

**Neue Mono- und Dimere Melatonin-Analoga
als Subtypselektive Liganden
der Melatoninrezeptoren**

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Christian Markl
aus Walldürn

Würzburg 2011

Eingereicht am 5. Januar 2011

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: Prof. Dr. Darius P. Zlotos

2. Gutachter: Prof. Dr. Tanja Schirmeister

der Dissertation

1. Prüfer: Prof. Dr. Darius P. Zlotos

2. Prüfer: Prof. Dr. Tanja Schirmeister

3. Prüfer: Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe

des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums: 10. Februar 2011

Doktorurkunde ausgehändigt am:

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2007 bis Dezember 2010 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter Anleitung von *Herrn Prof. Dr. Darius P. Zlotos* durchgeführt.

Teile der vorliegenden Arbeiten wurden in folgender Form veröffentlicht:

Originalarbeiten:

- (I) Markl, C.; Attia, M. I.; Julius, J.; Sethi, S.; Witt-Enderby, P. A.; Zlotos, D. P. Synthesis and pharmacological evaluation of 1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole and 2-[(phenylmethylamino)methyl]-1*H*-indole analogues as novel melatoninerbic ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4583–4594.
- (II) Markl, C.; Zlotos, D. P. A Novel Synthesis of the Antidepressant Agomelatine. *Synthesis* **2011**, *1*, 79–82.
- (III) Markl, C.; Attia, M. I.; Clafshenkel, B.; Julius, J.; Sethi, S.; Witt-Enderby, P. A.; Zlotos, D. P. *N*-Acetyl-5-arylalkoxytryptamine Analogs: Probing the Melatonin Receptors Towards MT₁-Selectivity. *Med. Chem. Commun.* **2011**, eingereicht.

Posterpräsentationen:

- (I) Markl, Ch.; Julius, J.; Witt-Enderby, P. A. and Zlotos, D. P. 1,2,3,4-Tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole analogs as high-affinity melatonin receptor ligands. *DPhG-Jahrestagung, Erlangen* **2007**.
- (II) Markl, Ch.; Attia, M. I.; Julius, J.; Witt-Enderby, P. A. and Zlotos, D. P. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 2-[(Phenylmethyl-amino)methyl]-1*H*-indole Analogs as Melatonin Receptor Ligands. *Chem-SyStM, Würzburg* **2008**.
- (III) Markl, Ch.; Clafshenkel, B.; Attia, M. I.; Julius, J.; Witt-Enderby, P. A. and Zlotos, D. P. *N*-Acetyl-5-arylalkoxytryptamine Analogs: Probing the Melatonin Receptors Towards MT₁-Selectivity. *DPhG-Jahrestagung, Braunschweig* **2010**.
- (IV) Markl, Ch. and Zlotos, D. P. Novel Synthesis of the Antidepressant Agomelatine. *Chem-SyStM, Würzburg* **2010**.

Mein Dank gilt:

Vor allem meinem Doktorvater Prof. Dr. Darius P. Zlotos für die abwechslungsreichen synthetischen Fragestellungen, die sich in allen Fällen als machbar erwiesen, sowie für die persönliche Freiheit der Forschung und das entgegengebrachte Vertrauen.

Allen ehemaligen und jetzigen Mitgliedern des AK Zlotos, explizit Kitty, Mira und Mohamed für die gute Zusammenarbeit und den stets freundschaftlichen Umgang.

Prof. Paula A. Witt-Ederby und Ihren Mitarbeitern für die pharmakologischen Testungen und die gute Zusammenarbeit.

Prof. Ulrike Holzgrabe und Ihren Mitarbeitern, explizit: Christina, Christine, Diana, Georg, Max, Michi, Michael Völker, dem 4er-Labor und Dr. Eberhard Heller für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis nach der Auflösung des Arbeitskreises Zlotos in Würzburg.

Den ehemaligen Doktoranden Stefan Ries und Martin König für die anregenden Diskussionen, nicht nur über Syntheseprobleme.

Den Technischen Angestellten Anita Betz (im Ruhestand) und besonders Anna Kucharski für ihre professionelle Hilfe bei Auftrags- und Alltagssynthesen.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Semesterbetreuung des dritten Semesters, das ich seit Promotionsbeginn durchgängig betreute, für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Meinen Eltern und meiner Freundin Julia, die mich während meines Studiums und in der Zeit der Promotion immer unterstützten.

„Es ist besser, ein einziges kleines Licht anzuzünden, als die Dunkelheit zu verfluchen.“

-Konfuzius-

Abkürzungsverzeichnis:

		gesät.	gesättigt
Abb.	Abbildung	Gew.-%	Gewichtssprozent
abs.	absolut	HEK	humane embryonale Niere
Ac	Acetyl-	HPLC	High-Performance-Liquid-Chromatography
Äq.	Moläquivalent	IR	Infrarot
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion	Kap.	Kapitel
anal.	analytisch	k.A.	keine Angabe
ber.	berechnet	kat.	katalysiert
Bn	Benzyl-	Me	Methyl-
Bu	Butyl-	MLT	Melatonin
CHO	Ovarien des chinesischen Hamsters	MR	Melatoninrezeptor
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	MS	Massenspektrometrie
DCH	Dicyclohexyl-	Ph	Phenyl-
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin	PPA	Propylphosphorsäure- anhydrid
DMF	Dimethylformamid	ppm	parts per million
DMSO	Dimethylsulfoxid	RP	Reversed Phase
DIPEA	Diisopropylethylamin	RT	Raumtemperatur
EDCI	1-Ethyl-3-(3- dimethylaminopropyl)- carbodiimid	R _t	Retentionszeit
EI	Elektronenstoßionisation	SC	Säulenchromatographie
ESI	Elektrosprayionisation	Smp.	Schmelzpunkt
Et	Ethyl-	Tab.	Tabelle
FA	Ameisensäure	TEA	Triethylamin
gef.	gefunden	TFA	Trifluoressigsäure
		THF	Tetrahydrofuran

1. Einleitung	1
1.1 Melatonin – Vorkommen, Bedeutung und physiologische Funktion	1
1.2 Melatonin-Rezeptoren.....	3
1.3 Melatonin-Rezeptor-Liganden.....	4
1.3.1 Subtyp-unspezifische Melatonin-Rezeptor-Liganden.....	4
1.3.2 MT ₂ -selektive Antagonisten.....	6
1.3.3 MT ₂ -selektive Agonisten.....	9
1.3.4 MT ₁ -selektive Agonisten und Antagonisten	10
1.4 Zielsetzung.....	13
2. Ergebnisse und Diskussion	17
2.1 Strukturen der Zielverbindungen	17
2.2 Synthesergebnisse.....	19
2.2.1 3-Cyanomethyl-indol-2-carbonsäure (1) und 3-Cyanomethyl-5-methoxyindol-2-carbonsäure (2)	19
2.2.2 (Melatonin-2ylmethyl)methylphenylamine (6a-b).....	21
2.2.3 1-(Melatonin-2ylmethyl)indole (11a-b)	26
2.2.4 Tetrahydropyrazino[1,2- <i>a</i>]indol (12a) und Tetrahydro[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol (12b)	30
2.2.5 (Melatonin-2yl)carbonsäureester (16a-b).....	33
2.2.6 (Melatonin-2yl)methanol (18) und <i>O</i> -Acetyl-(melatonin-2yl)methanol (7)	37
2.2.7 (Melatonin-1yl)methanol (19) und <i>O</i> -Acetyl-(melatonin-1yl)methanol (20)	39
2.2.8 <i>N</i> -(Melatonin-2ylmethyl)acetamid (24) und <i>N</i> -Methyl-(melatonin-2ylmethyl)-acetamid (21)	42
2.2.9 <i>O</i> -Substituierte <i>O</i> -Desmethylnelatonine (26a-m)	45
2.2.10 <i>O</i> -Substituierte <i>O</i> -Desmethylnelatonin-2yl-carbonsäureethylester (29, 31a)... ..	49
2.2.11 <i>O</i> -Substituierte <i>O</i> -Desmethylnelatonin-2yl-essigsäuremethylester (32, 34a-b)	54
2.2.12 Neue Synthese von Agomelatin (42).....	57
2.2.13 Dimere Melatonin-Rezeptor-Liganden.....	66
2.2.13.1 (1,3-Propylen)- <i>O,O'</i> -didesmethylagomelatin (44).....	66
2.2.13.2 (1,3-Propylen)- <i>O,O'</i> -didesmethylmelatonin (46)	69
2.2.13.3 Dimere methylenverknüpfte Melatonin- Rezeptor-Liganden (51a-b).....	74

2.2.13.4	Dimere Melatonin-Rezeptor-Liganden mit einem Piperazinylalkyl-Spacer (53a-b)	78
2.3	Pharmakologische Testung und Struktur-Wirkungsbeziehungen	84
2.3.1	Pharmakologische Testungen	84
2.3.2	Struktur-Wirkungsbeziehungen	86
3.	Zusammenfassungen	95
3.1	Zusammenfassung	95
3.2	Summary	103
4.	Experimentalteil	111
	Allgemeine Angaben.....	111
4.1	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3-aminomethylierten Indol-2-carbonsäure- ester (3a-b , 27)	113
4.1.1	3-Dimethylaminomethyl-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäuremethylester (3a).....	113
4.1.2	3-Dimethylaminomethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäuremethylester (3b)	114
4.1.3	5-Benzoyloxy-3-dimethylaminomethyl-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester (27)....	114
4.2	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3-cyanomethylierten Indol-2-carbonsäure- methylester (4a-b , 28)	115
4.2.1	3-Cyanomethyl-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäuremethylester (4a).....	116
4.2.2	3-Cyanomethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäuremethylester (4b).....	116
4.2.3	5-Benzoyloxy-3-cyanomethyl-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester (28).....	116
4.3	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3-cyanomethylierten Indol-2-carbonsäuren (1 und 2) und Melatonin-2-carbonsäure (17)	118
4.3.1	3-Cyanomethyl-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure (1)	118
4.3.2	3-Cyanomethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure (2).....	118
4.3.3	3-(2-Acetylaminoethyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure (17).....	119
4.4	Allgemeine Vorschrift zur Amidierung der 3-cyanomethylierten Indol-2-carbon- säuren (1 und 2).....	119
4.4.1	3-Cyanomethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäuremethylphenylamid (5a). 119	
4.4.2	3-Cyanomethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäuremethyl-(4-trifluormethyl- phenyl)amid (5b).....	121
4.4.3	[2-(2,3-Dihydroindol-1-carbonyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl]acetonitril (9)....	122
4.4.4	3-Cyanomethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäurebenzylmethylester (14). 122	

4.4.5	3-Cyanomethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäuredibenzylamid (22)	123
4.4.6	(±)-[2-(3-Cyanomethyl-2,3-dihydroindol-1ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-3yl]acetonitril (49a)	125
4.4.7	(±)-[2-(3-Cyanomethyl-2,3-dihydroindol-1ylmethyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol- 3yl]acetonitril (49b).....	126
4.5	Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Amide (5a-b , 14 und 22) mit Lithiumaluminiumhydrid.....	127
4.5.1	2-{2-[(Dibenzylamino)methyl]-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethylamin (23).....	127
4.6	Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Amide (49a-b) mit Natriumborhydrid und Bortrifluorid-Etherat	128
4.7	Allgemeine Vorschrift zur Acetylierung der Amine	129
4.7.1	<i>N</i> -(2-{5-Methoxy-2-[(methylphenylamino)methyl]-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)- acetamid (6a)	129
4.7.2	<i>N</i> -[2-(5-Methoxy-2-{[methyl-(4-trifluormethylphenyl)amino]methyl}-1 <i>H</i> -indol- 3yl)ethyl]acetamid (6b)	130
4.7.3	<i>N</i> -(2-{2-[(Benzylmethylamino)methyl]-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)- acetamid (15)	131
4.7.4	(±)- <i>N</i> -(2-{2-[3-(2-Acetylaminoethyl)-2,3-dihydroindol-1ylmethyl]-1 <i>H</i> -indol- 3yl}-ethyl)acetamid (50a)	132
4.7.5	(±)- <i>N</i> -(2-{2-[3-(2-Acetylaminoethyl)-2,3-dihydroindol-1ylmethyl]-5-methoxy- 1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)acetamid (50b).....	134
4.8	Allgemeine Vorschrift zur <i>O</i> -Alkylierung von <i>N</i> -Acetylserotonin (25).....	135
4.8.1	<i>N</i> -[2-(5-Phenethyloxy-1 <i>H</i> -indol-3yl)ethyl]acetamid (26b).....	135
4.8.2	<i>N</i> -{2-[5-(4-Phenylbutoxy)-1 <i>H</i> -indol-3yl]ethyl}acetamid (26d)	136
4.8.3	<i>N</i> -[2-(5-Phenoxymethoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl)ethyl]acetamid (26g).....	137
4.8.4	<i>N</i> -{2-[5-(2-Phenoxyethoxy)-1 <i>H</i> -indol-3yl]ethyl}acetamid (26h).....	138
4.8.5	<i>N</i> -[2-(5-Hexyloxy-1 <i>H</i> -indol-3yl)ethyl]acetamid (26i)	139
4.8.6	<i>N</i> -[2-(5-Allyloxy-1 <i>H</i> -indol-3yl)ethyl]acetamid (26j)	140
4.8.7	<i>N</i> -(2-{5-[3-(Naphthalen-1yloxy)propoxy]-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)acetamid (26k)....	141
4.8.8	<i>N</i> -(2-{5-[3-(Naphthalen-2yloxy)propoxy]-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)acetamid (26l).....	143
4.8.9	<i>N</i> -(2-{5-[3-(Biphenyl-4yloxy)propoxy]-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)acetamid (26m)	144
4.9	Einzelvorschriften.....	145

4.9.1	2-[2-(2,3-Dihydroindol-1ylmethyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl]ethylamin (10)	145
4.9.2	<i>N</i> -{2-[2-(2,3-Dihydroindol-1ylmethyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl]ethyl}acetamid (8a).....	146
4.9.3	<i>N</i> -{2-[2-(2,3-Dihydroindol-1ylmethyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl]ethyl}cyclobutancarboxamid (8b).....	146
4.9.4	<i>N</i> -[2-(2-Indol-1ylmethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl)ethyl]acetamid (11a).....	147
4.9.5	<i>N</i> -[2-(2-Indol-1ylmethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl)ethyl]cyclobutancarboxamid (11b).....	148
4.9.6	<i>N</i> -(2-{2-[(Benzylmethylamino)methyl]-1-cyanomethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)acetamid (13a).....	150
4.9.7	<i>N</i> -{2-[2-[(Benzylmethylamino)methyl]-1-(2-cyanoethyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl]ethyl}acetamid (13b).....	151
4.9.8	<i>N</i> -[2-(8-Methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2- <i>a</i>]indol-10yl)ethyl]-acetamid (12a).....	152
4.9.9	<i>N</i> -[2-(9-Methoxy-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-11yl)ethyl]acetamid (12b).....	153
4.9.10	3-(2-Acetylaminoethyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäuremethylester (16a)... ..	154
4.9.11	3-(2-Acetylaminoethyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester (16b)	155
4.9.12	Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2yl]methylester (7)	156
4.9.13	<i>N</i> -[2-(2-Hydroxymethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl)ethyl]acetamid (18)	157
4.9.14	<i>N</i> -[2-(1-Hydroxymethyl-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl)ethyl]acetamid (19)	159
4.9.15	Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-methoxyindol-1ylmethylester] (20)....	159
4.9.16	<i>N</i> -(2-{2-[(Acetylmethylamino)methyl]-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)acetamid (21).....	161
4.9.17	<i>N</i> -{2-[2-(Acetylaminomethyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl]ethyl}acetamid (24)	162
4.9.18	<i>N</i> -[2-(5-Hydroxy-1 <i>H</i> -indol-3yl)ethyl]acetamid (25)	164
4.9.19	3-(2-Acetylaminoethyl)-5-benzyloxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester (29)	164
4.9.20	3-(2-Acetylaminoethyl)-5-hydroxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester (30)...	165
4.9.21	3-(2-Acetylaminoethyl)-5-(3-phenylpropoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester (31a) und Nebenprodukt (31b)	167
4.9.22	Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-benzyloxy-1 <i>H</i> -indol-2ylmethylester] (32)	169
4.9.23	Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-hydroxy-1 <i>H</i> -indol-2ylmethylester] (33)	170

4.9.24	Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-(3-phenylpropoxy)-1 <i>H</i> -indol-2ylmethyl-ester] (34a).....	171
4.9.25	Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-(3-phenoxypropoxy)-1 <i>H</i> -indol-2ylmethyl-ester] (34b)	172
4.9.26	3-Methoxy-1,2-acenaphthylendion (35).....	174
4.9.27	(2-Methoxynaphthalen-8yl)oxoessigsäure (36).....	174
4.9.28	2-(2-Methoxynaphthalen-8yl)-2-oxoacetamid (37).....	175
4.9.29	(±)-2-Hydroxy-2-(2-methoxynaphthalen-8yl)acetamid (38).....	176
4.9.30	(±)-1-(2-Methoxynaphthalen-8yl)ethan-1,2-diol (39).....	177
4.9.31	2-(2-Methoxynaphthalen-8yl)acetaldehyd (40).....	178
4.9.32	<i>E/Z</i> -2-(2-Methoxynaphthalen-8yl)acetaldehyd Oxim (41)	179
4.9.33	<i>N</i> -[2-(2-Methoxynaphthalen-8yl)ethyl]acetamid (42).....	180
4.9.34	<i>N</i> -[2-(2-Hydroxynaphthalen-8yl)ethyl]acetamid (43).....	181
4.9.35	<i>N</i> -[2-(7-{3-[8-(2-Acetylaminoethyl)naphthalen-2yloxy]propoxy}naphthalen-1yl)ethyl]acetamid (44)	182
4.9.36	<i>N</i> -[2-(2-Allyloxynaphthalen-8yl)ethyl]acetamid (45).....	183
4.9.37	<i>N</i> -[2-(5-{3-[3-(2-Acetylaminoethyl)-1 <i>H</i> -indol-5yloxy]propoxy}-1 <i>H</i> -indol-3yl)-ethyl]acetamid (46) und Nebenprodukt (47)	184
4.9.38	(±)-(2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -indol-3yl)acetonitril (48).....	186
4.9.39	<i>N</i> -(2-{2-[3-(2-Acetylaminoethyl)indol-1ylmethyl]-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)acetamid (51a)	187
4.9.40	<i>N</i> -(2-{2-[3-(2-Acetylaminoethyl)indol-1ylmethyl]-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl}-ethyl)acetamid (51b)	188
4.9.41	<i>N</i> -{2-[1-(3-Chlorpropyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl]ethyl}acetamid (52a)	190
4.9.42	<i>N</i> -{2-[1-(4-Chlorbutyl)-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl]ethyl}acetamid (52b)	191
4.9.43	<i>N</i> -(2-{1-[3-(4-{3-[3-(2-Acetylaminoethyl)-5-methoxyindol-1yl]propyl}-piperazin-1yl)propyl]-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)acetamid (53a)	192
4.9.44	<i>N</i> -(2-{1-[3-(4-{3-[3-(2-Acetylaminoethyl)-5-methoxyindol-1yl]butyl}piperazin-1yl)butyl]-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)acetamid (53b).....	193
4.9.45	<i>N</i> -(2-{5-Methoxy-1-[3-(4-methylpiperazin-1yl)propyl]-1 <i>H</i> -indol-3yl}ethyl)-acetamid (54).....	195
4.10	Analytische Reversed-Phase-High-Performance-Liquid-Chromatographie.....	196
5.	Literaturverzeichnis	197

1. EINLEITUNG

1.1 Melatonin – Vorkommen, Bedeutung und physiologische Funktion

Melatonin wurde erstmals 1958 von der Arbeitsgruppe um den Dermatologen *Aaron B. Lerner* (Yale University, USA) aus bovinen Zirbeldrüsen isoliert.¹ Die Namensgebung ist nicht endgültig geklärt, da bereits 1917 MCCORD und ALLEN berichteten, dass Pinealisextrakte die Haut von Kaulquappen aufhellen.² Die Aufhellung wird durch das Zusammenziehen von Pigmentzellen (Melanozyten) verursacht. LERNER und seine Mitarbeiter führten diesen Effekt auf das Melatonin zurück.

Vor dieser Entdeckung war die Funktion der Pinealdrüse (auch: Zirbeldrüse), eines Organs, dessen Name sich von der Form, einem Zapfen (lat.: *pineae*), herleitet, lange unverstanden. In späteren Untersuchungen erkannte man den Zusammenhang von Melatonin (MLT) und dem zirkadianen Rhythmus.³ Neben der Funktion als Schlaf-Hormon greift MLT in viele physiologische Prozesse modulierend ein. Über weitere Melatonineffekte, wie die Regulation des Blutdrucks und der Knochenbildung durch Stimulation der Osteoblastendifferenzierung, wurde berichtet.⁴ Dazu gehören auch die antiinflammatorischen,⁵ schmerzmodulierenden,⁶ retinalen,⁷ vaskulären,⁸ antioxidativen,⁹ Schlaganfall-vorbeugenden¹⁰ und neuroprotektiven¹¹ Eigenschaften des Melatonins und die Eignung als Antitumor-Agens¹².

Die Verbreitung von MLT ist nicht auf Säuger¹³ beschränkt. Das Vorkommen in der Natur bei Fischen, Reptilien und Amphibien¹⁴ bis hin zu Pflanzen¹⁵ und Einzellern¹⁶ zeigt, dass MLT entwicklungsgeschichtlich eine sehr alte Substanz ist. In allen Säugetierspezies wird MLT nachts von der Zirbeldrüse ausgeschüttet, wobei ein bis zu 12-facher Anstieg im humanen Blutspiegel gefunden wird.⁴ Nach Entfernung der Pinealdrüse werden keine messbaren Konzentrationen von MLT mehr gefunden, obwohl Hinweise bestehen, dass es auch in der Retina oder der Harderschen Drüse (bei Nagern) in geringen Mengen gebildet wird.

Die Aktivität der Zirbeldrüse wird im menschlichen Körper vom Nucleus suprachiasmaticus (SCN), einem Bereich des Hypothalamus, gesteuert. Die Synchronisation des Lichtsignals mit der „biologischen Uhr“, die im SCN lokalisiert ist, erfolgt über neuronale Verbindungen. Bei Dunkelheit kommt es zur Stimulation der Melatoninproduktion durch den SCN, wobei Noradrenalin als Neurotransmitter dient (siehe **Abb. 1**).

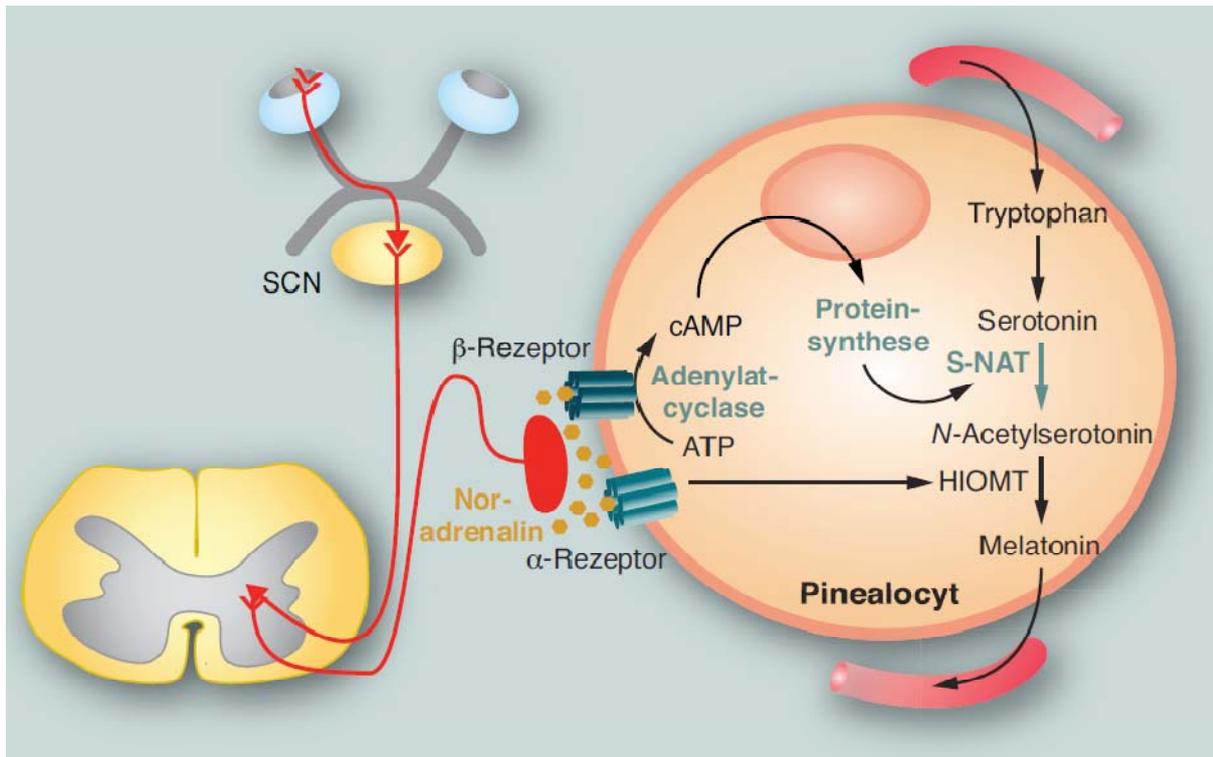


Abb. 1: Schematische Darstellung der Wirkweise, Biosynthese und der biologischen Zusammenhänge von Melatonin im Körper (Graphik aus Lit. 4, mit Genehmigung von Wiley-VCH). ATP = Adenosintriphosphat, cAMP = cyclo-Adenosinmonophosphat, S-NAT = Serotonin-*N*-Acetyltransferase, HIOMT = Hydroxyindol-*O*-Methyltransferase.

Für die endogene Biosynthese von MLT verwendet der Körper Tryptophan, welches über 5-Hydroxytryptophan zu Serotonin (5-Hydroxytryptamin) umgewandelt wird. Die beteiligten Enzyme und die Biosynthese sind in **Abb. 2** explizit gezeigt.

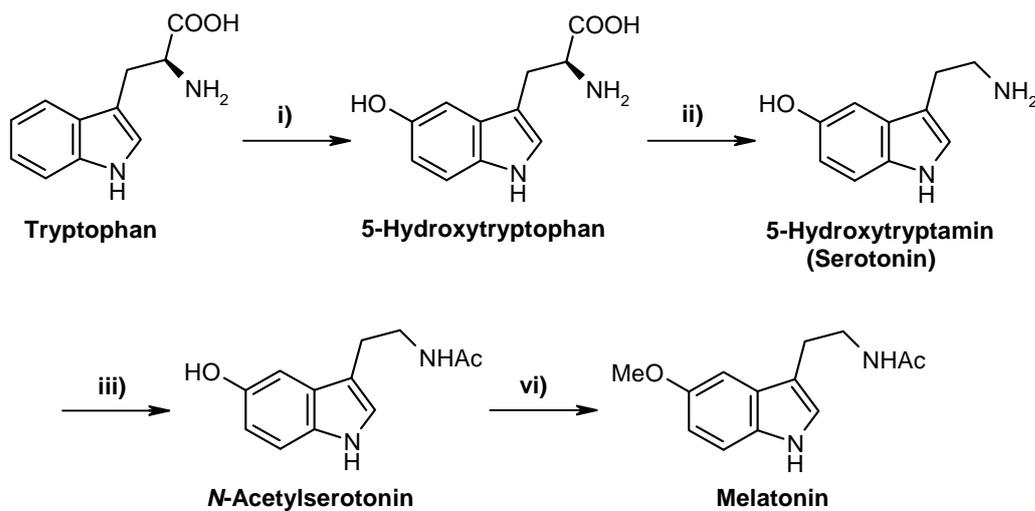


Abb. 2: Biosynthese von Melatonin, ausgehend von Tryptophan. **i)** Tryptophan-5-Hydroxylase. **ii)** 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase. **iii)** Serotonin-*N*-Acetyltransferase. **vi)** Hydroxyindol-*O*-Methyltransferase.

Wie in **Abb. 1** gezeigt, ist die Acetylierung von Serotonin der geschwindigkeitsbegrenzende Faktor für die Produktion von MLT, aber die Verfügbarkeit von Serotonin spielt ebenso eine Rolle.¹⁷ MLT wird hauptsächlich zu 6-Hydroxy-Melatonin metabolisiert und als Sulfat-Konjugat oder Glucuronid mit dem Urin ausgeschieden.

Die Wirksamkeit von MLT als Schlafmittel wurde in zahlreichen kleineren Studien mit unterschiedlichen Melatoninkonzentrationen unterstrichen. Eine 2006 erschienene Metaanalyse zum Effekt von MLT bei sekundären Schlafstörungen als Folge von Demenz, Schizophrenie oder Depressionen und bei Individuen mit Schlafmangel durch *Jetlag* oder Schichtarbeit berichtet, dass MLT bei diesen Schlafstörungen zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung führt.⁴ Eine lebensverlängernde Wirkung aufgrund eines antioxidativen Effekts, mit der MLT als Nahrungsergänzungsmittel in den USA beworben wird, konnte bislang in keiner Studie bewiesen werden.⁴ Im EU-Raum sind Melatonin-Zubereitungen verschreibungspflichtig. Seit 2007 ist eine retardierte Melatoninformulierung unter dem Namen Circardin[®] (Neurim Pharmaceuticals) auf dem Markt.

1.2 Melatonin-Rezeptoren

In den späten 70er Jahren wurde beobachtet, dass tritiiertes Melatonin (³H-MLT) an Rinder¹⁸- und Ratten¹⁹-Hirngewebe bindet. Wegen der geringen spezifischen Aktivität wurde ³H-MLT später durch 2-[¹²⁵I]-Iodmelatonin ersetzt.²⁰ Obwohl 2-[¹²⁵I]-Iodmelatonin bis heute extensiv in Verwendung ist, zeigten eingehende Untersuchungen, dass ³H-MLT besser dem pharmakologischen Profil des Endoliganden entspricht.²¹

Untersuchungen mit 2-[¹²⁵I]-Iodmelatonin deckten die Existenz zweier unterscheidbarer Melatoninrezeptoren auf.²² MLT bindet an die Bindungsstellen jeweils mit niedriger picomolarer (MT₁) und niedriger nanomolarer (MT₂) Affinität. Neben diesen beiden hochaffinen Rezeptoren existiert noch eine weitere schwach affine Bindungsstelle (MT₃). Diese wird als Quinon-Reduktase II beschrieben, wobei MLT einen Inhibitor des Enzyms darstellt.²³

Die beiden Rezeptortypen MT₁ und MT₂ gehören zu der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, verknüpft mit der Inhibition der Adenylylcyclase. Die Aktivierung des MT₁-Rezeptorsubtyps, so wurde gezeigt, inhibiert das „neuronal firing“ im Maus-SCN (slice-Kulturen) und ist verantwortlich für die Herzgefäß-Konstriktion. Der MT₂-Subtyp reguliert die Phasenmodulation des circadianen Rhythmus, inhibiert die Herzgefäß-Konstruktion und

die Ausschüttung von Dopamin in der Kaninchen-Retina. Eine klare funktionelle Unterscheidung zwischen beiden Subtypen bedarf intensiver weiterer Forschungen.^{17,24}

Die Bindungsaffinität von MR-Liganden für die jeweiligen Subtypen können in einem kompetitiven Radioligand-Bindungsassay gemessen werden. Ein etabliertes Testsystem verwendet CHO-Zellen unter Verwendung des Radioliganden 2-[¹²⁵I]-iodmelatonin.²⁵ Auch andere Zelllinien, wie HEK-Zellen und NIH3T3-Fibroblast-Zellen, sind in Gebrauch. Studien zur Vergleichbarkeit der Affinitätswerte von CHO- und HEK-Zellen zeigten, dass zwar deutlich Unterschiede auftreten, die Trends der Selektivität jedoch erhalten bleiben.²⁶ Die Frage nach einer agonistischen bzw. antagonistischen Wirkung der MR-Liganden lässt sich durch funktionelle cAMP Assays klären. Die agonistische Aktivierung des MT₁- oder MT₂-Rezeptors führt zu einer Abnahme der Adenylyl-Cyclase Aktivität, die über den G-Rezeptor vermittelt wird.²⁷

1.3 Melatonin-Rezeptor-Liganden

1.3.1 Subtyp-unspezifische Melatonin-Rezeptor-Liganden

Das Indanderivat Ramelteon²⁸ ist in den USA seit 2006 zur Behandlung von Schlaflosigkeit (Insomnie) zugelassen. Im EU-Raum ist, abgesehen von Circadin[®], bislang nur der MR-Agonist Agomelatin zugelassen. Jedoch wird Agomelatin (Valdoxan[®]), trotz seiner hohen Affinität für die MLT-Rezeptoren (MT₁: $K_i = 0.06$ nm, $K_i = 0.7$ nM)²⁹, gegen depressive Störungen eingesetzt, da es auch als kompetitiver Antagonist an Serotonin-Rezeptoren (5-HT_{2C}, 5-HT_{2B}) wirkt.

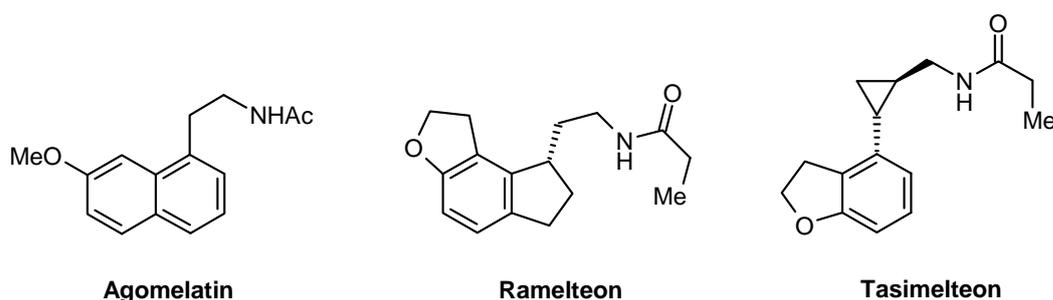


Abb. 3: Strukturen von Agomelatin, Ramelteon und Tasimelteon.

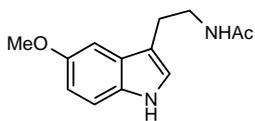
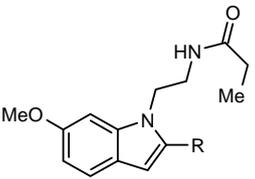
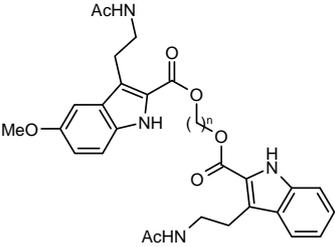
Der hochaffine MR-Agonist Tasimelteon befindet sich gegenwärtig in Phase III der klinischen Prüfung und wurde wie Ramelteon gegen Insomnie und Schlafstörungen entwickelt.³⁰

Abgesehen von den Subtyp-unspezifischen MR-Liganden, die sich in der klinischen Anwendung befinden, ist in der Literatur eine große Zahl von Verbindungen publiziert, die der Grundlagenforschung, wie der Ableitung von Strukturwirkungsbeziehungen, dienen.

Solch einen theoretischen Hintergrund hatten das Melatonin-Bioisoster von MOR et al. (**II**), das sich von MLT durch die Stellung der Acetamidethyl-Seitenkette und der Methoxygruppe unterscheidet. Zur Untersuchung des Einflusses eines 2-Substituenten wurde diese bioisostere Verbindung in 2-Position hinsichtlich der sterischen und elektronischen Eigenschaften und der Lipophilie variiert (siehe **Tab. 1**).³¹ Im Ergebnis wurden teils hochaffine (MT₁, MT₂), jedoch unselektive MR-Liganden (**Ia-k**) erhalten. Die Verbindungen mit den höchsten MT₁- und MT₂-Affinitäten (**Ia-b**, **Ij-k**) trugen einen relativ lipophilen Substituenten, wie z.B. einen Phenyl- oder Bromrest.³¹

Von den wenigen beschriebenen dimeren MR-Liganden sind die meisten über eine der 5-Position von MLT entsprechenden Stelle verknüpft. DI GIACOMO et al. stellten dimere MR-Liganden mit alternativen Verknüpfungsstellen her.³² In der Serie C-2-verknüpfter MLT-Dimere **IIa-d** weist, im Gegensatz zu den nachfolgend beschriebenen Dimeren in **Tab. 4**, keiner MT₁-Selektivität auf. Der Ligand mit der höchsten MT₁- und MT₂-Affinität (**IIId**) wird bei Spacerlänge von n = 8 erhalten. Damit wird eine lange Alkylkette in 2-Position von beiden Melatoninrezeptoren toleriert. Ab der Spacerlänge n = 8 wird die Möglichkeit der Besetzung beider Bindungsstellen von MT₁- bzw. MT₂-Rezeptor-Homodimeren, die kürzlich durch Biolumineszenz-Resonanz-Energietransfer-(BRET)-Experimente³³ beobachtet wurden, vermutet. Hiermit wurde auch die erhöhte Affinität von **IIId** gegenüber den anderen Homologen erklärt.³²

Tab. 1 Beispiele für Subtyp-unspezifische MR-Liganden.^{31,32}

		MT₁ <i>K_i</i> [nM]	MT₂ <i>K_i</i> [nM]	<i>K_iMT₁</i> / <i>K_iMT₂</i>
MLT ³¹		0.23	0.37	1.6 ⁻¹
Ia R = CO ₂ Me		0.15	0.076	2.0
Ib R = CF ₃		0.30	0.083	3.6
Ic R = SO ₂ Me		148	46	3.2
Id R = CHO		1.1	0.46	2.5
Ie R = CH ₂ CH ₂ Ph		63	1.3	49
If R = NHCONH ₂		30	16	1.9
Ig R = CONH ₂		22	62	2.8 ⁻¹
Ih R = CH ₂ OH		35	14	2.5
Ii R = H		1.7	0.62	2.8
Ij R = Ph		0.11	0.044	2.4
Ik R = Br		0.053	0.062	1.2 ⁻¹
IIa n = 3		9.5	14.3	1.5 ⁻¹
IIb n = 5		20.1	62.4	3.1 ⁻¹
IIc n = 7		214.50	65.0	33
II d n = 8		7.9	7.9	1

1.3.2 MT₂-selektive Antagonisten

Die meisten der MT₂-selektiven MR-Liganden verhalten sich als Antagonisten. Diese Verbindungen gehören zu verschiedenen strukturellen Klassen und zeigen unterschiedliche Ausmaße der Bindungsaffinität und Selektivität (siehe **Tab. 2**). Da man die 5-Methoxygruppe bei MLT als verantwortlich für die intrinsische Aktivität ansah,³⁴ war der erste Ansatz, um einen MR-Antagonisten zu erhalten, die Entfernung der 5-Methoxygruppe in den Indol-, Naphthalen- und Tetralin-Melatonin-Analoga. Allerdings besitzen die später dargestellten selektivsten MR-Antagonisten die Methoxygruppe. Die Einführung von sperrigen lipophilen Substituenten in der zur 2-Stellung von MLT äquivalenten Position, wie in Luzindol (**III**) und 4P-PDOT (**IV**), führt zu MT₂-selektiven Antagonisten. Die selektivsten Verbindungen gehören zu einer Reihe von 3-Phenyltetralinen (**Va-e**).³⁵ Eine Verlängerung der Acetamidoalkylgruppe erhöht in dieser Reihe das MT₂/MT₁-Selektivitätsverhältnis. Das (+)-

(*R,R*)-*cis*-Cyclobutyl-Analogon **Vd**, welches sich als MT₁- und MT₂-Antagonist verhält, zeigt das höchste Selektivitätsverhältnis.

Die Frage nach der MT₂-Selektivität und der intrinsischen Aktivität wurde mittels Analyse der dreidimensionalen quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehungen (3D-QSAR) untersucht (**IX**).³⁶ Die „Competative Molecular Field Analysis“ (CoMFA) in einer Serie von MT₂-selektiven Liganden wies darauf hin, dass MT₂-Selektivität mit dem Vorhandensein eines aromatischen Rings in einer der Position 2 von MLT äquivalenten Stellung korreliert. Dieser sollte nicht coplanar mit dem Indol- bzw. einem biosteren Ring angeordnet sein. Zudem sollte der MR-Ligand eine Methoxygruppe besitzen, die topologisch äquivalent zu der 5-Methoxygruppe von MLT ist. Die sterischen und elektronischen Eigenschaften der lipophilen Bindungstasche, die der „out-of-plane“ Substituent besetzt, wurden durch eine kleine Auswahl von 4-Methoxyindol-Derivaten (**VIIIa-d**) sondiert.³⁷ Der selektivste Vertreter war das *p*-Chlor-Derivat **VIIIa**, das ein MT₂/MT₁-Selektivitätsverhältnis von 148 aufwies.

Das postulierte Pharmakophormodell mit zwei nicht coplanaren aromatischen Ringen und einer Amid-Seitenkette in einer passenden 3D-Anordnung wurde kürzlich zur Entwicklung von zwei neuen Klassen von selektiven MT₂-Antagonisten genutzt, den konformativ eingeschränkten 10,11-Dihydrodibenzocyclohepten-Derivaten (**VIIa-d**)³⁸ und den 3,3-Diphenyl-Propenyl-Alkanamiden (**Xa-d**).³⁹ In beiden Serien zeigen die Methoxy-Analoga viel höhere Affinität und Selektivität zum MT₂-Rezeptor als die entsprechenden nicht methoxylierten Derivate. Das methoxylierte Butyramid **VIc** stellt den selektivsten, hochaffinen Liganden aus der Reihe der trizyklischen Benzoazepinoindole **VIa-d** dar (Selektivitätsverhältnis: 132). Mit dem Beibehalten der Melatonin-Grundstruktur gelang es ZLOTOS et al. mit den 2-Indolinomethyl-Melatonin-Analoga MT₂-selektive Liganden zu erhalten (**XIa-b**).⁴⁰ Besonders herausstechend in dieser Reihe war das Cyclobutanamid **XIb**, das neben einer hohen MR-Subtypeselektivität ein interessantes pharmakologisches Profil besaß. Das beobachtete zweiphasige Bindungsmuster am MT₂-Rezeptor wurde als Indiz für das Vorhandensein von zwei MT₂-Bindungsstellen interpretiert, was ein, für den MT₂-Rezeptor, bislang noch nie beobachtetes Ergebnis ist. Auch das Acetamid **XIa** stellt einen MT₂-selektiver Liganden dar.

Tab. 2: Ausgewählte MT₂-selektive Antagonisten.

Antagonisten		MT ₁ K _i [nM]	MT ₂ K _i [nM]	K _i MT ₁ / K _i MT ₂
III (Luzindol)		259 ^a 475 ^b	27 ^a 23 ^b	10 ^a 21 ^b
IV (4P-PDOT)		59 ^a 108 ^b	0.46 ^a 0.96 ^b	126 ^a 112 ^b
Va R = Me, (+/-)- <i>cis</i> Vb R = <i>c</i> Bu, (+/-)- <i>cis</i> Vc R = <i>c</i> Bu, (+/-)- <i>trans</i> Vd R = <i>c</i> Bu, (+)-(<i>R,R</i>)- <i>cis</i> Ve R = <i>c</i> Bu, (-)-(<i>S,S</i>)- <i>cis</i>		20 439 109 797 557	0.31 2.28 4.53 0.90 1.21	65 193 24 880 460
VIa R ¹ = H, R = <i>c</i> Pr VIb R ¹ = OMe, R = <i>c</i> Pr VIc R ¹ = OMe, R = <i>n</i> Pr VIId R ¹ = OMe, R = Me		117 501 66.1 275	52 12 0.50 6.31	2 42 132 44
VIIa R ¹ = H, R = Me VIIb R ¹ = OMe, R = Me VIIc R ¹ = OMe, R = Et VIIId R ¹ = OMe, R = <i>n</i> Pr		240 6.2 1.4 1.3	30 0.66 0.16 0.25	8 9 9 4
VIIIa R = <i>p</i> -CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl VIIIb R = <i>p</i> -CO-C ₆ H ₄ -Cl VIIIc R = 2,5-dimethylbenzyl VIIIId R = <i>p</i> -SO ₂ -C ₆ H ₅		1290 >10000 >10000 >10000	8.7 1820 6026 288	148 - - -
IX		27 ^a 31 ^b	0.25 ^a 0.24 ^b	108 ^a 129 ^b
Xa R ¹ = R ² = H, R = <i>c</i> Bu Xb R ¹ = OMe, R ² = H, R = <i>c</i> Bu, (<i>E</i>) Xc R ¹ = OMe, R ² = H, R = <i>c</i> Bu, (<i>Z</i>) Xd R ¹ = R ² = OMe, R = Me		912 93 257 59	13.2 0.53 1.5 0.28	69 176 171 210

XIa R = Me		115	1	115
XIb R = <i>c</i> Bu		1400 ^c	0.001 ^c	1.4 × 10 ^{6,c}
			148 ^d	9.5 ^d
^a CHO-Zellen. ^b HEK-Zellen. ^c Hochaffine Bindungsstelle. ^d Niedrigaffine Bindungsstelle.				

1.3.3 *MT*₂-selektive Agonisten

Die ausgewählten *MT*₂-selektiven Agonisten, abgebildet in **Tab. 3**, zeigen, dass die Methoxygruppe in der zur 5-Stellung von MLT äquivalenten Position unbedingt notwendig zur Aktivierung des *MT*₂-Rezeptors ist. Dementsprechend weist der nicht methoxylierte Ligand **XII** nur partiell-agonistische Aktivität auf. Überraschenderweise sind viele *MT*₂-Agonisten, ähnlich wie *MT*₂-Antagonisten in der zur 2-Position von MLT äquivalenten Stellung substituiert, beispielweise die Isoindolo[2,1-*a*]indol-Derivate (**XIVa-c**).⁴¹ Diese formal durch Annelierung eines Indan-Rings an die N-1- und C-2-Positionen des Melatonins erhaltenen Liganden leiten sich von den Benzoazepinoindolen **VIc-d** ab, wobei die Länge der Kohlenstoffkette zwischen dem Indolstickstoff und der Phenylgruppe von 3 auf 1 verkürzt wurde. Interessanterweise verhalten sich die Verbindungen **XIVa-b** als Antagonisten, während die entsprechenden Liganden **VIc-d** volle Agonisten des *MT*₂-Rezeptors sind. Die Agonisten aus der 3-Phenyltetralin-Reihe **XIIIa-d** sind 6-Methoxy-Analoga der vorgestellten antagonistisch wirkenden 3-Phenyltetralinen (**Va-e**).⁴² Die *N*-Substitution mit einer lipophilen Seitenkette (**XIIIb-c**) oder zu einem zyklischen Amid (**XIII d**) führt zu hochselektiven Liganden, verglichen mit dem moderat *MT*₂-selektiven Acetamid **XIIIa**. Ein weiterer Meilenstein hinsichtlich der *MT*₂-Selektivität gelang kürzlich durch die Synthese von *N*-[3-(3-Methoxyphenyl)-propyl]-amiden (**XVIIa-c**), deren Grundstruktur sich auch als C-2-C-3-ringoffene Variation von **XIIIa** betrachten lässt.⁴³

Tab. 3: Ausgewählte MT₂-selektive Agonisten.

Agonisten		MT ₁ [nM]	K _i	MT ₂ [nM]	K _i	K _i MT ₁ / K _i MT ₂
XII		240		3.55		68
XIIIa R = Me		20.5		0.31		66
XIIIb R = CH ₂ Br		809		1.9		426
XIIIc R = CH ₂ I		311		1.04		299
XIIId NHCOR = Pyrrolidinon		2480		6.6		375
XIVa R = Me		1.82		0.06		30
XIVb R = nPr		4.47		0.05		89
XIVc R = cPr		47		0.95		49
XV		200		1.7		118
XVI		92		0.78		118
XVIIa R ¹ = H, R = Et		263 ^a		0.55 × 10 ^{-3,a}		4.73 × 10 ^{5,a}
XVIIb R ¹ = H, R = nPr		1172 ^a		0.103 × 10 ^{-3,a}		1.14 × 10 ^{6,a}
XVIIc R ¹ = OMe, R = Me		705 ^a		0.65 × 10 ^{-3,a}		1.03 × 10 ^{6,a}

^a Agonist laut vorläufigen funktionellen Studien (FLIPR-Assay).

1.3.4 MT₁-selektive Agonisten und Antagonisten

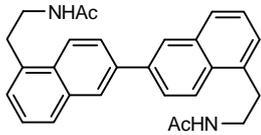
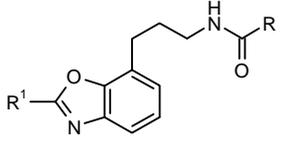
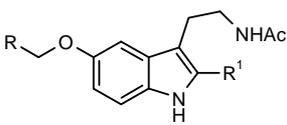
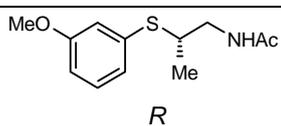
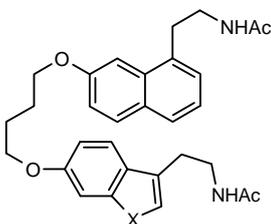
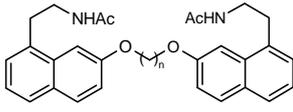
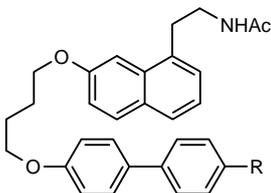
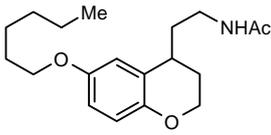
Aufgrund der geringen Anzahl von MT₁-selektiven Verbindungen, die unterschiedlichen strukturellen Klassen angehören, sind Daten zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) für MT₁-Agonisten und/oder -Antagonisten sehr begrenzt. Der selektivste Agonist ist das dimere Naphthalenanalogen **XVIII**⁴⁴, die selektivste antagonistische Verbindung ist **XXIIIa**.⁴⁵ Beide Liganden stammen vom hochpotenten, nicht selektiven Agonisten Agomelatin ab. Die direkte Kupplung zweier Agomelatineinheiten über das aromatische C-Atom in 6-Position ergibt den

Agonisten **XVIII** und führt zu einem dramatischen Anstieg der MT₁-Selektivität. Das Verbinden zweier Agomelatineinheiten über das Ether-O-Atom durch einen kurzen Polymethylen-Spacer, z.B. bei den Verbindungen **XXIIIa-c**, erzeugt wiederum MT₁-selektive Antagonisten. Die selektivste Substanz stellt das Propylen-Analogon **XXIIIa** dar, welches durch ein hohes MT₂/MT₁-*Ki*-Verhältnis von 224 heraussticht. Die Kettenverlängerung des Spacers erzeugte weniger selektive Verbindungen. Der Ligand mit dem längsten Spacer (n = 10, **XXIIIc**) zeigte keinerlei Selektivität mehr.

Kürzlich wurde eine Reihe von *O*-substituierten Desmethylagomelatin-Derivaten⁴⁶ (**XXIVa-b**) veröffentlicht, die eng mit der Struktur **XXIIIb** verwandt sind. Das zweite Agomelatin-Fragment von **XXIIIb** ist hierbei mit einem 4'-substituierten Biphenyl-Fragment ersetzt, das eine endständige Hydroxymethyl- (**XXIVa**) oder Carboxylgruppe (**XXIVb**) trägt. Die alleinige Beschränkung auf den C₄-Spacer wurde durch eine erhöhte metabolische Stabilität gegenüberüber dem attraktiveren C₃-Spacer begründet. Ein weiterer Teil dieser Arbeit waren C₄-Agomelatinindimere (**XXIIa-b**), bei denen ein Naphthylfragment jeweils durch andere Heterozyklen wie Indol (**XXIIa**) oder Benzofuran (**XXIIb**) ersetzt wurde. Interessanterweise resultiert aus dieser Strukturvariation ein deutlicher Verlust der MT₁-Selektivität.⁴⁶

Andere monomere Liganden weisen deutlich niedrigere MT₁-Selektivitäten auf als die dimeren Verbindungen. In der Serie der Benzoxazole **XIXa-c** trägt der selektivste MT₁-Agonist **XIXb** (MT₁/MT₂-Selektivitätsverhältnis = 35) einen langen 4-Phenylbutyl-Substituenten in 2-Position und eine Cyclopropylamid-Seitenkette.⁴⁷ Ein anderer, vom Chroman abgeleiteter, MT₁-selektiver Antagonist (**XXV**) besitzt eine lineare Hexyl-Seitenkette anstatt der Methoxygruppe.⁴⁴ Ein funktioneller MT₁-selektiver Agonist (**XXa**) wurde durch Substitution der *O*-Methylgruppe von MLT durch einen Hydroxymethyl-Rest erhalten.⁴⁸ Die Verlängerung der 2-Hydroxyethoxy-Kette zu einer 2-Hydroxypropyloxy-Kette führte zu einem beträchtlichen Verlust der Bindungsaffinität an beiden Melatoninrezeptoren und die erhaltene Verbindung **XXb** agierte als Antagonist.⁴⁹ Die C-2-Substitution durch Brom (**XXc**) mündete in einer erheblichen Steigerung der Bindungsaffinität, sowohl für den MT₁- als auch für den MT₂-Rezeptor, während die MT₁-Selektivität erhalten blieb. Verbindung **XXc** ist gegenwärtig der selektivste gemischte MT₁-Agonist/MT₂-Antagonist. Der Austausch der 2-Hydroxyethyl-Gruppe an **XXc** durch einen Cyanomethyl-Rest (**XXd**) erzeugte einen hochaffinen, nicht selektiven vollen Agonisten der beiden Melatoninrezeptorsubtypen. Allen monomeren Liganden ist ein strukturelles Merkmal gemeinsam: Die Anwesenheit eines sperrigen Substituenten in einer Position, die der Methoxygruppe von MLT äquivalent ist.

Tab. 4: Ausgewählte MT₁-selektive Agonisten und Antagonisten.

Agonisten		MT ₁ K _i [nM]	MT ₂ K _i [nM]	K _i MT ₂ / K _i MT ₁
XVIII		5.2 ^a 3.2 ^b	246 ^a 253 ^b	121 ^a 54 ^b
XIXa R = <i>c</i> Pr, R ¹ = Me XIXb R = <i>c</i> Pr, R ¹ = (CH ₂) ₄ Ph XIXc R = Me, R ¹ = (CH ₂) ₄ Ph		0.7 0.63 1.3	2.7 22 16	4 35 12
XXa R = CH ₂ OH, R ¹ = H XXb R = (CH ₂) ₂ OH, R ¹ = H XXc R = CH ₂ OH, R ¹ = Br XXd R = CN, R ¹ = Br		17 ^c 2455 ^d 1.5 ^c 0.16	79 ^c 617 ^d 20 ^c 0.17	4 ^c 4 ^{-1,d} 13 ^c 1
XXIa (<i>R</i>) XXIb (<i>S</i>)		2754 5.8	661 7.1	4 ⁻¹ 1
Antagonisten				
XXIIa X = NH XXIIb X = O		4.0 ^c 1.4 ^c	84 ^c 14 ^c	21 ^c 10 ^c
XXIIIa (n = 3) XXIIIb (n = 4) XXIIIc (n = 10)		0.50 0.60 0.03	112 72 0.04	224 120 1.3
XXIVa R = CH ₂ OH XXIVb R = CO ₂ H		0.09 0.55	6.5 51.3	72 93
XXV		3.4 ^a 1.2 ^b	21 ^a 29 ^b	6 ^a 25 ^b
^a CHO-Zellen. ^b HEK-Zellen. ^c MT ₁ -Agonist und MT ₂ -Antagonist/partieller Agonist. ^d MT ₁ - und MT ₂ -Antagonist.				

Eine kürzlich erschienene Reihe von agonistischen Phenylthioethern (**XXIa-b**)⁵⁰ besitzt eine außerordentlich hohe Stereo-Differenzierung, speziell beim MT₁-Subtyp, wo das Verhältnis Distomer zu Eutomer 457 beträgt.

1.4 Zielsetzung

Die meisten physiologischen Effekte von MLT werden durch die Aktivierung der G-Proteingekoppelten MT₁- und MT₂-Melatoninrezeptoren vermittelt. Subtypselektive Liganden der MT₁- und MT₂-Rezeptoren könnten als wichtige pharmakologische Werkzeuge zur Untersuchung der physiologischen Funktion beider MR-Subtypen dienen, allerdings ist die Anzahl von hochselektiven und hochaffinen MR-Liganden, im Besonderen für den MT₁-Subtyp relativ begrenzt. Ziel dieser Arbeit war die Synthese von neuen subtypselektiven melatonergen Liganden, die sich strukturell direkt von MLT ableiten. Die Struktur-Wirkungs-Beziehungen innerhalb der herzustellenden Substanzen sollten richtungsweisend für die Entwicklung hochselektiver MT₁- und MT₂-Liganden sein.

1- und 2-substituierte Melatonin-Derivate

Die pentazyklischen Pyrazino[1,2-*a*:4,5-*a'*]diindol-Analoga **XXVIa-b** wurden 2007 im Arbeitskreis ZLOTOS dargestellt⁵¹ und deren Bindungskonstanten zu humanen MT₁- und MT₂-Rezeptoren im mikromolaren Konzentrationsbereich bestimmt. Die direkt vom MLT abgeleitete Verbindung **XXVIb** zeigte eine 4.4-fach höhere Affinität zum MT₂- als zum MT₁-Subtyp und eine nur noch moderate MT₂-Affinität ($K_i = 410$ nM). Eine mögliche Erklärung für die relativ schlechte Bindungsaffinität könnte der hohe sterische Anspruch des unteren aromatischen Rings und die fehlende räumliche Flexibilität sein.

Erstes Ziel dieser Arbeit sollte daher die Synthese von ringoffenen Analoga von **XXVIb** sein. Durch die formalen Ringöffnungen mit Beibehaltung des aromatischen Substituenten in C-2-Position (**6a-c** und **11a-b**) hoffte man, MT₂-selektive Liganden zu erhalten.

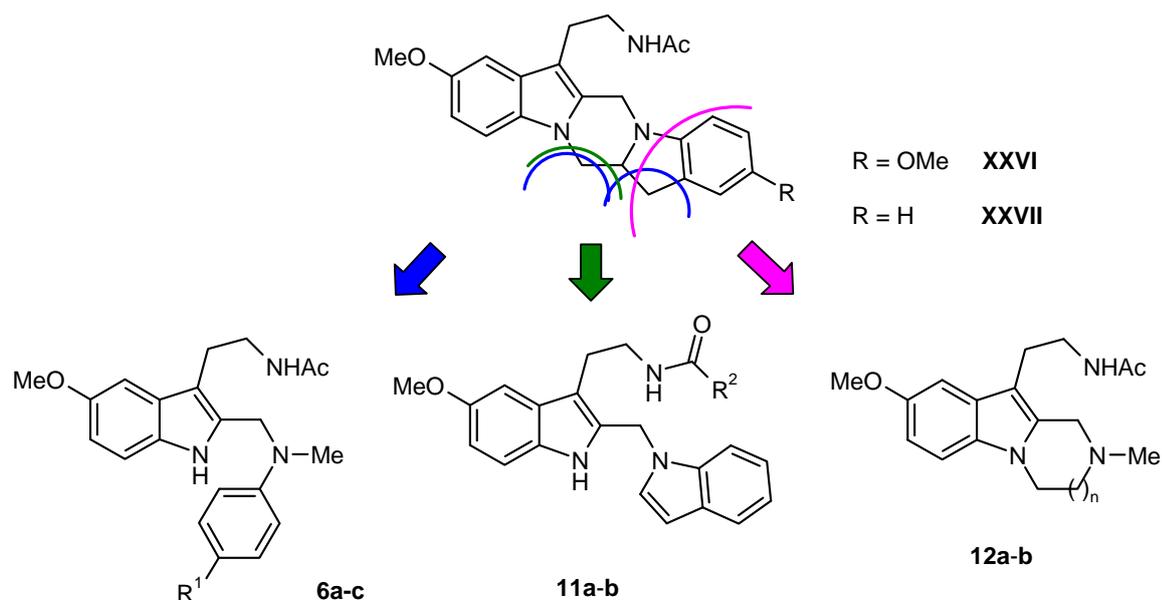


Abb. 4: Geplante melatonerge Liganden, erhalten durch Strukturmodifikationen von **XXVII**. $R^1 = \text{H}$, CF_3 , OMe ; $R^2 = \text{Me}$, cBu ; $n = 1, 2$.

Durch das formale Entfernen zweier ringinkorporierter C-Atome (blaue Trennlinien) ergeben sich MR-Liganden mit einer 2-[(Phenylmethylamino)methyl]indol-Grundstruktur (**6a-c**). Diese Substitution weist große Ähnlichkeit zu dem MT_2 -selektiven Antagonisten **VIIIa** (siehe **Tab. 2**) (MT_1 : 1290, MT_2 : 8.7; K_i/K_j : 148) auf.³⁷ Analog zu dessen flexibler und lipophiler 4-Chlor-benzylgruppe könnte auch der 2-Methylenanilino-Rest als „out-of-the-plane“-Substituent die lipophile Bindungstasche des MT_2 -Rezeptors erreichen.

Durch das formale Entfernen einer Methylengruppe im Piperazin-Ring von **XXVII** (grüne Trennlinie) und Einführung einer Doppelbindung in das entstehende Indolinfragment würde man potentiell MT_2 -selektive 1-(Melatonin-2ylmethyl)indole (**11a-b**) erhalten, die sich direkt von der bereits im Arbeitskreis dargestellten Reihe der 1-(Melatonin-2ylmethyl)indolin-Analoga⁴⁰ ableiten.

Weiterhin wurden zwei Trizyklen entworfen, die durch formale Entfernung des Indolin-Benzenrings (magenta Trennlinie) (**12a**) und Ringerweiterung (**12b**) entstehen.

Basierend auf der Synthesearbeit für die oben beschriebenen Zielverbindungen sollten weitere N-1- bzw. C-2-substituierte Liganden synthetisiert werden, da bislang wenige 2-substituierte Melatonin-Analoga³¹ hergestellt und getestet wurden.

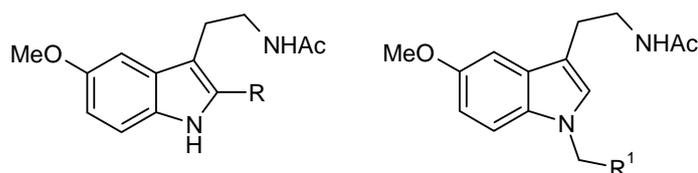


Abb. 5: Allgemeine Strukturen der geplanten N-1- bzw. C-2-substituierten MLT-Derivate. R = CO₂Me, CO₂Et, CH₂OH, CH₂OAc, CH₂NHAc, CH₂N(Me)Ac; R¹ = CH₂OH, CH₂OAc.

5-O-Arylalkyl-Desmethylmelatonin-Anloga und strukturverwandte Dimere

Die wenigen bislang in der Literatur bekannten Beispiele für monomere MT₁-selektive Liganden (siehe **Tab. 4**) weisen das Strukturmerkmal eines sperrigen Substituenten in einer Position, die der Methoxygruppe von MLT äquivalent ist. Eine weitere Aufgabe der Arbeit war daher die Synthese einer systematischen Reihe von 5-O-Arylalkyl-desmethylmelatonin-Analoga und strukturverwandter Dimere, um die für die MT₁-Selektivität optimale Substitution zu bestimmen. Neben der systematischen Variation der Kettelänge (siehe **Abb. 6**) sollte auch der terminale aromatische Ring modifiziert werden.

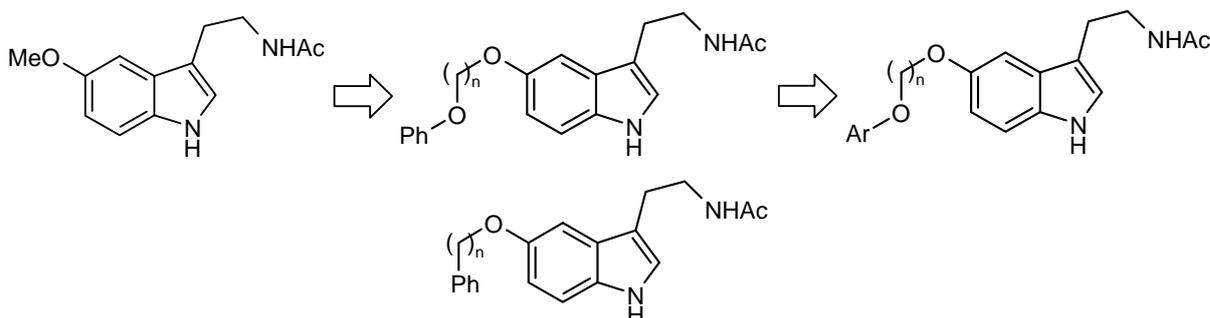


Abb. 6: Geplante Phenylalkyl- bzw. Phenyloxyalkyl-substituierte Desmethylmelatonin-Analoga. Ar = 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl; n = 1-5.

Die Bindungskonstanten K_i der melatonergen Liganden können in Abhängigkeit von den verwendeten Zelllinien und Radioliganden unterschiedliche Werte annehmen. Um den direkten Vergleich unserer Testergebnisse mit den Literaturdaten zu ermöglichen, sollte als Referenzsubstanz, der bis jetzt MT₁-selektivste Ligand, das Agomelatin-Dimer **XXIIIa**, sowie dessen noch unbekanntes Melatonin-Homolog hergestellt werden.

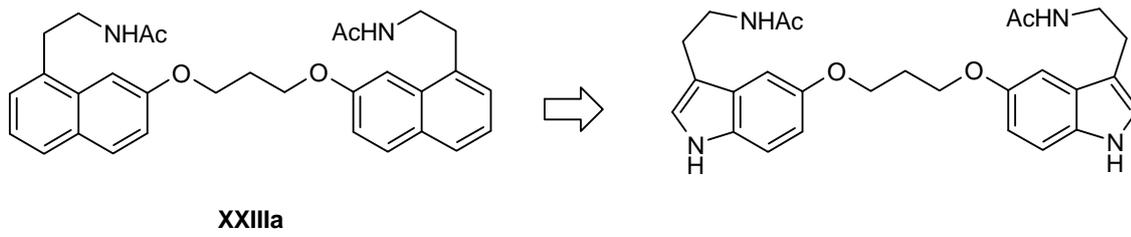
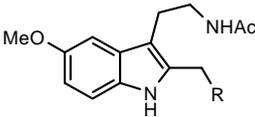
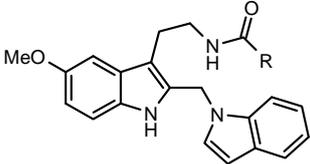
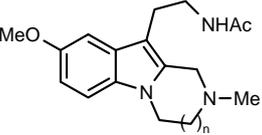
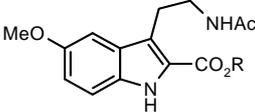
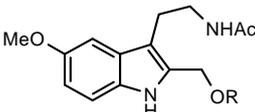
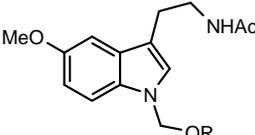
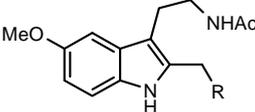


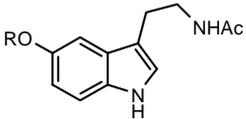
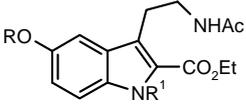
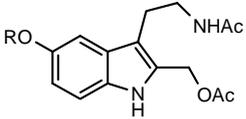
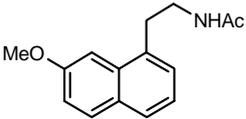
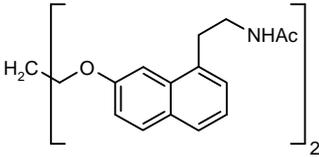
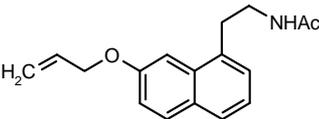
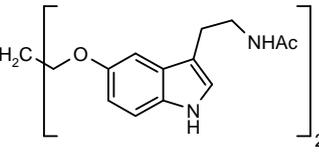
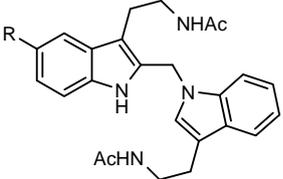
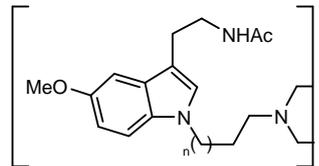
Abb. 7: Struktur des geplanten Melatonin-Dimers, abgeleitet vom MT_1 -selektiven Liganden **XXIIIa**.

2. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

2.1 Strukturen der Zielverbindungen

Tab. 5.

Kapitel		R/n	Nr.
2.2.2		<i>N</i> -Methylanilin <i>N</i> -Methyl-4-(CF ₃)anilin <i>N</i> -Methyl-4-(OMe)anilin <i>N</i> -Methyl-4-(Cl)anilin ^a	6a 6b 6c 6d^a
2.2.3		Me cBu	11a 11b
2.2.4		1 2	12a 12b
2.2.5		Me Et	16a 16b
2.2.6		H Ac	18 7
2.2.7		H Ac	19 20
2.2.8		N(Me)Ac NHAc	21 24

2.2.9		PhCH ₂ - ^a Ph(CH ₂) ₂ - Ph(CH ₂) ₃ - ^a Ph(CH ₂) ₄ - Ph(CH ₂) ₅ - ^a PhO(CH ₂)- PhO(CH ₂) ₂ - PhO(CH ₂) ₃ - ^a <i>n</i> -Hexyl- Allyl- (Naphth-1yl)-O(CH ₂) ₃ - (Naphth-2yl)-O(CH ₂) ₃ - (Biphenyl)-O(CH ₂) ₃ -	26a^a 26b 26c^a 26d 26e^a 26f 26g 26h^a 26i 26j 26k 26l 26m
2.2.10		PhCH ₂ - R ¹ = H Ph(CH ₂) ₃ - R ¹ = H Ph(CH ₂) ₃ - R ¹ = Ph(CH ₂) ₃ -	29 31a 31b
2.2.11		PhCH ₂ - Ph(CH ₂) ₃ - PhO(CH ₂) ₃ -	32 34a 34b
2.2.12		-	42
2.2.13.1		-	44
		-	45
2.2.13.2		-	46
2.2.13.3		H OMe	51a 51b
2.2.13.4		1 2	53a 53b

^a Von Dr. M. I. Attia im Arbeitskreis ZLOTOS hergestellt.

2.2 Syntheseergebnisse

2.2.1 3-Cyanomethyl-indol-2-carbonsäure (1) und 3-Cyanomethyl-5-methoxyindol-2-carbonsäure (2)

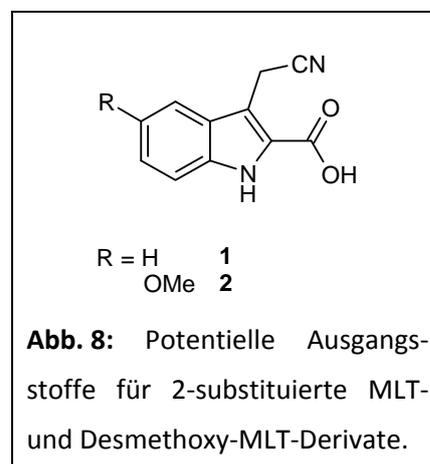
Die meisten Zielverbindungen dieser Arbeit sind 2-substituierte Melatonin-Derivate. Daher wurde als Ausgangsverbindung ein 5-methoxy-substituierter indolischer Grundbaustein gesucht, der einerseits eine Vorstufe der Ethylamino-Seitenkette beinhaltet und andererseits die Möglichkeit einer C-2-Derivatisierung bot.

DI GIACOMO et al. stellte 2007 die Synthese eines scheinbar geeigneten Grundbausteins vor: (Melatonin-2yl)carbonsäure.³² Die bereits vorhandene *N*-Acetylgruppe war für unsere Syntheseplanung jedoch ungeeignet, da diese bei der nachfolgend geplanten Reduktion ebenfalls zum Ethylamin reduziert würde (siehe Kap. 2.2.2).

Dagegen bietet die Verwendung einer Nitrilgruppe als Vorstufe der Aminofunktion, den Vorteil, dass sie relativ leicht zu der gewünschten *N*-Acetylethylamin-Seitenkette transformiert werden kann.

Planung

Folglich sollten 3-cyanomethylierte Indol-2-carbonsäuren geeignete Synthesebausteine sein (siehe **Abb. 8**). Als Ausgangsstoffe könnten die käuflichen Indol-2-carbonsäuremethylester und 5-Methoxyindol-2-carbonsäuremethylester genutzt werden. Die Cyanomethyl-Seitenkette dürfte leicht mittels MANNICH-Aminomethylierung, Quaternisierung mit Methyljodid und Cyanidsubstitution der Trimethylaminogruppe eingeführt werden.⁵² Als letzter Schritt verbliebe die Hydrolyse der Esterfunktion (siehe **Abb. 9**).



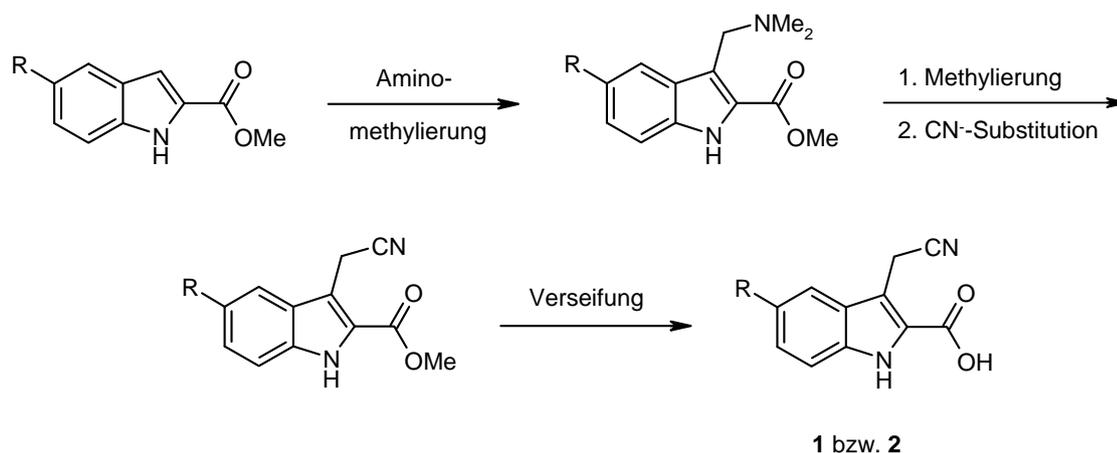


Abb. 9: Planung zur Synthese der 3-Cyanomethylindol-2-carbonsäuren **1** und **2** (R = H, OMe).

Da die cyanomethylierten Carbonsäuren Ausgangsstoffe für eine Vielzahl von zukünftigen Zielverbindungen darstellten, sollte versucht werden, die in der Originalvorschrift⁵² verwendeten kostspieligen Chemikalien (DCH-[18]-Krone-[6] und $[\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}_2]\text{I}$) durch günstigere ([18]-Krone-[6] und $[\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}_2]\text{Cl}$) zu ersetzen.

Ergebnisse

Die Ausgangsstoffe der Vorstufensynthese waren Indol-2-carbonsäuremethylester und 5-Methoxyindol-2-carbonsäuremethylester, die in der MANNICH-Reaktion eingesetzt wurden. Entgegen der Literaturvorschrift,⁵² die Dichlormethan als Lösungsmittel und ESCHENMOSER Salz ($[\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}_2]\text{I}$) als Reagenz verwendete, wurde das höher siedende Chloroform und das besser lösliche $[\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}_2]\text{Cl}$ eingesetzt. Versuche der MANNICH-Reaktion in CH_2Cl_2 erbrachten zuvor nur Spuren des Produkts. Die höhere Reaktionstemperatur war notwendig, da die Nukleophilie der Edukte an C-3 durch die elektronenziehende Estergruppe herabgesetzt ist.

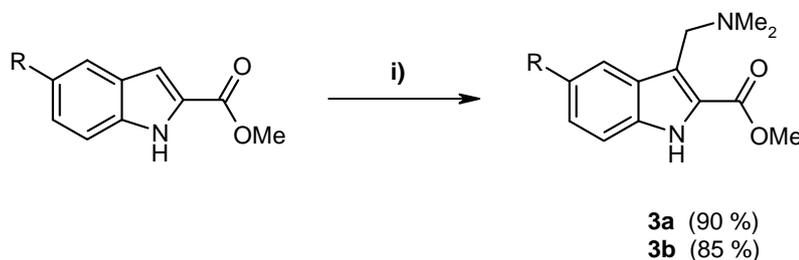


Abb. 10: Syntheschema zur Darstellung der MANNICH-Basen **3a-b**. i) $[\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}_2]\text{Cl}$, CHCl_3 , 3 h Rückfluss. **a:** R = H, **b:** R = OMe.

Üblicherweise fielen die MANNICH-Basen als Hydrochloride nach Abkühlen der Reaktionslösung zum Teil aus. Das nach Abtrennung des Hydrochlorids im Filtrat

verbliebene Produkt ließ sich mittels SC gewinnen. Die guten Ausbeuten rechtfertigten die aufwendige Reinigung.

Zur Verlängerung der Seitenkette wurden die MANNICH-Basen **3a-b** zunächst mit Methyljodid quaternisiert. Die erhaltenen Ammoniumsalze wurden als Rohprodukte weiter umgesetzt.

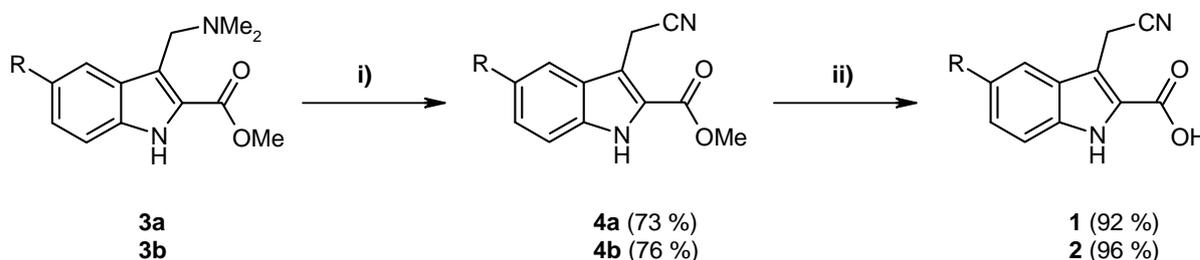


Abb. 11: Reaktionsschema zur Darstellung der 3-Cyanomethyl-indol-2-carbonsäuren **1** und **2**. i) 1. MeI, CHCl_2 , 1 h RT; 2. KCN, [18]-Krone-[6], MeCN, 3 h Rückfluss. ii) 2M LiOH, THF, 24 h RT. **a:** R = H, **b:** R = OMe.

In einem weiteren Teilschritt wurde die Trimethylammonium-Gruppe in einer nukleophilen Substitution mit Cyanid (KCN) ausgetauscht. Die Verwendung von [18]-Krone-[6], anstatt des teureren DCH-[18]-Krone-[6] erbrachte gute Ausbeuten an **3a-b**. Die finale Verseifung zu den entsprechenden Carbonsäuren **1,2** gelang mit LiOH in THF/Wasser in nahezu quantitativen Ausbeuten.

Schlussfolgerungen

Parallel zu der hier beschriebenen Vorstufensynthese von **1** und **2**, die auch ökonomische Aspekte berücksichtigte, veröffentlichte ZLOTOS et al.⁴⁰ eine fast deckungsgleiche Darstellung von **2**, jedoch mit dem K^+ -Komplexierungsreagenz DCH-[18]-Krone-[6] und ESCHENMOSER Salz ($[\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2]\text{I}$). Verglichen mit deren Route ist die soeben dargestellte sowohl hinsichtlich der Gesamtausbeute (**1**: 60 %, **2**: 62 %) als auch ökonomisch betrachtet von Vorteil.

2.2.2 (Melatonin-2ylmethyl)methylphenylamine (**6a-b**)

Ligand-Design

In einer früheren Publikation unseres Arbeitskreises wurden bereits 6a,7-Dihydro-6H,13H-pyrazino[1,2-a;4,5-a]diindol-Analoga⁵² (siehe **Abb. 12**) dargestellt und pharmakologisch getestet. Diese MR-Liganden zeichneten sich jedoch durch schlechte Affinität zu beiden MR-

Subtypen aus, was vermutlich an der nahezu planaren Struktur des pentazyklischen Ringsystems liegt.

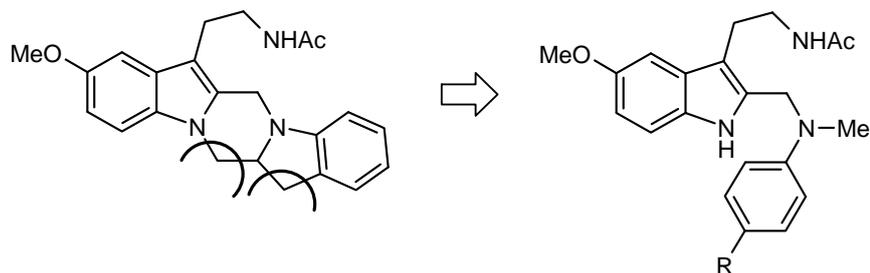


Abb. 12: Strukturdesign der Reihe der (Melatonin-2ylmethyl)methylphenylamine (**6a-d**). R = H, OMe, CF₃, Cl.

Durch das formale Entfernen zweier ringinkorporierter C-Atome (Trennlinien) erhielt man eine Reihe von MR-Liganden mit einer flexiblen Aminomethyl-Seitenkette, die möglicherweise die lipophile Bindungstasche des MT₂-Rezeptors besetzen und somit eine höhere MT₂-Affinität und Selektivität erzeugen könnten. Der Anilin-Ring sollte zusätzlich mit einer MeO-, Cl- oder CF₃-Gruppe substituiert werden, um die elektronischen, sterischen und lipophilen Eigenschaften zu variieren. Zu bemerken ist die strukturelle Ähnlichkeit mit dem MT₂-hochselektiven MR-Liganden **VIIIa**.³⁷ (siehe **Tab. 2**).

Planung

Die von uns entwickelte Synthese (siehe **Abb. 13**) beinhaltet eine Sequenz aus Amidierung der Carbonsäure **2** mit verschiedenen substituierten *N*-Methylanilinen, gleichzeitiger Reduktion der Cyano- und Amidgruppe und selektiver Acetylierung. Da im Amidierungsschritt prinzipiell ein beliebiges primäres oder sekundäres Amin verwendet werden kann, stellt dieser Syntheseweg eine allgemeine Methode zur Herstellung von 2-aminomethylierten Melatonin-Analoga dar.

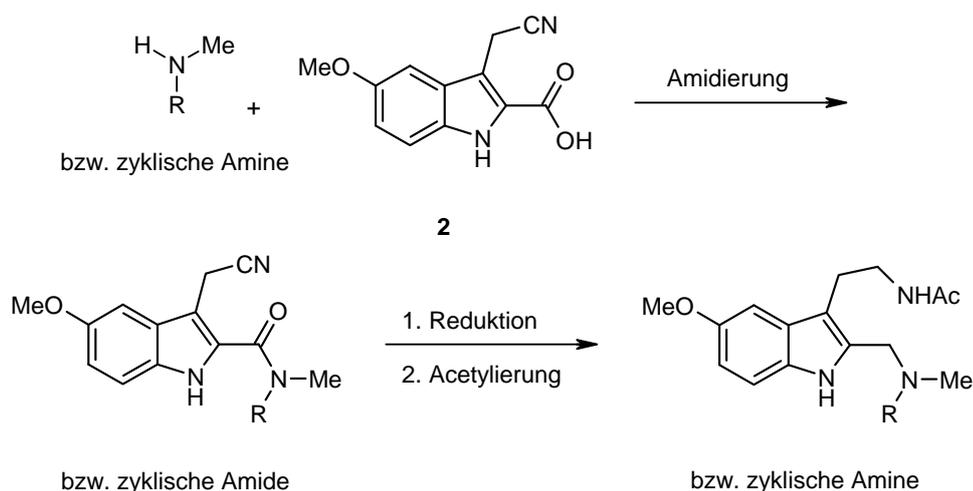


Abb. 13: Allgemeiner Synthesepfad zur Darstellung von 2-aminomethylierten Melatonin-Analoga.

Um die Durchführbarkeit der geplanten Synthese zu überprüfen, sollten zunächst die Anilinoanaloga **6a-b** (R = H, CF₃) hergestellt werden.

Ergebnisse

Zur Amidierung wurde Carbonsäure **2** nach der Methode von MAHBOOBI et al.⁵³ mit den entsprechenden Anilinen (R = H, CF₃) umgesetzt. Als Kopplungsreagenz kam EDCI Hydrochlorid zum Einsatz. Die Anilide **5a-b** wurden in brauchbaren Ausbeuten erhalten (siehe **Abb. 14**).

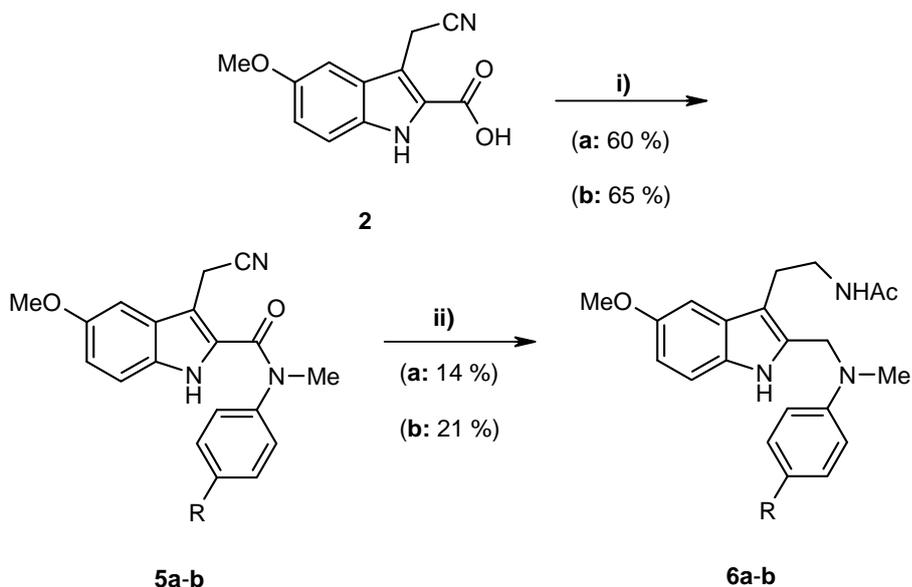


Abb. 14: Reaktionsschema zur Darstellung der Anilino-MR-Liganden **6a-b**. **i)** *N*-Methyl-*p*-R-anilin (**a**: R = H, **b**: R = CF₃), EDCI HCl, CH₂Cl₂, 14 h RT. **ii)** 1. LiAlH₄, Et₂O/THF, 3 h Rückfluss; 2. Ac₂O, TEA, CH₂Cl₂, 3 h RT.

Die Reduktion mit LiAlH_4 ergab die entsprechenden Amine, die direkt als Rohprodukt *N*-acetyliert wurden. Die gewünschten MR-Liganden **6a-b** wurden in relativ schlechten Ausbeuten erhalten. Die verbleibenden Zielverbindungen **6c** und **6d**^a wurden im Arbeitskreis ZLOTOS nach einem abweichenden Schema hergestellt.⁵⁷

Um die Ursache für die geringe Ausbeute bei der Reduktion und der anschließenden Acetylierung zu erforschen, wurden alle Nebenprodukte mittels SC isoliert. Dabei konnte man neben **6a** zwei weitere Verbindungen isolieren, bei denen es sich laut NMR um *O*-Acetyl-(melatonin-2yl)methanol (**7**) und *N*-Methyl-Acetanilid handelte. Es gelang, **7** rein zu isolieren (36 %) und vollständig zu charakterisieren. Den ersten Hinweis auf die Struktur von **7** lieferte das ¹³C-NMR-Spektrum, welches zwei tiefverschobene Resonanzsignale zeigte (siehe **Abb. 16**). Die chemischen Verschiebungen deuteten auf das Vorhandensein von zwei Carbonylgruppen hin, die im Bereich einer Ester- oder Amidfunktion ($\delta = 170.24, 171.90$ ppm) lagen.

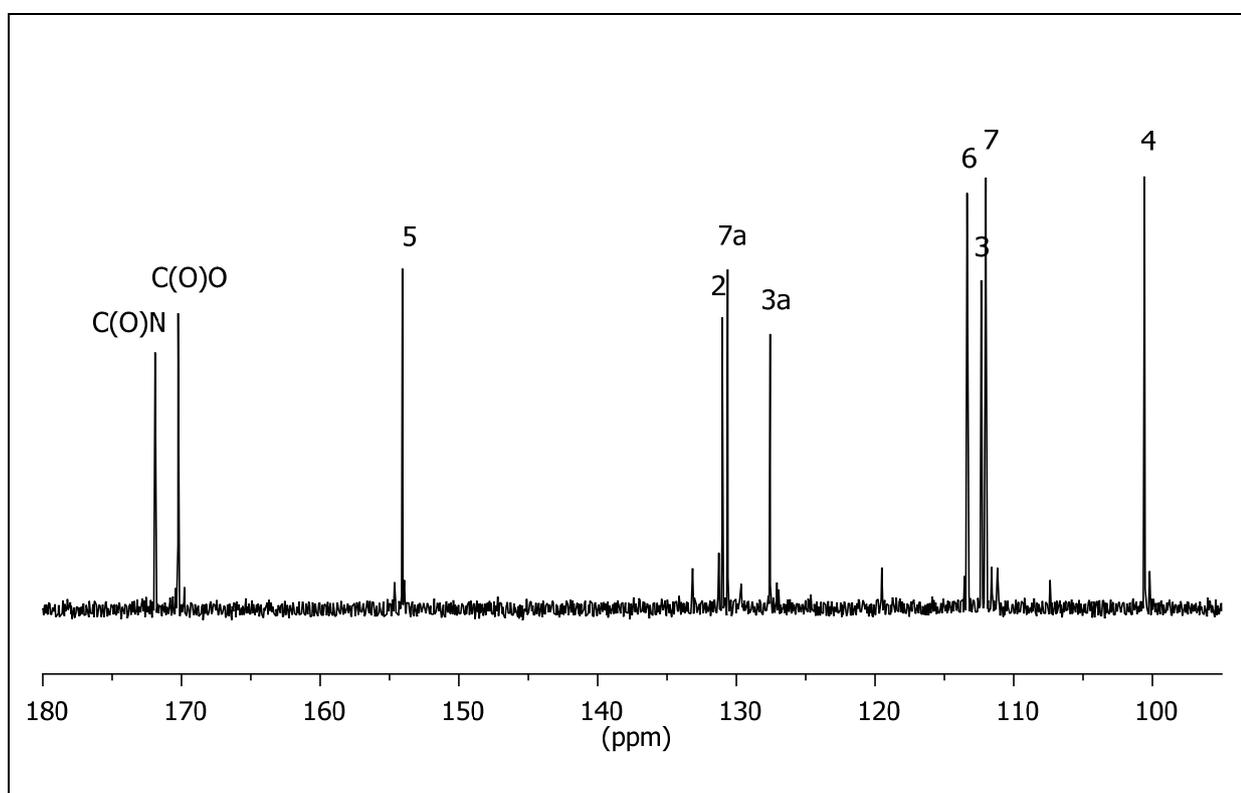
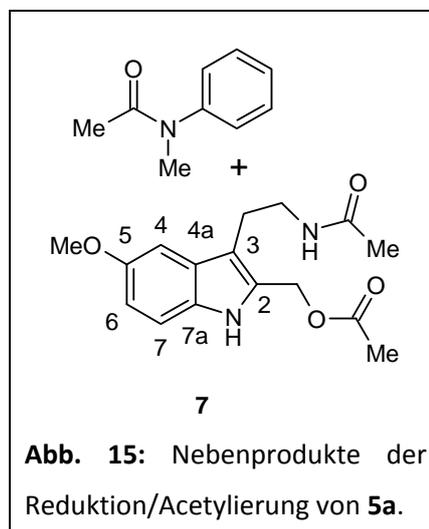


Abb. 16: Ausschnitt aus dem ¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3 , 90-180 ppm) von **7**.

^a Von *Dr. M. I. Attia* im Arbeitskreis ZLOTOS hergestellt.

Somit muss das Hauptprodukt **7** als Folge einer Amid-Spaltung entstanden sein.

Nur wenige Beispiele für diese unerwartete Reaktivität von LiAlH_4 gegenüber tertiären Amiden sind bekannt.^{54,55} In den meisten Fällen wurde der entsprechende Aldehyd als Hauptprodukt beschrieben.^{55,56} Offensichtlich ist das entstehende Halbaminal-Anion, das nach dem ersten Reduktionsschritt entsteht, vor weiteren Hydrid-Angriffen geschützt. Der Aldehyd wird dann bei Wasserzugabe freigesetzt.

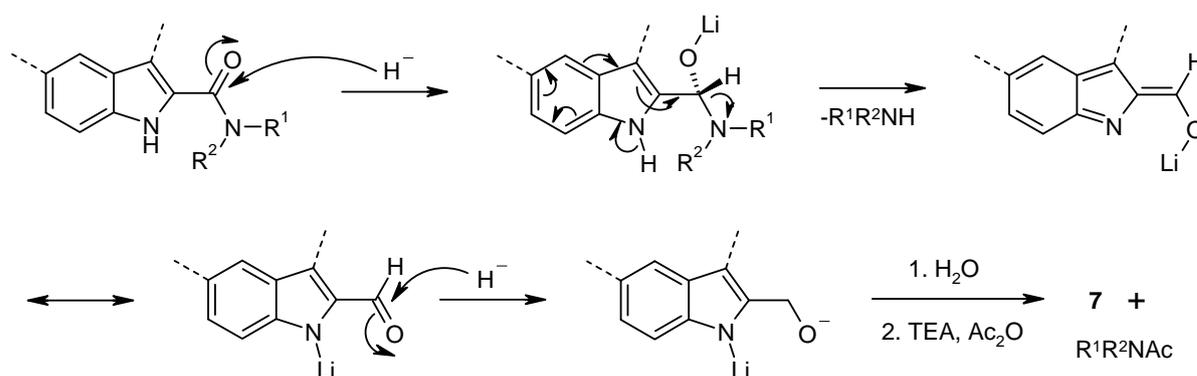


Abb. 17: Vorgeschlagener Mechanismus für die Amid-Spaltung bei der LiAlH_4 -Reduktion eines 2-aminomethylsubstituierten Indolderivats.

In unserem Fall schlägt man dagegen als Reaktionsmechanismus eine Folge aus Hydrid-Carbonyl-Angriff, Eliminierung des Aminorestes unter Bildung einer nicht aromatischen Zwischenstufe, Verschiebung (O nach N) der negativen Ladung und erneutem Hydrid-Angriff vor. Entscheidend für die Weiterreduktion ist somit die Fähigkeit der Indol-Struktur eine konjugierte Eliminierung zu vermitteln (siehe **Abb. 17**, obere mittlere Struktur). Da die Reduktionsprodukte direkt acetyliert werden, erhält man somit **7** und *N*-Methylacetanilid.

Schlussfolgerungen

Die Entwicklung einer allgemein anwendbaren Reaktionsroute zu 2-aminomethylierten Melatonin-Derivaten gelang am Beispiel der Anilino-MR-Liganden **6a-b**. Die schlechten Ausbeuten der Zielverbindungen **6a-b** sind auf eine Konkurrenzreaktion, nämlich die Amidspaltung zurückzuführen. Um diese Nebenreaktion zu vermeiden wurde im weiteren Verlauf der Arbeit auf eine andere Reduktionsmethode ausgewichen (siehe Kap. 2.2.3 und 2.2.13.3).

Die *p*-methoxy- und *p*-chloro-substituierten Verbindungen **6c-d** ($\text{R} = \text{OMe}, \text{Cl}$) wurden abweichend von dem hier beschriebenen Syntheseweg dargestellt. Bei der längeren Alternativroute⁵⁷ wurde 5-Methoxyindol-2-carbonsäure als Ausgangsstoff verwendet, die

zuerst mit dem entsprechenden *para*-substituierten *N*-Methylanilin umgesetzt wurde. Die restlichen Reaktionsschritte sind identisch mit der für die Synthese von **2** (siehe Kap. 2.2.1) beschriebenen C-3-Cyanomethylierungssequenz aus MANNICH-Reaktion, Quaternisierung mit Methyljodid und Cyanid-Substitution. Nach LiAlH_4 -Reduktion und Acetylierung der resultierenden Amide werden die Zielverbindungen **6c-d** erhalten.

2.2.3 1-(Melatonin-2ylmethyl)indole (**11a-b**)

Ligand-Design

ZLOTOS et al. synthetisierten einige 2-Indolinomethyl-Melatonin-Analoga als MT_2 -selektive MR-Liganden. Die selektivsten Verbindungen waren das Acetamid **8a** und das Cyclobutanamid **8b** (siehe **Tab. 3**).⁴⁰ Die Strukturbeziehung dieser Reihe zu den bereits beschriebenen Anilino-MR-Liganden **6a-d** (siehe **Abb. 18**) besteht in der formalen Einführung einer Methylen-Einheit und dem Ringschluss zum Indolin-Ringsystem.

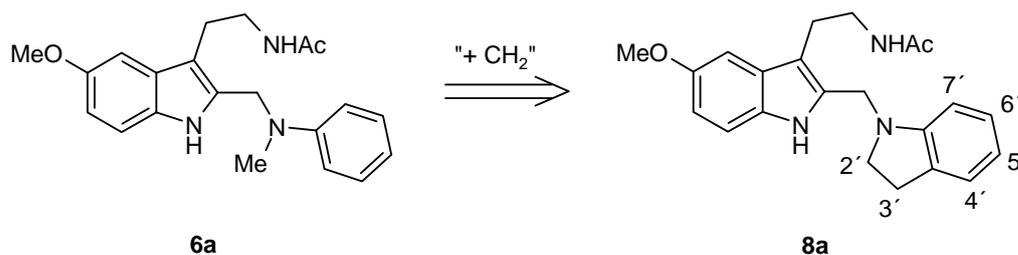


Abb. 18: Strukturelle Ähnlichkeit zwischen den Indolin- und Anilinreihen. **8a** „entsteht“ aus **6a** durch formale Einführung einer Methyleinheit und Ringschluss.

Um die Struktur-Wirkungsbeziehungen zu erweitern, sollte der Indolinring in **8a** und **8b** durch Einführung einer Doppelbindung zwischen C-2'-C-3' dehydrogeniert werden (siehe **Abb. 19**).

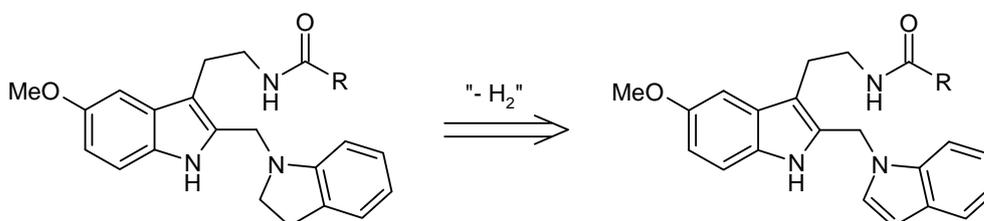


Abb. 19: Strukturvergleich zwischen den Indolin-⁴⁰ und den geplanten Indol-Analoga. R = Me, cBu.

Die Zielverbindungen sollten synthetisch durch Dehydrogenierung von **8a** und **8b** zugänglich sein.

Ergebnisse

Die Ausgangsstoffe wurden nach einer optimierten Methode der Vorschrift von ZLOTOS et al. hergestellt.⁴⁰ Die Synthese begann mit der Amidierung des Grundbausteins **2**. Das entsprechende Produkt **9** konnte in akzeptablen Ausbeuten erhalten werden.

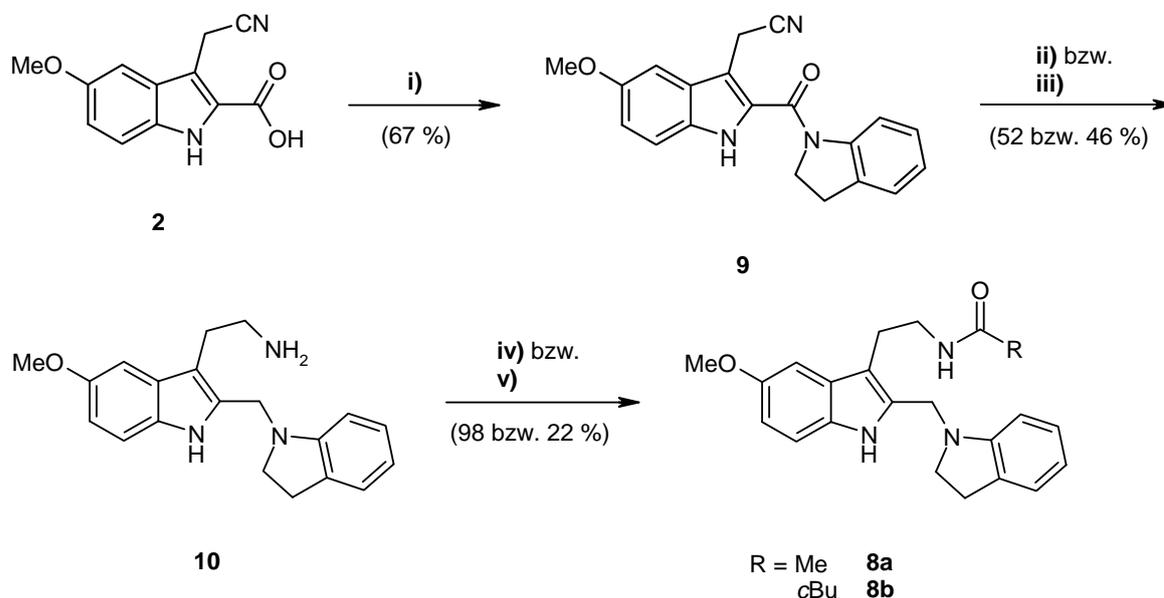


Abb. 20: Reaktionsschema zur Synthese von **8a-b**. (iii) **i)** Indolin, EDCI HCl, CH₂Cl₂, 16 h RT. **ii)** LiAlH₄, Et₂O/THF, 4 h Rückfluss. **iii)** NaBH₄, Et₂O*BF₃, THF, 3 h 0 °C-RT. **iv)** Ac₂O, TEA, CH₂Cl₂, 18 h RT. (R = Me). **v)** cBuC(O)Cl, TEA, CH₂Cl₂, 18 h RT (R = cBu).

Das Amin **10** wurde durch Reduktion des Amids **9** mit LiAlH₄ erhalten (52 %). Abweichend von der Literaturvorschrift wurde das Rohprodukt nicht weiter umgesetzt sondern mittels SC isoliert. Da das Amin als Feststoff anfiel, konnte es zusätzlich durch Umkristallisation gereinigt werden. Des Weiteren wurde geprüft, ob sich die Ausbeute der Reaktion nach der Methode von SUNDBERG et al.⁵⁸ mit NaBH₄ und BF₃*Et₂O erhöhen ließe (siehe **Abb. 20**). Die Alternativmethode lieferte das gewünschte Produkt, jedoch in geringerer Ausbeute (46 %).

Die Amidbildung am Seitenkettenstickstoff erfolgte durch TEA-unterstützte Acylierung mit Essigsäureanhydrid oder Cyclobutylcarbonsäurechlorid nach der Originalvorschrift. Während die Acylierung von **10** mit Essigsäureanhydrid mit nahezu quantitativer Ausbeute gelang, konnte bei Cyclobutylcarbonsäurechlorid nur eine 22%ige Ausbeute (Lit. 20 %) erreicht werden.

Der Grund für die geringe Ausbeute dürfte in der literaturbekannten Ketenbildung liegen. FITJER et al. verwendeten die Reaktion von Cyclobutancarbonsäurechlorid mit TEA um *in situ* das entsprechende Keten darzustellen,⁵⁹ das in deren Fall zur anschließenden [2+2]-

Cycloaddition mit Bi(cyclobutyliden) verwendet wurde. In unserem Fall ist eher mit uneinheitlichen Produkten zu rechnen.

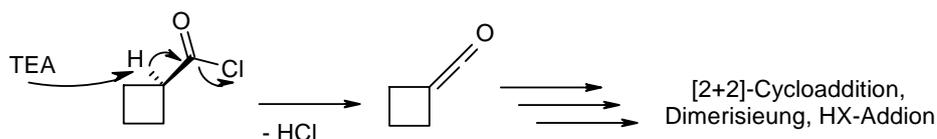


Abb. 21: Postulierter Mechanismus der Ketenbildung aus Cyclobutancarbonsäurechlorid und mögliche Folgereaktionen.

Wegen der geringen Ausbeute des Acylierungsschritts⁴⁰ testete man als Alternativmethode die EDCI-vermittelte Amidierung, die bereits zur Synthese der Amide (**5a-b**) verwendet wurde (vergleiche **Abb. 14**).

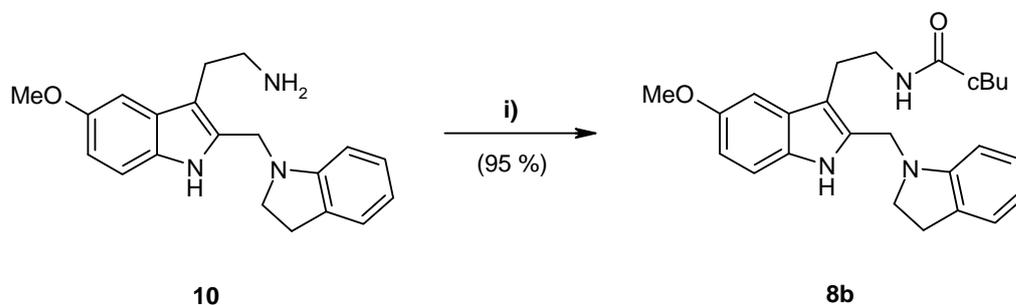


Abb. 22: Reaktionsschema zur *N*-Acylierung von **10** nach MAHBOOBI et al. **i)** cBuCO₂H, EDCI HCl, CH₂Cl₂, 20 h RT.

Statt des Säurechlorids wurde daher Cyclobutancarbonsäure eingesetzt. Die neue Methode lieferte das gewünschte Amid **8b** in 95%iger Ausbeute und könnte sich deshalb zukünftig als nützliches synthetisches Verfahren erweisen.

Im letzten Reaktionsschritt sollte der Indolinring von **8a-b** in den entsprechenden Indolring umgewandelt werden. Es wurde die bereits erprobte Methode der Pd-kat. thermischen Dehydrogenierung angewandt.⁵²

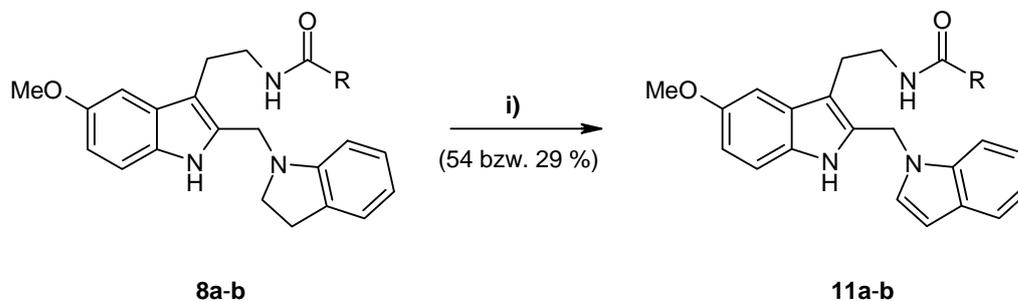


Abb. 23: Reaktionsschema zur Dehydrogenierung von **8a-b**. **i)** Pd/C (10 %), 5 h bzw. 3 h 150 °C. **a:** R = Me, **b:** R = cBu.

Die Einführung der C-2'-C-3'-Doppelbindung gelang durch trockenes Erhitzen bei 150 °C nach ATTIA et al.⁵² und führte bei beiden Indolinen zum Erfolg (**11a**: 54 %, **11b**: 29 %). Das Erhitzen unter Rückfluss in Toluol hingegen ergab nur Spuren von **11a** und wurde daher für **11b** nicht verfolgt. NMR-spektroskopisch lässt sich die Aromatisierung gut im DEPT-¹³C-NMR-Spektrum nachweisen. Im Bereich der aromatischen C-Atome werden im Vergleich zum Ausgangsstoff zwei neue Signale beobachtet (siehe **Abb. 24**).

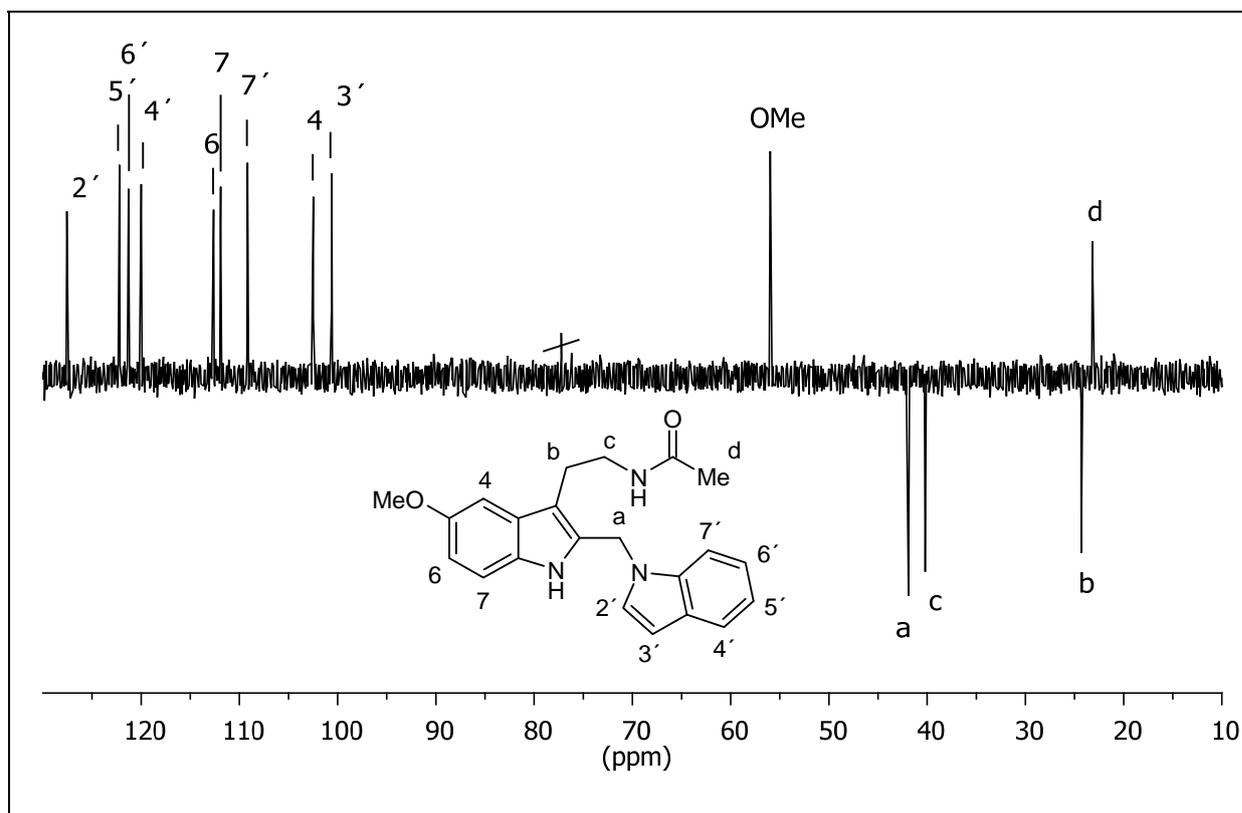


Abb. 24: DEPT-¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃) von **11a**.

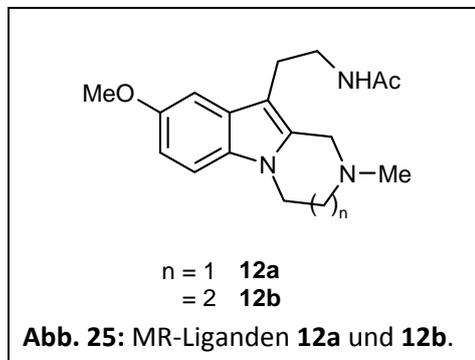
Schlussfolgerungen

Die Indol-Analoga **11a-b** wurden durch Dehydrogenierung der bekannten Indolin-Liganden **8a-b** hergestellt. Die Synthese von **8b** konnte hinsichtlich der Ausbeute optimiert werden.

2.2.4 Tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol (**12a**) und Tetrahydro[1,4]-diazepino[1,2-*a*]indol (**12b**)

Historie

Im Rahmen einer 2007 angefertigten Diplomarbeit⁶⁰ wurden u.a. MR-Liganden mit dem 1,2,3,4-Tetrahydro-1-methylpyrazino[1,2-*a*]indol-Grundgerüst, darunter **12a**, hergestellt. Darüber hinaus gelang es, den Grundkörper des homologen 2,3,4,5-Tetrahydro[1,4]diazepino-Liganden (**12b**) aufzubauen. Die Synthese von **12b** blieb jedoch unvollendet, da die Einführung der *N*-Ethylacetamid-Seitenkette aus zeitlichen Gründen ausbleiben musste. In Fortführung dieser Arbeit wurde nachfolgend eine abweichende Synthese verfolgt, die von den Arbeiten von DIKER et al.⁶¹ inspiriert war.



Planung

1995 veröffentlichte DIKER et al. einen neuen Zugang zu Hexahydroazepino[4,5-*b*]- und Hexahydroazocino[4,5-*b*]indolen.⁶¹ Sie stellten die Trizyklen nach dem Prinzip einer reduktiven Zyklisierung her (siehe **Abb. 26**).

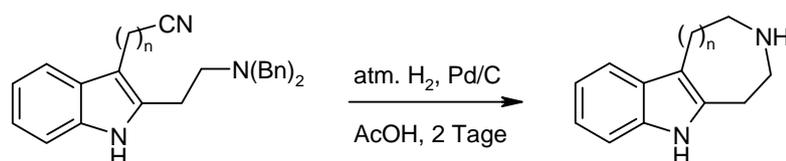


Abb. 26: Reaktionsschema der reduktiven Zyklisierung nach DIKER et al. $n = 1, 2$.

Die Synthese wurde als Reaktionsfolge von Hydrogenolyse beider Benzylgruppen, Reduktion des Nitrils zum Imin, intramolekularem Angriff der primären Aminogruppe auf das protonierte Imin, Freisetzung von Ammoniak und finale Hydrogenierung des entstandenen Imins beschrieben (siehe **Abb. 27**).⁶¹

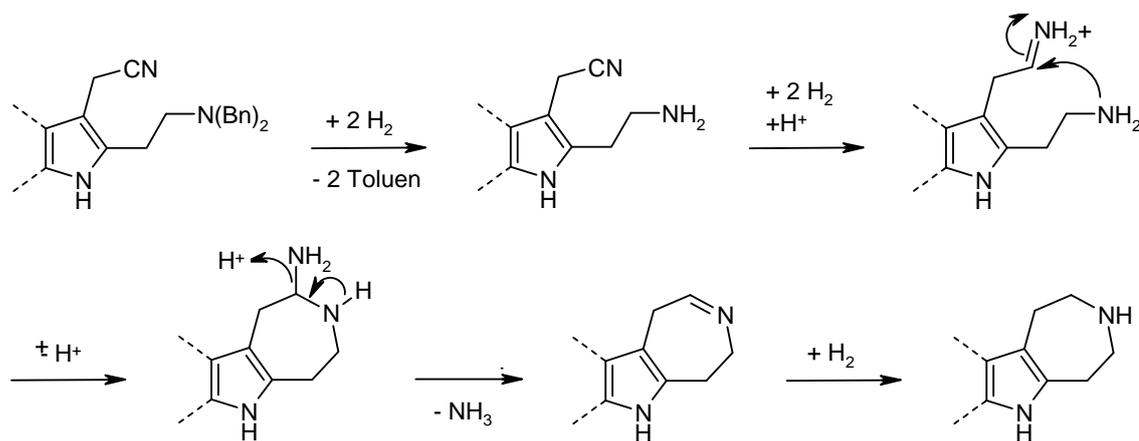


Abb. 27: Mechanismus der reduktiven Zyklisierung nach DIKER et al.

Dieses einfache Syntheseprinzip könnte in analoger Weise auch für die Synthese der Verbindungen **12a-b** verwendet werden. Die geeigneten Synthesevorstufen (**13a-b**) sind in **Abb. 28** dargestellt.

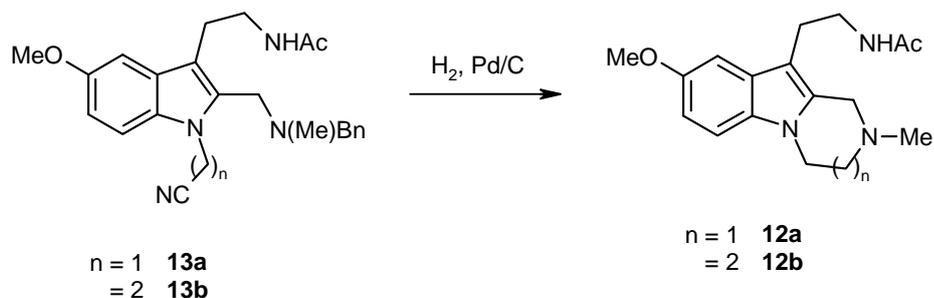


Abb. 28: Geplanter Ringschluss im Sinne einer reduktiven Zyklisierung analog DIKER et al.⁶¹

Zur Darstellung dieser könnte wiederum die allgemeine Syntheseroute (siehe Kap. 2.2.2) verwendet werden, wobei jeweils eine Cyanomethylierungs- bzw. Cyanoethylierungsreaktion anzuschließen wäre.

Ergebnisse

Ausgehend von der 3-Cyanomethyl-5-methoxyindol-2-carbonsäure **2** erhielt man das benötigte tertiäre Amin **15** durch Amidierung mit Benzylmethylamin und nachfolgender Reduktion mit LiAlH₄ in einer guten Gesamtausbeute (84 %).

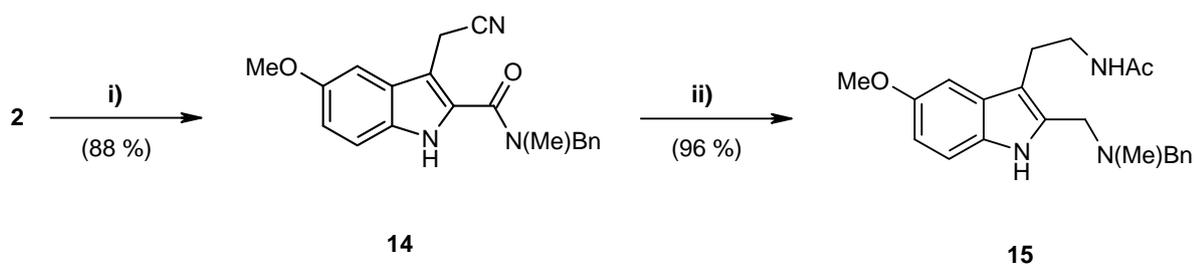


Abb. 29: Reaktionsschema zur Darstellung von **15**. **i)** Bn(Me)NH, EDCI HCl, CH₂Cl₂, 14 h RT. **ii)** 1. LiAlH₄, THF/Et₂O, 2 h 0 °C-RT; 2. Ac₂O, TEA, CH₂Cl₂, 3 h RT.

Das erhaltene Melatonin-Analogon **15** ist sowohl Syntheseintermediat als auch Zielsubstanz. Die Verbindung ist von besonderem Interesse, da es sich hierbei um ein Homolog der in Kap. 2.2.2 beschriebenen Anilino-Verbindungen handelt.

Für *N*-Cyanoalkylierungen von indolischen Substraten sind diverse Methoden bekannt. Als erfolgreich erwiesen sich die Vorschriften von GUANDALINI et al.⁶² mit Bromacetonitril und Kalium-*tert*-butanolat in Acetonitril und von ROY et al.⁶³ mit Acrylnitril in Dioxan/THF.

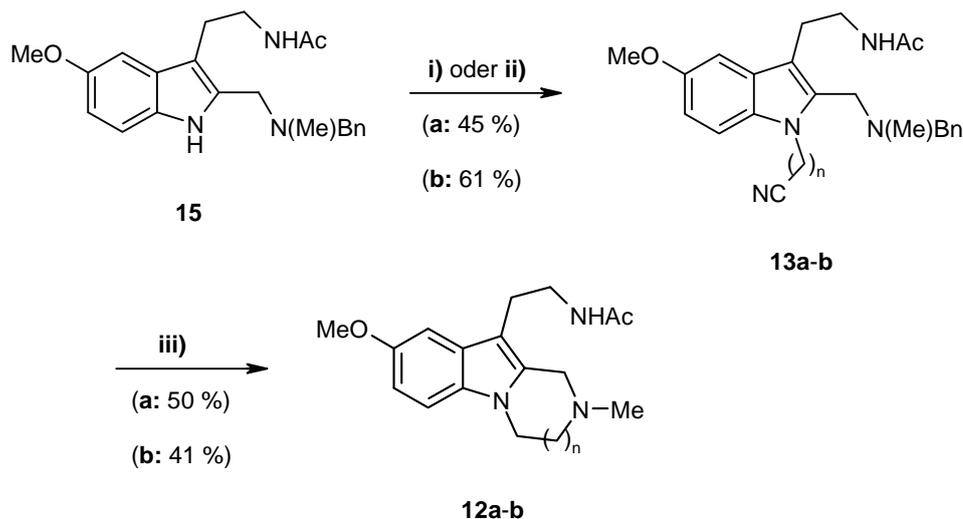


Abb. 30: Reaktionsschema zur Darstellung von **12a-b**. **i)** 1. KO^tBu, DMF, 40 min RT; 2. BrCH₂CN, 6 h RT. **ii)** Acrylnitril, Triton B[®], Dioxan/THF, 2 h RT. **iii)** H₂ (7 bar), Pd/C (10 %), AcOH, 2 d RT.

Beide *N*-Cyanoalkylierungsreaktionen lieferten **13a** und **13b** in befriedigenden Ausbeuten. Die reduktive Zyklisierung von **13a** wurde zunächst nach Literaturmethoden unter atmosphärischem H₂-Druck durchgeführt. Dies lieferte jedoch nur Spuren des gewünschten Produkts. Erst die Anwendung von höherem H₂-Überdruck (7 bar) bei gleicher Reaktionsdauer erwies sich als erfolgreich.

Neben NMR- Experimenten für **12a-b** bestätigte auch ein DC-Vergleich mit dem abweichend dargestellten **12a** dessen Identität.^{57,52} Exemplarisch sei hier das ¹H-NMR-Spektrum der Zielverbindung **12b** gezeigt.

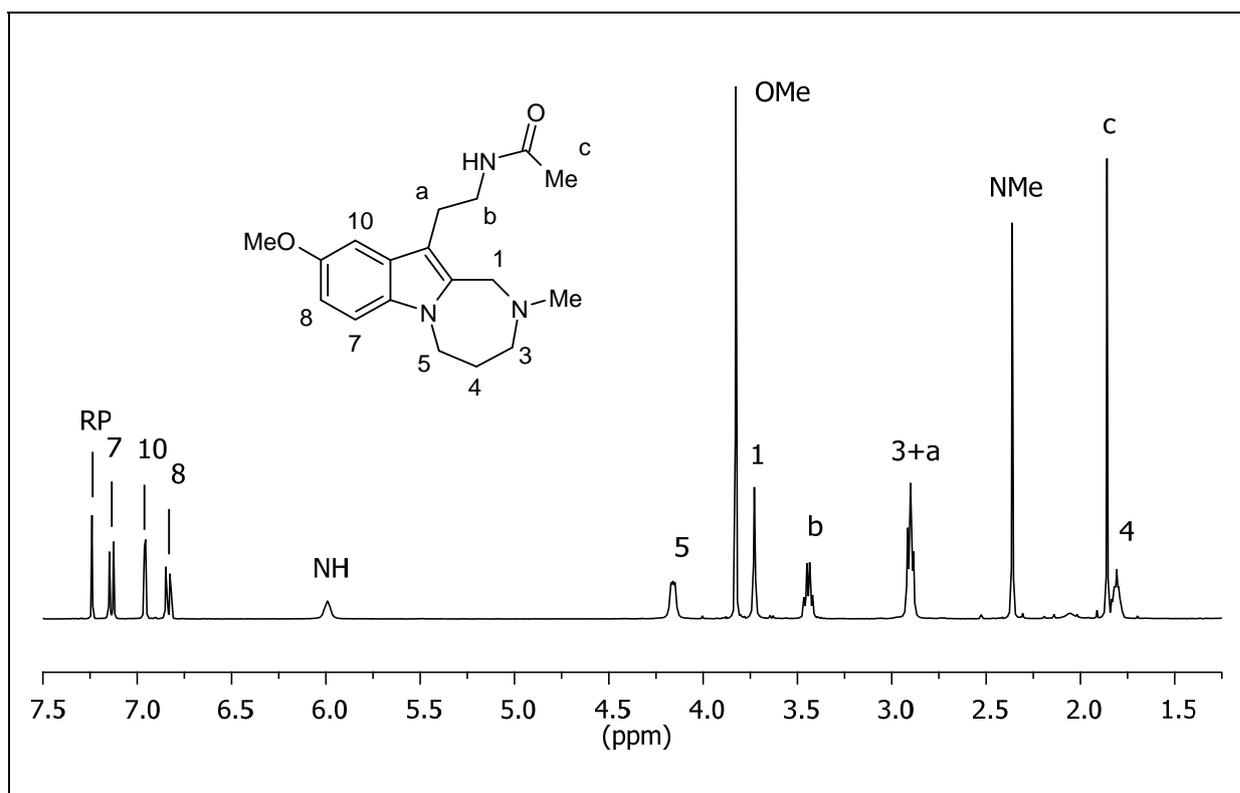


Abb. 31: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von **12b** (RP = Restprotonen: CHCl_3).

Schlussfolgerungen

Mit der nun vorliegenden Synthese wurde die frühere 10-stufige Route⁵⁷ für **12a** auf 4 Stufen verkürzt. Gleichzeitig ermöglichte dieser Syntheseweg eine weitere Strukturvariation, nämlich die Ringerweiterung des anellierten Pyrazinrings zum Diazepinring.

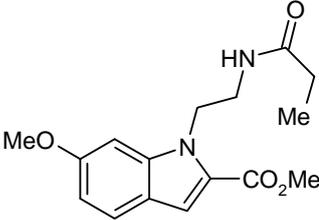
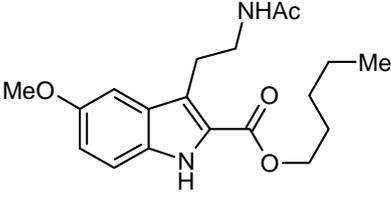
2.2.5 (Melatonin-2yl)carbonsäureester (**16a-b**)

Ligand-Design

Die Darstellung von (Melatonin-2yl)carbonsäureestern war aus zwei Gründen für uns attraktiv. Zum einen wurde ein Melatonin-Bioisoster mit einer Esterfunktion in 2-Position bereits als hochaffiner MT_1 - und MT_2 -MR-Ligand berichtet (siehe **Tab. 1** und **Abb. 32**).³¹ Zum anderen dürften die Ester aus dem in Kap. 2.2.1 beschriebenen 3-Cyanomethyl-5-methoxyindol-2-carbonsäureethylester (**4b**) gut zugänglich sein.

Ein Vertreter der Strukturklasse der (Melatonin-2yl)carbonsäureester, der entsprechende *n*-Pentylester,³² ist bekannt (siehe **Abb. 33**). Dieser zeigte jedoch deutlich reduzierte Affinität zu

beiden MR-Subtypen. Aus diesem Grunde wollte man sich auf die Synthese der Ester mit kurzen Resten, wie Methyl- und Ethyl-, beschränken.

	
<p>Abb. 32: Struktur des bioisosteren MR-Liganden.³¹</p>	<p>Abb. 33: Bekannter (Melatonin-2-yl)-carbon-säurepentylester.³²</p>

Planung

Wie beschrieben stellt **4b** einen geeigneten Ausgangsstoff für die Synthese der Zielverbindungen dar. Das Syntheseproblem der Reduktion eines Nitrils in Gegenwart einer Estergruppe könnte durch die Verwendung chemoselektiver Reduktionsmethoden gelöst werden. Zum Austausch von verschiedenen Ester-Resten stehen diverse Umesterungsmethoden zur Verfügung.

Ergebnisse

Eine chemoselektive Methode für die Reduktion einer Cyanogruppe in Gegenwart einer Esterfunktion stellt die Ni-katalysierte Umsetzung mit NaBH_4 nach CADDICK et al. dar.⁶⁴ Da die Reaktion in Gegenwart von Essigsäureanhydrid stattfand, wurden direkt *N*-Acetamide erhalten.

Die Anwendung dieser Methode erbrachte jedoch eine sehr geringe Ausbeute an **16a**. Darüber hinaus war die Reinigung des Rohprodukts, aufgrund von mindestens vier Nebenprodukten, schwierig.

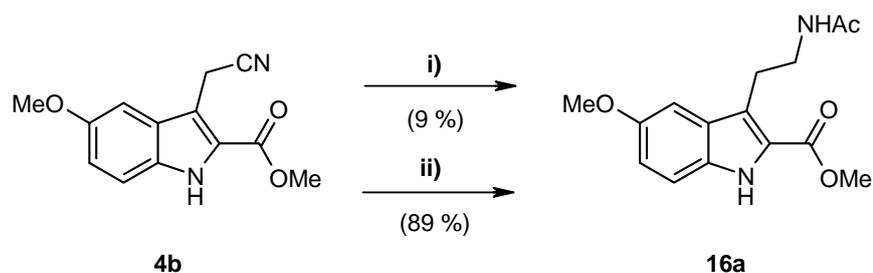


Abb. 34: Chemoselektive Reduktion von **4b** mit gleichzeitiger Acetylierung. **i)** $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , Ac_2O , MeOH , 24 h RT. **ii)** H_2 (4 bar), Ra-Ni , Ac_2O , THF , 5 h 50 °C.

Als Alternativmethode stand die Hydrogenierung mit RANEY-Nickel in Anwesenheit von Ac_2O nach SPADONI et al.⁴⁹ zur Verfügung. Die Anwendung ihrer Vorschrift ergab das gewünschte Produkt **16a** in ausgezeichneter Ausbeute.

Den Versuch einer Umesterung führte man zunächst in einfachster Manier durch Rühren in EtOH ohne ein Anzeichen einer Umsetzung durch. Ein zweiter Ansatz, eine säurekatalysierte Reaktion, scheiterte an der schwierigen Trennung der Edukt- und Produktkomponenten (SC). Somit schien jeder weitere Versuch ohne quantitative Umsetzung aussichtslos (siehe **Abb. 35**).

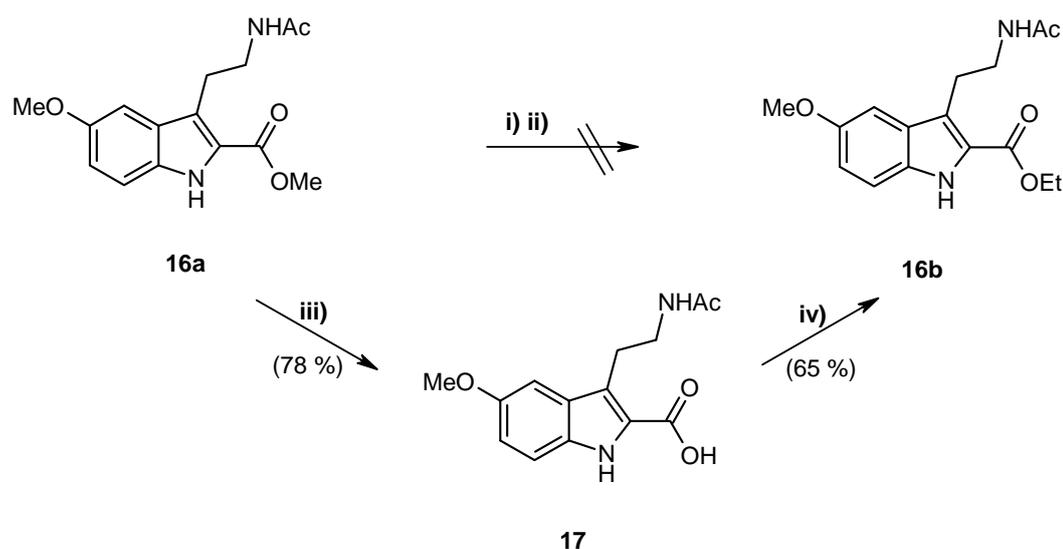


Abb. 35: Versuche zur Umesterung von **16a** und alternative Route über eine STEGLICH-Veresterung. **i)** EtOH, 72 h RT. **ii)** EtOH, AcCl , 24 h RT. **iii)** 2M LiOH, THF, 48 h RT. **iv)** DCC, DMAP, EtOH, DMF, 3 h 0 °C-RT.

Daher war ein neuer Ansatz, abseits des ursprünglichen Pfades, erforderlich. Ausgehend von der entsprechenden (Melatonin-2yl)carbonsäure (**17**),³² die leicht durch LiOH-katalysierte Verseifung zugänglich war, wurde über die STEGLICH-Veresterung mit DCC, DMAP und EtOH ein unproblematischer Zugang zum Ethylester **16b** gefunden.

Die Durchführung nach der Vorschrift von NEISES UND STEGLICH⁶⁵ ergab zwei Produkte. Neben dem gewünschten (Melatonin-2yl)carbonsäureethylester **16b** erhielt man das Acyl-Umlagerungsprodukt (29 %, siehe **Abb. 36**), das häufig bei der STEGLICH-Veresterung beobachtet wird.⁶⁵

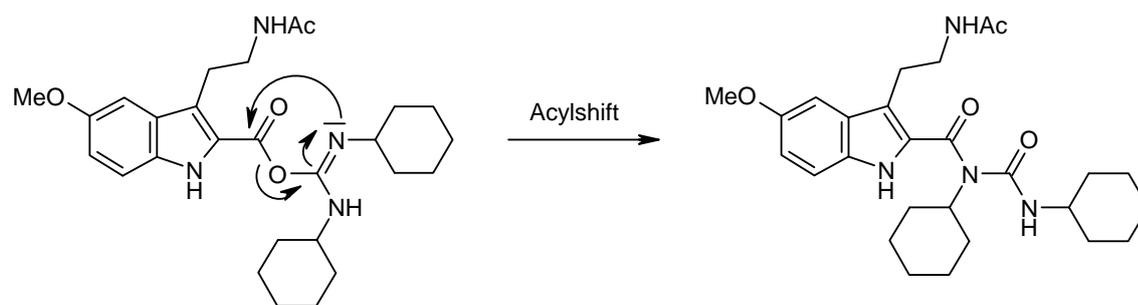


Abb. 36: Vorgeschlagener Mechanismus des Acylshifts bei der STEGLICH-Veresterung von **17**.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Zielverbindung **16b** ist in **Abb. 37** gezeigt.

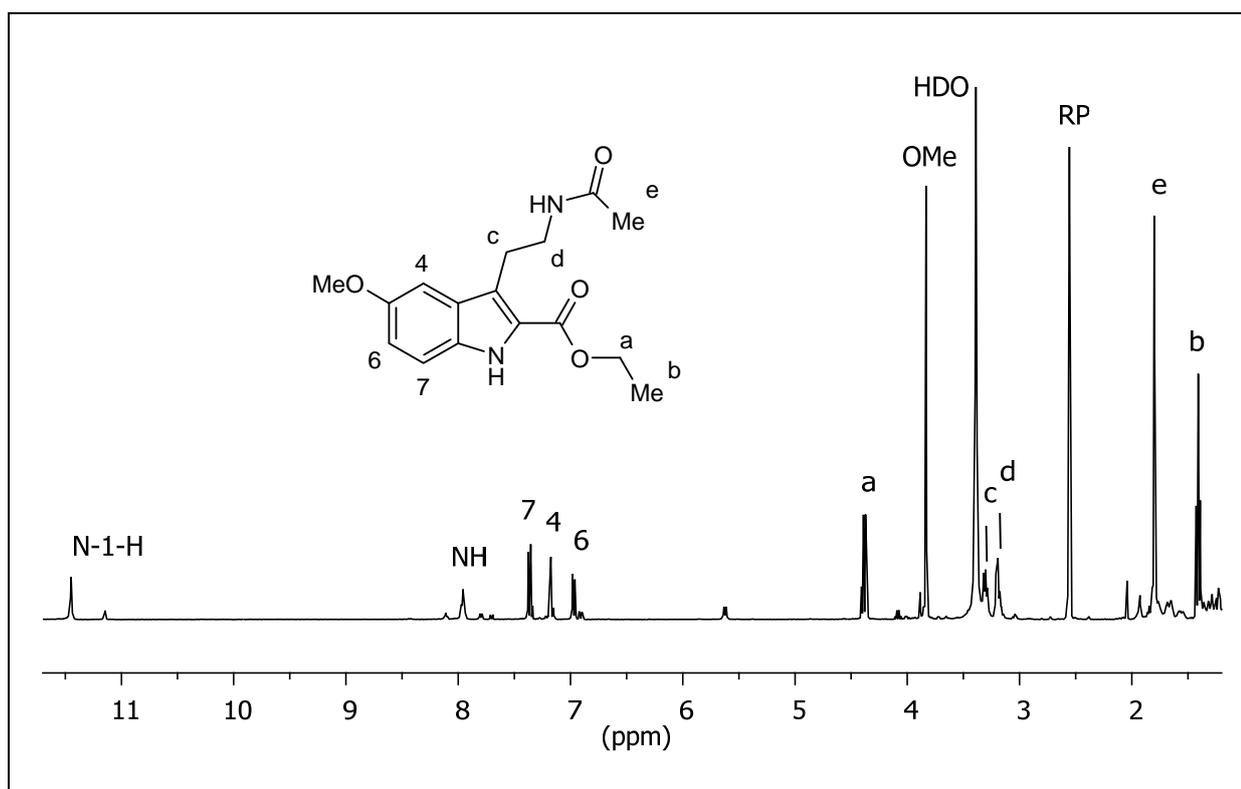


Abb. 37: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) von **16b** (RP = Restprotonen: DMSO).

Schlussfolgerungen

Mit Einführung der STEGLICH-Veresterung in die oben beschriebene Synthese legte man eine allgemein anwendbare Route zur Darstellung der (Melatonin-2yl)carbonsäureester mit beliebigen Alkylresten vor.

2.2.6 (Melatonin-2yl)methanol (**18**) und O-Acetyl-(melatonin-2yl)-methanol (**7**)

Historie

(Melatonin-2yl)essigsäuremethylester (**7**) wurde während der Reduktion/Acetylierung von **6a** in geringer Ausbeute als unerwartetes Nebenprodukt erhalten (siehe Kap. 2.2.2). Das Hydrolyseprodukt von **7**, (Melatonin-2yl)methanol **18** besitzt auch eine pharmazeutische Relevanz, da dieses als Hauptverunreinigung in käuflichen Melatonin-Präparaten vorgeschlagen wurde.⁶⁶ So ordneten WILLIAMSON et al. im MS/MS-Spektrum den Ionenpeaks der Hauptverunreinigung (MH^+ : 265) entweder (Melatonin-2yl)methanol oder dessen Isomer (Melatonin-1yl)methanol zu (siehe **Abb. 38**). Die gezielte Synthese und pharmakologische Testung von (Melatonin-2yl)methanol (**18**) war daher von Interesse.

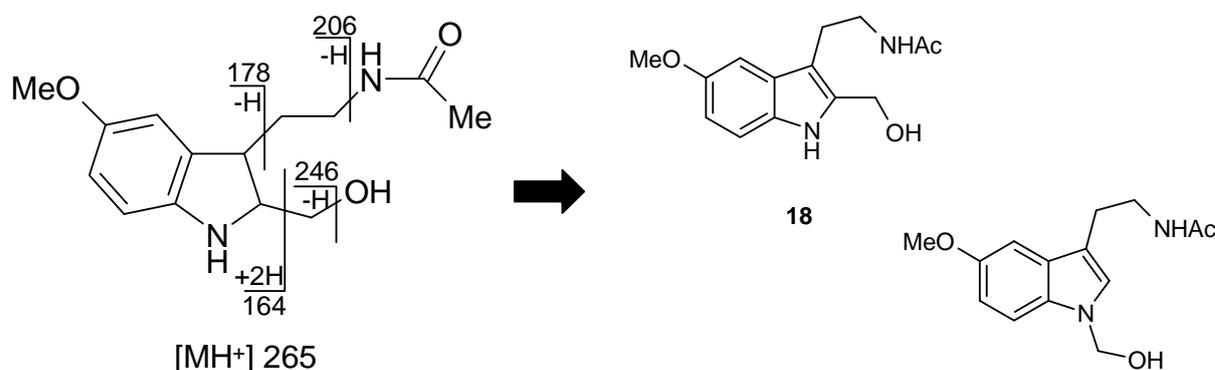


Abb. 38: Strukturvorschläge für die Hauptverunreinigung eines Melatonin-Präparats, basierend auf einer HPLC/ESI/MS-Analyse.⁶⁶ Das Fragmentierungsmuster der Komponente mit der Molekülmasse 264 entspricht entweder (Melatonin-1yl)- oder (Melatonin-2yl)-methanol.

Planung

Der einfachste Zugang zu Zielstruktur **18** ist die Reduktion/Acetylierung des in Kap. 2.2.1 beschriebenen Methylesters **4b** zu **7**. Die nachfolgende Hydrolyse von **7** sollte (Melatonin-2yl)methanol **18** ergeben (siehe **Abb. 39**, unterer Zweig).

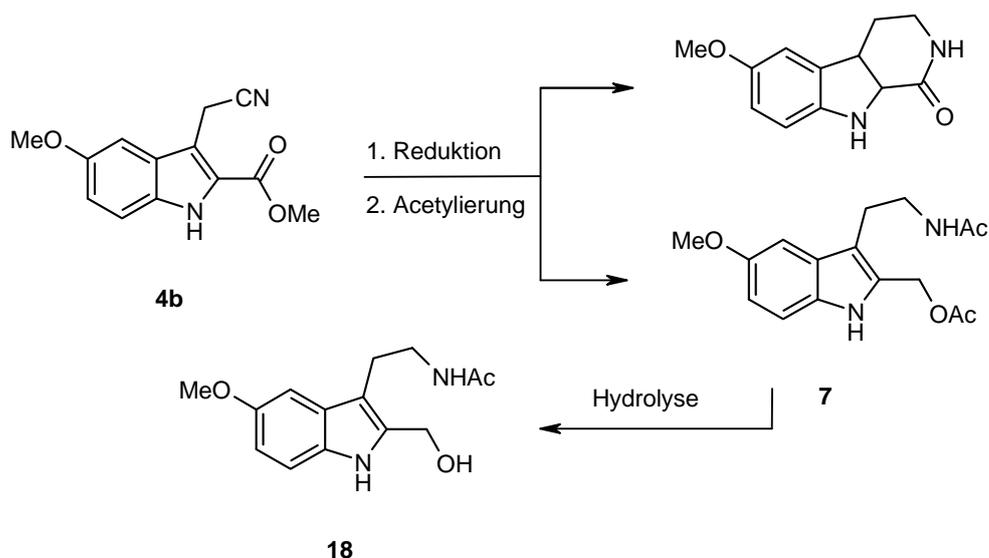


Abb. 39: Syntheseplanung für (Melatonin-2yl)methanol **18**.

Eine vorhersehbare Nebenreaktion wäre die Bildung eines β -Carbolin-1-ons durch Lactamisierung (siehe **Abb. 39**, oberer Zweig), wie bereits bei einer strukturverwandten Reduktion berichtet.⁶²

Ergebnisse

Erfreulicherweise ergab die Reduktion des Methylesters mit LiAlH_4 und die nachfolgende Acetylierung das gewünschte Produkt **7** in befriedigender Ausbeute. Die Bildung des Lactams als Nebenprodukt wurde nicht beobachtet.

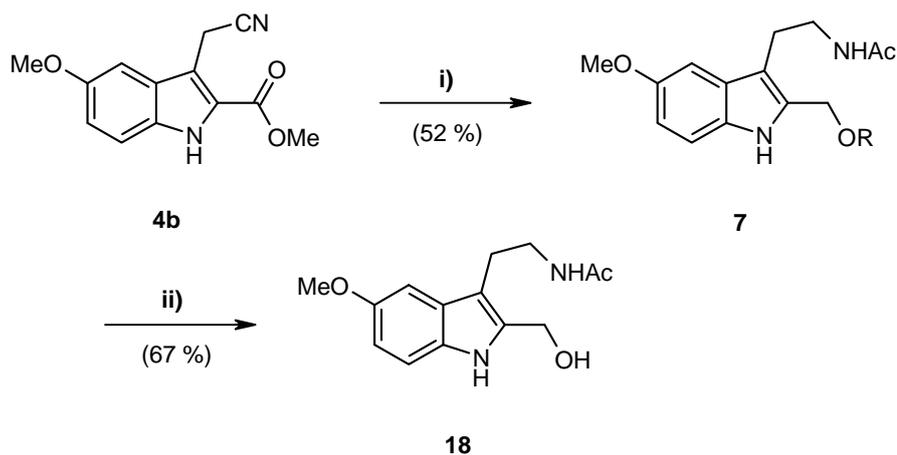


Abb. 40: Reaktionsschema zur Synthese von (Melatonin-2yl)essigsäuremethyl ester (**7**) und (Melatonin-2yl)methanol (**18**). **i)** 1. LiAlH_4 , THF/ Et_2O , 6 h Rückfluss. 2. Ac_2O , TEA, CH_2Cl_2 /THF, 1 h RT. **ii)** KOH, H_2O /MeOH, 6 h Rückfluss.

Der entsprechende freie Alkohol **18** wurde durch basenkatalysierte Hydrolyse mit KOH in akzeptabler Ausbeute erhalten.

Die Freisetzung des Alkohols war im ^{13}C -NMR-Spektrum durch das Verschwinden des Signals für die Ester-Carbonylgruppe zu erkennen (siehe **Abb. 41**).

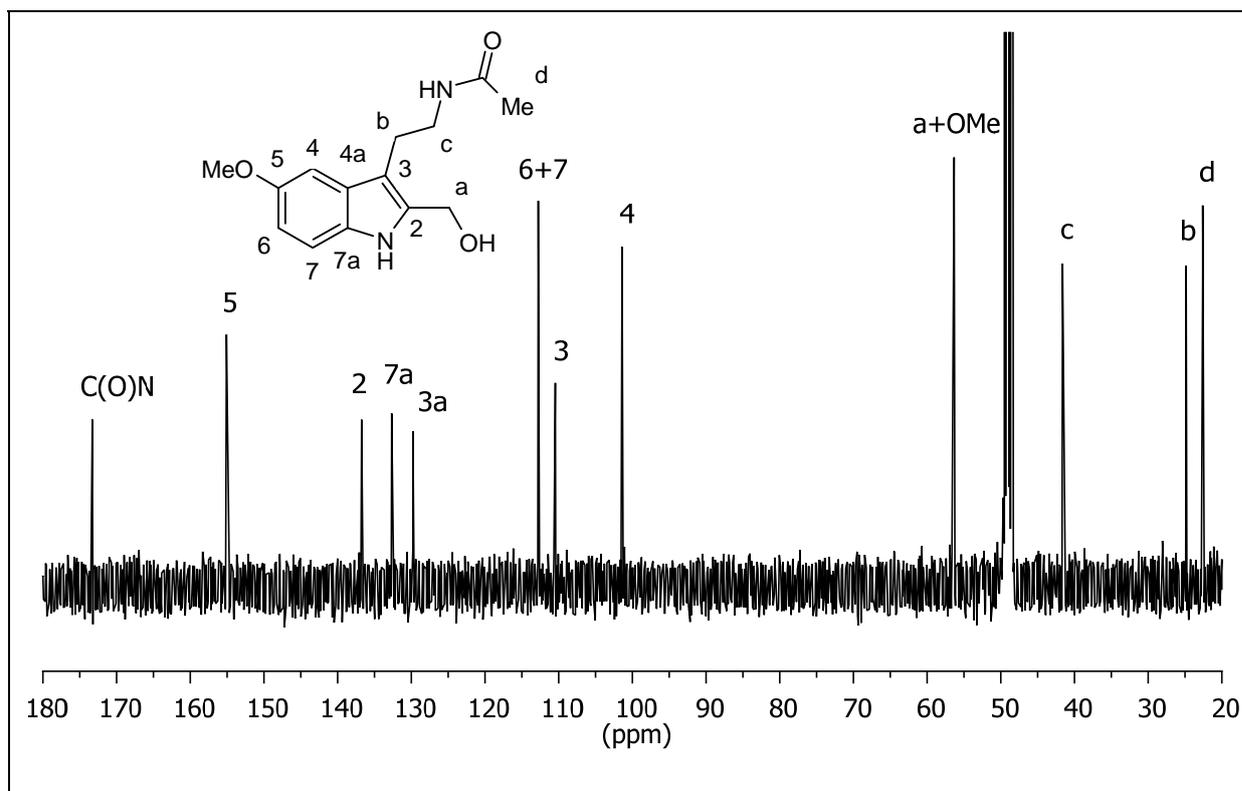


Abb. 41: ^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CD_3OD) von **18**.

Schlussfolgerungen

Verbindung **7** konnte durch unselektive LiAlH_4 -Reduktion der Cyano- und Estergruppe von **4b** und nachfolgender *N*- und *O*-Acetylierung mit Ac_2O erhalten werden. Davon ausgehend ließ sich das pharmazeutisch interessante (Melatonin-2yl)methanol (**18**) darstellen.

2.2.7 (Melatonin-1yl)methanol (**19**) und *O*-Acetyl-(melatonin-1yl)-methanol (**20**)

Historie

(Melatonin-1yl)methanol (**19**) sollte, da es als Verunreinigung von Melatonin-Präparaten beobachtet wurde (siehe Kap. 2.2.6), gezielt dargestellt werden. Dies geschah auch, weil der Vergleich seiner pharmakologischen Daten mit dem isomeren Alkohol **18** von Interesse war.

Planung

Sowohl säurekat. als auch basenkat. Halbaminale-Bildungen sind für indolische Substrate bekannt. Da WILLIAMSON et al. bereits zeigten, dass eine säurekat. Umsetzung von MLT und Formaldehyd zu einer Vielzahl von Produkten (u.a. Melatonin-Dimeren) führte,⁶⁶ kam somit nur eine basenkat. Variante in Frage.

Ergebnisse

Ohne die Zuhilfenahme einer Literaturvorschrift testete man zunächst 1M LiOH als Base und Formaldehyd im Überschuss. Da das Testsystem erfolgreich war, optimierte man die Reaktion weiter zur Ultraschall-Synthese, da sich MLT schlecht in der basischen Formalinlösung löste.

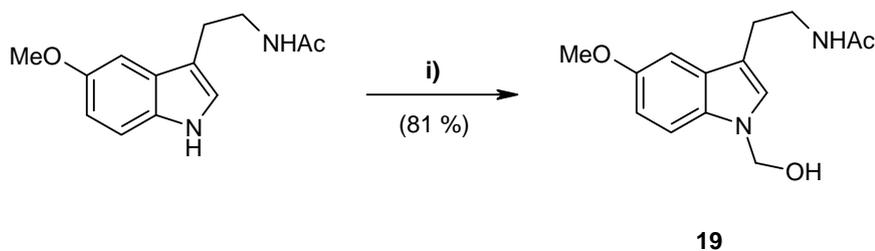


Abb. 42: Reaktionsschema zur Darstellung von (Melatonin-1yl)methanol (**19**). **i)** 40%iger wässr. Formaldehyd, 1M LiOH, US, 4 h RT.

(Melatonin-1yl)methanol **19** wurde neben reisolierem MLT (18 %) in einer ausgezeichneten Ausbeute erhalten. Es sei erwähnt, dass die 2009 erschienene zweistufige Alternativroute von HE-CHU et al.⁶⁷ den Alkohol **19** in einer Ausbeute von nur 43 % lieferte. Die analytischen Daten von **19** wurden um Smp., NMR-Zuordnung, MS (EI) und IR vervollständigt.

Der Alkohol **19** sollte nun im nächsten Schritt acetyliert werden, um den Vergleich mit den pharmakologischen Daten von **7** zu ermöglichen.

In der Literatur fanden sich zur Acetylierung indolischer Halbaminale nur wenige Beispiele. Eines von ihnen ist die Acetylierung von (Carbazol-1yl)methanol mit Essigsäureanhydrid in Eisessig.⁶⁸ Wegen der geringen Ausbeute (7 %) wollte man daher zunächst basenkatalysierte Methoden überprüfen.

Bekanntlich werden Halbaminale oft als Schutzgruppen verwendet, die sich im wässr. basischen Medium spalten lassen. Zur Klärung der Basenstabilität von **19** wurde das Halbaminale 1 h mit TEA in THF gerührt. Hierbei beobachtete man

dünnschichtchromatographisch keine Anzeichen einer Hydrolyse. Dementsprechend wurde die Acetylierung mit TEA/Ac₂O in THF durchgeführt. Vor der weiteren Reinigung des Rohprodukts entfernte man üblicherweise das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, was zwangsläufig zu erhöhten Konzentrationen von Ac₂O/AcOH führte.

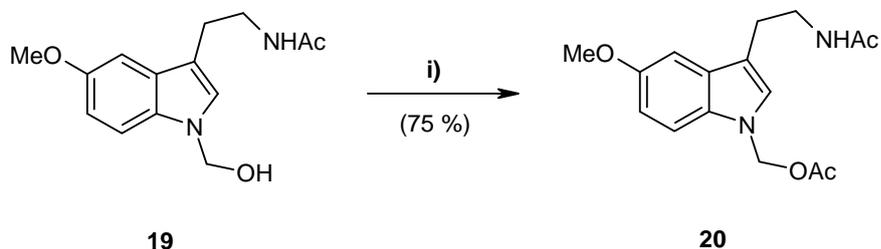


Abb. 43: Reaktionsschema zur Acetylierung von (Melatonin-1yl)methanol (**19**). **i)** 1. Ac₂O, TEA, THF, 16 h RT. 2. 25%iger NH₃.

Unter diesen Bedingungen beobachtete man eine teilweise Deacetylierung, so dass nur 32 % Produkt erhalten wurde. Desaktivierte man jedoch das überschüssige Ac₂O vor dem Abdestillieren durch einstündiges Rühren mit 25% wässr. NH₃, so konnte man die Ausbeute auf 75 % steigern. Das ¹H-NMR-Spektrum von **20** ist in **Abb. 44** gezeigt.

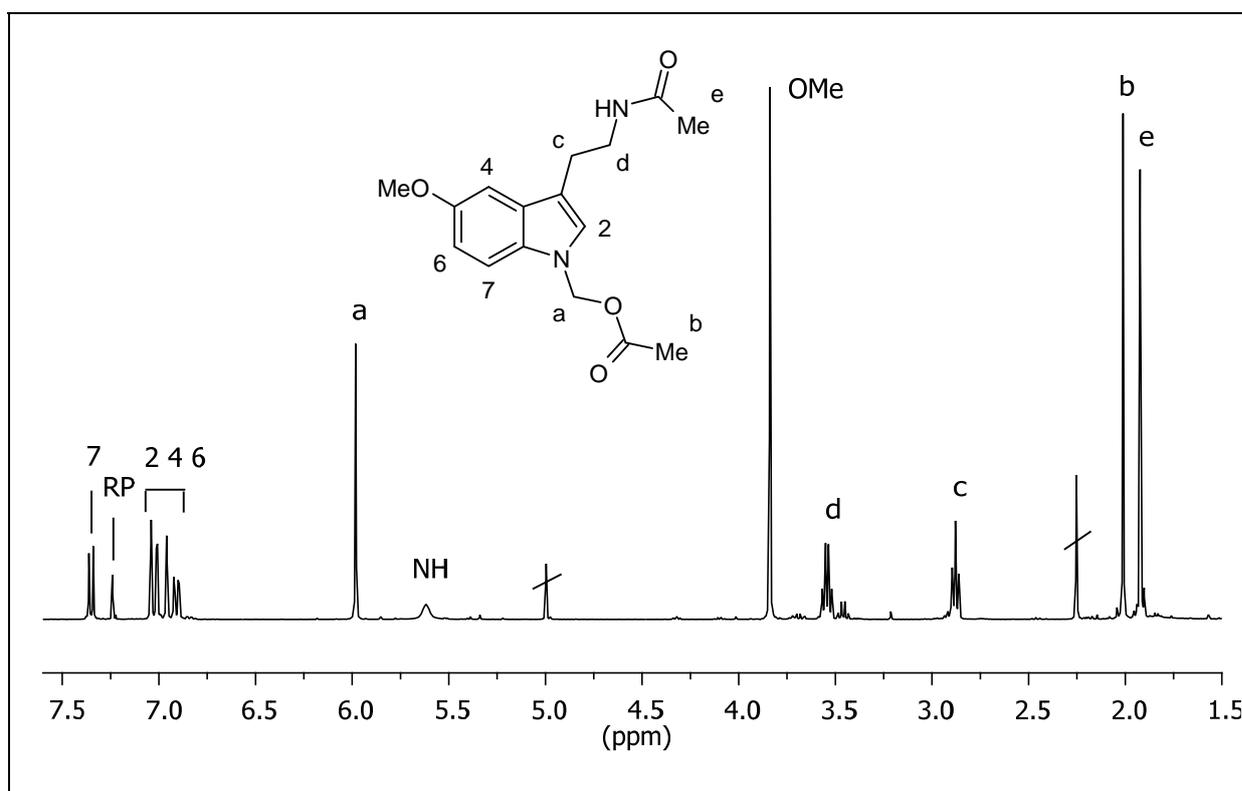


Abb. 44: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von **20** (RP = Restprotonen: CHCl₃).

Schlussfolgerungen

Das 2009 erstmals gezielt synthetisierte (Melatonin-1yl)methanol **19**⁶⁷ konnte in einer neuen kurzen Synthese hergestellt werden. Die Basenstabilität von **19** erwies sich in einem Test als ungewöhnlich hoch, weshalb auch eine basenkatalysierte Acetylierung zu **20** möglich war. Die MR-Liganden **19** und **20** sind Positionsisomere der in Kap. 2.2.6 beschriebenen (Melatonin-2yl)methanol-Derivate.

2.2.8 *N*-(Melatonin-2ylmethyl)acetamid (**24**) und *N*-Methyl-(melatonin-2ylmethyl)acetamid (**21**)

Ligand-Design

Als Strukturvariation des in Kap. 2.2.6 beschriebenen *O*-Acetyl-(Melatonin-2yl)methanols (**7**) wären chemisch stabilere *N*-Homologa (siehe **Abb. 45**) interessant. Durch den Austausch des Ester-Sauerstoffs durch eine *NH*- oder *NMe*-Einheit könnten z.B. hydrolysestabile Amide erhalten werden.

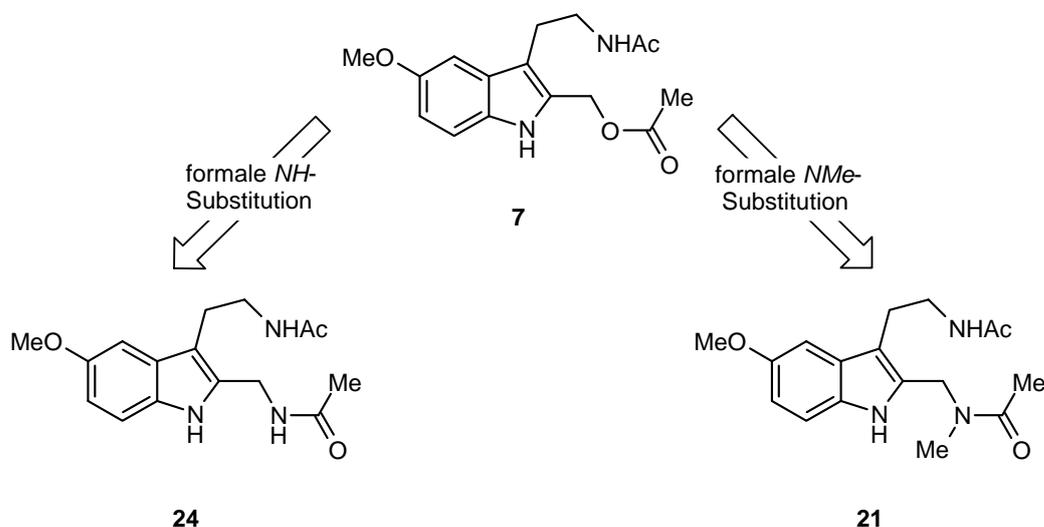


Abb. 45: Zielverbindungen **21** und **24**, erhalten durch formalen Austausch des Ester-Sauerstoffs gegen ein *NH*- bzw. *NMe*-Fragment.

Planung

Das in Kap. 2.2.4 beschriebene Benzylmethylamin **15** stellte einen idealen Ausgangsstoff zur Synthese der Zielverbindung **21** dar. Die *N*-Benzylgruppe müsste lediglich zu einer

N-Acetylgruppe transformiert werden. Dies wäre z.B. durch Hydrogenolyse oder Transferhydrogenierung und anschließende Acetylierung möglich.

Ergebnisse

Über eine Transferhydrogenierung nach RAM et al.⁶⁹ mit Ammoniumformiat/Pd/C war das debenzylierte Amin erhältlich. Die nachfolgende Acetylierung des Rohproduktes mit Ac₂O ergab schließlich das Acetamid **21** in einer akzeptablen Ausbeute. Das ¹H-NMR-Spektrum von **21** ist in **Abb. 47** gezeigt.

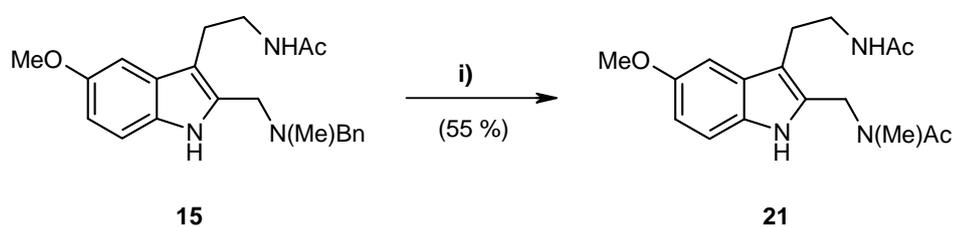


Abb. 46: Syntheschema für das *N*-Methyl-Acetamid **21**. **i)** 1. NH₄HCO₂, Pd/C (10 %), MeOH, 1 h Rückfluss; 2. Ac₂O, TEA, CH₂Cl₂, 3 h RT.

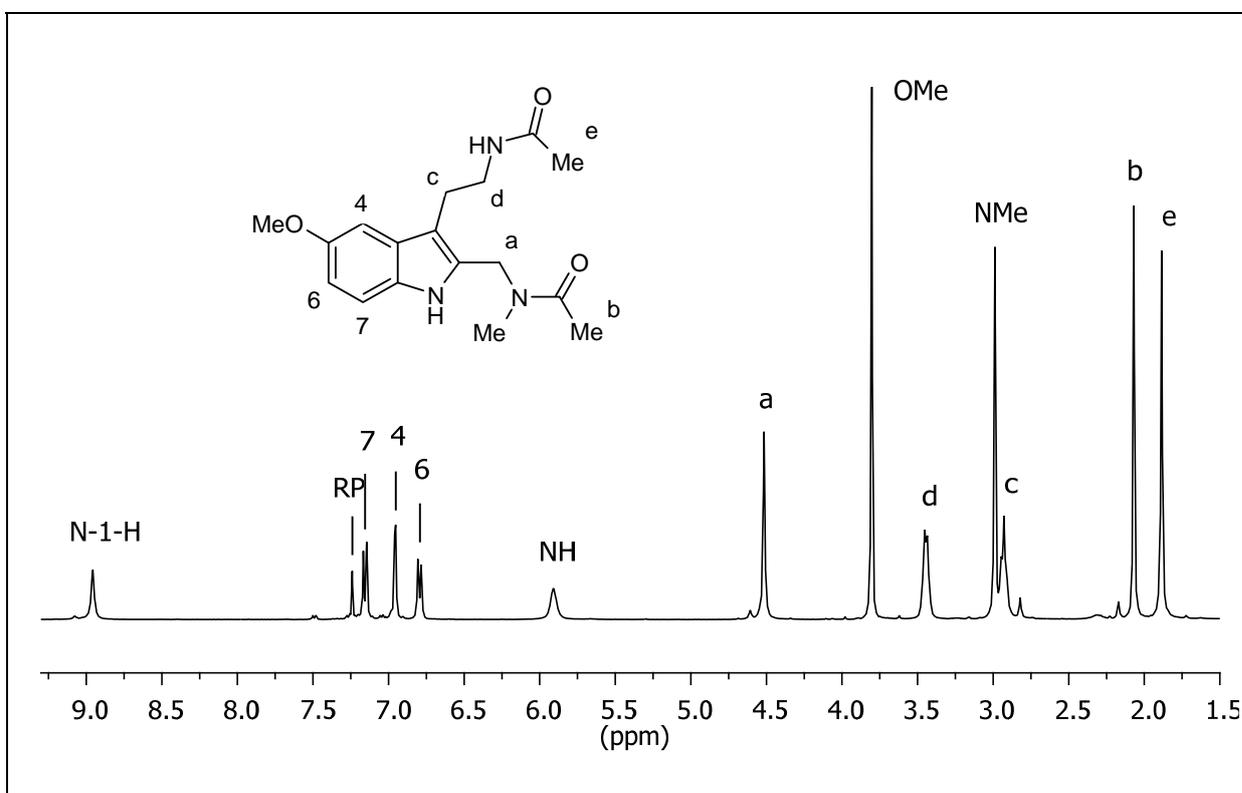


Abb. 47: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von **21** (RP = Restprotonen: CHCl₃).

Planung

Für die Synthese des sekundären Amids **24** müsste die entsprechende Vorstufe von Grund auf aus der 3-Cyanomethyl-5-methoxyindol-2-carbonsäure **2** hergestellt werden. Die Synthese könnte der in Kap. 2.2.2 verwendeten Sequenz aus Amidierung, Reduktion und Acetylierung folgen. Jedoch müsste noch ein Debenzylierungsschritt, analog der zuvor verwendeten Transferhydrogenierung nach RAM et al., hinzugefügt werden.

Ergebnisse

Die Amidierung von **2** mit Dibenzylamin, unter Verwendung von EDCI HCl nach MAHBOOBI et al.,⁵³ gelang in guter Ausbeute. Die darauffolgende Reduktion des Amids **22** mit LiAlH₄ ergab das dibenzylgeschützte Diamin **23**. Die Entschützung mittels Transferhydrogenierung⁶⁹ und die anschließende Acetylierung lieferte das Produkt **24** in geringer Ausbeute.

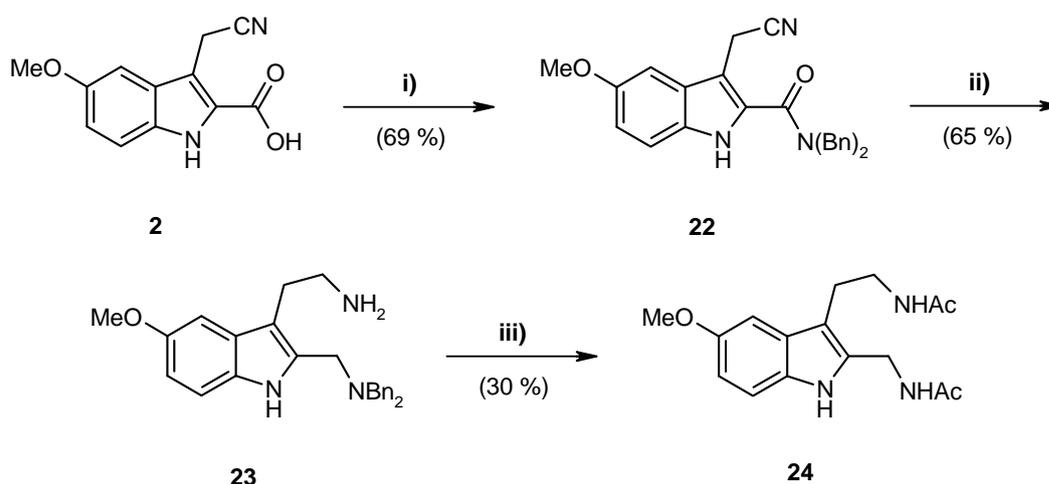


Abb. 48: Reaktionsschema zur Darstellung des Acetamids **24**. **i)** HNBn₂, EDCI HCl, CH₂Cl₂, 20 h RT. **ii)** LiAlH₄, Et₂O/THF, 2 h Rückfluss. **iii)** 1. NH₄HCO₂, Pd/C (10 %), MeOH, 1 h Rückfluss. 2. Ac₂O, TEA, 3 h RT.

Die Ursache hierfür ist im Transferhydrogenierungsschritt zu suchen, wo der Substanzverlust bereits beim Diamin beobachtet wurde, dessen Rohausbeute 33 % betrug.

Schlussfolgerung

Die Zielverbindungen **21** und **24** konnten nach demselben zugrundeliegenden Syntheseweg hergestellt werden, der jeweils von **2** ausging. Die Reaktionssequenz umfasst die Amidierung mit Dibenzylamin oder Benzylmethylamin und die nachfolgende LiAlH₄-Reduktion

(vergleiche Kap. 2.2.2). Die so dargestellten Vorstufen **15** und **23** konnten nach Transferhydrogenierung zur Spaltung der Benzylgruppe(n) schließlich acetyliert werden.

2.2.9 *O*-Substituierte *O*-Desmethylnelatonine (**26a-m**)

Historie

Im Unterschied zu der Vielzahl von MT₂-selektiven MR-Liganden sind bis heute nur wenige Beispiele MT₁-selektiver Substanzen beschrieben. Die MT₁-selektivsten Substanzen sind Dimere des nicht selektiven MR-Agonisten Agomelatin **XXa-c**⁴⁵ (siehe Einleitung). Dem gegenüber weisen monomere Liganden, wie z.B. 4-phenylbutyl-substituierte Benzoxazole **XVIIIa-d**⁴⁷ und 2-Aryloxybutyl-Desmethylagomelatin-Derivate **XXIIIa-b**⁴⁶, nur moderate MT₁-Selektivität auf.

Sowohl dimere als auch monomere Liganden besitzen als gemeinsames strukturelles Merkmal einen raumerfüllenden hydrophoben Substituenten, gebunden über eine Alkylkette, an einer Position, die topologisch der 5-Stellung von MLT entspricht. Systematische Studien, sowohl über die optimale Kettenlänge des Alkylenspacers als auch über die Natur des endständigen aromatischen Substituenten, fehlen jedoch bis heute.

Ligand-Design

Um diese Strukturmerkmale im Bezug auf MT₁-Selektivität zu untersuchen, sollte eine Reihe von Ethern synthetisiert werden, die sich von MLT durch Austausch der *O*-Methylgruppe durch Arylalkylsubstituenten ableiten. Die Strukturen der geplanten Liganden sind in **Abb. 49** dargestellt. Sie beinhalten sowohl Monoether, die den monomeren MT₁-selektiven Substanzen ähneln als auch Diether, die strukturell an die dimeren Liganden (siehe **Tab. 4**) erinnern (siehe **Abb. 49**).

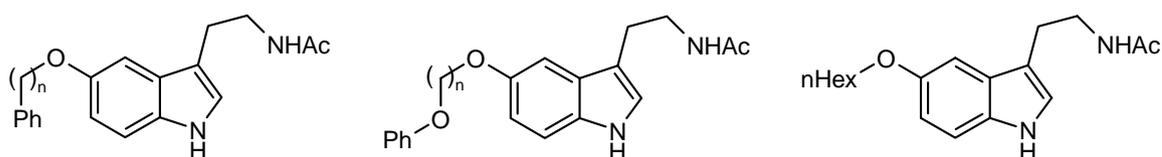


Abb. 49: Geplante Zielverbindungen von Mono- und Diethern von Desmethylmelatonin. $n = 1-5$.

Planung

Als ideale Ausgangsverbindung bot sich *N*-Acetylserotonin (**25**) an. Als günstigster Ausgangsstoff hierfür wurde das käufliche (5-Benzyloxyindol-3yl)acetonitril identifiziert. Bisherige Synthesen von **25** (GLENNON et al.) gingen von 5-Benzyloxytryptamin aus.⁷⁰ Gelänge eine Synthese mit dem günstigeren (5-Benzyloxyindol-3yl)acetonitril wäre dies eine wertvolle neuartige Route zu *N*-Acetylserotonin.

Ergebnisse

Tatsächlich gelang die Herstellung von **25** nach zwei Strategien. Einerseits ließ sich (5-Benzyloxyindol-3yl)acetonitril mit LiAlH₄ (THF/Et₂O) zu 5-Benzyloxytryptamin reduzieren (91 %, siehe **Abb. 50**, Mitte) und anschließend nach der bekannten Literaturmethode nach GLENNON et al. weiter zu **25** umsetzen (eigene Ausbeute: **ii** und **iii**: 90 %).

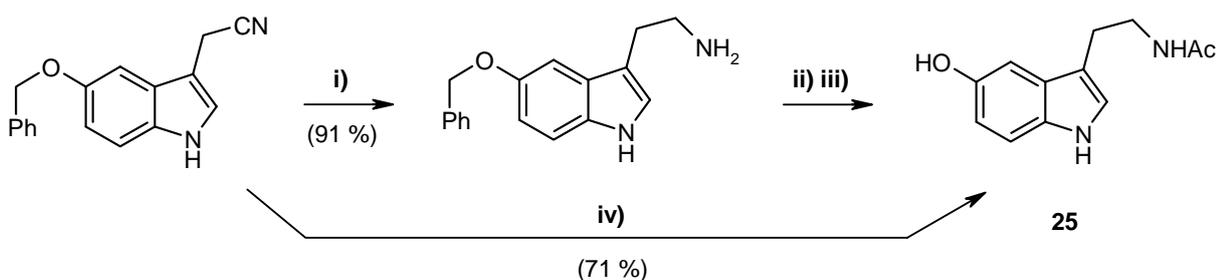


Abb. 50: Syntheserouten für *N*-Acetylserotonin (**25**): **i)** LiAlH₄, THF/Et₂O, 1.5 h Rückfluss. **ii)** Ac₂O, NaOAc. **iii)** H₂, Ra-Ni. **iv)** H₂ (4 bar), Ra-Ni, Pd/C (10 %), Ac₂O, THF, 50 °C.

Andererseits führte man ein selbst entwickeltes, einstufiges Verfahren ein, das direkt zu *N*-Acetylserotonin (**25**) führte (**iv**). Durch Verwendung einer Mischung aus RANEY-Nickel und Pd/C in Gegenwart von Wasserstoff und Essigsäureanhydrid konnte ein zeitsparender Zugang zu **25** gefunden werden. Die Hydrogenierung/Acetylierung wurde zunächst nur mit RANEY-Nickel als Katalysator getestet. Jedoch erhielt man hier *O*-Benzyl-*N*-acetylserotonin (77 %) als Hauptprodukt. Somit war der Zusatz des Pd-Katalysators zur Abspaltung der Benzylgruppe essentiell.

Alle 5-*O*-Desmethylmelatonin-Ether (**26b,d,f,g,i-m**) wurden nach einer modifizierten Vorschrift von FILZEN et al.⁷¹ mit den entsprechenden Brom- oder Chloralkanen alkyliert. Die Phenyl-, Phenoxy- und Aryloxy-Halogenalkane wurden käuflich erworben, außer Chlormethylphenylether, dessen Darstellung nachfolgend beschrieben wird.

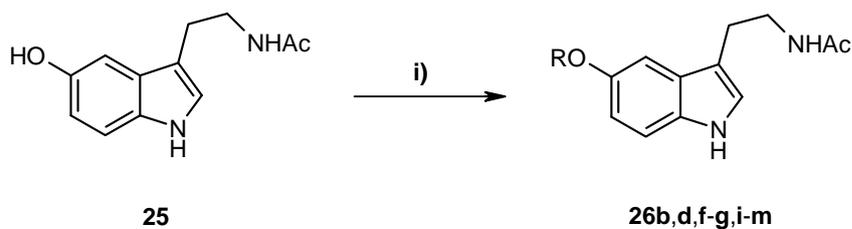
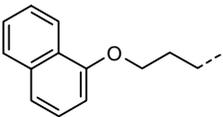
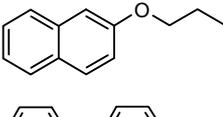
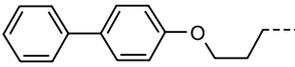


Abb. 51: O-Alkylierung von N-Acetylserotonin (**25**) modifiziert nach FILZEN et al.⁷¹ i) RX, Cs₂CO₃, MeCN, 4 h 60 °C (RX siehe **Tab. 6**). Die erzielten Ausbeuten sind in **Tab. 6** gezeigt.

Die Alkylierungen mit Cs₂CO₃ in Acetonitril erwiesen sich im Vergleich zu zuvor getesteten Methoden mit K₂CO₃ in DMF als schnell und in guten Ausbeuten durchführbar.

Tab. 6: Verwendete Reagenzien und erzielte Ausbeuten bei der O-Alkylierung von **25**.

Nr.	R	Halogen X	Ausbeute [%]
26a^a		_a	_a
26b		Br	65
26c^a		_a	_a
26d		Cl	17
26e^a		_a	_a
26f		Cl ^b	61 ^b
26g		Br	55
26h^a		_a	_a
26i		Br	68
26j		Br	55

26k		Br	57
26l		Br	43
26m		Br	55

^a Von Dr. M. I. Attia im Arbeitskreis Zlotos nach einer abweichenden Alkylierungsmethode hergestellt. ^b 35 °C 4 h.

Zur Vervollständigung der Reihe wurden weitere Mono- und Diether (**26a,c,e**) im Arbeitskreis durch Alkylierung von **25** mit den entsprechenden Bromalkanen und K_2CO_3 in Acetonitril hergestellt. Der Benzylether **26a** wurde durch eine $NiCl_2$ -kat. Reduktion mit $NaBH_4$ in Gegenwart von Ac_2O erhalten.

Das nicht käufliche Alkylierungsreagenz Chlormethylphenylether konnte nach Literaturmethoden⁷² durch Decarbonylierung beim trockenen Erhitzen mit dem WILKINSON'S Katalysator aus käuflichem Phenoxyacetylchlorid erhalten werden.

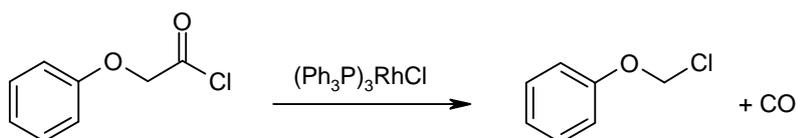


Abb. 52: Darstellung von Chlormethylphenylether nach VAN DER EYCKEN et al.⁷²

Abweichend von den anderen Reaktionen zeigte ein Dünnschichtchromatogramm der Alkylierungsreaktion mit Chlormethylphenylether bereits nach einem Viertel der üblichen Reaktionszeit eine Reihe von mind. sechs nicht voneinander trennbaren Komponenten, wobei das Edukt vollständig abreagiert war. Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf 35 °C bewirkte eine deutliche Reduktion der Verunreinigungen und machte eine Isolierung des Produktes (61 %) möglich. Zur Zerstörung von überschüssigem cancerogenem Alkylierungsreagenz wurde die Reinigung nach der Vorschrift von BERLINER et al.⁷³ (Rühren mit Ammoniumchlorid) modifiziert.

Als Beispiel sei das ¹H-NMR-Spektrum des *n*-Hexyl-Analogons **26i** gezeigt.

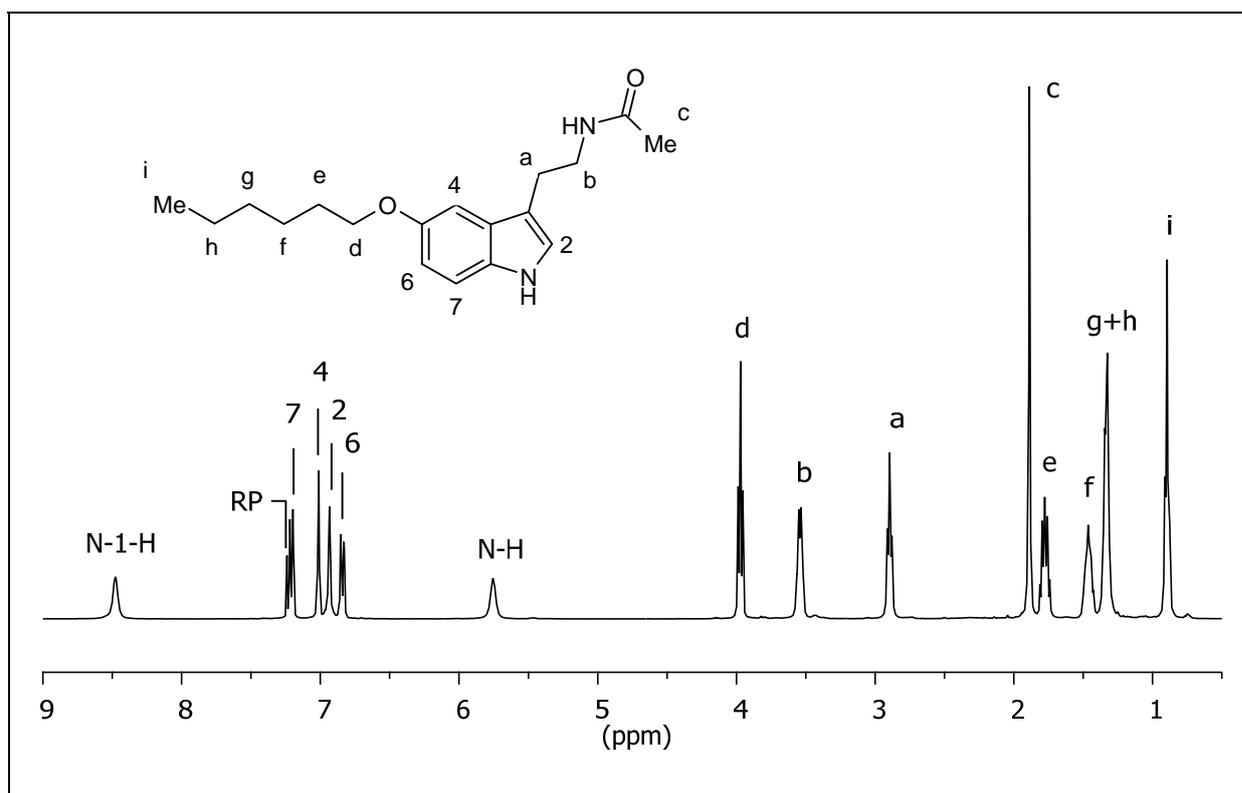


Abb. 53: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von **26i** (RP = Restprotonen: CHCl_3).

Schlussfolgerungen

Eine kurze neue Route zu *N*-Acetylserotonin **25**, ausgehend von (5-Benzyloxyindol-3yl)acetonitril, konnte gefunden werden. Durch Hydrogenierung mit RANEY-Nickel und Pd/C in Gegenwart von Ac_2O gelang eine einstufige Synthese, wobei die bislang bekannte Literatursynthese⁷⁰ zweistufig ist. Zum Erhalt der neun Ether-Zielverbindungen **26b,d,f,g,i-m** konnte eine einfache Alkylierungsmethode mit Cs_2CO_3 als Base angewendet werden.

2.2.10 *O*-Substituierte *O*-Desmethylnelatonin-2yl-carbonsäureethylester (**29**, **31a**)

Ligand-Design

Die beste MT_1 -Selektivität und -Affinität in der Reihe der 5-*O*-Desmethylnelatoninether **26a-m** zeigten die Phenylpropyl- und Phenylpropyloxy-substituierten Liganden **26c** und **26h**. Auf der anderen Seite zeichnete sich (Melatonin-2yl)carbonsäuremethylester **16a** ebenfalls durch eine geringfügig höhere Affinität zum MT_1 -Rezeptor aus. In der Hoffnung auf den synergistischen Effekt der beiden MT_1 -Affinität steigernden Strukturelemente, sollten die entsprechenden Hybridverbindungen (siehe **Abb. 54**, Mitte) synthetisiert werden.

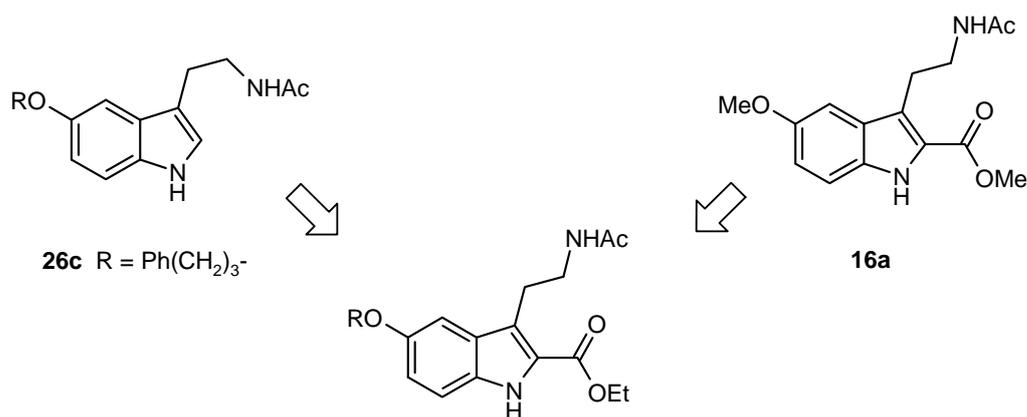


Abb. 54: Strukturdesign der potentiellen MT₁-selektiven Liganden durch Kombination der die MT₁-Selektivität steigernden Merkmale in einem Molekül.

Planung

Als potentieller Ausgangsstoff für die Synthese der Zielverbindungen könnte sich 3-Cyanomethyl-5-benzyloxyindol-2-carbonsäureethylester **28** eignen, der basierend auf der 3-Cyanomethylierungssequenz von Kap. 2.2.1 zugänglich sein sollte (siehe **Abb. 55**). Der Ausgangsstoff 5-Benzyloxyindol-2-carbonsäureethylester (**Abb. 55**, links oben) ist kommerziell erhältlich.

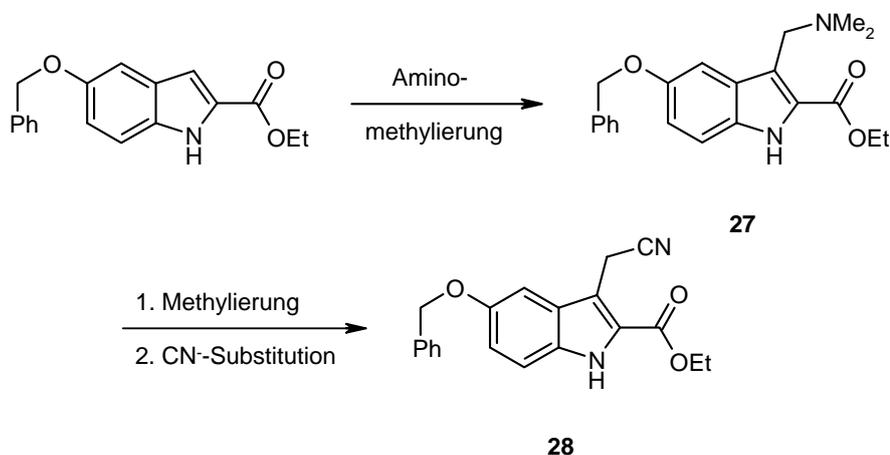


Abb. 55: Synthesepanung für den 3-Cyanomethyl-5-benzyl-indol-2-carbonsäureethylester (**28**).

Ausgehend von dem Ethylester **28** verbliebe nun die Transformation der Nitrilfunktion durch Reduktion und nachfolgender Acetylierung und die Abspaltung der Benzylgruppe gefolgt von der *O*-Alkylierung. Eine vorhersehbare Nebenreaktion bei der Reduktion der Nitrilgruppe wäre die Lactam-Bildung. Einerseits wäre daher eine Reduktionsmethode im Sauren geeignet, z.B. Hydrogenierung in methanolischer HCl, andererseits ließe sich das freie Amin auch direkt mit Ac₂O abfangen, wie mit der Hydrogenierung mit RANEY-Ni in Ac₂O.

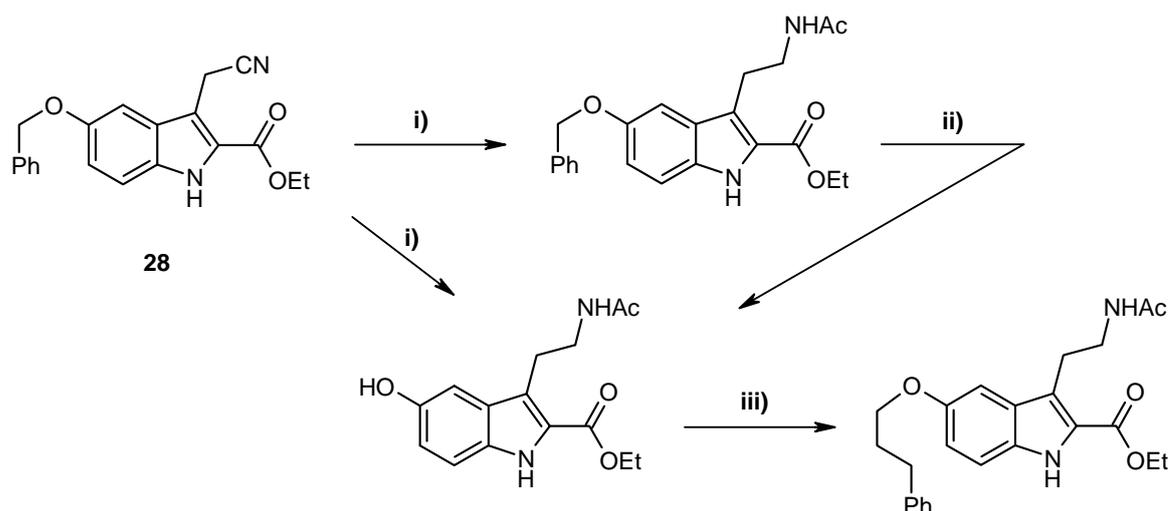


Abb. 56: Planung der Synthese von *O*-substituierter Desmethylmelatonin-2-yl-carbonsäureethylester. **i)** Chemoselektive Reduktion und Acetylierung. **ii)** Debenzylierung. **iii)** *O*-Alkylierung.

Fraglich blieb, ob hiermit gleichzeitig die Benzylgruppe gespalten werden könnte. Für die *O*-Alkylierung nach gewohntem Schema (siehe Kap. 2.2.9) erwartete man keine Schwierigkeiten.

Ergebnisse

Die Herstellung des Ethylesters **28** als Schlüsselintermediat der Synthese wurde exakt nach dem in Kap. 2.2.1 beschriebenen Schema durchgeführt. Die etablierte Reaktionssequenz, bestehend aus Aminomethylierung via MANNICH-Reaktion, Quaternisierung mit Methyljodid und nukleophiler Substitution, ergab **28** in einer Gesamtausbeute von 73 %.

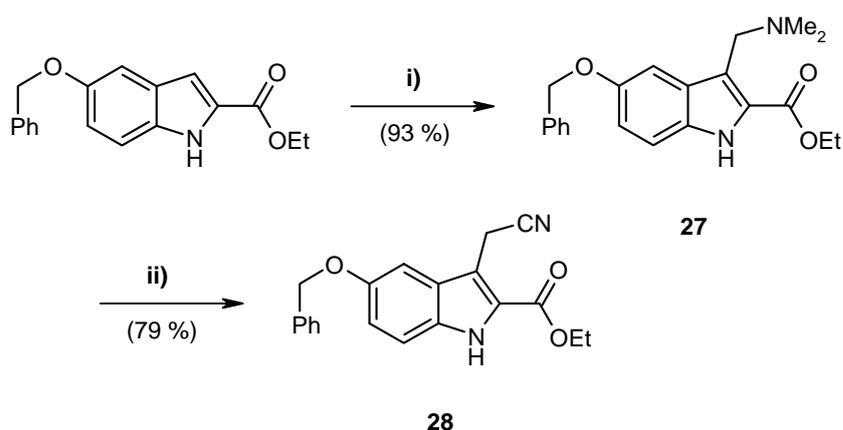


Abb. 57: Syntheschema des 3-Cyanomethyl-5-benzyloxyindol-2-carbonsäureethylesters (**28**). **i)** 1. MeI, CHCl₂, 1 h RT; 2. KCN, [18]-Krone-[6], MeCN, 3 h Rückfluss. **ii)** 2M LiOH, THF, 24 h RT.

Die Hydrogenierung mit RANEY-Ni in Gegenwart von Essigsäureanhydrid nach SPADONI et al.⁴⁹ erbrachte leider nicht das erhoffte *N*-Acetylserotonin-Derivat, sondern dessen noch *O*-

benzyliertes Analogon in verwertbaren Ausbeuten (siehe **Abb. 58**). Dieses stellt neben einem Syntheseintermediat auch einen MR-Ligand dar und wurde vollständig charakterisiert und pharmakologisch getestet.

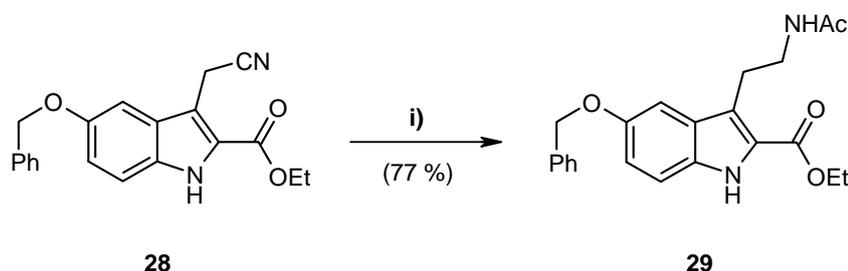


Abb. 58: Reaktionsschema zur Reduktion/Acetylierung von **28**. **i)** H₂ (4 bar), Ra-Ni, Ac₂O, THF, 50 °C 6 h.

Alternative nachträglich durchgeführte Debenzylierungsmethoden, wie die Pd-katalysierte Hydrogenierung⁴⁹ und die Transferhydrogenierung mit NH₄HCO₂⁶⁹ ergaben ebenfalls keine Umsetzung.

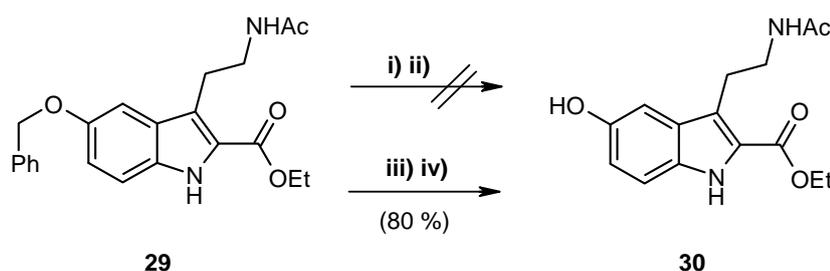


Abb. 59: Versuche zur Debenzylierung des Benzylethers **29**. **i)** H₂ (5 bar), Pd/C (10 %), EtOH, 12 h RT. **ii)** NH₄HCO₂, Pd/C (10 %), EtOH, 12 h RT. **iii)** MgI₂, CH₂Cl₂/Et₂O, 30 min Rückfluss. **iv)** BBr₃, CH₂Cl₂, 1 h 0 °C-RT.

Folglich wurde nach Alternativmethoden gesucht, die keine heterogene Katalyse erfordern. Als attraktiver Ansatz erschien die Verwendung von MgI₂ nach der lösungsmittelfreien Methode von BAO et al.⁷⁴

Dieses Verfahren führte jedoch zu einem Substanzgemisch aus Produkt, Edukt und einem unbekanntem Nebenprodukt. Aufgrund dessen führte man die Reaktion im Lösungsmittel CH₂Cl₂/Et₂O durch. Mit dieser Veränderung gelang es, den (*N*-Acetylserotonin-2yl)carbonsäureethylester **30** in guter Ausbeute zu erhalten (siehe **Abb. 59**).

Da die Herstellung (SCHLENK-Technik, Glovebox) und Lagerung von wasserfreiem MgI₂ relativ aufwendig war, prüfte man auch die Verwendung von käuflichem BBr₃. Die Umsetzung mit diesem Reagenz⁴⁹ ergab eine identische Ausbeute (80 %) bei geringerem Arbeitsaufwand.

Bei beiden Reaktionen wurde auf vollständigen Umsatz geachtet, da ansonsten ein Trennproblem bei der SC auftrat (Trennung von Edukt und Produkt). Letztendlich steht der Giftigkeit von BBr_3 die aufwendige Herstellung des ungiftigen MgI_2 gegenüber. Bei vorhandener Ausstattung (Glovebox) empfiehlt sich die erste Methode.

Gemäß den Ergebnissen für die 5-*O*-Desmethylnelatonin-Ether wurde die *O*-Alkylierung mit (3-Bromopropyl)benzen nach FILZEN et al.⁷¹ durchgeführt.

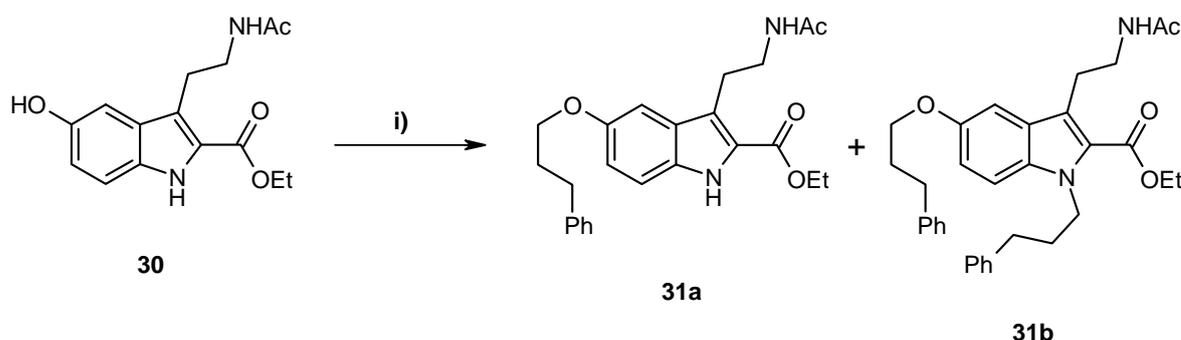


Abb. 60: Reaktionsschema zur *O*-Alkylierung des (*N*-Acetylserotonin-2yl)carbonsäureethylesters **30**. i) $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$, Cs_2CO_3 , MeCN, 4 h 60 °C.

Während bei den *O*-Alkylierungsversuchen in Kap. 2.2.9 in allen Fällen eine chemoselektive *O*-Alkylierung stattfand, erhielt man hier neben dem *O*-alkylierten Wunschprodukt **31a** (30 %) auch das entsprechende Dialkylierungsprodukt **31b** (33 %). Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale von **31b** war nur mithilfe des HMQC-Experiments möglich (siehe **Abb. 61**).

Schlussfolgerungen

Mit der Synthese des Bausteins **28** wurde eine Ausgangsverbindung für 2- und 5-substituierte Melatonin-Analoga hergestellt. Dieser wurde mittels chemoselektiver Reduktion/Acetylierung, Debenzylierung und *O*-Alkylierung zur Serotoninvorstufe **30** umgesetzt, wobei zwei lewissäurekat. Debenzylierungsmethoden mit MgI_2 oder BBr_3 zum Erfolg führten. Die Alkylierung von **30** ergab neben dem Mono-*O*-Alkylierungsprodukt **31a** auch das dialkylierte Produkt **31b**.

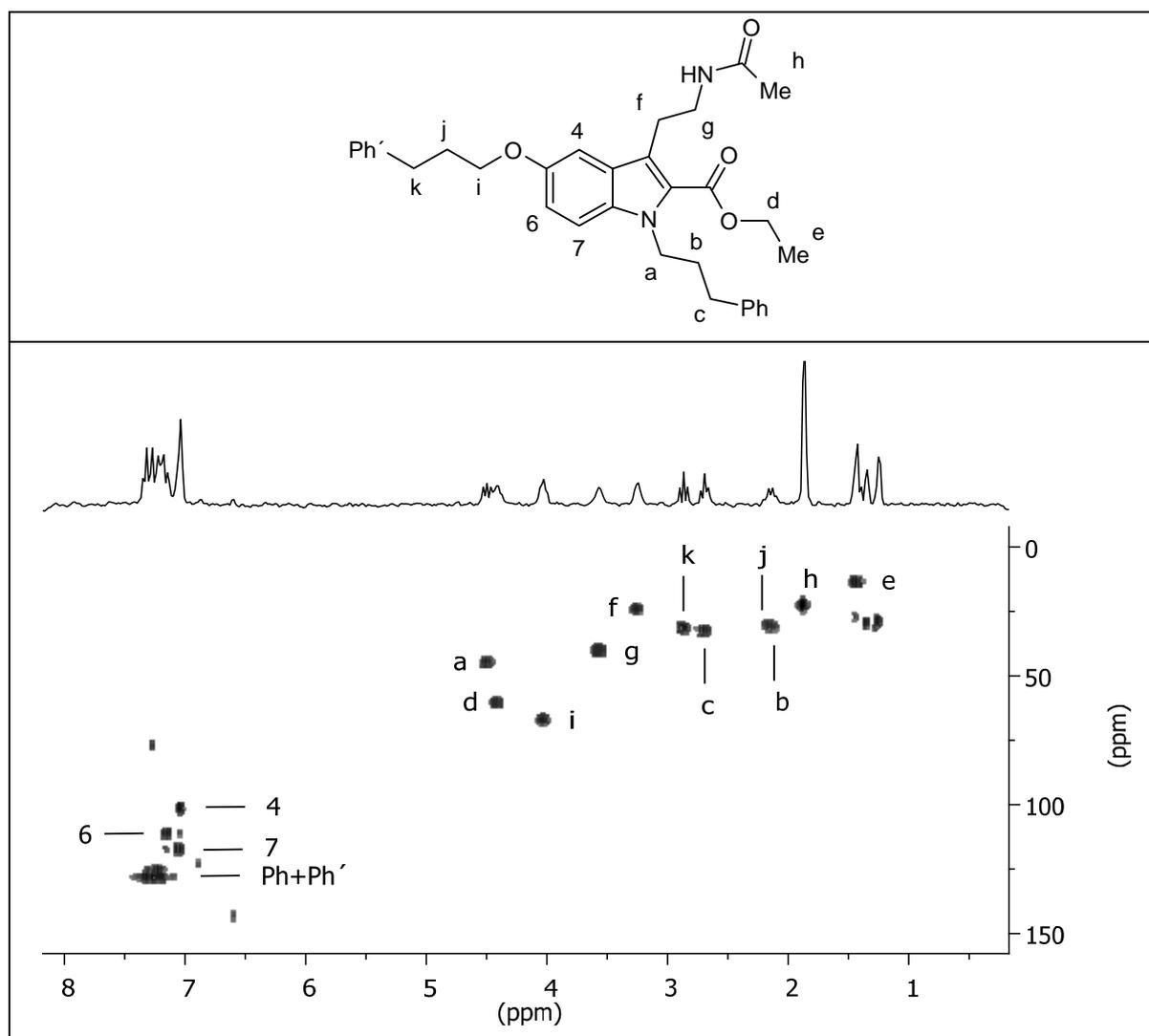


Abb. 61: HMOC-NMR-Spektrum (400 bzw. 100 MHz, CDCl_3) von **31b**.

2.2.11 *O*-Substituierte *O*-Desmethylnelatonin-2yl-essigsäuremethylester (**32**, **34a-b**)

Ligand-Design

Die beste MT_1 -Affinität und -Selektivität in der Reihe der 5-*O*-Desmethylnelatoninether **26a-m** zeigten die Phenylpropyl- und Phenylpropyloxysubstituierten Liganden **26c** und **26h**. Auf der anderen Seite zeichnete sich *O*-Acetyl-(melatonin-2yl)methanol **7** ebenfalls durch eine geringfügig höhere Affinität zum MT_1 -Rezeptor aus. In der Hoffnung auf den synergistischen Effekt der beiden MT_1 -steigernden Strukturelemente, sollten die entsprechenden Hybridverbindungen synthetisiert werden (siehe **Abb. 62**, Mitte).

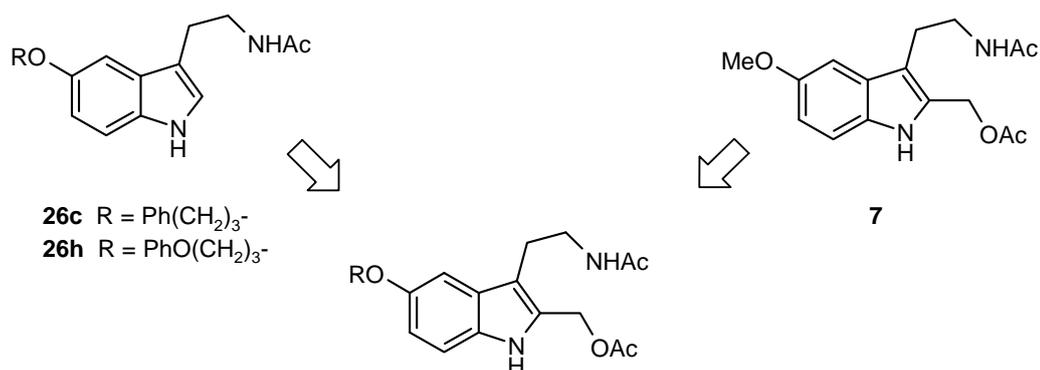


Abb. 62: Strukturdesign der potentiellen MT₁-selektiven Liganden durch Kombination der die MT₁-Selektivität steigernden Merkmale in einem Molekül.

Planung

Unter Verwendung des Ethylesters **28**, sollte mit einer ähnlichen Reaktionsfolge, wie sie in Kap. 2.2.10 beschrieben wurde, das Synthesziel erreichbar sein. In diesem Fall müsste **28** unselektiv reduziert werden, z.B. mit LiAlH₄, und die freigesetzte Amino- und Hydroxyfunktion nachfolgend acetyliert werden. Die weiteren Schritte wären die Debenzylierung und die nachfolgende Alkylierung (siehe **Abb. 63**). Die Basenlabilität der OAc-Gruppe stellt spätestens bei der basenkatalysierten Alkylierung ein Problem dar.⁷⁵ Umgehen ließe sich dies mit wasserfreien Solventien und einer angepassten Reinigung in Abwesenheit von Hydroxid.

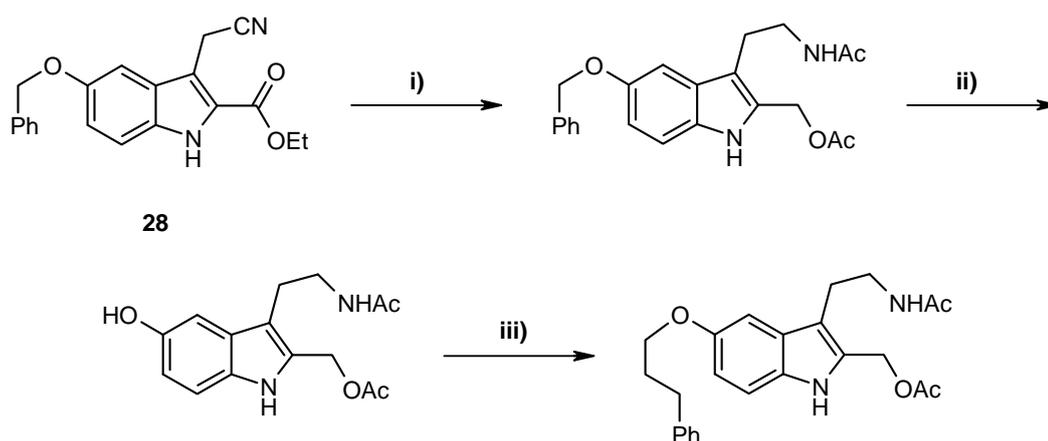


Abb. 63: Synthesepfung für *O*-substituierte Desmethylmelatonin-2-yl-essigsäuremethylester. **i)** Unselektive Reduktion und Acetylierung. **ii)** Debenzylierung. **iii)** *O*-Alkylierung.

Ergebnisse

Die Reduktion des Ethylesters **28** mit LiAlH_4 und die nachfolgende Acetylierung ergaben die gewünschte Schlüsselverbindung in guter Ausbeute. Da das Syntheseintermediat **32** zugleich auch eine Zielverbindung war, wurde es vollständig charakterisiert und pharmakologisch getestet.

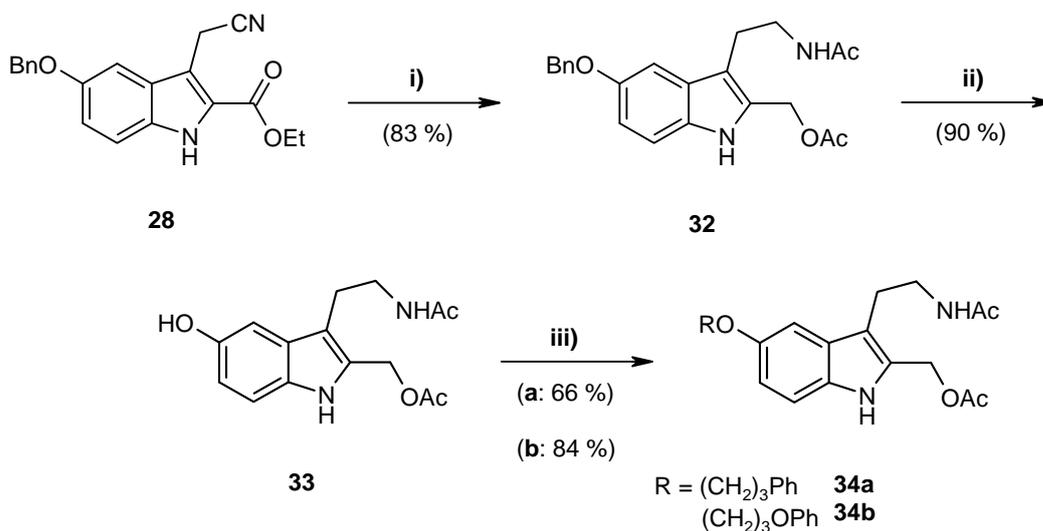


Abb. 64.: Reaktionsschema zur Darstellung der 5-substituierten Desmethylmelatonin-2yl-essigsäuremethylester **34a-b**. **i)** 1. LiAlH_4 , THF/ Et_2O , 3 h Rückfluss; 2. Ac_2O , TEA, CH_2Cl_2 , 3 h RT. **ii)** H_2 (4 bar), Pd/C (10 %), 5 h RT. **iii)** Cs_2CO_3 , MeCN, RBr, 4 h 60 °C.

Um das 2-substituierte *N*-Acetylserotonin-Derivat **33** zu erhalten, wurde die *O*-Benzylgruppe via Hydrogenolyse (4 bar, Pd/C, MeOH) abgespalten. Da das Dünnschichtchromatogramm des Rohprodukts nur einen Hauptsubstanzfleck zeigte, wurde das Rohprodukt im Folgenden ohne weitere Reinigung verwendet.

Die *O*-Alkylierung von **33** wurde nach FILZEN et al.⁷¹ mit Cs_2CO_3 als Base durchgeführt. Wegen der Gefahr der Esterhydrolyse wurde die Reinigung der Zielverbindungen wasserfrei durchgeführt, was mittels SC der im Vakuum getrockneten Reaktionsmischung möglich war.

Schlussfolgerungen

Ausgehend von **28** konnte die Serotoninvorstufe **33** durch Reduktion mit LiAlH_4 , Acetylierung und Hydrogenolyse erhalten werden. Die basenempfindliche OAc-Gruppe war unter diesen Bedingungen stabil. Durch Wasserausschluss im Reinigungsschritt nach der Cs_2CO_3 -kat. Alkylierungsreaktion von **33** war die Synthese der Zielverbindungen **34a-b** möglich.

2.2.12 Neue Synthese von Agomelatin (42)

Historie

Das von DESCAMPS-FRANÇOIS et al. synthetisierte C₃-Agomelatin-Dimer stellt den MT₁-selektivsten ($K_i \text{ MT}_2 / K_i \text{ MT}_1 = 224$) MR-Liganden dar (siehe **Abb. 65**).⁴⁵ Um die Verbindung als Referenzsubstanz für die pharmakologische Testung zu nutzen, sollte sie ausgehend von Agomelatin synthetisiert werden.

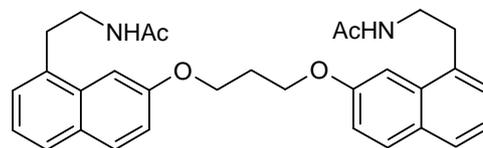


Abb. 65: Strukturformel des C₃-Agomelatin-Dimers.

Planung

Agomelatin wurde erstmalig von YOUS et al. in einer dreistufigen Synthese ausgehend von der schwer zugänglichen (2-Methoxynaphthalen-8yl)essigsäure dargestellt (siehe **Abb. 66**).⁷⁶ Eine ganze Reihe von Patenten ist erschienen, die jene Route in abgewandelter Form verwendeten.⁷⁷

(2-Methoxynaphthalen-8yl)essigsäure war wegen der schlechten Verfügbarkeit kein geeigneter Ausgangsstoff. Diese hätte zunächst aus 7-Methoxy-3,4-dihydro-2*H*-naphthalen-1-on in drei Stufen nach SILVERMANN et al.⁷⁸ hergestellt werden müssen.

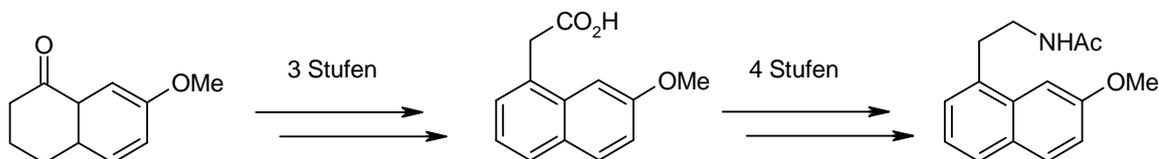


Abb. 66: Vereinfachtes Syntheschema für Agomelatin nach YOUS et al.⁷⁶ und SILVERMANN et al.⁷⁸

Im Februar 2010 veröffentlichte *Servier* zwei Patente über neue Agomelatin-Synthesen. Merkmal der beiden neuen Routen war, dass ein aufwendiger Aufbau des Naphthalengerüsts durch die Verwendung von 2,8-substituierten Naphthalenderivaten vermieden wurde. Stattdessen wurde eine nur dreistufige Synthese ausgehend von der langbekannten (2-Methoxynaphthalen-8yl)oxoessigsäure beschrieben.⁷⁹

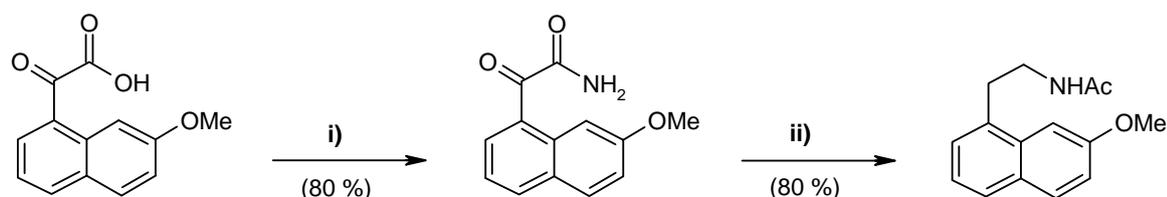


Abb. 67: Darstellung von Agomelatine nach Patentschrift.⁷⁹ **i)** 1. PPA, MeCN; 2. NH_4Cl , DIPEA, 4 h RT. **ii)** 1. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, AlCl_3 , THF, 2.5 h RT; 2. Ac_2O , NaOAc, EtOH, k.A. h RT.

Dieser kurze Pfad sollte daher zur Agomelatine-Darstellung genutzt werden. Die (7-Methoxynaphthalen-1-yl)oxoessigsäure dürfte nach der literaturbekannten Synthese zugänglich sein (siehe **Abb. 68**). Die Reaktionsfolge umfasst eine doppelte FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von 2-Methoxynaphthalen mit Bis-phenylimidoylchlorid⁸⁰ und die folgende regioselektive Hydrolyse mit KOH .⁸¹

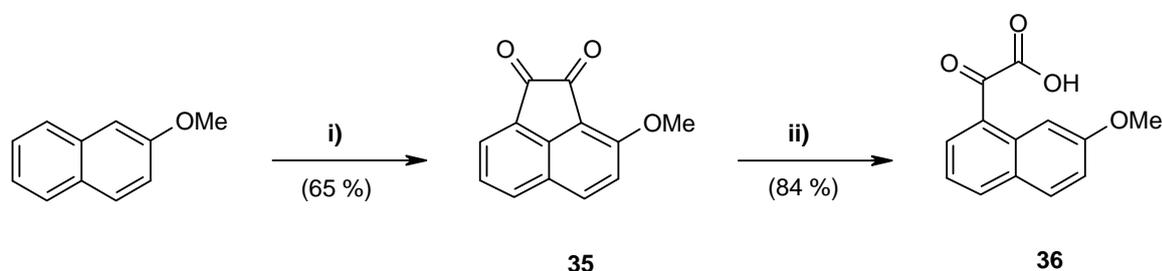


Abb. 68: Reaktionsschema zur Darstellung von **36** nach STAUDINGER et al.⁸⁰ und GOTTLIEB et al.⁸⁶ **i)** Bis-phenylimidoylchlorid, AlCl_3 , Benzen, 2 h 0 °C-Rückfluss. **ii)** KOH , [18]-Krone-[6], DMSO/ H_2O , 32-72 h RT. Ausbeuten laut oben genannter Literatur.

Die regioselektive Hydrolysereaktion fasste GOTTLIEB et al. als Variante einer Spaltung nach dem HALLER-BAUER-Typ auf, wobei die Regioselektivität als Folge einer Stabilisierung der negativen Ladung durch die benachbarte Methoxygruppe erklärt wurde.⁸¹ Möglicherweise ist die Methoxygruppe in der Lage die tetraedrische Zwischenstufe durch Ausbildung einer H-Brücke zu stabilisieren.

Ergebnisse

Der Diacylierungsschritt nach der Original-Vorschrift von STAUDINGER et al.⁸⁰ stammt aus dem Jahr 1921, also einer Zeit ohne toxikologische Bedenken hinsichtlich des Benzens. Eine naheliegende Änderung war daher der Austausch von Benzen durch Toluol.

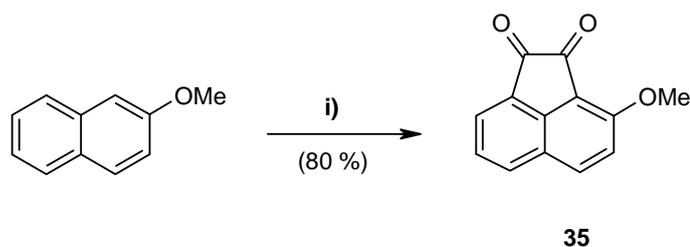


Abb. 69: Modifiziertes Reaktionsschema zur Darstellung von **35** in Anlehnung an STAUDINGER et al.⁸⁰ **i)** Bis-phenylimidoylchlorid, AlCl_3 , Toluol, 2 h 0 °C-Rückfluss.

Für die Diacylierung wurde Bis-phenylimidoylchlorid⁸² verwendet, welches in einer Eintopfreaktion aus Anilin und Oxalylchlorid und nachfolgender Chlorierung mit PCl_5 zugänglich ist. Im Vergleich zur Originalvorschrift wurde wegen der schlechten Durchmischung ein größeres Lösungsmittelvolumen verwendet.

Die Hydrolyse des Acenaphthylen-1,2-dions **35** zu **36** mit KOH ⁸¹ gelang literaturgemäß (siehe **Abb. 68**). Jedoch führte man zusätzlich eine SC-Reinigung ein. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass in der Patentschrift von Servier eine ausbeuteorientierte Weiterentwicklung der Hydrolysereaktion von GOTTLIEB et al. publiziert wurde (NaNH_2 in DMSO, 88 %).⁷⁹

Die literaturgemäße Durchführung der Amidierung⁷⁹ ergab das beschriebene rohe Glyoxyamid **37** in der angegebenen Ausbeute (80 %) (siehe **Abb. 70**). Nach SC-Reinigung erhielt man die Reinverbindung in 73%iger Ausbeute.

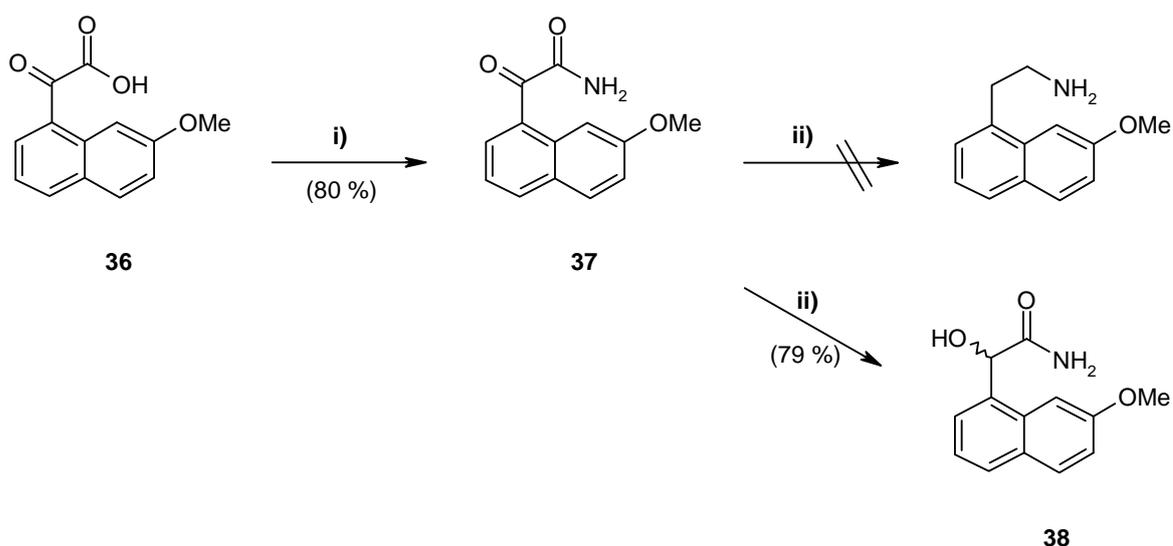


Abb. 70: Reaktionsschema zur versuchten Darstellung von Agomelatin nach Servier.⁷⁹ **i)** 1. PPA, MeCN; 2. NH_4Cl , DIPEA, 4 h RT. **ii)** AlCl_3 , $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 2.5 h 0 °C-RT.

Die literaturgemäße Reduktion des Glyoxyamids **37** mit $\text{AlCl}_3/\text{BH}_3$ ergab ein Rohprodukt (>100 %), das man wegen des Verunreinigungsprofils entgegen der Literatur einer SC-

Reinigung unterzog. Die NMR- und MS-Daten des in 79 Gew.-% erhaltenen Reinproduktes zeigten überraschenderweise, dass es sich keinesfalls um das beschriebene Amin handeln konnte.

Bezeichnend hierfür ist das DEPT- ^{13}C -NMR-Spektrum von **38** (siehe **Abb. 72**), bei dem keinerlei CH_2 -Signale beobachtet wurden. Im ^{13}C -NMR wies ein Signal im Tieffeld (178.84 ppm) auf ein Carbonsäurederivat hin. Außerdem stimmten alle Signale in den ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektren mit der Struktur des α -Hydroxyamids **38** überein. Als einziges aliphatisches Signal wurde „a“ nach dem DEPT- ^{13}C -NMR-Spektrum identifiziert (siehe **Abb. 71**). Die Struktur wurde durch den Molekülpeak $m/z = 231$ in der EI-Massenspektrometrie bestätigt.

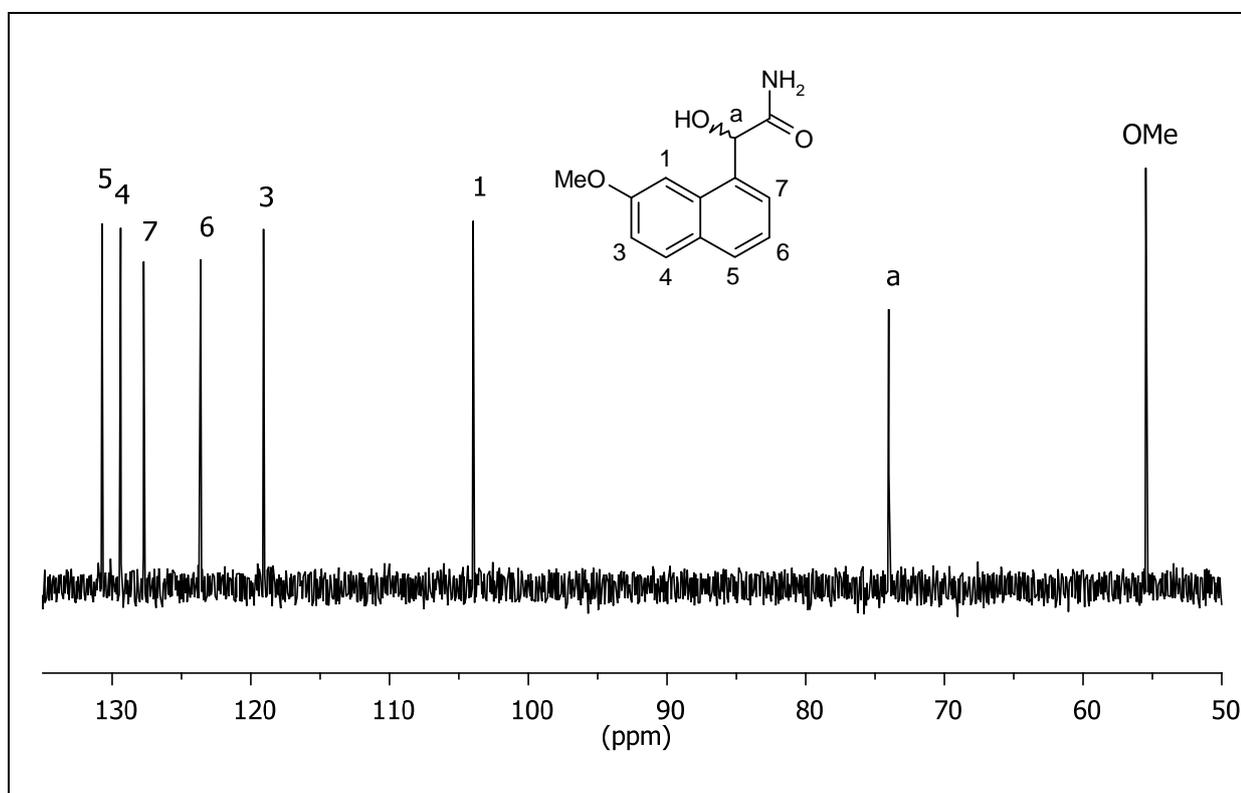


Abb. 71: DEPT- ^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, D_3COD) von **38**.

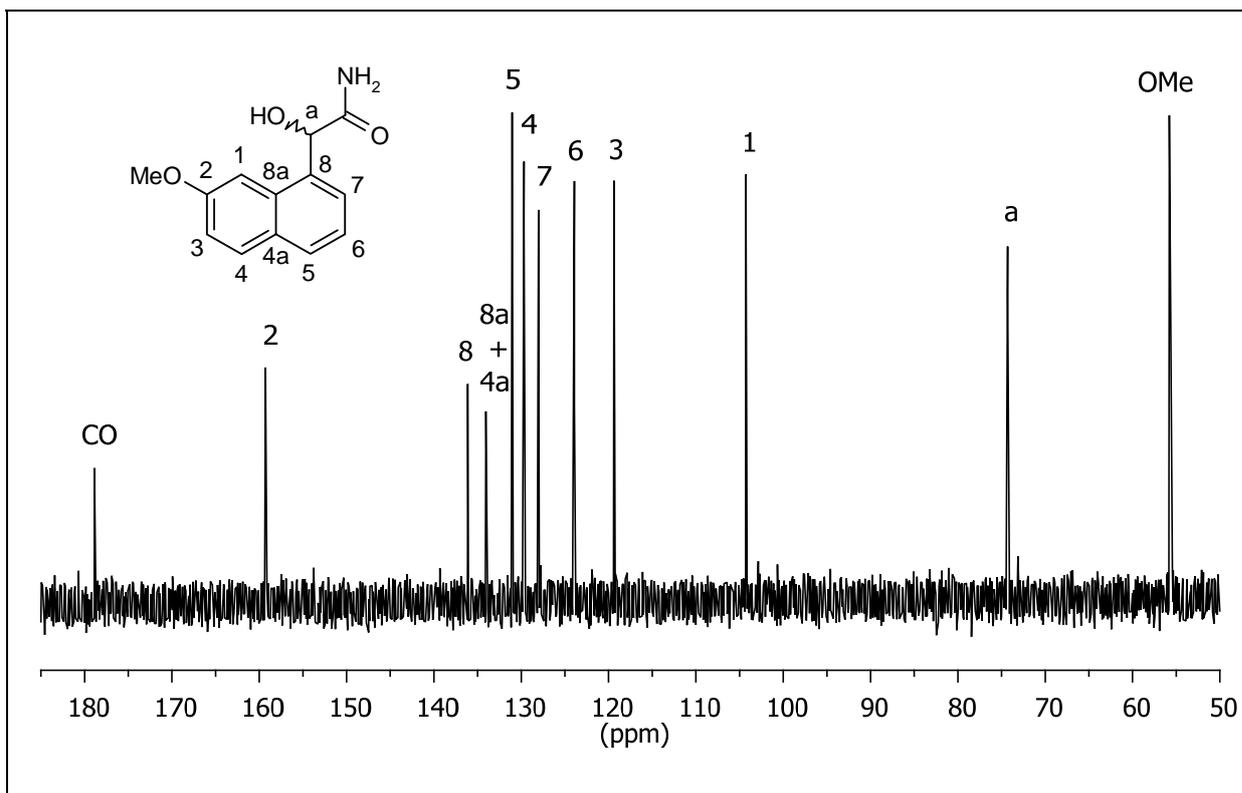


Abb. 72: ^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, D_3COD) von **38**.

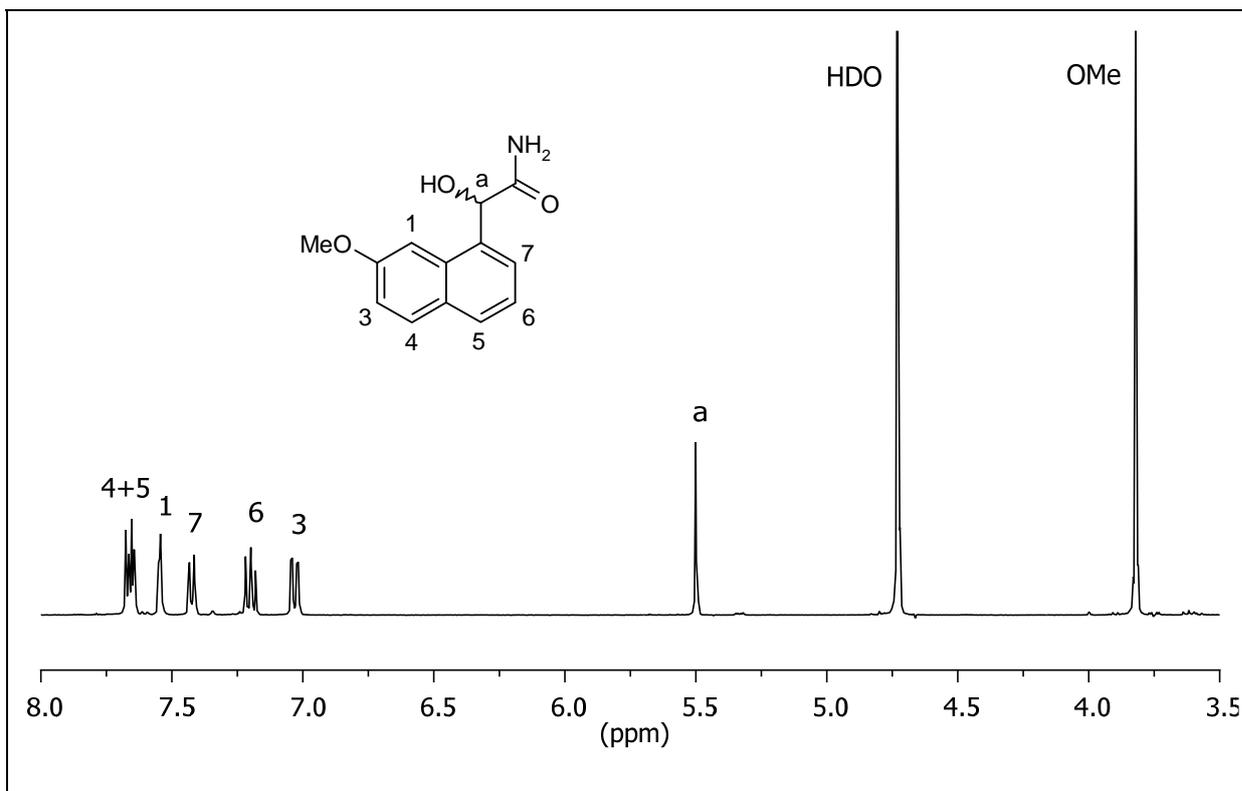


Abb. 73: ^1H -NMR-Spektrum (100 MHz, D_3COD) von **38**.

Planung

Wegen der fehlgeschlagenen Reduktion des Glyoxyamids **37** zum entsprechenden Ethylamin wurde eine neue Route zu Agomelatin, ausgehend von der Oxoessigsäure **36**, ausgearbeitet. Die Boran-Reduktion von **36** sollte das entsprechende Glykol ergeben. Die weiteren Stufen umfassten dessen Semipinacol-Umlagerung zum Aldehyd, reduktive Aminierung und nachfolgende Acetylierung (siehe **Abb. 74**).

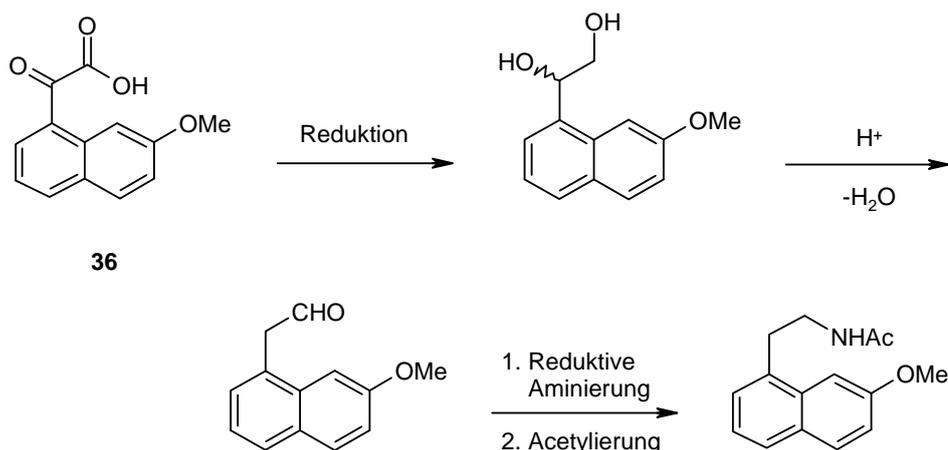


Abb. 74: Neuplanung zur Synthese von Agomelatin ausgehend von **36**.

Diese vierstufige Umwandlung einer Glyoxysäure zum *N*-acetylierten Amin ist unseres Wissens in dieser Einzelschritt-Abfolge unbekannt. Für alle Einzelschritte existieren literaturbekannte strukturverwandte Beispiele.

Ergebnisse

Die Boran-Reduktion der Oxoessigsäure **36** nach SUAU et al.⁸³ lieferte das Glykol **39** in ausgezeichneter Ausbeute.

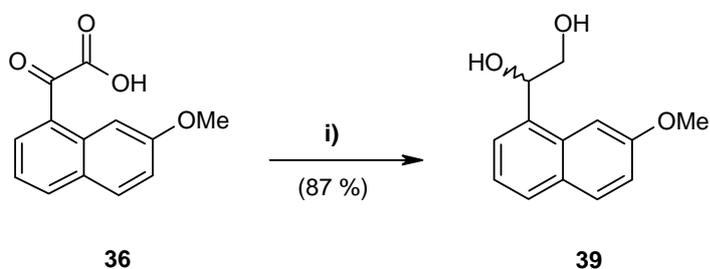


Abb. 75: Reduktion der Oxoessigsäure **36** in Adaption der Methode von SUAU et al. **i)** BH_3 , THF, 2 h Rückfluss.

Ein strukturverwandtes Modellsystem für die Semipinacol-Umlagerung von Diolen zum Aldehyd stellt Phenylethylenglykol dar. NAVES berichtete, dass Phenylacetaldehyd durch Erhitzen von Phenylethylenglykol in verdünnter Schwefelsäure zugänglich ist.⁸⁴

Bei der Verwendung dieser Methode beobachtete man bereits bei einem Drittel der üblichen Reaktionszeit (12 h) eine vollständige Zersetzung (siehe **Abb. 76**).

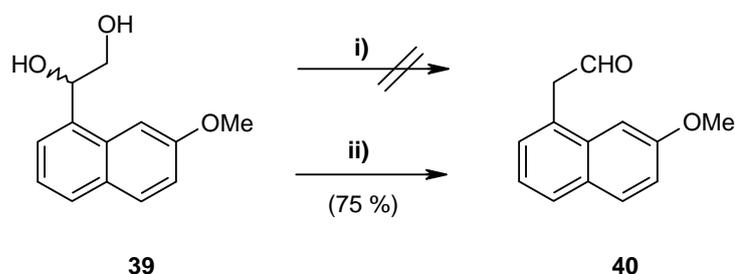


Abb. 76: Darstellung des Aldehyds **40** durch säurekatalysierte Semipinacol-Umlagerung. **i)** 25%ige H_2SO_4 , 4 h Rückfluss. **ii)** Dowex[®] HCR-W2, Toluol, 1 h Rückfluss.

Man nahm Abstand von Mineralsäuren und testete schwach saure (Amberlyth[®]) und stark saure (Dowex[®] HCR-W2) Ionenaustausch-Harze, jeweils mit Toluol unter Rückfluss, als Katalysatoren. Während sich bei Amberlyth[®] keine Umsetzung zeigte, gelang die Semipinacol-Umlagerung zu **40** mit Dowex[®] HCR-W2 in guter Ausbeute.

Versuche, den Aldehyd mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ und NaBH_3CN in Anwesenheit von NH_4OAc zum Amin reaktiv zu aminieren, schlugen fehl. Im Fall von NaBH_3CN als Reduktionsmittel erhielt man Zersetzungsprodukte. Die Verwendung von $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ergab nur den entsprechenden Alkohol (79 %) (siehe **Abb. 77**).

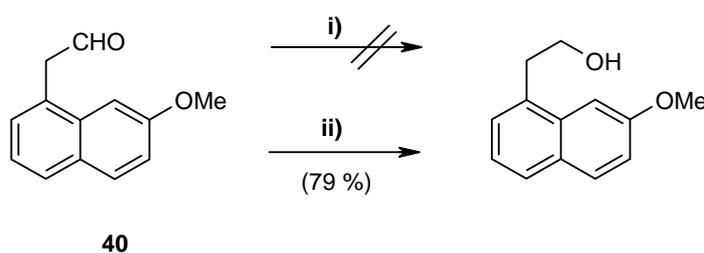


Abb. 77: Versuche zur reduktiven Aminierung des Aldehyds **40**. **i)** NaBH_3CN , NH_4OAc , EtOH, 6 h RT. **ii)** $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NH_4OAc , EtOH, 6 h RT.

Als Alternative bot sich eine zweistufige reduktive Aminierung über eine Aldoximstufe nach POSCHALCO et al.⁸⁵ an (siehe **Abb. 78**).

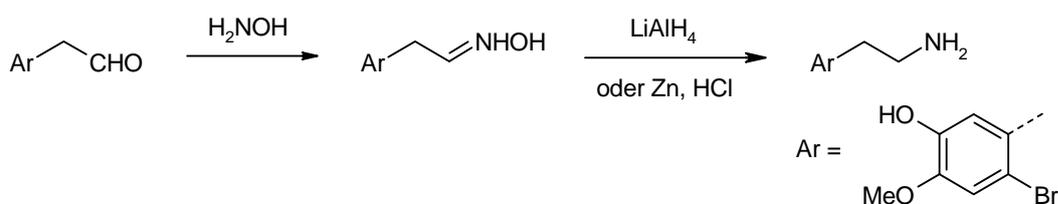


Abb. 78: Reaktionsschema zur zweistufigen reduktiven Aminierung über eine Aldoxim-Stufe nach POSCHALCO et al.

Um den letzten Acetylierungsschritt zu sparen, könnte die Aldoxim-Reduktion anstatt mit Zn oder LiAlH_4 auch nach der beschriebenen Hydrogenierungs-Acetylierungs-Methode durchgeführt werden (siehe Kap. 2.2.5).

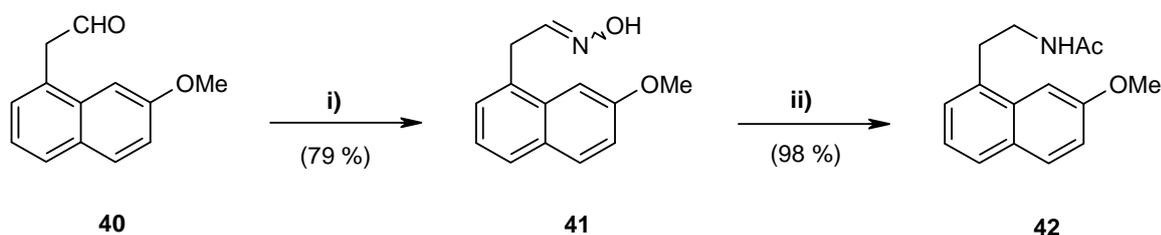


Abb. 79: Reaktionsschema zur reduktiven Aminierung des Aldehyds **40** mit *in situ*-Acetylierung. **i)** $\text{NH}_2\text{OH HCl}$, TEA, EtOH, 5 h Rückfluss. **ii)** H_2 (10 bar), Ra-Ni, Ac_2O , THF, 6 h 50 °C.

Die Aldoximbildung stellte sich als unproblematisch dar. Das gewünschte Aldoxim **41** ließ sich in guter Ausbeute unter teilweiser Reisolierung des Edukts **40** (15 %) erhalten.

Ein $^1\text{H-NMR}$ -Experiment bestätigte die Produktbildung als Mischung von *E/Z*-Isomeren im Verhältnis 1:1.4. Das *E/Z*-Verhältnis wurde durch die Integration der $\text{CH}=\text{NOH}$ -Resonanzsignale bestimmt. Die im Dünnschichtchromatogramm nicht unterscheidbaren Isomere ergaben im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unterscheidbare Signalsätze für die Aldehyd- und Methylen-Protonen.

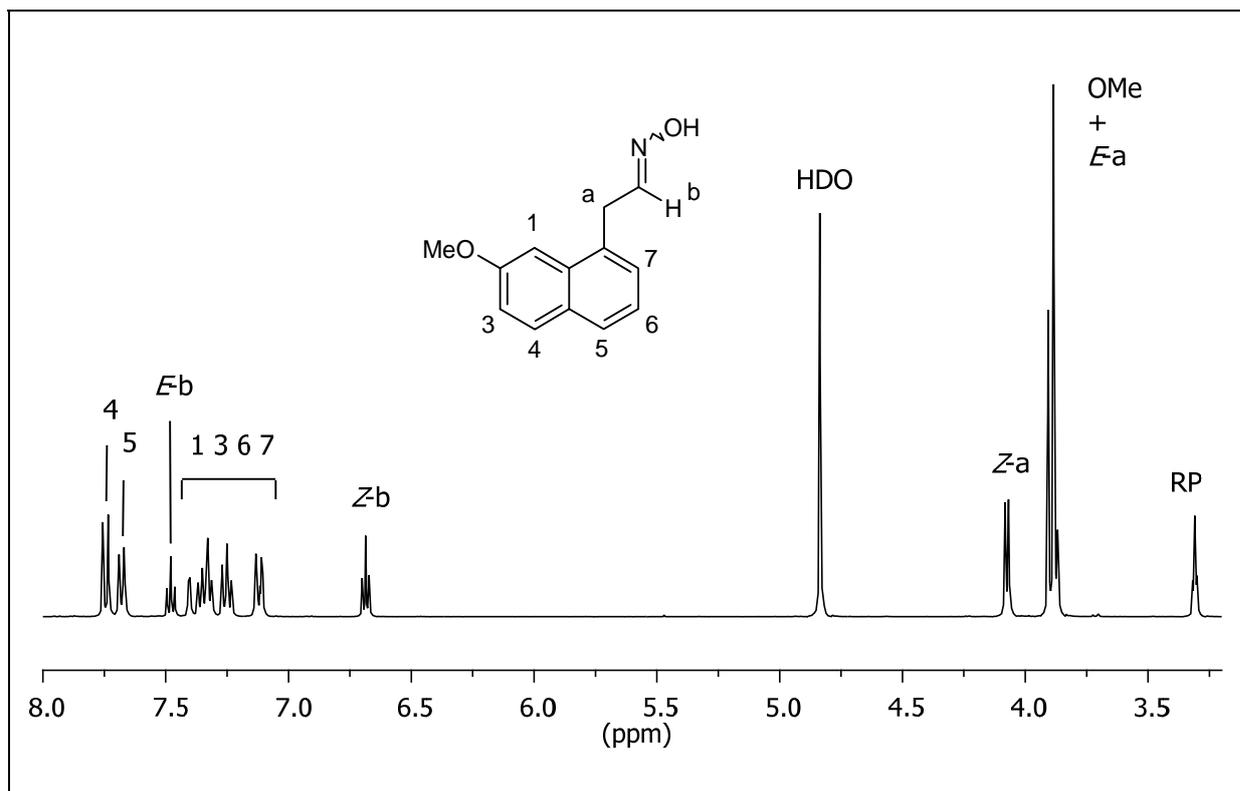


Abb. 80: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CD₃OD) von **41** (RP = Restprotonen: D₃COH).

Im ¹³C-NMR traten zwei getrennte Signalsätze auf (siehe **Abb. 81**). Die Zuordnung der Isomere erfolgte in Anlehnung an die Zuordnungen verwandter Oxime nach GOTTLEB et al.⁸⁶

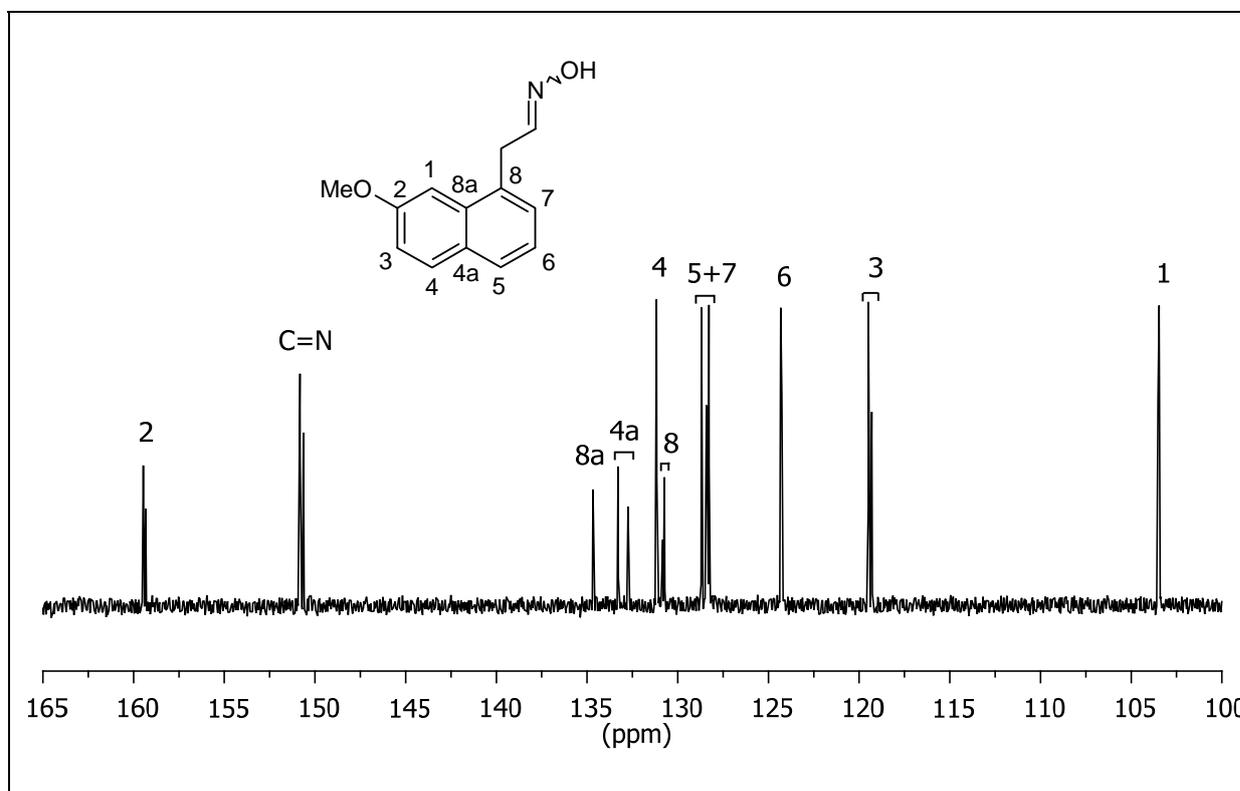


Abb. 81: Ausschnitt aus dem ¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, D₃CO) von **38**.

Für die Aldoximreduktion und gleichzeitige Acetylierung des entstandenen primären Amins wurde die Methode von SPADONI et al.⁴⁹ angewandt, die ursprünglich zur Reduktion von Nitrilen verwendet wurde (siehe **Abb. 79**). Hiermit konnte man Agomelatin (**42**) in einer quantitativen Ausbeute erhalten. Die Identität des dargestellten Agomelatins wurde durch Abgleich der analytischen Daten (NMR, MS, IR) abgesichert.

Schlussfolgerungen

Unsere neue vierstufige Route lieferte Agomelatin in einer 51%igen Gesamtausbeute. Sie stellt einen kürzeren und effizienteren Weg dar als die bisher bekannten Literaturrouten^{76,79}. Die Route beinhaltet die Boran-Reduktion der Oxoessigsäure **36**, Semipinacol-Umlagerung des erhaltenen Diols **39** zum Aldehyd **40**, die Bildung des Aldoxims **41** und die RANEY-Ni-Hydrogenierung/Acetylierung. Die Reaktionssequenz ist zur Einführung einer Ethylamin-Seitenkette in einen aktivierten Aromaten allgemein anwendbar, wobei die Ausgangsverbindungen durch eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit Oxalylchlorid oder Oxalydiethylester leicht zugänglich wären.

2.2.13 Dimere Melatonin-Rezeptor-Liganden

2.2.13.1 (1,3-Propylen)-*O,O'*-didesmethylagomelatin (**44**)

Planung

Als Vorstufe für die Agomelatin-Dimere von DESCAMPS-FRANÇOIS et al.⁴⁵ diente Desmethyl-Agomelatin, das in zwei Stufen von Agomelatin erhalten wurde.⁸⁷

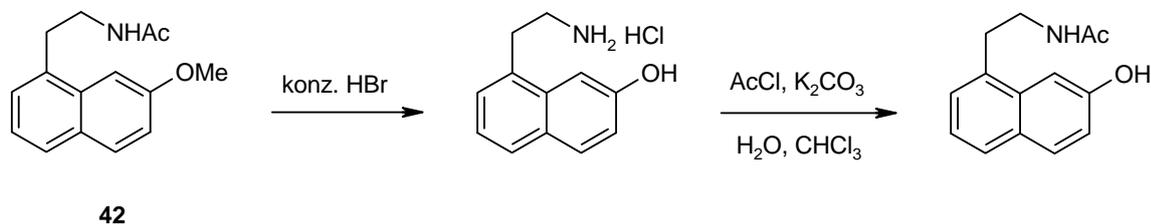


Abb. 82: Vereinfachtes Reaktionsschema zur Darstellung von Desmethylagomelatin.^{45,87}

Die für die Etherspaltung verwendete HBr verursachte gleichzeitig die Hydrolyse der Acetamidgruppe. Letztere musste durch eine Acetylierung erneut eingeführt werden. Als bessere Alternativroute bot sich deswegen die ebenfalls beschriebene Etherspaltung mit BBr_3 an.⁸⁸

Ergebnisse

Die Demethylierung mit BBr_3 ⁸⁸ ergab Desmethylagomelatin (**43**) in quantitativer Ausbeute.

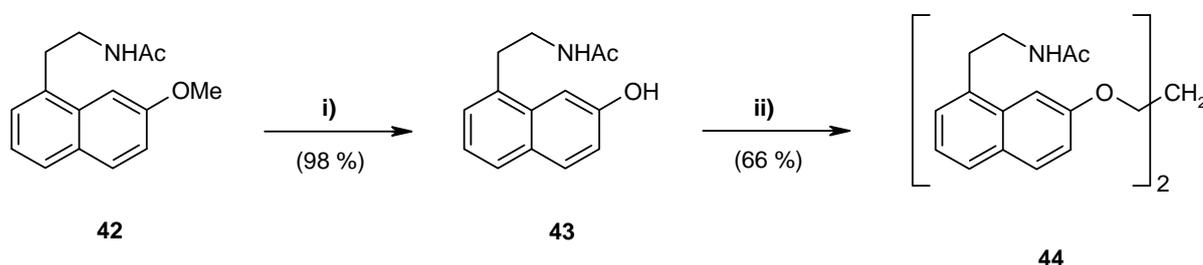


Abb. 83: Reaktionsschema zur Darstellung des Agomelatin dimers **44** aus **42**. **i)** BBr_3 , CH_2Cl_2 , 2 h 0 °C. **ii)** 1,3-Dibrompropan, K_2CO_3 , Acetonitril, 12 h Rückfluss.

Bei der Durchführung der Dimerisierung hielt man sich streng an die Original-Vorschrift.⁴⁵ Da man im Dünnschichtchromatogramm zwei neue Substanzflecken beobachtete, wurden die zwei Komponenten abweichend von der beschriebenen Umkristallisation vollständig mittels SC getrennt. Dabei erhielt man das Dimer in guter Ausbeute (66 %, Lit.: 56 % nach Umkristallisation) und eine weitere Komponente, die sich laut NMR als 1:1 Mischung von *O*-Allyl-desmethylagomelatin (**45**) und *O*-Brompropyl-desmethylagomelatin erwies (siehe **Abb. 84**).

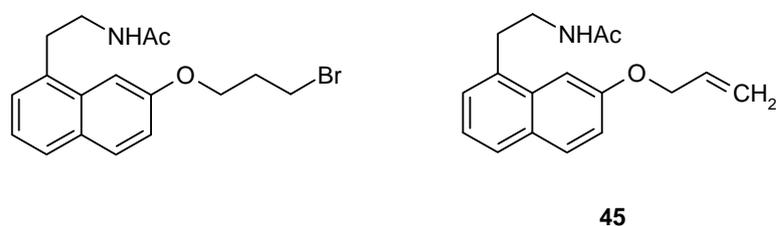


Abb. 84: Nebenprodukte der Synthese von (1,3-Propylen)-*O,O'*-didesmethylagomelatin (**44**): *O*-Brompropyl-desmethylagomelatin und **45**.

Interessanterweise ergab die Schmelzpunktmessung von **44** einen um 12 °C höheren Wert als die Literaturangabe⁴⁵ (Smp. 113-116 °C). Darüber hinaus wurden die berichteten NMR-Spektren aus unerklärlichen Gründen bei 70 °C aufgenommen, obwohl Verbindung **44** in dem verwendeten Lösungsmittel (D_6 -DMSO) bei RT gut löslich war. Die spektroskopischen Daten von **44** stimmten mit den Literaturangaben überein (Ausnahme: Smp.). Das ^1H -NMR-Spektrum von **44** ist nachfolgend gezeigt.

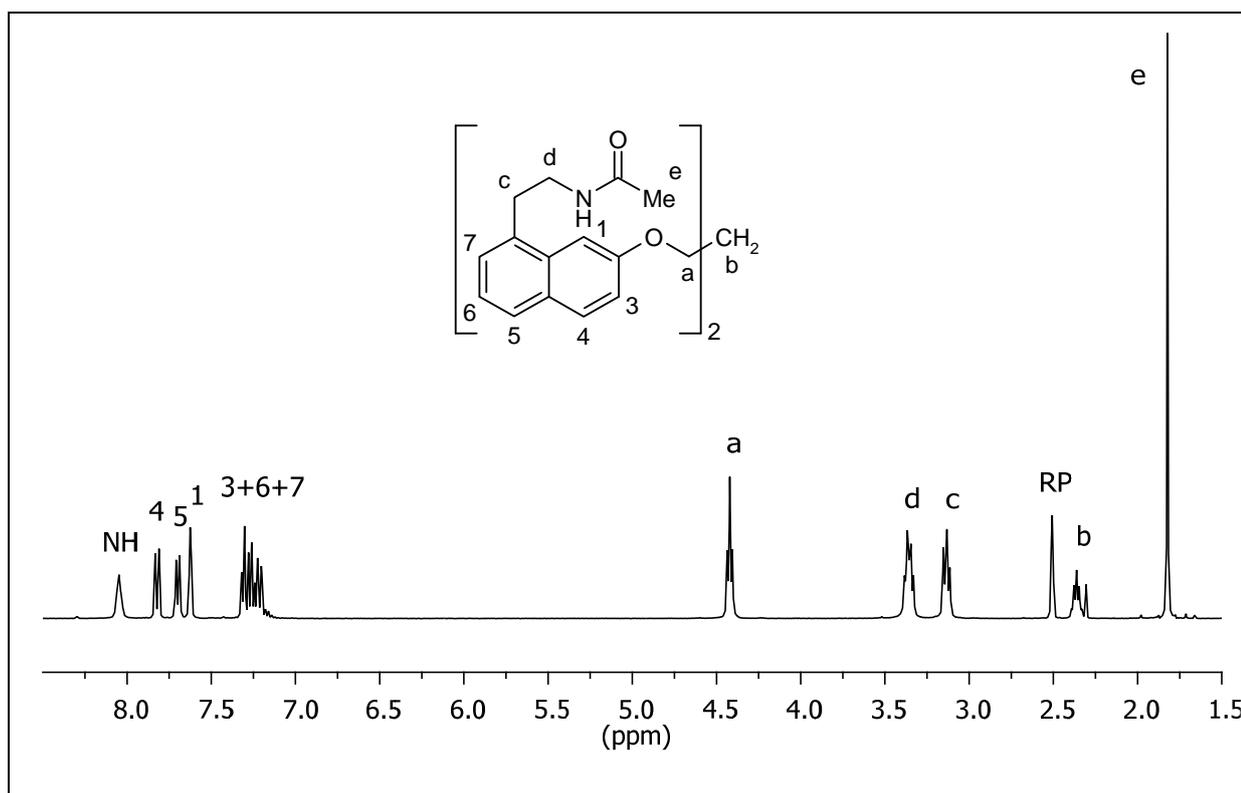


Abb. 85: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, D_6 -DMSO) von **44** (RP = Restprotonen: DMSO).

Diese Diskrepanzen wären möglicherweise mit den beobachteten Verunreinigungen erklärbar. Die Reinisolierung der Nebenprodukte wäre aus pharmakologischer Sicht von Interesse. Eine SC-Trennung schien jedoch wegen identischer R_f -Werte in verschiedenen Fließmitteln wenig aussichtsreich. **45** wurde daher gezielt durch *O*-Alkylierung von **43** mit Allylbromid nach FILZEN et al.⁷¹ hergestellt.

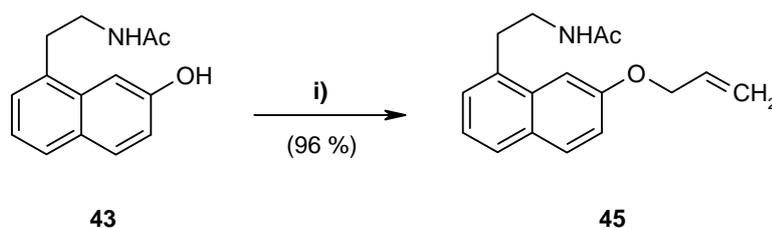


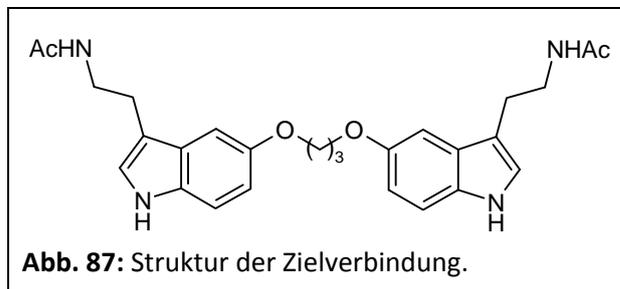
Abb. 86: Alkylierung von **43**. i) Allylbromid, Cs_2CO_3 , MeCN, 4 h 60 °C.

Schlussfolgerungen

Die Synthese des dimeren Liganden **44**, ausgehend von Agomelatin, konnte durch Verwendung von BBr_3 statt HBr für die Etherspaltung von drei auf zwei Stufen verkürzt werden. Zwei Nebenprodukte der Reaktion, *O*-Allyldesmethylagomelatin (**45**) und *O*-Brompropyl-desmethylagomelatin, wurden erstmals identifiziert. **45** wurde gezielt durch Alkylierung von **43** dargestellt.

2.2.13.2 (1,3-Propylen)-*O,O'*-didesmethylmelatonin (**46**)**Ligand-Design**

In der Reihe der dimeren Agomelatin-Liganden zeichnete sich die Verbindung mit der mittleren C₃-Kette **44** durch höchste MT₁-Selektivität aus.⁴⁵ Um zu erfahren, ob durch den bioisosteren Austausch der Agomelatin-Einheiten durch Melatonin-Fragmente die MT₁-Selektivität erhalten bleibt, sollte nun das Melatonin-Analogon von **44** synthetisiert werden (siehe **Abb. 87**).

**Planung**

Die Synthese des dimeren Melatonin-Analogons sollte durch eine *O-O'*-Dialkylierung von *N*-Acetylserotonin (**25**) nach DESCAMPS-FRANÇOIS et al.⁴⁵ möglich sein.

Ergebnisse

DESCAMPS-FRANÇOIS et al. stellten die dimeren Agomelatin-Analoga durch Umsetzung von zwei Äq. Desmethylagomelatin (**43**) mit den Dibromalkanen der entsprechenden Kettenlänge in der Gegenwart von Kaliumcarbonat in siedendem Acetonitril her (55-76 %).⁴⁵

Selbiges Verfahren angewandt auf *N*-Acetylserotonin (**25**) ergab keine Umsetzung (**i**). Eine modifizierte Vorschrift (**ii**) nach FILZEN et al.⁷¹ mit reduzierter Temperatur war ebenfalls erfolglos. Ein Versuch mit K₂CO₃ und einer kat. Menge KI in DMF (**iii**) erbrachte ein Produkt in geringer Ausbeute (16 %). Es handelte sich jedoch laut NMR nicht um das Dimer, sondern um *O*-Allyl-Desmethylmelatonin (**26j**). Das unerwartete Produkt entstand offensichtlich als Ergebnis einer HBr-Eliminierung aus dem monoalkylierten *N*-Acetylserotonin.

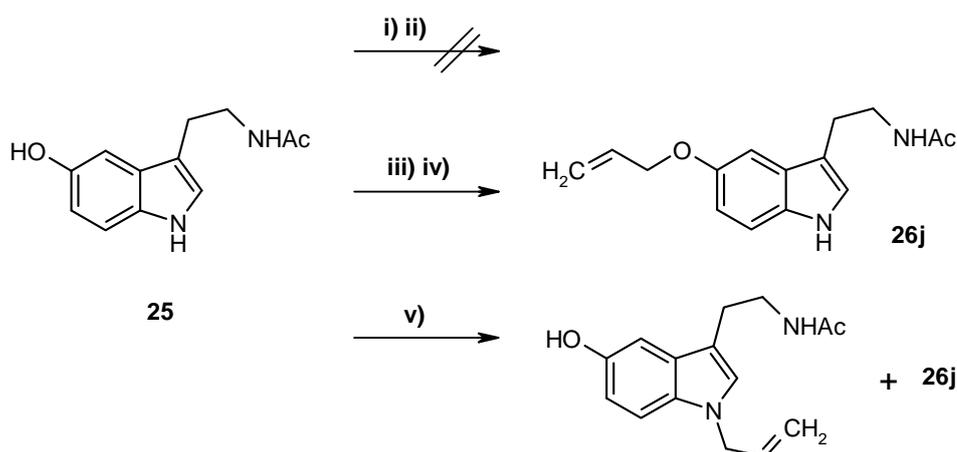


Abb. 88: Versuche zur Dimerisierung von *N*-Acetylserotonin (**25**) mit 1,3-Dibrompropan. **i)** K_2CO_3 , $\frac{1}{2}$ Äq. $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$, MeCN, 12 h Rückfluss. **ii)** Cs_2CO_3 , $\frac{1}{2}$ Äq. $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$, MeCN, 12 h 35 °C. **iii)** K_2CO_3 , KI, $\frac{1}{2}$ Äq. $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$, DMF, 12 h Rückfluss. **iv)** Cs_2CO_3 , $\frac{1}{2}$ Äq. $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$, MeCN, 4 h 60 °C. **v)** NaH, $\frac{1}{2}$ Äq. $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$, DMF, 4 h -15 °C.

Ebenso führte das Verfahren von FILZEN et al.⁷¹ (**iv**) zu **26j** (54 %). Das monoalkylierte Zwischenprodukt wurde nicht beobachtet. **26j** wurde bereits in Kapitel 2.2.9 gezielt dargestellt. Das *O*-Allyl-Desmethylmelatonin aus den Dimerisierungsversuchen entsprach in den analyt. Daten dem gezielt dargestellten.

Ähnliche Syntheseprobleme (Monoalkylierung und nachfolgende HBr-Eliminierung) wurden in der Literatur auch für die *N*-Monoalkylierung von Carbazol mit Dibromalkanen ($n = \text{C}_2\text{-C}_{12}$) beschrieben⁸⁹. LI et al. beobachteten, dass die unerwünschte Monoalkylierung und Eliminierung bei kurzen Kettenlängen ($n = 2, 3$) den vorherrschenden Reaktionspfad darstellte.

Ein weiterer Versuch, wie die Verwendung der starken Base NaH bei niedriger Temperatur nach einer Vorschrift von SPADONI et al.⁴⁹ (**v**), ergab zwei Hauptkomponenten (34 Gew.-%). Laut NMR-Spektrum handelte es sich um eine Mischung von **26j** und *N*-1-Allyl-*N*-Acetylserotonin (nicht charakterisiert). Offensichtlich bewirkte die Verwendung einer starken Base neben der HBr-Eliminierung zusätzlich den Verlust der Chemoselektivität.

Bei einer sehr ähnlichen synthetischen Fragestellung, der Alkylierung verschiedener Hydroxyindole, verwendeten MAHINDROO et al. das Alkylierungsreagenz 1-Brom-3-chlorpropan (siehe **Abb. 89**).⁹⁰

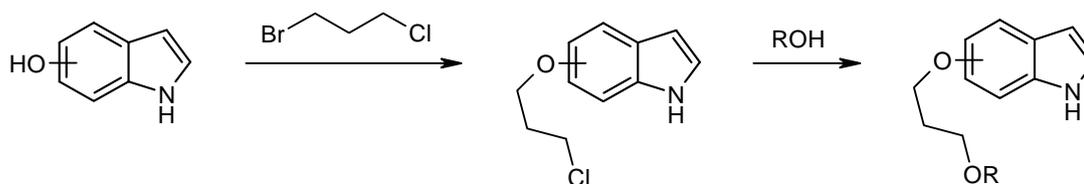


Abb. 89: Reaktionsschema einer zweistufigen Dialkylierung nach MAHINDROO et al. ROH = (6-Hydroxy-naphthalen-2yl)phenylmethanon.

Da eine zweistufige Synthese für unser System nicht notwendig war, setzte man 0.5 Äq. 1-Brom-3-chlorpropan nach zwei Alkylierungsmethoden mit **25** um.

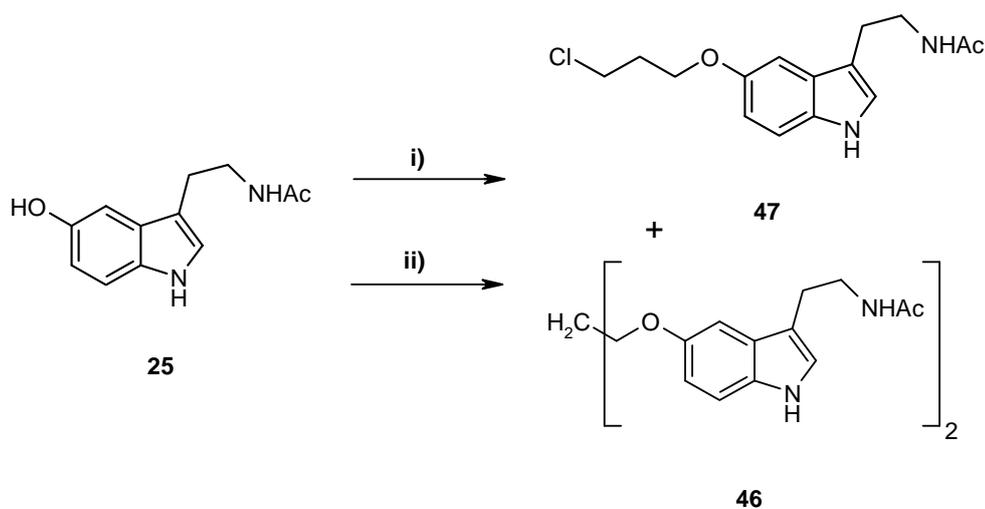


Abb. 90: Dimerisierung von *N*-Acetylserotonin (**25**) mit 1-Brom-3-Chlorpropan nach FILZEN et al. bzw. YADAV et al. (Ausbeute im Text). **i)** Cs_2CO_3 , $\frac{1}{2}$ Äq. $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$, MeCN, 4 h 60 °C. **ii)** TBAB, NaOH, NaCl, Toluol, H_2O , 3 h 50 °C.

Den ersten Alkylierungsversuch mit 1-Brom-3-chlorpropan führte man Cs_2CO_3 -kat. in Acetonitril nach FILZEN et al. durch.⁷¹ Dieser ergab tatsächlich zwei neue Produkte, von denen sich eines als Dimer **46** (21 %) herausstellte. Als Hauptprodukt wurde die monoalkylierte Zwischenstufe 5-(Chlorpropyl)-*N*-Acetylserotonin **47** isoliert (54 %). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **47** ist in **Abb. 91** gezeigt.

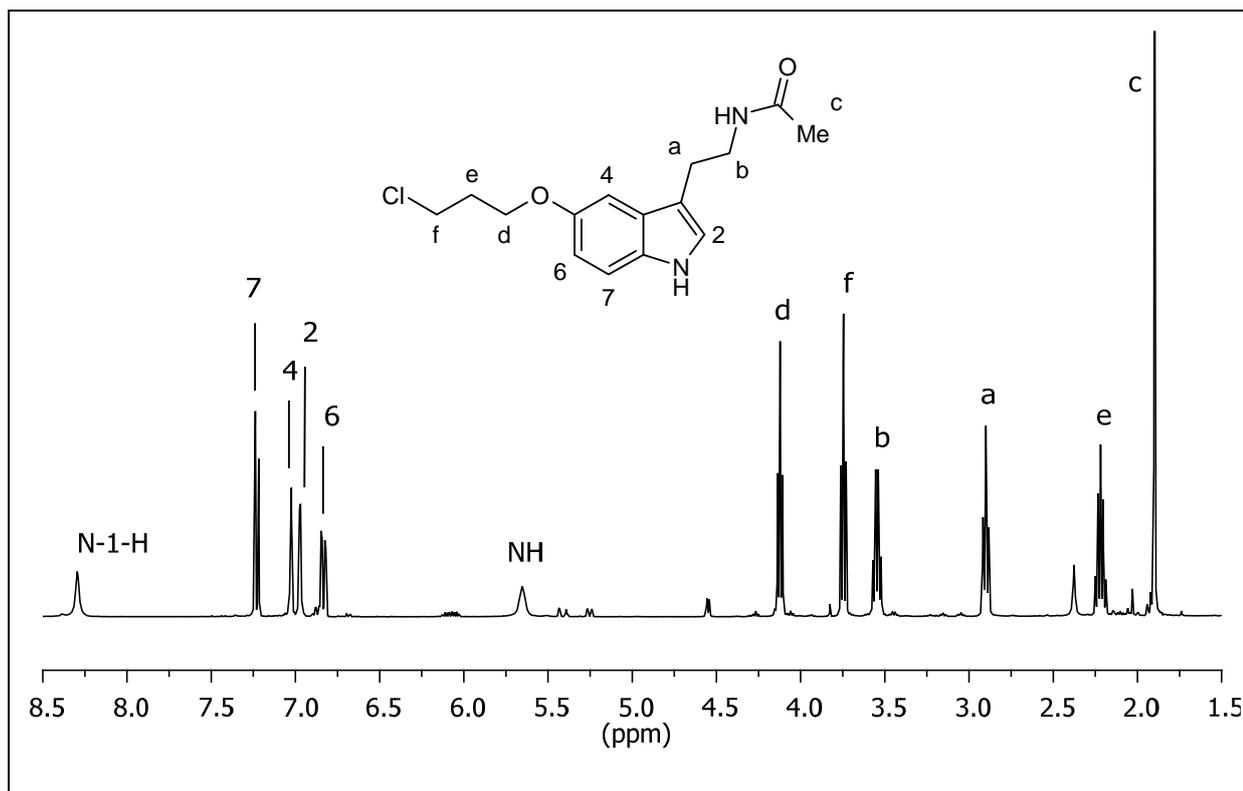


Abb. 91: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von **47**.

Zur weiteren Optimierung verwendete man das „liquid-liquid-liquid phase transfer“-Verfahren (III-PT).⁹¹ Bei dieser Katalyseart bildet sich neben der wässr. und org. Phase eine dritte Mischphase, in der die Reaktion stattfindet.

Ein ausführlich untersuchtes Beispiel der III-PT-Katalyse ist die *O*-Alkylierung von *m*-Kresol mit Benzylchlorid von YADAV et al.⁹¹ In Analogie zu deren Vorschrift ersetzte man *m*-Kresol mit 2 Äq. *N*-Acetylserotonin und Benzylchlorid mit 1 Äq. 1-Brom-3-chlorpropan (siehe **Abb. 90**).



Abb. 92: Fotografie der Reaktionslösung der Dimerisierungsreaktion: Von oben nach unten: Toluen-, Misch- und Wasser-Phase.

Die Änderung der Edukte hatte keinen negativen Einfluss auf die Bildung der dritten Phase, die sich als gut sichtbare braune Schicht darstellte (siehe **Abb. 92**). Nach 3 h hatte sich neben **47** (46 %) das gewünschte Dimer **46** (34 %) gebildet. Das $^1\text{H-NMR}$ des Dimers **46** ist in **Abb. 93** gezeigt:

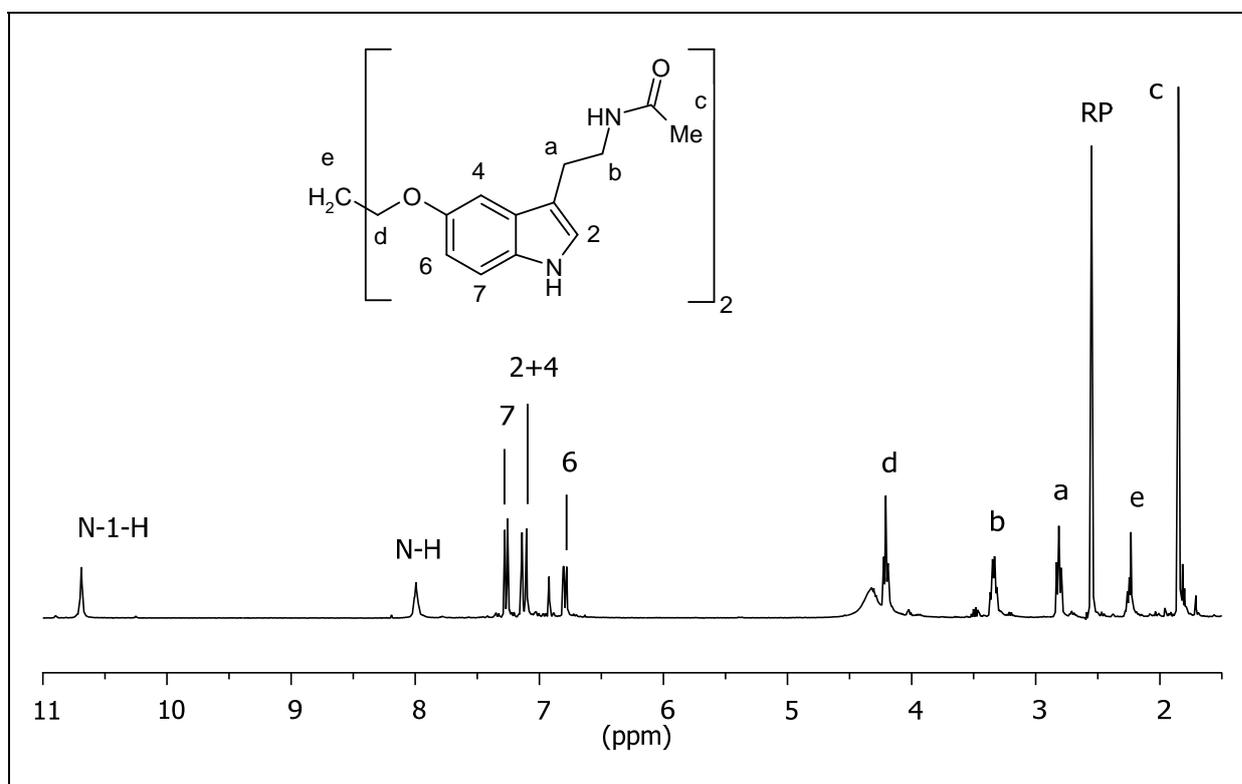


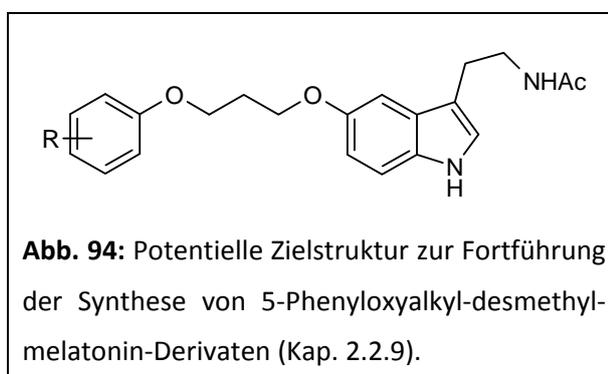
Abb. 93: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) von **46** (RP = Restprotonen: DMSO).

Wie für das Dimer erwartet, besitzen alle Signalsätze, außer der zentralen Methylen-Einheit (e), doppelte Intensität. Wegen der hohen Symmetrie (Spiegelebene durch zentrale Methyleninheit) ergibt sich ein vereinfachtes Spektrum.

Schlussfolgerungen

Der Grund, warum bislang nur wenige melatonerge Dimere mit C₃-Spacern beschrieben wurden, könnte die auftretende HBr-Eliminierung der monoalkylierten Zwischenstufe sein. Unter Optimierung der Reagenzien (1-Brom-3-chlorpropan) und Methoden (III-PT-Katalyse) konnte das C₃-Desmethylmelatonin-Dimer **46** in 34%iger Ausbeute erhalten werden.

Weiterhin ist auf den potentiellen Nutzen des Nebenprodukts der Dimerisierung 5-(Chlorpropyl)-*N*-acetylserotonin (**47**) verwiesen (siehe **Abb. 94**). Analog einer 2-Stufensynthese nach MAHINDROO et al. könnte sich die Verbindung als wertvoller Synthesebaustein erweisen (siehe Kap. 2.2.9).



2.2.13.3 Dimere methylenverknüpfte Melatonin-Rezeptor-Liganden (**51a-b**)

Ligand-Design

WILLIAMSON et al. identifizierten ein unsymmetrisches methylenverknüpftes MLT-Dimer (siehe **Abb. 95**) als eine von sieben Verunreinigungen in käuflichen MLT-Präparaten.⁶⁶ Sowohl in diesem Zusammenhang als auch als Strukturvariante der in Kap. 2.2.3 vorgestellten 1-(Melatonin-2ylmethyl)indole war die Synthese von Strukturanaloga des Dimers für uns von Interesse. Die geplanten Liganden sind in **Abb. 96** dargestellt.

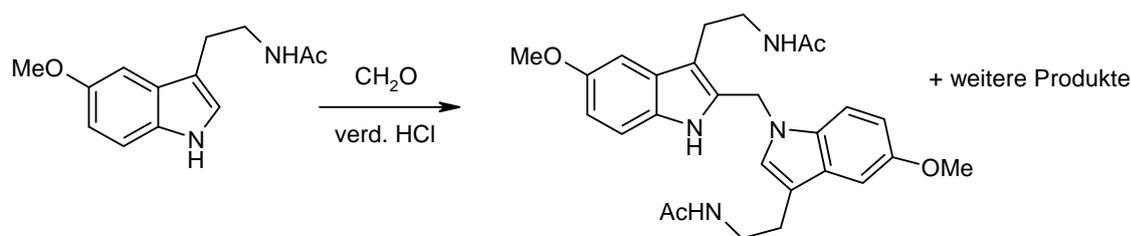
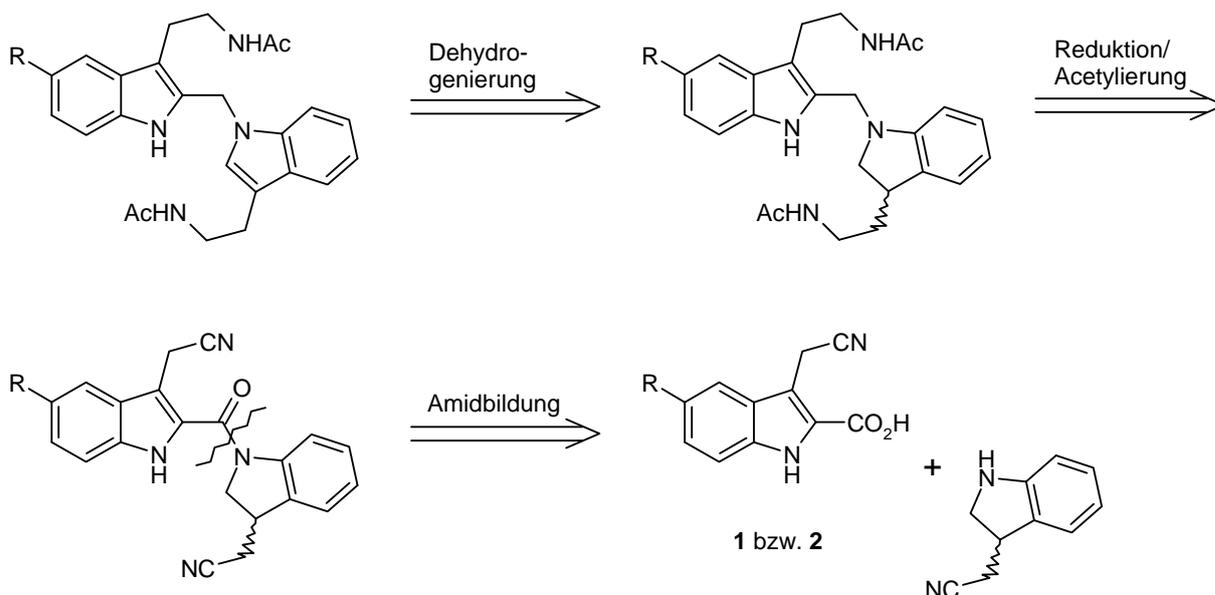
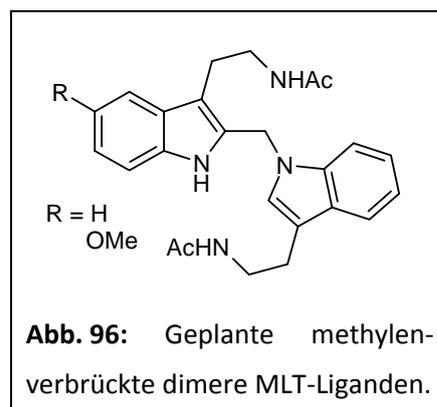


Abb. 95: Vereinfachtes Schema der Kondensation von MLT und Formaldehyd nach WILLIAMSON et al.⁶⁶

Planung

In Anlehnung an die Synthese der 1-(Melatonin-2ylmethyl)indole (Kap. 2.2.3) ließ sich die retrosynthetische Analyse der Zielverbindungen, wie in Abb. 97 gezeigt, durchführen. Die Synthese sollte aus den bekannten Bausteinen 3-Cyanomethylindol-2-carbonsäure **1** bzw. **2** und Indolin-3yl-acetonitril⁹² möglich sein. Die Herstellung von **1** und **2** wurde bereits in Kap. 2.2.1 beschrieben. Die geplante Reaktionssequenz wurde in Kap. 2.2.2 bzw. 2.2.3 vorgestellt. Sie besteht aus Amidbildung, gleichzeitiger Reduktion der Cyano- und der Amidgruppe, der Acetylierung des freiwerdenden Amins und der finalen Dehydrogenierung des Indolin-Rings.



Ergebnisse

Die einzige bekannte Syntheseroute für das Acetonitril **48** von KIKUGAWA verwendet giftiges Boran-Pyridin als Reduktionsmittel.⁹² Wegen der geringeren Toxizität wurde daher eine eigene Reduktionsmethode in Anlehnung an STANTON und ACKERMAN⁹³ mit NaBH₄/TFA verwendet (**ii**). Hierdurch konnte das käufliche Indol-3yl-acetonitril selektiv zum entsprechenden racemischen Indolin **48** reduziert werden.

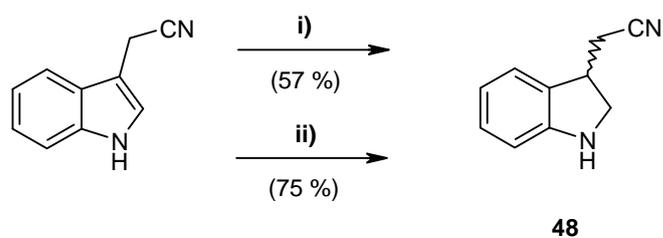


Abb. 98: Reaktionsschema zur Synthese des Indolin-3-yl-acetonitrils (**48**). **i)** Pyridin* BH_3 , 20%ige HCl-EtOH, 3 h 0 °C-RT. **ii)** $NaBH_4$, TFA, 6 h 10 °C-RT.

Anschließend setzte man **48** mit der entsprechenden 3-Cyanomethyl-indol-2-carbonsäure **1** oder **2** zur Amidierung um.

Während die Amidierungen mit EDCI HCl in CH_2Cl_2 ⁵³ mit ausgezeichneten Ausbeuten vorstatten gingen, entstand bei der Reduktion von **49a** mit $LiAlH_4$ leider das Produkt der Amidspaltung, das nach der Acetylierung in 63 % isoliert werden konnte (siehe **Abb. 99**). Die gewünschte simultane Amid- und Nitrilreduktion konnte mit $NaBH_4/BF_3 \cdot OEt_2$ ⁵⁸ erreicht werden. Als eigentliches Reduktionsmittel dient Diboran, das nach BROWN et al.⁹⁴ nach folgender Reaktionsgleichung *in situ* entsteht:

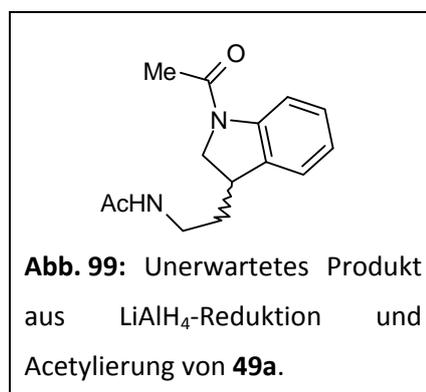


Abb. 99: Unerwartetes Produkt aus $LiAlH_4$ -Reduktion und Acetylierung von **49a**.

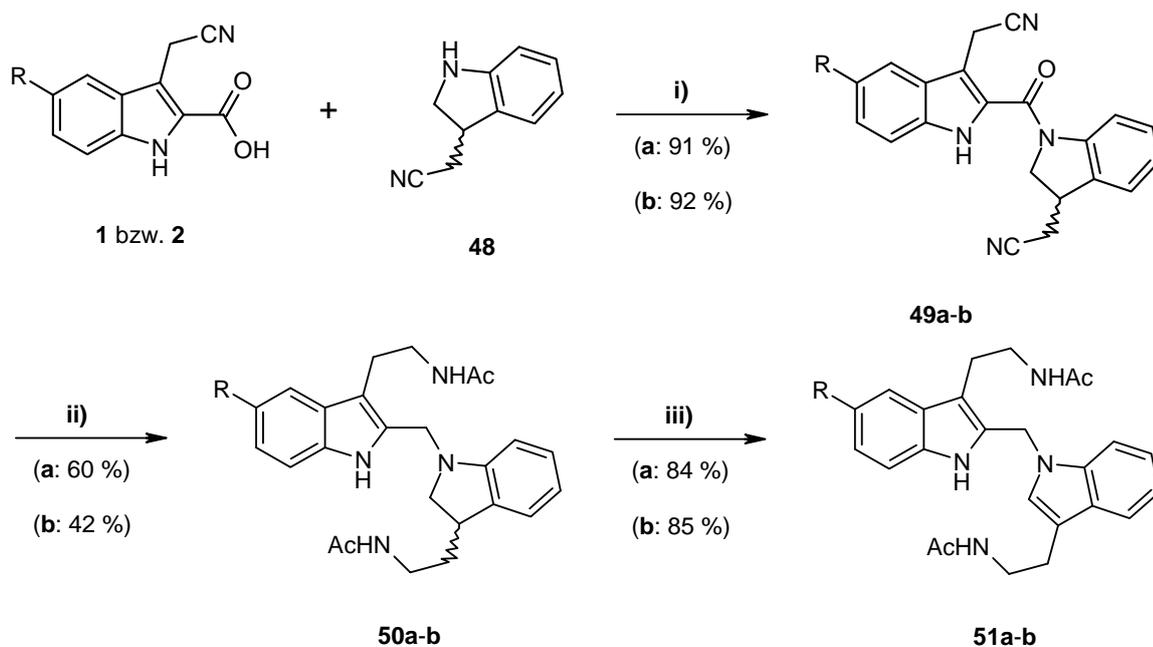


Abb. 100: Reaktionsschema zur Darstellung der Acetamide **51a-b**. **i)** EDCI HCl, CH_2Cl_2 , 16 h RT (**a:** R = H, **b:** R = OMe). **ii)** 1. $NaBH_4$, $Et_2O \cdot BF_3$, THF, 3 h 0 °C-RT; 2. Ac_2O , TEA, CH_2Cl_2 , 3 h RT. **iii)** Pd/C (10 %), Toluol, 3-6 h Rückfluss.

Die finale Einführung der Doppelbindung gelang durch thermische Dehydrogenierung mithilfe von Pd/C in Toluol in guten Ausbeuten.⁹⁵ Als Nachweis der Dehydrogenierung ist nachfolgend das ¹H-NMR-Spektrum von **51b** gezeigt. Anstatt der aliphatischen Protonen des Indolin-Fragments ist nun als zusätzliches aromatisches Proton H-2' zu beobachten.

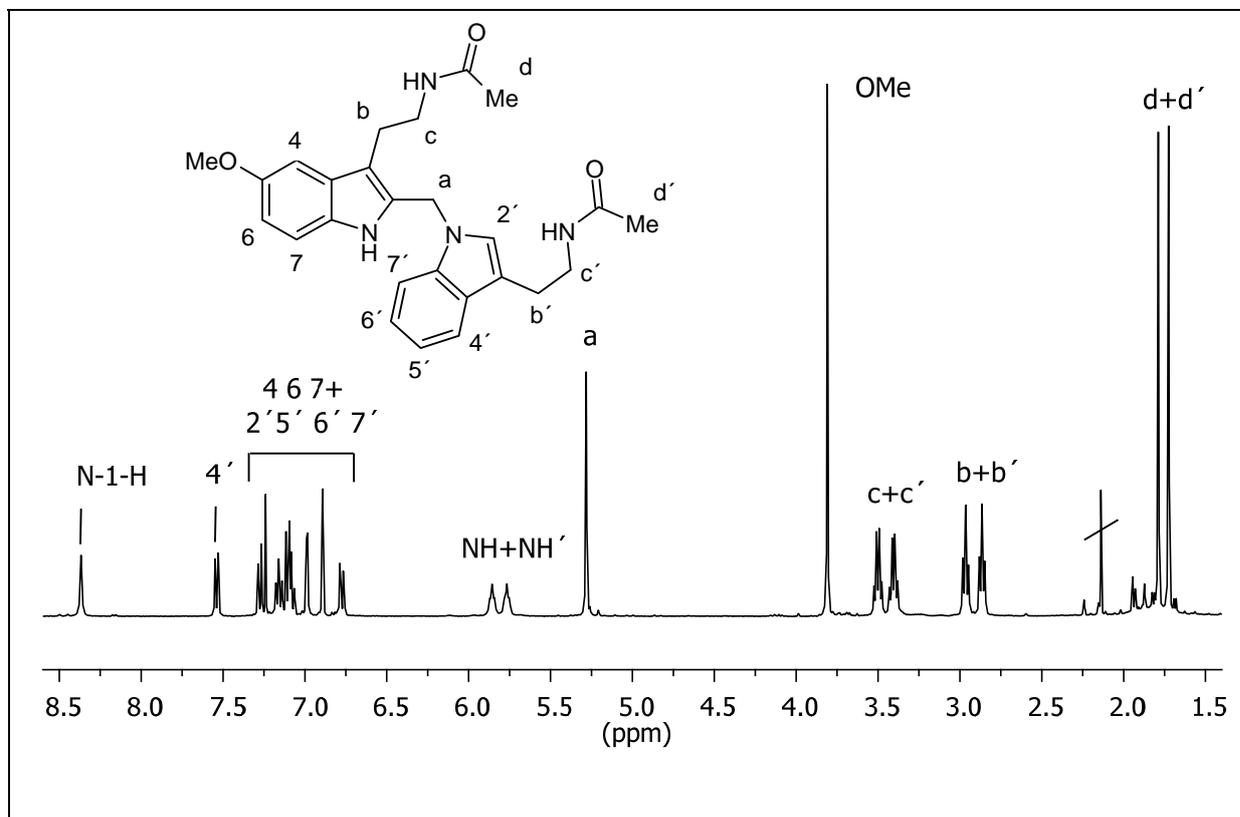


Abb. 101: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von **51a**.

Die Syntheseintermediate **50a-b** stellen ebenfalls MR-Liganden dar und sollten daher ebenfalls pharmakologisch getestet werden.

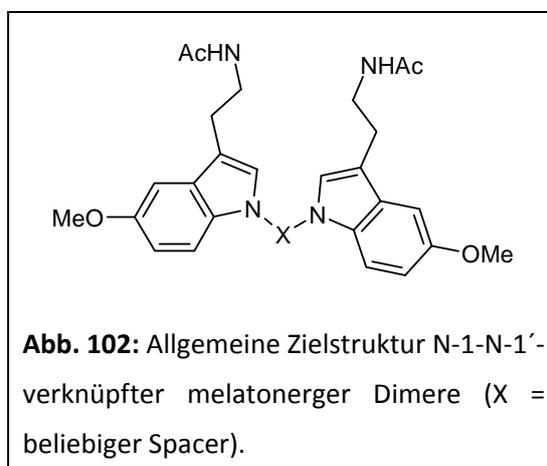
Schlussfolgerungen

Durch die Verknüpfung der 3-cyanomethylierten Carbonsäuren **1** bzw. **2** mit dem 3-cyanomethylierten Indolin **48** durch Amidbildung konnten komplexe Vorstufen (**49a-b**) hergestellt werden, die in drei weiteren Schritten zu den Zielverbindungen **51a-b** umgesetzt wurden. NaBH₄/BF₃*OEt₂⁵⁸ vermochte die Nitril- und Amidgruppe von **49a-b** zu reduzieren, ohne eine Amidspaltung auszulösen. Nach Acetylierung und nachfolgender Dehydrogenierung der erhaltenen Amide konnte man **51a-b** in akzeptablen Gesamtausbeuten (34 und 46 %) erhalten.

2.2.13.4 Dimere Melatonin-Rezeptor-Liganden mit einem Piperazinylalkyl-Spacer (**53a-b**)

Ligand-Design

Die wenigen bis jetzt bekannten dimeren MR-Liganden sind über Positionen verknüpft, die entweder der 5-Methoxy- oder C-2 von MLT entsprechen. Im Folgenden soll eine allgemeine Route zu N-1-verknüpften Melatoninindimeren entwickelt werden (siehe **Abb. 102**).



Planung

Die reduktive Selbstkondensation von Nitrilen zu sekundären Aminen mittels katalytischer Hydrogenierung, wie z.B. für 3,4-Dimethoxyphenylacetonitril⁹⁶ beschrieben, schien zunächst der attraktivste Ansatz zu sein. Leider sind keine synthetischen Zugänge zu den potentiellen Vorstufen, wie 1-cyanoalkyliertes MLT, bekannt.

KALKANIDIS et al. beschrieben eine Reaktionssequenz aus Monoalkylierung und Dimerisierung via Disubstitution durch Piperazin, um Dimere mit einem Piperazinyl-Alkyl Spacer herzustellen.⁹⁷

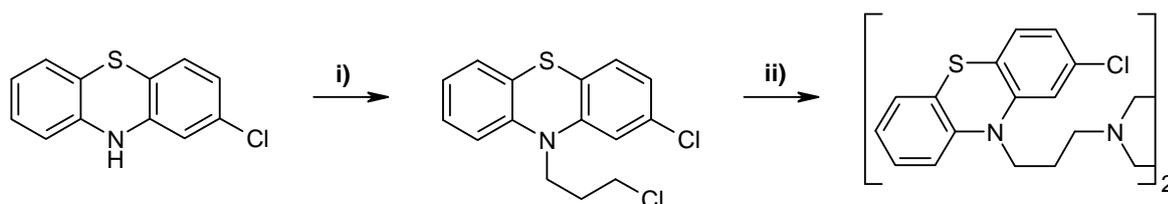


Abb. 103: Dimerisierungsvariante nach KALKANIDIS et al.⁹⁷ **i)** NaH, I(CH₂)₃Cl, DMSO/THF, 4 h 0 °C-RT. **ii)** Piperazin, NaHCO₃, nBuOH, 42 h Rückfluss.

Bezogen auf unsere Zielstruktur ergibt sich somit folgendes Syntheschema:

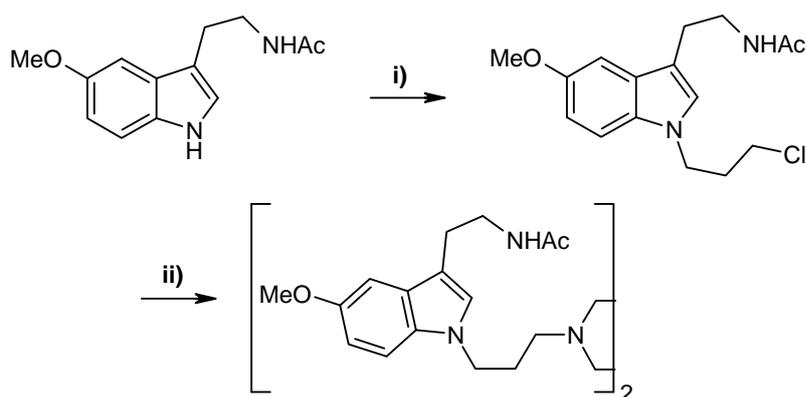


Abb. 104: Syntheseplanung für N-1-N'-verknüpfte Dimere. **i)** Monoalkylierung mit Dihalogenpropan. **ii)** Dimerisierung mit Piperazin.

Die in **Abb. 104** vorgestellte Synthese würde also ein Dimer mit einem Spacer von zehn Verbindungsatomen ergeben. Da in der Reihe von C-2-verknüpften Melatonin-Dimeren der Ligand mit der Spacerlänge von 12 Atomen die höchste Bindungsaffinität zeigte (**IIId**),³² sollte ein weiteres dimeres MLT mit $n = 4$ hergestellt werden.

Zur Abschätzung der Auswirkung des sterisch anspruchsvollen Piperazinyl-Spacers sollte das in **Abb. 105** gezeigte Monomer hergestellt werden, das unter Beibehalten der geplanten Reaktionssequenz mit *N*-Methylpiperazin zugänglich sein sollte.

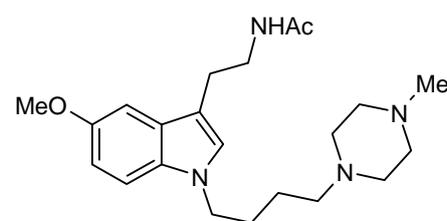


Abb. 105: Strukturformel des *N*-Methylpiperazin-Derivats.

Ergebnisse

N-Alkylierungsreaktionen mit Bromchlorpropan sind bereits für verwandte Indol-Derivate bekannt. Die basenkatalysierte Alkylierung von diversen 3-substituierten Indol-Abkömmlingen nach ARTIS et al.⁹⁸ schien besonders geeignet.

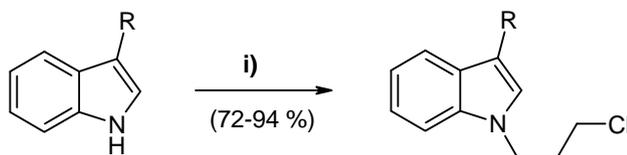


Abb. 106: *N*-Monoalkylierungsreaktionen nach ARTIS et al.⁹⁸ **i)** $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$, KOH, DMSO, 1-4 h 0 °C-RT. R = CO_2Me , CHO, COMe, CN, Me, H.

Die Anwendung dieser Methode ergab nach Austausch von 83%igem KOH gegen 3M KOH die gewünschten Produkte in jeweils guten Ausbeuten.

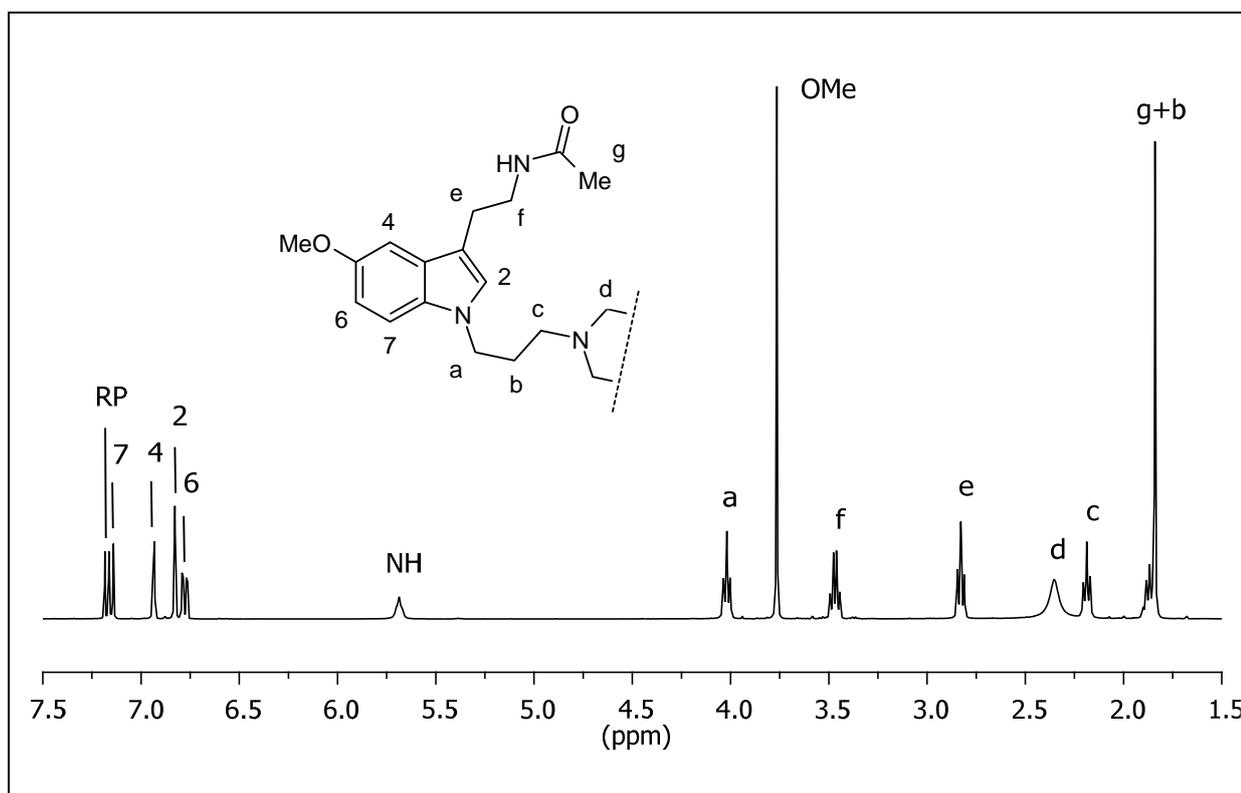


Abb. 111: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von **53a** (RP = Restprotonen: CHCl_3).

Wegen der Symmetrie beobachtet man für **53a** ein relativ einfaches Spektrum. Die Protonen des Piperazin-Fragments (d) ergeben ein breites Signal. Innerhalb der NMR-Zeitskala mitteln sich die Resonanzsignale der axialen und äquatorialen Piperazin-H's aus.

Für die Herstellung des monomeren *N*-Methylpiperazin-Analogons wurde Chlorbutan **52b** mit *N*-Methylpiperazin umgesetzt (1.2 Äq. *N*-Methyl-Piperazin).

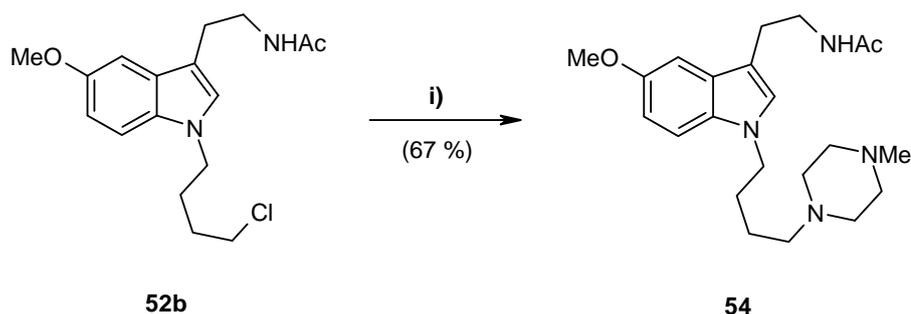


Abb. 112: Substitutionsreaktion mit *N*-Methylpiperazin. i) *N*-Methylpiperazin, NaHCO_3 , *n*BuOH, 41 h Rückfluss.

Das entsprechende Hydrochlorid von **54** ließ sich leicht durch Ausfällen aus etherischer HCl erhalten. Erwähnenswert ist die beobachtete Hygroskopie (Zerfließen an Luft). Das HMQC-NMR-Spektrum von **54** ist in **Abb. 113** gezeigt. Die Piperazin CH_2 -Gruppen (e, f) treten, wie schon beim Dimer **53a-b** als zwei überlagerte breite Singulets auf.

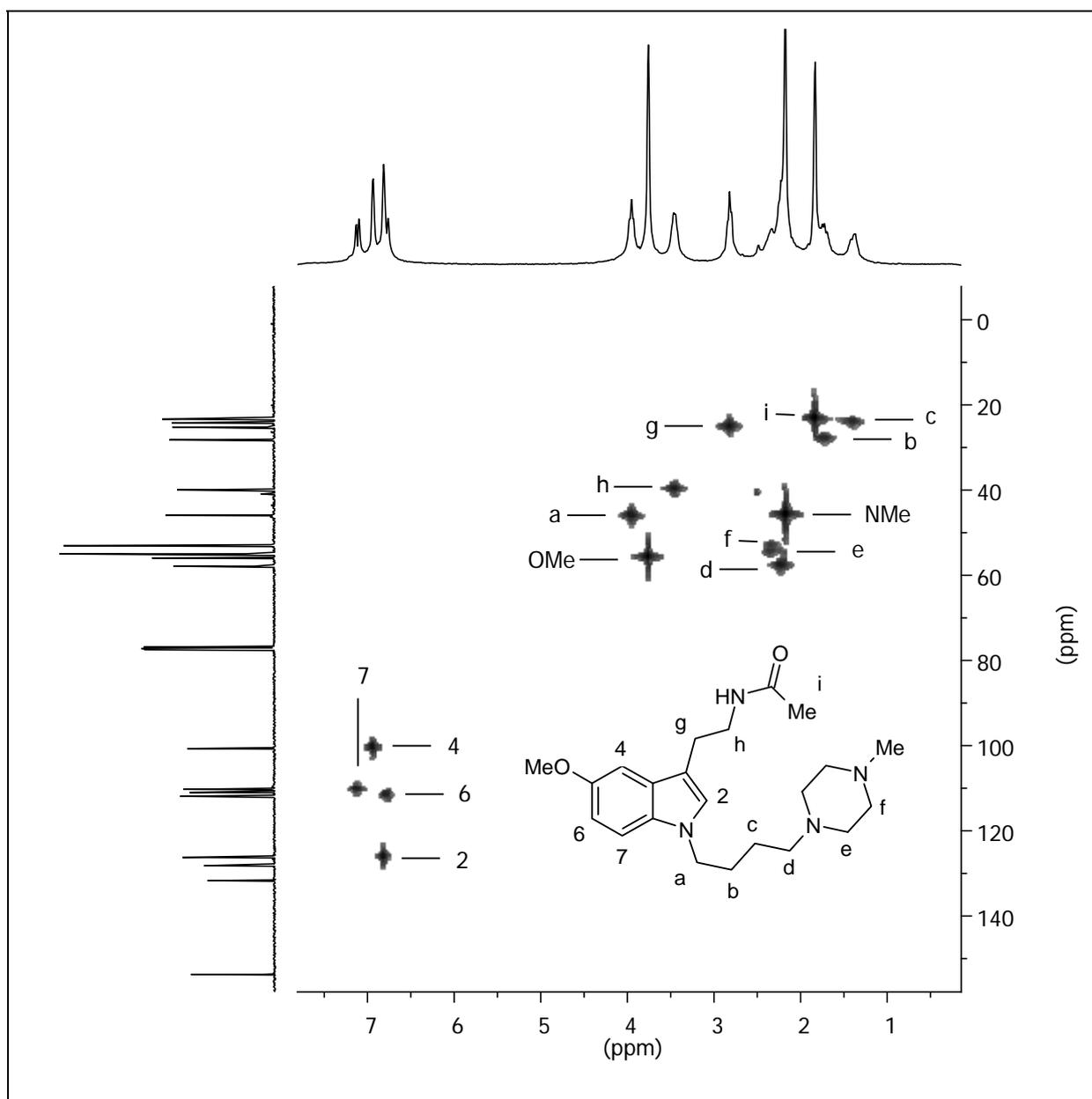


Abb. 113: HMQC-NMR-Spektrum (400 bzw. 100 MHz, CDCl₃) von **54**.

Schlussfolgerungen

Es wurde eine allgemein anwendbare Route zur Darstellung von N-1-verknüpften Melatonin-Dimeren etabliert. Die zweistufigen Synthesen mittels Monoalkylierung und Dimerisierung via Piperazin gelangen jeweils in guten Gesamtausbeuten (**53a**: 59 %, **53b**: 46 %).

2.3 Pharmakologische Testung und Struktur-Wirkungsbeziehungen

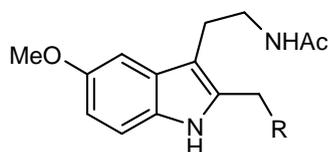
2.3.1 Pharmakologische Testungen

Die Affinität der Zielverbindungen für den menschlichen MT₁- und MT₂-Rezeptor, exprimiert in CHO-Zellen, wurde in der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Paula A. Witt-Enderby, School of Pharmacy, Duquesne University, Pittsburgh, PA, USA*, bestimmt. Die Bindungskonstanten K_i wurden in kompetitiven Bindungsstudien mit dem Radioliganden 2-[¹²⁵I]-Iodmelatonin gemessen.²⁵ **Tab. 7** gibt die bislang erhaltenen Daten wieder.

Tab. 7: Bindungskonstanten der Zielverbindungen für die menschlichen MT₁- und MT₂-Rezeptoren, exprimiert in CHO-Zellen, bestimmt in einem 2-[¹²⁵I]-Iodmelatonin-Radioligandbindungsassay. Die pK_i -Werte (Mittelwert aus drei Doppelbestimmungen) wurden ausgehend von IC₅₀-Werten berechnet, die aus kompetitiven Bindungskurven nach der Methode von CHENG und PRUSOFF⁹⁹ erhalten wurden.

Kapitel		pK_i MT ₁ ± SEM (K_i , nM)	pK_i MT ₂ ± SEM (K_i , nM)
-	MLT	9.34 ± 0.10 (0.46)	9.02 ± 0.09 (0.95)

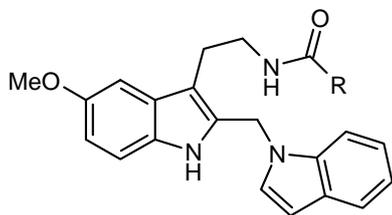
2.2.2



R =

<i>N</i> -Methylanilin	6a	7.81 ± 0.19 (15.5)	8.64 ± 0.12 (2.3)
<i>N</i> -Methyl-4-(CF ₃)anilin	6b	6.96 ± 0.02 (8)	7.20 ± 0.01 (9)
<i>N</i> -Methyl-4-(OMe)anilin	6c	8.09 ± 0.06 (111)	8.03 ± 0.12 (63)
<i>N</i> -Methyl-4-(Cl)anilin ^a	6d^a	6.59 ± 0.12 (257)	7.37 ± 0.05 (42)

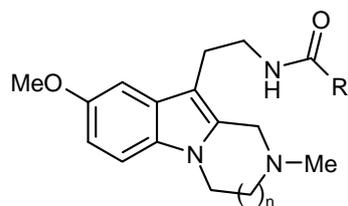
2.2.3



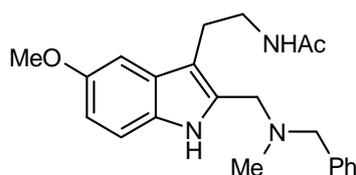
R =

Me	11a	6.74 ± 0.06 (184)	8.24 ± 0.01 (5.7)
<i>c</i> Bu	11b	7.24 ± 0.02 (57)	7.09 ± 0.01 (81)

2.2.4

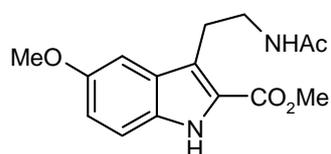


n =	R =			
1	Me	12a	7.93 ± 0.04 (11.7)	8.11 ± 0.05 (7.7)
2	Me	12b	5.25 ± 0.08 (562)	6.05 ± 0.02 (891)
1	<i>n</i> Pr ^b	12c	8.18 ± 0.03 (6.6)	8.16 ± 0.03 (6.9)



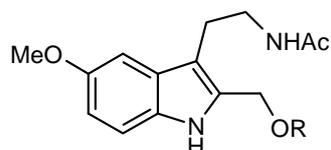
15	5.89 ± 0.04 (1292)	6.18 ± 0.06 (653)
-----------	------------------------	-----------------------

2.2.5



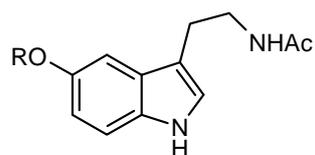
16a	9.52 ± 0.05 (0.31)	9.11 ± 0.03 (0.78)
------------	------------------------	------------------------

2.2.6



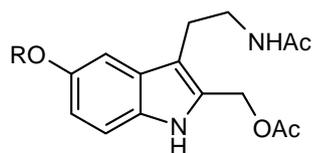
R =			
H	18	9.15 ± 0.06 (0.71)	9.43 ± 0.01 (0.77)
Ac	7	8.43 ± 0.05 (3.7)	8.01 ± 0.13 (9.8)

2.2.9



R =			
PhCH ₂ - ^a	26a	7.84 ± 0.02 (14.6)	8.74 ± 0.12 (1.8)
Ph(CH ₂) ₂ -	26b	9.83 ± 0.12 (0.15)	9.72 ± 0.04 (0.19)
Ph(CH ₂) ₃ - ^a	26c	8.40 ± 0.12 (3.9)	7.35 ± 0.41 (45.0)
Ph(CH ₂) ₄ -	26d	8.33 ± 0.08 (4.7)	7.99 ± 0.02 (10.2)
Ph(CH ₂) ₅ - ^a	26e	7.13 ± 0.07 (74)	8.09 ± 0.07 (8.2)
PhO(CH ₂) ₂ -	26g	8.97 ± 0.09 (1.1)	8.57 ± 0.05 (2.7)
PhO(CH ₂) ₃ - ^a	26h	8.10 ± 0.08 (7.9)	7.06 ± 0.15 (87.0)
<i>n</i> Hexyl-	26i	8.31 ± 0.08 (4.9)	8.18 ± 0.12 (6.6)
Allyl-	26j	8.20 ± 0.03 (6.3)	8.76 ± 0.01 (1.7)
(Naphth-1yl)-O(CH ₂) ₃ -	26k	8.38 ± 0.04 (4.1)	8.13 ± 0.02 (7.4)
(Naphth-2yl)-O(CH ₂) ₃ -	26l	7.31 ± 0.06 (49.2)	7.78 ± 0.03 (16.7)
(Biphenyl)-O(CH ₂) ₃ -	26m	7.63 ± 0.03 (23.6)	7.74 ± 0.22 (18.1)

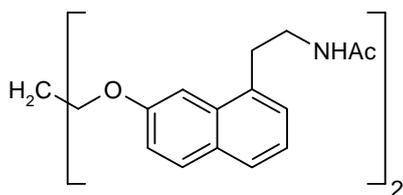
2.2.11



R =

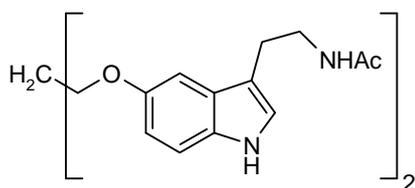
PhCH ₂ -	32	6.22 ± 0.13 (603)	7.52 ± 0.05 (30)
Ph(CH ₂) ₃ -	34a	8.64 ± 0.02 (2.3)	8.22 ± 0.04 (6.0)
PhO(CH ₂) ₃ -	34b	8.86 ± 0.01 (1.4)	8.39 ± 0.05 (4.0)

2.2.13.1



44	6.95 ± 0.03 (112)	6.45 ± 0.03 (357)
-----------	-------------------	-------------------

2.2.13.2



46	6.33 ± 0.02 (464)	5.55 ± 0.04 (2828)
-----------	-------------------	--------------------

^a Von Dr. M. I. Attia im Arbeitskreis ZLOTOS hergestellt. ^b Daten aus Diplomarbeit, Christian Markl, Universität Würzburg, 2007.⁶⁰

Funktionelle Studien für Verbindungen **6a**, **12c** und **26h** wurden mittels zyklischem Adenosinmonophosphat-(AMP)-Assay mit CHO-Zellen, die den humanen MT₁- oder MT₂-Rezeptor exprimierten, ebenfalls von der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Paula A. Witt-Enderby durchgeführt.⁵⁷

2.3.2 Struktur-Wirkungsbeziehungen

1- und 2-substituierte Melatonin-Derivate

Ausgangspunkt für das Design der potentiell MT₂-selektiven MR-Liganden waren die rigiden pentazyklischen Pyrazino[1,2-*a*]indol-Analoga und **XXVI**⁵² und **XXVII**⁵¹. Die Ursache für ihre mäßige MT₂-Affinität könnte das sperrige oder/und räumlich ungünstig angeordnete Isoindolin-Fragment des direkt vom MLT durch 1,2-Substitution abgeleiteten Ringsystems sein.

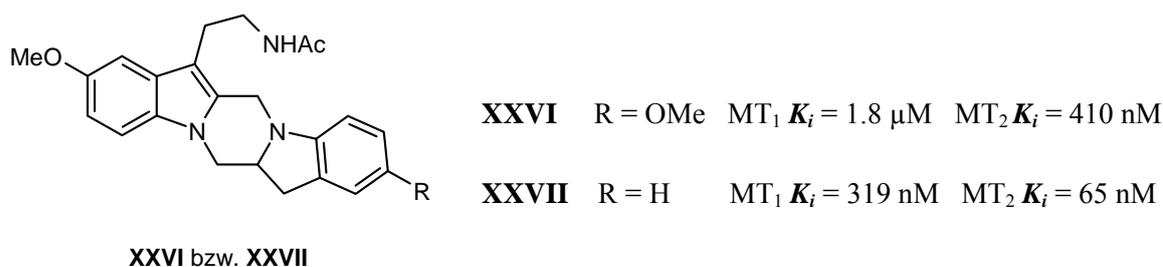


Abb. 114: Pyrazino[1,2-*a*]indol-Analoga **XXVI** und **XXVII** und deren Affinitätswerte^{51,52}.

Die neuen Liganden sind daher „abgespeckte“ Strukturmodifikationen von **XXVII**⁵¹, in denen der Indolin-Ring teilweise entfernt (**12a**) bzw. entrigidisiert (**6a-c**) wurde (siehe Kap. 1.3). Das 1,2,3,4-Tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indol-Analogon **12a**, dessen Struktur man formal durch die Entfernung des Indolin-Benzen-Rings von **XXVII** erhält, zeigt beträchtlich höhere Bindungsaffinitäten an beiden Rezeptorsubtypen als die Mutterverbindung (MT₁: K_i = 11.7 nM; MT₂: K_i = 7.7 nM).

Verglichen mit dem schwach MT₂-selektiven Liganden **XXVII** ist **12a** jedoch nicht in der Lage, zwischen den beiden MR-Ligandsubtypen zu diskriminieren. Dies legt die Vermutung nahe, dass der *N*-Methylpiperidin-Ring, der an den Positionen 1 und 2 von MLT geknüpft ist, nicht in der Lage ist, die lipophile Bindungstasche des MT₂-Rezeptors zu erreichen.

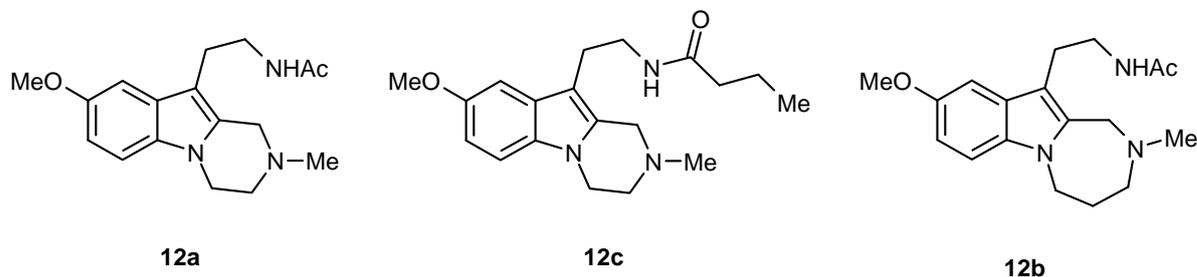


Abb. 115: Strukturen der Zielverbindungen **12a-c**.

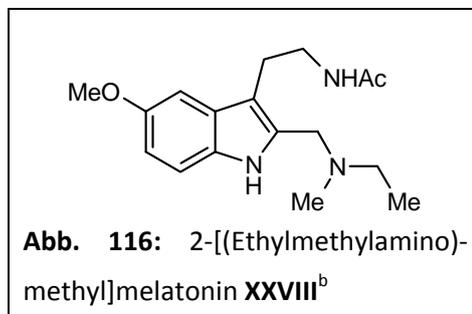
Das strukturverwandte Butyramid **12c**^a, das vergleichbare Werte wie **12a** aufwies (MT₁: K_i = 6.6 nM; MT₂: K_i = 6.9 nM), war Objekt funktioneller Studien und wurde als partieller Agonist am MT₁-Rezeptor mit einem IC₅₀-Wert vom 3.14 nM und einer 12%igen maximalen Inhibition bei 10 nM identifiziert. Demgegenüber wies **12c** zu dem MT₂-Rezeptor keine intrinsische Aktivität auf, was durch das Ausbleiben einer konzentrationsabhängigen Inhibition von Forskolin-induzierter cAMP-Produktion gezeigt wurde.⁵⁷

Die Erweiterung des sechsgliedrigen Piperazin-Rings des Acetamids **12a** zum siebengliedrigen 1,4-Diazepan-Ring erzeugte einen drastischen Einbruch in den

^a Man stellte die Verbindung während einer früheren Diplomarbeit im Arbeitskreis ZLOTOS her.⁶⁰

Bindungsaffinitäten. Die resultierende Verbindung **12b** (MT₁: $K_i = 5.62 \mu\text{M}$; MT₂: $K_i = 883 \text{ nM}$) zeigt eine 480-fach und 110-fach höhere Bindungskonstante für den MT₁- bzw. den MT₂-Rezeptor bezogen auf die Mutterverbindung **12a**. Im Gegensatz zu der nicht selektiven Substanz **12a**, zeigt **12b** eine geringe Selektivität (6-fach) gegenüber dem MT₂-Rezeptor.

Um zu untersuchen, ob die fehlende MT₂-Selektivität durch die Rigidität des Piperazin-Rings ausgelöst ist, wurde ein ringoffenes Analogon von **12a** hergestellt, das formal durch Spaltung der C-N-Bindung im Piperazin-Ring zu erhalten ist (siehe **Abb. 116**).^a Der Ligand **XXVIII**^b zeigt im Vergleich zur Mutterverbindung **12a** deutlich reduzierte Bindungsaffinitäten gegenüber



beiden Rezeptor-Subtypen (85-fach für MT₂ und 30-fach für MT₁). Der Austausch der *N*-Ethylgruppe von **XXVIII** durch einen Phenyl-Ring generiert eine Substanz, die das beste pharmakologische Profil in dieser Serie aufweist (**6a**). **6a** zeichnete sich durch eine ausgezeichnete MT₂-Bindungsaffinität ($K_i = 2.3 \text{ nM}$) aus und ist siebenmal affiner zu MT₂- als zu MT₁-Rezeptoren (MT₁: $K_i = 15.6 \text{ nM}$). Die Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Strukturen der bekannten MT₂-selektiven Liganden, die einen aromatischen Ring in einer topologisch zur N-1-C-2-Region von MLT besitzen. **6a** wurde einer funktionellen Testung unterzogen, die es als einen starken Agonisten am MT₁-Rezeptor mit einem IC₅₀-Wert von 112 pM und einer maximalen 60%igen Inhibition bei 1 μM auswies. Demgegenüber zeigte **6a** keine intrinsische Aktivität am MT₂-Rezeptorsubtyp.⁵⁷

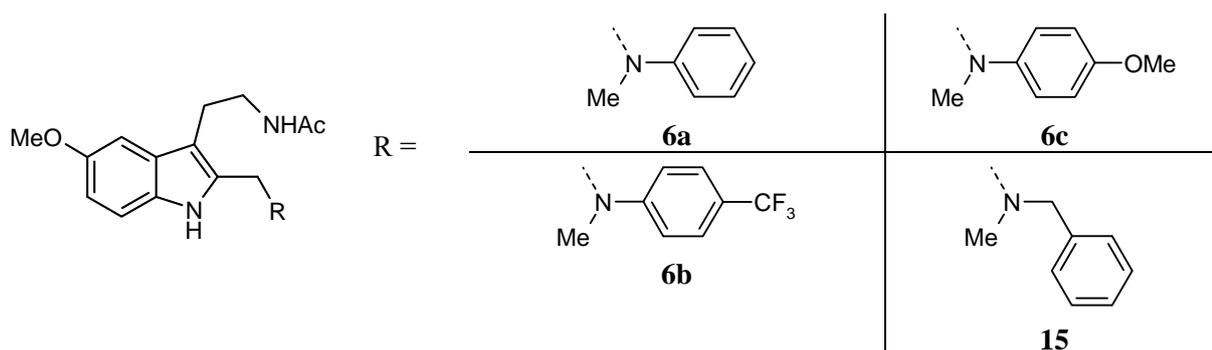


Abb. 117: Strukturen der Reihe **6a-c** und der verwandten Verbindung **15**.

In einem weiteren Optimierungsansatz wurde die *para*-Position des Benzen-Rings von **6a** mit Gruppen substituiert, die in bekannten MT₂-selektiven Substanzen vorkommen, wie ein Cl,³⁷ CF₃ oder MeO³⁶-Substituent. Interessanterweise stellte sich das *p*-Methoxy-Analogon **6c** als

^a Von Dr. M. I. Attia im Arbeitskreis ZLOTOS hergestellt.

nicht selektiver MR-Ligand heraus (MT_1 : $K_i = 8$ nM; MT_2 : $K_i = 9$ nM). Dies ist in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen des Arbeitskreises ZLOTOS zu einer Serie von 2-[(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1yl)methyl]melatoninen, bei der das *p*-MeO-Indolin Analogon ebenfalls keinerlei Subtypselektivität zeigte.⁴⁰ Das nicht selektive Bindungsverhalten von **6c** wird vermutlich durch die Konkurrenz der beiden Methoxygruppen um das Rezeptorareal, an das die Methoxygruppe des Melatonins bindet, erklärt. Besetzt die Anilin-Methoxygruppe von **6c** diese Bindungsstelle, so kann der Indol-Rest nicht gleichzeitig in der lipophilen Tasche des MT_2 -Rezeptors gebunden werden (siehe **Abb. 118**). Diese ungünstige Ligandorientierung führt folglich zur reduzierten MT_2 -Affinität und -Selektivität.

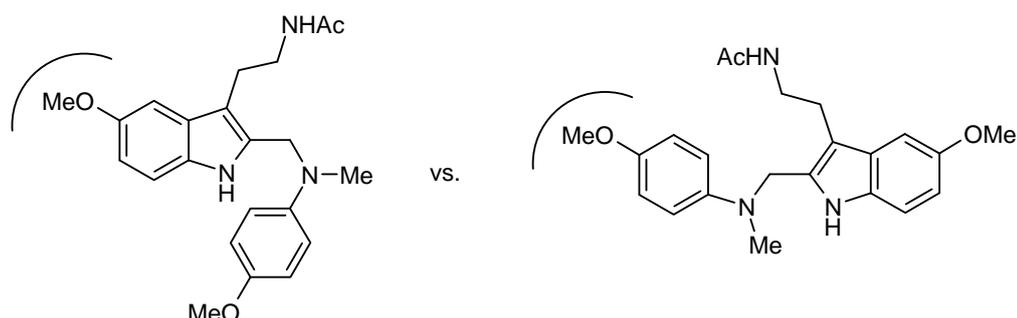


Abb. 118: Mögliche Ligand-Rezeptor-Orientierung von **6c**.

Die Einführung eines lipophilen *p*-CF₃-Substituenten ergab einen unselektiven Liganden (**6b**) mit einem weiter verschlechterten pharmakologischen Profil (MT_1 : $K_i = 111$ nM; MT_2 : $K_i = 63$ nM).

Zur Sondierung des sterischen Anspruchs der hydrophoben Bindungstasche modifizierten wir die Struktur der MT_2 -selektivsten Verbindung **6a** durch Austausch der Phenyl-Gruppe mit einem längeren Benzylsubstituenten. Der resultierende Ligand **15** zeigte eine drastisch reduzierte Bindungsaffinität für beide Rezeptor-Subtypen (80-fach für MT_1 , 285-fach für MT_2), was auf eine räumlich eingeschränkte Bindungstasche hinweist.

Das erst kürzlich publizierte (Indolinomethyl-2yl)melatonin **8a**⁴⁰ stellt den bis jetzt MT_2 -selektivsten Liganden des Arbeitskreises ZLOTOS dar. **8a** lässt sich durch formale Einführung einer Methylen-Einheit und Ringschluss aus **6a** erhalten, wie **Abb. 119** nachfolgend zeigt.

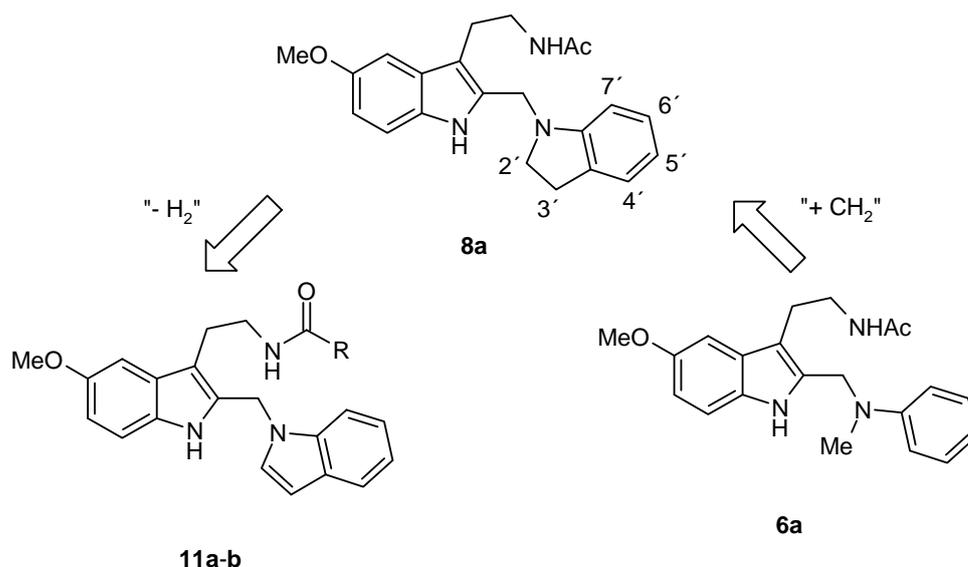


Abb. 119: Strukturbeziehung zwischen **6a**, **8a** und **11a-b**. R = Me, cBu.

Der Vergleich der pharmakologischen Daten von **8a** mit **6a** zeigt, dass beim Übergang vom Anilino- zum Indolino-Rest die hohe Affinität zum MT₂-Rezeptor aufrechterhalten bleibt ($K_i = 1$ nM), während die MT₁-Bindungskonstante um das über 6-fache ansteigt (MT₁: $K_i = 115$ nM). Offensichtlich führt die Rigidisierung des flexiblen Benzenringes von **6a** zum Verlust der MT₁-Affinität.

Als weitere Strukturmodifikation wurde der Indolinsubstituent in **8a** durch einen Indolrest ausgetauscht. Das so erhaltene Melatoninmethylindol **11a** zeigte jedoch eine 1.7-fach geringere MT₁-Affinität und eine 6-fach geringere MT₂-Affinität als die Mutterverbindung **8a**.

Das entsprechende Cyclobutanamid **11b** erwies sich dagegen als ein nicht selektiver Ligand mit moderaten Affinitäten zu beiden Rezeptorsubtypen (MT₁, MT₂). Im Gegensatz zu dem Indolin-Analogon **8b**, konnte für **11b** kein zweiphasiges Bindungsverhalten am MT₂-Rezeptor beobachtet werden.

2-Hydroxymethylmelatonin **18** ist als mögliche Verunreinigung in Melatonin-Präparaten von besonderem Interesse. **18** zeigt nahezu identische Affinitäten an beiden Rezeptorsubtypen, die den Affinitäten von MLT entsprechen (MT₁: $K_i = 0.71$ nM; MT₂: $K_i = 0.77$ nM). Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu der bioisosteren Reihe von MOR et al.,³¹ in der der entsprechende Alkohol (**1g**) deutlich reduzierte Bindungsaffinitäten zeigt. Die Untersuchung der restlichen 2-substituierten Melatonin-Analoga könnte zur Aufklärung dieser Diskrepanz beitragen.

Die Acetylierung von **18** bewirkte eine 12-fache Reduktion beider Affinitäten (MT_1 : $K_i = 3.7$ nM; MT_2 : $K_i = 9.8$ nM). Allerdings ist das resultierende Acetat **7** ein *Pro-Drug* des Alkohols **18**, und würde, falls therapeutisch eingesetzt, zum Alkohol **18** hydrolysiert werden.

O-Arylalkyl-Desmethylnelatonin-Derivate und strukturverwandte Dimere

Die Arylalkyl-Desmethylnelatonin-Analoga **26a-g** (siehe **Abb. 121**) wurden entworfen, um die für die MT_1 -Selektivität optimale Substitution an C-5 von MLT zu bestimmen. Als Referenzsubstanz wurde in der pharmakologischen Testung der bis heute MT_1 -selektivste Ligand, das Agomelatindimer **44** verwendet (HEK-Zellen: $K_i = 0.5$ und 115 nM für MT_1 und MT_2 ⁴⁵, CHO-Zellen: $K_i = 3.9$ und 149 nM für MT_1 und MT_2 ²⁶). Überraschenderweise zeigte **44** eine deutlich geringere Affinität für den MT_1 -Rezeptor ($K_i = 112$ nM) als von DESCAMPS-FRANÇOIS et al.⁴⁵ und AUDINOT et al.²⁶ berichtet. Ferner beobachtete man statt der erwarteten hohen MT_1 -Selektivität (K_i MT_2 / K_i $MT_1 = 38$)²⁶ lediglich eine 3.2-fache Prävalenz gegenüber dem MT_1 -Subtyp, obwohl in beiden Assays dieselben Zelllinien (CHO-Zellen) und derselbe Radioligand (2-¹²⁵I-MLT) verwendet wurden.

Diese Ergebnisse unterstreichen, dass ein direkter Vergleich von pharmakologischen Daten aus verschiedenen Laboratorien nicht zweckmäßig ist, auch wenn dieselbe Zelllinie verwendet wird. Daher sollte, wenn immer möglich, neben MLT mindestens eine weitere Referenzsubstanz mit einem abweichenden Bindungsprofil getestet werden.

Die Struktur von Agomelatin wurde einst durch einen bioisosteren Austausch des Indol- durch einen Naphthalen-Ring erhalten. Um zu untersuchen, welcher der beiden Grundgerüste die höhere MT_1 -Selektivität in den dimeren Liganden erzeugt, wurde das Melatonin-Dimer **46** dargestellt.

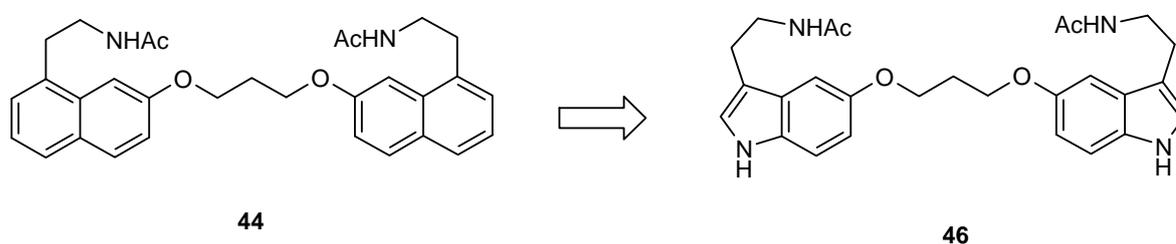


Abb. 120: Strukturvergleich der Dimere **44** und **46**.

Verbindung **46** zeigt eine 4-mal geringere Affinität zum MT_2 -Rezeptor ($K_i = 464$ nM) und eine 8-mal reduzierte Affinität zum MT_1 -Rezeptor ($K_i = 2828$ nM) als das Agomelatindimer **44**. Die erhöhte Affinität des Agomelatin-Analogons an beiden MR-Subtypen ist in

Übereinstimmung mit dem Bindungsprofil von Agomelatin (**43**), welches eine höhere Bindungsaffinität als MLT an beiden Rezeptoren besitzt.⁴⁵

Ein gemeinsames strukturelles Merkmal der MT₁-selektiven Liganden ist die Anwesenheit eines sperrigen hydrophoben Substituenten in einer Position, die topologisch der Methoxygruppe von MLT entspricht. Durch Austauschen der Ethermethyl-Gruppe des Melatonins durch Arylalkyl- und Arylalkoxy-Reste verschiedener Kettenlängen, sollte die Länge des Substituenten sowie die Natur des endständigen aromatischen Ringes im Bezug auf die optimale MT₁-Selektivität untersucht werden.

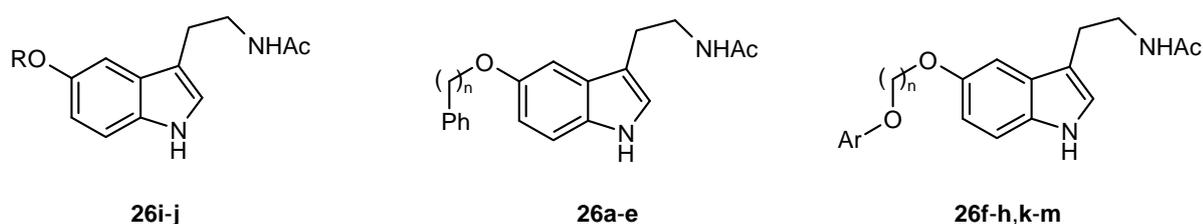


Abb. 121: 5-O-Substituierte Desmethylmelatonin-Zielstrukturen. R = Allyl-, *n*Hexyl-; *n* = 1-5; Ar = Phenyl- (*n* = 1-3), 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Biphenyl- (*n* = 3).

Das Allyl-Analogon **26j** weist niedrige nanomolare Affinität an beiden MR-Subtypen auf, jedoch ohne ausgeprägte Subtypselektivität. Das *O*-Benzyl-Derivat **26a** behält die hohe Affinität zum MT₂-Rezeptor bei ($K_i = 1.8$ nM), während die Bindung zum MT₁-Subtyp 8-mal geringer ist ($K_i = 14.6$ nM).

Die Verlängerung der Benzyl-Seitenkette um eine Methylengruppe führt zu einem vollständigen Verlust der MT₂-Selektivität. Das Phenylethyl-Analogon **26b** zeigt die höchste MT₁- und MT₂-Affinität der gesamten Serie ($K_i = 0.15$ und 0.19 nM für MT₁ und MT₂).

Eine weitere Verlängerung der Kettenlänge kehrt die Subtypselektivität um. Das Phenylpropyl-Analogon **26c** zeigt eine 11.5-fach höhere Bindung am MT₁-Rezeptor ($K_i = 3.9$ nM) als am MT₂-Rezeptor ($K_i = 45$ nM). Damit ist seine Selektivität 3.6-mal höher als die Referenzsubstanz **44**. **26c** stellt die MT₁-selektivste Verbindung der ganzen Reihe dar.

Eine weitere Verlängerung des Polymethylen-Spacers hebt die MT₁-Selektivität wieder auf. Im C₄-Homolog **26d** verursacht die zusätzliche Methylengruppe, verglichen mit dem C₃-Analogon, eine 4-fache Erniedrigung der Bindungsaffinität zum MT₂-Rezeptor ($K_i = 10.2$ nM), während die MT₁-Affinität unverändert bleibt. ($K_i = 4.7$ nM).

Das C₅-Homolog **26e** weist, verglichen mit dem C₃-Liganden **26c**, eine 19-fache Affinitätsreduktion zum MT₁-Rezeptor ($K_i = 74$ nM) und eine 5.5-fache Steigerung der MT₂-Affinität ($K_i = 8.2$ nM) auf.

Die Daten der systematischen C₁-C₅-Reihe zeigen, dass der C₃-Spacer die optimale Kettenlänge für MT₁-Selektivität darstellt. Der Vergleich unserer Reihe mit den Agomelatin-Dimeren⁴⁵ ergibt zwar eine Übereinstimmung hinsichtlich der optimalen C_n-Spacerlänge, jedoch besitzt das dimere C₃-Agomelatin **XXIIa** ein zusätzliches O-Atom in der Zwischenkette.

Daher wurde ein zweiter Ether-Sauerstoff in die Zwischenkette des MT₁-selektivsten C₃-Homologs **26c** eingeführt. Das resultierende Phenoxypropyl-Analogon **26h** zeigte ebenfalls eine ausgezeichnete 11-fache Selektivität gegenüber dem MT₂-Rezeptor ($K_i = 7.9$ und 87 nM für MT₁ und MT₂).

Die Verkürzung der Spacerlänge in **26h** von C₃ zu C₂ bewirkte den Verlust der MT₁-Selektivität. Die resultierende Verbindung **26g** ist ein hochaffiner, nicht selektiver Ligand ($K_i = 1.1$ und 2.7 nM für MT₁ und MT₂).

Die Struktur des MT₁-selektiven Phenyloxypropyl-Vertreters **26h** wurde ferner durch den Austausch der terminalen Phenylgruppe durch größere raumfüllende aromatische Ringsysteme modifiziert. Unter anderem stellte man 1-Naphthyl- (**26k**), 2-Naphthyl- (**26l**) und Biphenyl-(**26m**)-substituierte Vertreter her. Allen gemeinsam war der Verlust der MT₁-Selektivität, verglichen mit der Mutterverbindung **26h**.

Es ist erwähnenswert, dass das 2-Naphthyl-Analogon **26l** eine strukturelle Modifikation der Referenzverbindung **44** darstellt, welche durch die formale Entfernung einer Ethylacetamid-Seitenkette und den Austausch eines Naphthalen-Fragments durch einen Indol-Ring entsteht. Diese strukturellen Änderungen führen zu einer Umkehr der Selektivität, **26l** zeigt dreimal höhere Affinität zum MT₂- als zum MT₁-Subtyp ($K_i = 49.2$ und 16.2 nM für MT₁ und MT₂).

Die O-Substitution mit einer linearen Hexylgruppe, die ebenfalls in einem bekannten MT₁-selektiven Liganden⁴⁴ vorhanden ist, ergab **26i**. Allerdings weist **26i** fast die gleiche Bindungsaffinität an beiden MR-Subtypen auf ($K_i = 4.9$ und 6.6 nM für MT₁ und MT₂).

Unter den zwei gemeinschaftlich dargestellten Reihen von Phenylalkyl- und Phenyloxyalkyl-O-Desmethylnelatonin-Analoga stellten die Verbindung **26c** und **26h**, mit der Ph(CH₂)₃- und der PhO(CH₂)₃-Gruppe, die MT₁-selektivsten Vertreter dar. Beide Liganden zeigten eine fünfmal höhere MT₁-Selektivität als die Referenzsubstanz **44**. In funktionellen Studien zeigte sich **26h** als MT₁- und MT₂-Agonist.

2 und/oder 5-*O*-substituierte Desmethylnelatonin-Derivate

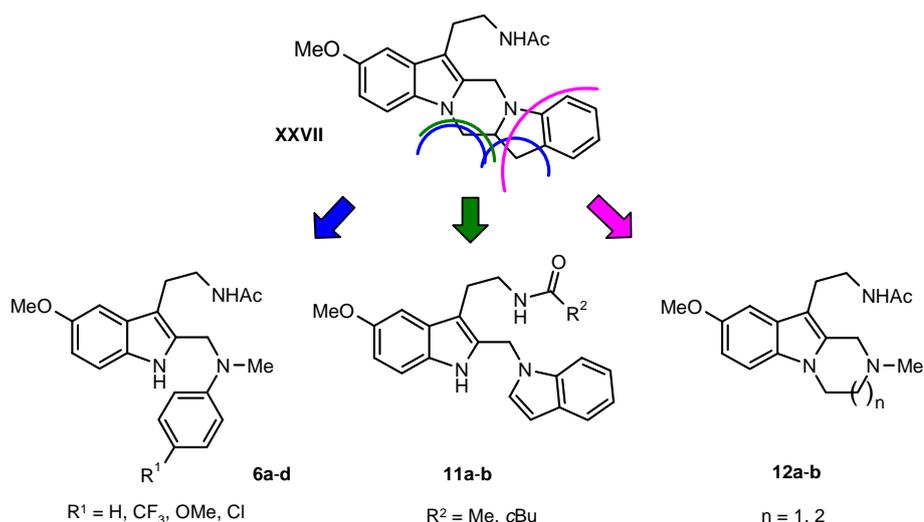
Die Einführung einer *O*-Acetylhydroxymethyl- bzw. Carbonsäuremethylester-Gruppe in der Position 2 von MLT erzeugte jeweils eine schwache MT₁-Prävalenz (**7**, $K_i = 3.7$ und 9.8 nM für MT₁ und MT₂; **16a**, $K_i = 0.31$ und 0.78 nM für MT₁ und MT₂). Wegen eines potentiellen synergetischen Effekts wurde die MT₁-selektivste Verbindung **26c** am C-2 mit der *O*-Acetylhydroxymethyl-Gruppe substituiert. Das Bindungsverhalten des resultierenden Liganden **34a** ($K_i = 2.3$ und 6.0 nM für MT₁ und MT₂) ähnelte jedoch dem Essigsäuremethylester **7**. Ebenso verhielt es sich mit Verbindung **34b** ($K_i = 1.4$ und 4.0 nM für MT₁ und MT₂).

3. ZUSAMMENFASSUNGEN

3.1 Zusammenfassung

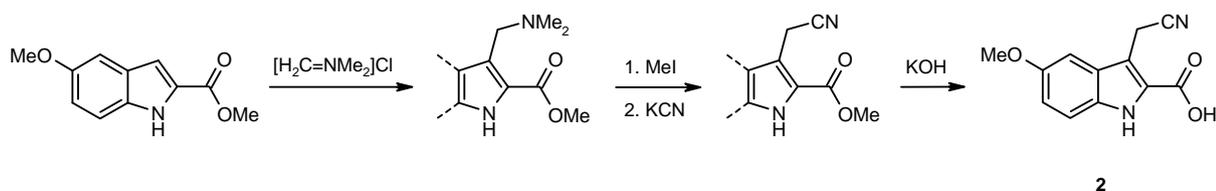
Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese von Liganden der Melatonin-Rezeptoren (MR). Die zwei humanen MR-Subtypen, MT₁ und MT₂, gehören zur Familie der G-Proteinkoppelten Rezeptoren. Sie werden vor allem im Suprachiasmatischen Nucleus und in der Retina, aber auch in der Niere, in Lymphozyten, kardialen Gefäßen und Ovarien exprimiert. Melatonin (MLT), ein hochaffiner nicht selektiver endogener Ligand für beide MR-Subtypen, ist an einer Vielzahl physiologischer Prozesse beteiligt. Als „Schlafhormon“ wirkt es schlafinduzierend und vermittelt den circadianen Rhythmus. Zum genauen Verständnis der physiologischen Funktionen der MT₁- und MT₂-Rezeptoren ist die Verfügbarkeit von subtypselektiven MR-Liganden unentbehrlich.

Für MT₂-Antagonisten existiert ein Pharmakophormodell, das einen aromatischen Ring in einer der 1- oder 2-Stellung von MLT entsprechenden Position als Voraussetzung für MT₂-Selektivität vorschlägt. Um die lipophile Bindungstasche des MT₂-Rezeptors zu besetzen, darf dieser Substituent nicht coplanar mit dem Indol- bzw. einem entsprechenden bioisosteren Ring sein. Zur Überprüfung dieser Pharmakophorhypothese wurden im Arbeitskreis ZLOTOS rigide pentazyklische Pyrazino[1,2-*a*:4,5-*a'*]diindol-Analoga hergestellt. Der MT₂-selektivste Ligand **XXVII** zeigte jedoch nur eine moderate Affinität zum MT₂-Rezeptor ($K_i = 65$ nM), die nur 5-fach höher war als die Affinität zum MT₁-Subtyp ($K_i = 319$ nM). Eine Erklärung für die niedrige MT₂-Affinität und -Selektivität könnte die fehlende Flexibilität und/oder der hohe sterische Anspruch des Indolinfragments sein. Um dies zu untersuchen, wurde **XXVII** zu folgenden Zielverbindungsreihen „abgespeckt“.

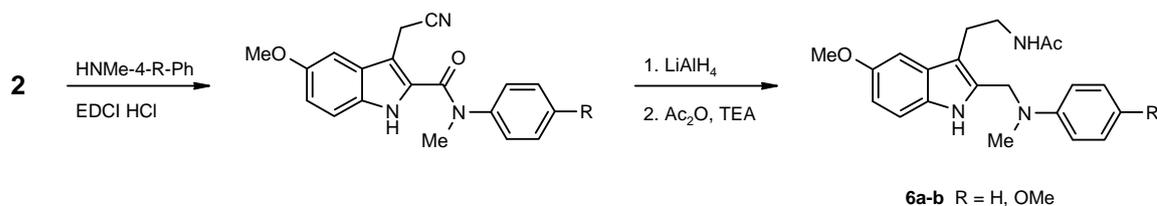


In der 2-[(Phenylmethylamino)methyl]indol-Grundstruktur (**6a-d**) könnte der flexible Methylenanilino-Rest die lipophile Bindungstasche des MT₂-Rezeptors besetzen und damit eine hohe MT₂-Affinität und -Selektivität erreichen. Durch das formale Entfernen der ringknüpfenden Methylengruppe (grüne Trennlinie) und Dehydrogenierung des entstehenden Indolinfragments erhält man 1-(Melatonin-2ylmethyl)indole (**11a-b**), die sich direkt von den bereits im Arbeitskreis ZLOTOS dargestellten MT₂-selektiven 1-(Melatonin-2ylmethyl)indolin-Analoga ableiten. Darüber hinaus wurden zwei trizyklische MLT-Analoga entworfen, die durch formale Entfernung des Indolin-Benzolrings (magenta Trennlinie) (**12a**) und Ringerweiterung (**12b**) entstehen.

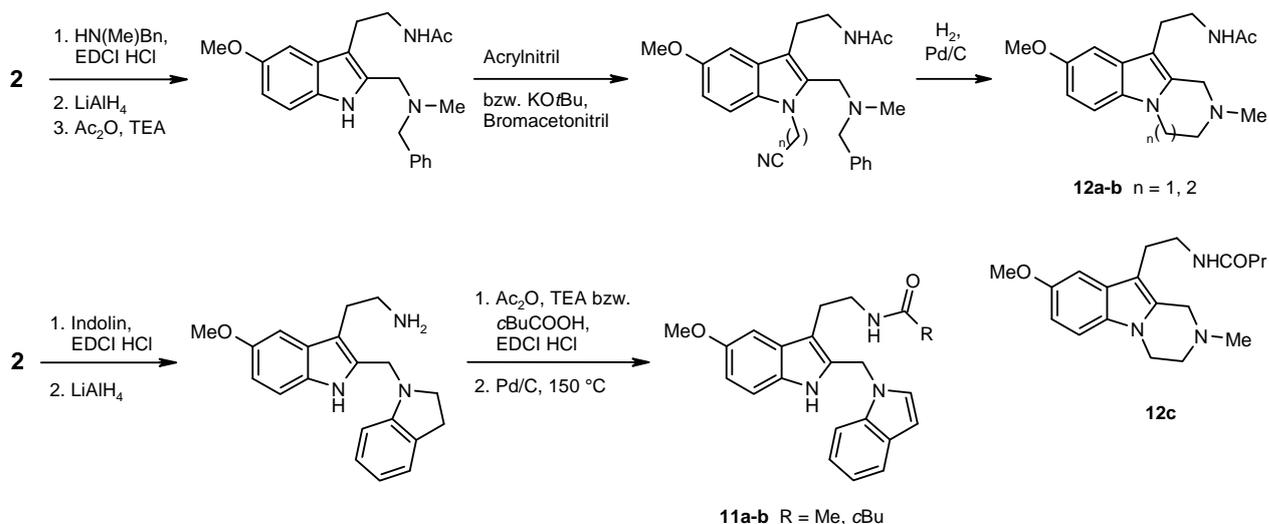
Für alle Zielverbindungen konnte die neu entwickelte 3-Cyanomethyl-5-methoxyindol-2-carbonsäure **2** als Ausgangsverbindung genutzt werden. Deren Synthese erfolgte ausgehend von 5-Methoxyindol-2-carbonsäuremethylester über eine Sequenz aus MANNICH-Reaktion mit [H₂C=NMe₂]Cl, Quaternisierung mit Methyljodid, nachfolgende nukleophile Substitution mit Cyanid und die finale Verseifung der Estergruppe. Die analoge Sequenz konnte darüber hinaus auch für die homologe 5-Desmethoxy- bzw. 5-Benzoyloxy-Verbindung angewendet werden.



Ausgehend von **2** war mit einer Folge aus EDCI HCl unterstützter Amidbildung mit verschieden substituierten *N*-Methylanilinen und nachfolgender Reduktion und Acetylierung die Synthese der Zielverbindungen **6a-b** möglich. Als Grund für die geringe Ausbeute von **6a-c** wurde die Amidspaltung bei dem Reduktionsschritt mit LiAlH₄ identifiziert.



Nach demselben Reaktionsprinzip mit nachfolgender *N*-Cyanoalkylierung und reduktiver Zyklisierung konnten **12a-b** in 19 % bzw. 21 % hergestellt werden. Es sei erwähnt, dass das trizyklische Acetamid **12a** bzw. das Butyramid **12c** bereits im Rahmen der Diplomarbeit (*Christian Markl, 2007*) in einer längeren Reaktionsfolge synthetisiert wurde.



Für die Herstellung der Indol-Analoga **11a-b** wurde als letzter Reaktionsschritt eine thermische Dehydrogenierung durchgeführt.

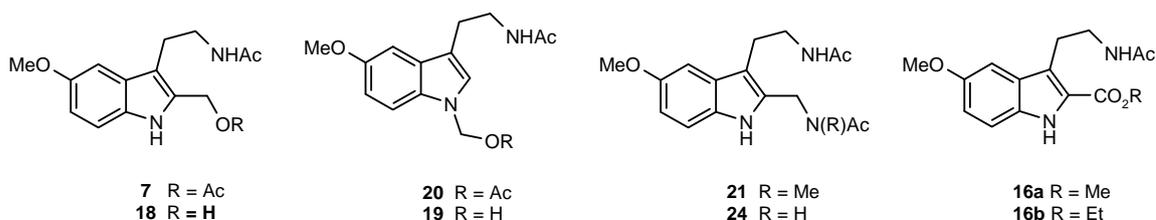
Die Bindungskonstanten K_i von **6a-d**, **11a-b** und **12a-c** wurden in kompetitiven Radioligand-bindungsstudien mit 2-[I^{125}]-Iodmelatonin an den humanen MT_1 - und MT_2 -Rezeptoren, exprimiert in CHO-Zellen, in der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Paula Witt-Enderby, School of Pharmacy, Duquesne University, Pittsburgh, USA*, bestimmt.

Im Vergleich zu dem schwach MT_2 -selektiven pentazyklischen Acetamid **XXVII** (MT_1 : $K_i = 319$ nM; MT_2 : $K_i = 65$ nM), zeigte das abgespeckte trizyklische Acetamid **12a** beträchtlich höhere Bindungsaffinitäten an beiden Rezeptorsubtypen (MT_1 : $K_i = 11.7$ nM; MT_2 : $K_i = 7.8$ nM), jedoch ohne eine Subtyppdiskriminierung. Das entsprechende Butyramid **12c** ist ebenfalls ein hochaffiner nicht selektiver MR-Ligand (MT_1 : $K_i = 6.6$ nM; MT_2 : $K_i = 6.9$ nM). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der periphere *N*-Methylpiperazin-Ring in **12a,c** nicht in der Lage ist, die lipophile Bindungstasche des MT_2 -Rezeptors zu erreichen. In den cAMP-Assays verhielt sich **12c** als partieller Agonist an MT_1 - und als Antagonist an MT_2 -Rezeptoren. Die Erweiterung des sechsgliedrigen Piperazin-Rings von **12a** zum

siebengliedrigen 1,4-Diazepan in **12b** erzeugte einen drastischen Einbruch in den Bindungsaffinitäten (MT_1 : $K_i = 5.62 \mu M$; MT_2 : $K_i = 883 \text{ nM}$).

Unter den in 2-Stellung mit Methylanilin substituierten MLT-Abkömmlingen **6a-d**, zeigte **6a** das beste pharmakologische Profil. **6a**, das einen unsubstituierten Anilinring besitzt, ist siebenmal affiner zu MT_2 - als zu MT_1 -Rezeptoren (MT_1 : $K_i = 15.6 \text{ nM}$; MT_2 : $K_i = 2.3 \text{ nM}$). Die hohe MT_2 -Affinität könnte an dem flexiblen Methylanilin-Substituenten liegen, der nun in der Lage zu sein scheint, die im Pharmakophormodell postulierte lipophile Bindungstasche des MT_2 -Rezeptors zu besetzen. In funktionellen Studien zeigte sich **6a** als MT_1 -Agonist und MT_2 -Antagonist. Weitere *para*-Substitution des Anilinrings von **6a** mit Gruppen, die teilweise in anderen literaturbekannten MT_2 -Antagonisten vorhanden sind, ergab Liganden mit deutlich reduzierter MT_2 -Affinität. So zeigte das *p*-Chlor-substituierte Analogon **6d** ca. 17-fach niedrigere Bindungsaffinitäten an beiden Subtypen (MT_1 : $K_i = 257 \text{ nM}$; MT_2 : $K_i = 42 \text{ nM}$). Die Einführung des *p*-Trifluormethyl-Substituenten (**6b**) führte zur weiteren Reduktion der MT_2 -Affinität und -Selektivität (MT_1 : $K_i = 111 \text{ nM}$; MT_2 : $K_i = 63 \text{ nM}$). Interessanterweise ist das *p*-Methoxy-Analogon **6c** ein nicht selektiver MR-Ligand mit relativ hohen MT_1 - und MT_2 -Affinitäten (MT_1 : $K_i = 8 \text{ nM}$; MT_2 : $K_i = 9 \text{ nM}$). Um den sterischen Einfluss der lipophilen MT_2 -Bindungstasche zu untersuchen, wurde die Anilino-Gruppe in dem MT_2 -selektivsten Liganden **6a** durch einen längeren Benzylrest ausgetauscht. Die resultierende Substanz **15** zeigte dramatisch reduzierte Bindungsaffinitäten zu beiden Rezeptorsubtypen (80-fach für MT_1 , 285-fach für MT_2), was auf ein sterisch begrenztes Bindungsareal hindeutet. Das Indolin-Analogon von **11a** stellt den bis jetzt MT_2 -selektivsten Liganden im Arbeitskreis ZLOTOS dar (MT_1 : $K_i = 115 \text{ nM}$; MT_2 : $K_i = 1 \text{ nM}$). Der unter Einführung einer Doppelbindung in den Indolinring erhaltene Ligand **11a** zeigte eine 1.7-fach geringere MT_1 -Affinität und eine 6-fach geringere MT_2 -Affinität als die Mutterverbindung (MT_1 : $K_i = 184 \text{ nM}$; MT_2 : $K_i = 5.7 \text{ nM}$). Trotzdem besitzt **11a** immer noch ein hohes Selektivitätsverhältnis ($K_i \text{ } MT_1 / K_i \text{ } MT_2 = 32$) und stellt den MT_2 -selektivsten Liganden dieser Arbeit dar. Das entsprechende Cyclobutanamid **11b** erwies sich dagegen als ein nicht selektiver Ligand mit moderaten Affinitäten zu beiden Rezeptorsubtypen (MT_1 : $K_i = 57 \text{ nM}$; MT_2 : $K_i = 81 \text{ nM}$).

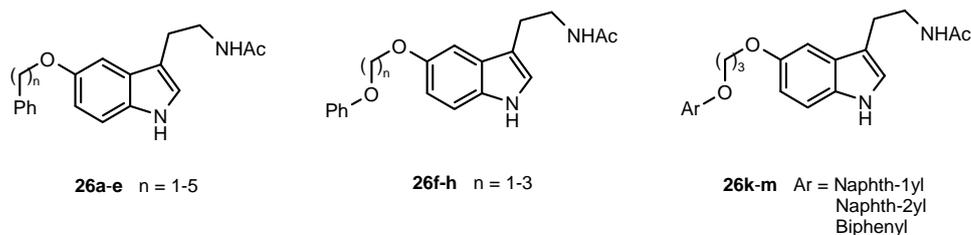
Verbindung **2** diente weiterhin zur Synthese einer Reihe von 1- bzw. 2-methylen- und 2-substituierten MLT-Analoga, die teils als Verunreinigung in käuflichen MLT-Präparaten (**18**, **19**) vorgeschlagen wurden und/oder Strukturverwandte von **7** waren.



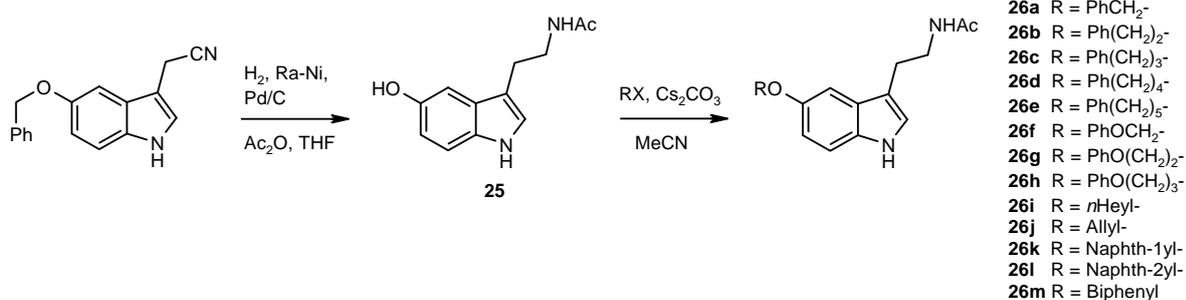
Für die Herstellung dieser MR-Liganden wurde die Synthesemethodik erweitert. **16a** wurde aus dem Methylester von **2** durch Hydrogenierung mit RANEY-Ni in Gegenwart von Ac_2O hergestellt. **16b** wurde aus **16a** durch Hydrolyse und nachfolgender STEGLICH-Veresterung mit EtOH synthetisiert. Verbindung **7** konnte gezielt durch Reduktion/Acetylierung des Methylesters von **2** mit $\text{LiAlH}_4/\text{Ac}_2\text{O}$ erhalten werden, **18** durch Hydrolyse von **7**. Für die Diacetamide **21** und **24** stellte man zunächst mono- und di-*N*-benzylierte (Melatonin-2yl)methylamine aus **2** mit EDCI HCl unterstützter Amidbildung und nachfolgender Reduktion und/oder Acetylierung her. Die Transferhydrogenierung der Benzylamine mit NH_4HCO_2 setzte die entsprechenden Amine frei, die nachfolgend acetyliert wurden. **19** wurde durch *N*-Hydroxymethylierung von MLT mit wässr. Formaldehyd und LiOH erhalten. Die Basenstabilität von **19** erlaubte die TEA-katalysierte Acetylierung mit Ac_2O zu **20**.

Von diesen Melatonin-Abkömmlingen wurden bislang nur **7**, **18** und **16a** pharmakologisch getestet. Sowohl der Ester **16a** (MT_1 : $K_i = 0.31$ nM; MT_2 : $K_i = 0.78$ nM) als auch der Alkohol **18** (MT_1 : $K_i = 0.71$ nM; MT_2 : $K_i = 0.77$ nM) sind hochaffine, nicht selektive und mit MLT äquipotente MR-Liganden. Die Acetylierung des Alkohols **18** bewirkte eine deutliche Reduktion der Affinitäten an beiden MR-Subtypen. Das resultierende Acetat **7** zeigte eine schwache MT_1 -Prävalenz (MT_1 : $K_i = 3.7$ nM; MT_2 : $K_i = 9.8$ nM).

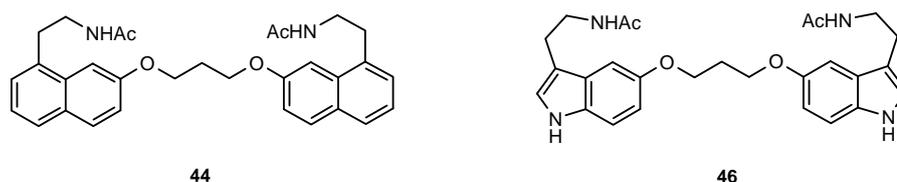
Im Gegensatz zu MT_2 -selektiven MR-Liganden ist das Design von MT_1 -selektiven Substanzen schwierig. Die wenigen bekannten MT_1 -selektiven Verbindungen besitzen als gemeinsames Strukturmerkmal einen raumerfüllenden, meist aromatischen, hydrophoben Substituenten, der über eine Alkylkette an eine Position gebunden ist, die topologisch der 5-Stellung von MLT entspricht. Der bis jetzt MT_1 -selektivste Ligand **44** wurde durch *O*-Verknüpfung von zwei Agomelatin-Einheiten über einen C_3 -Spacer erhalten. Um die für die MT_1 -Selektivität optimale Kettenlänge des Alkylenspacers systematisch zu untersuchen, wurde eine Reihe von 5-*O*-Arylalkyl-Desmethylmelatonin-Analoga **26a-e** entworfen.



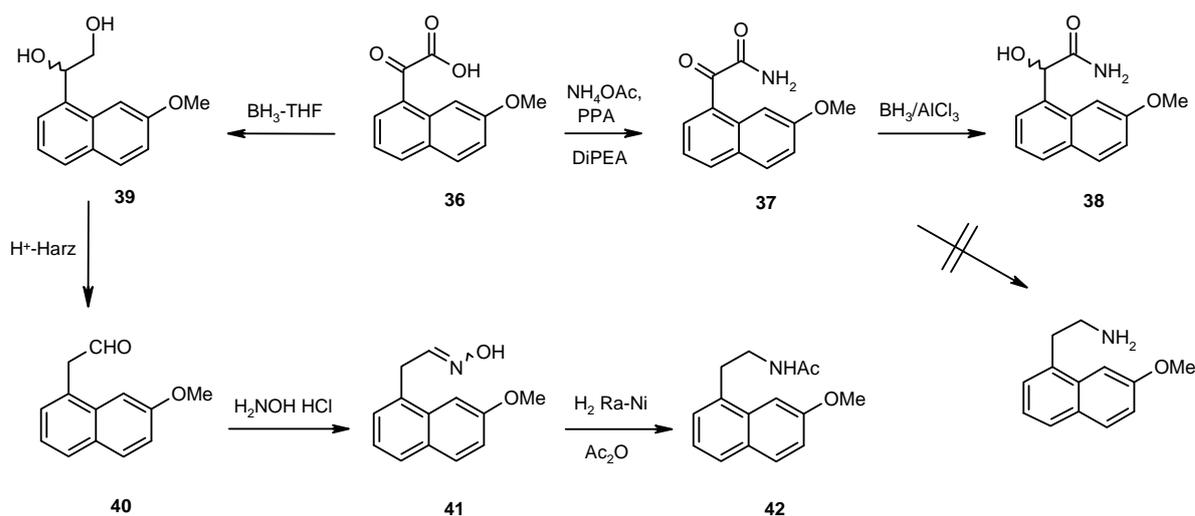
Die Struktur des MT_1 -selektivsten Liganden **26c** wurde durch die Einführung eines zweiten Ether-Sauerstoffs (**26f-h**) und Austausch des terminalen Phenylrings durch Naphthyl- und Biphenylreste (**26k-m**) weiter modifiziert. Der Ausgangsstoff zur Synthese von **26a-m**, *N*-Acetylserotonin wurde durch Hydrogenierung von 5-Benzyloxyindol-3-acetonitril mit RANEY-Ni/Pd/C in Anwesenheit von Ac_2O hergestellt. Die *O*-Alkylierung mit den entsprechenden Halogenalkanen ($X = Br, Cl$) gelang mit Cs_2CO_3 als Base (die Liganden **26c,e,h** wurden früher im Arbeitskreis ZLOTOS in einer analogen Reaktion mit K_2CO_3 hergestellt).



Als Referenzverbindungen wurden ebenfalls das Agomelatin-Dimer **44** sowie dessen MLT-Analogon **46** hergestellt.



Der Ausgangsstoff für die Synthese von **44**, Agomelatin, sollte ursprünglich nach einer Patentvorschrift ausgehend von Methoxynaphthalen-essigsäure **36** durch „ NH_3 “-Amidierung zu **37**, $BH_3/AlCl_3$ -Reduktion zum Amin und anschließende Acetylierung erfolgen. Da die literaturgemäß durchgeführte $BH_3/AlCl_3$ -Reduktion anstatt des beschriebenen primärenamins das α -Hydroxyamid **38** ergab, wurde eine alternative Syntheseroute entwickelt. Sie beinhaltet Boran-Reduktion von **36** zum Diol **39**, Semipinacol-Umlagerung von **39** mit einem sauren Ionenaustauscharz zum Aldehyd **40**, Aldoximbildung zu **41** und die abschließende Hydrogenierung mit RANEY-Ni in Anwesenheit von Ac_2O zu Agomelatin **42** in 51 % Gesamtausbeute.



Das Agomelatindimer **44** konnte aus Desmethylagomelatin, das durch Demethylierung von **42** mit BBr_3 erhältlich war, via Dialkylierung mit 1,3-Dibrompropan nach der Literaturvorschrift mit K_2CO_3 als Base hergestellt werden. Als Nebenprodukte wurden *O*-(Brompropyl)- und *O*-Allyldesmethylagomelatin **45** identifiziert, wobei **45** durch Alkylierung von Desmethylagomelatin mit 3-Brompropen gezielt synthetisiert werden konnte. Das Melatoninindimer **46** konnte aus *N*-Acetylserotonin **25** via Alkylierung mit 1-Chlor-3-brompropan entweder mit Cs_2CO_3 in Acetonitril (21 %) oder mittels „liquid–liquid–liquid phase transfer“-Katalyse mit TBAB/NaOH/NaCl in Toluol/Wasser (34 %) erhalten werden.

Überraschenderweise zeigte der Referenzligand **44** eine deutlich geringere Affinität für den MT_1 -Rezeptor ($K_i = 112 \text{ nM}$) als früher berichtet ($K_i = 3.9 \text{ nM}$). Ferner beobachtete man statt der berichteten hohen MT_1 -Selektivität ($K_i \text{ MT}_2/K_i \text{ MT}_1 = 38$) lediglich eine 3-fache Prävalenz gegenüber dem MT_1 -Subtyp, obwohl in beiden Assays die gleichen Zelllinien und Radioliganden verwendet wurden. Das entsprechende Melatoninindimer **46** zeigte eine 4-mal geringere Affinität zum MT_2 -Rezeptor ($K_i = 464 \text{ nM}$) und 8-mal reduzierte Affinität zum MT_1 -Rezeptor ($K_i = 2828 \text{ nM}$) als **44**. Die höheren Affinitäten des Agomelatin-Analogons sind in Übereinstimmung mit dem Bindungsprofil von Agomelatin (**42**), welches ebenfalls höhere Bindungsaffinitäten als MLT an beiden Rezeptoren besitzt.

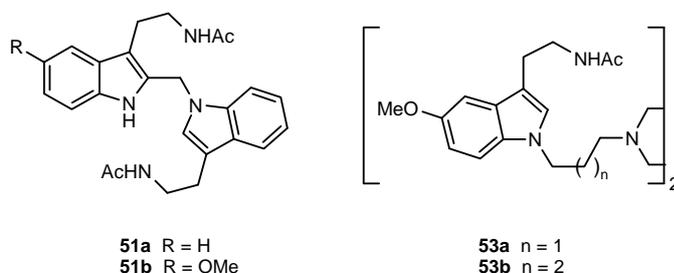
Unter den Desmethylmelatonin-Analoga wiesen die zwei Verbindungen außerhalb der systematischen Reihen, das Allyl-(**26j**) als auch das *n*-Hexyl-(**26i**)-Analogon, niedrige nanomolare Affinität an beiden MR-Subtypen ohne ausgeprägte Subtypselektivität auf.

Die Mitglieder der homologen Reihe **26a-e** zeigten, in Abhängigkeit von der Kettenlänge, ein unterschiedliches pharmakologisches Profil. Vom *O*-Benzyl-Derivat **26a**, das eine 8-mal höhere Affinität zum MT_2 -Rezeptor (MT_1 : $K_i = 14.6 \text{ nM}$; MT_2 : $K_i = 1.8 \text{ nM}$) zeigt, über das unselektive C_2 -Analogon **26b**, das die höchste MT_1 - und MT_2 -Affinität der gesamten Serie

(MT₁: $K_i = 0.15$ nM; MT₂: $K_i = 0.19$ nM) aufweist, bis zum MT₁-selektiven (11.5-fach) Phenylpropyl-Homolog **26c** (MT₁: $K_i = 3.9$ nM; MT₂: $K_i = 45$ nM). Die längerkettigen (C₄, C₅) Analoga **26d-e** weisen keine MT₁-Prävalenz mehr auf. Die Einführung eines zusätzlichen *O*-Atoms in der C₃-Zwischenkette von **26c** ergab das Phenoxypropyl-Analog **26h**, welches ebenfalls eine ausgezeichnete 11-fache Selektivität gegenüber dem MT₂-Rezeptor (MT₁: $K_i = 7.9$ nM; MT₂: $K_i = 87$ nM) besitzt. Das C₂-Homolog hingegen ist ein unselektiver Ligand (MT₁: $K_i = 1.1$ nM; MT₂: $K_i = 2.7$ nM), obwohl die Anzahl der Spacer-Verbindungsatome mit **26c** übereinstimmen. Der terminale Phenylring in **26h** wurde durch 1-Naphtyl- (**26k**), 2-Naphtyl- (**26l**) und Biphenyl-(**26m**)-Reste substituiert. **26k-m** ist der Verlust der MT₁-Selektivität gemeinsam, verglichen mit der Mutterverbindung.

Die Verbindungen **26c** und **26h** mit der Ph(CH₂)₃- bzw. PhO(CH₂)₃-Gruppe sind die MT₁-selektivsten Vertreter der homologen C₁-C₅-Reihe, was den C₃-Spacer als optimale Kettenlänge für MT₁-Selektivität ausweist. Beide Liganden weisen eine fünfmal höhere MT₁-Selektivität als die Referenzsubstanz **44** auf. In funktionellen Studien zeigte sich **26h** als MT₁- und MT₂-Agonist.

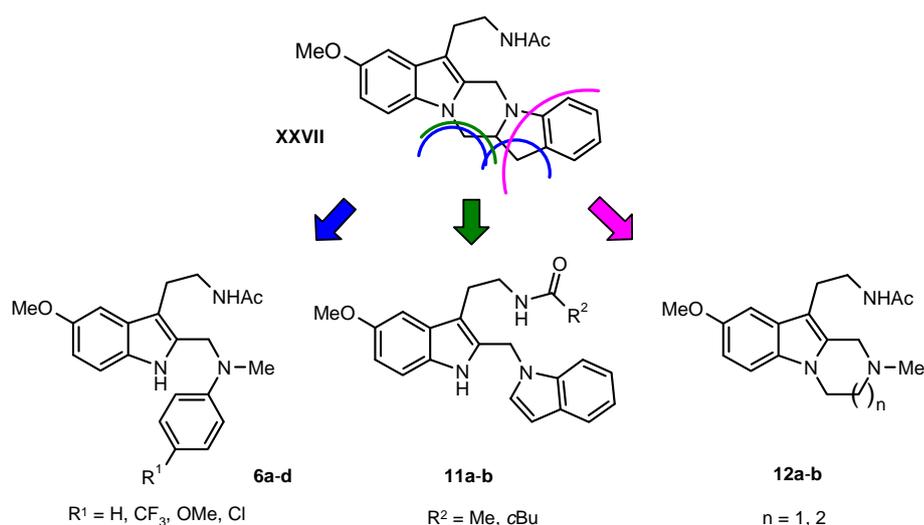
Weitere nachfolgend abgebildete Dimere mit einem N-1-N-1' oder N-1-C-2'-Verknüpfungsmuster wurden ebenfalls hergestellt. Die pharmakologische Testung dieser Verbindungen steht noch aus.



3.2 Summary

The present work is focused on the synthesis of ligands of melatonin receptors (MR). The two human MR subtypes, MT₁ and MT₂, belong to the family of G-protein-coupled receptors. They are expressed mainly in the suprachiasmatic nucleus, as well in kidney, lymphocytes, cardiac vessels and ovaries. Melatonin (MLT) is a non-selective high-affinity endogenous ligand for both subtypes exhibiting a variety of physiological actions. As a “sleep hormone”, it induces sleep and also moderates the circadian rhythm. An accurate characterization of melatonin receptor-mediated functions requires MT₁ and MT₂ selective ligands.

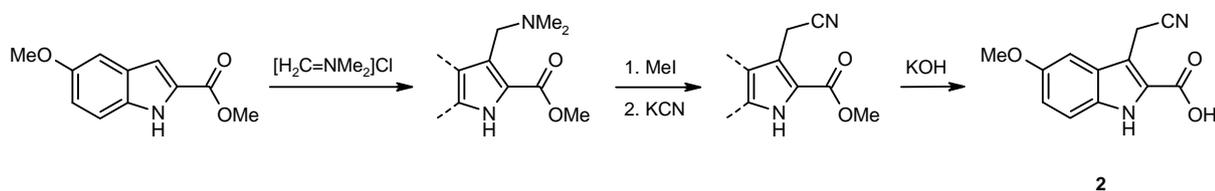
An existing pharmacophore model for MT₂-antagonists includes an aromatic ring in a position corresponding to N-1 or C-1 of MLT out of plane of the indole or the equivalent bioisosteric ring occupying the lipophilic binding pocket of the MT₂ receptor. In order to probe this pharmacophore hypothesis, a series of rigid pentacyclic pyrazino[1,2-*a*:4,5-*a'*]diindoles was synthesized in our working group. The most selective ligand **XXVII** showed only a moderate affinity for the MT₂-receptor ($K_i = 65$ nM) displaying only a 5-times higher affinity than the affinity for the MT₁-subtype. The rather poor MT₂-selectivity and binding can be most likely explained by the bulkiness and/or the unfavorable spatial orientation of the indoline moiety, which is, due to the missing flexibility of the indoline residue, not able to occupy the lipophilic binding pocket of the MT₂-receptors. To explore this issue **XXVII** was “cut down” to the following structures.



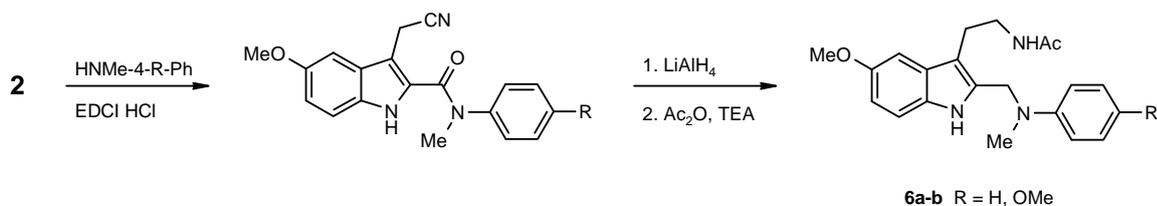
The flexible methylphenyl residue, which is present in 2-[(phenylmethylamino)methyl]-indoles (**6a-d**), could be able to occupy the lipophilic binding pocket of the MT₂-receptor generating high MT₂-affinity and selectivity. The removal of the ring-linking methylene group (green division line) and dehydrogenation of the resulting indoline residue formally

yield 1-(melatonin-2ylmethyl)indoles (**11a-b**). This agents are closely related to the recently synthesized MT₂-selective 1-(melatonin-2ylmethyl)indolines (workgroup ZLOTOS). Furthermore, we designed two melatonergic tricycles, which are formally derived from **XXVII** by the removal of the indoline benzene ring (magenta division line) (**12a**) and ring expansion (**12b**).

The newly developed 3-cyanomethyl-5-methoxyindol-2-carboxylic acid **2** was used as starting material for all target compounds. Its synthesis starting from 5-methoxyindol-2-carboxylic acid methylester employed a sequence of MANNICH reaction using [H₂C=NMe₂]Cl, quaternization with methyl iodide, followed by a nucleophilic cyanide substitution and the final saponification of the ester group. Furthermore, the analogous sequence could be applied for the homologous 5-desmethoxy and 5-benzyloxy-compounds.

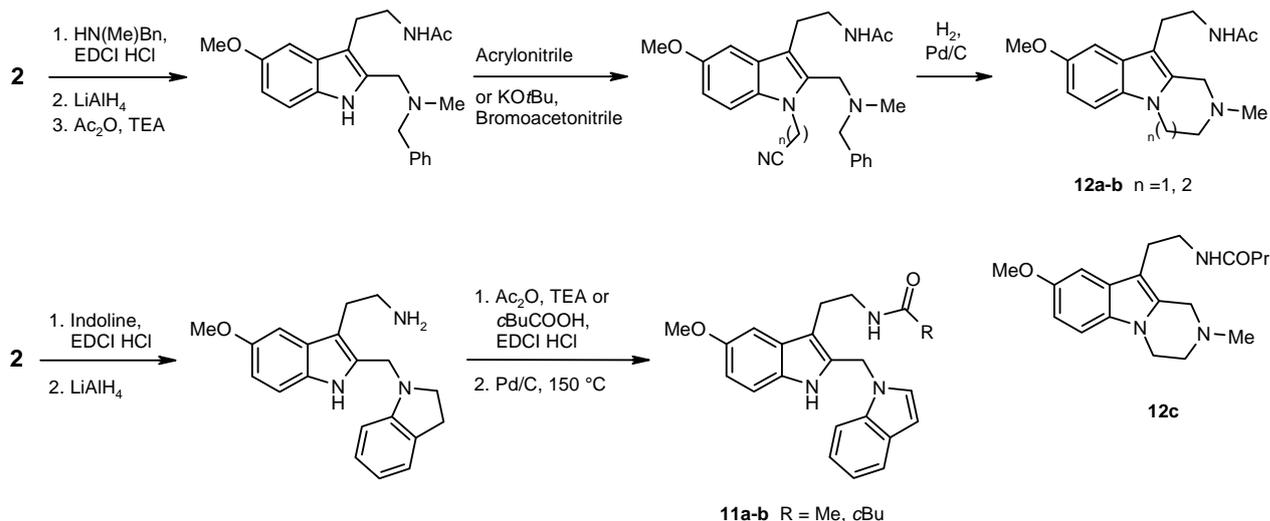


Starting from **2**, the synthesis of the target compounds **6a-b** was possible via EDCI assisted amidation using variously substituted *N*-methylphenylamines and subsequent reduction and acetylation. The reason for the low yields of **6a-b** was a side-reaction in the LiAlH₄ reduction step involving the amide cleavage.



Applying the same synthetic approach with a subsequent *N*-cyanoalkylation and cyclisation yielded **12a-b** in 19 % respective 21 %. It is worth to notice that the tricyclic acetamide **12a** and butyramide **12c** were synthesized according to a longer route as a part of a former diploma thesis (*Christian Markl, 2007*).

For the synthesis of the indole analogues **11a-b** we used a thermal dehydrogenation in the final reaction step.



Binding affinity K_i of compounds **6a-d**, **11a-b** and **12a-c** for the human MT₁- und MT₂-receptors expressed in CHO cells was determined in competition radioligand binding assay using 2-[I¹²⁵]-iodomelatonin in the work group of *Prof. Dr. Paula Witt-Enderby, School of Pharmacy, Duquesne University, Pittsburgh, USA*.

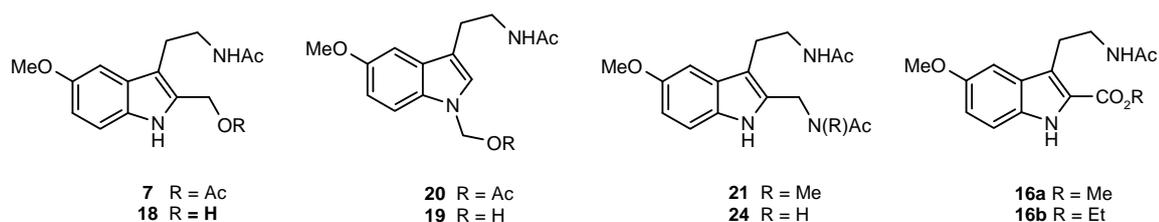
In comparison with the slightly MT₂-selective pentacyclic acetamide **XXVII** (MT₁: K_i = 319 nM; MT₂: K_i = 65 nM), the downsized tricyclic acetamide **12a** shows substantially higher binding on both receptors without any subtype discrimination (MT₁: K_i = 11.7 nM; MT₂: K_i = 7.8 nM). The corresponding butyramide **12c** is also a non-selective high affinity ligand (MT₁: K_i = 6.6 nM; MT₂: K_i = 6.9 nM), indicating that the peripheral *N*-methylpiperazine ring attached to positions 1 and 2 of MLT is not able to reach the lipophilic binding pocket of the MT₂ receptor. Functional analysis of **12c** showed that it was a partial agonist of MT₁-receptors and possessed no intrinsic activity at MT₂-receptors. Ring expansion of the six-membered piperazine ring of **12a** to the seven-membered 1,4-diazepane **12b** produced a dramatic decrease of binding affinity at both receptors (MT₁: K_i = 5.62 μM; MT₂: K_i = 883 nM).

From the 2-[(phenyl-methylamino)methyl]melatonin derivatives **6a-d**, the unsubstituted phenyl analogue **6a** had the best pharmacological profile showing high affinity and moderate selectivity (K_i MT₁/MT₂ratio = 7) toward the MT₂ subtype (MT₁: K_i = 15.6 nM; MT₂: K_i = 2.3 nM). The MT₂-affinity could be explained by the flexible methylamine substituent, which is now able to occupy the lipophilic binding pocket of the MT₂-receptor postulated in the pharmacophore model. Interestingly, **6a** showed strong agonistic properties at the MT₁ receptor with no intrinsic activity at the MT₂receptor. In the further optimization attempt, we *p*-substituted the benzene ring of **6a** with groups that are present in some previously reported MT₂-selective antagonists yielding ligands with a substantially reduced MT₂ affinity.

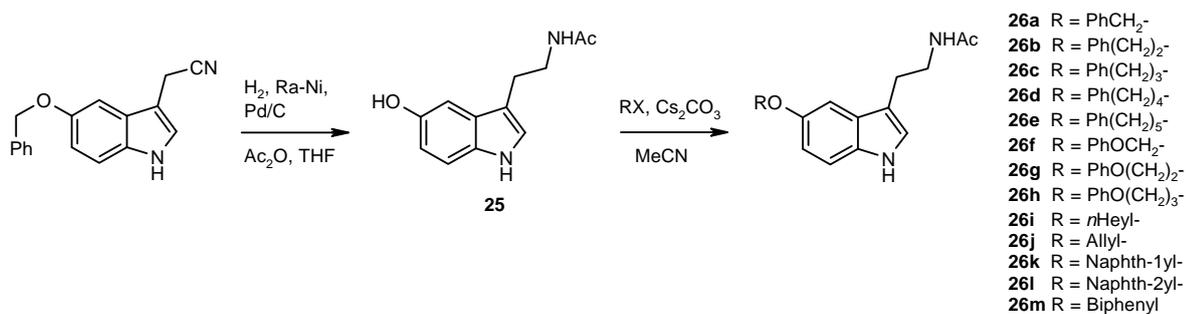
Thus, the binding affinity of the *p*-chloro-substituted analogue **6d** for both receptor subtypes was reduced by a factor of approx. 17 (MT₁: $K_i = 257$ nM; MT₂: $K_i = 42$ nM). Introduction of the *p*-CF₃ substituent (**6b**) further reduced the MT₂-affinity and selectivity (MT₁: $K_i = 111$ nM; MT₂: $K_i = 63$ nM). Interestingly, the *p*-OMe analogue **6c** is a high-affinity non-selective agent (MT₁: $K_i = 8$ nM; MT₂: $K_i = 9$ nM). In order to probe the sterical requirements of the hydrophobic binding pocket, we modified the structure of our most MT₂-selective agent **6a** by replacing the phenyl group with a longer benzyl substituent. The resulting ligand **15** showed dramatically reduced binding affinities for both receptor subtypes (80-fold for MT₁, 285-fold for MT₂) indicating a sterically restricted MT₂-binding pocket.

The indoline analogue of **11a** is the most MT₂-selective ligand in our working group up to date (MT₁: $K_i = 115$ nM; MT₂: $K_i = 1$ nM). Introduction of a double bond into the indoline ring resulted in ligand **11a**, which showed a lower MT₁-affinity (1,7-fold) and MT₂-affinity (6-fold) compared with the parent compound (MT₁: $K_i = 184$ nM; MT₂: $K_i = 5.7$ nM). However **11a** possesses a high selectivity ratio (K_i MT₁ / K_i MT₂ = 32) and is the most MT₂-selective ligand in this work. In contrast, the corresponding cyclobutanamide **11b** is a non-selective ligand with only moderate affinities to both receptor subtypes (MT₁: $K_i = 57$ nM; MT₂: $K_i = 81$ nM).

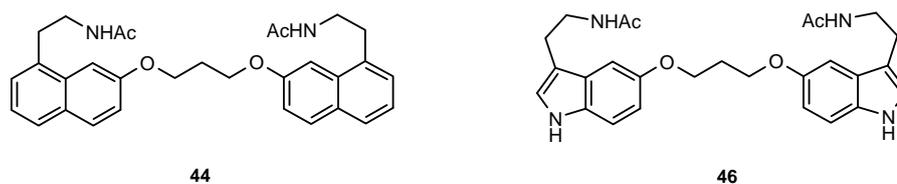
Compound **2** served also as a starting material for the synthesis of a series of the following 1- or 2-substituted MLT analogues. **18** and **19** are of particular interest as possible contaminants found in commercial preparations of MLT.



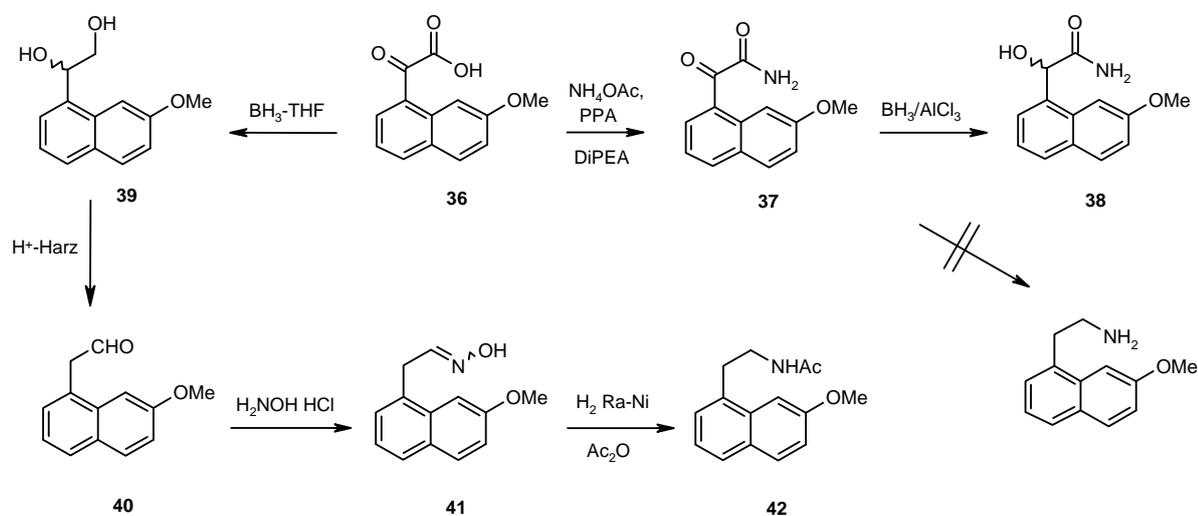
To synthesize these MR ligands we extended our synthesis methodology. **16a** was obtained from the methyl ester of **2**, which was subjected to hydrogenation with RANEY-Ni in the presence of Ac₂O. **16b** was obtained by hydrolysis of **16a** and subsequent STEGLICH-esterification with EtOH. Compound **7** was synthesized via reduction/acetylation of **2** methyl ester with LiAlH₄/Ac₂O; **18** via hydrolysis of **7**. For the diacetamides **21** and **24** we had to synthesize *N*-benzyl-protected (melatonin-2yl)methylamines at first, which were accessible from **2** by EDCI HCl assisted amidation and subsequent reduction and/or acetylation. The final transfer hydrogenation with NH₄HCO₂ liberated the appropriate amines, which were



Additionally the dimeric agomelatine **44** as well as its MLT homologue **46** were synthesized as reference compounds.



Agomelatine **36**, the monomer needed for the synthesis of the dimeric ligand **44** should be obtained according to a patent route involving amidation of naphthylglyoxylic acid (**36**) using NH₄Cl/DIPEA, BH₃/AlCl₃ reduction of the resulting glyoxyamide to the corresponding ethylamine and the final *N*-acetylation. Surprisingly, in our attempt to adopt this procedure, the BH₃/AlCl₃ reduction of the glyoxyamide provided α -hydroxyacetamide **38**, instead of the reported ethylamine. However, we were fortunate to develop an alternative route towards **42** using **36** as starting material. Our approach involved borane reduction, semipinacol rearrangement of the resulting diol (**39**) with an acid ion exchange resin to give the aldehyde (**40**), formation of aldoxime (**41**), and Ra-Ni hydrogenation/acetylation in the presence of Ac₂O yielding **42** in 51 % overall yield.



The agomelatine dimer **44** was accessible from desmethylagomelatine, which could be synthesized from **42** by demethylation with BBr₃ and subsequent dialkylation with 1,3-

dibromopropane according to the literature with K_2CO_3 as base. We were able to identify two unknown side products, *O*-(bromopropyl)- and *O*-allyldesmethyl-agomelatine **45** and to synthesize **45** by the alkylation of desmethylagomelatine with allyl bromide. The synthesis of the dimeric melatonin **46** was possible from *N*-acetylserotonine **25** according to two alkylation procedures using 1-chloro-3-bromopropane with Cs_2CO_3 (21 %) and the liquid–liquid–liquid phase transfer-catalysis with TBAB/NaOH/NaCl in toluene/water (34 %).

Surprisingly, the reference compound **44** displayed a much lower affinity for the MT_1 receptor ($K_i = 112$ nM) than reported earlier. Moreover, instead of the expected high selectivity (K_i MT_2/K_i $MT_1 = 38$) we observed a very low 3.2-fold selectivity towards the MT_1 subtype. It should be mentioned that the same cell-lines and radioligands were used in the assays. The melatonin dimer **46** displayed a 4-fold lower affinity for the MT_1 receptors ($K_i = 464$ nM) and an 8-fold lower affinity for the MT_2 subtype ($K_i = 2828$ nM) than the dimeric agomelatine **44**. The higher affinities of the agomelatine analog for both MLT receptor subtypes are in agreement with the binding profile of the monomers, as agomelatine displays higher binding for both receptors than MLT.

The allyl (**26j**) and *n*-hexyl (**26i**) demethylmelatonin analogues displayed low nanomolar affinities for both MT_1 and MT_2 receptors without pronounced subtype selectivity.

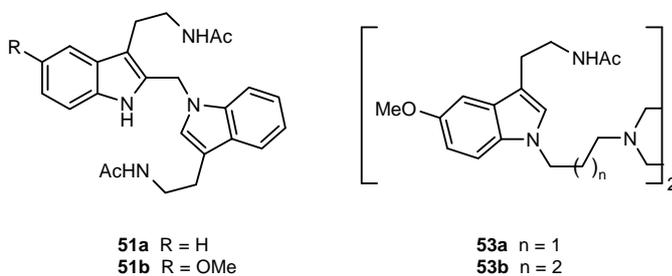
In the systematic series **26a-e**, a differing pharmacologic profile depending on the chain length could be seen. While the *O*-benzyl derivative (**26a**) showed high affinity and moderate selectivity for the MT_2 receptors (MT_1 : $K_i = 14.6$ nM; MT_2 : $K_i = 1.8$ nM), the elongation of the benzyl side chain to give the phenylethyl analog **26b** led to a complete loss of MT_2 -selectivity. **26b** exhibited the highest affinities for MR of the whole series (MT_1 : $K_i = 0.15$ nM; MT_2 : $K_i = 0.19$ nM). A further increase in chain length reversed the subtype selectivity generating the most MT_1 -selective agent **26c**. Compound **26c** displayed a 11.5-fold higher binding for the MT_1 ($K_i = 3.9$ nM) than for the MT_2 receptors ($K_i = 45$ nM).

A further elongation of the polymethylene spacer abolished MT_1 -selectivity. Thus, the C_4 homolog **26d** was a non-selective ligand (MT_1 : $K_i = 10.2$ nM; MT_2 : $K_i = 4.7$ nM) and the C_5 homolog **26e** exhibited a 9-fold prevalence towards the MT_2 receptor (MT_1 : $K_i = 74$ nM; MT_2 : $K_i = 8.2$ nM). Introduction of a second ether oxygen to the most MT_1 -selective ligand **26c** maintained its superior pharmacological profile. The resulting phenyloxy analog **26h** displayed a 11-fold higher affinity for the MT_1 ($K_i = 7.9$ nM) than for the MT_2 receptors ($K_i = 87$ nM). Reduction of the spacer length from C_3 to C_2 resulted in loss of MT_1 -selectivity giving a high-affinity non-selective ligand **26g** (MT_1 : $K_i = 1.1$ nM; MT_2 : $K_i = 2.7$ nM),

although the number of the spacer atoms were identical with **26c**. The terminal phenyl ring was further modified by replacing with 1-naphthyl (**26k**), 2-naphthyl (**26l**) and biphenyl (**26m**) resulting in loss of MT₁-selectivity.

In summary, in the homologous series of MLT analogs, compound **26c** und **26h** with Ph(CH₂)₃- and PhO(CH₂)₃-groups were the most MT₁-selective agents revealing that a C₃-spacer is optimal to generate MT₁-selectivity. Both ligands displayed a 5-fold higher MT₁-selectivity than the dimeric agomelatine reference ligand **44**.

Other dimeric melatonergic ligands with a N-1-N-1' or N-1-C-2'-junction pattern were also synthesized (structures shown below). The pharmacological testing of these compounds is still to be conducted.



4. EXPERIMENTALTEIL

Allgemeine Angaben

Verwendete Materialien:

Alle Reaktionen wurden unter einer Argon-Atmosphäre durchgeführt (Ausnahme: Wasser als Lösungsmittel). Die eingesetzten Lösungsmittel wurden nach üblichen Methoden getrocknet und absolutiert.¹⁰⁰ TEA wurde durch Erhitzen unter Rückfluss über Kaliumhydroxid getrocknet, anschließend unter Argon destilliert und über Kaliumhydroxid gelagert. Wasserfreies Magnesiumiodid wurde gemäß der Vorschrift von BAO et al.⁷⁴ hergestellt. Chlormethylphenylether wurde gemäß der Vorschrift von VAN DER EYCKEN et al.⁷² hergestellt.

Die verwendeten Ausgangsstoffe und Reagenzien wurden käuflich erworben (Acros, Aldrich, Fluka und Merck).

Dünnschichtchromatographie:

Es wurden Aluminium-Fertigfolien, beschichtet mit 0.20 mm Kieselgel 60 F254, der Firma Merck verwendet. Laufmittelgemische sind in Volumenanteilen (v/v) angegeben. Die Detektion erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm), bei schwach oder nicht UV-aktiven Substanzen durch Aufdampfen von Iod in einer Kammer.

Säulenchromatographie:

Als feste Phase wurde Kieselgel 60 (0.063-0.2 mm mesh) der Firma Merck verwendet. Die Säulen wurden nass befüllt. Laufmittelgemische sind in Volumenanteilen (v/v) angegeben. Bei schwer löslichen Verbindungen wurde die Substanz vor der SC auf die 10-fache Menge (m/m) Kieselgel adsorbiert.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC):

Die HPLC-Messungen wurden mit einem Agilent 1100 HPLC-System unter Verwendung einer C-12-Säule (Synergi MAX RP, 4 μ m, 150 x 4.60 mm) durchgeführt. Als mobile Phasen

wurden Wasser/Ameisensäure/ (99.9 %/0.01 %, mobile Phase A) und MeOH/Ameisensäure (99.9 %/0.01 %, mobile Phase B) verwendet.

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Bruker Avance 400 MHz Spektrometer (Hersteller: Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen).

Die Messfrequenz betrug 400.13 MHz (^1H -NMR) und 100.61 MHz (^{13}C -NMR). Alle Spektren wurden bei 300 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in „parts per million“ (ppm), die Kopplungskonstanten in Hertz (Hz) angegeben. Für die ^1H -NMR-Spektren wurden als interner Standard die Resonanzsignale der Restprotonen des eingesetzten deuterierten Lösungsmittels verwendet (CHCl_3 : ^1H : δ : 7.24 ppm, ^{13}C : δ : 77.00 ppm; DMSO: ^1H : δ : 2.55 ppm, ^{13}C : δ : 39.50 ppm; MeOH: ^1H : δ : 3.31 ppm, ^{13}C : δ : 49.00 ppm. Die Aufspaltungen der einzelnen Signale sind wie folgt abgekürzt: s = Singulett, br s = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qua = Quartett, qui = Quintett und m = Multiplett. Alle ^{13}C -NMR-Spektren wurden unter Breitbandentkopplung gemessen. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch ^{13}C -DEPT 135-, H-H-COSY- und HMQC-Experimente, Vergleiche mit Spektrensimulationen (ChemDraw 2004¹⁰¹) und durch Vergleiche mit NMR-Daten verwandter Strukturanaloga.

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR):

Bio-Rad PharmalyzIR (Hersteller: Digilab GmbH, Krefeld).

Die Lagen der Banden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Spektren wurden mittels einer Diamant-ATR-Einheit aufgenommen.

Massenspektrometrie (MS):

Finnigan MAT 900 S Massenspektrometer, Bruker Daltonics Micro-TOF Fokus Spektrometer.

Elementaranalyse (CHN):

Leco Elemental Analyzer CHNS 932.

Die Elementaranalysen wurden am Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg durchgeführt.

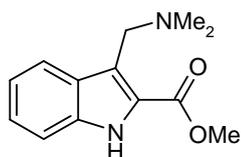
Schmelzpunktbestimmung:

Gerät: *Büchi* Schmelzpunktbestimmungsapparat SMP-20. Die Messung der Schmelzpunkte wurde in offenen Schmelzpunktröhrchen durchgeführt. Die Ergebnisse sind nicht korrigiert.

4.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3-aminomethylierten Indol-2-carbonsäureester (**3a-b**, **27**)

Der entsprechende Methylester **1**, **2** bzw. Ethylester **27** (4.87 mmol) wurde in abs. CHCl_3 (200 ml) gelöst und $[\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}_2]\text{Cl}$ (1.00 g, 10.7 mmol) zugefügt. Die Lösung wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Man kühlte auf 0 °C und ließ die Mischung 12 h im Kühlschrank stehen. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem CHCl_3 gewaschen. Die Substanz wurde in Wasser (75 ml) aufgelöst und der Lösung so viel 25%iger NH_3 zugegeben bis der *pH*-Wert bei 10 lag. Die Suspension wurde mit CHCl_3 extrahiert (3 x 40 ml), die vereinten org. Phasen mit Wasser (3 x 40 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man die entsprechende MANNICH-Base (**3a-b**, **27**). Weiteres Produkt wurde aus dem alkalisierten (25%iger NH_3), getrockneten Filtrat gewonnen. Das getrocknete Filtrat wurde mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{er } \text{NH}_3$, 100:10:1) gereinigt, wobei die Rückgewinnung des entsprechenden Edukts möglich war.

4.1.1 3-Dimethylaminomethyl-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (**3a**)



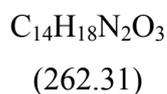
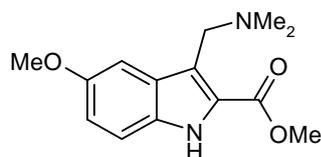
(234.30)

Verbindung **3a** wurde aus 1*H*-Indol-2-carbonsäuremethylester (853 mg, 4.87 mmol) als farbloses viskoses Öl (1.02 g, 4.38 mmol, 90 %) erhalten. $R_f = 0.57$.

3a-Methyliodid:

Smp.: 88-90 °C (MeOH, weißer Feststoff). Lit.: 89-91 °C (*n*-Hexan/EtOAc).¹⁰²

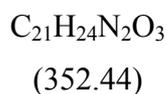
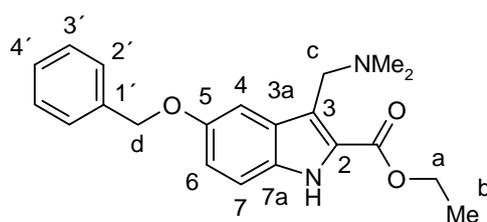
4.1.2 3-Dimethylaminomethyl-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylester (**3b**)



Verbindung **3b** wurde aus 5-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylester (1.00 g, 4.87 mmol) als weißer Feststoff (1.09 g, 4.14 mmol, 85 %) erhalten. R_f = 0.55.

Smp.: 196-197° C (MeOH). Lit.: 195-197 °C (*i*PrOH).⁴⁰

4.1.3 5-Benzyloxy-3-dimethylaminomethyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**27**)



Verbindung **27** wurde aus 5-Benzyloxy-1H-indol-2-carbonsäureethylester (2.13 g, 7.20 mmol) als weißer Feststoff (2.35 g, 6.68 mmol, 93 %) erhalten. R_f = 0.38.

Smp.: 134-135 °C (Et₂O, weiße Kristalle).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	9.00 br s	-
2	-	125.15
3	-	119.95
3a	-	128.87
4	7.22-7.49 m ^[a]	103.54
5	-	153.50
6	7.06 dd, 2.3, 8.8 Hz	117.48
7	7.22-7.49 m ^[a]	112.53
7a	-	131.21

C(O)O	-	162.14
a	4.40 qua, 7.1 Hz	60.80
b	1.42 t, 7.1 Hz	14.37
c	3.91 s	52.91
NMe ₂	2.30 s	45.64
d	5.09 s	70.65
1'	-	137.35
2'	7.22-7.49 m ^[a]	127.61
3'	7.22-7.49 m ^[a]	128.45
4'	7.22-7.49 m ^[a]	127.79
[a] Signalüberlagerung.		

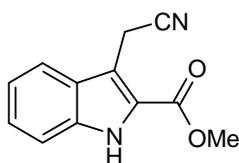
CHN: ber. C 71.57 % H 6.86 % N 7.95 %

gef. C 71.20 % H 6.75 % N 7.95 %

FT-IR (ATR): 3324, 2980, 2928, 2754, 1673, 1525, 1452, 1440, 1341, 1254, 1220, 1197, 1121, 1015, 812, 691 cm⁻¹.

4.2 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3-cyanomethylierten Indol-2-carbonsäuremethylester (**4a-b**, **28**)

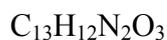
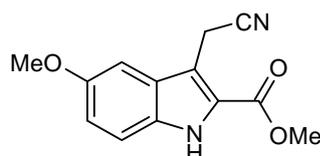
Methyliodid (0.16 ml, 3.22 mmol) wurde zu einer Lösung der entsprechenden MANNICH-Basen **3a**, **3b** bzw. **27** (1.61 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (7.5 ml) gegeben. Die klare Lösung trübte sich direkt nach der Zugabe. Die Reaktionsmischung wurde noch 1 h gerührt, dann entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum unter Verwendung von Waschflaschen gefüllt mit verdünntem NH₃ und suspendierte den erhaltenen Feststoff in abs. Acetonitril (58 ml). Der Mischung wurden [18]-Krone-[6] (1.06 g, 4.03 mmol) und KCN (676 mg, 10.4 mmol) zugegeben. Die resultierende Suspension wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich das Ammoniumsalz vollständig löste, KCN aber teilweise ungelöst blieb. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung filtrierte man das KCN ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene braune Öl wurde mithilfe der SC (*n*-Pentan/EtOAc, 2:3) gereinigt. Die erhaltenen gefärbten Produkte (**4a** gelb, **4b** rot, **28** rot) wurden mit Et₂O gewaschen.

4.2.1 3-Cyanomethyl-1H-indol-2-carbonsäuremethylester (**4a**)

(214.23)

4a wurde aus **3a** (1.20 g, 5.17 mmol) als weißer Feststoff (804 mg, 3.75 mmol, 73 %) erhalten. $R_f = 0.70$.

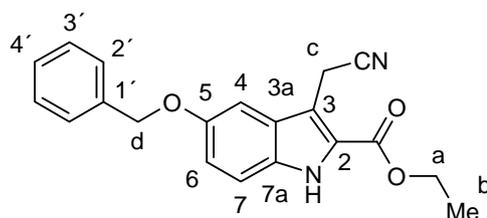
Smp.: 114-115 °C. Lit.: 115-116 °C.¹⁰³

4.2.2 3-Cyanomethyl-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylester (**4b**)

(244.25)

4b wurde aus **3b** (400 mg, 1.52 mmol) als weißer Feststoff (283 mg, 1.16 mmol, 76 %) erhalten. $R_f = 0.71$.

Smp.: 186-188 °C. Lit.: 186-188 °C.⁴⁰

4.2.3 5-Benzyloxy-3-cyanomethyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**28**)

(334.38)

28 wurde aus **27** (2.12 g, 6.00 mmol) als weißer Feststoff (1.58 g, 4.72 mmol, 79 %) erhalten.
SC: (EtOAc). $R_f = 0.68$.

Smp.: > 250 °C.

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
1	8.95 br s	-
2	-	127.01
3	-	124.52
3a	-	128.57
4	7.21 d, 2.3 Hz	101.47
5	-	154.24
6	7.11 dd, 2.3, 8.8 Hz	118.58
7	7.28-7.50 m ^[a]	113.19
7a	-	130.99
C(O)O	-	161.26
a	4.43 qua, 7.1 Hz	58.43
b	1.44 t, 7.1 Hz	14.35
c	4.19 s	13.62
CN	-	117.56
d	5.11s	70.70
1'	-	136.95
2'	7.28-7.50 m ^[a]	127.66
3'	7.28-7.50 m ^[a]	128.57
4'	7.28-7.50 m ^[a]	127.97
[a] Signalüberlagerung.		

CHN: ber. C 71.84 % H 5.43 % N 8.38 %

gef. C 71.42 % H 5.46 % N 8.49 %

MS (ESI): $\text{M} + \text{Na}^+$ ber. 357.1

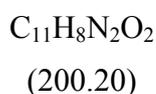
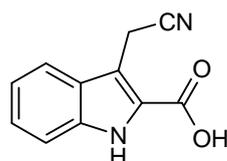
gef. 357.2

FT-IR (ATR): 3294, 3273, 1688, 1675, 1544, 1473, 1465, 1453, 1387, 1341, 1260, 1219, 1203, 1188, 1000, 813, 751, 695 cm^{-1} .

4.3 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3-cyanomethylierten Indol-2-carbonsäuren (**1** und **2**) und Melatonin-2-carbonsäure (**17**)

2M LiOH-Lösung (8.42 ml) wurde einer Suspension des entsprechenden Methylesters **4a**, **4b** bzw. **16a** (4.00 mmol) in THF (24 ml) zugegeben. Die Mischung klärte sich anfänglich nach Zugabe der LiOH-Lösung und färbte sich später dunkel. Nach 24 h Rühren bei RT, entfernte man das THF im Vakuum und extrahierte die Mischung mit Et₂O (3 x 50 ml). Der wässr. Phase gab man 2M HCl zu, bis der pH-Wert im sauren Bereich lag. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit 2M HCl und Wasser (je 2 x 10 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Exsikkator erhielt man die entsprechende Carbonsäure **1**, **2** bzw. **17** als blass beiges Pulver. Die Rohprodukte wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

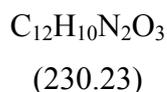
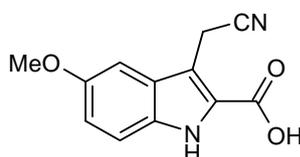
4.3.1 3-Cyanomethyl-1H-indol-2-carbonsäure (**1**)



1 wurde aus **4a** (838 mg, 3.91mmol) als blass beiges Pulver (720 mg, 3.60 mmol, 92 %) erhalten.

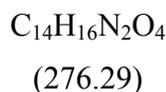
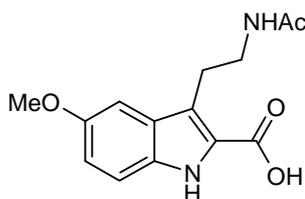
Smp.: 211-213 °C. Lit.: 210-214 °C.¹⁰³

4.3.2 3-Cyanomethyl-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäure (**2**)



2 wurde aus **4b** (978 mg, 4.00 mmol) als blass beiges Pulver (883 mg, 0.384 mmol, 96 %) erhalten.

Smp.: 229-231 °C (EtOAc). Lit.: 229-231 °C (EtOAc).⁴⁰

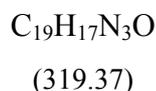
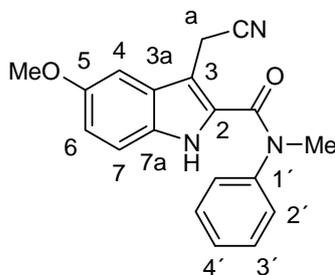
4.3.3 3-(2-Acetylaminoethyl)-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäure (**17**)

17 wurde aus **16a** (575 mg, 1.98 mmol) als blass beiges Pulver (475 mg, 0.155 mmol, 78 %) erhalten.

Smp.: 240-241 °C (Zersetzung). Lit.: 240-242 °C.³²

4.4 Allgemeine Vorschrift zur Amidierung der 3-cyanomethylierten Indol-2-carbonsäuren (**1** und **2**)

Ein sekundäres Amin (1.00 mmol) wurde einer Lösung der entsprechenden Carbonsäure **1,2** (1.00 mmol) und EDCI·HCl (1.50 mmol) in 1.5 ml abs. CH₂Cl₂ zugefügt. Nach 2-15 min fiel ein Niederschlag aus. Die Mischung wurde 14 h bei RT gerührt, danach wurde 2M HCl (30 ml) zugegeben. Die Phasen wurden separiert, die wässr. Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (4 x 25 ml) und die vereinten org. Phasen mit Wasser gewaschen (2 x 25 ml). Die Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das entsprechende Rohprodukt wurde mittels SC gereinigt.

4.4.1 3-Cyanomethyl-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylphenylamid (**5a**)

5a wurde aus **2** (230 mg, 1.00 mmol) und *N*-Methylanilin (107 mg, 1.00 mmol) als roter erstarrter Schaum (212 mg, 0.603 mmol, 60 %) erhalten. SC (EtOAc). $R_f = 0.78$.

Smp.: 126-127 °C (MTB, blass rote Kristalle).

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
1	7.75 br s	-
2	-	117.83
3	-	128.09
3a	-	130.35
4	6.95-7.00 m ^[a]	99.69
5	-	154.85
5-OMe	3.80 s	55.71
6	6.86 dd, 2.5, 8.8 Hz	116.48
7	6.95-7.00 m ^[a]	112.67
7a	-	132.54
C(O)N	-	162.57
NMe	3.50 s	38.46
1'	-	143.51
2'	7.15-7.38 m ^[a]	126.24
3'	7.15-7.38 m ^[a]	130.06
4'	7.15-7.38 m ^[a]	127.60
a	3.88 s	13.82
CN	-	108.63
[a] Signalüberlagerung.		

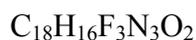
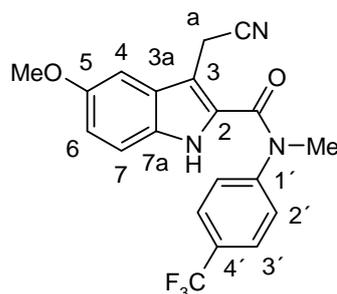
CHN: ber. C 71.46 % H 5.37 % N 13.16 %

gef. C 71.19 % H 5.41 % N 12.95 %

MS (EI); m/z (%): 319 (M^+ , 49.2), 213 (28.1), 212 (48.2), 108 (18.5), 107 (100.0), 106 (19.4), 73 (15.0), 44 (16.1).

FT-IR (ATR): 3286, 3269, 2360, 2330, 2623, 2604, 1623, 1604, 1582, 1538, 1493, 1456, 1434, 1386, 1272, 1221, 1028, 802, 761, 696 cm^{-1} .

4.4.2 3-Cyanomethyl-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethyl-(4-trifluormethylphenyl)amid (**5b**)



(387.36)

Verbindung **5b** wurde aus **2** (230 mg, 1.00 mmol) und 4-Trifluormethyl-*N*-methylanilin (175 mg, 1.00 mmol) als gelber erstarrter Schaum (217 mg, 0.560 mmol, 56 %) erhalten. SC (EtOAc/*n*-Pentan, 3:2). $R_f = 0.58$.

Smp.: 166-167 °C (MTB, farblose Kristalle).

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
1	8.34 br s	-
2	-	126.30
3	-	124.85
3a	-	129.05
4	6.85-6.94 m ^[a]	99.64
5	-	155.03
5-OMe	3.79 s	55.69
6	6.85-6.94 m ^[a]	112.93
7	7.07 d, 8.6 Hz	116.79
7a	-	130.66
C(O)N	-	163.20
NMe	3.52 s	38.15
1'	-	146.68
2'	7.55 d, 8.3 Hz	125.81
3'	7.24 d, 8.3 Hz	126.92
4'	-	127.93
4'-CF ₃	-	122.15
a	3.69 s	13.75
CN	-	117.43
[a] Signalüberlagerung.		

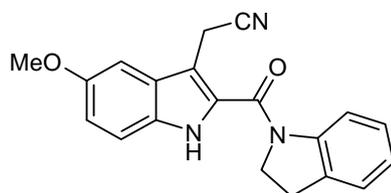
CHN: ber. C 62.01 % H 4.16 % N 10.85 %

gef. C 61.97 % H 4.42 % N 10.57 %

MS (EI); m/z (%): 388 (9.8), 387 (M^+ , 40.0), 213 (52.4), 212 (100.0), 184 (9.5), 170 (11.5).

FT-IR (ATR): 3364, 2359, 2342, 1630, 1611, 1323, 1223, 1160, 1116, 1069, 838, 810, 762 cm^{-1} .

4.4.3 [2-(2,3-Dihydroindol-1-carbonyl)-5-methoxy-1H-indol-3yl]acetonitril (**9**)

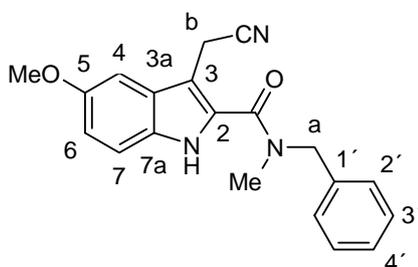


$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$
(331.38)

9 wurde aus **2** (850 mg, 3.69 mmol) und Indolin (440 mg, 3.69 mmol) als gelber Feststoff (825 mg, 2.49 mmol, 67 %) erhalten. SC ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ 1:1). $R_f = 0.64$.

Smp.: 205 °C (MTB, gelbe Kristalle). Lit.: 199-201 °C.⁴⁰

4.4.4 3-Cyanomethyl-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäurebenzylmethylamid (**14**)



$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$
(333.39)

14 wurde aus **2** (1.15 g, 5.00 mmol) und *N*-Benzyl-*N*-methylamin (607 mg, 5.01 mmol) als gelber Feststoff (1.46 g, 4.38 mmol, 88 %) erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Smp.: 177-178 °C (MTB, farblose Kristalle).

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
1	8.63 br s	-
2	-	126.68
3	-	117.37
3a	-	128.74
4	7.06 d, 2.3 Hz	99.90
5	-	155.07
5-OMe	3.85 s	55.81
6	6.92 dd, 2.3, 8.8 Hz	112.86
7	7.16 d, 8.8 Hz	115.89
7a	-	136.18
C(O)N	-	164.36
NMe	3.04 s	35.36
a	4.68 s	54.66
1'	-	130.50
2'	7.22-7.40 m ^[a]	128.04
3'	7.22-7.40 m ^[a]	128.83
4'	7.22-7.40 m ^[a]	127.54
b	3.92 s	13.74
CN	-	104.09
[a] Signalüberlagerung.		

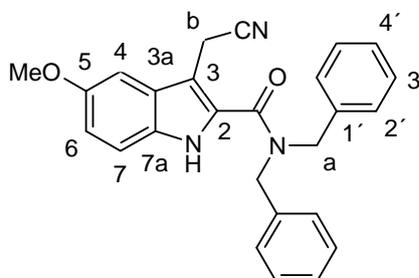
CHN: ber. C 72.05 % H 5.74 % N 12.60 %

gef. C 72.11 % H 5.35 % N 12.72 %

MS (EI); m/z (%): 333 (M^+ , 26.0), 242 (99.7), 212 (23.4), 211 (46.8), 186 (14.6), 120 (24.9), 91 (100.0).

FT-IR (ATR): 3256, 3244, 1602, 1549, 1485, 1457, 1412, 1283, 1215, 1136, 1120, 1024, 823, 766, 735, 696 cm^{-1} .

4.4.5 3-Cyanomethyl-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäuredibenzylamid (**22**)



$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$
(409.49)

22 wurde aus **2** (202 mg, 0.877 mmol) und *N,N*-Dibenzylamin (173 mg, 0.877 mmol) als gelber Feststoff (247 mg, 0.603 mmol, 69 %) erhalten. SC (CHCl₃). R_f = 0.22.

Smp.: 171-172 °C (MTB, farblose Kristalle).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.52 br s	-
2	-	128.41
3	-	127.55
3a	-	130.34
4	7.04-7.10 m ^[a]	99.84
5	-	155.05
5-OMe	3.84 s	55.76
6	6.70 dd, 2.4, 8.9 Hz	116.02
7	7.04-7.10 m ^[a]	108.89
7a	-	136.16 ^[a]
C(O)N	-	164.54
a	4.64 s	50.25
1'	-	136.16 ^[a]
2'	7.19-7.40 m ^[a]	128.04
3'	7.19-7.40 m ^[a]	129.14
4'	7.19-7.40 m ^[a]	126.64
b	3.98 s	13.55
CN	-	117.46
[a] Signalüberlagerung.		

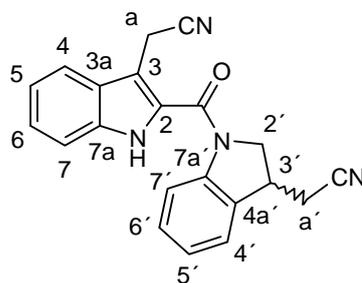
CHN: ber. C 76.26 % H 5.66 % N 10.26 %

gef. C 75.92 % H 5.65 % N 10.23 %

MS (EI); *m/z* (%): 410 (13.6), 409 (M⁺, 45.3), 319 (17.3), 318 (72.0), 277 (20.7), 213 (52.5), 196 (14.4), 186 (15.5), 106 (20.3), 91 (100.0).

FT-IR (ATR): 3328, 3031, 2943, 2836, 1609, 1545, 1494, 1468, 1455, 1435, 1420, 1250, 1222, 1176, 700 cm⁻¹.

4.4.6 (\pm)-[2-(3-Cyanomethyl-2,3-dihydroindol-1ylmethyl)-1H-indol-3yl]acetonitril (**49a**)



(340.39)

49a wurde aus **1** (279 mg, 1.39 mmol) und **48** (220 mg, 1.39 mmol) als braunes viskoses Öl, das nach 2 min kristallisierte (436 mg, 1.28 mmol, 92 %), erhalten. SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{ NH}_3$, 100:10:1). $R_f = 0.55$.

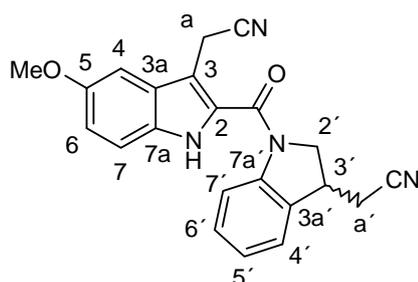
Smp.: 175-176 °C (MTB/ CHCl_3 , beiger Feststoff).

	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) [ppm]
NH	11.81 br s	-
2	-	128.30 ^[a]
3	-	128.30 ^[a]
3a	-	129.35
4	7.12-7.36 m ^[a]	120.21
5	7.12-7.36 m ^[a]	124.33
6	7.12-7.36 m ^[a]	124.11
7	7.12-7.36 m ^[a]	112.44
7a	-	135.47
a	4.15 s	12.17
CN	-	118.93
C(O)N	-	160.83
2' ^{1/2}	3.95 dd, 5.8, 11.1 Hz 4.39 dd, 9.2, 11.1 Hz	54.38
3'	3.73-3.82 m	36.04
3a'	-	142.04
4'	7.45-7.54 m ^[a]	128.30
5'	7.45-7.54 m ^[a]	124.68
6'	7.45-7.54 m ^[a]	- ^[b]
7'	7.79 d, 8.1 Hz	119.32
7a'	-	133.37
a'	2.95-3.10 m	21.29
CN'	-	118.68
[a] Signalüberlagerung. [b] Signal nicht beobachtet.		

MS (EI); m/z (%): 341 (12.3), 340 (M^+ , 48.2), 184 (12.9), 183 (100.0), 158 (48.8), 155 (13.8), 128 (16.1), 118 (41.8).

FT-IR (ATR): 3223, 1631, 1593, 1554, 1484, 1457, 1424, 1342, 761, 742, 662, 629, 561 cm^{-1} .

4.4.7 (\pm)-[2-(3-Cyanomethyl-2,3-dihydroindol-1ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3yl]acetonitril (**49b**)



(370.41)

49b wurde aus **2** (565 mg, 2.45 mmol) und **48** (388 mg, 2.45 mmol) als braunes viskoses Öl (837 mg, 2.26 mmol, 92 %) erhalten. SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{ NH}_3$, 100:10:1). $R_f = 0.50$.

Smp.: 134-137 °C (MTB, beiges Pulver).

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
NH	9.36 br s	-
2	-	126.52
3	-	124.03
3a	-	128.50
4	7.01-7.11 m ^[a]	99.74
5	-	155.06
5-OMe	3.85 s	55.72
6	6.93 dd, 2.3, 8.8 Hz	116.62
7	7.19 d, 8.8 Hz	113.39
7a	-	130.82
a	3.91 s	13.52
CN	-	109.95
C(O)N	-	160.98
2', ^{1/2}	3.97 dd, 4.3, 11.9 Hz 4.26 dd, 8.8, 11.9 Hz	54.75
3'	3.50-3.59 m	36.19
3a'	-	141.48
4'	7.01-7.11 m ^[a]	129.11
5'	7.01-7.11 m ^[a]	124.59

6'	7.01-7.11 m ^[a]	124.79
7'	7.24-7.28 m	115.79
7a'	-	132.33
a'	2.56-2.69 m	22.74
CN'	-	107.13
[a] Signalüberlagerung.		

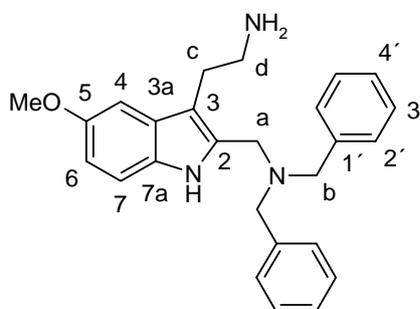
MS (EI); *m/z* (%): 371 (12.6), 370 (M⁺, 45.9), 214 (14.2), 213 (100.0), 212 (36.1), 170 (13.0), 158 (32.7), 118 (33.7).

FT-IR (ATR): 3373, 2967, 2831, 1644, 1546, 1481, 1462, 1400, 1354, 1281, 1220, 813, 757, 606 cm⁻¹.

4.5 Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Amide (**5a-b**, **14** und **22**) mit Lithiumaluminiumhydrid

Eine Lösung des entsprechenden Amids (**5a-b**, **14** und **22**) (1.00 mmol) in abs. THF (29 ml) wurde langsam in eine gut gerührte, eisgekühlte Suspension von LiAlH₄ (493 mg, 13.0 mmol) in abs. Et₂O (32 ml) getropft. Die Mischung wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Der Überschuss LiAlH₄ wurde unter Eiswasserkühlung durch tropfenweise Zugabe von Eiswasser (30 ml) zerstört. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde über Celite[®] filtriert und mit EtOAc (100 ml) gewaschen. Die Phasen wurden separiert und die wässr. mit CH₂Cl₂ (3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohamin wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet (Ausnahme **23**).

4.5.1 2-{2-[(Dibenzylamino)methyl]-5-methoxy-1H-indol-3yl}ethylamin (**23**)



C₂₆H₃₀N₃O
(399.54)

23 wurde aus **22** (409 mg, 1.00 mmol) als blass gelber erstarrter Schaum (260 mg, 0.651 mmol, 65 %) erhalten. SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1). R_f = 0.42.

Smp.: 137-138 °C (MTB, blass gelbe Kristalle).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.20 br s	-
2	-	134.27
3	-	110.39
3a	-	129.06
4	6.97 d, 2.3 Hz	100.74
5	-	153.86
5-OMe	3.82 s	56.03
6	6.79 dd, 2.3, 8.8 Hz	111.36
7	7.19-7.36 m ^[a]	111.30
7a	-	130.57
a	3.65 s	48.98
b	3.56 s	58.30
1'	-	138.79
2'	7.19-7.36 m ^[a]	128.84
3'	7.19-7.36 m ^[a]	128.38
4'	7.19-7.36 m ^[a]	127.17
c	2.78-2.94 m ^[a]	27.65
d	2.78-2.94 m ^[a]	42.57
NH ₂	2.15 br s	-
[a] Signalüberlagerung.		

MS (EI); *m/z* (%): 399 (M⁺, 20.8), 355 (15.5), 309 (20.4), 308 (87.6), 291 (20.5), 202 (11.0), 201 (51.7), 196 (38.0), 175 (13.4), 174 (100.0), 173 (41.4), 172 (24.3), 158 (32.3), 91 (31.5).

FT-IR (ATR): 3369, 3153, 3026, 2928, 2830, 1491, 1451, 1438, 1248, 1216, 1177, 1127, 1109, 1071, 1033, 864, 847, 806, 749, 734, 697cm⁻¹.

4.6 Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Amide (**49a-b**) mit Natriumborhydrid und Bortrifluorid-Etherat

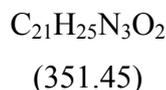
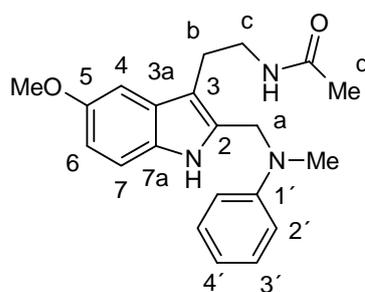
Zu einer Lösung des entsprechenden Amids (**49a-b**) (1.00 mmol) in abs. THF (50 ml) wurde NaBH₄ (1.89 g, 50,0 mmol) auf einmal zugegeben. Man kühlte die Mischung auf 0 °C und tropfte über 1 min BF₃-Et₂O (8.0 ml, 63.0 mmol) zu. Nach der Zugabe fiel allmählich ein Niederschlag aus. Man entfernte das Eisbad und ließ noch 3 h bei RT rühren. Unter Eiskühlung gab man vorsichtig, tropfenweise Wasser (100 ml) zu und ließ die Mischung noch 30 min bei RT rühren. Dann entfernte man das THF im Vakuum und fügte bis pH 10 25%igen NH₃ zu. Die Mischung wurde mit CHCl₃ (4 x 40 ml) extrahiert, die vereinten org.

Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die erhaltenen Rohamine wurden entweder ohne weitere Reinigung weiter verwendet oder mittels SC gereinigt.

4.7 Allgemeine Vorschrift zur Acetylierung der Amine

Eine Lösung des entsprechenden Amins (1.00 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (24 ml) wurde auf 0 °C gekühlt. TEA (0.47 ml), dann Ac_2O (0.25 ml, 2.60 mmol) wurden zugegeben und die Lösung wurde 3 h bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels SC gereinigt.

4.7.1 *N*-(2-{5-Methoxy-2-[(methylphenylamino)methyl]-1H-indol-3yl}ethyl)acetamid (**6a**)



6a wurde gemäß Vorschrift 4.5 und nachfolgend 4.7 aus **5a** (319 mg, 1.00 mmol) als gelbes viskoses Öl (49 mg, 0.139 mmol, 14 %) erhalten. SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{NH}_3$, 100:10:1). $R_f = 0.81$.

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
1	8.27 br s	-
2	-	130.43
3	-	109.13
3a	-	128.24
4	6.98 d, 2.2 Hz	100.28
5	-	154.06
5-OMe	3.82 s	55.88
6	6.86 d, 8.8 Hz ^[a]	111.64
7	7.11 d, 8.8 Hz	111.69
7a	-	128.90
a	4.49 s	49.67

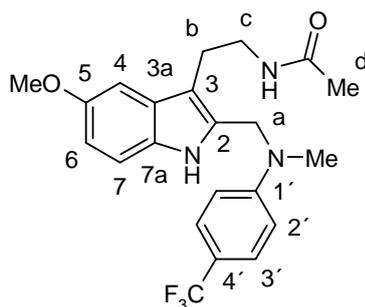
NMe	2.92 s	38.56
1'	-	150.02
2'	7.20-7.28 m	114.02
3'	6.75-6.84 m ^[b]	129.39
4'	6.75-6.84 m ^[b]	118.57
b	2.90 t, 6.5 Hz	24.03
c	3.45 qua, 6.5 Hz	40.16
C(O)NH	7.84 s	170.14
d	1.84 s	23.19
[a] Kopplung mit H-4 nicht beobachtet. [b] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 374.18390

gef. 374.18357

FT-IR (ATR): 3270, 3063, 2934, 2831, 1633, 1595, 1487, 1450, 1435, 1378, 1296, 1216, 1028, 752, 696 cm⁻¹.

4.7.2 *N*-[2-(5-Methoxy-2-[[methyl-(4-trifluormethylphenyl)amino]-methyl]-1*H*-indol-3yl)ethyl]acetamid (**6b**)



C₂₂H₂₄F₃N₃O

(419.45)

6b wurde gemäß Vorschrift 4.5 und nachfolgend 4.7 aus **5b** (350 mg, 1.00 mmol) als gelbes viskoses Öl (78 mg, 0.186 mmol, 21 %) erhalten. SC (EtOAc). R_f = 0.51.

Smp.: 165-167 °C (CHCl₃, farblose Kristalle).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.01 br s	-
2	-	132.68
3	-	109.52
3a	-	128.94
4	7.00 d, 2.3 Hz	100.39
5	-	154.28
5-OMe	3.83 s	55.95

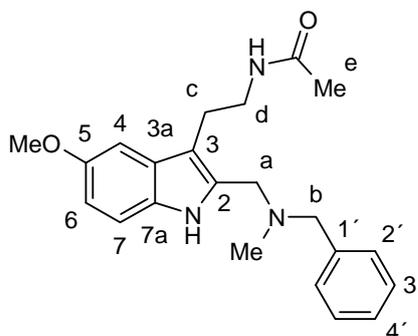
6	6.77-6.88 m ^[a]	111.72
7	7.15 d, 8.8 Hz	112.13
7a	-	130.52
a	4.62 s	48.24
NMe	2.98 s	38.30
1'	-	151.96
2'	6.77-6.88 m ^[a]	112.01
3'	7.46 d, 8.6 Hz	126.71
4'	-	123.47
4'-CF ₃	-	126.15
b	2.95 t, 6.5 Hz	24.22
c	3.48 qua, 6.5 Hz	40.24
C(O)NH	5.65 br s	170.11
d	1.90 s	23.34
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 442.17128

gef. 442.17097

FT-IR (ATR): 3206, 2937, 2846, 1659, 1613, 1328, 1300, 1219, 1200, 1102, 1071, 1032, 826, 812 cm⁻¹.

4.7.3 *N*-(2-{2-[(Benzylmethylamino)methyl]-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl}-ethyl)acetamid (**15**)



C₂₂H₂₇N₃O₂
(365.48)

15 wurde gemäß Vorschrift 4.5 und nachfolgend 4.7 aus **14** (333 mg, 1.00 mmol) als blass braunes viskoses Öl (350 mg, 0.958 mmol, 96 %) erhalten. SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1). R_f = 0.60.

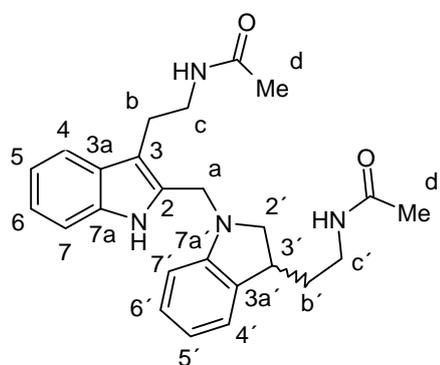
	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.38 br s	-
2	-	133.82
3	-	110.23
3a	-	128.62
4	6.96 d, 1.8 Hz	100.28
5	-	154.00
5-OMe	3.82 s	55.88
6	6.81 dd, 1.8, 8.7 Hz	111.52
7	7.20 d, 8.7 Hz	111.87
7a	-	130.43
a	3.56 s	52.54
NMe	2.18 s	42.33
b	3.58 s	62.70
1'	-	137.90
2'	7.24-7.34 m ^[a]	129.25
3'	7.24-7.34 m ^[a]	128.41
4'	7.24-7.34 m ^[a]	127.45
c	2.90 t, 6.3 Hz	23.38
d	3.48 qua, 5.8 Hz	40.22
C(O)NH	6.56 br s	170.14
e	1.76 s	23.05
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + 1 ber. 366.21760

gef. 366.21726

FT-IR (ATR): 3242, 3061, 3029, 2935, 2876, 2832, 2795, 2358, 2340, 1649, 1556, 1485, 1453, 1434, 1299, 1216, 1134, 1106, 1026, 800, 748, 700 cm⁻¹.

4.7.4 (±)-N-(2-{2-[3-(2-Acetylaminoethyl)-2,3-dihydroindol-1ylmethyl]-1H-indol-3yl}-ethyl)acetamid (50a)



C₂₅H₃₀N₄O₂

(418.54)

50a wurde gemäß Vorschrift 4.6 und nachfolgend 4.7 aus **49a** (430 mg, 1.26 mmol) als blass gelber erstarrter Schaum (316 mg, 0.755 mmol, 60 %) erhalten. SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1). R_f = 0.37.

Smp.: 85-88 °C (MTB, blass gelbes Pulver).

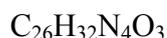
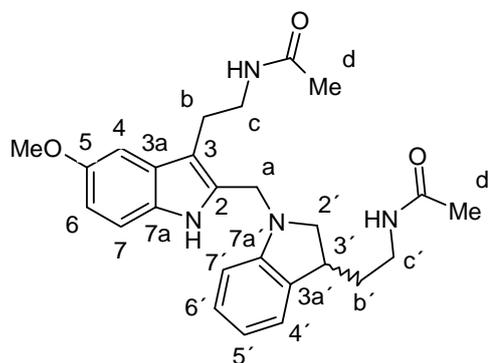
	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.95 br s	-
2	-	133.30
3	-	109.78
3a	-	132.07
4	7.53 d, 7.8 Hz	119.37
5	6.98-7.17 m ^[a]	123.73
6	6.98-7.17 m ^[a]	121.81
7	7.33 d, 8.1 Hz	111.16
7a	-	135.66
a	4.18 s	45.38
b	2.92-3.03 m ^[a]	24.10
c	3.30-3.55 m ^[a]	40.39
C(O)NH	5.93 br s ^[a]	170.41
d	1.80 s ^[a]	23.13
2' ^{1/2}	2.92-3.03 m ^[a] 3.30-3.55 m ^[a]	59.46
3'	3.14-3.25 m ^[a]	38.22
3a'	-	128.32
4'	6.98-7.11 m ^[a]	118.20
5'	6.71 t, 7.4 Hz	118.90
6'	6.98-7.17 m ^[a]	127.96
7'	6.48 d, 7.8 Hz	101.80
7a'	-	151.90
b' ^{1/2}	1.62-1.76 m 1.89-2.01 m	33.62
c'	3.30-3.55 ^[a]	37.32
C(O)NH'	5.81 br s ^[a]	170.19
d'	1.79 s ^[a]	23.12
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 441.22610

gef. 441.22709

FT-IR (ATR): 3271, 3076, 2929, 2846, 2361, 1637, 1548, 1486, 1454, 1367, 1298, 1246, 741, 598 cm⁻¹.

4.7.5 (\pm)-*N*-(2-{2-[3-(2-Acetylaminoethyl)-2,3-dihydroindol-1ylmethyl]-5-methoxy-1*H*-indol-3yl}ethyl)acetamid (**50b**)



(448.57)

50b wurde gemäß Vorschrift 4.6 und nachfolgend 4.7 aus **49b** (371 mg, 1.00 mmol) als blass gelber erstarrter Schaum (188 mg, 0.419 mmol, 42 %) erhalten. SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1). R_f = 0.37.

Smp.: 70-80 °C (blass gelber erstarrter Schaum).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.89 br s	-
2	-	133.26
3	-	109.53
3a	-	130.76
4	6.97-7.07 m ^[a]	100.34
5	-	153.96
5-OMe	3.82 s	55.91
6	6.79 dd, 8.7, 2.3 Hz	111.71
7	7.20 d, 8,7 Hz	111.85
7a	-	132.85
a ^{1/2}	4.20 d, 14.6 Hz 4.26 d, 14.6 Hz	45.51
b	2.88-3.01 m ^[a]	24.09
c	3.27-3.52 m ^[a]	40.27
C(O)NH	6.05 br s	170.41
d	1.80 s ^[a]	23.09
2' ^{1/2}	2.88-3.01 m ^[a] 3.27-3.52 m ^[a]	59.51
3'	3.13-3.24 m	38.20
3a'	-	128.69
4'	6.97-7.07 m ^[a]	123.69
5'	6.70 t, 7.4 Hz	118.83
6'	6.97-7.07 m ^[a]	127.91

7'	7.46 d, 7.8 Hz	107.82
7a'	-	151.86
b' ^{1/2}	1.62-1.76 m 1.87-1.99 m	33.58
c'	3.27-3.52 m ^[a]	37.33
C(O)NH'	5.91 br s	170.22
d'	1.79 s ^[a]	23.07
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 471.23666

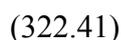
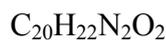
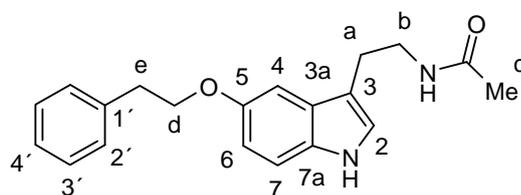
gef. 471.23764

FT-IR (ATR): 3278, 2932, 2830, 1639, 1550, 1481, 1456, 1211, 749, 598 cm⁻¹.

4.8 Allgemeine Vorschrift zur *O*-Alkylierung von *N*-Acetylserotonin (**25**)

Eine Mischung des entsprechenden *N*-Acetyl-Serotonin-Derivats (1.00 mmol), des entsprechenden Halogenalkans (1.03 mmol) und Cs₂CO₃ (1.71 g, 5.25 mmol) in abs. Acetonitril (10 ml) wurde 4 h bei 60 °C gerührt. Dann entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und löste das Rohprodukt in THF (60 ml). Man filterte die Suspension über Celite[®] und wusch mit THF nach. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum reinigte man das Rohprodukt mittels SC (CHCl₃/MeOH, 10:1 oder angegebenes Laufmittel). Die Reinheit aller 5-*O*-Desmethylnelatoninether (**26a-m**) wurde mittels HPLC (siehe 4.6) mit mindestens 95 % bestimmt. Die Retentionszeiten (Anal. RP-HPLC: *t*_R) sind nachfolgend angegeben.

4.8.1 *N*-[2-(5-Phenethyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]acetamid (**26b**)



26b wurde aus **25** (218 mg, 1.00 mmol) und (2-Bromethyl)benzen (191 mg, 1.03 mmol) als farbloses viskoses Öl (210 mg, 0.651 mmol, 65 %) erhalten. *R*_f = 0.40. Anal. RP-HPLC: *t*_R = 15.9 min.

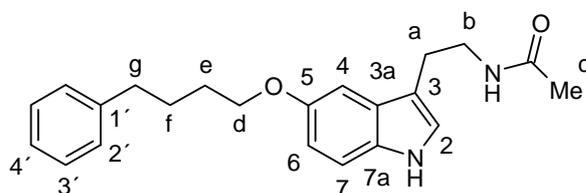
	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.17 br s	-
2	6.91 s	122.85
3	-	112.52
3a	-	127.69
4	6.95 d, 1.8 Hz	101.74
5	-	153.14
6	6.79 dd, 1.8, 8.6 Hz	112.85
7	7.13-7.28 m ^[a]	111.95
7a	-	131.65
a	2.83 t, 6.0 Hz	25.21
b	3.48 qua, 6.0 Hz	39.69
C(O)NH	5.56 br s	170.13
c	1.98 s	20.92
d	4.15 t, 7.1 Hz	69.66
e	3.05 t, 7.1 Hz	34.99
1'	-	138.50
2'	7.13-7.28 m ^[a]	128.41
3'	7.13-7.28 m ^[a]	128.99
4'	7.13-7.28 m ^[a]	126.35
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 345.15789

gef. 345.15735

FT-IR (ATR): 3283, 2922, 1648, 1549, 1484, 1454, 1434, 1365, 1292, 1213, 1188, 1070, 1031, 796, 750, 699 cm⁻¹.

4.8.2 N-{2-[5-(4-Phenylbutoxy)-1H-indol-3yl]ethyl}acetamid (**26d**)



C₂₂H₂₆N₂O₂

(350.46)

26d wurde aus **25** (218 mg, 1.00 mmol) und (4-Chlorbutyl)benzen (173 mg, 1.03 mmol) als farbloses viskoses Öl (60 mg, 0.172 mmol, 17 %) erhalten. R_f = 0.42. Anal. RP-HPLC: t_R = 17.2 min.

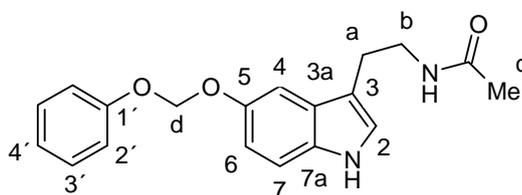
	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.19 br s	
2	6.89 s	122.80
3	-	112.45
3a	-	127.70
4	6.94 d, 2.3 Hz	101.66
5	-	153.39
6	6.77 dd, 2.3, 8.7 Hz	112.82
7	7.07-7.24 m ^[a]	111.92
7a	-	131.58
a	2.83 t, 6.3 Hz	25.20
b	3.48 qua, 6.3 Hz	39.71
C(O)NH	5.58 br s	170.15
c	1.96 s	20.92
d	3.93 t, 6.8 Hz	68.68
e	1.64 qui, 6.8 Hz	25.04
f	1.54 qui, 6.8 Hz	29.08
g	2.61 t, 6.8 Hz	35.58
1'	-	142.28
2'	7.07-7.24 m ^[a]	128.24
3'	7.07-7.24 m ^[a]	128.39
4'	7.07-7.24 m ^[a]	125.68
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 373.18919

gef. 373.18865

FT-IR (ATR): 3287, 2933, 2860, 1650, 1581, 1548, 1484, 1454, 1435, 1365, 1292, 1251, 1232, 1213, 1190, 1071, 1042, 795, 748, 699 cm⁻¹.

4.8.3 *N*-[2-(5-Phenoxy-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]acetamid (**26g**)



C₁₉H₂₀N₂O₃

(324.38)

26g wurde gemäß Vorschrift 4.8 dargestellt, jedoch mit erniedrigter Reaktionstemperatur (35 °C) aus **25** (218 mg, 1.00 mmol) und (Chlormethyl)phenylether (147 mg, 1.03 mmol) als

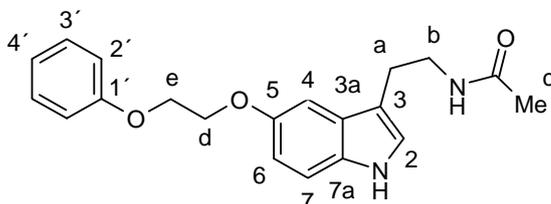
farbloses viskoses Öl (197 mg, 0.607 mmol, 61 %) erhalten. $R_f = 0.40$. Anal. RP-HPLC: $t_R = 15.2$ min.

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
1	8.39 br s	-
2	6.89-7.01 m ^[a]	123.22
3	-	112.64
3a	-	127.74
4	7.16-7.29 m ^[a]	105.42
5	-	151.04
6	6.89-7.01 m ^[a]	113.73
7	7.16-7.29 m ^[a]	111.90
7a	-	132.73
a	2.84 t, 6.6 Hz	25.11
b	3.49 qua, 6.6 Hz	39.74
C(O)NH	5.68 s	170.28
c	1.83 s	23.19
d	5.68 s	92.65
1'	-	157.17
2'	7.10 d, 7.8 Hz	116.48
3'	7.16-7.29 m ^[a]	129.49
4'	6.89-7.01 m ^[a]	122.21
[a] Signalüberlagerung.		

MS (EI); m/z (%): 324 (M^+ , 14.4), 266 (19.7), 265 (100.0), 252 (13.7), 201 (12.4), 172 (68.1), 159 (12.5), 146 (16.8), 142 (13.8), 107 (29.8).

FT-IR (ATR): 3411, 3276, 3073, 2925, 1648, 1598, 1585, 1532, 1482, 1455, 1434, 1365, 1291, 1220, 1182, 1070, 1029, 1007, 989, 755, 691 cm^{-1} .

4.8.4 *N*-{2-[5-(2-Phenoxyethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}acetamid (**26h**)



(338.41)

26h wurde aus **25** (218 mg, 1.00 mmol) und 2-(Bromethoxy)benzen (207 mg, 1.03 mmol) als gelbes viskoses Öl (186 mg, 0.550 mmol, 55 %) erhalten. $R_f = 0.37$. Anal. RP-HPLC: $t_R = 15.1$ min.

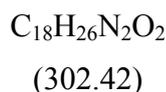
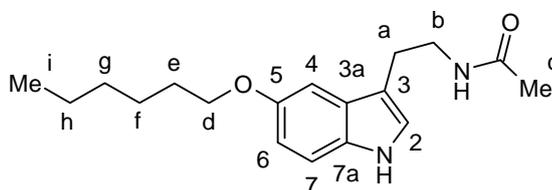
Smp.: 150-151 °C (Et₂O/MeOH, blass gelbe Kristalle).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.07 br s	-
2	6.87-7.02 m ^[a]	122.91
3	-	112.74
3a	-	127.74
4	7.08 s	102.25
5	-	153.06
6	6.87-7.02 m ^[a]	113.12
7	7.22-7.31 m ^[a]	112.01
7a	-	131.85
a	2.91 t, 6.0 Hz	25.26
b	3.55 qua, 6.0 Hz	39.76
C(O)NH	5.33 br s	170.17
c	1.90 s	23.35
d	4.15-4.30 m ^[a]	66.66
e	4.15-4.30 m ^[a]	67.64
1'	-	158.71
2'	6.87-7.02 m ^[a]	114.73
3'	7.22-7.31 m ^[a]	129.47
4'	6.87-7.02 m ^[a]	121.01
[a] Signalüberlagerung.		

MS (EI); *m/z* (%): 338 (M⁺, 28.0), 280 (21.4), 279 (100.0), 267 (14.7), 266 (70.8), 159 (41.2), 146 (24.8), 145 (21.6), 117 (12.0), 77 (16.0).

FT-IR (ATR): 3313, 2921, 2876, 1766, 1719, 1646, 1599, 1586, 1550, 1487, 1453, 1370, 1292, 1250, 1213, 1173, 1062, 1037, 959, 929, 755, 692 cm⁻¹.

4.8.5 *N*-[2-(5-Hexyloxy-1*H*-indol-3yl)ethyl]acetamid (**26i**)



26i wurde aus **25** (218 mg, 1.00 mmol) und 1-Bromhexan (170 mg, 1.03 mmol) als braunes viskoses Öl (206 mg, 0.681 mmol, 68 %) erhalten. R_f = 0.45. Anal. RP-HPLC: t_R = 17.2 min.

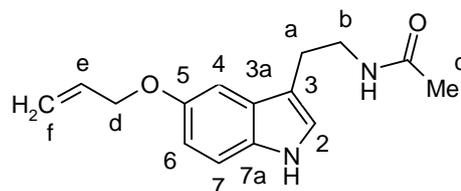
Smp.: 175 °C (Et₂O, weißer Feststoff).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.48 br s	-
2	6.93 s	122.83
3	-	112.33
3a	-	127.58
4	7.01 d, 1.8 Hz	101.59
5	-	125.56
6	6.84 dd, 1.8, 8.8 Hz	112.71
7	7.23 d, 8.8 Hz	111.92
7a	-	131.46
a	2.89 t, 6.2 Hz	25.16
b	3.54 qua, 6.2 Hz	39.74
C(O)NH	5.75 br s	170.03
c	1.89 s	23.24
d	3.97 t, 6.6 Hz	68.91
e	1.78 qui, 6.8 Hz	29.41
f	1.45 qui, 7.2 Hz	25.73
g	1.27-1.38 m ^[a]	31.25
h	1.27-1.38 m ^[a]	22.53
i	0.89 t, 6.9 Hz	13.95
[a] Signalüberlagerung.		

MS (EI); *m/z* (%): 302 (M⁺, 36.6), 244 (18.2), 243 (100.0), 231 (15.4), 230 (69.4), 159 (62.9), 146 (43.6).

FT-IR (ATR): 3391, 3268, 2929, 2858, 1651, 1524, 1485, 1460, 1434, 1294, 1214, 1191, 1070, 795 cm⁻¹.

4.8.6 *N*-[2-(5-Allyloxy-1*H*-indol-3yl)ethyl]acetamid (**26j**)



C₁₅H₁₈N₂O₂
(258.32)

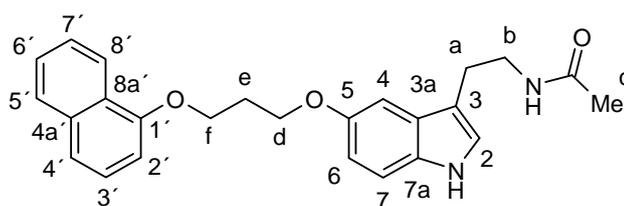
26j wurde aus **25** (218 mg, 1.00 mmol) und 3-Brompropen (125 mg, 1.03 mmol) als farbloses viskoses Öl (137 mg, 0.530 mmol, 53 %) erhalten. *R*_f = 0.46. Anal. RP-HPLC: *t*_R = 13.1 min.

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.30 br s	-
2	6.80-7.09 m ^[a]	122.90
3	-	112.50
3a	-	127.68
4	6.80-7.09 m ^[a]	102.07
5	-	152.92
6	6.80-7.09 m ^[a]	112.93
7	7.23 d, 8.1 Hz	111.97
7a	-	131.72
a	2.82-2.97 m	25.22
b	3.48-3.62 m	39.73
C(O)NH	5.67 br s	170.17
c	1.90 s	23.35
d	4.55 d, 4.5 Hz	69.84
e	6.01-6.16 m	133.83
f ^{E/Z}	5.26 dd, 1.7, 10.4 Hz 5.42 dd, 1.7, 17.2 Hz	117.36
[a] Signalüberlagerung.		

MS (EI); *m/z* (%): 258 (M⁺, 8), 237 (30), 236 (16), 235 (100), 224 (24), 222 (68), 199 (16), 186 (16), 159 (21), 158 (20), 146 (25), 145 (20).

FT-IR (ATR): 3402, 3277, 3082, 2925, 1646, 1540, 1481, 1454, 1434, 1365, 1293, 1211, 1186, 996, 927, 795 cm⁻¹.

4.8.7 *N*-(2-{5-[3-(Naphthalen-1yloxy)propoxy]-1*H*-indol-3yl}ethyl)-acetamid (**26k**)



C₂₅H₂₆N₂O₃

(402.50)

26k wurde aus **25** (218 mg, 1.00 mmol) und 1-(3-Brompropoxy)naphthalen (273 mg, 1.03 mmol) als farbloses viskoses Öl (229 mg, 0.569 mmol, 57 %) erhalten. R_f = 0.50. Anal. RP-HPLC: *t*_R = 17.7 min.

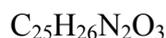
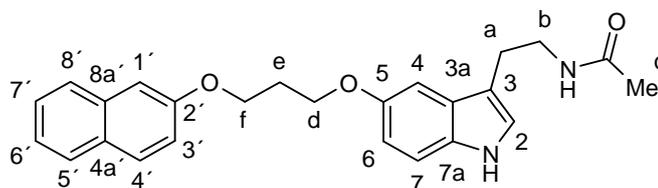
Smp.: 147-148 °C (MTB/THF, weißer Feststoff).

	¹ H-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]	¹³ C-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]
1	10.69 br s	-
2	7.03-7.16 m ^[a]	123.28
3	-	112.32
3a	-	127.55 ^[a]
4	7.03-7.16 m ^[a]	101.35
5	-	152.07
6	6.80 dd, 2.3, 8.7 Hz	111.42
7	7.26 d, 8.7 Hz	111.94
7a	-	131.47
a	2.79 t, 7.3 Hz	25.18
b	3.32 qua, 6.8 Hz	39.40
C(O)NH	7.94 t, 5.4 Hz ^[a]	168.93
c	1.83 s	23.66
d	4.40 t, 6.1 Hz	64.71
e	2.38 qui, 6.1 Hz	29.97
f	4.30 t, 6.2 Hz	64.89
1'	-	153.95
2'	7.03-7.16 m ^[a]	105.16
3'	7.43-7.58 m ^[a]	126.21
4'	7.43-7.58 m ^[a]	119.87
4a'	-	139.99
5'	7.90 d, 8.1 Hz ^[a]	127.41
6'	7.43-7.58 m ^[a]	126.38
7'	7.43-7.58 m ^[a]	125.23
8'	8.25 d, 7.6 Hz	121.44
8a'	-	127.55 ^[a]
[a] Signalüberlagerung.		

MS (EI); *m/z* (%): 403 (16.8), 402 (M⁺, 60.4), 344 (21.6), 343 (88.3), 330 (22.0), 200 (100.0), 186 (22.8), 185 (19.1), 184 (16.3), 172 (15.8), 159 (22.2), 158 (20.8), 157 (20.4), 146 (26.1), 144 (19.4), 130 (12.3), 115 (24.6).

FT-IR (ATR): 3409, 3281, 2925, 2873, 2855, 2359, 2341, 1650, 1578, 1484, 1458, 1438, 1390, 1269, 1238, 1213, 1188, 1098, 1071, 792, 770 cm⁻¹.

4.8.8 *N*-(2-{5-[3-(Naphthalen-2yloxy)propoxy]-1*H*-indol-3yl}ethyl)-acetamid (**26l**)



(402.50)

26l wurde aus **25** (218 mg, 1.00 mmol) und 2-(3-Brompropoxy)naphthalen (273 mg, 1.03 mmol) als farbloses viskoses Öl (173 mg, 0.430 mmol, 43 %) erhalten. $R_f = 0.47$. Anal. RP-HPLC: $t_R = 17.5$ min.

Smp.: 140 °C (MTB/THF, weißer Feststoff).

	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) [ppm]
1	10.64 br s	-
2	7.09-7.17 m ^[a]	123.29
3	-	112.31
3a	-	127.56
4	7.09-7.17 m ^[a]	101.35
5	-	152.05
6	6.80 dd, 2.3, 8.8 Hz	111.44
7	7.20-7.30 m ^[a]	111.94
7a	-	131.47
a	2.81 t, 7.1 Hz	25.12
b	3.30-3.42 m ^[b]	39.44
C(O)NH	7.96 br s	168.96
c	1.84 s	22.67
d	4.23 t, 5.6 Hz	64.73
e	2.31 qui, 5.9 Hz	28.88
f	4.34 t, 6.1 Hz	64.49
1'	7.34-7.44 m ^[a]	106.69
2'	-	156.42
3'	7.20-7.30 m ^[a]	118.70
4'	7.81-7.91 m ^[a]	129.24
4a'	-	128.43
5'	7.81-7.91 m ^[a]	126.65
6'	7.34-7.44 m ^[a]	123.49
7'	7.45-7.54 m	126.31
8'	7.81-7.91 m ^[a]	127.44
8a'	-	134.28
[a] Signalüberlagerung. [b] Signalüberlagerung mit Wassersignal.		

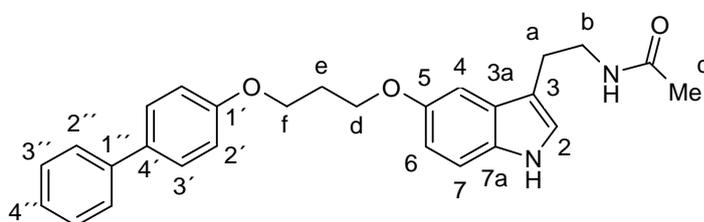
CHN: ber. C 74.60 % H 6.51 % N 6.96 %

gef. C 74.34 % H 6.77 % N 6.95 %

MS (EI); m/z (%): 403 (16.1), 402 (M^+ , 59.7), 344 (24.0), 343 (100.0), 331 (14.0), 330 (55.9), 200 (32.1), 186 (13.4), 185 (27.3), 184 (14.3), 172 (16.7), 159 (34.7), 157 (13.8), 146 (24.2), 144 (13.8), 127 (14.8), 115 (14.4).

FT-IR (ATR): 3398, 3378, 3302, 2949, 2926, 2874, 1643, 1631, 1556, 1483, 1462, 1439, 1259, 1215, 1183, 1070, 1058, 997, 977, 834, 794, 741 cm^{-1} .

4.8.9 *N*-(2-{5-[3-(Biphenyl-4-yloxy)propoxy]-1*H*-indol-3-yl}ethyl)-acetamid (**26m**)



$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$

(428.54)

26i wurde aus **25** (218 mg, 1.00 mmol) und 4-(3-Brompropoxy)biphenyl (300 mg, 1.03 mmol) als farbloses viskoses Öl (236 mg, 0.551 mmol, 55 %) erhalten. $R_f = 0.53$. Anal. RP-HPLC: $t_R = 18.0$ min.

Smp.: 141 °C (MTB/THF, weißer Feststoff).

	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) [ppm]
1	10.68 br s	-
2	7.09-7.18 m ^[a]	123.30
3	-	112.33
3a	-	127.57
4	7.09-7.18 m ^[a]	101.38
5	-	152.07
6	6.80 dd, 2.3, 8.7 Hz	111.46
7	7.20-7.54 m ^[a]	111.95
7a	-	131.48
a	2.81 t, 7.1 Hz	25.22
b	3.30-3.40 m ^[b]	39.45
C(O)NH	7.96 br s	168.97

c	1.84 s	22.68
d	4.23 t, 5.6 Hz	64.71
e	2.31 qui, 5.9 Hz	28.91
f	4.34 t, 6.1 Hz	64.47
1'	-	158.16
2'	7.09-7.18 m ^[a]	114.91
3'	7.82-7.92 m ^[a]	127.74
4'	-	132.54
1''	-	139.81
2''	7.82-7.92 m ^[a]	126.13
3''	7.20-7.54 m ^[a]	128.82
4''	7.20-7.54 m ^[a]	126.66
[a] Signalüberlagerung. [b] Signalüberlagerung mit Wassersignal.		

CHN: ber. C 75.68 % H 6.59 % N 6.54 %

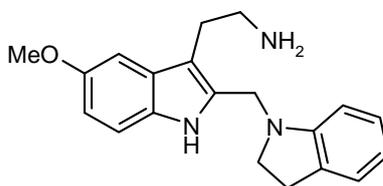
gef. C 75.30 % H 6.64 % N 6.81 %

MS (EI); *m/z* (%): 429 (M⁺, 11.6), 428 (36.1), 370 (25.8), 369 (100.0), 357 (15.6), 355 (52.4), 200 (27.3), 185 (15.2), 159 (24.7), 158 (10.3), 146 (19.2).

FT-IR (ATR): 3400, 3379, 3310, 2963, 2942, 2917, 2868, 1644, 1608, 1555, 1522, 1487, 1465, 1452, 1440, 1290, 1271, 1247, 1216, 1189, 1071, 1045, 997, 974, 826, 793, 759, 692 cm⁻¹.

4.9 Einzelvorschriften

4.9.1 2-[2-(2,3-Dihydroindol-1ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3yl]-ethylamin (**10**)



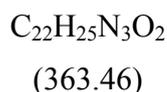
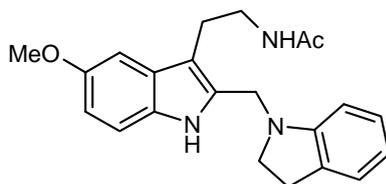
C₂₀H₂₃N₃O

(321.43)

10 wurde aus **9** (666 mg, 2.00 mmol) nach der Vorschrift⁴⁰ von ZLOTOS et al. nach zusätzlicher SC-Reinigung (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1, R_f = 0.29) als gelber erstarrter Schaum (333 mg, 1.04 mmol, 52 %) erhalten.

Smp.: 143-144 °C (gewaschen mit Et₂O, weißer Feststoff).

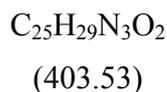
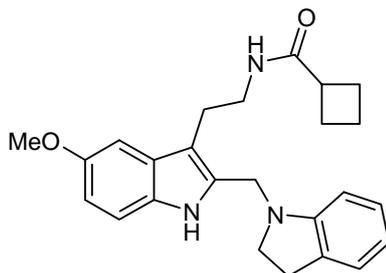
4.9.2 *N*-{2-[2-(2,3-Dihydroindol-1ylmethyl)-5-methoxy-1*H*-indol-3yl]-ethyl}acetamid (**8a**)



8a wurde aus **10** (60 mg, 0.186 mmol) nach der Vorschrift⁴⁰ von ZLOTOS et al. als gelber erstarrter Schaum (67 mg, 0.183 mmol, 98 %) erhalten.

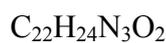
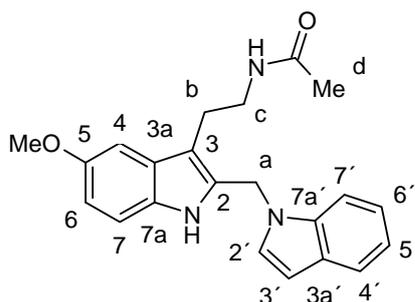
Smp.: 63-64 °C (blass gelber Feststoff). Lit.: 62-64 °C.⁴⁰

4.9.3 *N*-{2-[2-(2,3-Dihydroindol-1ylmethyl)-5-methoxy-1*H*-indol-3yl]-ethyl}cyclobutancarboxamid (**8b**)



8b wurde gemäß Vorschrift 4.4 aus **10** (268 mg, 0.829 mmol) und Cyclobutylcarbonsäure (89 mg, 0.889 mmol) als gelber erstarrter Schaum (320 mg, 0.789 mmol, 95 %) erhalten. SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1) R_f = 0.78.

Smp.: 66-68 °C (blass gelber Feststoff). Lit.: 66-68 °C.⁴⁰

4.9.4 *N*-[2-(2-Indol-1ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3yl)ethyl]acetamid
(**11a**)

(361.45)

Eine Mischung von **8a** (230 mg, 0.633 mmol) und Pd/C (10%ig, 32 mg) in MeOH (25 ml) wurde kurz gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Gemisch wurde 6 h bei 150 °C trocken erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde in CHCl₃ (50 ml) gelöst, über Celite[®] filtriert und mit CHCl₃ (50 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt mit Hilfe der SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 150:10:1, R_f = 0.56) gereinigt. Man erhielt neben zurückgewonnenem **8a** (45 mg, 20 %) **11a** (124 mg, 0.343 mmol, 54 %) als gelben erstarrten Schaum.

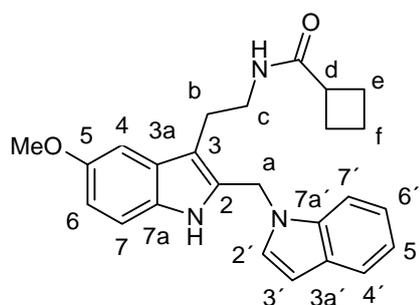
	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	7.80 br s	-
2	-	131.21
3	-	110.45
3a	-	128.83
4	6.51 d, 2.5 Hz	102.45
5	-	154.32
5-OMe	3.83 s	55.94
6	6.80 dd, 2.5, 8.8 Hz	112.60
7	6.91-7.15 m ^[a]	111.88
7a	-	130.75
a	5.37 s	41.88
b	2.97 t, 6.8 Hz	24.28
c	3.45 qua, 6.8 Hz	40.18
C(O)NH	5.53 br s	170.28
d	1.82 s	23.17
2'	6.99-7.22 m ^[a]	127.53
3'	6.99-7.22 m ^[a]	100.59
3a'	-	128.55
4'	6.99-7.22 m ^[a]	119.98
5'	6.99-7.22 m ^[a]	122.18
6'	7.63 d, 7.8 Hz	121.26
7'	7.31 d, 8.3 Hz	109.15
7a'	-	136.23
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 384.16825

gef. 384.16825

FT-IR (ATR): 3277, 2922, 2852, 1648, 1540, 1486, 1459, 1363, 1297, 1216, 1173, 1110, 1031, 801, 741 cm⁻¹.

4.9.5 *N*-[2-(2-Indol-1ylmethyl-5-methoxy-1*H*-indol-3yl)ethyl]cyclobutancarboxamid (**11b**)



C₂₅H₂₇N₃O₂

(401.51)

Eine Mischung von **8b** (70 mg, 0.174 mmol) und Pd/C (10%ig, 9 mg) in MeOH (25 ml) wurde kurz gerührt. Das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Gemisch 3 h bei 150 °C trocken erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde in CHCl₃ (14 ml) gelöst, über Celite[®] filtriert und mit CHCl₃ (14 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt mithilfe der SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 150:10:1, R_f = 0.56) gereinigt. Man erhielt **11b** (20 mg, 0.0498 mmol, 29 %) als gelbes viskoses Öl.

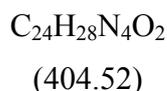
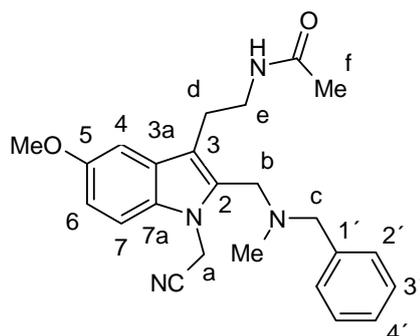
	¹ H-NMR(CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
NH	7.77 br s	-
2	-	131.24
3	-	110.52
3a	-	128.83
4	6.52 d, 2.5 Hz	102.40
5	-	154.29
5-OMe	3.83 s	55.95
6	6.79 dd, 2.5, 8.7 Hz	112.51
7	6.97-7.21 m ^[a]	111.84
7a	-	130.74
a	5.37 s ^[a]	41.89
b	2.97 t, 6.9 Hz	24.37
c	3.45 qua, 6.9 Hz	40.01
C(O)NH	5.38 br s ^[a]	175.03
d	1.96-2.08 m ^[a]	21.02
e ¹	2.12-2.24 m	25.30
e ²	1.96-2.08 m ^[a]	
f	1.24 t, 7.2 Hz	18.02
2'	6.97-7.21 m ^[a]	127.58
3'	6.97-7.21 m ^[a]	100.64
3a'	-	128.59
4'	6.97-7.21 m ^[a]	119.94
5'	6.97-7.21 m ^[a]	122.13
6'	7.64 d, 7.6 Hz	121.23
7'	7.30 d, 8.3 Hz	109.15
7a'	-	136.26
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 424.19955

gef. 424.19954

FT-IR (ATR): 3259, 2929, 2852, 1615, 1485, 1457, 1435, 1250, 1215, 1142, 1112, 1031, 799 cm⁻¹.

4.9.6 *N*-(2-{2-[(Benzylmethylamino)methyl]-1-cyanomethyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl}ethyl)acetamid (**13a**)



In eine eisgekühlte Lösung von **15** (365 mg, 1.00 mmol) in abs. DMF (2.5 ml) wurde Kalium-*tert*-butanolat (134 mg, 1.20 mmol) zugegeben, worauf sich die Lösung dunkel färbte. Nach 40 min Rühren wurde unter Eiskühlung Bromacetonitril (0.07 ml, 1.03 mmol) tropfenweise zugegeben, darauf trübte sich die Suspension leicht. Nach weiteren 5 h Rühren bei RT wurde eine zweite Portion Bromacetonitril (0.02 ml, 0.295 mmol) zugefügt und noch 1 h bei RT weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde tropfenweise auf Eis (20 g) gegeben, die org. Phase separiert und die wässr. Phase mit $CHCl_3$ (5 x 15 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels SC (CH_2Cl_2/THF , 1:1, $R_f = 0.65$) gereinigt. Man erhielt **13a** als gelbes viskoses Öl (183 mg, 0.452 mmol, 45 %).

	1H -NMR ($CDCl_3$) [ppm]	^{13}C -NMR ($CDCl_3$) [ppm]
2	-	133.01
3	-	113.09
3a	-	128.46
4	7.01 d, 2.2 Hz	101.34
5	-	154.87
5-OMe	3.83 s	55.95
6	6.90 dd, 2.2, 8.8 Hz	109.29
7	7.12-7.40 m ^[a]	112.61
7a	-	131.40
a	5.16 s	23.28
CN	-	115.18
b	3.53 s ^[a]	44.01
NMe	2.48 s	42.01
c	3.53 s ^[a]	62.39
1'	-	138.11
2'	7.12-7.40 m ^[a]	129.12

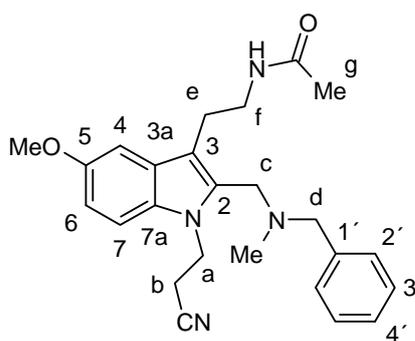
3'	7.12-7.40 m ^[a]	128.52
4'	7.12-7.40 m ^[a]	127.53
d	2.91 t, 6.4 Hz	31.73
e	3.43 qua, 6.4 Hz	40.14
C(O)NH	5.78 br s	170.16
f	1.90 s	22.59
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 427.21045

gef. 427.21135

FT-IR (ATR): 3299, 3061, 3028, 2929, 2834, 2794, 2358, 2342, 1632, 1484, 1454, 1432, 1364, 1232, 1160, 1045, 1018, 798, 735, 700 cm⁻¹.

4.9.7 *N*-{2-[2-[(Benzylmethylamino)methyl]-1-(2-cyanoethyl)-5-methoxy-1*H*-indol-3yl]ethyl}acetamid (**13b**)



C₂₅H₃₀N₄O₂

(418.54)

Zu einer gerührten Lösung von **15** (410 mg, 1.12 mmol) und Acrylnitril (0.157 ml, 2.24 mmol) in Dioxan/THF (1:1, 6.7 ml) wurde bei 0 °C tropfenweise eine katalytische Menge Triton B[®] (0.056 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei RT gerührt. Dann fügte man 2M HCl (4 ml) zu und entfernte die Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt reinigte man mithilfe der SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1, R_f = 0.72). Man erhielt **13b** als gelbes viskoses Öl (288 mg, 0.688 mmol, 61 %).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
2	-	133.61
3	-	112.06
3a	-	128.08
4	7.01 d, 2.3 Hz	101.04
5	-	154.36
5-OMe	3.83 s	55.90

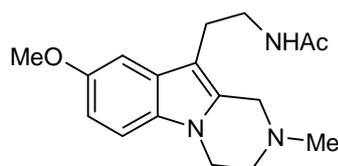
6	6.86 dd, 2.3, 8.8 Hz	109.27
7	7.12 d, 8.8 Hz	112.19
7a	-	130.93
a	4.37 t, 7.2 Hz	39.17
b	2.72 t, 7.2 Hz	18.19
CN	-	117.56
c	3.58 s	50.02
NMe	2.14 s	41.91
d	3.55 s	62.81
1'	-	138.21
2'	7.23-7.39 m ^[a]	129.29
3'	7.23-7.39 m ^[a]	128.52
4'	7.23-7.39 m ^[a]	127.50
e	2.88-2.94 m	24.15
f	3.44 qua, 6.4 Hz	40.02
C(O)NH	5.88 s	170.14
g	1.90 s	23.16
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 441.22665

gef. 441.22610

FT-IR (ATR): 3287, 2927, 2832, 2791, 2361, 2340, 1649, 1542, 1482, 1454, 1423, 1364, 1231, 1159, 1044, 1015, 854, 797, 746, 701 cm⁻¹.

4.9.8 *N*-[2-(8-Methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]-indol-10yl)ethyl]acetamid (**12a**)



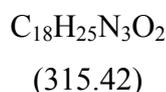
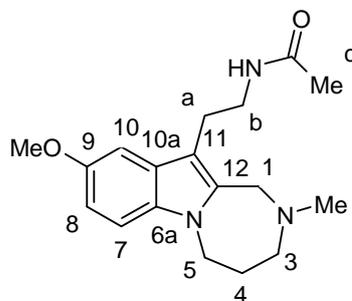
C₁₇H₂₃N₃O₂

(301.39)

Zu einer Lösung von **13a** (290 mg, 0.717 mmol) in Eisessig (1.45 ml) wurde Pd/C (10%ig, 37 mg) zugegeben. Die Mischungen wurden in einen Autoklaven überführt, der evakuiert und mit Wasserstoff (7 bar) befüllt wurde. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei RT gerührt. Zur Abtrennung des Hydrierkatalysators filtrierte man über Celite[®] und wusch mit CHCl₃ (50 ml) nach. Die gelbe Lösung wurde auf pH 8-9 gebracht (25%iger NH₃), die Phasen separiert und die wässr. Phase mit CHCl₃ extrahiert (4 x 25 ml). Die vereinten org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde mittels SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, R_f = 0.48) gereinigt. Man erhielt **12a** als gelbes

viskoses Öl (108 mg, 0.358 mmol, 50 %). Die analytischen Daten stimmten mit dem Literaturdaten⁵⁷ überein.

4.9.9 *N*-[2-(9-Methoxy-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[1,4]diazepino-[1,2-*a*]indol-11yl)ethyl]acetamid (**12b**)



Zu einer Lösung von **13b** (300 mg, 0.717 mmol) in Eisessig (1.45 ml) wurde Pd/C (10%ig, 37 mg) zugegeben. Die Mischungen wurden in einen Autoklaven überführt, der evakuiert und mit Wasserstoff (7 bar) befüllt wurde. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei RT gerührt. Zur Abtrennung des Hydrierkatalysators filtrierte man über Celite[®] und wusch mit CHCl₃ (50 ml) nach. Die gelbe Lösung wurde auf pH 8-9 gebracht (25%iger NH₃), die Phasen separiert und die wässr. Phase mit CHCl₃ extrahiert (4 x 25 ml). Die vereinten org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde mittels SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, R_f = 0.40) gereinigt. Man erhielt **12b** als farblosen erstarrten Schaum (92 mg, 0.292 mmol, 41 %).

Smp.: 45-49 °C.

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	3.73 br s	44.18
NMe	2.36 s	44.84
3	2.85-2.94 m ^[a]	60.49
4	1.77-1.84 m	28.32
5	4.16 t, 4.3 Hz	51.55
6a	-	131.53
7	7.13 d, 8.8 Hz	111.68
8	6.83 dd, 2.5, 8.8 Hz	109.53
9	-	153.75
9-OMe	3.83 s	55.95
10	6.95 d, 2.5 Hz	100.49
10a	-	127.20

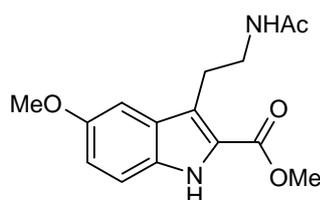
11	-	109.60
12	-	136.60
a	2.85-2.94 m ^[a]	23.74
b	3.44 qua, 6.1 Hz	40.02
C(O)NH	5.99 s	170.16
c	1.86 s	23.05
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + 1 ber. 316.20195

gef. 316.20231

FT-IR (ATR): 3279, 2934, 2833, 2789, 1647, 1622, 1554, 1485, 1454, 1427, 1367, 1265, 1230, 1157, 1046, 1013, 797, 749, 702 cm⁻¹.

4.9.10 3-(2-Acetylaminoethyl)-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäure-methylester (**16a**)



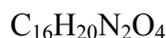
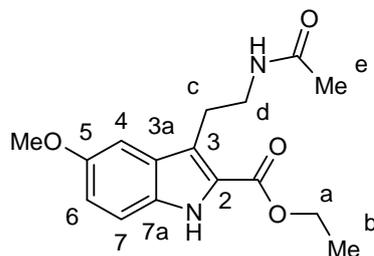
C₁₅H₁₈N₂O₄

(290.32)

Eine Lösung von **4b** (300 mg, 1.23 mmol) und Essigsäureanhydrid (1.90 ml) in THF (8 ml) wurde über RANEY-Nickel (50%ige Suspension in Wasser, 2.0 ml) bei 4 bar (50 °C) über 4 h gerührt. Man ließ die Lösung abkühlen. Der Katalysator wurde über Celite[®] abfiltriert und mit MeOH nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt mittels SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, R_f = 0.51) gereinigt. Man erhielt **16a** als beigen Feststoff (318 mg, 1.10 mmol, 89 %).

Smp.: 166-167 °C (MTB/EtOH, blass gelbe Kristalle). Lit.: 160–161 °C.³²

4.9.11 3-(2-Acetylaminoethyl)-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester (**16b**)



(304.35)

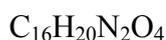
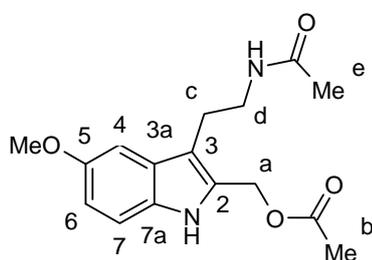
Zu einer gerührten Lösung von **17** (276 mg, 1.00 mmol) in abs. DMF (1 ml) wurde DMAP (855 mg, 7.00 mmol) und EtOH (0.5 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und DCC (227 mg, 1.10 mmol) hinzugefügt. Man rührte 5 min bei 0 °C und 3 h bei RT weiter. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit CH₂Cl₂ (35 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in CHCl₃ (35 ml) aufgenommen. Man wusch mit 0.5 M HCl (2 x 15 ml) und gesät. NaHCO₃ (2 x 15 ml), trocknete die org. Phase über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wurde mittels SC (EtOAc/THF, 4:1, R_f = 0.31) gereinigt. Man erhielt **16b** als weißen Feststoff (197 mg, 0.647 mmol, 65 %).

Smp.: 190-191 °C (MTB/THF, farblose Kristalle).

	¹ H-NMR(CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	11.44 br s	-
2	-	123.67
3	-	119.95
3a	-	127.76
4	7.17 d, 2.3 Hz	100.35
5	-	153.59
5-OMe	3.82 s	55.24
6	6.96 dd, 2.3, 8.8 Hz	116.36
7	7.34 d, 8.8 Hz	113.37
7a	-	131.60
CO ₂ Et	-	161.67
a	4.37 qua, 7.1 Hz	60.07
b	1.40 t, 7.1 Hz	14.23
c	3.17 t, 7.1 Hz	24.73
d	3.30 qua, 6.7 Hz	39.58
C(O)NH	7.95 t, 5.4 Hz	169.02
e	1.79 s	22.65

CHN:	ber.	C	62.71 %	H	6.45 %	N	9.35 %
	gef.	C	63.14 %	H	6.62 %	N	9.20 %
MS (EI); <i>m/z</i> (%):	304 (M^+ , 23.4), 245 (100.0), 232 (22.3), 200 (15.2), 199 (88.1), 187 (25.1), 186 (91.1), 158 (27.1).						
FT-IR (ATR):	3363, 3211, 2975, 2938, 2360, 2341, 1686, 1649, 1562, 1538, 1437, 1369, 1338, 1252, 1217, 1173, 1025, 777, 694 cm^{-1} .						

4.9.12 Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-methoxy-1H-indol-2-yl]-methylester (**7**)



(304.35)

Zu einer Lösung von LiAlH_4 (305 mg, 8.00 mmol) in abs. Et_2O (12.5 ml) wurde unter Eiskühlung **4a** (489 mg, 2.00 mmol) in abs. THF (12.5 ml) zugetropft. Nach 4 h Erhitzen unter Rückfluss wurde unter Eiskühlung vorsichtig Wasser zugetropft. Anschließend wurde der Niederschlag über Celite[®] filtriert und mit EtOAc (50 ml) nachgewaschen. Die org. Phase wurde separiert und die wässr. Phase mit EtOAc (4 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Dieses wurde in CH_2Cl_2 (50 ml) und THF (6 ml) gelöst und TEA (3.0 ml) sowie Ac_2O (1.9 ml, 20.5 mmol) zugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mithilfe der SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{ NH}_3$, 100:10:1, $R_f = 0.50$) gereinigt. Man erhielt **7** als gelben kristallinen Feststoff (320 mg, 1.05 mmol, 53 %).

Smp.: 143 °C (MTB/THF, kubische Kristalle).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.66 br s	-
2	-	131.26
3	-	112.35
3a	-	127.66
4	6.97 d, 2.3 Hz	100.57
5	-	154.08
5-OMe	3.80 s	55.85
6	6.83 dd, 2.3, 8.8 Hz	113.37
7	7.13 d, 8.8 Hz	112.01
7a	-	130.82
a	5.16 s	57.47
OCO	-	170.24
b	2.04 s	20.89
c	2.93 t, 6.5 Hz	23.88
d	3.48 qua, 6.5 Hz	40.03
C(O)NH	5.86 s	171.90
e	1.89 s	23.12

CHN: ber. C 63.14 % H 6.62 % N 9.20 %

gef. C 62.93 % H 6.74 % N 9.07 %

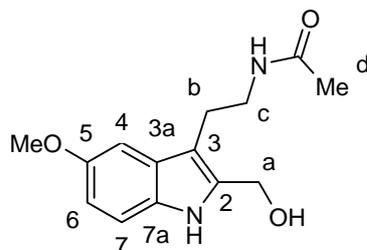
MS (ESI): M + Na⁺ ber. 327.13153

gef. 327.13143

MS (EI); *m/z* (%): 304 (M⁺, 3.6), 245 (9.2), 244 (9.2), 185 (15.5), 173 (17.9), 172 (33.6), 158 (15.7), 173 (17.9), 60 (21.5), 45 (62.9), 43 (100.0), 42 (17.5), 29 (14.8).

FT-IR (ATR): 3345, 3146, 2928, 2853, 1716, 1649, 1452, 1435, 1248, 1217, 1134, 1109, 1030, 1001, 857, 797 cm⁻¹.

4.9.13 *N*-[2-(2-Hydroxymethyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]acetamid (**18**)



C₁₄H₁₈N₂O₃

(262.31)

Eine Mischung von **7** (106 mg, 0.378 mmol) und KOH (66 mg, 1.76 mmol) in MeOH (2 ml) und Wasser (0.1 ml) wurde 6 h unter Rückfluss gerührt. Dann wurde Wasser (10 ml) zugegeben und die Mischung mit CHCl₃ extrahiert (3 x 10 ml). Die vereinten org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde mittels SC (CHCl₃/MeOH, 9:1, R_f = 0.23) gereinigt. Man erhielt **18** als weißen Feststoff (61 mg, 0.233 mmol, 67 %).

Smp.: 142-143 °C (MTB/THF, blass braunes Pulver).

	¹ H-NMR (CD ₃ OD) [ppm]	¹³ C-NMR (CD ₃ OD) [ppm]
1	- ^[a]	-
2	-	136.74
3	-	110.45
3a	-	129.78
4	6.97 d, 2.3 Hz	101.41
5	-	155.09
5-OMe	3.76	56.32
6	6.68 dd, 2.4, 8.8 Hz	112.74
7	7.14 d, 8.8 Hz	112.78
7a	-	132.66
a	4.64 s	56.38
OH	- ^[a]	-
b	2.87 t, 7.1 Hz	24.85
c	3.33 t, 7.1 Hz	41.62
C(O)NH	- ^[a]	173.31
d	1.82 s	22.60
[a] H-D-Austausch.		

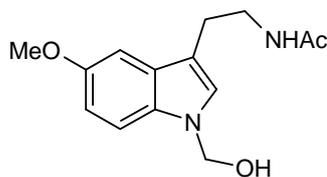
CHN: ber. C 64.11 % H 6.92 % N 10.68 %

gef. C 63.99 % H 6.82 % N 10.51 %

MS (EI); m/z (%):. 262 (M⁺, 38.8), 244 (43.9), 203 (85.7), 190 (86.5), 188 (28.2), 187 (16.8), 185 (16.1), 174 (51.5), 173 (32.8), 172 (100.0), 158 (15.1).

FT-IR (ATR): 3346, 3269, 3111, 1604, 1573, 1485, 1452, 1433, 1362, 1302, 1250, 1212, 1104, 1032, 1018, 798 cm⁻¹.

4.9.14 *N*-[2-(1-Hydroxymethyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]acetamid
(**19**)



$C_{14}H_{18}N_2O$

(262.31)

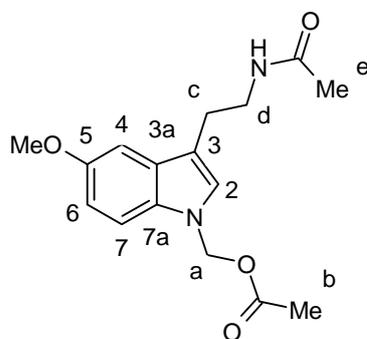
MLT (350 mg, 1.51 mmol) wurde zu 1M LiOH-Lösung (0.65 ml) zugegeben. Die Suspension wurde unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Dann gab man 40%ige Formaldehydlösung (95 mg, 1.50 mmol) hinzu und ließ das Gemisch für 4 h im Ultraschallbad (RT) stehen. Die Reaktionsmischung wurde mit HCl neutralisiert. Der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde mittels SC (Gradient: $CHCl_3/MeOH/25\% NH_3$, 150:10:1 nach 100:10:1*, $R_f^* = 0.35$) gereinigt. Neben MLT (18 %) erhielt man **19** als weißen Feststoff (320 mg, 1.22 mmol, 81 %). Die NMR-Daten stimmten mit Literaturdaten⁶⁷ überein.

Smp.: 126 °C (CH_2Cl_2 , mikrokristalliner Feststoff).

MS (EI); m/z (%): 262 (M^+ , 1.1), 233 (3.7), 232 (23.2), 203 (3.8), 174 (14.9), 173 (94.8), 161 (12.6), 160 (100.0), 158 (13.9), 145 (23.9), 130 (7.4), 117 (17.8).

FT-IR (ATR): 3347, 3108, 2972, 2940, 1615, 1578, 1561, 1488, 1448, 1371, 1347, 1302, 1231, 1204, 1172, 1042, 1020, 878, 837, 791 cm^{-1} .

4.9.15 Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-methoxyindol-1-ylmethyl-ester] (**20**)



$C_{16}H_{20}N_2O_4$

(304.35)

Eine Lösung von **19** (52 mg, 0.198 mmol) in abs. THF (10 ml) wurde auf 0 °C gekühlt. Es wurden zuerst TEA (1.0 ml), dann Ac₂O (0.50 ml, 5.29 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde noch 16 h bei RT gerührt. Danach stellte man den pH-Wert der Mischung auf 8-9 ein (25%iger NH₃) und rührte noch eine 1 h. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte das Rohprodukt mithilfe der SC (THF₃/25% NH₃, 100:1, R_f = 0.55). Man erhielt neben **19** (20 %) **20** als farbloses viskoses Öl (45 mg, 0.148 mmol, 75 %).

Smp.: 120-122 °C (MTB, weißer Feststoff).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
2	7.04 s	126.89
3	-	113.78
3a	-	129.13
4	7.01 d, 2.4 Hz	101.09
5	-	154.82
5-OMe	3.84 s	55.89
6	6.91 dd, 2.4, 8.8 Hz	112.68
7	7.35 d, 8.8 Hz	110.51
7a	-	131.62
a	5.98 s	68.47
C(O)O	6.37 t, 7.2 Hz	170.06
b	2.01 s	20.81
c	2.88 t, 6.8 Hz	25.11
d	3.54 qua, 6.5 Hz	39.50
C(O)NH	5.62 br s	170.69
e	1.93 s	23.31

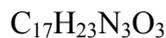
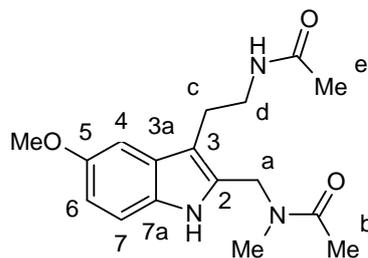
CHN: ber. C 63.14 % H 6.62 % N 9.20 %

gef. C 63.09 % H 6.69 % N 9.31 %

MS (EI); m/z (%): 304 (M⁺, 20.5), 246 (16.5), 245 (100.0), 232 (36.3), 186 (20.9), 174 (11.5), 173 (33.5), 161 (10.5), 160 (86.3), 158 (8.0), 145 (10.0).

FT-IR (ATR): 3292, 3090, 2924, 1747, 1638, 1561, 1489, 1450, 1365, 1211, 1173, 1033, 1012, 944, 827, 797 cm⁻¹.

4.9.16 *N*-(2-{2-[(Acetylmethylamino)methyl]-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl}-ethyl)acetamid (**21**)



(317.39)

Zu einer Lösung von **15** (183 mg, 0.500 mmol) und Pd/C (10%ig, 183 mg) in abs. MeOH (3.5 ml) wurde wasserfreies NH_4HCO_2 (158 mg, 2.51 mmol) zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Danach wurde der Katalysator über Celite[®] entfernt und mit CHCl_3 (20 ml) nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{ NH}_3$, 70:40:1, $R_f = 0.32$) gereinigt. Man erhielt Debenzyl-**15** als gelbes viskoses Öl (104 mg, 0.378 mmol, 76 %).

24 wurde gemäß Vorschrift 4.7 aus Debenzyl-**15** (72 mg, 0.261 mmol) als farblose Kristalle (60 mg, 0.189 mmol, 72 %) erhalten. SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{ NH}_3$, 100:10:1). $R_f = 0.36$.

Smp.: 184 °C (MTB/ CH_2Cl_2 , farblose Kristalle).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.94 br s	-
2	-	133.04
3	-	109.90
3a	-	127.55
4	6.94 d, 1.5 Hz	100.54
5	-	153.87
5-OMe	3.79 s	55.93
6	6.77 dd, 1.5, 8.6 Hz	112.14
7	7.13 d, 8.6 Hz	111.82
7a	-	130.89
a	4.48 s	42.78
C(O)N	-	170.23
NMe	2.86-3.03 m ^[a]	36.47
b	2.05 s	21.63
c	2.86-3.03 m ^[a]	24.07
d	3.38-3.49 m	40.47
C(O)NH	5.89 s	172.12
e	1.84 s	23.20
[a] Signalüberlagerung.		

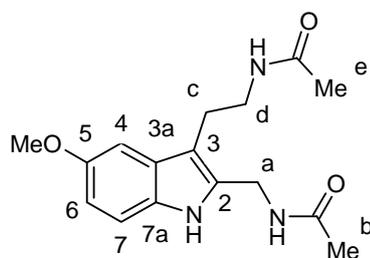
CHN: ber. C 64.33 % H 7.30 % N 13.24 %

gef. C 64.17 % H 7.24 % N 13.14 %

MS (EI); *m/z* (%): 317 (M⁺, 76.9), 258 (68.1), 245 (76.4), 244 (45.8), 203 (77.3), 185 (44.0), 174 (52.9), 173 (40.0), 172 (100.0), 158 (28.8).

FT-IR (ATR): 3162, 3070, 2936, 1635, 1557, 1485, 1447, 1428, 1405, 1376, 1307, 1293, 1207, 1106, 1029, 1017 cm⁻¹.

4.9.17 *N*-{2-[2-(Acetylaminoethyl)-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl]ethyl}-acetamid (**24**)



C₁₆H₂₁N₃O₃
(303.36)

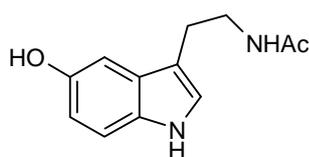
Zu einer Lösung von **23** (63 mg, 0.154 mmol) und Pd/C (10%ig, 57 mg) in abs. MeOH (1.1 ml) wurde wasserfreies NH_4HCO_2 (49 mg, 0.774 mmol) zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Danach wurde der Katalysator über Celite[®] entfernt und mit MeOH nachgewaschen (15 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene Debenzyl-**23** (gelbes viskoses Öl, 11 mg, 0.0504 mmol, 33 %) weiter umgesetzt.

24 wurde gemäß Vorschrift 4.3.4 aus Debenzyl-**23** (11 mg, 0.0504 mmol) als blass gelbes viskoses Öl (14 mg, 0.0462 mmol, 91 % bezogen auf Debenzyl-**23**) erhalten. SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{ NH}_3$, 100:10:1). $R_f = 0.47$.

	¹ H-NMR (CDCl_3) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl_3) [ppm]
1	8.88 br s	-
2	-	134.39
3	-	109.88
3a	-	127.91
4	6.98 s ^[a]	100.59
5	-	153.98
5-OMe	3.81 s	56.04
6	6.79 d, 7.9 Hz ^[a]	111.96
7	7.16 d, 7.9 Hz	111.93
7a	-	130.64
a	4.41 s	34.98
C(O)NH	7.05 br s	171.67
b	1.97 s	23.12 ^[b]
c	2.85-2.98 m ^[a]	23.99
d	3.39-3.52 m ^[a]	40.67
C(O)NH	6.10 br s	171.05
e	1.88 s	23.12 ^[b]
[a] keine Signalauflösung. [b] Signalüberlagerung (belegt durch HMQC).		

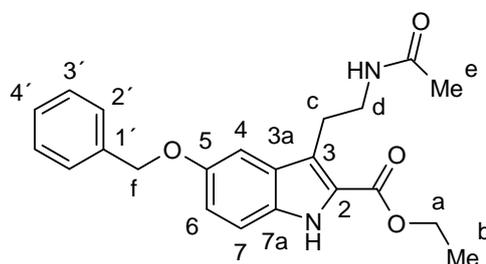
MS (EI); m/z (%): 304 (13.6), 303 (M^+ , 67.8), 245 (19.2), 244 (100.0), 232 (15.4), 231 (90.6), 201 (20.1), 190 (16.9), 189 (96.0), 186 (11.1), 185 (21.1), 174 (11.5), 173 (25.5), 172 (69.2), 158 (17.2).

FT-IR (ATR): 3267, 3073, 2932, 1630, 1548, 1486, 1435, 1372, 1293, 1216, 1176, 1115, 1030, 800 cm^{-1} .

4.9.18 *N*-[2-(5-Hydroxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]acetamid (**25**)

(218.26)

Eine Lösung von (5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (525 mg, 2.00 mmol) in THF (12 ml) und Essigsäureanhydrid (2.65 ml) wurde über RANEY-Nickel (50%ige wässr. Suspension, 2.8 ml) und Pd/C (10%ig, 145 mg) bei 4 bar (50 °C) über 12 h gerührt. Man ließ die Lösung abkühlen, der Katalysator wurde über Celite[®] filtriert und mit THF nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt mittels SC (CHCl₃/MeOH, 4:1, R_f = 0.47) gereinigt. Man erhielt **25** als farblosen erstarrten Schaum (311 mg, 1.42 mmol, 71 %). Die anal. Daten stimmten mit den Literaturdaten¹⁰⁴ überein.

4.9.19 3-(2-Acetylaminoethyl)-5-benzyloxy-1*H*-indol-2-carbonsäure-ethylester (**29**)

(380.45)

Eine Lösung von **28** (460 mg, 1.36 mmol) und Essigsäureanhydrid (2.13 ml) in THF (9 ml) wurde über RANEY-Nickel (50%ige wässr. Suspension, 2.2 ml) bei 4 bar (50 °C) über 6 h gerührt. Man ließ die Lösung abkühlen, der Katalysator wurde über Celite[®] filtriert und mit THF nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt mittels SC (EtOAc, R_f = 0.32) gereinigt. Man erhielt **29** als blass gelben Feststoff (396 mg, 1.04 mmol, 77 %).

Smp.: 175 °C (MTB/THF, weiße Kristalle).

	¹ H-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]	¹³ C-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]
1	11.46 br s	-
2	-	123.83
3	-	119.94
3a	-	131.76
4	7.31 d, 2.3 Hz	102.15
5	-	152.62
6	7.34-7.58 m ^[a]	113.39
7	7.04 dd, 2.3, 8.8 Hz	116.74
7a	-	137.37 ^[a]
C(O)O		161.67
a	4.37 qua, 7.1 Hz	60.08
b	1.40 t, 7.1 Hz	14.23
c	3.19 t, 7.1 Hz	24.73
d	3.72 qua, 6.6 Hz	39.58
C(O)NH	7.95 t, 5.4 Hz	169.07
e	1.80 s	22.66
f	5.15 s	69.75
1'	-	137.37 ^[a]
2'	7.34-7.58 m ^[a]	127.83
3'	7.34-7.58 m ^[a]	128.37
4'	7.34-7.58 m ^[a]	127.74
[a] Signalüberlagerung.		

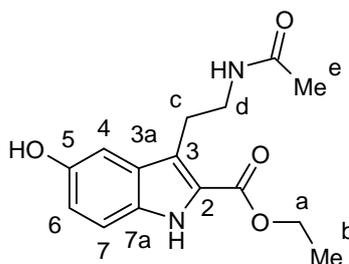
CHN: ber. C 69.46 % H 6.36 % N 7.36 %

gef. C 69.54 % H 6.42 % N 7.43 %

MS (EI); *m/z* (%): 380 (M⁺, 28.3), 322 (21.3), 321 (90.5), 308 (14.7), 262 (15.9), 230 (64.5), 201 (36.1), 184 (25.0), 172.1 (18.4), 91 (100.0).

FT-IR (ATR): 3316, 2978, 2906, 2867, 1687, 1645, 1557, 1535, 1472, 1463, 1253, 1236, 1218, 1203, 1177, 1120, 1019, 741, 656 cm⁻¹.

4.9.20 3-(2-Acetylaminoethyl)-5-hydroxy-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**30**)



C₁₅H₁₈N₂O₄

(290.32)

Methode A:

MgI₂ (685 mg, 2.50 mmol) in abs. Et₂O (25 ml) wurde zu einer Suspension von **29** (475 mg, 1.25 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (25 ml) gegeben. Die Mischung wurde 15 min unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde Wasser/EtOH (1:1, 30 ml) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels SC (THF/25 % NH₃, 100:1, R_f = 0.56) gereinigt. Man erhielt **30** als weißen Feststoff (290 mmol, 0.999 mmol, 80 %).

Methode B:

1M BBr₃ (in CH₂Cl₂, 1 ml) wurde unter Eiskühlung einer Lösung von **29** (150 mg, 0.394 mmol) in CH₂Cl₂ (12 ml) tropfenweise zugegeben. Direkt nach der Zugabe der BBr₃-Lösung fiel ein gelber Niederschlag aus. Die erhaltene Suspension wurde noch 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis (20 g) gegeben und vorsichtig mit 2M Na₂CO₃ neutralisiert. Das Gemisch wurde vollständig vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Feststoff in THF (50 ml) aufgenommen und über Celite[®] filtriert. Das Filtrat wurde getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde mittels SC gereinigt (THF/25 % NH₃, R_f = 0.56). Man erhielt **30** als weißen Feststoff (91 mg, 0.313 mmol, 80 %).

Smp.: 220-221 °C (MTB/THF, weiße Kristalle).

	¹ H-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]	¹³ C-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]
1	11.29 br s	-
2	-	123.80
3	-	119.43
3a	-	128.38
4	6.96 d, 2.1 Hz	102.98
5	-	151.23
5-OH	8.95 br s	-
6	6.85 dd, 2.1, 8.7 Hz	116.68
7	7.27 d, 8.7 Hz	113.27
7a	-	131.33
C(O)O	-	161.93
a	4.36 qua, 7.1 Hz	60.23
b	1.39 t, 7.1 Hz	14.50
c	3.11 t, 7.3 Hz	39.78
d	3.26 qua, 6.7 Hz	25.12
C(O)NH	7.95 t, 5.4 Hz	169.24
e	1.82 s	22.89

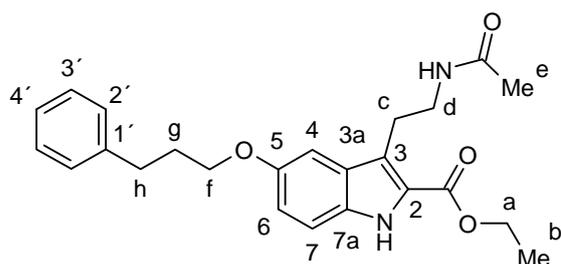
CHN: ber. C 62.06 % H 6.25 % N 9.65 %

gef. C 61.46 % H 6.24 % N 9.52 %

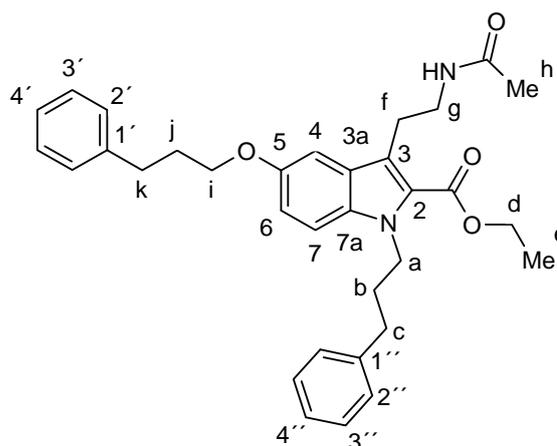
MS (EI); m/z (%): 291 (15.3), 290 (M^+ , 15.3), 232 (15.6), 231 (100.0), 218 (22.7), 186 (12.1), 185 (85.5), 173 (25.8), 172 (89.4), 145 (10.6), 144 (26.7).

FT-IR (ATR): 3622, 3355, 2955, 1682, 1652, 1624, 1559, 1540, 1505, 1472, 1435, 1371, 1357, 11342, 1308, 1250, 1215, 1200, 1156, 1098, 1019, 804, 778 cm^{-1} .

4.9.21 3-(2-Acetylaminoethyl)-5-(3-phenylpropoxy)-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**31a**) und Nebenprodukt (**31b**)



$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$
(408.50)



$\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$
(526.68)

31a und das Nebenprodukt **31b** wurden gemäß Vorschrift 4.8 aus **30** (115 mg, 0.391 mmol) und (3-Brompropyl)benzen (81 mg, 0.400 mmol) als blass braune viskose Öle (**31a**: 48 mg, 0.118 mmol, 30 %; **31b**: 53 mg, 0.130 mmol, 33 %) erhalten. SC ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$, 95:5). R_f (**31a**) = 0.48, R_f (**31b**) = 0.54.

31a:

Smp.: 172-173 °C (CH_2Cl_2 , weiße Kristalle).

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
1	8.69 br s	-
2	-	124.01
3	-	121.12
3a	-	130.87
4	6.95-7.05 m ^[a]	101.49
5	-	154.04
6	7.12-7.33 m ^[a]	112.78
7	6.95-7.05 m ^[a]	118.12

7a	-	131.16
C(O)O	-	162.28
a	4.40 qua, 6.8 Hz	60.99
b	1.41 t, 6.8 Hz	14.44
c	2.82 t, 6.2 Hz	32.22
d	3.54 t, 6.2 Hz	40.73
C(O)NH	6.00 br s	170.25
e	1.84 s	23.28
f	3.99 t, 6.7 Hz	67.55
g	2.12 t, 6.7 Hz	30.93
h	3.25 t, 6.7 Hz	24.16
1'	-	141.60
2'	7.12-7.33 m ^[a]	128.39
3'	7.12-7.33 m ^[a]	128.51
4'	7.12-7.33 m ^[a]	128.34
[a] Signalüberlagerung.		

CHN: ber. C 70.57 % H 6.91 % N 6.86 %

gef. C 70.36 % H 6.73 % N 6.85 %

MS (EI); *m/z* (%): 408 (M⁺, 22.5), 350 (25.2), 349 (99.7), 336 (15.0), 303 (27.0), 290 (26.3), 185 (28.5), 172 (32.2), 171 (14.5), 144 (18.1), 91 (100.0).

FT-IR (ATR): 3330, 3305, 2976, 2905, 1687, 1649, 1566, 1534, 1474, 1460, 1367, 1251, 1240, 1212, 1178, 1125, 1036, 1026, 775, 749, 698 cm⁻¹.

31b:

Smp.: 111-112 °C (Et₂O, weißer Feststoff).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
2	-	125.00
3	-	121.27
3a	-	127.01
4	6.95-7.00 m ^[a]	101.44
5	-	153.88
6	7.05-7.29 m ^[a]	111.32
7	6.95-7.00 m ^[a]	117.55
7a	-	133.56
a	4.42 t, 7.5 Hz	44.85
b	2.01-2.14 m ^[a]	32.18
c	2.62 t, 7.7 Hz	33.10
1'	-	141.13
2'	7.05-7.29 m ^[a]	127.93
3'	7.05-7.29 m ^[a]	128.38
4'	7.05-7.29 m ^[a]	125.84

C(O)O	-	162.51
d	4.34 qua, 7.1 Hz	60.76
e	1.36 t, 7.1 Hz	14.30
f	3.18 t, 6.2 Hz	23.86
g	3.49 qua, 6.2 Hz	40.67
C(O)NH	5.95 br s	170.07
h	1.80 s	23.23
i	3.96 t, 6.2 Hz	67.50
j	2.01-2.14 m ^[a]	30.90
k	2.80 t, 7.6 Hz	31.96
1''	-	141.57
2''	7.05-7.29 m ^[a]	128.24
3''	7.05-7.29 m ^[a]	128.48
4''	7.05-7.29 m ^[a]	126.00
[a] Signalüberlagerung.		

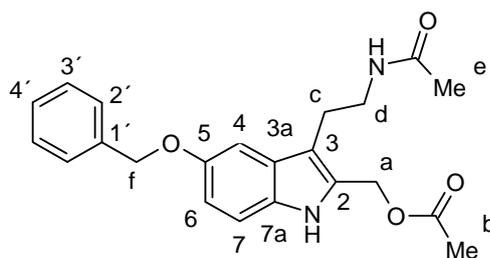
MS (ESI): M + Na⁺ ber. 549.27238

gef. 549.27232

MS (EI); *m/z* (%): 526 (M⁺, 25.1), 481 (25.0), 480 (63.9), 468 (20.8), 467 (53.4), 455 (13.5), 454 (34.9), 438 (21.2), 333 (16.8), 215 (13.9), 91 (100.0).

FT-IR (ATR): 3315, 2939, 2925, 1686, 1643, 1558, 1525, 1453, 1419, 1363, 1350, 1301, 1263, 1215, 1193, 1125, 750, 697 cm⁻¹.

4.9.22 Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-benzyloxy-1H-indol-2-yl-methylester] (**32**)



C₂₂H₂₄N₂O₄

(380.45)

32 wurde gemäß Vorschrift 4.4 und nachfolgend 4.7 aus **28** (968 mg, 2.89 mmol) als blass brauner erstarrter Schaum (915 mg, 2.41 mmol, 83 %) erhalten. SC (CHCl₃/MeOH, 9:1). R_f = 0.53.

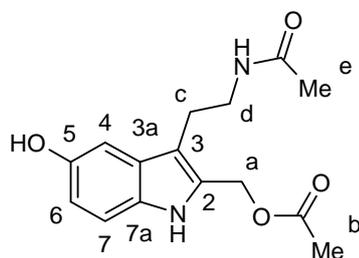
	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.61 br s	-
2	-	131.22
3	-	112.40
3a	-	127.45
4	7.08 d, 2.1 Hz	102.42
5	-	153.24
6	6.93 dd, 2.1, 8.7 Hz	114.05
7	7.17-7.48 ^[a]	112.00
7a	-	130.76
a	5.17 s	57.46
C(O)O	-	170.19
b	2.05 s	20.92
c	2.94 t, 6.3 Hz	23.89
d	3.48 qua, 6.3 Hz	39.98
C(O)NH	5.78 s	171.95
e	1.82	23.16
f	5.06 s	70.90
1'	-	137.38
2'	7.17-7.48 ^[a]	127.53
3'	7.17-7.48 ^[a]	128.43
4'	7.17-7.48 ^[a]	127.76
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 403.16283

gef. 403.16359

FT-IR (ATR): 3277, 3063, 2926, 1733, 1650, 1542, 1485, 1453, 1368, 1218, 1114, 1020, 738, 697 cm⁻¹.

4.9.23 Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-hydroxy-1H-indol-2-yl-methylester] (**33**)



C₁₅H₁₈N₂O₄
(290.32)

In einen Autoklaven wurde zu einer Lösung von **32** (530 mg, 1.39 mmol) in MeOH (20 ml) eine Suspension von Pd/C (10%ig, 101 mg) in MeOH (3 ml) zugegeben. Der Autoklav wurde evakuiert und mit Wasserstoff (4 bar) befüllt. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei RT

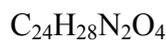
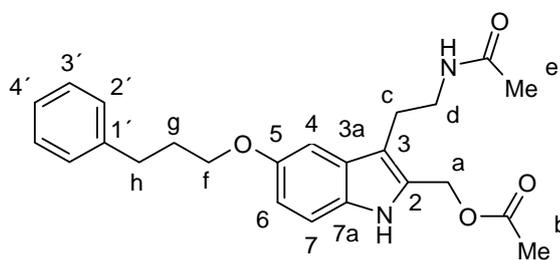
gerührt. Zur Abtrennung des Hydrierkatalysators filtrierte man über Celite[®] und wusch mit MeOH nach. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und ohne weitere Reinigung verwendet. Man erhielt **33** als farblosen erstarrten Schaum (363 mg, 1.25 mmol, 90 %).

	¹ H-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]	¹³ C-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]
1	10.39 br s	-
2	-	133.42
3	-	107.81
3a	-	129.95
4	6.76 d, 2.3 Hz	102.67
5	-	151.03
5-OH	8.50 s	-
6	6.51 dd, 2.3, 8.6 Hz	110.70
7	7.03 d, 8.6 Hz	111.48
7a	-	130.58
a	3.37 s	- ^[b]
OC(O)	-	169.88 ^[a]
b	2.29 s	12.15
c	2.68 t, 6.9 Hz	25.28
d	3.17 qua, 6.9 Hz	40.48
C(O)NH	7.92 br s	169.88 ^[a]
e	1.83 s	23.62

[a] Signalüberlagerung. [b] nicht beobachtet.

FT-IR (ATR): 3284, 2932, 1725, 1625, 1556, 1455, 1362, 1212, 115, 800 cm⁻¹.

4.9.24 Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-(3-phenylpropoxy)-1H-indol-2yl]methylester (**34a**)



(408.50)

34a wurde gemäß Vorschrift 4.8 aus **33** (77 mg, 0.265 mmol) und (3-Brompropyl)benzen (54 mg, 0.270 mmol) als braunes viskoses Öl (71 mg, 0.174 mmol, 66 %) erhalten. SC (CHCl₃/MeOH, 10:1). R_f = 0.43.

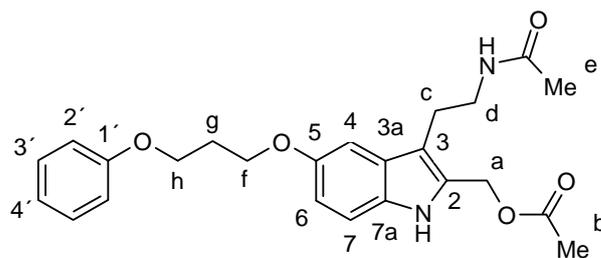
	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	7.86 br s	-
2	-	132.86
3	-	108.26
3a	-	129.07
4	6.86 d, 2.3 Hz	101.44
5	-	153.48
6	6.71 dd, 2.3, 8.6 Hz	111.31
7	7.04-7.24 m ^[a]	110.92
7a	-	130.43
a	4.44 s	65.72
OC(O)	-	170.00 ^[a]
b	2.26 s	11.62
c	2.71-2.80 m ^[a]	24.07
d	3.35-3.43 m	39.93
C(O)NH	5.47 br s	170.00 ^[a]
e	1.79 s	23.33
f	3.92 t, 6.2 Hz	67.87
g	1.98-2.09 m	31.06
h	2.71-2.80 m ^[a]	32.22
1'	-	141.69
2'	7.04-7.24 m ^[a]	128.51
3'	7.04-7.24 m ^[a]	128.33
4'	7.04-7.24 m ^[a]	125.80
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M - HOAc + Na⁺ ber. 373.18886

gef. 373.18913

FT-IR (ATR): 3404, 3281, 2932, 1650, 1589, 1530, 1484, 1454, 1299, 1211, 748, 699 cm⁻¹.

4.9.25 Essigsäure-[3-(2-acetylaminoethyl)-5-(3-phenoxypropoxy)-1H-indol-2-ylmethyl]ester (**34b**)



C₂₄H₂₈N₂O₅

(424.50)

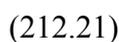
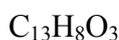
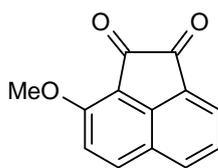
34b wurde gemäß Vorschrift 4.8 aus **33** (142 mg, 0.489 mmol) und (3-Brompropoxy)benzen (107 mg, 0.497 mmol) als blass gelbes viskoses Öl (175 mg, 0.412 mmol, 84 %) erhalten. SC (CHCl₃/MeOH, 9:1). R_f = 0.53.

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	7.86 br s	-
2	-	132.91
3	-	108.20
3a	-	129.06
4	6.80-6.91 m ^[a]	101.45
5	-	153.25
6	6.70 dd, 2.3, 8.6 Hz	111.22
7	7.06 d, 8.6 Hz	110.93
7a	-	130.47
a	- ^[b]	- ^[b]
OC(O)	-	170.03 ^[a]
b	2.26 s	11.62
c	2.77 t, 6.4 Hz	24.07
d	3.38 qua, 6.4 Hz	45.91
C(O)NH	5.47 br s	170.03 ^[a]
e	1.80 s	23.32
f	4.07-4.14 m ^[a]	64.49
g	2.19 qui, 6.2 Hz	29.53
h	4.07-4.14 m ^[a]	65.44
1'	-	158.81
2'	6.80-6.91 m ^[a]	114.49
3'	7.16-7.23 m	129.40
4'	6.80-6.91 m ^[a]	120.61
[a] Signalüberlagerung. [b] Signal nicht beobachtet.		

FT-IR (ATR): 3278, 2931, 1651, 1598, 1586, 1488, 1469, 1293, 1241, 1211, 1173, 1057, 1036, 753, 691 cm⁻¹.

MS (ESI): M - HOAc +Na⁺ ber. 389.18411
gef. 389.18356

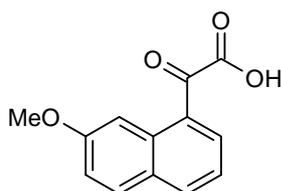
4.9.26 3-Methoxy-1,2-acenaphthylendion (**35**)



Verbindung **35** wurde nach der Vorschrift von STAUDINGER et al.⁸⁰ aus 2-Methoxynaphthalen (3.16 g, 20.0 mmol) hergestellt, jedoch mit Toluol (1.75 ml Gesamtvolumen/mmol 2-Methoxynaphthalen) statt Benzen als Lösungsmittel. Man erhielt **35** (1.70 g, 8.01 mmol, 80 %) als gelben Feststoff.

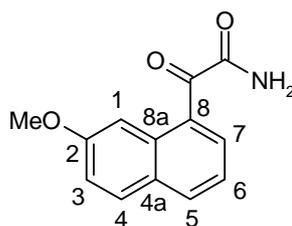
Smp: 215-216 °C (Eisessig, gelbe Kristalle). Lit.: 215-216 °C (Eisessig).⁸⁰

4.9.27 (2-Methoxynaphthalen-8yl)oxoessigsäure (**36**)



36 wurde nach der Vorschrift von GOTTLIEB et al.⁸¹ aus **35** (585 mg, 2.76 mmol) hergestellt. Statt Erhitzen mit Aktivkohle und Umkristallisation aus Toluol/Cyclohexan wurde das Rohprodukt mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{FA}$, 100:10:1, $R_f = 0.31$) gereinigt. Man erhielt **36** (520 mg, 2.26 mmol, 82 %) als gelbes viskoses Öl.

Smp.: 99-100 °C (Toluol/Cyclohexan, gelber Feststoff). Lit.: 110-111 °C.⁸¹

4.9.28 2-(2-Methoxynaphthalen-8yl)-2-oxoacetamid (**37**)

(229.24)

37 wurde nach der Vorschrift von HARDOUIN et al.⁷⁹ aus **36** (380 mg, 1.65 mmol) hergestellt, jedoch wurde das Rohprodukt (80 %) zusätzlich mittels SC (Gradient: CHCl₃ nach CHCl₃/MeOH/FA*, 100:10:1. R_f* = 0.60) gereinigt. Man erhielt **37** (275 mg, 1.20 mmol, 73 %) als gelben Feststoff.

Smp. 135 °C (MTB/*n*-Pentan, gelber feinkristalliner Feststoff). Lit.: 112 °C Smp.⁷⁹

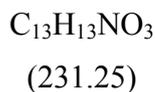
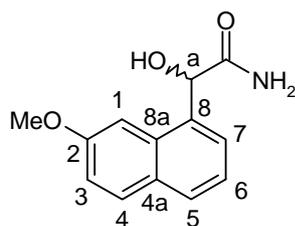
	¹ H-NMR [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.18 d, 2.5 Hz	104.00
2	-	160.24
2-OMe	3.93 s	55.36
3	7.20 dd, 2.5, 8.8 Hz	119.38
4	7.77 d, 8.8 Hz	130.28
4a	-	127.22
5	8.33 dd, 1.1, 7.5 Hz	135.72
6	7.89 t, 7.7 Hz	121.94
7	7.99 d, 8.1 Hz	135.06
8	-	132.99
C(O)C	-	164.97
C(O)NH ₂	6.99 br s, 5.95 br s	190.05
8a	-	129.50

CHN: ber. C 68.11 % H 4.84 % N 6.11 %

gef. C 67.89 % H 4.84 % N 6.21 %

MS (EI); *m/z* (%): 229 (M⁺, 15.6), 186 (12.3), 185 (100.0), 157 (30.6), 114 (11.3).

FT-IR (ATR): 3386, 3214, 2961, 1672, 1651, 1620, 1591, 1574, 1508, 1467, 1435, 1256, 1209, 1096, 1082, 1026, 840, 797, 660 cm⁻¹.

4.9.29 (\pm)-2-Hydroxy-2-(2-methoxynaphthalen-8yl)acetamid (**38**)

38 wurde nach der Vorschrift von HARDOUIN et al.⁷⁹ aus **37** (140 mg, 0.611 mmol) hergestellt, jedoch wurde das Rohprodukt (>100 %) zusätzlich mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{ NH}_3$, 100:10:1, $R_f = 0.23$) gereinigt. Man erhielt racemisches **38** (111 mg, 0.480 mmol, 79 %) als weißen Feststoff. Die anal. Daten stimmten nicht mit der Struktur des Produkts in der Literaturangabe⁷⁹ überein.

Smp.: 173-174 °C (CHCl_3 , weißer feinkristalliner Feststoff).

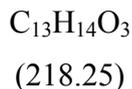
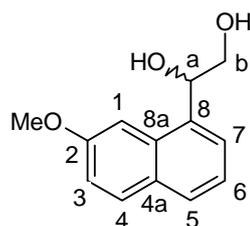
	¹ H-NMR (CD_3OD) [ppm]	¹³ C-NMR (CD_3OD) [ppm]
1	7.66 d, 2.3 Hz	104.25
2	-	159.27
2-OMe	3.93 s	55.76
3	7.14 dd, 2.3, 9.0 Hz	119.37
4	7.74-7.80 m ^[a]	129.66
4a	-	134.03 ^[a]
5	7.74-7.80 m ^[a]	131.02
6	7.31 t, 7.7 Hz	123.90
7	7.53 d, 7.1 Hz	128.01
8	-	136.11
a	5.61 s	77.29
OH	- ^[b]	-
C(O)NH ₂	- ^[b]	178.84
8a	-	134.03 ^[a]
[a] Signalüberlagerung. [b] H-D-Austausch.		

CHN: ber. C 67.52 % H 5.67 % N 6.06 %

gef. C 67.12 % H 5.77 % N 5.94 %

MS (EI); m/z (%): 232 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 14.1), 231 (M^+ , 29.8), 188 (24.9), 187 (100.0), 159 (26.1), 144 (50.9), 128 (14.5), 127 (23.7), 116 (19.5), 115 (39.5).

FT-IR (ATR): 3283, 2540, 2425, 2389, 1625, 1602, 1509, 1470, 1449, 1431, 1389, 1258, 1216, 1061, 1030, 826 cm^{-1} .

4.9.30 (\pm)-1-(2-Methoxynaphthalen-8yl)ethan-1,2-diol (**39**)

Zu **36** (584 mg, 2.54 mmol) wurde unter Eiskühlung 1M BH_3 (in THF, 25.4 ml, 25.4 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt, worauf eine Entfärbung zu beobachten war. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung auf eine eisgekühlte 10%ige NH_3 -Lösung gegeben (Gasentwicklung). Die Mischung wurde im Vakuum vom THF befreit und mit CHCl_3 (4 x 20 ml) und EtOAc (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und in Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{ NH}_3$, 100:10:1, $R_f = 0.56$) gereinigt. Man erhielt racemisches **39** als weißen Feststoff (480 mg, 2.20 mmol, 87 %).

Smp.: 108-109 °C (CH_2Cl_2 , weißer Feststoff).

	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) [ppm]
1	7.45 s	102.83
2	-	159.19
2-OMe	3.93 s	55.73
3	7.13 d, 7.8 Hz	118.97
4	7.76 d, 7.8 Hz	131.30
4a	-	130.67
5	7.70 d, 7.3 Hz	128.68
6	7.32 t, 7.3 Hz	124.06
7	7.64 d, 7.3 Hz	125.23
8	-	137.30
a	5.44-5.48 m	78.09
OH	- ^[a]	-
b ¹	3.66-3.77 m	68.09
b ²	3.82-3.89 m	
OH	- ^[a]	-
8a	-	133.20
[a] H-D-Austausch.		

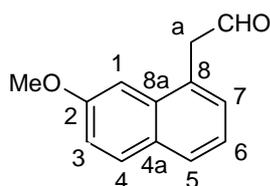
CHN: ber. C 71.54 % H 6.47 %

gef. C 71.45 % H 6.52 %

MS (EI); m/z (%): 219 ($[M+H]^+$, 4), 218 (M^+ , 29.5), 188 (12.2), 187 (100.0), 159 (20.2), 144 (42.7), 128 (14.9), 127 (16.1), 116 (12.8), 115 (28.9).

FT-IR (ATR): 3320, 2926, 1744, 1623, 1604, 1508, 1465, 1445, 1431, 1351, 1252, 1211, 1179, 1095, 1061, 1030, 890, 829, 702 cm^{-1} .

4.9.31 2-(2-Methoxynaphthalen-8yl)acetaldehyd (**40**)



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$

(200.24)

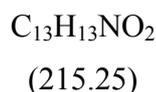
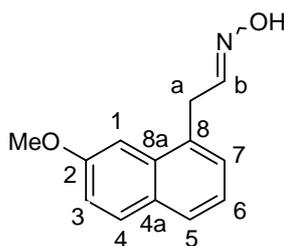
39 (360 mg, 1.65 mmol) und Dowex[®] HCR-W2 (3.60 g) wurden in abs. Toluol (24 ml) 1 h unter Rückfluss gerührt. Dabei verfärbte sich das braune Austauschharz schwarz. Man filtrierte die abgekühlte Mischung über Celite[®] und wusch mit THF (50 ml) nach. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt mittels SC (EtOAc/PE, 1:1, $R_f = 0.72$) gereinigt. Man erhielt **40** als gelbes viskoses Öl (248 mg, 1.24 mmol, 75 %).

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
1	7.09 d, 2.3 Hz	102.19
2	-	158.34
2-OMe	3.91 s	55.37
3	7.17 dd, 2.3, 9.0 Hz	118.63
4	7.72-7.81 m ^[a]	130.45
4a	-	129.37
5	7.38 d, 6.0 Hz	129.07
6	7.32 t, 7.5 Hz	123.37
7	7.72-7.81 m ^[a]	128.23
8	-	123.12
a	4.03 d, 2.6 Hz	48.84
CHO	9.73 t, 2.6 Hz	199.74
8a	-	133.57
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI, neg.): M - 1 ber. 199.07645

gef. 199.07643

FT-IR (ATR): 3055, 3002, 2933, 2833, 2722, 1720, 1626, 1600, 1510, 1470, 1449, 1434, 1388, 1250, 1212, 1176, 1135, 1030, 826, 750 cm^{-1} .

4.9.32 *E/Z*-2-(2-Methoxynaphthalen-8yl)acetaldehyd Oxim (**41**)

40 (200 mg, 1.00 mmol), TEA (0.35 ml) und $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (139 mg, 2.00 mmol) wurden in abs. EtOH (3 ml) 5 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wurde das Lösungsmittel vollständig entfernt und der Rückstand in EtOAc und 2M HCl (je 25 ml) aufgenommen. Die org. Phase wurde separiert und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 15 ml). Die vereinten org. Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{FA}$, 100:10:1, $R_f = 0.57$) gereinigt. Man erhielt neben Ausgangsstoff **40** (15 %) **41** als gelben Feststoff (170 mg, 0.790 mmol, 79 %) als *E/Z*-Mischung.

E/Z-Verhältnis: 1:1.4 (bestimmt durch Integration der H-b^E - und H-b^Z -Signale).

Smp.: 130-132 °C (CH_2Cl_2 , farblose Nadeln oder farblose kubische Kristalle).

	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) [ppm]
1	7.29-7.42 m ^[a]	103.43, 103.49
2	-	159.31, 159.43
2-OMe	3.91 s, 3.86-3.89 m ^[a]	55.78 ^[a]
3	7.12 d, 8.8 Hz	119.28, 119.46
4	7.74 d, 8.8 Hz	131.14, 131.17
4a	-	132.71, 133.26
5	7.68 d, 8.1 Hz	128.39, 128.66
6	7.25 t, 7.6 Hz	124.24, 124.30
7	7.29-7.42 m ^[a]	128.25, 128.33
8	-	130.71, 130.80
a^Z	4.07 d, 5.6 Hz	30.69
a^E	3.86-3.89 m ^[a]	34.79
b^Z	6.68 t, 5.6 Hz	150.80
b^E	7.48 t, 6.4 Hz	150.61
OH^{ZE}	- ^[b]	-
8a	-	134.61, 134.64
[a] Signalüberlagerung. [b] H-D-Austausch.		

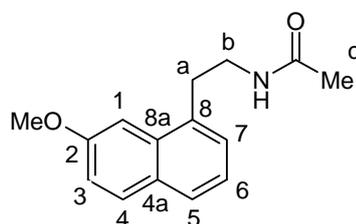
CHN-Analyse: ber. C 72.54 % H 6.09 % N 6.51 %

gef. C 72.82 % H 6.02 % N 6.47 %

MS (EI); m/z (%): 215 (M^+ , 100.0), 199 (18.0), 198 (51.3), 197 (22.8), 183 (25.2), 182 (19.6), 172 (18.7), 171 (96.0), 167 (23.6), 166 (29.8), 158 (22.6), 128 (42.7), 127 (17.6).

FT-IR (ATR): 3191, 3057, 2932, 2877, 1626, 1600, 1510, 1469, 1449, 1433, 1389, 1250, 1211, 1183, 1136, 1055, 1026, 824, 747, 702 cm^{-1} .

4.9.33 *N*-[2-(2-Methoxynaphthalen-8yl)ethyl]acetamid (**42**)



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$
(243.31)

Eine Lösung von **41** (46 mg, 0.214 mmol) in THF (1.3 ml) und Essigsäureanhydrid (0.28 ml) wurde über RANEY-Nickel (50%ige wässr. Suspension, 0.30 ml) über 6 h bei 10 bar (50 °C) gerührt. Man ließ die Lösung abkühlen, der Katalysator wurde über Celite[®] abfiltriert und mit THF (20 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{ NH}_3$, 100:10:1, $R_f = 0.61$) gereinigt. Man erhielt **42** als blass gelben Feststoff (51 mg, 0.210 mmol, 98 %).

Smp: 109-110 °C (Toluen/*n*-Hexan, weißer Feststoff).

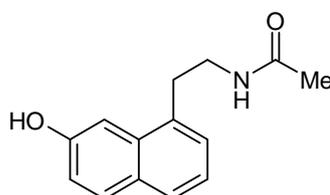
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
1	7.44 d, 2.4 Hz	102.38
2	-	157.97
2-OMe	3.95 s	55.47
3	7.13 dd, 2.4, 8.9 Hz	118.32
4	7.72 d, 8.9 Hz	130.20
4a	-	129.27
5	7.64 dd, 2.8, 6.5 Hz	127.05
6	7.20-7.27 m ^[a]	123.10
7	7.20-7.27 m ^[a]	127.02
8	-	133.57

a	3.21 t, 7.2 Hz	33.15
b	3.58 qua, 6.8 Hz	40.12
C(O)NH	5.70 br s	170.35
c	1.89 s	23.24
8a	-	133.18
[a] Signalüberlagerung.		

MS (EI); m/z (%): 243 (M⁺, 23.7), 202 (11.5), 185 (15.6), 184 (100.0), 172 (18.1), 171 (97.0), 169 (11.3), 153 (17.2), 128 (26.1).

FT-IR (ATR): 3252, 3079, 2937, 1625, 1598, 1561, 1509, 1446, 1435, 1252, 1213, 1182, 1031, 862, 831, 755, 734, 697 cm⁻¹.

4.9.34 *N*-[2-(2-Hydroxynaphthalen-8-yl)ethyl]acetamid (**43**)

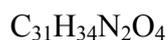
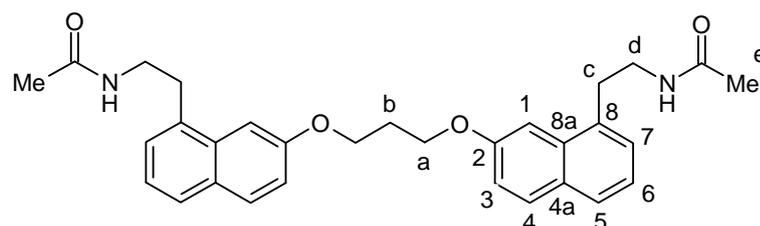


(229.28)

Eine Lösung von BBr₃ (65.4 mmol, 0.64 ml) in abs. CH₂Cl₂ (29 ml) wurde unter Eiskühlung einer Lösung von **42** (530 mg, 2.18 mmol) in CH₂Cl₂ (29 ml) tropfenweise hinzugegeben (über 15 min). Nach 3 h Rühren bei 0 °C wurde die Reaktionslösung unter Eiskühlung vorsichtig mit 2M Na₂CO₃ neutralisiert. Die Phasen wurden separiert und die wassr. Phase mit CHCl₃ (4 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurden mittels SC gereinigt (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1, R_f = 0.48). Man erhielt **43** als farblosen erstarrten Schaum (470 mg, 2.05 mmol, 94 %).

Smp.: 125 °C (Wasser, weißer Feststoff). Lit.: 125-126 °C (Wasser).⁸⁷

4.9.35 *N*-[2-(7-{3-[8-(2-Acetylaminoethyl)naphthalen-2yloxy]propoxy}-naphthalen-1yl)ethyl]acetamid (**44**)



(498.63)

44 wurde nach der Vorschrift von DESCAMPS-FRANCOIS et al.⁴⁵ aus **43** (225 mg, 0.981 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde statt mit Umkristallisation mittels SC (Gradient: EtOAc nach THF*, $R_f^* = 0.39$) gereinigt. Man erhielt **44** (164 mg, 0.329 mmol, 66 %) als blass braunes viskoses Öl. Anal. RP-HPLC: $t_R = 18.3$ min.

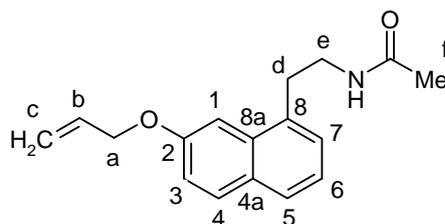
Smp.: 113-116 °C (Toluol, weißer Feststoff). Lit.: 101-103 °C (Toluol).⁴⁵

	¹ H-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]	¹³ C-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]
1	7.67 s	101.52
2	-	154.73
a	4.46 t, 6.1 Hz	62.38
b	2.40 qui, 6.1 Hz	26.78
3	7.15-7.38 m ^[a]	116.24
4	7.86 d, 8.9 Hz	128.13
4a	-	126.88
5	7.74 d, 7.9 Hz	124.52
6	7.15-7.38 m ^[a]	121.18
7	7.15-7.38 m ^[a]	124.94
8	-	132.26
c	3.18 t, 7.6 Hz	30.97
d	3.40 qua, 6.8 Hz	37.62
C(O)NH	8.09 br s	167.41
e	1.87 s	20.70
8a	-	130.92
[a] Signalüberlagerung.		

CHN: ber. C 74.67 % H 6.87 % N 5.62 %

gef. C 74.95 % H 7.04 % N 5.38 %

MS (EI); m/z (%): 499 (M^+ , 7.0), 498 (18.6), 440 (30.5), 439 (96.4), 381 (21.2), 380 (70.6), 368 (20.5), 212 (21.0), 211 (100.0), 210 (29.5), 199 (33.1), 197 (15.7), 190 (24.7), 183 (23.3), 171 (18.3), 170 (26.2), 169 (30.2), 158 (14.8), 157 (47.5), 153 (21.2), 141 (22.8), 140 (14.4), 128 (19.9).

4.9.36 *N*-[2-(2-Allyloxynaphthalen-8-yl)ethyl]acetamid (**45**)

(269.35)

45 wurde gemäß Vorschrift 4.8 aus **43** (230 mg, 1.00 mmol) und 3-Brompropen (0.1 ml, 1.10 mmol) als farbloses viskoses Öl (259 mg, 0.962 mmol, 96 %) erhalten. Entgegen der Originalvorschrift wurde eine abweichende SC-Reinigung (EtOAc, $R_f = 0.31$) verwendet.

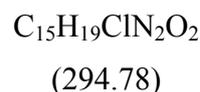
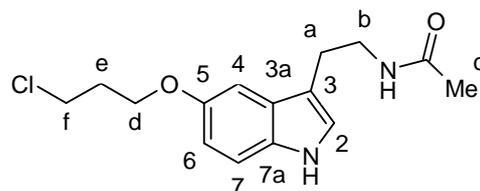
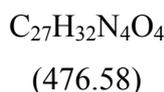
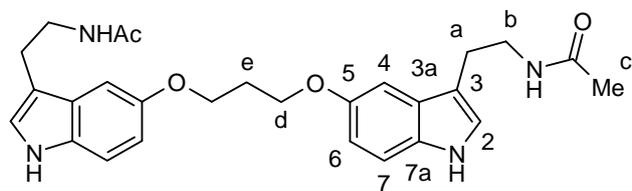
Anal. RP-HPLC: $t_R = 16.7$ min.

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	7.39 d, 2.3 Hz	103.69
2	-	156.83
a	4.69 d, 4.6 Hz	68.84
b	6.04-6.16 m	133.22
c ^{E/Z}	5.47 dd, 1.5, 17.3 Hz 5.30 dd, 1.5, 10.6 Hz	117.81
3	7.16 dd, 2.4, 8.9 Hz	118.53
4	7.73 d, 8.8 Hz	130.25
4a	-	129.34
5	7.61-7.67 m	127.00
6	7.21-7.27 m ^[a]	123.17
7	7.21-7.27 m ^[a]	127.06
8	-	133.60
d	3.19 t, 7.1 Hz	33.05
e	3.57 qua, 6.8 Hz	39.96
C(O)NH	5.60 br s	170.16
f	1.90 s	23.28
8a	-	133.07
[a] Signalüberlagerung.		

MS (EI); m/z (%): 269 (M⁺, 31.9), 211 (24.9), 210 (100.0), 209 (42.9), 197 (16.2), 181 (16.9), 169 (60.9), 167 (17.3), 157 (16.6), 141 (18.7), 128 (28.3).

FT-IR (ATR): 3279, 3077, 2928, 2871, 1646, 1625, 1599, 1550, 1510, 1447, 1363, 1251, 1207, 1020, 999, 827, 750 cm⁻¹.

4.9.37 *N*-[2-(5-{3-[3-(2-Acetylaminoethyl)-1*H*-indol-5yloxy]propoxy}-1*H*-indol-3yl)ethyl]acetamid (**46**) und Nebenprodukt (**47**)



Methode A:

46 und das Nebenprodukt **47** wurden gemäß Vorschrift 4.8 aus **25** (189 mg, 0.866 mmol) und 1-Brom-3-chlorpropan (68 mg, 0.432 mmol) als blass braune viskose Öle (**46**: 44 mg, 0.0923 mmol, 21 %; **47**: 138 mg, 0.468 mmol, 54 %) erhalten. SC (1. SC: $CHCl_3/MeOH/25\% NH_3^*$, 100:10:1; 2. SC: THF/25 % NH_3 , 100:1). R_f^* (**46**) = 0.20, R_f^* (**47**) = 0.44. Anal. RP-HPLC (**46**): t_R = 13.7 min.

Methode B:

In einen druckfesten verschlossenen Kolben wurde **25** (215 mg, 0.985 mmol), Natriumhydroxid (50 mg, 1.23 mmol), Natriumchlorid, (488 mg, 8.37 mmol), Tetrabutylammoniumbromid (253 mg, 0.787 mmol) und Wasser (1.5 ml) gegeben und bis zur vollständigen Auflösung gerührt. Dann fügte man 1-Brom-3-chlorpropan (77 mg, 0.787 mmol) und Toluol (1.5 ml) zu. Nach kurzem Rühren bildete sich eine dritte braun gefärbte mittlere Phase. Die Mischung wurde 3 h bei 50 °C gerührt (1000 min^{-1}), wobei sich die mittlere Schicht zunehmend dunkler färbte. Dann gab man EtOAc und Wasser (je 40 ml) zu, separierte die org. Phase und extrahierte die wässr. Phase mit EtOAc (2 x 30 ml). Die vereinten org. Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde analog Methode A gereinigt. Man erhielt **46** und **47** als blass braune viskose Öle (**46**: 83 mg, 0.174 mmol, 35 %; **47**: 134 mg, 0.455 mmol, 46 %).

46:

Smp.: 220 °C Zersetzung (Lagerung über 2 Wochen, gelber Feststoff).

	¹ H-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]	¹³ C-NMR (D ₆ -DMSO) [ppm]
1	10.69 br s	-
2	7.14 s	123.27
3	-	111.65
3a	-	127.56
4	7.11 d, 2.2 Hz	101.28
5	-	152.11
6	6.68 dd, 2.2, 8.7 Hz	111.45
7	7.27 d, 8.7 Hz	111.94
7a	-	131.45
a	2.81 t, 7.3 Hz	25.19
b	3.34 qua, 6.7 Hz	38.87
C(O)NH	7.68 br s	169.06
c	1.85 s	22.65
d	4.21 t, 6.2 Hz	64.87
e	2.21-2.29 m	29.20

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 499.23158

gef. 499.23158

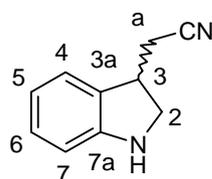
FT-IR (ATR): 3278, 2925, 2360, 2341, 1627, 1553, 1456, 1433, 1375, 1294, 1211, 1186, 1070, 795 cm⁻¹.

47:

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.24 br s	-
2	6.92 s	122.91
3	-	112.53
3a	-	127.72
4	6.98 d, 2.4 Hz	101.82
5	-	153.03
6	6.78 dd, 2.4, 8.8 Hz	112.71
7	7.18 d, 8.8 Hz	111.99
7a	-	131.73
a	2.85 t, 6.7 Hz	25.22
b	3.49 qua, 6.1 Hz	39.76
C(O)NH	5.60 br s	170.18
c	1.85 s	22.32
d	4.07 t, 5.8 Hz	65.23
e	2.17 qui, 6.0 Hz	32.45
f	3.69 t, 6.4 Hz	41.72

MS (EI); m/z (%): 296 (M^+ , 7.8, ^{37}Cl), 294 (M^+ , 21.7, ^{35}Cl), 237 (30.1), 236 (15.6), 235 (100.0), 224 (23.6), 222 (67.6), 199 (16.3), 186 (16.3), 159 (20.8), 158 (19.8), 146 (25.3), 145 (20.1).

4.9.38 (\pm)-(2,3-Dihydro-1H-indol-3yl)acetonitril (**48**)



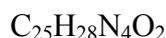
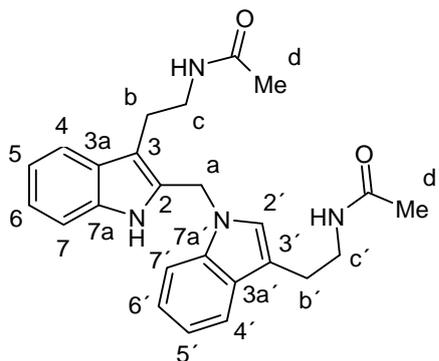
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$
(158.20)

Zu einer Lösung von 2-(1H-Indol-3yl)acetonitril (937 mg, 6.00 mmol) in TFA (11.7 ml) wurde unter Eiskühlung portionsweise NaBH_4 (1.14 g, 30.0 mmol) gegeben, so dass die Reaktionstemperatur unter 10 °C blieb. Unter Gasentwicklung bildete sich eine zähe weiße Suspension. Die Reaktion wurde noch 6 h bei RT gerührt. Dann gab man unter Eiskühlung vorsichtig so viel 10%ige NaOH zu, bis der pH-Wert der Mischung bei 8-9 lag. Die Suspension wurde mit CHCl_3 extrahiert (3 x 35 ml), die gesammelten Extrakte getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels SC (CHCl_3/THF , 9:1, $R_f = 0.24$) gereinigt. Man erhielt racemisches **48** als farbloses Öl (710 mg, 4.49 mmol, 75 %).

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [ppm]
1	3.68 br s	-
2 ^{1/2}	3.35 dd, 5.3, 9.0 Hz 3.74 t, 9.0 Hz	52.43
3	3.53-3.63 m	38.60
3a	-	129.04
4	7.19 d, 7.3 Hz	124.03
5	6.75 t, 7.3 Hz	118.91
6	7.08 t, 7.6 Hz	128.91
7	6.65 d, 7.6 Hz	109.90
7a	-	150.93
a	2.52-2.66 m	21.94
CN	-	118.54

FT-IR (ATR): 3374, 3035, 2927, 2860, 2246, 1608, 1485, 1465, 1321, 1251, 1023, 747, 552 cm^{-1} .

4.9.39 *N*-(2-{2-[3-(2-Acetylaminoethyl)indol-1ylmethyl]-1*H*-indol-3yl}-ethyl)acetamid (**51a**)



(416.53)

Eine Lösung von **50a** (106 mg, 0.253 mmol) und Pd/C (10%ig, 37 mg) in abs. Toluol (4.5 ml) wurde 6 h unter Rückfluss gerührt. Nach dieser Zeit hatte sich ein schwarzer Feststoff an der Glaswand abgesetzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde über Celite[®] filtriert und mit CHCl₃ (60 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mithilfe der SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1, R_f = 0.35) gereinigt. Man erhielt **51a** als farblosen erstarrten Schaum (88 mg, 0.211 mmol, 84 %).

Smp.: 80-90 °C.

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.65 br s	-
2	-	130.62
3	-	110.57
3a	-	128.04
4	7.53 d, 7.6 Hz	118.53
5	7.02-7.31 m ^[a]	122.15
6	7.02-7.31 m ^[a]	119.00
7	7.02-7.31 m ^[a]	111.23
7a	-	135.83
a	5.27 s	41.51
b	2.85 t, 6.6 Hz	25.20
c	3.47 qua, 6.6 Hz	39.80
C(O)NH	5.79 br s	170.37
d	1.74 s	23.08
2'	6.87 s	125.51
3'	7.02-7.31 m ^[a]	112.78
3a'	-	128.35
4'	7.02-7.31 m ^[a]	119.61
5'	7.02-7.31 m ^[a]	122.31

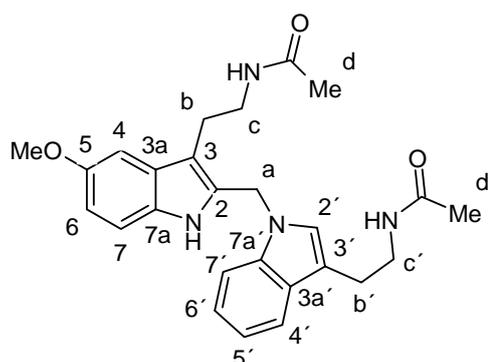
6'	7.02-7.31 m ^[a]	119.45
7'	7.02-7.31 m ^[a]	109.30
7a'	-	136.52
b'	2.99 t, 6.6 Hz	24.25
c'	3.40 qua, 6.6 Hz	40.32
C(O)NH'	5.95 br s	170.53
d'	1.71 s	23.04
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 439.21045

gef. 439.21141

FT-IR (ATR): 3271, 2930, 1642, 1551, 1536, 1462, 1435, 1367, 1299, 740, 612 cm⁻¹.

4.9.40 *N*-(2-{2-[3-(2-Acetylaminoethyl)indol-1ylmethyl]-5-methoxy-1*H*-indol-3yl}ethyl)acetamid (**51b**)



C₂₆H₃₀N₄O₃
(446.55)

Eine Lösung von **50b** (106 mg, 0.236 mmol) und Pd/C (10%ig, 34 mg) in abs. Toluol (4.2 ml) wurde 6 h unter Rückfluss gerührt. Nach dieser Zeit hatte sich ein schwarzer Feststoff an der Glaswand abgesetzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde über Celite[®] filtriert und mit CHCl₃ (55 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mithilfe der SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1, R_f = 0.35) gereinigt. Man erhielt **51b** als farblosen erstarrten Schaum (90 mg, 0.202 mmol, 85 %).

Smp.: 80-90 °C.

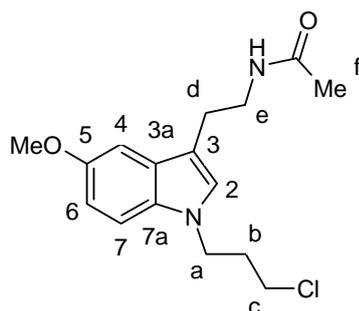
	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
1	8.96 br s	-
2	-	136.43
3	-	110.27
3a	-	128.38
4	7.02 d, 2.2 Hz	100.48
5	-	153.97
5-OMe	3.81 s	55.84
6	6.78 dd, 2.2, 8.7 Hz	112.18
7	7.25-7.31 m	109.27
7a	-	130.94
a	5.22 s	41.43
b	2.83 t, 6.8 Hz	24.20
c	3.45 qua, 6.8 Hz	39.75
C(O)NH	6.02 br s	170.39
d	1.75 s	22.91 ^[a]
2'	6.85 s	125.39
3'	-	112.56
3a'	-	128.19
4'	7.54 d, 7.8 Hz	118.88
5'	7.04-7.19 m ^[a]	122.69
6'	7.04-7.19 m ^[a]	119.29
7'	7.04-7.19 m ^[a]	111.94
7a'	-	131.31
b'	2.94 t, 6.8 Hz	22.95
c'	3.36 qua, 6.8 Hz	40.13
C(O)NH'	6.22 br s	170.53
d'	1.74 s	22.91 ^[a]
[a] Signalüberlagerung.		

MS (ESI): M + Na⁺ ber. 469.22101

gef. 469.22223

FT-IR (ATR): 3273, 3082, 2932, 1643, 1550, 1484, 1465, 1435, 1299, 1216, 1174, 742, 601, 519 cm⁻¹.

4.9.41 *N*-{2-[1-(3-Chlorpropyl)-5-methoxy-1*H*-indol-3yl]ethyl}acetamid
(**52a**)



(308.81)

Eine Mischung von MLT (200 mg, 0.861 mmol) und 3M KOH (0.37 ml, 1.12 mmol) in DMSO (20 ml) wurde für 10 min im Ultraschall belassen und dann auf 0 °C gekühlt. 1-Chlor-3-brompropan (408 mg, 2.59 mmol) wurde zugegeben und die Mischung für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (20 ml) gegossen und die Mischung mit EtOAc extrahiert (4 x 5 ml). Die vereinten org. Extrakte wurden mit Wasser (1 x 5 ml) und gesät. NaCl (1 x 5 ml) gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt mittels SC gereinigt (Gradient: EtOAc nach EtOAc/THF*, 4:1, $R_f^* = 0.28$). Man erhielt **52a** als gelben Feststoff (220 mg, 0.712 mmol, 83 %).

Smp.: 78-79 °C (Et₂O, braune Kristalle).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
2	6.91 s	126.31
3	-	111.24
3a	-	128.18
4	7.01 d, 2.1 Hz	100.68
5	-	153.77
5-OMe	3.82 s	55.77
6	6.85 dd, 2.1, 8.8 Hz	111.93
7	7.19 d, 8.8 Hz	110.01
7a	-	131.42
a	4.20 t, 6.3 Hz	42.67
b	2.18 qui, 6.1 Hz	32.47
c	3.38 t, 5.9 Hz	41.70
d	2.89 t, 6.6 Hz	25.04
e	3.52 qua, 6.6 Hz	39.76
C(O)NH	6.01 br s	170.05
f	1.90 s	23.07

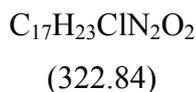
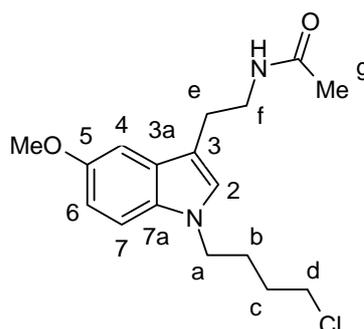
CHN: ber. C 62.23 % H 6.85 % N 9.07 %

gef. C 62.33 % H 6.87 % N 8.92 %

MS (EI); m/z (%): 3288, 2947, 2916, 2858, 1637, 1564, 1488, 1441, 1293, 1228, 1177, 1043, 793, 787, 761, 682 cm⁻¹.

FT-IR (ATR): 308 (M⁺, 23.4), 251 (25.0), 250 (12.7), 249 (73.6), 238 (33.8), 237 (15.6), 236 (100.0), 213 (23.1), 200 (36.7), 186 (21.1), 174 (15.9), 159 (15.5), 152 (21.2), 151 (14.9).

4.9.42 *N*-{2-[1-(4-Chlorbutyl)-5-methoxy-1*H*-indol-3yl]ethyl}acetamid
(**52b**)



Eine Mischung von MLT (200 mg, 0.861 mmol) und 3M KOH (0.37 ml, 1.12 mmol) in DMSO (20 ml) wurde für 10 min im Ultraschall belassen und dann auf 0 °C gekühlt. Dann wurde 1-Chlor-4-brombutan (460 mg, 2.59 mmol) zugegeben und die Mischung für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (20 ml) gegossen und die Mischung mit EtOAc extrahiert (4 x 5 ml). Die vereinten org. Extrakte wurden mit Wasser (1 x 5 ml) und gesät. NaCl (1 x 5 ml) gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt mittels SC gereinigt (Gradient: EtOAc nach EtOAc/THF*, 4:1, R_f* = 0.31). Man erhielt **52b** als beigen Feststoff (195 mg, 0.604 mmol, 70 %).

Smp.: 92-93 °C (THF, weiße Kristalle).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
2	6.86 s	125.95
3	-	126.38
3a	-	128.06
4	7.00 d, 2.4 Hz	100.64
5	-	153.66
5-OMe	3.81 s	55.78
6	6.84 dd, 2.4, 8.8 Hz	111.83
7	7.16 d, 8.8 Hz	111.12

7a	-	131.52
a	4.02 t, 6.9 Hz	44.42
b	1.86-1.95 m ^[a]	27.47
c	1.64-1.74 m	29.71
d	3.44 t, 6.5 Hz	39.77
e	2.88 t, 6.7 Hz	25.06
f	3.51 qua, 6.7 Hz	30.16
C(O)NH	5.96 br s	170.09
g	1.89 s ^[a]	23.10
[a] Signalüberlagerung.		

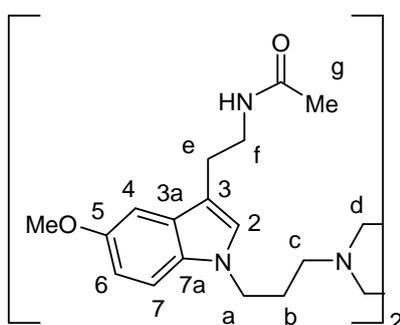
CHN: ber. C 63.25 % H 7.18 % N 8.68 %

gef. C 63.12 % H 7.36 % N 8.43 %

MS (EI); m/z (%): 322 (M⁺, 22.4), 265 (26.5), 264 (14.5), 263 (75.4), 252 (33.4), 251 (20.7), 250 (100.0), 236 (13.2), 229 (30.0), 216 (47.4), 214 (19.8), 186 (40.0), 174 (25.3), 160 (32.5).

FT-IR (ATR): 3296, 2956, 2936, 2864, 1627, 1550, 1491, 1460, 1446, 1433, 1371, 1236, 1176, 1042, 901, 825, 790, 721 cm⁻¹.

4.9.43 *N*-(2-{1-[3-(4-{3-[3-(2-Acetylaminoethyl)-5-methoxyindol-1yl]-propyl}piperazin-1yl)propyl]-5-methoxy-1*H*-indol-3yl}ethyl)-acetamid (**53a**)



C₃₆H₅₀N₆O₄

(630.84)

Eine Mischung von **52a** (280 mg, 0.907 mmol), Piperazin (39 mg, 0.415 mmol) und NaHCO₃ (75 mg, 0.895 mmol) in *n*BuOH (15 ml) wurde für 41 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde vollständig vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mittels SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1, R_f = 0.21) gereinigt. Man erhielt **53a** als farbloses viskoses Öl (185 mg, 0.293 mmol, 71 %).

Smp.: 140 °C (MTB/THF, blass gelbes Pulver).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
2	6.89 s	126.26
3	-	110.94
3a	-	127.97
4	6.99 d, 2.4 Hz	100.50
5	-	153.66
5-OMe	3.82 s	55.84
6	6.84 dd, 2.4, 8.9 Hz	111.77
7	7.21 d, 8.9 Hz	110.43
7a	-	131.74
a	4.08 t, 6.7 Hz	43.73
b	1.93 t, 6.7 Hz	27.30
c	2.25 t, 6.7 Hz	54.81
d	2.41 br s	52.95
e	2.89 t, 6.7 Hz	25.16
f	3.53 qua, 6.7 Hz	39.85
C(O)NH	5.75 br s	169.93
g	1.90 s	23.26

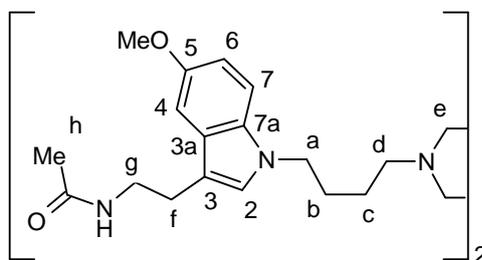
CHN: ber. C 68.54 % H 7.99 % N 13.32 %

gef. C 68.47 % H 8.02 % N 13.07 %

MS (EI); m/z (%): 631 (42.0), 630 (M⁺, 97.4), 571 (21.8), 385 (44.4), 302 (48.3), 245 (27.6), 200 (19.7), 188 (19.9), 187 (59.5), 186 (32.7), 174 (100.0).

FT-IR (ATR): 3238, 3073, 2926, 2818, 1637, 1557, 1488, 1446, 1377, 1357, 1316, 1298, 1227, 1197, 1179, 1052, 1034, 824, 795, 764 cm⁻¹.

4.9.44 *N*-(2-{1-[3-(4-{3-[3-(2-Acetylaminoethyl)-5-methoxyindol-1yl]-butyl}piperazin-1yl)butyl]-5-methoxy-1*H*-indol-3yl}ethyl)acetamid (**53b**)



C₃₈H₅₄N₆O₄
(658.89)

Eine Mischung von **52b** (129 mg, 0.400 mmol), Piperazin (17 mg, 0.195 mmol) und NaHCO₃ (33 mg, 0.393 mmol) in *n*BuOH (6.2 ml) wurde für 41 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde vollständig vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mittels SC (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 100:10:1, R_f = 0.22) gereinigt. Man erhielt **53b** als farbloses viskoses Öl (83 mg, 0.126 mmol, 65 %).

Smp.: 141-142 °C (MTB/MeOH, weißes Pulver).

	¹ H-NMR (CDCl ₃) [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [ppm]
2	6.88 s	126.21
3	-	110.99
3a	-	128.16
4	6.99 d, 2.4 Hz	100.62
5	-	153.77
5-OMe	3.83 s	55.93
6	6.84 dd, 2.4, 8.9 Hz	111.93
7	7.18 d, 8.9 Hz	110.23
7a	-	131.65
a	4.02 t, 7.0 Hz	46.17
b	1.74-1.84 m	28.09
c	1.41-1.52 m	24.04
d	2.30 t, 7.4 Hz	57.74
e	2.41 br s	52.78
f	2.89 t, 6.8 Hz	25.19
g	3.53 qua, 6.8 Hz	39.90
C(O)NH	5.66 br s	169.98
h	1.91 s	22.37

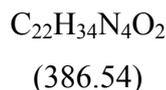
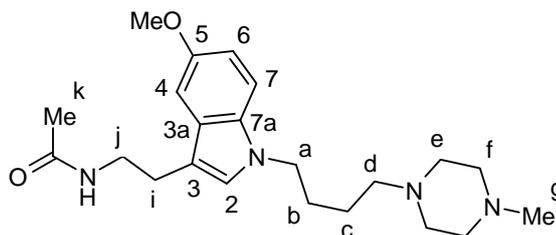
CHN: ber. C 69.27 % H 8.26 % N 12.75 %

gef. C 69.22 % H 8.07 % N 12.66 %

MS (EI); m/z (%): 659 (27.4), 658 (M⁺, 59.4), 599 (24.7), 385.3 (33.5), 344 (32.8), 329 (31.6), 317 (22.6), 316 (100.0), 228 (22.7), 226 (21.3), 214 (41.0), 186 (20.8), 178 (25.0).

FT-IR (ATR): 3319, 2931, 2861, 1645, 1556, 1490, 1469, 1445, 1435, 1366, 1228, 1179, 1161, 787 cm⁻¹.

4.9.45 *N*-(2-{5-Methoxy-1-[3-(4-methylpiperazin-1yl)propyl]-1*H*-indol-3yl}ethyl)acetamid (**54**)



Eine Mischung von **52b** (335 mg, 1.04 mmol), Piperazin (125 mg, 1.244 mmol) und $NaHCO_3$ (86 mg, 1.02 mmol) in *n*BuOH (15 ml) wurde für 41 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde vollständig vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mittels SC ($CHCl_3/MeOH/25\% NH_3$, 100:10:1, $R_f = 0.32$) gereinigt. Man erhielt **54** als gelbes viskoses Öl (268 mg, 0.693 mmol, 67 %).

	1H -NMR($CDCl_3$) [ppm]	^{13}C -NMR ($CDCl_3$) [ppm]
2	6.84 s	126.09
3	-	110.83
3a	-	128.01
4	6.96 d, 2.4 Hz	100.53
5	-	153.67
5-OMe	3.78 s	55.79
6	6.80 dd, 2.4, 8.9 Hz	111.71
7	7.14 d, 8.9 Hz	110.10
7a	-	131.62
a	3.98 t, 7.0 Hz	46.05
b	1.75 qui, 7.3 Hz	28.04
c	1.42 qui, 7.6 Hz	24.05
d	2.25 t, 7.6 Hz	57.70
e	2.37 br s ^[a]	54.81
f	2.37 br s ^[a]	52.86
NMe	2.20 s	45.76
g	2.85 t, 6.7 Hz	25.06
h	3.48 qua, 6.7 Hz	39.80
C(O)NH	5.86 br s	169.97
i	1.86 s	23.16

[a] Protonensignale überlagerten zu einem breiten Singulett mit einer Spitze.

FT-IR (ATR): 3289, 3074, 2934, 2795, 1651, 1551, 1487, 1451, 1370, 1282, 1226, 1163, 1146, 1088, 1038, 1012, 791 cm^{-1} .

4.10 Analytische Reversed-Phase-High-Performance-Liquid-Chromatographie

Die Zielverbindungen **26a-i** und **44-46** wurden einer RP-HPLC-Analyse zur Reinheitsbestimmung unterzogen.

Probenkonzentration: 100 µg/ml in MeOH/H₂O (50:50).

Einspritzvolumen: 25 µl.

Flussrate: 1.0 mL/min.

Elution: linearer Gradient von 10 bis 100 % mobile Phase B über 18 min, danach 4 min 100 % mobile Phase B (Rest-% mobile Phase A).

Die Reinheit der Verbindungen wurde durch Integration der Chromatogramme bei $\lambda=254$ nm berechnet. Für die gemessenen Verbindungen wurde eine mind. 95%ige Reinheit bestimmt. Die erhaltenen Retentionszeiten sind bei den jeweiligen Zielverbindungen angegeben.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ Lerner, A. B.; Case, J. D.; Takahashi, Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 1992–1997.
- ² McCord, C. P.; Allen, F. P. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *J. Ex. Zool.* **1917**, *23*, 207–224.
- ³ Lynch, H. J.; Wurtman, R. J.; Moskowitz, M. A.; Archer, M. C.; Ho, M. H. Daily rhythm in human urinary melatonin. *Science* **1975**, *187*, 169–171.
- ⁴ Steinhilber, D. Melatonin, Melatonin-Rezeptor-Agonisten und Tryptophan als Schlafmittel. *Pharmazie in Unserer Zeit* **2007**, *36*, 213–217.
- ⁵ Genovese, T.; Mazzon, E.; Muia, C.; Bramanti, P.; De Sarro, A.; Cuzzocrea, S. Attenuation in the evolution of experimental spinal cord trauma by treatment with melatonin. *J. Pineal Res.* **2005**, *38*, 198–208.
- ⁶ Peres, M. F. P. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia* **2005**, *25*, 403–411.
- ⁷ Iuvone, P. M.; Tosini, G.; Pozdeyev, N.; Haque, R.; Klein, D. C.; Chaurasia, S. S. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Prog. Retinal Eye Res.* **2005**, *24*, 433–456.
- ⁸ Sewerynek, E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinol. Lett.* **2002**, *23*, 79–83.
- ⁹ Sofic, E.; Rimpapa, Z.; Kundurovic, Z.; Sapcanin, A.; Tahirovic, I.; Rustembegovic, A.; Cao, G. Antioxidant capacity of the neurohormone melatonin. *J. Neural Transm.* **2005**, *112*, 349–358.
- ¹⁰ Macleod, M. R.; O'Collins, T.; Horvath, L. L.; Howells, D. W.; Donnan, G. A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of melatonin in experimental stroke. *J. Pineal Res.* **2005**, *38*, 35–41.
- ¹¹ a) Srinivasan, V.; Pandi-Perumal, S.; Cardinali, D.; Poeggeler, B.; Hardeland, R. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behav. Brain Funct.* **2006**, *2*, 15. b) Medeiros, C. A.; Carvalhede Bruin, P. F.; Lopes, L. A.; Magalhães, M. C.; de Lourdes Seabra, M.; de Bruin, V. M. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **2007**, *254*, 459–464.

- ¹² a) Witt-Enderby, P. A.; Radio, N. M.; Doctor, J. S.; Davis, V. L. Therapeutic treatments potentially mediated by melatonin receptors: potential clinical uses in the prevention of osteoporosis, cancer and as an adjuvant therapy. *J. Pineal Res.* **2006**, *41*, 297–305. b) Blask, D. E.; Sauer, L. A.; Dauchy, R. T. Melatonin as a chronobiotic/ anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 113–132. c) Mills, E.; Wu, P.; Seely, D.; Guyatt, G. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J. Pineal Res.* **2005**, *39*, 360–366.
- ¹³ Wurtman, R. J.; Axelrod. The Formation, Metabolism, and Physiologic Effects of Melatonin in Mammals. *J. Progress in brain research* **1965**, *10*, 520–529.
- ¹⁴ Bubenik, G. A.; Pang, S. F. Melatonin levels in the gastrointestinal tissues of fish, amphibians, and a reptile. *Gen. Comp. Endocr.* **1997**, *106*, 415–419.
- ¹⁵ Reiter R. J.; Tan, D. X.; Burkhardt, S.; Manchester, L. C. Melatonin in plants. *Nutr. Rev.* **2001**, *59*, 286–290.
- ¹⁶ Hardeland, R.; Pandi-Perumal, S. R.; Cardinali, D. P. Melatonin. *Int. J. Biochem. Cell B.* **2006**, *38*, 313–316.
- ¹⁷ Cassone, V. M.; Natesan, A. K. Time and time again: the phylogeny of melatonin as a transducer of biological time. *J. Biol. Rhythms* **1997**, *12*, 489–497.
- ¹⁸ Cardinali, D. P.; Vacas, M. I.; Estevez, B. Specific binding of melatonin in bovine brain. *Endocrinology* **1979**, *105*, 437–541.
- ¹⁹ Niles, L. P.; Wong, Y.-W.; Mishra, R. K.; Brown, G. M. Melatonin receptors in brain. *Eur. J. Pharmacol.* **1979**, *55*, 219–220.
- ²⁰ Vakkuri, O.; Lamsa, E.; Rahkamaa, E.; Ruotsalainen, H.; Leppaluoto, J. Iodinated melatonin: preparation and characterization of the molecular structure by mass and proton NMR spectroscopy. *Anal. Biochem.* **1984**, *142*, 284–289.
- ²¹ Kennaway, D. J.; Hugel, H. M.; Rowe, S. A. Characterization of the chicken brain melatonin-binding protein using iodinated and tritiated ligands. *J. Pineal Res.* **1994**, *17*, 137–148.
- ²² a) Niles, L. P. High-affinity binding sites for melatonin in hamster spleen. *Med. Sci. Res.* **1989**, *17*, 179–180. b) Dubocovich, M. L. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, *16*, 50–56.

- ²³ Ferry, G.; Hecht, S.; Berger, S.; Moulharat, N.; Coge, F.; Guillaumet, G.; Leclerc, V.; Yous, S.; Delagrangé, P.; Boutin, J. A. Old and new inhibitors of quinone reductase 2. *Chem.-Biol. Interact.* **2010**, *186*, 103–109.
- ²⁴ Schubert-Zsilavecz, M.; Steinhilber, D. Melatoninrezeptoragonisten: Ramelteon und Agomelatin. *Deutsche Apotheker Zeitung* **2006**, *2*, 1–3.
- ²⁵ Witt-Enderby, P. A.; Dubocovich, M. Characterization and Regulation of the Human ML1A Melatonin Receptor in CHO Cells. *Mol. Pharmacol.* **1996**, *50*, 166–174.
- ²⁶ Audinot, V.; Mailliet, F.; Lahaye-Brasseur, C.; Bonnaud, A.; Le Gall, A.; Amosse, C.; Dromaint, S.; Rodriguez, M.; Nagel, N.; Galizzi, J.-P.; Malpoux, B.; Guillaumet, G.; Lesieur, D.; Lefoulon, F.; Renard, P.; Delagrangé, P.; Boutin, J. A. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2003**, *367*, 553–561.
- ²⁷ Godson, C.; Reppert, S. M. The Mella melatonin receptor is coupled to parallel signal transduction pathways. *Endocrinology* **1997**, *138*, 397–404.
- ²⁸ Fitzgerald, L. R.; Reed, J. E. Melatonin agonists for the treatment of sleep disorders and major depression. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2004**, *39*, 25–37.
- ²⁹ Poissonnier-Durieux, S.; Ettaoussi, M.; Peres, B.; Boutin, J. A.; Audinot, V.; Bennejean, C.; Delagrangé, P.; Caignard, D. H.; Renard, P.; Berthelot, P.; Lesieur, D.; Yous, S. Synthesis of 3-phenylnaphthalenic derivatives as new selective MT2 melatonergic ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8339–8348.
- ³⁰ Rajaratnam, S. M.; Polymeropoulos, M. H.; Fisher, D. M.; Roth, T.; Scott, C.; Birznieks, G.; Klerman, E. B. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet* **2009**, *373*, 482–491.
- ³¹ Mor, M.; Spadoni, G.; Di Giacomo, B.; Diamantini, G.; Bedini, A.; Tarzia, G.; Plazzi, P. V.; Rivara, S.; Nonno, R.; Lucini, V.; Pannacci, M.; Frascini, F.; Stankov, B. M. Synthesis, pharmacological characterization and QSAR studies on 2-substituted indole melatonin receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1045–1057.
- ³² Di Giacomo, B.; Bedini, A.; Spadoni, G.; Tarzia, G.; Frascini, F.; Pannacci, M.; Lucini, V. Synthesis and biological activity of new melatonin dimeric derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4643–4650.

- ³³ Ayoub, M. A.; Levoye, A.; Delagrangé, P.; Jockers, R. Preferential formation of MT1/MT2 melatonin receptor heterodimers with distinct ligand interaction properties compared with MT2 homodimers. *Mol. Pharmacol.* **2004**, *66*, 312–321.
- ³⁴ Heward, C. B.; Hadley, M. E. Structure-activity relations of melatonin and related indoleamines. *Life Sci.* **1975**, *17*, 1167–1177.
- ³⁵ Yous, S.; Durieux-Poissonnier, S.; Lipka-Belloli, E.; Guelzim, H.; Bochu, C.; Audinot, V.; Boutin, J. A.; Delagrangé, P.; Bennejean, C.; Renard, P.; Lesieur, D. Design and synthesis of 3-phenyl tetrahydronaphthalenic derivatives as new selective MT2 melatonergic ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 753–759.
- ³⁶ Rivara, S.; Mor, M.; Silva, C.; Zuliani, V.; Vacondio, F.; Spadoni, G.; Bedini, A.; Tarzia, G.; Lucini, V.; Pannacci, M.; Fraschini, F.; Plazzi, P. V. Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on Selected MT1 and MT2 Melatonin Receptor Ligands: Requirements for Subtype Selectivity and Intrinsic Activity Modulation. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1429–1439.
- ³⁷ Rivara, S.; Lorenzi, S.; Mor, M.; Plazzi, P. V.; Spadoni, G.; Bedini, A.; Tarzia, G. Analysis of Structure-Activity Relationships for MT2 Selective Antagonists by Melatonin MT1 and MT2 Receptor Models. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4049–4060.
- ³⁸ Lucini, V.; Pannacci, M.; Scaglione, F.; Fraschini, F.; Rivara, S.; Mor, M.; Bordini, F.; Plazzi, P. V.; Spadoni, G.; Bedini, A.; Piersanti, G.; Diamantini, G.; Tarzia, G. Tricyclic Alkylamides as Melatonin Receptor Ligands with Antagonist or Inverse Agonist Activity. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4202–4212.
- ³⁹ Bedini, A.; Spadoni, G.; Gatti, G.; Lucarini, S.; Tarzia, G.; Rivara, S.; Lorenzi, S.; Lodola, A.; Mor, M.; Lucini, V.; Pannacci, M.; Scaglione, F. Design and Synthesis of N-(3,3-Diphenylpropenyl)alkanamides as a Novel Class of High-Affinity MT2-Selective Melatonin Receptor Ligands. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7393–7403.
- ⁴⁰ Zlotos, D. P.; Attia, M. I.; Julius, J.; Sethi, S.; Witt-Enderby, P. A. 2-[(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)methyl]melatonin Analogues: A Novel Class of MT2-Selective Melatonin Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 826–833.
- ⁴¹ Faust, R.; Garratt, P. J.; Jones, R.; Yeh, L. K.; Tsotinis, A.; Panoussopoulou, M.; Calogeropoulou, T.; Teh, M. T.; Sugden, D. Mapping the melatonin receptor. 6. Melatonin agonists and antagonists derived from 6H-isoindolo[2,1-a]indoles, 5,6-dihydroindolo[2,1-a]isoquinolines, and 6,7-dihydro-5H-benzo[c]azepino[2,1-a]indoles. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1050–1061.

- ⁴² Durieux, S.; Chanu, A.; Bochu, C.; Audinot, V.; Coumailleau, S.; Boutin, J. A.; Delagrangre, P.; Caignard, D. H.; Bennejean, C.; Renard, P.; Lesieur, D.; Berthelot, P.; Yous, S. Design and synthesis of 3-phenyltetrahydronaphthalenic derivatives as new selective MT2 melatonergic ligands. Part II. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2963–2974.
- ⁴³ Hu, Y.; Ho, M. K. C.; Chan, K. H.; New, D. C.; Wong, Y. H. Synthesis of substituted N-[3-(3-methoxyphenyl)propyl]amides as highly potent MT2-selective melatonin ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2582–2585.
- ⁴⁴ Audinot, V.; Mailliet, F.; Lahaye-Brasseur, C.; Bonnaud, A.; Le Gall, A.; Amosse, C.; Dromaint, S.; Rodriguez, M.; Nagel, N.; Galizzi, J.-P.; Malpaux, B.; Guillaumet, G.; Lesieur, D.; Lefoulon, F.; Renard, P.; Delagrangre, P.; Boutin, J. A. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2003**, *367*, 553–561.
- ⁴⁵ Descamps-Francois, C.; Yous, S.; Chavatte, P.; Audinot, V.; Bonnaud, A.; Boutin, J. A.; Delagrangre, P.; Bennejean, C.; Renard, P.; Lesieur, D. Design and Synthesis of Naphthalenic Dimers as Selective MT1 Melatonergic Ligands. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1127–1129.
- ⁴⁶ Mesangeau, C.; Peres, B.; Descamps-Francois, C.; Chavatte, P.; Audinot, V.; Coumailleau, S.; Boutin, J. A.; Delagrangre, P.; Bennejean, C.; Renard, P.; Caignard, D. H.; Berthelot, P.; Yous, S. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel naphthalenic derivatives as selective MT1 melatonergic ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3426–3436.
- ⁴⁷ Sun, L.-Q.; Chen, J.; Bruce, M.; Deskus, J. A.; Epperson, J. R.; Takaki, K.; Johnson, G.; Iben, L.; Mahle, C. D.; Ryan, E.; Xu, C. Synthesis and structure-activity relationship of novel benzoxazole derivatives as melatonin receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3799–3802.
- ⁴⁸ Nonno, R.; Lucini, V.; Spadoni, G.; Pannacci, M.; Croce, A.; Esposti, D.; Balsamini, C.; Tarzia, G.; Fraschini, F.; Stankov, B. M. A new melatonin receptor ligand with mt1-agonist and MT2-antagonist properties. *J. Pineal Res.* **2000**, *29*, 234–240.
- ⁴⁹ Spadoni, G.; Bedini, A.; Guidi, T.; Tarzia, G.; Lucini, V.; Pannacci, M.; Fraschini, F. Towards the development of mixed MT1-agonist/MT2-antagonist melatonin receptor ligands. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 1099–1105.
- ⁵⁰ Carocci, A.; Catalano, A.; Lovece, A.; Lentini, G.; Duranti, A.; Lucini, V.; Pannacci, M.; Scaglione, F.; Franchini, C. Design, synthesis, and pharmacological effects of structurally

- simple ligands for MT1 and MT2 melatonin receptors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6496–6511.
- ⁵¹ Attia, M. I.; Witt-Enderby, P. A.; Julius, J. Synthesis and pharmacological evaluation of pentacyclic 6a,7-dihydroindole and 2,3-dihydroindole derivatives as novel melatonergic ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7654–7766.
- ⁵² Attia, M. I.; Julius, J.; Witt-Enderby, P. A.; Zlotos, D. P. Synthesis and pharmacological evaluation of 6a,7-dihydro-6*H*,13*H*-pyrazino[1,2-*a*;4,5-*a'*]diindole analogs as melatonin receptor ligands. *Tetrahedron* **2006**, *63*, 754–760.
- ⁵³ Mahboobi, S.; Teller, S.; Pongratz, H.; Hufsky, H.; Sellmer, A.; Botzki, A.; Uecker, A.; Beckers, T.; Baasner, S.; Schächtele, C.; Überall, F.; Kassack, M. U.; Dove, S.; Böhmer F.-D. Bis(1*H*-2-indolyl)methanones as a novel class of inhibitors of the platelet-derived growth factor receptor kinase. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1002–1018.
- ⁵⁴ Jendralla, H.; Baader, E.; Bartmann, W.; Beck, G.; Bergmann, A.; Granzer, E.; Von Kerekjarto, B.; Kessler, K.; Krause, R. Synthesis and biological activity of new HMG-CoA reductase inhibitors. 2. Derivatives of 7-(1*H*-pyrrol-3-yl)-substituted-3,5-dihydroxyhept-6(*E*)-enoic (-heptanoic) acids. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 61–70.
- ⁵⁵ Brown, H. C.; Tsukamoto, A. Selective reductions. I. The partial reduction of tertiary amides with lithium aluminum hydride. A new aldehyde synthesis via the 1-acylaziridines. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4549–4552.
- ⁵⁶ Akeng'a, T. O.; Read, R. W. Synthesis of indoles: Tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-1,4-dione and pyrazino[1,2-*a*]indole-6,13-diones from piperazine-2,5-diones. *S. Afr. J. Chem.* **2005**, *58*, 93–97.
- ⁵⁷ Markl, C.; Attia, M. I.; Julius, J.; Sethi, S.; Witt-Enderby P. A.; Zlotos D. P. Synthesis and pharmacological evaluation of 1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole and 2-[(phenylmethylamino)methyl]-indole analogues as novel melatonergic ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4583–4594.
- ⁵⁸ Sundberg, R. J.; Hong, J.; Smith, S. Q.; Sabat, M.; Tabakovic, I. Synthesis and oxidative fragmentation of catharanthine analogs. Comparison to the fragmentation - coupling of catharanthine and vindoline. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6259–6292.
- ⁵⁹ Fitjer, L.; Quabeck, U. Pentacyclo[11.3.0.0^{1,5}.0^{5,9}.0^{9,13}]hexadecane ([4.5]Coronane). *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1054–1056.

- ⁶⁰ Markl, C. Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydropyrazino[1,2-a]indolen als Liganden der Melatonin-Rezeptoren. Diplomarbeit **2007**, Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- ⁶¹ Diker, K.; Doe de Maindreville, M.; Levy, J. Practical syntheses of hexahydroazepino[4,5-*b*]- and hexahydroazocino[4,5-*b*]indoles. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3511–3512.
- ⁶² Guandalini, L.; Martini, E.; Gualtieri, F.; Romanelli, M. N.; Varani, K. Design, synthesis and preliminary pharmacological evaluation of rigid analogues of the nicotinic agonist 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide (DMPP). *ARKIVOC* **2004**, *5*, 286–300.
- ⁶³ Roy, S.; Haque, S.; Gribble, G. W. Synthesis of Novel Oxazolyl-indoles. *Synthesis* **2006**, *23*, 3948–3954.
- ⁶⁴ Caddick, S.; Haynes, A. K.; De J. K.; Duncan B.; Williams, M. R. V. Convenient Synthesis of Protected Primary Amines from Nitriles. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3513–3516.
- ⁶⁵ Neises, B.; Steglich, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- ⁶⁶ Williamson, B. L.; Tomlinson, A. J.; Mishra, P. K.; Gleich, G. J.; Naylor, S. Structural characterization of contaminants found in commercial preparations of melatonin: similarities to case-related compounds from L-tryptophan associated with eosinophilia-myalgia syndrome. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 234–240.
- ⁶⁷ Hsu, H.-C.; Hou, D.-R. Reduction of 1-pyrrolyl and 1-indolyl carbamates to hemiaminals. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7169–7171.
- ⁶⁸ Das, B. P.; Begum, N. A.; Choudhury, D. N.; Banerji, J. Synthesis of Some N-Substituted Carbazoles and Their Larvicidal Studies. *J. Indian Chem. Soc.* **2005**, *82*, 158–160.
- ⁶⁹ Ram, S; Spicer, L. D. Rapid debenylation of N-benzylamino derivatives to amino-derivatives using ammonium formate as catalytic hydrogen transfer agent. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 515–516.
- ⁷⁰ Glennon, R. A.; Hong, S.-S.; Dukat, M.; Teitler, M.; Davis, K. 5-(Nonyloxy)tryptamine: A Novel High-Affinity 5-HT_{1D} Serotonin Receptor Agonist. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2828–2830.
- ⁷¹ Filzen, G. F.; Bratton, L.; Cheng, X.-M.; Erasga, N.; Geyer, A.; Lee, C.; Lu, G.; Pulaski, J.; Sorenson, R. J.; Unangst, P. C.; Trivedi, B. K.; Xu, X. Synthesis and SAR of selective benzothiophene, benzofuran, and indole-based peroxisome proliferator-activated receptor δ agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3630–3635.

- ⁷² Van der Eycken, E.; De Keukeleire, D.; De Bruyn, A. Intramolecular *ortho* and *meta* photocycloadditions of 3-alkyl-4-phenoxybut-1-enes. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3573–3576.
- ⁷³ Berliner, M. A.; Belecki, K. Simple, Rapid Procedure for the Synthesis of Chloromethyl Methyl Ether and Other Chloro Alkyl Ethers. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9618–9621.
- ⁷⁴ Bao, K.; Fan, A.; Dai, Y.; Zhang, L.; Zhang, W.; Cheng, M.; Yao, Y. Selective demethylation and debenzoylation of aryl ethers by magnesium iodide under solvent-free conditions and its application to the total synthesis of natural products. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5084–5090.
- ⁷⁵ Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 150-160, 712–715.
- ⁷⁶ Yous, S.; Andrieux, J.; Howell, H. E.; Morgan, P. J.; Renard, P.; Pfeiffer, B.; Lesieur, D.; Guardiola-Lemaitre, B. Novel Naphthalenic Ligands with High Affinity for the Melatonin Receptor. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1484–1486.
- ⁷⁷ a) Bontempelli, P.; Jalenques, X.; Starck, J.-B.; Sery, J.-P. Industrial scale process for the synthesis of agomelatine by hydrogenation of (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile in the presence of acetic anhydride. Patent WO 2010015744, **2010**; b) Dubuffet, T.; Lecouve, J.-P.; Hermet, J.-P. New process for synthesis of (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile and application to the synthesis of agomelatine. Patent WO 2009053545, **2009**; c) Dubuffet, T.; Lecouve, J.-P.; Hermet, J.-P. New process for synthesis of (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile and application to the synthesis of agomelatine. Patent FR 2919606, **2009**; d) Souvie, J.-C.; Blanco, I. G.; Thominet, G.; Chapuis, G.; Horvath, S.; Damien, G. Process for preparation of crystalline Agomelatine for treatment of melatonergic system disorders. Patent US 2008004347, **2008**; e) Souvie, J.-C.; Blanco, I. G.; Thominet, G.; Chapuis, G.; Horvath, S.; Damien, G. Process for the synthesis and crystalline form of agomelatine. Patent US 2008004352, **2008**; f) Souvie, J.-C.; Blanco, I. G.; Thominet, G.; Chapuis, G.; Horvath, S.; Damien, G. Industrial-scale process for the manufacture of a polymorphic crystalline form of agomelatine as well as pharmaceutical preparations containing it. Patent EP 1564202, **2005**.
- ⁷⁸ Silverman, R. I.; Daub, G. H.; Vander Jagt, D. L. Methoxybenzo[*a*]pyrene 4,5-Oxides Labeled with Carbon-13: Electronic Effects in the NIH Shift. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5550–5556.

- ⁷⁹ Hardouin, C.; Lecouve, J.-P. Industrial scale synthesis of agomelatine from 3-methoxyacenaphthenequinone via 2-(7-methoxy-1-naphthyl)-2-(oxo)acetamide intermediate. Patent WO 2010015746, **2010**.
- ⁸⁰ Staudinger, H.; Goldstein, H.; Schlenker, E. Oxalylchlorid, VII. Mitteilung. Über die Friedel-Crafts'sche Reaktion mit Oxalsäureimidchlorid-Derivaten. *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 342–364.
- ⁸¹ Gottlieb, L.; Kellner, D.; Loewenthal, H. J. E. Studies on a simple route to a bicyclic reserpine intermediate. *Synth. Communications* **1989**, *19*, 2987–2997.
- ⁸² Buehrdel, G.; Beckert, R.; Herzigova, P.; Petrlikova, E.; Schuch, D.; Birckner, E.; Goerls, H. A New Synthesis of Push-Pull Pyrroles, Their Oxidation to Stable 3*H*-Pyrroles and an Unexpected Anellation Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *20*, 3404–3412.
- ⁸³ Suau, R.; Rico, R.; Najera, F.; Ortiz-Lopez, F. J.; Lopez-Romero, J. M.; Moreno-Manas, M.; Roglans, A. The palladium(0) Suzuki cross-coupling reaction as the key step in the synthesis of aporphinoids. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5725–5735.
- ⁸⁴ Naves, Y. R. Études sur les matières végétales volatiles. CCII Synthèse d'aldéhyde phénylacétique à partir du styroléne. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 319–321.
- ⁸⁵ Poschalko, A.; Welzig, S.; Treu, M.; Nerdinger, S.; Mereiter, K.; Jordis, U. Synthesis of (±)-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2,ef][3]benzazepine: an unnatural analog of (–)-galanthamine. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1513–1518.
- ⁸⁶ Gottlieb, L.; Hassner, A.; Gottlieb H. E. Stereochemistry. Part 90. Stannous Chloride Reduction of Nitroalkenes in Amines. Synthesis and Cycloaddition of α -Dialkylaminoaldoxime. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2445–2464.
- ⁸⁷ Depreux, P.; Lesieur, D.; Mansour, H. A.; Morgan, P.; Howell, H. E.; Renard, P.; Caignard, D.-H.; Pfeiffer, B.; Delagrange, P. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Naphthalenic and Bioisosteric Related Amidic Derivatives as Melatonin Receptor Ligands. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3231–3239.
- ⁸⁸ Yous, S.; Ettaoussi, M.; Sabaouni, A.; Berthelot, P.; Spedding, M.; Delagrange, P.; Caignard, D. H.; Millan, M. New naphthalenic derivatives, process for their preparation and pharmaceutical compositions which contain them. Patent WO 2009022062, **2009**.
- ⁸⁹ Li, X.; Wang, J.; Mason, R.; Bu, X. R.; Harrison, J. Combined phase transfer catalysis and ultrasound to enhance tandem alkylation of azo dyes. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3747–3753.

- ⁹⁰ Mahindroo, N.; Wang, C.-C.; Liao, C.-C.; Huang, C.-F.; Lu, I.-L.; Lien, T.-W.; Peng, Y.-H.; Huang, W.-J.; Lin, Y.-T.; Hsu, M.-C.; Lin, C.-H.; Tsai, C.-H.; Hsu, J. T.-A.; Chen, X.; Lyu, P.-C.; Chao, Y.-S.; Wu, S.-Y.; Hsieh, H.-P. Indol-1-yl Acetic Acids as Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists: Design, Synthesis, Structural Biology, and Molecular Docking Studies. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1212–1216.
- ⁹¹ Yadav, G. D.; Badure, O. V. Selective engineering in O-alkylation of *m*-cresol with benzyl chloride using liquid–liquid–liquid phase transfer catalysis. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2008**, *288*, 33–41.
- ⁹² Kikugawa, Y. Selective reduction of indoles with pyridine-borane. *J. Chem. Res.* **1977**, *8*, 212–213.
- ⁹³ Stanton J. L.; Ackerman, M. H. Synthesis and anticonvulsant activity of some tetracyclic indole derivatives. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 986–989.
- ⁹⁴ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; Richard, B. Forty years of hydride reductions. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567–607.
- ⁹⁵ Zlotos, D. P.; Trankle, C.; Abdelrahman, A.; Gundisch, D.; Radacki, K.; Braunschweig, H.; Mohr, K. 6*H*,13*H*-Pyrazino[1,2-*a*;4,5-*a'*]diindole analogs: Probing the pharmacophore for allosteric ligands of muscarinic M(2) receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1481–1485.
- ⁹⁶ Diker, K.; Doe de Maindreville, M.; Levy, J. Trapping of iminiums by the indole nucleus during catalytic hydrogenation of nitriles: a rapid synthesis of tetrahydro- β -carbolines. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2497–2500.
- ⁹⁷ Kalkanidis, M.; Klonis, N.; Tilley, L.; Deady, L. W. Novel phenothiazine antimalarials: synthesis, antimalarial activity, and inhibition of the formation of beta-haematin. *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 833–842.
- ⁹⁸ Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Jaime-Figueroa, S.; Muchowski, J. M. Radical cyclisation reactions of 7-bromoindoles. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456–2466.
- ⁹⁹ Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Relation between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes fifty percent inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099–3108.
- ¹⁰⁰ Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Praxis der Organischen Chemie*, VCH, Weinheim, **1996**.
- ¹⁰¹ Chemdraw[®] Ultra, Version 8.0, CambridgeSoft Corporation, Cambridge, USA, **2003**.

- ¹⁰² Shioiri, T.; Sasaki, S.; Hamada, Y. Synthetic approach to microsclerodermins: construction of three building blocks. *ARKIVOC* **2003**, 2, 103–122.
- ¹⁰³ Bartolini, W.; Cali, B. M.; Chen, B.; Chien, Y.-T.; Currie, M. G.; Milne, G. T.; Pearson, J. P.; Talley, J. J.; Yang, J. J.; Zimmerman, C.; Kim, C.; Sprott, K.; Barden, T.; Lundigran, R.; Mermerian, A. Useful indole compounds Patent WO 2007070892, **2007**.
- ¹⁰⁴ Flaugh, M. E; Crowell, T. A.; Clemens, J. A.; Sawyer, B. D. Synthesis and evaluation of the antiovolatory activity of a variety of melatonin analogs. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 63–69.