünstigt eine hohe Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren, mit zunehmender N-6-Alkylkettenlänge nimmt diese jedoch wieder ab. Ein Fehlen dieser N-6-Methylgruppe verhindert aber jegliche Affinität.^[259]

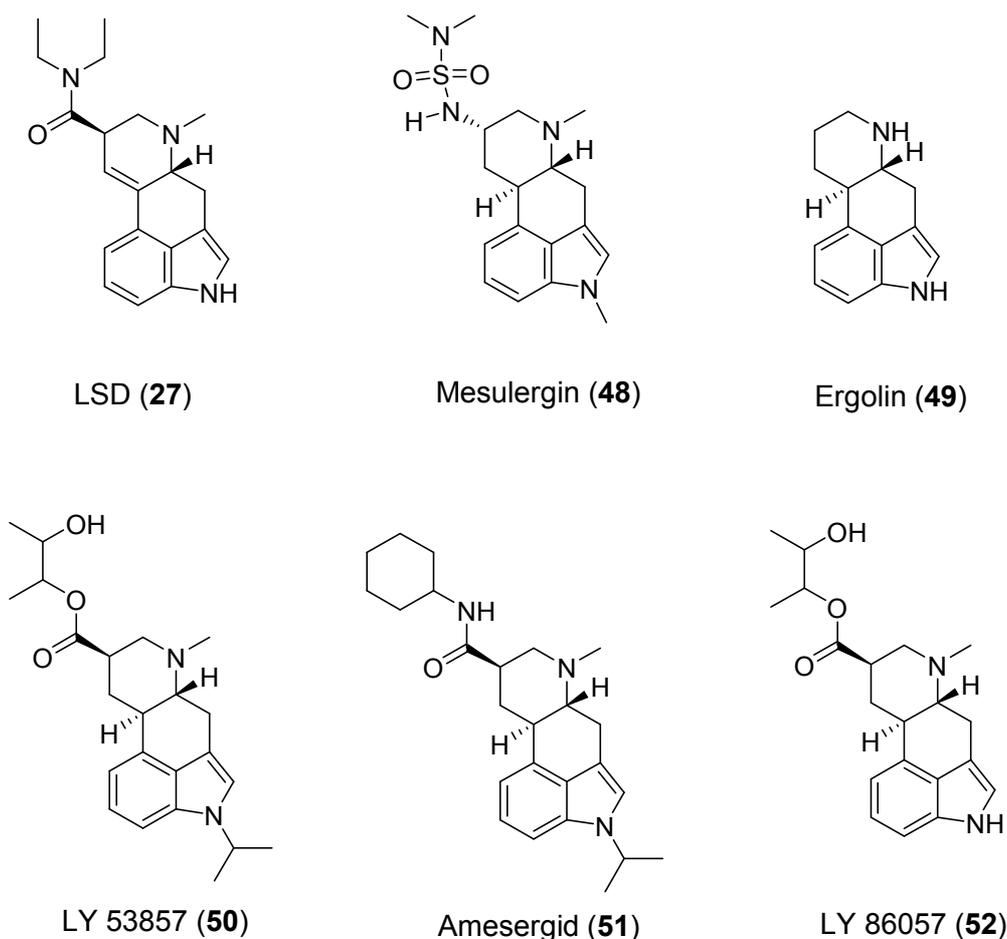


Abb. 1-13: LSD (Agonist), Ergolin und 5-HT_{2A}-Antagonisten aus der Gruppe der Ergoline.

Auch die *N*-1-Position des Indolkerns kann mit kleinen Alkylgruppen substituiert werden.^[259-261] Während bei der Ratte die *N*-1-substituierten Ergoline Mesulergin (**48**), LY 53857 (**50**) und Amesergid (**51**) (siehe **Abb. 1-13**) potenter sind als beim Menschen, zeigen die *N*-1-unsubstituierten Derivate wie LY 86057 (**52**) eine höhere Affinität für den humanen 5-HT_{2A}-Rezeptor, verglichen mit dem der Ratte.^[233]

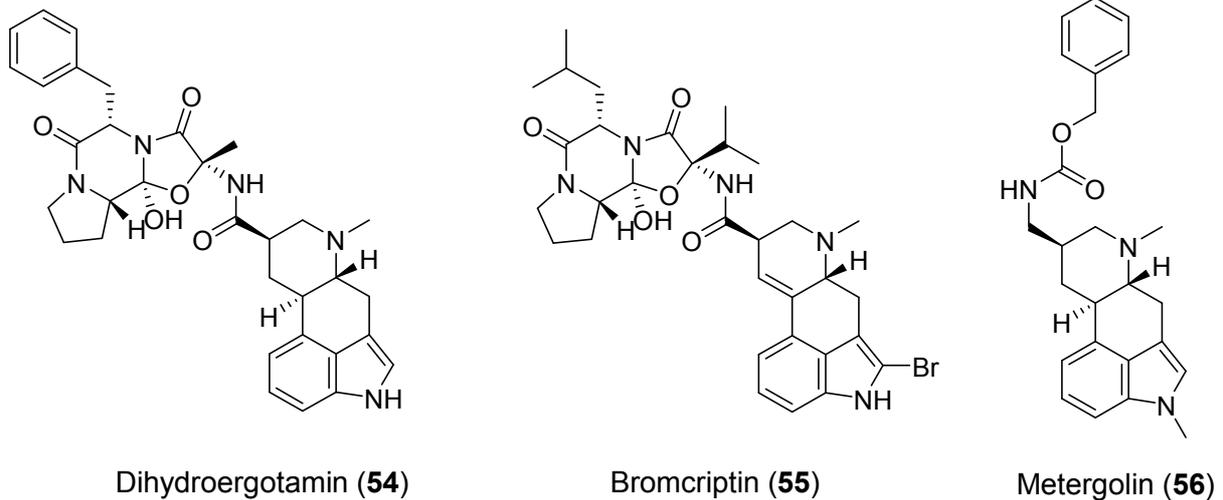


Abb. 1-14: Weitere 5-HT_{2A}-Liganden aus der Gruppe der Ergopeptine und Ergoline.

Neben den Ergolinen binden auch Ergopeptine, die an Position 8 des Ergolingerüstes einen peptidartigen trizyklischen Rest tragen, an 5-HT₂-Rezeptoren. Beispiele für diese Stoffgruppe sind Ergotamin (**53**), Dihydroergotamin (**54**) und Bromcriptin (**55**) (vgl. **Abb. 1-14**). Die Affinität dieser Substanzen zum 5-HT_{2A}-Rezeptor der Ratte ist vergleichbar mit der des *N*-1-unsubstituierten Ergolinderivat LY 86057 (**52**). Die Affinität der Ergopeptine zu den 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren ist deutlich geringer. Sie binden jedoch nicht ausschließlich an 5-HT₂-Rezeptoren,^[233] sondern zeigen moderate bis hohe Affinitäten zu den meisten Serotoninrezeptorsubtypen wie 5-HT_{1A-F} und 5-HT₅₋₇.^[44, 52, 262] Zudem weisen die Ergopeptine hohe Affinitäten für α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren sowie für den Dopamin-D₂-Rezeptor auf.^[258] Funktionelle Tests weisen LSD (**27**) als Partialagonisten am 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor aus,^[263] während Mesulergin (**48**), Metergolin (**56**) und LY 53857 (**50**) antagonistisch wirken.^[44, 260, 261]

1.3.4 Phenylalkylamine

Die selektivsten Agonisten des 5-HT₂-Rezeptors gehören zur Klasse der Phenylalkylamine und darin besonders zu den substituierten Phenylisopropylaminen. Allerdings weist keiner der entwickelten Liganden eine Selektivität für den 5-HT_{2A}-Subtyp auf, was die große Ähnlichkeit desselben mit der Bindungstasche des 5-HT_{2C}-Rezeptors bestätigt. Eine weitere Steigerung der Komplexität wäre die Forderung nach der Selektivität für einen Signaltransduktionsweg.^[178] Die bekanntesten Vertreter der Substanzklasse der Phenylalkylamine sind 2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin (DOB) (**31**) und 2,5-Dimethoxy-4-iodamphetamin (DOI) (**35**), die in **Abb. 1-15** aufgezeigt werden.^[233] Sie gehören zur Gruppe der halluzinogenen Amphetaminderivate.^[264] Beide zeigen eine hohe Affinität zum hochaffinen Zustand von 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. DOI (**35**) bindet aber auch an 5-HT_{2B}-Rezeptoren.^[233] Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ergaben, dass ein lipophiler Substituent an Position 4 des Phenylrings entscheidend für hohe Affinitäten ist.^[79, 265] Die Rangfolge dieser Reste nach abnehmender Potenz am 5-HT_{2A}-Rezeptor lautet: *n*-Hexyl > I > Br > Butyl > Ethyl = Methyl > Methoxy > H.^[233] Diese Verbindungen wirken als partielle Agonisten am 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor, sie werden als Radioligand oder als klassischer Agonist *in vitro* und *in vivo* eingesetzt.^[254, 255, 266] Polare Substituenten in Position 4 hingegen bewirken durchweg geringe Affinitäten in dieser Substanzklasse.^[265] Da 4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl-ethylamin (**57**) annähernd die gleiche Potenz wie DOB (**31**) aufweist, ebenso wie deren Iod- und Methylanaloga,^[264] ist daraus zu schließen, dass die α -Methylgruppe nicht an der Bindung zum 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor beteiligt ist.^[252] Dies gilt allerdings nur für *in-vitro*-Testsysteme, wie Radioligand-Bindungsstudien mit [³H]Ketanserin (**8**) an 5-HT₂-Rezeptoren aus dem Gehirn von Ratten.^[267] Drug-discrimination-Studien^[268] und klinische Studien am Menschen^[269, 270] hingegen zeigen eine Zunahme der Potenz durch α -Methylierung der Phenylethylamine zu den entsprechenden Phenylisopropylaminen.^[271-273] Der Grund für diesen vermeintlichen Widerspruch ist vermutlich, dass das Einführen der α -Methyl-Gruppe die Lipophilie des Moleküls erhöht und es somit leichter die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann.^[274] Außerdem könnte die α -Methyl-Gruppe die Metabolisierung der jeweiligen Isopropylphenylamine durch Desaminierung hemmen.^[178] Stereochemische Untersuchungen verschiedener α -Methyl-substituierter Phenylethylaminderivate mittels unterschiedlicher Testsysteme zeigen durchgängig das (*R*)-Enantiomer als das Eutomer.^[275-279] Die α -Methyl-Gruppe steigert die Aktivität der Verbindungen auch nur am 5-HT_{2A}-Rezeptor, bewirkt jedoch nichts am 5-HT_{2C}-Rezeptor.^[280] Derivate mit längeren Alkylketten oder α -Dialkyl-substituierte Verbindungen weisen dann nur noch eine geringe oder keine Affinität auf.^[281-283] Das Einführen einer Methyl-, Hydroxy- oder Ketogruppe in β -Position am Ethylaminrest vermindert die Aktivität

bei *in-vivo*-Tests.^[284, 285] Es gibt allerdings bestimmte β -Methoxy-substituierte Phenylethylamine, die eine gewisse Wirkung beim Menschen beibehalten.^[178, 269] Der Grund für die im Allgemeinen verminderte *in-vivo*-Aktivität von Derivaten mit sauerstoffhaltigem β -Substituenten ist vermutlich deren herabgesetzte Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und somit ins zentrale Nervensystem vorzudringen.^[286] Das *N*-Methyl-DOB (**58**) besitzt nur eine um den Faktor zwei verminderte Affinität. Das Einführen einer *n*-Propylgruppe am basischen Stickstoffatom führt zum fast vollständigen Verlust der Rezeptoraffinität. Überraschenderweise zeigen jedoch *N*-benzyl-substituierte Derivate wieder eine hohe Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor.^[233] Theoretische Studien legen nahe, dass auch diese Derivate partialagonistisch wirken.^[287] Eine besondere Wirksamkeit zeigen aber die *N*-(2-Methoxybenzyl)-substituierten Derivate, die ebenfalls potente Partialagonisten am 5-HT_{2A}-Rezeptor sind.^[137]

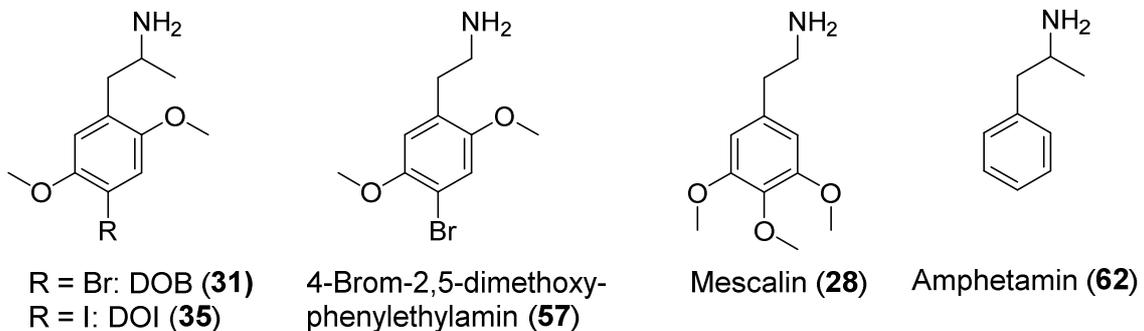


Abb. 1-15: Phenylalkylamine als Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors.

Zu den Phenylethylaminen gehört auch der halluzinogene Naturstoff Mescalin (**28**), der im mittelamerikanischen Peyotl-Kaktus (*Lophophora williamsii*),^[254] einer der am längsten bekannten halluzinogenen Pflanzen, enthalten ist.^[288] Mescalin (**28**, 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethanamin) wurde 1896 von Heffter^[289] als der halluzinogene Bestandteil dieser Kaktusart identifiziert und mit Hilfe von einfachen pharmakologischen Tests und Selbstexperimenten untersucht. Auch Mescalin (**28**) ist ein Agonist mit hoher intrinsischer Aktivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor.^[288] Wird die Methoxygruppe in Position 4 des Mescalins (**28**) jedoch durch eine Ethoxygruppe ersetzt, so steigt die Wirkung der Verbindung um das Fünf- bis Achtfache beim Menschen.^[290] Radioligand-Bindungsstudien mit [¹²⁵I]DOI (**35**) am klonierten humanen 5-HT_{2A}-Rezeptor zeigen eine Zunahme der Affinität beim Ethoxyderivat ($K_i = 216$ nM) gegenüber Mescalin (**28**) ($K_i = 551$ nM) und bestätigen somit diese Beobachtung.^[288] Eine Kettenlänge jenseits von *n*-Propoxy hingegen führt zu einer Verminderung der halluzinogenen Wirkung beim Menschen.^[291] Wird die Alkoxygruppe in Position 4 durch eine Alkylthiogruppe ausgetauscht, kommt es zu einer weiteren Verstärkung

der Verbindung, so ist die Potenz von 4-Thiomescalin (**59**) um eine Zehnerpotenz größer als die von Mescaline (**28**) und die des 4-Ethylthio-Derivats ist dreimal so hoch wie die von 4-Ethoxy-mescaline (**60**).^[291, 292] Auch bei den 2,4,5-substituierten Phenylethylaminen führt ein Austausch eines 4-Methoxy-Substituenten durch eine 4-Methylthio-Gruppe zu einer erheblichen Potenzsteigerung beim Menschen.^[269] Umfangreiche Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von substituierten Phenylethylaminderivaten wurden in den Arbeitsgruppen von Glennon,^[268, 293, 294] Nichols^[274, 295-297] und von Shulgin und Shulgin^[269] durchgeführt, die viel zum Verständnis der strukturellen und stereochemischen Eigenschaften sowie der halluzinogenen Wirkung dieser Substanzgruppe beigetragen haben. Dabei wurden potente Verbindungen entdeckt, unter denen viele wertvolle Werkzeuge zur Erforschung des Wirkmechanismus sind.^[254] Für die Bindung der Phenylethylaminderivate an den 5-HT_{2A}-Rezeptor wurde lange Zeit eine Ergolin-ähnliche Bindungsorientierung vermutet, da eine strukturelle Übereinstimmung bei diesen beiden Ligandengruppen gesehen wurde.^[298-300] In letzter Zeit wird eine derartige strukturelle Kongruenz jedoch angezweifelt. Es wird vielmehr angenommen, dass diese Vielzahl an verschiedenartigen Liganden in vielen unterschiedlichen Orientierungen an den Rezeptor binden und ihn aktivieren.^[301, 302] Unsubstituiertes Phenylethylamin (**61**) und einfach substituierte Derivate wie Amphetamin (**62**) besitzen nur eine geringe Affinität für 5-HT₂-Rezeptoren.^[74, 303] Theoretische Studien legten nahe, dass die Affinität von Substanzen mit Phenylethylamingrundgerüst durch Einführen eines zweiten aromatischen Rests verbessert werden würden, wodurch zusätzliche aromatische Wechselwirkungen zwischen Ligand und Rezeptor ausgebildet werden könnten.^[303] Computergestützte Untersuchungen verschiedener potentieller Liganden führten zur Synthese und Testung von (10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen-5-yl)methanamin (AMDH) (**63**),^[74] einem Vertreter der trizyklischen 5-HT_{2A}-Liganden.

1.3.5 Tri- und polyzyklische 5-HT_{2A}-Antagonisten

AMDH (**63**) bindet mit annähernd 200-fach größerer Affinität als Phenylethylamin (**62**).^[303] Nachdem diese hochaffine Leitstruktur entwickelt worden war, wurden die Wichtigkeit des zweiten aromatischen Rings sowie die geometrische Anordnung der beiden aromatischen Reste untersucht.^[304, 305] Diese Untersuchungen führten zur Entdeckung von 9-(Aminomethyl)-9,10-dihydroanthracen (AMDA) (**64**), einer trizyklischen Verbindung mit 800-facher Affinität verglichen mit Phenylethylamin (**62**). AMDA (**64**) wirkt als Antagonist am 5-HT_{2A}-Rezeptor.^[304] Das Entfernen eines aromatischen Ringes von AMDA (**64**) führt zu einem drastischen Affinitätsverlust, was Untersuchungen des entsprechenden

Tetrahydronaphthalenderivats zeigen. Die verbesserte Affinität von AMDA (**64**) gegenüber Phenylethylamin (**62**) liegt somit nicht alleine an der Anwesenheit des zentralen Rings. Auch ist die alleinige Anwesenheit zweier aromatischer Ringe ebenfalls nicht ausreichende Voraussetzung für eine optimale Affinität, was Untersuchungen mit Derivaten mit einem zentralen Cyclopentanring und verschiedener ringoffener Strukturen belegen. So besitzt zwar das 2,2-Diphenylethylamin (**65**) eine höhere Affinität verglichen mit Phenylethylamin (**62**), die Affinität von AMDA (**64**) ist aber 240-mal höher. Andere Variationen von AMDA mit geöffnetem zentralen Sechsring zeigen ein ähnliches Bild, eine größere Affinität als Phenylethylamin (**62**), jedoch eine vielfach geringere als AMDA (**64**) (vgl. **Abb. 1-16**). Auch die Angliederung der beiden Aromaten an einen zentralen Fünfring führt zu einer Verbindung mit einer sehr geringen Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor, ebenso wie das vollaromatische Anthracenderivat von AMDA, dessen Affinität 100-fach geringer ist als die des Dihydroderivats AMDA (**64**). Das legt den Schluss nahe, dass eine koplanare oder orthogonale Anordnung der beiden erforderlichen aromatischen Reste ungünstig für eine Rezeptorbindung ist, während eine gewinkelte, nicht verdrehte Anordnung der Ebenen, in denen die beiden Aromaten liegen, zu einer hohen Affinität führt.^[74] Dieser Zusammenhang zwischen einem gefalteten trizyklischen Ring und der biologischen Aktivität findet sich auch bei Phenothiazin- und Thioxanthenderivaten als trizyklische Neuroleptika und Dibenzazepinderivaten als Antidepressiva wieder.^[306] Durch die Untersuchung von AMDA-Derivaten mit eingeschränkter Konformation ergab sich ein für die Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor idealer Bereich für den Faltungswinkel der aromatischen Ebenen von 137° – 155°.^[304]

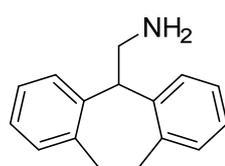
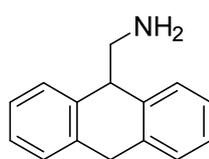
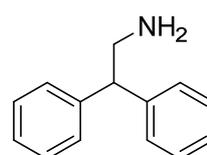
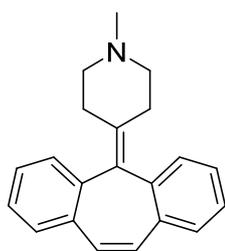
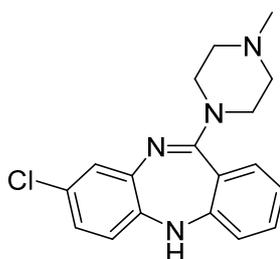
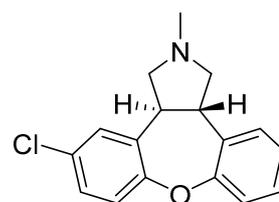
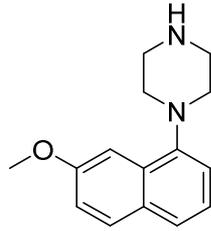
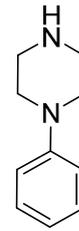
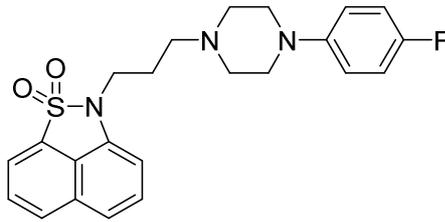
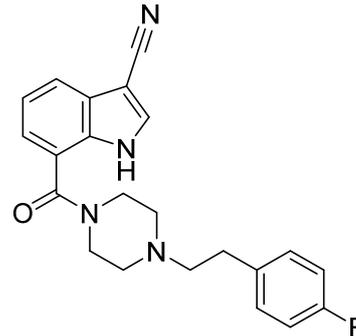
AMDH (**63**)AMDA (**64**)2,2-Diphenylethylamin (**65**)Cyproheptadin (**66**)Clozapin (**25**)Org-5222 (**67**)

Abb. 1-16: Tri- und polyzyklische 5-HT_{2A}-Antagonisten.

Neben den Derivaten von AMDA wirken auch Derivate des bekannten Antihistaminikums Cyproheptadin (**66**) als potente Antagonisten am 5-HT_{2A}-Rezeptor,^[233, 307] wobei letztere durchgängig höhere Affinitäten aufweisen als die analogen AMDA-Derivate.^[74] Auch das atypische Neuroleptikum Clozapin (**25**), das eine Affinität im nanomolaren Bereich zu 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren zeigt, das aber nicht selektiv gegenüber anderen Neurotransmitterrezeptoren ist, gehört in diese Gruppe.^[233] Org-5222 (**67**), ein Abkömmling des Mianserins (**38**), gehört zu den stärksten bekannten Antagonisten von 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor.^[233] Allerdings ist auch diese Verbindung nicht selektiv.^[308]

1.3.6 Alkyl- und Arylpiperazine

In der Gruppe der *N*-4-unsubstituierten Arylpiperazine ist 7-Methoxy-1-naphthylpiperazin (**68**) (siehe **Abb. 1-17**) der potenteste Ligand am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Das 2-Methoxyderivat ist um mehr als zwei Zehnerpotenzen weniger potent.^[233] Daraus lässt sich schließen, dass der *N*-1-Phenylring bei der Rezeptorbindung die Funktion des Pyrrolrings des Serotonins einnimmt, während der zweite kondensierte Ring dem Phenylring des 5-HTs entspricht.^[231] 1-Naphthylpiperazin (**69**) ist nicht selektiv, es bindet mit hoher Affinität an alle drei Subtypen der 5-HT₂-Rezeptorfamilie, aber auch an 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1D}- und 5-HT₇-Rezeptoren. Die Affinität zu anderen Serotoninrezeptoren ist deutlich geringer.^[44, 52, 208, 231, 309] Ein Austausch des Naphthylrings durch einen Phenylring hin zum 1-Phenylpiperazin (**70**) ist der 5-HT₂-Rezeptoraffinität abträglich. Allerdings führt eine Substitution des Phenylrings in Position 3 mit Chlor oder Trifluormethyl zu einer signifikanten Affinitätssteigerung.^[233] Diese Verbindungen sind nur noch zehnmal weniger potent als 1-Naphthylpiperazin (**69**)^[208] und wie dieses auch nicht selektiv.^[44, 52] Funktionelle Tests charakterisieren diese Verbindungen aus der Gruppe der Arylpiperazine als Partialagonisten an 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor.^[310] Keine strukturelle Ähnlichkeit zu den wohlbekanntesten 5-HT₂-Antagonisten weisen die Naphthosultam-Derivate auf.^[311] Der Prototyp dieser antagonistisch wirkenden Verbindungsklasse ist RP 62203 (**71**), ein hoch affiner 5-HT_{2A}-Rezeptor-Ligand,^[233] der an diesem Rezeptor als potenter Antagonist wirkt.^[312] Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ergaben, dass ein Fluor- oder Hydroxysubstituent in Position 4 des Phenylrings zu einer hohen Affinität und Selektivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor führt, während das Fluoratom in den Positionen 2 und 3 für beide Eigenschaften abträglich ist.^[233] Außerdem kann der Phenylpiperazinrest gegen einen 4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin- oder 4-Phenylpiperidin-Rest ausgetauscht werden, ohne dabei an Affinität und Selektivität einzubüßen.^[233]

7-Methoxy-1-naphthylpiperazin (**68**)1-Phenylpiperazin (**70**)RP 62203 (**71**)Pruvanserin (**72**)**Abb. 1-17:** Alkyl- und Arylpiperazine als 5-HT_{2A}-Liganden.

Piperazinderivate wurden zudem auf ihre Eignung zur Behandlung von Schlafstörungen untersucht.^[313] Ein Beispiel dafür ist das Pruvanserin (**72**) (7-(4-(4-Fluorphenethyl)piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-3-carbonitril).^[314, 315] Derartige Derivate sollen sowohl den Non-REM-Schlaf als auch den REM-Schlaf verlängern und auf diese Weise Ein- und Durchschlafstörungen beheben und ein vorzeitiges Aufwachen am Morgen verhindern.^[313] Im Jahre 2005 wurde zu diesem Zweck eine klinische Studie über die Effizienz von Pruvanserin (**72**) bei Schlafstörungen begonnen. Es wurden aber keine Ergebnisse veröffentlicht.^[316] Ein weiteres Anwendungsgebiet dieser Strukturklasse ist die Behandlung von Schizophrenie.^[317]

1.3.7 Diarylharnstoffe

Aus der Substanzklasse der Diarylharnstoffderivate stammen einige Liganden von 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor. Die meisten dieser Verbindungen zeigen aber nur eine geringe oder keine Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor.^[233, 318]

1.3.8 Sonstige Strukturen

Neben den eben beschriebenen Substanzklassen gibt es noch eine Reihe 5-HT_{2A}-Liganden, die sich keiner dieser oben genannten Gruppen zuordnen lassen. Ein ziemlich selektiver 5-HT_{2A}-Antagonist ist Cinanserin (**73**).^[319] Es zeichnet sich durch eine hohe Affinität für den 5-HT_{2A}-Rezeptor aus und besitzt nur schwache Affinitäten zu 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. Ein Strukturverwandter von Cinanserin (**73**) ist (*R*)-M-1 (**74**), der aktive Metabolit von Sarpogrelat (**75**) (vgl. **Abb. 1-18**).^[233] (*R*)-M-1 (**74**) ist ein potenter kompetitiver 5-HT_{2A}-Antagonist, der am Histamin-H₁-Rezeptor nur als schwacher Antagonist wirkt. Das andere Enantiomer, (*S*)-M-1, ist annähernd so aktiv wie das (*R*)-Enantiomer, aber geringfügig weniger selektiv.^[218, 233] Die konzentrationsabhängige Hemmung serotonininduzierter Thrombozytenaggregation durch (2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-2-[2-[2-(3-methoxy)phenyl]ethyl]phenoxy]ethyl-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid (R-96544) (**76**) lässt sich auch auf einen 5-HT_{2A}-Antagonismus zurückführen.^[320] Auch einige 3- und 4-Phenylchinolinderivate zeigen Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor.^[321-323] So wurde beispielsweise der Serotoninantagonist ICI 169,369 (**77**) (*N,N*-Dimethyl-2-((3-phenylchinolin-2-yl)thio)ethanamin) zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne getestet.^[324, 325]

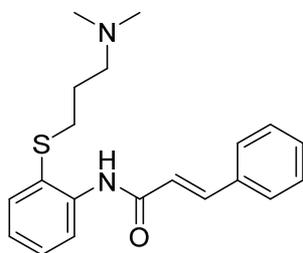
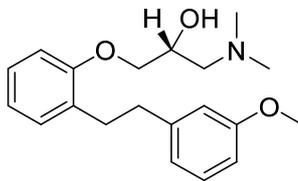
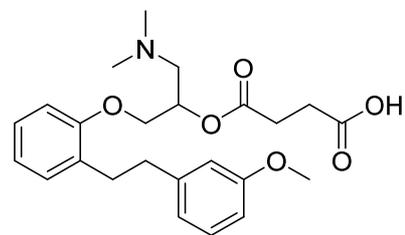
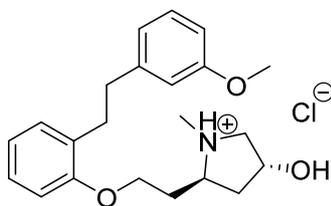
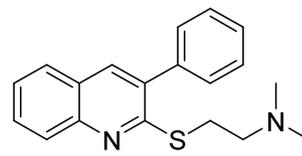
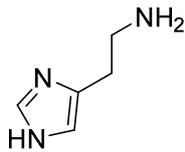
Cinanserin (**73**)(*R*)-M-1 (**74**)Sarpogrelat (**75**)R-96544 (**76**)ICI 169,369 (**77**)

Abb. 1-18: Sonstige Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors.

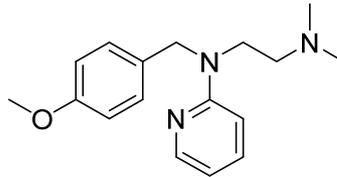
1.4 Histamin

1.4.1 Histamin – ein kurzer forschungsgeschichtlicher Überblick

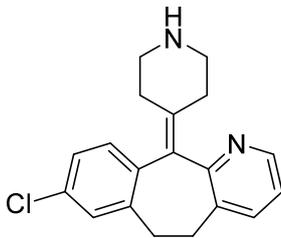
Der Name Histamin (**78**) leitet sich vom griechischen Wort für Gewebe (*histos*) ab.^[326] Der IUPAC-Name lautet 2-(1*H*-Imidazol-4-yl)-ethanamin.



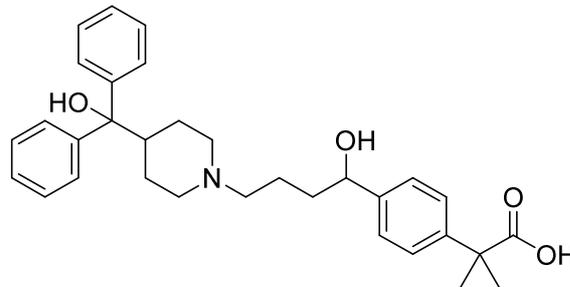
Histamin (**78**)



Mepyramin (**79**)



Desloratadin (**80**)



Fexofenadin (**81**)

Abb. 1-19: Histamin und Antihistaminika

Nach der Erstsynthese des Histamins (**78**) durch die deutschen Chemiker Windaus und Vogt 1907^[327] gelang Sir Henry Dale und George Barger 1910 der Nachweis von Histamin als Naturstoff im Mutterkorn.^[328] Im selben Jahr klärte Dankwart Ackermann die Biosynthese des Histamins auf und bewies, dass es sich dabei ein Decarboxylierungsprodukt der Aminosäure L-Histidin handelt.^[329] Kurz darauf wies Dale zusammen mit Patrick Laidlaw das Histamin auch als körpereigene Substanz nach. In der Folgezeit erforschte Dale dessen physiologische Wirkung, beispielsweise die Auslösung schockähnlicher Zustände bei Säugetieren nach einer Histamininjektion,^[330] die verengende Wirkung auf Bronchen sowie Herz- und Lungenarterien,^[331] aber auch den Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck.^[330, 332] Dabei führte er bereits Experimente mit Histamin am isolierten Meerschweinchen-Ileum durch.^[333] Von Ewins und Pyman synthetisierte Histaminderivate wurden auf ihre pharmakologischen Eigenschaften getestet.^[333] Die Indizien, dass Histamin eine wichtige Rolle bei Allergien und Anaphylaxie spielt, veranlassten Wissenschaftler nach Möglichkeiten zur Reduzierung der Wirkung desselben zu suchen.^[331] So wurden in den 1930er Jahren die

ersten Histamin-Antagonisten entwickelt,^[334, 335] die zwar Meerschweinchen vor Histamin-induzierter Anaphylaxie bewahren konnten,^[336] aber deren starke Toxizität eine therapeutische Anwendung am Menschen noch ausschloss.^[331] Doch schon 1942 wurden die ersten Antihistaminika auf den Markt gebracht, darunter auch Mepyramin (**79**).^[337] Bereits ab Mitte bis Ende der 1940er Jahre wurden diese Medikamente bereits in großem Maß eingesetzt, beispielsweise zur Behandlung verschiedener allergischer Störungen, besonders bei Rhinitis, Konjunktivitis oder Nesselsucht.^[338] Daneben wurden auch neuroleptische Präparate entwickelt.^[339] Aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit und des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses finden viele dieser Antihistaminika der ersten Generation auch heute noch Anwendung.^[340] Durch ihre hohe Lipophilie sind sie in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden^[340] und im zentralen Nervensystem H₁-Rezeptoren zu besetzen,^[341] was zu zentralen, zum Teil therapeutisch genutzten Wirkungen und Nebenwirkungen führt.^[340] Zu nennen sind hier die sedierende Wirkung, eventuell auch die Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit,^[342] sowie eine antiemetischen Wirkung.^[340] Da eine sedierende Wirkung nicht immer erwünscht ist, wurden modernere Wirkstoffe wie Desloratadin (**80**) oder Fexofenadin (**81**) entwickelt (siehe **Abb. 1-19**), die aufgrund ihrer verminderten Lipophilie nahezu keine zentrale Wirkung mehr zeigen.^[28, 343] Histamin (**78**) selbst hat kaum eine therapeutische Bedeutung, es wird jedoch als Positivkontrolle bei Allergietests auf der Haut eingesetzt.^[28] Seit 2008 wird Histamin unter dem Handelsnamen Ceplene in der Krebsimmuntherapie eingesetzt.^[344]

1.4.2 Vorkommen, Biosynthese und Abbau von Histamin

Histamin (**78**) kommt im menschlichen Körper in allen Geweben vor, wobei die höchsten Konzentrationen in den Lungen, der Haut und im Gastrointestinaltrakt zu finden sind.^[28] Zudem ist es Bestandteil vieler Gifte, so ist es beispielsweise in den Brennhaaren der Brennnessel enthalten.^[345] Es ist auch als Toxin in durch bakterielle Kontamination verdorbenem Fisch enthalten und führt beim Verzehr zu einer Nahrungsmittelvergiftung.^[346] Jedes Histamin enthaltende Säugetierorgan ist zur Synthese unter Vermittlung des Enzyms L-Histidin-Decarboxylase in der Lage.^[326] In den Geweben wird das Histamin vorrangig in den Mastzellen gespeichert,^[347] im Blut in den basophilen Granulozyten. Diese Zellen stellen das Histamin selbst her und speichern es in den sekretorischen Granulae.^[326] Die Speicherung erfolgt ebenfalls in der Epidermis, den Zellen der Magenschleimhaut, in Neuronen des zentralen Nervensystems und in zur Regeneration fähigen Zellen, sowie in schnell wachsenden Geweben.^[326] Der Histaminabbau (vgl. **Abb. 1-20**) erfolgt beim Menschen über zwei Hauptwege.^[326] Vor allem im ZNS inaktiviert das Enzym Histamin-N-

Methyltransferase durch eine *N*^f-Methylierung. Im Anschluss folgt eine oxidative Desaminierung des *N*^f-Methylhistamin (**82**) durch Monoaminoxidase (MAO) über *N*^f-Methylimidazol-4-ylacetaldehyd (**83**) zur *N*^f-Methylimidazol-4-yl-essigsäure (**84**).^[348] Im alternativen Metabolismus wird Histamin (**78**) durch die unspezifische Desaminase oxidativ desaminiert. Dabei entsteht die Imidazol-4-yl-essigsäure (**86**) und ihr Ribosid **87**.^[326] Die Metaboliten, die eine geringe bis keine Wirksamkeit besitzen, werden renal ausgeschieden.^[326]

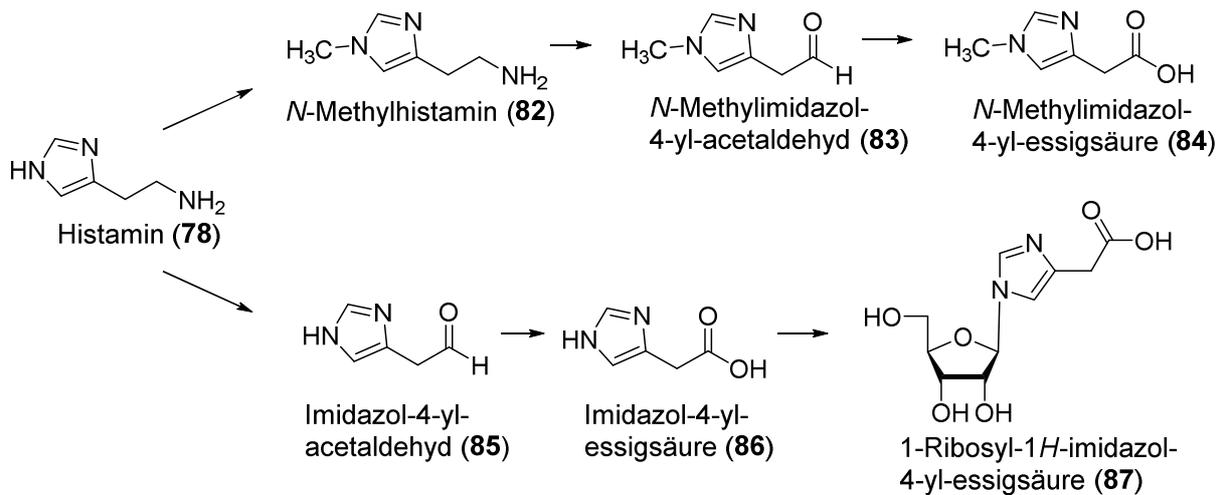


Abb. 1-20: Die zwei Hauptwege des Histaminabbaus. Schema in Anlehnung an Schlicker^[349]

1.5 Die Histamin-Rezeptoren im Überblick

Im Jahre 1966 schlugen Ash und Schild^[350] die Bezeichnung H_1 für den von den damals bekannten Antihistaminika geblockten Rezeptor vor. Dieser Rezeptor, der unter anderem im Ileum des Meerschweinchens anzutreffen ist, lieferte gleiche oder ähnliche pA_2 -Werte für jene Substanzen.^[351] Da manche Wirkungen von Histamin, wie das Auslösen der Sekretion von Magensäure oder die Inhibierung der Uteruskontraktion bei Ratten durch die zu jener Zeit bekannten Antihistaminika nicht antagonisierbar war, wurde ein zweiter Rezeptortyp postuliert, der H_2 -Rezeptor.^[331] Black *et al.* bestätigten dies 1972 durch die Synthese selektiver H_2 -Antagonisten.^[352] Burimamid (**88**) war dabei die erste Substanz, die als selektiver H_2 -Antagonist beschrieben wurde. Seitdem wurde eine Vielzahl an wirkungssamen, selektiven H_2 -Antagonisten entwickelt, wie zum Beispiel Cimetidin (**89**), Ranitidin (**90**) oder Tiotidin (**91**) (siehe Abb. 1-21).^[351, 353]

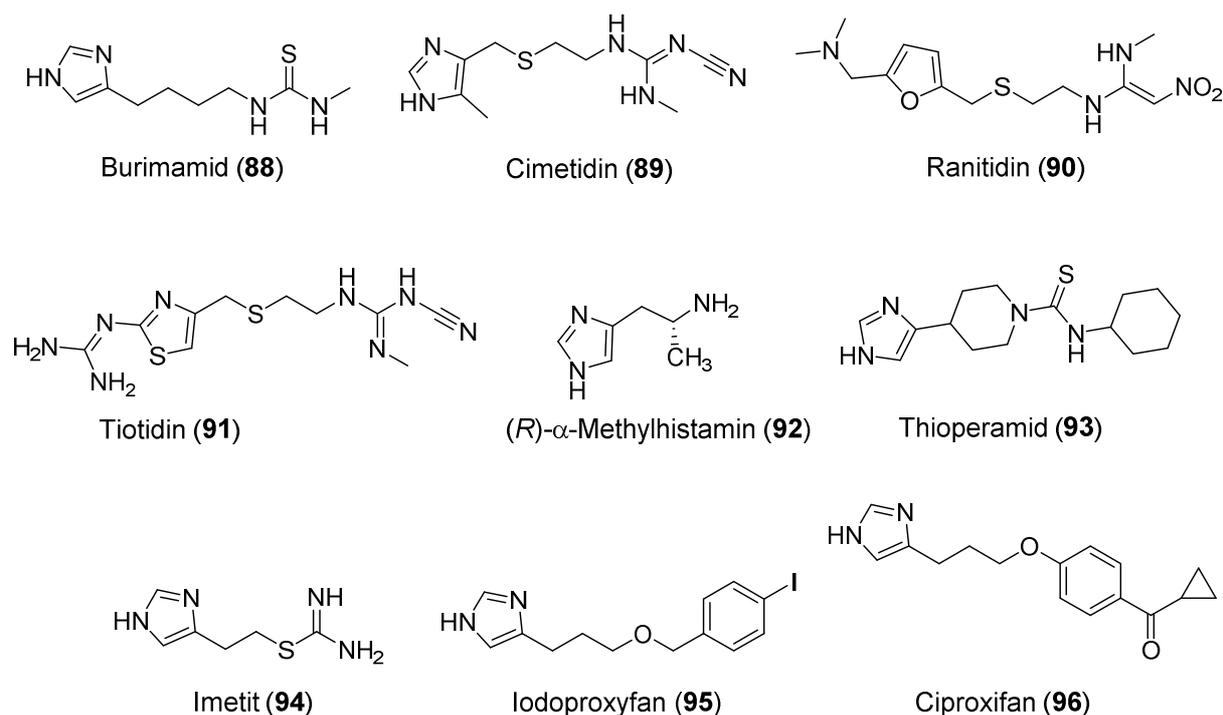


Abb. 1-21: Liganden an den Histaminrezeptoren.

Mittlerweile stellte sich jedoch heraus, dass Burimamid (**88**) ein noch viel potenterer Antagonist am präsynaptischen H₃-Rezeptor ist, der an Nervenenden im zentralen und peripheren Nervensystem (PNS) zu finden ist.^[354, 355] Mit der Entdeckung, dass (*R*)- α -Methylhistamin (**92**) ein potenter H₃-Agonist und Thioperamid (**93**) ein spezifischer kompetitiver H₃-Antagonist ist, war der H₃-Rezeptor im Jahr 1987 auch definitiv charakterisiert,^[354] woraufhin noch weitere Agonisten wie zum Beispiel Imetit (**94**) und Antagonisten wie Iodoproxyfan (**95**) und Ciproxifan (**96**) entwickelt wurden.^[351] Der H₃-Rezeptor konnte erst 1999 von Lovenberg *et al.* kloniert werden.^[356] Die Analysen von Phylogenie und Homologie zeigten, dass der H₃-Rezeptor eine Sequenzübereinstimmung mit dem H₁- und H₂-Rezeptor von nur 10-22 % beziehungsweise 18-20 % besitzt.^[343] Zudem kommen bei diesem Rezeptor zahlreiche Splicevarianten vor, die sich besonders in der Struktur ihrer dritten intrazellulären Schleife unterscheiden.^[357, 358] Bei der Suche nach neuen mit dem H₃-Rezeptor verwandten Proteinen wurde der H₄-Rezeptor von mehreren Arbeitsgruppen entdeckt und kloniert.^[343, 359-364] Seine Aminosäuresequenz zeigt nur zu 35 % Übereinstimmung mit dem H₃-Rezeptor und eine noch viel geringere Ähnlichkeit mit dem H₁- und dem H₂-Rezeptor^[365] (23 % bzw. 22 %)^[360, 364], weshalb viele H₁- und H₂-Liganden am H₄-Rezeptor nicht binden.^[365] In den transmembranären Domänen liegt die Übereinstimmung zwischen H₃ und H₄ allerdings bei 54 %.^[366]

| <u>Charakteristika der Histaminrezeptoren</u> | | | |
|--|---|---|---|
| Rezeptor | Lokalisation | Biologische Effekte | Effektor |
| H₁ | glatte Muskulatur, Endothelzellen, Nebennierenmark, Herz, ZNS | Vasodilatation, Kapillarpermeabilität ↑, Leukozytenmigration ↑, Juckreiz, Kontraktion glatter Muskulatur, Hormonausschüttung Im ZNS: Erhalt des Wachzustandes, Steigerung der Aufmerksamkeit, Regulation der Nahrungsaufnahme | G _{q/11} Aktivierung der Phospholipase C |
| H₂ | Magenfundusdrüsen, Gefäßmuskulatur, regulatorische T-Zellen, neutrophile Granulozyten, ZNS, Herz, Uterus | Herzfrequenz ↑, Magensäuresekretion ↑, Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens | G _s Aktivierung der Adenylylcyclase → cAMP ↑ |
| H₃ | präsynaptisch: ZNS, periphere Nerven (Herz, Lunge, GI-Trakt), Endothel, entero- chromaffine Zellen | Histaminfreisetzung ↓, Regulation anderer Neurotransmitter | G _{i/o} Hemmung der Adenylylcyclase → cAMP ↓ |
| H₄ | T-Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten, Mastzellen | Chemotaxis von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen, Beteiligung an entzündlichen Erkrankungen | G _{i/o} Hemmung der Adenylylcyclase → cAMP ↓ Aktivierung der Phospholipase C |

Tab. 1-2: Überblick über die vier Histaminrezeptoren.^[28, 343, 351, 367-369]

2 Zielsetzung

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, zu denen die vier Histamin-Rezeptoren und bis auf die 5-HT₃-Rezeptoren auch alle Serotonin-Rezeptoren gehören, bilden eine aus sieben transmembranären Domänen bestehende Struktur, die extrazelluläre Signale durch Aktivierung einer Vielzahl an Signaltransduktionskaskaden ins Innere der Zelle weiterleiten.^[370-372] Rund 30 % aller derzeit zugelassenen und angewandten Medikamente wirken durch GPCR-Bindung.^[369] Die herausragende Bedeutung dieses Forschungsgebietes unterstreichen auch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie 2012 an Brian K. Kobilka und Robert J. Lefkowitz für ihre Studien an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren,^[373, 374] sowie des Medizinnobelpreises an Martin Rodbell und Alfred G. Gilman 1994 für die Entdeckung der G-Proteine und deren Rolle bei der Signalweiterleitung in Zellen.^[375]

Der 5-HT_{2A}-Rezeptor spielt eine zentrale Rolle bei Schizophrenie, Depressionen^[376] und Angststörungen.^[377, 378] Er ist auch beteiligt am Wundverschluss^[173] sowie an Gedächtnis-^[176] und Lernprozessen.^[177] Auch die Wirkung vieler halluzinogener Stoffe ist bedingt durch eine Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors. Das therapeutische Potential dieses Rezeptors ist somit sehr groß und vielfältig. Deshalb ist er Target vieler gebräuchlicher Medikamente wie zum Beispiel Neuroleptika, Antidepressiva und Anxiolytika.^[46, 379] Die Notwendigkeit der Erforschung weiterer Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors steht somit außer Frage. Allerdings mangelt es bei den bekannten Verbindungen derzeit noch an Selektivität zum 5-HT_{2A}-Subtyp,^[44, 60, 91] aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zum 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor. Partielle und volle Agonisten, die selektiv am 5-HT_{2A}-Rezeptor wirken, oder noch besser nur einen bestimmten Signaltransduktionsweg auslösen, sind erforderlich, um das vollständige therapeutische Potential dieses Rezeptors zu erforschen.^[178] Sie dienen vorwiegend als pharmakologische Werkzeuge in der Grundlagenforschung in den Life Sciences. Aber auch hochaffine und selektive Antagonisten spielen bei der Erforschung eines Rezeptors eine bedeutende Rolle und sind zudem von Interesse für eine therapeutische Anwendung. Durch die Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen sollen Strukturelemente identifiziert werden, die geeignet sind, die Rezeptoraffinität, aber auch die intrinsische Aktivität zu steigern. Es soll auch versucht werden verschiedene affinitätssteigernde Strukturbausteine zu kombinieren, um zu untersuchen, ob die Effekte derselben kumulierbar sind.

Als erste Leitstruktur in dieser Arbeit dienen 7-Halogen-5-methoxytryptamine (siehe **Abb. 2-1**), die am Indol-Stickstoff, aber auch in Position 7 modifiziert werden sollen. Während das 7-Fluor-5-methoxytryptamin bereits in der Literatur beschrieben wurde,^[380] sind die Brom- und Iod-Analoga bislang noch nicht literaturbekannt. Daneben soll auch der Einfluss einer α -Alkylkette, sowohl was die Kettenlänge betrifft, als auch den Effekt der Stereochemie, bei diesen Derivaten untersucht werden. Auch soll der Einfluss verschiedener Substituenten am Tryptaminstickstoff geprüft werden.

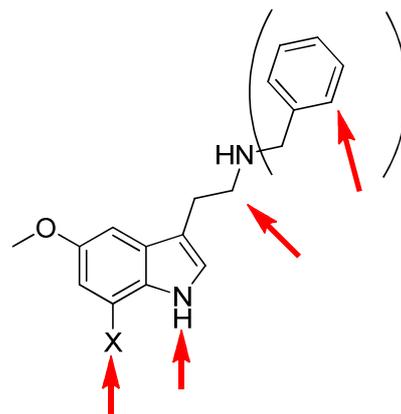


Abb. 2-1: Leitstruktur 1: 5,7-substituierte Tryptaminderivate.

Als zweite Leitstruktur dienen Dimethoxytryptamine (vgl. **Abb. 2-2**). Hier soll zunächst der Einfluss verschiedener Substitutionsmuster der beiden Methoxygruppen analysiert werden, auch bei Verbindungen mit substituiertem Tryptaminstickstoff.

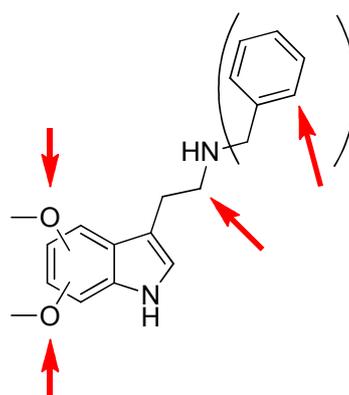


Abb. 2-2: Leitstruktur 2: Dimethoxytryptaminderivate.

Ziel soll in erster Linie eine Steigerung der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität, möglichst unter Beibehaltung der intrinsischen Aktivität, sein. Die Testung der Substanzen soll an am Lehrstuhl bereits etablierten organopharmakologischen Modellen durchgeführt werden. Für

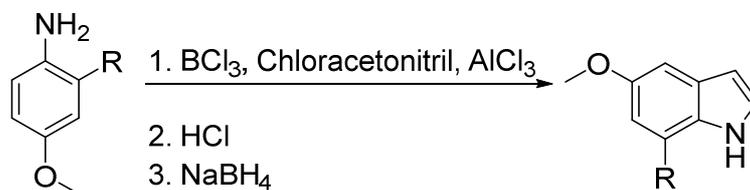
den 5-HT_{2A}-Rezeptor ist dies die isolierte Rattenschwanzarterie, für den H₁-Rezeptor das Meerschweinchenileum. Der Vorteil von organpharmakologischen Testsystemen liegt darin, dass die Versuche an einem intakten Gewebe durchgeführt werden. Es handelt sich dabei somit um ein komplexeres System, sodass bei der Beurteilung der pharmakologischen Daten eine größere Analogie zu einem lebenden Organismus besteht, im Unterschied zu Zelltests, die einen größeren Abstraktionsgrad aufweisen.

3 Chemische Synthese und Analytik

3.1 Synthese der 7-substituierten 5-Methoxytryptaminderivate

3.1.1 Der Indolringschluss nach Engler

Der Ringschluss zur Synthese 7-substituierter Indolderivate wurde, wie **Abb. 3-1** zeigt, nach Engler *et al.*^[381] durchgeführt. Als Edukt dient ein Anilinderivat, das in 2-Position den Rest R trägt, der im jeweiligen Indol an Position 7 stehen soll.



| R | Bezeichnung |
|-----------------|-------------|
| Br | 97 |
| I | 98 |
| CH ₃ | 99 |

Abb. 3-1: Synthese von 7-substituierten Indolen.

Die Synthese erfolgt in zwei Schritten mit Aufarbeitung nach dem ersten Schritt, aber ohne weitere Aufreinigung des Zwischenprodukts. Vermutlich kommt es zuerst zur Anlagerung des Acetonitrilrests von Chloracetonitril in Position 5 des Anilinderivats (vgl. **Abb. 3-2**) und anschließend zum Indolringschluss unter Abspaltung von Ammoniak. Gestützt wird diese These durch die Isolierung von 2-(2-Amino-5-methoxy-3-methylphenyl)acetonitril (**100**) bei der Synthese von **99**.

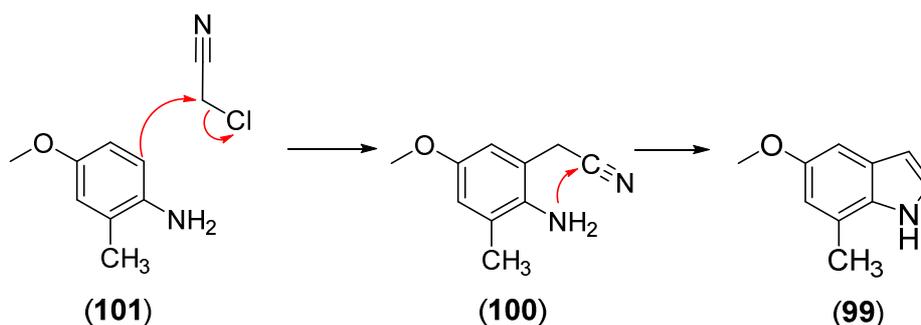
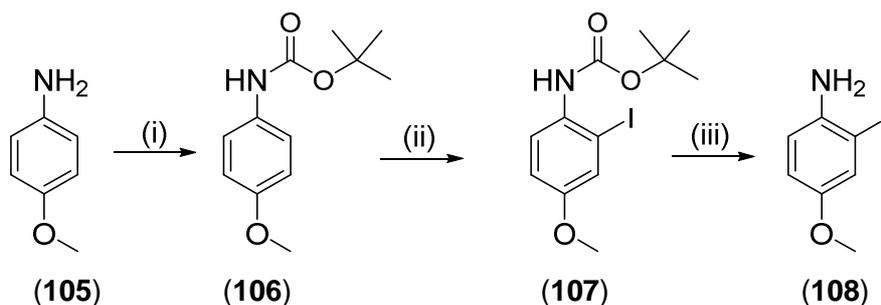


Abb. 3-2: Mutmaßlicher Reaktionsmechanismus des Indolringschlusses nach Engler et al..

3.1.2 Die Synthese der Ausgangssubstanzen

Der Phasentransferkatalysator Tetra-*n*-butylammoniumtribromid (**102**) wird durch Bromierung von kommerziell erhältlichem Tetra-*n*-butylammoniumbromid (**103**) hergestellt.^[382] Als Vorstufe für die 7-Bromindolderivate wird 2-Brom-4-methoxyanilin (**104**) benötigt, das durch Bromierung von kommerziell erhältlichem *p*-Anisidin (**105**) mittels Tetra-*n*-butylammoniumtribromid (**102**) dargestellt wird.^[382] Eine Bromierung mit Brom scheidet aus, da das *p*-Anisidin, durch die Amino- und Methoxygruppe aktiviert, sehr reaktiv für eine elektrophile aromatische Substitution wäre und es deshalb zu einer Mehrfachbromierung kommen würde.

Ausgangspunkt für die 7-Iodindolderivate ist ebenfalls das *p*-Anisidin (**105**), das zuerst mit einer *tert*-Butyloxycarbonylschutzgruppe (BOC) versehen wird, deren Nachbargruppeneffekt in einem zweiten Schritt ausgenutzt werden soll. Dazu wird das Anilinderivat in Anlehnung an Kondo *et al.*, Xu *et al.* und Jaegli *et al.*^[383-385] mit Di-*tert*-butyldicarbonat und Triethylamin als Base umgesetzt. Das überschüssige Di-*tert*-butyldicarbonat wird mit Diethylamin entfernt. In einem zweiten Schritt wird das BOC-geschützte *p*-Anisidin (**106**) mit *tert*-Butyllithium metalliert und anschließend mit 1,2-Diodethan iodiert (vgl. **Abb. 3-2**).^[385-387] Die Abspaltung der BOC-Schutzgruppe erfolgt klassischerweise durch Trifluoressigsäure.^[384, 386, 387]



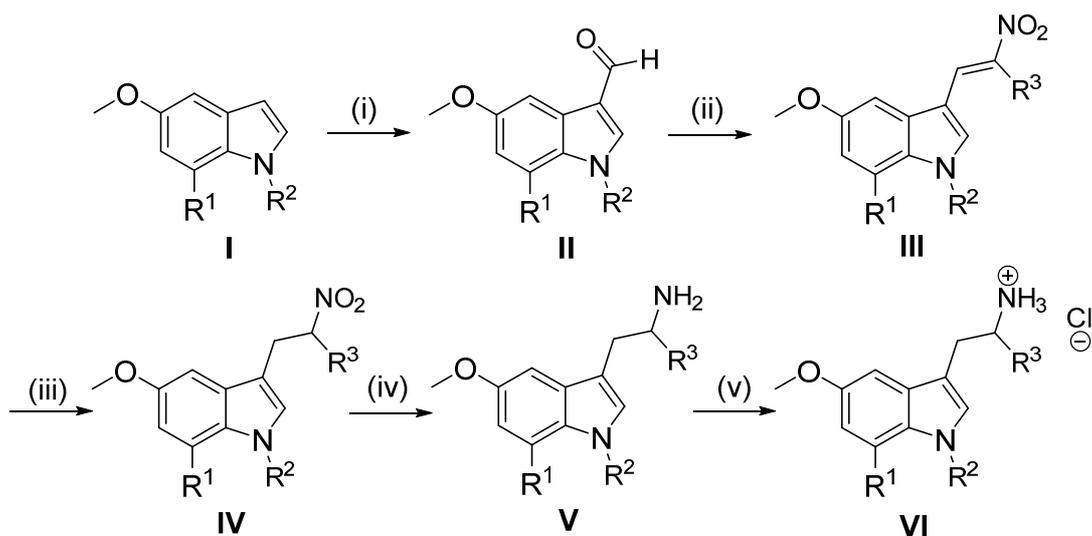
(i) 1. Et₂O, 0 °C, Di-*tert*-butyldicarbonat, NEt₃, RT; 2. NHEt₂ (ii) 1. DCM, –20 °C, *t*-BuLi; –78 °C, 2. ICH₂CH₂I (iii) CF₃COOH, DCM, RT

Abb. 3-3: Der Syntheseweg für 2-Iod-4-methoxyanilin (**108**).

Zur Synthese von 7-Methylindol wird 4-Methoxy-2-methyl-phenylamin (**101**) benötigt. Dies kann durch Reduktion der Nitrogruppe von 3-Methyl-4-nitroanisol mit Palladium auf Aktivkohle und Ammoniumformiat als Wasserstoffquelle mit quantitativer Ausbeute hergestellt werden.^[388-390] Eine Synthese nach Jiang *et al.*^[391] durch Umsetzung von 2-Brom-4-methoxytoluol mit Ammoniak, Kupfer(I)-iodid, *trans*-4-Hydroxy-L-prolin und Kaliumcarbonat in DMSO verlief nicht erfolgreich. Die Methylierung des Indol-Stickstoffs erfolgt mit Natriumhydrid und Methyljodid auf der Stufe des Indolderivates in Anlehnung an Poot *et al.*^[392] Egris *et al.*^[393] und Ngo *et al.*^[394]

3.1.3 Die Synthese von Tryptaminderivaten über Nitrovinylindole

Diese Synthesevariante (siehe **Abb. 3-4**) liefert bei den meisten Stufen gute bis sehr gute Ausbeuten. Die erste Synthesestufe, die Vilsmeier-Formylierung^[395-397] verläuft nahezu quantitativ. Dabei wird DMF mit Phosphoroxychlorid umgesetzt. Es bildet sich das sogenannte Vilsmeier-Reagenz,^[398] welches nun mit dem jeweiligen Indolderivat umgesetzt werden kann.



(i) 1. DMF, 0 °C, POCl₃, RT 2. KOH, Δ; (ii) NO₂R³, NH₄OAc, Δ; (iii) SiO₂, NaBH₄, CHCl₃, *i*-PrOH, RT; (iv) bei R¹ = I: CH₃COOH, Fe, EtOH, H₂O, Δ; bei R¹ ≠ I: HCl (aq.), Zn, CuSO₄, MeOH, RT; (v) THF, HCl in Dioxan bzw. in *i*-PrOH

| | R ¹ | R ² | R ³ | Bezeichnung |
|-----|-----------------|-----------------|---------------------------------|-------------|
| I | Br | H | - | 97 |
| I | Br | CH ₃ | - | 109 |
| I | I | H | - | 98 |
| I | H | CH ₃ | - | 110 |
| I | CH ₃ | H | - | 99 |
| II | Br | H | - | 111 |
| II | Br | CH ₃ | - | 112 |
| II | I | H | - | 113 |
| II | H | CH ₃ | - | 114 |
| II | CH ₃ | H | - | 115 |
| III | Br | H | H | 116 |
| III | Br | H | CH ₃ | 117 |
| III | Br | H | CH ₂ CH ₃ | 118 |

| | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---------------------------------|-----|
| III | Br | CH ₃ | H | 119 |
| III | I | H | H | 120 |
| III | I | H | CH ₃ | 121 |
| III | H | CH ₃ | H | 122 |
| III | CH ₃ | H | H | 123 |
| IV | Br | H | H | 124 |
| IV | Br | H | CH ₃ | 125 |
| IV | Br | H | CH ₂ CH ₃ | 126 |
| IV | Br | CH ₃ | H | 127 |
| IV | I | H | H | 128 |
| IV | I | H | CH ₃ | 129 |
| IV | H | CH ₃ | H | 130 |
| IV | CH ₃ | H | H | 131 |
| V | Br | H | H | 132 |
| V | Br | H | CH ₃ | 133 |
| V | Br | H | CH ₂ CH ₃ | 134 |
| V | Br | CH ₃ | H | 135 |
| V | I | H | H | 136 |
| V | I | H | CH ₃ | 137 |
| V | H | CH ₃ | H | 138 |
| V | CH ₃ | H | H | 139 |
| VI | Br | H | H | 140 |
| VI | Br | H | CH ₃ | 141 |
| VI | Br | H | CH ₂ CH ₃ | 142 |
| VI | Br | CH ₃ | H | 143 |
| VI | I | H | H | 144 |

| | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
| VI | I | H | CH ₃ | 145 |
| VI | H | CH ₃ | H | 146 |
| VI | CH ₃ | H | H | 147 |

Abb. 3-4: Einführung einer Seitenkette in Position 3 mittels Vilsmeier-Formylierung, Henry-Reaktion und anschließenden Reduktionen.

Die Henry-Reaktion^[399] mit Nitroalkanen mit anschließender Eliminierung von Wasser^[400, 401] führt zu unverzweigten oder α -alkylsubstituierten Nitrovinylderivaten. Geeignete Katalysatoren dafür sind primäre Amine.^[402] Üblicherweise wird dafür Ammoniumacetat verwendet.^[403] Die Verwendung eines zusätzlichen Lösungsmittels wie beispielsweise THF^[401] erwies sich als zu umständlich. Deshalb wurden die Indol-3-carbaldehydderivate ausschließlich im jeweiligen Nitroalkan gelöst, aus dem die Produkte in praktisch analysenreiner Form auskristallisieren. Mit zunehmender Alkylkettenlänge an R³ nehmen die Reaktionszeit zu und die Ausbeuten ab. Für die Reduktion der 7-Brom- oder 7-Iod-substituierten Nitrovinylindolderivate kann nicht wie üblicherweise^[249, 396, 401, 404, 405] Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄) als Reduktionsmittel verwendet werden, da dies zur (teilweisen) Abspaltung des Halogenatoms führen würde, was auch von Santos *et al.*^[406] für aromatische Bromsubstituenten beschrieben wird. Aus diesem Grund wird zuerst die Doppelbindung nach Mahboobi und Bernauer reduziert.^[407] Dies geschieht mit Natriumborhydrid (NaBH₄) als Reduktionsmittel, in Anwesenheit von Kieselgel. Auch dieser Reaktionsschritt liefert stabil hohe Ausbeuten über 70 %. Die im Anschluss erfolgende Reduktion der Nitrogruppe wird üblicherweise mit Zinkstaub, Salzsäure und einer katalytischen Menge an Kupfersulfat durchgeführt, in Anlehnung an Moreau und Charette^[408] und Blagg *et al.*^[409]. Im Falle der 7-Iod-substituierten Derivate werden Eisessig und Eisenpulver zur Reduktion der Nitrogruppe eingesetzt,^[410, 411] da bei der erstgenannten Reduktionsmethode das Iodatome nahezu vollständig abgespalten wird. Dieser letzte Reaktionsschritt weist mit meist 40 – 60 % die niedrigsten Ausbeuten beim Aufbau der substituierten Aminoethyl-Seitenkette auf. Die Tryptaminderivate werden mit HCl in Dioxan oder in Isopropanol als Hydrochlorid gefällt. Dies dient zum einen der weiteren Reinigung, verbessert aber auch gleichzeitig die Handhabbarkeit der Substanzen, da die freien Basen mancher Tryptamine, besonders der Dimethoxyindolderivate zähe Öle bilden, aus denen sich Lösungsmittelreste nur schwer entfernen lassen. Die Hydrochloride zeichnen sich außerdem auch meist durch eine höhere Stabilität und eine höhere Löslichkeit gegenüber den freien Basen aus.^[412]

3.2 Selektive Methylierung des Tryptaminstickstoffs durch Reduktive Aminierung

Eine Möglichkeit zur selektiven Methylierung des Tryptaminstickstoffs ist, wie in **Abb. 3-5** gezeigt, das Umsetzen des Tryptaminderivats mit Paraformaldehyd und Natriummethylat. Als Reduktionsmittel dient dabei Natriumborhydrid.^[413] Bei primären Aminen führt diese Reaktion zur zweifachen Methylierung (**148**), aber auch sekundäre Amine können auf diese Weise methyliert werden (**149**). Der Indol-Stickstoff bleibt bei dieser Methode unverändert (vgl. **Abb. 3-5**).^[414, 415]

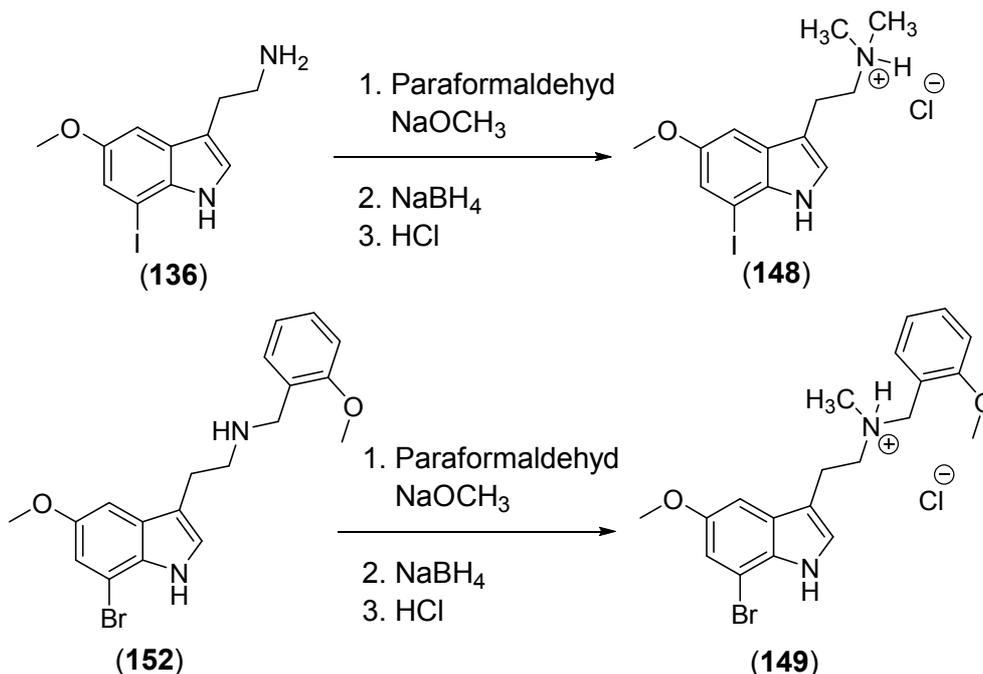
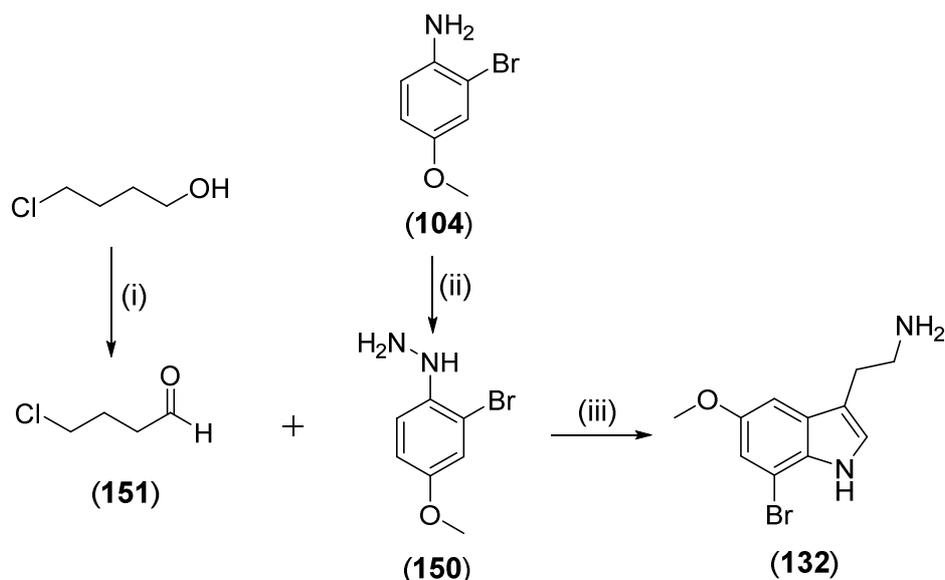


Abb. 3-5: Selektive Methylierung des Tryptaminstickstoffs mit Paraformaldehyd und Natriummethylat und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid.

3.3 Tryptaminsynthese aus Phenylhydrazinderivaten

Eine effiziente Synthesevariante für **132** ist die Reaktion von (2-Brom-4-methoxyphenyl)-hydrazin (**150**) mit 4-Chlorbutanal (**151**) in Anlehnung an Audia *et al.* (vgl. **Abb. 3-6**),^[416] der die Darstellung halogener und alkylierter Tryptaminderivate aus den entsprechenden Phenylhydrazinen und (**151**) beschreibt.^[416]



(i) $(\text{COCl})_2$, -78°C , DMSO , NEt_3 ; (ii) HCl (aq.), NaNO_2 , $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, NaOH -Lsg.; (iii) 95°C

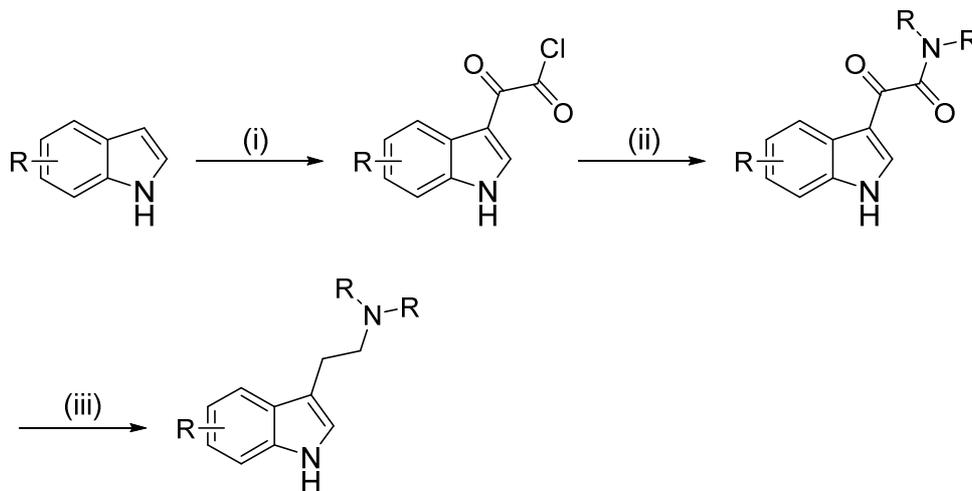
Abb. 3-6: Tryptaminsynthese in Anlehnung an Audia et al.^[416]

Die beiden Edukte werden nach zwei bzw. einem Reaktionsschritt erhalten. **150** wird durch Umsetzen von **104** mit Natriumnitrit, anschließender Reduktion mittels einer salzsauren Zinn(II)-chlorid-Lösung und Freisetzung der Base mit einer Natriumhydroxid-Lösung erhalten.^[417] 4-Chlorbutanal (**151**) wird durch eine Swern-Oxidation^[418, 419] aus 4-Chlorbutanol gewonnen.^[420] Dabei dient durch Oxalylchlorid aktiviertes Dimethylsulfoxid als Oxidationsmittel, als Base zur Deprotonierung des Sulfoniumsalzes wird Triethylamin eingesetzt.^[398] Die Reduktion von 4-Chlorbutyrylchlorid mit Wasserstoff und Palladium-Kohle-Katalysator (10 %) in Anwesenheit von 2,6-Lutidin^[416] als alternative Synthesemethode für **151** war nicht zielführend.

3.4 Tryptaminsynthesen über Oxalsäurederivate

Das jeweilige Indolderivat wird, wie **Abb. 3-7** zeigt, mit 6 Äquivalenten Oxalylchlorid umgesetzt. Das Zwischenprodukt, ein Glyoxalylchloridderivat, kann mit Ammoniak sowie mit verschiedenen primären und sekundären Aminen umgesetzt werden. Ersteres wird dabei im Überschuss eingesetzt, bei den Aminen werden zwei Äquivalente zugegeben.^[249, 421, 422] Die Reduktion der Carbonylgruppen wird mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Der dabei erhaltene intermediäre Komplex muss wässrig aufgearbeitet werden.^[423] Als praktikabelste Methode erwies sich das Zutropfen einer gesättigten Natriumsulfat-Lösung und die

Aufarbeitung in Anlehnung an Crohare *et al.*^[424] Aufgrund der Instabilität gegenüber LiAlH_4 kommt diese Methode nicht für die 7-Brom- und 7-Iodindolderivate in Frage. Versuche mit alternativen, milderer Reduktionsmitteln wie Natriumborhydrid,^[425] Boran-THF bei verschiedenen Temperaturen^[426-428] und Aluminiumchlorid mit Boran-THF^[429] waren nicht erfolgreich. Diese Synthesevariante bietet somit nur einen einfachen Zugang zu *N*-substituierten Tryptaminen mit unverzweigter Ethylaminkette, die kein Brom- oder Iodatome an Position 7 haben und wurde bei der Synthese verschiedener Dimethoxytryptaminderivate angewandt.



(i) $(\text{COCl})_2$, Et_2O ; (ii) NHR_2 , Et_2O ; (iii) LiAlH_4 , THF

Abb. 3-7: Tryptaminsynthese über Oxalsäurederivate.

3.5 *N*-Benzylierung von Tryptaminderivaten mittels reduktiver Alkylierung

Amin-Funktionen sind allgegenwärtig in vielen gängigen Arzneiwirkstoffen.^[430] Eine bedeutende Möglichkeit der *N*-Benzylierung von Tryptaminen ist die reduktive Alkylierung, beziehungsweise die reduktive Aminierung bezüglich der Carbonylkomponente.^[431] Dabei kondensieren Aldehyde und Ketone mit Ammoniak oder primären Aminen zu Iminen (Schiff-Basen) und sekundäre Amine zu Enaminen (siehe **Abb. 3-8**). Diese Zwischenstufen können durch Wasserstoff und einen Hydrierkatalysator wie Platin, Palladium oder Nickel unter Druck^[432-434], oder mit Hilfe von Metallhydriden^[413, 431] oder Boranverbindungen^[430, 435-437] zu Aminen reduziert werden. Auf diese Weise werden aus Ammoniak primäre Amine, aus primären Aminen sekundäre und aus sekundären tertiäre Amine.^[438] Meist wird bei dieser Reaktion die Eintopfvariante bevorzugt, bei der Amin und Carbonylkomponente zusammen mit dem Reduktionsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel zur Reaktion gebracht werden,

was auch als direkte Reaktion bezeichnet wird.^[431] Hierbei wird das Imin *in situ* gebildet, anschließend zum Iminiumion protoniert,^[439, 440] welches schließlich zum alkylierten Amin reduziert wird.^[431] In der Literatur wird hierfür auch ein Mechanismus ohne Imin-Zwischenstufe diskutiert, bei dem das gebildete Halbaminale direkt zum alkylierten Amin reduziert wird.^[441] Bei der stufenweise verlaufenden oder indirekten Methode wird in einem ersten Reaktionsschritt die Imin-Zwischenstufe dargestellt, welche dann in einem zweiten Reaktionsschritt reduziert wird.^[431] Die Auswahl eines geeigneten Reduktionsmittels ist entscheidend für den Erfolg dieser Reaktion. Es muss unter den verwendeten Reaktionsbedingungen selektiv das Imin reduzieren, ohne die Carbonylgruppe des Edukts zu beeinträchtigen.^[431] Als Reduktionsmittel zur reduktiven Alkylierung der Tryptaminderivate in dieser Arbeit wurden Natriumtriacetoxyborhydrid,^[413, 431] Natriumcyanoborhydrid^[442, 443] und Natriumborhydrid^[444] verwendet. Als das am besten geeignete Reagenz stellte sich jedoch 5-Ethyl-2-methylpyridinboran (PEMB) heraus.^[430, 445] Derartige Aminoboran-Komplexe zeichnen sich besonders durch ihre Säurestabilität und ihre Verträglichkeit gegenüber vielen funktionellen Gruppen aus.^[446, 447] PEMB zeichnet sich auch durch seine hohe thermische Stabilität aus, und aufgrund der starken Wechselwirkungen zwischen dem Stickstoff des Pyridinderivats mit der Lewisäure Boran ist es auch relativ hydrolyse- und methanolysese stabil.^[430]

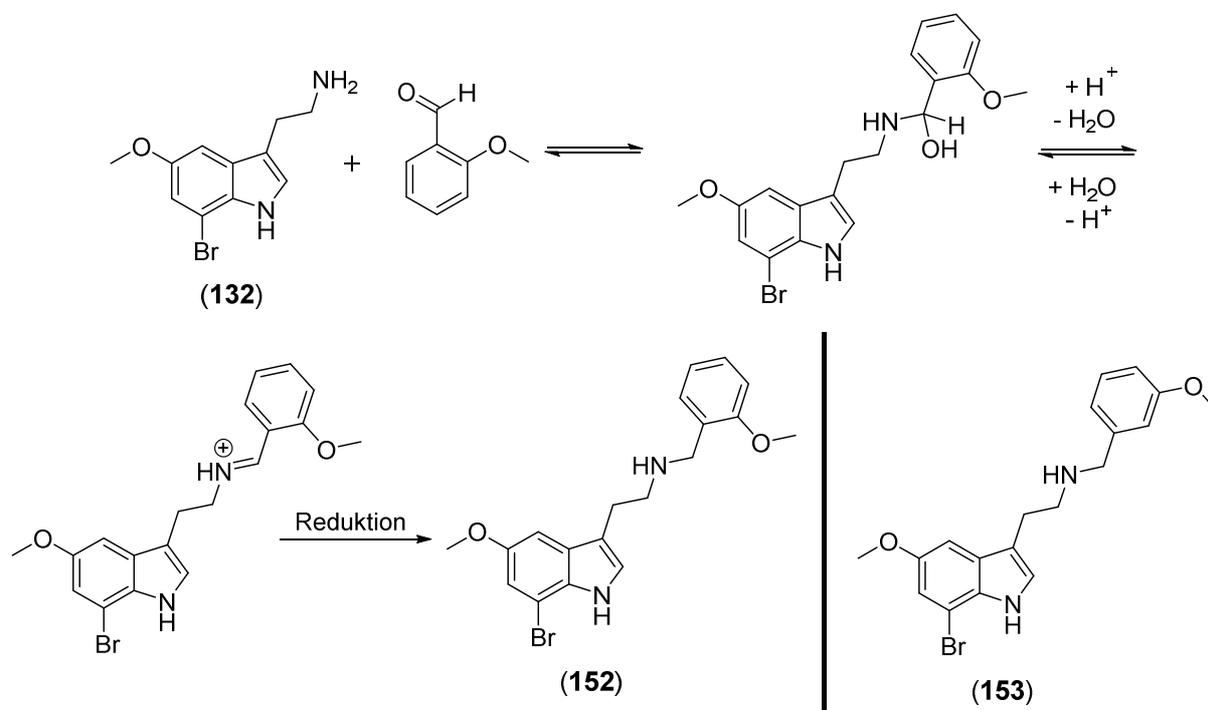


Abb. 3-8: Mechanismus der reduktiven Alkylierung nach Abdel-Magid et al.,^[431] angewandt auf die Synthese von **152**, sowie die Struktur von **153**.

Bei der ersten Synthesevariante wird die indirekte Methode angewandt. Dabei wird **140** mit einem Äquivalent 3-Methoxybenzaldehyd unter Säurekatalyse (Eisessig) umgesetzt. Das Zwischenprodukt wird mit 8,6 Äquivalenten Natriumborhydrid zum benzylierten Tryptaminderivat **153** reduziert.

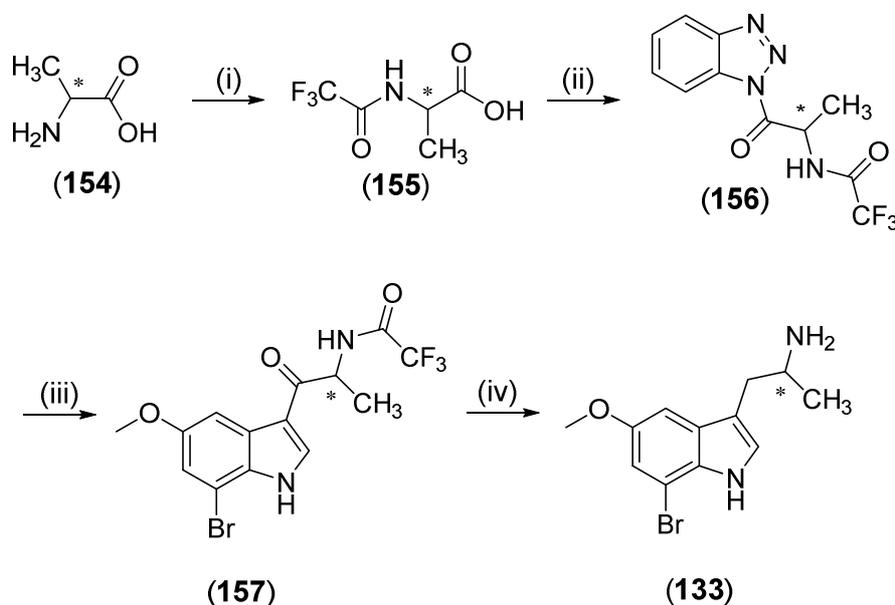
Die zweite Variante wird nach der direkten Methode durchgeführt. Das jeweilige Tryptamin wird mit einem Äquivalent des benötigten Benzaldehydderivats zusammen mit Eisessig und PEMB umgesetzt. Wie in der Literatur häufig berichtet wird, kommt es bei der direkten Methode zur Bildung eines dialkylierten Nebenproduktes,^[431, 434] was sich negativ auf die Ausbeute auswirkt. Dies ist auch bei den mit PEMB durchgeführten Reaktionen zu beobachten. Während viele reduktive Aminierungen meist nur mit einem bestimmten Natriumborhydridderivat als Reduktionsmittel durchführbar sind, funktionierten alle in dieser Arbeit mit PEMB durchgeführten Reaktionen.

Als Amine sind die Produkte der reduktiven Alkylierung sehr polar und somit mittels Säulenchromatographie an Kieselgel nur schwer von ähnlich polaren Nebenprodukten zu trennen. Eine effektive Möglichkeit der Reinigung verläuft über eine BOC-Schätzung des Amins in Anlehnung an Mizuno *et al.*^[448] Dabei wird das primäre oder sekundäre Tryptaminderivat mit Di-*tert*-butyldicarbonat umgesetzt. Aus dem Aminderivat bildet sich ein Carbamat, was die Polarität der Verbindung deutlich reduziert und somit den R_f -Wert bei der Chromatographie steigen lässt. Derartige Verbindungen lassen sich sehr viel einfacher mit weniger polaren Laufmittelgemischen chromatographisch reinigen. Anschließend folgt die Abspaltung der BOC-Schutzgruppe mittels Ameisensäure.^[449] Nach einer weiteren kurzen Säulenchromatographie oder Kieselgelfiltration liegt das Produkt in reiner Form vor. Die hier beschriebene Reinigungsprozedur wurde bei der Darstellung sowohl von *N*-benzylierten Tryptaminderivaten, als auch von primären Aminderivaten in dieser Arbeit mehrfach erfolgreich angewandt.

3.6 Synthese enantiomerer Tryptaminderivate

Die jeweilige Aminosäure, D- und L-Alanin (**154**) wird mit Trifluoressigsäure umgesetzt, um die Aminogruppe derselben mit einer Trifluoracetylenschutzgruppe (TFA) zu versehen (**155**).^[450] Dieser erste Schritt verläuft praktisch quantitativ. Daraufhin erfolgt die Synthese der *N*-Acylbenzotriazolderivate (**156**), bei der Benzotriazol zunächst zusammen mit Thionylchlorid refluxiert wird (vgl. **Abb. 3-9**). Anschließend wird die TFA-geschützte Aminosäure (**155**) in Lösung zugetropft.^[425, 451] Diese Verbindungen sind vorteilhafterweise stabil gegenüber Feuchtigkeit, für eine relativ lange Zeit lagerbar und stellen effiziente Reagenzien dar für die C-Acylierung von reaktiven Heterocyclen wie Indolen, Furanen,^[425] Pyrrolen^[452] und

Thiophenen^[453] in Anwesenheit von Lewisäuren wie AlCl_3 .^[425] Die chiralen, TFA-geschützten Acylbenzotriazol-derivate (**156**) werden zur Friedel-Crafts-Acylierung von Indolderivaten verwendet. Als Lewisäure wird hier TiCl_4 verwendet. Die Durchführung der Reaktion im Aceton-Trockeneis-Bad verhindert die Bildung des dimeren Nebenproduktes (**158**).



(i) $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$; (ii) Benzotriazol, SOCl_2 ; (iii) **97**, TiCl_4 ; (iv) NaBH_4 , $40\text{ }^\circ\text{C}$

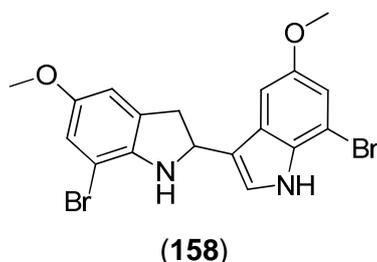


Abb. 3-9: Die Synthese enantiomerer Tryptaminderivate und das dimere Nebenprodukt (**158**), das erhalten wird, wenn Schritt (iii) bei Temperaturen über $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt wird.

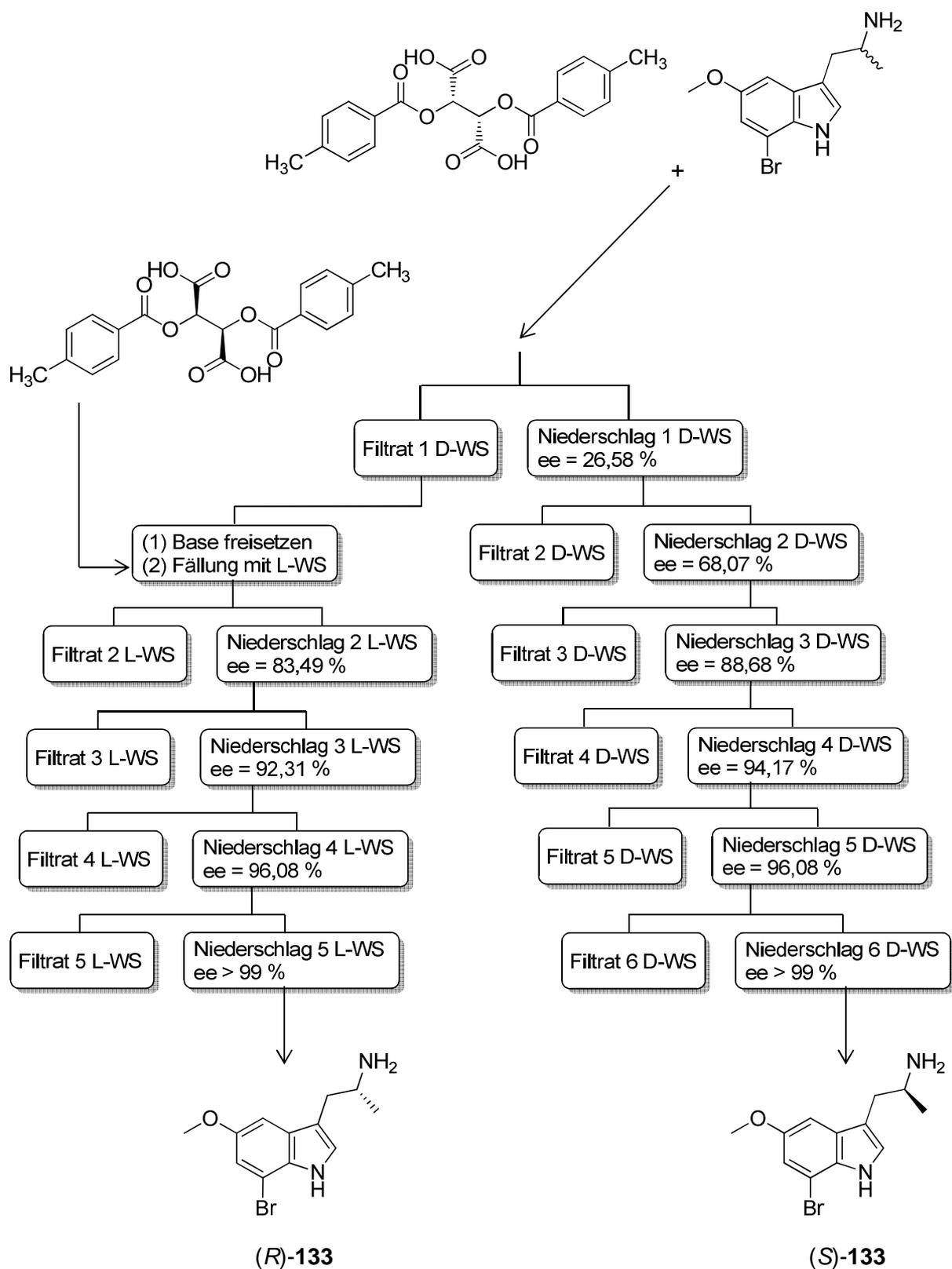
Die Reduktion der Carbonylgruppe und die Abspaltung der Trifluoracetyl-Schutzgruppe von **157** erfolgt in einem Reaktionsschritt mit Natriumborhydrid bei moderatem Erwärmen. Bei Durchführung der Reduktion bei Raumtemperatur wird nur die Carbonylgruppe reduziert, während die Schutzgruppe erhalten bleibt. In diesem Fall konnte die Schutzgruppe anschließend jedoch weder mit Salzsäure^[454], Natriumborhydrid bei RT^[455], Kaliumcarbonat^[456, 457] oder Natriumcarbonat abgespalten werden. Auch der umgekehrte Weg, zuerst die Abspaltung der TFA-Schutzgruppe und anschließend die Reduktion der Carbonylgruppe zu versuchen, scheitert am erstgenannten Reaktionsschritt. Für diese

Versuchsreihen wurden auch die analogen Verbindungen ohne Brom synthetisiert und eingesetzt.

3.7 Racemattrennung chiraler Tryptamine durch fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze

3.7.1 Durchführung der fraktionierten Kristallisation

Eine interessante Methode zum Erhalt größerer Mengen einer enantiomerenreinen Verbindung ist die Überführung des Racemats in ein Gemisch diastereomerer Salze mit anschließender fraktionierter Kristallisation. Zur Trennung von chiralen Aminen werden in der Literatur beispielsweise optisch aktive Mandelsäure^[458] oder Weinsäure^[459] eingesetzt. Schumacher trennte ein 5-Benzyloxyindol-Tryptaminderivat erfolgreich mit Hilfe von (2*R*,3*R*)- und (2*S*,3*S*)-2,3-Bis((4-methylbenzoyl)oxy)butandisäure, welche im Folgenden kurz Di-*p*-toluoyl-weinsäure genannt werden soll, durch viermalige Umkristallisation aus Methanol und Wasser im Verhältnis 4 : 1.^[404] Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit wurde auch das zu trennende, racemische Tryptaminderivat **133** mit dem D-(+)-Enantiomer dieses chiralen Weinsäurederivats zu einem diastereomeren Ammoniumsalz umgesetzt (vgl. **Abb. 3-9**). In diesem Fall stellte sich allerdings reines Methanol als geeigneteres Lösungsmittel heraus. Nach der sechsten Kristallisation wird ein Enantiomerenüberschuss (ee) von größer als 99 % erreicht, was mittels ¹H-NMR-Spektroskopie überprüft wurde. Als Shift-Reagenz diente hier das chirale Weinsäurederivat selbst. Zur Bestätigung der Eignung desselben als Shift-Reagenz wurden anfangs zusätzlich Spektren mit dem Shift-Reagenz (S)-(+)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol,^[460] das meist kurz als Anthrylalkohol bezeichnet wird, aufgenommen, die zu denselben Ergebnissen führten. Die gesammelten Filtrate wurden vereinigt und es wurde die Base mit Hilfe von Ammoniak freigesetzt, anschließend wurde mit (-)-Di-*p*-toluoyl-L-weinsäure wie oben beschrieben das zweite Enantiomer mit einem ee > 99 % gewonnen. Die fraktionierte Kristallisation stellt somit eine effiziente Methode zur Racemattrennung dar, besonders wenn größere Mengen an beiden Enantiomeren benötigt werden.



L-WS: (-)-Di-*p*-toluoyl-L-weinsäure; D-WS: (+)-Di-*p*-toluoyl-D-weinsäure

Abb. 3-10: Schema der Enantiomerentrennung mittels fraktionierter Kristallisation.

3.7.2 Röntgenstrukturanalyse zur Ermittlung der absoluten Konfiguration

Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration der Stereozentren der beiden getrennten Enantiomere wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt (siehe **Abb. 3-13**). Da mit den diastereomeren Salzen aus den Tryptaminderivaten mit der jeweiligen Di-*p*-toluoyl-weinsäure größere und für die Aufnahme einer Röntgenstruktur besser geeignete Kristalle gewonnen werden konnten, wurde die Analyse mit diesen vorgenommen.

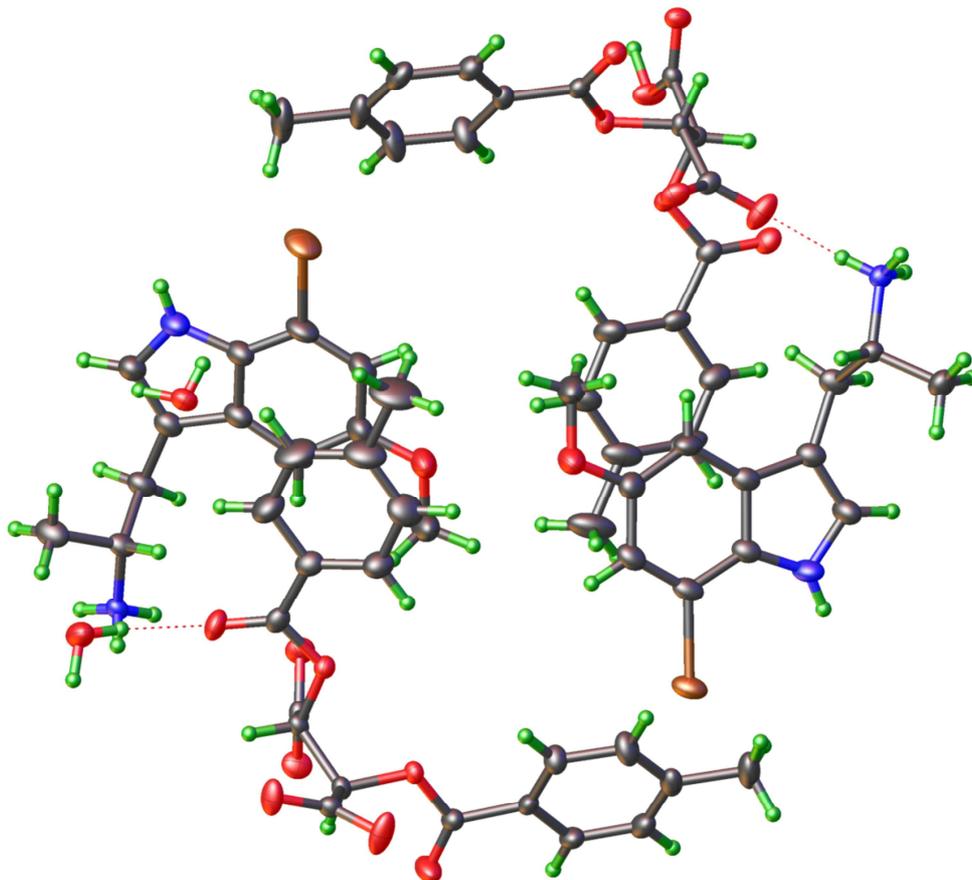


Abb. 3-11: Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse des mit (-)-Di-*p*-toluoyl-L-weinsäure auskristallisierten Enantiomers: Es handelt sich um (*R*)-**133**.

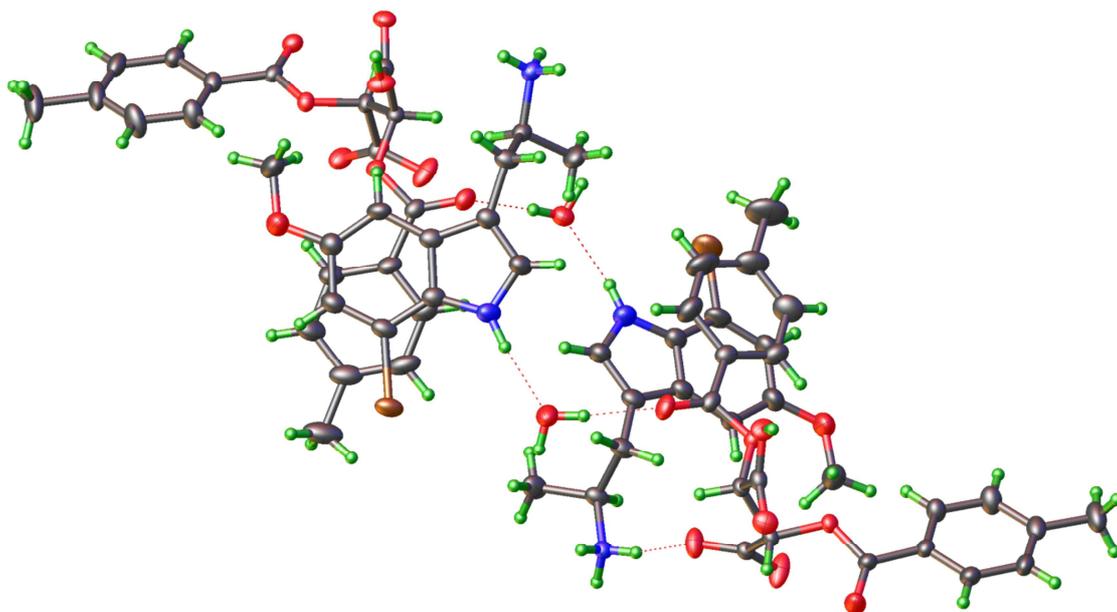


Abb. 3-12: Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse des mit (+)-Di-*p*-toluoyl-D-weinsäure auskristallisierten Enantiomers: Es handelt sich um (S)-133.

Die beiden Röntgenstrukturen zeigen, dass die (–)-Di-*p*-toluoyl-L-weinsäure bevorzugt mit dem (*R*)-Enantiomer des Tryptaminderivats auskristallisiert (siehe **Abb. 3-11**) und die (+)-Di-*p*-toluoyl-D-weinsäure mit dem (*S*)-Enantiomer (vgl. **Abb. 3-12**). Die Zuteilung der Tryptamin-Enantiomere zum jeweiligen Weinsäurederivat tritt hier analog zu Schumacher auf.^[404]

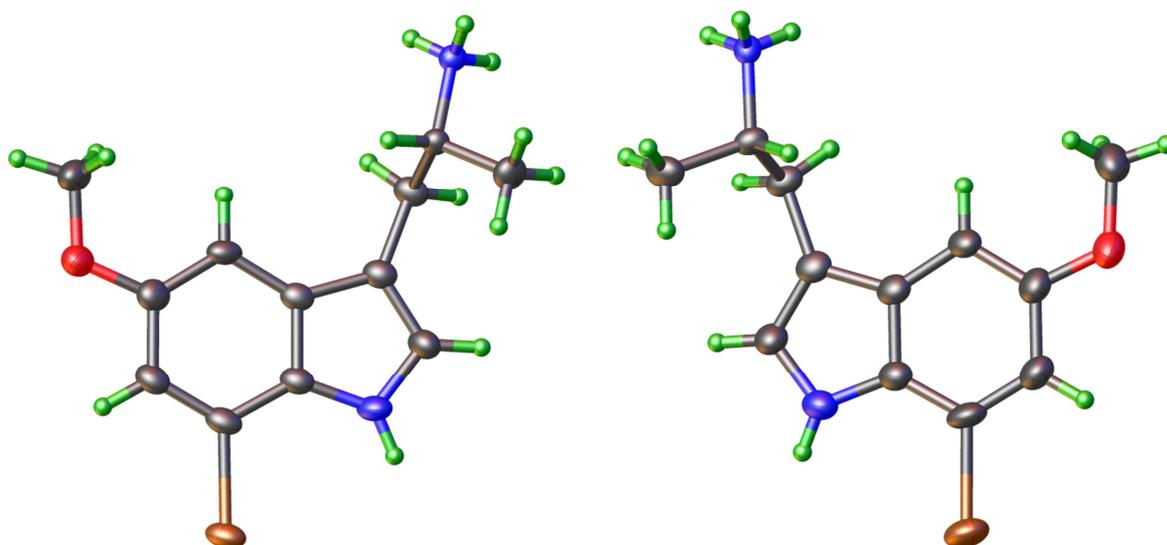


Abb. 3-13: (*R*)-133 (links) und (*S*)-133 (rechts)

3.8 Nachweis der Enantiomerenreinheit und Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels $^1\text{H-NMR}$

Zum Nachweis der Enantiomerenreinheit von (*R*)-**133** und (*S*)-**133** werden jeweils $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der freien Base in Anwesenheit von zwei bis drei Äquivalenten des Shift-Reagenzes Anthrylalkohol aufgenommen (siehe **Abb. 3-17**). Dabei bildet der chirale Anthrylalkohol mit dem jeweiligen Tryptaminderivat Aggregate, die zueinander diastereomer sind. Da Diastereomere unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften aufweisen, kommt es zur Aufspaltung von Peaks im NMR-Spektrum (vgl. **Abb. 3-15 und 3-16**). Als Lösungsmittel wird deuteriertes Chloroform verwendet, da dieses eine weniger starke Solvatisierung der gelösten Moleküle bewirkt als beispielsweise DMSO, so dass sich stärkere Wechselwirkungen zwischen dem Amin und dem Anthrylalkohol ausbilden können. Für die Analyse der Enantiomerenreinheit von **133** eignet sich in besonderem Maße der Peak der Methoxygruppe, da dieser nach Zugabe des Shift-Reagenzes eine große Aufspaltung zeigt und es zu keinen Peaküberlagerungen mit dem Shift-Reagenz selbst kommt, die eine Integration stören würden. Das Spektrum der Methoxygruppe besteht aus einem Hauptpeak, der durch die Protonen an ^{12}C -Kohlenstoffatomen verursacht wird und aus zwei kleinen Signalen rechts und links vom Hauptpeak, bei 3,97 ppm und 3,49 ppm (siehe **Abb. 3-14**). Diese beiden sogenannten ^{13}C -Satelliten stammen von den O^{13}CH_3 -Gruppen und entstehen aufgrund der Kopplung von den Protonen mit den ^{13}C -Kohlenstoffatomen. Sie bildet ein Dublett.^[461]

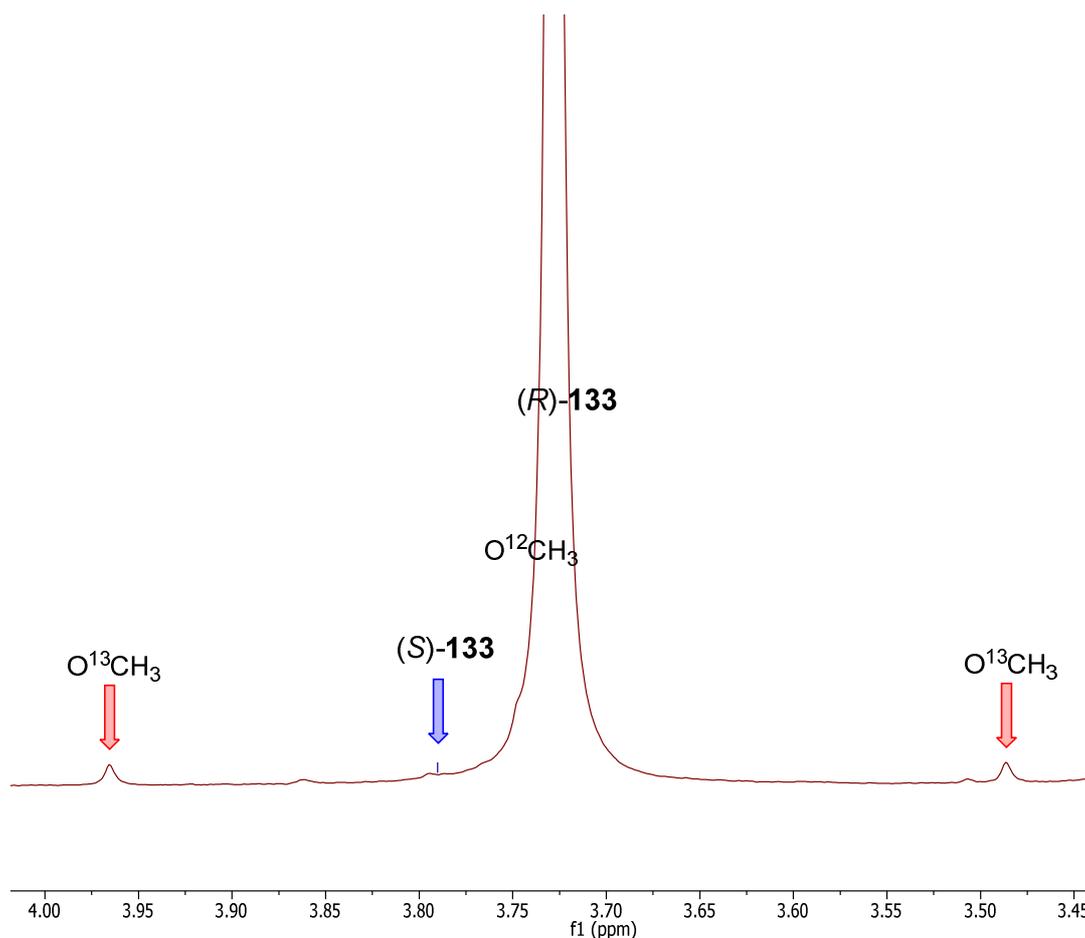


Abb. 3-14: Vergrößerung des Methoxy-Peaks von (R)-133 mit Anthrylalkohol als Shift-Reagenz.

Gut erkennbar sind die ^{13}C -Satelliten-Signale, deren integrale Intensität jeweils 0,55 % des Hauptpeaks beträgt. Das Signal des Minorenantiomers bei $\delta = 3,79$ ppm ist hier praktisch nicht mehr zu sehen. Der Enantiomerenüberschuss kann somit mit > 99 % angegeben werden.

Bei der hier verwendeten Methoxygruppe beträgt die Kopplungskonstante der ^{13}C -Satellitenpeaks gemessen in Deuteriochloroform 143,5 Hz. Da der Isotopenanteil von ^{13}C 1,10 % beträgt,^[462] liegt die integrale Intensität der Satelliten-Signale jeweils bei 0,55 % des Hauptpeaks.^[461] Ist im selben Spektrum kein Signal des Minorenantiomers zu sehen, so muss dessen Anteil deutlich kleiner als 0,55 % sein. Der Enantiomerenüberschuss kann somit mit ee > 99 % angegeben werden.^[404]

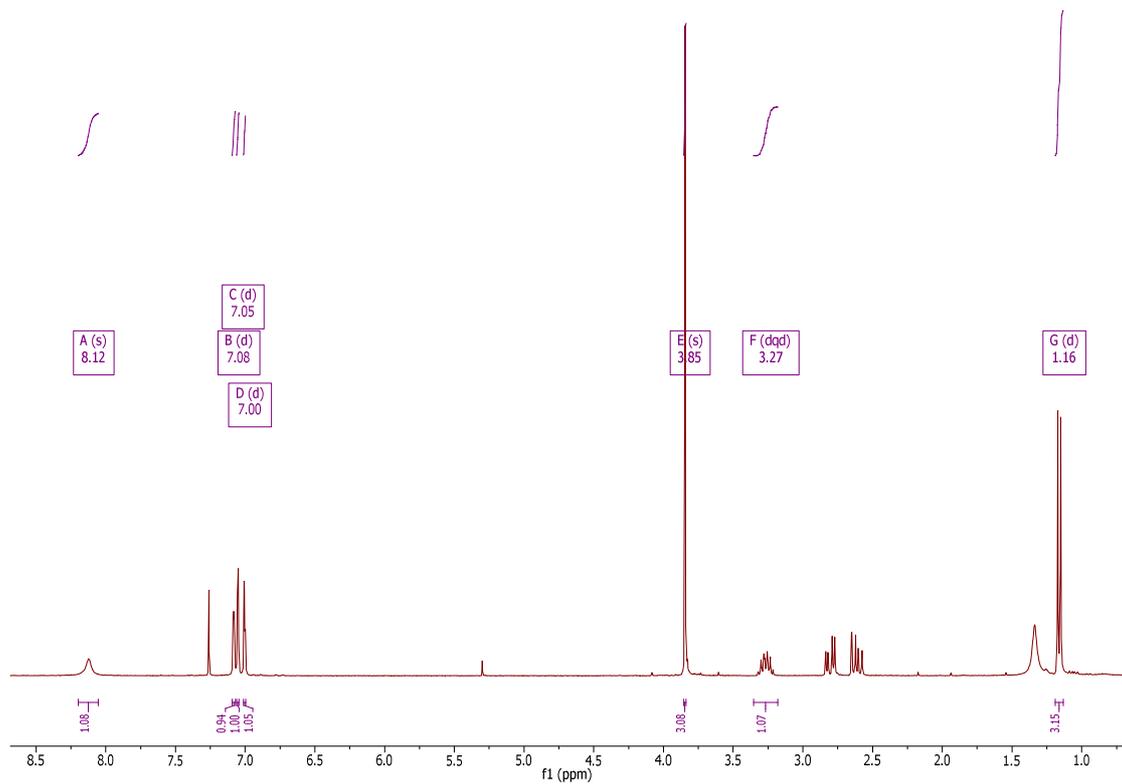


Abb. 3-15: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Racemats von **133** in CDCl_3 .

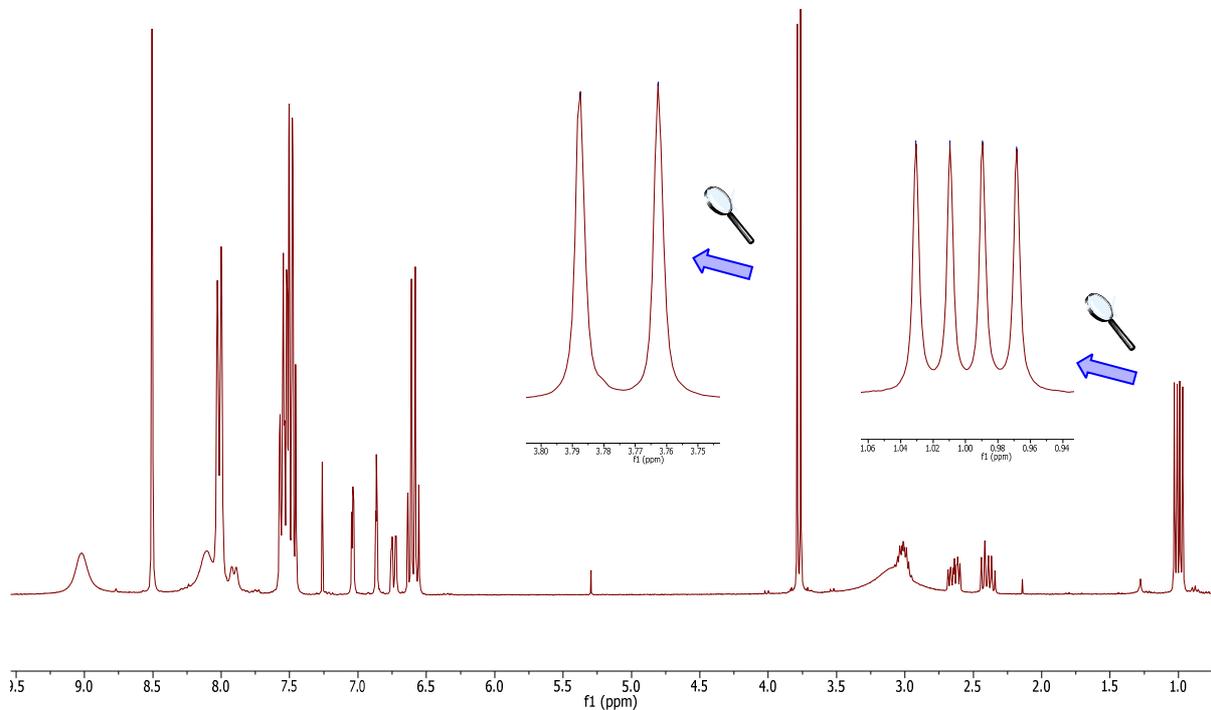


Abb. 3-16: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Racemats von **133** mit zwei Äquivalenten Anisole in CDCl_3 . In der Vergrößerung der Peaks von Methoxy- und Methylgruppe ist die durch das Shift-Reagenz bewirkte Peakaufspaltung zu sehen.

Auch vom stereospezifisch synthetisierten (*R*)-**133** wird ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit Anthrylalkohol aufgenommen. Die dabei gemessenen chemischen Verschiebungen sowohl für die Methoxygruppe (3,77 ppm) als auch für die Methylgruppe (1,03 ppm, $J = 6,3$ Hz) in Anwesenheit von Anthrylalkohol stimmen mit den Werten für die durch fraktionierte Kristallisation getrennten Enantiomeren überein (siehe Kapitel 3.7) ((*R*)-Enantiomer: OMe: 3,76 ppm, Me: 1,02 ppm, $J = 6,3$ Hz; (*S*)-Enantiomer: OMe: 3,79 ppm, Me: 1,00 ppm, $J = 6,3$ Hz).

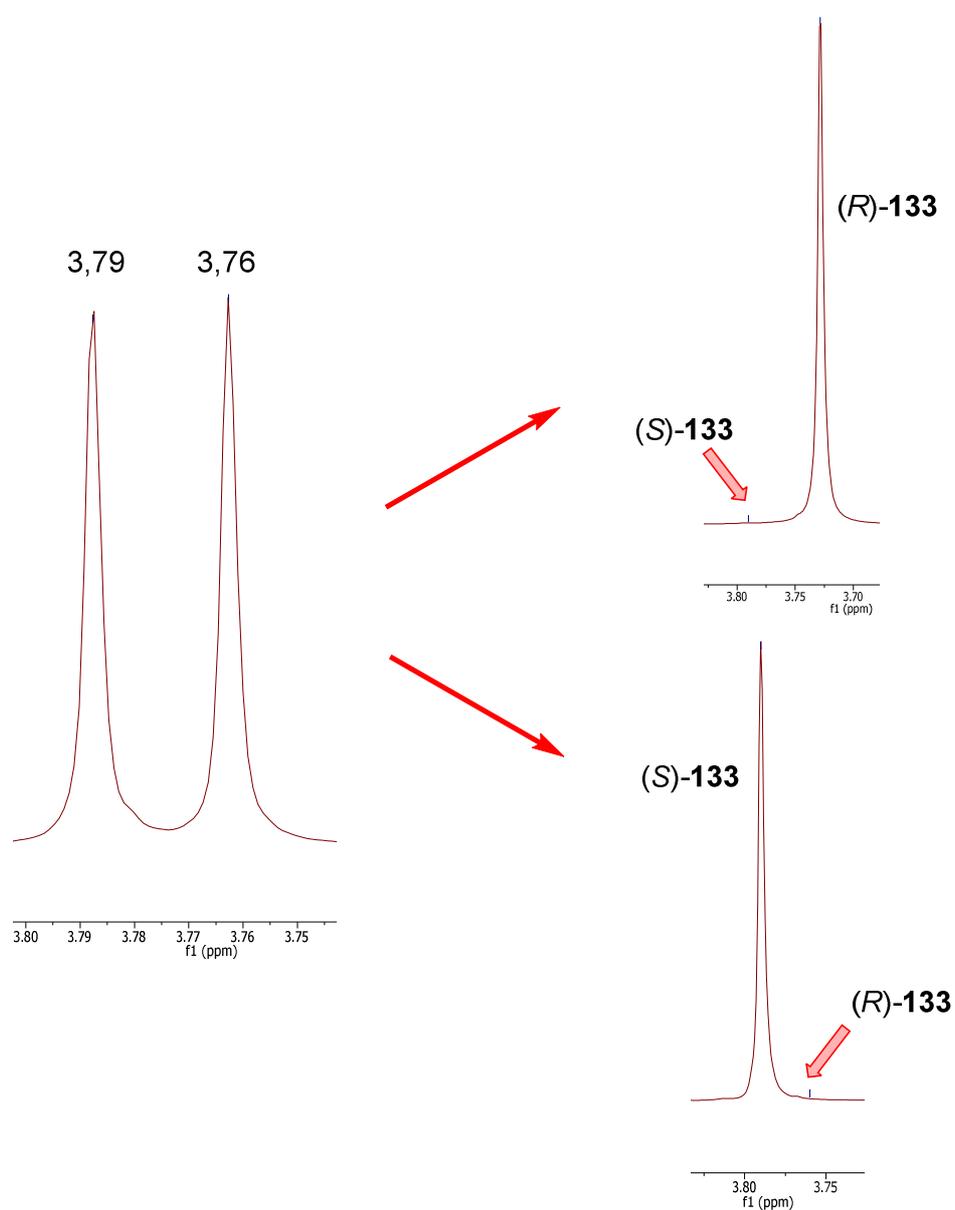


Abb. 3-17: Die vergrößerten Methoxy-Peaks des Racemats (links) und der beiden Enantiomere (rechts) jeweils in Anwesenheit von Anthrylalkohol als Shift-Reagenz.

Für das selektiv synthetisierte Enantiomer wurde ein Enantiomerenüberschuss von 98,0 % ermittelt. Zusätzlich wurde der spezifische Drehwinkel des synthetisierten (*R*)-Enantiomers gemessen. Dieser beträgt $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13,2^{\circ}$ (Methanol, $c = 12,0 \text{ g/l}$) und stimmt mit dem des über fraktionierte Kristallisation gewonnenen (*R*)-Enantiomers überein. Somit bleibt die Konfiguration des Stereozentrums der Aminosäure während der gesamten Synthese stabil.

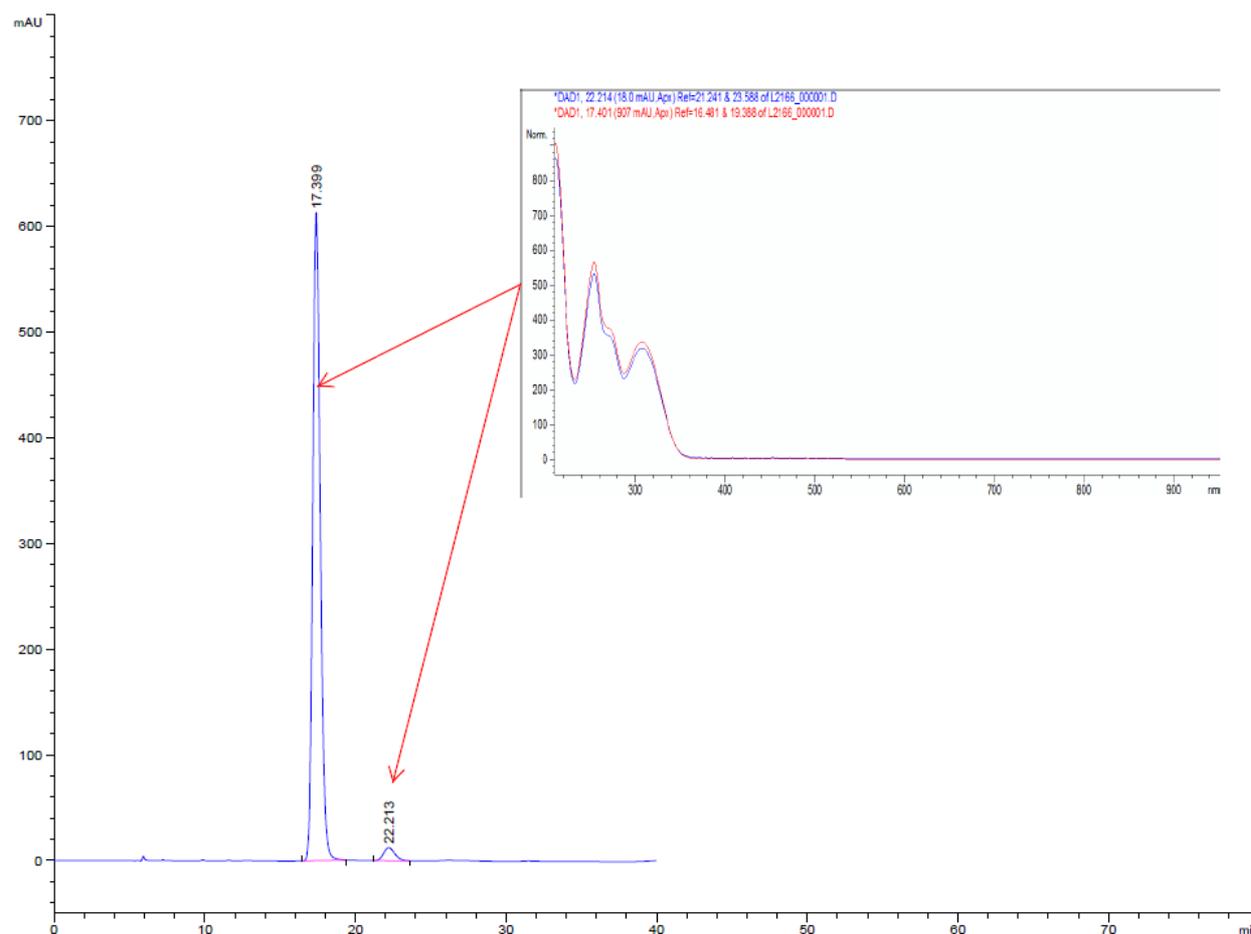
3.9 Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler HPLC-Analyse

Die Intermediate der enantiomerenspezifischen Synthese von (*R*)- und (*S*)-**133**, (*R*)- und (*S*)-**157** (**Abb. 3-8**) wurden zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit einer chiralen Chromatographiesäule bei einer Säulentemperatur von 20 °C untersucht. Als mobile Phase wurden *n*-Hexan und 2-Propanol im Verhältnis 9 : 1 isokratisch eingesetzt. Die Detektion erfolgte mittels eines Fluoreszenzdetektors. Zunächst wurde die Trennmethode für das Racemat entwickelt (siehe **Tab. 3-1**).

| Enantiomer | Peak # | Retentionszeit (min) | Peakbreite (min) | Peakfläche % |
|--------------------------|--------|----------------------|------------------|--------------|
| (<i>S</i>)- 157 | 1 | 17,389 | 0,5369 | 55,9645 |
| (<i>R</i>)- 157 | 2 | 21,930 | 0,7868 | 44,0355 |

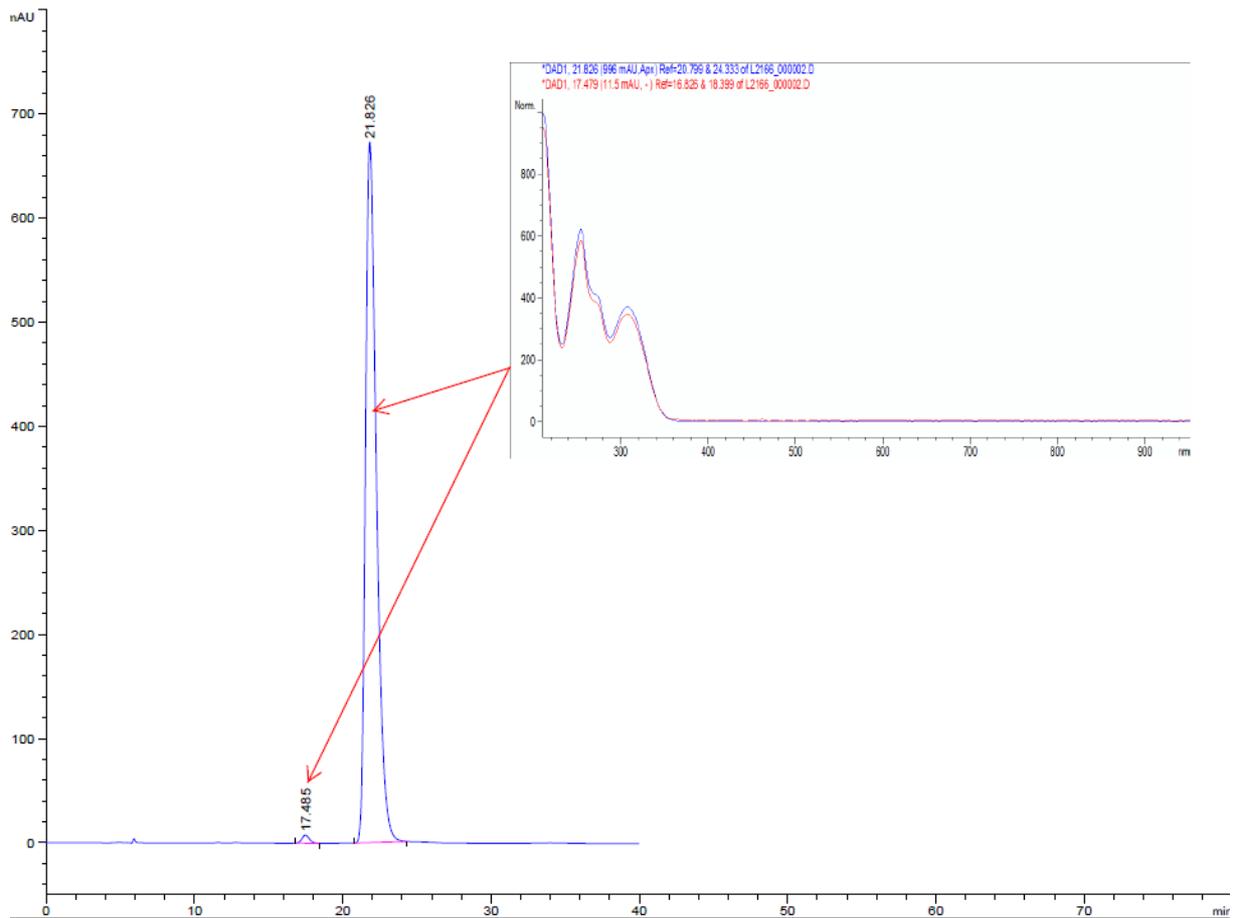
Tab. 3-1: Die HPLC-Parameter des (eingewogenen) Racemats. Die Lösungen der zu untersuchenden Substanzen wurden mit der Konzentration 1,0 mg/ml hergestellt. Das Injektionsvolumen betrug 0,5 µl, die Flussrate 0,5 ml/min.

Anschließend wurden die beiden Enantiomere vermessen (siehe **Abb. 3-18** und **3-19**).



| Enantiomer | Peak # | Retentionszeit (min) | Peakbreite (min) | Peakfläche % | Enantiomerenüberschuss % |
|------------|--------|----------------------|------------------|--------------|--------------------------|
| (S)-157 | 1 | 17,399 | 0,5348 | 97,0897 | 94,1794 |
| (R)-157 | 2 | 22,213 | 0,7530 | 2,9103 | - |

Abb. 3-18: Chromatogramm und HPLC-Parameter des (S)-Enantiomers.



| Enantiomer | Peak # | Retentionszeit (min) | Peakbreite (min) | Peakfläche % | Enantiomerenüberschuss % |
|------------|--------|----------------------|------------------|--------------|--------------------------|
| (S)-157 | 1 | 17,485 | 0,5151 | 0,7803 | - |
| (R)-157 | 2 | 21,826 | 0,7843 | 99,2197 | 98,4394 |

Abb. 3-19: Chromatogramm und HPLC-Parameter des (R)-Enantiomers.

Als Ausgangsmaterial der Synthese dienten D-Alanin (TCI) und L-Alanin (Acros Organics). Die bei den Zwischenstufen der enantiomerenspezifischen Synthese erhaltenen Enantiomerenüberschüsse von 94 % und 98 % sind vermutlich auf den Reinheitsgrad der Edukte zurückzuführen.

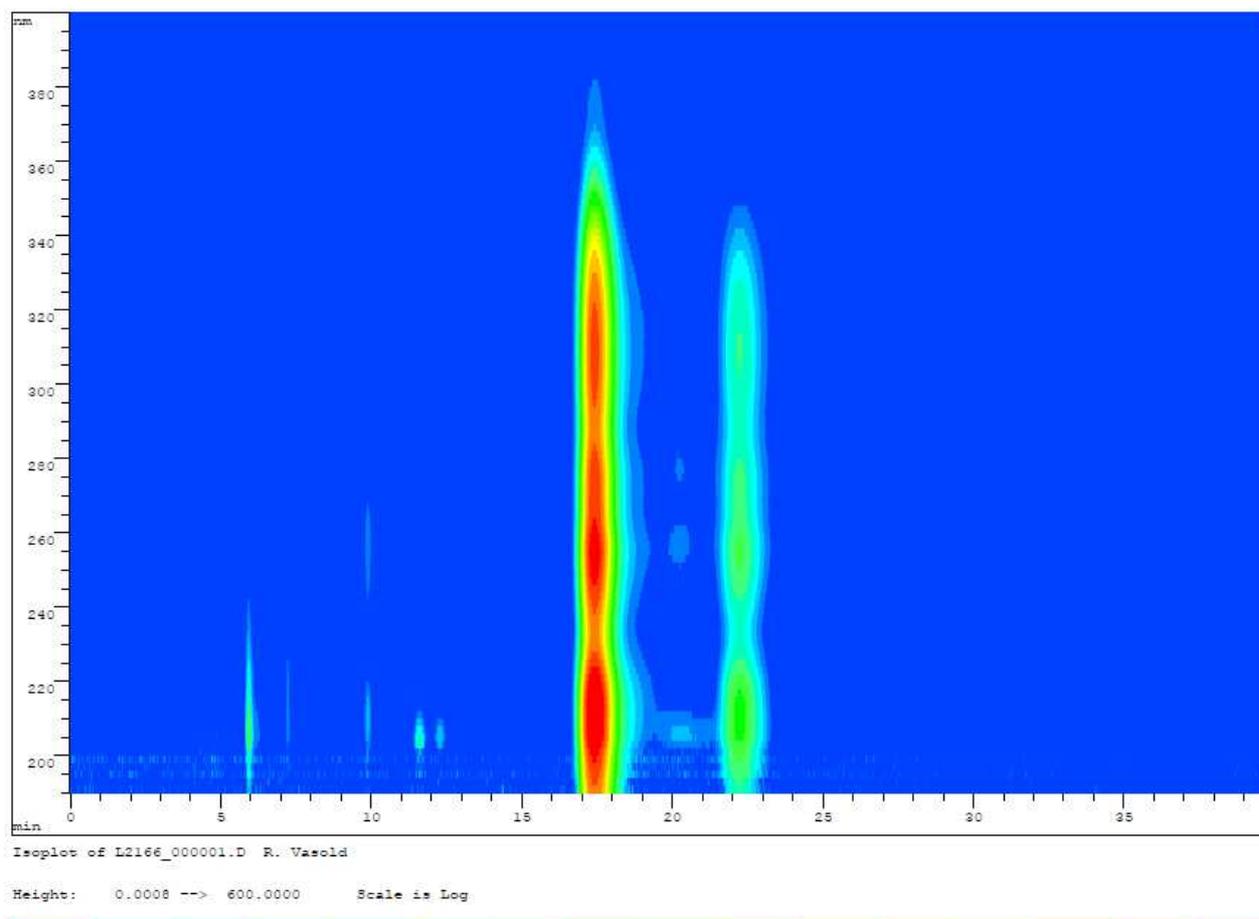
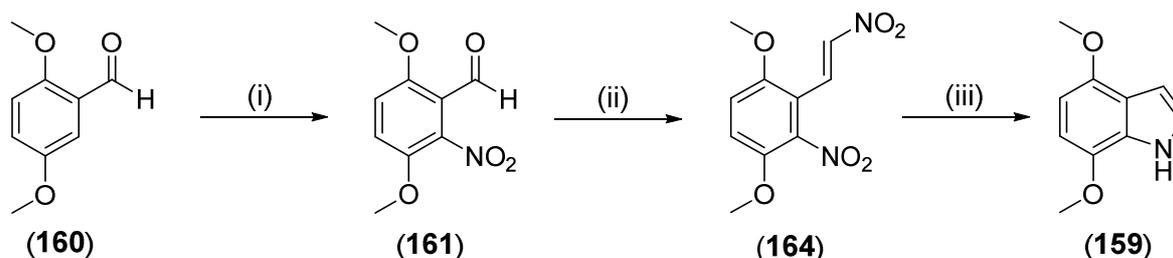


Abb. 3-20: Der Isopleth des (*R*)-Enantiomers. Aufgrund der logarithmischen Auftragung ist hier auch das Minorenantiomer zu sehen.

3.10 Dimethoxyindol-Tryptaminderivate

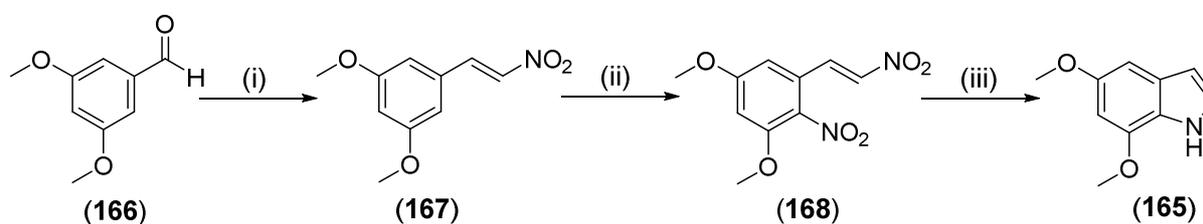
Während bei 4,7-Dimethoxyindol (**159**) die Synthese mit 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**160**) beginnt, welcher mit 100 %-iger Salpetersäure zu 3,6-Dimethoxy-2-nitro-benzaldehyd (**161**) umgesetzt wird,^[463, 464] ist 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**162**) kommerziell verfügbar. Bei beiden folgt, wie **Abb. 3-21** zeigt, eine Henry-Reaktion mit Nitromethan und Ammoniumacetat, die das jeweilige 2-Nitrovinylbenzenderivat ergibt.^[463, 465, 466] Die Synthese der Dimethoxyindole erfolgt über eine modifizierte Leimgruber-Batcho-Synthese.^[467] Als Ausgangsmaterial für den Ringschluss wurde hier das entsprechend substituierte vicinale 2-Nitrovinyl-nitro-benzen unter reduktiven Bedingungen umgesetzt. Dies kann zum einen durch Eisessig und Eisenpulver,^[468] oder alternativ durch einen Palladium-Kohle-Katalysator und Wasserstoff, beziehungsweise Ammoniumformiat als Wasserstoffquelle erfolgen.^[463-465] Während für 4,7-Dimethoxy-1*H*-indol (**159**) beide Varianten möglich sind, war für 5,6-Dimethoxy-1*H*-indol (**163**) ausschließlich die erstgenannte Möglichkeit erfolgreich.



(i) HNO_3 ; (ii) CH_3NO_2 , NH_4OAc ; (iii) CH_3COOH , Fe oder Pd/C (10 %), $\text{NH}_4^+ \text{CHOO}^-$

Abb. 3-21: Synthese von 4,7-Dimethoxyindol (159).

Bei 5,7-Dimethoxy-1H-indol (165) beginnt die Synthese in Anlehnung an De Luca *et al* (vgl. **Abb. 3-22**).^[469] mit 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (166), das mit Nitromethan und Ammoniumacetat in einer Henry-Reaktion umgesetzt wird. Eine anschließende Nitrierung erfolgt mit Kupfer(II)-nitrat in Essigsäureanhydrid,^[469-471] wobei das zur Nitrierung benötigte Nitryl-Kation (NO_2^+) *in situ* gebildet wird.^[472] Der Indolringschluss wird mittels Eisenpulver in 80 %-iger Essigsäure durchgeführt.^[469] Denkbar wäre auch eine Synthese analog zu **97** aus 2,4-Dimethoxyanilin in Anlehnung an Engler *et al.*^[381] Dieser Syntheseweg wurde ebenfalls versucht, führte jedoch nicht zum gewünschten Zielmolekül.

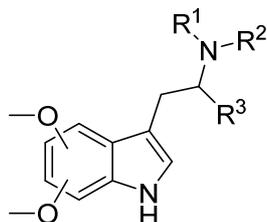


(i) CH_3NO_2 , NH_4OAc ; (ii) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, Ac_2O (iii) CH_3COOH , H_2O , Fe

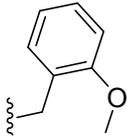
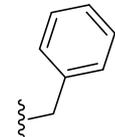
Abb. 3-22: Synthese von 5,7-Dimethoxyindol (165).

Der weitere Syntheseweg zur Anlagerung des Ethylaminrests in Position 3 des jeweiligen Indolderivats erfolgt analog zu den halogenierten Tryptaminderivaten (Kapitel 3.1.3), allerdings ist hier, anders als bei den halogenierten Derivaten, die Reduktion von Doppelbindung und Nitrogruppe der Nitrovinylindole auch in einem Reaktionsschritt mittels Lithiumaluminiumhydrid möglich.^[396, 473, 474] Die Synthesen der *N*-benzylierten Dimethoxyindolderivate erfolgen mittels reduktiver Alkylierung, wie oben in Kapitel 3.5 beschrieben. Einige Derivate wurden aber auch durch Anlagerung von Oxalylchlorid und anschließendem Umsatz mit einem Amin zu einem Oxalsäurederivat als Zwischenstufe hergestellt, welche

dann mit LiAlH_4 reduziert werden kann. Eine Übersicht über die synthetisierten Dimethoxytryptaminderivate bietet **Tab. 3-2**.



| Pos. der OMe-Gruppen | R ¹ | R ² | R ³ | gefällt als | Bezeichnung |
|----------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-------------|
| 4,7 | H | H | H | Hydrochlorid | 169 |
| 4,7 | H | H | CH ₃ | Hydrochlorid | 170 |
| 4,7 | | H | H | Hydrochlorid | 171 |
| 4,7 | | H | H | Hydrogenoxalat | 172 |
| 4,7 | | H | H | Hydrogenoxalat | 173 |
| 4,7 | Et | Et | H | - | 174 |
| 5,6 | H | H | H | Hydrochlorid | 175 |
| 5,6 | | H | H | - | 176 |
| 5,7 | H | H | H | Hydrochlorid | 177 |

| | | | | | |
|-----|---|---|---|----------------|------------|
| 5,7 |  | H | H | Hydrogenoxalat | 178 |
| 5,7 |  | H | H | Hydrochlorid | 179 |

Tab. 3-2: Übersicht über die Dimethoxytryptaminderivate.

Bei Legentil *et al.* wird 2-(4,7-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)ethan-1-amin (**180**, siehe **Abb. 3-23**), freie Base zu **169**, als instabil beschrieben.^[475] Da im Umgang mit dieser Substanz keine Anzeichen dafür festgestellt werden konnten, wurde die bei RT aufbewahrte, in DMSO-d₆ gelöste NMR-Probe nach einer und nach drei Wochen erneut vermessen. Dabei konnte keine Veränderung im ¹H-NMR-Spektrum und somit auch keine Zersetzung von **180** beobachtet werden.

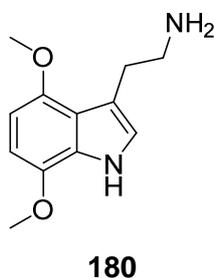
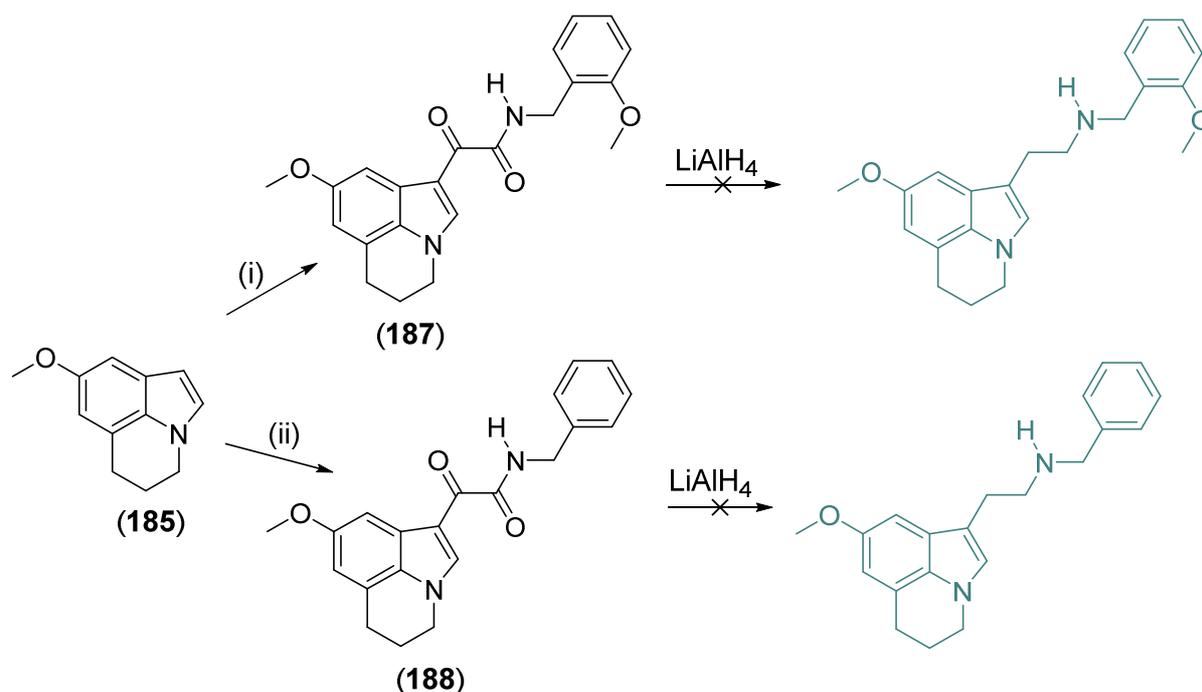


Abb. 3-23: Das Dimethoxytryptamin **180**.

3.11 Tetrahydrochinolinderivate

Die Synthese von 2-(8-Methoxy-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-1-yl)ethanaminiumhydrogenoxalat (**181**) beginnt mit 6-Methoxychinolin (**182**), dessen Heterocyclus mit Hilfe des Katalysators Platin(IV)-oxid im Autoklaven unter 3 bar Wasserstoffdruck teilhydriert wird (vgl. **Abb. 3-23**). Das dabei erhaltene 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**183**) wird mit Oxalylchlorid umgesetzt, anschließend wird Aluminiumchlorid zugegeben, wobei 8-Methoxy-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-1,2(4H)-dion (**184**) gebildet wird. Die beiden Carbonylgruppen werden mit einer 1,0-molaren Boran-Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung

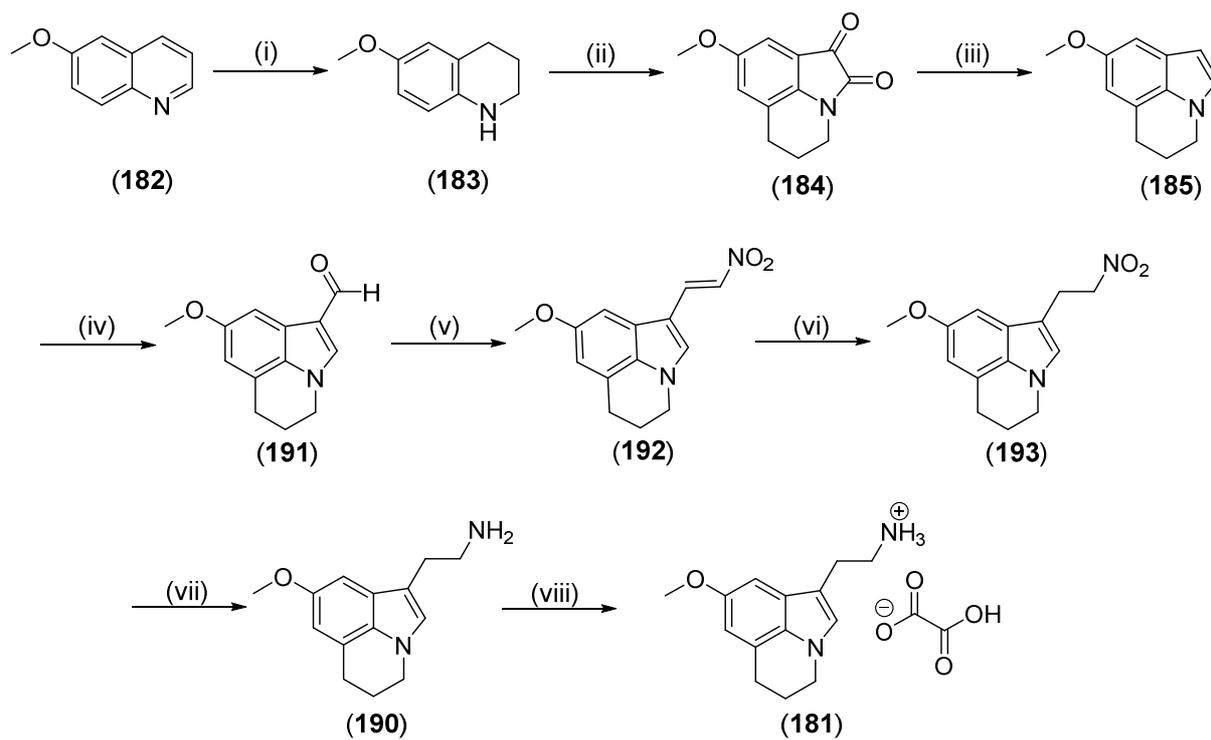
vollständig reduziert, auf diese Weise wird aus dem 2,3-Dioxindoldervat (**184**) das Indolderivat (**185**) erhalten.^[476] Letzteres kann mit Oxalylchlorid und Benzylamin bzw. 2-Methoxybenzylamin analog zur Synthese von **186**^[249, 421, 422] umgesetzt werden (vgl. **Abb. 3-24**). Bei diesen beiden Indolylglyoxalsäureamiden (**187** und **188**) war eine vollständige Reduktion der beiden Carbonylgruppen mit Lithiumaluminiumhydrid nicht möglich, eine verlängerte Reaktionszeit führte nur zur Zersetzung der Edukte (siehe **Abb. 3-24**).



(i) (1) $(\text{COCl})_2$; (2) 2-Methoxybenzylamin; (ii) (1) $(\text{COCl})_2$; (2) Benzylamin

Abb. 3-24: Tryptaminsynthese über Oxalsäurederivate. Die Reduktion mit LiAlH_4 war nicht erfolgreich.

Aus diesem Grund erfolgt die Anlagerung des Ethylaminrests nach der oben beschriebenen Methode über Vilsmeier-Formylierung, Henry-Reaktion und anschließende Reduktionen (**Abb. 3-25**). Die Reduktion der Nitrogruppe mit Zinkpulver und Salzsäure^[408, 409, 477] geht hier nur sehr zögerlich vonstatten, ein leichtes Erwärmen des Reaktionsansatzes führt jedoch zusätzlich zur Reduktion des Indol- zum Indolinderivat (**189**). Eine Oxidation zum Indolderivat (**190**) erfolgt schließlich durch Refluxieren mit Braunstein (MnO_2). Um diesen zusätzlichen Reaktionsschritt zu vermeiden, ist die Reduktion der Nitrogruppe mit Eisenpulver und Eisessig,^[410, 411] wie sie bei den 7-Iod-Tryptaminderivaten beschrieben wird (**Abb. 3-4**), zu bevorzugen. Das 2-(8-Methoxy-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-j]chinolin-1-yl)ethanamin (**190**) wird als Hydrogenoxalat gefällt, da das Hydrochlorid sehr stark hygroskopisch ist.



(i) PtO_2 , H_2 ; (ii) $(\text{COCl})_2$, AlCl_3 ; (iii) $\text{BH}_3\text{-THF}$; (iv) (1) DMF , POCl_3 , (2) KOH ; (v) CH_3NO_2 , NH_4OAc , (vi) NaBH_4 , SiO_2 ; (vii) HOAc , Fe , H_2SO_4 ; (viii) $(\text{COOH})_2$

Abb. 3-25: Synthese des Tetrahydrochinolinderivats **181**.

4 Pharmakologischer Teil

4.1 Definition der pharmakologischen Parameter

4.1.1 Agonisten und Partialagonisten

| | |
|------------|---|
| EC_{50} | Die molare Konzentration eines Agonisten, die 50 % des maximal möglichen Effektes, beispielsweise Kraftzunahme oder Längenänderung, bewirkt. Die Wirkung des Agonisten kann aktivierend oder hemmend sein. Der EC_{50} -Wert ist ein Maß für die Potenz eines Agonisten. Da das Verhältnis von Rezeptorbesetzung und Wirkung meist nichtlinear ist, misst der EC_{50} -Wert nicht direkt die Agonist-Rezeptor-Dissoziationskonstante K_A . ^[478] Für Partialagonisten jedoch ist der EC_{50} -Wert eine gute Näherung für K_A . ^[479] |
| pEC_{50} | Der negativ dekadische Logarithmus des EC_{50} -Werts ($pEC_{50} = -\log EC_{50}$). Die für die untersuchten Substanzen angegebenen pEC_{50} -Werte wurden in Bezug auf den Standardwert von Serotonin an der Rattenschwanzarterie (6,95) korrigiert. Der korrigierte pEC_{50} -Wert eines Prüf(partial)agonisten ist die Differenz aus 6,95 und dem Mittelwert der Differenzen aus den pEC_{50} -Werten der Serotonin-Standardkurven und der (Partial)agonistenkurven. (ΔpEC_{50}) |
| E_{max} | Der maximale Effekt, den ein (partieller) Agonist in einem bestimmten Gewebe unter definierten Versuchsbedingungen hervorrufen kann, ausgedrückt als Bruchteil des Effekts eines vollen Referenzagonisten. Wird auch als intrinsische Aktivität bezeichnet. |
| Rel. Pot. | Relative Potenz: Verhältnis der EC_{50} -Werte von (partiellem) Agonisten und Referenzagonisten in einem bestimmten Testsystem. Als Referenzagonist wird Serotonin verwendet. Der pEC_{50} -Wert von Serotonin an der Rattenschwanzarterie beträgt 6,95. Die für diese Arbeit synthetisierten Verbindungen zeigen alle keinen Agonismus am Histamin- H_1 -Rezeptor. |

$$Rel. Pot. (A) = EC_{50} (A_{Ref}) / EC_{50} (A)$$

| | |
|--------|--|
| K_p | Scheinbare Dissoziationskonstante für den Partialagonist-Rezeptor-Komplex. |
| pK_p | Negativ dekadischer Logarithmus von K_p |

4.1.2 Antagonisten

r Konzentrationsverhältnis (Concentration ratio): Das Verhältnis aus Agonist-Konzentration $c(A)^*$ in Anwesenheit und $c(A)$ in Abwesenheit eines Antagonisten, die zum Erzielen des gleichen Effektes, meist halbmaximal, notwendig sind, also in der Regel Verhältnis der EC_{50} -Werte.^[478]

$$r = EC_{50}(A)^* / EC_{50}(A) = 10^{ApEC50}$$

r wurde früher auch mit CR abgekürzt.^[480]

pA_2 Der negativ dekadische Logarithmus der molaren Konzentration eines Antagonisten, die die doppelte Konzentration des Agonisten erforderlich macht, um denselben Effekt wie in Abwesenheit des Antagonisten zu erzielen.^[478, 481, 482] Für die Berechnung des pA_2 -Wertes gibt es zwei Möglichkeiten: Wenn für einen Liganden die Antagonismusexperimente über einen großen Konzentrationsbereich von mindestens einer Zehnerpotenz, im Idealfall über zwei Zehnerpotenzen möglich sind, so kann der pA_2 -Wert als Nullstelle der Ausgleichsgeraden des Schild-Plots aus der Darstellung von $\log(r-1)$ gegen $-\log(c[\text{Antagonist}])$ entnommen werden.^[483] Ist die Steigung m der Ausgleichsgeraden gemäß t-Test nur zufällig von 1 verschieden, so wird sie gleich eins gesetzt. Es handelt sich um einen kompetitiven Antagonismus. Im anderen Fall wird die Steigung $m \neq 1$ beibehalten. Ist die Konzentrationsspannweite der Antagonismusexperimente zu gering für die Erstellung eines Schild-Plots, so kann der pA_2 -Wert nur mittels folgender Formel berechnet werden:

$$pA_2 = -\log_{10}[c(B)] + \log_{10}(r - 1) \text{ mit } r = 10^{ApEC50}$$

Liegt im Schild-Plot eine ungewöhnliche Streuung der Punkte vor, so werden die ΔpEC_{50} -Werte des Referenzagonisten Serotonin in Ab- und in Anwesenheit des Prüfantagonisten, geordnet nach der Konzentration des letzteren, mittels t-Test auf signifikantes Abweichen von Null getestet. Dabei gilt folgende Formel:

$$T = \frac{|0 - \Delta pEC_{50}|}{SEM}$$

In den Mittelwert der berechneten pA_2 -Werte fließen in diesen Fällen nur die Einzelwerte der höchsten Konzentrationen ein, deren ΔpEC_{50} -Werte signifikant von Null abweichen.

4.2 Allgemeine Angaben und apparative Ausstattung

Die Substanzen wurden je nach Löslichkeit in Wasser, Wasser/ Ethanol oder Wasser/ Ethanol/ DMSO gelöst. Zur Gewinnung der für die pharmakologischen Experimente benötigten Organe und Gewebe werden männliche Wistar-Ratten (Charles River, Niederlassung Sulzfeld) und Dunkin-Hartley-Meerschweinchen (Charles River, Niederlassung Sulzfeld bzw. lehrstuhleigene Zuchtlinie in der zentralen Tierhaltungseinrichtung der Universität Regensburg) beiderlei Geschlechts verwendet. Die Tiere werden in einem vollklimatisierten Tierstall bei 21 °C und einer Luftfeuchtigkeit von 45 – 55 % nach Geschlecht getrennt gehalten. Sie erhalten Trinkwasser und das Standardfutter der Firma ssniff Spezialdiäten GmbH Soest („Alleinfuttermittel für Ratten und Mäuse – Haltung“ bzw. „Alleinfuttermittel für Meerschweinchen“ – „Haltung“ bzw. „Zucht“). Um den Einfluss der individuellen Unterschiede der einzelnen Tiere weitestgehend auszuschließen, wurden alle Experimente möglichst an Organen mindestens drei unterschiedlicher Tiere durchgeführt.

Die Dosierung erfolgt mittels Kolbenhubpipetten pipetman von Gilson bzw. Discovery comfort 100 – 1000 μ l (Firma Abimed, Langenfeld) und Pipettenspitzen 200 μ l und 1000 μ l der Firma Sarstedt, Nümbrecht. Die pharmakologischen Experimente an der Rattenschwanzarterie wurden an einer Isolierte-Organ-Apparatur IOA-5306-X2 mit sechs Organbädern mit jeweils 20 ml Fassungsvermögen der Firma FMI Föhr Medical Instruments GmbH, Seeheim-Ober-Beerbach, durchgeführt. Verbesserte, stabilere Organarme zur Befestigung von zwei Präparaten wurden in Zusammenarbeit mit der feinmechanischen Werkstatt der Universität Regensburg entworfen und hergestellt. Als Kraftaufnehmer zur Messung der Kontraktionskraft der Arteriensegmente dienten isometrische Transducer FMI TIM-1020 von Föhr Medical Instruments GmbH. Zur Verstärkung des Messsignals wurden ein 12-fach Messverstärker FMI MIO-0504 und ein Gleichspannungs-Brückenmessverstärker MIO-0501 der Firma FMI Föhr Medical Instruments GmbH eingesetzt. Zur Aufzeichnung des Messsignals diente ein Siemens Kompensograph C1015 T3 7KC1015-3AF2. Die Temperierung von Organbädern und Nährlösung wurde durch ein Thermostat Compatible Control CC 304 der Firma Peter Huber Kältemaschinenbau GmbH, Offenburg, sichergestellt. Die Anlage wurde in regelmäßigen Abständen kalibriert. Zum einen wurde der Nullabgleich bei jeder Inbetriebnahme der IO-Apparatur neu justiert, zum anderen der Verstärkungsbereich mittels Kalibrationsgewichten überprüft.

Als Elektrolytlösung für die Experimente an der Rattenschwanzarterie (5-HT_{2A}-Rezeptor) wurde eine mit Carbogen begaste Krebs-Ringer-Bicarbonat-Nährlösung nach Altura^[484, 485] mit folgender Zusammensetzung verwendet:

| Altura-Nährlösung | | |
|--|-----------|-----------|
| Bestandteil | in mmol/l | in g/10 l |
| NaCl | 118,07 | 69,0 |
| KCl | 4,69 | 3,50 |
| NaHCO ₃ | 25,00 | 21,0 |
| KH ₂ PO ₄ | 1,20 | 1,63 |
| MgSO ₄ • 7 H ₂ O | 1,20 | 2,96 |
| CaCl ₂ • 2 H ₂ O | 2,50 | 3,68 |
| D-Glucose • H ₂ O | 10,00 | 19,80 |

Tab. 4-1: Zusammensetzung der Altura-Nährlösung für die Experimente an der Rattenschwanzarterie.

Für die Experimente am Ileum des Meerschweinchens (Histamin-H₁-Rezeptor) wurde eine Tyrode^[218, 486]-Nährlösung folgender Zusammensetzung verwendet:

| Tyrode-Nährlösung | | |
|---|-----------|-----------|
| Bestandteil | in mmol/l | in g/10 l |
| NaCl | 136,89 | 80,0 |
| KCl | 2,68 | 2,0 |
| NaHCO ₃ | 11,90 | 10,0 |
| NaH ₂ PO ₄ • 2 H ₂ O | 0,42 | 0,65 |
| MgCl ₂ • 6 H ₂ O | 1,03 | 2,1 |
| CaCl ₂ • 2 H ₂ O | 1,80 | 2,65 |
| D-Glucose • H ₂ O | 5,00 | 10,0 |

Tab. 4-2: Zusammensetzung der Tyrode-Nährlösung für die Experimente am Ileum des Meerschweinchens.

Es wurde eine baugleiche Isolierte-Organ-Apparatur der Firma FMI Föhr Medical Instruments GmbH, Seeheim-Ober-Beerbach, verwendet, allerdings wurden hier isotonisch arbeitende Transducer FMI TIT-1100/24 mm zur Messung des Kontraktionsweges der Ileumsegmente, ebenfalls von der Föhr Medical Instruments GmbH, eingesetzt.

Die Aufnahme der Dosis-Effekt-Kurven an der IO-Apparatur für diese Arbeit erfolgte immer in kumulativer Technik,^[487] dabei wurde die Konzentration der zu prüfenden Substanz im Organbad sukzessive erhöht, ohne den Liganden zwischendurch auszuspülen.^[488] Dabei wurde nach jeder Substanzzugabe abgewartet bis das jeweilige Plateau erreicht war, erst dann wurde die nächsthöhere Konzentration zugegeben, wie in **Abb. 4-1** beispielhaft aufgezeigt ist. Dosis-Wirkungskurven, die auf diese Weise erstellt werden, liefern die gleichen Ergebnisse wie die durch Messung von Einzelkonzentrationen.^[488, 489] Zudem zeichnet sich die kumulative Arbeitsweise durch eine höhere Effizienz aus.^[488]

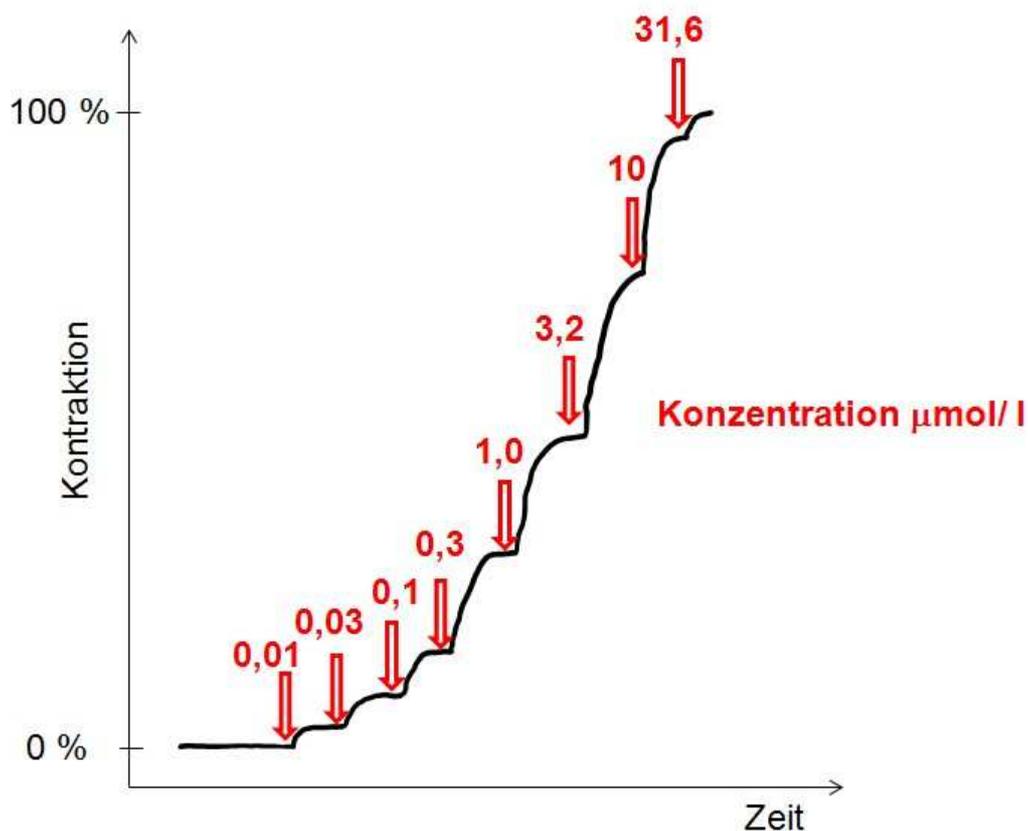


Abb. 4-1: Beispielhafte kumulative Dosis-Effekt-Kurve für Serotonin an der isolierten Rattenschwanzarterie. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Zugabe der jeweiligen Konzentration an (pEC_{50} hier ca. 6,0).

Die Auswertung der pharmakologischen Experimente und die Berechnung der relevanten Parameter erfolgt mit der Software GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.) und Microsoft Excel 2010. Die Berechnung der pK_p -Werte wurde mit SigmaPlot 11.0 (Systat

Software, Inc.) durchgeführt. Die Messreihen wurden mit dem Test nach David^[490] auf Normalverteilung geprüft. Bei diesem Test wird das Größenverhältnis bestimmt, welches aus dem Quotienten der Spannweite und der Standardabweichung errechnet wird. Liegt der Wert für das Größenverhältnis zwischen der oberen und unteren Schranke für die jeweilige Anzahl der Messwerte, so spricht weniger als 90 % Wahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese, nach der die Messreihe normalverteilt ist.^[490, 491]

$$G = \frac{x_{max} - x_{min}}{\sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n-1}}}$$

Alle Werte werden, soweit nicht anders angegeben, als arithmetischer Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM: standard error of the mean) angegeben. Zudem wird der Vertrauensbereich mit dem Konfidenzniveau von 95 % berechnet (VB_{95%}). Zum Vergleich der Mittelwerte der pharmakologischen Daten zweier getesteter Substanzen wird ein Zweistichproben-t-Test eingesetzt (Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %). Die Nullhypothese, dass die beiden Mittelwerte nicht zu unterscheiden sind, wird abgelehnt, wenn für den Prüfquotienten T gilt: $T > t$ für $n = N_1 + N_2 - 2$ Freiheitsgrade. T wird wie folgt berechnet:^[492]

$$T = \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}} \cdot \frac{\bar{M}_1 - \bar{M}_2}{a}$$

$$\text{mit } a = \sqrt{\frac{(N_1 - 1) \cdot s_1^2 + (N_2 - 1) \cdot s_2^2}{N_1 + N_2 - 2}}$$

Dabei ist N der Stichprobenumfang, \bar{M} der Mittelwert und s^2 die Varianz der jeweiligen Stichprobe.

4.3 Das 5-HT_{2A}-Standardtestmodell an der isolierten Rattenschwanzarterie

Als Standardtestmodell zur Charakterisierung der in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen als Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors wird das funktionelle *in vitro*-Testsystem der isolierten Rattenschwanzarterie (ventrale Kaudalarterie) verwendet, da an diesem Organ der 5-HT_{2A}-Rezeptor in hoher Dichte vorliegt. Auf Serotonin oder einen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten reagiert die Arterie mit einer Kraftzunahme (Kontraktion), welche optisch nicht wahrnehmbar ist, aber mit Hilfe der Organbad-Apparatur unter isometrischen Bedingungen gemessen

werden kann. Diese Kraft steigt mit zunehmender Konzentration des zugegebenen Agonisten bis hin zu einem Maximum (E_{max}), welches auch durch weitere Konzentrationssteigerungen nicht überschritten werden kann. Der Maximaleffekt des endogenen Agonisten Serotonin beträgt definitionsgemäß 100 % (vgl. **Abb. 4-2**).

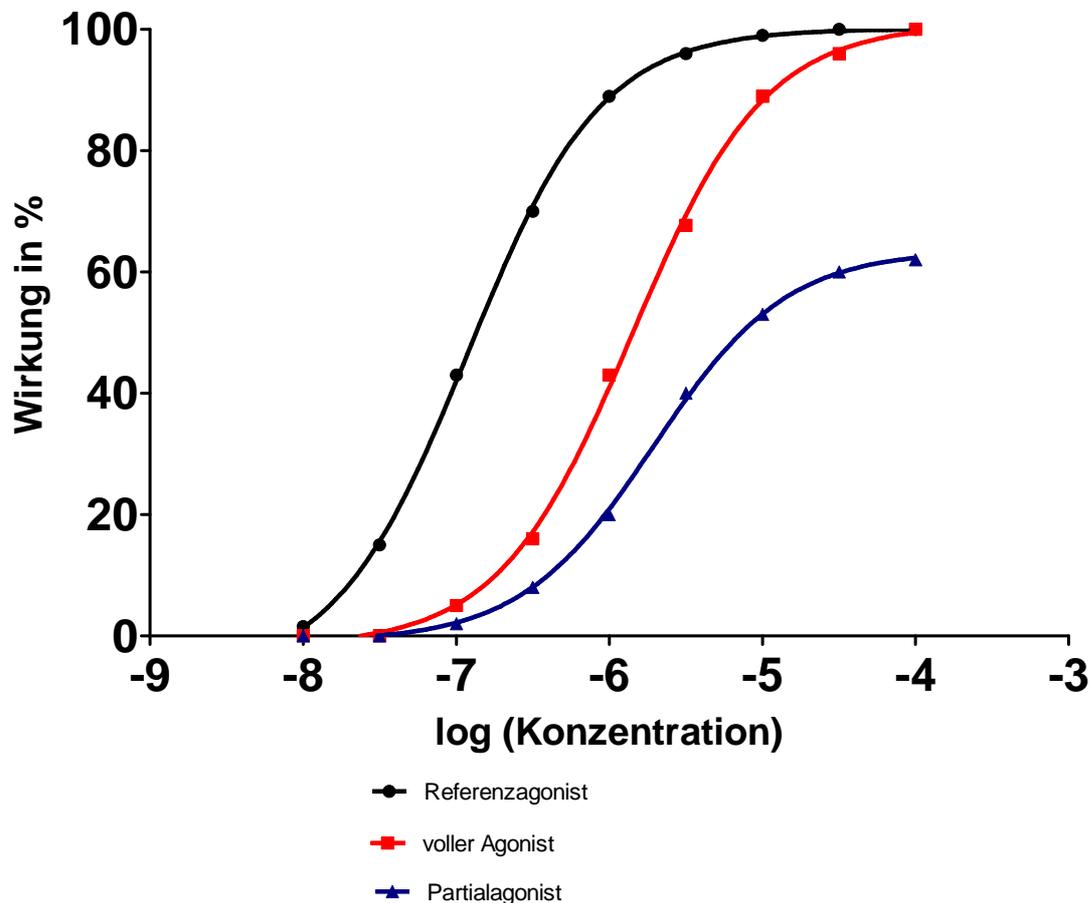


Abb. 4-2: Konzentrations-Wirkungs-Kurven, beispielhaft dargestellt für den Referenzagonisten (Serotonin), einen vollen Agonisten, sowie einen Partialagonisten.

Die Versuchsdurchführung zur Untersuchung der 5-HT_{2A} -vermittelten Effekte der synthetisierten Substanzen erfolgt in Anlehnung an Pertz und Elz.^[218, 223, 480]

Männliche Wistar-Ratten (300 – 650 g) werden in Kohlendioxid getötet und anschließend dekapitiert. Nach dem Ausbluten wird schnellstmöglich die Rattenschwanzarterie isoliert (siehe **Abb. 4-3**) und in eine mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2 , V/V) begaste Altura-Nährlösung eingelegt. Zeitlich Verzögerungen bei der Präparation der Arterie außerhalb der Nährlösung führen zur Qualitätsminderung des Organs. Verbliebenes, noch anhaftendes Bindegewebe wird in der Altura-Nährlösung entfernt, anschließend wird das Endothel durch Einführen eines stumpfen Metalldrahtes ($d = 0,3 \text{ mm}$) in das Lumen der Arterie zerstört.

Daraufhin wird das Blutgefäß in 3 bis 5 mm lange zylindrische Segmente geschnitten, die auf je zwei L-förmige Haken aus Federstahl ($d = 0,15 \text{ mm}$) aufgefädelt werden (siehe **Abb. 4-4**).

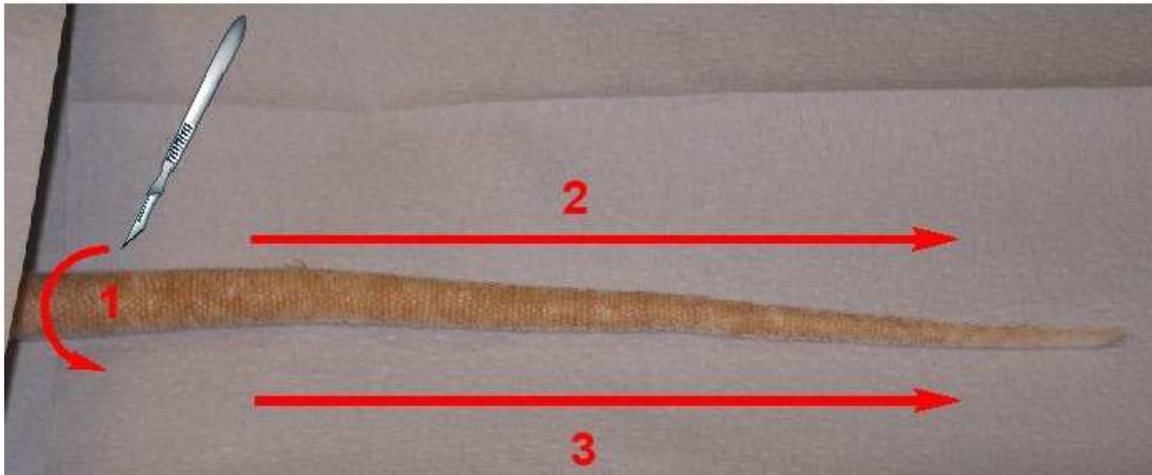


Abb. 4-3: Schnittrihenfolge bei der Präparation der Rattenschwanzarterie. (Foto: Dr. A. Sellmer).

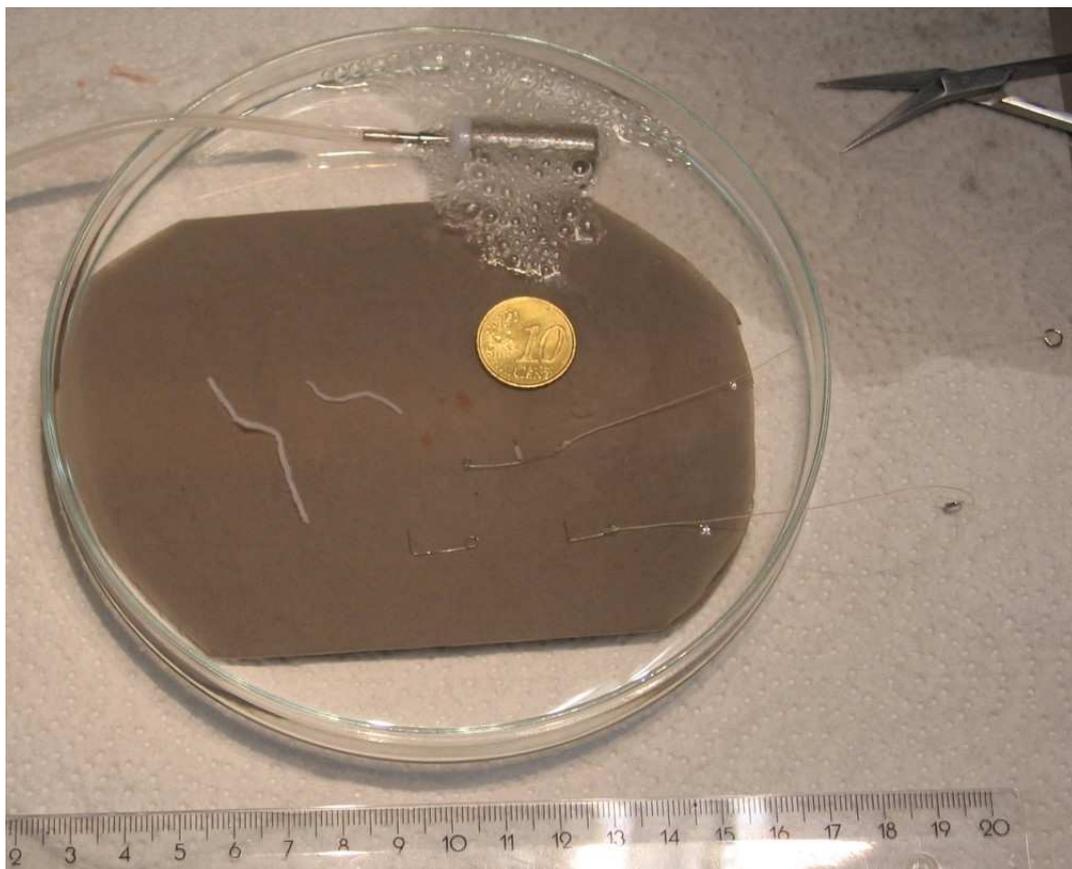


Abb. 4-4: Das Befestigen der Arteriensegmente an den Edelstahlhäkchen. Als Größenvergleich dienen hier ein Lineal und eine 10-Cent-Münze.

Die Häkchen werden mittels chirurgischen Fadens (Vicryl, steril, ungefärbt geflochten der Firma Ethicon Norderstedt) mit Edelstahlhaken bzw. mittels Drahtschlinge in den Organbädern fixiert (siehe **Abb. 4-5**) und auf 7 mN vorgespannt. Die Badtemperatur wird mittels Thermostat konstant auf 37 °C gehalten. Bei $t = 15$ Minuten werden die Preparate nachgespannt. Bei $t = 30$ Minuten erfolgt ein Austausch des Badmediums (Spülzeit 3 Minuten), im Anschluss werden die Organe ein weiteres Mal nachgespannt und es erfolgt eine Zugabe von Prazosin und Cocain. Alle Experimente werden in Anwesenheit des Wiederaufnahmehemmers Cocain (6 $\mu\text{mol/l}$) und des α_1 -Adrenozeptorantagonisten Prazosin (30 nmol/l) durchgeführt, um eine Aufnahmehemmung von Serotonin und den Ausschuss α_1 -vermittelter kontraktiler Effekte zu erreichen.^[222, 480]

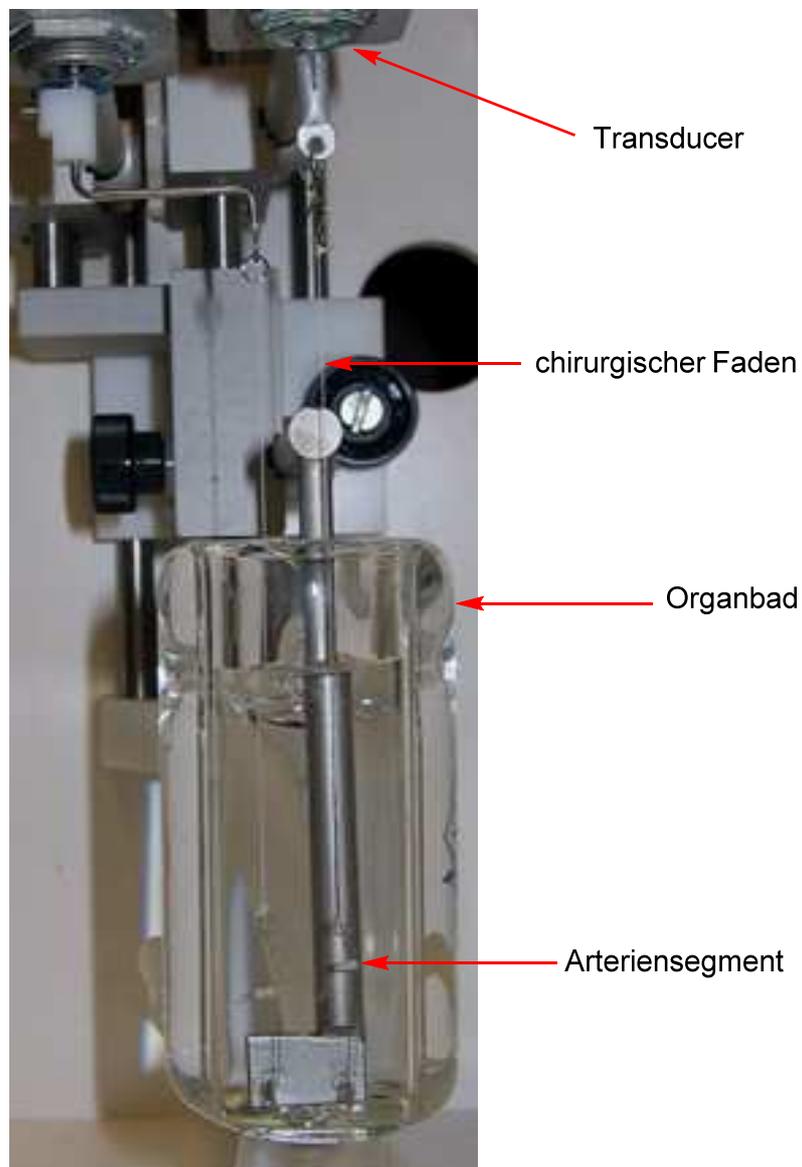


Abb. 4-5: Organbad in Betrieb mit zwei Segmenten der Rattenschwanzarterie.

Die Vorstimulation bei $t = 60$ Minuten erfolgt durch Zugabe von 1 und 10 $\mu\text{mol/l}$ Serotonin (submaximale bzw. maximale Kontraktion). Nach dem Auswaschen des Serotonins (Spülzeit 10 – 15 Minuten) und einer Ruhephase folgt bei $t = 90$ Minuten ein weiterer Austausch des Badmediums (Spülzeit 3 Minuten). Daraufhin wird wieder Prazosin und Cocain zugegeben, Organe mit einer Spannung von < 3 mN werden auf 5 mN nachgespannt. Nach Ablauf einer 30 minütigen Ruhephase folgt die Aufnahme einer kumulativen Konzentrations-Wirkungskurve von Serotonin (Konzentrationen von 10 nM bis 32 μM), welche als Referenz dient. Wie oben beschrieben folgt auch hier eine 10- bis 15-minütige Spülphase und eine 10-minütige Ruhephase, der wiederum ein Austausch des Badmediums (Spülzeit 3 Minuten) folgt.

Im Agonismusexperiment folgt nun eine kumulative Konzentrations-Effekt-Kurve des zu untersuchenden (partiellen) Agonisten, welche bis zum Erreichen des Maximums aufgenommen wird. Bei einigen Organen erfolgt dieses Experiment in Anwesenheit des 5-HT_{2A}-Antagonisten Ketanserin (**8**). Dadurch ergibt sich eine Rechtsverschiebung (ΔpEC_{50}), aus der der pA_2 -Wert für Ketanserin berechnet wird, welcher mit dem Literaturwert für die Rattenschwanzarterie (9,55)^[480] verglichen wird. Aus den Zahlenwerten der Kontraktionskraftzunahme in Abhängigkeit der Konzentration von Referenzagonisten und (partialem) Prüfagonisten werden zunächst Dosis-Wirkungs-Kurven erstellt. Dabei wird die Wirkung eines Agonisten auf ein zelluläres oder subzelluläres System, hier die Rattenschwanzarterie, als Funktion des Logarithmus der Konzentration des Agonisten aufgetragen.^[479] Dies geschieht bei GraphPad Prism 5 mittels folgender Gleichung:

$$y = \text{Bottom} + \frac{\text{Top} - \text{Bottom}}{1 + 10^{\text{LogEC}_{50} - x}}$$

Dabei ist x der Logarithmus der Konzentration des Agonisten und y die Wirkung. „Bottom“ steht für den minimalen y -Wert, „Top“ für den Plateau-Wert des Graphen. Der logEC_{50} -Wert ist der x -Wert wenn die Wirkung y in der Mitte zwischen „Bottom“ und „Top“ liegt.^[493] Aus mehreren Konzentrations-Wirkungskurven wird nun die Konzentration des Agonisten bestimmt, die den halbmaximalen biologischen Effekt auslöst (EC_{50}), und deren negativer dekadischer Logarithmus (pEC_{50}). Da diese Werte aus halblogarithmischen Auftragungen gewonnen wurden, sind nur die Logarithmen der EC_{50} -Werte normalverteilt, nicht jedoch diese selbst. Aus diesem Grund darf eine statistische Auswertung nur mit den pEC_{50} -Werten erfolgen.^[479] Diese werden jeweils als Mittelwert \pm SEM angegeben. Zudem wird der Vertrauensbereich mit dem Konfidenzniveau von 95 % berechnet. Die relative Potenz eines Agonisten berechnet sich aus dem Quotienten der EC_{50} -Werte des Referenzagonisten Serotonin und des Prüfagonisten.

$$\text{Rel. Pot. (A)} = EC_{50}(5\text{-HT}) / EC_{50}(A) = 10^{\Delta pEC_{50}}$$

Um die kontraktile Effekte der Prüfsubstanzen eindeutig dem 5-HT_{2A}-Rezeptor zuordnen zu können, müssen folgende drei Kriterien erfüllt sein: Die Experimente müssen erstens in Anwesenheit eines α_1 -Adrenozeptorblockers (z.B. Prazosin) durchgeführt werden, um kontraktile Effekte von aus den Arteriensegmenten freigesetzten Katecholaminen zu verhindern. Zweitens müssen sich die Effekte der Prüfagonisten durch niedrige Konzentrationen von Ketanserin antagonisieren lassen, und drittens muss aus dieser Rechtsverschiebung eine subnanomolare Rezeptoraffinität für Ketanserin folgen.^[480]

Im Antagonismusexperiment wird der zu untersuchende Antagonist zugegeben. Nach einer Inkubationszeit von 30 Minuten folgt die Aufnahme einer weiteren Serotoninkurve. Da es sich bei den untersuchten Tryptaminderivaten um relativ schnell äquilibrierenden Verbindungen handelt, muss nach dieser kurzen Inkubationszeit nicht mit einer Sensibilisierung oder Desensibilisierung der Organsegmente gerechnet werden.^[137] Bei Antagonistenkonzentrationen von ≤ 1 nmol/l ist eine Inkubationszeit von einer Stunde erforderlich, was in dieser Arbeit jedoch nur bei einigen Experimenten mit Ketanserin der Fall ist. Die Serotoninkurve in Anwesenheit geeigneter Konzentrationen des Prüfantagonisten ist zur Referenzkurve rechtsverschoben, woraus pKp- und pA₂-Wert des zu prüfenden Partialagonisten bzw. Antagonisten ermittelt werden kann. Letzterer wird nach folgender Gleichung berechnet:

$$pA_2 = -\log_{10}[c(B)] + \log_{10}(r - 1) \text{ mit } r = 10^{\Delta pEC_{50}}$$

Bei einer ausreichenden Spannbreite der geeigneten Antagonistenkonzentrationen wird der pA₂-Wert zusätzlich durch Anfertigen eines Schild-Plots ermittelt.^[481] Dabei wird der Logarithmus von $(r - 1)$ gegen die logarithmische Konzentration des Prüfantagonisten aufgetragen. Ist die Steigung der Ausgleichsgeraden m nicht signifikant von 1 verschieden, so wird sie gleich 1 gesetzt. Die Nullstelle der linearen Regression dieser Wertepaare gibt in diesem Fall den errechneten pA₂-Wert des Antagonisten wieder. Ist die Steigung m jedoch von 1 verschieden, wird sie beibehalten. Der so erhaltene "full" pA₂-Wert wird zusätzlich zu dem mittels oben angegebener Formel errechneten pA₂-Wert angegeben. Da es sich bei den synthetisierten Verbindungen größtenteils um Partialagonisten handelt, wird nach Möglichkeit von allen Substanzen der pKp-Wert mittels gewichteter linearer Regression nach Marano und Kaumann^[494] bestimmt. Die Partialagonisten konkurrieren mit dem Referenzagonisten Serotonin um dieselbe Bindungsstelle am Rezeptor. Dadurch kommt es zur Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Serotonin in Anwesenheit

des Partialagonisten im Vergleich zur Serotoninkurve ohne Partialagonist. Zur Bestimmung des pK_p -Wertes werden die beiden genannten Kurven aus dem Antagonismusexperiment verwendet, hier wird aber die zweite Serotoninkurve auf 100 % normiert. Daraufhin erfolgt eine Auftragung der äquieffektiven Konzentrationspaare $c(5-HT)$ und $c(5-HT)^*$. Aus der Steigung deren gewichteter Ausgleichsgeraden kann K_p berechnet werden.^[494]

4.4 Das Histamin- H_1 -Standardexperiment am Meerschweinchen-Ileum

Die Versuchsdurchführung zur Untersuchung der Histamin- H_1 -Rezeptor-vermittelten Effekte der synthetisierten Substanzen erfolgt nach Elz.^[480, 495] Als Standardtestmodell wird dabei das Ileum von Meerschweinchen verwendet. Das Ileum (lat.: *Intestinum ileum*), zu Deutsch Krummdarm, ist der in den Dickdarm mündende, dritte Abschnitt des Dünndarms.^[496]

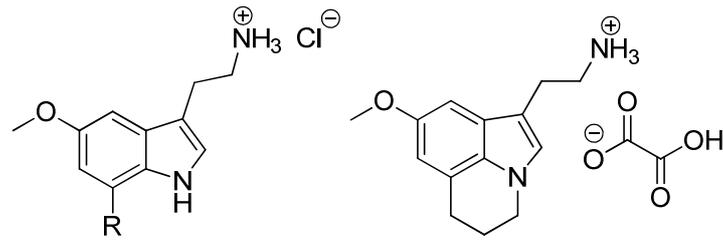
Dunkin-Hartley-Meerschweinchen beiderlei Geschlechts (500 – 800 g) werden durch Genickschlag getötet. Nach dem Entbluten wird das Ileum in einer Länge von circa 25 cm entnommen, von anhaftendem Mesenterialgewebe befreit, in Richtung der peristaltischen Darmbewegung gespült und in 1,5 bis 2 cm lange Segmente geteilt. Diese werden mittels Schlinge und Faden vertikal in auf 37 °C temperierten Organbädern mit 20 ml Fassungsvermögen befestigt. Es wird eine Vorlast von 0,5 g eingestellt. Als Nährlösung dient eine wässrige Tyrode-Lösung, die kontinuierlich mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2 , V/V) begast wird. Nach einer 5-minütigen Spülphase und einer 30-minütigen Äquilibrierungsphase erfolgen drei Vorstimulationen mit jeweils 1 μM , dann 10 μM Histamin (submaximale bzw. maximale Konzentration), welches anschließend durch Austausch des Badmediums wieder ausgewaschen wird (Spülzeit 6 Minuten). Zwischen den Vorstimulationen wird eine 10-minütige Ruhephase eingehalten. Alle Experimente erfolgen in Anwesenheit von 0,05 μM Atropin zur Blockierung cholinergischer M-Rezeptoren. Dies ist möglich, da in diesem Konzentrationsbereich Atropin praktisch nicht blockierend auf den H_1 -Rezeptor wirkt.^[480, 497] Anschließend wird eine kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Histamin (0,01 μM bis 30 μM) aufgenommen, welche als Standardkurve dient. Nach einer weiteren Spül- und Ruhephase folgt die Zugabe des Antagonisten, im Anschluss, nach Ablauf der 15-minütigen Inkubationszeit, folgt die Aufnahme einer weiteren Histaminkurve. Es können bis zu drei derartige Histaminkurven in Anwesenheit eines Antagonisten in Folge im Abstand von jeweils 15 Minuten aufgenommen werden. Die Auswertung und Berechnung der pA_2 -Werte erfolgt wie oben beschrieben.

4.5 In-vitro-pharmakologische Ergebnisse und Diskussion der Struktur-Wirkungs-Beziehungen

4.5.1 Ergebnisse der Experimente an der isolierten Rattenschwanzarterie (5-HT_{2A}-Rezeptor)

4.5.1.1 7-Substituierte 5-Methoxytryptaminderivate

Eine Analogie in der Bindungsorientierung von Phenylalkylaminen und Tryptaminderivaten wird in der Literatur kontrovers diskutiert.^[207, 267, 498-500] Mehrere Computermodelle zeigen eine analoge Anordnung der aromatischen Ringsysteme der beiden Verbindungsklassen gebunden an den 5-HT_{2A}-Rezeptor.^[498, 501] Da ein hydrophober Rest, wie beispielsweise ein Halogensubstituent in Position 4 der Phenylalkylamine die Affinität zum 2A-Rezeptorsubtyp stark erhöht, müsste dies, sofern sich die theoretisch berechnete analoge Anordnung der beiden Substanzklassen bewahrheitet, in Position 7 bei Tryptaminderivaten ebenfalls der Fall sein.^[501] Versuche von Glennon *et al.* am Rattenmagenfundus zeigen bei 7-substituierten *N,N*-Dimethyltryptaminderivaten eine stärkere Bindungsaffinität an den 5-HT₂-Rezeptor bei 7-Brom- und 7-Methyl-Derivaten, als bei 7-Methoxy-Substitution.^[502] Radioligand-Bindungsstudien von Lyon *et al.* vermitteln ein ähnliches Bild. Während auch hier bei *N,N*-Dimethyltryptaminderivaten ein 7-Brom- oder 7-Methylsubstituent die Rezeptoraffinität erhöht, führt das Einführen einer Hydroxygruppe in Position 7 zu einem weitgehenden Verlust der Bindungsaffinität.^[503] Um das pharmakologische Potential 7-substituierter Tryptaminderivate genauer zu untersuchen, wurden 2-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanaminiumchlorid (**140**) und 2-(7-Iod-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanaminium-chlorid (**144**) als Leitstrukturen ausgewählt und eine Reihe weiterer Derivate mit unterschiedlicher Substitution in Position 7 synthetisiert und *in vitro* getestet.

7-substituierte 5-Methoxytryptaminderivate und **181**

| Vb | R | pEC ₅₀ ± SEM VB _{95%} | Rel. Pot. % | E _{max} ± SEM | N | pKp ± SEM VB _{95%} | N | pA ₂ ± SEM VB _{95%} | pA ₂ aus Schild -Plot | N |
|------------|------------------|---|-------------------|---------------------------|---|--------------------------------|---|--|---|----|
| 140 | Br | 5,70 ± 0,08 5,93 – 5,47 | 5,46 | 82 ± 3 | 5 | - | - | 5,26 ± 0,09 5,45 – 5,06 | - | 14 |
| 144 | I | 6,09 ± 0,05 6,23 – 5,95 | 13,88 | 67 ± 3 | 6 | 5,82 ± 0,05 5,93 – 5,71 | 9 | 6,47 ± 0,06 6,60 – 6,34 | 6,18 | 10 |
| 147 | CH ₃ | 5,73 ± 0,09 5,95 – 5,51 | 6,02 | 76 ± 9 | 6 | - | - | 5,42 ± 0,06 5,55 – 5,29 | - | 16 |
| 177 | OCH ₃ | 6,08 ± 0,06 6,24 – 5,93 | 13,62 | 64 ± 3 | 6 | 5,24 ± 0,14 5,84 – 4,63 | 3 | 5,41 ± 0,12 5,71 – 5,12 | - | 6 |
| 181 | - | 7,17 ± 0,09 7,40 – 6,94 | 166,5 | 77 ± 4 | 6 | - | - | 6,63 ± 0,10 6,87 – 6,39 | - | 9 |

Tab. 4-3: Der Einfluss des Substituenten in Position 7 (5-HT_{2A}-Rezeptor).

Bei allen in **Tab. 4-3** aufgelisteten Verbindungen handelt es sich um Partialagonisten. Die Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor von **144** ist größer als die von **140**. Allerdings ist die intrinsische Aktivität beim 7-Iod-Derivat (**144**) kleiner als beim Brom-Analogen **140**. Sowohl Affinität als auch intrinsische Aktivität von **147** sind vergleichbar mit den Werten von **140**. Die Verbindungen **144** und **177** haben fast gleiche pEC₅₀-Werte, der Unterschied der intrinsischen Aktivität der beiden Substanzen ist nicht signifikant. Allerdings ist der pA₂-Wert von **144** eine log-Einheit größer als der von **177**.

Von besonderem Interesse ist die rigidisierte Verbindung **181**. Sie weist die mit Abstand höchste Affinität in dieser Reihe auf und eine relative Potenz von über 166 %, allerdings erreicht diese Verbindung nur 77 % der intrinsischen Aktivität von Serotonin (**1**). Dies zeigt auch die Konzentrations-Wirkungs-Kurve der Verbindung, die bei niedrigen Konzentrationen stärker ansteigt als die von Serotonin, ihr Maximum aber deutlich früher erreicht (vgl. **Abb. 4-6**).

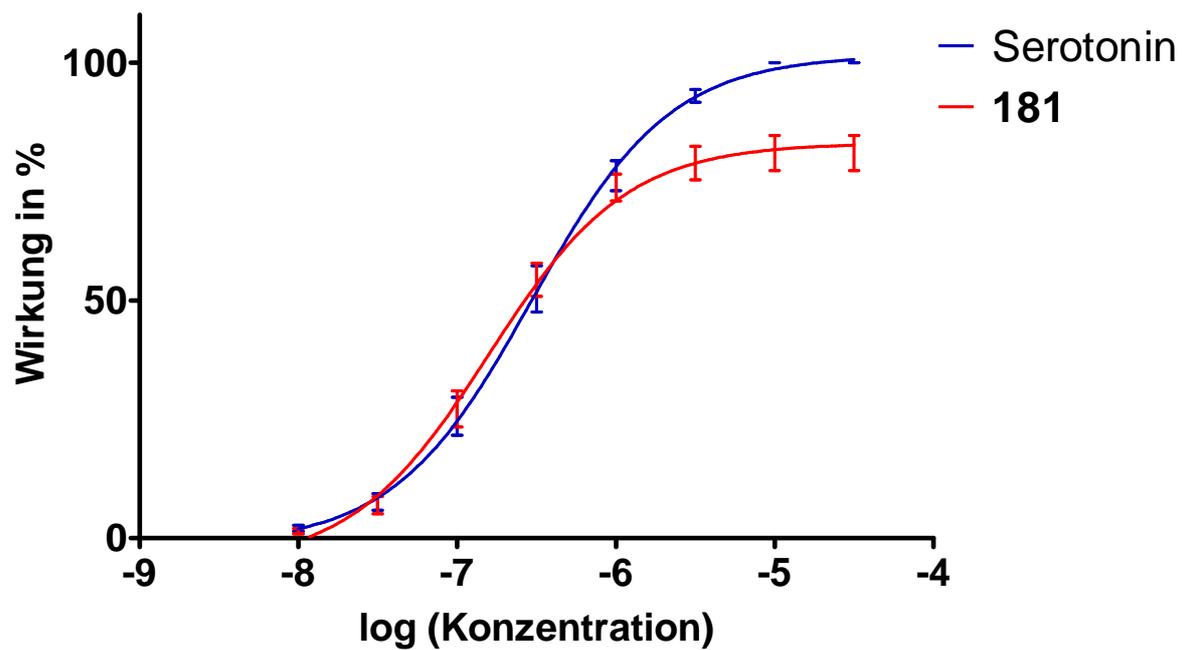
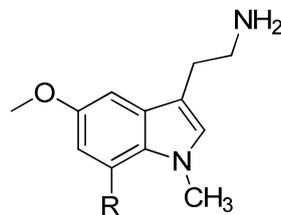


Abb. 4-6: Konzentrations-Wirkungskurve von 181.

4.5.1.2 Methylierung in Position 1



| Vb | R | pEC ₅₀ ± SEM VB _{95%} | Rel. Pot. % | E _{max} ± SEM | N | pKp ± SEM VB _{95%} | N | pA ₂ ± SEM VB _{95%} | N |
|-----|----|---|-------------------|---------------------------|---|--------------------------------|---|--|----|
| 146 | H | 6,03 ± 0,07 6,22 – 5,84 | 12,07 | 78 ± 9 | 6 | 5,55 ± 0,07 5,83 – 5,28 | 4 | 5,92 ± 0,04 6,01 – 5,82 | 7 |
| 143 | Br | 5,83 ± 0,10 6,09 – 5,58 | 7,67 | 70 ± 4 | 6 | 5,67 ± 0,20 6,19 – 5,14 | 6 | 6,04 ± 0,20 6,49 – 5,58 | 10 |

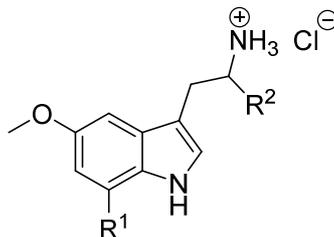
Tab. 4-4: N₁-Methylierung und Einfluss des Bromsubstituenten in Position 7 (5-HT_{2A}-Rezeptor).

Das Einführen des Bromatoms in Position 7 hat hier keinen wesentlichen Effekt. Alle hier aufgelisteten Wertepaare für **146** und **143** unterscheiden sich nicht signifikant.

Es kann vermutet werden, dass das Wasserstoffatom des Indol-Stickstoffs von Tryptaminderivaten mit einer Wasserstoffbrücken zur Rezeptorbindung beitragen kann. Um dies zu untersuchen, wurde das *N*(1)-Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt. Vergleicht man **143** mit **140**, kann festgestellt werden, dass die Methylierung am Indol-Stickstoff der Verbindung **140** keine signifikanten Effekte auf die Rezeptoraffinität bewirkt, jedoch die intrinsische Aktivität vermindert. Dieses Ergebnis spricht gegen die Vermutung einer Wasserstoffbrückenbindung an dieser Stelle. Interessant sind hier die Ergebnisse von Johnson *et al.*^[504] Bei Radioligand-Bindungsstudien mit *N*(1)-substituierten Ergolin- und Tryptaminderivaten zeigen sich sehr stark ausgeprägte Speziesunterschiede, was die Affinität zu den 5-HT_{2A}-Rezeptoren verschiedener Arten betrifft. Während die Alkylierung des Indol-Stickstoffs von Ergolin- und Tryptaminderivaten an [³H]Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Ratte zu einer Affinitätszunahme führt und bei 5-Methoxytryptamin (**39**) keine Änderung der Rezeptoraffinität hervorruft, führte die *N*(1)-Substitution bei beiden untersuchten Ligandengruppen zu einer deutlichen Abnahme der Affinität am humanen 5-HT_{2A}-Rezeptor.^[504, 505]

Taborsky *et al.*^[506] wies bei Ratten eine leichte blutdrucksteigernde Wirkung durch **146** nach.^[506] Zudem untersuchte er den Einfluss der Substanz auf ein durch die Gabe von Futter positiv verstärktes Verhalten von Ratten in einer Skinner-Box,^[507] wobei sich eine leichte Abnahme der Aktivität der Ratten zeigte.^[506]

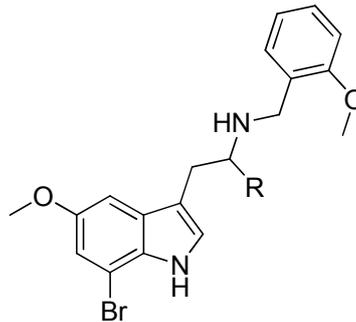
Zu den am Indol-Stickstoff alkylierten Verbindungen gehört auch **181**. Diese Substanz fällt auch hier mit ihrer stärkeren Rezeptoraffinität aus der Reihe. Ihre intrinsische Aktivität ist jedoch vergleichbar mit **146** und **143**.

4.5.1.3 Der Einfluss der Alkylierung in α -Position

| Vb | Struktur | | pEC ₅₀ ± SEM | Rel. Pot. | E _{max} | N | pKp ± SEM | N | pA ₂ ± SEM | N |
|------------|----------------|-------------------------------|----------------------------|-----------|------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|----|
| | R ¹ | R ² | VB _{95%} | % | ± SEM | | VB _{95%} | | VB _{95%} | |
| 140 | Br | H | 5,70 ± 0,08 5,93 – 5,47 | 5,46 | 82 ± 3 | 5 | - | - | 5,26 ± 0,09 5,45 – 5,06 | 14 |
| 141 | Br | CH ₃ | 7,15 ± 0,27 7,84 – 6,42 | 160,0 | 59 ± 3 | 6 | - | - | 6,14 ± 0,25 6,73 – 5,55 | 8 |
| 142 | Br | C ₂ H ₅ | 6,00 ± 0,19 6,48 – 5,51 | 11,13 | 47 ± 4 | 6 | 5,90 ± 0,06 6,05 – 5,75 | 8 | 6,29 ± 0,06 6,42 – 6,16 | 8 |
| 144 | I | H | 6,09 ± 0,05 6,23 – 5,95 | 13,88 | 67 ± 3 | 6 | 5,82 ± 0,05 5,93 – 5,71 | 9 | 6,47 ± 0,06 6,60 – 6,34 | 10 |
| 145 | I | CH ₃ | 6,94 ± 0,11 7,22 – 6,67 | 98,63 | 33 ± 3 | 6 | 6,03 ± 0,17 6,77 – 5,29 | 3 | 6,04 ± 0,23 6,63 – 5,45 | 6 |

Tab. 4-5: α -Alkylierung bei 7-Halogen-Tryptaminderivaten (5-HT_{2A}-Rezeptor).

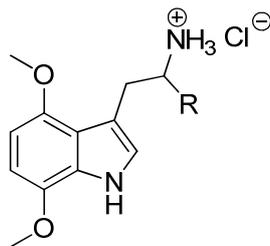
Durch α -Methylierung kommt es sowohl bei **140** als auch bei **144** zu einer Steigerung der Affinität, jedoch nimmt dabei die intrinsische Aktivität ab. Eine Verlängerung der α -Alkylkette um ein Kohlenstoffatom, von **141** zu **142**, wirkt sich sowohl auf die Rezeptoraffinität als auch auf die intrinsische Aktivität negativ aus. Allerdings ist **142** noch deutlich affiner als **140**, während **142** aber nur rund die Hälfte des Maximums von **140** erreicht.



| Vb | R | pEC ₅₀ ± SEM VB _{95%} | Rel. Pot. % | E _{max} ± SEM | N | pKp ± SEM VB _{95%} | N | pA ₂ ± SEM VB _{95%} | pA ₂ aus Schild- Plot | N |
|-----|-----------------|---|-------------------|---------------------------|---|--------------------------------|---|--|---|---|
| 152 | H | 6,71 ± 0,25 7,51 – 5,92 | 57,98 | 13 ± 2 | 4 | 7,02 ± 0,20 7,66 – 6,38 | 4 | 6,73 ± 0,28 7,44 – 6,01 | - | 6 |
| 194 | CH ₃ | - | - | < 8 | 6 | 6,69 ± 0,06 6,88 – 6,50 | 4 | 6,47 ± 0,22 7,04 – 5,90 | 6,22 | 6 |

Tab. 4-6: α -Alkylierung bei N-2-Methoxybenzyl-Tryptaminderivaten (5-HT_{2A}-Rezeptor).

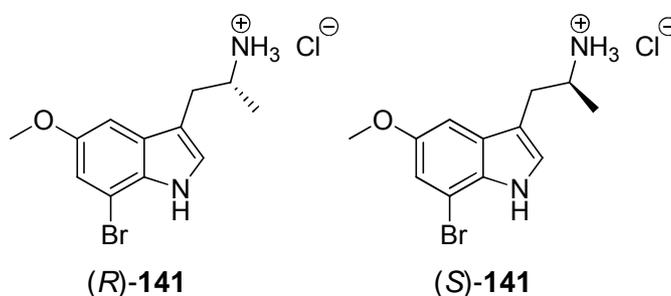
Anders zeigt sich dieser Trend bei der Einführung einer α -Methylgruppe bei **152**. Während die pA₂-Werte von **152** und **194** nicht signifikant voneinander verschieden sind, ist der pKp-Wert von **152** größer als der von **194**. Allerdings ist bei **194** im Agonismusexperiment keine auswertbare intrinsische Aktivität mehr messbar, sodass pEC₅₀-Wert und relative Potenz für diese Verbindung nicht bestimmbar sind. Im Antagonismusexperiment, bei Boluszugabe der Substanz ist eine minimale intrinsische Aktivität erkennbar, die jedoch immer unter 8 % des Maximums der Serotoninreferenzkurve bleibt.



| Vb | R | pEC ₅₀ ± SEM | Rel. Pot. % | E _{max} ± SEM | N | pKp ± SEM | N | pA ₂ ± SEM | N |
|-----|-----------------|----------------------------|----------------|---------------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|---|
| | | VB _{95%} | | | | VB _{95%} | | VB _{95%} | |
| 169 | H | 5,48 ± 0,09 5,72 – 5,24 | 3,37 | 24 ± 3 | 5 | - | - | 3,79 ± 0,44 5,20 – 2,39 | 4 |
| 170 | CH ₃ | 5,03 ± 0,59 6,67 – 3,38 | 1,19 | 20 ± 1 | 5 | 4,82 ± 0,08 5,07 – 4,58 | 4 | 4,88 ± 0,08 5,08 – 4,67 | 6 |

Tab. 4-7: α -Alkylierung bei Dimethoxytryptaminderivaten (5-HT_{2A}-Rezeptor).

Bei **169** führt eine α -Methylierung zur Verminderung der relativen Potenz, allerdings sind die pEC₅₀-Werte hier nicht signifikant voneinander verschieden. Es kommt dabei auch zu einer Zunahme des pA₂-Wertes.

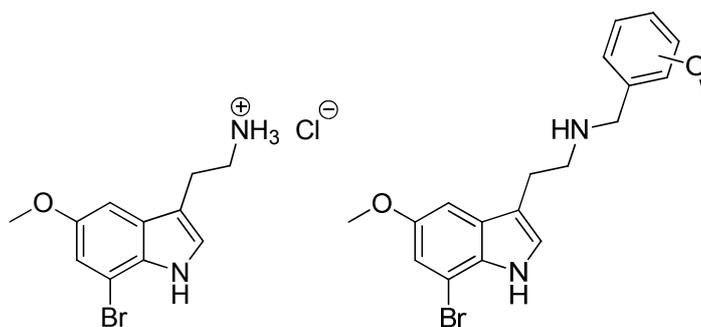


| Vb | pEC ₅₀ ± SEM | Rel. Pot. % | E _{max} ± SEM | N | pKp ± SEM | N | pA ₂ ± SEM | N |
|-------------|----------------------------|----------------|---------------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|---|
| | VB _{95%} | | | | VB _{95%} | | VB _{95%} | |
| 141 | 7,15 ± 0,27 7,84 – 6,42 | 160,0 | 59 ± 3 | 6 | - | - | 6,14 ± 0,25 6,73 – 5,55 | 8 |
| (R)- 141 | 6,70 ± 0,34 7,56 – 5,83 | 55,93 | 49 ± 9 | 6 | 6,15 ± 0,05 6,28 – 6,01 | 7 | 6,62 ± 0,22 7,16 – 6,07 | 7 |
| (S)- 141 | 7,85 ± 0,12 8,16 – 7,55 | 802,9 | 57 ± 4 | 6 | - | - | 6,70 ± 0,16 7,10 – 6,30 | 6 |

Tab. 4-8: Einfluss der Stereochemie bei α -alkylierten 7-Bromtryptaminderivaten (5-HT_{2A}-Rezeptor).

Neben dem Racemat wurden bei **141** auch die optischen Antipoden (*R*)-**141** und (*S*)-**141** untersucht. Hier zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Enantiomeren. Der pEC_{50} -Wert des (*S*)-Enantiomers ist um mehr als eine log-Einheit größer als der des (*R*)-Enantiomers. Somit ist auch die relative Potenz von (*S*)-**141** mit 802,9 % sehr viel größer als die von (*R*)-**141** mit nur 55,93 %. Der maximale beobachtete Effekt von (*S*)-**141** ist nicht signifikant größer als der von (*R*)-**141**, ebenso wie die pA_2 -Werte, die sich ebenfalls nicht signifikant voneinander unterscheiden. Das eudismische Verhältnis^[508] der EC_{50} -Werte beträgt demnach 14,4. Diese Ergebnisse bestätigen auch die allgemeine Tendenz bei α -methylierten Tryptaminderivaten, dass die Bindung der (*S*)-Enantiomere an den $5-HT_{2A}$ -Rezeptor gegenüber den (*R*)-Enantiomeren bevorzugt ist, während bei Phenylalkylaminen das (*R*)-Enantiomer bevorzugt wird.^[501]

4.5.1.4 Benzylierung des Amins



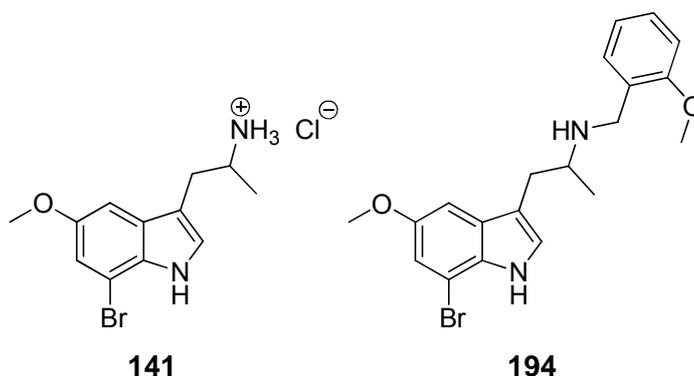
140 und mit *N*-Methoxybenzylrest substituierte Derivate

| Vb | Pos | pEC_{50} \pm SEM VB _{95%} | Rel. Pot. % | E_{max} \pm SEM | N | $pKp \pm$ SEM VB _{95%} | N | $pA_2 \pm$ SEM VB _{95%} | N |
|------------|--------------|--|-------------------|------------------------|---|------------------------------------|---|-------------------------------------|----|
| 140 | - | $5,70 \pm 0,08$ 5,93 – 5,47 | 5,46 | 82 ± 3 | 5 | - | - | $5,26 \pm 0,09$ 5,45 – 5,06 | 14 |
| 152 | <i>ortho</i> | $6,71 \pm 0,25$ 7,51 – 5,92 | 57,98 | 13 ± 2 | 4 | $7,02 \pm 0,20$ 7,66 – 6,38 | 4 | $6,73 \pm 0,28$ 7,44 – 6,01 | 6 |
| 153 | <i>meta</i> | - | - | 4 ± 1 | 3 | $6,44 \pm 0,10$ 6,71 – 6,17 | 5 | $6,40 \pm 0,08$ 6,61 – 6,20 | 6 |
| 195 | <i>para</i> | $4,90 \pm 0,33$ 5,76 – 4,05 | 0,90 | 13 ± 3 | 6 | $6,01 \pm 0,15$ 6,44 – 5,58 | 5 | $5,79 \pm 0,28$ 6,52 – 5,05 | 6 |

Tab. 4-9: Positionierung der Methoxygruppe am *N*-Benzylrest ($5-HT_{2A}$ -Rezeptor).

Der 2-Methoxybenzylrest bewirkt eine Steigerung der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität. Während beim pEC₅₀-Wert eine Zunahme um eine Log-Einheit zu beobachten ist, steigt der pA₂-Wert um annähernd 1,5 Log-Einheiten. Der Rest bewirkt jedoch einen drastischen Rückgang der intrinsischen Aktivität von 82 % auf 13 %. Die Verbindung **153** zeigt keinen auswertbaren Agonismus, es ist jedoch eine minimale intrinsische Aktivität nachweisbar. Dennoch ist der pA₂-Wert von **153** signifikant größer als der des unsubstituierten Derivats **140**. Der pEC₅₀-Wert von **140** ist allerdings nur mit einer Konfidenz von 90 % größer als der von **195**, während der pA₂-Wert von **195** größer ist als der von **140**. Zudem weist **195** eine deutlich geringere intrinsische Aktivität als **140** auf.

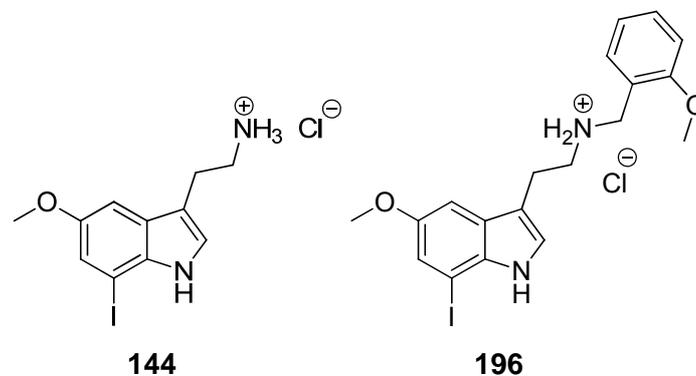
Das *ortho*-Methoxy-Derivat **152** besitzt die größte Affinität unter den drei Isomeren. Während die pA₂-Werte von **152** und **153** nicht signifikant unterscheidbar sind, ist der pKp-Wert von **152** rund eine halbe Log-Einheit größer als der von **153**. Die Rezeptoraffinität von **153** ist größer als die von **195**. Die intrinsische Aktivität von **152** und **195** sind annähernd gleich groß, die von **153** ist nur minimal ausgeprägt. Es stellt sich somit die *ortho*-Position als die günstigste heraus. Aus diesem Grund sollen noch weitere *ortho*-substituierte Benzylderivate untersucht werden.



| Vb | pEC ₅₀ ± SEM VB _{95%} | Rel. Pot. % | E _{max} ± SEM | N | pKp ± SEM VB _{95%} | N | pA ₂ ± SEM VB _{95%} | pA ₂ aus Schild- Plot | N |
|------------|--|-------------------|---------------------------|---|--------------------------------|---|--|---|---|
| 141 | 7,15 ± 0,27 7,84 – 6,42 | 160,0 | 59 ± 3 | 6 | - | - | 6,14 ± 0,25 6,73 – 5,55 | - | 8 |
| 194 | - | - | - | - | 6,69 ± 0,06 6,88 – 6,50 | 4 | 6,47 ± 0,22 7,04 – 5,90 | 6,22 | 6 |

Tab. 4-10: Benzylierung am Aminstickstoff von **141** (5-HT_{2A}-Rezeptor).

Da, wie oben gezeigt, sowohl die Methylierung in α -Position, als auch das Einführen eines 2-Methoxybenzyl-Substituenten zu einer Steigerung der Affinität führen, sollten diese beiden Merkmale miteinander kombiniert werden, um untersuchen zu können, ob die beiden Affinitätssteigerungen addierbar sind. Die Zunahme des pA_2 -Werts von **141** zum errechneten pA_2 -Wert von **194** ist jedoch nicht signifikant. Noch geringer ist der Abstand zu dem aus dem Schild-Plot ermittelten pA_2 -Wert von **194**. Im Unterschied zu **141** ist bei **194** kein Agonismus mehr messbar und nur eine minimale intrinsische Aktivität bei Boluszugabe nachweisbar. Beide hier untersuchte Substitutionsmuster führen auch einzeln zu einer Abnahme der intrinsischen Aktivität, in Kombination der beiden wird mit der Verbindung **194** eine Verbindung erhalten, die praktisch ein „stiller“ Antagonist ist.



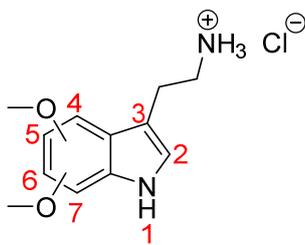
| Vb | pEC_{50} \pm SEM VB _{95%} | Rel. Pot. % | E_{max} \pm SEM | N | $pKp \pm$ SEM VB _{95%} | N | $pA_2 \pm$ SEM VB _{95%} | pA_2 aus Schild- Plot | N |
|------------|--|-------------------|------------------------|---|------------------------------------|---|-------------------------------------|----------------------------------|----|
| 144 | $6,09 \pm 0,05$ 6,23 – 5,95 | 13,88 | 67 ± 3 | 6 | $5,82 \pm 0,05$ 5,93 – 5,71 | 9 | $6,47 \pm 0,06$ 6,60 – 6,34 | 6,18 | 10 |
| 196 | $6,19 \pm 0,72$ 8,19 – 4,19 | 17,41 | 17 ± 2 | 5 | $7,44 \pm 0,19$ 7,89 – 6,98 | 8 | $7,84 \pm 0,22$ 8,34 – 7,34 | - | 10 |

Tab. 4-11: Benzylierung am Aminstickstoff von **144** (5-HT_{2A}-Rezeptor).

Während die pEC_{50} -Werte sich nicht signifikant unterscheiden, kommt es durch den 2-Methoxybenzylrest bei **196** zu einer Erhöhung von pKp - und pA_2 -Wert, während auch hier die intrinsische Aktivität stark zurückgeht.

4.5.1.5 Dimethoxytryptamin-Derivate

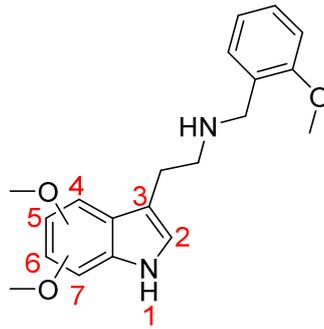
Bei den Phenylalkylaminen weisen Di- und Trimethoxy-substituierte Derivate hohe Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor auf, während einfach substituierte Phenylethylamine nur wenig affin sind.^[74, 303] Neben einem lipophilen Rest in Position 4^[79, 265] spielen bei dieser Substanzklasse somit die Methoxygruppen eine wichtige Rolle bei der Rezeptorbindung. In dieser Arbeit soll der Einfluss verschiedener Dimethoxy-Substitutionsmuster auf die 5-HT_{2A}-Rezeptorbindung bei Tryptaminderivaten untersucht werden. Die Verbindung **175** wurde bislang bei Tierversuchen an der Ratte getestet.^[509, 510] **177** wurde von Kumbar 1976 als Inhibitor der Aufnahme von Serotonin in Thrombozyten untersucht.^[511] Auch eine theoretische Studie von Johnson und Green aus dem Jahre 1974^[512] prüft die Aktivität dieser Substanz am „LSD Receptor of the Rat Fundus Strip“^[512] womit der 5-HT_{2B}-Rezeptor gemeint sein dürfte.



| Vb | Pos | pEC ₅₀ ± SEM | Rel. Pot. in % | E _{max} ± SEM | N | pKp ± SEM | N | pA ₂ ± SEM | N |
|------------|-----|----------------------------|-------------------|---------------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|---|
| | | VB _{95%} | | | | VB _{95%} | | VB _{95%} | |
| 169 | 4,7 | 5,48 ± 0,09 5,72 – 5,24 | 3,37 | 24 ± 3 | 5 | - | - | 3,79 ± 0,44 5,20 – 2,39 | 4 |
| 175 | 5,6 | 5,38 ± 0,08 5,57 – 5,18 | 2,66 | 45 ± 4 | 6 | - | - | 4,11 ± 0,19 4,72 – 3,50 | 4 |
| 177 | 5,7 | 6,08 ± 0,06 6,24 – 5,93 | 13,62 | 64 ± 3 | 6 | 5,24 ± 0,14 5,84 – 4,63 | 3 | 5,41 ± 0,12 5,71 – 5,12 | 6 |

Tab. 4-12: Positionierung der Methoxygruppen am Indolgrundgerüst (5-HT_{2A}-Rezeptor).

Die Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor von **169** und **175** unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Allerdings ist die intrinsische Aktivität von **175** deutlich größer als die von **169**. Das 5,7-Dimethoxyindolderivat (**177**) ist die potenteste Verbindung in dieser Reihe. Sowohl deren Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor als auch deren intrinsische Aktivität übersteigen die der beiden anderen Verbindungen deutlich.



| Vb | Pos | $pEC_{50} \pm SEM$ | Rel. Pot. in % | E_{max} | N | $pKp \pm SEM$ | N | $pA_2 \pm SEM$ | N |
|-----|------------------|--------------------------------|-------------------|------------|---|--------------------------------|---|--------------------------------|---|
| | | VB _{95%} | | $\pm SEM$ | | VB _{95%} | | VB _{95%} | |
| 171 | 4,7 ^a | $6,99 \pm 0,11$ 7,28 – 6,70 | 110,1 | 30 ± 3 | 3 | $6,91 \pm 0,15$ 7,37 – 6,44 | 4 | $6,78 \pm 0,24$ 7,38 – 6,17 | 6 |
| 176 | 5,6 | $4,21 \pm 1,17$ 7,21 – 1,20 | 0,18 | 7 ± 1 | 6 | $5,12 \pm 0,10$ 5,40 – 4,84 | 5 | $5,05 \pm 0,16$ 5,49 – 4,62 | 5 |
| 178 | 5,7 ^b | $6,47 \pm 0,11$ 6,74 – 6,19 | 33,00 | 29 ± 1 | 6 | $6,60 \pm 0,06$ 6,76 – 6,45 | 5 | $6,79 \pm 0,05$ 6,93 – 6,65 | 5 |

^a Die Substanz liegt als Hydrochlorid vor; ^b Die Substanz liegt als Hydrogenoxalat vor

Tab. 4-13: Positionierung der Methoxygruppen bei N-2-Methoxy-benzylierten Tryptaminderivaten (5-HT_{2A}-Rezeptor).

Die pKp-Werte von **171** und **178** unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, die pA₂-Werte sind sogar annähernd gleich groß, ebenso wie der maximale beobachtete Effekt. Allerdings ist der pEC₅₀-Wert von **171** rund eine halbe Log-Einheit größer als der von **178**. Dagegen zeigt **176** kaum eine Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Die agonistischen Eigenschaften sind so schwach ausgeprägt, dass eine Auswertung der Konzentrations-Effekt-Kurven kaum mehr möglich war, was den hohen Standardfehler des Mittelwerts beim pEC₅₀-Wert erklärt. Auch der Antagonismus dieser Verbindung liegt im unteren mikromolaren Bereich. Durch N-2-Methoxybenzylierung nimmt die Rezeptoraffinität von **169** nach **171** stark zu. Der pEC₅₀-Wert steigt um 1,5 Log-Einheiten, der pA₂-Wert sogar um drei Log-Einheiten. Anders als bei den halogenierten Derivaten kommt es hier durch den 2-Methoxybenzylrest zu keiner Abnahme der intrinsischen Aktivität. Die E_{max}-Werte unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Der Affinitätsunterschied zwischen **175** und **176** ist für die pEC₅₀-Werte nicht signifikant, der pA₂-Wert von **176** ist jedoch um eine knappe Log-Einheit größer als der von **175**. Deutlich wird auch die Abnahme des maximal beobachtbaren Effekts durch

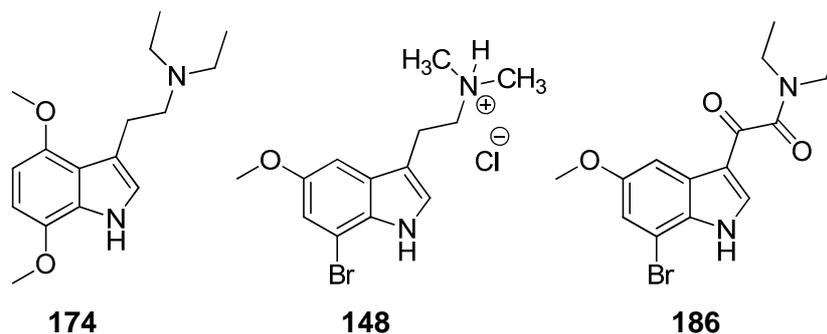
zehn ab. Auch die intrinsische Aktivität geht deutlich zurück. Sowohl pK_p - als auch pA_2 -Werte der beiden Verbindungen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Ohne das Chloratom (**172**) nimmt im Vergleich zu **173** die intrinsische Aktivität wieder leicht zu, dafür nimmt der pK_p -Wert um fast eine Log-Einheit ab. Die Abweichungen der pEC_{50} -Werte und der pA_2 -Werte sind jedoch nicht signifikant. Verglichen mit dem 2-Methoxy-Derivat **171** sind sowohl die Rezeptoraffinität als auch die intrinsische Aktivität von **172** deutlich geringer.

Auch bei **179** nimmt die Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor verglichen mit seinem 2-Methoxy-Analogon **178** um mehr als eine halbe Log-Einheit ab. Während der maximale Effekt von **178** noch 29 % beträgt, zeigt **179** keinen Anstieg bei kumulativen Konzentrations-Effekt-Kurven im Agonismus-Experiment. Bei Boluszugabe im Antagonismus-Experiment ist jedoch eine minimale intrinsische Aktivität feststellbar, die aber in jedem Fall unter 7 % des maximalen Effekts des Referenzagonisten Serotonin liegt.

Die stärksten Affinitäten und auch intrinsischen Aktivitäten werden erreicht bei den Verbindungen mit einer Methoxygruppe in Position 2 des Benzylrestes. Hier scheint also ein hydrophiler Rest in Position 2 notwendig zu sein, sowohl für eine verbesserte Bindung an den Rezeptor, als auch für eine höhere intrinsische Aktivität, was ein hydrophober Substituent wie Chlor nicht leisten kann. Eine bloße Beanspruchung des Raums in der Bindungstasche reicht hier scheinbar nicht aus. Das Sauerstoffatom der Methoxygruppe kann als Wasserstoff-Akzeptor wirken und ist somit in der Lage eine zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung mit einem Wasserstoff-Donor des 5-HT_{2A}-Rezeptors auszubilden. Wie oben gezeigt ist die Position 2 des Phenylrings die bevorzugte Lage der Methoxygruppe.

Neben verschieden substituierten *N*-Benzyl-Derivaten sollen auch andere Substitutionsmuster des Aminstickstoffs auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht werden.

4.5.1.7 Weitere Substitutionen am Aminstickstoff



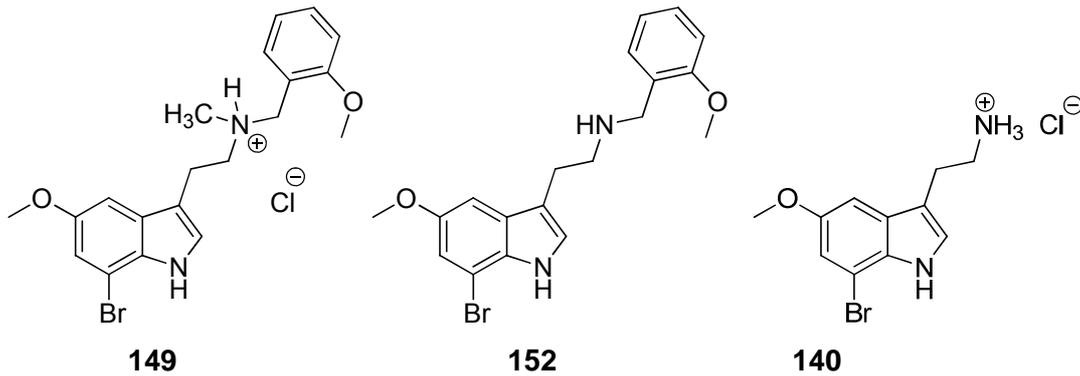
| Vb | pEC ₅₀ ± SEM VB _{95%} | Rel. Pot. in % | E _{max} ± SEM | N | pKp ± SEM VB _{95%} | N | pA ₂ ± SEM VB _{95%} | N |
|------------|--|-------------------|---------------------------|---|--------------------------------|---|--|---|
| 174 | - | - | - | - | 5,14 ± 0,12 5,45 – 4,83 | 6 | 5,24 ± 0,13 5,58 – 4,91 | 6 |
| 148 | 6,13 ± 0,24 6,75 – 5,51 | 15,17 | 17 ± 1 | 6 | 6,14 ± 0,09 6,37 – 5,90 | 6 | 6,34 ± 0,09 6,57 – 6,12 | 6 |
| 186 | - | - | - | - | 4,77 ± 0,06 4,96 – 4,59 | 4 | 4,68 ± 0,15 5,09 – 4,26 | 5 |

Tab. 4-15: Substitution des Aminstickstoffs (5-HT_{2A}-Rezeptor).

174 hat, bezogen auf den pA₂-Wert eine größere Rezeptoraffinität als das analoge primäre Amin **169**. Dennoch bleibt die Affinität noch um rund 1,5 Log-Einheiten kleiner als die des analogen *N*-2-Methoxybenzyl-Derivats (**171**). Während **169** einen maximalen Effekt von 24 % aufweist, kann für **174** keine intrinsische Aktivität gemessen werden.

Im Vergleich zum analogen primären Amin **140** nimmt die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität durch Dimethylierung des Aminstickstoffs (**148**) signifikant zu. Der Unterschied der pEC₅₀-Werte und der pA₂-Werte von **148** und der *N*-2-Methoxybenzyl-substituierten Analogverbindung **152** ist nicht signifikant. Die partialagonistische Affinität von **148** bleibt jedoch eine knappe Log-Einheit unter dem Wert von **152**. Auch bei **148** nimmt die intrinsische Aktivität durch die Substitution des Aminstickstoffs deutlich ab. Sie ist in etwa vergleichbar mit der von **152**.

Da die Reduktion der beiden Carbonylgruppen von **186** nicht ohne Abspaltung des Bromatoms möglich war, wird die Verbindung **186** auf ihre pharmakologischen Eigenschaften am 5-HT_{2A}-Rezeptor getestet. Diese Verbindung zeigt keine intrinsische Aktivität und auch nur eine relativ geringe Affinität.



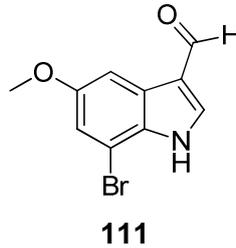
| Vb | pEC ₅₀ ± SEM VB _{95%} | Rel. Pot. in % | E _{max} ± SEM | N | pKp ± SEM VB _{95%} | N | pA ₂ ± SEM VB _{95%} | N |
|------------|--|-------------------|---------------------------|---|--------------------------------|---|--|----|
| 149 | 4,75 ± 0,29 5,49 – 4,00 | 0,62 | 7 ± 1 | 6 | 6,23 ± 0,07 6,40 – 6,06 | 8 | 6,37 ± 0,08 6,56 – 6,18 | 8 |
| 152 | 6,71 ± 0,25 7,51 – 5,92 | 57,98 | 13 ± 2 | 4 | 7,02 ± 0,20 7,66 – 6,38 | 4 | 6,73 ± 0,28 7,44 – 6,01 | 6 |
| 140 | 5,70 ± 0,08 5,93 – 5,47 | 5,46 | 82 ± 3 | 5 | - | - | 5,26 ± 0,09 5,45 – 5,06 | 14 |

Tab. 4-16: Methylierung des Aminstickstoffs bei **152** (5-HT_{2A}-Rezeptor).

Durch Methylierung des Aminstickstoffs von **152** wird **149** erhalten. Der pEC₅₀-Wert dieser Verbindung ist um fast zwei Log-Einheiten kleiner als der von **152**, auch der pKp-Wert ist um über eine Log-Einheit kleiner als der von **152**. Die Verminderung des pA₂-Werts jedoch ist nicht signifikant. Zudem wird durch die Methylgruppe die intrinsische Aktivität herabgesetzt. Im Vergleich zum primären Aminderivat **140** wird der pEC₅₀-Wert um fast eine Log-Einheit herabgesetzt. Die intrinsische Aktivität sinkt um mehr als den Faktor zehn, während der pA₂-Wert um über eine Log-Einheit steigt.

Die zusätzliche Methylgruppe in Verbindung **149** bewirkt somit keine Verbesserung der Verbindung **152**, sowohl die intrinsische Aktivität, als auch die Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor nehmen ab. Aus diesem Grund wird diesem Substitutionsmuster keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt.

4.5.1.8 Testung der Grundstruktur



| Vb | pEC ₅₀ ± SEM VB _{95%} | Rel. Pot. in % | E _{max} ± SEM | N | pKp ± SEM VB _{95%} | N | pA ₂ ± SEM VB _{95%} | N |
|-----|--|-------------------|---------------------------|---|--------------------------------|---|--|---|
| 111 | - | - | < 3,5 | 4 | 4,48 ± 0,21 5,15 – 3,80 | 4 | 4,59 ± 0,22 5,28 – 3,90 | 4 |

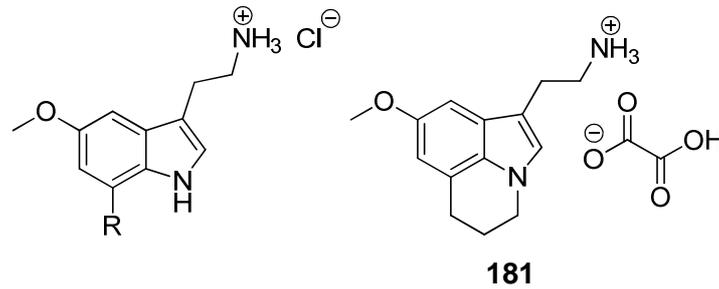
Tab. 4-17: Die 7-Brom-5-methoxyindol-Grundstruktur (5-HT_{2A}-Rezeptor).

Um die Affinität der Grundstruktur zu untersuchen, wurde die Reaktionszwischenstufe **111** ebenfalls an der Rattenschwanzarterie getestet. **111** zeigt keinen messbaren Agonismus. Im Antagonismusexperiment bei Boluszugabe sehr hoher Konzentrationen (10⁻⁴ mol/l) kann zum Teil eine kaum wahrnehmbare intrinsische Aktivität beobachtet werden, die in jedem Fall unter 3,5 % der maximalen Wirkung von Serotonin lag. Die Rezeptoraffinität von **111** ist gering. Der pA₂-Wert der Verbindung ist vergleichbar mit denen von **169**, **170** und **175**.

4.5.2 Ergebnisse am isolierten Meerschweinchen-Ileum (Histamin-H₁-Rezeptor)

Zur Überprüfung der synthetisierten Substanzen auf Selektivität gegenüber einem anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptor wurde eine Auswahl an Verbindungen zusätzlich zur Ermittlung der pharmakologischen Wirkung am Histamin-H₁-Rezeptor am isolierten Ileum des Meerschweinchens getestet. Alle hier getesteten Moleküle erwiesen sich als relativ schwache Antagonisten und zeigten auch bei einer Boluszugabe im Antagonismusexperiment keine intrinsische Aktivität.

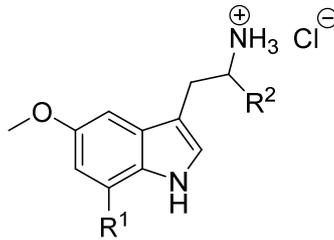
4.5.2.1 7-Substituierte 5-Methoxytryptaminderivate



| Vb | R | $pA_2 \pm SEM$ | $VB_{95\%}$ | “full“ pA_2 aus Schild-Plot | N |
|------------|------------------|-----------------|-------------|----------------------------------|----|
| 140 | Br | $5,19 \pm 0,12$ | 5,42 – 4,95 | 5,27 | 32 |
| 144 | I | $5,34 \pm 0,13$ | 5,62 – 5,06 | 5,11 | 17 |
| 177 | OCH ₃ | $5,50 \pm 0,19$ | 5,89 – 5,12 | - | 27 |
| 181 | - | $5,61 \pm 0,15$ | 5,91 – 5,31 | 4,87 | 29 |

Tab. 4-18: Der Einfluss des Substituenten in Position 7 (H_1 -Rezeptor).

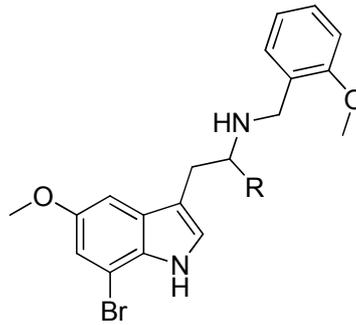
Unabhängig davon, ob die Position 7 mit Brom (**140**), Iod (**144**) oder einer Methoxygruppe (**177**) substituiert ist, zeigt sich kein signifikanter Unterschied, was die Affinität zum Histamin- H_1 -Rezeptor betrifft. Auch die rigidisierte Struktur **181** zeigt hier nur gegenüber **140** eine eindeutig höhere Rezeptoraffinität, im Vergleich zu **144** und **177** ist der Unterschied nicht signifikant.

4.5.2.2 Der Einfluss der Alkylierung in α -Position

| Vb | R ¹ | R ² | pA ₂ ± SEM | VB _{95%} | “full“ pA ₂ aus Schild-Plot | N |
|-----|----------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------|---|----|
| 140 | Br | H | 5,19 ± 0,12 | 5,42 – 4,95 | 5,27 | 32 |
| 142 | Br | C ₂ H ₅ | 4,85 ± 0,13 | 5,14 – 4,56 | - | 15 |
| 144 | I | H | 5,34 ± 0,13 | 5,62 – 5,06 | 5,11 | 17 |
| 145 | I | CH ₃ | 5,37 ± 0,05 | 5,48 – 5,26 | 5,43 | 33 |

Tab. 4-19: α -Alkylierung bei 7-Halogentryptaminderivaten (H_1 -Rezeptor).

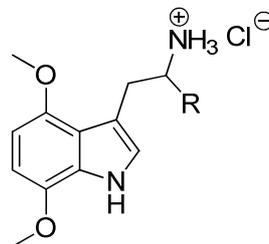
Das Einführen einer Ethylgruppe in α -Position bei **140** (**142**) bewirkt keine signifikante Affinitätsänderung. Berücksichtigt man den aus dem Schild-Plot ermittelten pA₂-Wert von **140**, so kommt es durch die α -Ethylgruppe eher zu einer Verminderung der Affinität. Die Änderung der Affinität durch das Einführen eines α -Methylsubstituenten beim 7-Iod-Derivat **144** (**145**) hat keine Auswirkungen auf die Rezeptoraffinität.



| Vb | R | pA ₂ ± SEM | VB _{95%} | N |
|-----|-----------------|-----------------------|-------------------|----|
| 152 | H | 4,98 ± 0,08 | 5,16 – 4,81 | 15 |
| 194 | CH ₃ | 5,32 ± 0,26 | 5,92 – 4,71 | 8 |

Tab. 4-20: α -Alkylierung bei N-2-Methoxybenzyltryptaminderivaten (H_1 -Rezeptor).

Auch die N-2-Methoxybenzyl-substituierten Derivate **152** und **194** unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer Affinität zum H_1 -Rezeptorprotein.

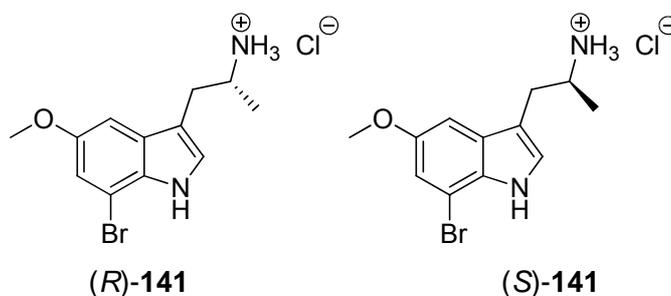


| Vb | R | pA ₂ ± SEM | VB _{95%} | N |
|-----|-----------------|---|-------------------|----|
| 169 | H | 4,46 ± 0,20 | 4,98 – 3,94 | 6 |
| 170 | CH ₃ | kein signifikanter Antagonismus messbar | | 20 |

Tab. 4-21: α -Alkylierung bei Dimethoxytryptaminderivaten (H_1 -Rezeptor).

Durch das Einführen einer α -Methylgruppe wird die Rezeptoraffinität von **169** reduziert. Während **169** noch ein schwacher Antagonist ist, ist für **170** kein signifikanter Antagonismus

mehr messbar. Die ΔpEC_{50} -Werte von Histamin und Histamin in Anwesenheit von 10^{-4} und von $10^{-4,5}$ mol/l des Prüfantagonisten **170** sind jeweils nicht signifikant von Null verschieden. In den errechneten pA_2 -Wert von **169** fließen auch nur die Werte für die Prüfantagonistenkonzentrationen $10^{-4,5}$ und 10^{-5} mol/l ein, da für $10^{-5,5}$ mol/l bereits die ΔpEC_{50} -Werte nicht mehr signifikant von Null zu unterscheiden sind.

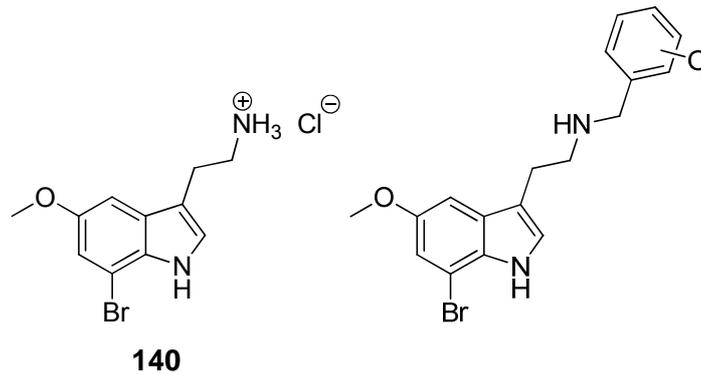


| Vb | $pA_2 \pm SEM$ | $VB_{95\%}$ | “full“ pA_2 aus Schild-Plot | N |
|----------------|-----------------|-------------|----------------------------------|----|
| 140 | $5,19 \pm 0,12$ | 5,42 – 4,95 | 5,27 | 32 |
| (R)-141 | $5,28 \pm 0,10$ | 5,50 – 5,07 | 5,39 | 25 |
| (S)-141 | $5,45 \pm 0,09$ | 5,64 – 5,25 | - | 21 |

Tab. 4-22: Einfluss der Stereochemie bei α -alkylierten 7-Bromtryptaminderivaten (H_1 -Rezeptor).

Die Methylgruppe in α -Position bewirkt hier bei **141** bei keinem Enantiomer eine signifikante Affinitätsänderung gegenüber dem α -unsubstituierten Derivat **140**. Auch die Unterschiede der pA_2 -Werte der beiden Enantiomere sind nicht signifikant.

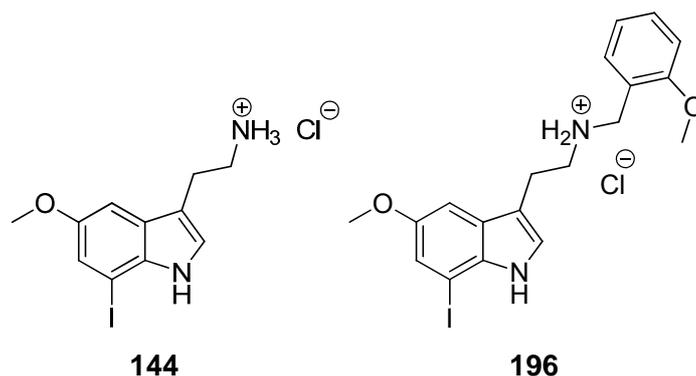
4.5.2.3 Benzylierung des Amins



| Vb | Pos | pA ₂ ± SEM | VB _{95%} | “full“ pA ₂ aus Schild-Plot | N |
|------------|--------------|-----------------------|-------------------|---|----|
| 140 | - | 5,19 ± 0,12 | 5,42 – 4,95 | 5,27 | 32 |
| 152 | <i>ortho</i> | 4,98 ± 0,08 | 5,16 – 4,81 | - | 15 |
| 153 | <i>meta</i> | 5,57 ± 0,12 | 5,82 – 5,32 | 5,62 | 19 |
| 195 | <i>para</i> | 5,50 ± 0,13 | 5,78 – 5,22 | - | 13 |

Tab. 4-23: Positionierung der Methoxygruppe am N-Benzylrest (H₁-Rezeptor).

Nur der *meta*-Methoxybenzylrest (**153**) verursacht eine signifikante Affinitätssteigerung gegenüber der unsubstituierten Verbindung **140**. Die Veränderungen durch den *ortho*- und *para*-Methoxysubstituenten sind nicht signifikant. Beim Vergleich der drei Positionen der Methoxygruppe am Benzylsubstituenten weist das *ortho*-Derivat **152** hier, anders als am 5-HT_{2A}-Rezeptor, die geringste Affinität auf, während **153** und **195** sich nicht signifikant voneinander unterscheiden.

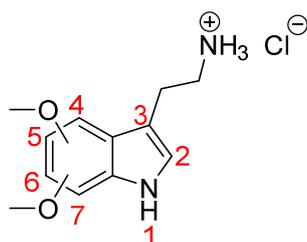


| Vb | $pA_2 \pm SEM$ | $VB_{95\%}$ | “full“ pA_2 aus Schild-Plot | N |
|------------|-----------------|-------------|----------------------------------|----|
| 144 | $5,34 \pm 0,13$ | 5,62 – 5,06 | 5,11 | 17 |
| 196 | $5,97 \pm 0,30$ | 6,63 – 5,30 | - | 12 |

Tab. 4-24: Benzylierung am Aminstickstoff von **144** (H_1 -Rezeptor).

Bei den 7-Iodindolderivaten bedingt das Einführen des 2-Methoxybenzylsubstituenten eine Affinitätssteigerung zum H_1 -Rezeptor um mehr als eine halbe Log-Einheit. Auch ist bei **196** der pA_2 -Wert um fast eine Log-Einheit größer als bei der Analogverbindung mit Brom an Position 7 (**152**).

4.5.2.4 Dimethoxytryptamin-Derivate

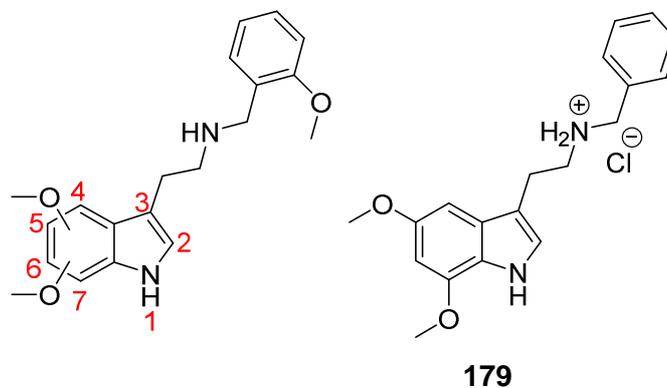


| Vb | Pos | $pA_2 \pm SEM$ | $VB_{95\%}$ | N |
|------------|-----|-----------------|-------------|----|
| 169 | 4,7 | $4,46 \pm 0,20$ | 4,98 – 3,94 | 6 |
| 175 | 5,6 | $4,62 \pm 0,14$ | 4,92 – 4,32 | 18 |
| 177 | 5,7 | $4,42 \pm 0,15$ | 4,83 – 4,01 | 5 |

Tab. 4-25: Positionierung der Methoxygruppen am Indolgrundgerüst (H_1 -Rezeptor).

Die Affinitäten von **169**, **175** und **177** sind nicht signifikant voneinander unterscheidbar. Die Positionierung der beiden Methoxygruppen scheint somit bei der Bindung an den Histamin- H_1 -Rezeptor keine Rolle zu spielen. Wie oben erläutert fließen in den pA_2 -Wert von **169** nur die Ergebnisse der Konzentrationen $10^{-4,5}$ und 10^{-5} mol/l ein. Für die Berechnung des pA_2 -Werts von **177** ist nur die Prüfantagonistenkonzentration $10^{-4,5}$ mol/l geeignet, da bereits bei 10^{-5} mol/l die ΔpEC_{50} -Werte des Referenzagonisten Histamin in Ab- und in Anwesenheit von **177** nicht mehr signifikant von Null abweichen.

4.5.2.5 Der Substituent in Position 2 des Benzylrestes



| Vb | Pos | $pA_2 \pm SEM$ | $VB_{95\%}$ | “full“ pA_2 aus Schild-Plot | N |
|------------|------------------|-----------------|-------------|----------------------------------|----|
| 171 | 4,7 ^a | $4,75 \pm 0,27$ | 5,33 – 4,17 | 4,11 | 16 |
| 176 | 5,6 | $4,27 \pm 0,13$ | 4,55 – 3,99 | - | 12 |
| 178 | 5,7 ^b | $4,77 \pm 0,30$ | 5,51 – 4,03 | - | 7 |
| 179 | - ^a | $4,54 \pm 0,13$ | 4,91 – 4,18 | - | 5 |

^a Die Substanz liegt als Hydrochlorid vor; ^b Die Substanz liegt als Hydrogenoxalat vor

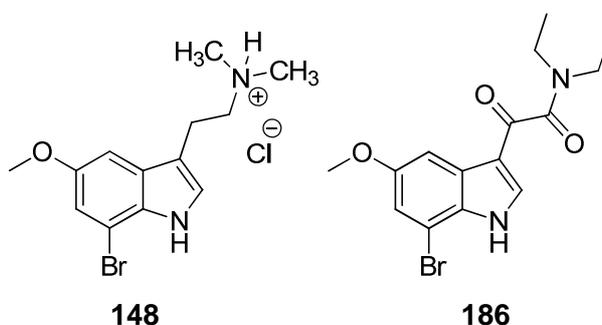
Tab. 4-26: Positionierung der Methoxygruppen bei N-2-Methoxy-benzylierten Tryptaminderivaten (H_1 -Rezeptor).

Bei den Dimethoxytryptaminderivaten bewirkt das Einführen eines 2-Methoxybenzylrests am Aminstickstoff bei keinem der drei Dimethoxytryptaminderivate eine signifikante Steigerung der Affinität.

Die drei 2-Methoxybenzyl-substituierten Derivate zeigen untereinander keine signifikant unterscheidbare Affinität zum H₁-Rezeptor.

Anders als am 5-HT_{2A}-Rezeptor spielt die Methoxygruppe in Position 2 des Phenylrings am H₁-Rezeptor bei der Ausbildung der Ligand-Rezeptor-Bindung keine signifikante Rolle. Die Affinität des unsubstituierten *N*-Benzylderivats **179** unterscheidet sich nicht vom analogen *N*-2-Methoxybenzylderivat **178**.

4.5.2.6 Weitere Substitution am Aminstickstoff

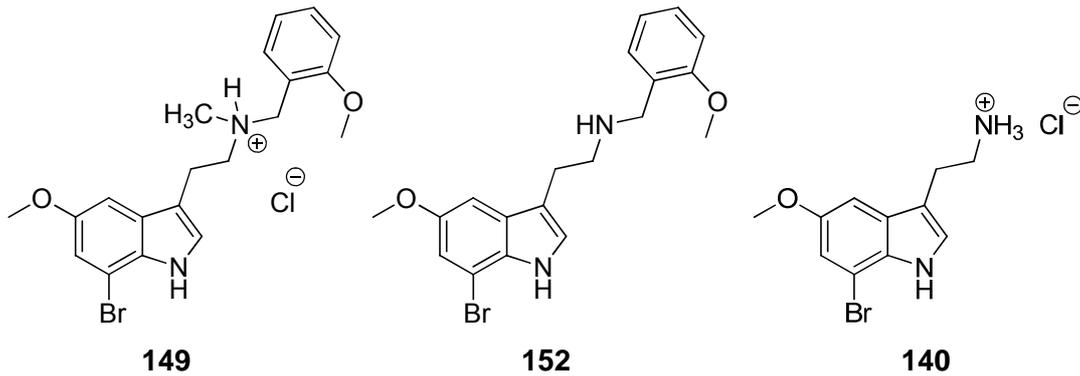


| Vb | pA ₂ ± SEM | VB _{95%} | “full“ pA ₂ aus Schild-Plot | N |
|------------|-----------------------|-------------------|---|----|
| 148 | 5,75 ± 0,04 | 5,84 – 5,67 | - | 25 |
| 186 | 5,27 ± 0,18 | 5,64 – 4,89 | 5,39 | 16 |

Tab. 4-27: Substitution des Aminstickstoffs (H₁-Rezeptor).

Eine Dimethyl-Substitution am Aminstickstoff von **140** (**148**) bedingt eine Steigerung der H₁-Rezeptoraffinität um eine halbe Log-Einheit. Die Affinität von **148** ist auch größer als die der *ortho*- und *para*-2-Methoxybenzyl-substituierten Verbindungen **152** und **195**. Die Rezeptoraffinität des *meta*-2-Methoxybenzyl-substituierten Derivats **153** ist von vergleichbarer Größenordnung wie die von **148**.

Das nicht reduzierte Oxalylamid-Derivat **186** besitzt am H₁-Rezeptor eine annähernd gleich große Affinität wie die 7-Brom-Leitstruktur **140**.



| Vb | $pA_2 \pm SEM$ | $VB_{95\%}$ | “full“ pA_2 aus Schild-Plot | N |
|------------|-----------------|-------------|----------------------------------|----|
| 149 | $5,22 \pm 0,12$ | 5,47 – 4,96 | 4,71 | 20 |
| 152 | $4,98 \pm 0,08$ | 5,16 – 4,81 | - | 15 |
| 140 | $5,19 \pm 0,12$ | 5,42 – 4,95 | 5,27 | 32 |

Tab. 4-28: Methylierung des Aminstickstoffs bei **152** (H_1 -Rezeptor).

Eine Methylierung am Aminstickstoff von **152** (**149**) verursacht am H_1 -Rezeptor keine wesentliche Veränderung der Rezeptoraffinität. Auch der Unterschied von **149** zum am Aminstickstoff unsubstituierten Derivat **140** ist nicht signifikant. Die pA_2 -Werte aus dem Schild-Plot dieser beiden Verbindungen unterscheiden sich jedoch um rund eine halbe Log-Einheit.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neue potente und selektive Liganden für den 5-HT_{2A}-Rezeptor aus der Gruppe der Indolyethylamine zu synthetisieren und deren Aktivität *in-vitro*-pharmakologisch zu untersuchen. Als Testmodell für den 5-HT_{2A}-Rezeptor diente die isolierte Rattenschwanzarterie. Die Aktivität der hergestellten Verbindungen am Histamin H₁-Rezeptor wurde am isolierten Ileum des Meerschweinchens geprüft.

Als erste Leitstruktur diente 7-Brom-5-methoxytryptamin (**132**), das in sechs Stufen aus 4-Methoxyanilin (**105**) hergestellt und anschließend als Hydrochlorid gefällt wurde. Im Laufe dieser Arbeit wurde hierfür eine weitaus effizientere Synthesemethode in Anlehnung an Audia *et al.*^[416] entwickelt. Dabei konnte **132** in nur einem Syntheseschritt aus (2-Brom-4-methoxyphenyl)-hydrazin (**150**) und 4-Chlorbutanal (**151**) gewonnen werden, während diese beiden in nur einem Schritt bzw. in zwei Reaktionsstufen aus kommerziell verfügbaren Edukten dargestellt werden können.

Zur Variation des Substituenten in Position 7 wurden Derivate mit Iod-, Methyl- und Methoxy-Rest synthetisiert. Die Einführung der Seitenkette in Position 3 erfolgte dabei durch Vilsmeier-Reaktion, Henry-Reaktion und anschließende Reduktion von Doppelbindung und Nitrogruppe. Der Einfluss eventueller Wasserstoffbrückenbindungen unter Beteiligung des Indol-Stickstoffatoms bei der Rezeptorbindung wurde durch Vergleich der pharmakologischen Eigenschaften von Indol-*N*-methylierten und unsubstituierten Derivaten untersucht, die durch Methylierung mittels Natriumhydrid und Iodmethan auf der Stufe des jeweiligen Indolderivats zugänglich sind. Ein weiterer Ansatzpunkt für zahlreiche Variationsmöglichkeiten war das Aminstickstoffatom der Seitenkette. Hier wurden Methyl-, Ethyl-, Benzyl- und unterschiedlich substituierte Benzylreste eingeführt. Dies gelang analog zu den *N*-unsubstituierten Tryptaminderivaten und anschließender reduktiver Alkylierung. Eine Methylierung des Aminstickstoffs konnte mit Paraformaldehyd und Natriummethylat mit anschließender Reduktion durch Natriumborhydrid erreicht werden.

Es wurden zudem verschiedene α -alkylierte Derivate mit unterschiedlicher Alkylkettenlänge hergestellt, in einem Fall auch in enantiomerenreiner Form. Die Trennung der Enantiomere erfolgte durch fraktionierte Kristallisation mit Di-*p*-toluoyl-weinsäure. Alternativ wurde auch eine enantiomerenspezifische Synthese durch Friedel-Crafts-Acylierung von Indolderivaten mit chiralen TFA-geschützten Benzotriazololderivaten entwickelt, der eine Reduktion der Carbonylgruppe mit gleichzeitiger Abspaltung der TFA-Schutzgruppe durch Natriumborhydrid folgte.

Eine weitere Grundstruktur stellten unterschiedlich substituierte Dimethoxytryptamine dar. Auch hier wurden Amin-*N*-substituierte und unsubstituierte Derivate synthetisiert. Die Darstellung derselben erfolgt analog zu den halogenierten Tryptaminderivaten über

Vilsmeier- und Henry-Reaktion mit anschließenden Reduktionen, oder aber durch Umsetzen des jeweiligen Indolderivates mit Oxalylchlorid und dem entsprechenden Amin und anschließender Reduktion der beiden Carbonylgruppen mit Lithiumaluminiumhydrid.

Das rigidisierte Tetrahydrochinolinderivat 2-(8-Methoxy-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-1-yl)ethanamin-Hydrogenoxalat (**181**) wurde ausgehend von 6-Methoxychinolin (**182**) synthetisiert. Die Anlagerung der Ethylamin-Seitenkette erfolgte klassisch über Vilsmeier- und Henry-Reaktion mit anschließender Reduktion der Doppelbindung, worauf eine schonende Reduktion der Nitrogruppe mit Eisenpulver in Eisessig folgt.

Bei der Untersuchung der synthetisierten Substanzen an der isolierten Schwanzarterie der Ratte (ventrale Kaudalarterie) stellte sich die 7-Brom-substituierte Leitverbindung **140** als die Verbindung mit einer der größten intrinsischen Aktivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor in dieser Arbeit heraus. Allerdings ist die Affinität des 7-Iod- (**144**) und 7-Methoxyderivates (**177**) größer als die der Analoga mit Brom (**140**) oder einer Methylgruppe (**147**). Das Einführen einer Methylgruppe am Indol-Stickstoff hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor, allerdings nimmt die intrinsische Aktivität dabei ab. Dies spricht somit gegen die These einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Wasserstoffatom am Indol-Stickstoff und einem H-Brückenakzeptor am Rezeptorprotein.

Zudem wurde der Effekt von Alkylketten in α -Position untersucht. Das Einführen einer Methylgruppe verschiebt den Partialagonisten etwas in Richtung Antagonismus. In den meisten Fällen wurde eine Zunahme der Affinität bei gleichzeitiger Abnahme der intrinsischen Aktivität beobachtet (vgl. **Abb. 5-1**). Was die Stereochemie betrifft, so erwies sich das (*S*)-Enantiomer von **141** als das Eutomer, mit einem eudismischen Verhältnis von 14,4. Schon beim Einführen eines Ethylrests nehmen sowohl intrinsische Aktivität, als auch die Rezeptoraffinität wieder ab. Allerdings ist das α -Ethylderivat **142** noch deutlich affiner als das α -unsubstituierte **140**, allerdings mit nur rund halb so großer intrinsischer Aktivität.

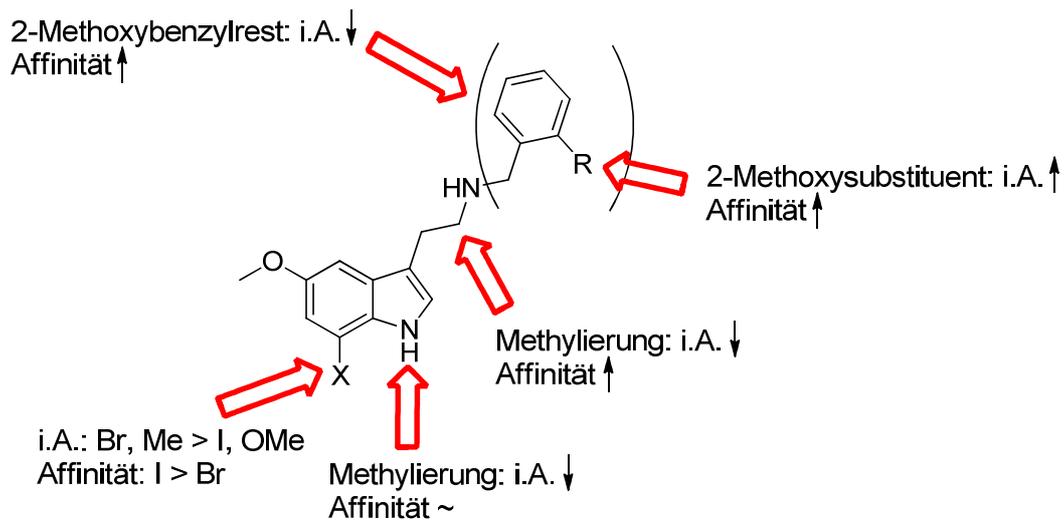
Auch die Benzilyerung des Tryptaminstickstoffs führt zu einer Abnahme der intrinsischen Aktivität. Bei den *N*-Methoxybenzylderivaten ist die Verbindung mit der Methoxygruppe in *ortho*-Position (**152**) die mit der mit Abstand größten Affinität.

Durch Kombination von α -Methylierung und *N*-2-Methoxybenzilyerung bei **194** lässt sich jedoch die Affinität der Verbindung nicht weiter steigern gegenüber **141** und **152**. Allerdings geht hier die intrinsische Aktivität nahezu vollständig verloren.

Bei den am Aminstickstoff unsubstituierten Dimethoxytryptaminderivaten ist 5,7-Dimethoxytryptamin (**177**) die potenteste Verbindung. Bei den *N*-2-Methoxy-benzilyerten Strukturen hingegen zeigen das 4,7- und das 5,7-Dimethoxyderivat (**171** und **178**) eine deutlich höhere Rezeptoraffinität als das 5,6-Dimethoxyderivat **176**. Auch bei den Dimethoxyindoltryptaminen nimmt die intrinsische Aktivität durch das Einführen des *N*-2-

Methoxybenzylrests in der Regel ab, während die Rezeptoraffinität in den meisten Fällen zunimmt.

Bei den *N*-benzylierten Derivaten ist ein hydrophiler Rest wie eine Methoxygruppe in Position 2 des Benzylrestes für die Rezeptorbindung günstig. Sowohl die am Phenylrest unsubstituierten Derivate **172** und **179** als auch das 2-Chlor-substituierte **173** sind deutlich weniger affin als ihre 2-Methoxy-substituierten Analoga **171** und **178** und zeigen auch eine geringere intrinsische Aktivität.



i.A.: intrinsische Aktivität

Abb. 5-1: Ausgewählte Tendenzen der pharmakologischen Parameter am 5-HT_{2A}-Rezeptor.

Ein großes Potenzial steckt noch im Tetrahydrochinolinderivat **181**. Diese Verbindung zeigt nach (S)-**141** die größte 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität der untersuchten Verbindungen, allerdings mit einer deutlich größeren intrinsischen Aktivität (77 %) als dieses. Daher könnte **181** Ansatzpunkt für die Entwicklung weiterer Liganden aus dieser Substanzklasse werden, beispielsweise durch Einführen von Strukturelementen wie eines 2-Methoxybenzylrests am Aminstickstoff oder einer α -Methylierung. Bei letzterer Möglichkeit wäre natürlich besonders der Einfluss der Stereochemie von Interesse.

Am Histamin-H₁-Rezeptor zeigen die synthetisierten Substanzen lediglich eine mittelmäßige bis schwache Affinität (pA₂-Werte von 4,3 bis 6,0) ohne jegliche intrinsische Aktivität.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Die für die Synthesen verwendeten Chemikalien wurden bei den Firmen ABCR, Acros Organics, Biosynth, Chem-Impex International, Degussa, Fluka, Merck, Riedel-de Haën, Sigma-Aldrich, TCI und VWR bezogen.

6.1.1 Inertgas

Reaktionen, bei denen eine Schutzgasatmosphäre notwendig ist, wurden unter mit konzentrierter Schwefelsäure, Kaliumhydroxid und Silicagel getrocknetem Stickstoff, meist aber unter Argon 4.6 (99,996 % rein, Linde AG, München) durchgeführt.

6.1.2 NMR-Spektroskopie

Kernresonanzspektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln mit einem Bruker Avance 300 MHz, Avance 400 MHz oder Avance 600 MHz Spektrometer (Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten) bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 , DMSO- d_6 , Aceton- d_6 und D_2O verwendet. Diese wurde von der Deutero GmbH (Aceton- d_6 , CDCl_3 und D_2O) und von Acros Organics (DMSO) bezogen. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben und bezieht sich auf Tetramethylsilan (TMS) als Nullpunkt. Als Referenz bei ^1H -NMR-Spektren dient das jeweilige Signal des unvollständig deuterierten Lösungsmittels (CDCl_3 : 7,26 ppm, DMSO- d_6 : 2,50 ppm, D_2O : 4,79 ppm, CD_3OD : 3,31 ppm, CD_3COCD_3 : 2,05 ppm),^[513, 514] bei ^{13}C -NMR-Spektren wird das Signal des Lösungsmittels selbst (CDCl_3 : 77,16 ppm, DMSO- d_6 : 39,52 ppm, CD_3OD : 49,00 ppm, CD_3COCD_3 : 29,84 ppm, 206,26 ppm)^[513, 514] als Referenz verwendet. Die Kopplungskonstante J wird in Hertz (Hz) angegeben. Verbreiterte Signale wurden mit der Zusatzbemerkung „br“ gekennzeichnet. Die Spektren wurden mit dem Programm D1 WIN-NMR (Bruker Daltonik GmbH) bzw. MestReNova Version 8.1.0 (Mestrelab Research S. L.) ausgewertet.

6.1.3 Massenspektrometrie

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte durch die Betriebseinheit Zentrale Analytik, Massenspektrometrie der Universität Regensburg. Dabei kamen folgende Spektrometer zum Einsatz:

- CI-MS: Finnigan MAT SSQ 710 A
- EI-MS: Finnigan MAT SSQ 710 A, Finnigan MAT 95
- ESI-MS: ThermoQuest Finnigan TSQ 7000 und Agilent Technologies 6540 UHD Accurate-Mass Q-TOF LC/MS, kombiniert mit der HPLC Agilent Technologies 1290 Infinity

Angegeben wird das Masse/ Ladungs-Verhältnis m/z , die Art des Fragments und die relative Intensität in % des Basispeaks.

6.1.4 IR-Spektroskopie

Infrarotspektren wurden mit einem Bruker Tensor 27 Spektrometer aufgenommen. Die Wellenzahl ($\tilde{\nu}$) wird in der Einheit cm^{-1} angegeben. Die Aufnahme der Substanzen erfolgt als Kaliumbromid-Pressling (KBr) oder von der reinen Substanz mit Hilfe eines ATR-Aufsatzes (ATR)

6.1.5 Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden von der Betriebseinheit Zentrale Analytik, Elementaranalyse der Universität Regensburg mit einem Elementar vario EL III ausgeführt.

6.1.6 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi Melting Point B-545 gemessen, die Werte wurden nicht korrigiert.

6.1.7 Polarimetrie

Die spezifischen Drehwinkel wurden am Lehrstuhl von Herrn Prof. Dr. Reiser an einem PerkinElmer 241 Polarimeter bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Natrium-D-Linie) ermittelt. Die Küvettenlänge betrug 0,998 dm. Die zu vermessenden Substanzen wurden in 1,5 ml Methanol gelöst. Die jeweilige Konzentration wird in g/l angegeben.

6.1.8 Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F₂₅₄-DC-Platten mit Aluminiumfolie als Trägermaterial von den Firmen Merck und VWR mit einer Kieselgel-Schichtdicke von 0,25 mm verwendet. Die optische Detektion der Substanzen erfolgte durch eine Fluoreszenzlöschung im UV-Licht bei $\lambda = 254 \text{ nm}$ oder durch Fluoreszenzanregung bei $\lambda = 366 \text{ nm}$.

6.1.9 Präparative Dünnschichtchromatographie

Die Platten für die präparative Dünnschichtchromatographie wurden aus Kieselgel 60 F₂₅₄ von Merck hergestellt.

6.1.10 Säulenchromatographie

Als stationäre Phase wurde das Kieselgel Geduran® Si 60 der Firma Merck mit einer Korngrößenverteilung zwischen 0,063 und 0,200 mm verwendet. Die zu reinigende Substanz wird je nach Löslichkeit entweder im Laufmittelgemisch gelöst oder an Kieselgel adsorbiert aufgetragen.

6.1.11 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Zur Analyse des Enantiomerenüberschusses wurden HPLC-Analysen an folgendem System durchgeführt: Agilent 1100. Detektor: DAD G1315B. COLOM G1316A/ ALS G1313A/ BinPump GG1312A. Säule: Chiralcel OD-H Cellulose tris (3,5-dimethoxyphenylcarbamate) coated on 5 µm silica-gel 250 mm x 4,6 mm ID (Daicel Chemical Industries Ltd.) bei 20 °C; Laufmittel: Hexan und 2-Propanol (9 : 1) (isokratisch). Software: ChemStation for LC 3D Systems Rev B.04.02 SP1

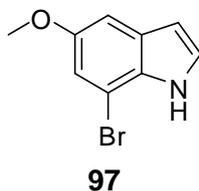
Zur Reinheitsbestimmung wurden folgende Geräte eingesetzt: HPLC Agilent Technologies 1290 Infinity der Zentralen Analytik der Universität Regensburg, sowie ein Gerät gleichen Modells am Lehrstuhl von Herrn Prof. Dr. B. König unter der Leitung von Herrn Dr. Rudolf Vasold.

6.1.12 Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturen zur Aufklärung des Stereozentrums der beiden Enantiomere (*R*)-**133** und (*S*)-**133** wurde an einem Agilent Technologies SuperNova aufgenommen. Beide Enantiomere wurden als Salz mit der jeweiligen optisch aktiven Di-*p*-toluoyl-weinsäure untersucht.

6.2 Synthesen

7-Brom-5-methoxy-1H-indol (97)



Zu 108 ml einer 1,0 M Bortrichloridlösung (108,0 mmol, 1,1 equ.) in Dichlormethan wird unter Argon und Eisbadkühlung tropfenweise 20,0 g (99,0 mmol) 2-Brom-4-methoxyanilin (**104**) zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin werden 18,10 ml (340,9 mmol, 3,2 equ.) Chloracetonitril, 18,16 g Aluminiumtrichlorid und 128 ml 1,2-Dichlorethan hinzugefügt. Danach wird der Reaktionsansatz auf 75 °C erhitzt und das Dichlormethan über eine Claisenbrücke abdestilliert. Daraufhin wird 20 h refluxiert.

Mit Hilfe eines Eisbades wird der Ansatz auf 0 bis 5 °C abgekühlt und es werden 176 ml einer 2,5 M Salzsäurelösung zugegeben. Anschließend wird 1 h lang auf 80 °C erhitzt, bis alle Feststoffe gelöst sind. Nach dem Abkühlen wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und einmal mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert.

Das Zwischenprodukt wird kurz im Hochvakuum getrocknet und im Anschluss in 76 ml Dioxan und 8,4 ml Wasser gelöst. Es werden 1,84 g (48,6 mmol) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin über Nacht bei einer Ölbadtemperatur von 105 °C refluxiert.

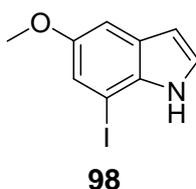
Nach dem Abkühlen werden 780 ml einer 3 M Salzsäure zugegeben und mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Solvens bei reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Als Fließmittel dient Dichlormethan.

Ausbeute: 7,30 g (32,3 mmol) 32,6 % d. Th. hellbrauner Feststoff
C₉H₈BrNO M = 226,07 g/mol
Smp.: 76 °C

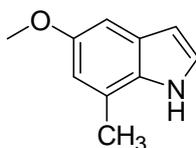
| | |
|--------------------------|---|
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,20 (br s, 1 H, NH), 7,22 (t, J = 2,74 Hz, 1 H, ArH), 7,08 (s, 2 H, ArH), 6,57 – 6,55 (m, 1 H, ArH), 3,85 (s, 3 H, OCH ₃) |
| Lit.: | ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,11 (br s, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 6,99 (s, 2 H), 6,49 – 6,47 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H) ^[381] |

7-Iod-5-methoxy-1H-indol (98)



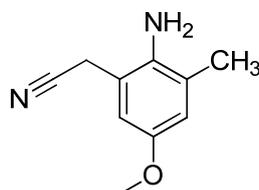
Die Synthese wird analog zu **97** durchgeführt, mit 24,3 g (97,5 mmol) **108**. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Gradientenelution an Kieselgel. Als Laufmittelgemisch wird Petrolether und Essigester, anfangs im Verhältnis 7 : 1, später verändert in 4 : 1, verwendet.

| | |
|--------------------------------------|--|
| Ausbeute: | 5,21 g (19,1 mmol) 19,6 % d. Th. brauner Feststoff |
| C₉H₈INO | M = 273,07 g/mol |
| Smp.: | 87,3 °C |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,70 (br s, 1 H, NH), 7,31 (t, J = 2,74 Hz, 1 H, ArH), 7,14 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,09 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,51 – 6,49 (m, 1 H, ArH), 3,74 (s, 3 H, OCH ₃) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,63; 133,23; 127,88; 126,86; 119,42; 102,32; 102,29; 76,62; 55,52 |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 273,0 [M] ⁺ (100) |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 273,9723 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 273,9724 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 40,49; H 3,33; N 4,82 (C ₉ H ₈ INO · 1/5 C ₄ H ₈ O ₂) gef.: C 40,41; H 3,17; N 5,02 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3392 (NH), 1617 (C=C) |

5-Methoxy-7-methyl-1H-indol (99)**99**

Die Synthese wird analog zu **97** durchgeführt, mit 14,49 g (105,6 mmol) **101**. Die Reaktionszeit des letzten Reaktionsschritts beträgt in diesem Fall 24 h, bis der Ringschluss zum Indolderivat vollständig abgelaufen ist.

| | | | |
|---------------------------------------|---|--------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,50 g (3,1 mmol) | 2,9 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₁₀H₁₁NO | M = 161,20 g/mol | | |
| Smp.: | 62 – 63 °C (Lit.: 65 – 66 °C) ^[502] | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,87 (br s, 1 H, NH), 7,25 (t, J = 2,74 Hz, 1 H, ArH), 6,85 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,54 (d, J = 1,37 Hz, 1 H, ArH), 6,32 (dd, J = 3,02 Hz, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 3,71 (s, 3 H, OCH ₃), 2,41 (s, 3 H, CH ₃) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,25 (t, J = 2,93 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 1,46 Hz, 1 H), 6,32 (dd, J = 2,93 Hz, J = 1,83 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,41 (s, 3H) ^[476] | | |

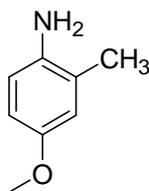
2-(2-Amino-5-methoxy-3-methylphenyl)acetonitril (100)**100**

Der Ringschluss von **101** zu **99** benötigt mehr Zeit als die der analogen halogenierten Verbindungen. Daher wurde hier dieses Zwischenprodukt isoliert, woraus Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus gezogen werden können. Das Zwischenprodukt wurde erneut eingesetzt und so vollständig zu **99** umgesetzt.

C₁₀H₁₂N₂O M = 176,22 g/mol

| | |
|--------------------------|---|
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,28 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,63 – 6,58 (m, 1 H), 6,42 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 5,58 (s, 2 H, CH ₂), 3,73 (s, 3 H, OCH ₃), 2,70 (s, 3 H, CH ₃) |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2961 (CH), 2249 (C \equiv N), 1606 (C=C arom.) |

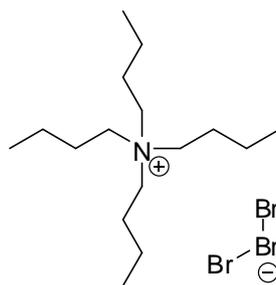
4-Methoxy-2-methylanilin (101)



101

Zu einer Lösung aus 5,0 g (29,9 mmol) 3-Methyl-4-nitroanisol in Methanol und THF im Verhältnis 1 : 1 werden 18,86 g (299,2 mmol, 10 equ.) Ammoniumformiat gegeben, dann wird der Reaktionsansatz bis zum Reflux erhitzt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 1,0 g Pd/C (10 %). Nach 30 min Refluxieren ist das Edukt vollständig umgesetzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über einen Büchnertrichter abfiltriert, mit Natriumsulfat als Filterhilfe. Das Filtrat wird eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird mit DCM und Wasser separiert, die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Eindampfen wird das Produkt über Nacht im Ölpumpenvakuum getrocknet.

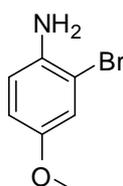
| | | |
|--------------------------------------|---|----------------|
| Ausbeute: | 4,10 g (29,9 mmol) quantitativ | dunkelrotes Öl |
| C₈H₁₁NO | M = 137,18 g/mol | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 6,69 – 6,66 (m, 1 H, ArH), 6,66 – 6,59 (m, 2 H, ArH), 3,74 (s, 3 H, OCH ₃), 2,18 (s, 3 H, CH ₃) | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 6,67 (m, 1 H), 6,62 (m, 2 H), 3,20 (br s, 3 H), 2,17 (s, 3 H) ^[391] | |

Tetra-*n*-butylammoniumtribromid (102)**102**

Zu 30,30 g (94,0 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumbromid (**103**), gelöst in 200 ml Dichlormethan, werden 4,8 ml (93,7 mmol, 1,5 equ.) Brom mittels Spritze zugetropft. Nach 30-minütigen Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 600 ml Diethylether gegeben. Nachdem das Produkt vollständig ausgefallen ist, wird es über einen Büchnertrichter abfiltriert und über Nacht im Ölpumpenvakuum getrocknet.

| | | | |
|--|---|---------------|-------------------|
| Ausbeute: | 28,96 g (60,06 mmol) | 63,9 % d. Th. | oranger Feststoff |
| C₁₆H₃₆Br₃N | M = 482,18 g/mol | | |
| Smp.: | 73,5 °C (Lit.: 72 – 74 °C ^[382] bzw. 74 – 76 °C ^[515]) | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 3,31 – 3,26 (m, 8 H, NCH ₂), 1,76 – 1,66 (m, 8 H, CH ₂), 1,50 (sext., J = 7,32 Hz, 8 H, CH ₂), 1,05 (t, J = 7,27 Hz, 12 H, CH ₃) | | |

Das NMR-Spektrum stimmt mit der Literatur^[516] überein.

2-Brom-4-methoxyanilin (104)**104**

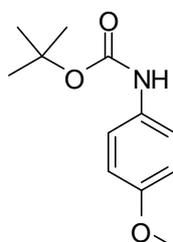
7,41 g (60,2 mmol) *p*-Anisidin (**105**) werden in 120 ml Methanol *p.a.* und 240 ml Dichlormethan *p.a.* gelöst. Dazu werden 29,04 g (60,2 mmol, 1,0 equ.) Tetra-*n*-butylammoniumtribromid (**102**) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 35 min

bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird der Reaktionsansatz in einen Scheidetrichter mit 300 ml gesättigter Natriumsulfatlösung und 300 ml Ether gegeben und damit ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird einmal mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit jeweils 300 ml Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet.

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über eine Kieselgelsäule aufgereinigt. Als Laufmittel wird Petrolether und Essigsäureethylester im Verhältnis 4 : 1 verwendet. Das Produkt wird über Nacht im Ölpumpenvakuum getrocknet.

| | | | |
|---------------------------------------|--|---------------|---------------|
| Ausbeute: | 5,18 g (25,6 mmol) | 42,6 % d. Th. | rotbraunes Öl |
| C₇H₈BrNO | M = 202,05 g/mol | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,01 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,72 – 6,70 (m, 2 H, ArH), 3,78 (s, 2 H, NH ₂), 3,70 (s, 3 H, OCH ₃) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm): 7,00 (s, 1 H), 6,72 (m, 2 H), 3,73 (m, 5 H) ^[517] | | |

***N*-(4-Methoxyphenyl)-*O*-*tert*-butylcarbammat (106)**

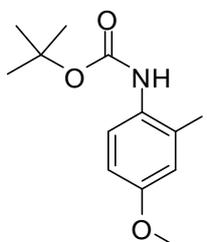


106

20 g *p*-Anisidin (162,4 mmol) werden in 200 ml Tetrahydrofuran *p.a.* gelöst. Dazu werden 23,8 ml (170,51 mmol, 1,1 equ.) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt, danach erfolgt die Zugabe von 37,2 g (170,45 mmol, 1,1 equ.) Di-*tert*-butyl-dicarbonat. Der Ansatz wird dann 24 h gerührt. Dabei lässt man ihn langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Ablauf dieser Zeit werden 8,5 ml (81,20 mmol, 0,5 equ.) Diethylamin zugeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur hat das überschüssige Di-*tert*-butyl-dicarbonat abreagiert und der Ansatz wird mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Produkt wird im Ölpumpenvakuum über Nacht getrocknet.

| | | | |
|---|--|-------------|------------------|
| Ausbeute: | 36,26 g (162,4 mmol) | quantitativ | weißer Feststoff |
| C₁₂H₁₇NO₃ | M = 223,27 g/mol | | |
| Smp.: | 94,8 – 95,1 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,26 (d, J = 8,79 Hz, 2 H, ArH), 6,85 – 6,80 (m, 2 H, ArH), 6,42 (br s, 1 H, NH), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 1,51 (s, 9 H, CH ₃) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,26 (br d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,85-6,82 (m, 2 H), 6,32 (br s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 1,51 (s, 9 H) ^[518, 519] | | |

N-(2-Iod-4-Methoxyphenyl)-*O*-*tert*-butylcarbammat (107)



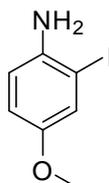
107

13,33 g (59,7 mmol) **106** werden unter Argonschutzgas in 110 ml Ether *p.a.* gelöst. Die Lösung wird mittels eines Aceton-Trockeneis-Bades auf –20 °C abgekühlt. Danach erfolgt die Zugabe von 100 ml einer 1 M Lösung von *tert*-Butyllithium in Hexan. Das Reaktionsgemisch wird nachfolgend für 2 h unter Aufrechterhaltung der Kühlung gerührt. Daraufhin wird es auf –78 °C abgekühlt und es werden 25,33 g (89,0 mmol, 1,5 equ.) 1,2-Diodethan, gelöst in 170 ml Ether *p.a.* zugegeben. Der Reaktionsansatz wird über Nacht gerührt, wobei man ihn langsam auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Zur Aufarbeitung werden 200 ml einer gesättigten Natriumthiosulfatlösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, mit PE : EE = 10 : 1 als mobiler Phase.

| | | | |
|--|---|---------------|-----------------|
| Ausbeute: | 14,45 g (41,4 mmol) | 69,3 % d. Th. | gelb-braunes Öl |
| C₁₂H₁₆INO₃ | M = 349,16 g/mol | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,80 (d, J = 8,78 Hz, 1 H, ArH), 7,29 (d, J = 2,74 Hz, 1 H, ArH), 6,89 (dd, J = 9,06 Hz, J = 2,74 Hz, 1 H, ArH), 6,54 (br s, 1 H, NH), 3,76 (s, 3 H, OCH ₃), 1,52 (s, 9 H, CH ₃) | | |

Lit.: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,89 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,53 (br s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 1,52 (s, 9 H)^[520]

2-Iod-4-methoxyanilin (108)



108

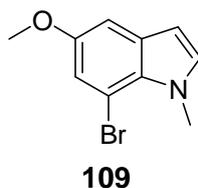
61,41 g (175,9 mmol) **107** werden in 500 ml Dichlormethan *p.a.* gelöst und mit Hilfe eines Eisbades auf 0 °C abgekühlt. Dann werden 157 ml (2,0 mol, 11,6 equ.) Trifluoressigsäure über einen Tropftrichter langsam zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Reaktionsansatz auf Wasser gegossen und mit verdünnter Ammoniaklösung alkalisiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 x mit NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch Petrolether : Essigester = 4 : 1 chromatographiert.

Ausbeute: 37,80 g (108,3 mmol) 86,3 % d. Th. braunes Öl

C₇H₈INO M = 249,05 g/mol

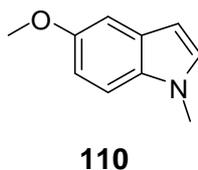
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,21 (d, $J = 2,47$ Hz, 1 H, ArH), 6,78 (dd, $J = 8,79$ Hz, $J = 2,74$ Hz, 1 H, ArH), 6,73 (d, $J = 8,78$ Hz, 1 H, ArH) 3,73 (s, 3 H, OCH_3)

Lit.: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,26 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,82 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H)^[387]

7-Brom-5-methoxy-1-methylindol (109)

Die Darstellung erfolgt analog zu **110**, mit 3,70 g (16,4 mmol) **97**.

| | | |
|---|--|------------------|
| Ausbeute: | 3,50 g (14,6 mmol) 89,1 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₁₀H₁₀BrNO | M = 240,10 g/mol | |
| Smp.: | 58,7 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,06 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,01 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,96 (d, J = 3,02 Hz, 1 H, ArH), 6,37 (d, J = 3,01 Hz, 1 H, ArH), 4,10 (s, 3 H, OCH ₃), 3,83 (s, 3 H, CH ₃) | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,03 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 2,74 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H) ^[521] | |

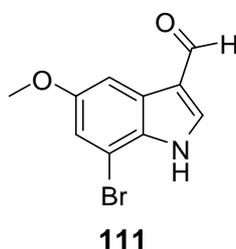
5-Methoxy-1-methylindol (110)

9,05 g (61,49 mmol) 5-Methoxy-1*H*-indol werden in THF *p.a.* gelöst. Die Lösung wird mittels eines Eisbades auf 0 °C abgekühlt und mit 3,69 g einer 60 %-igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl (92,3 mmol, 1,5 equ.) versetzt. Der Ansatz wird 15 min bei 0 °C gerührt, danach werden langsam 5,17 ml (82,7 mmol, 1,3 equ.) Methyljodid zugetropft. Auf Raumtemperatur erwärmt, wird das Reaktionsgemisch 2 h gerührt, anschließend unter Eisbadkühlung auf eine konzentrierte Ammoniaklösung gegossen. Die wässrige Phase wird dann 3 x mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden evaporiert und das Rohprodukt mit DCM : PE = 2 : 1 an Kieselgel chromatographiert.

| | | |
|------------------|----------------------------------|------------------------|
| Ausbeute: | 9,30 g (57,7 mmol) 93,8 % d. Th. | gelb-brauner Feststoff |
|------------------|----------------------------------|------------------------|

| | |
|---------------------------------------|--|
| C₁₀H₁₁NO | M = 161,20 g/mol |
| Smp.: | 85,0 °C (Lit.: 84 °C) ^[522] |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,22 (d, J = 8,78 Hz, 1 H, ArH), 7,10 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 7,03 (s, 1 H, ArH), 6,90 (dd, J = 8,78, J = 2,47, 1 H, ArH), 6,41 (br s, 1 H, ArH), 3,86 (s, 3 H, OCH ₃), 3,77 (s, 3 H, CH ₃) |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H) ^[523] |

7-Brom-5-methoxy-1H-indol-3-carbaldehyd (111)



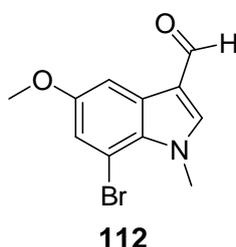
Zu 50,4 ml DMF werden unter Eisbadkühlung und Argon-Schutzgas 10,1 ml (110,7 mmol, 2,8 equ.) Phosphoroxychlorid (POCl₃) tropfenweise zugeben. Die Mischung wird 5 min unter Aufrechterhaltung der Eisbadkühlung gerührt. Daraufhin wird eine Lösung aus 10,0 g (39,4 mmol) 7-Brom-5-methoxyindol (**97**) in 100 ml DMF zugegeben. Im Anschluss wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 116 ml einer 3,8 M KOH-Lösung langsam über einen Tropftrichter zugegeben. Der Reaktionsansatz wird über Nacht refluxiert.

Nach dem Abkühlen werden Essigsäureethylester und gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, bis die Lösung klar wird und die Phasentrennung eintritt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels einer Säulenchromatographie mit Kieselgel und dem Laufmittelgemisch PE : EE = 4 : 1, das nach dem Abtrennen der ersten Nebenprodukte auf PE : EE = 1 : 1 umgestellt wird. Das Produkt wird über Nacht an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

| | | |
|--|---------------------------------|------------------|
| Ausbeute: | 10,04 g (39,5 mmol) quantitativ | weißer Feststoff |
| C₁₀H₈BrNO₂ | M = 254,08 g/mol | |

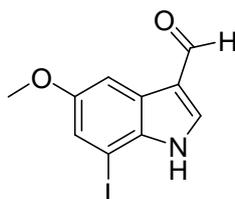
| | |
|--------------------------|--|
| Smp.: | 172,0 – 172,8 °C (Lit.: 166 – 168 °C) ^[401] |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,28 (br s, 1 H, NH), 9,92 (s, 1 H, CHO), 8,30 (s, 1 H, ArH), 7,60 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 7,15 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 3,80 (s, 3 H, OCH ₃) |
| Lit.: | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,26 (br s, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 2,75 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H) ^[401] |

7-Brom-5-methoxy-1-methyl-indol-3-carbaldehyd (112)



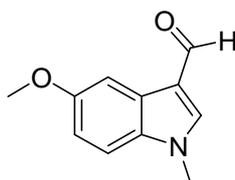
Die Synthese erfolgt wie bei **111**, mit 23 ml DMF, 4,5 ml (49,3 mmol) POCl₃, 3,22 g (13,4 mmol) **109** in 45 ml DMF und 52 ml 3,8 M KOH-Lösung.

| | | |
|---|--|---------------------|
| Ausbeute: | 3,59 g (13,4 mmol) quantitativ | farbloser Feststoff |
| C₁₁H₁₀BrNO₂ | M = 268,11 g/mol | |
| Smp.: | 131 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 9,86 (s, 1 H, CHO), 8,28 (s, 1 H, ArH), 7,66 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 7,14 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 4,14 (s, 3 H, CH ₃), 3,80 (s, 3 H, OCH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 184,15; 155,80; 144,13; 128,84; 128,05; 117,36; 115,89; 104,15; 102,39; 55,54; 37,41 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 269,0 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (96), 267,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (100), 253,9 [M (⁸¹ Br) – ¹³ C] ⁺ (24), 252,0 [M (⁷⁹ Br) – ¹³ C] ⁺ (26) | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 267,9968 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 267,9970 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 49,28; H 3,76; N 5,22 gef.: C 49,47; H 3,78; N 5,09 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3109, 3004, 2929, 2810 (CH), 1650 (C=O) | |

7-Iod-5-methoxy-1H-indol-3-carbaldehyd (113)**113**

Die Synthese erfolgt wie bei **111**. Eingesetzt werden 12,11 g (44,3 mmol) **98** in 100 ml DMF, 10,2 ml (111,8 mmol) POCl₃ in 51 ml DMF und 41 ml 3,8 M KOH-Lösung.

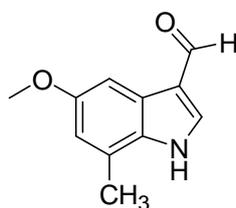
| | | |
|---|--|------------------|
| Ausbeute: | 12,11 g (40,2 mmol) 90,7 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₀H₈INO₂ | M = 301,08 g/mol | |
| Smp.: | 174,5 – 175,5 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,99 (br s, 1 H, NH), 9,90 (s, 1 H, CHO), 8,26 (s, 1 H, ArH), 7,61 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,30 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 3,78 (s, 3 H, OCH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 185,29; 155,93; 139,04; 134,11; 124,80; 121,48; 118,65; 102,78; 77,76; 55,52 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 300,9 [M] ⁺⁺ (100) | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 301,9672 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 301,9674 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 39,89; H 2,68; N 4,65 gef.: C 40,10; H 2,66; N 4,60 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3119 (NH), 1639 (CHO---H) | |

5-Methoxy-1-methylindol-3-carbaldehyd (114)**114**

Die Darstellung wird analog zu **111** durchgeführt, mit 19,40 g (120,3 mmol) **110**.

| | | |
|---|---|----------------------|
| Ausbeute: | 18,89 g (99,8 mmol) 83,0 % d. Th. | rotbrauner Feststoff |
| C₁₁H₁₁NO₂ | M = 189,21 g/mol | |
| Smp.: | 89,6 °C (Lit.: 128 – 130 °C) ^[524] | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 9,92 (s, 1 H, CHO), 7,78 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 7,64 (s, 1 H, ArH), 7,26 (s, 1 H, ArH), 6,98 (dd, J = 9,06 Hz, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 3,90 (s, 3 H, CH ₃), 3,85 (s, 3 H, CH ₃) | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm): 9,84 (s, 1 H), 7,27 (dd, J = 9,7, 6,7 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,12 – 7,07 (m, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H) ^[525] | |

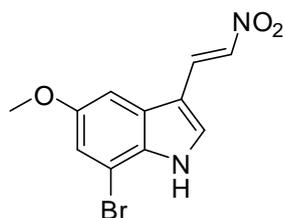
5-Methoxy-7-methyl-1*H*-indol-3-carbaldehyd (115)



115

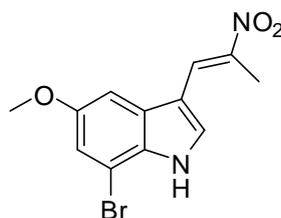
Die Darstellung wird wie bei **111** durchgeführt. Eingesetzt werden 18,7 ml DMF, 3,7 ml (40,5 mmol) POCl₃, 2,64 g (16,4 mmol) **99** in 37 ml DMF und 43 ml 3,8 M KOH-Lösung.

| | | |
|---|--|-------------------|
| Ausbeute: | 2,51 g (13,3 mmol) 81,0 % d. Th. | brauner Feststoff |
| C₁₁H₁₁NO₂ | M = 189,21 g/mol | |
| Smp.: | 135,8 – 136,4 °C (Lit.: 137 – 138 °C) ^[526] | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,06 (br s, 1 H, NH), 9,89 (s, 1 H, CHO), 8,21 (d, J = 3,29 Hz, 1 H, ArH), 7,41 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,71 (d, J = 1,65 Hz, 1 H, ArH), 3,76 (s, 3 H, OCH ₃), 2,45 (s, 3 H, CH ₃) | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (o. A.) δ (ppm): 9,99 (s, 1 H), 9,64 (br s, 1 H), 7,81 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,77 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H) ^[526] | |

(E)-7-Brom-5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-1H-indol (116)**116**

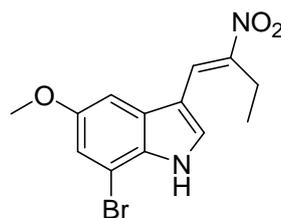
Die Synthese erfolgt in Anlehnung an Canoira *et al.*^[400] und Faust *et al.*^[401]. Dazu werden 5,08 g (20 mmol) 7-Brom-5-methoxyindol-3-carbaldehyd (**111**) in 60 ml (1,1 mol, 56,0 equ.) Nitromethan gelöst. Dazu kommen 0,87 g (11,3 mmol, 0,6 equ.) Ammoniumacetat. Der Reaktionsansatz wird 3,5 h refluxiert und der Reaktionsverlauf dabei mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: PE : EE = 1 : 1) verfolgt. Anschließend, nach dem Abkühlen, wird der Reaktionsansatz über Nacht ins Eisfach (−24 °C) gestellt. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer etwas eingeeengt und erneut über Nacht ins Eisfach gegeben. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird ebenfalls abfiltriert. Das Produkt wird über Nacht im Ölpumpenvakuum getrocknet.

| | |
|--|---|
| Ausbeute: | 5,39 g (16,1 mmol) 90,8 % d. Th. oranger, feinkristalliner Feststoff |
| C₁₁H₉BrN₂O₃ | M = 297,10 g/mol |
| Smp.: | 209 °C (Lit.: 209 – 211 °C) ^[401] |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,31 (br s, 1 H, NH), 8,41 (d, J = 13,45 Hz, 1 H, Vinyl-H), 8,28 (d, J = 2,74 Hz, 1 H, ArH), 8,11 (d, J = 13,72 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,47 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 7,15 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 3,87 (s, 3 H, OCH ₃) |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,28 (br s, 1 H), 8,31 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 2,75 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H) ^[401] |

(E)-7-Brom-5-methoxy-3-(2-nitroprop-1-en-1-yl)-1H-indol (117)**117**

Die Synthese erfolgt analog zu **116**. Eingesetzt werden 10,16 g (40,3 mmol) 7-Brom-5-methoxyindol-3-carbaldehyd (**111**) in 115 ml Nitroethan und 1,74 g (22,6 mmol) Ammoniumacetat. Die Reaktionszeit beträgt 5 h.

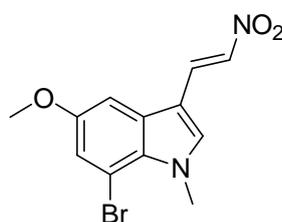
| | | |
|---|--|-------------------|
| Ausbeute: | 11,80 g (37,9 mmol) 94,8 % d. Th. | oranger Feststoff |
| C₁₂H₁₁BrN₂O₃ | M = 311,13 g/mol | |
| Smp.: | 189,7 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,70 (br s, 1 H, NH), 8,40 (s, 1 H, ArH), 7,56 (d, J = 2,74 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,16 (s, 2 H, ArH), 3,90 (s, 3 H, OCH ₃), 2,53 (d, J = 0,55 Hz, 3 H, CH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 155,08; 141,69; 130,83; 129,64; 129,28; 126,28; 115,34; 109,16; 104,82; 100,19; 55,84; 14,58 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 312,0 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (91), 310,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (100) | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 311,0026 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 311,0026 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 46,32; H 3,56; N 9,00 gef.: C 46,35; H 3,55; N 9,08 | |
| IR (KBr): | ν̄ (cm ⁻¹) = 3320 (NH), 1630 (C=C) | |

(E)-7-Brom-5-methoxy-3-(2-nitrobut-1-en-1-yl)-1H-indol (118)**118**

Die Darstellung erfolgt wie bei **116** beschrieben. 6,18 g (24,3 mmol) 7-Brom-5-methoxyindol-3-carbaldehyd (**111**) in 73 ml 1-Nitropropan und 1,06 g (13,8 mmol) Ammoniumacetat. Die Reaktionszeit beträgt 5,5 h.

| | | |
|---|--|------------------|
| Ausbeute: | 6,14 g (18,9 mmol) 77,6 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₁₃H₁₃BrN₂O₃ | M = 325,16 g/mol | |
| Smp.: | 181,9 – 182,2 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,74 (br s, 1 H, NH), 8,34 (s, 1 H, ArH), 7,56 (s, 1 H, Vinyl-H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 3,90 (s, 3 H, OCH ₃), 2,96 (q, J = 7,50 Hz, 2 H, CH ₂), 1,30 (t, J = 7,41 Hz, 3 H, CH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 155,12; 146,86; 129,91; 129,64; 129,41; 125,70; 115,38; 108,40; 104,85; 100,02; 55,82; 21,05; 10,88 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 326,0 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (91), 324,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (100), 279,0 [M (⁸¹ Br) – NO ₂] ⁺ (27), 277,0 [M (⁷⁹ Br) – NO ₂] ⁺ (27), 254,9 [M (⁸¹ Br) – NO ₂ – C ₂ H ₅] ⁺ (86), 253,0 [M (⁷⁹ Br) – NO ₂ – C ₂ H ₅] ⁺ (89), 184,1 [M – NO ₂ – C ₂ H ₅ – Br] ⁺ (47) | |
| HR-EI-MS | m/z (ber.) = 324,0110 [M] ⁺ ; m/z (gef.) = 324,0108 [M] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 48,02; H 4,03; N 8,62 gef.: C 48,03; H 4,28; N 8,55 | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3257 (NH), 3000, 2936, 2831 (CH), 1634 (C=C) | |

(E)-7-Brom-5-methoxy-1-methyl-3-(2-nitrovinyl)indol (**119**)



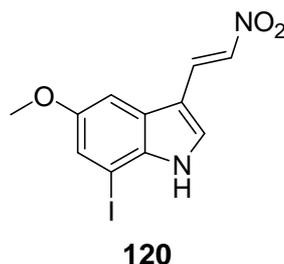
119

Die Darstellung erfolgt wie bei **116**. Eingesetzt werden 3,98 g (14,8 mmol) **112** in 50 ml Nitromethan und 0,70 g (9,1 mmol) Ammoniumacetat. Das Edukt ist nach 6,5 h vollständig umgesetzt.

| | | |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|
| Ausbeute: | 2,83 g (9,1 mmol) 61,3 % d. Th. | oranger, feinkristalliner Feststoff |
| C₁₂H₁₁BrN₂O₃ | M = 311,13 g/mol | |

| | |
|---------------------------|--|
| Smp.: | 184,8 °C |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,36 (d, J = 13,45 Hz, 1 H, Vinyl-H), 8,23 (s, 1 H, ArH), 8,05 (d, J = 13,45 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,47 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 7,14 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 4,12 (s, 3 H, CH ₃), 3,86 (s, 3 H, OCH ₃) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 155,48; 140,70; 132,85; 131,69; 129,10; 129,07; 117,28; 106,38; 104,40; 102,31; 55,95; 37,53 |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 311,9 [M (⁸¹ Br)] ⁺⁺ (100), 310,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺⁺ (91) |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 311,0026 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 311,0026 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 46,32; H 3,56; N 9,00 gef.: C 46,40; H 3,54; N 8,72 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3131 (CH), 1621 (C=C) |

(E)-7-Iod-5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-1H-indol (120)

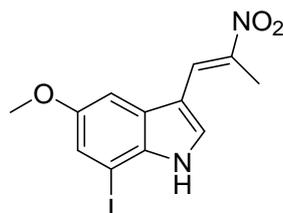


Die Synthese erfolgt analog zu **116**. Eingesetzt werden 3,31 g (11,0 mmol) **113** in 40 ml Nitromethan und 0,48 g (6,2 mmol) Ammoniumacetat. Die Reaktionszeit beträgt 6 h.

| | | |
|---|--|----------------------|
| Ausbeute: | 3,43 g (10,0 mmol) 90,7 % d. Th. | rotbrauner Feststoff |
| C₁₁H₉IN₂O₃ | M = 344,11 g/mol | |
| Smp.: | 141,6 °C (Zersetzung) | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,00 (br s, 1 H, NH), 8,38 (d, J = 13,45 Hz, 1 H, Vinyl-H), 8,24 (s, 1 H, ArH), 8,09 (d, J = 13,45 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,46 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,29 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 3,85 (s, 3 H, OCH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 155,66; 136,03; 134,47; 134,16; 131,67; 125,69; 121,34; 109,02; 102,79; 78,19; 55,90 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 344,0 [M] ⁺⁺ (100) | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 344,9731 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 344,9730 [M-H] ⁺ | |

| | |
|------------------|--|
| CHN: | ber.: C 38,39; H 2,64; N 8,14 gef.: C 38,38; H 2,59; N 8,19 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3218 (NH), 1619 (C=C) |

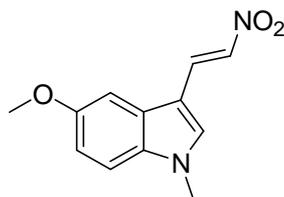
(E)-7-Iod-5-methoxy-3-(2-nitroprop-1-en-1-yl)-1H-indol (121)



121

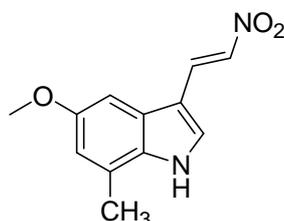
Die Synthese erfolgt wie bei **116** beschrieben. Eingesetzt werden 1,96 g (6,5 mmol) **113**, 30 ml Nitroethan und 0,30 g (3,9 mmol) Ammoniumacetat. Die Reaktionszeit beträgt 6 h.

| | | | |
|--|---|---------------|-------------------------|
| Ausbeute: | 1,49 g (4,2 mmol) | 63,9 % d. Th. | orangebrauner Feststoff |
| C₁₂H₁₁IN₂O₃ | M = 358,13 g/mol | | |
| Smp.: | 205,6 – 206,9 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,86 (br s, 1 H, NH), 8,41 (s, 1 H, ArH), 7,86 (s, 1 H, CH), 7,41 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,26 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 3,82 (s, 3 H, OCH ₃), 2,47 (s, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 155,11; 141,42; 133,30; 130,59; 128,17; 126,40; 121,44; 109,27; 100,65; 77,68; 55,70; 14,56 | | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 358,0 [M] ⁺⁺ (100), 311,1 [M – HNO ₂] ⁺⁺ (9) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 358,9887 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 358,9886 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 40,24; H 3,10; N 7,82 gef.: C 40,31; H 3,20; N 7,83 | | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3434 (NH), 1634 (C=C), 1568 (C≡C) | | |

(E)-5-Methoxy-1-methyl-3-(2-nitrovinyl)-1H-indol (122)**122**

Die Synthese erfolgt analog zu **116**, mit 18,58 g (98,2 mmol) **114** in 220 ml Nitromethan und 3,23 g (41,9 mmol) Ammoniumacetat. Die Reaktionszeit beträgt 5 h. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE : EE = 1 : 1 als mobiler Phase aufgereinigt.

| | | |
|--|--|------------------------|
| Ausbeute: | 13,76 g (59,2 mmol) 60,3 % d. Th. | gelb-oranger Feststoff |
| C₁₂H₁₂IN₂O₃ | M = 232,24 g/mol | |
| Smp.: | 160,8 °C (Lit: 156 – 159 °C, umkristallisiert aus THF 165 – 167 °C) ^[527] | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,36 (d, J = 13,17 Hz, 1 H, Vinyl-H), 8,16 (s, 1 H, ArH), 8,02 (d, J = 13,45 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,50 (d, J = 8,78 Hz, 1 H, ArH), 7,41 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,95 (dd, J = 8,92 Hz, J = 2,33 Hz, 1 H, ArH), 3,86 (s, 3 H, CH ₃), 3,84 (s, 3 H, CH ₃) | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 232,1 [M] ⁺ (100) | |

(E)-5-Methoxy-7-methyl-3-(2-nitrovinyl)-1H-indol (123)**123**

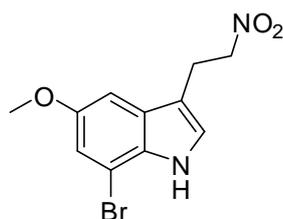
Die Synthese erfolgt wie bei **116** beschrieben. Eingesetzt werden 2,51 g (13,3 mmol) **115** in 45 ml Nitromethan und 0,62 g (8,0 mmol) Ammoniumacetat. Die Reaktionszeit beträgt 4 h.

| | | |
|---|--|--------------------------------|
| Ausbeute: | 2,40 g (10,3 mmol) 77,9 % d. Th. | gelber, kristalliner Feststoff |
| C₁₂H₁₂N₂O₃ | M = 232,24 g/mol | |
| Smp.: | 226,6 – 227,0 °C (Lit.: 225 – 226 °C) ^[401] | |

- ¹H-NMR** (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,12 (br s, 1 H, NH), 8,39 (d, $J = 13,17$ Hz, 1 H, CH), 8,20 (s, 1 H, ArH) 8,02 (d, $J = 13,45$ Hz, 1 H, CH), 7,20 (d, $J = 2,47$ Hz, 1 H, ArH), 6,72, (d, $J = 1,37$ Hz, 1 H, ArH), 3,83 (s, 3 H, OCH₃), 2,45 (s, 3 H, CH₃)
- Lit.:** ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,20 (br s, 1 H), 8,35 (d, $J = 13,4$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 13,4$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H)^[401]

Bei diesem zitierten NMR-Spektrum fehlt in der Originalliteratur die Angabe der CH₃-Gruppe. Aufgrund der chemischen Verschiebung muss hier auch anders als angegeben DMSO-d₆ und nicht Deuteriochloroform als Lösungsmittel verwendet worden sein.

7-Brom-5-methoxy-3-(2-nitroethyl)-1H-indol (124)



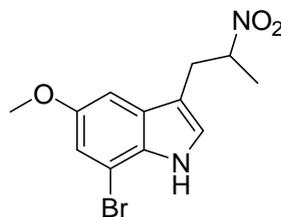
124

In Anlehnung an Mahboobi und Bernauer^[407] werden 15,76 g (53,0 mmol) **116** unter Argonschutzgasatmosphäre in 816 ml Chloroform *p.a.* gelöst. Danach werden 106,1 g Kieselgel, 106 ml Isopropanol *p.a.* und 8,20 g (216,8 mmol, 4,1 equ.) Natriumborhydrid zugegeben, letzteres in kleinen Portionen. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt, dabei wird der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Als Laufmittelgemisch wird Petrolether/ Essigester im Verhältnis 2 : 1 verwendet. Bei Bedarf werden stündlich kleine Mengen (0,5 g) weiteren Natriumborhydrids zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung wird der Reaktionsansatz mit 3 M Salzsäure angesäuert, danach werden die Feststoffe abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wird jeweils einmal mit 250 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit PE : EE = 2 : 1 chromatographiert. Das Produkt wird im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

Ausbeute: 15,43 g (51,6 mmol) 97,3 % d. Th. brauner Feststoff
C₁₁H₁₁BrN₂O₃ M = 299,12 g/mol

| | |
|---------------------------|---|
| Smp.: | 116,7 – 117,8 °C |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,12 (br s, 1 H, NH), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1 H, ArH), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 6,95 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 4,65 (t, J = 7,1 Hz, 2 H, CH ₂), 3,86 (s, 3 H, OCH ₃), 3,43 (t, J = 7,1 Hz, 2 H, CH ₂) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,49; 129,79; 128,14; 125,47; 113,52; 104,14; 100,13; 75,48; 55,70; 22,80 |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 300,0 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (79), 298,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (90), 253,0 [M (⁸¹ Br) – HNO ₂] ⁺ (97), 251,0 [M (⁷⁹ Br) – HNO ₂] ⁺ (98), 173,1 [M – HNO ₂ – Br] ⁺ (100) |
| HR-EI-MS | m/z (ber.) = 297,9953 [M] ⁺ ; m/z (gef.) = 297,9946 [M] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 44,17; H 2,71; N 9,37 gef.: C 44,46; H 3,78; N 9,35 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3444 (NH), 3072, 3007, 2976, 2941 (CH), 1631, 1578, 1549 (C=C arom.) |

7-Brom-5-methoxy-3-(2-nitropropyl)-1H-indol (125)



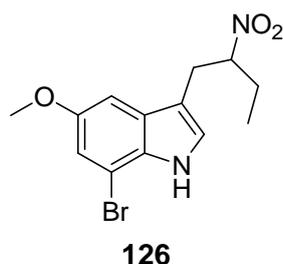
125

Die Synthese erfolgt analog der von **124**, mit 4,45 g (14,3 mmol) **117**, 200 ml Chloroform, 28,6 g Kieselgel, 28,6 ml Isopropanol und 2,21 g (58,4 mmol) NaBH₄. Die Reaktionszeit beträgt 16 h.

| | | | |
|---|---|-------------|-------------------|
| Ausbeute: | 4,48 g (14,3 mmol) | quantitativ | brauner Feststoff |
| C₁₂H₁₃BrN₂O₃ | M = 313,15 g/mol | | |
| Smp.: | 106,8 – 107,9 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,12 (br s, 1 H, NH), 7,07 (d, J = 1,92 Hz, 2 H, ArH), 6,94 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 4,85 (sext., J = 6,95 Hz, 1 H, CH), 3,86 (s, 3 H, OCH ₃), 3,43 (dd, J = 14,82 Hz, J = 7,41 Hz, 1 H, CH ₂), 3,14 (dd, J = 14,82 Hz, J = 6,59 Hz, 1 H, CH ₂), 1,59 (d, J = 6,86 Hz, 3 H, CH ₃) | | |

| | |
|---------------------------------------|--|
| $^{13}\text{C-NMR}$ | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,50; 129,70; 128,37; 125,97; 113,42; 109,66; 104,10; 100,24; 83,56; 55,74; 30,40; 18,52 |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 314,0 [M (^{81}Br)] $^{+}$ (90), 312,0 [M (^{79}Br)] $^{+}$ (87), 267,1 [M (^{81}Br) – HNO $_2$] $^{+}$ (86), 265,1 [M (^{79}Br) – HNO $_2$] $^{+}$ (82), 240,0 [M (^{81}Br) – HNO $_2$ – $^{\cdot}\text{C}_2\text{H}_4$] $^{+}$ (74), 238,0 [M (^{79}Br) – HNO $_2$ – $^{\cdot}\text{C}_2\text{H}_4$] $^{+}$ (73), 187,1 [M – NO $_2$ – Br] $^{+}$ (100) |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 313,0182 [M-H] $^{+}$; m/z (gef.) = 313,0185 [M-H] $^{+}$ |
| CHN: | ber.: C 46,03; H 4,18; N 8,95 gef.: C 46,25; H 4,25; N 8,92 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm $^{-1}$) = 3394 (NH), 3125, 3002, 2942, 2835 (CH), 1626, 1571, 1547 (C=C arom.) |

7-Brom-5-methoxy-3-(2-nitrobutyl)-1H-indol (126)

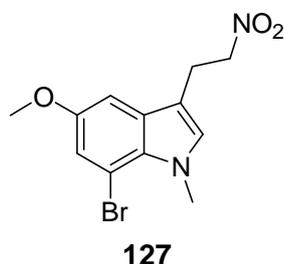


Die Darstellung erfolgt wie bei **124**. Eingesetzt werden 6,06 g (18,6 mmol) **118**, 285 ml Chloroform, 37,0 g Kieselgel, 37,0 ml Isopropanol und 2,86 g (75,6 mmol) NaBH $_4$. Der Reaktionsansatz wird 5,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch PE : EE = 4 : 1.

| | | |
|---|--|------------------|
| Ausbeute: | 5,13 g (15,7 mmol) 84,1 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C$_{13}$H$_{15}$BrN$_2$O$_3$ | M = 327,17 g/mol | |
| Smp.: | 82,3 – 82,9 °C | |
| $^1\text{H-NMR}$ | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,02 (br s, 1 H, NH), 7,17 – 7,14 (m, 2 H, ArH), 6,99 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 4,90 – 4,81 (m, 1 H, CH), 3,79 (s, 3 H, OCH $_3$), 3,29 – 3,14 (m, 2 H, CH $_2$), 1,92 (quint., J = 7,27 Hz, 2 H, CH $_2$), 0,91 (t, J = 7,41 Hz, 3 H, CH $_3$) | |
| $^{13}\text{C-NMR}$ | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,49; 129,73; 128,26; 125,80; 113,40; 109,71; 104,10; 100,26; 90,33; 55,75; 29,07; 26,39; 9,89 | |

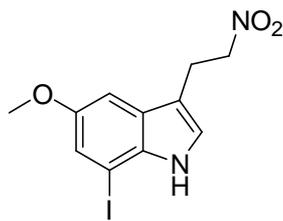
| | |
|-----------------------|--|
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 328,1 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (48), 326,1 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (48), 281,1 [M (⁸¹ Br) – HNO ₂] ⁺ (46), 279,1 [M (⁷⁹ Br) – HNO ₂] ⁺ (48), 240,1 [M (⁸¹ Br) – [•] C ₃ H ₆ NO ₂] ⁺ (94), 238,0 [M (⁷⁹ Br) – [•] C ₃ H ₆ NO ₂] ⁺ (100) |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 327,0339 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 327,0340 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 47,72; H 4,62; N 8,56 gef.: C 47,82; H 4,83; N 8,62 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3398 (NH), 3008, 2975, 2942, 2883 (CH), 1625 (C=C arom.) |

7-Brom-5-methoxy-1-methyl-3-(2-nitroethyl)indol (127)



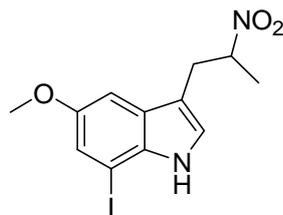
Die Synthese erfolgt analog zu **124**, mit 5,44 g (17,5 mmol) **119**, 268 ml Chloroform, 34,95 g Kieselgel, 35,0 ml Isopropanol und 2,70 g (71,4 mmol) NaBH₄. Die Reaktion ist nach 2,5 h vollständig abgelaufen.

| | | |
|---|---|---|
| Ausbeute: | 4,91 g (15,7 mmol) 89,7 % d. Th. | grauer Feststoff |
| C₁₂H₁₃BrN₂O₃ | M = 313,15 g/mol | |
| Smp.: | 76,4 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,18 (s, 1 H, ArH), 7,15 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,98 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 4,79 (t, J = 6,86 Hz, 2 H, CH ₂), 3,99 (s, 3 H, CH ₃), 3,78 (s, 3 H, CH ₃), 3,28 (t, J = 7,00 Hz, 2 H, CH ₂) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,28; 131,61; 130,19; 127,98; 115,60; 107,96; 103,16; 100,34; 75,35; 55,61; 35,93; 22,30 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 314,0 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (62), 312,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (57), 267,1 [M (⁸¹ Br) – [•] NO ₂] ⁺ (66), 265,0 [M (⁷⁹ Br) – [•] NO ₂] ⁺ (70), 187,0 [M – [•] NO ₂ – Br] ⁺ (100) | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 315,0163 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 315,0164 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 46,66; H 4,61; N 8,54 | (C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ · 1/4 C ₃ H ₈ O) |
| | gef.: C 47,05; H 4,28; N 8,71 | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2951 (CH), 1618 (C=C arom.) | |

7-Iod-5-methoxy-3-(2-nitroethyl)-1H-indol (128)**128**

Die Synthese erfolgt analog zu **124**, mit 2,47 g (7,2 mmol) **120**, 120 ml Chloroform, 15,9 g Kieselgel, 15,9 ml Isopropanol und 1,23 g (32,5 mmol) NaBH₄. Das Reaktionsgemisch wird 3,5 h bei Raumtemperatur gerührt.

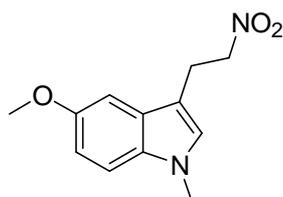
| | | | |
|--|---|---------------|------------------------|
| Ausbeute: | 2,40 g (6,9 mmol) | 96,6 % d. Th. | gelb-brauner Feststoff |
| C₁₁H₁₁IN₂O₃ | M = 346,12 g/mol | | |
| Smp.: | 100,1 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 10,74 (br s, 1 H, NH), 7,18 – 7,14 (m, 3 H, ArH), 4,82 (t, J = 7,00 Hz, 2 H, CH ₂), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 3,29 (t, J = 7,00 Hz, 2 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,56; 133,38; 126,93; 125,22; 119,57; 110,07; 100,73; 76,90; 75,48; 55,64; 22,89 | | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 346,0 [M] ⁺ (98), 299,0 [M – *NO ₂] ⁺ (100) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 346,9887 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 346,9889 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 38,17; H 3,20; N 8,09 gef.: C 38,48; H 3,14; N 8,11 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3425 (NH) | | |

7-Iod-5-methoxy-3-(2-nitropropyl)-1H-indol (129)**129**

Die Synthese erfolgt analog zu **124**, mit 1,27 g (3,5 mmol) **121**, 60 ml Chloroform, 7,90 g (208,8 mmol) Kieselgel, 7,9 ml Isopropanol und 0,61 g NaBH₄. Die Reaktionszeit beträgt hier 5,5 h.

| | | | |
|--|---|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 1,01 g (2,8 mmol) | 79,1 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₂H₁₃IN₂O₃ | M = 360,15 g/mol | | |
| Smp.: | 116,8 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,75 (br s, 1 H, NH), 7,15 – 7,13 (m, 3 H, ArH), 5,04 – 4,93 (m, 1 H, CH), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 3,26 (dd, J = 14,82 Hz, J = 7,96 Hz, 1 H, CH ₂), 3,16 (dd, J = 14,82 Hz, J = 5,76 Hz, 1 H, CH ₂), 1,50 (d, J = 6,31 Hz, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,63; 133,34; 127,20; 125,72; 129,53; 109,72; 100,84; 83,59; 76,89; 55,66; 30,56; 18,53 | | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 360,0 [M] ⁺⁺ (100), 314,0 [M – *NO ₂] ⁺⁺ (38), 313,0 [M – HNO ₂] ⁺⁺ (87) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 361,0044 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 361,0051 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 40,02; H 3,64; N 7,78 gef.: C 40,32; H 3,75; N 7,68 | | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3402 (NH) | | |

5-Methoxy-1-methyl-3-(2-nitroethyl)indol (**130**)



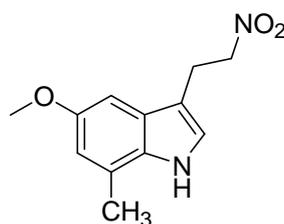
130

Die Darstellung erfolgt wie bei **124**. Eingesetzt werden 5,54 g (23,9 mmol) **122**, 365 ml Chloroform, 47,66 g Kieselgel, 47,7 ml Isopropanol und 3,68 g (97,3 mmol) NaBH₄. Der Reaktionsansatz wird 4 h bei RT gerührt.

| | | | |
|---|---|-------------|---------------------------|
| Ausbeute: | 5,60 g (23,9 mmol) | quantitativ | schwarz-brauner Feststoff |
| C₁₂H₁₄N₂O₃ | M = 234,25 g/mol | | |
| Smp.: | 76,8 °C (Lit.: 85 – 87 °C) ^[528] | | |

| | |
|--------------------------|--|
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,28 (d, J = 8,78 Hz, 1 H, ArH), 7,11 (d, J = 2,47 Hz, 2 H, ArH), 6,80 (dd, J = 8,92 Hz, J = 2,33 Hz, 1 H, ArH) 4,80 (t, J = 7,00 Hz, 2 H, CH ₂), 3,78 (s, 3 H, CH ₃), 3,68 (s, 3 H, CH ₃), 3,31 (t, J = 7,00 Hz, 2 H, CH ₂) |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 234,1 [M] ⁺⁺ (100), 188,1 [M – •NO ₂] ⁺⁺ (79), 187,1 [M – HNO ₂] ⁺⁺ (82) |

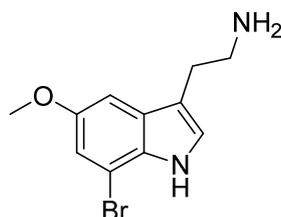
5-Methoxy-7-methyl-3-(2-nitroethyl)-1H-indol (131)



131

Die Darstellung erfolgt wie bei **124**. Eingesetzt werden 2,35 g (10,1 mmol) **123**, 156 ml Chloroform, 20,24 g Kieselgel, 20,2 ml Isopropanol und 1,56 g (41,2 mmol) NaBH₄. Der Reaktionsansatz wird 3,5 h bei RT gerührt.

| | | |
|--|---|------------------|
| Ausbeute: | 4,91 g (15,7 mmol) 89,7 % d. Th. | grauer Feststoff |
| C₁₂H₁₄N₂O₃, | M = 234,25 g/mol | |
| Smp.: | 90,8 – 91,0 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,75 (br s, 1 H, NH), 7,12 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,89 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,55 (d, J = 1,37 Hz, 1 H, ArH), 4,80 (t, J = 7,00 Hz, 2 H, CH ₂), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃), 3,30 (t, J = 7,00 Hz, 2 H, CH ₂), 2,38 (s, 3 H, CH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,32; 130,90; 126,51; 123,58; 121,57; 111,92; 108,99; 97,40; 75,81; 55,27; 23,11; 16,68 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 234,1 [M] ⁺⁺ (89), 188,1 [M – •NO ₂] ⁺⁺ (77), 187,2 [M – HNO ₂] ⁺⁺ (100) | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 235,1077 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 235,1083 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 61,53; H 6,02; N 11,96 gef.: C 62,24; H 6,17; N 11,75 | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3402 (NH), 2920 (CH), 1616, 1601, 1546 (C=C arom.) | |

2-(7-Brom-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethanamin (132)**132**

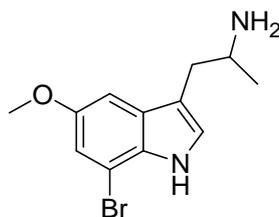
3,94 g (13,2 mmol) **124** werden in 150 ml Methanol *p.a.* gelöst. Dazu werden 5,00 g Zinkpulver und eine Spatelspitze Kupfersulfat zugegeben. Daraufhin werden 150 ml einer 3 M HCl-Lösung zugetropft. Der Ansatz wird 3,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin werde die Feststoffe abfiltriert und der Ansatz mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gemacht und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch Essigester : Methanol : Ammoniak = 40 : 10 : 1 aufgereinigt.

| | | |
|---|--|-------------------|
| Ausbeute: | 2,86 g (51,6 mmol) 80,8 % d. Th. | brauner Feststoff |
| C₁₁H₁₃BrN₂O | M = 269,14 g/mol | |
| Smp.: | 120,4 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,87 (br s, 1 H, NH), 7,16 (s, 1 H, ArH), 7,05 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,96 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 2,83 – 2,69 (m, 4 H, CH ₂) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,15; 129,90; 128,80; 124,73; 113,77; 113,04; 103,99; 100,26; 55,68; 42,42; 29,35 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 270,0 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (27), 268,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (31), 240,0 [M (⁸¹ Br) – •CH ₂ – NH ₂] ⁺ (100), 238,0 [M (⁷⁹ Br) – •CH ₂ – NH ₂] ⁺ (99) | |
| HR-EI-MS | m/z (ber.) = 268,0211 [M] ⁺ ; m/z (gef.) = 268,0205 [M] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 49,09; H 4,87; N 10,41 gef.: C 48,88; H 5,09; N 10,31 | |
| IR (KBr): | ν̄ (cm ⁻¹) = 3353 (NH), 3095, 2986, 2932, 2870 (CH), 1624, 1571, 1543 (C=C arom.) | |

Alternativ erfolgt die Synthese mit 0,60 g (2,8 mmol) **150** und 0,34 g **151**, gelöst in 20 ml Methanol. Das Reaktionsgemisch wird in einen mit Argon gespülten Autoklaven gegeben, welcher in ein auf 95 °C vorgeheiztes Ölbad gestellt wird. Die Reaktionszeit beträgt 20 h. Anschließend lässt man den Ansatz abkühlen, danach wird das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie, zuerst mit Petrolether : Essigsäureethylester = 1 : 1, schließlich mit Essigester, Methanol und Ammoniak im Verhältnis 100 : 10 : 1 als mobiler Phase an Kieselgel chromatographiert, dabei wird 0,08 g (0,3 mmol) **132** erhalten. Die Ausbeute beträgt hier somit 10,8 %.

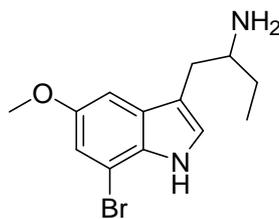
1-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)propan-2-amin (**133**)



133

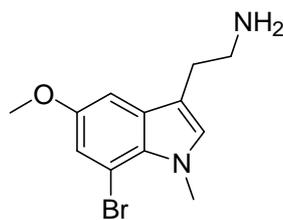
Die Darstellung erfolgt analog zu **132**. Eingesetzt werden 4,45 g (14,2 mmol) **125**, 150 ml Methanol, 150 ml 3 M HCl (aq.), 5 g Zinkpulver und eine Spatelspitze Kupfersulfat. Die Reaktionszeit beträgt 5 h.

| | | | |
|---|---|---------------|-------------------|
| Ausbeute: | 1,14 g (4,0 mmol) | 25,4 % d. Th. | brauner Feststoff |
| C₁₂H₁₅BrN₂O | M = 283,16 g/mol | | |
| Smp.: | 107 – 110 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,90 (br s, 1 H, NH), 7,16 (s, 1 H, ArH), 7,06 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,96 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, CH), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 3,09 (sext., J = 6,40 Hz, 1 H, CH), 2,62 (d, J = 6,59 Hz, 2 H, CH ₂), 0,99 (d, J = 6,31 Hz, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 156,18; 132,87; 132,10; 128,30; 116,53; 115,98; 106,98; 103,51; 58,73; 50,20; 38,65; 26,37 | | |
| CI-MS (NH₃): | m/z (rel. Int. [%]): 302,1 [MNH ₄ (⁸¹ Br)] ⁺ (6), 300,1 [MNH ₄ (⁷⁹ Br)] ⁺ (6), 285,1 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (96), 283,1 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (100) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 285,0421 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 285,0426 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 50,90; H 5,34; N 9,89 gef.: C 50,80; H 5,27; N 9,79 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3359 (NH), 3098, 2986, 2998, 2846 (CH), 1623, 1570 (C=C C arom.) | | |

1-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)butan-2-amin (134)**134**

Die Synthese erfolgt analog zu **132**, mit 3,45 g (10,5 mmol) **126**, 150 ml Methanol, 150 ml 3 M Salzsäure, 5,0 g Zinkpulver und einer Spatelspitze Kupfersulfat. Die Reaktionszeit beträgt 5 h.

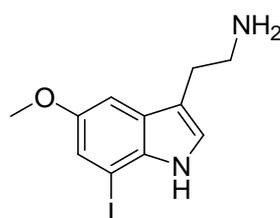
| | | | |
|---|---|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 1,70 g (5,7 mmol) | 54,2 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₃H₁₇BrN₂O | M = 297,19 g/mol | | |
| Smp.: | 112,9 – 113,5 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,88 (br s, 1 H, NH), 7,16 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 7,04 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,96 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 2,85 – 2,76 (m, 1 H, CH), 2,73 – 2,51 (m, 2 H, CH ₂), 1,49 – 1,35 (m, 2 H, CH ₂), 0,90 (t, J = 7,55 Hz, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,16; 129,90; 129,11; 125,39; 113,20; 112,94; 103,99; 100,50; 55,70; 52,80; 33,12; 29,37; 10,44 | | |
| CI-MS (NH₃): | m/z (rel. Int. [%]): 316,1 [MNH ₄ (⁸¹ Br)] ⁺ (3), 314,1 [MNH ₄ (⁷⁹ Br)] ⁺ (3), 299,2 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (90), 297,2 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (100), 219,2 [M – Br] ⁺ (9) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 297,0597 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 297,0604 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 52,54; H 5,77; N 9,43 gef.: C 52,45; H 5,98; N 9,29 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3359 (NH), 2919, 2839 (CH), 1623, 1571 (C=C arom.) | | |

2-(7-Brom-5-methoxy-1-methyl-indol-3-yl)ethanamin (135)**135**

Die Synthese erfolgt analog zu **132**, mit 4,91 g (15,7 mmol) **127**, 170 ml Methanol, 100 ml THF, 170 ml 3 M HCl (aq.), 6,25 g Zinkpulver und eine Spatelspitze Kupfersulfat. Die Reaktionszeit beträgt 5,5 h.

| | | |
|---|--|------------------|
| Ausbeute: | 2,81 g (9,9 mmol) 63,3 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₂H₁₅BrN₂O | M = 283,16 g/mol | |
| Smp.: | 68,9 – 72,1 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,12 (s, 1 H, ArH), 7,04 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,95 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 3,99 (s, 3 H, CH ₃), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 2,79 – 2,66 (m, 4 H, CH ₂) | |
| ¹³C-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,05; 131,22; 130,97; 128,15; 115,22; 111,78; 103,09; 100,60; 55,69; 42,34; 35,88; 28,86 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 284,1 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (26), 282,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (28), 254,1 [M (⁸¹ Br) – •CH ₂ NH ₂] ⁺ (100), 252,0 [M (⁷⁹ Br) – •CH ₂ NH ₂] ⁺ (99) | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 285,0421 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 285,0427 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 50,90; H 5,34; N 9,89 gef.: C 51,25; H 5,32; N 9,73 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3373 (NH), 2926, 2833 (CH), 1649, 1615, 1539 (C=C arom.) | |

2-(7-Iod-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethanamin (**136**)

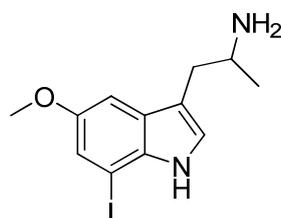


136

0,37 g (10,7 mmol) **128** werden in 15,9 ml einer 2 : 1-Mischung aus Ethanol und Wasser gelöst. Hinzu kommen 1,1 ml Eisessig, 0,71 g Eisenpulver und ein Tropfen konzentrierte Schwefelsäure. Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang refluxiert, nach dem Abkühlen mit konzentriertem Ammoniak auf pH > 11 alkalisiert und über Celite (Filter aid, Celite® Standard Super-cel) abfiltriert. Das Filtrat wird mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen anschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch EE : MeOH : NH₃ = 100 : 100 : 1 chromatographiert.

| | | | |
|--|--|---------------|------------------------|
| Ausbeute: | 0,22 g (7,0 mmol) | 65,1 % d. Th. | gelb-brauner Feststoff |
| C₁₁H₁₃IN₂O | M = 316,14 g/mol | | |
| Smp.: | 111,9 – 115,8 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,57 (br s, 1 H, NH), 7,12 (d, J = 2,20 Hz, 2 H, ArH), 7,05 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃), 2,81 – 2,66 (m, 4 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,32; 133,53; 127,48; 124,69; 119,17; 113,06; 100,85; 76,83; 55,63; 41,60; 27,93 | | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 316,0 [M] ⁺⁺ (37), 286,0 [M – •CH ₂ – NH ₂] ⁺⁺ (100) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 317,0145 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 317,0150 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 41,20; H 4,24; N 8,74 (C ₁₁ H ₁₃ IN ₂ O · 1/4 H ₂ O) gef.: C 41,28; H 4,21; N 8,35 | | |
| IR (KBr): | ν̄ (cm ⁻¹) = 3453 (NH), 2927 (CH), 1620, 1568 (C=C arom.) | | |

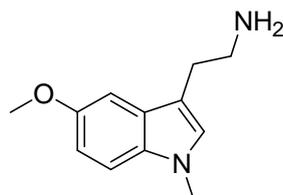
1-(7-Iod-5-methoxy-1H-indol-3-yl)propan-2-amin (137)



137

Die Synthese erfolgt wie bei **136**. Eingesetzt werden 1,63 g (4,5 mmol) **129** in 43,2 ml Ethanol und 21,6 ml Wasser, 4,5 ml Eisessig, 2,90 g Eisenpulver und 4 Tropfen konz. Schwefelsäure. Die Reaktionszeit beträgt 1 h. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt mit Hilfe einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch Essigester, Methanol und Ammoniak im Verhältnis 40 : 10 : 1.

| | | | |
|--|---|---------------|------------------------------|
| Ausbeute: | 1,12 g (3,4 mmol) | 75,0 % d. Th. | hellbraunes, zähflüssiges Öl |
| C₁₂H₁₅IN₂O | M = 330,16 g/mol | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,57 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, NH), 7,17 – 7,01 (m, 3 H, ArH), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃), 3,71 – 3,62 (m, 1 H, CH), 2,81 – 2,52 (m, 2 H, CH ₂), 1,02 – 0,96 (m, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,28; 133,50; 127,89; 125,06; 119,06; 113,54; 101,09; 76,78; 55,62; 47,17; 35,74; 23,32 | | |
| ESI-MS: | m/z: 661,1 [2 M + H] ⁺ , 331,0 [M-H] ⁺ , 314,0 ([M-H] ⁺ – NH ₃) | | |

HR-ESI-MSm/z (ber.) = 331,0302 [M-H]⁺; m/z (gef.) = 331,0306 [M-H]⁺**IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3345 (NH), 2959, 2918, 2849 (CH), 1617, 1565 (C=C arom.)2-(5-Methoxy-1-methyl-indol-3-yl)ethanamin (138)**138**

Die Reduktion wird wie bei **132** durchgeführt. Verwendet werden 3,72 g (15,9 mmol) **130**, 130 ml Methanol, 130 ml 3 M Salzsäure, 4,73 g Zn und eine Spatelspitze CuSO₄. Stündlich erfolgt eine weitere Zugabe von 0,3 g Zn, 40 ml HCl (aq.) und einer Spatelspitze CuSO₄. Nach 6,5 h ist **130** vollständig umgesetzt.

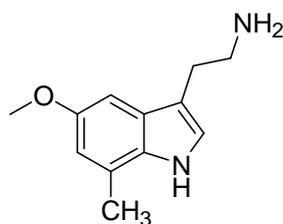
Ausbeute:

1,34 g (6,6 mmol) 41,4 % d. Th.

braunes Öl

C₁₂H₁₆N₂O

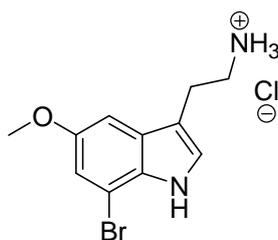
M = 204,27 g/mol

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,18 (d, J = 8,78 Hz, 1 H, ArH), 7,04 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,90 – 6,87 (m, 2 H, ArH), 3,86 (s, 3 H, CH₃), 3,72 (s, 3 H, CH₃), 3,03 – 3,00 (m, 2 H, CH₂), 2,89 (t, J = 6,59 Hz, 2 H, CH₂)**Lit.:**¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,0 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 2,99 (d, J = 5 Hz, 2 H), 2,93 (d, J = 5 Hz, 2 H), 1,48 (br s, 2 H)^[528]2-(5-Methoxy-7-methyl-1H-indol-3-yl)ethanamin (139)**139**

Die Reduktion wird wie bei **132** durchgeführt. Verwendet werden 2,54 g (10,8 mmol) **131**, 123 ml Methanol, 123 ml 3 M HCl (aq.), 4,12 g Zn und eine Spatelspitze CuSO₄. Die Reaktionszeit beträgt 5 h.

| | | | |
|---|---|---------------|------------------------|
| Ausbeute: | 1,06 g (5,2 mmol) | 47,9 % d. Th. | gelb-brauner Feststoff |
| C₁₂H₁₆N₂O | M = 204,27 g/mol | | |
| Smp.: | 162,3 °C (163 – 164 °C) ^[529] | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,58 (br s, 1 H, NH), 7,06 (s, 1 H, ArH), 7,80 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,52 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 3,73 (s, 3 H, OCH ₃), 2,81 – 2,67 (m, 4 H, CH ₂), 2,38 (s, 3 H, CH ₃) | | |
| CI-MS (NH₃): | m/z (rel. Int. [%]): 222,1 [MNH ₄] ⁺ (7), 205,0 [M-H] ⁺ (100) | | |

2-(7-Brom-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethanaminiumchlorid (**140**)



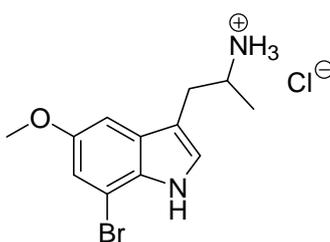
140

1,31 g **132** werden in 40 ml Tetrahydrofuran aufgelöst. Daraufhin werden 1,0 ml einer 5- bis 6-molaren HCl-Lösung in 2-Propanol (Acros Organics) unter Rühren zugetropft. Diese Lösung wird langsam auf 100 ml Diethylether getropft. Es wird wenige min gerührt, bis das Produkt vollständig als Hydrochlorid ausgefallen ist. Der Niederschlag wird abfiltriert und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

| | | | |
|---|--|---------------|---------------------|
| Ausbeute: | 0,74 g (2,4 mmol) | 49,7 % d. Th. | farbloser Feststoff |
| C₁₁H₁₄BrClN₂O | M = 305,60 g/mol | | |
| Smp.: | 265,0 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,04 (br s, 1 H, NH), 7,89 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,28 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 7,13 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 7,00 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 3,07 – 2,93 (m, 4 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,41; 129,91; 128,37; 125,50; 113,35; 110,71; 104,13; 100,22; 55,81; 39,01; 22,91 | | |

| | |
|-----------------------|--|
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 270,0 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (27), 268,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (31), 240,0 [M (⁸¹ Br) – [•] CH ₂ -NH ₂] ⁺ (100), 238,0 [M (⁷⁹ Br) – [•] CH ₂ -NH ₂] ⁺ (99) |
| HR-EI-MS | m/z (ber.) = 268,0211 [M] ⁺ ; m/z (gef.) = 268,0205 [M] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 43,75; H 4,83; N 8,75 (C ₁₁ H ₁₄ BrClN ₂ O · 1/6 C ₄ H ₈ O ₂) gef.: C 43,89; H 4,93; N 8,82 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3345 (NH), 3003 (CH), 1613, 1575, 1547 (C=C arom.) |

1-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)propan-2-aminiumchlorid (141)



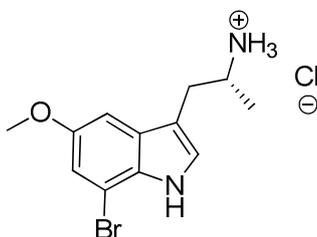
141

Es werden 1,10 g (3,9 mmol) **133** in Tetrahydrofuran gelöst. Anschließend werden unter Rühren langsam 0,5 ml einer 4 M Lösung von HCl in Dioxan zugetropft. Das Ganze wird langsam auf 100 ml Diethylether gegeben, der dabei ausfallende Niederschlag wird über einen Hirschtrichter abgesaugt und über Nacht im Ölpumpenvakuum getrocknet.

| | | | |
|---|---|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,73 g (2,3 mmol) | 58,8 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₂H₁₆BrClN₂O | M = 319,63 g/mol | | |
| Smp.: | 261,8 – 262,0 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,07 (br s, 1 H, NH), 7,84 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,27 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,16 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,00 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 3,45 – 3,39 (m, 1 H, CH), 3,02 – 2,78 (m, 2 H, CH ₂), 1,17 (d, J = 6,59 Hz, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,45; 129,88; 128,73; 126,21; 113,30; 110,17; 104,10; 100,50; 55,88; 47,13; 29,92; 17,80 | | |
| ESI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 567,1 [2 M + H] ⁺ (2), 285,0 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ (100), 283,0 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ (96), 268,0 ([M-H (⁸¹ Br)] ⁺ – NH ₃) (20), 266,0 ([M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ – NH ₃) (19) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 285,0421 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 285,0426 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 45,09; H 5,05; N 8,76 gef.: C 45,09; H 5,20; N 8,76 | | |

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3335 (NH), 2994 (NH₃⁺), 1627, 1570 (C=C arom.)

(R)-1-(7-Brom-5-methoxy-1H-indol-3-yl)propan-2-aminiumchlorid ((R)-141)



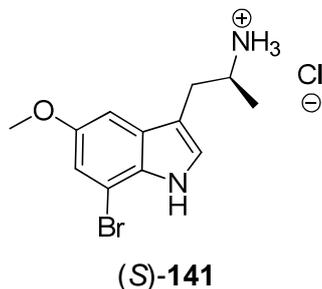
(R)-141

Die Darstellung von (R)-141 erfolgt durch Trennung der Enantiomere des Racemats von **133** durch fraktionierte Kristallisation eines diastereomeren Salzes aus **133** und (-)-Di-*p*-toluoyl-L-weinsäure beziehungsweise (+)-Di-*p*-toluoyl-D-weinsäure. Dabei kristallisiert das L-Enantiomer des Weinsäurederivats bevorzugt mit (R)-**133** aus, (S)-**133** erhält man hingegen durch Fällung mit dem D-Weinsäurederivat. Zur Trennung der Enantiomere werden 2,45 g (8,7 mmol) **133** und 3,34 g (1 equ.) (+)-Di-*p*-toluoyl-D-weinsäure bei 70 °C in 200 ml Methanol gelöst, anschließend wird die Lösung auf 70 ml eingengt. Der über Nacht ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat gesammelt. Durch wiederholtes Umkristallisieren wird das (S)-Enantiomer von **133** angereichert. Die gesammelten Filtrate werden in Dichlormethan und halbkonzentriertem Ammoniak aufgelöst. Die organische Phase wird mit halbkonzentriertem Ammoniak gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die freie Base wird anschließend an einer kurzen Kieselgelsäule mit Essigester, Methanol und Ammoniak (40 : 10 : 1) als Laufmittel gereinigt. Anschließend erfolgt analog die Kristallisation mit (-)-Di-*p*-toluoyl-L-weinsäure. Die beiden Enantiomere werden entsprechend der Darstellung von **141** als Hydrochlorid gefällt.

| | | |
|---|--|------------------|
| Ausbeute: | n.b. | weißer Feststoff |
| C₁₂H₁₆BrClN₂O | M = 319,63 g/mol | |
| Smp.: | 207 – 209 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,07 (d, J = 2,6 Hz, 1 H, NH), 8,04 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 6,99 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 3,44 – 3,37 (m, 1 H, | |

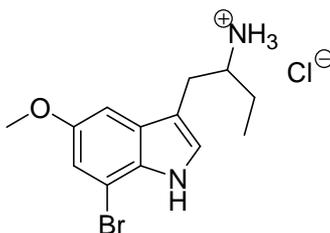
| | |
|---------------------------------------|--|
| | CH), 3,04 (dd, J = 14,2 Hz, J = 5,4 Hz, 1 H, CH ₂), 2,82 (dd, J = 14,2 Hz, J = 8,0 Hz, 1 H, CH ₂), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3 H, CH ₃) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,45; 129,89; 128,69; 126,27; 113,27; 110,02; 104,13; 100,44; 55,84; 47,08; 29,95; 17,91 |
| ESI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 285,0 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ (96), 283,0 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ (100), 268,0 ([M-H (⁸¹ Br)] ⁺ – NH ₃) (20), 266,0 ([M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ – NH ₃) (22) |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 283,0441 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 283,0441 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 45,09; H 5,05; N 8,76 gef.: C 45,01; H 5,02; N 8,62 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3231 (NH), 2988, 2918 (NH ₃ ⁺), 1636, 1602, 1565 (C=C arom.) |
| [α]_D²⁰ = | -13,7° (Methanol, c = 10,9 g/l) |
| ee | > 99 % |

Die Darstellung von (*R*)-**141** durch enantiomerenspezifische Synthese wird folgendermaßen durchgeführt: Eine Lösung aus 1,01 g (2,6 mmol) (*R*)-**157** in 26,0 ml Methanol und 8,5 ml Wasser wird mittels Eisbad abgekühlt, anschließend werden 0,38 g (10,0 mmol, 3,8 equ.) Natriumborhydrid zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 3 h auf 40 °C erwärmt, anschließend wird unter Eisbadkühlung Wasser langsam zugetropft, dann mit 1 M Salzsäure der pH-Wert auf 5 eingestellt. Daraufhin wird das Reaktionsgemisch mit konzentriertem Ammoniak alkalisiert und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schließlich eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester, Methanol und Ammoniak im Verhältnis 40 : 10 : 1 als mobiler Phase gereinigt. Bei Bedarf wird das Rohprodukt, wie bei **217** beschrieben, mit einer BOC-Schutzgruppe geschützt, chromatographiert und nach der Entschützung ein weiteres Mal chromatographiert. Die freie Base der Enantiomere wird anschließend analog zum Racemat (**141**) als Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeute beträgt 0,34 g (9,5 mmol). Das entspricht 41,4 %. Es wird ein Enantiomerenüberschuss von 98,0 % erreicht, was durch ein ¹H-NMR des Produkts in Anwesenheit von Anthrylalkohol als Shift-Reagenz ermittelt wurde.

(S)-1-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)propan-2-aminiumchlorid ((S)-141)

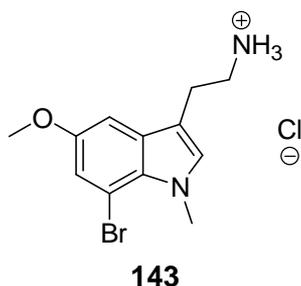
Beide Varianten können ebenfalls bei der Darstellung von (*R*)-**141** analog für das (*S*)-Enantiomer angewandt werden.

| | | |
|---|---|------------------|
| Ausbeute: | n. b. | weißer Feststoff |
| C₁₂H₁₆BrClN₂O | M = 319,63 g/mol | |
| Smp.: | 207 – 208 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,08 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, NH), 8,00 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 7,19 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 7,00 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 3,49 – 3,37 (m, 1 H, CH), 3,03 (dd, J = 14,3 Hz, J = 5,5 Hz, 1 H, CH ₂), 2,82 (dd, J = 14,2 Hz, J = 8,0 Hz, 1 H, CH ₂), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3 H, CH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,45; 129,90; 128,68; 126,28; 113,27; 109,97; 104,14; 100,42; 55,83; 47,08; 29,95; 17,93 | |
| ESI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 285,0 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ (95), 283,0 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ (100), 268,0 ([M-H (⁸¹ Br)] ⁺ – NH ₃) (26), 266,0 ([M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ – NH ₃) (26) | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 283,0441 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 283,0440 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 45,09; H 5,05; N 8,76 gef.: C 45,31; H 5,05; N 8,54 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3232 (NH), 2988, 2918 (NH ₃ ⁺), 2829 (CH), 1636, 1601, 1565 (C=C arom.) | |
| [α]_D²⁰ = | +13,4° (Methanol, c = 11,2 g/l) | |
| ee | > 99 % | |

1-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)butan-2-aminiumchlorid (142)**142**

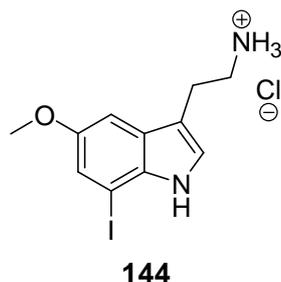
Die Synthese erfolgt analog zu **141**. Eingesetzt werden 0,54 g (1,8 mmol) **134** in 10 ml THF, 0,6 ml der oben genannten HCl-Lösung in Dioxan und 30 ml Diethylether.

| | | | |
|---|---|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,59 g (1,8 mmol) | 97,3 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₃H₁₈BrClN₂O | M = 333,65 g/mol | | |
| Smp.: | 174,0 – 175,6 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,07 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, NH), 8,15 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,30 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 7,24 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,98 (d, J = 1,92 Hz, 1 H, ArH), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 3,24 (quint., J = 6,17 Hz, 1 H, CH), 3,08 – 2,87 (m, 2 H, CH ₂), 1,69 – 1,46 (m, 2 H, CH ₂), 0,95 (t, J = 7,55 Hz, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,45; 129,89; 128,78; 126,38; 113,26; 109,86; 104,11; 100,48; 55,87; 52,26; 27,52; 24,46; 9,37 | | |
| ESI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 595,1 [2 M + H] ⁺ (4), 299,1 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ (93), 297,1 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ (100), 282,0 ([M-H (⁸¹ Br)] ⁺ – NH ₃) (18), 280,0 ([M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ – NH ₃) (18) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 297,0597 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 297,0604 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 46,80; H 5,44; N 8,40 gef.: C 46,72; H 5,52; N 8,23 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3335 (NH), 3001 (CH), 1571 (C=C arom.) | | |

2-(7-Brom-5-methoxy-1-methyl-indol-3-yl)ethanaminiumchlorid (143)

Die Synthese erfolgt wie bei **141**, mit 2,50 g (8,8 mmol) **135**.

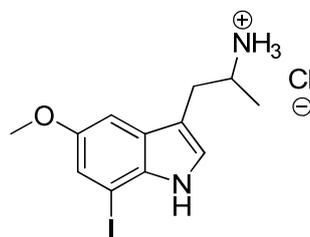
| | | | |
|---|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 2,40 g (7,5 mmol) | 85,1 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₂H₁₆BrClN₂O | M = 319,63 g/mol | | |
| Smp.: | 215,2 °C (Zersetzung) | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,94 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,23 (s, 1 H, ArH), 7,13 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,99 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 4,01 (s, 3 H, CH ₃), 3,79 (s, 3 H, CH ₃), 3,04 – 2,90 (m, 4 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,24; 131,72; 130,43; 128,11; 115,46; 108,69; 103,16; 100,48; 55,75; 38,96; 35,93; 22,41 | | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 284,1 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (26), 282,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (28), 254,1 [M (⁸¹ Br) – •CH ₂ NH ₂] ⁺ (100), 252,0 [M (⁷⁹ Br) – •CH ₂ NH ₂] ⁺ (99) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 285,0421 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 285,0427 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 45,09; H 5,05; N 8,76 gef.: C 44,97; H 5,12; N 8,78 | | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2958 (NH ₃ ⁺), 1618 (C=C arom.) | | |

2-(7-Iod-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethanaminiumchlorid (144)

Die Darstellung erfolgt wie bei **141**, mit 0,20 g (6,3 mmol) **136**.

| | | | |
|--|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,16 g (4,5 mmol) | 71,7 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₁H₁₄ClIN₂O | M = 352,60 g/mol | | |
| Smp.: | 264,4 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,75 (br s, 1 H, NH), 7,86 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,24 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 7,16 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,13 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 3,04 – 2,91 (m, 4 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,51; 133,58; 127,13; 125,33; 119,40; 110,60; 100,80; 76,98; 55,72; 23,04 | | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 316,0 [M] ⁺ (37), 286,0 [M – •CH ₂ – NH ₂] ⁺ (100) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 317,0145 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 317,0150 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 37,47; H 4,00; N 7,94 gef.: C 37,77; H 4,20; N 7,54 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3341 (NH), 3006, 2924 (CH), 1570 (C=C arom.) | | |

1-(7-Iod-5-methoxy-1H-indol-3-yl)propan-2-aminiumchlorid (**145**)



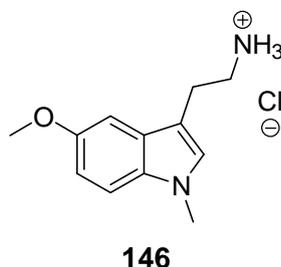
145

Die Darstellung wird mit 0,65 g (2,0 mmol) wie bei **141** durchgeführt.

| | | | |
|--|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,52 g (1,4 mmol) | 72,0 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₂H₁₆ClIN₂O | M = 366,63 g/mol | | |
| Smp.: | 258 – 260 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,78 (s, 1 H, NH), 7,81 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,24 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, ArH), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 3,46 – 3,37 (m, 1 H, CH), 2,98 (dd, 1 H, CH ₂), 2,79 (dd, J = 14,2 Hz, J = 7,8 Hz, 1 H, CH ₂), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3 H, CH ₃) | | |

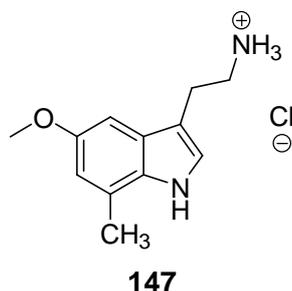
| | |
|---------------------------|--|
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,55; 133,54; 127,50; 126,02; 119,33; 110,11; 101,03; 77,00; 55,75; 47,11; 30,29; 18,15 |
| ESI-MS: | m/z: 661,1 [2 M + H] ⁺ , 331,0 [M-H] ⁺ , 314,0 ([M-H] ⁺ – NH ₃) |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 331,0302 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 331,0306 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 39,31; H 4,40; N 7,64 gef.: C 39,59; H 4,27; N 7,34 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3312 (NH), 2955 (NH ₃ ⁺), 2584, 2482 (CH), 1615, 1601, 1565 (C=C arom.) |

2-(5-Methoxy-1-methyl-indol-3-yl)ethanaminiumchlorid (146)



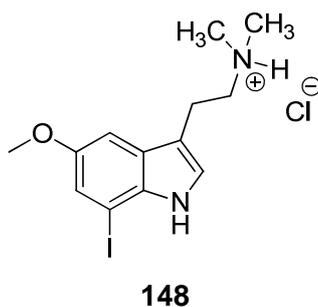
Die Darstellung erfolgt analog zu **141**, mit 1,93 g (9,4 mmol) **138**.

| | | | |
|---|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 1,37 g (5,7 mmol) | 60,2 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₂H₁₇ClN₂O | M = 240,73 g/mol | | |
| Smp.: | 159,5 °C (Zersetzung) | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,06 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,30 (d, J = 8,78 Hz, 1 H, ArH), 7,16 (s, 1 H, ArH), 7,10 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,80 (dd, J = 8,78 Hz, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 3,78 (s, 3 H, CH ₃), 3,70 (s, 3 H, CH ₃), 3,02 – 2,94 (m, 4 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,21; 131,92; 128,12; 127,38; 111,19; 110,36; 108,35; 100,29; 55,39; 32,34; 22,78 | | |
| CI-MS (NH₃) | m/z (rel. Int. [%]): 205,1 [M-H] ⁺ (100) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 205,1335 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 205,1335 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 59,87; H 7,12; N 11,64 gef.: C 59,68; H 6,99; N 11,33 | | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3029 (NH ₃ ⁺) | | |

2-(5-Methoxy-7-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethanaminiumchlorid (147)

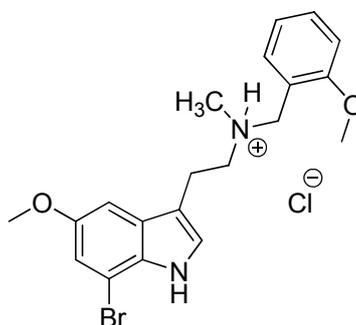
Die Darstellung wird analog zu **141** durchgeführt, mit 0,40 g (2,0 mmol) **138**.

| | | | |
|---|---|---------------|-----------------------|
| Ausbeute: | 0,26 g (1,1 mmol) | 55,2 % d. Th. | hellbrauner Feststoff |
| C₁₂H₁₇ClN₂O | M = 240,73 g/mol | | |
| Smp.: | 208,9 °C (Zersetzung) | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,80 (br s, 1 H, NH), 7,98 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,17 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,88 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,56 (d, J = 1,65 Hz, 1 H, ArH), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃), 3,04 – 2,92 (m, 4 H, CH ₂), 2,40 (s, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,16; 130,94; 126,60; 123,42; 121,53; 111,70; 109,63; 97,37; 55,24; 25,01; 23,07; 16,69 | | |
| CI-MS (NH₃): | m/z (rel. Int. [%]): 222,1 [MNH ₄] ⁺ (7), 205,0 [M-H] ⁺ (100) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 205,1335 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 205,1339 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 59,87; H 7,12; N 11,64 gef.: C 59,47; H 7,26; N 11,35 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3330 (NH), 2968 (NH ₃ ⁺) | | |

2-(7-Iod-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-dimethylethanaminiumchlorid (148)

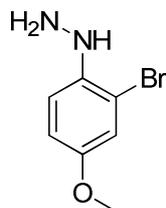
0,20 g (0,6 mmol) **144**, 0,10 g (3,3 mmol, 6 equ.) Paraformaldehyd und 0,15 g (2,8 mmol, 5 equ.) Natriummethylat werden in 20 ml Methanol 1 h unter Reflux erhitzt. Anschließend erfolgt unter Eisbadkühlung eine Zugabe von 0,11 g (2,9 mmol, 5 equ.) Natriumborhydrid, worauf zwei weitere Stunden unter Reflux folgen, danach 16 h bei Raumtemperatur. Die Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von Wasser und Extraktion mit Essigsäureethylester, woraufhin die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schließlich eingengt wird. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Essigester und 7 M Ammoniak in Methanol im Verhältnis 10 : 1). Das tertiäre Amin wird in Diethylether gelöst und mit HCl in Isopropanol als Hydrochlorid gefällt.

| | | | |
|--|---|---------------|-----------------------|
| Ausbeute: | 0,12 g (0,3 mmol) | 55,6 % d. Th. | hellbrauner Feststoff |
| C₁₃H₁₈ClIN₂O | M = 380,65 g/mol | | |
| Smp.: | 178,6 – 182,3 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,77 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, NH), 10,53 (br s, 1 H, NH ⁺), 7,25 (d, J = 2,6 Hz, 1 H, ArH), 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 3,78 (s, 3 H, OCH ₃), 3,28 (dt, J = 9,6 Hz, J = 5,7 Hz, 2 H, CH ₂), 3,07 (dd, J = 10,2 Hz, J = 5,9 Hz, 2 H, CH ₂), 2,81 (s, 3 H, CH ₃), 2,80 (s, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,51; 133,50; 126,99; 125,05; 119,46; 110,20; 101,06; 76,98; 56,15; 55,76; 41,79 (2 C); 20,13 | | |
| ESI-MS: | m/z: 345,0 [M-H] ⁺ | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 345,0458 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 345,0468 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 41,02; H 4,77; N 7,36 gef.: C 41,48; H 4,83; N 7,21 | | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3199 (NH), 2955 (NH ₃ ⁺), 2584, 2529, 2469 (CH), 1620, 1572 (C=C arom.) | | |

2-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-methoxybenzyl)-*N*-methylethanaminiumchlorid**(149)****149**

Die Synthese erfolgt analog zu **148**, mit 0,20 g (0,5 mmol) **152**, 0,10 g (3,3 mmol, 6,6 equ.) Paraformaldehyd, 0,15 g (2,8 mmol, 5,6 equ.) Natriummethylat und 0,11 g (2,9 mmol, 5,8 equ.) Natriumborhydrid.

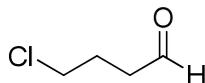
| | | | |
|---|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,12 g (0,3 mmol) | 53,1 % d. Th. | beiger Feststoff |
| C₂₀H₂₄BrClN₂O₂ | M = 439,77 g/mol | | |
| Smp.: | 142,4 – 143,0 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,07 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, NH), 10,61 (br s, 1 H, NH ⁺), 7,62 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H, ArH), 7,48 – 7,39 (m, 1 H, ArH), 7,26 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, ArH), 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 7,05 – 6,98 (m, 2 H, ArH), 4,46 (dd, J = 13,2 Hz, J = 3,9 Hz, 1 H, CH ₂), 4,24 (dd, J = 13,0 Hz, J = 5,9 Hz, 1 H, CH ₂), 3,82 (s, 3 H, OCH ₃), 3,78 (s, 3 H, OCH ₃), 3,35 – 3,16 (m, 4 H, CH ₂), 2,71 (d, J = 4,3 Hz, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 157,87; 153,42; 132,85; 131,30; 129,84; 128,20; 125,30; 120,40; 117,89; 113,45; 111,30; 110,32; 104,13; 100,43; 55,87 (2 C); 55,56; 54,84; 52,53; 19,84 | | |
| ESI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 405,1 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ (100), 403,1 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ (99) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 403,1016 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 403,1019 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 53,53; H 5,61; N 6,24 (C ₂₀ H ₂₄ BrClN ₂ O ₂ · 1/2 H ₂ O) gef.: C 53,52; H 5,71; N 6,08 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3420 (NH), 2924 (NH ₃ ⁺), 1559 (C=C arom.) | | |

(2-Brom-4-methoxyphenyl)hydrazin (150)**150**

Unter Argon-Schutzgasatmosphäre wird 1,00 g (4,9 mmol) **104** in 17 ml Ethanol und 17 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Das Reaktionsgemisch wird mittels Eisbad abgekühlt, woraufhin eine eiskalte Lösung aus 0,36 g (5,2 mmol, 1,05 equ.) NaNO₂ in 3,7 ml Wasser über einen Zeitraum von 10 min zugegeben wird. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wird eine Lösung aus 5,81 g (25,7 mmol, 5,2 equ.) SnCl₂ · 2 H₂O in 5 ml konzentrierter Salzsäure tropfenweise zugegeben. Der Ansatz wird weitergerührt, bis der Niederschlag, das Hydrochlorid des Produkts, vollständig ausgefallen ist. Dieser wird abfiltriert und in 62 ml Wasser suspendiert. Die Base wird durch Zugabe von 198 ml 1 M, wässriger NaOH-Lösung freigesetzt, die wässrige Phase viermal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert.

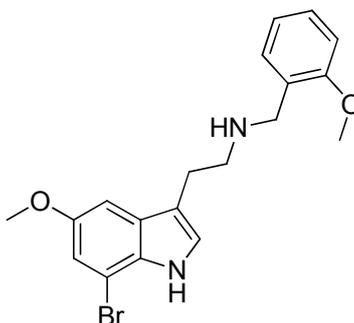
| | | | |
|---|--|---------------|--------------------|
| Ausbeute: | 0,88 g (4,1 mmol) | 81,9 % d. Th. | braune, zähe Masse |
| C₇H₉BrN₂O | M = 217,06 g/mol | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,12 (d, J = 9,06 Hz, 1 H, ArH), 7,05 (d, J = 2,74 Hz, 1 H, ArH), 6,90 (dd, J = 8,92 Hz, J = 2,88 Hz, 1 H, ArH), 6,19 (br s, 1 H, NH), 5,69 (br s, 2 H, NH ₂), 3,68 (s, 3 H, OCH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 151,66; 142,48; 117,18; 114,20; 114,04; 106,88; 55,52 | | |
| ESI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 219,0 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ (9), 217,0 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ (9), 202,0 ([M-H (⁸¹ Br)] ⁺ - NH ₃) (97), 200,0 ([M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ - NH ₃) (100) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 216,9971 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 216,9967 [M-H] ⁺ | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3442 (NH), 2926 (CH), 1600, 1553 (C=C arom.) | | |

Das Hydrochlorid von **150** wurde bereits von Dufresne *et al.*^[530] beschrieben.

4-Chlorbutanal (151)**151**

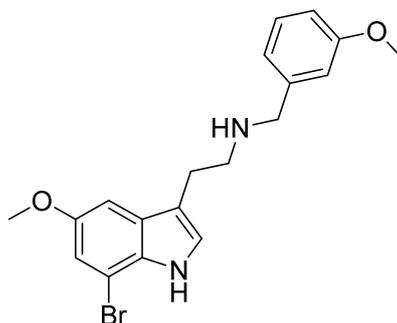
6,6 ml (77,0 mmol, 1,3 equ.) Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Das Reaktionsgemisch wird mit Hilfe eines Aceton-Trockeneisbades auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Daraufhin werden 10,7 ml (150,6 mmol, 2,5 equ.) Dimethylsulfoxid in 12,5 ml Dichlormethan langsam über 40 min zugegeben, danach wird der Ansatz 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Im Anschluss werden 5,9 ml (59,1 mmol) 4-Chlor-1-butanol in 12,5 ml Dichlormethan über 30 min zugegeben. Der Ansatz wird weitere 1,5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Sodann werden 31,6 ml Triethylamin zugegeben. Für weitere 15 min wird die Temperatur bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten, anschließend wird der Ansatz über Nacht gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Zum Reaktionsgemisch werden 150 ml Wasser zugegeben, die wässrige Phase wird zweimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 40 ml einer 1 M HCl (aq.) gewaschen, dann zweimal mit je 40 ml einer Natriumhydrogencarbonatlösung. Anschließend wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung zur weiteren Synthese eingesetzt.

| | | |
|--------------------------------------|--|--|
| Ausbeute: | n.b. | gelb-braune, übelriechende Flüssigkeit |
| C₄H₇ClO | M = 106,55 g/mol | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 9,75 (s, 1 H, CHO), 3,53 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, CH ₂), 2,65 – 2,57 (m, 2 H, CH ₂), 2,04 (quint., J = 6,7 Hz, 2 H, CH ₂) | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 9,78 (s, 1 H, CHO), 3,57 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, CH ₂), 2,65 (dt, J = 7,0 Hz, J = 1,0 Hz, 2 H, CH ₂), 2,07 (quint., J = 6,6 Hz, 2 H, CH ₂) ^[531] | |

2-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-methoxybenzyl)ethanamin (152)**152**

Synthese und Chromatographie erfolgen analog zu **195**, mit 0,60 g (2,2 mmol) **132**, 30 ml Methanol, 0,27 ml (2,2 mmol, 1,0 equ.) 2-Methoxybenzaldehyd, 1,11 ml Eisessig und 0,16 ml PEMB.

| | | | |
|---|---|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,26 g (0,7 mmol) | 30,0 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₉H₂₁BrN₂O₂ | M = 389,29 g/mol | | |
| Smp.: | 127 – 130 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,86 (br s, 1 H, NH), 7,28 (dd, J = 7,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, ArH), 7,22 – 7,15 (m, 2 H, ArH), 7,01 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 6,95 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 6,94 – 6,83 (m, 2 H, ArH), 3,74 (s, 3 H, OCH ₃), 3,69 (s, 3 H, OCH ₃), 2,85 – 2,74 (m, 4 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 157,01; 153,21; 129,88; 129,44; 128,57; 128,48; 124,95; 119,98; 113,14; 112,80; 110,44; 104,03; 100,23; 55,69; 55,08; 48,39; 46,74; 24,15; 22,40 | | |
| ESI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 391,1 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ (100), 389,1 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ (98) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 391,0841 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 391,0836 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 58,62; H 5,44; N 7,20 gef.: C 58,61; H 5,51; N 7,02 | | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3308 (NH), 3001, 2947, 2836 (CH), 1620, 1603, 1587, 1570 (C=C arom.) | | |

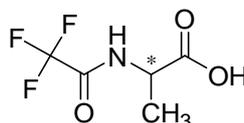
2-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(3-methoxybenzyl)ethanamin (153)**153**

0,61 g (2,0 mmol) **140** werden in 10 ml Methanol gelöst. Hinzu kommen 0,25 ml (2,0 mmol, 1 equ.) 3-Methoxybenzaldehyd und drei Pasteurpipettentropfen Eisessig. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am Folgetag wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das Zwischenprodukt wird in 20 ml Methanol gelöst und es werden 0,65 g (17,2 mmol, 8,6 equ.) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit bei Raumtemperatur gerührt. Tags darauf wird mit verdünnter Salzsäure moderat angesäuert, anschließend mit konzentriertem Ammoniak alkalisiert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die chromatographische Aufreinigung erfolgt analog zu **195**.

| | | | |
|---|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,12 g (0,3 mmol) | 15,4 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₉H₂₁BrN₂O₂ | M = 389,29 g/mol | | |
| Smp.: | 98,5 – 106,0 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,39 (br s, 1 H, NH), 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1 H, ArH), 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 7,01 (s, 1 H, ArH), 6,97 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 6,86 (dd, J = 4,9, J = 2,9 Hz, 2 H, ArH), 6,81 – 6,74 (m, 1 H, ArH), 4,05 (br s, 1 H, NH), 3,82 (s, 2 H, CH ₂), 3,81 (s, 3 H, OCH ₃), 3,74 (s, 3 H, OCH ₃), 2,97 (s, 4 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 159,75; 154,28; 140,41; 130,54; 129,48; 128,39; 123,72; 120,67; 114,51; 114,30; 113,75; 112,86; 104,78; 100,47; 56,22; 55,16; 53,25; 48,59; 25,33 | | |
| ESI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 291,1 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ (97), 389,1 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ (100) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 389,0859 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 389,0864 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 58,62; H 5,44; N 7,20 gef.: C 58,35; H 5,36; N 6,91 | | |

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3303 (NH), 3003, 2955, 2922, 2832 (CH), 1666, 1610, 1574, 1546 (C=C arom.)

(S)- und (R)-2-(2,2,2-Trifluoracetamid)propansäure (155)^[450]



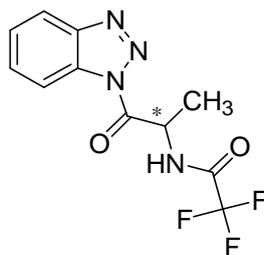
155

Eine Suspension aus 7,0 g (78,6 mmol) L- bzw. D-Alanin (**154**) und 280 ml DCM *p.a.* wird im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 14,1 ml (100 mmol, 1,3 equ.) Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft. Der Reaktionsansatz wird innerhalb von 30 min auf Raumtemperatur aufgewärmt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel und das überschüssige Trifluoressigsäureanhydrid werden mittels Kühlfallen und Ölpumpenvakuum entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Ausbeute: 14,47 g (78,6 mmol) quantitativ farbloser Feststoff
C₅H₅F₃NO₃ M = 184,09 g/mol
Smp.: 62,7 – 62,8 °C (Lit.: 70 – 71 °C,^[454] 62 – 64 °C^[532])
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,99 (br s, 1 H, COOH), 6,90 (d, J = 5,76 Hz, 1 H, NH), 4,73 – 4,63 (m, 1 H, CH), 1,58 (d, J = 7,14, 3 H, CH₃)
Lit.: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,0 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 1,57 (d, J = 7,3 Hz, 3 H)^[454]

(R/S)-N-(1-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (156)^[451]

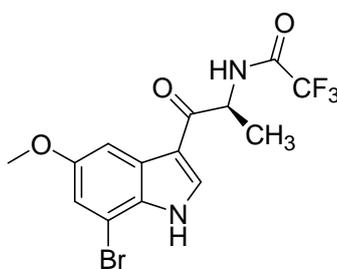


(R/S)-156

16,98 g (142,6 mmol, 3,0 equ.) Benzotriazol werden in Dichlormethan suspendiert. Hinzu kommen 3,4 ml Thionylchlorid. Das Gemisch wird 30 min refluxiert und anschließend im Eisbad abgekühlt. Daraufhin werden 8,80 g (47,5 mmol) TFA-L-Alanin bzw. TFA-D-Alanin (**155**) in DCM gelöst zugetropft und der Reaktionsansatz 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird der Niederschlag (Benzotriazolhydrochlorid) abfiltriert und verworfen, das Filtrat wird viermal mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gewaschen.

| | | |
|---|--|------------------|
| Ausbeute: | 10,35 g (36,3 mmol) 76,1 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₁H₈F₃N₄O₂ | M = 285,20 g/mol | |
| Smp.: | 113,2 – 114,0 °C (Lit.: 115 – 116 °C) ^[451] | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,25 (d, J = 8,23 Hz, 1 H, ArH), 8,17 (d, J = 8,51 Hz, 1 H, ArH), 7,75 – 7,70 (m, 1 H, ArH), 7,60 – 7,55 (m, 1 H, ArH), 7,21 (d, J = 3,57 Hz, 1 H, NH), 6,04 (quint., J = 7,14 Hz, 1 H, CH), 1,81 (d, J = 7,14 Hz, 3 H, CH ₃) | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,58 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,04 (quint., J = 7,5 Hz, 1 H), 1,82 (d, J = 7,2 Hz, 3 H) ^[451] | |

(S)-N-(1-(7-Brom-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2,2,2-trifluoracetamid ((S)-**157**)



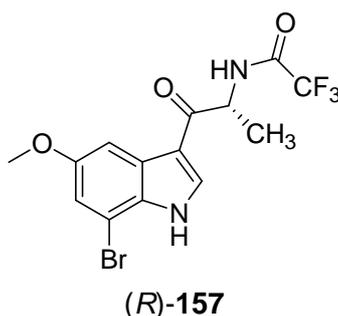
(S)-**157**

Unter Argonschutzgasatmosphäre werden in Anlehnung an Katritzky *et al.*^[425] 3,52 g (15,6 mmol) **97** und 4,46 g (15,6 mmol, 1,0 equ.) **156** in 180 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mittels Aceton-Trockeneis-Bad auf –78 °C abgekühlt, danach erfolgt die Zugabe von 21,2 ml einer 1 M TiCl₄-Lösung in DCM. Der Reaktionsansatz wird 3,5 h bei konstanter Temperatur gerührt. Daraufhin werden 150 ml einer gesättigten Natriumcarbonatlösung zugegeben, mit der der Ansatz ausgeschüttelt wird. Die Phasen werden dann getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer

eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Hilfe einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit DCM : EE = 5 : 1 aufgereinigt.

| | | | |
|--|--|---------------|-----------------------|
| Ausbeute: | 3,92 g (10,0 mmol) | 64,0 % d. Th. | hellbrauner Feststoff |
| C₁₄H₁₂BrF₃N₂O₃ | M = 393,16 g/mol | | |
| Smp.: | 119,9 – 120,2 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,24 (br s, 1 H, NH), 9,75 (d, J = 6,86 Hz, 1 H, NH), 8,49 (s, 1 H, ArH), 7,71 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,14 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 5,31 – 5,22 (m, 1 H, CH), 3,80 (s, 3 H, OCH ₃), 1,43 (d, J = 7,14 Hz, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 192,32; 155,91; 155,81 (q, J = 36,6 Hz); 135,14; 130,06; 127,55; 115,15; 113,66; 104,80; 102,69; 55,56; 51,37; 17,75 | | |
| ESI-MS: | m/z: 394,8 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ , 392,8 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 393,0056 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 393,0058 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 43,59; H 3,50; N 6,63 (C ₁₄ H ₁₂ BrF ₃ N ₂ O ₃ · 1/3 C ₄ H ₈ O ₂) gef.: C 43,57; H 3,33; N 6,87 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3281 (NH), 2999, 2941, 2833 (CH), 1696 (C=O), 1634, 1570 (C=C arom.) | | |

(R)-N-(1-(7-Brom-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2,2,2-trifluoracetamid ((R)-157)

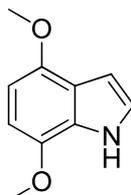


Die Synthese erfolgt analog zu (S)-157, mit 2,60 g (11,5 mmol) **97**, 3,29 g (11,5 mmol, 1,0 equ.) (R)-156 in 100 ml Dichlormethan und 15,6 ml 1 M TiCl₄-Lösung.

| | | | |
|--|-------------------|---------------|-----------------------|
| Ausbeute: | 3,74 g (9,5 mmol) | 82,7 % d. Th. | hellbrauner Feststoff |
| C₁₄H₁₂BrF₃N₂O₃ | M = 393,16 g/mol | | |
| Smp.: | 119 – 121 °C | | |

| | |
|---|--|
| C₁₈H₁₆Br₂N₂O₂ | M = 452,14 g/mol |
| Smp.: | 167,6 – 167,9 °C |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,11 (br s, 1 H, NH), 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 6,89 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 6,81 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 6,74 (dt, J = 2,2 Hz, J = 1,1 Hz, 1 H, ArH), 5,23 (dd, J = 9,0 Hz, J = 7,7 Hz, 1 H, CH), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃), 3,74 (s, 3 H, OCH ₃), 3,56 (dd, J = 16,0 Hz, 1 H, CH ₂), 3,25 (dd, J = 15,9 Hz, J = 7,6 Hz, 1 H, CH ₂) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,11; 152,37; 144,08; 131,42; 130,28; 126,92; 124,17; 118,91; 113,83; 113,15; 111,26; 104,09; 101,07; 101,00; 55,66; 55,57; 55,36; 38,37 |
| ESI-MS: | m/z: 450,9 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 450,9651 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 450,9643 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 47,82; H 3,57; N 6,20 gef.: C 47,82; H 3,58; N 6,17 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3353 (NH), 3000, 2960, 2830 (CH), 1629, 1574 (C=C arom.) |

4,7-Dimethoxy-1H-indol (159)



159

Methode 1:

In einen mit Argon gespülten Rundkolben werden 10,01 g (39,4 mmol) **164** und 39,19 g Kieselgel eingewogen. Dazu kommen 235,1 ml Eisessig, 98,1 ml Benzol und 294,0 ml Cyclohexan. Unter Rühren werden 33,34 g Eisenpulver langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter starkem Rühren refluxiert. Nach dem Abkühlen werden die Feststoffe abfiltriert, der Filtrückstand wird mit Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird mit einer gesättigten Natriumdisulfidlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Essigester extrahiert. Zur vereinigten organischen Phase wird Eis zugegeben und anschließend mit konzentriertem Ammoniak alkalisiert. Daraufhin wird die organische Phase

abgetrennt, die wässrige Phase einmal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet.

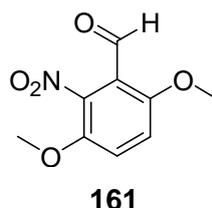
Das Rohprodukt wird mittels einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit DCM als mobiler Phase chromatographiert.

| | | | |
|---|--|---------------|-----------------------|
| Ausbeute: | 5,99 g (33,8 mmol) | 85,9 % d. Th. | hellbrauner Feststoff |
| C₁₀H₁₁NO₂ | M = 177,20 g/mol | | |
| Smp.: | 125,0 – 126,8 °C (Lit.: 124 – 126 °C) ^[464] | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,39 (br s, 1 H, NH), 7,12 (t, J = 2,74 Hz, 1 H, ArH), 6,63 (dd, J = 3,02 Hz, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,52 (d, J = 8,23 Hz, 1 H, ArH), 6,39 (d, J = 8,23 Hz, 1 H, ArH), 3,93 (s, 3 H, OCH ₃), 3,92 (s, 3 H, OCH ₃) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,48 (br s, 1 H, NH), 7,11 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J = 2,4 Hz, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H, OCH ₃), 3,95 (s, 3 H, OCH ₃) ^[533] | | |

Methode 2:

Alternativ kann **159** auch auf folgende Weise synthetisiert werden: 15,55 g (61,2 mmol) **164** werden in 200 ml Ethanol gelöst. Der Ansatz wird bis zum Reflux erhitzt, daraufhin werden 34,21 g Ammoniumformiat und 3,89 g Palladium-Kohle-Katalysator (10 %) zugegeben. Nach 1 h Reflux wird das Reaktionsgemisch über Natriumsulfat als Filtrierhilfe abfiltriert, danach das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird in DCM gelöst, dann mit verdünnter HCl-Lösung gewaschen, um noch vorhandene Aniline zu entfernen, daraufhin mit Wasser und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung. Mit dieser Methode wird eine Ausbeute von 90,5 % erreicht.

3,6-Dimethoxy-2-nitro-benzaldehyd (**161**)

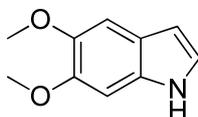


30,58 g (184,0 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**160**) werden in 305 ml DCM gelöst. Unter Eisbadkühlung werden 24,5 ml (0,6 mol, 3,2 mmol) 100 %-ige Salpetersäure zuge tropft. Das

Reaktionsgemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Edukts werden langsam 200 ml Wasser und anschließend 100 ml gesättigte Kaliumcarbonatlösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend eingeeignet, woraufhin das Produkt als gelber Niederschlag ausfällt.

| | | | |
|---|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 35,02 g (165,8 mmol) | 90,2 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₉H₉NO₅ | M = 211,17 g/mol | | |
| Smp.: | 166,2 – 166,9 °C (Lit.: 164 – 165 °C) ^[534] | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,25 (s, 1 H, CHO), 7,69 (d, J = 9,33 Hz, 1 H, ArH), 7,47 (d, J = 9,33 Hz, 1 H, ArH), 3,95 (s, 3 H, OCH ₃), 3,86 (s, 3 H, OCH ₃) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,24 (s, 1 H, CHO), 7,67 (d, J = 9,3 Hz, 1 H, ArH), 7,45 (d, J = 9,3 Hz, 1 H, ArH), 3,94 (s, 3 H, OCH ₃), 3,85 (s, 3 H, OCH ₃) ^[535] | | |

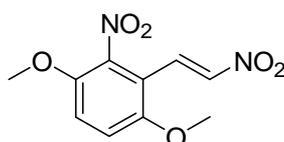
5,6-Dimethoxy-1H-indol (163)



163

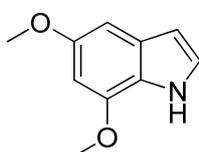
Hier wird die Methode 1 analog zu **159** angewandt. Die Methode 2 ist nicht zielführend. Verwendung finden 10,25 g (40,3 mmol) **201**, 39,7 g Kieselgel, 238,2 ml Eisessig, 99,4 ml Benzol, 297,8 ml Cyclohexan und 33,77 g Eisenpulver.

| | | | |
|---|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 6,12 g (34,6 mmol) | 85,7 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₀H₁₁NO₂ | M = 177,20 g/mol | | |
| Smp.: | 155,2 – 157,7 °C (Lit.: 152 – 154 °C) ^[536] | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,01 (br s, 1 H, NH), 7,12 – 7,07 (m, 2 H, ArH), 6,91 (s, 1 H, ArH), 6,45 (t, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 3,92 (s, 3 H, OCH ₃), 3,92 (s, 3 H, OCH ₃) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,05 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,08 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,45 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H, OCH ₃), 3,90 (s, 3 H, OCH ₃) ^[537] | | |

1,4-Dimethoxy-2-nitro-3-(2-nitro-vinyl)benzen (164)**164**

28,16 g (133,4 mmol) **161** und 10,38 g (1 equ.) Ammoniumacetat werden in 70,6 ml Nitromethan gelöst. Dazu kommen 163,2 ml Eisessig. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 h auf 130 °C erhitzt. Anschließend wird der Ansatz auf Wasser gegossen und über Nacht gerührt, das Rohprodukt fällt als Niederschlag aus. Dieses wird in Dichlormethan gelöst, eine eventuell noch vorhandene wässrige Phase wird abgetrennt. Zur organischen Phase wird Petrolether zugegeben, bis das Produkt ausfällt und abfiltriert werden kann.

| | | | |
|---|--|---------------|------------------------|
| Ausbeute: | 30,16 g (118,6 mmol) | 89,0 % d. Th. | gelb-brauner Feststoff |
| C₁₀H₁₀N₂O₆ | M = 254,20 g/mol | | |
| Smp.: | 189,9 – 190,1 °C (Lit.: 191 °C) ^[468] | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,07 (d, J = 13,45 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,58 (d, J = 4,39 Hz, 1 H, ArH), 7,55 (d, J = 8,51 Hz, 1 H, ArH), 7,44 (d, J = 9,33 Hz, 1 H, Vinyl-H), 3,99 (s, 3 H, OCH ₃), 3,89 (s, 3 H, OCH ₃) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,95 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H) ^[464] | | |

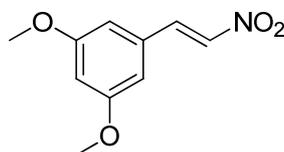
5,7-Dimethoxy-1H-indol (165)**165**

4,01 g (15,8 mmol) **168** werden in 130 ml einer 80 %-igen wässrigen Essigsäurelösung gelöst. Hinzu kommen 32,0 g Eisenpulver. Der Ansatz wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, bis die initiale, exotherme Reaktion abgeklungen ist. Daraufhin wird der Ansatz 15 min auf 80 °C erhitzt und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Danach werden 50 ml Wasser zugegeben und die Feststoffe abfiltriert. Das Filtrat wird mit DCM extrahiert. Die organische

Phase wird mit Wasser gewaschen, anschließend mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung. Daraufhin erfolgt die Trocknung über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird über einer kurze Kieselgelsäule mit PE : DCM = 1 : 1 chromatographiert.

| | | | |
|---|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 1,05 g (5,9 mmol) | 37,6 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₁₀H₁₁NO₂ | M = 177,20 g/mol | | |
| Smp.: | 83 – 87 °C (Lit.: 82 – 83 °C) ^[470] | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,25 (br s, 1 H, NH), 7,14 (t, J = 2,7 Hz, 1 H, ArH), 6,70 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, ArH), 6,46 (dd, J = 3,0 Hz, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 3,93 (s, 3 H, OCH ₃), 3,85 (s, 3 H, OCH ₃) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,25 (br s, 1 H, NH), 7,14 (t, J = 2,8 Hz, 1 H, ArH), 6,69 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 6,45 (t, J = 2,7 Hz, 1 H, ArH), 6,35 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 3,93 und 3,85 (2s, 6 H, OCH ₃) ^[470] | | |

(E)-1,3-Dimethoxy-5-(2-nitrovinyl)benzen (167)



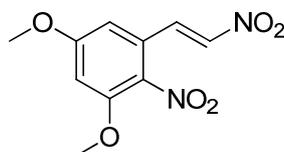
167

Die Darstellung wird in Anlehnung an **164** durchgeführt. Verwendet werden 25,53 g (153,6 mmol), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**166**), 25,5 ml Nitromethan, 12,77 g (165,7 mmol, 1,1 equ.) Ammoniumacetat und 102,1 ml Eisessig. Die Reaktionszeit beträgt 2 h. Der Reaktionsansatz wird über Nacht moderat gekühlt, wobei das Produkt als gelbe Nadeln ausfällt. Dieses wird abfiltriert und mit kaltem 95 %-igem Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird auf Wasser gegossen, der dabei ausfallende Niederschlag wird ebenfalls abgesaugt. Das Produkt wird mit Hilfe einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE : EE = 2 : 1 aufgereinigt.

| | | | |
|---|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 24,91 g (119,1 mmol) | 77,5 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₁₀H₁₁NO₄ | M = 209,20 g/mol | | |
| Smp.: | 130,9 – 132,2 °C (Lit.: 133 °C) ^[470] | | |

- ¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,92 (d, J = 13,6 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,55 (d, J = 13,6 Hz, 1 H, Vinyl-H), 6,66 (s, 1 H, ArH), 6,66 (s, 1 H, ArH), 6,58 (t, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 3,83 (s, 6 H, OCH₃)
- Lit.:** ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7,92 (d, J = 14 Hz, 1 H, CHNO₂), 7,54 (d, J = 14 Hz, 1 H, H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 2 H, ArylH), 6,58 (t, J = 2,4 Hz, 1 H, ArylH), 3,83 und 3,79 (2s, 6 H, OCH₃)^[470]

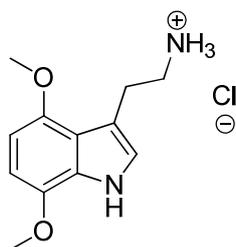
(E)-1,5-Dimethoxy-2-nitro-3-(2-nitrovinyl)benzen (168)



168

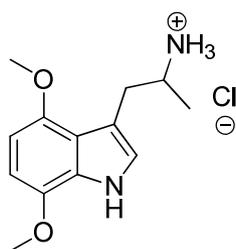
Eine Lösung aus 1,70 g (8,1 mmol) **167** in 34 ml Essigsäureanhydrid wird auf 60 °C erwärmt. Daraufhin werden über einen Zeitraum von 30 min 3,40 g (18,1 mmol, 2,2 equ.) Kupfernitrat (Cu(NO₃)₂) zugegeben. Nach 60 min bilden sich braune Dämpfe im Reaktionsgefäß, die Reaktion ist vollständig abgelaufen. Der Ansatz wird auf Eis gegossen, das Rohprodukt fällt über Nacht aus. Der abfiltrierte Niederschlag wird in DCM gelöst, die wässrige Phase wird abgetrennt. Zudem wird das Filtrat mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Natriumsulfat und über Kieselgel abfiltriert.

- Ausbeute:** 1,89 g (7,4 mmol) 91,5 % d. Th. gelber Feststoff
- C₁₀H₁₀N₂O₆** M = 254,20 g/mol
- Smp.:** 178,6 – 185,7 °C (Lit.: 179 – 181 °C)^[538]
- ¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,94 (d, J = 13,5 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,47 (d, J = 13,5 Hz, 1 H, Vinyl-H), 6,65 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 3,93 (s, 3 H, OCH₃), 3,91 (s, 3 H, OCH₃)
- Lit.:** ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7,93 (d, J = 14 Hz, 1 H, CHNO₂), 7,46 (d, J = 14 Hz, 1 H, CH), 6,65 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, ArylH), 6,58 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, ArylH), 3,92 und 3,90 (2s, 6 H, OCH₃)^[470]

2-(4,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanaminiumchlorid (169)**169**

Die Fällung als Hydrochlorid erfolgt in Anlehnung an **141**. Eingesetzt werden 1,89 g (8,6 mmol) **180**.

Ausbeute: 2,02 g (7,9 mmol) 91,7 % d. Th. brauner Feststoff
C₁₂H₁₇ClN₂O₂ M = 256,73 g/mol
Smp.: 253 – 255 °C (Zersetzung) (Lit.: 258 °C)^[468]
¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,04 (br s, 1 H, NH), 7,88 (br s, 3 H, NH₃⁺), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 6,33 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 3,84 (s, 3 H, OCH₃), 3,81 (s, 3 H, OCH₃), 3,05 (d, J = 2,0 Hz, 4 H, CH₂)

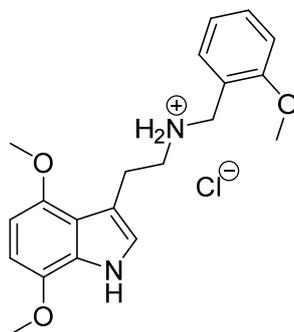
1-(4,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)propan-2-aminiumchlorid (170)**170**

Durchführung analog zu **141**. Eingesetzt werden 1,32 g (5,6 mmol) **215** in 10 ml THF, 0,5 ml 4 M HCl in Dioxan und 60 ml Diethylether. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan suspendiert und ein weiteres Mal auf Diethylether getropft.

Ausbeute: 0,53 g (2,0 mmol) 34,7 % d. Th. hellbrauner Feststoff
C₁₃H₁₉ClN₂O₂ M = 270,76 g/mol
Smp.: 216 – 220 °C

| | |
|---------------------------|--|
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,06 (br s, 1 H, NH), 7,85 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 6,32 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, ArH), 3,84 (s, 3 H, OCH ₃), 3,81 (s, 3 H, OCH ₃), 3,50 – 3,40 (m, 1 H, CH), 3,06 (dd, J = 13,8 Hz, J = 7,7 Hz, 1 H, CH ₂), 2,90 (dd, J = 13,8 Hz, J = 7,7 Hz, 1 H, CH ₂), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3 H, CH ₃) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 148,05; 140,87; 127,83; 122,91; 117,97; 109,54; 101,19; 97,91; 55,27; 55,11; 48,02; 31,65; 17,81 |
| ESI-MS: | m/z: 469,3 [2 M + H] ⁺ , 235,1 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 235,1441 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 235,1445 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 57,04; H 7,12; N 10,23 (C ₁₃ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ · 1/6 H ₂ O) gef.: C 57,14; H 6,89; N 10,01 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3423 (NH), 2912 (NH ₃ ⁺), 2601, 2519 (CH), 1611 (C=C arom.) |

2-(4,7-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanaminiumchlorid (171)



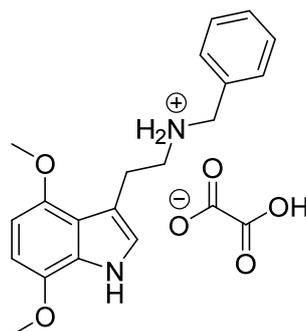
171

Die Hydrochlorid-Fällung wird analog zu **141** durchgeführt, mit 0,35 g (1,0 mmol) **219** in 10 ml THF und 0,1 ml HCl-Lösung in Dioxan.

| | | | |
|---|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,35 g (0,9 mmol) | 90,5 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₂₀H₂₅ClN₂O₃ | M = 376,88 g/mol | | |
| Smp.: | 210 – 212 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,05 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, NH), 9,13 (br s, 2 H, NH ₂ ⁺), 7,48 (dd, J = 7,5 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H, ArH), 7,45 – 7,36 (m, 1 H, ArH), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, ArH), 7,03 – 6,95 (m, 2 H, ArH), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 6,30 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, ArH), 4,11 (s, 2 H, | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | CH ₂), 3,83 (s, 3 H, OCH ₃), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 3,73 (s, 3 H, OCH ₃), 3,14 (s, 4 H, CH ₂) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 157,38; 147,90; 140,85; 131,37; 130,56; 127,81; 122,14; 120,22; 119,67; 117,82; 110,91; 109,92; 101,28; 97,85; 55,42; 55,27; 55,00; 47,57; 44,62; 22,94 |
| ESI-MS: | m/z: 341,2 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 341,1860 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 341,1871 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 63,74; H 6,69; N 7,43 gef.: C 63,59; H 6,49; N 7,22 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3203 (NH), 2940, 2842, 2697 (CH), 1607, 1591, 1574 (C=C; C arom.) |

N-Benzyl-2-(4,7-dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanaminiumhydrogenoxalat (**172**)



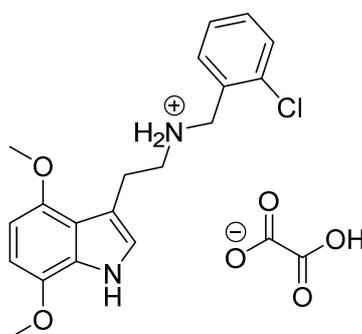
172

Bei der Reduktion von **223** mit Lithiumaluminiumhydrid kommt es teilweise zur Abspaltung des Chloratoms. Dieses Nebenprodukt wird bei **173** beschriebener Chromatographie ebenfalls isoliert und anschließend als Hydrogenoxalat gefällt.

| | | | |
|--|--|--------------|---------------------|
| Ausbeute: | 0,28 g (0,7 mmol) | 2,4 % d. Th. | farbloser Feststoff |
| C₁₉H₂₂N₂O₂ + C₂H₂O₄ + H₂O | M = 418,44 g/mol | | |
| Smp.: | 195 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,04 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, NH), 7,60 – 7,35 (m, 5 H, ArH), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 6,29 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 4,17 (s, 2 H, CH ₂), 3,83 (s, 3 H, OCH ₃), 3,71 (s, 3 H, OCH ₃), 3,12 (s, 4 H, CH ₂) | | |

| | |
|---------------------------|--|
| ¹³C-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 164,25; 148,00; 140,94; 132,16; 129,91 (2 C); 128,81; 128,62 (2 C); 127,90; 122,22; 117,93; 110,00; 101,39; 97,96; 55,37; 55,10; 49,83; 47,70; 39,27; 23,22 |
| ESI-MS: | m/z: 311,2 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 311,1754 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 311,1755 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 60,28; H 6,26; N 6,69 ([C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ + C ₂ H ₂ O ₄] · 1 H ₂ O) gef.: C 60,41; H 6,03; N 7,05 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3442 (NH), 2935, 2834 (CH), 1653 (C=O), 1558 (C=C arom.) |

N-(2-Chlorbenzyl)-2-(4,7-dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanaminiumhydrogenoxalat (**173**)



173

Die Reduktion erfolgt analog zu **224**. Eingesetzt werden 10,61 g (28,5 mmol) **223**, 470 ml THF und 4,59 g LiAlH₄ in 100 ml THF. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon-Schutzgasatmosphäre für 4 h bei 85 °C gerührt, nach einer weiteren Zugabe von Lithiumaluminiumhydrid nochmal für 19,5 h bei 90 °C. Anschließend wird die freie Base wie bei **178** mit Oxalsäure gefällt.

Ausbeute: 0,63 g (1,4 mmol) 5,0 % d. Th. weißer Feststoff

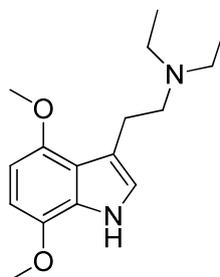
C₁₉H₂₁ClN₂O₂ + C₂H₂O₄ + 1/4 H₂O M = 439,37 g/mol

Smp.: 187 – 189 °C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,04 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, NH), 7,70 – 7,62 (m, 1 H, ArH), 7,59 – 7,53 (m, 1 H, ArH), 7,49 – 7,39 (m, 2 H, ArH), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 6,31 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 4,30 (s, 2 H, CH₂), 3,83 (s, 3 H, OCH₃), 3,75 (s, 3 H, OCH₃), 3,26 – 3,07 (m, 4 H, CH₂)

| | |
|---------------------------|--|
| ¹³C-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 164,31; 148,01; 140,95; 133,55; 131,59; 130,67; 130,47; 129,57 (2 C); 127,91; 127,54; 122,22; 117,94; 110,07; 101,38; 97,98; 55,37; 55,13; 48,37; 47,08; 23,37 |
| ESI-MS: | m/z: 345,1 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 345,1364 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 345,1369 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 57,41; H 5,39; N 6,38 [(C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ + C ₂ H ₂ O ₄) · 1/4 H ₂ O] gef.: C 57,56; H 5,42; N 6,37 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3455 (NH), 2959, 2699 (CH), 1653 (C=O), 1559 (C=C aromat.) |

2-(4,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diethylethanamin (174)



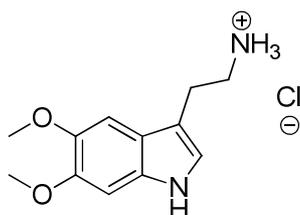
174

Zu einer Lösung aus 0,98 g (3,2 mmol) **218** in 20 ml THF werden unter Eisbadkühlung 0,50 g (4 equ.) Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Reflux gerührt. Anschließend wird unter Eisbadkühlung eine gesättigte Natriumsulfatlösung zugetropft, bis keine Schaumbildung mehr zu beobachten ist. Daraufhin wird eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz abfiltriert und der Filtrerrückstand dreimal mit Dichlormethan nachgewaschen. Nachdem sie über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet worden ist, wird die organische Phase eingengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie zuerst mit PE und EE im Verhältnis 4 : 1, anschließend mit Essigester, Methanol und Ammoniak (100 : 10 : 1) gereinigt.

| | | | |
|---|---|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,77 g (2,8 mmol) | 86,5 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₆H₂₄N₂O₂ | M = 276,37 g/mol | | |
| Smp.: | 79 – 82 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,82 (br s, 1 H, NH), 6,90 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 6,45 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 6,27 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 3,82 (s, 3 H, OCH ₃), 3,78 (s, 3 H, OCH ₃), 2,83 (dd, J = 10,0 Hz, J = 5,8 | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | Hz, 2 H, CH ₂), 2,63 (dd, J = 10,1 Hz, J = 5,8 Hz, 2 H, CH ₂), 2,59 – 2,48 (m, 4 H, CH ₂), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 6 H, CH ₃) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 148,31; 140,79; 127,68; 121,30; 118,26; 113,46; 100,79; 97,43; 55,16; 54,91; 54,52; 46,31 (2 C); 23,54; 11,85 (2 C) |
| ESI-MS: | m/z: 277,2 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 277,1911 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 277,1921 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 69,08; H 8,77; N 10,07 (C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ · 1/10 H ₂ O) gef.: C 69,01; H 8,39; N 10,08 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3143 (NH), 2964, 2929, 2826 (CH), 1625, 1590 (C=C arom.) |

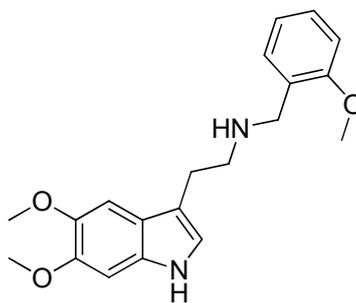
2-(5,6-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)ethanaminiumchlorid (175)



175

Die Hydrochloridfällung erfolgt wie bei **141**, mit 0,35 g (1,6 mmol) **216**, 30 ml THF und 0,3 ml 4 M HCl in Dioxan.

| | | |
|---|---|------------------|
| Ausbeute: | 0,33 g (1,3 mmol) 80,9 % d. Th. | grauer Feststoff |
| C₁₂H₁₇ClN₂O₂ | M = 256,73 g/mol | |
| Smp.: | 216 – 219 °C (Lit.: 228 – 230 °C) ^[530] | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,66 (br s, 1 H, NH), 7,97 (br s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,07 (s, 1 H, ArH), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 6,89 (s, 1 H, ArH), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃), 3,04 – 2,91 (m, 4 H, CH ₂) | |

2-(5,6-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-methoxybenzyl)ethanamin (176)**176**

Die Synthese wird wie bei **219** durchgeführt. Verwendet werden 1,08 g (4,9 mmol) **216**, 0,59 ml (1 equ.) 2-Methoxybenzaldehyd, 2,44 ml Eisessig und 0,35 ml PEMB. Zur Aufreinigung wird das dort genannte Chromatographieverfahren mit Essigester, Methanol und Ammoniak im Verhältnis 80 : 10 : 1 angewandt.

Überdies wird das oben beschriebene Verfahren, BOC-Schützung, Säulenchromatographie, Abspaltung der BOC-Schutzgruppe, erneute Chromatographie, angewandt. Der Nachweis der BOC-geschützten Zwischenstufe erfolgt mittels Massenspektrometrie (ESI-MS: m/z : 439,2 $[M-H]^+$).

| | | | |
|---|--|---------------|----------------------|
| Ausbeute: | 0,23 g (0,7 mmol) | 13,8 % d. Th. | hellgelber Feststoff |
| C₂₀H₂₄N₂O₃ | M = 340,42 g/mol | | |
| Smp.: | 199 – 205 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,07 (s, 1 H, NH), 7,30 – 7,21 (m, 1 H, ArH), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1 H, ArH), 6,92 (s, 1 H, ArH), 6,80 (dd, J = 7,5 Hz, J = 5,3 Hz, 3 H, ArH), 5,41 (s, 1 H, ArH), 3,94 – 3,63 (verdeckt, 2 H, CH ₂), 3,87 (s, 3 H, OCH ₃), 3,76 (s, 3 H, OCH ₃), 3,71 (s, 3 H, OCH ₃), 2,99 – 2,82 (m, 2 H, CH ₂), 2,63 (d, J = 4,8 Hz, 2 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 156,72; 145,57; 143,73; 132,93; 130,83; 129,91; 128,65; 128,11; 119,60; 119,39; 110,67; 108,32; 100,61; 95,24; 55,95; 55,56; 55,29; 49,59; 40,34; 22,29 | | |
| ESI-MS: | m/z : 339,2 $[M-H]^+$ | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 339,1703 $[M-H]^+$; m/z (gef.) = 339,1714 $[M-H]^+$ | | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3418 (NH), 3037, 2929, 2836 (CH), 1631, 1600, 1587 (C=C arom.) | | |
| HPLC | (1) HPLC: Agilent Technologies 1290 Infinity; Säule: Agilent ZORBAX Eclipse Plus C18; 1,8 μ m, 50 x 2,1 mm; Detektor: DAD G4212A; Flow: 0,60 ml/min; Temperatur: 25 °C; Laufmittel: A: H ₂ O + 0,1 % | | |

Ameisensäure und B: Acetonitril + 0,1 % Ameisensäure; Zusammensetzung: A: 95,0 % und B: 5,0 % B; nach 4,0 min 2,0 % und B: 98,0 %, nach 5,1 min A: 95,0 % und B: 5,0 %; Reinheit > 99 %

(2) HPLC (siehe **Abb. 6-1**): Agilent Technologies 1290 Infinity; Säule: Phenomenex Luna C18; 3 μm , 150 x 2,0 mm, 100 A; Detektor: DAD G4212A; Flow: 0,30 ml/min; Temperatur: 25 °C; Laufmittel: A: H₂O + 0,059 Gew.-% Trifluoressigsäure und B: Acetonitril; Zusammensetzung: A: 97,0 % und B: 3,0 %, nach 20 min A: 98,0 % und B: 2,0 %; Reinheit: 96,0 % (276 nm); 97,5 % (300 nm). Zur eindeutigen Zuordnung der Peaks wurde eine Massenspektrometrie durchgeführt. Beim Produktpeak wurde folgendes Ergebnis erhalten: m/z: 339,1 [M-H]⁺

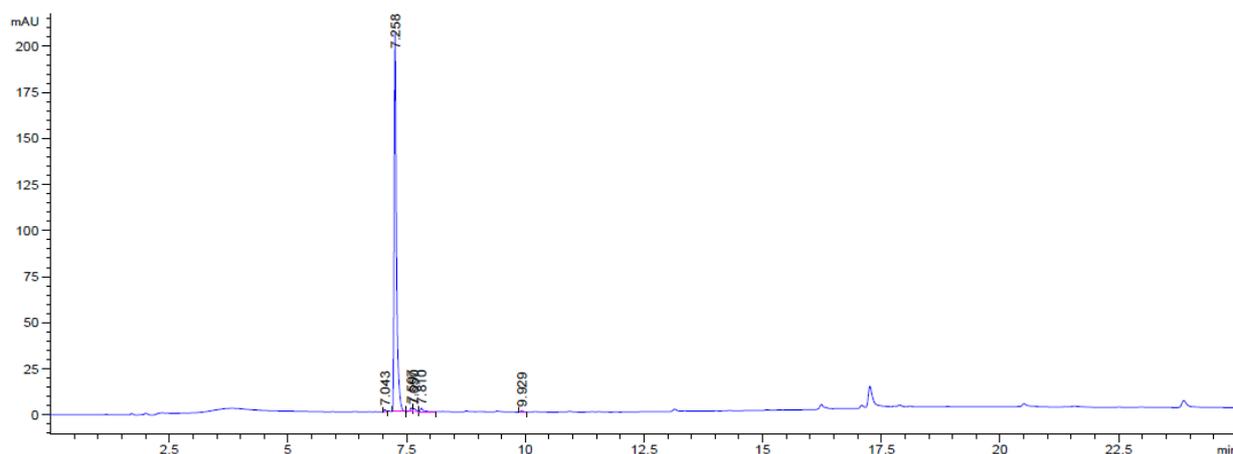
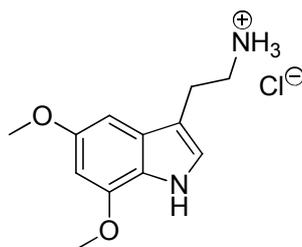


Abb. 6-1: Das Chromatogramm von **176** nach Methode 2

2-(5,7-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)ethanaminiumchlorid (**177**)

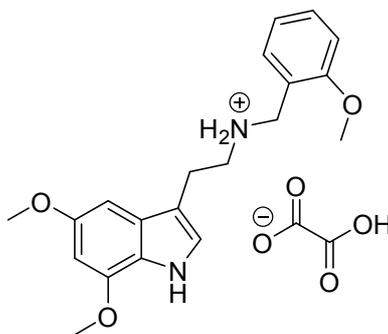


177

Die Fällung von **217** als Hydrochlorid wird analog zur Darstellung von **141** durchgeführt. Eingesetzt werden 0,39 g (1,8 mmol) **217**. Das Abfiltrieren des Niederschlags ist problematisch, da dieser das Filterpapier verklebt. Daher lässt man den Niederschlag auf den Boden des Reaktionsgefäßes absinken und dekantiert anschließend das Lösungsmittel.

| | | | |
|---|---|---------------|-----------------------|
| Ausbeute: | 0,30 g (1,2 mmol) | 66,0 % d. Th. | hellbrauner Feststoff |
| C₁₂H₁₇ClN₂O₂ | M = 256,73 g/mol | | |
| Smp.: | 225 °C (Lit.: 224 – 225 °C) ^[530] | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, D ₂ O) δ (ppm): 7,12 (s, 1 H, ArH), 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 6,39 (d, J = 1,7 Hz, 1 H, ArH), 3,84 (s, 3 H, OCH ₃), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃), 3,18 (t, J = 6,9 Hz, Hz, 2 H, CH ₂), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, Hz, 2 H, CH ₂) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (D ₂ O) δ (ppm): 7,14 (s, 1 H, ArH), 6,65 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, ArH), 6,26 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, ArH), 3,80 (s, 3 H, OCH ₃), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 3,25 – 3,00 (m, 4 H, CH ₂) ^[530] | | |
| CHN: | ber.: C 56,14; H 6,67; N 10,91 gef.: C 55,91; H 6,41; N 10,53 | | |

2-(5,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-methoxybenzyl)ethanaminiumhydrogenoxalat (**178**)



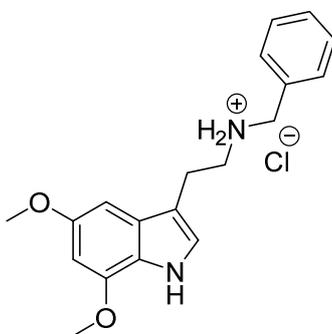
178

Auch das Hydrochlorid von **224** ist hygroskopisch, deshalb wird diese Verbindung mit Oxalsäure gefällt. Dazu werden 0,28 g (0,8 mmol) **224** in 10 ml THF gelöst, daraufhin wird eine gesättigte Oxalsäurelösung in Diethylether zugetropft. Der dabei ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat wird durch Zutropfen gesättigter Oxalsäurelösung auf Vollständigkeit der Fällung geprüft.

| | | | |
|------------------|-------------------|---------------|------------------------|
| Ausbeute: | 0,26 g (0,8 mmol) | 91,9 % d. Th. | rosafarbener Feststoff |
|------------------|-------------------|---------------|------------------------|

| | |
|---|---|
| $C_{20}H_{24}N_2O_3 + C_2H_2O_4 + 1/4 H_2O$ | M = 343,95 g/mol |
| Smp.: | 168 °C |
| 1H-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,87 (s, 1 H, NH), 7,43 – 7,37 (m, 2 H, ArH), 7,06 (dd, J = 7,5 Hz, J = 5,4 Hz, 2 H, ArH), 6,98 (t, J = 7,1 Hz, 1 H, ArH), 6,56 (d, J = 1,8 Hz, 1 H, ArH), 6,32 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, ArH), 4,13 (s, 2 H, CH ₂), 3,86 (s, 3 H, OCH ₃), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 3,74 (s, 3 H, OCH ₃), 3,14 – 3,09 (m, 2 H, CH ₂), 3,01 – 2,96 (m, 2 H, CH ₂) |
| ^{13}C-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 164,33; 157,43; 153,99; 146,46; 131,10; 130,60; 127,52; 123,17; 121,60; 120,38; 111,05; 109,73; 93,64; 91,77; 66,99; 55,51; 55,41; 55,16; 47,09; 45,27; 25,10; 21,83 |
| ESI-MS: | m/z: 341,2 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 341,1860 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 341,1865 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 60,75; H 6,14; N 6,44 ([C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ + C ₂ H ₂ O ₄] · 1/4 H ₂ O) gef.: C 60,74; H 6,10; N 6,55 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2925 (CH), 1559 (C=C arom.) |

N-Benzyl-2-(5,7-dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanaminiumchlorid (179)



179

Die Hydrochloridfällung wird wie bei **141** durchgeführt. Eingesetzt werden 0,28 g (0,8 mmol) **225**, 4,0 ml THF, 0,5 ml HCl in Dioxan und 30 ml Diethylether.

| | | | |
|-----------------------------|--|---------------|-------------------|
| Ausbeute: | 0,19 g (0,5 mmol) | 60,7 % d. Th. | brauner Feststoff |
| $C_{19}H_{23}ClN_2O_2$ | M = 346,85 g/mol | | |
| Smp.: | 164,6 – 164,7 °C | | |
| 1H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,90 (d, J = 2,6 Hz, 1 H, NH), 9,44 (s, 2 H, NH ₂ ⁺), 7,58 (dd, J = 7,4 Hz, J = 2,2 Hz, 2 H, ArH), 7,49 – 7,36 (m, 3 H, ArH), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 6,66 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, ArH), 6,32 | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | (d, J = 1,9 Hz, 1 H, ArH), 4,17 (t, J = 5,7 Hz, 2 H, CH ₂), 3,86 (s, 3 H, OCH ₃), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃), 2,98 – 2,18 (m, 4 H, CH ₂) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,87; 146,33; 132,05; 129,93 (2 C); 128,76; 128,53 (2 C); 127,43; 122,97; 121,43; 109,60; 93,52; 91,74; 55,35; 55,04; 49,59; 46,61; 21,59 |
| ESI-MS: | m/z: 621,2 [2 M + H] ⁺ , 352,1 ([M-H] ⁺ + CH ₃ CN), 311,0 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 311,1754 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 311,1758 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 65,79; H 6,68; N 8,08 gef.: C 65,40; H 6,72; N 7,86 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3333 (NH), 2955 (CH), 1635, 1587 (C=C arom.) |

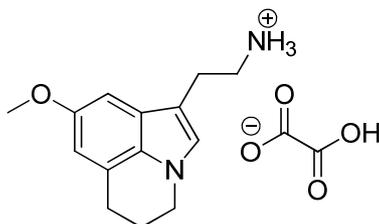
2-(4,7-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)ethanamin (180)



180

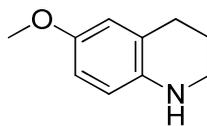
Die Reduktion erfolgt analog zu **132**. Eingesetzt werden 7,63 g (30,5 mmol) **210** in 300 ml Methanol, 13,68 g Zinkpulver, eine Spatelspitze Kupfersulfat und 300 ml 3 M Salzsäure. Die Reaktionszeit beträgt 5 h. Stündlich erfolgt eine Zugabe von Zn, CuSO₄ und HCl (aq.). Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt mittels einer Gradientenelution an Kieselgel mit PE : EE = 1 : 1 und nach dem Abtrennen der weniger polaren Verunreinigungen EE : MeOH : NH₃ = 40 : 10 : 1.

| | | |
|---|--|-------------------|
| Ausbeute: | 3,14 g (14,3 mmol) 46,8 % d. Th. | brauner Feststoff |
| C₁₂H₁₆N₂O₂ | M = 220,27 g/mol | |
| Smp.: | 106 – 112 °C (Lit.: 135 °C) ^[468] | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,86 (br s, 1 H, NH), 6,88 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, ArH), 6,45 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 6,27 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 3,83 (s, 3 H, OCH ₃), 3,78 (s, 3 H, OCH ₃), 2,90 – 2,67 (m, 4 H, CH ₂) | |

2-(8-Methoxy-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*i*]chinolin-1-yl)ethanaminiumhydrogenoxalat (181)**181**

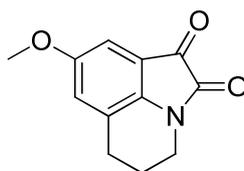
Aufgrund der sehr starken hygroskopischen Eigenschaft des Hydrochlorids von **190** wird diese Verbindung als Hydrogenoxalat gefällt. Eingesetzt werden 0,15 g (0,7 mmol) **190**, gelöst in 20 ml THF. Dazu wird eine gesättigte Oxalsäurelösung in Diethylether getropft, wobei ein erster Niederschlag ausfällt. Der Ansatz wird schließlich in Diethylether getropft, wobei das Produkt als Niederschlag ausfällt. Dieser wird in Dichlormethan suspendiert, mehrere Stunden gerührt und schließlich in Diethylether getropft.

| | | | |
|--|---|------------------|-----------------------|
| Ausbeute: | 0,13 g (0,4 mmol) | 60,6 % d. Th. | hellbrauner Feststoff |
| C₁₄H₁₈N₂O + C₂H₂O₄ + ½ H₂O | | M = 329,35 g/mol | |
| Smp.: | 146 – 147 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,89 (s, 3 H, NH ₃ ⁺), 7,15 (s, 1 H, ArH), 6,85 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 6,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 2 H, CH ₂), 3,74 (s, 3 H, OCH ₃), 3,04 (t, J = 7,6 Hz, 2 H, CH ₂), 2,93 (d, J = 7,4 Hz, 2 H, CH ₂), 2,87 (t, J = 6,0 Hz, 2 H, CH ₂), 2,13 – 2,05 (m, 2 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 164,02; 153,96; 129,44; 125,22; 124,44; 122,64; 108,71; 108,31; 97,88; 55,50 (2 C); 43,22; 40,04; 24,12; 23,38; 22,53 | | |
| ESI-MS: | m/z: 231,1 [M-H] ⁺ | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 231,1492 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 231,1490 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 58,35; H 6,43; N 8,51 ([C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O + C ₂ H ₂ O ₄] · 1/2 H ₂ O) gef.: C 58,49; H 6,22; N 8,54 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 1623 (C=O) | | |

6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (183)**183**

20,9 ml (0,15 mol) 6-Methoxychinolin (**182**) werden in 250 ml Methanol gelöst. In diese Lösung werden 4,39 g Platin(IV)-oxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird in einem mit Argon gespülten Autoklaven mit 3 bar Wasserstoff für 48 h auf 40 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der Katalysator abfiltriert, es wird mit Methanol nachgewaschen, anschließend wird der Filtrückstand sofort entsorgt, da die Gefahr einer Selbstentzündung desselben besteht. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer einrotiert. Das Rohprodukt wird mittels einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether und Essigsäureethylester im Verhältnis 4 zu 1 als Laufmittelgemisch chromatographiert.

| | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|------------------|
| Ausbeute: | 21,43 g (0,13 mol) | quantitativ | weißer Feststoff |
| C₁₀H₁₃NO | M = 163,22 g/mol | | |
| Smp.: | 42 – 45 °C (Lit.: 41 – 43 °C) ^[424] | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 6,60 (dt, J = 5,8 Hz, 2,7 Hz, 2 H, ArH), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, ArH), 3,74 (s, 3 H, OCH ₃), 3,53 (s, 1 H, NH), 3,29 – 3,23 (m, 2 H, CH ₂), 2,77 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, CH ₂), 1,99 – 1,89 (m, 2 H, CH ₂) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 6,60 – 6,44 (m, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,25 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,97 – 1,90 (m, 2 H) ^[476] | | |

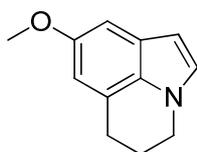
8-Methoxy-5,6-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-1,2(4*H*)-dion (184)**184**

9,1 ml (0,1 mol, 1,6 equ.) Oxalylchlorid werden in 108,2 ml Dichlormethan gelöst. Der Reaktionsansatz wird mit Hilfe eines Eisbads abgekühlt. Anschließend wird eine Lösung aus

10,82 g (66,3 mmol) **183** in 650,0 ml Dichlormethan langsam zugegeben. Der Ansatz wird 30 min bei 0 °C gerührt, alsdann werden 26,5 g (0,2 mol, 3 equ.) AlCl₃ zugegeben, woraufhin der Ansatz auf RT erwärmt und über Nacht gerührt wird. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit einer 1 M HCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 150 ml Chloroform gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Aufreinigung erfolgt mittels einer Gradientenelution an einer kurzen Kieselgelsäule, wobei ein Laufmittelgemisch aus Petrolether und Essigsäureethylester von einem Mischungsverhältnis 2 zu 1 bis schließlich 1 zu 1 verwendet wird.

| | | | |
|---|---|---------------|---------------------|
| Ausbeute: | 7,36 g (1,2 mmol) | 51,1 % d. Th. | schwarzer Feststoff |
| C₁₂H₁₁NO₃ | M = 217,22 g/mol | | |
| Smp.: | 162 – 164 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 6,86 (s, 2 H, ArH), 3,72 (s, 3 H, OCH ₃), 3,67 (dd, J = 6,7 Hz, J = 5,1 Hz, 2 H, CH ₂), 2,69 (t, J = 6,1 Hz, 2 H, CH ₂), 1,97 (dt, J = 11,9 Hz, J = 6,0 Hz, 2 H, CH ₂) | | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 6,93 – 6,92 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,73 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,74 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,05 – 2,01 (m, 2 H) ^[476] | | |

8-Methoxy-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin (**185**)



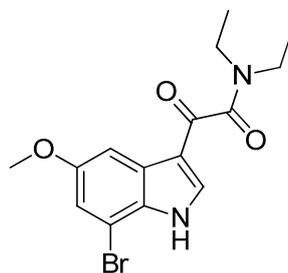
185

Unter einer Argon-Schutzgasatmosphäre werden 60 ml einer 1,0 M BH₃-THF-Lösung im Eisbad abgekühlt. Anschließend werden 6,0 g (27,6 mmol) **184** langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei 0 °C gerührt, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Im Anschluss wird der Ansatz wieder mittels Eisbad abgekühlt und es wird eine 5 M HCl-Lösung zugetropft, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Schließlich wird Wasser zugegeben und das Gemisch mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird schließlich mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem

Natriumsulfat getrocknet. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie mit dem Laufmittel PE : EE = 9 : 1.

| | | |
|---------------------------------------|--|------------------|
| Ausbeute: | 3,29 g (17,6 mmol) 63,6 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₂H₁₃NO | M = 187,24 g/mol | |
| Smp.: | 42,4 – 44,5 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,07 (d, J = 2,9 Hz, 1 H, ArH), 6,95 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 6,69 – 6,62 (m, 1 H, ArH), 6,39 (d, J = 2,9 Hz, 1 H, ArH), 4,17 – 4,12 (m, 2 H, CH ₂), 3,87 (s, 3 H, OCH ₃), 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 2 H, CH ₂), 2,24 (dt, J = 11,6 Hz, 2 H, CH ₂) | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7,05 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 4,13 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,96 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,27 – 2,21 (m, 2 H) ^[476] | |

2-(7-Brom-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-N,N-diethyl-2-oxoacetamid (186)



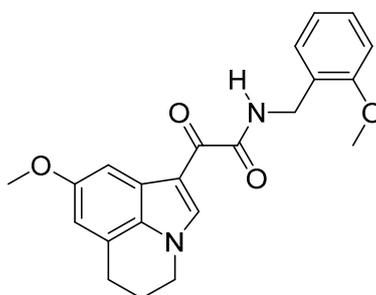
186

In eine unter Feuchtigkeitsausschluss im Eisbad abgekühlte Lösung aus 4,52 g (20,0 mmol) **97** in 50 ml Diethylether wird eine Lösung aus 2,6 ml (30,3 mmol, 1,5 equ.) Oxalylchlorid in 15 ml Diethylether tropfenweise zugegeben. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel zusammen mit überschüssigem Oxalylchlorid im Ölpumpenvakuum entfernt. Das Zwischenprodukt (2-(7-Brom-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-oxoacetylchlorid) wird in 75,0 ml Diethylether suspendiert, dazu wird eine Lösung aus 4,12 ml (39,4 mmol, 2,0 equ.) Diethylamin in 10,0 ml Diethylether langsam zugetropft, wobei ein beiger Niederschlag ausfällt. Bei Bedarf wird weiterer Diethylether zugegeben, um den Niederschlag in Suspension zu halten. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend werden das Lösungsmittel sowie das verbleibende Diethylamin im Ölpumpenvakuum entfernt. Das dabei erhaltene Produkt wird über Nacht im Hochvakuum

getrocknet. Anschließend folgt eine Säulenchromatographie mit Petrolether und Essigsäureethylester im Verhältnis 1 : 1.

| | | |
|---|--|------------------|
| Ausbeute: | 6,70 g (19,0 mmol) 94,9 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₅H₁₇BrN₂O₃ | M = 353,21 g/mol | |
| Smp.: | 197 – 200 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,82 (br s, 1 H, NH), 7,92 (d, J = 3,29 Hz, 1 H, ArH), 7,80 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,14 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 3,89 (s, 3 H, OCH ₃), 3,55 (q, J = 7,14 Hz, 2 H, CH ₂), 3,37 (q, J = 7,04 Hz, 2 H, CH ₂), 1,27 (t, J = 7,14 Hz, 3 H, CH ₃), 1,21 (t, J = 7,00 Hz, 3 H, CH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 186,45; 166,56; 156,21; 137,17; 130,30; 126,76; 115,58; 113,58; 105,17; 102,31; 55,66; 41,61; 38,11; 14,06; 12,61 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 354,0 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (14), 352,0 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (15), 253,9 [M (⁸¹ Br) – [•] C ₅ H ₁₀ NO] ⁺ (99), 251,9 [M (⁷⁹ Br) – [•] C ₅ H ₁₀ NO] ⁺ (100) | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 353,0495 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 353,0495 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 51,01; H 4,85; N 7,93 gef.: C 51,13; H 4,81; N 7,92 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3120 (NH), 2986, 2935, 2881, 2829 (CH), 1627 (C=O), 1569 (C=C arom.) | |

2-(8-Methoxy-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl)-N-(2-methoxybenzyl)-2-oxoacetamid (187)



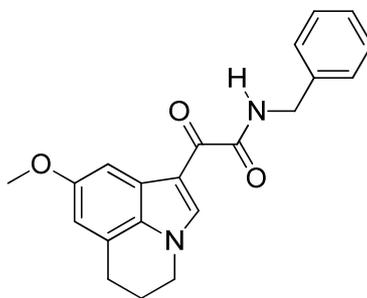
187

Die Darstellung wird wie bei **186** durchgeführt. Eingesetzt werden 1,18 g (6,3 mmol) **185** in 30,0 ml Diethylether, 0,8 ml (9,3 mmol, 1,5 equ.) Oxalylchlorid in 5,5 ml Diethylether und

1,7 ml (13,0 mmol, 2 equ.) 2-Methoxybenzylamin in 4,5 ml Diethylether. Eine chromatographische Reinigung des Produkts ist nicht notwendig.

| | | |
|---|--|------------------|
| Ausbeute: | 2,33 g (6,2 mmol) 97,7 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₂₂H₂₂N₂O₄ | M = 378,42 g/mol | |
| Smp.: | 155 – 159 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,96 (t, J = 6,3 Hz, 1 H, NH), 8,66 (s, 1 H, ArH), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 7,29 – 7,21 (m, 1 H, ArH), 7,16 (dd, J = 7,5 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H, ArH), 7,00 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1 H, ArH), 6,91 (dt, J = 7,5 Hz, 1 H, ArH), 6,73 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 4,40 (d, J = 6,3 Hz, 2 H, CH ₂), 4,31 – 4,19 (m, 2 H, CH ₂), 3,84 (s, 3 H, OCH ₃), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 2,91 (t, J = 5,9 Hz, 2 H, CH ₂), 2,19 – 2,05 (m, 2 H, CH ₂) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 181,10; 163,63; 156,84; 156,44; 138,31; 128,90; 127,99; 127,09; 126,02; 125,24; 124,17; 120,05; 111,18; 110,41; 110,33; 101,12; 55,25 (2 C); 44,29; 37,09; 23,66; 22,21 | |
| ESI-MS: | m/z: 779,3 [2 M + Na] ⁺ , 379,2 [M-H] ⁺ | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 379,1652 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 379,1644 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 69,83; H 5,86; N 7,40 gef.: C 69,73; H 5,88; N 7,32 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3396 (NH), 3124, 2984, 2936, 2841 (CH), 1688 (C=O), 1600 (C=C arom.) | |

***N*-Benzyl-2-(8-methoxy-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-1-yl)-2-oxoacetamid (188)**

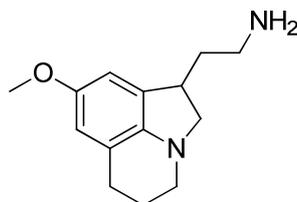


188

Die Synthese erfolgt analog zu **186**, mit 1,18 g (6,3 mmol) **185** in 30,0 ml Diethylether, 0,8 ml (9,3 mmol, 1,5 equ.) Oxalylchlorid in 5,5 ml Diethylether und 1,8 ml (16,5 mmol, 2,6 equ.) Benzylamin in 4,5 ml Diethylether. Eine Chromatographie ist nicht erforderlich.

| | | |
|---|--|-------------------|
| Ausbeute: | 2,17 g (6,2 mmol) 98,8 % d. Th. | oranger Feststoff |
| C₂₁H₂₀N₂O₃ | M = 348,40 g/mol | |
| Smp.: | 181 – 184 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 9,25 (t, J = 6,3 Hz, 1 H, NH), 8,67 (s, 1 H, ArH), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 7,37 – 7,29 (m, 4 H, ArH), 7,29 – 7,19 (m, 1 H, ArH), 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 4,42 (d, J = 6,4 Hz, 2 H, CH ₂), 4,28 – 4,21 (m, 2 H, CH ₂), 3,78 (s, 3 H, OCH ₃), 2,91 (t, J = 5,7 Hz, 2 H, CH ₂), 2,17 – 2,06 (m, 2 H, CH ₂) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 181,15; 163,61; 156,86; 138,94; 138,29; 128,92; 128,21 (2 C); 127,17 (2 C); 126,75; 125,26; 124,15; 111,22; 110,37; 101,24; 55,29; 44,29; 41,90; 23,67; 22,22 | |
| ESI-MS: | m/z: 719,3 [2 M + Na] ⁺ , 349,2 [M-H] ⁺ | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 349,1547 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 349,1538 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 72,40; H 5,79; N 8,04 gef.: C 72,63; H 5,67; N 8,13 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3348 (NH), 2936 (CH), 1671 (C=O), 1606 (C=C arom.) | |

2-(8-Methoxy-2,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl)ethanamin (189)

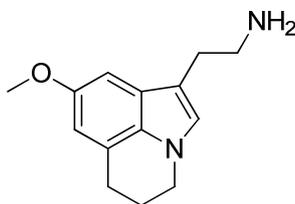


189

1,16 g (4,5 mmol) **193** werden in 50 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. Dazu kommen 1,68 g Zinkpulver und eine Spatelspitze Kupfersulfat. In dieses Reaktionsgemisch werden 50 ml einer 3 M Salzsäurelösung getropft und 4 h bei RT gerührt. Zur verbesserten Löslichkeit des Edukts werden zudem 40 ml Ethanol und 40 ml 2-Propanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h auf 50 °C erwärmt. Nach Abfiltrieren der Feststoffe wird der Ansatz mit konzentriertem Ammoniak alkalisiert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird schließlich mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird mit Essigsäureethylester, Methanol und Ammoniak (100 : 10 : 1) chromatographiert.

| | | | |
|---|---|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,81 g (3,5 mmol) | 78,2 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₁₄H₂₀N₂O | M = 232,32 g/mol | | |
| Smp.: | 110 – 113 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 6,49 (d, J = 1,4 Hz, 1 H, ArH), 6,36 (d, J = 1,8 Hz, 1 H, ArH), 3,62 (s, 3 H, OCH ₃), 3,34 (t, J = 7,9 Hz, 1 H, CH ₂), 3,11 (dt, J = 13,6 Hz, J = 8,1 Hz, 1 H, CH ₂), 2,98 – 2,87 (m, 1 H, CH ₂), 2,70 – 2,55 (m, 6 H, CH ₂), 2,00 – 1,91 (m, 2 H, CH ₂), 1,88 – 1,78 (m, 1 H, CH ₂), 1,52 – 1,40 (m, 1 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,04; 143,65; 133,47; 119,18; 110,71; 108,08; 61,37; 55,42; 47,38; 39,89; 38,33; 36,83; 23,54; 22,63 | | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 232,2 [M] ⁺ (100), 200,1 [M – CH ₃ OH] ⁺ (74) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 233,1648 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 233,1647 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 70,55; H 8,74; N 11,75 (C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O · 1/3 H ₂ O) gef.: C 70,38; H 8,55; N 11,38 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 2939, 2853, 2799 (CH), 1636 (C=C arom.) | | |

2-(8-Methoxy-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-1-yl)ethanamin (190)



190

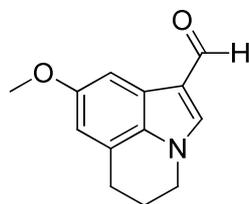
0,13 g (0,6 mmol) **189** werden, in 10 ml Toluol gelöst, mit 0,19 g (2,2 mmol, 4 equ.) Braunstein (MnO₂) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht refluxiert. Nach dem Abkühlen und Abfiltrieren wird der Filtrerrückstand mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt erhalten, das mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Essigester : Methanol : Ammoniak = 40 : 10 : 1) aufgereinigt wird.

| | | | |
|---|--|---------------|-------------------|
| Ausbeute: | 0,04 g (0,2 mmol) | 31,0 % d. Th. | brauner Feststoff |
| C₁₄H₁₈N₂O | M = 230,31 g/mol | | |
| Smp.: | 205 – 210 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 6,89 (s, 1 H, ArH), 6,85 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 6,61 (dd, J = 2,2 Hz, J = 1,1 Hz, 1 H, ArH), 4,11 – 4,02 (m, 2 H, | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | CH ₂), 3,83 (s, 3 H, OCH ₃), 3,02 (t, J = 6,7 Hz, 2 H, CH ₂), 2,90 (dt, J = 15,8 Hz, J = 6,4 Hz, 4 H, CH ₂), 2,26 – 2,13 (m, 2 H, CH ₂) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 154,43; 130,12; 125,03; 124,60; 122,68; 111,41; 109,31; 98,30; 56,15; 43,79; 42,25; 29,05; 24,78; 23,04 |
| ESI-MS: | m/z: 231,1 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 231,1492 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 231,1490 [M-H] ⁺ |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 1635 (C=C arom.) |

Alternativ kann **190** auch, analog zur Synthese von **136**, direkt aus **193** hergestellt werden. Eingesetzt werden 0,14 g (0,5 mmol) **193**, gelöst in 7,0 ml Ethanol und 3,5 ml Wasser, 0,7 ml Eisessig, 0,47 g Eisenpulver und ein Pasteurpipettentropfen konzentrierte Schwefelsäure. Das Edukt ist nach 1 h Refluxieren vollständig umgesetzt. Nach einer präparativen Dünnschichtchromatographie mit Essigsäureethylester, Methanol und Ammoniak im Verhältnis 40 zu 10 zu 1 werden 0,10 g (0,4 mmol) **190** erhalten, die Ausbeute bei dieser Variante beträgt somit 80,7 %.

8-Methoxy-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-1-carbaldehyd (191**)**



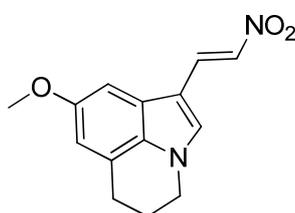
191

Die Synthese erfolgt analog zu **111**. Eingewogen werden 2,03 g (10,8 mmol) **185**, gelöst in 11,5 ml DMF, 1,2 ml (13,1 mmol) POCl₃ in 5,9 ml DMF und 13,5 ml einer 3,8 M Kaliumhydroxidlösung. Eine Chromatographie ist nicht erforderlich.

| | | | |
|---|---|---------------|-----------------------|
| Ausbeute: | 2,00 g (9,3 mmol) | 85,7 % d. Th. | hellbrauner Feststoff |
| C₁₃H₁₃NO₂ | M = 215,25 g/mol | | |
| Smp.: | 125,9 – 127,2 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 9,84 (s, 1 H, CHO), 8,15 (s, 1 H, ArH), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 6,70 (dd, J = 2,2 Hz, J = 1,1 Hz, 1 H, ArH), 4,30 – 4,12 (m, 2 H, CH ₂), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 2,90 (t, J = 6,0 Hz, 2 H, CH ₂), 2,20 – 2,01 (m, 2 H, CH ₂) | | |

| | |
|---------------------------|--|
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 184,14; 156,46; 138,04; 129,69; 124,00; 122,78; 117,09; 110,69; 100,19; 55,27; 44,22; 23,63; 22,23 |
| ESI-MS: | m/z: 216,1 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 216,1019 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 216,1020 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 72,54; H 6,09; N 6,51 gef.: C 72,71; H 6,12; N 6,46 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3104, 2997, 2929, 2793, 2729 (CH), 1640 (C=O) |

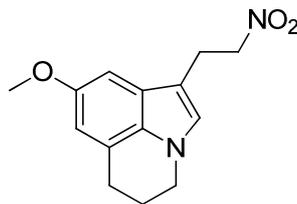
(E)-8-Methoxy-1-(2-nitrovinyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin (**192**)



192

Die Henry-Reaktion wird analog zu **116** durchgeführt, mit 0,96 g (4,5 mmol) **191**, 18,0 ml Nitromethan und 0,35 g (1 equ.) Ammoniumacetat. Die Umsetzung dauert 6 h, wobei stündlich eine Zugabe von 0,1 g Ammoniumacetat erfolgt. Die Säulenchromatographie wird mit Petrolether und Essigester durchgeführt, wobei das Mischungsverhältnis von 4 zu 1 über 2 zu 1 bis schließlich 1 zu 1 variiert wird.

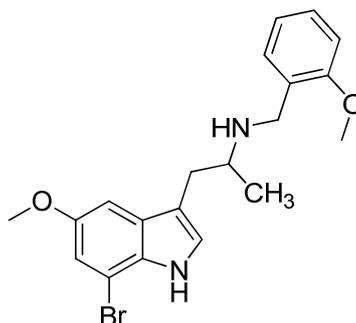
| | | | |
|---|---|-------------|-----------------------|
| Ausbeute: | 1,15 g (4,5 mmol) | quantitativ | gelbbrauner Feststoff |
| C₁₄H₁₄N₂O₃ | M = 258,27 g/mol | | |
| Smp.: | 143,8 – 143,3 °C | | |
| ¹H-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,35 (d, J = 13,3 Hz, 1 H, Vinyl-H), 8,10 (s, 1 H, ArH), 7,97 (d, J = 13,3 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 6,71 (d, J = 1,1 Hz, 1 H, ArH), 4,23 – 4,17 (m, 2 H, CH ₂), 3,82 (s, 3 H, OCH ₃), 2,90 (t, J = 6,0 Hz, 2 H, CH ₂), 2,14 – 2,08 (m, 2 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 156,51; 136,62; 134,99; 130,29; 130,25; 124,45; 123,44; 110,83; 107,47; 100,79; 55,80; 44,35; 23,73; 22,14 | | |
| ESI-MS: | m/z: 259,1 [M-H] ⁺ | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 259,1077 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 259,1080 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 65,11; H 5,46; N 10,85 gef.: C 65,44; H 5,60; N 10,80 | | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3129, 2990, 2931, 2849 (CH), 1615, 1558 (C=C arom.) | | |

8-Methoxy-1-(2-nitroethyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin (193)**193**

Die Reduktion wird wie bei **124** durchgeführt. Zur Reaktion kommen 1,12 g (4,3 mmol) **192**, 64 ml Chloroform, 14,6 g Kieselgel, 17,7 ml 2-Propanol und 1,36 g (36,0 mmol, 8,4 equ.) Natriumborhydrid. Nach 4 h ist die Reaktion beendet. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Säulenchromatographie mit Petrolether und Essigsäureethylester im Verhältnis 4 zu 1.

| | | | |
|---|--|-------------|----------------------|
| Ausbeute: | 1,13 g (4,3 mmol) | quantitativ | hellgelber Feststoff |
| C₁₄H₁₆N₂O₃ | M = 260,29 g/mol | | |
| Smp.: | 101,6 – 103,4 °C | | |
| ¹H-NMR | (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 6,91 (s, 1 H, ArH), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 6,64 (d, J = 0,9 Hz, 1 H, ArH), 4,64 (t, J = 7,3 Hz, 2 H, CH ₂), 4,08 (t, J = 5,8 Hz, 2 H, CH ₂), 3,86 (s, 3 H, OCH ₃), 3,44 (t, J = 7,3 Hz, 2 H, CH ₂), 2,94 (t, J = 6,1 Hz, 2 H, CH ₂), 2,21 (q, J = 5,94, 2 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 154,80; 129,91; 124,74; 124,41; 122,97; 109,66; 107,84; 97,53; 75,92; 56,09; 43,85; 24,66; 23,96; 22,93 | | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 260,2 [M] ⁺ (100), 214,2 [M – •NO ₂] ⁺ (99) | | |
| HR-EI-MS | m/z (ber.) = 260,1161 [M] ⁺ ; m/z (gef.) = 260,1163 [M] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 64,60; H 6,20; N 10,76 gef.: C 64,61; H 6,05; N 10,82 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 2997, 2938 (CH), 1621 (C=C arom.) | | |

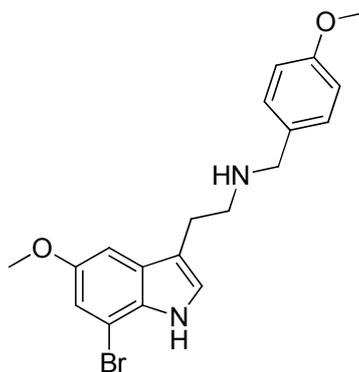
1-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-methoxybenzyl)propan-2-amin (**194**)



194

Die reduktive Aminierung wird analog zu **195** durchgeführt. Verwendet werden 1,05 g (3,7 mmol) **133**, 40,0 ml Methanol, 0,45 ml (3,7 mmol, 1 equ.) 2-Methoxybenzaldehyd, 3,23 ml Eisessig und 0,46 ml PEMB. Die Reaktionszeit beträgt 4 Tage. Während dieser Zeit werden zweimal jeweils 0,40 ml PEMB zugegeben. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie wird ebenfalls wie oben beschrieben durchgeführt, allerdings mit Essigester, Methanol und Ammoniak im Verhältnis 100 : 10 : 1 als zweites Laufmittelgemisch. Bei Bedarf wird das Produkt zusätzlich, wie oben beschrieben, durch BOC-Schätzung, Chromatographie, Entschätzung und nochmaliger Chromatographie gereinigt.

| | | | |
|---|--|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,36 g (0,9 mmol) | 24,1 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₂₀H₂₃BrN₂O₂ | M = 403,31 g/mol | | |
| Smp.: | 139,2 – 139,7 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,95 (s, 1 H, NH), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1 H, ArH), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, ArH), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 7,04 – 6,84 (m, 4 H, ArH), 3,94 – 3,74 (m, 2 H, CH ₂), 3,72 (s, 3 H, OCH ₃), 3,60 (s, 3 H, OCH ₃), 3,12 – 2,78 (m, 2 H, CH ₂), 2,70 (dd, J = 14,0 Hz, J = 7,1 Hz, 1 H, CH), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 157,52; 154,17; 130,45; 129,98; 128,52; 128,34; 127,17; 124,32; 120,04; 114,54; 114,21; 109,84; 104,58; 100,32; 56,06; 54,41; 50,87; 47,09; 33,42; 20,02 | | |
| ESI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 405,1 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ (96), 403,1 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ (100) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 403,1016 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 403,1015 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 59,56; H 5,75; N 6,95 gef.: C 59,65; H 5,73; N 6,73 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3298 (NH), 2992, 2962, 2832 (CH), 1628, 1602, 1572 (C=C=C arom.) | | |

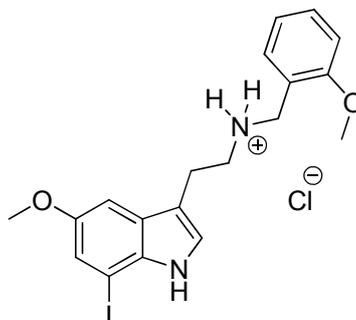
2-(7-Brom-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(4-methoxybenzyl)ethanamin (195)**195**

Unter Argon-Schutzgas werden 0,55 g (2,0 mmol) **132** in 27,5 ml Methanol gelöst. Hinzu kommen 0,25 ml (2,0 mmol, 1 equ.) 4-Methoxybenzaldehyd, 0,91 ml Eisessig und 0,15 ml 5-Ethyl-2-methylpyridinboran-Komplex (PEMB). Der Reaktionsansatz wird bei 40 °C über Nacht gerührt. Anderntags erfolgt eine weitere Zugabe von 0,1 ml PEMB, woraufhin das Reaktionsgemisch drei Tage bei 40 °C gerührt wird. Zur Aufarbeitung werden 12 Pasteurpipettentropfen konzentrierter Salzsäure zugetropft, anschließend wird der Ansatz eine weitere Stunde bei 40 °C gerührt und schließlich das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels einer Chromatographie an Kieselgel, zuerst mit Petrolether und Essigester (1 : 1), anschließend mit Essigester, Methanol und Ammoniak (40 : 10 : 1) aufgereinigt.

| | | | |
|---|---|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,34 g (0,9 mmol) | 42,7 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₉H₂₁BrN₂O₂ | M = 389,29 g/mol | | |
| Smp.: | 102,1 – 104,3 °C (Zersetzung) | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,92 (br s, 1 H, NH), 7,34 (s, 1 H, ArH), 7,31 (s, 1 H, ArH), 7,19 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,05 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,97 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 6,91 (s, 1 H, ArH), 6,88 (s, 1 H, ArH), 3,82 (s, 2 H, CH ₂), 3,76 (s, 3 H, OCH ₃), 3,73 (s, 3 H, OCH ₃), 2,88 (s, 4 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 158,67; 153,26; 130,21; 129,87; 128,48; 128,33; 125,03; 113,58; 113,45; 113,45; 113,20; 112,23; 104,06; 100,27; 55,75; 54,96; 50,62; 47,60; 22,40 | | |
| ESI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 390,9 [M-H (⁸¹ Br)] ⁺ (98), 388,9 [M-H (⁷⁹ Br)] ⁺ (100) | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 389,0859 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 389,0857 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 56,65; H 5,63; N 6,95 (C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₂ · 3/4 H ₂ O) gef.: C 56,57; H 5,47; N 6,55 | | |

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3193 (NH), 2991, 2924, 2831, 2756 (CH), 1614, 1574, 1544 (C=C arom.)

2-(7-Iod-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanaminiumchlorid (196)



196

0,20 g (0,6 mmol) **144**, 78 mg 2-Methoxybenzaldehyd (0,6 mmol, 1 equ.), 72 mg (1,1 mmol, 1,8 equ.) Natriumcyanoborhydrid und 32,4 ml Eisessig werden in 6 ml Methanol 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Natriumcyanoborhydrid wird anschließend mit wenigen Tropfen 1 M Salzsäure entfernt, daraufhin wird das Reaktionsgemisch mit konzentriertem Ammoniak auf einen pH-Wert von 11 alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird nach Trocknen über Natriumsulfat evaporiert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Methanol : Dichlormethan : Ammoniak = 100 : 100 : 1). Die freie Base wird anschließend in Diethylether gelöst, die Hydrochloridfällung wird mit HCl in Isopropanol durchgeführt. Der dabei ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,12 g (0,3 mmol) 40,1 % d. Th. farbloser Feststoff

C₁₉H₂₂ClIN₂O₂ M = 472,75 g/mol

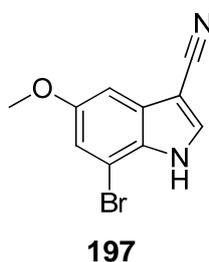
Smp.: 191,4 – 194,8 °C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,78 (d, J = 2,6 Hz, 1 H, NH), 8,86 (br s, 2 H, NH₂⁺), 7,49 – 7,38 (m, 2 H, ArH), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 7,17 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 7,04 – 6,96 (m, 1 H, ArH), 4,16 (s, 2 H, CH₂), 3,82 (s, 3 H, OCH₃), 3,77 (s, 3 H, OCH₃), 3,23 – 2,98 (m, 2 H, CH₂)

¹³C-NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 157,33; 153,49; 133,55; 131,26; 130,69; 127,01; 125,28; 120,28; 119,64; 119,39; 110,98; 110,39; 100,84; 77,05; 55,72; 55,46; 46,64; 44,83; 21,47

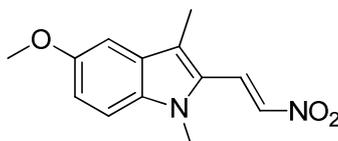
| | |
|------------------|---|
| ESI-MS: | m/z: 437,1 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 437,0720 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 437,0725 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 48,27; H 4,69; N 5,93 gef.: C 48,86; H 4,63; N 5,79 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3187 (NH), 2937 (NH ₃ ⁺), 2705 (CH), 1605, 1590, 1569, 1561 (C=C arom.) |

7-Brom-5-methoxy-1H-indol-3-carbonitril (197)



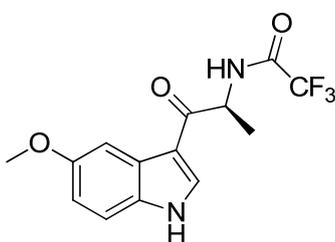
Wird bei der Synthese von **118** der Reaktionsansatz über Nacht refluxiert, so wird **197** in geringen Mengen erhalten.

| | | |
|--|--|-------------------|
| Ausbeute: | n. b. | brauner Feststoff |
| C₁₀H₇BrN₂O | M = 251,08 g/mol | |
| Smp.: | 156,5 – 158,0 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,36 (br s, 1 H, NH), 8,26 (s, 1 H, ArH), 7,18 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 7,12 (d, J = 2,20 Hz, 1 H, ArH), 3,83 (s, 3 H, OCH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 155,52; 135,64; 128,81; 128,44; 115,96; 115,80; 105,48; 99,75; 85,40; 55,79 | |
| CI-MS (NH₃): | m/z (rel. Int. [%]): 270,0 [MNH ₄ (⁸¹ Br)] ⁺ (100), 268,0 [MNH ₄ (⁷⁹ Br)] ⁺ (97), 252,0 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (8), 249,9 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (8) | |
| HR-EI-MS | m/z (ber.) = 249,9742 [M] ⁺ ; m/z (gef.) = 249,9740 [M] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 47,84; H 2,81; N 11,16 gef.: C 47,94; H 2,96; N 10,87 | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3346 (NH), 2910, 2829 (CH), 2231 (C≡N), 1625, 1575, 1523 (C=C arom.) | |

(E)-5-Methoxy-1,3-dimethyl-2-(2-nitrovinyl)indol (198)**198**

Bei der Synthese von **122** wird **198** als Nebenprodukt gebildet.

| | | |
|---|---|-----------------|
| Ausbeute: | 3,03 g (12,3 mmol) 12,5 % d. Th. | roter Feststoff |
| C₁₃H₁₄N₂O₃ | M = 246,26 g/mol | |
| Smp.: | 161,6 – 162,0 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,23 (d, J = 13,72 Hz, 1 H, CH), 7,83 (d, J = 13,45 Hz, 1 H, CH), 7,46 (d, J = 9,06 Hz, 1 H, ArH), 7,11 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,98 (dd, J = 9,06 Hz, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 3,84 (s, 3 H, CH ₃), 3,80 (s, 3 H, CH ₃), 2,46 (s, 3 H, CH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,82; 135,20; 134,56; 127,35; 127,33; 127,28; 119,71; 117,25; 111,46; 100,04; 55,26; 30,75; 10,39 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 246,1 [M] ⁺ (100) | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 247,1077 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 247,1079 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 63,40; H 5,73; N 11,38 gef.: C 63,50; H 5,74; N 11,10 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 1627 (C=C) | |

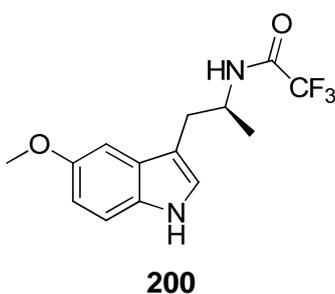
(S)-N-(1-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (199)**199**

Die Synthese erfolgt analog zu (S)-**157** mit 10,15 g (69,0 mmol) 5-Methoxyindol und 13,4 g (72,8 mmol, 1,1 equ.) (S)-**156** in 300 ml Dichlormethan, sowie 93,7 ml 1 M

Titantetrachloridlösung in DCM. Die Reaktionszeit beträgt 3,5 h. Die chromatographische Reinigung wird ebenfalls wie oben beschrieben durchgeführt.

| | | |
|--|---|------------------|
| Ausbeute: | 5,09 g (16,6 mmol) 23,5 % d. Th. | weißer Feststoff |
| C₁₄H₁₃F₃N₂O₃ | M = 314,26 g/mol | |
| Smp.: | 221,3 – 221,7 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,99 (br s, 1 H, NH), 9,72 (d, J = 6,86 Hz, 1 H, NH), 8,42 (d, J = 2,74 Hz, 1 H, ArH), 7,68 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 7,38 (d, J = 8,78 Hz, 1 H, ArH), 6,86 (dd, J = 8,78 Hz, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 5,23 (quint., J = 7,00 Hz, 1 H, CH), 3,78 (s, 3 H, OCH ₃), 1,44 (d, J = 7,14 Hz, 3 H, CH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 191,93; 156,01; 155,49; 134,11; 131,24; 126,43; 117,71; 113,89; 112,86; 112,83; 102,82; 55,09; 51,21; 17,97 | |
| ESI-MS: | m/z: 629,1 [2 M + H] ⁺ , 356,0 ([M-H] ⁺ + CH ₃ CN), 315,0 [M-H] ⁺ | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 315,0951 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 315,0956 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 53,51; H 4,17; N 8,91 gef.: C 53,65; H 4,16; N 8,94 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3279 (NH), 2998, 2957, 2936, 2833 (CH), 1693 (C=O), 1627, 1616, 1559 (C=C arom.) | |

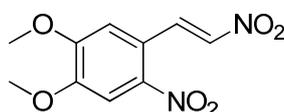
(S)-N-(1-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**200**)



Unter Argon-Schutzgas werden 0,10 g (0,3 mmol) **199** in 20 ml Methanol, im Eisbad gekühlt, mit 0,05 g (1,3 mmol, 4,3 equ.) Natriumborhydrid versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur erfolgt eine weitere Zugabe von NaBH₄. Nach einer weiteren Stunde ist die Reaktion vollständig abgelaufen, das Lösungsmittel wird daraufhin bei RT im Ölpumpenvakuum entfernt. Der dabei erhaltene Rückstand wird durch eine Kieselgelfiltration mit Dichlormethan und Essigsäureethylester als Lösungsmittel gereinigt.

| | | | |
|--|---|-------------|------------------|
| Ausbeute: | 0,10 g (0,3 mmol) | quantitativ | weißer Feststoff |
| C₁₄H₁₅F₃N₂O₂ | M = 300,28 g/mol | | |
| Smp.: | 118 – 120 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,73 (d, J = 1,65 Hz, 1 H, NH), 9,26 (d, J = 8,23 Hz, 1 H, NH), 7,24 – 7,20 (m, 2 H, ArH), 7,13 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,71 (dd, J = 8,78 Hz, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 5,26 (d, J = 5,21 Hz, 1 H, CH), 4,90 (t, J = 5,21 Hz, 1 H, CH), 4,24 – 4,12 (m, 1 H, CH), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃), 1,16 (d, J = 6,86 Hz, 3 H, CH ₃) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 152,76; 131,24; 126,04; 122,72; 116,18; 111,87; 110,91; 100,86; 68,59; 55,13; 50,70; 14,26 | | |
| ESI-MS: | m/z: 597,2 [2 M + H] ⁺ , 339,9 ([M-H] ⁺ + CH ₃ CN), 298,9 [M-H] ⁺ | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 299,1002 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 299,1006 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 54,37; H 5,21; N 9,06 (C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ · 1/2 H ₂ O) gef.: C 54,08; H 4,83; N 8,87 | | |
| IR (KBr) | ν̃ (cm ⁻¹) = 3295 (NH), 1698 (C=O), 1650, 1639, 1625, 1587, 1563, 1556 (C=C arom.) | | |

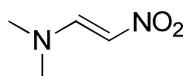
(E)-1,2-Dimethoxy-4-nitro-5-(2-nitrovinyl)benzen (201)



201

Die Synthese wird analog zu **164** durchgeführt. Eingesetzt werden 10,38 g (49,2 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**162**), 3,79 g (1 equ.) Ammoniumacetat, 26,0 ml Nitromethan, 60,2 ml Eisessig und 185 ml Wasser.

| | | | |
|---|---|---------------|----------------------|
| Ausbeute: | 10,93 g (43,0 mmol) | 87,5 % d. Th. | hellgelber Feststoff |
| C₁₀H₁₀N₂O₆ | M = 254,20 g/mol | | |
| Smp.: | 165,7 – 166,9 °C (Lit.: 166 – 169 °C) ^[466] | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,43 (d, J = 13,45 Hz, 1 H, Vinyl-H), 8,26 (d, J = 13,17 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,72 (s, 1 H, ArH), 7,44 (s, 1 H, ArH), 3,97 (s, 3 H, OCH ₃), 3,92 (s, 3 H, OCH ₃) | | |

(E)-N,N-Dimethyl-2-nitroethenamin (202)**202**

7,70 ml (0,1 mol) Dimethylformamid und 9,48 ml (1 equ.) Dimethylsulfat werden 2 h auf 70 °C erhitzt. Daraufhin werden 2,3 g (1 equ.) Natrium in 100 ml Ethanol gegeben. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wird oben genannte, bereits abgekühlte Lösung zugegeben. Des Weiteren werden 5,35 ml Nitromethan hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 2 min zum Sieden erhitzt und abgekühlt. Daraufhin wird das Ethanol im Ölpumpenvakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst, filtriert und das Filtrat schließlich eingengt. Das Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert.

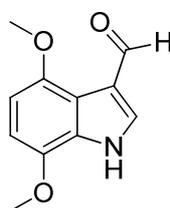
Ausbeute: 6,18 g (53,2 mmol) 53,2 % d. Th. (bezogen auf Dimethylsulfat)
brauner Feststoff

C₄H₈N₂O₂ M = 116,12 g/mol

Smp.: 96 – 100 °C (Lit.: 103 – 105 °C)^[405]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,11 (d, J = 10,7 Hz, 1 H, CH), 6,60 (d, J = 10,7 Hz, 1 H, CH), 3,19 (s, 3 H, CH₃), 2,86 (s, 3 H, CH₃)

Lit.: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,12 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H)^[539]

4,7-Dimethoxy-1H-indol-3-carbaldehyd (203)**203**

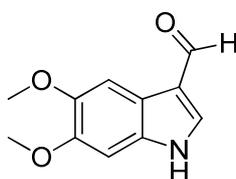
Die Synthese erfolgt analog zu **111**. Eingesetzt werden 12,49 g (70,5 mmol) **159** in 124,9 ml DMF, 16,1 ml (176,4 mmol) POCl₃ in 80,7 ml DMF und 185,5 ml 3,8 M KOH-Lösung.

Ausbeute: 12,41 g (60,5 mmol) 85,8 % d. Th. brauner Feststoff

C₁₁H₁₁NO₃ M = 205,21 g/mol

| | |
|--------------------------|---|
| Smp.: | 172,8 – 179,8 °C |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,43 (br s, 1 H, NH), 10,31 (s, 1 H, CHO), 7,90 (s, 1 H, ArH), 6,68 (d, J = 8,51 Hz, 1 H, ArH), 6,62 (d, J = 8,23 Hz, 1 H, ArH), 3,88 (s, 3 H, OCH ₃), 3,88 (s, 3 H, OCH ₃) |
| Lit.: | ¹ H-NMR (90 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 10,48 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 3,92 (s, 6 H) ^[540] |

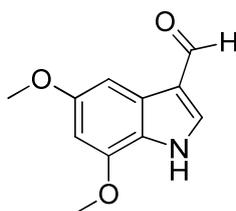
5,6-Dimethoxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (204)



204

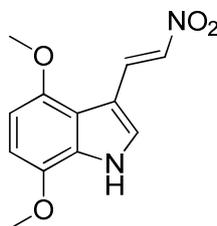
Die Darstellung wird wie bei **111** durchgeführt, mit 80,7 ml DMF, 16,1 ml Phosphoroxchlorid, 12,43 g (70,1 mmol) **163** in 124,9 ml DMF und 185,5 ml 3,8 M wässriger KOH-Lösung. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt. Durchgeführt wird eine Gradientenelution von PE : EE = 4 : 1, über 2 : 1 und schließlich Essigsäureethylester pur.

| | | |
|---|--|-------------------|
| Ausbeute: | 8,04 g (39,2 mmol) 56,3 % d. Th. | brauner Feststoff |
| C₁₁H₁₁NO₃ | M = 205,21 g/mol | |
| Smp.: | 162,5 – 164,3 °C (Lit.: 167 – 168 °C) ^[537] | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,86 (br s, 1 H, NH), 9,85 (s, 1 H, CHO), 8,08 (s, 1 H, ArH), 7,55 (s, 1 H, ArH), 7,02 (s, 1 H, ArH), 3,80 (s, 3 H, OCH ₃), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃) | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,45 (s, 1 H, CHO), 9,83 (s, 1 H, NH), 8,03 (s, 1 H, ArH), 7,51 (s, 1 H, ArH), 6,98 (s, 1 H, ArH), 3,75 (s, 6 H, OCH ₃) ^[537] | |

5,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (205)**205**

Die Synthese wird analog zu **111** durchgeführt. Verwendung finden 8,46 g (47,7 mmol) **165** in 85 ml DMF, 10,9 ml (119,4 mmol) Phosphoroxychlorid, 55,0 ml DMF und 126 ml einer 3,8 M Kaliumhydroxid-Lösung. Eine chromatographische Aufreinigung des Produkts ist nicht erforderlich.

| | | |
|---|---|-------------------|
| Ausbeute: | 5,16 g (25,1 mmol) 52,6 % d. Th. | brauner Feststoff |
| C₁₁H₁₁NO₃ | M = 205,21 g/mol | |
| Smp.: | 147,5 °C (Lit.: 149 – 150 °C) ^[541] | |
| ¹H-NMR | (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 10,00 (s, 1 H, CHO), 9,13 (br s, 1 H, NH), 7,73 (d, J = 3,2 Hz, 1 H, ArH), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 3,91 (s, 3 H, OCH ₃), 3,88 (s, 3 H, OCH ₃) | |
| Lit.: | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 9,98 (s, 1 H, CHO), 9,55 (br s, 1 H, NH), 7,73 (d, J = 3,2 Hz, 1 H, ArH), 7,34 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 3,88 und 3,85 (2 s, 6 H, OCH ₃) ^[470] | |

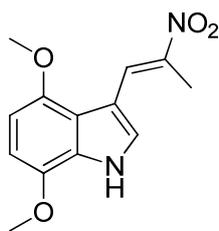
(*E*)-4,7-Dimethoxy-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indol (206)**206**

Die Synthese erfolgt wie bei **116** beschrieben. Eingesetzt werden 7,46 g (36,4 mmol) **203**, 133,7 ml Nitromethan und 2,81 g (1 equ.) Ammoniumacetat. Die Reaktionszeit beträgt 3 h. Das Produkt kristallisiert in analysenreinem Zustand aus der Lösung aus, daher ist keine chromatographische Reinigung erforderlich.

| | | |
|---|--|-----------------------|
| Ausbeute: | 5,15 g (20,7 mmol) 57,1 % d. Th. | dunkelroter Feststoff |
| C₁₂H₁₂N₂O₄ | M = 248,23 g/mol | |
| Smp.: | 136,9 – 142,2 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,40 (br s, 1 H, NH), 8,56 (d, J = 13,3 Hz, 1 H, Vinyl-H), 8,21 (s, 1 H, ArH), 8,13 (d, J = 13,3 Hz, 1 H, Vinyl-H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, ArH), 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, ArH), 3,89 (s, 3 H, OCH ₃), 3,88 (s, 3 H, OCH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 147,66; 141,22; 135,37; 132,42; 131,69; 128,40; 116,66; 108,41; 103,71; 101,97; 55,62; 55,53 | |
| ESI-MS: | m/z: 519,1 [2 M + Na] ⁺ , 249,1 [M-H] ⁺ | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 249,0870 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 249,0869 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 58,06; H 4,87; N 11,29 gef.: C 58,08; H 4,88; N 11,42 | |
| IR (KBr): | ν̄ (cm ⁻¹) = 3333 (NH), 3120, 2943, 2838 (CH), 1618, 1591 (C=C arom.) | |

203 wird von Bénéteau und Besson^[542] und von Legetil *et al.*^[475] beschrieben, allerdings ohne Angabe analytischer Daten.

(E)-4,7-Dimethoxy-3-(2-nitroprop-1-en-1-yl)-1H-indol (**207**)



207

Die Darstellung erfolgt wie bei **116**. Verwendet werden 4,46 g (21,7 mmol) **203**, 85 ml Nitroethan und 1,67 g (1 equ.) Ammoniumacetat. Nach 3 h Reflux ist das Edukt vollständig umgesetzt.

| | | |
|---|----------------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | 4,88 g (18,6 mmol) 85,6 % d. Th. | hellroter Feststoff |
| C₁₃H₁₄N₂O₄ | M = 262,26 g/mol | |
| Smp.: | 152,5 – 153,7 °C | |

| | |
|---------------------------|--|
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,35 (br s, 1 H, NH), 8,95 (s, 1 H, Vinyl-H), 7,74 (s, 1 H, ArH), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, ArH), 6,58 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, ArH), 3,89 (s, 3 H, OCH ₃), 3,88 (s, 3 H, OCH ₃), 2,44 (s, 3 H, CH ₃) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 149,06; 142,22; 140,76; 129,55; 127,69; 125,37; 118,26; 111,27; 103,18; 101,06; 55,77; 55,63; 14,65 |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 262,1 [M] ⁺⁺ (100) |
| HR-EI-MS (70 eV): | m/z (ber.) = 262,0954 [M] ⁺⁺ ; m/z (gef.) = 262,0960 [M] ⁺⁺ |
| CHN: | ber.: C 59,54; H 5,38; N 10,68 gef.: C 59,21; H 5,37; N 10,69 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3373 (NH), 2964 (CH), 1637, 1598 (C=C arom.) |

(E)-5,6-Dimethoxy-3-(2-nitrovinyl)-1H-indol (208)



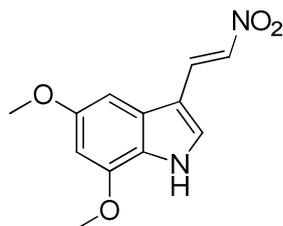
208

Die Synthese erfolgt analog zu **116**. Verwendet werden 16,03 g (78,1 mmol) **204** in 287,3 ml Nitromethan und 6,02 g (1 equ.) Ammoniumacetat. Der vollständige Umsatz ist nach 5 h erreicht. Die Aufreinigung erfolgt mit Hilfe einer Chromatographiesäule mit Kieselgel zuerst mit PE : EE = 2 : 1, dann 1 : 1.

| | | |
|---|---|-------------------|
| Ausbeute: | 15,31 g (61,7 mmol) 79,0 % d. Th. | oranger Feststoff |
| C₁₂H₁₂N₂O₄ | M = 248,23 g/mol | |
| Smp.: | 202 – 205 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,98 (br s, 1 H, NH), 8,37 (d, J = 13,3 Hz, 1 H, Vinyl-H), 8,06 (s, 1 H, ArH), 8,04 (d, J = 13,4 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,37 (s, 1 H, ArH), 7,03 (s, 1 H, ArH), 3,87 (s, 3 H, OCH ₃), 3,80 (s, 3 H, OCH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 147,38; 146,28; 134,90; 134,49; 131,82; 130,40; 117,31; 108,51; 102,74; 95,91; 56,08; 55,50 | |
| ESI-MS: | m/z: 249,1 [M-H] ⁺ | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 249,0870 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 249,0872 [M-H] ⁺ | |

| | |
|------------------|--|
| CHN: | ber.: C 57,91; H 5,05; N 10,81 (C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ · 1/8 C ₄ H ₈ O ₂) gef.: C 57,55; H 4,94; N 10,97 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3302 (NH), 3127, 3029, 3001, 2976 (CH), 1612, 1589, 1526 (C=C arom.) |

(E)-5,7-Dimethoxy-3-(2-nitrovinyl)-1H-indol (209)



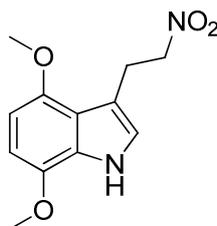
209

Die Henry-Reaktion wird wie bei **116**, mit 4,31 g (21,0 mmol) **204**, 77,2 ml Nitromethan und 1,62 g (1 equ.) Ammoniumacetat, durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt 3 h. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether und Essigsäureethylester als mobiler Phase gereinigt. Dabei wird mit einem Mischungsverhältnis von 4 : 1 begonnen und später mit 2 : 1 fortgefahren.

| | | |
|---|--|-------------------|
| Ausbeute: | 3,03 g (12,2 mmol) 58,2 % d. Th. | oranger Feststoff |
| C₁₂H₁₂N₂O₄ | M = 248,23 g/mol | |
| Smp.: | 162 – 163 °C | |
| ¹H-NMR | (400 MHz, Aceton-d ₆) δ (ppm): 11,26 (s, 1 H, NH), 8,35 (d, J = 13,4 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,98 (s, 1 H, ArH), 7,84 (d, J = 13,4 Hz, 1 H, Vinyl-H), 6,96 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, ArH), 6,50 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 3,94 (s, 3 H, OCH ₃), 3,91 (s, 3 H, OCH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (400 MHz, Aceton-d ₆) δ (ppm): 158,30; 148,14; 134,99; 134,44; 132,36; 127,29; 123,96; 110,11; 96,50; 94,90; 56,22; 56,00 | |
| ESI-MS: | m/z: 519,1 [2 M + Na] ⁺ , 249,1 [M-H] ⁺ | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 249,0870 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 249,0869 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 58,06; H 4,87; N 11,29 gef.: C 57,69; H 4,91; N 11,24 | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3410, 3297 (NH), 2942, 2838 (CH), 1617 (C=C arom.) | |

Die Substanz ist unter der CAS-Nummer 1026524-64-0 registriert. Diese Angabe stammt aus der SciFinder-Datenbank. Diese Nummer konnte jedoch in keiner frei zugänglichen CAS-Datenbank gefunden werden.

4,7-Dimethoxy-3-(2-nitroethyl)-1*H*-indol (210)



210

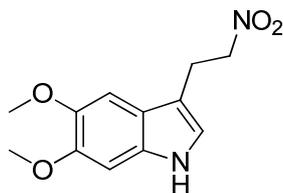
Die Synthese erfolgt analog zu **124**. Eingesetzt werden 15,53 g (62,6 mmol) **206**, 500 ml Chloroform, 110,0 g Kieselgel, 133,5 ml Isopropanol und 10,29 g (272,0 mmol, 4,3 equ.) NaBH₄. Die Reaktionszeit beträgt 3,5 h bei Raumtemperatur und unter Feuchtigkeitsausschluss. Die Aufreinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether und Essigester (4 : 1) als mobiler Phase.

| | | |
|---|---|------------------|
| Ausbeute: | 15,59 g (62,3 mmol) 99,6 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₁₂H₁₄N₂O₄ | M = 250,25 g/mol | |
| Smp.: | 60,3 – 61,7 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 11,04 (br s, 1 H, NH), 6,97 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,50 (d, J = 8,23 Hz, 1 H, ArH), 6,33 (d, J = 8,23 Hz, 1 H, ArH), 4,80 (t, J = 7,00 Hz, 2 H, CH ₂), 3,84 (s, 3 H, OCH ₃), 3,81 (s, 3 H, OCH ₃), 3,39 (t, J = 7,00 Hz, 2 H, CH ₂) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 147,92; 140,86; 127,76; 122,36; 117,67; 109,23; 101,29; 97,99; 76,81; 55,21; 55,15; 24,78 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 250,1 [M] ⁺⁺ (100), 235,1 [M – [•] CH ₃] ⁺⁺ (13), 204,2 [M – [•] NO ₂] ⁺⁺ (54) | |
| HR-EI-MS | m/z (ber.) = 250,0954 [M] ⁺⁺ ; m/z (gef.) = 250,0954 [M] ⁺⁺ | |
| CHN: | ber.: C 57,59; H 5,64; N 11,19 gef.: C 57,64; H 5,57; N 10,81 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3409 (NH), 3003, 2962, 2935, 2910, 2838 (CH), 1630, 1602, 1539 (C=C arom.) | |

4,7-Dimethoxy-3-(2-nitropropyl)-1H-indol (211)**211**

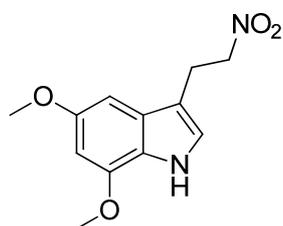
Die Darstellung wird wie bei **124** durchgeführt, mit 3,50 g (13,3 mmol) **207**, 30,14 g Kieselgel, 30,1 ml Isopropanol und 2,32 g (61,3 mmol, 4,6 equ.) Natriumborhydrid. Das Edukt ist nach 5 h umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie mit PE : EE = 4 : 1

| | | |
|---|---|------------------|
| Ausbeute: | 3,53 g (13,3 mmol) quantitativ | gelber Feststoff |
| C₁₃H₁₆N₂O₄ | M = 264,28 g/mol | |
| Smp.: | 106,6 – 110,0 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 11,05 (br s, 1 H, NH), 6,92 (d, J = 2,47 Hz, 1 H, ArH), 6,50 (d, J = 8,23 Hz, 1 H, ArH), 6,33 (d, J = 8,23 Hz, 1 H, ArH), 5,05 – 4,93 (m, 1 H, CH), 3,84 (s, 3 H, OCH ₃), 3,81 (s, 3 H, OCH ₃), 3,34 (dd, J = 14,00 Hz, J = 7,68 Hz, 1 H, CH ₂), 3,19 (dd, J = 14,00 Hz, J = 6,04 Hz, 1 H, CH ₂), 1,46 (d, J = 6,59 Hz, 3 H, CH ₃) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 147,94; 140,86; 127,71; 122,73; 117,73; 109,10; 101,25; 98,01; 84,71; 55,18; 55,11; 32,35; 18,26 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 264,2 [M] ⁺⁺ (100), 249,1 [M – [•] CH ₃] ⁺⁺ (5), 218,2 [M – [•] NO ₂] ⁺⁺ (85) | |
| HR-EI-MS | m/z (ber.) = 264,1110 [M] ⁺⁺ ; m/z (gef.) = 264,1108 [M] ⁺⁺ | |
| CHN: | ber.: C 59,08; H 6,10; N 10,60 gef.: C 59,09; H 6,03; N 10,32 | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3410 (NH), 1547 (C=C arom.) | |

5,6-Dimethoxy-3-(2-nitroethyl)-1H-indol (212)**212**

Die Darstellung erfolgt entsprechend der Synthese von **124** unter Verwendung von 1,17 g **208** (4,7 mmol) in 37,5 ml Chloroform, 8,6 g Kieselgel, 10,4 ml Isopropanol und 0,80 g (21,1 mmol, 4,5 equ.) Natriumborhydrid. Die Reaktionszeit beträgt 2,5 h, wobei ein Trockenrohr für den Ausschluss von Luftfeuchtigkeit sorgt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie mit dem Laufmittel PE : EE = 2 : 1 → 1 : 1 gereinigt.

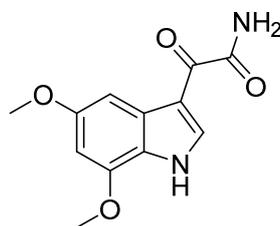
Ausbeute: 1,10 g (4,4 mmol) 93,3 % d. Th. hellgelber Feststoff
C₁₂H₁₄N₂O₄ M = 250,25 g/mol
Smp.: 132 – 138 °C (Lit.: 133 °C)^[543]
¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,60 (br s, 1 H, NH), 7,09 (s, 1 H, ArH), 6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, ArH), 6,87 (s, 1 H, ArH), 4,80 (t, J = 7,0 Hz, 2 H, CH₂), 3,77 (s, 3 H, OCH₃), 3,75 (s, 3 H, OCH₃), 3,29 (t, J = 7,0 Hz, 2 H, CH₂)

5,7-Dimethoxy-3-(2-nitroethyl)-1H-indol (213)**213**

Die Reduktion der Doppelbindung geschieht in Anlehnung an die Synthese von **124**. Verwendet werden 3,03 g (12,2 mmol) **209**, 97,1 ml Chloroform, 22,27 g Kieselgel, 26,9 ml Isopropanol und 2,07 g (54,7 mmol, 4,5 equ.) Natriumborhydrid. Die Reaktion ist nach 3 h vollständig abgelaufen. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE : EE = 2 : 1 als Laufmittelgemisch.

| | | |
|---|--|------------------|
| Ausbeute: | 2,25 g (9,0 mmol) 73,7 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₁₂H₁₄N₂O₄ | M = 250,25 g/mol | |
| Smp.: | 192,5 – 193,5 °C | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,88 (br s, 1 H, NH), 7,02 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, ArH), 6,66 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 4,80 (t, J = 7,0 Hz, 2 H, CH ₂), 3,86 (s, 3 H, OCH ₃), 3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 3,28 (t, J = 7,0 Hz, 2 H, CH ₂) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,94; 146,29; 127,37; 123,13; 121,36; 109,06; 93,60; 91,65; 75,66; 55,28; 55,03; 22,96 | |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 250,1 [M] ⁺⁺ (100) | |
| HR-EI-MS | m/z (ber.) = 250,0954 [M] ⁺⁺ ; m/z (gef.) = 250,0951 [M] ⁺⁺ | |
| CHN: | ber.: C 57,59; H 5,64; N 11,19 gef.: C 57,89; H 5,63; N 11,15 | |
| IR (KBr): | ν̄ (cm ⁻¹) = 3364 (NH), 2954 (CH), 1634, 1593 (C=C arom.) | |

2-(5,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetamid (**214**)



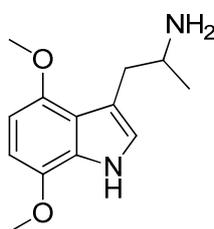
214

Die Synthese wird analog zu **186** durchgeführt. Eingesetzt werden 0,95 g (5,4 mmol) **165** in 24 ml Diethylether und 0,7 ml (8,2 mmol) Oxalylchlorid in 4,2 ml Diethylether. Nach 4 h bei Raumtemperatur erfolgt die Zugabe von 40 ml 7 M Ammoniak in Methanol. Das Rohprodukt wird mittels einer kurzen Kieselgelsäule mit einem Gradienten von PE : EE = 1 : 1 bis 1 : 2 gereinigt.

| | | |
|---|---|------------------|
| Ausbeute: | 1,15 g (4,6 mmol) 86,4 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₁₂H₁₂N₂O₄ | M = 248,23 g/mol | |
| Smp.: | 216 – 220 °C (Zersetzung) (Lit.: 219 – 220 °C) ^[424] | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,30 (br s, 1 H, NH), 8,46 (d, J = 3,4 Hz, 1 H, ArH), 8,03 (s, 1 H, NH ₂), 7,70 (s, 1 H, NH ₂), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, | |

| | |
|---------------------------|---|
| | ArH), 6,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H, ArH), 3,92 (s, 3 H, OCH ₃), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃) |
| Lit.: | ¹ H-NMR (60 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,45 (br s, 1 H, NH), 8,63 (d, 1 H), 8,13 (br s, 1 H, NH ₂), 7,78 (br s, 1 H, NH ₂), 7,50 (d, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 4,00 (s, 3 H, OCH ₃), 3,87 (s, 3 H, OCH ₃) ^[424] |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 182,62; 165,87; 156,96; 146,60; 136,67; 127,62; 121,03; 112,42; 95,41; 94,80; 55,38; 55,23 |

1-(4,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)propan-2-amin (215)



215

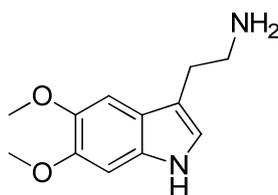
Die Reduktion der Nitrogruppe erfolgt wie bei **132**. Verwendet werden 6,62 g (25,0 mmol) **211** in 350 ml Methanol, 11,87 g Zinkpulver, eine Spatelspitze Kupfersulfat und 350 ml 3 M Salzsäure. Die Reaktion ist nach 7 h beendet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit EE : MeOH : NH₃ = 40 : 10 : 1 chromatographiert.

| | | |
|---|---|------------|
| Ausbeute: | 4,46 g (19,0 mmol) 76,0 % d. Th. | braunes Öl |
| C₁₃H₁₈N₂O₂ | M = 234,29 g/mol | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,94 (br s, 1 H, NH), 6,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H, ArH), 6,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H, ArH), 6,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H, ArH), 3,83 (s, 1 H, OCH ₃), 3,78 (s, 3 H, OCH ₃), 3,24 – 3,12 (m, 1 H, CH), 2,86 – 2,75 (m, 2 H, CH ₂) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 148,44; 140,79; 127,73; 121,98; 118,33; 112,57; 100,86; 97,68; 55,20; 55,08; 47,70; 36,29; 22,32 | |
| ESI-MS: | m/z: 469,3 [2 M + H] ⁺ , 235,1 [M-H] ⁺ | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 235,1441 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 235,1445 [M-H] ⁺ | |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3416 (NH), 2932 (CH), 1650, 1639, 1612 (C=C arom.) | |

Eine alternative Synthesvariante ist die Reduktion von **207** mittels Lithiumaluminiumhydrid. Dabei werden 0,34 g (6 equ.) LiAlH₄ in 4 ml THF suspendiert. Das Ganze wird mit Hilfe eines

Eisbades abgekühlt. Daraufhin wird eine Lösung aus 0,37 g (1,4 mmol) **207** in 4 ml THF langsam zugetropft. Das Eisbad wird anschließend entfernt und der Reaktionsansatz 2 h refluxiert. Daraufhin lässt man das Reaktionsgefäß abkühlen und kühlt es dann mittels Eisbad noch weiter ab. Anschließend wird Wasser zugetropft, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Die Feststoffe werden abfiltriert und mit THF ausgekocht und ein weiteres Mal filtriert. Die vereinigten Filtrate werden eingeeengt. Daraufhin wird etwas Wasser zugegeben und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die chromatographische Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt hierbei wie bei oben genannter Synthesemethode.

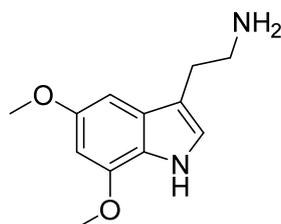
2-(5,6-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin (**216**)



216

Die Synthese wird analog zu **132** durchgeführt. Eingewogen werden 6,26 g (25,0 mmol) **212**, gelöst in 350 ml Methanol, 11,87 g Zinkpulver und eine Spatelspitze Kupfersulfat. Dazu werden 350 ml 3 M Salzsäure zugetropft. Das Edukt ist nach 4,5 h umgesetzt. Es wird eine Säulenchromatographie an Kieselgel durchgeführt (Laufmittel: Essigester : Methanol : Ammoniak = 40 : 10 : 1).

| | | |
|---|--|-------------------|
| Ausbeute: | 2,93 g (13,3 mmol) 53,2 % d. Th. | brauner Feststoff |
| C₁₂H₁₆N₂O₂ | M = 220,27 g/mol | |
| Smp.: | 190 – 193 °C (90 – 92 °C) ^[466] ; (farbloses Öl) ^[543] | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,70 (br s, 1 H, NH), 7,01 (s, 1 H, ArH), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, ArH), 6,88 (s, 1 H, ArH), 3,76 (s, 3 H, OCH ₃), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃), 3,02 – 2,85 (m, 4 H, CH ₂) | |

2-(5,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin (217)**217**

Die Reduktion der Nitrogruppe erfolgt wie bei **132**. Eingesetzt werden 2,25 g (9,0 mmol) **213**, gelöst in 125,0 ml Methanol, 4,27 g Zinkpulver, eine Spatelspitze Kupfersulfat und 125,0 ml 3 M Salzsäure. Die Reaktionsdauer beträgt 3,5 h. Als Laufmittel für die Säulenchromatographie wird Essigsäureethylester, Methanol und Ammoniak im Verhältnis 100 : 10 : 1 eingesetzt.

Bei Bedarf wird das Rohprodukt zur weiteren Aufreinigung in Chloroform gelöst. Dazu wird eine Lösung aus 1,2 Äquivalenten Di-*tert*-butyldicarbonat in Chloroform getropft. Der Reaktionsansatz wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Um das überschüssige Di-*tert*-butyldicarbonat abreagieren zu lassen wird Diethylamin zugegeben und der Ansatz eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Das BOC-geschützte Amin wird mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether : Essigester = 4 : 1) gereinigt. Zur Entschützung wird das Zwischenprodukt in konzentrierter Ameisensäure gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wird das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ein weiteres Mal an Kieselgel mit EE : MeOH : NH₃ = 40 : 10 : 1 chromatographiert.

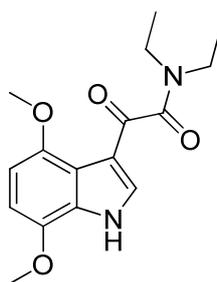
| | | | |
|---|--|---------------|---------------------------------|
| Ausbeute: | 1,37 g (6,2 mmol) | 66,7 % d. Th. | hellbraunes Öl ^[424] |
| C₁₂H₁₆N₂O₂ | M = 220,27 g/mol | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CHCl ₃) δ (ppm): 8,22 (br s, 1 H, NH), 6,98 (s, 1 H, ArH), 6,62 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 6,35 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 5,47 (s, 2 H, NH ₂), 3,91 (s, 3 H, OCH ₃), 3,85 (s, 3 H, OCH ₃), 3,02 (t, J = 6,9 Hz, 2 H, CH ₂), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, CH ₂) | | |

217 kann auch auf folgende Weise synthetisiert werden: 0,43 g (1,4 mmol) **225** werden in 70 ml Methanol gelöst. Dazu werden 0,20 g Palladium auf Aktivkohle (10 %) eingewogen. Der Reaktionsansatz wird in einem mit Argon gespülten Autoklaven mit Wasserstoff (25 bar) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Natriumsulfat als Filtrierhilfe abfiltriert, der Filtrerrückstand noch zweimal mit Methanol nachgewaschen. Das

Lösungsmittel wird destillativ entfernt, der Rückstand mit Petrolether und Essigsäureethylester im Verhältnis 1 : 1, danach mit Essigester, Methanol und Diethylamin im Verhältnis 10 : 9 : 1 an Kieselgel chromatographiert. Es werden 0,28 g (1,3 mmol) eines hellbraunen Öls erhalten, die Ausbeute beträgt demnach 92,0 %.

Eine weitere Möglichkeit der Synthese von **217** ist die Reduktion von **214** mittels Lithiumaluminiumhydrid. Dazu werden 1,09 g (0,5 mmol) **214** in 40,0 ml THF unter Eisbadkühlung mit 0,55 g Lithiumaluminiumhydrid in 20,0 ml THF versetzt. Der Reaktionsansatz wird 2,5 h unter Reflux erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach der bei **224** beschriebenen Methode. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Petrolether und Essigester im Verhältnis 2 : 1, anschließend Essigester, Methanol und Ammoniak (100 : 10 : 1). Bei dieser Methode werden 0,12 g (0,5 mmol) **217** erhalten. Die Ausbeute beträgt hier 12,4 %.

2-(4,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diethyl-2-oxoacetamid (**218**)



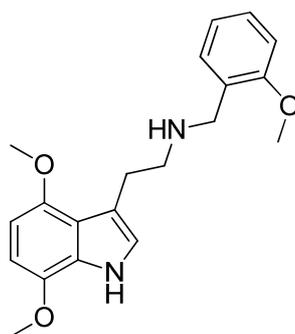
218

Die Synthese wird wie oben (**186**) beschrieben durchgeführt. Eingesetzt werden 1,0 g (5,6 mmol) **159** in 24,1 ml Diethylether und 0,7 ml (8,2 mmol) Oxalylchlorid in 4,2 ml Diethylether. Nach 5 h bei RT erfolgt die tropfenweise Zugabe von 1,2 ml (23,4 mmol, 4,2 equ.) Diethylamin in 2,8 ml Diethylether. Das Produkt kann ohne weitere Aufreinigung zur weiteren Synthese eingesetzt werden.

| | | | |
|---|---|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 1,22 g (4,0 mmol) | 71,0 % d. Th. | gelber Feststoff |
| C₁₆H₂₀N₂O₄ | M = 304,34 g/mol | | |
| Smp.: | 64 – 68 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,43 (br s, 1 H, NH), 7,82 (s, 1 H, ArH), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, ArH), 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, ArH), 3,88 (s, 3 H, OCH ₃), 3,74 (s, 3 H, OCH ₃), 3,43 (q, J = 7,1 Hz, 2 H, CH ₂), 3,26 (q, | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | J = 7,1 Hz, 2 H, CH ₂), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, J = 7,1 Hz, 3 H, CH ₃), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3 H, CH ₃) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 186,35; 167,82; 147,55; 140,84; 134,32; 128,28; 115,66; 114,55; 103,68; 102,62; 55,70; 55,58; 41,76; 38,09; 13,76; 12,84 |
| ESI-MS: | m/z: 305,1 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 305,1496 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 305,1499 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 62,90; H 6,69; N 8,95 (C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ · 1/10 C ₄ H ₈ O ₂) gef.: C 62,70; H 6,53; N 9,10 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3447 (NH), 2934 (CH), 1635 (C=O) |

2-(4,7-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamin (219)



219

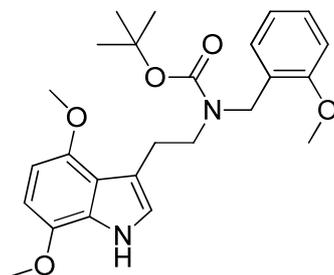
1,08 g (4,9 mmol) **180** werden in 40 ml Methanol gelöst, mit 0,59 ml (1 equ.) 2-Methoxybenzaldehyd, 2,44 ml Eisessig und 0,35 ml 5-Ethyl-2-methylpyridinboran-Komplex (PEMB) versetzt. Der Reaktionsansatz wird für drei Tage auf 40 °C erwärmt. Nach einem halben Tag erfolgt eine Zugabe von 0,30 ml PEMB. Nach Ende der Reaktionszeit wird das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt, der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt, dabei werden zuerst mit PE und EE im Verhältnis 1 : 1 leicht eluierbare Verunreinigungen abgetrennt, schließlich wird die Chromatographie mit Essigester, Methanol und Ammoniak im Verhältnis 100 : 10 : 1 durchgeführt.

Zur weiteren Aufreinigung werden 1,67 g (4,9 mmol) **219** in 10 ml Dichlormethan mit 1,28 g Di-*tert*-butyldicarbonat (1,2 equ.), gelöst in 10 ml Chloroform umgesetzt. Das BOC-geschützte Zwischenprodukt (**220**) wird mit Hilfe einer kurzen Kieselgelsäule mit PE : EE = 2 : 1 aufgereinigt. Es werden 1,13 g (2,6 mmol) **220** erhalten.

Die Abspaltung der BOC-Schutzgruppe erfolgt analog der oben beschriebenen Methode. Dabei werden 1,08 g (2,5 mmol) **220** in 22,7 ml konzentrierter Ameisensäure gelöst. Die Reaktionszeit beträgt 3,5 h bei Raumtemperatur. Hierauf folgt noch eine Chromatographie an einer kurzen Kieselgelsäule mit Essigester, Methanol und Ammoniak im Verhältnis 100 : 10 : 1

| | | | |
|---|---|---------------|-----------------------|
| Ausbeute: | 0,83 g (2,4 mmol) | 64,3 % d. Th. | hellbraunes, zähes Öl |
| C₂₀H₂₄N₂O₃ | M = 340,42 g/mol | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,63 (s, 1 H, NH), 7,21 (dt, J = 7,7 Hz, J = 4,6 Hz, 2 H, ArH), 6,93 – 6,82 (m, 2 H, ArH), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, ArH), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 6,31 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 3,89 (s, 3 H, OCH ₃), 3,85 (s, 2 H, CH ₂), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 3,67 (s, 3 H, OCH ₃), 3,14 – 2,93 (m, 4 H, CH ₂) | | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 157,57; 149,26; 140,97; 129,75; 128,55; 127,98; 120,93; 120,28; 118,70; 114,95; 110,05; 101,28; 98,12; 55,65; 55,30; 55,00; 50,14; 49,12; 27,12; 14,24 | | |
| ESI-MS: | m/z: 341,2 [M-H] ⁺ | | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 341,1860 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 341,1871 [M-H] ⁺ | | |
| CHN: | ber.: C 69,59; H 7,23; N 7,73 (C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ · 1/4 C ₄ H ₈ O ₂) gef.: C 69,62; H 6,87; N 8,02 | | |
| IR (KBr): | ν̃ (cm ⁻¹) = 3421 (NH), 2933, 2833 (CH), 1601, 1558 (C=C arom.) | | |

N-(2-(4,7-dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(2-methoxybenzyl)-*O*-*tert*-butylcarbamat (**220**)



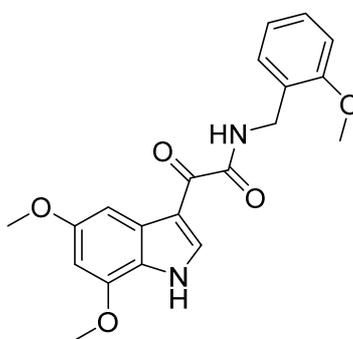
220

Diese Verbindung wird wie oben beschrieben synthetisiert und dient ausschließlich der Aufreinigung von **219**.

| | | | |
|------------------|-------------------|---------------|------------------|
| Ausbeute: | 1,13 g (2,6 mmol) | 52,3 % d. Th. | weißer Feststoff |
|------------------|-------------------|---------------|------------------|

| | |
|---|--|
| C₂₅H₃₂N₂O₅ | M = 440,53 g/mol |
| Smp.: | 150 – 156 °C |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,87 (d, J = 1,4 Hz, 1 H, NH), 7,26 – 7,18 (m, 1 H, ArH), 7,03 – 6,95 (m, 2 H, ArH), 6,89 (dd, J = 17,2 Hz, J = 10,3 Hz, 2 H, ArH), 6,44 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 6,24 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 4,34 (s, 2 H, CH ₂), 3,82 (s, 3 H, OCH ₃), 3,78 (s, 3 H, OCH ₃), 3,68 (s, 3 H, OCH ₃), 3,39 (s, 2 H, CH ₂), 3,00 – 2,87 (m, 2 H, CH ₂), 1,32 und 1,28 (2 s, Rotamere, 9 H, CH ₃) |
| ¹³C-NMR | (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 156,81; 155,06; 148,39; 140,87; 127,86; 127,02; 126,01; 121,69; 120,16; 118,26; 112,21; 110,47; 101,09; 97,64; 78,17; 55,34; 55,20; 54,86; 48,62; 44,16; 40,04; 28,00; 27,85; 25,41; 25,14 |
| ESI-MS: | m/z: 441,2 [M-H] ⁺ , 385,2 ([M-H] ⁺ – C ₄ H ₈) |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 441,2384 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 441,2373 [M-H] ⁺ |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3336 (NH), 2977, 2935, 2839 (CH), 1680 (C=O), 1603, 1590 (C=C arom.) |

2-(5,7-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-(2-methoxybenzyl)-2-oxoacetamid (**221**)



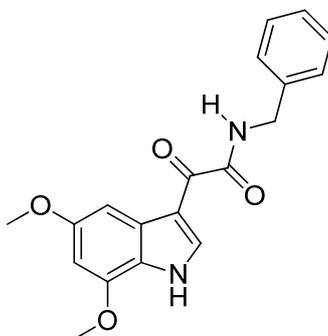
221

Die Synthese wird in Anlehnung an die von **186** durchgeführt. Eingesetzt werden 0,99 g (5,6 mmol) **165**, gelöst in 25 ml Diethylether und 0,72 ml (8,4 mmol, 1,5 equ.) Oxalylchlorid in 5,0 ml Diethylether. Nach 6 h und 45 min erfolgt dann die Zugabe von 1,5 ml (11,5 mmol, 2,1 equ.) 2-Methoxybenzylamin. Das Produkt kann direkt, ohne chromatographische Aufreinigung eingesetzt werden.

| | | | |
|---|-------------------|---------------|----------------------|
| Ausbeute: | 1,93 g (5,2 mmol) | 93,8 % d. Th. | hellgelber Feststoff |
| C₂₀H₂₀N₂O₅ | M = 368,38 g/mol | | |

| | |
|---------------------------|---|
| Smp.: | 201 – 205 °C |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,34 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, NH), 8,98 (t, J = 6,2 Hz, 1 H, NH), 8,50 (s, 1 H, ArH), 7,34 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 7,29 – 7,21 (m, 1 H, ArH), 7,17 (dd, J = 7,4 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H, ArH), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1 H, ArH), 6,91 (td, J = 7,4 Hz, J = 0,8 Hz, 1 H, ArH), 6,51 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 4,40 (d, J = 6,3 Hz, 2 H, CH ₂), 3,92 (s, 3 H, OCH ₃), 3,84 (s, 3 H, OCH ₃), 3,80 (s, 3 H, OCH ₃) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 181,77; 163,61; 157,05; 156,48; 146,64; 136,87; 128,03; 127,66; 127,17; 126,00; 121,05; 120,06; 112,54; 110,37; 95,49; 94,86; 55,40; 55,25 (2 C); 37,16 |
| ESI-MS: | m/z: 369,1 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 369,1445 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 369,1440 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 65,21; H 5,47; N 7,60 gef.: C 65,27; H 5,33; N 7,61 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3415, 3320 (NH), 2941 (CH), 1684 (C=O), 1627, 1603 (C=C arom.) |

N-Benzyl-2-(5,7-dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetamid (**222**)



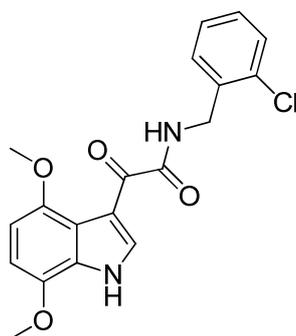
222

Die Synthese erfolgt wie bei **186**. Es werden 2,98 g (16,8 mmol) **165** in 75 ml Diethylether und 2,2 ml (25,7 mmol, 1,5 equ.) Oxalylchlorid in 15 ml Diethylether verwendet. Nach 4,5 h bei RT erfolgt die langsame Zugabe von 3,7 ml (33,9 mmol, 2 equ.) Benzylamin in 10 ml Diethylether.

| | | | |
|---|-------------------|---------------|-------------------|
| Ausbeute: | 5,01 g (5,2 mmol) | 93,8 % d. Th. | brauner Feststoff |
| C₁₉H₁₈N₂O₄ | M = 338,36 g/mol | | |
| Smp.: | 183 – 187 °C | | |

| | |
|---------------------------|---|
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,33 (br s, 1 H, NH), 9,25 (t, J = 6,3 Hz, 1 H, ArH), 8,51 (s, 1 H, ArH), 7,38 – 7,21 (m, 5 H, ArH), 6,50 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 4,42 (d, J = 6,4 Hz, 2 H, CH ₂), 3,92 (s, 3 H, OCH ₃), 3,80 (s, 3 H, OCH ₃) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 181,80; 163,58; 157,04; 146,63; 138,90; 136,82; 128,22 (2 C); 127,66; 127,14 (2 C); 126,76; 121,03; 112,54; 95,46; 94,87; 55,39; 55,24; 41,89 |
| ESI-MS: | m/z: 669,2 [2 M + Na] ⁺ , 339,1 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 339,1339 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 339,1336 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 67,44; H 5,36; N 8,28 gef.: C 67,49; H 5,42; N 8,44 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3367 (NH), 3200, 3006, 2935 (CH), 1675 (C=O), 1612 (C=C arom.) |

N-(2-Chlorbenzyl)-2-(4,7-dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetamid (**223**)



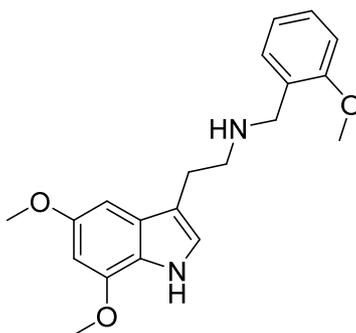
223

Die Synthese erfolgt analog zu **186**. Eingesetzt werden 2,00 g (11,3 mmol) **159** in 50 ml Diethylether und 1,4 ml (16,3 mmol, 1,4 equ.) Oxalylchlorid in 8,0 ml Diethylether. Nach 6 h bei Raumtemperatur erfolgt die Zugabe von 3,20 g 2-Chlorbenzylamin in 6,0 ml Diethylether. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether und Essigsäureethylester im Verhältnis 1 : 1 als mobiler Phase.

| | | | |
|---|---|---------------|----------------------|
| Ausbeute: | 5,01 g (5,2 mmol) | 93,8 % d. Th. | hellgelber Feststoff |
| C₁₉H₁₇ClN₂O₄ | M = 372,80 g/mol | | |
| Smp.: | 143 – 145 °C | | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,35 (s, 1 H, NH), 9,21 (t, J = 6,1 Hz, 1 H, ArH), 8,22 (s, 1 H, NH), 7,47 (dd, J = 6,8 Hz, J = 1,8 Hz, 1 H, ArH), | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | 7,42 – 7,24 (m, 3 H, ArH), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, ArH), 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, ArH), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2 H, CH ₂), 3,89 (s, 3 H, OCH ₃), 3,75 (s, 3 H, OCH ₃) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 182,61; 165,48; 147,92; 140,85; 135,87; 135,78; 131,82; 129,02; 128,57; 128,43; 128,10; 127,11; 116,58; 113,70; 104,03; 103,44; 55,98; 55,58; 39,75 |
| ESI-MS: | m/z: 373,1 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 373,0950 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 373,0951 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 61,21; H 4,60; N 7,51 gef.: C 61,46; H 4,52; N 7,61 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2934 (CH), 1675 (C=O), 1646 (C=C arom.) |

2-(5,7-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamin (224)



224

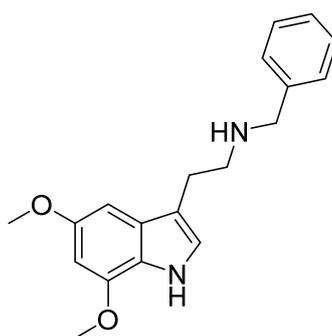
Die Reduktion wird in Anlehnung an **174** durchgeführt. Eingesetzt werden 1,00 g (2,7 mmol) **221** in 22 ml THF und 0,41 g (10,8 mmol, 4 equ.) Lithiumaluminiumhydrid in 17 ml THF. Die Reaktionszeit beträgt 2 h und 20 min.

Eine verbesserte Aufarbeitungsvariante erfolgt durch Zutropfen einer gesättigten Natriumsulfat-Lösung unter Eisbadkühlung, bis keine Gasentwicklung mehr feststellbar ist.^[424] Daraufhin wird der Ansatz für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend werden die Feststoffe abfiltriert und der Filtrückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Der Filtrückstand wird in Essigester und Wasser suspendiert. Es werden 2 NaOH-Plätzchen zugegeben und kräftig gerührt. 10 min im Ultraschallbad beschleunigen die Phasentrennung. Die organische Phase wird dekantiert und die wässrige Phase zwei weitere Male mit Essigester ausgerührt. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, anschließend das Lösungsmittel abdestilliert.

Die chromatographische Aufreinigung erfolgt mittels oben genannter Methode, an die noch eine präparative Dünnschichtchromatographie angeschlossen wird. Als mobile Phase dient Essigester, Methanol und Diethylamin im Verhältnis 10 : 9 : 1.

| | | |
|---|---|------------|
| Ausbeute: | 0,28 g (0,8 mmol) 30,3 % d. Th. | braunes Öl |
| C₂₀H₂₄N₂O₃ | M = 340,42 g/mol | |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,19 (s, 1 H, NH), 7,25 – 7,16 (m, 2 H, ArH), 6,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, ArH), 6,91 – 6,84 (m, 1 H, ArH), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, ArH), 6,56 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, ArH), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 3,90 (s, 3 H, OCH ₃), 3,82 (s, 2 H, CH ₂), 3,80 (s, 3 H, OCH ₃), 3,62 (s, 3 H, OCH ₃), 3,01 – 2,85 (m, 4 H, CH ₂) | |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 156,52; 153,60; 145,45; 128,77; 127,12; 127,01; 121,12; 120,94; 119,22; 113,12; 109,03; 93,08; 91,06; 66,06; 54,79; 54,32; 53,87; 48,27; 47,97; 24,83 | |
| ESI-MS: | m/z: 341,2 [M-H] ⁺ | |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 341,1860 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 341,1865 [M-H] ⁺ | |
| CHN: | ber.: C 68,75; H 7,21; N 8,02 (C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ · 1/2 H ₂ O) gef.: C 68,40; H 6,91; N 8,00 | |
| IR (KBr): | ν̄ (cm ⁻¹) = 2925, 2839 (CH), 1632, 1588 (C=C arom.) | |

N-Benzyl-2-(5,7-dimethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin (**225**)



225

Die Reduktion der beiden Carbonylgruppen wird analog zu **224** durchgeführt. Es werden 4,95 g (14,6 mmol) **222** in 320 ml THF und 2,13 g (56,1 mmol, 3,8 equ.) LiAlH₄ in 200 ml THF. Die Reaktionszeit beträgt 1 h.

| | | |
|------------------|------------------------------------|------------|
| Ausbeute: | 0,87 g (2,8 mmol) 19,2 % d. Th. | braunes Öl |
|------------------|------------------------------------|------------|

| | |
|---|--|
| C₁₉H₂₂N₂O₂ | M = 310,39 g/mol |
| ¹H-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,71 (d, J = 2,6 Hz, 1 H, NH), 7,38 – 7,18 (m, 5 H, ArH), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, ArH), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 6,28 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, ArH), 3,85 (s, 3 H, OCH ₃), 3,78 (s, 2 H, CH ₂), 3,72 (s, 3 H, OCH ₃), 2,80 (s, 4 H, CH ₂) |
| ¹³C-NMR | (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 153,57; 146,23; 128,00 (2 C); 127,95 (2 C); 127,83; 126,55; 122,41; 121,38; 112,57; 93,30; 91,75; 55,20; 54,98; 52,46; 49,10; 31,56; 25,11 |
| ESI-MS: | m/z: 621,2 [2 M + H] ⁺ , 352,1 ([M-H] ⁺ + CH ₃ CN), 311,0 [M-H] ⁺ |
| HR-ESI-MS | m/z (ber.) = 311,1754 [M-H] ⁺ ; m/z (gef.) = 311,1758 [M-H] ⁺ |
| CHN: | ber.: C 72,26; H 7,28; N 8,43 (C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ · 1/4 C ₄ H ₈ O ₂) gef.: C 72,44; H 7,16; N 8,37 |
| IR (KBr): | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2925, 2852 (CH), 1634, 1589 (C=C arom.) |

7 Anhang

7.1 Pharmakologisch-experimenteller Teil

Bei den organpharmakologischen Untersuchungen an der isolierten Rattenschwanzarterie und am Ileum des Meerschweinchens kamen folgende Stammlösungen zum Einsatz:

| Substanz | Molmasse (g/mol) | Lösungsmittel | Konzentration (mmol/l) | Massen- konzentration (mg/ml) |
|---|---------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Serotonin-creatinin- sulfat Monohydrat | 405,43 | H ₂ O | 31,62 | 12,82 |
| Prazosin HCl | 419,86 | EtOH/ H ₂ O (1 : 1) | 1,50 | 0,63 |
| Cocain HCl | 339,81 | H ₂ O | 3,00 | 1,02 |
| Ketanserin-Tartrat | 545,51 | H ₂ O | 1,00 | 0,55 |
| Histamin- dihydrochlorid | 184,07 | H ₂ O | 10 | 1,84 |
| Atropinsulfat Monohydrat (2 : 1) | 694,84 | H ₂ O | 0,1 | 0,07 |

Tab. 7-1: Die eingesetzten Stammlösungen für die IOA-Versuche.

7.2 Kontrolleexperimente

| Verbindung | pA ₂ (Ketanserin) | c(Ketanserin) (nM) | N |
|------------|------------------------------|--------------------|---|
| 140 | 8,99 | 3 | 2 |
| 141 | 9,41 | 3 | 2 |
| 142 | 8,56 | 3 | 2 |
| 144 | 8,32 | 3 | 2 |
| 145 | 9,64 | 3 | 2 |
| 195 | 8,12 | 3 | 1 |
| 196 | 8,21 | 3 | 2 |
| 148 | 8,63 | 3 | 2 |
| 146 | 9,40 | 3 | 2 |
| 143 | 9,84 | 3 | 2 |
| 147 | 9,18 | 3 | 2 |
| 169 | 8,76 | 3 | 2 |
| 170 | 8,50 | 3 | 2 |
| 175 | 8,89 | 3 | 4 |
| 177 | 9,33 | 3 | 2 |
| 171 | 8,47 | 3 | 2 |
| 178 | 9,51 | 3 | 2 |

| | | | |
|-----|-------|-------------|----|
| 173 | 8,91 | 3 | 2 |
| 172 | 10,54 | 3 | 2 |
| 181 | 9,38 | 1, 3, 5, 10 | 10 |

Tab. 7-2: Kontrollexperimente zum 5-HT_{2A}-Agonismus an der isolierten Rattenschwanzarterie. Der Literaturwert des pA₂-Werts von Ketanserin beträgt 9,55.^[480] N: Zahl der Versuche.

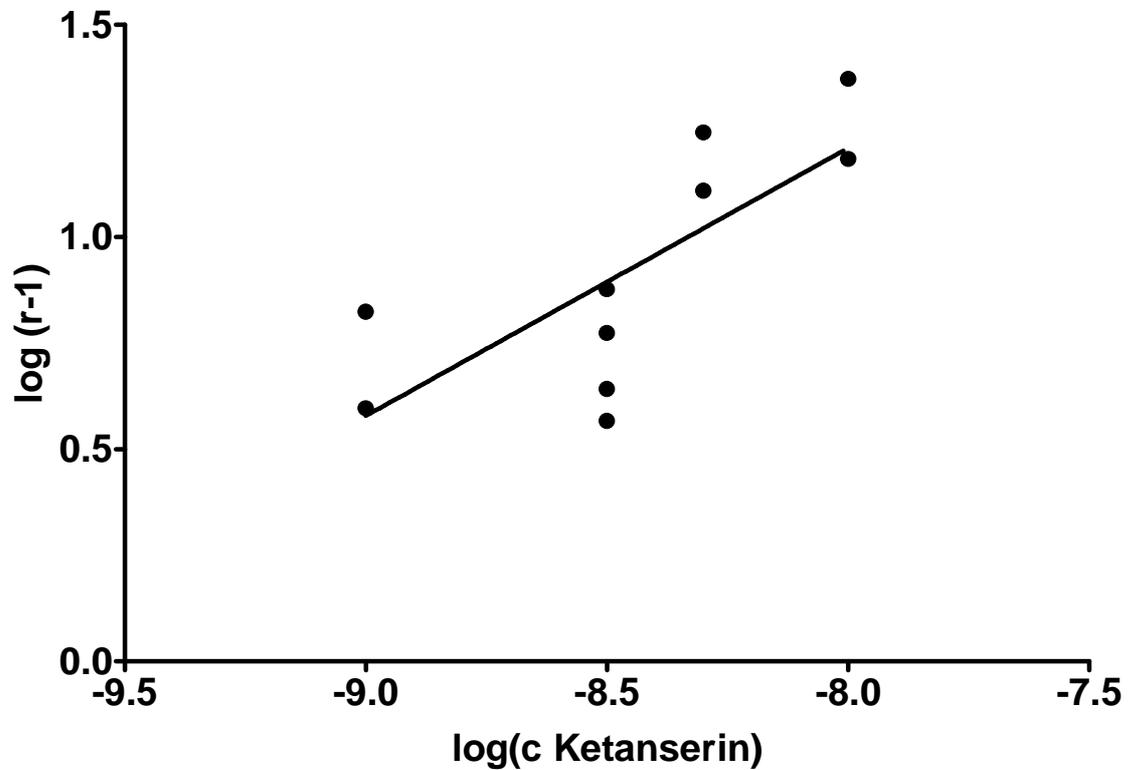


Abb. 7-1: Schild-Plot von Ketanserin, gemessen an 181. Die Steigung beträgt $m = 0,63 \pm 0,20$. Der auf diese Weise ermittelte pA₂-Wert für Ketanserin liegt bei 9,92.

7.3 Kristallographische Daten

Unter CCDC 996037 ((*R*)-**133**) und CCDC 996036 ((*S*)-**133**) sind die vollständigen kristallographische Daten für die in dieser Arbeit untersuchten optischen Antipoden verfügbar. Diese Datensätze können gebührenfrei im Internet abgerufen werden unter www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html oder vom Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; Fax: +44-1223-336-033; Email: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

Die Tabelle 7.3 zeigt die kristallographischen Daten im Überblick.

| Verbindung | (<i>R</i>)-133 | (<i>S</i>)-133 |
|--|--|---|
| CCDC | 996037 | 996036 |
| Summenformel (g mol ⁻¹) | C ₆₄ H ₇₀ N ₄ O ₂₀ Br ₂ | C ₃₂ H ₃₅ N ₂ O ₁₀ Br |
| <i>D</i> _{ber.} (g cm ⁻³) | 1,400 | 1,401 |
| <i>m</i> (mm ⁻¹) | 2,218 | 2,219 |
| Molare Masse | 1375,06 | 687,53 |
| Farbe | farblos | farblos |
| Form | rod | rod |
| Max. Größe (mm) | 0,34 | 0,44 |
| Mitt. Größe (mm) | 0,09 | 0,11 |
| Min. Größe (mm) | 0,03 | 0,04 |
| <i>T</i> (K) | 123 | 123 |
| Kristallsystem | triklin | triklin |
| Raumgruppe | P1 | P1 |
| <i>a</i> (Å) | 7,8789(2) | 7,8764(3) |
| <i>b</i> (Å) | 14,7008(4) | 14,7029(6) |
| <i>c</i> (Å) | 15,2478(5) | 15,2450(6) |
| α (°) | 105,157(3) | 105,151(3) |
| β (°) | 104,367(3) | 104,358(3) |

| | | |
|-------------------------|------------|-------------|
| γ (°) | 94,695(2) | 94,721(3) |
| V (Å ³) | 1630,88(9) | 1630,31(12) |
| Z | 1 | 2 |
| Z' | 1,000 | 2,000 |
| Q_{min} (°) | 3,128 | 3,128 |
| Q_{max} (°) | 75,417 | 75,487 |
| Gemessene Refl. | 47848 | 28397 |
| Unabhängige Refl. | 12662 | 12561 |
| Verwendete Reflektionen | 12391 | 12253 |
| R_{int} | 0,0395 | 0,0370 |
| Parameter | 860 | 855 |
| Restraints | 3 | 3 |
| Größter Peak | 0,289 | 0,304 |
| Tiefstes Minimum | -0,666 | -0,609 |
| GooF | 1,084 | 1,038 |
| wR_2 (gesamt) | 0,1037 | 0,1126 |
| wR_2 | 0,1028 | 0,1104 |
| R_1 (gesamt) | 0,0385 | 0,0417 |
| R_1 | 0,0378 | 0,0406 |

Tab. 7-3: Übersicht über die kristallographischen Daten von (R)- und (S)-133.

7.3.1 (R)-133 als Salz mit (-)-Di-*p*-toluoyl-L-weinsäure



Abb, 7-2: Der vermessene Kristall des (R)-133(-)-Di-*p*-toluoyl-L-weinsäure-salzes

Table 1, Crystal data and structure refinement for k167,

Crystal Data

Empirical formula; C₂₀ H₁₇ O₈, C₁₂ H₁₆ Br N₂ O, H₂ O

Formula weight; 687,52

Crystal size; 0,3405 x 0,0882 x 0,0302 mm

Crystal description; rod

Crystal colour; colourless

Crystal system; Triclinic

Space group; P 1

| | | |
|----------------------|------------------|-------------------------|
| Unit cell dimensions | a = 7,8789(2) Å | alpha = 105,157(3) deg, |
| | b = 14,7008(4) Å | beta = 104,367(3) deg, |
| | c = 15,2478(5) Å | gamma = 94,695(2) deg, |

Volume; 1630,89(9) Å³

Z, Calculated density; 2, 1,400 Mg/m³

Absorption coefficient; 2,218 mm⁻¹

F(000); 712

Flack-Parameter:^[544] -0,041(9)

Data Collection

Measurement device type; SuperNova, Single source at offset), Atlas

Measurement method ;\w scans

Temperature; 123 K

Wavelength; 1,54184 Å
 Monochromator; graphite
 Theta range for data collection ;3,13 to 75,42 deg,
 Index ranges ;-9<=h<=9, -18<=k<=18, -19<=l<=19
 Reflections collected / unique ;47848 / 12662 [R(int) = 0,0395]
 Reflections greater $I > 2\sigma(I)$; 12391
 Absorption correction ;Analytical
 Max, and min, transmission ;0,958 and 0,734

Refinement

Refinement method; Full-matrix least-squares on F^2
 Hydrogen treatment:
 Data / restraints / parameters ;12662 / 3 / 860
 Goodness-of-fit on F^2 ;1,084
 Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] ;R1 = 0,0378, wR2 = 0,1028
 R indices (all data) ;R1 = 0,0385, wR2 = 0,1037
 Absolute structure parameter ;-0,041(9)
 Largest diff, peak and hole ;0,289 and -0,666 e, Å⁻³

Table 2, Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for k167,

$U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor,

;x ;y ;z ; $U(\text{eq})$

| | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| O(3);8670(2);9486(1);9435(1);24(1) | C(28);8349(3);8665(2);7814(2);24(1) |
| O(4);9440(2);8022(1);9055(1);20(1) | C(29);8635(4);7872(2);7174(2);36(1) |
| O(5);6556(2);7813(1);9644(2);29(1) | C(30);8179(5);7812(3);6221(2);45(1) |
| O(6);7996(3);7158(2);10722(2);40(1) | C(31);6923(5);8436(4);4842(2);59(2) |
| O(7);13332(2);8620(1);10447(1);25(1) | C(32);8814(3);8781(2);8839(2);20(1) |
| O(8);13733(2);7132(1);9792(2);29(1) | C(33);9682(3);7995(2);10016(2);19(1) |
| O(9);10357(2);6422(1);9544(1);21(1) | C(34);7930(3);7608(2);10142(2);22(1) |
| O(10);10777(3);5744(2);10729(2);29(1) | C(35);11057(3);7355(2);10207(2);19(1) |
| C(25);7431(4);8521(3);5888(2);39(1) | C(36);12857(3);7757(2);10144(2);20(1) |
| C(26);7133(4);9306(2);6535(2);36(1) | C(37);10097(3);5697(2);9914(2);23(1) |
| C(27);7596(4);9383(2);7489(2);28(1) | C(38);8875(3);4860(2);9205(2);26(1) |

C(28);8349(3);8665(2);7814(2);24(1)
C(29);8635(4);7872(2);7174(2);36(1)
C(30);8179(5);7812(3);6221(2);45(1)
C(31);6923(5);8436(4);4842(2);59(2)
C(32);8814(3);8781(2);8839(2);20(1)
C(33);9682(3);7995(2);10016(2);19(1)
C(34);7930(3);7608(2);10142(2);22(1)
C(35);11057(3);7355(2);10207(2);19(1)
C(36);12857(3);7757(2);10144(2);20(1)
C(37);10097(3);5697(2);9914(2);23(1)
C(38);8875(3);4860(2);9205(2);26(1)
C(39);8014(4);4864(2);8296(2);36(1)
C(40);6849(5);4063(3);7674(3);43(1)
C(41);6520(4);3254(2);7960(3);41(1)
C(42);7373(5);3266(2);8868(3);42(1)
C(43);8558(4);4051(2);9488(2);34(1)
C(44);5249(5);2390(3);7274(4);58(1)
O(11);1946(4);-2662(2);3801(2);44(1)
O(12);2196(2);-1086(1);3989(1);19(1)
O(13);-1209(3);-1061(2);3291(2);44(1)
O(14);-771(3);-725(2);2019(1);35(1)
O(15);6009(2);-407(1);3033(1);29(1)
O(16);4555(3);-1901(1);2536(2);30(1)
O(17);3069(2);320(1);3247(1);21(1)
O(18);3296(3);812(2);2000(1);33(1)
C(45);3100(4);-1198(2);7301(2);32(1)
C(46);2589(4);-513(2);6847(2);36(1)
C(47);2308(4);-705(2);5875(2);28(1)
C(48);2519(3);-1593(2);5353(2);24(1)
C(49);3020(4);-2285(2);5796(2);30(1)
C(50);3331(4);-2076(2);6768(2);35(1)
C(51);3418(5);-990(3);8356(2);46(1)
C(52);2174(3);-1853(2);4309(2);24(1)
C(53);1562(3);-1239(2);2985(2);19(1)
C(54);-297(3);-973(2);2740(2);22(1)
C(55);2851(3);-652(2);2682(2);19(1)
C(56);4611(3);-1036(2);2758(2);21(1)
C(57);3249(3);996(2);2821(2);24(1)
C(58);3400(4);1971(2);3450(2);28(1)
C(59);3105(4);2143(2);4334(2);35(1)
C(60);3257(5);3072(3);4893(3);47(1)
C(61);3711(5);3835(2);4591(3);50(1)
C(62);3990(6);3659(3);3700(3);56(2)
C(63);3826(5);2736(3);3134(3);45(1)
C(64);3956(8);4849(3);5218(4);76(2)
Br(1);-33(1);1512(1);7856(1);37(1)
O(1);1646(4);4702(2);7219(2);46(1)
N(1);2745(3);2754(2);9875(2);33(1)
N(2);6527(3);6699(2);11995(2);22(1)
C(1);2349(4);3143(2);9145(2);27(1)
C(2);3327(3);4061(2);9428(2);26(1)
C(3);3153(4);4625(2);8803(2);29(1)
C(4);1982(4);4240(2);7906(2);34(1)
C(5);1037(4);3313(2);7612(2);31(1)
C(6);1215(4);2776(2);8226(2);29(1)
C(7);2376(6);5683(3);7495(3);50(1)
C(8);4003(4);3401(2);10618(2);32(1)
C(9);4406(4);4209(2);10379(2);28(1)
C(10);5781(3);5054(2);10975(2);28(1)
C(11);5065(3);5863(2);11567(2);23(1)
C(12);4458(4);5619(2);12350(2);34(1)
Br(2);9251(1);5547(1);4669(1);55(1)
O(2);7995(4);2342(2);5378(2);51(1)
N(3);9280(4);3977(2);2707(2);35(1)
N(4);6635(3);-157(2);830(2);21(1)
C(13);8931(4);3681(2);3434(2);32(1)
C(14);8663(4);2681(2);3164(2);31(1)
C(15);8304(4);2185(2);3791(2);32(1)
C(16);8294(5);2718(2);4682(2);40(1)
C(17);8569(5);3725(3);4957(2);42(1)
C(18);8871(5);4188(2);4328(2);39(1)
C(19);7705(7);1332(3);5151(3);55(1)
C(20);9237(4);3173(2);1982(2);34(1)
C(21);8865(4);2370(2);2231(2);31(1)

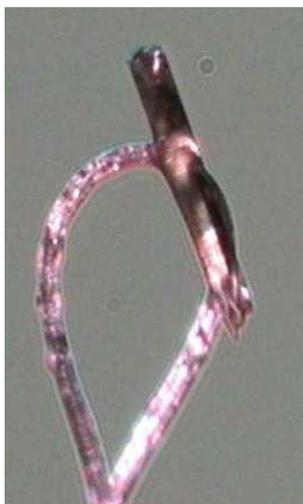
C(22);8702(4);1352(2);1656(2);29(1)
 C(23);6764(3);912(2);1136(2);25(1)
 C(24);6084(4);1249(2);270(2);38(1)
 O(19);1736(4);973(2);182(2);45(1)
 O(20);-217(3);5839(2);2403(2);30(1)

Table 3, Bond lengths [Å] for k167

| | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| Br(1)-C(6);1,901(3) | O(2)-C(16);1,377(4) | C(33)-C(35);1,516(4) |
| Br(2)-C(18);1,906(3) | O(19)-H(65);0,88(6) | C(33)-C(34);1,525(4) |
| O(3)-C(32);1,221(3) | O(19)-H(66);0,92(5) | C(35)-C(36);1,527(4) |
| O(4)-C(33);1,441(3) | O(20)-H(68);0,78(4) | C(37)-C(38);1,484(4) |
| O(4)-C(32);1,342(3) | O(20)-H(67);0,92(4) | C(38)-C(43);1,391(4) |
| O(5)-C(34);1,266(3) | N(1)-C(8);1,377(4) | C(38)-C(39);1,386(4) |
| O(6)-C(34);1,230(4) | N(1)-C(1);1,361(4) | C(39)-C(40);1,391(5) |
| O(7)-C(36);1,222(3) | N(2)-C(11);1,496(4) | C(40)-C(41);1,396(6) |
| O(8)-C(36);1,280(3) | N(1)-H(1N);0,85(5) | C(41)-C(44);1,512(6) |
| O(9)-C(37);1,354(3) | N(2)-H(72);0,92(4) | C(41)-C(42);1,376(6) |
| O(9)-C(35);1,443(3) | N(2)-H(73);0,90(5) | C(42)-C(43);1,383(5) |
| O(10)-C(37);1,206(3) | N(2)-H(71);0,83(4) | C(26)-H(26);0,9500 |
| O(8)-H(78);1,09(4) | N(3)-C(20);1,383(4) | C(27)-H(27);0,9500 |
| O(11)-C(52);1,209(3) | N(3)-C(13);1,370(4) | C(29)-H(29);0,9500 |
| O(12)-C(53);1,438(3) | N(4)-C(23);1,504(4) | C(30)-H(30);0,9500 |
| O(12)-C(52);1,341(3) | N(3)-H(3N);0,85(5) | C(31)-H(31A);0,9800 |
| O(13)-C(54);1,258(4) | N(4)-H(76);0,85(4) | C(31)-H(31C);0,9800 |
| O(14)-C(54);1,229(3) | N(4)-H(74);0,91(3) | C(31)-H(31B);0,9800 |
| O(15)-C(56);1,282(3) | N(4)-H(75);0,89(3) | C(33)-H(33);1,0000 |
| O(16)-C(56);1,222(4) | C(25)-C(26);1,387(5) | C(35)-H(35);1,0000 |
| O(17)-C(55);1,433(3) | C(25)-C(31);1,513(4) | C(39)-H(39);0,9500 |
| O(17)-C(57);1,338(3) | C(25)-C(30);1,386(6) | C(40)-H(40);0,9500 |
| O(18)-C(57);1,221(3) | C(26)-C(27);1,381(4) | C(42)-H(42);0,9500 |
| O(15)-H(77);1,17(4) | C(27)-C(28);1,393(4) | C(43)-H(43);0,9500 |
| O(1)-C(4);1,376(4) | C(28)-C(29);1,385(4) | C(44)-H(44C);0,9800 |
| O(1)-C(7);1,419(5) | C(28)-C(32);1,474(4) | C(44)-H(44A);0,9800 |
| O(2)-C(19);1,418(5) | C(29)-C(30);1,385(4) | C(44)-H(44B);0,9800 |

| | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| C(33)-C(35);1,516(4) | C(55)-C(56);1,529(4) | C(5)-H(5);0,9500 |
| C(33)-C(34);1,525(4) | C(57)-C(58);1,479(4) | C(7)-H(7B);0,9800 |
| C(35)-C(36);1,527(4) | C(58)-C(59);1,386(4) | C(7)-H(7A);0,9800 |
| C(37)-C(38);1,484(4) | C(58)-C(63);1,383(5) | C(7)-H(7C);0,9800 |
| C(38)-C(43);1,391(4) | C(59)-C(60);1,386(5) | C(8)-H(8);0,9500 |
| C(38)-C(39);1,386(4) | C(60)-C(61);1,373(6) | C(10)-H(10B);0,9900 |
| C(39)-C(40);1,391(5) | C(61)-C(64);1,513(6) | C(10)-H(10A);0,9900 |
| C(40)-C(41);1,396(6) | C(61)-C(62);1,391(6) | C(11)-H(11);1,0000 |
| C(41)-C(44);1,512(6) | C(62)-C(63);1,381(6) | C(12)-H(12A);0,9800 |
| C(41)-C(42);1,376(6) | C(46)-H(46);0,9500 | C(12)-H(12C);0,9800 |
| C(42)-C(43);1,383(5) | C(47)-H(47);0,9500 | C(12)-H(12B);0,9800 |
| C(26)-H(26);0,9500 | C(49)-H(49);0,9500 | C(13)-C(14);1,402(4) |
| C(27)-H(27);0,9500 | C(50)-H(50);0,9500 | C(13)-C(18);1,387(4) |
| C(29)-H(29);0,9500 | C(51)-H(51B);0,9800 | C(14)-C(21);1,429(4) |
| C(30)-H(30);0,9500 | C(51)-H(51A);0,9800 | C(14)-C(15);1,411(4) |
| C(31)-H(31A);0,9800 | C(51)-H(51C);0,9800 | C(15)-C(16);1,382(4) |
| C(31)-H(31C);0,9800 | C(53)-H(53);1,0000 | C(16)-C(17);1,411(5) |
| C(31)-H(31B);0,9800 | C(55)-H(55);1,0000 | C(17)-C(18);1,367(5) |
| C(33)-H(33);1,0000 | C(59)-H(59);0,9500 | C(20)-C(21);1,363(4) |
| C(35)-H(35);1,0000 | C(60)-H(60);0,9500 | C(21)-C(22);1,500(4) |
| C(39)-H(39);0,9500 | C(62)-H(62);0,9500 | C(22)-C(23);1,533(4) |
| C(40)-H(40);0,9500 | C(63)-H(63);0,9500 | C(23)-C(24);1,520(4) |
| C(42)-H(42);0,9500 | C(64)-H(64A);0,9800 | C(15)-H(15);0,9500 |
| C(43)-H(43);0,9500 | C(64)-H(64B);0,9800 | C(17)-H(17);0,9500 |
| C(44)-H(44C);0,9800 | C(64)-H(64C);0,9800 | C(19)-H(19B);0,9800 |
| C(44)-H(44A);0,9800 | C(1)-C(6);1,399(4) | C(19)-H(19C);0,9800 |
| C(44)-H(44B);0,9800 | C(1)-C(2);1,401(4) | C(19)-H(19A);0,9800 |
| C(45)-C(46);1,395(4) | C(2)-C(9);1,437(4) | C(20)-H(20);0,9500 |
| C(45)-C(51);1,509(4) | C(2)-C(3);1,407(4) | C(22)-H(22A);0,9900 |
| C(45)-C(50);1,387(4) | C(3)-C(4);1,388(4) | C(22)-H(22B);0,9900 |
| C(46)-C(47);1,391(4) | C(4)-C(5);1,400(4) | C(23)-H(23);1,0000 |
| C(47)-C(48);1,387(4) | C(5)-C(6);1,364(4) | C(24)-H(24B);0,9800 |
| C(48)-C(52);1,484(4) | C(8)-C(9);1,366(4) | C(24)-H(24C);0,9800 |
| C(48)-C(49);1,393(4) | C(9)-C(10);1,498(4) | C(24)-H(24A);0,9800 |
| C(49)-C(50);1,386(4) | C(10)-C(11);1,533(4) | |
| C(53)-C(55);1,512(4) | C(11)-C(12);1,504(4) | |
| C(53)-C(54);1,529(4) | C(3)-H(3);0,9500 | |

7.3.2 (S)-133 als Salz mit (+)-Di-*p*-toluoyl-D-weinsäure



Abb, 7-3: Der vermessene Kristall des (S)-133-(+)-Di-*p*-toluoyl-D-weinsäure-salzes

Table 1, Crystal data and structure refinement for k166,

Crystal Data

Empirical formula; C₂₀ H₁₇ O₈, C₁₂ H₁₆ Br N₂ O, H₂ O

Formula weight; 687,52

Crystal size; 0,4421 x 0,1098 x 0,0384 mm

Crystal description; rod

Crystal colour; colourless

Crystal system; Triclinic

Space group; P 1

| | | |
|----------------------|------------------|-------------------------|
| Unit cell dimensions | a = 7,8764(3) Å | alpha = 105,151(3) deg, |
| | b = 14,7029(6) Å | beta = 104,358(3) deg, |
| | c = 15,2450(6) Å | gamma = 94,721(3) deg, |

Volume; 1630,31(12) Å³

Z, Calculated density; 2, 1,401 Mg/m³

Absorption coefficient; 2,219 mm⁻¹

F(000); 712

Flack-Parameter:^[544] -0,011(9)

Data Collection

Measurement device type; SuperNova, Single source at offset), Atlas

Measurement method ;\w scans

Temperature; 123 K

Wavelength; 1,54184 A

Monochromator; graphite

Theta range for data collection; 3,13 to 75,49 deg,

Index ranges ;-9<=h<=9, -18<=k<=18, -19<=l<=19

Reflections collected / unique; 28397 / 12561 [R(int) = 0,0370]

Reflections greater $I > 2\sigma(I)$; 12253

Absorption correction; Analytical

Max, and min, transmission ;0,923 and 0,606

Refinement

Refinement method; Full-matrix least-squares on F^2

Hydrogen treatment:

Data / restraints / parameters ;12561 / 3 / 855

Goodness-of-fit on F^2 ;1,038

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] ;R1 = 0,0407, wR2 = 0,1105

R indices (all data) ;R1 = 0,0417, wR2 = 0,1128

Absolute structure parameter; -0,011(9)

Largest diff, peak and hole; 0,303 and -0,611 $e, \text{Å}^{-3}$

Table 2, Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for k166,

$U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor,

;x ;y ;z ; $U(\text{eq})$

O(3);4703(2);-3286(1);7214(1);26(1)

O(4);3942(2);-1819(1);7595(1);21(1)

O(5);5385(3);-954(2);5929(2);42(1)

O(6);6827(3);-1610(2);7008(2);31(1)

O(7);50(2);-2420(1);6202(1);27(1)

O(8);-356(3);-929(1);6854(2);31(1)

O(9);3022(2);-223(1);7105(1);23(1)

O(10);2605(3);456(2);5918(2);31(1)

C(25);5950(4);-2319(3);10762(2);41(1)

C(26);6244(4);-3100(3);10118(2);37(1)

C(27);5788(4);-3187(2);9156(2);29(1)

C(28);5024(4);-2466(2);8834(2);25(1)

C(29);4744(4);-1675(3);9478(2);37(1)

C(30);5207(5);-1608(3);10431(2);47(1)

C(31);6458(5);-2239(4);11805(3);59(2)
C(32);4564(3);-2582(2);7806(2);21(1)
C(33);3691(3);-1796(2);6631(2);22(1)
C(34);5456(3);-1407(2);6511(2);24(1)
C(35);2326(3);-1155(2);6444(2);20(1)
C(36);525(3);-1556(2);6509(2);21(1)
C(37);3280(3);503(2);6734(2);24(1)
C(38);4496(4);1336(2);7440(2);28(1)
C(39);4826(4);2151(2);7159(2);36(1)
C(40);6015(5);2935(2);7781(3);44(1)
C(41);6881(4);2950(2);8701(3);43(1)
C(42);6525(5);2140(3);8975(3);44(1)
C(43);5366(4);1339(2);8357(2);38(1)
C(44);8130(5);3807(3);9375(4);59(1)
O(11);83(3);5392(2);4652(1);35(1)
O(12);311(2);5881(1);3401(1);23(1)
O(13);-1178(3);8102(2);4114(2);32(1)
O(14);-2622(2);6604(2);3617(2);31(1)
O(15);4155(3);6927(2);4633(2);38(1)
O(16);4587(3);7261(2);3360(2);44(1)
O(17);1182(2);7283(1);2659(1);22(1)
O(18);1432(4);8863(2);2850(2);45(1)
C(45);-338(6);2360(3);2060(3);51(1)
C(46);-608(6);2544(3);2948(4);58(2)
C(47);-454(5);3461(3);3513(3);47(1)
C(48);-10(4);4229(2);3199(2);29(1)
C(49);278(5);4057(2);2316(2);37(1)
C(50);130(5);3127(3);1753(3);47(1)
C(51);-574(8);1348(3);1432(5);77(2)
C(52);133(3);5200(2);3829(2);25(1)
C(53);524(3);6852(2);3968(2);21(1)
C(54);-1231(3);7235(2);3890(2);24(1)
C(55);1820(3);7441(2);3668(2);21(1)
C(56);3679(3);7174(2);3907(2);22(1)
C(57);1206(4);8050(2);2337(2);26(1)
C(58);858(4);7792(2);1299(2);25(1)
C(59);1070(4);6906(2);770(2);30(1)

C(60);790(5);6713(3);-198(2);38(1)
C(61);282(4);7399(2);-654(2);34(1)
C(62);52(4);8274(2);-118(2);36(1)
C(63);362(4);8483(2);851(2);34(1)
C(64);-31(5);7192(3);-1706(2);47(1)
Br(1);4131(1);652(1);1978(1);56(1)
O(1);5392(4);3857(2);1272(2);51(1)
N(1);4095(4);2223(2);3940(2);38(1)
N(2);6758(3);6354(2);5822(2);23(1)
C(1);4451(4);2518(2);3211(2);34(1)
C(2);4716(4);3519(2);3484(2);32(1)
C(3);5074(4);4012(2);2853(2);34(1)
C(4);5092(5);3483(3);1966(2);41(1)
C(5);4815(5);2471(3);1690(2);44(1)
C(6);4499(5);2014(2);2321(2);41(1)
C(7);5682(7);4867(3);1495(3);57(1)
C(8);4139(4);3025(2);4665(2);35(1)
C(9);4526(4);3832(2);4418(2);31(1)
C(10);4681(4);4845(2);4987(2);31(1)
C(11);6612(4);5286(2);5517(2);26(1)
C(12);7287(4);4953(2);6381(2);38(1)
Br(2);3413(1);4689(1);8794(1);38(1)
O(2);1732(4);1497(2);9429(2);48(1)
N(3);632(4);3446(2);6769(2);35(1)
N(4);-3148(3);-502(2);4651(2);24(1)
C(13);1030(4);3060(2);7506(2);28(1)
C(14);49(4);2138(2);7220(2);27(1)
C(15);235(4);1574(2);7847(2);30(1)
C(16);1390(4);1963(2);8744(2);34(1)
C(17);2349(4);2887(2);9043(2);34(1)
C(18);2161(4);3421(2);8421(2);31(1)
C(19);995(6);521(3);9154(3);52(1)
C(20);-615(4);2797(2);6033(2);34(1)
C(21);-1030(4);1991(2);6267(2);29(1)
C(22);-2404(4);1147(2);5675(2);29(1)
C(23);-1682(3);339(2);5086(2);24(1)
C(24);-1070(4);586(2);4300(2);37(1)

O(19);1648(4);5226(2);6469(2);46(1)

O(20);3597(3);360(2);4244(2);32(1)

Table 3, Bond lengths [Å] for k166

| | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| Br(1)-C(6);1,910(3) | O(20)-H(20O);0,89(4) | C(41)-C(44);1,493(6) |
| Br(2)-C(18);1,907(3) | N(1)-C(8);1,381(4) | C(41)-C(42);1,391(6) |
| O(3)-C(32);1,214(3) | N(1)-C(1);1,374(4) | C(42)-C(43);1,387(5) |
| O(4)-C(33);1,444(3) | N(2)-C(11);1,503(4) | C(26)-H(26A);0,9300 |
| O(4)-C(32);1,343(3) | N(1)-H(1N);0,82(5) | C(27)-H(27A);0,9300 |
| O(5)-C(34);1,235(4) | N(2)-H(2N);0,94(4) | C(29)-H(29A);0,9300 |
| O(6)-C(34);1,263(4) | N(2)-H(2O);0,87(4) | C(30)-H(30A);0,9300 |
| O(7)-C(36);1,224(4) | N(2)-H(2M);0,84(4) | C(31)-H(31A);0,9600 |
| O(8)-C(36);1,281(3) | N(3)-C(20);1,369(4) | C(31)-H(31C);0,9600 |
| O(9)-C(37);1,355(3) | N(3)-C(13);1,368(4) | C(31)-H(31B);0,9600 |
| O(9)-C(35);1,440(3) | N(4)-C(23);1,503(4) | C(33)-H(33);0,9800 |
| O(10)-C(37);1,206(3) | N(3)-H(3N);0,91(5) | C(35)-H(35);0,9800 |
| O(8)-H(8);0,8200 | N(4)-H(4O);0,89(4) | C(39)-H(39A);0,9300 |
| O(11)-C(52);1,224(3) | N(4)-H(4M);0,83(4) | C(40)-H(40A);0,9300 |
| O(12)-C(53);1,435(3) | N(4)-H(4N);0,93(4) | C(42)-H(42A);0,9300 |
| O(12)-C(52);1,346(4) | C(25)-C(26);1,380(5) | C(43)-H(43A);0,9300 |
| O(13)-C(54);1,224(4) | C(25)-C(31);1,510(5) | C(44)-H(44C);0,9600 |
| O(14)-C(54);1,280(3) | C(25)-C(30);1,386(6) | C(44)-H(44A);0,9600 |
| O(15)-C(56);1,235(4) | C(26)-C(27);1,389(4) | C(44)-H(44B);0,9600 |
| O(16)-C(56);1,249(4) | C(27)-C(28);1,399(4) | C(45)-C(46);1,383(7) |
| O(17)-C(55);1,443(3) | C(28)-C(29);1,385(5) | C(45)-C(51);1,512(7) |
| O(17)-C(57);1,343(3) | C(28)-C(32);1,478(4) | C(45)-C(50);1,386(6) |
| O(18)-C(57);1,216(4) | C(29)-C(30);1,382(4) | C(46)-C(47);1,374(7) |
| O(14)-H(14);0,8200 | C(33)-C(35);1,511(4) | C(47)-C(48);1,388(5) |
| O(1)-C(4);1,372(5) | C(33)-C(34);1,531(4) | C(48)-C(52);1,475(4) |
| O(1)-C(7);1,420(5) | C(35)-C(36);1,528(4) | C(48)-C(49);1,382(4) |
| O(2)-C(19);1,414(5) | C(37)-C(38);1,477(4) | C(49)-C(50);1,390(5) |
| O(2)-C(16);1,378(4) | C(38)-C(43);1,395(4) | C(53)-C(55);1,515(4) |
| O(19)-H(19O);0,86(6) | C(38)-C(39);1,400(4) | C(53)-C(54);1,524(4) |
| O(19)-H(19P);0,87(6) | C(39)-C(40);1,384(5) | C(55)-C(56);1,528(4) |
| O(20)-H(20P);0,84(4) | C(40)-C(41);1,393(6) | C(57)-C(58);1,475(4) |

C(58)-C(59);1,389(4)
C(58)-C(63);1,395(4)
C(59)-C(60);1,384(4)
C(60)-C(61);1,399(5)
C(61)-C(64);1,504(4)
C(61)-C(62);1,385(4)
C(62)-C(63);1,381(4)
C(46)-H(46A);0,9300
C(47)-H(47A);0,9300
C(49)-H(49A);0,9300
C(50)-H(50A);0,9300
C(51)-H(51B);0,9600
C(51)-H(51A);0,9600
C(51)-H(51C);0,9600
C(53)-H(53);0,9800
C(55)-H(55);0,9800
C(59)-H(59A);0,9300
C(60)-H(60A);0,9300
C(62)-H(62A);0,9300
C(63)-H(63A);0,9300
C(64)-H(64A);0,9600
C(64)-H(64B);0,9600
C(64)-H(64C);0,9600
C(1)-C(6);1,377(4)
C(1)-C(2);1,403(4)
C(2)-C(9);1,427(4)
C(2)-C(3);1,413(4)
C(3)-C(4);1,377(4)
C(4)-C(5);1,419(6)
C(5)-C(6);1,367(5)
C(8)-C(9);1,369(4)
C(9)-C(10);1,493(4)
C(10)-C(11);1,530(4)
C(11)-C(12);1,513(4)
C(3)-H(3A);0,9300
C(5)-H(5A);0,9300
C(7)-H(7B);0,9600
C(7)-H(7A);0,9600
C(7)-H(7C);0,9600
C(8)-H(8A);0,9300
C(10)-H(10B);0,9700
C(10)-H(10A);0,9700
C(11)-H(11);0,9800
C(12)-H(12A);0,9600
C(12)-H(12C);0,9600
C(12)-H(12B);0,9600
C(13)-C(14);1,406(4)
C(13)-C(18);1,393(4)
C(14)-C(21);1,440(4)
C(14)-C(15);1,410(4)
C(15)-C(16);1,383(4)
C(16)-C(17);1,400(4)
C(17)-C(18);1,370(4)
C(20)-C(21);1,361(4)
C(21)-C(22);1,495(4)
C(22)-C(23);1,533(4)
C(23)-C(24);1,511(4)
C(15)-H(15A);0,9300
C(17)-H(17A);0,9300
C(19)-H(19B);0,9600
C(19)-H(19C);0,9600
C(19)-H(19A);0,9600
C(20)-H(20A);0,9300
C(22)-H(22A);0,9700
C(22)-H(22B);0,9700
C(23)-H(23);0,9800
C(24)-H(24B);0,9600
C(24)-H(24C);0,9600
C(24)-H(24A);0,9600

7,4 Abkürzungsverzeichnis

Zusätzlich zu den gängigen chemischen und physikalischen Abkürzungen werden im Text und in den Schemata folgende Abkürzungen, Einheiten und Symbole verwendet:

| | |
|-------------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| Ac ₂ O | Essigsäureanhydrid |
| AMDA | 9-(Aminomethyl)-9,10-dihydroanthracen, (9,10-Dihydroanthracen-9-yl)methanamin |
| AMDH | 5-Aminomethyl-10,11-dihydro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>]cycloheptadien, (10,11-Dihydro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>][7]annulen-5-yl)methanamin |
| Anthrylalkohol | (<i>S</i>)-(+)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol |
| aq. | in wässriger Lösung |
| ArH | Proton an einem Aromaten |
| aromat. | aromatisch |
| AS | Aminosäure |
| ATR | Abgeschwächte Totalreflexion (IR-Spektroskopie) |
| ber. | berechnet |
| BOC | <i>tert</i> -Butyloxycarbonylgruppe |
| br | verbreiteter Peak im NMR-Spektrum |
| bzw. | beziehungsweise |
| cAMP | Cyclisches Adenosinmonophosphat |
| CHN | Elementaranalyse von Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff |
| CI | chemische Ionisation (Massenspektrometrie) |
| d | Dublett (NMR-Spektrum) |
| dd | Dublett vom Dublett (NMR-Spektrum) |
| DOB | 2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin |
| DOI | 2,5-Dimethoxy-4-iodamphetamin |
| dt | Dublett vom Triplet (NMR-Spektrum) |
| d. Th. | der Theorie |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCM | Dichlormethan |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| D-WS | (+)-Di- <i>p</i> -toluoyl-D-weinsäure |
| EE | Essigsäureethylester |
| ee | Enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss |
| EI | Elektronenstoßionisation (Massenspektrometrie) |

| | |
|-------------------|---|
| EKG | Elektrokardiogramm |
| equ. | Äquivalent/e |
| ESI | Elektrosprayionisation (Massenspektrometrie) |
| Et | Ethylgruppe |
| EtOH | Ethanol |
| Et ₂ O | Diethylether |
| eV | Elektronenvolt |
| gef. | gefunden |
| GI | gastrointestinal |
| GPCR | G-Protein-gekoppelter Rezeptor |
| G-Protein | Guaninnucleotid-bindendes Protein |
| HPLC | high performance liquid chromatography, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie |
| Hz | Hertz (1 Hz = 1 s ⁻¹) |
| i.A. | intrinsische Aktivität |
| IOA | Isolierte-Organ-Apperatur |
| <i>i</i> -PrOH | Isopropanol, Propan-2-ol |
| IR | Infrarot |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante |
| konz. | konzentriert |
| lat. | lateinisch |
| Lit. | Literatur |
| LSD | Lysergsäurediethylamid |
| Lsg. | Lösung |
| L-WS | (-)-Di- <i>p</i> -toluoyl-L-weinsäure |
| <i>m</i> | Multipllett (NMR-Spektrum) |
| <i>m</i> | <i>meta</i> |
| <i>m</i> | Steigung einer Geraden |
| M | molar, mol/l |
| M ⁺ | Molekülion |
| MAO | Monoaminoxidase |
| mCPP | 1-(3-Chlorphenyl)piperazin |
| Me | Methylgruppe |
| MeOH | Methanol |
| MHz | Megahertz |
| min | Minute/n |
| MS | Massenspektrum |

| | |
|-------------------|--|
| m/z | Masse-Ladungs-Verhältnis |
| N | Newton ($1 \text{ N} = 1 \text{ kg m s}^{-2}$) |
| N | Stichprobenumfang |
| n, b, | nicht bestimmt/nicht bestimmbar |
| NEt ₃ | Triethylamin |
| NHEt ₂ | Diethylamin |
| NMR | Kernmagnetische Resonanz |
| <i>o</i> | <i>ortho</i> |
| OMe | Methoxygruppe |
| org, | organisch/e |
| <i>p</i> | <i>para</i> |
| Pd/C | Palladium-Kohle-Katalysator (10 %) |
| PE | Petrolether |
| PEMB | 5-Ethyl-2-methylpyridinboran |
| PLC | Phosphoinositid-Phospholipase C, Phospholipase C |
| PNS | peripheres Nervensystem |
| Pos | Position (eines Substituenten) |
| ppm | parts per million |
| q | Quartett (NMR-Spektrum) |
| quint, | Quintett (NMR-Spektrum) |
| R | Rest |
| rel, Int, | relative Intensität (Massenspektrometrie) |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Singulett (NMR-Spektrum) |
| SEM | standard error of the mean, Standardfehler des Mittelwerts |
| sept, | Septett (NMR-Spektrum) |
| sext, | Sextett (NMR-Spektrum) |
| SiO ₂ | Kieselgel |
| Smp, | Schmelzpunkt |
| t | Triplett (NMR-Spektrum) |
| Tab, | Tabelle |
| <i>t</i> -BuLi | <i>tert</i> -Butyllithium |
| tert | tertiär |
| TFA | Trifluoracetyl-, Trifluoracetylgruppe |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TM | Transmembrandomäne |
| TMS | Tetramethylsilan |

| | |
|-------------------|--|
| tt | Triplet vom Triplet (NMR-Spektrum) |
| V | Volumen |
| Vb | Verbindung |
| VB _{95%} | Vertrauensbereich, Konfidenzintervall mit einem Konfidenzniveau von 95 % |
| vgl, | vergleiche |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| 5-HT | 5-Hydroxytryptamin, Serotonin |
| 5-MeOT | 5-Methoxytryptamin |
| δ | chemische Verschiebung (NMR-Spektrum) |
| Δ | Erhitzen |

8 Literatur

- [1] C. Ludwig, A. Schmidt, Das Verhalten der Gase, welche mit dem Blut durch den reizbaren Säugethiermuskel strömen, in: *Arbeiten aus der Physiologischen Anstalt zu Leipzig*, Hrsg.: Physiologisches Institut, Leipzig, **1868**, S. 1-61.
- [2] M. Vialli, V. Erspamer, *Cell and Tissue Research* **1937**, 27 (1), 81-99.
- [3] M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *Journal of Biological Chemistry* **1948**, 174, 735-741.
- [4] M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *Journal of Biological Chemistry* **1948**, 176, 1243-1251.
- [5] M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *Science* **1948**, 108 (2804), 329-330.
- [6] M. Göthert, K. Starke, Pharmakologie des Serotonins - Pharmakotherapie primärer Kopfschmerzen, in: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Aufl., Hrsg.: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke, Urban & Fischer Verlag, München, Jena, **2001**, S. 213-221.
- [7] M. M. Rapport, *Journal of Biological Chemistry* **1949**, 180 (3), 961-969.
- [8] B. Asero, V. Colò, V. Erspamer, A. Versollone, *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1952**, 576 (1), 69-74.
- [9] V. Erspamer, *Pharmacological Reviews* **1954**, 6 (4), 425-487.
- [10] V. Erspamer, B. Asero, *Nature* **1952**, 169, 800-801.
- [11] K. E. Hamlin, F. E. Fischer, *Journal of the American Chemical Society* **1951**, 73 (10), 5007-5008.
- [12] M. E. Speeter, R. V. Heinzelmann, D. I. Weisblat, *Journal of the American Chemical Society* **1951**, 73 (11), 5514-5515.
- [13] B. M. Twarog, I. H. Page, H. Bailey, *American Journal of Physiology - Renal Physiology* **1953**, 175 (1), 157-161.
- [14] B. M. Twarog, *Journal of Cellular and Comparative Physiology* **1954**, 44 (1), 141-163.
- [15] K. Starke, Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems, in: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Aufl., Hrsg.: K. Aktories, U. Förstermann, F. Hoffmann, K. Starke, München, Jena, **2005**, S. 115-145.
- [16] C. Kriegebaum, L. Gutknecht, A. Schmitt, K.-P. Lesch, A. Reif, *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie* **2010**, 78, 319-331.
- [17] H. S. Ormsbee, J. D. Fondacaro, *Experimental Biology and Medicine* **1985**, 178 (3), 333-338.
- [18] D. J. Walther, J. U. Peter, S. Winter, M. Höltje, N. Paulmann, M. Grohmann, J. Vowinckel, V. Alamo-Bethencourt, C. S. Wilhelm, G. Ahnert-Hilger, M. Bader, *Cell* **2003**, 115 (7), 851-862.
- [19] P. M. Vanhoutte, *Trends in Pharmacological Sciences* **1982**, 3 (9), 370-373.
- [20] M. D. Gershon, *Advances in Experimental Medicine and Biology* **1991**, 294, 221-230.
- [21] A. A. Verhofstad, H. W. Steinbusch, B. Penke, J. Varga, H. W. J. Joosten, *Brain Research* **1981**, 212 (1), 39-49.
- [22] C. Newman, D. Wang, E. Cutz, *Advances in Experimental Medicine and Biology* **1993**, 337, 73-78.
- [23] S. D. Roper, *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* **2007**, 454 (5), 759-776.
- [24] G. Chidlow, P. S. Hiscott, N. N. Osborne, *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **2004**, 242 (3), 259-264.
- [25] R. M. Barbosa, A. M. Silva, A. R. Tome, J. A. Stamford, R. M. Santos, L. M. Rosário, *The Journal of Physiology* **1998**, 510 (1), 135-143.
- [26] M. Matsuda, T. Imaoka, A. J. Vomachka, G. A. Gudelsky, Z. Hou, M. Mistry, J. P. Bailey, K. M. Nieport, D. J. Walther, M. Bader, N. D. Horseman, *Developmental Cell* **2004**, 6 (2), 193-203.

- [27] K. Ikeda, K. Tojo, C. Otsubo, T. Udagawa, K. Kumazawa, M. Ishikawa, G. Tokudome, T. Hosoya, N. Tajima, W. C. Claycomb, K. Nakao, M. Kawamura, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2005**, 328 (2), 522-525.
- [28] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2008**, S. 476-479.
- [29] A. Frazer, J. G. Hensler, Serotonin, in: *Basic Neurochemistry*, Hrsg.: G. J. Siegel, B. W. Agranoff, A. R. Wayne, P. B. Molinoff, Raven Press, New York, **1994**, S. 283-308.
- [30] D. J. Walther, M. Bader, *Biochemical Pharmacology* **2003**, 66 (9), 1673-1680.
- [31] D. J. Walther, J. U. Peter, S. Bashammakh, H. Hörtnagl, M. Voits, H. Fink, M. Bader, *Science* **2003**, 299 (5603), 76.
- [32] L. Gutknecht, C. Kriegebaum, J. Waider, A. Schmitt, K.-P. Lesch, *European Neuropsychopharmacology* **2009**, 19 (4), 266-282.
- [33] P. C. Waldmeier, *Journal of Neural Transmission* **1987**, 23, 55-72.
- [34] L. M. Finocchiaro, E. S. Arzt, S. Fernandez-Castelo, M. Criscuolo, S. Finkielman, V. E. Nahmod, *Journal of Interferon Research* **1988**, 8 (6), 705-716.
- [35] G. P. Geba, W. Ptak, G. M. Anderson, V. Paliwal, R. E. Ratzlaff, J. Levin, P. W. Askenase, *Journal of Immunology* **1996**, 157 (2), 557-565.
- [36] M. L. Rudd, A. N. Nicolas, B. L. Brown, K. Fischer-Stenger, J. K. Stewart, *Journal of Neuroimmunology* **2005**, 159 (1-2), 113-118.
- [37] A. Harms, *5-HT_{2A}-Radioligand-Rezeptor-Bindungsstudien zur Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von halluzinogenen Designer-Drogen. Entwicklung einer Hochdurchsatz-Screening-Methode*, Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Tübingen), **1999**.
- [38] M. Berger, J. A. Gray, B. L. Roth, *Annual Review of Medicine* **2009**, 60 (1), 355-366.
- [39] M. D. Gershon, J. Tack, *Gastroenterology* **2007**, 132 (1), 397-414.
- [40] D. Hoyer, J. P. Hannon, G. R. Martin, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2002**, 71 (4), 533-554.
- [41] B. J. Jones, T. P. Blackburn, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2002**, 71 (4), 555-568.
- [42] P. M. Vanhoutte, P. P. Humphrey, M. Spedding, *Pharmacological Reviews* **1996**, 48 (1), 1-2.
- [43] N. M. Barnes, R. Andrade, J. Bockaert, A. Butler, M. Hamon, J. Hensler, K. Herrick-Davis, D. Hoyer, L. Maroteaux, G. R. Martin, J. A. Peters, B. Roth, T. Sharp, C. M. Villalon, J. Neumaier, *5-Hydroxytryptamine receptors, introductory chapter*, **2012**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=1>, 23.09.2013.
- [44] D. Hoyer, D. E. Clarke, J. R. Fozard, P. R. Hartig, G. R. Martin, E. J. Mylecharane, P. R. Saxena, P. P. Humphrey, *Pharmacological Reviews* **1994**, 46 (2), 157-203.
- [45] P. P. A. Humphrey, P. Hartig, D. Hoyer, *Trends in Pharmacological Sciences* **1993**, 14 (6), 233-236.
- [46] W. K. Kroeze, K. Kristiansen, B. L. Roth, *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2002**, 2 (6), 507-528.
- [47] P. Vernier, B. Cardinaud, O. Valdenaire, H. Philippe, J. D. Vincent, *Trends in Pharmacological Sciences* **1995**, 16 (11), 375-381.
- [48] W. K. Kroeze, B. L. Roth, Molecular Biology and Genomic Organization of G Protein-Coupled Serotonin Receptors, in: *The Serotonin Receptors. From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics*, Hrsg.: B. L. Roth, Humana Press, Totowa, New Jersey, **2006**, S. 1-38.
- [49] R. B. Westkaemper, B. L. Roth, Structure and Function Reveal Insights in the Pharmacology of 5-HT Receptor Subtypes, in: *The Serotonin Receptors. From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics*, Hrsg.: B. L. Roth, Humana Press, Totowa, New Jersey, **2006**, S. 39-58.
- [50] J. R. Raymond, Y. V. Mukhin, A. Gelasco, J. Turner, G. Collinsworth, T. W. Gettys, J. S. Grewal, M. N. Garnovskaya, *Pharmacology & Therapeutics* **2001**, 92 (2-3), 179-212.

- [51] S. J. Peroutka, *Journal of Neurochemistry* **1993**, *60* (2), 408-416.
- [52] F. G. Boess, I. L. Martin, *Neuropharmacology* **1994**, *33*, 275-317.
- [53] A. Frazer, S. Maayani, B. B. Wolfe, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **1990**, *30* (1), 307-348.
- [54] W. Feniuk, P. P. A. Humphrey, Cardiovascular Pharmacology of 5-Hydroxytryptamine. Prospective Therapeutic Applications, in: *Developments in Cardiovascular Medicine*, *106*, Hrsg.: P. R. Saxena, Dordrecht, **1990**, S. 69-80.
- [55] N. M. Barnes, R. Andrade, J. Bockaert, A. Butler, M. Hamon, J. Hensler, K. Herrick-Davis, D. Hoyer, L. Maroteaux, G. R. Martin, J. A. Peters, B. Roth, T. Sharp, C. M. Villalon, J. Neumaier, *5-Hydroxytryptamine receptors, introductory chapter*, **2013**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=1>, 27.05.2014.
- [56] D. Marazziti, S. Marracci, L. Palego, A. Rotondo, C. Mazzanti, I. Nardi, H. Ladinsky, E. Giraldo, F. Borsini, G. B. Cassano, *Brain Research* **1994**, *658* (1-2), 55-59.
- [57] T. M. Aune, H. W. Golden, K. M. McGrath, *Journal of Immunology* **1994**, *153*, 489-498.
- [58] J. C. Compaan, L. Groenink, J. van der Gugten, R. A. A. Maes, B. Olivier, *European Journal of Neuroscience* **1996**, *8* (11), 2340-2347.
- [59] W. C. Drevets, E. Frank, J. C. Price, D. J. Kupfer, D. Holt, P. J. Greer, Y. Huang, C. Gautier, C. Mathis, *Biological Psychiatry* **1999**, *46* (10), 1375-1387.
- [60] N. M. Barnes, T. Sharp, *Neuropharmacology* **1999**, *38* (8), 1083-1152.
- [61] I. Izquierdo, J. H. Medina, *Neurobiology of Learning and Memory* **1997**, *68* (3), 285-316.
- [62] R. S. Kahn, R. Trestman, B. A. Lawlor, S. Gabriel, M. Davidson, L. Siever, *Psychopharmacology* **1994**, *114* (1), 155-160.
- [63] J. L. Rausch, M. E. Johnson, K. E. Kasik, S. M. Stah, *Neuropsychopharmacology* **2006**, *31*, 2274-2280.
- [64] P. A. Sargent, K. H. Kjaer, C. J. Bench, E. A. Rabiner, C. Messa, J. Meyer, R. N. Gunn, P. M. Grasby, Philip J. Cowen, *Archives of General Psychiatry* **2000**, *57* (2), 174-180.
- [65] J. Lundberg, J. Borg, C. Halldin, L. Farde, *Psychopharmacology* **2007**, *195* (3), 425-433.
- [66] D. Wacker, C. Wang, V. Katritch, G. W. Han, X.-P. Huang, E. Vardy, J. D. McCorvy, Y. Jiang, M. Chu, F. Y. Siu, W. Liu, H. E. Xu, V. Cherezov, B. L. Roth, R. C. Stevens, *Science* **2013**, *340* (6132), 615-619.
- [67] C. Wang, Y. Jiang, J. Ma, H. Wu, D. Wacker, V. Katritch, G. W. Han, W. Liu, X.-P. Huang, E. Vardy, J. D. McCorvy, X. Gao, X. E. Zhou, K. Melcher, C. Zhang, F. Bai, H. Yang, L. Yang, H. Jiang, B. L. Roth, V. Cherezov, R. C. Stevens, H. E. Xu, *Science* **2013**, *340* (6132), 610-614.
- [68] S. Lowther, F. De Paermentier, M. R. Crompton, R. W. Horton, *European Journal of Pharmacology* **1992**, *222* (1), 137-142.
- [69] A. T. Bruinvels, B. Landwehrmeyer, E. L. Gustafson, M. M. Durkin, G. Mengod, T. A. Branchek, D. Hoyer, J. M. Palacios, *Neuropharmacology* **1994**, *33*, 367-386.
- [70] P. A. Pierce, G. X. Xie, T. Meuser, S. J. Peroutka, *Neuroscience* **1997**, *81* (3), 813-819.
- [71] T. Ishida, K. Hirata, T. Sakoda, S. Kawashima, H. Akita, M. Yokoyama, *Cardiovascular Research* **1999**, *41* (1), 267-274.
- [72] J. Pascual, C. del Arco, T. Romón, E. del Olmo, E. Castro, A. Pazos, *Cephalalgia* **1996**, *16*, 317-322.
- [73] D. E. Nichols, C. D. Nichols, *Chemical Reviews* **2008**, *108* (5), 1614-1641.
- [74] R. B. Westkaemper, R. A. Glennon, *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2002**, *2* (6), 575-598.
- [75] L. Liang, K. MacDonald, E. M. Schwiebert, P. L. Zeitlin, W. B. Guggino, *American Journal of Physiology - Cell Physiology* **2009**, *296* (1), C131-C141.

- [76] M. Williams, Drug design and development: A perspective., in: *Foye's principles of medicinal chemistry*, Hrsg.: D. A. Williams, W. O. Foye, T. L. Lemke, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2002**, S. 12-23.
- [77] R. A. Glennon, Strategies for the Development of Selective Serotonergic Agents, in: *The Serotonin Receptors. From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics*, Hrsg.: B. L. Roth, Humana Press, Totowa, New Jersey, **2006**, S. 91-142.
- [78] G. Baxter, G. A. Kennett, F. Blaney, T. Blackburn, *Trends in Pharmacological Sciences* **1995**, 16 (3), 105-110.
- [79] R. A. Glennon, R. Raghupathi, P. Bartyzel, M. Teitler, S. Leonhard, *Journal of Medicinal Chemistry* **1992**, 35 (4), 734-740.
- [80] P. Bonaventure, D. Nepomuceno, K. Miller, J. Chen, C. Kuei, F. Kamme, D.-T. Tran, T. W. Lovenberg, C. Liu, *European Journal of Pharmacology* **2005**, 513 (3), 181-192.
- [81] C. S. Elangbam, R. M. Lightfoot, L. W. Yoon, D. R. Creech, R. S. Geske, C. W. Crumbley, L. D. Gates, H. G. Wall, *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* **2005**, 53 (5), 671-677.
- [82] D.-S. Choi, L. Maroteaux, *FEBS Letters* **1996**, 391 (1), 45-51.
- [83] E. Glusa, A. Roos, *British Journal of Pharmacology* **1996**, 119 (2), 330-334.
- [84] B. Schaerlinger, P. Hickel, N. Etienne, L. Guesnier, L. Maroteaux, *British Journal of Pharmacology* **2003**, 140 (2), 277-284.
- [85] K. Schmuck, C. Ullmer, H. O. Kalkman, A. Probst, H. Lübbert, *European Journal of Neuroscience* **1996**, 8 (5), 959-967.
- [86] D. S. Choi, S. J. Ward, N. Messaddeq, J. M. Launay, L. Maroteaux, *Development* **1997**, 124 (9), 1745-1755.
- [87] C. G. Nebigil, D.-S. Choi, A. Dierich, P. Hickel, M. Le Meur, N. Messaddeq, J.-M. Launay, L. Maroteaux, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2000**, 97 (17), 9508-9513.
- [88] C. G. Nebigil, J.-M. Launay, P. Hickel, C. Tournois, L. Maroteaux, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2000**, 97 (6), 2591-2596.
- [89] J.-M. Launay, P. Hervé, K. Peoc'h, C. Tournois, J. Callebert, C. G. Nebigil, N. Etienne, L. Drouet, M. Humbert, G. Simonneau, L. Maroteaux, *Nature Medicine* **2002**, 8 (10), 1129-1135.
- [90] B. L. Roth, *The New England Journal of Medicine* **2007**, 356 (1), 6-9.
- [91] J. E. Leysen, *Current Drug Targets. CNS & Neurological Disorders* **2004**, 3 (1), 11-26.
- [92] M. Pompeiano, J. M. Palacios, G. Mengod, *Molecular Brain Research* **1994**, 23 (1), 163-178.
- [93] L. Westberg, J. Bah, M. Råstam, C. Gillberg, E. Wentz, J. Melke, M. Hellstrand, E. Eriksson, *Neuropsychopharmacology* **2002**, 26 (6), 789-793.
- [94] B. M. Nilsson, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49 (14), 4023-4034.
- [95] M. Bancila, D. Verge, O. Rampin, J. R. Backstrom, E. Sanders-Bush, K. E. McKenna, L. Marson, A. Calas, F. Giuliano, *Neuroscience* **1999**, 92 (4), 1523-1537.
- [96] Y. Kimura, K. Hatanaka, Y. Naitou, K. Maeno, I. Shimada, A. Koakutsu, F. Wanibuchi, T. Yamaguchi, *European Journal of Pharmacology* **2004**, 483 (1), 37-43.
- [97] G. A. Kennett, M. D. Wood, F. Bright, B. Trail, G. Riley, V. Holland, K. Y. Avenell, T. Stean, N. Upton, S. Bromidge, I. T. Forbes, A. M. Brown, D. N. Middlemiss, T. P. Blackburn, *Neuropharmacology* **1997**, 36 (4-5), 609-620.
- [98] C. T. Egan, K. Herrick-Davis, K. Miller, R. A. Glennon, M. Teitler, *Psychopharmacology* **1998**, 136 (4), 409-414.
- [99] C. M. Niswender, K. Herrick-Davis, G. E. Dilley, H. Y. Meltzer, J. C. Overholser, C. A. Stockmeier, R. B. Emeson, E. Sanders-Bush, *Neuropsychopharmacology* **2001**, 24 (5), 478-491.
- [100] G. Curzon, E. L. Gibson, A. O. Oluyomi, *Trends in Pharmacological Sciences* **1997**, 18 (1), 21-25.
- [101] H. E. Bays, *Expert Review of Cardiovascular Therapy* **2009**, 7 (11), 1429-1445.

- [102] K. Harada, M. Aota, T. Inoue, R. Matsuda, T. Mihara, T. Yamaji, K. Ishibashi, N. Matsuoka, *European Journal of Pharmacology* **2006**, *553* (1), 171-184.
- [103] D. Bellelli, J. M. Balcarek, A. G. Hope, J. A. Peters, J. J. Lambert, T. P. Blackburn, *Molecular Pharmacology* **1995**, *48* (6), 1054-1062.
- [104] P. A. Davies, M. Pistis, M. C. Hanna, J. A. Peters, J. J. Lambert, T. G. Hales, E. F. Kirkness, *Nature* **1999**, *397* (6717), 359-363.
- [105] A. E. Dubin, R. Huvar, M. R. D'Andrea, J. Pyati, J. Y. Zhu, K. Joy, S. J. Wilson, J. E. Galindo, C. A. Glass, L. Luo, *Journal of Biological Chemistry* **1999**, *274* (43), 30799-30810.
- [106] A. Miyake, S. Mochizuki, Y. Takemoto, S. Akuzawa, *Molecular Pharmacology* **1995**, *48* (3), 407-416.
- [107] B. Niesler, B. Frank, J. Kapeller, G. A. Rappold, *Gene* **2003**, *310*, 101-111.
- [108] N. M. Barnes, T. G. Hales, S. C. R. Lummis, J. A. Peters, *5-HT3 receptors, introductory chapter*, **2011**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=68>, 23.09.2013.
- [109] IUPHAR, *5-HT3 receptors*, **2014**, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=68>, 24.04.2014.
- [110] S. P. H. Alexander, H. E. Benson, E. Faccenda, A. J. Pawson, J. L. Sharman, M. Spedding, J. A. Peters, A. J. Harmar, CGTP Collaborators, *British Journal of Pharmacology* **2013**, *170* (8), 1582-1606.
- [111] A. Rex, B. Bert, H. Fink, *Pharmazie in unserer Zeit* **2007**, *36* (5), 342-353.
- [112] N. A. Votolato, S. Stern, R. M. Caputo, *International Urogynecology Journal* **2000**, *11* (6), 386-388.
- [113] K. Varnäs, C. Halldin, V. W. Pike, H. Hall, *European Neuropsychopharmacology* **2003**, *13* (4), 228-234.
- [114] D. Cartier, S. Jégou, F. Parmentier, I. Lihmann, E. Louiset, J.-M. Kuhn, C. Bastard, P.-F. Plouin, M. Godin, H. Vaudry, H. Lefebvre, *European Journal of Endocrinology* **2005**, *153* (6), 939-947.
- [115] A. J. Kaumann, F. O. Levy, *Pharmacology & Therapeutics* **2006**, *111*, 674-706.
- [116] K. Taniyama, N. Makimoto, A. Furuichi, Y. Sakurai-Yamashita, Y. Nagase, M. Kaibara, T. Kanematsu, *Journal of Gastroenterology* **2000**, *35* (8), 575-582.
- [117] C. Langer, C. Piper, J. Vogt, J. Heintze, T. Butz, O. Lindner, W. Burchert, C. Kersting, D. Horstkotte, *Clinical Research in Cardiology* **2007**, *96* (2), 114-118.
- [118] S. Singh, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* **2004**, *10* (1), 71-76.
- [119] J. Bockaert, S. Claeysen, V. Compan, A. Dumuis, *Current Drug Targets. CNS & Neurological Disorders* **2004**, *3* (1), 39-51.
- [120] M. Brunner, M. Zehender, *Intensivmedizin und Notfallmedizin* **1998**, *35* (7), 557-564.
- [121] C. Gerald, N. Adham, H.-T. Kao, M. A. Olsen, T. M. Laz, L. E. Schechter, J. A. Bard, P. J. Vaysse, P. R. Hartig, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, *The EMBO Journal* **1995**, *14* (12), 2806-2815.
- [122] S. Claeysen, M. Sebben, L. Journot, J. Bockaert, A. Dumuis, *FEBS Letters* **1996**, *398* (1), 19-25.
- [123] S. Claeysen, P. Faye, M. Sebben, S. Lemaire, J. Bockaert, A. Dumuis, *Neuro Report* **1997**, *8* (15), 3189-3196.
- [124] O. Blondel, G. Vandecasteele, M. Gastineau, S. Leclerc, Y. Dahmoune, M. Langlois, R. Fischmeister, *FEBS Letters* **1997**, *412* (3), 465-474.
- [125] O. Blondel, M. Gastineau, Y. Dahmoune, M. Langlois, R. Fischmeister, *Journal of Neurochemistry* **1998**, *70* (6), 2252-2261.
- [126] M. L. Woolley, C. A. Marsden, K. C. Fone, *Current Drug Targets. CNS & Neurological Disorders* **2004**, *3* (1), 59-79.
- [127] D. L. Nelson, *Current Drug Targets. CNS & Neurological Disorders* **2004**, *3* (1), 53-58.
- [128] H. Matthes, U. Boschert, N. Amlaiky, R. Grailhe, J. L. Plassat, F. Muscatelli, M. G. Mattei, R. Hen, *Molecular Pharmacology* **1993**, *43* (3), 313-319.

- [129] M. G. Erlander, T. W. Lovenberg, B. M. Baron, L. de Lecea, P. E. Danielson, M. Racke, A. L. Slone, B. W. Siegel, P. E. Foye, K. Cannon, J. E. Burns, J. G. Sutcliffe, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1993**, 90 (8), 3452-3456.
- [130] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT_{5b} receptor*, **2012**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=648>, 29.10.2013.
- [131] P. Schoeffter, C. Waeber, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **1994**, 350 (4), 356-360.
- [132] R. P. Ward, M. W. Hamblin, J. E. Lachowicz, B. J. Hoffman, D. R. Sibley, D. M. Dorsa, *Neuroscience* **1995**, 64 (4), 1105-1111.
- [133] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT₆ receptor*, **2014**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=11>, 08.05.2014.
- [134] F. J. Monsma, Y. Shen, R. P. Ward, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, *Molecular Pharmacology* **1993**, 43 (3), 320-327.
- [135] M. Ruat, E. Traiffort, J.-M. Arrang, J. Tardivel-Lacombe, J. Diaz, R. Leurs, J.-C. Schwartz, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1993**, 193 (1), 268-276.
- [136] R. Kohen, M. A. Metcalf, N. Khan, T. Druck, K. Huebner, J. E. Lachowicz, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley, B. L. Roth, M. W. Hamblin, *Journal of Neurochemistry* **1996**, 66 (1), 47-56.
- [137] R. Heim, *Synthese und Pharmakologie potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit N-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur. Entwicklung eines neuen Struktur-Wirkungskonzepts.*, Dissertation, Freie Universität Berlin (Berlin), **2003**.
- [138] D. R. Thomas, J. J. Hagan, *Current Drug Targets. CNS & Neurological Disorders* **2004**, 3, 81-90.
- [139] Y. Shen, F. J. Monsma, M. A. Metcalf, P. A. Jose, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, *Journal of Biological Chemistry* **1993**, 268 (24), 18200-18204.
- [140] T. W. Lovenberg, B. M. Baron, L. de Lecea, J. O. Miller, R. A. Prosser, M. A. Rea, P. E. Foye, M. Rucke, A. L. Slone, B. W. Siegel, P. E. Danielson, J. G. Sutcliffe, M. G. Erlander, *Neuron* **1993**, 11 (3), 449-458.
- [141] M. Ruat, E. Traiffort, R. Leurs, J. Tardivel-Lacombe, J. Diaz, J.-M. Arrang, J.-C. Schwartz, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1993**, 90 (18), 8547-8551.
- [142] J.-L. Plassat, N. Amlaiky, R. Hen, *Molecular Pharmacology* **1993**, 44 (2), 229-236.
- [143] A.-P. Tsou, A. Kosaka, C. Bach, P. Zuppan, C. Yee, L. Tom, R. Alvarez, S. Ramsey, D. W. Bonhaus, E. Stefanich, L. Jakeman, R. M. Eglén, H. W. Chan, *Journal of Neurochemistry* **1994**, 63 (2), 456-464.
- [144] R. M. Eglén, R. Alvarez, D. Carter, E. Leung, L. Jakeman, Z. To, A. P. Tsou, *Annals of the New York Academy of Sciences* **1997**, 812 (1), 216-217.
- [145] J. A. Bard, J. Zgombick, N. Adham, P. Vaysse, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, *Journal of Biological Chemistry* **1993**, 268 (31), 23422-23426.
- [146] A. J. Sleight, C. Carolo, N. Petit, C. Zwingelstein, A. Bourson, *Molecular Pharmacology* **1995**, 47 (1), 99-103.
- [147] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R.

- Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT_{1A} receptor*, **2013**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=1>, 29.10.2013.
- [148] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT_{1B} receptor*, **2013**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=2>, 29.10.2013.
- [149] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT_{1D} receptor*, **2013**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=3>, 29.10.2013.
- [150] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT_{1E} receptor*, **2012**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=4>, 29.10.2013.
- [151] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT_{1F} receptor*, **2013**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=5>, 29.10.2013.
- [152] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT_{2A} receptor*, **2013**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=6>, 29.10.2013.
- [153] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT_{2B} receptor*, **2013**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=7>, 29.10.2013.
- [154] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT_{2C} receptor*, **2013**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=8>, 29.10.2013.
- [155] N. M. Barnes, T. G. Hales, S. C. R. Lummis, B. Niesler, J. A. Peters, *5-HT₃ receptors: 5-HT_{3A}*, **2011**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=373>, 29.10.2013.

- [156] N. M. Barnes, T. G. Hales, S. C. R. Lummis, B. Niesler, J. A. Peters, *5-HT₃ receptors: 5-HT_{3B}*, **2010**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=374>, 29.10.2013.
- [157] N. M. Barnes, T. G. Hales, S. C. R. Lummis, B. Niesler, J. A. Peters, *5-HT₃ receptors: 5-HT_{3C}*, **2010**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=375>, 29.10.2013.
- [158] N. M. Barnes, T. G. Hales, S. C. R. Lummis, B. Niesler, J. A. Peters, *5-HT₃ receptors: 5-HT_{3D}*, **2010**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=376>, 29.10.2013.
- [159] N. M. Barnes, T. G. Hales, S. C. R. Lummis, B. Niesler, J. A. Peters, *5-HT₃ receptors: 5-HT_{3E}*, **2010**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=377>, 29.10.2013.
- [160] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT₄ receptor*, **2013**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=9>, 29.10.2013.
- [161] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT_{5a} receptor*, **2012**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=10>, 29.10.2013.
- [162] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT₆ receptor*, **2013**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=11>, 29.10.2013.
- [163] R. Andrade, N. M. Barnes, G. Baxter, J. Bockaert, T. Branchek, M. L. Cohen, A. Dumuis, R. M. Eglén, M. Göthert, M. Hamblin, M. Hamon, P. R. Hartig, R. Hen, K. Herrick-Davis, R. Hills, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, K. P. Latté, L. Maroteaux, G. R. Martin, D. N. Middlemiss, E. Mylecharane, S. J. Peroutka, P. R. Saxena, A. Sleight, C. M. Villalon, F. Yocca, *5-Hydroxytryptamine receptors: 5-HT₇ receptor*, **2012**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=12>, 29.10.2013.
- [164] G. F. Busatto, L. S. Pilowsky, D. C. Costa, J. Merteys, D. Terriere, P. J. Ell, R. Mulligan, M. J. Travis, J. E. Leysen, D. Lui, S. Gacinovic, W. Waddington, A. Lingford-Hughes, R. W. Kerwin, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **1997**, 24 (2), 119-124.
- [165] Y. Dwivedi, G. N. Pandey, *Neuroreport* **1998**, 9, 3761-3765.
- [166] M. N. Garnovskaya, C. G. Nebigil, J. M. Arthur, R. F. Spurney, J. R. Raymond, *Molecular Pharmacology* **1995**, 48, 230-237.
- [167] J. S. Grewal, Y. V. Mukhin, M. N. Garnovskaya, J. R. Raymond, E. L. Greene, *American Journal of Physiology - Renal Physiology* **1999**, 276 (6), 922-930.
- [168] I. Guillet-Deniau, A. F. Burnol, J. Girard, *Journal of Biological Chemistry* **1997**, 272 (23), 14825-14829.
- [169] E. Hajdich, L. Dombrowski, F. Darakhshan, F. Rencurel, A. Murette, H. S. Hundal, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1999**, 257, 369-372.
- [170] E. Hajdich, F. Rencurel, A. Balendran, I. H. Batty, C. P. Downes, H. S. Hundal, *Journal of Biological Chemistry* **1999**, 274, 13563-13568.

- [171] J. F. Kuemmerle, K. S. Murthy, J. R. Grider, D. C. Martin, G. M. Makhlof, *Gastroenterology* **1995**, *109*, 1791-1800.
- [172] A. J. Ellwood, M. J. Curtis, *British Journal of Pharmacology* **1997**, *122* (5), 875-884.
- [173] E. H. Cook Jr., K. E. Fletcher, M. Wainwright, N. Marks, S. Y. Yan, B. L. Leventhal, *Journal of Neurochemistry* **1994**, *63*, 465-469.
- [174] T. Nagatomo, M. Rashid, H. Abul Muntasir, T. Komiyama, *Pharmacology & Therapeutics* **2004**, *104* (1), 59-81.
- [175] L. D. Van de Kar, A. Javed, Y. Zhang, F. Serres, D. K. Raap, T. S. Gray, *The Journal of Neuroscience* **2001**, *21* (10), 3572-3579.
- [176] G. V. Williams, S. G. Rao, P. S. Goldman-Rakic, *The Journal of Neuroscience* **2002**, *22* (7), 2843-2854.
- [177] J. A. Harvey, *Learning & Memory* **2003**, *10* (5), 355-362.
- [178] A. R. Blaazer, P. Smid, C. G. Kruse, *ChemMedChem* **2008**, *3* (9), 1299-1309.
- [179] J. A. May, M. A. McLaughlin, N. A. Sharif, M. R. Hellberg, T. R. Dean, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2003**, *306* (1), 301-309.
- [180] N. A. Sharif, C. R. Kelly, J. Y. Crider, G. W. Williams, S. X. Xu, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* **2003**, *19* (6), 501-515.
- [181] J. C. Parrish, D. E. Nichols, *Journal of Neurochemistry* **2006**, *99*, 1164-1175.
- [182] E. C. Lauterbach, A. Abdelhamid, J. B. Annandale, *Pharmacopsychiatry* **2000**, *33*, 38-41.
- [183] R. A. Glennon, R. Young, J. A. Rosecrans, *European Journal of Pharmacology* **1983**, *91* (2-3), 189-196.
- [184] F. X. Vollenweider, M. F. I. Vollenweider-Scherpenhuyzen, A. Bähler, H. Vogel, D. Hell, *NeuroReport* **1998**, *9* (17), 3897-3902.
- [185] J. González-Maeso, N. V. Weisstaub, M. Zhou, P. Chan, L. Ivic, R. Ang, A. Lira, M. Bradley-Moore, Y. Ge, Q. Zhou, S. C. Sealton, J. A. Gingrich, *Neuron* **2007**, *53* (3), 439-452.
- [186] J. González-Maeso, T. Yuen, B. J. Ebersole, E. Wurbach, A. Lira, M. Zhou, N. Weisstaub, R. Hen, J. A. Gingrich, S. C. Sealton, *The Journal of Neuroscience* **2003**, *23* (26), 8836-8843.
- [187] D. Trachsel, D. E. Nichols, S. Kidd, M. Hadorn, F. Baumberger, *Chemistry & Biodiversity* **2009**, *6*, 692-704.
- [188] D. M. Weiner, E. S. Burstein, N. Nash, G. E. Croston, E. A. Currier, K. E. Vanover, S. C. Harvey, E. Donohue, H. C. Hansen, C. M. Andersson, T. A. Spalding, D. F. C. Gibson, K. Krebs-Thomson, S. B. Powell, M. A. Geyer, U. Hacksell, M. R. Brann, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2001**, *299* (1), 268-276.
- [189] H. Y. Meltzer, *Neuropsychopharmacology* **1999**, *21* (S1), 106S-115S.
- [190] M. Berger, L. H. Tecott, Serotonin System Gene Knockouts. A Story of Mice With Implications for Man, in: *The Serotonin Receptors. From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics*, Hrsg.: B. L. Roth, Humana Press, Totowa, New Jersey, **2006**, S. 537-575.
- [191] J. C. Chambard, E. van Obberghen-Schilling, R. J. Haslam, V. Vouret, J. Pouyssegur, *Nucleic Acids Research* **1990**, *18* (17), 5282-5282.
- [192] D. B. Pritchett, A. W. J. Bach, M. Wozny, O. Taleb, R. Dal Toso, J. C. Shih, P. H. Seeburg, *The EMBO Journal* **1988**, *7* (13), 4135-4140.
- [193] M. P. Johnson, M. Baez, J. D. Kursar, D. L. Nelson, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **1995**, *1236* (1), 201-206.
- [194] T. Branchek, N. Adham, M. Macchi, H. T. Kao, P. R. Hartig, *Molecular Pharmacology* **1990**, *38* (5), 604-609.
- [195] D. Julius, K. N. Huang, T. J. Livelli, R. Axel, T. M. Jessel, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1990**, *87* (3), 928-932.
- [196] D. Van Oekelen, W. H. M. L. Luyten, J. E. Leysen, *Life Sciences* **2003**, *72* (22), 2429-2449.
- [197] T. Kenakin, *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1* (2), 103-110.
- [198] B. L. Roth, T. Nakaki, D. M. Chuang, E. Costa, *Neuropharmacology* **1984**, *23* (10), 1223-1225.

- [199] C. C. Felder, R. Y. Kanterman, A. L. Ma, J. Axelrod, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1990**, 87 (6), 2187-2191.
- [200] K. A. Berg, S. Maayani, J. Goldfarb, C. Scaramellini, P. Leff, W. P. Clarke, *Molecular Pharmacology* **1998**, 54 (1), 94-104.
- [201] R. L. Williams, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* **1999**, 1441 (2-3), 255-267.
- [202] B. L. Roth, D. L. Willins, K. Kristiansen, W. K. Kroeze, *Pharmacology & Therapeutics* **1998**, 79 (3), 231-257.
- [203] K. A. Berg, S. Maayani, J. Goldfarb, W. P. Clarke, *Annals of the New York Academy of Sciences* **1998**, 861 (1), 104-110.
- [204] M. S. Grotewiel, E. Sanders-Bush, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **1999**, 359 (1), 21-27.
- [205] H. Tamir, S. C. Hsiung, P. Y. Yu, K.-P. Liu, M. Adlersberg, E. A. Nunez, M. D. Gershon, *Synapse* **1992**, 12 (2), 155-168.
- [206] S. J. Briddon, R. A. Leslie, J. M. Elliott, *British Journal of Pharmacology* **1998**, 125, 727-734.
- [207] R. B. Westkaemper, R. A. Glennon, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **1991**, 40 (4), 1019-1031.
- [208] D. L. Nelson, *Medicinal Chemistry Research* **1993**, 3 (5-6), 306-316.
- [209] D. W. Bonhaus, C. Bach, A. DeSouza, F. H. R. Salazar, B. D. Matsuoka, P. Zuppan, H. W. Chan, R. M. Eglon, *British Journal of Pharmacology* **1995**, 115 (4), 622-628.
- [210] J. E. Leysen, C. J. E. Niemegeers, J. M. Van Nueten, P. M. Laduron, *Molecular Pharmacology* **1982**, 21 (2), 301-314.
- [211] D. Hoyer, P. Vos, A. Closse, A. Pazos, J. M. Palacios, H. Davies, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **1987**, 335 (3), 226-230.
- [212] R. A. Lyon, K. H. Davis, M. Titeler, *Molecular Pharmacology* **1987**, 31 (2), 194-199.
- [213] M. Titeler, S. Leonhardt, E. Weisberg, B. J. Hoffman, *Molecular Pharmacology* **1990**, 38 (5), 594-598.
- [214] J. A. May, H.-H. Chen, A. Rusinko, V. M. Lynch, N. A. Sharif, M. A. McLaughlin, *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 46 (19), 4188-4195.
- [215] J. A. May, A. P. Dantanarayana, P. W. Zinke, M. A. McLaughlin, N. A. Sharif, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49 (1), 318-328.
- [216] J. A. Lieberman, R. B. Mailman, G. Duncan, L. Sikich, M. Chakos, D. E. Nichols, J. E. Kraus, *Biological Psychiatry* **1998**, 44 (11), 1099-1117.
- [217] S. Miyamoto, G. E. Duncan, C. E. Marx, J. A. Lieberman, *Molecular Psychiatry* **2005**, 10 (1), 79-104.
- [218] H. Pertz, S. Elz, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1995**, 47 (4), 310-316.
- [219] P. A. van Zwieten, G. J. Blauw, P. van Brummelen, *Drugs* **1990**, 40 (4), 1-8.
- [220] P. B. Bradley, P. P. A. Humphrey, R. H. Williams, *British Journal of Pharmacology* **1985**, 84 (4), 919-925.
- [221] P. Leff, G. R. Martin, *British Journal of Pharmacology* **1986**, 88 (3), 585-593.
- [222] C. Schöning, M. Flieger, H. H. Pertz, *Journal of Animal Science* **2001**, 79 (8), 2202-2209.
- [223] H. H. Pertz, A. M. Brown, T. L. Gager, A. J. Kaumann, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1999**, 51 (3), 319-330.
- [224] R. Lu, A. Alioua, Y. Kumar, P. Kundu, M. Eghbali, N. V. Weisstaub, J. A. Gingrich, E. Stefani, L. Toro, *The Journal of Physiology* **2008**, 586 (16), 3855-3869.
- [225] M. L. Cohen, R. W. Fuller, K. S. Wiley, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1981**, 218 (2), 421-425.
- [226] M. L. Cohen, N. Mason, K. S. Wiley, R. W. Fuller, *Biochemical Pharmacology* **1983**, 32 (3), 567-570.
- [227] H. Gong, M. Rashid, T. Nakamura, K. Hattori, M. Nakazawa, H. Kihara, R. Yoshimoto, T. Nagatomo, *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **2000**, 23 (9), 1105-1107.

- [228] T. Görnemann, H. Hübner, P. Gmeiner, R. Horowski, K. P. Latté, M. Flieger, H. H. Pertz, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2008**, 324 (3), 1136-1145.
- [229] T. Tsurumaki, S. Nagai, X. Bo, A. Toyosato, H. Higuchi, *European Journal of Pharmacology* **2006**, 544 (1), 111-117.
- [230] C. Montiel, C. J. Herrero, E. García-Palomero, J. Renart, A. G. García, R. B. Lomax, *European Journal of Pharmacology* **1997**, 332 (2), 183-193.
- [231] R. A. Glennon, M. Dukat, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **1991**, 40 (4), 1009-1017.
- [232] R. A. Glennon, R. K. Raghupathi, *Current CNS Patents* **1990**, 1, 323-343.
- [233] I. van Wijngaarden, W. Soudijn, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} Receptor ligands, in: *Serotonin receptors and their ligands*, Hrsg.: B. Olivier, I. van Wijngaarden, W. Soudijn, Elsevier, Amsterdam, **1997**, S. 161-197.
- [234] K. Andersen, T. Liljefors, K. Gundertofte, J. Perregaard, K. P. Bøgesø, *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37 (7), 950-962.
- [235] A. M. Ismaiel, K. Arruda, M. Teitler, R. A. Glennon, *Journal of Medicinal Chemistry* **1995**, 38 (7), 1196-1202.
- [236] R. B. Westkaemper, E. G. Hyde, M. S. Choudhary, N. Khan, E. I. Gelbar, R. A. Glennon, B. L. Roth, *European Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, 34 (5), 441-447.
- [237] M. Rowley, L. J. Bristow, P. H. Hutson, *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, 44 (4), 477-501.
- [238] J. E. Leysen, F. Awouters, L. Kennis, P. M. Laduron, J. Vandenberg, P. A. J. Janssen, *Life Sciences* **1981**, 28 (9), 1015-1022.
- [239] R. N. Brogden, E. M. Sorkin, *Drugs* **1990**, 40, 903-949.
- [240] G. J. Grover, C. A. Sargent, S. Dzwonczyk, D. E. Normandin, M. J. Antonaccio, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **1993**, 22 (4), 664-672.
- [241] M. E. Silva, *Theoretical study of the interaction of agonists with the 5-HT_{2A} receptor*, Dissertation, Universität Regensburg (Regensburg), **2008**.
- [242] P. Vanhoutte, A. Amery, W. Birkenhäger, A. Breckenridge, F. Bühler, A. Distler, J. Dormandy, A. Doyle, E. Frohlich, L. Hansson, *Hypertension* **1988**, 11 (2), 111-133.
- [243] J. C. Jerman, S. J. Brough, T. Gager, M. Wood, M. C. Coldwell, D. Smart, D. N. Middlemiss, *European Journal of Pharmacology* **2001**, 414 (1), 23-30.
- [244] I. Van Wijngaarden, M. T. M. Tulp, W. Soudijn, *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology* **1990**, 188 (6), 301-312.
- [245] S. Elz, W. L. Heil, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, 5 (7), 667-672.
- [246] J. L. Herndon, A. Ismaiel, S. P. Ingher, M. Teitler, R. A. Glennon, *Journal of Medicinal Chemistry* **1992**, 35 (26), 4903-4910.
- [247] G. I. Stevenson, A. L. Smith, S. Lewis, S. G. Michie, J. G. Neduvellil, S. Patel, R. Marwood, S. Patel, J. L. Castro, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, 10 (24), 2697-2699.
- [248] J. Crawforth, S. Goodacre, R. Maxey, S. Bourrain, S. Patel, R. Marwood, D. O'Connor, R. Herbert, P. Hutson, M. Rowley, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, 10 (24), 2701-2703.
- [249] T. Matzdorf, *5-Carboxamidotryptamin-Derivate als Liganden für 5-HT₇- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren: Synthese und In-vitro-Pharmakologie*, Dissertation, Universität Regensburg (Regensburg), **2009**.
- [250] D. B. Wainscott, M. L. Cohen, K. W. Schenck, J. E. Audia, J. S. Nissen, M. Baez, J. D. Kursar, V. L. Lucaites, D. L. Nelson, *Molecular Pharmacology* **1993**, 43 (3), 419-426.
- [251] R. A. Glennon, M. Teitler, R. A. Lyon, R. M. Slusher, *Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, 31 (4), 867-870.
- [252] R. A. Glennon, M. Dukat, M. El-Bermawy, H. Law, J. De Los Angeles, M. Teitler, A. King, K. Herrick-Davis, *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37 (13), 1929-1935.
- [253] J. E. Macor, C. B. Fox, C. Johnson, B. K. Koe, L. A. Lebel, S. H. Zorn, *Journal of Medicinal Chemistry* **1992**, 35 (20), 3625-3632.
- [254] D. E. Nichols, *Pharmacology & Therapeutics* **2004**, 101 (2), 131-181.

- [255] D. L. Nelson, V. L. Lucaites, D. B. Wainscott, R. A. Glennon, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **1999**, 359 (1), 1-6.
- [256] S. Jähnichen, *Charakterisierung vaskulärer α_1 -Adrenozeptoren und 5-HT-Rezeptoren als Zielstrukturen natürlicher und partialsynthetischer Ergoline*, Dissertation, Freie Universität Berlin (Berlin), **2005**.
- [257] R. Hänsel, Alkaloide, in: *Pharmakognosie - Phytopharmazie*, Hrsg.: R. Hänsel, O. Sticher, Springer, Berlin, **2004**, S. 891-1071.
- [258] A. Closse, W. Frick, A. Dravid, G. Bolliger, D. Hauser, A. Sauter, H.-J. Tobler, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **1984**, 327 (2), 95-101.
- [259] W. L. Garbrecht, G. Marzoni, K. R. Whitten, M. L. Cohen, *Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, 31 (2), 444-448.
- [260] G. Marzoni, W. L. Garbrecht, P. Fludzinski, M. L. Cohen, *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, 30 (10), 1823-1826.
- [261] J. W. Misner, W. L. Garbrecht, G. Marzoni, K. R. Whitten, M. L. Cohen, *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 33 (2), 652-656.
- [262] D. Hoyer, P. Schoeffter, *Journal of Receptors and Signal Transduction* **1991**, 11 (1-4), 197-214.
- [263] K. D. Burris, M. Breeding, E. Sanders-Bush, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1991**, 258, 891-896.
- [264] P. R. Moya, K. A. Berg, M. A. Gutiérrez-Hernandez, P. Sáez-Briones, M. Reyes-Parada, B. K. Cassels, W. P. Clarke, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2007**, 321 (3), 1054-1061.
- [265] M. R. Seggel, M. Y. Yousif, R. A. Lyon, M. Titeler, B. L. Roth, E. A. Suba, R. A. Glennon, *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 33 (3), 1032-1036.
- [266] C. C. Gerhardt, H. van Heerikhuizen, *European Journal of Pharmacology* **1997**, 334 (1), 1-23.
- [267] M. Shannon, G. Battaglia, R. A. Glennon, M. Titeler, *European Journal of Pharmacology* **1984**, 102 (1), 23-29.
- [268] R. A. Glennon, *NIDA Research Monography* **1989**, 94, 43-67.
- [269] A. Shulgin, A. Shulgin, *PIHKAL: a chemical love story*, Transform Press, Berkeley, **1991**.
- [270] A. T. Shulgin, M. F. Carter, *Psychopharmacology Communications* **1975**, 1 (1), 93-98.
- [271] A. T. Shulgin, T. Sargent, C. Naranjo, *Pharmacology* **1971**, 5 (2), 103-107.
- [272] C. F. Barfknecht, D. E. Nichols, *Journal of Medicinal Chemistry* **1971**, 14 (4), 370-372.
- [273] R. A. Glennon, R. Young, F. Benington, R. D. Morin, *Journal of Medicinal Chemistry* **1982**, 25 (10), 1163-1168.
- [274] D. E. Nichols, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1981**, 70 (8), 839-849.
- [275] D. C. Dyer, D. E. Nichols, D. B. Rusterholz, C. F. Barfknecht, *Life Sciences* **1973**, 13 (7), 885-896.
- [276] R. A. Glennon, M. Titeler, M. Seggel, R. A. Lyon, *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, 30 (5), 930-932.
- [277] R. A. Glennon, J. D. McKenney, R. A. Lyon, M. Titeler, *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, 29 (2), 194-199.
- [278] J. C. Parrish, M. R. Braden, E. Gundy, D. E. Nichols, *Journal of Neurochemistry* **2005**, 95 (6), 1575-1584.
- [279] M. P. Johnson, A. J. Hoffman, D. E. Nichols, C. A. Mathis, *Neuropharmacology* **1987**, 26 (12), 1803-1806.
- [280] D. E. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. L. Roth, G. A. Gudelsky, J. F. Nash, *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37 (25), 4346-4351.
- [281] A. T. Shulgin, *Experientia* **1963**, 19 (3), 127-128.
- [282] R. T. Standridge, H. G. Howell, J. A. Gylys, R. A. Partyka, A. T. Shulgin, *Journal of Medicinal Chemistry* **1976**, 19 (12), 1400-1404.
- [283] H. J. R. Weintraub, D. E. Nichols, A. Makriyannis, S. W. Fesik, *Journal of Medicinal Chemistry* **1980**, 23 (3), 339-341.

- [284] F. A. B. Aldous, B. C. Barrass, K. Brewster, D. A. Buxton, D. M. Green, R. M. Pinder, P. Rich, M. Skeels, K. J. Tutt, *Journal of Medicinal Chemistry* **1974**, 17 (10), 1100-1111.
- [285] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, G. M. Anderson, *Journal of Medicinal Chemistry* **1980**, 23 (3), 294-299.
- [286] R. A. Glennon, M. L. Bondarev, N. Khorana, R. Young, J. A. May, M. R. Hellberg, M. A. McLaughlin, N. A. Sharif, *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, 47 (24), 6034-6041.
- [287] M. E. Silva, R. Heim, A. Strasser, S. Elz, S. Dove, *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **2011**, 25 (1), 51-66.
- [288] A. P. Monte, S. R. Waldman, D. Marona-Lewicka, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, E. Sanders-Bush, D. E. Nichols, *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, 40 (19), 2997-3008.
- [289] A. Heffter, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1896**, 29 (1), 216-227.
- [290] U. Braun, G. Braun, P. Jacob III, D. E. Nichols, A. T. Shulgin, Absolute configuration and psychotomimetic activity, in: *QuaSAR Quantitative Structure Activity Relationships of Analgesics, Narcotic Antagonists, and Hallucinogens*, Hrsg.: G. Barnett, M. Trsic, R. E. Willette, National Institute on Drug Abuse Research, Washington DC, **1978**, S. 27-37.
- [291] P. Jacob, A. T. Shulgin, *Journal of Medicinal Chemistry* **1984**, 27 (7), 881-888.
- [292] P. Jacob, A. T. Shulgin, *Journal of Medicinal Chemistry* **1981**, 24 (11), 1348-1353.
- [293] R. A. Glennon, M. Titeler, R. Young, *Psychopharmacology Bulletin* **1986**, 22 (3), 953-958.
- [294] R. A. Glennon, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **1999**, 64 (2), 251-256.
- [295] D. E. Nichols, Medicinal chemistry and structure-activity relationships, in: *Amphetamine and Its Analogs*, Hrsg.: A. K. Cho, D. S. Segal, Academic Press, New York, **1994**, S. 3-41.
- [296] D. E. Nichols, Role of serotonergic neurons and 5-HT receptors in the action of hallucinogens, in: *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS*, Hrsg.: H. G. Baumgarten, M. Göthert, Springer, Berlin, **1997**, S. 563-585.
- [297] D. E. Nichols, R. Oberlender, D. J. McKenna, Stereochemical aspects of hallucinogenesis, in: *Biochemistry and Physiology of Substance Abuse*, Hrsg.: R. R. Watson, Boca Raton: CRC Press, **1991**, S. 1-39.
- [298] G. B. Marini-Bettolo, S. Chiavarelli, D. Bovet, *Gazzetta Chimica Italiana* **1951**, 80, 281-298.
- [299] C. F. Barfknecht, D. E. Nichols, *Journal of Medicinal Chemistry* **1972**, 15 (1), 109-110.
- [300] R. A. Glennon, R. Young, J. M. Jacyno, *Biochemical Pharmacology* **1983**, 32 (7), 1267-1273.
- [301] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M. M. Lewis, R. B. Mailman, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, D. E. Nichols, *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, 41 (12), 2134-2145.
- [302] J. J. Chambers, J. C. Parrish, N. H. Jensen, D. M. Kurrasch-Orbaugh, D. Marona-Lewicka, D. E. Nichols, *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 46 (16), 3526-3535.
- [303] R. B. Westkaemper, M. Dukat, R. A. Glennon, *Medicinal Chemistry Research* **1991**, 1 (6), 401-408.
- [304] R. B. Westkaemper, S. P. Runyon, M. L. Bondarev, J. E. Savage, B. L. Roth, R. A. Glennon, *European Journal of Pharmacology* **1999**, 380 (1), R5-R7.
- [305] R. B. Westkaemper, S. P. Runyon, J. E. Savage, B. L. Roth, R. A. Glennon, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, 11 (4), 563-566.
- [306] A. S. Horn, M. L. Post, O. Kennard, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1975**, 27 (8), 553-563.
- [307] M. A. Honrubia, J. Rodriguez, R. Dominguez, E. Lozoya, F. Manaut, J. A. Seijas, M. C. Villaverde, J. M. Calleja, M. I. Cadavid, S. Maayani, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1997**, 45 (5), 842-848.
- [308] T. De Boer, J. A. D. M. Tonnaer, C. J. De Vos, A. M. L. Van Delft, *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* **1990**, 40 (5), 550-554.

- [309] D. Hoyer, 5-Hydroxytryptamine receptors and effector coupling mechanisms in peripheral tissues, in: *The peripheral actions of 5-hydroxytryptamine*, Hrsg.: J. R. Fozard, **1989**, S. 72-99.
- [310] P. J. Conn, E. Sanders-Bush, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1987**, *242*, 552-557.
- [311] J. L. Malleron, M. T. Comte, C. Gueremy, J. F. Peyronel, A. Truchon, J. C. Blanchard, A. Doble, O. Piot, J. L. Zundel, *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, *34* (8), 2477-2483.
- [312] A. Doble, D. Girdlestone, O. Piot, D. Allam, J. Betschart, A. Boireau, A. Dupuy, C. Guérémy, J. Ménager, J. Zundel, J. C. Blanchard, *British Journal of Pharmacology* **1992**, *105* (1), 27-36.
- [313] C. van Amsterdam, G. Bartoszyk, Medicaments for prolonging both REM and non-REM sleep, containing 5-HT₂ receptor antagonists, preferably N-(indolyl-carbonyl)-piperazine derivatives, **2004**, Merck Patent GmbH, DE 10246357.
- [314] G. D. Bartoszyk, C. van Amsterdam, H. Böttcher, C. A. Seyfried, *European Journal of Pharmacology* **2003**, *473* (2-3), 229-230.
- [315] B. R. Teegarden, H. A. Shamma, Y. Xiong, *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2008**, *8* (11), 969-976.
- [316] U.S. National Institutes of Health, *Efficacy Study of LY2422347 to Treat Insomnia*, **2007**, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00259311>, 08.10.2013.
- [317] A. Bathe, B. Helfert, Verfahren zur Herstellung von monosubstituierten Piperazinderivaten, **2006**, Merck Patent GmbH, DE 102004049728.
- [318] I. T. Forbes, G. E. Jones, O. E. Murphy, V. Holland, G. S. Baxter, *Journal of Medicinal Chemistry* **1995**, *38* (6), 855-857.
- [319] R. S. Neuman, G. Zebrowska, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **1992**, *70* (12), 1604-1609.
- [320] T. Ogawa, A. Sugidachi, N. Tanaka, K. Fujimoto, F. Asai, *European Journal of Pharmacology* **2002**, *457* (2-3), 107-114.
- [321] T. P. Blackburn, B. Cox, A. J. Guildford, D. J. Le Count, D. N. Middlemiss, R. J. Pearce, C. W. Thornber, *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, *30* (12), 2252-2259.
- [322] A. A. Alhaider, M. A. Abdelkader, E. J. Lien, *Journal of Medicinal Chemistry* **1985**, *28* (10), 1394-1398.
- [323] D. S. Strassner, *Synthese, in vitro-Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehungen chiraler 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten der 3-Phenylchinolin-Reihe*, Dissertation, Freie Universität Berlin (Berlin), **2003**.
- [324] P. T. G. Davies, T. J. Steiner, *Headache: The Journal of Head and Face Pain* **1990**, *30* (6), 340-343.
- [325] T. P. Blackburn, C. W. Thornber, R. J. Pearce, B. Cox, *European Journal of Pharmacology* **1988**, *150* (3), 247-256.
- [326] K. S. Babe Jr., W. E. Serafin, Histamin, Bradykinin und ihre Antagonisten, in: *Goodman & Gilman Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie*, Hrsg.: J. G. Hardman, L. S. Goodman, A. Gilman, S. Harder, M. Paul, McGraw-Hill International, London, **1998**, S. 597-616.
- [327] A. Windaus, W. Vogt, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1907**, *40* (3), 3691-3695.
- [328] G. Barger, H. H. Dale, *Journal of the Chemical Society* **1910**, *97*, 2592-2595.
- [329] D. Ackermann, *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* **1909**, *60* (6), 482-501.
- [330] H. H. Dale, P. P. Laidlaw, *The Journal of Physiology* **1910**, *41* (5), 318-344.
- [331] M. B. Emanuel, *Clinical & Experimental Allergy* **1999**, *29* (S3), 1-11.
- [332] G. Barger, H. H. Dale, *The Journal of Physiology* **1911**, *41* (6), 499-503.
- [333] E. M. Tansey, *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* **2003**, *34* (3), 455-472.
- [334] D. Bovet, A.-M. Staub, *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie et de ses filiales et associées* **1937**, *124*, 547-549.

- [335] E. Fourneau, D. Bovet, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* **1933**, 46, 178-191.
- [336] A. M. Staub, D. Bovet, *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie et de ses filiales et associées* **1937**, 125, 818.
- [337] B. N. Halpern, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* **1942**, 68, 339-352.
- [338] S. M. Feinberg, S. Malkiel, A. R. Feinberg, *The Antihistamines; their clinical application.*, Aufl., Year Book Publishers, Chicago, **1950**, S. 93-100.
- [339] H. C. Bangen, *Geschichte der medikamentösen Therapie der Schizophrenie*, Dissertation, Freie Universität Berlin (Berlin), **1992**.
- [340] M. Kunze, *Histamin-H1-Rezeptoragonisten vom Suprahistaprodifen- und 2-Phenylhistamin-Typ und 2-substituierte Imidazolylpropan-Derivate als Liganden für H1/H2/H3/H4-Rezeptoren. Neue Synthesestrategien und pharmakologische Testung*, Dissertation, Universität Regensburg (Regensburg), **2006**.
- [341] M. J. Goldberg, R. Spector, C. K. Chiang, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1987**, 240 (3), 717-722.
- [342] F. M. Gengo, J. Dabronzo, A. Yurchak, S. Love, J. K. Miller, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **1987**, 42 (3), 265-272.
- [343] M. E. Parsons, C. R. Ganellin, *British Journal of Pharmacology* **2006**, 147 (S1), S127-S135.
- [344] European Medicines Agency, *Ceplene. Histamine dihydrochloride*, **2012**, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000796/human_med_000691.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, 19.09.2013.
- [345] F. Oliver, E. Amon, A. Breathnach, D. Francis, P. Sarathchandra, A. Kobza Black, M. Greaves, *Clinical and Experimental Dermatology* **1991**, 16 (1), 1-7.
- [346] J. D. Morrow, G. R. Margolies, J. Rowland, L. J. Roberts, *New England Journal of Medicine* **1991**, 324 (11), 716-720.
- [347] J. F. Riley, G. B. West, *The Journal of Physiology* **1952**, 117 (4), 72P-73P.
- [348] J.-C. Schwartz, J.-M. Arrang, M. Garbarg, H. Pollard, M. Ruat, *Physiological Reviews* **1991**, 71 (1), 1-51.
- [349] E. Schlicker, Pharmakologie des Histamins, in: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Aufl., Hrsg.: K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann, K. Starke, Elsevier, Urban & Fischer, München, **2009**, S. 199-206.
- [350] A. S. F. Ash, H. O. Schild, *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* **1966**, 27 (2), 427-439.
- [351] S. J. Hill, C. R. Ganellin, H. Timmerman, J.-C. Schwartz, N. P. Shankley, J. M. Young, W. Schunack, R. Levi, H. L. Haas, *Pharmacological Reviews* **1997**, 49 (3), 253-278.
- [352] J. W. Black, W. A. M. Duncan, C. J. Durant, C. R. Ganellin, E. M. Parsons, *Nature* **1972**, 236, 385-390.
- [353] P. Chazot, H. Fukui, C. R. Ganellin, H. L. Haas, S. J. Hill, R. Hills, R. Levi, W. Schunack, J.-C. Schwartz, N. P. Shankley, H. Timmerman, J. M. Young, *Histamine receptors, introductory chapter*, **2008**, International Union of Pharmacology (IUPHAR), <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=33>, 18.09.2013.
- [354] J.-M. Arrang, M. Garbarg, J.-C. Lancelo, J.-M. Lecomte, H. Pollard, M. Robba, W. Schunack, J.-C. Schwartz, *Nature* **1987**, 327, 117-123.
- [355] J.-M. Arrang, M. Garbarg, J.-C. Schwartz, *Nature* **1983**, 302, 1-5.
- [356] T. W. Lovenberg, B. L. Roland, S. J. Wilson, X. Jiang, J. Pyati, A. Huvar, M. R. Jackson, M. G. Erlander, *Molecular Pharmacology* **1999**, 55 (6), 1101-1107.
- [357] R. Leurs, R. A. Bakker, H. Timmerman, I. J. P. de Esch, *Nature Reviews Drug Discovery* **2005**, 4 (2), 107-120.
- [358] R. A. Bakker, *Inflammation Research* **2004**, 53 (10), 509-516.
- [359] T. Nakamura, H. Itadani, Y. Hidaka, M. Ohta, K. Tanaka, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2000**, 279 (2), 615-620.

- [360] T. Oda, N. Morikawa, Y. Saito, Y. Masuho, S. Matsumoto, *Journal of Biological Chemistry* **2000**, 275 (47), 36781-36786.
- [361] C. Liu, X.-J. Ma, X. Jiang, S. J. Wilson, C. L. Hofstra, J. Blevitt, J. Pyati, X. Li, W. Chai, N. Carruthers, T. W. Lovenberg, *Molecular Pharmacology* **2001**, 59 (3), 420-426.
- [362] K. L. Morse, J. Behan, T. M. Laz, R. E. West, S. A. Greenfeder, J. C. Anthes, S. Umland, Y. Wan, R. W. Hipkin, W. Gonsiorek, N. Shin, E. L. Gustafson, X. Qiao, S. Wang, J. A. Hedrick, J. Greene, M. Bayne, F. J. Monsma, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2001**, 296 (3), 1058-1066.
- [363] T. Nguyen, D. A. Shapiro, S. R. George, V. Setola, D. K. Lee, R. Cheng, L. Rauser, S. P. Lee, K. R. Lynch, B. L. Roth, B. F. O'Dowd, *Molecular Pharmacology* **2001**, 59 (3), 427-433.
- [364] Y. Zhu, D. Michalovich, H.-L. Wu, K. B. Tan, G. M. Dytko, I. J. Mannan, R. Boyce, J. Alston, L. A. Tierney, X. Li, N. C. Herrity, L. Vawter, H. M. Sarau, R. S. Ames, C. M. Davenport, J. P. Hieble, S. Wilson, D. J. Bergsma, L. R. Fitzgerald, *Molecular Pharmacology* **2001**, 59 (3), 434-441.
- [365] R. L. Thurmond, P. J. Desai, P. J. Dunford, W.-P. Fung-Leung, C. L. Hofstra, W. Jiang, S. Nguyen, J. P. Riley, S. Sun, K. N. Williams, J. P. Edwards, L. Karlsson, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2004**, 309 (1), 404-413.
- [366] I. J. P. de Esch, R. L. Thurmond, A. Jongejan, R. Leurs, *Trends in Pharmacological Sciences* **2005**, 26 (9), 462-469.
- [367] E. M. Wagner, *Synthese und pharmakologische Charakterisierung dualer Histamin- H_1 -/ H_4 -Rezeptorliganden*, Dissertation, Universität Regensburg (Regensburg), **2011**.
- [368] R. Gutzmer, C. Diestel, S. Mommert, B. Köther, H. Stark, M. Wittmann, A. Kapp, T. Werfel, *Journal of Immunology* **2005**, 174 (9), 5224-5232.
- [369] S. Dove, A. Buschauer, *Blick in die Wissenschaft* **2013**, 22 (28), 3-9.
- [370] T. van Biesen, L. M. Luttrell, B. Hawes, R. J. Lefkowitz, *Endocrine Reviews* **1996**, 17 (6), 698-714.
- [371] R. J. Lefkowitz, *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273 (30), 18677-18680.
- [372] J. S. Gutkind, *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273 (4), 1839-1842.
- [373] Nobelprize.org. Nobel Media, *The Nobel Prize in Chemistry 2012*, **2013**, The Nobel Foundation, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/, 09.12.2013.
- [374] S. S. Linse, *Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2012. Studies of G-Protein-coupled Receptors*, **2012**, Kungl. Vetenskaps-Akademien, Stockholm, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/advanced-chemistryprize2012.pdf.
- [375] Nobelprize.org. Nobel Media, *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1994*, **2013**, The Nobel Foundation, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1994/, 09.12.2013.
- [376] B. Á. N. Dhonnchadha, N. Ripoll, F. Clénet, M. Hascoët, M. Bourin, *Psychopharmacology* **2005**, 179 (2), 418-429.
- [377] B. Á. N. Dhonnchadha, M. Bourin, M. Hascoët, *Behavioural Brain Research* **2003**, 140 (1-2), 203-214.
- [378] N. V. Weisstaub, M. Zhou, A. Lira, E. Lambe, J. González-Maeso, J.-P. Hornung, E. Sibille, M. Underwood, S. Itohara, W. T. Dauer, M. S. Ansorge, E. Morelli, J. J. Mann, M. Toth, G. Aghajanian, S. C. Sealfon, R. Hen, J. A. Gingrich, *Science* **2006**, 313 (5786), 536-540.
- [379] H. Y. Meltzer, S. Matsubara, J. C. Lee, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1989**, 251 (1), 238-246.
- [380] J. Heredia-Moya, Y. Hayakawa, K. L. Kirk, *Journal of Fluorine Chemistry* **2006**, 127 (9), 1256-1260.
- [381] T. A. Engler, K. W. Furness, S. Malhotra, S. L. Briggs, H. B. Brooks, D. K. Clawson, C. Sanchez-Martinez, F. Zhang, G. Zhu, Methods and Compounds for treating proliferative diseases, **2004**, Eli Lilly and Company, US 2004/0048915 A1.

- [382] J. H. Tidwell, S. L. Buchwald, *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 11797-11810.
- [383] X.-N. Xu, L. Wang, G.-T. Wang, J.-B. Lin, G.-Y. Li, X.-K. Jiang, Z.-T. Li, *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15* (23), 5763-5774.
- [384] S. Jaegli, J.-P. Vors, L. Neuville, J. Zhu, *Synlett* **2009**, *18*, 2997-2999.
- [385] Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62* (19), 6507-6511.
- [386] D. Lizos, R. Tripoli, J. A. Murphy, *Chemical Communications* **2001**, 2732-2733.
- [387] D. E. Lizos, J. A. Murphy, *Organic and Biomolecular Chemistry* **2003**, *1* (1), 117-122.
- [388] S. Ram, R. E. Ehrenkauf, *Tetrahedron Letters* **1984**, *25* (32), 3415-3418.
- [389] S. Ram, R. E. Ehrenkauf, *Synthesis* **1986** (2), 133-135.
- [390] S. Ram, R. E. Ehrenkauf, *Synthesis* **1988** (2), 91-95.
- [391] L. Jiang, X. Lu, H. Zhang, Y. Jiang, D. Ma, *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (12), 4542-4546.
- [392] A. J. Poot, J. van Ameijde, M. Slijper, A. van den Berg, R. Hilhorst, R. Ruijtenbeek, D. T. S. Rijkers, R. M. J. Liskamp, *ChemBioChem* **2009**, *10* (12), 2042-2051.
- [393] R. Egris, M. Villacampa, J. C. Menendez, *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15* (41), 10930-10939.
- [394] Q. A. Ngo, F. Roussi, S. Thoret, F. Guéritte, *Chemical Biology & Drug Design* **2010**, *75* (3), 284-294.
- [395] K. K. Babievskii, K. A. Kochetkov, V. M. Belikov, *Izvestija Akademii Nauk SSSR. Serija Chimiceskaja* **1977**, *10*, 2310-2313.
- [396] M. E. Muratore, C. A. Holloway, A. W. Pilling, R. I. Storer, G. Trevitt, D. J. Dixon, *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 10796-10797.
- [397] A. Vilsmeier, A. Haack, *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1962**, 1989-1999.
- [398] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie, 5. Aufl.*, Vieweg + Teubner, Wiesbaden, **2009**, S. 324-332.
- [399] L. Henry, *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie et de ses filiales et associées* **1895**, *120*, 1265-1268.
- [400] L. Canoira, J. G. Rodriguez, J. B. Subiratsi, J.-A. Ecarioz, I. Jimenez, A. R. Martinez-Fernandez, *European Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, *24* (1), 39-42.
- [401] R. Faust, P. J. Garratt, M. A. T. Pérez, V. J.-D. Piccio, C. Madsen, A. Stenstrøm, B. Frølund, K. Davidson, M.-T. Teh, D. Sugden, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15* (13), 4543-4551.
- [402] A. S. F. Ash, W. R. Wragg, *Journal of the Chemical Society* **1958**, 3887-3892.
- [403] C. B. Gairaud, G. R. Lappin, *The Journal of Organic Chemistry* **1953**, *18* (1), 1-3.
- [404] M. Schumacher, *Chirale Arylmethoxytryptamine als 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten: Synthese, Analytik und in-vitro-Pharmakologie*, Dissertation, Universität Regensburg (Regensburg), **2007**.
- [405] G. Büchi, C.-P. Mak, *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, *42* (10), 1784-1786.
- [406] L. S. Santos, R. A. Pilli, V. H. Rawal, *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69* (4), 1283-1289.
- [407] S. Mahboobi, K. Bernauer, *Helvetica Chimica Acta* **1988**, *71*, 2034-2041.
- [408] B. Moreau, A. B. Charette, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (51), 18014-18015.
- [409] J. Blagg, *Sepiapterin Reductase Inhibitors for the Treatment of Pain.*, **2011**, Hercules Technology Management CO V Inc., WO 2011/047156 A1.
- [410] S. Kurokawa, A. G. Anderson Jr., *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1985**, *58* (1), 367-373
- [411] C. Subramanyam, M. Noguchi, S. M. Weinreb, *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54* (23), 5580-5585.
- [412] A. Kleemann, *Pharmaceutical chemistry, 1. Aufl.*, Ellis Horwood, Chichester, **1991**, S. 332-414.
- [413] S. Mahboobi, S. Dove, A. Sellmer, M. Winkler, E. Eichhorn, H. Pongratz, T. Ciossek, T. Baer, T. Maier, T. Beckers, *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52* (8), 2265-2279.

- [414] J. Bosch, T. Roca, M. Armengol, D. Fernández-Forner, *Tetrahedron* **2001**, 57 (6), 1041-1048.
- [415] M. Boisbrun, E. Vassileva, M. Raoul, J.-Y. Laronze, J. Sapi, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **2003**, 134 (12), 1641-1649.
- [416] J. E. Audia, M. L. Cohen, J. S. Gidda, D. L. G. Nelson, S. R. Baker, J. M. L. Ezquerra-Carrera, C. Lamas-Peteira, C. Pedregal-Tercero, Method for treating 5-HT_{2B} Receptor related Conditions, **1995**, Eli Lilly and Company, WO 95/24200.
- [417] A. Minkkilä, J. R. Savinainen, H. Käsnänen, H. Xhaard, T. Nevalainen, J. T. Laitinen, A. Poso, J. Leppänen, S. M. Saario, *ChemMedChem* **2009**, 4 (8), 1253-1259.
- [418] K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41 (6), 957-962.
- [419] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *The Journal of Organic Chemistry* **1978**, 43 (12), 2480-2482.
- [420] K. M. Laemmerhold, B. Breit, *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, 49 (13), 2367-2370.
- [421] J. E. Macor, R. Post, K. Ryan, *Synthetic Communications* **1993**, 23 (1), 65-72.
- [422] J. Holenz, R. Mercè, J. L. Díaz, X. Guitart, X. Codony, A. Dordal, G. Romero, A. Torrens, J. Mas, B. Andaluz, S. Hernández, X. Monroy, E. Sánchez, E. Hernández, R. Pérez, R. Cubí, O. Sanfeliu, H. Buschmann, *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, 48 (6), 1781-1795.
- [423] N. G. Gaylord, *Journal of Chemical Education* **1957**, 34 (8), 367-374.
- [424] R. Crohare, V. M. Merkuza, H. A. Gonzalez, E. A. Rueda, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1970**, 7 (3), 729-732.
- [425] A. R. Katritzky, H. Tao, R. Jiang, K. Suzuki, K. Kirichenko, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72 (2), 407-414.
- [426] A. K. Amegadzie, J. P. Beck, K. M. Gardinier, E. J. Hembre, J. C. Ruble, B. D. Wakefield, Thiazolopyridinone Derivatives as MCH Receptor Antagonists, **2009**, Eli Lilly and Company, US 2009/0233919 A1.
- [427] T. Kawasaki, H. Enoki, K. Matsumura, M. Ohyama, M. Inagawa, M. Sakamoto, *Organic Letters* **2000**, 2 (19), 3027-3029.
- [428] C.-G. Yang, J. Wang, X.-X. Tang, B. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13 (4), 383-394.
- [429] C. Hardouin, J.-P. Lecouve, Nouveau procédé de synthèse, **2010**, Les Laboratoires Servier, EP 2 151 429 A1.
- [430] E. R. Burkhardt, B. M. Coleridge, *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (35), 5152-5155.
- [431] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61 (11), 3849-3862.
- [432] M. V. Klyuev, *Russian Chemical Reviews* **1980**, 49 (1), 14-27.
- [433] H. E. Johnson, D. G. Crosby, *The Journal of Organic Chemistry* **1962**, 27 (6), 2205-2205.
- [434] A. Skita, F. Keil, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1928**, 61 (7), 1452-1459.
- [435] M. D. Bomann, I. C. Guch, M. DiMare, *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60 (18), 5995-5996.
- [436] J. S. Parker, S. A. Bowden, C. R. Firkin, J. D. Moseley, P. M. Murray, M. J. Welham, R. Wisedale, M. J. Young, W. O. Moss, *Organic Process Research & Development* **2002**, 7 (1), 67-73.
- [437] F. Mohanazadeh, M. Forozani, A. Taheri, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2007**, 138 (11), 1187-1189.
- [438] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie, 7. Aufl.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2012**, S. 375-376.
- [439] W. S. Emerson, The Preparation of Amines by Reductive Alkylation, in: *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **2004**, S. 174-255.
- [440] K. A. Schellenberg, *The Journal of Organic Chemistry* **1963**, 28 (11), 3259-3261.
- [441] J. Tadanier, R. Hallas, J. R. Martin, R. S. Stanaszek, *Tetrahedron* **1981**, 37 (7), 1309-1316.

- [442] F. Mutulis, I. Mutule, M. Lapins, J. E. S. Wikberg, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, 12 (7), 1035-1038.
- [443] K. Yamada, S. Teranishi, A. Miyashita, M. Ishikura, M. Somei, *Heterocycles* **2011**, 83 (11), 2547-2562.
- [444] D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131 (10), 3472-3473.
- [445] E. Burkhardt, Pyridine borane complexes, **2007**, BASF, US 8106200 B2.
- [446] K. Matos, S. Pichlmair, E. R. Burkhardt, *Chimica Oggi* **2007**, 25 (1), 17-20.
- [447] H. C. Brown, J. V. B. Kanth, P. V. Dalvi, M. Zaidlewicz, *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64 (17), 6263-6274.
- [448] K. Mizuno, M. Sawa, H. Harada, I. Taoka, H. Yamashita, M. Oue, H. Tsujiuchi, Y. Arai, S. Suzuki, Y. Furutani, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, 13 (3), 855-868.
- [449] P. A. Cage, M. Furber, C. A. Luckhurst, H. J. Sanganee, L. A. Stein, Peptidyl nitriles and use thereof as dipeptidyl peptidase I inhibitors, **2009**, AstraZeneca AB SE, WO 002009074829 A1.
- [450] Y. V. Murthy, F. Vattakunnel, Fenicol compounds and methods synthesizing 2-trifluoroacetamido-3-substituted propiophenone compounds, **2007**, Kenyon & Kenyon LLP, US 2007/0197823 A1.
- [451] A. R. Katritzky, R. Jiang, K. Suzuki, *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70 (13), 4993-5000.
- [452] A. R. Katritzky, K. Suzuki, S. K. Singh, *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68 (14), 5720-5723.
- [453] A. R. Katritzky, K. Suzuki, S. K. Singh, *Croatica Chemica Acta* **2004**, 77 (1-2), 175-178.
- [454] M. Osorio-Olivares, M. C. Rezende, S. Sepúlveda-Boza, B. K. Cassels, R. F. Baggio, J. C. Muñoz-Acevedo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14 (11), 1473-1477.
- [455] F. Weygand, E. Frauendorfer, *Chemische Berichte* **1970**, 103 (8), 2437-2449.
- [456] J. R. Pfister, W. E. Wymann, *Synthesis* **1983**, 1983 (1), 38-40.
- [457] S. P. Allwein, J. C. McWilliams, E. A. Secord, D. R. Mowrey, T. D. Nelson, M. H. Kress, *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (36), 6409-6412.
- [458] Z. Itov, H. Meckler, *Organic Process Research & Development* **2000**, 4 (4), 291-294.
- [459] H. J. Roth, A. Kleemann, *Arzneistoffsynthese, 2. Aufl.*, Thieme, Stuttgart, **1982**, S. 2-39.
- [460] W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, M. S. Pavlin, *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, 42 (2), 384-387.
- [461] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie: Eine Einführung*, 5. Aufl., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2013**, S. 27-35.
- [462] N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 102. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, New York, **2007**, S. 1999.
- [463] S. Mahboobi, A. Sellmer, E. Eichhorn, T. Beckers, H.-H. Fiebig, G. Kelter, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 40 (1), 85-92.
- [464] H. D. H. Showalter, G. Pohlmann, *Organic Preparations and Procedures International* **1992**, 24 (4), 484-488.
- [465] S. Hong, M. Dukat, M. Teitler, C. Egan, A. Dupre, K. Herrick-Davis, R. A. Glennon, *Medicinal Chemistry Research* **1999**, 9 (6), 374-388.
- [466] C. F. Huebner, H. A. Troxell, D. C. Schroeder, *Journal of the American Chemical Society* **1953**, 75 (23), 5887-5890.
- [467] A. D. Batcho, W. Leimgruber, *Organic Syntheses* **1985**, 63, 214-214.
- [468] G. Rodighiero, G. Malesani, U. Fornasiero, *Gazzetta Chimica Italiana* **1961**, 91, 742-749.
- [469] L. De Luca, S. De Grazia, S. Ferro, R. Gitto, F. Christ, Z. Debyser, A. Chimirri, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46 (2), 756-764.
- [470] G. C. Condie, M. F. Channon, A. J. Ivory, N. Kumar, D. S. Black, *Tetrahedron* **2005**, 61 (21), 4989-5004.
- [471] G. Bacharach, *Journal of the American Chemical Society* **1927**, 49 (6), 1522-1527.

- [472] K. G. Scheibli, *Über einige Substitutionsreaktionen an Azulenen*, Dissertation, ETH Zürich (Zürich), **1952**.
- [473] A. S. Gurkan, A. Karabay, Z. Buyukbingol, A. Adejare, E. Buyukbingol, *Archiv der Pharmazie* **2005**, 338 (2-3), 67-73.
- [474] H. Harada, Y. Hirokawa, K. Suzuki, Y. Hiyama, M. Oue, H. Kawashima, N. Yoshida, Y. Furutani, S. Kato, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13 (7), 1301-1305.
- [475] L. Legentil, L. Benel, V. Bertrand, B. Lesur, E. Delfourne, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49 (10), 2979-2988.
- [476] S. A. Filla, M. E. Flaugh, J. R. Gillig, L. J. Heinz, J. H. J. Krushinski, B. Liu, M. M. Pineiro-Nunez, J. M. Schaus, J. S. Ward, Benzenesulfonic acid indol-5-yl esters as antagonists of the 5-HT₆ receptor, **2002**, Eli Lilly and Company, WO 2002060871 A2.
- [477] M. Somei, M. Wakida, T. Ohta, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1988**, 36 (3), 1162-1168.
- [478] R. R. Neubig, M. Spedding, T. Kenakin, A. Christopoulos, *Pharmacological Reviews* **2003**, 55 (4), 597-606.
- [479] T. Kenakin, *A Pharmacology Primer: Theory, Application and Methods*, Elsevier, Amsterdam, **2006**.
- [480] S. Elz, *5-HT_{2A}-Rezeptorliganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehungen*, Habilitationsschrift, Freie Universität Berlin (Berlin), **1995**.
- [481] H. O. Schild, *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* **1947**, 2 (3), 189-206.
- [482] H. O. Schild, *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* **1949**, 4 (3), 277-280.
- [483] O. Arunlakshana, H. O. Schild, *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* **1959**, 14 (1), 48-58.
- [484] B. M. Altura, H. Edgarian, B. T. Altura, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1976**, 197 (2), 352-361.
- [485] B. M. Altura, B. T. Altura, *European Journal of Pharmacology* **1970**, 12 (1), 44-52.
- [486] M. V. Tyrode, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* **1910**, 20, 205-223.
- [487] J. M. Van Rossum, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* **1963**, 143 (3-4), 299-330.
- [488] E. J. Ariens, W. M. De Groot, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* **1954**, 99 (2), 193-205.
- [489] J. M. v. Rossum, E. J. Ariens, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* **1959**, 118 (3-4), 418-447.
- [490] H. A. David, H. O. Hartley, E. S. Pearson, *Biometrika* **1954**, 41 (3/4), 482-493.
- [491] H. Lohöfer, *Schnelltest nach David auf Normalverteilung*, **2012**, Universität Marburg, Marburg, <http://www.mathematik.uni-marburg.de/lohoefer/biologie/Schnelltest-nach-%20David.pdf>.
- [492] J. Hedderich, L. Sachs, *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*, Springer-Verlag, Berlin, **2012**.
- [493] GraphPad Software, *Curve Fitting Guide. Equation: Sigmoidal dose-response*, **2013**, http://www.graphpad.com/guides/prism/6/curve-fitting/index.htm?reg_ecanything.htm, 28.10.2013.
- [494] M. Marano, A. J. Kaumann, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1976**, 198 (3), 518-525.
- [495] S. Elz, K. Kramer, H. H. Pertz, H. Detert, A. M. ter Laak, R. Kühne, W. Schunack, *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, 43 (6), 1071-1084.
- [496] W. Pschyrembel, O. Dornblüth, *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, 261. Aufl., de Gruyter, Berlin, **2007**, S. 887.
- [497] C. Leschke, S. Elz, M. Garbarg, W. Schunack, *Journal of Medicinal Chemistry* **1995**, 38 (8), 1287-1294.
- [498] G. Beuerle, K.-A. Kovar, M. Schulze-Alexandru, *Quantitative Structure-Activity Relationships* **1997**, 16 (6), 447-458.

- [499] D. E. Nichols, W. R. Pfister, G. K. W. Yim, *Life Sciences* **1978**, *22* (24), 2165-2170.
- [500] U. K. Jendretzki, S. Elz, H.-D. Höltje, *Pharmaceutical and Pharmacological Letters* **1994**, *3*, 260-263.
- [501] M. Schulze-Alexandru, K.-A. Kovar, A. Vedani, *Quantitative Structure-Activity Relationships* **2000**, *18*, 548-560.
- [502] R. A. Glennon, E. Schubert, J. M. Jacyno, J. A. Rosecrans, *Journal of Medicinal Chemistry* **1980**, *23* (11), 1222-1226.
- [503] R. A. Lyon, M. Titeler, M. R. Seggel, R. A. Glennon, *European Journal of Pharmacology* **1988**, *145* (3), 291-297.
- [504] M. P. Johnson, J. E. Audia, J. S. Nissen, D. L. Nelson, *European Journal of Pharmacology* **1993**, *239* (1-3), 111-118.
- [505] M. P. Johnson, R. J. Loncharich, M. Baez, D. L. Nelson, *Molecular Pharmacology* **1994**, *45* (2), 277-286.
- [506] R. G. Taborsky, P. Delvigs, D. Palaic, M. Bumpus, *Journal of Medicinal Chemistry* **1967**, *10* (3), 403-407.
- [507] B. F. Skinner, *The behavior of organisms. An experimental analysis*, 7. Aufl., Appleton-Century-Crofts, New York, **1966**, S. 1-457.
- [508] C. G. Wermuth, C. R. Ganellin, P. Lindberg, L. A. Mitscher, *Pure and Applied Chemistry* **1998**, *70* (5), 1129-1143.
- [509] R. P. Maickel, T. R. Bosin, A. C. Donelson, E. Campaigne, R. B. Rogers, *Annals of the New York Academy of Sciences* **1978**, *305* (1), 134-146.
- [510] J. R. Vane, *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* **1959**, *14* (1), 87-98.
- [511] M. Kumbar, V. Cusimano, D. V. S. Sankar, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1976**, *65* (7), 1014-1019.
- [512] C. L. Johnson, J. P. Green, *International Journal of Quantum Chemistry* **1974**, *8* (S1), 159-167.
- [513] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29* (9), 2176-2179.
- [514] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62* (21), 7512-7515.
- [515] W. S. Kelley, L. Monack, P. T. Rogge, R. N. Schwartz, S. R. Varimbi, R. I. Walter, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1971**, *744* (1), 129-141.
- [516] National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan), *Integrated Spectral Database System of Organic Compounds, über SciFinder verfügbar*, o. A., 02.09.2011.
- [517] B. J. Stokes, B. Jovanovi, H. Dong, K. J. Richert, R. D. Riell, T. G. Driver, *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (8), 3225-3228.
- [518] T. Jensen, H. Pedersen, B. Bang-Andersen, R. Madsen, M. Jørgensen, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (5), 888 -890.
- [519] J. F. Hartwig, M. Kawatsura, S. I. Hauck, K. H. Shaughnessy, L. M. Alcazar-Roman, *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64* (15), 5575-5580.
- [520] N. Sutou, K. Kato, H. Akita, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (15), 1833-1838.
- [521] T. A. Engler, K. W. Furness, S. Malhotra, S. L. Briggs, H. B. Brooks, D. K. Clawson, C. Sanchez-Martinez, F. Zhang, G. Zhu, Methods and Compounds for treating proliferative diseases, **2002**, Eli Lilly and Company, WO 2002028861 A2.
- [522] P. Diana, A. Carbone, P. Barraja, G. Kelter, H.-H. Fiebig, G. Cirrincione, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (12), 4524-4529.
- [523] G. Yan, C. Kuang, Y. Zhang, J. Wang, *Organic Letters* **2010**, *12* (5), 1052-1055.
- [524] M. Chakrabarty, R. Basak, Y. Harigaya, H. Takayanagi, *Tetrahedron* **2005**, *61* (7), 1793-1801.
- [525] M. Hogan, B. Gleeson, M. Tacke, *Organometallics* **2010**, *29*, 1032-1040.
- [526] C. H. Lin, J. C. Sih, S. P. Tanis, Preparation of indole-3-methanamines useful as antidiabetic, antiobesity and antiatherosclerotic agents, **1992**, The Upjohn Company, WO 92/07829.
- [527] S. Misztal, *Dissertationes pharmaceuticae et pharmacologicae* **1972**, *24* (6), 599-602.

- [528] M. E. Flaugh, T. A. Crowell, J. A. Clemens, B. D. Sawyer, *Journal of Medicinal Chemistry* **1979**, 22 (1), 63-69.
- [529] G. Muller, A. Allais, R. Bardoneschi, Yohimbans, **1964**, Les Laboratoires Français de Chimiothérapie, FR 1366721.
- [530] N. N. Suvorov, L. K. Vinograd, K. F. Turchin, G. N. Il'ina, M. M. Vigdorichik, T. Y. Filipenko, *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1984** (8), 1093-1100.
- [531] M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Chemistry – A European Journal* **2007**, 13 (34), 9647-9662.
- [532] X. Huang, D. Marona-Lewicka, D. E. Nichols, *European Journal of Pharmacology* **1992**, 229 (1), 31-38.
- [533] R. A. Tapia, Y. Prieto, F. Pautet, N. Walchshofer, H. Fillion, B. Fenet, M.-E. Sarciron, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, 11 (16), 3407-3412.
- [534] C. A. Howe, A. Howe, C. R. Hamel, H. W. Gibson, R. R. Flynn, *Journal of the Chemical Society* **1965**, 795-797.
- [535] B. Shen, D. Löffler, G. Reischl, H.-J. Machulla, K.-P. Zeller, *Journal of Fluorine Chemistry* **2009**, 130 (2), 216-224.
- [536] A. K. Sinhababu, R. T. Borchardt, *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48 (19), 3347-3349.
- [537] D. Coowar, J. Bouissac, M. Hanbali, M. Paschaki, E. Mohier, B. Luu, *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, 47 (25), 6270-6282.
- [538] P. J. Mulligan, S. La Berge, *Journal of Medicinal Chemistry* **1970**, 13 (6), 1248-1249.
- [539] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, X. Huang, K. B. Simonsen, A. E. Koumbis, A. Bigot, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126 (32), 10162-10173.
- [540] S.-I. Ikeda, U. Kimura, T. Ashizawa, K. Gomi, H. Saito, M. Kasai, J. Kanazawa, K. Sasaki, E. Nukui, M. Okabe, S. Sato, Propenone derivatives, **1999**, Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd., US 19960757080.
- [541] J. M. McManus, 5,7-Dimethoxytryptaminverbindungen und deren Verwendung als Pharmazeutika, **1968**, Pfizer Chas. and Co. Inc., DE 1911869 A1.
- [542] V. Bénéteau, T. Besson, *Tetrahedron Letters* **2001**, 42 (14), 2673-2676.
- [543] R. M. Acheson, A. R. Hands, *Journal of the Chemical Society* **1961**, 744-745.
- [544] H. D. Flack, *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography* **1983**, A39 (6), 876-881.

Eidesstattliche Erklärung

(1) Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

(2) Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die in der Danksagung (siehe Seite II) aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise entgeltlich/unentgeltlich geholfen.

(3) Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe eines Promotionsberaters oder anderer Personen in Anspruch genommen. Niemand hat von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

(4) Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 02.06.2014

Klaus Helm