Universität Rostock Traditio et Innovatio

Thermische und photoinduzierte C−H-Funktionalisierung von Indol-Derivaten durch radikalische Cyclisierungs- und Additionsreaktionen

Thermal and photoinduced C−H functionalization of indole derivatives by radical cyclization and addition reactions

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (*Dr. rer. nat.*)

am Institut für Chemie

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

M.Sc. Eva Schendera

aus Neu Wulmstorf

Rostock 2020

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002872

1. Gutachter: Prof. Dr. Malte Brasholz, Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Maison, Universität Hamburg

Tag der Einreichung: 08.06.2020

Tag der Verteidigung: 27.10.2020

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2016 bis Dezember 2017 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg und von Dezember 2017 bis Juni 2020 am Institut für Organische Chemie der Universität Rostock unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Malte Brasholz angefertigt.

„*Jede Größe wird gemessen nach den seltenen Kräften, die sie zur Erreichung ihrer selbst wie sie zur Besiegung der ihr entgegenstehenden Hindernisse gebraucht*“

(Franz Liszt 1811–1886)

INHALTSVERZEICHNIS

Kurzfassung ..... **IX**

Abstract ..... **IX**

Abkürzungsverzeichnis ..... **XI**

Erklärung ..... **XV**

Danksagung ..... **XVII**

1. Einleitung **1**

1.1 C–H-Funktionalisierung des Indol-Grundgerüstes 1

1.1.1 C4–H-Funktionalisierung des Indol-Grundgerüstes 2

1.2 Homolytische aromatische Substitution (HAS) 3

1.3 Radikalische nukleophile aromatische Substitution ($S_{RN}1$) 9

1.4 *tert*-Butylnitrit-vermittelte radikalische Additionsreaktionen 11

1.5 Cycloadditionen an das Indol-Grundgerüst 14

1.6 POVAROV-Reaktion 16

1.6.1 Dehydrierende POVAROV-Reaktion 17

2. Zielsetzung **20**

3. Ergebnisse und Diskussion **22**

3.1 Thermische und photoinduzierte C−H-Funktionalisierung zur Darstellung substituierter Indolochinoline 22

3.1.1 Darstellung des Ergolin-Grundgerüstes durch sequenzielle Aldolkondensation und homolytische aromatische Substitution 23

3.1.2 Photoinduzierte metallfreie aerobe Tandem Dehydrierung/POVAROV-Cyclisierung/ Aromatisierungsreaktion 38

3.2 Photoinduzierte und thermische radikalische Dimerisierung von 1*H*-Indol-Derivaten mit *tert*-Butylnitrit 78

3.2.1. Photoinduzierte Dimerisierung von 1*H*-Indolen mit *tert*-Butylnitrit 81

3.2.2 Thermische Reaktion von 1*H*-Indolen mit *tert*-Butylnitrit 93

4. Zusammenfassung und Ausblick **97**

5. Anhang **105**

5.1 Experimenteller Teil 105

5.1.1 Materialien und Methoden 105

5.1.2 Versuchsvorschriften und analytische Daten 109

5.2 Kristallographischer Anhang 221

5.3 Curriculum Vitae 229

6. Literaturverzeichnis 231

KURZFASSUNG

In der vorliegenden Dissertation werden die Ergebnisse der C−H-Funktionalisierung von Indol-Derivaten zum Aufbau komplexer polycyclischer Kohlenstoffgerüste präsentiert. Die Knüpfung neuer C−C-Bindungen wurde mit kohlenstoffzentrierten Radikalen realisiert, wobei diese sowohl thermisch als auch photochemisch generiert wurden, sodass in radikalischen Cyclisierungsreaktionen funktionalisierte Indolochinoline dargestellt werden konnten. In der thermischen Variante wurde die Verbindungsklasse der Indolo[4,3-*fg*]chinolinone aus 2-Oxindol und 3-Brompicolinaldehyd in einer Aldolkondensation gefolgt von einer intramolekularen radikalischen homolytischen aromatischen Substitution erhalten. Abschließende Hydrierung lieferte eine neue Verbindungsklasse der Octahydroindolochinolinone. Mittels der photoinduzierten aeroben Tandem Dehydrierung/POVAROV-Cyclisierung/Aromatisierungsreaktion wurden aus 1*H*-Indolen und *N*-Aryl-Glycinestern substituierte 11*H*-Indolo[3,2-*c*]chinoline dargestellt. Weiterhin wurde eine thermische und photoinduzierte radikalische Addition von 1*H*-Indolen mit *tert*-Butylnitrit entwickelt, in der in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen das hochsymmetrische Triazatruxen oder nach Methylenblau-sensibilisierter Photooxidation substituierte 2-Indolyl-3-oxim-3*H*-indole generiert wurden.

ABSTRACT

The present dissertation deals with the C−H functionalization of indole derivatives for the construction of complex polycyclic carbon frameworks. New C−C bonds were formed by carbon-centered radicals, which were generated both thermally and photochemically, so that functionalized indoloquinolines could be produced in radical cyclization reactions. In the thermal variant, indolo[4,3-*fg*]quinolinones were obtained by the aldol condensation between 2-oxindole and 3-bromopicolin aldehyde followed by intramolecular radical homolytic aromatic substitution. Final hydrogenation led to a new compound class of octahydroindoloquinolinones. The photoinduced aerobic tandem dehydrogenation/POVAROV-cyclization/aromatization reaction was used to generate substituted 11*H*-indolo[3,2-*c*]quinolines from 1*H*-indoles and *N*-aryl glycine esters. Furthermore, a thermal and photoinduced radical addition of 1*H*-indole with *tert*-butyl nitrite was developed, in which, depending on the reaction conditions, the highly symmetrical triazatruxene or substituted 2-indolyl-3-oxim-3*H*-indoles were generated after methylene blue-sensitized photooxidation.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Å	Ångström
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
bs	breites Singulett (NMR)
CCDC	*Cambridge Crystallographic Data Center* (engl.), kristallographische Datenbank
CDC	*cross-dehydrogenative coupling* (engl.), Dehydrierende Kreuzkupplung
CI	*conical intersection* (engl.), konische Überschneidung
COSY	*correlation spectroscopy* (engl.), Korrelationsspektroskopie
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dublett (NMR)
ddd	Dublett von Dublett von Dublett (NMR)
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
dest.	destilliert
DET	*dissoziativer electron transfer* (engl.), dissoziativer Elektronentransfer
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(*N*,*N*-Dimethylamino)pyridin
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat
DMAT	4-(γ,γ-Dimethylallyl)tryptophan
DOD	*dual-oxidative dehydrogenation* (engl.), doppelte oxidative Dehydrierung
EDG	*electron donating group* (engl.), elektronenschiebende Gruppe
dt	Dublett von Triplett (NMR)
EasC	*Ergot alkaloid synthesis protein C* (engl.), Ergotalkaloid-Synthese Protein C
EasF	*Ergot alkaloid synthesis protein F* (engl.), Ergotalkaloid-Synthese Protein F

ESI	*electrospray ionization* (engl.), Elektrospray-Ionisation
et al.	*et alii* (lat.), und andere
ET	Elektronentransfer
EWG	*electron withdrawing group* (engl.), elektronenziehende Gruppe
HAS	homolytische aromatische Substitution
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMBC	*heteronuclear multible bond correlation* (engl.)
HOMO	*highest occupied molecular orbital* (engl.), höchstes besetztes Molekülorbital
HR-MS	*high resolution mass spectrometry* (engl.), hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	*heteronuclear single quantum coherence* (engl.)
Hz	Hertz
IC	*internal conversion* (engl.), innere Umwandlung
IC_{50}	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot-Spektroskopie
ISC	*intersystem crossing* (engl.)
IUPAC	*International Union of Pure and Applied Chemistry* (engl.)
J	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante
LC-MS	*liquid chromatography mass spectrometry* (engl.), Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LTMP	Lithiumtetramethylpiperidid
LUMO	*lowest unoccupied molecular orbital* (engl.), niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
m	Multiplett (NMR)
M	Molar
MB	Methylenblau
MLCT	*metal-to-ligand charge transfer* (engl.), Metall-Ligand-Ladungstransfer
MS	Massenspektrometrie

m/z	Masse zu Ladungsverhältnis
NMR	*nuclear magnetic resonance* (engl.), Kerspinresonanz
NOESY	*nuclear overhauser effect spectroscopy* (engl.), Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie
PET	*photoinduced electron transfer* (engl.), photoinduzierter Elektronen-transfer
PEF	Potentialenergiefläche
PPA	*polyphosphoric acid* (engl.), Polyphosphorsäure
ppm	*parts per million* (engl.), Faktor: 10^{-6}
PPT	10-Phenylphenothiazin
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R_f	Retentionsfaktor
s	Singulett
SAM	S-Adenosylmethionin
SCE	*saturated calomel electrode* (engl.), gesättigte Kalomelelektrode
SET	*single electron transfer* (engl.), Ein-Elektronen-Transfer
SHE	*standard hydrogen electrode* (engl.), Standard-Wasserstoff-Elektrode
Smp.	Schmelzpunkt
$S_{RN}1$	radikalische nukleophile aromatische Substitution
SOMO	*singly occupied molecular orbital* (engl.), einfach besetztes Molekülorbital
t	Triplett
TBAX	Tetrabutylammoniumhalogenid
TBN	*tert*-Butylnitrit
td	Triplett von Dublett (NMR)
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TPP	Triphenylpyrylium

ERKLÄRUNG

1. Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsvorhaben ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen/Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

2. Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dazu habe ich keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock, den _____ _____

Eva Schendera

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Malte Brasholz für das Ermöglichen der Promotion in seinem Arbeitskreis und die Bereitstellung der interessanten Themen und Aufgabenstellungen. Durch seine anregenden Kommentare sowie das entgegengebrachte Vertrauen konnte die vorliegende Arbeit erst in diesem Umfang bewerkstelligt werden.

Weiterhin danke ich den analytischen Abteilungen der Universität Hamburg unter den Leitungen von Dr. Thomas Hackl, Dr. Frank Hoffmann und Dr. Maria Riedner und der Universität Rostock unter den Leitungen von Dr. Dirk Michalik, Dr. Alexander Villinger und Dr. Christine Fischer. Besonders möchte ich an dieser Stelle Dr. Dirk Michalik und Frau Heike Borgwaldt hervorheben, die zahlreiche NMR-Proben vermessen haben und mir bei Problemen stets freundlich mit Rat und Tat zur Seite standen.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen ehemaligen und aktiven Mitgliedern der Arbeitsgruppe Brasholz: Lisa, Thorsten, Mareike, Lisa G., Alice, Malte G., Mario und Isra. Ihr habt die Promotion einmalig gemacht. Ein besonderer Dank gilt Lisa, Thorsten und Mareike für einen abwechslungsreichen und vielseitigen Laboralltag.

Für das sorgfältige Korrekturlesen danke ich weiterhin Mareike Hüttenschmidt, Thorsten von Drathen und Benjamin Schulz.

Ein großer Dank gilt den liebgewonnen Menschen mit denen sich in den vergangenen Jahren eine tiefe Freundschaft entwickelt hat und mit denen ich vor und während des Studiums viele schöne Augenblicke erleben durfte: Cristina Plunkett, Nancy Suriadi, Denise Oetzmann, Caroline Schmitt, Franziska Becker und Lisa Leuschner. Außerdem danke ich Mareike Hüttenschmidt und Stephan Ludwig für die offene Aufnahme in Rostock sowie für die zahlreichen Gespräche und die schöne gemeinsame Zeit. Die gemeinsamen Stunden mit euch haben die letzten beiden Jahre maßgeblich geprägt.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, die mir durch ihre Unterstützung und Verständnis diesen Weg erst ermöglicht hat. Ganz besonders bin ich Benni für seine emotionale und moralische Unterstützung sowie seinen Rückhalt in jeglicher Hinsicht dankbar.

1. EINLEITUNG

1.1 C–H-FUNKTIONALISIERUNG DES INDOL-GRUNDGERÜSTES

Stickstoffhaltige Heterocyclen nehmen in der organischen Chemie eine zentrale Rolle ein, da diese Struktureinheiten in zahlreichen Naturstoffen, Pestiziden und Wirkstoffen auftreten.[1–4] Eine bedeutende Klasse stellen hierbei die Indolalkaloide dar, da das Indol-Strukturfragment bereits in zahlreichen bioaktiven Naturstoffen nachgewiesen werden konnte.[5–9] Auf Grund der hohen Bindungsaffinität zu einer Vielzahl an Rezeptoren finden sowohl natürliche als auch synthetische Indol-Derivate Einsatz als Therapeutika, wie beispielsweise als Entzündungshemmer, 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten sowie Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten.[9] Angesichts der Vielfältigkeit, in denen das Ringsystem auftritt, ist eine stetige Entwicklung neuer, milder und effizienter Methoden zur Modifikation und Funktionalisierung von großem Interesse.[10–14] In den vergangenen Jahren hat sich die C−H-Funktionalisierung zu einer attraktiven Methode zur Modifikation der Indol-Struktureinheit etabliert.[15–19]

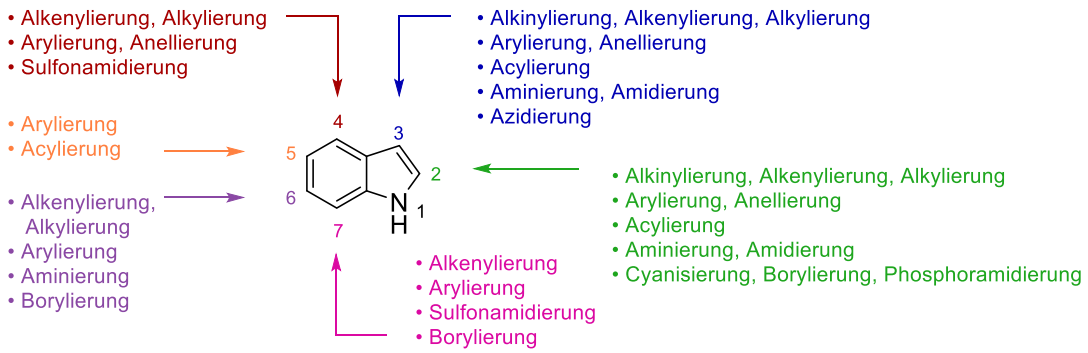
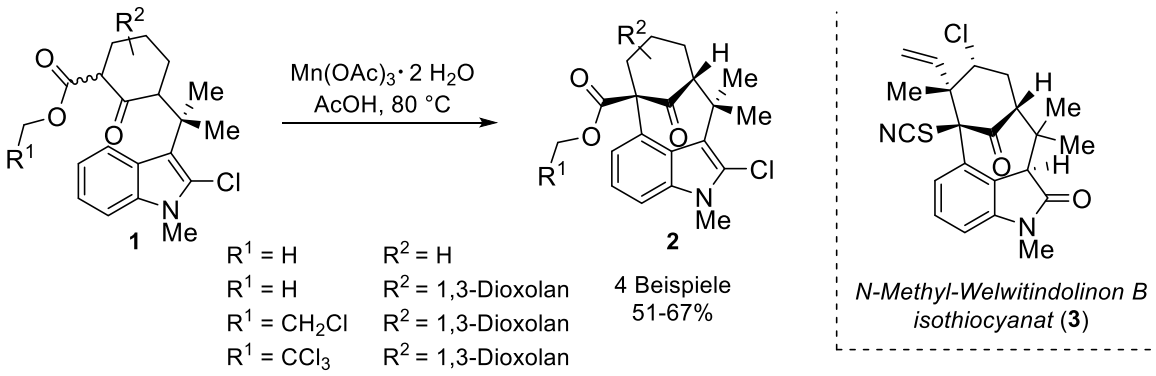


Abbildung 1: Methoden zur C−H-Funktionalisierung des Indol-Grundgerüstes.

Auf Grund der inhärenten Reaktivität des Pyrrolrings sind zahlreiche C−H-Funktionalisierungen an C2- und C3-Position zum Aufbau neuer C−C- sowie C−X-Bindungen (X = N, B, S, P, O) beschrieben, wohingegen die Modifikation des anellierten Benzolrings eine besondere Herausforderung darstellt.[20–23] Mittels Übergangsmetall-Katalysatoren sowie der gezielten Nutzung von Nachbargruppeneffekten kann die C−H-Funktionalisierung von 1*H*-Indol an C4- bis C7-Position realisiert werden.[24–26] Von besonderem Interesse ist die direkte C−C-Bindungsbildung durch selektive Substitution von Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen an C4-Position, da diverse Natur- und Wirkstoffe an dieser Position Modifikationen aufweisen, die maßgeblich für deren Wirkweisen verantwortlich sind.[27–32]

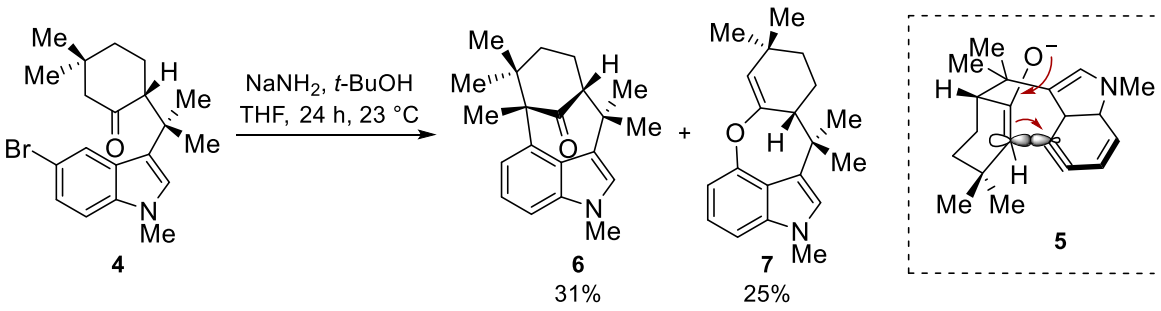
1.1.1 C4–H-FUNKTIONALISIERUNG DES INDOL-GRUNDGERÜSTES

Eine Möglichkeit zur Darstellung C4-funktionalisierter Indole stellen stöchiometrische oxidative C4–H-Funktionalisierungen dar, indem 3-Acyl- oder 3-Formylindole elektrophile aromatische Substitutionen eingehen. Allerdings sind die Ausbeuten und Regioselektivitäten meist sehr gering.[27] Mit der oxidativen Mangan-vermittelten Cyclisierung gelang es der Arbeitsgruppe von RAWAL den [*cd*]-anellierten Tetracyclus von *N-Methyl-Welwitindolinon B* (**3**) darzustellen. Die Regioselektivität dieser Reaktion wird durch den Substituenten in C2-Position bestimmt, welcher als Schutzgruppe dient, um die inhärente Tendenz der C2-Cyclisierung zu hemmen.[33]



Schema 1: Oxidative Mangan-vermittelte C4–H-Funktionalisierung nach RAWAL *et al.*[33]

Die oxidative Mangan-vermittelte Cyclisierung zur Darstellung 7-gliedriger Ketone **2** ist ein seltenes Beispiel für die Funktionalisierung der C4-Position ohne direkten Einfluss elektronenziehender Substituenten in unmittelbarer Nähe.[33] Diesen Substituenteneinfluss nutzte die Gruppe von GARG 2011, um ebenfalls das Grundgerüst der *Methyl-Welwitindolinone* zu synthetisieren.[34]

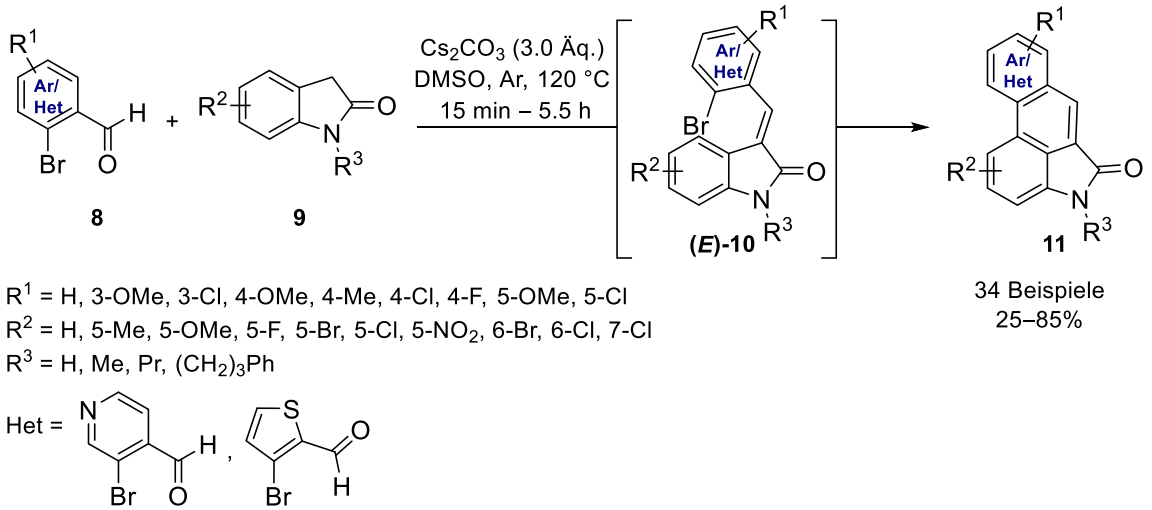


Schema 2: Cyclisierungsreaktion zur Darstellung der *Methyl-Welwitindolinon*-Struktureinheit.[34]

Durch die Umsetzung des 5-Brom-substituierten Indols **4** mit Natriumamid und *tert*-Butanol wird durch Dehydrohalogenierung das 4,5-Didehydroindol **5** generiert, welches nukleophil vom Enolat angegriffen wird. Als Hauptprodukt wurde das C-arylierte *Welwitindolinon*-Motiv **6** und das O-arylierte Isomer **7** als Nebenprodukt erhalten.[34]

1.2 HOMOLYTISCHE AROMATISCHE SUBSTITUTION (HAS)

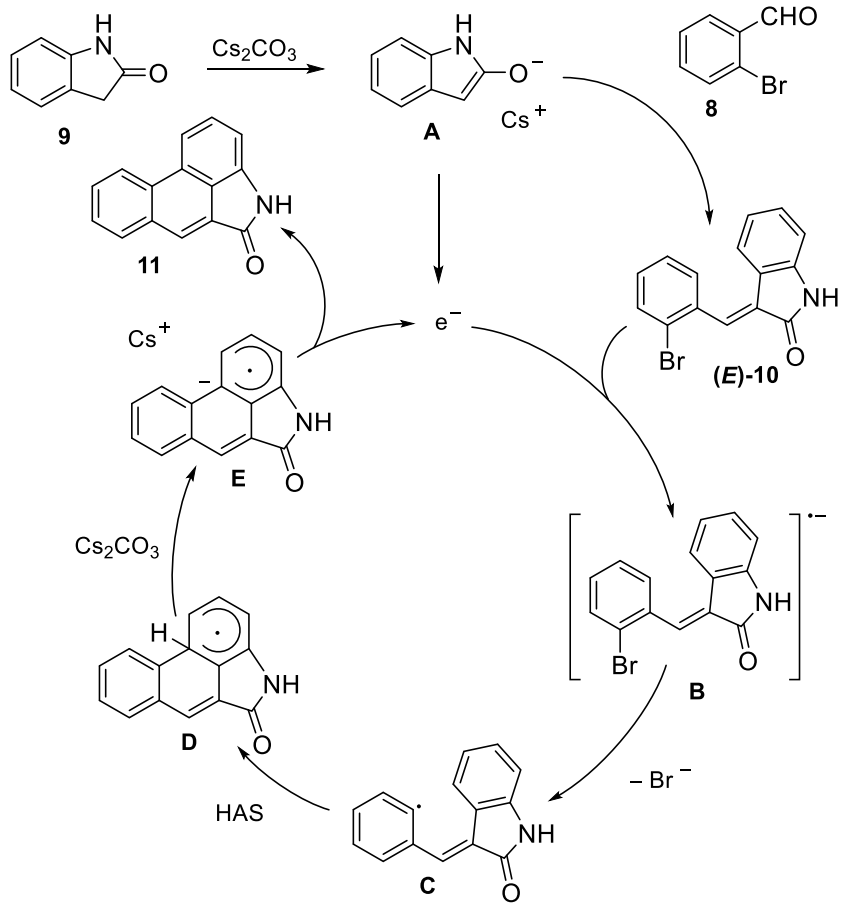
Eine weitere Möglichkeit der C4−H-Funktionalisierung von Indolen stellt die homolytische aromatische Substitution (HAS) dar, indem kohlenstoffzentrierte Radikale erzeugt werden.[35–40] Diese können trotz ihrer allgemeinen elektronischen Neutralität in Abhängigkeit ihrer Substituenten einen ausgeprägten elektrophilen oder nukleophilen Charakter aufweisen, welcher die Reaktionsgeschwindigkeit signifikant beeinflusst.[41] WU *et al*. entwickelten 2016 eine thermische metallfreie Kaskadenreaktion, in der Naphtho-[3,2,1-*cd*]indol-5(4*H*)-one **11** in einer intermolekularen Aldolkondensation gefolgt von einer intramolekularen basenvermittelten HAS generiert werden konnten (**Schema 3**).[42]



Schema 3: Basenvermittelte intermolekulare Aldolreaktion gefolgt von einer intramolekularen homolytischen aromatischen Substitution.[42]

Die Reaktion wird durch die Zugabe von Cs_2CO_3 unter Ausbildung von Oxindol-Enolat **A** induziert, sodass diese elektronenreiche Spezies nukleophil 2-Brombenzaldehyd (**8**) in einer Aldolkondensation angreifen kann. Durch den Einsatz von 2-Oxindol (**9**) im Überschuss fungiert das elektronenreiche Enolat **A** darüber hinaus als Elektronendonor und überträgt ein Elektron auf Intermediat **(*E*)-10**. Dieses wird zum Radikal-Anion **B** reduziert und durch

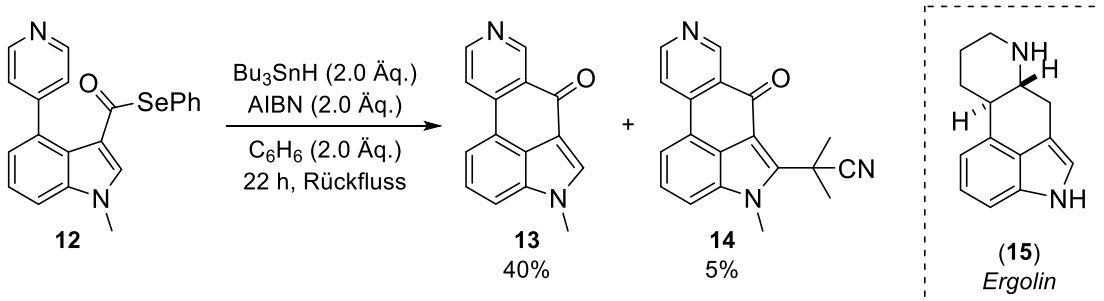
Abspaltung des Bromid-Ions entsteht das elektrophile Arylradikal **C**, welches nun befähigt ist, in einer intramolekularen homolytischen aromatischen Substitution zum Cyclohexadienyl-Radikal **D** zu reagieren. Nach anschließender Deprotonierung kommt es zur Rearomatisierung des σ-Komplexes **E**, indem ein Elektron durch einen Ein-Elektronen-Transfer (*single electron transfer,* SET) auf das intermediär gebildete Aldolkondensationsprodukt **(*E*)-10** übertragen wird.[42]



Schema 4: Postulierter Mechanismus der C4–H-Funktionalisierung nach WU *et al.*[42]

Im Gegensatz zu dem von WU *et al.* beschriebenen Mechanismus verläuft die intramolekulare Arylierung nach ROCA *et al.* zur Darstellung des *Ergolin*-Grundgerüstes (**15**) über das nukleophile 3-Indolylacylradikal (**Schema 5**). Die Gegenwart des elektronenarmen Pyridinrings im Substrat **12** erlaubt die nukleophile Addition des *in situ* generierten benachbarten Acylradikals unter Generierung des tetracyclischen Gerüsts **13**. Die Reaktion, initiiert unter klassischen Bedingungen mit Azobis(isobutyronitril) (AIBN) und Tributylzinnhydrid, kann als eine umgepolte Variante der Friedel-Crafts-Reaktion

angesehen werden. Neben der Bildung des Indolo[4,3-*fg*]isochinolinons **13** wurde weiterhin die Anlagerung des 2-Cyano-2-propyl-Radikals an die 2-Position des Indols beobachtet, welche zum Nebenprodukt **14** führte.[43]



Schema 5: Intramolekulare HAS über ein nukleophiles Acylradikal nach ROCA *et al.*[43]

Neben der klassischen HAS kann die radikalische Arylierung auch unter photochemischen Bedingungen unter Verwendung von Photoredox-Katalysatoren erfolgen. Die Reaktion wird durch die Anregung des Photokatalysators mit sichtbarem Licht bei dessen Absorptionsmaximum induziert.[44–46] Durch die elektronische Anregung wird ein Elektron aus dem bindenden Molekülorbital (MO) unter Spinerhalt in ein antibindendes Molekülorbital angeregt, sodass ein angeregter Singulett-Zustand (S_n) generiert wird. Durch einen strahlungslosen, isoenergetischen Übergang gleicher Spinmultiplizitäten (*Internal Conversion,* IC) relaxieren höher angeregte Zustände sehr schnell (10^{-5} s) in den niedrigsten angeregten Singulett-Zustand (S_1). Weitere Relaxation in den Grundzustand (S_0) kann durch IC oder Fluoreszenz erfolgen. Alternativ kann gemäß der EL-SAYED-Regeln[47] ein strahlungsloser Übergang durch *Intersystem Crossing* (ISC) aus einem angeregten Singulett-Zustand (S_n) in einen angeregten Triplett-Zustand (T_n) erfolgen.[48] Durch Phosphoreszenz kann der erste angeregte Triplett-Zustand (T_1) in den Grundzustand (S_0) übergehen. Ausgehend von dem ersten angeregten Singulett- (S_1) und dem ersten angeregten Triplett-Zustand (T_1) können neben den beschriebenen Strahlungs- bzw. strahlungsfreien Prozessen photochemische Reaktionen stattfinden.

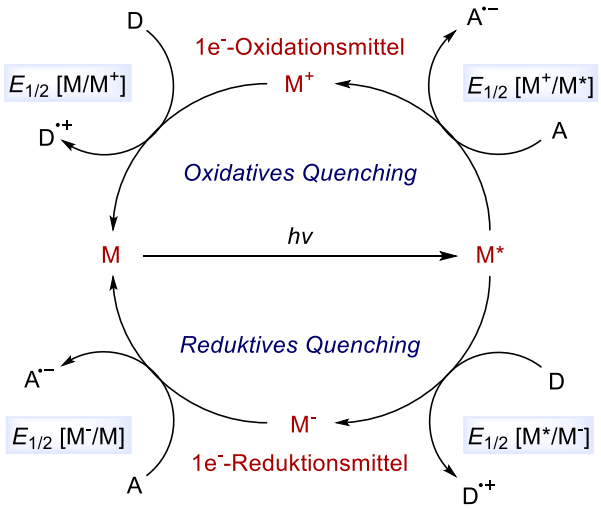
Auf Grund ihrer unveränderten Ligandensphäre weisen Übergangsmetall-basierte Photoredox-Katalysatoren während der Reaktion eine hohe Stabilität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf. Durch die Variation des Ligandenmusters bzw. der Substituenten können diese Katalysatoren gezielt modifiziert werden, sodass ihre Redoxpotentiale gezielt angepasst werden können.[44] Die Effizienz eines Übergangsmetall-

basierten oder auch organischen Photokatalysators wird über seine Absorptivität (λ_{max}), die Triplettausbeute Φ_T und die angeregten Redoxpotentiale E^*_{Red} und E^*_{Ox} beschrieben, welche durch die Verrechnung der Redoxpotentiale im Grundzustand E_{Ox} und E_{Red} mit der Anregungsenergie $E_{0,0}$ zwischen dem HOMO und dem LUMO erhalten werden (siehe **Gl. 1** und **Gl. 2**).[49,50]

$$E^*_{Ox} = E_{Ox} - E_{0,0} \qquad \textbf{(Gl. 1)}$$

$$E^*_{Red} = E_{Red} + E_{0,0} \qquad \textbf{(Gl. 2)}$$

In Gegenwart von Elektronendonoren bzw. -akzeptoren kann ein photoinduzierter Elektronentransfer (PET) eintreten, wobei Radikalionenpaare generiert werden.[51] Somit kann der Photoredox-Katalysator im angeregten Zustand sowohl als Ein-Elektronen-Oxidationsmittel (reduktives Quenching mittels des Elektronendonors D) als auch als Ein-Elektronen-Reduktionsmittel (oxidatives Quenching mittels des Elektronenakzeptors A) fungieren. Die Regeneration des Grundzustandes erfolgt durch Reduktion der oxidierten Spezies bzw. Oxidation der reduzierten Spezies (**Schema 6**).[52–54]



Schema 6: Allgemeiner Mechanismus der Photoredox-Katalyse. A = Akzeptor, D = Donor, $E_{1/2}$ = Redoxpotential.

Auf Grund ihrer langlebigen Triplett-Zustände und ihrer leichten Anregung mit sichtbarem Licht gelten Polyheteroaryl-Komplexe von Ruthenium(II) und Iridium(III) als attraktive Photoredox-Katalysatoren.[52–60] Das jeweilige Redoxverhalten der Katalysatoren wird

hierbei durch ihre Potentiale beschrieben. So sind die angeregten Zustände des homoleptischen Iridium-Katalysators *fac*-Ir(ppy)$_3$ **16** ($E_{1/2}$ [M$^+$/M*] = −1.73 V *vs.* SCE (*saturated calomel electrode*) in MeCN und die des Organokatalysators 10-Phenylphenothiazin (PPT, **19**) ($E_{1/2}$ [M$^+$/M*] = −2.10 V *vs*. SCE in MeCN) gute Reduktionsmittel, wohingegen die angeregten Zustände der heteroleptischen Iridium-Katalysatoren [Ir(d*t*bbpy)(ppy)$_2$]$^+$ **17** ($E_{1/2}$ [M*/M$^-$] = +0.66 V *vs.* SCE in MeCN) und [Ir{df(CF$_3$)ppy$_2$}(d*t*bpy)]$^+$ **18** ($E_{1/2}$ [M*/M$^-$] = +1.21 V *vs.* SCE in MeCN) gute Oxidationsmittel sind. Im Gegensatz zur Triplett-Emission der Iridium-Katalysatoren resultiert die energiereiche Emission von PPT **19** aus der Fluoreszenz aus dem Singulett-Zustand.[61] Weitere Photoorganokatalysatoren, die in dieser Arbeit Anwendung als Oxidationsmittel gefunden haben, stellen der organische Farbstoff Methylenblau (**20**), 9-Mesityl-10-methylacridinium **21**, und Triphenylpyrylium Tetrafluoroborat (TPP·BF$_4$) **22** mit Reduktionspotentialen im angeregten Zustand von $E_{1/2}$ [M*/M$^-$] = +1.60 V, +2.18 V und +2.55 V (*vs.* SCE in MeCN) dar.[52,62–64]

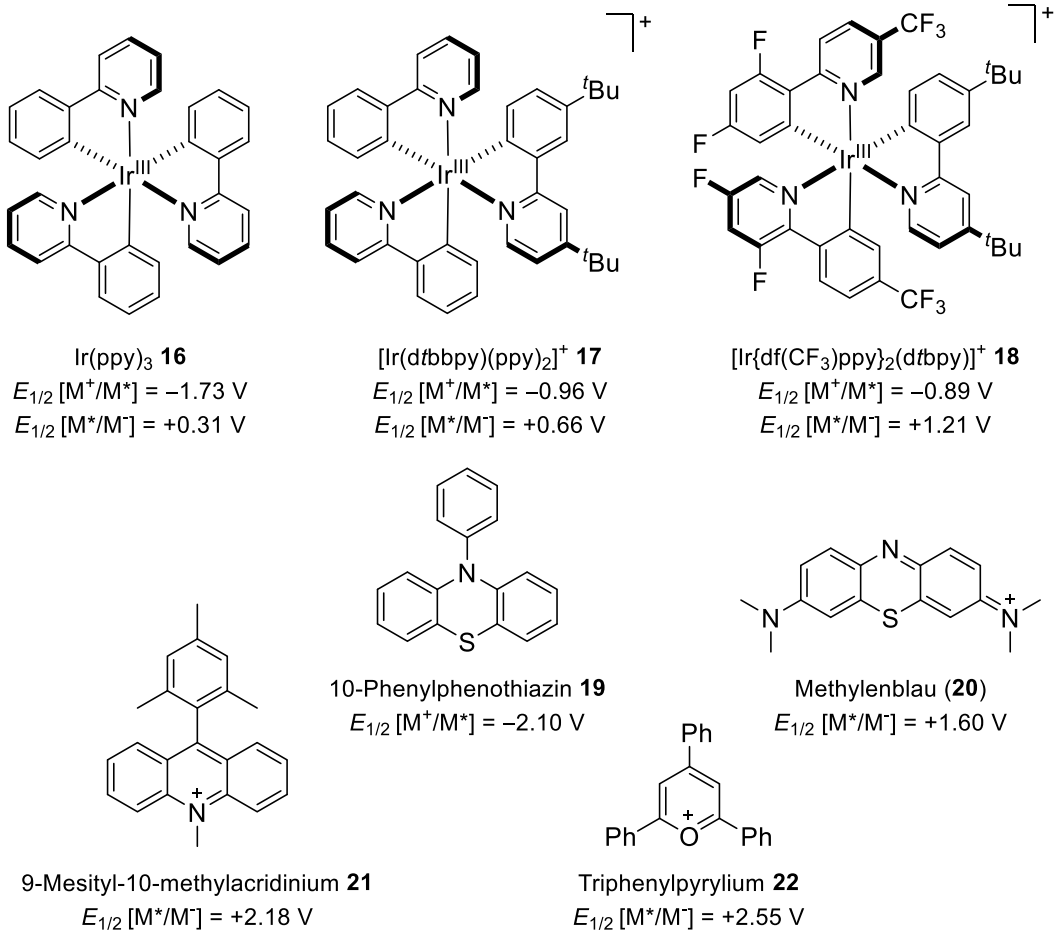
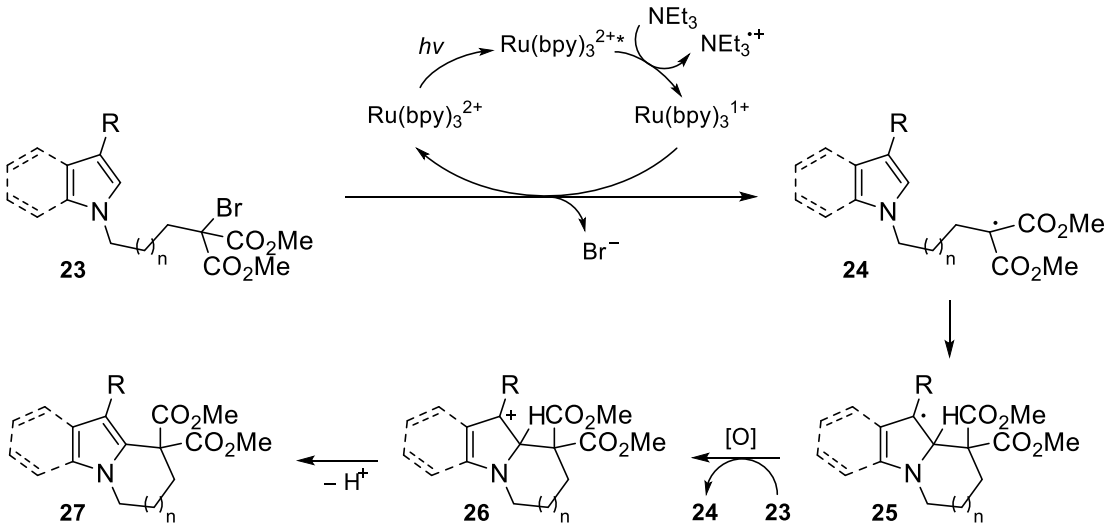


Abbildung 2: Redoxpotentiale ausgewählter Ir(III)-Katalysatoren und organischer Photokatalysatoren (*vs.* SCE in MeCN).

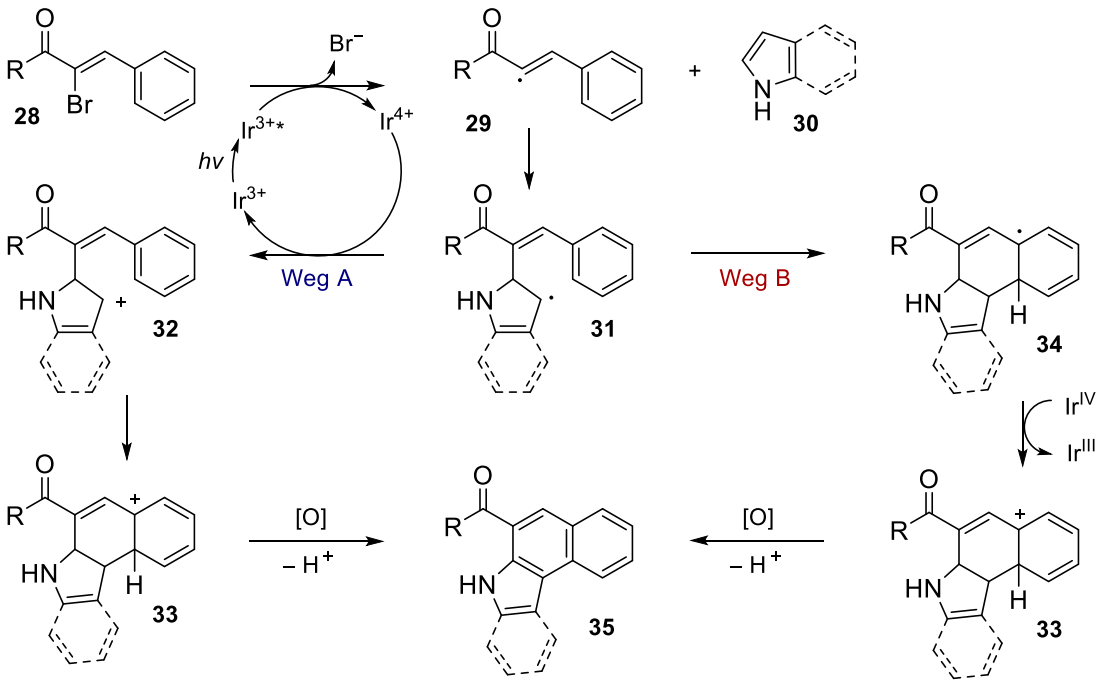
Ein Vorteil der photochemischen HAS gegenüber der thermischen Variante beruht auf der Vermeidung von Nebenreaktionen aufgrund der fehlenden Absorption durch für sichtbares Licht transparente organische Moleküle, sodass die selektive Knüpfung neuer C−C-Bindungen unter milden Bedingungen realisiert werden kann.[37] 2010 beschrieb die Gruppe von STEPHENSON die intramolekulare Ruthenium-katalysierte Photoredox-Reaktion zur Darstellung fünf- und sechsgliedriger [*ab*]-anellierter Heterocyclen **27** durch Cyclisierung elektrophiler Malonylradikale **24** auf elektronenreiche Indole und Pyrrole (**Schema 7**).[65]



Schema 7: Photoredox-katalysierte intramolekulare homolytische aromatische Substitution von Brommalonaten mit Indolen und Pyrrolen.[65]

Durch Anregung mit sichtbarem Licht findet zunächst ein Ladungstransfer vom Metallzentrum des Ru(II)-Polypyridin-Komplex $Ru(bpy)_3Cl_2$ zum Liganden statt (*metal-to-ligand charge transfer*, MLCT). Triethylamin fungiert darauf als Elektronendonator (reduktives Quenching), sodass Ru(I) generiert wird und als effizientes und chemoselektives Ein-Elektronen-Reduktionsmittel die Reduktion von aktivierten Kohlenstoff-Halogen-Bindungen zu reaktiven Malonylradikalen durch einen SET ermöglicht.[65]

REISER *et al.* beschrieben eine Iridium-katalysierte intermolekulare Arylierung in der Vinylradikale aus α-Bromchalkonen bzw. α-Bromzimtsäureethylestern **28** generiert wurden.[66] Der grundlegende Unterschied zur photochemischen Variante nach STEPHENSON *et al.* liegt in dem angeregten Triplett-Zustand des Photokatalysators, der in der intermolekularen HAS nach REISER *et al.* als Ein-Elektronen-Reduktionsmittel fungiert (oxidatives Quenching).[65,66]



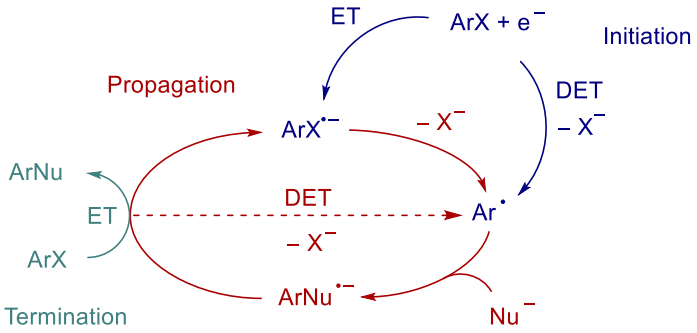
Schema 8: Photoredox-katalysierte intermolekulare homolytische aromatische Substitution über Vinylradikale **29**.[66]

Die Addition des Vinylradikals **29** an den Heteroaromaten **30** liefert das C3-zentrierte Indolylradikal **31**, welches ein Elektron auf Ir(IV) unter Regeneration des Katalysators übertragen kann (Weg A) oder alternativ mit simultaner Reduktion von Ir(IV) oxidiert wird (Weg B).[66] In beiden Fällen werden nach einem radikalischen Ringschluss die [*bc*]-anellierten Produkte **35** erhalten.

1.3 RADIKALISCHE NUKLEOPHILE AROMATISCHE SUBSTITUTION ($S_{RN}1$)

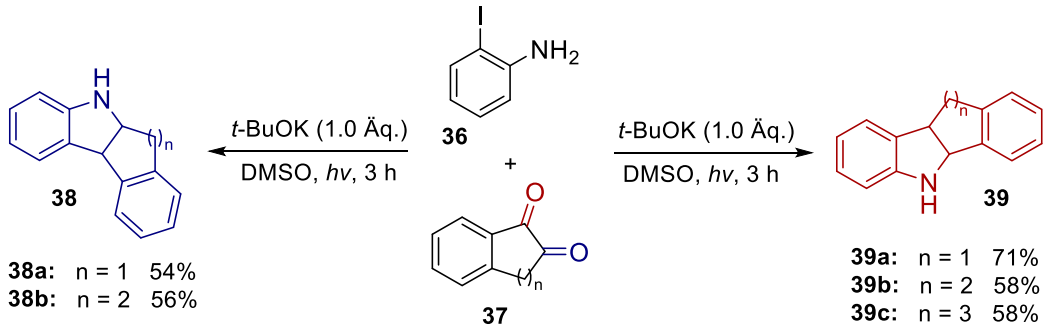
Neben der homolytischen aromatischen Substitution stellt die radikalische nukleophile aromatische Substitution ($S_{RN}1$) eine weitere Möglichkeit der radikalischen Arylierung dar. Die aromatische $S_{RN}1$-Reaktion hat sich in den vergangenen Jahren zu einer attraktiven Methode zur Knüpfung neuer C–C-Bindungen etabliert, sodass eine Vielzahl an Naturstoffen mittels dieses Verfahrens synthetisiert werden konnten, indem eine adäquate Abgangsgruppe in der *ipso*-Position nukleophil substituiert wurde. Mechanistisch basiert die aromatische $S_{RN}1$-Reaktion auf einem Radikal-Kettenmechanismus, dessen Verlauf von den jeweiligen möglichen Initiations-, Propagations- und den Terminationsschritten abhängig ist. Im Initiationsschritt wird aus ArX in einem Elektronen-Transfer-Prozess (*electron transfer,* ET) Radikalanion $ArX^{\bullet-}$ generiert, welches zu Radikal $Ar^{\bullet}$ und Anion X^{-} zerfällt.

Diese Vorgänge können in einigen Systemen in einem dissoziativen Elektronentransfer (*dissociative ET*, DET) auch simultan erfolgen. Durch Reaktion mit einem Nukleophil wird $ArNu^{\bullet-}$ gebildet, welches in einem abschließenden ET das Produkt ArNu liefert und das für die Propagation erforderliche Radikalanion $ArX^{\bullet-}$ bildet.[67–69]



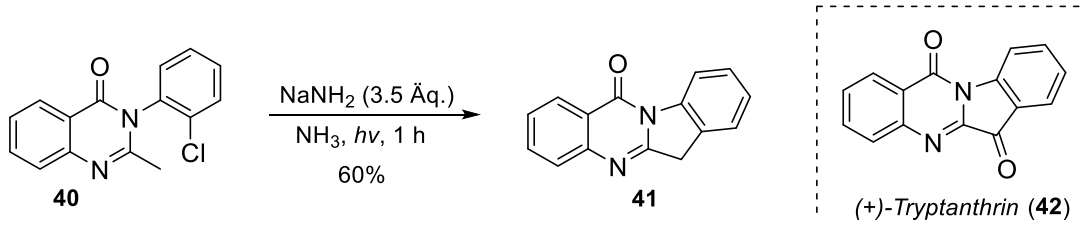
Schema 9: Mechanismus der $S_{RN}1$-Reaktion. ET = Elektronentransfer; DET = dissoziativer Elektronentransfer.[68]

Für die radikalische nukleophile aromatische Substitution sind nur wenige Systeme bekannt, in denen die Initiierung der Reaktion durch Thermolyse erfolgt. Die gängigsten Methoden stellen die Photoinitiation, die Initiierung durch Alkalimetalle in flüssigem Ammoniak, anorganische Salze (Fe^{2+}, SmI_2) sowie die elektrochemische Initiierung an einer Kathode dar.[68] Im Folgenden soll die photochemische aromatische $S_{RN}1$-Reaktion zur Darstellung funktionalisierter 1*H*-Indole im Fokus stehen. Die Gruppe von ROSSI entwickelte eine photoinduzierte Reaktion von *o*-Iodanilin (**36**) und cyclischen Diketonen **37** unter basischen Bedingungen, in denen in Abhängigkeit des Substitutionsmusters selektiv [*bc*]-anellierte 1*H*-Indole **38** und **39** dargestellt werden konnten (**Schema 10**).[70]



Schema 10: Intermolekulare aromatische $S_{RN}1$-Reaktion nach ROSSI *et al.*[70]

In einer intramolekularen photoinduzierten aromatischen $S_{RN}1$-Reaktion gelang es WOLFE *et al.* Indol[2,1-*b*]chinazolin-12(6*H*)-on (**41**) in flüssigem Ammoniak mit stöchiometrischen Mengen Natriumamid nach kurzer Reaktionszeit zu generieren (**Schema 11**).[71]



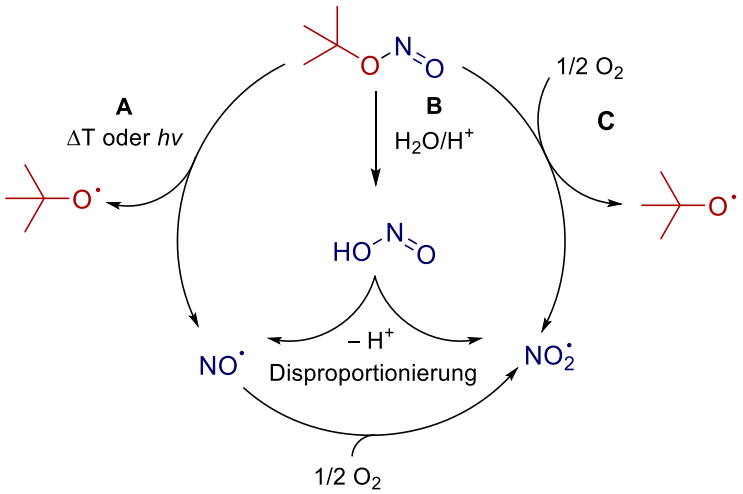
Schema 11: Intramolekulare aromatische $S_{RN}1$-Reaktion nach WOLFE *et al.*[71]

Die Oxidation von Indol[2,1-*b*]chinazolin-12(6*H*)-on (**41**) mit Chrom(VI)-oxid in Essigsäure lieferte das natürlich vorkommende Indolochinazolin-Alkaloid *Tryptanthrin* (**42**).[71,72]

1.4 *TERT*-BUTYLNITRIT-VERMITTELTE RADIKALISCHE ADDITIONSREAKTIONEN

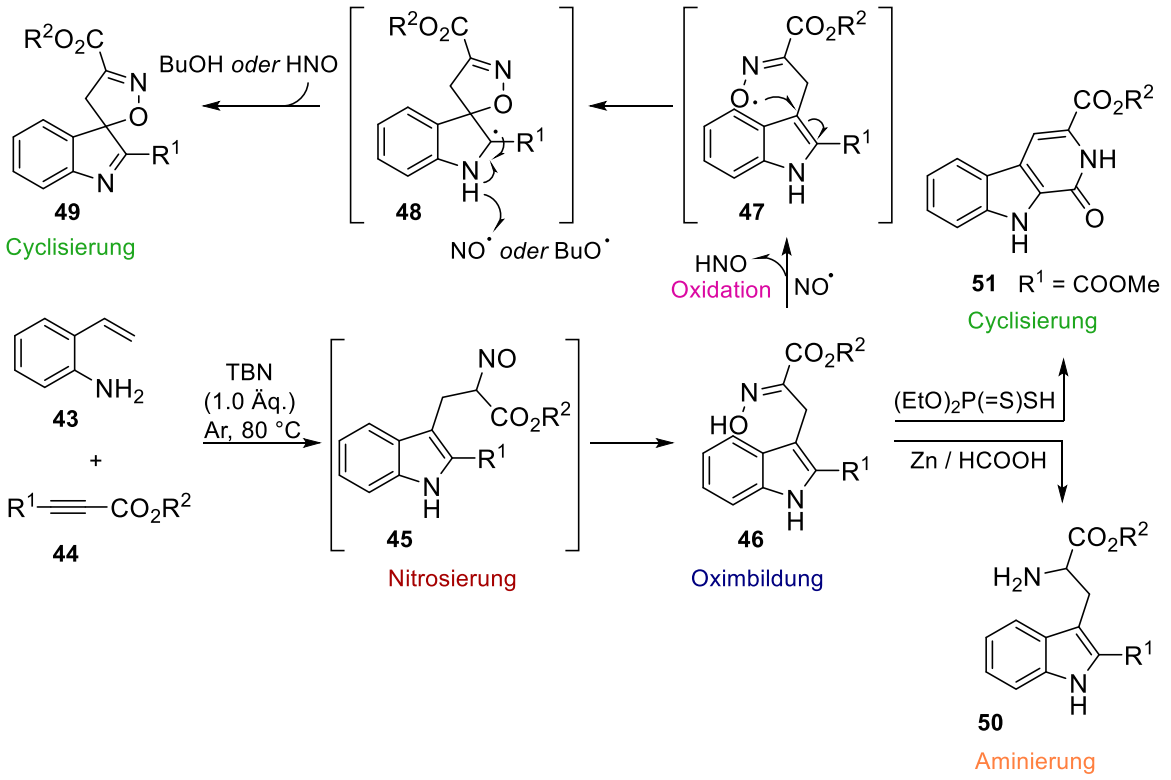
Die Bindungsbildung durch Addition kohlenstoffzentrierter Radikale an C−C-Mehrfachbindungen ist ebenfalls eine effektive Synthesestrategie zur Darstellung neuer Struktureinheiten.[73–79] Die Reaktionsgeschwindigkeit wird hierbei gemäß TEDDER[80–82] und GIESE[79] in Abhängigkeit der Substituenten der Reaktanden, der Gesamtreaktionsenthalpie sowie der energetischen Lage der Orbitale bestimmt. Auf Grundlage mechanistischer Untersuchungen erklärten GIESE *et al.* diese Abhängigkeit mittels der Grenzorbitaltheorie durch Orbital-Wechselwirkungen zwischen dem SOMO des radikalischen Reaktionspartners und dem LUMO der π-Komponente. In Abhängigkeit der Substituenten wird zwischen einer nukleophilen und einer elektrophilen Addition differenziert.[79] Die gängigsten Radikalstarter für radikalische Additionen werden durch Azo-Verbindungen sowie organische und anorganische Peroxide repräsentiert.[83] Thermolytische oder photolytische Bindungsspaltungen liefern die entsprechenden stickstoff- oder sauerstoffzentrierten Radikale. Ausgehend von *tert*-Butylnitrit (TBN) kann durch Spaltung der N−O-Bindung sowohl das *tert*-Butoxylradikal als auch Stickstoffmonoxid-Radikal generiert werden, wobei beide Spaltprodukte Radikalreaktionen initiieren können (**Schema 12**, Weg **A**).[84,85] Die Bildung von NO-Radikalen kann weiterhin im wässrigen Medium durch Disproportionierung von salpetriger Säure erfolgen (Weg **B**). Diese können durch die Anwesenheit

von Sauerstoff zu NO_2-Radikalen oxidiert werden. Eine direkte Bildung der Stickstoffdioxid-Radikale wird durch die Aktivierung von TBN mit molekularem Sauerstoff realisiert, wobei neben der reaktiven Stickstoff-Spezies das sauerstoffzentrierte *tert*-Butoxylradikal generiert wird (Weg **C**).[85]



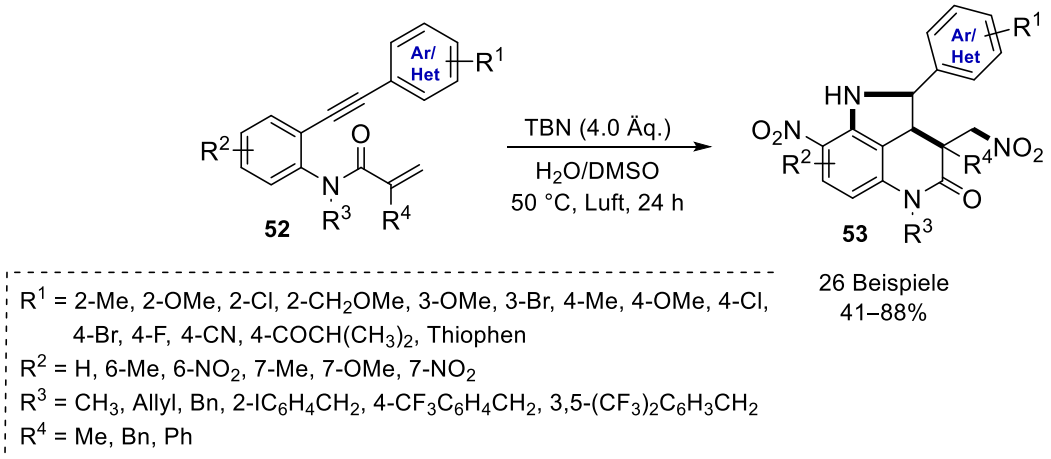
Schema 12: Mögliche Spaltprodukte von *tert*-Butylnitrit nach JIA *et al.*[85]

Durch die Vielseitigkeit von *tert*-Butylnitrit können diverse komplexe Moleküle synthetisiert werden, da mittels dieses Reagenzes sowohl C−C- als auch C−N-Bindungen gebildet werden können. Dieses umfasst unter anderem Nitrosierungen, Nitrierungen, Diazotierungen, Oxidationen, Cyclisierungen und die Bildung von Oximen.[84,85] Die Gruppe von JIAO beschrieb eine direkte Synthese von Indolalkaloiden ausgehend von 2-Vinylanilinen **43**, Alkinen **44** und TBN (**Schema 13**), welche die Diversität des Reagenzes repräsentiert. Unter milden Bedingungen konnten diverse funktionalisierte 4'*H*-Spiro[indol-3,5'-isoxazole] **49**, Tryptamine **50** und β-Carboline **51** dargestellt werden, wobei der Schlüsselschritt der Reaktionen jeweils durch die Bildung von Oxim **46** realisiert wurde. In einer [2+2]-Cycloaddition von 2-Vinylanilin **43** und Alkin **44**, gefolgt von Anlagerung von Stickstoffmonoxid an das das kohlenstoffzentrierte Radikal wurde Nitroso-Intermediat **45** erhalten. Anschließende Isomerisierung führte zu Oxim **46**, welches durch einen Überschuss an TBN durch Stickstoffmonoxid oxidiert werden konnte, um Sauerstoffradikal **47** zu erzeugen. Durch Addition des Sauerstoffradikals an die Doppelbindung, gefolgt von Abstraktion eines Wasserstoffatoms wurde 4'*H*-Spiro[indol-3,5'-isoxazole] **49** erhalten. Alternativ konnte Oxim **46** mit Zinn unter sauren Bedingungen reduziert und weiterhin zu substituierten β-Carbolinen **51** cyclisiert werden.[86]



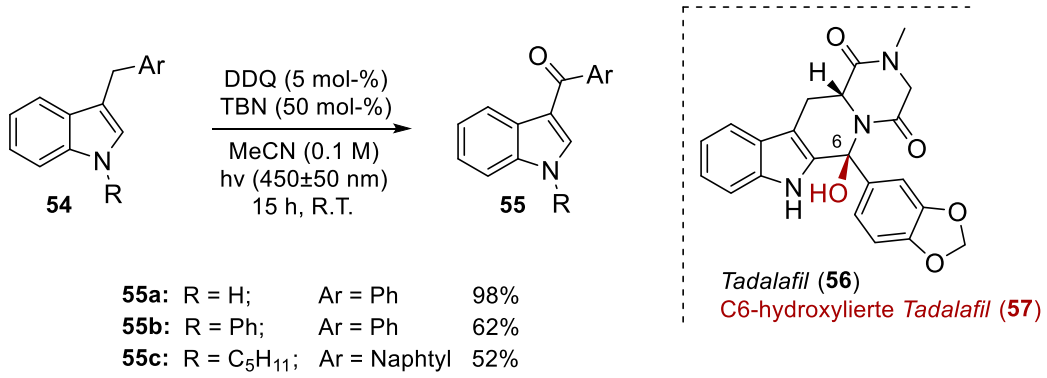
Schema 13: TBN-vermittelte Funktionalisierung des Indol-Grundgerüstes nach JIAO *et al.*[86]

LI *et al*. beschrieben eine Kombination der TBN-vermittelten Nitrierung und Cyclisierung zur Darstellung des Pyrrol[4,3,2-*de*]chinolin-Grundgerüstes **53**, wobei die Reaktion durch die Addition von Stickstoffdioxid an die Doppelbindung induziert wurde. Somit wurden *N*-(2-(Ethynyl)aryl)-Acrylamide **52** mit TBN und Wasser durch aufeinanderfolgende Alken-Nitrierung, 1,7-enyn 6-exo-*dig*-Cyclisierung, C–H-Nitrierung und Redox-Nitrierung zu Tricyclus **53** umgesetzt.[87]



Schema 14: Eintopf-Reaktion zur Darstellung substituierter Pyrrol[4,3,2-*de*]chinoline.[87]

Ein weiteres Anwendungsfeld wurde von der Arbeitsgruppe BRASHOLZ beschrieben, in dem TBN als Co-Oxidationsmittel Einsatz findet (**Schema 15**). Mittels der photokatalytischen benzylischen C(sp^3)−H-Oxygenierung konnten unter aeroben Bedingungen C3-substituierte 1*H*-Indole **54** oxidiert werden. Weiterhin lieferte die Photooxygenierung des PDE 5-Inhibitors *Tadalafil* (**56**) das C6-hydroxylierte Derivat **57**.[88]



Schema 15: Photokatalytische aerobe benzylische C(sp^3)−H-Oxidation.[88]

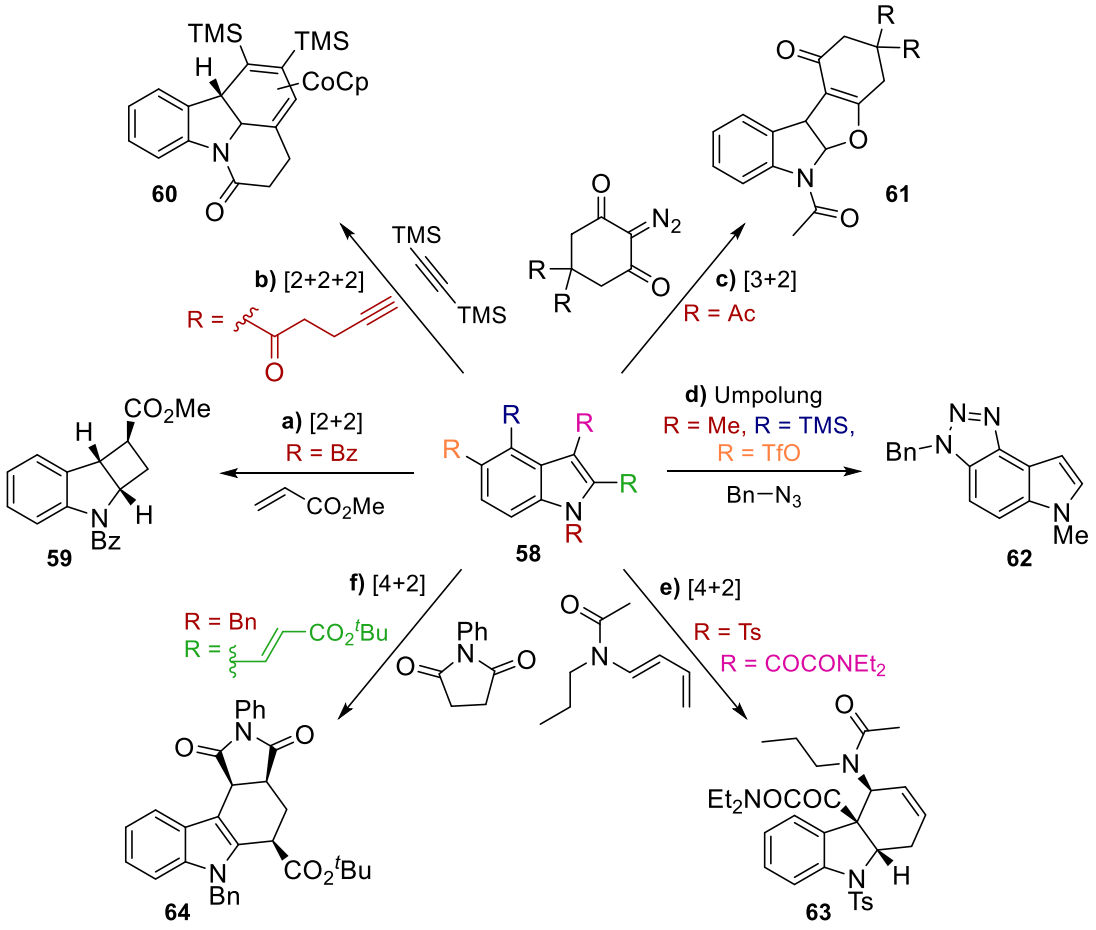
Die Reaktion wird durch die Photolyse von TBN unter Ausbildung von *tert*-Butoxylradikalen und Stickstoffmonoxid induziert, wobei dieses unter aeroben Bedingungen zu Stickstoffdioxid oxidiert wird. Durch die photochemische Anregung von DDQ in seinen angeregten Triplett-Zustand ^{3}DDQ* (E^*_{red} = +3.18 V *vs.* SCE) kann dieser das C3-substituierte 1*H*-Indole **54** oxidieren, wobei zunächst ein benzylisches Kation generiert wird.[88]

Auf Grund der Diversität von *tert*-Butylnitrit und dem ökologischen Aspekt in Bezug auf seine Nachhaltigkeit (metallfrei, preiswert, keine Bildung toxischer Nebenprodukte) gilt diese Verbindung als bedeutendes Reagenz in der synthetischen Chemie.[84,85]

1.5 CYCLOADDITIONEN AN DAS INDOL-GRUNDGERÜST

Cycloadditionen stellen weitere leistungsfähige Methoden zum Aufbau komplexer Gerüste durch C−C-Bindungsknüpfung dar, wobei Cycloadditionen des 1*H*-Indol Grundgerüstes von besonderem Interesse sind. Die gängigsten Methoden sind intra- und intermolekulare [2+2]-, [2+2+2]-, [3+2]- und [4+2]-Cycloadditionen, die sowohl thermisch als auch photochemisch induziert werden können (**Schema 16**). Auf Grund der elektronenreichen Natur der

1*H*-Indol-2,3-Bindung finden diese pericyclischen Reaktionen bevorzugt am Pyrrolring statt.[89]



Schema 16: Cycloadditionen an das Indol Grundgerüst.[89]

Die [2+2]-Cycloaddition ist die bislang am wenigste untersuchte Reaktion, dennoch wird diese für die Synthese von hochfunktionalisierten Indol-Derivaten sowie polycyclischen Strukturen, die potentielle Vorläufer von Naturstoffen sind, wie *Vindorosin* und die Strychnosalkaloide, angewendet.[89] In einem der frühesten Berichte beschrieb die Gruppe von IKEDA eine intermolekulare photokatalytische Variante der [2+2]-Cycloaddition von 1-Benzoylindolen und Olefinen (**a**).[90] Weitere geeignete Reaktionen zur Darstellung indolhaltiger Polycyclen, ist die Cobalt-vermittelte [2+2+2]-Cycloaddition an der Indol-2,3-Bindung, die auf der Pionierarbeit von VOLLHARDT aus dem Jahr 1986 (**b**) basiert[91] sowie die [3+2]-Cycloaddition.[92] Einen Spezialfall der [3+2]-Cycloaddition stellt die 1,3-dipolare Cycloaddition dar, in der die 1*H*-Indol-2,3-Bindung sowohl als Dipolarophil (**c**) als auch als Dipol fungieren kann.[93,94] Trotz der inhärenten Reaktivität der C2- und

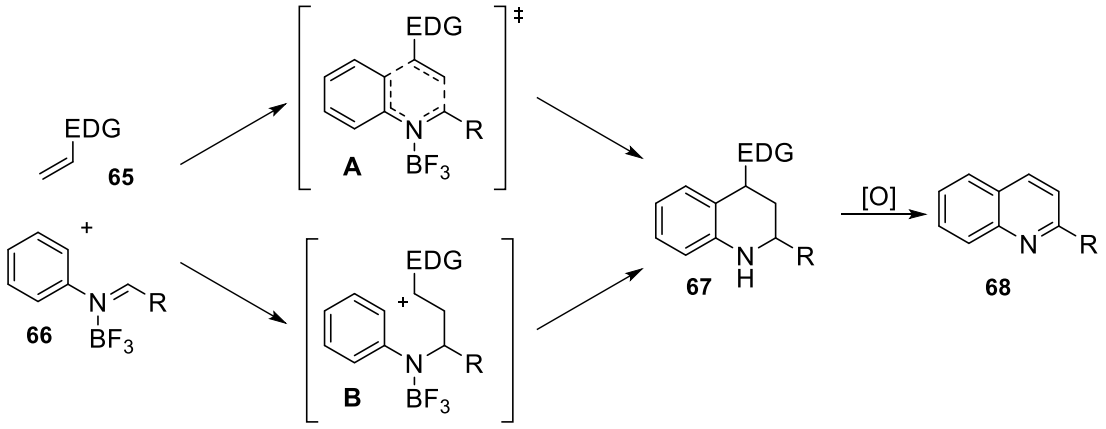
C3-Position des Pyrrolrings können durch Umkehr der Reaktivität Cycloadditionen am Benzolring stattfinden und werden meist durch die *in situ* Generierung einer Didehydrospezies realisiert. Mittels dieser Methode gelang es der Gruppe von GARG *et al.* eine Vielzahl an Cycloadditionsreaktionen ([2+2], [3+2] (**d**), [4+2]) am Indolsystem durchzuführen.[95] Die bekannteste Reaktion stellt die [4+2]-Cycloaddition (DIELS-ALDER-Reaktion) dar, in der sich 1*H*-Indole auf Grund der elektronenreichen Natur der 1*H*-Indol-2,3-Bindung besonders als Dienophile für DIELS-ALDER-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf eignen. Allerdings kann durch das Einführen elektronenziehender Substituenten auch die [4+2]-Cycloaddition unter normalem Elektronenbedarf realisiert werden (**e**).[96] Weiterhin können 1*H*-Indole auch als Diene in der inversen DIELS-ALDER-Reaktion fungieren (**f**), indem alkenylierte 1*H*-Indole verwendet werden.[97] Die inverse DIELS-ALDER-Reaktion kann darüber hinaus neben der C−C-Bindungsbildung zum Aufbau neuer C−X-Bindungen (X = S, O, N) durch die Verwendung von Ketonen, Aldehyden, Thioketonen und Iminen als Dienophile genutzt werden. Von besonderem Interesse ist hierbei die Imino-DIELS-ALDER-Reaktion (POVAROV-Reaktion) zum Aufbau stickstoffhaltiger Heterocyclen.[98–103]

1.6 POVAROV-REAKTION

Mittels der POVAROV-Reaktion kann das Grundgerüst der Tetrahydrochinoline aus *N*-arylierten Iminen und elektronenreichen Alkenen dargestellt werden, wobei die Reaktion durch BRØNSTED- oder LEWIS-Säuren katalysiert werden kann.[104–109] Durch anschließende Oxidation[110] können polysubstituierte Chinoline generiert werden, die wie das Indol-Strukturfragment in zahlreichen Alkaloiden und pharmazeutisch relevanten Natur- und Wirkstoffen enthalten sind.[111–114] Weiterhin finden Chinolin-Derivate neben ihrer medizinischen Anwendung Einsatz in der Agrarchemie sowie in der Materialforschung unter anderem in organischen Leuchtdioden (OLED).[104]

Der Mechanismus der Reaktion wurde ursprünglich von POVAROV 1963 als formeller konzertierter pericyclischer Cycloadditionsprozess klassifiziert, der durch den Übergangszustand **A** verläuft (**Schema 17**). Neuere Studien zeigen allerdings einen stufenweisen Mechanismus, der mit dem nukleophilen Angriff des aktivierten Alkens auf das mittels eines elektrophilen Katalysators aktivierte Imin beginnt und zur Bildung des kationischen Zwischenproduktes **B** führt (MANNICH-Reaktion). Eine abschließende intramolekulare

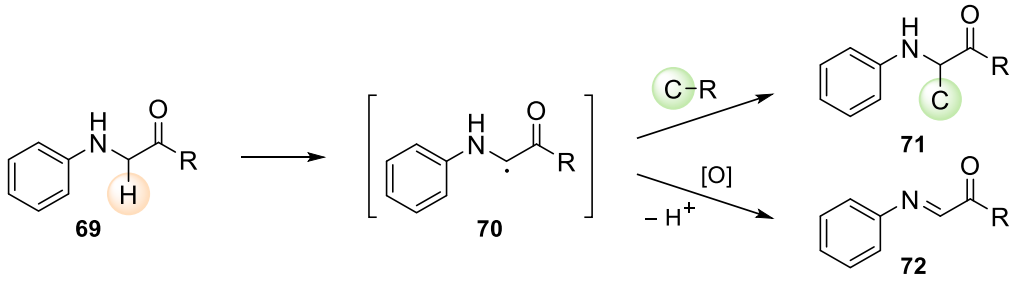
aromatische elektrophile Cyclisierung (FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion) liefert Tetrahydrochinolin **68**.[115–117]



Schema 17: Mechanismus der POVAROV-Reaktion.[115–117]

1.6.1 DEHYDRIERENDE POVAROV-REAKTION

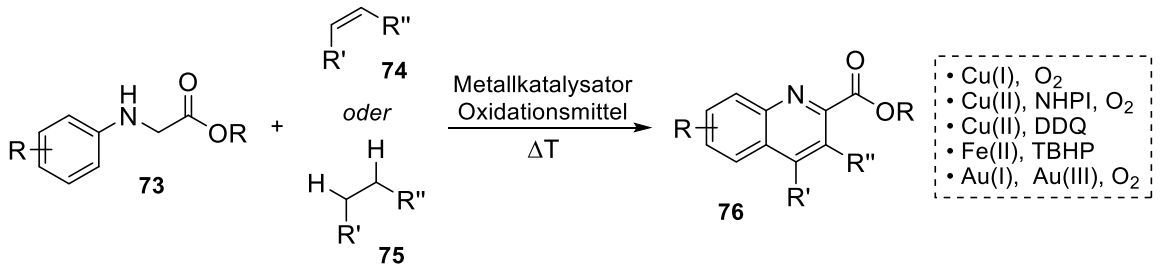
Die dehydrierende POVAROV-Reaktion ist eine weiterentwickelte Form der Imino-DIELS-ALDER-Reaktion, in der beispielsweise das Imin **72** *in situ* durch Oxidation von *N*-Aryl-Glycinester **69** generiert wird. Diese Transformation ist bedingt durch die Erzeugung kohlenstoffzentrierter α-Aminoalkyl-Radikale **70**. Auf Grund ihrer Reaktivität finden diese Intermediate häufig Anwendung in C–C-Kupplungsreaktionen beispielsweise durch Addition an ungesättigte Verbindungen und Aromaten sowie in Substitutionsreaktionen.[118,119]



Schema 18: Reaktivität von α-Aminoalkyl-Radikalen.

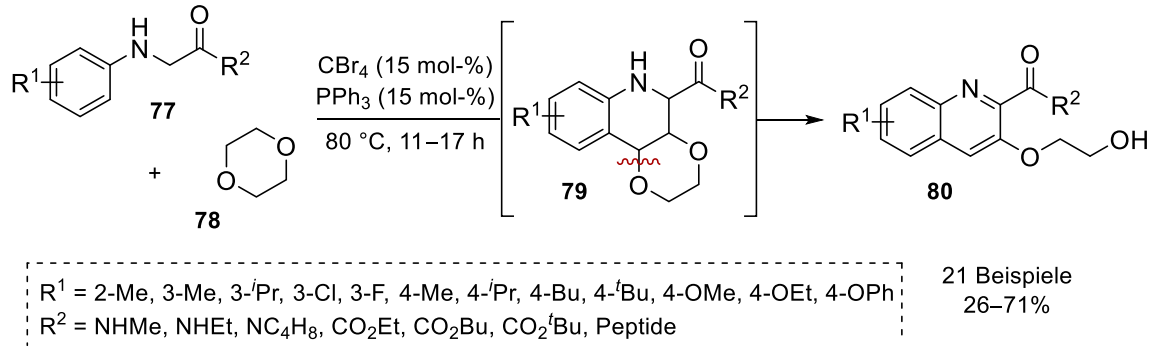
Weiterhin kann das reaktive α-Aminoalkyl-Radikal unter Abspaltung eines Wasserstoffatoms zu Imin **72** oxidiert werden, sodass dieses in der POVAROV-Reaktion als Dien zur

Verfügung stehen kann. Die dehydrierende POVAROV-Reaktion kann durch Verwendung von Metallkatalysatoren wie Cu(I)- und Cu(II)-Salze oder Fe(II)-, Au(I)- und Au(II)-Komplexen induziert werden und als Oxidationsmittel können stöchiometrische Mengen an DDQ, organische Peroxide oder Sauerstoff Einsatz finden (**Schema 19**).[120–122]



Schema 19: Dehydrierende oxidative POVAROV-Reaktion.

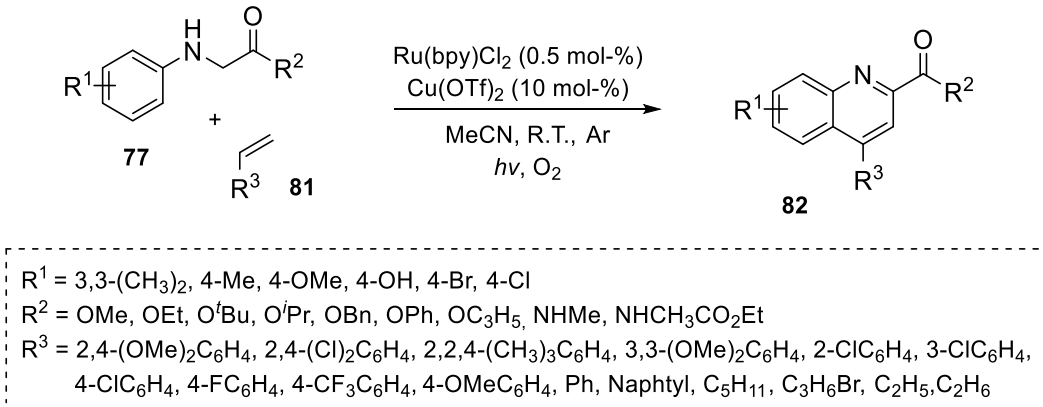
Durch die Variabilität der 2π-Komponenten **74** und des Substitutionsmusters des *N*-arylierten Glycinesters **73** kann eine Vielzahl an mitunter auch polycyclischen Indolochinolinen **76** synthetisiert werden. Weiterhin kann neben dem Dien auch das Dienophil *in situ* ausgehend von Alkanen oder gesättigten Verbindungen **75** generiert werden. HUO *et al*. entwickelten eine metallfreie C−H-Funktionalisierung in Form der doppelten oxidativen dehydrierenden (*dual-oxidative dehydrogenative*, DOD) Cyclisierungsreaktion von *N*-Aryl-Glycinestern **77** und 1,4-Dioxan (**78**) zur Knüpfung neuer C−C-Bindungen um Chinolinon **80** darzustellen (**Schema 20**).[123]



Schema 20: Metallfreie doppelte oxidative dehydrierende POVAROV-Reaktion nach HUO *et al.*[123]

Da das erhaltene Cycloaddukt **79** unter sauren Bedingungen instabil ist, kommt es durch eine Ringöffnung zum Bindungsbruch. Abschließende Aromatisierung liefert 2,3-disubstituierte Chinoline **80**.[123]

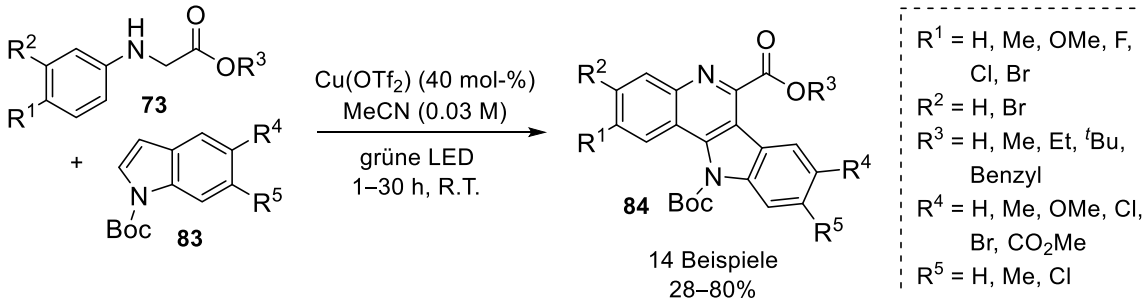
Des Weiteren kann die POVAROV-Reaktion auch unter photokatalytischen Bedingungen durchgeführt werden. LI und ZHANG *et al.* beschrieben eine duale Photoredox- und LEWIS-Säure katalysierte dehydrierende Cyclisierungsreaktion zwischen *N*-Aryl-Glycinestern **77** und Styrolen **81**.[124]



Schema 21: Photoredox-katalysierte POVAROV-Reaktion.[124]

In weiterführenden Arbeiten konnte Eosin Y als geeigneter organischer Photokatalysator für die Dehydrogenierung von *N*-Aryl-Glycinestern in einer BRØNSTED-Säure vermittelten Cyclisierung mit 2,5-Dihydrofuran verwendet werden.[125]

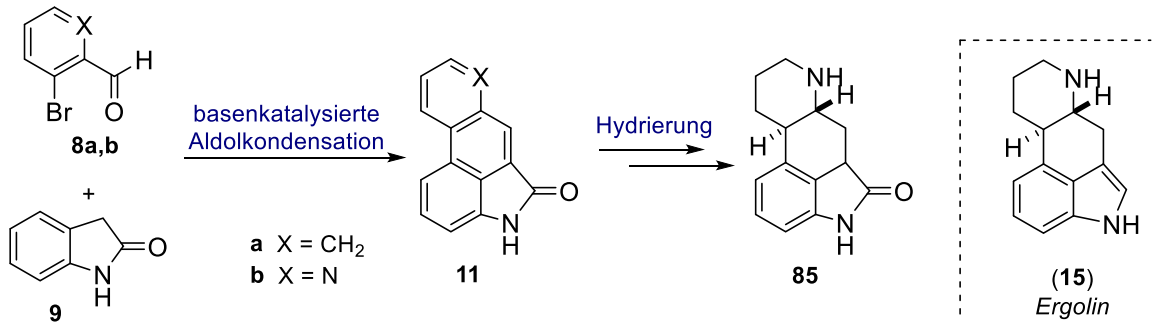
In einer weiteren Photocyclisierung nutzen WU *et al.* *tert*-Butyloxycarbonyl geschützte 1*H*-Indole **83** als 2π-Komponente, um polysubstituierte Indolo[3,2-*c*]chinoline **84** in einer LEWIS-Säure-katalysierten Reaktion darzustellen (**Schema 22**).[126]



Schema 22: LEWIS-Säure-katalysierte Photocyclisierung nach WU *et al.*[126]

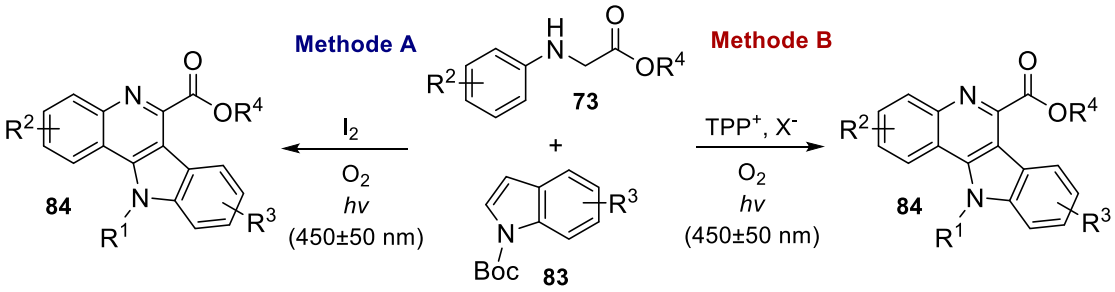
2. ZIELSETZUNG

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit sollten photoinduzierte und thermische Methoden zum Aufbau heterocyclischer Strukturen mit potentieller biologischer Aktivität durch Knüpfung neuer C−C-Bindungen durch Erzeugung kohlenstoffzentrierter Radikale entwickelt werden. Der Fokus lag hierbei auf der Synthese und Funktionalisierung von Indol- und Indolochinolin-Derivaten. Im Gegensatz zu gängigen C−C-Kupplungsreaktionen, in denen vor allem Übergangsmetall-Katalysatoren zum Einsatz kommen, sollten unter dem ökologischen Aspekt nachhaltige Strategien angewendet werden und somit die Verwendung von Übergangsmetallen und toxischen Reagenzien vermieden werden. Ziel dieser Arbeit war es zunächst, den Mechanismus der radikalischen homolytischen aromatischen Substitution von Benzaldehyden **8** an Oxindol (**9**) zur Darstellung tetracyclischer Naphtho[3,2,1-*cd*]-indol-5(4*H*)-one **11** zu untersuchen. Anschließend sollte diese Synthesestrategie optimiert und genutzt werden, um die Vorläuferverbindung des *Ergolins* (**15**) darzustellen. Durch Reduktion des Grundgerüstes mittels geeigneter Hydrierkatalysatoren sollte Octahydroindo-lo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**85**) erhalten werden.



Schema 23: Allgemeine Synthesestrategie zur Darstellung des Ergolin-Grundgerüstes.

In der Arbeitsgruppe BRASHOLZ wurde bereits von LISA-NATASCHA UNKEL eine photoinduzierte Iod-vermittelte POVAROV-Reaktion zur Darstellung substituierter 11*H*-Indolo[3,2-*c*]chinoline ausgehend von *N*-Aryl-Glycinestern **73** und *N*-Boc-geschützen Indolen **83** entwickelt. Diese Reaktion sollte optimiert sowie mechanistisch untersucht werden. Weiterhin stand die Entwicklung einer photokatalytischen Variante unter Verwendung eines Photoredox-Katalysators in Kombination mit Halogenidionen anstelle von molekularem Iod im Vordergrund. Durch Variation der 2π-Komponente sollten weitere substituierte Chinoline generiert werden.



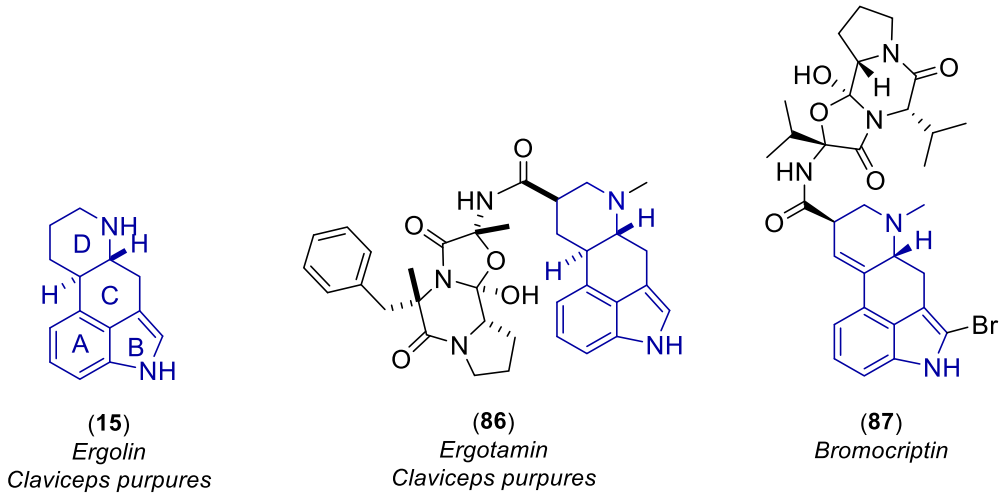
Schema 24: Iod-vermittelte und photokatalytische POVAROV-Reaktion.

Ein weiterer Teil der Dissertation bestand in der photoinduzierten und thermischen radikalischen Addition von *tert*-Butylnitrit an 1*H*-Indol. Da die N−O-Bindung in TBN sowohl thermisch als auch durch Photolyse gespalten werden kann, ist dies ein effizientes Reagenz, um die Bildung neuer C−C-Bindungen zu induzieren.

3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1 THERMISCHE UND PHOTOINDUZIERTE C–H-FUNKTIONALISIERUNG ZUR DARSTELLUNG SUBSTITUIERTER INDOLOCHINOLINE

Das tetracyclische Ringsystem der Indolochinoline kann in Abhängigkeit der Anellierungsposition diverse biologische Aktivitäten aufweisen, wobei das [*cd*]-anellierte teilhydrierte *Ergolin* (**15**) das Grundgerüst der Ergotalkaloide darstellt.[127–131] Auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit zu Neurotransmittern ist das Ergolinmotiv befähigt, die Rezeptoren des Zentralnervensystems zu modulieren und findet somit Anwendung in pflanzlichen als auch synthetischen Wirkstoffen zur Behandlung diverser Krankheiten wie beispielsweise Herzklappeninsuffizienz und Altersdemenz.[128,132,133]

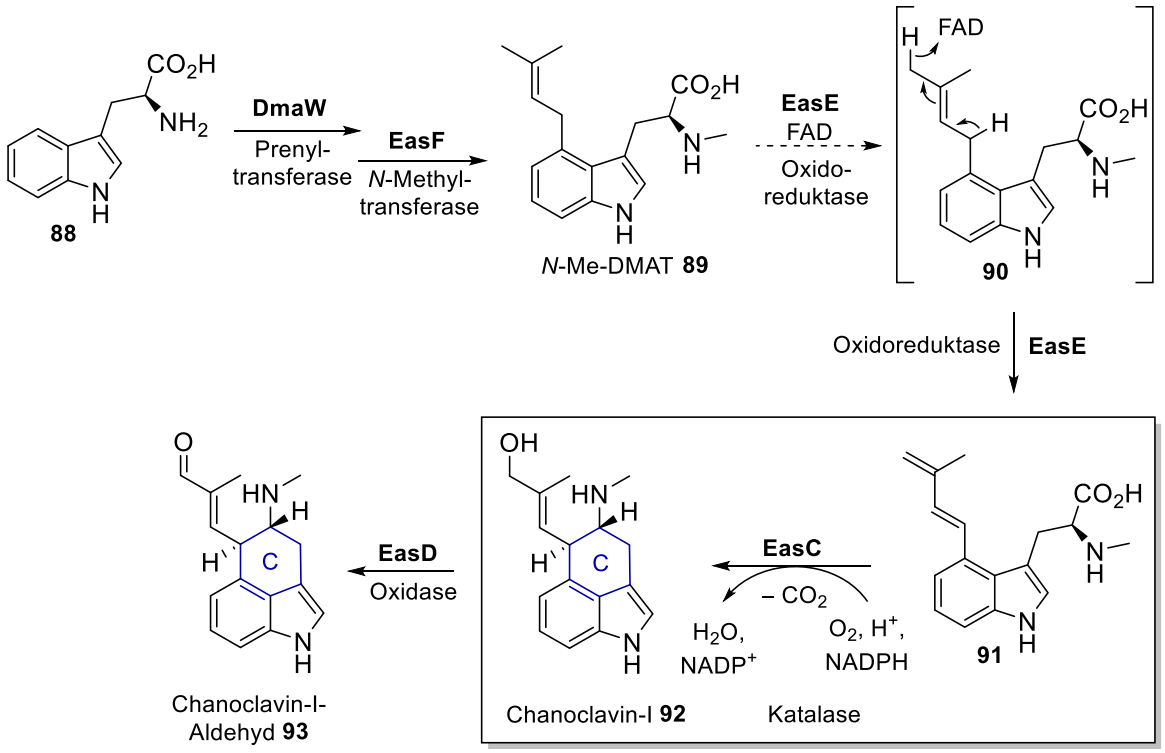


Schema 25: Biologisch aktive natürliche und semi-synthetische Ergotalkaloide.

Das Peptidalkaloid *Ergotamin* (**86**) sowie *Ergolin* (**15**) werden aus dem Mutterkornpilz *Claveceps purpurea* isoliert und wirken als Agonist gegenüber 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoren zur Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerzen.[134] Ein Vertreter der semi-synthetischen Wirkstoffe ist *Bromocriptin* (**87**). Dieser wird durch seine stimulierende Wirkung gegenüber Dopamin-D2-Rezeptoren als Medikament gegen das Parkinson-Syndrom eingesetzt.[135]

3.1.1 DARSTELLUNG DES ERGOLIN-GRUNDGERÜSTES DURCH SEQUENZIELLE ALDOLKONDENSATION UND HOMOLYTISCHE AROMATISCHE SUBSTITUTION

Da die Verbindungsklasse der Ergotalkaloide die größte Gruppe an stickstoffhaltigen Metaboliten darstellt, die aus Pilzen isoliert werden kann, ist deren Biosynthese ausführlich untersucht worden (**Schema 26**).[136] Zu diesem Zweck wurden mikrobiologische Untersuchungen mittels isotopenmarkierter Ergotalkaloide durchgeführt. An Hand dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass sich diese Verbindungsklasse biosynthetisch von L-Tryptophan (**88**) ableitet und die Biosynthese aller Ergotalkaloide über Chanoclavin-I-Aldehyd (**93**) verläuft. Essenziell ist hierbei die Bildung des zentralen C-Rings des *Ergolins* (**15**).[127]

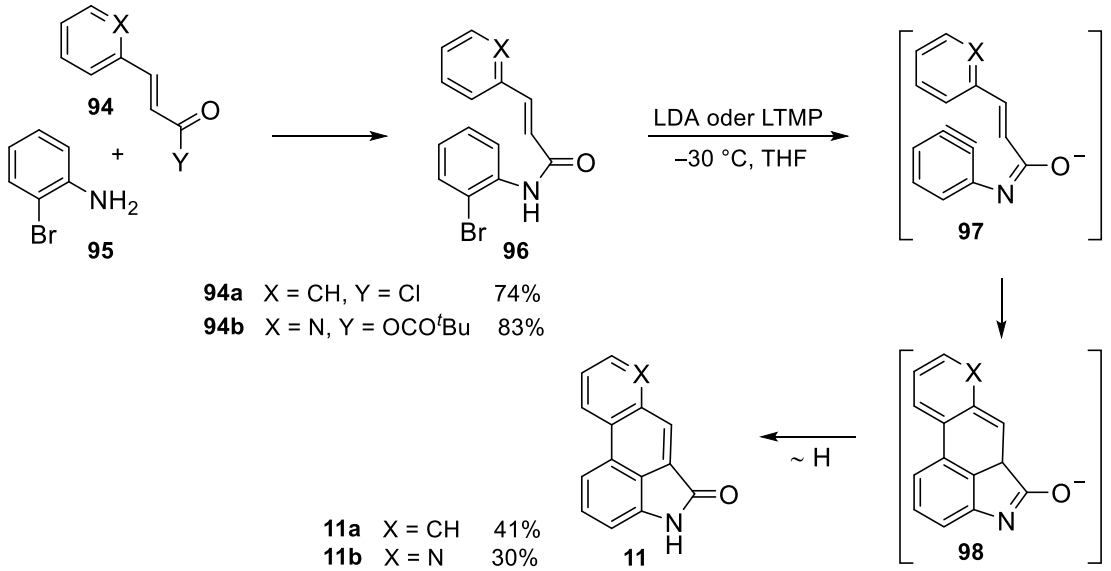


Schema 26: Biosyntheseweg von L-Tryptophan (**88**) zu Chanolclavin-I-Aldehyd (**93**).[127]

Zunächst erfolgt die Prenylierung von L-Tryptophan mit Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) unter Bildung von 4-(γ,γ-Dimethylallyl)tryptophan (DMAT), gefolgt von der enzymkatalysierten *N*-Methylierung durch die 4-Dimethylallyltryptophan-*N*-Methyltransferase EasF (*Ergot alkaloid synthesis protein F*) unter Generierung von 4-Dimethyl-L-abrin (**89**, *N*-Me-DMAT).[137] Nach aufeinanderfolgenden Oxidationsschritten wird der Schlüsselschritt der Biosynthese durch die oxidative Cyclisierung mittels Katalase EasC

(*Ergot alkaloid synthesis protein C*) unter Freisetzung von Kohlenstoffdioxid realisiert.[138] Dieses Enzym nutzt Sauerstoff als Oxidationsmittel, um die neue C−C-Einfachbindung zu knüpfen und enantioselektiv den zentralen C-Ring aufzubauen. Chanoclavin-I (**92**) wird abschließend unter Erhalt von Chanoclavin-I-Aldehyd (**93**) oxidiert, welches die Vorläuferverbindung aller Ergotalkaloide darstellt.[127]

Auf Grund der großen Anzahl an Natur- und Wirkstoffen, in denen das *Ergolin*-Grundgerüste auftritt, ist auch die synthetische Darstellung weiterer Derivate von großer Bedeutung. Bereits 1992 beschrieb die Gruppe von CASTEDO eine Methode zur Darstellung des oxidierten konjugierten *Ergolin*-Grundgerüstes (**Schema 27**). Eine besondere Herausforderung stellte in der Synthese der tetracyclischen Grundstruktur die C−C-Knüpfung an C4-Position dar, da diese Position die geringste Reaktivität der Indol-Einheit aufweist.[27,28,30,33,34,139,140] Durch eine intramolekulare Cycloaddition des Arins **97** konnten die konjugierten Vorläuferverbindungen **11a** und **11b** generiert werden.[141]

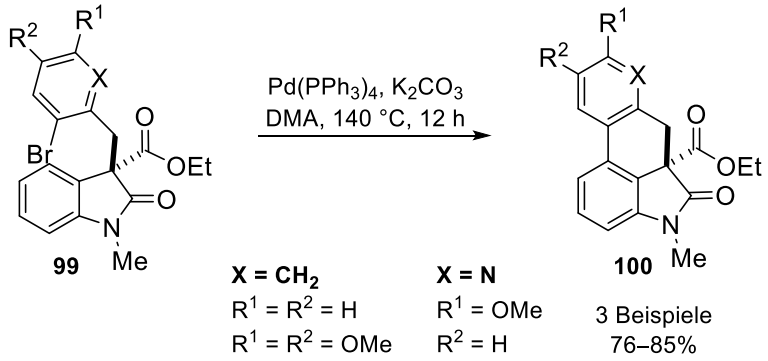


Schema 27: Intramolekulare Arin-Cyclisierung nach CASTEDO *et al.*[141]

Als Modellverbindung wurde zunächst in einer Kondensationsreaktion ausgehend von Zimtsäurechlorid (**94a**) und 2-Bromanilin (**95**) das Amid **96a** dargestellt. Unter Verwendung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei −30 °C konnte Naphtho[3,2,1-*cd*]indol-5(4*H*)-on (**11a**) in einer Ausbeute von 41% isoliert werden. Für die Darstellung von Indolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**11b**) wurde anstelle von Säurechlorid **94a** Anhydrid **94b** verwendet und es konnte

das heteroaromatische Amid **96b** in einer Ausbeute von 83% erhalten werden. In der intramolekularen Arin-Cyclisierung wurde unter Verwendung von Lithiumtetramethylpiperidid (LTMP) Indolochinolinon **11b** generiert.[141]

BISAI und Mitarbeiter beschrieben 2013 eine direkte Biaryl-Kupplung, in der mittels Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Kaliumcarbonat der 6-gliedrige Tetracyclus **100** dargestellt werden konnte (**Schema 28**).[129]

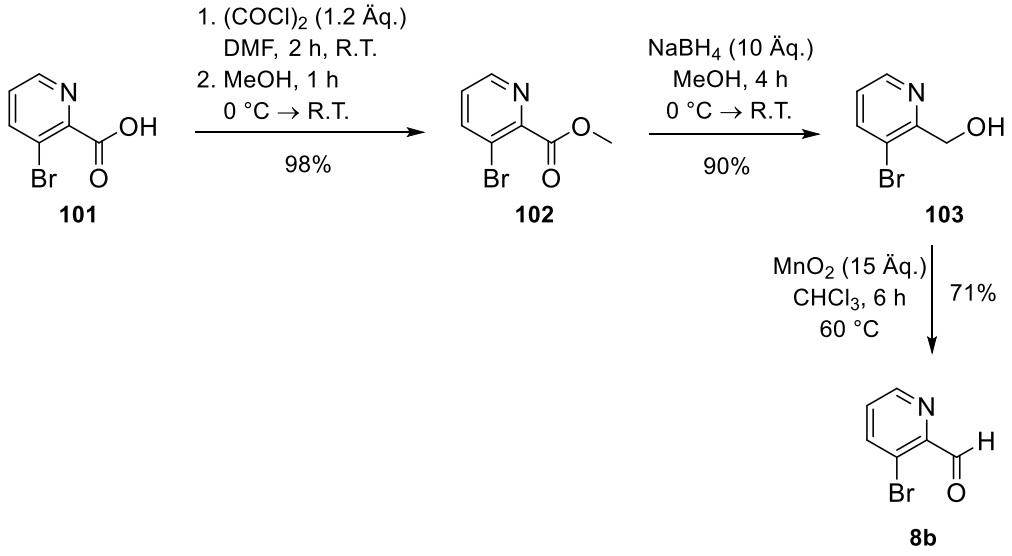


Schema 28: Eintopf-Reaktion zur C4–H-Funktionalisierung nach BISAI *et al.*[129]

BISAI *et al.* zeigten, dass 2-Brombenzylindolin-2-one **99** geeignete Strukturmotive für die intramolekulare Arylierung an die elektrophile Oxindol-Einheit sind. Mit dieser Methode gelang es der Gruppe die Benzyl- und Pyridin-anellierte tetracyclische Vorläuferverbindung **100** des *Ergolin*-Motivs (**15**) zu synthetisieren.[129]

Im Folgenden sollte basierend auf der homolytischen aromatischen Arylierung nach WU *et al.* (Kapitel 1.1.1) das tetracyclische Grundgerüst des *Ergolins* (**15**) unter metallfreien Bedingungen dargestellt werden.[42] Neben der Darstellung des *Ergolin*-Grundgerüstes wurden mechanistische Untersuchen der Cyclisierung ausgehend von dem Aldolkondensationsprodukt **(*E*)-10** angestrebt, um den Einfluss der Oxindol-Funktion sowie der Doppelbindung an C3-Position zu beurteilen. Unter diesem Aspekt sollte überprüft werden, ob auch in Abwesenheit dieser funktionellen Gruppen die Cyclisierung erfolgt, sodass das Produkt der Struktur des *Ergolins* (**15**) angeglichen werden kann. Die Ergebnisse dieses Kapitels wurden in Kooperation mit JAN-ERIK SIEWERT und ALEXANDER LINKE erzielt.

Als Ausgangsstoff wurde zunächst der entsprechende Pyridincarbaldehyd **8b** synthetisiert. Dies erfolgte ausgehend von 3-Brompyridin-2-carbonsäure (**101**) (**Schema 29**).[142–144]

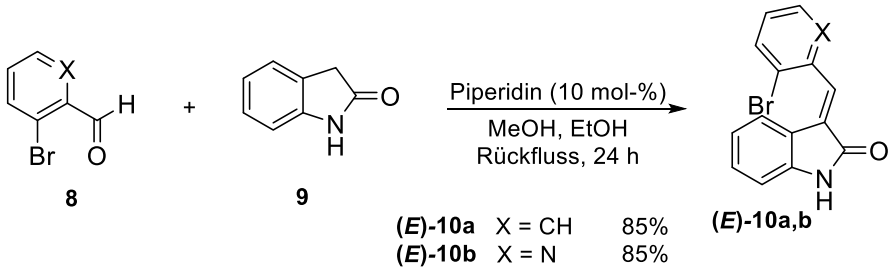


Schema 29: Dreistufige Synthese von 3-Brompicolinaldehyd 8b.

In der dreistufigen Synthese wurde zunächst 3-Brompyridin-2-carbonsäure (**101**) durch eine Veresterung über das intermediär gebildete Säurechlorid quantitativ in den entsprechenden Methylester **102** überführt.[144] Die anschließende Reduktion erfolgte mit Natriumborhydrid in Methanol in einer Ausbeute von 90% und abschließende Oxidation mit Braunstein lieferte 3-Brompicolinaldehyd **8b**, welcher in einer Gesamtausbeute von 86% erhalten wurde.[142,143]

3.1.1.1 MECHANISTISCHE UNTERSUCHUNGEN DER BASENVERMITTELTEN C4–H-CYCLISIERUNGSREAKTION

Die Darstellung der Benzylbromide **(*E*)-10a** und **(*E*)-10b** erfolgte über eine Aldolkondensation mit katalytischen Mengen an Piperidin als Base (**Schema 30**).[42]



Schema 30: Basenvermittelte Aldolkondensation nach WU *et al.*

Mittels dieser Methode konnten (*E*)-3-(2-Benzylidenindolin-2-on (**(*E*)-10a**) und (*E*)-3-(Pyridin-2-ylmethylen)indolin-2-on (**(*E*)-10b**) nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden in

Ausbeuten von jeweils 85% isoliert werden. Auf Grund der intensiven orangenen Färbung des heterocyclischen Benzylbromides **(*E*)-10b** und der intensiven Gelbfärbung des benzylischen Derivates **(*E*)-10a** wurden deren Absorptionsspektren aufgenommen (**Abbildung 3**).

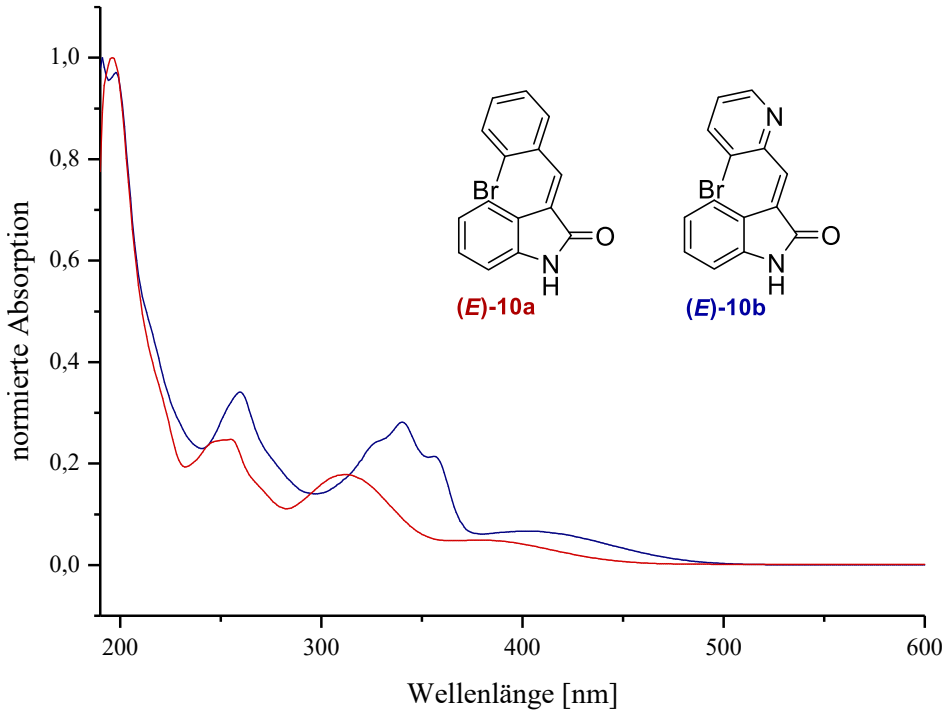


Abbildung 3: UV-Vis-Spektren der Aldolkondensationsprodukte **(*E*)-10a** und **(*E*)-10b** ($c = 10^{-5}$ M in MeCN, d = 1 cm).

Im UV-Vis-Spektrum von (*E*)-3-(2-Brombenzyliden)indolin-2-on (**(*E*)-10a**) ($c = 10^{-5}$ M in MeCN) werden Absorptionsmaxima bei 196, 255 und 311 nm detektiert. Die gelbe Komplementärfärbung dieser Verbindung resultiert aus der Absorptionsbande im sichtbaren Bereich oberhalb von 400 nm. Die Absorptionsmaxima von (*E*)-3-((3-Brompyridin-2-yl)methylen)indolin-2-on (**(*E*)-10b**) in Acetonitril ($c = 10^{-5}$ M) liegen bei 199, 260 und 340 nm und die komplementäre intensive Orangefärbung wird durch die Absorptionsbande bei 404 nm hervorgerufen. Durch einen Vergleich der erhaltenen Absorptionsmaxima ist zu erkennen, dass die Gegenwart des Pyridinrings zu einer bathochromen Verschiebung der Absorption führt.[145]

Neben den spektroskopischen Untersuchungen wurden Cyclovoltammogramme der Oxindole **(*E*)-10a** und **(*E*)-10b** aufgenommen, um Informationen über die

elektrochemischen Eigenschaften der Verbindungen zu erhalten (**Abbildung 4**). Die Potentiale wurden gegen eine Silber/Silbernitrat-Referenzelektrode bestimmt. An Hand der Cyclovoltammogramme ist zu erkennen, dass die kathodische Reduktion beider Verbindungen irreversibel verläuft. Die gemessenen Reduktionspotentiale wurden für einen direkten Vergleich auf die gesättigte Kalomelelektrode (SCE) kalibriert, indem diese mit einem ermittelten Korrekturfaktor von 559 mV revidiert wurden.[146]

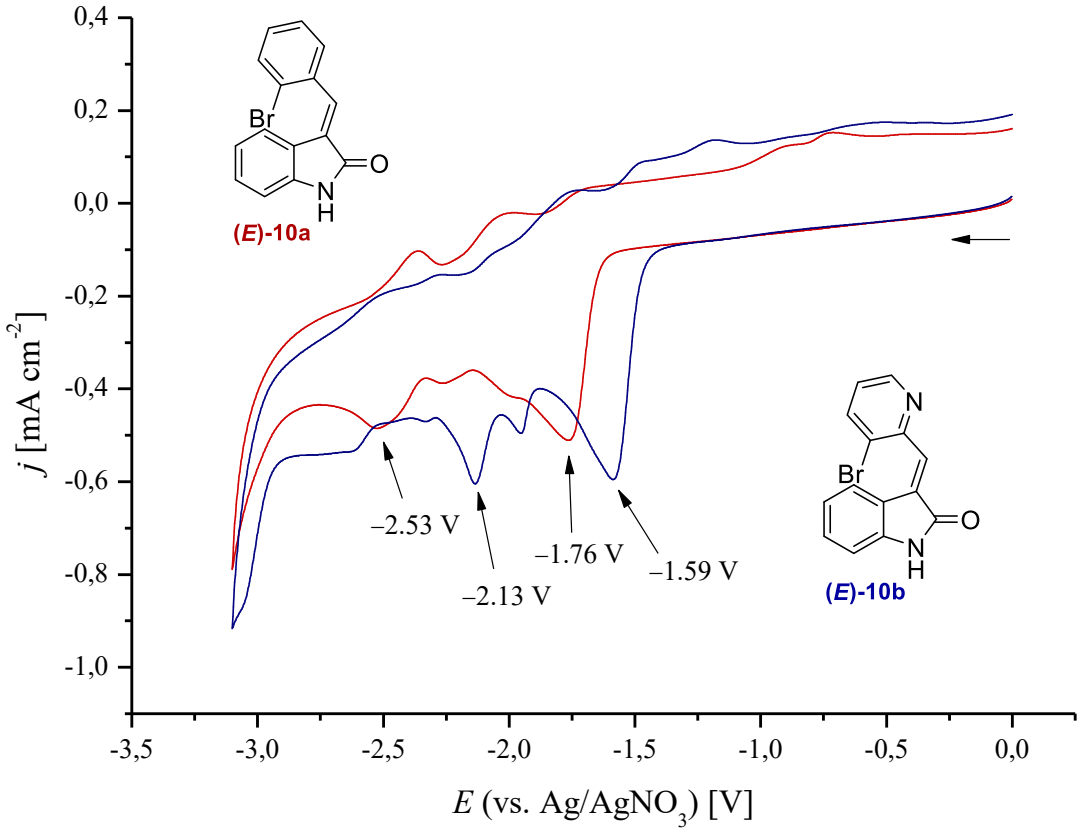


Abbildung 4: Cyclovoltammogramme der Aldolkondensationsprodukte **(*E*)-10a** und **(*E*)-10b**.

Für (*E*)-3-(2-Brombenzyliden)indolin-2-on (**(*E*)-10a**) ergeben sich nach **Gleichung 3** und **4** Reduktionspotentiale von $E_{red,1} = -1.20$ V und $E_{red,2} = -1.97$ V (*vs.* SCE in MeCN).

$$E_{red,1} = (-1.76 + 0.559)\ \text{V} = -1.20\ \text{V} \qquad \textbf{(Gl. 3)}$$

$$E_{red,2} = (-2.53 + 0.559)\ \text{V} = -1.97\ \text{V} \qquad \textbf{(Gl. 4)}$$

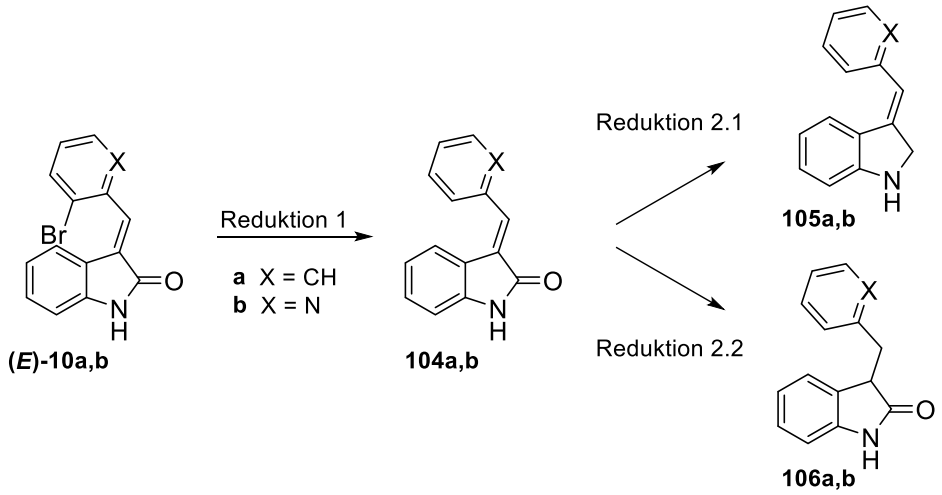
Entsprechend für (***E***)-3-((3-Brompyridin-2-yl)methylen)indolin-2-on (**(*E*)-10b**) werden Reduktionspotentiale im Wert von $E_{red,1} = -1.05$ V und $E_{red,2} = -1.59$ V (*vs.* SCE in MeCN)

nach **Gleichung 5** und **6** ermittelt.

$$E_{red,1} = (-1.59 + 0.559)\ \text{V} = -1.03\ \text{V} \qquad \textbf{(Gl. 5)}$$

$$E_{red,2} = (-2.13 + 0.559)\ \text{V} = -1.57\ \text{V} \qquad \textbf{(Gl. 6)}$$

Die berechneten Potentiale zeigen, dass Benzylbromid **(*E*)-10b** leichter zu reduzieren ist als Benzylindolin-2-on **(*E*)-10a**. Dies ist auf die geringere Elektronendichte im Ringsystem zurückzuführen, die durch den induktiven Effekt des Stickstoffs verursacht wird. Auf der Grundlage literaturbekannter Redoxpotentiale von Arylbromiden ($E_{red} = -0.9$ V *vs.* SCE in MeCN)[147] kann die erste Reduktion durch die Dehalogenierung bei $E_{red,1} = -1.03$ V bzw. −1.20 V (*vs.* SCE in MeCN) beschrieben werden, indem zunächst das entsprechende Arylradikal generiert wird und durch abschließende Abstraktion eines Wasserstoffatoms Benzylidenindolin-2-on **104** gebildet wird (**Schema 31**, Reduktion 1).



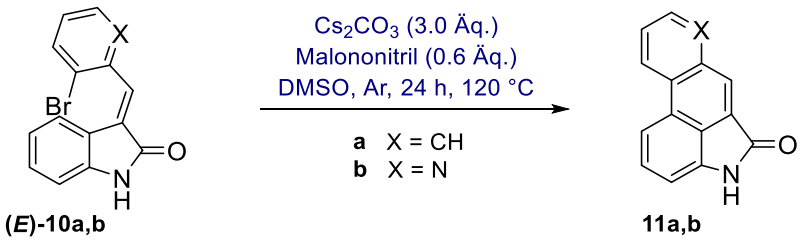
Schema 31: Mögliche Reduktionsprozesse der Aldolkondensationsprodukte **(*E*)-10a** und **(*E*)-10b**.

Im Folgenden können Reduktionsprozesse an C2- oder C3-Position ablaufen. Bedingt durch die negativen Redoxpotentiale sekundärer Amide, wie substituierte Diphenylacetamide ($E_{red} = -2.12$ V *vs*. SCE in MeCN),[148] besteht die Möglichkeit, dass Benzylidenindolin-2-on **104** zu Benzylidenindolin **105** reduziert wird (Reduktion 2.1). Alternativ kann die zweite Reduktion an der Doppelbindung an C3-Position unter Ausbildung von 3-Benzylindolin-2-on (**106a**) bzw. 3-(Pyridin-2-ylmethyl)indolin-2-on (**106b**) erfolgen (Reduktion 2.2). Diese Annahme beruht auf literaturbekannten Reduktionspotentialen von Doppelbindungen, wie

beispielsweise die in Zimtsäureethylester (−1.70 V *vs.* SCE in MeCN)[149] und die Doppelbindung in *trans*-Stilben (−2.14 V *vs*. SCE in MeCN).[150]

Die vorliegenden Ergebnisse ließen darauf schließen, dass (*E*)-3-((3-Brompyridin-2-yl)methylen)indolin-2-on (**(*E*)-10b**) analog zu (*E*)-3-(2-Brombenzyliden)indolin-2-on (**(*E*)-10a**) ein geeigneter Ausgangsstoff für die basenvermittelte homolytische aromatische Substitution darstellt, da die Möglichkeit der reduktiven Dehalogenierung gegeben ist. Hierbei stellte Malononitril mit einem Reduktionspotential von E_{red} = −1.50 V (*vs.* SCE in MeCN)[151] einen geeigneten Elektronendonor dar, um die Radikalkettenreaktion durch Übertragung eins Elektrons auf das entsprechende Aldolkondensationsprodukt **(*E*)-10a** bzw. **(*E*)-10b** zu induzieren (**Tabelle 1**). Abschließende intramolekulare Arylierung lieferte Naphtho[3,2,1-*cd*]indol-5(4*H*)-on (**11a**) in einer Ausbeute von 74% (Eintrag 1) und Indolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**11b**) in einer Ausbeute von 55% (Eintrag 2).

Tabelle 1: Basenvermittelte HAS der Benzylbromide **(*E*)-10a** und **(*E*)-10b**.



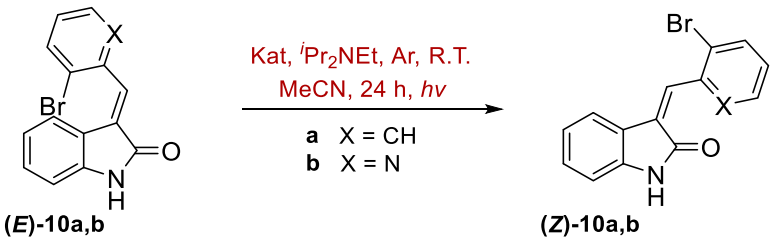
#	Edukt	Bedingungen	Umsatz (*E*)-10 [%]	Ausbeute 11 [%][a)]
Methode A				
1	**(*E*)-10a**	Cs_2CO_3 (3.0 Äq.), Malononitril (0.6 Äq.)	100	74
2	**(*E*)-10b**	Cs_2CO_3 (3.0 Äq.), Malononitril (0.6 Äq.)	100	55

a) Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Weiterhin sollte neben der thermischen Cyclisierung die photokatalytische Variante der homolytischen aromatischen Substitution untersucht werden (**Tabelle 2**). Als möglicherweise geeignete Photokatalysatoren kamen anhand ihrer Redoxpotentiale *fac*-$Ir(ppy)_3$ **16** ($E_{1/2}$ [M^+/M*] = −1.73 V (*vs.* SCE in MeCN) und die Iridium-Katalysatoren $[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]\cdot PF_6$ **17** (in seiner monoreduzierten Form, $E_{1/2}$ [M/M^-] = −1.51 V *vs.* SCE in MeCN) sowie $[Ir\{df(CF_3)ppy_2\}(dtbpy)]PF_6$ **18** (−1.37 V *vs.* SCE in MeCN) in Frage.[52–54] Neben den Iridium-Katalysatoren sollte mit dem stark reduzierend wirkenden

Photoorganokatalysator 10-Phenylphenothiazin (PPT, **19**) auch die metallfreie Variante der reduktiven Arylierung erprobt werden.[52–54,62,63] Allerdings gingen die Aldolkondensationsprodukte **(*E*)-10a** und **(*E*)-10b** unter den verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht die gewünschte intramolekulare Ringschlussreaktion ein. Mit den heteroleptischen Iridium-Katalysatoren **17** und **18** wurden die Benzylbromide **10a** und **10b** nicht umgesetzt, wohingegen mit *fac*-Ir(ppy)$_3$ **16** und PPT **19** ausschließlich die Isomerisierung der Doppelbindung an C3-Position beobachtet wurde. Wie in **Tabelle 2** gezeigt, wurde mit den entsprechenden Katalysatoren jeweils ein (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch der Benzylbromide **10a** und **10b** im Verhältnis von 1:1 erhalten, wobei deren Konfiguration durch NOESY-NMR-Spektren bestätigt wurde.

Tabelle 2: Photoinduzierte (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung der Benzylbromide **(*E*)-10a** und **(*E*)-10b**.

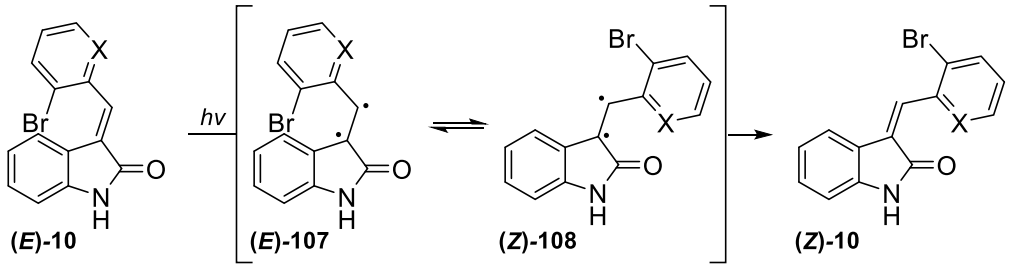


#	Edukt	Bedingungen	Verhältnis (*E*)-10 : (*Z*)-10[a)]
Methode B			
1	**(*E*)-10a**	*fac*-Ir(ppy)$_3$ **16** (1 mol-%), ^{i}Pr$_2$NEt (1.5 Äq.), *hv* (450±50 nm)	50 : 50
2	**(*E*)-10b**	*fac*-Ir(ppy)$_3$ **16** (1 mol-%), ^{i}Pr$_2$NEt (1.5 Äq.), *hv* (450±50 nm)	50 : 50
3	**(*E*)-10b**	*fac*-Ir(ppy)$_3$ **16** (1 mol-%), *hv* (450±50 nm), ohne ^{i}Pr$_2$NEt	51 : 49
5	**(*E*)-10a**	*hv* (450±50 nm), ohne *fac*-Ir(ppy)$_3$ **16** und ^{i}Pr$_2$NEt	28 : 72
6	**(*E*)-10a**	PPT **19** (5 mol-%), ^{i}Pr$_2$NEt (1.5 Äq.), *hv* (360±20 nm)	55 : 45 (40[b)])
7	**(*E*)-10b**	PPT **19** (5 mol-%), ^{i}Pr$_2$NEt (1.5 Äq.), *hv* (360±20 nm)	53 : 47 (39[b)])
8	**(*E*)-10b**	PPT **19** (5 mol-%), *hv* (360±20 nm), ohne ^{i}Pr$_2$NEt	47 : 53
9	**(*E*)-10a**	*hv* (360±20 nm), ohne PPT **19** und ^{i}Pr$_2$NEt	19 : 81

a) (*E*)/(*Z*)-Isomerenverhältnis wurde ermittelt durch ^{1}H-NMR-Analyse. b) Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

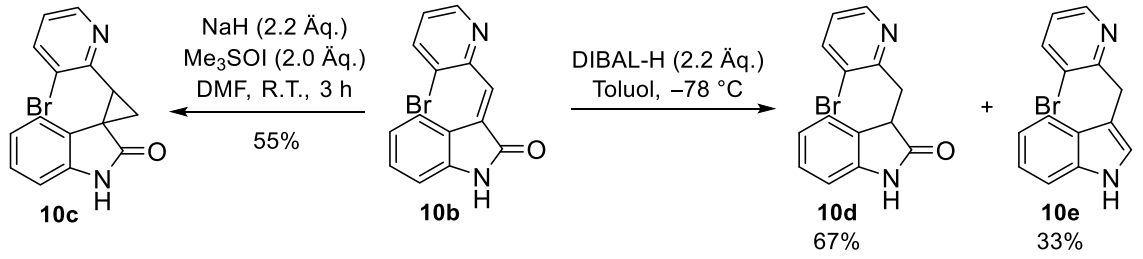
Kontrollexperimente zeigten, dass die Isomerisierung von Benzylbromid **(*E*)-10b** mit *fac*-Ir(ppy)$_3$ **16** (Eintrag 3) sowie PPT **19** (Eintrag 8) auch ohne die Base ^{i}Pr$_2$NEt stattfand und es wurden analoge Isomerenverhältnisse erhalten. Ohne die Zugabe der Katalysatoren **16** (Eintrag 4) und **19** (Eintrag 9) wurde hingegen das Gleichgewicht auf Seiten des (*Z*)-Isomers verschoben. Eine mögliche Erklärung ist hierbei die stärkere Absorption des Katalysators bei der Anregungswellenlänge gegenüber dem Substrat. Diese Annahme kann durch Aufnahme von UV-Vis-Spektren des Reaktionsgemisches während der Reaktion unter Ausschluss der entsprechenden Komponenten untersucht werden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass die jeweiligen Photokatalysatoren die Bildung der (*E*)-Isomere begünstigen, da diese die thermodynamisch stabileren Produkte darstellen.[152–155]

Der Mechanismus dieser Photoisomerisierung ist in **Schema 32** dargestellt. Durch Lichtabsorption wird das Substrat **(*E*)-10** in den S_1-Zustand angeregt, indem die π-Bindung gelöst wird. Entlang der Potentialenergieflächen (PEF) des S_1-Zustandes kommt es durch Überlappung zweier PEFs zu einer konischen Überschneidung (*conical intersection*, CI), sodass als Folge dessen eine Rotation um die Einfachbindung der Biradikale **(*E*)-107** bzw. **(*Z*)-108** erfolgen kann.[156–158]



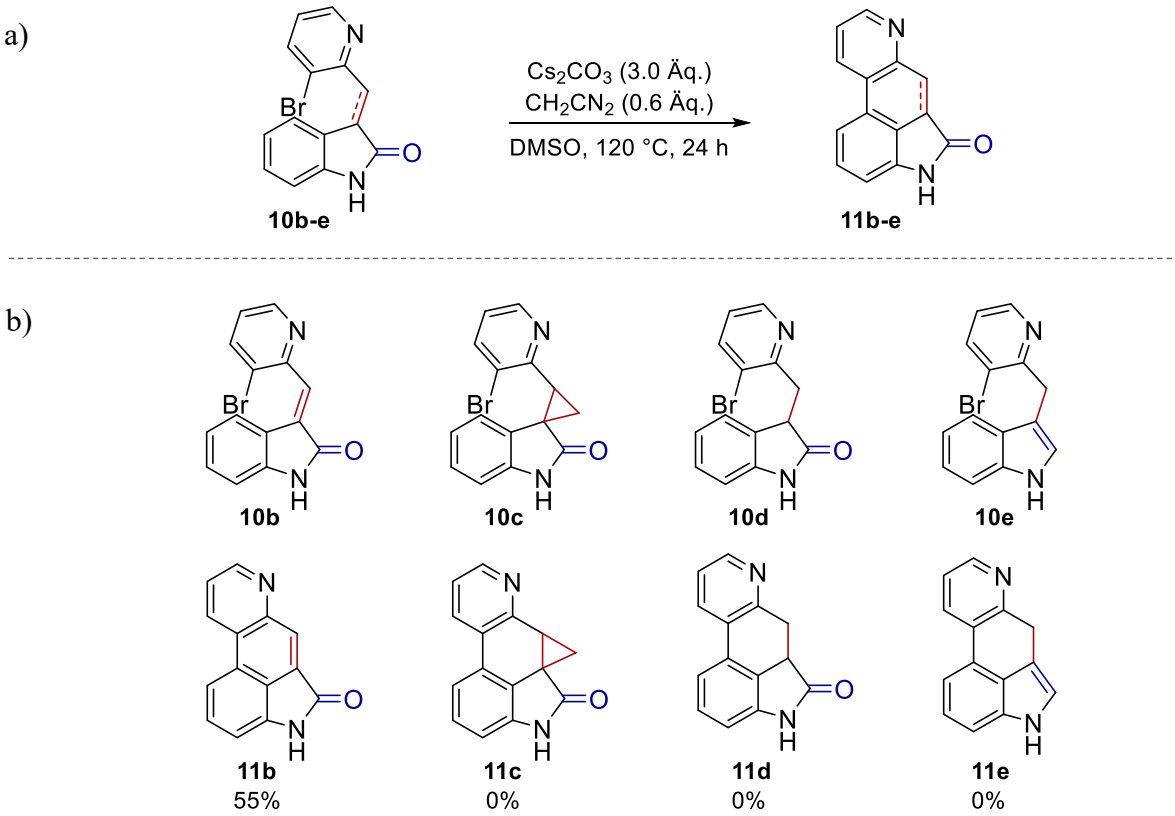
Schema 32: Mechanismus der Photoisomerisierung.

Aufgrund des Scheiterns der photokatalytischen reduktiven intramolekularen Arylierung der Aldolkondensationsprodukte **(*E*)-10a** und **(*E*)-10b** wurden weitere Modellverbindungen synthetisiert, um deren Reaktivität unter analogen Bedingungen zu untersuchen. Dazu wurden ausgehend von Verbindung **10b** das Cyclopropanderivat **10c** mittels einer modifizierten COREY-CHAYKOVSKY-Reaktion nach einer Vorschrift von AKAEV *et al.*[159] sowie das C3-alkylierte 2-Oxindol **10d** und 1*H*-Indol **10e** durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H)[160] hergestellt (**Schema 33**).



Schema 33: Funktionalisierung der C2- und C3-Position. *links:* Cyclopropanierung durch eine COREY-CHAYKOVSKY-Reaktion[159]; *rechts:* Reduktion mit DIBAL-H.[160]

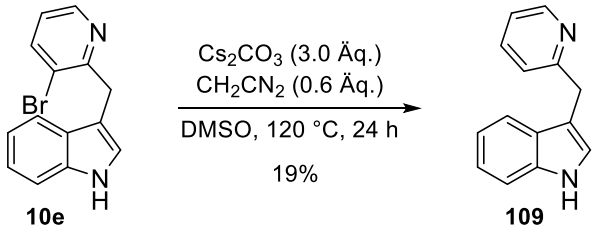
Anschließend wurden diese Verbindungen mit Malononitril als Elektronendonor und Caesiumcarbonat in DMSO bei 120 °C umgesetzt (**Schema 34**).[42]



Schema 34: Umsetzung modifizierter Benzylbromide. a) Allgemeines Reaktionsschema mit Reaktionsbedingungen; b) modifizierte Benzylbromide und erwartete Indolochinoline.

Beim Einsatz der C3-modifizierten Benzylbromide **10c** und **10d** unter den Standardbedingungen wurde kein Umsatz detektiert. Auch 3-((3-Brompyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indol (**10e**) zeigte keine Tendenz zur Cyclisierung. Es wurde ausschließlich das dehalogenierte Derivat **109** in einer Ausbeute von 19% erhalten (**Schema 35**). Die Bildung von

3-(Pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-indol (**109**) lässt darauf schließen, dass 3-((3-Brompyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indol (**10e**) noch als Elektronenakzeptor fungiert und entsprechend ein Elektron auf diesen übertragen wird. Die Stabilisierung des Radikal-Anions erfolgt durch Abspaltung des Bromid-Ions. In diesem Schritt kommt es zur Abbruchreaktion, da die Indol-Struktureinheit offenbar nicht zu einer intramolekularen Cyclisierung zum Cyclohexadienyl-Radikal befähigt ist.

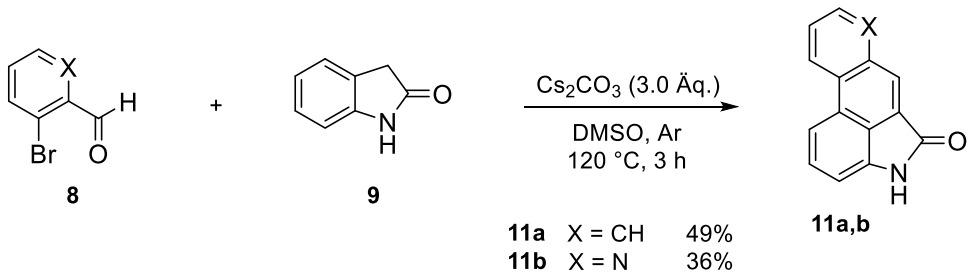


Schema 35: Dehalogenierung von 3-((3-Brompyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indol **10e**.

Diese mechanistischen Untersuchungen zeigten, dass sowohl die Oxindol-Funktion, als auch die exocyclische Doppelbindung an der C3-Position essenziell für die Bildung des [*cd*]-anellierten Tetracyclus **11** ist.

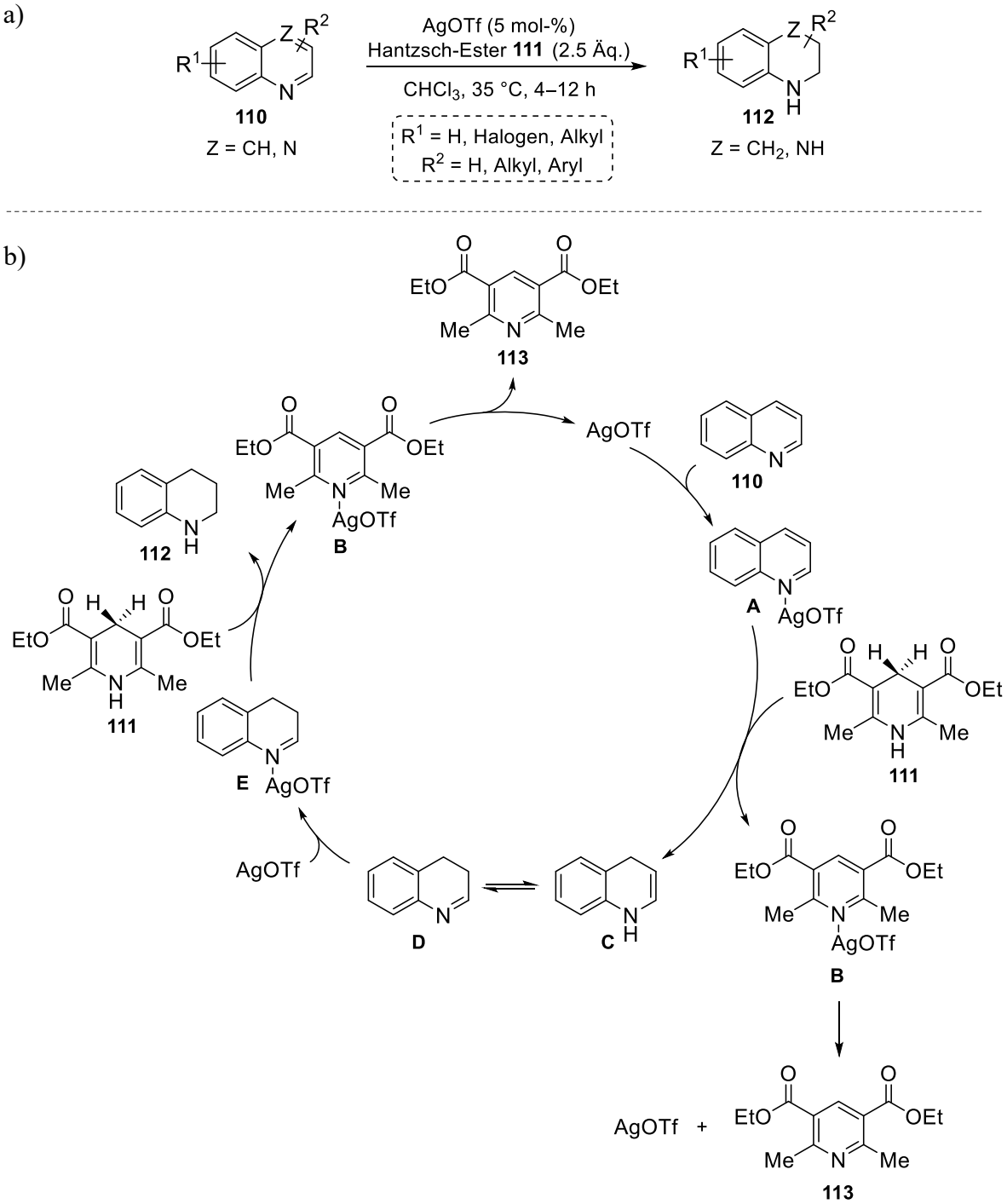
3.1.1.2 REDUKTIONSREAKTIONEN ZUR DARSTELLUNG DER ERGOLIN-GRUNDSTRUKTUR

Für die Darstellung des *Ergolins*-Grundgerüstes (**15**) sollte ausgehend von Indolochinolinon **11b** direkt das Ringsystem hydriert werden. Zunächst wurden Naphtho[3,2,1-*cd*]indol-5(4*H*)-on (**11a**) und Indolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**11b**) direkt über die basenvermittelte Aldolkondensation und anschließender intramolekulare Arylierung im Eintopfverfahren dargestellt (**Schema 36**).[42]



Schema 36: Basenvermittelte C4–H-Funktionalisierung nach WU *et al.*[42]

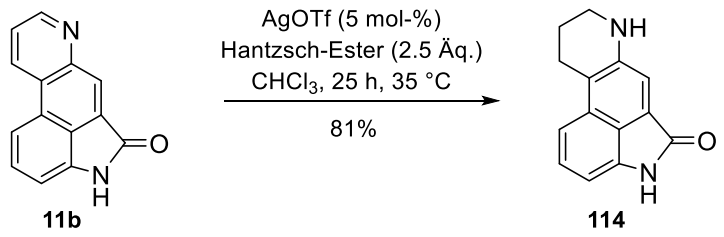
Naphtoindolon **11a** wurde nach einer Reaktionszeit von drei Stunden in einer Ausbeute von 49% isoliert. Auf Grund der geringeren Reaktivität des Heteroaromaten wurde die Verbindung **11b** mit einer Ausbeute von 36% nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten. Im Folgenden lag der Fokus auf der Reduktion des Pyridinrings. 2017 beschrieben SUI *et al.* eine Silbertriflat-katalysierte Hydrierung von Chinolinen **110** mit Hantzsch-Ester **111**.[161]



Schema 37: Silbertriflat-katalysierte Hydrierung nach SUI *et al.*[161] a) Allgemeines Reaktionsschema; b) Mechanismus.

Die Reaktion wird durch die Aktivierung von Chinolin **110** durch Koordination von Silbertriflat unter Ausbildung von Komplex **A** induziert. Durch Übertragung eines Hydrids von Hantzsch-Ester **111** auf die C4-Position des Chinolins **110** wird der Pyridin-Komplex **B** und Enamin **C** gebildet. Letzteres steht im Tautomeriegleichgewicht mit Imin **D**. Das aus dem Pyridin-Komplex **B** regenerierte Silbertriflat aktiviert die Imin-Spezies **D**, sodass dieses einen zweiten Hydridtransfer eingehen kann und Tetrahydrochinolin **112** den Katalysezyklus verlässt. Silbertriflat wird durch Abspaltung vom Pyridin-Komplex **B** regeneriert und steht für einen neuen Katalysezyklus zur Verfügung (**Schema 37**, b).[161]

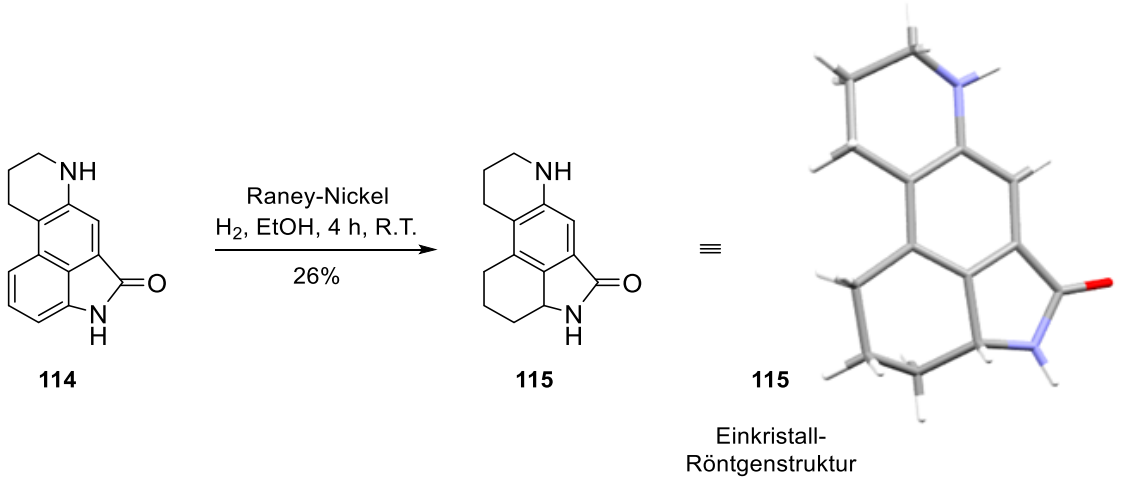
Unter den Bedingungen nach SUI *et al*. konnte Tetrahydroindolochinolinon **114** nach einer Reaktionszeit von 25 Stunden in einer Ausbeute von 81% nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden.



Schema 38: Silbertriflat-katalysierte ionische Hydrierung nach SUI *et al*.[161]

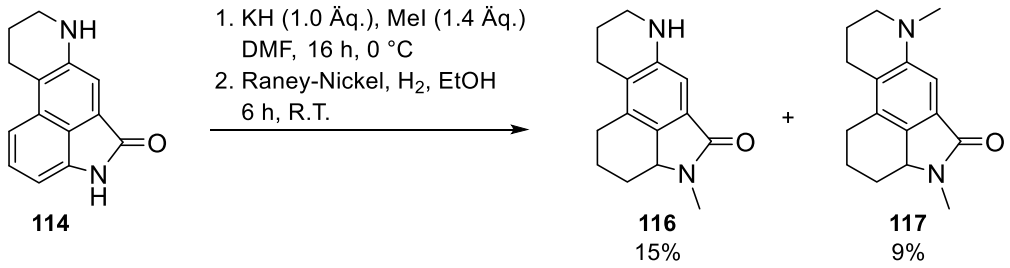
Da der Pyridinring am leichtesten zu hydrieren ist, wurden für das weitere Ringsystem aktivere Katalysatoren benötigt. Mit diversen Übergangsmetall-Katalysatoren, wie Platin, in Form von Platinoxid[162,163], Palladium auf Kohle[164], Rhodium auf Aluminiumoxid[165–167] und Iridium auf Kohle[168], jeweils in Ethylacetat und Essigsäure bei Raumtemperatur, konnte kein Umsatz von Tetrahydroindolochinolinon **11b** erzielt werden. Die Hydrierung eines weiteren Ringes konnte lediglich mit Raney-Nickel unter Wasserstoffatmosphäre realisiert werden.[169] Trotz der geringeren Aktivität von Raney-Nickel gegenüber Platin und Palladium, konnte mit diesem Katalysator selektiv der Tetracyclus reduziert werden. Allerdings erfolgte die Hydrierung bedingt durch die höhere Reaktivität an dem A-Ring und nicht an dem zentralen C-Ring. Octahydroindolochinolinon **115** wurde nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden und säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 26% erhalten (**Schema 39**). Weiterhin konnte dessen Konstitution mittels einer Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Die Struktur kristallisiert im

monoklinen Kristallsystem mit der Raumgruppe $P2_1/c$ und es befinden sich 4 Moleküle innerhalb einer Elementarzelle.



Schema 39: Raney-Nickel-katalysierte Hydrierung des Oxindolrings und Einkristall-Röntgenstruktur von Octahydroindolochinolinon **115**.

Ein weiterer Versuch die gewünschte Hydrierung des zentralen Rings zu realisieren, bestand in der Alkylierung des Oxindol-Stickstoffs. Hierfür sollte dieser mit 1.0 Äq. Kaliumhydrid deprotoniert und durch die Zugaben von Iodmethan methyliert wurde.[170] Ohne weitere Reinigung erfolgte die Hydrierung mit Raney-Nickel (**Schema 40**).[169]

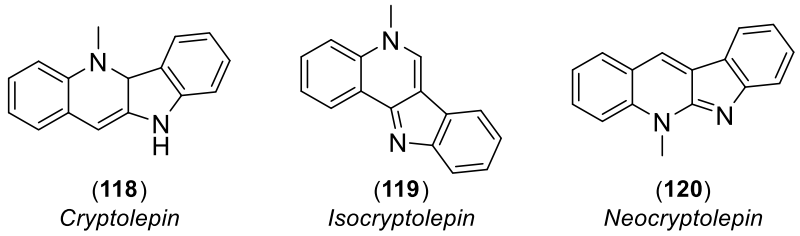


Schema 40: Alkylierung mit anschließender Nickel-katalysierten Reduktion des Oxindolrings.

Allerdings konnte Tetrahydroindolochinolinon **114** nicht selektiv alkyliert werden, da ebenfalls der Pyridinring teilweise methyliert wurde. Es wurde ebenfalls der Oxindolring hydriert und es konnten *N*-Methyl-octahydroindolochinolinon **116** als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 15% und *N*,*N*-Dimethyl-octahydroindolochinolinon **117** als Nebenprodukt in einer Ausbeute von 9% isoliert werden.

3.1.2 PHOTOINDUZIERTE METALLFREIE AEROBE TANDEM DEHYDRIERUNG/POVAROV-CYCLISIERUNG/AROMATISIERUNGSREAKTION

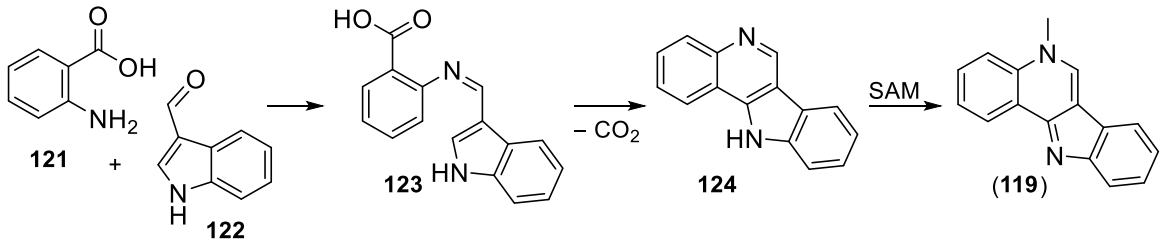
Neben den [*cd*]-anellierten Indolochinolinen weisen ihre [*bc*]-anellierten Isomere ebenfalls biologische Aktivitäten auf und finden als pharmazeutische Wirkstoffe Anwendung.[171–175] Von dem Grundgerüst der Indolo[3,2-*c*]chinoline leitet sich das Indolalkaloid *Cryptolepin* (**118**) ab und es kann, wie seine Isomere *Isocryptolepin* (**119**) und *Neocryptolepin* (**120**) aus den Wurzeln der afrikanischen Kletterpflanze *Cryptolepis sanguinolenta* isoliert werden (**Schema 41**).



Schema 41: Naturstoffe aus *Cryptolepis sanguinolenta* mit biologischer Aktivität.

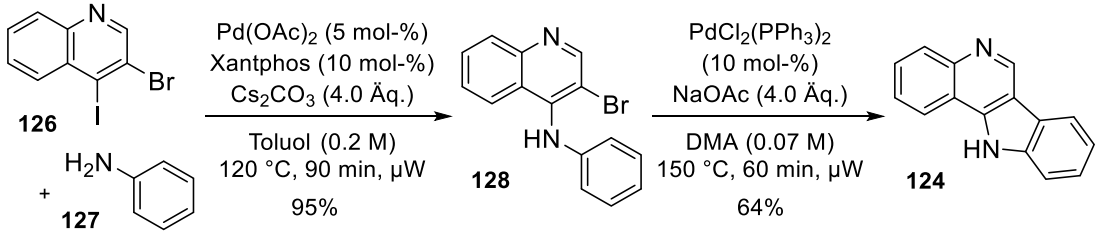
In der traditionellen afrikanischen Medizin werden *Cryptolepin* (**118**) und seine Isomere *Isocryptolepin* (**119**) und *Neocryptolepin* (**120**) unter anderem zur Behandlung von Magengeschwüren, Koliken, Hepatitis und in der Krebstherapie eingesetzt.[173] Von besonderem Interesse ist allerdings die Aktivität gegenüber dem für den Menschen gefährlichen Malariaparasiten *Plasmodium falciparum*.[171,174,175] Die Gruppe von POUSSET untersuchte *in vitro* die Anti-Malaria-Aktivität von *Isocryptolepin* (**119**) im direkten Vergleich zu dessen Konstitutionsisomer *Cryptolepin* (**118**) unter Verwendung des Chloroquin-resistenten Stammes von *Plasmodium falciparum* FcB1/Colombia und des Chloroquin-sensiblen Stammes F32/Tanzania. Es konnte gezeigt werden, dass beide Indolochinoline sich als intrinsisch inhibitorisch gegenüber den zu untersuchenden Plasmodien FcB1/Colombia und F32/Tanzania verhalten, wobei *Cryptolepin* (**118**) eine geringfügig höhere Aktivität mit einem IC_{50}-Wert von ≈ 0.8 µM aufweist.[175] Die Gruppe von RUCHIRAWAT beobachtete bei *in vitro*-Untersuchungen, dass die inhibitorische Aktivität gegenüber dem *Plasmodium falciparum*-Malariaerreger gesteigert werden kann, indem halogenierte *Isocryptolepin*-Derivate eingesetzt werden.[176] Diese Untersuchungen wurden ebenfalls an einem Chloroquin-sensiblen Stamm (3D7), einem Chloroquin-resistenten Stamm (K1) und an den Mefloquin-resistenten Stämmen SKF58 und SRIV35 durchgeführt. Auf Grund der biologischen Aktivität von *Isocryptolepin* (**119**) und dessen Derivaten ist die synthetische

Darstellung und die Aufklärung dessen Biosynthesewegs von großem Interesse.[177,178] Die Gruppe von PARVATKAR *et al.* beschrieb eine mögliche Biosynthese von *Isocryptolepin* (**119**) durch Kondensation von Anthranilsäure **121** und 3-Formylindol **122** über Imin **123**. Gefolgt von radikalischer Decarboxylierung und intramolekularer Cyclisierung kann das tetracyclische Grundgerüst **124** generiert werden und die abschließende Methylierung wird durch den Methylgruppendonor S-Adenosylmethionin (SAM) realisiert.[178]



Schema 42: Biosynthese von *Isocryptolepin* (**119**) nach PARVATKAR *et al.*[178]

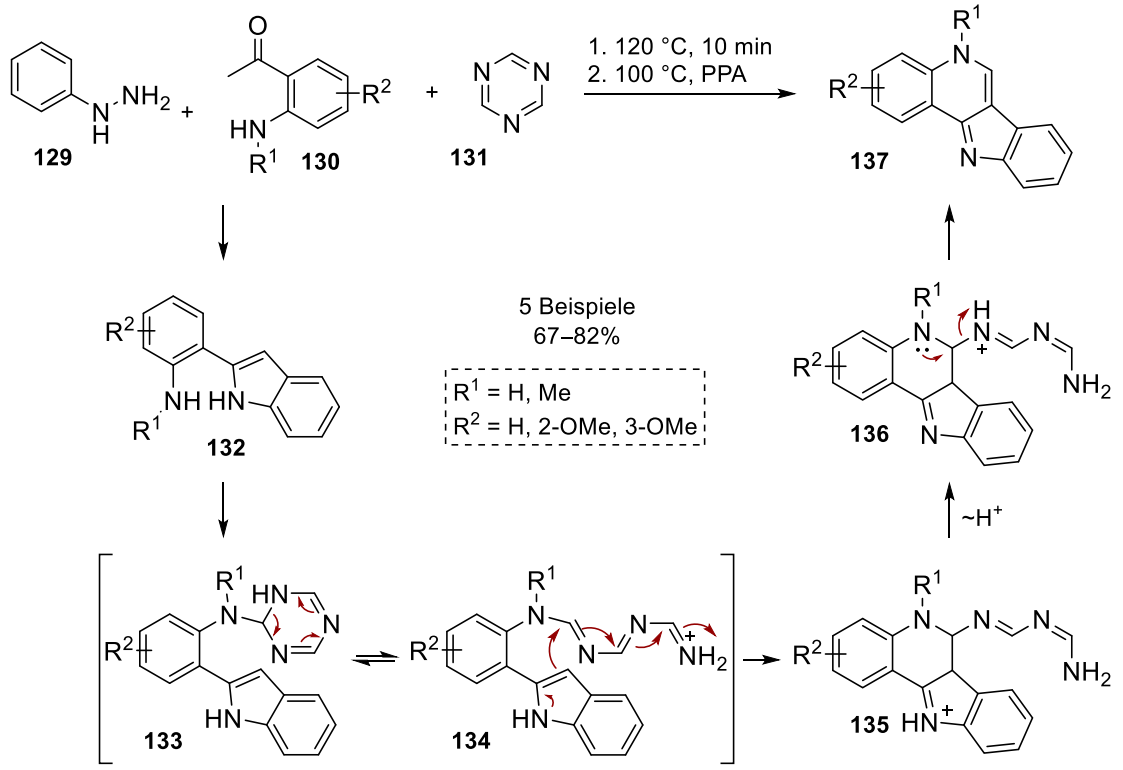
In der Literatur sind diverse Möglichkeiten beschrieben, um das tetracyclische Grundgerüst der Indolalkaloide (**118**), (**119**) und (**120**) synthetisch darzustellen, welche auf eine der sechs Hauptreaktionen basieren: 1. Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen, 2. Aza-WITTIG-Reaktion, 3. Übergangsmetall-vermittelte reduktive Cyclisierungen, 4. photochemische Reaktionen, 5. GRAEBE-ULLMAN-Reaktion oder 6. sonstige Reaktionen, die unter anderem die β-nukleophile Substitution, Kondensation, nukleophile Nitrocyclisierung, konjugierte Addition-Eliminierungsreaktion und die Fischer-Indol-Cyclisierung umfassen.[178] An Hand einiger ausgewählter Beispiele soll dieses Spektrum an Synthesemethoden demonstriert werden. KÁMÁN *et al.* entwickelten ein Verfahren, in dem *Isocryptolepin* (**119**) und dessen Isomere *Cryptolepin* (**118**), *Neocryptolepin* (**120**) und *Isoneocryptolepin* (**125**) in Abhängigkeit des Substitutionsmusters regioselektiv in zwei aufeinander folgenden Palladium-katalysierten Transformationen dargestellt werden konnten (**Schema 43**).[179]



Schema 43: Sequenz Palladium-katalysierter Arylierungen zur Darstellung des Isocryptolepin-Vorläufers **124**.

Ausgehend von Dihalochinolin **126** wird zunächst Arylamin **128** in einer Buchwald-Hartwig-Aminierung synthetisiert und der anschließende Ringschluss mittels einer intramolekularen Heck-artigen Reaktion realisiert. Unter der Verwendung von Mikrowellenstrahlung statt der konventionellen Hitzezufuhr konnte die Reaktionszeit signifikant reduziert werden, sodass bereits nach 90 bzw. 60 Minuten *Isocryptolepin* (**119**) in einer Gesamtausbeute von 80% isoliert werden konnte.[179]

Die Gruppe von RUBIN beschrieb in einer metallfreien Drei-Komponenten-Synthese eine weitere Möglichkeit *Isocryptolepin* (**119**) sowie bioaktive Analoga des Tetracyclus darzustellen (**Schema 44**).[180]

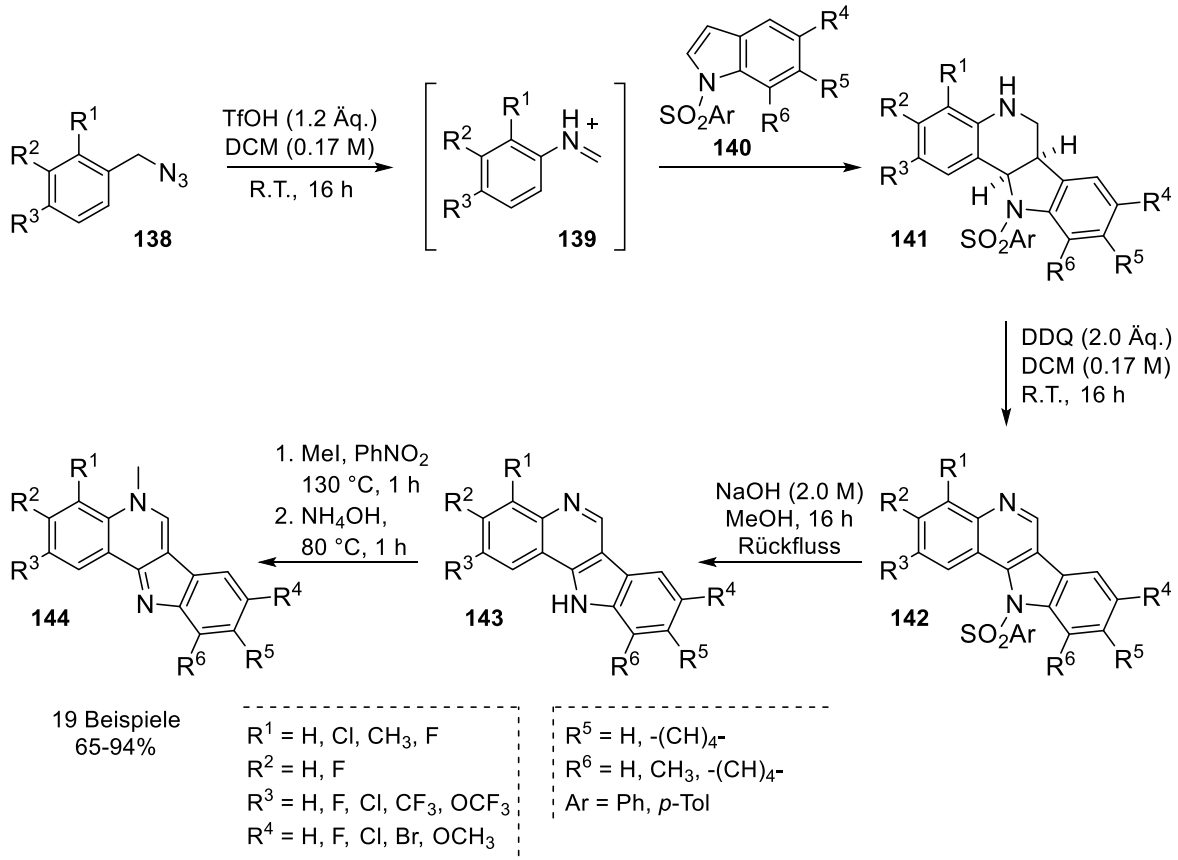


Schema 44: Drei-Komponenten Eintopf-Reaktion nach RUBIN *et al.*[180]

In einer Fischer-Indol-Synthese werden Phenylhydrazin (**129**) und Keton **130** über das intermediäre Phenylhydrazon zu Indol **132** umgesetzt. Die anschließende Addition von Triazin **131** erfolgt in Anwesenheit von Polyphosphorsäure (PPA). Das Addukt liegt im Gleichgewicht mit seiner offenkettigen Form vor, sodass der Ringschluss durch eine intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion auf die nukleophile C3-Position des Indols **134** erfolgen kann. Die konjugierten Indolochinolin-Derivate **137** werden durch einen

abschließender Protonentransfer und Eliminierung von *N*-(Iminomethyl)imidoformamid erhalten. Mittels dieser metallfreien Eintopf-Reaktion konnten fünf bioaktive Analoga in Ausbeuten von 57−82% isoliert werden. Die Gruppe von RUBIN konnte zeigen, dass die Aktivität gegenüber sechs verschiedenen Krebszelllinien gesteigert werden kann, indem zwei Methoxy-Gruppen (R^2 = OMe) eingeführt werden, wobei der antiproliferative IC_{50}-Wert von 0.8 µM auf 0.4 µM gesenkt wird.[180]

Einen weiteren Syntheseweg entwickelten RUCHIRAWAT *et al.*, über den *Isocryptolepin* (**119**) und diverse Analoga in einer metallfreien vierstufigen Synthese dargestellt werden konnten (**Schema 45**).[176]

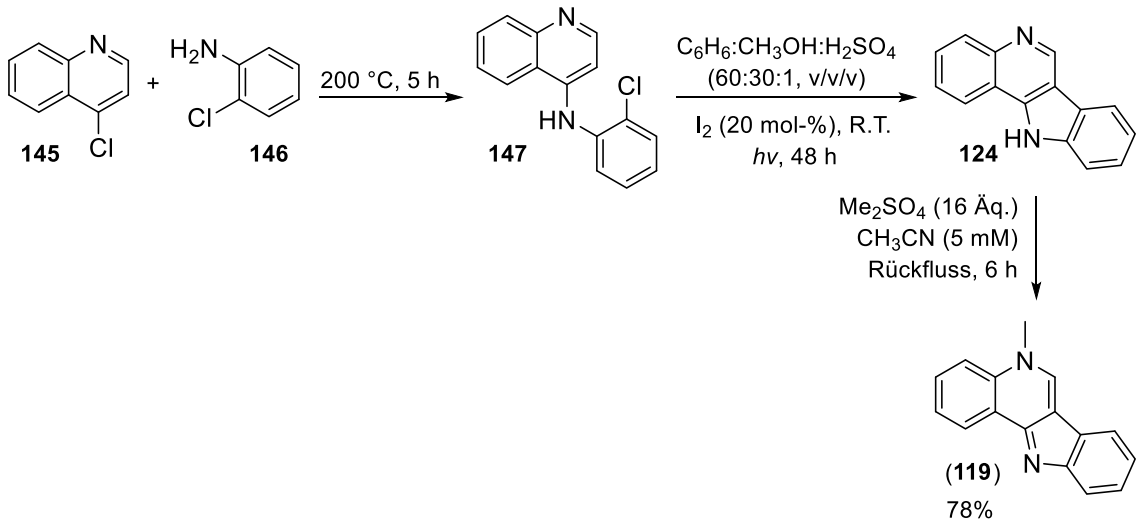


Schema 45: Vier-Stufensynthese zur Darstellung substituierter Indolo[3,2-*c*]chinoline nach RUCHIRAWAT *et al.*[176]

Die Triflat-vermittelte Umlagerungsreaktion von Arylmethylaziden **138** zu dem intermediär gebildeten *N*-Aryliminiumion **139** stellt den Schlüsselschritt zur Darstellung substituiert Indol-[3,2-*c*]chinoline dar. An dieses Intermediat wird *N*-Sulfonylindol **140** in einer POVAROV-Reaktion addiert, welche das *cis*-konfigurierte Tetrahydrochinolin **141** generiert.

Oxidation mittels DDQ und anschließende basische Entschützung des Indol-Stickstoffs, gefolgt von *N*-Methylierung liefern den konjugierten Tetracyclus **144**.[176]

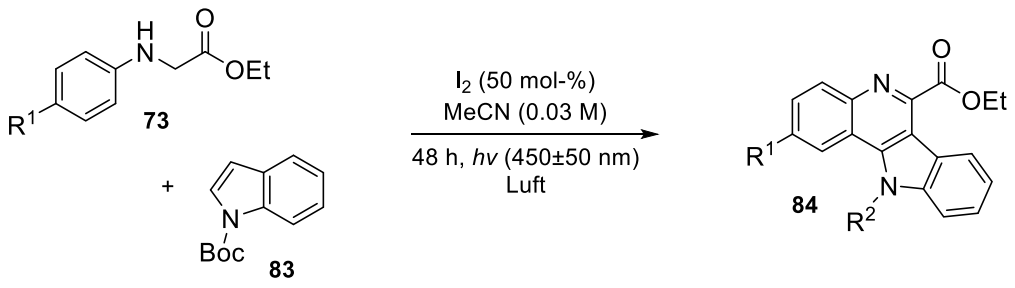
MOHAN *et al*. nutzen in Anlehnung an die Biosynthese eine Kondensationsreaktion, um die Vorläuferverbindung **124** von *Isocryptolepin* (**119**) darzustellen (**Schema 46**).[181] Von besonderem Interesse ist in dieser Methode die photochemische Iod-vermittelte 6π-Elektrocyclisierungsreaktion, mit der unter nachhaltigen Bedingungen der Naturstoff **119** in einer guten Gesamtausbeute von 78% über drei Schritte dargestellt werden konnte.



Schema 46: Lichtinduzierte Iod-katalysierte Cyclisierung nach MOHAN *et al.*[181]

In dem protischen Lösungsmittelgemisch Benzol/Methanol/Schwefelsäure wurde mit katalytischen Mengen Iod Arylamin **146** unter Bestrahlung in einer oxidativen Photocyclisierung zur tetracyclischen Grundstruktur **124** umgesetzt. Die abschließende Methylierung mit Dimethylsulfat lieferte *Isocryptolepin* (**119**).[181]

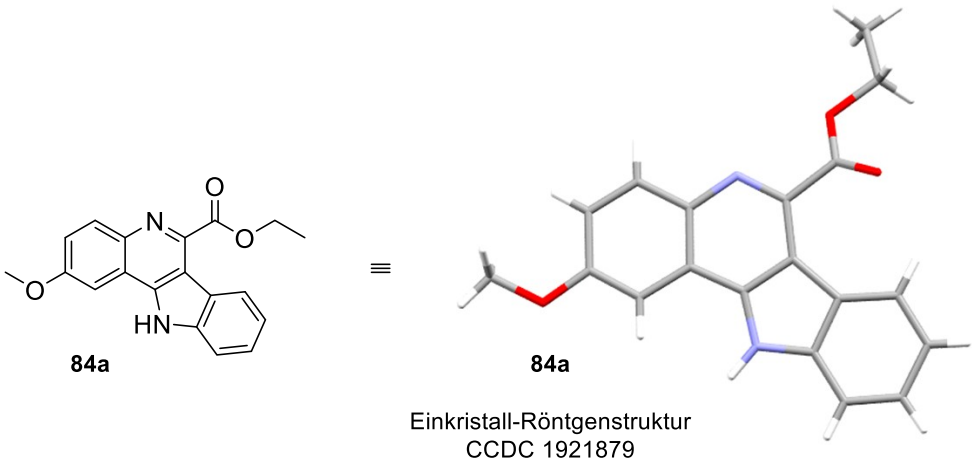
Wie in Kapitel 1.6.1 beschrieben, stellt die dehydrierende POVAROV-Reaktion mit anschließender Oxidation eine effiziente Methode zum Aufbau des Chinolin-Grundgerüstes dar, welches als Strukturfragment im tetracyclischen *Isocryptolepin* (**119**) auftritt. Da die dehydrierende POVAROV-Reaktion unter photochemischen Bedingungen ablaufen kann[124,125] und *N*-Boc-geschützte 1*H*-Indole **83** geeignete 2π-Komponenten darstellen,[126] sollte basierend auf Vorarbeiten von LISA-NATASCHA UNKEL eine photoinduzierte Iod-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktion ausgehend von *N*-Aryl-Glycinestern **73** und *N*-Boc-geschützten 1*H*-Indolen **83** entwickelt werden.



Schema 47: Photoinduzierte Iod-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktion.

In dieser POVAROV-Reaktion wird die Bildung des intermediären Imins **148** durch Dehydrierung von Glycinester **73** vorangestellt. Imin **148** fungiert darauf als das elektronenarme Heterodien, um anschließend in einer (4+2)-Cycloaddition mit *N*-Boc-Indol **83** zu Indolochinolin **84** zu reagieren. Unter Verwendung von 50 mol-% molekularem Iod und der Bestrahlung mit sichtbaren Licht (λ_{max} = 450±50 nm) unter Luft konnten Produktgemische der *N*-Boc-geschützen und entschützten 11*H*-Indolo[3,2-*c*]chinoline **84** und **84'** in Gesamtausbeuten von 60−82% nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden isoliert werden.

Die Konstitution des Produktes **84a** wurde röntgenographisch bestätigt, wobei das Molekül im triklinen Kristallsystem mit der Raumgruppe P−1 kristallisiert und sich 4 Moleküle innerhalb einer Elementarzelle befinden (**Schema 48**).



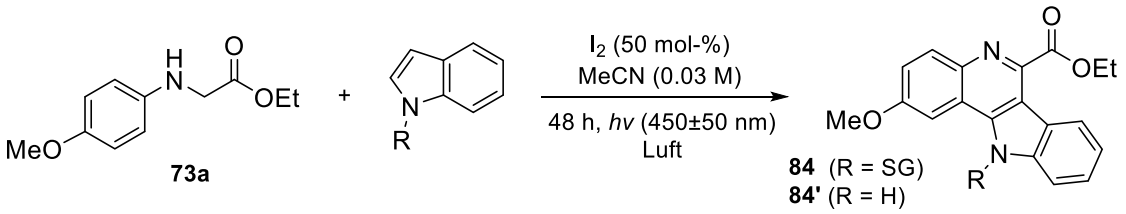
Schema 48: Einkristall-Röntgenstruktur von Ethyl-2-methoxy-11*H*-Indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84a**).

Trotz der guten Gesamtausbeuten konnte unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen weder ein einheitliches Produkt, noch ein allgemeingültiges Verhältnis beider Produkte

zueinander erhalten werden. Zudem war der Umsatz von *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**) nicht vollständig, sodass eine Umsatzsteigerung noch möglich erschien. Durch umfangreiche experimentelle Untersuchungen sollte das Reaktionsverhalten und der Mechanismus dieser Cycloaddition untersucht und die Ausbeuten durch Optimierungsversuche gesteigert werden. Die Ergebnisse dieses Kapitels wurden in Kooperation mit PHUNG PHAN HUYEN QUYEN und GWEN SALKEWITZ erzielt.

Für die Optimierung wurde zunächst der Einfluss verschiedener Schutzgruppen an dem Indol-Stickstoff bezüglich ihrer Reaktivität und Selektivität untersucht (**Tabelle 3**). Als Referenzverbindung diente jeweils *para*-Anisidinyl-Glycinester **73a**, wobei das Reaktionsgemisch für 48 Stunden mit sichtbarem Licht (λ_{max} = 450±50 nm) bestrahlt wurde.

Tabelle 3: Variation der Schutzgruppen in der Iod-vermittelten Cycloaddition.

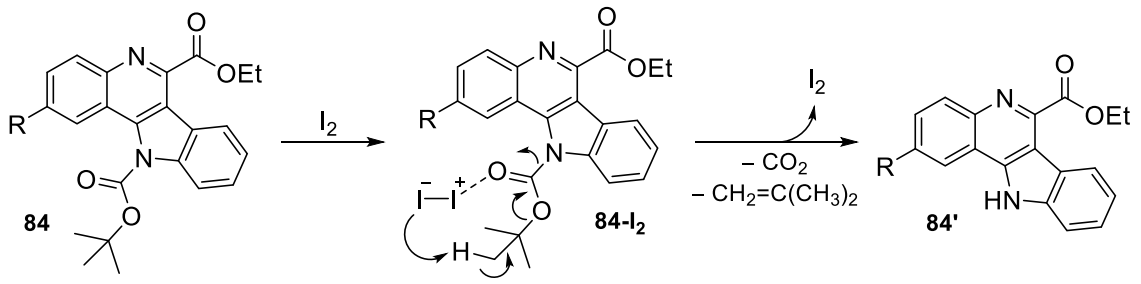


#	Indol	Umsatz Indol [%][a)]	Ausbeute 84a / 84a' [%][b)]
1	1*H*-Indol **149a**	100	0
2	1-Acetylindol **150**	56	14
3	1-Tosylindol **151**	0	0
4	*tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**)	82	56 / 26

Ansatzgröße: 0.1 mmol 1*H*-Indol, Bestrahlung mit blauen Leuchtstoffröhren (2×18 W, 450±50 nm). a) Umsatz wurde ermittelt durch Integration von Grundlinien-getrennten Signalen im ^{1}H-NMR-Spektrum bezogen auf den Standard CH_2Br_2. SG = Schutzgruppe.

Mit dem ungeschützten 1*H*-Indol (**149a**) konnte kein Umsatz zu Indolochinolin **84a** beobachtet werden, da diese 2π-Komponente ausschließlich zu nicht identifizierbaren Produkten zersetzt wurde (Eintrag 1). Unter der Verwendung von 1-Acetylindol **150** konnte zwar ein Umsatz von 52% ermittelt werden, allerdings betrug die gegen den Standard Dibrommethan ermittelte Ausbeute lediglich 14% (Eintrag 2). Mit dem Tosyl-geschützten 1*H*-Indol **151** wurde hingegen kein Umsatz beobachtet (Eintrag 3). Somit ist *tert*-Butyloxycarbonyl die einzige Schutzgruppe, mit der die Cycloaddition mit *para*-

Anisidinyl-Glycinester **73a** zu dem *N*-Boc-geschützen und dem entschützten 11*H*-Indolo-[3,2-*c*]chinolin **84** und **84'** erfolgen konnte (Eintrag 4). Die *in situ* Entschützung des Indol-Stickstoffs beruht auf der Säurelabilität der *tert*-Butyloxycarbonylgruppe gegenüber Iodwasserstoff, welches während der Reaktion generiert werden kann.[182] Des Weiteren kann die Entschützung direkt durch molekulares Iod induziert werden, indem eine Halogenbrückenbindung zwischen I_2 und dem Carbonylsauerstoff der *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe ausgebildet wird (**84**-I_2). Abschließende sequenzielle Spaltung der C−H-, C−O- und C−N-Bindungen liefert das entschützte 11*H*-Indolo[3,2-*c*]chinoline **84'**.[183]

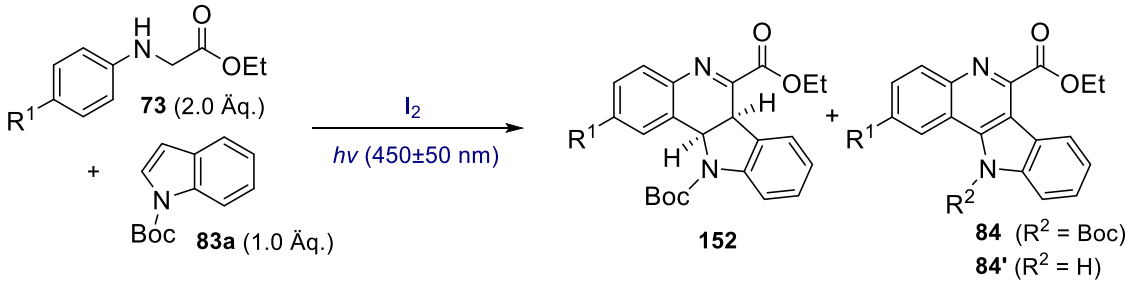


Schema 49: Iod-vermittelte *N*-Boc-Entschützung.[183]

Erste Ergebnisse zeigten bereits, dass mit größeren Mengen Iod der Grad der Entschützung zunahm, sodass ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Katalysatormenge und dem Grad der Entschützung vorlag. Diese Erkenntnis ließ Optimierungen zu, indem die Menge an Iod variiert wurde und folglich ausschließlich das *N*-Boc-geschütze Indolochinolin **84** erhalten werden sollte (**Tabelle 4**). Durch das Verringern der Menge an Iod von 50 mol-% (Eintrag 5) auf 20 mol-% bzw. 10 mol-% wurde die Ausbeute des ungeschützten Indolochinolins **84'** zwar auf 8% bzw. auf 2% verringert (Eintrag 1 und 3), allerdings verringerte sich auch der Umsatz von *N*-Boc-Indol **83a** auf jeweils 38% und die Ausbeute des Boc-geschützten Produktes auf 21% bzw. 36%. Ohne Licht wurde lediglich ein Umsatz von 22% beobachtet (Eintrag 2). Allerdings konnte hierbei das nicht vollständig aromatisierte Zwischenprodukt **152a** isoliert und charakterisiert werden, was Rückschlüsse auf eine stufenweise Oxidation erlaubt. Indem die Reaktion mit 20 mol-% Iod unter Sauerstoffatmosphäre durchgeführt wurde, konnte eine Umsatzsteigerung im Vergleich zu 20 mol-% Iod unter Luft von 38% auf 62% beobachtet werden (Eintrag 4). Hierbei betrug die Ausbeute des *N*-Boc-geschützten Indolochinolins **84a** 56% und die des entschützten Produktes **84a'** 2%. Der Umsatz konnte weiter gesteigert werden, indem 50 mol-% Iod unter Sauerstoffatmosphäre verwendet wurden (Eintrag 6). Der Umsatz von *N*-Boc-Indol **83a** war

hierbei vollständig und das Verhältnis von dem Boc-geschützten Produkt **84a** zu dem ungeschützten Produkt **84a'** betrug etwa 3:1 (74%/26%) mit isolierten Ausbeuten von 70% und 22%.

Tabelle 4: Optimierung der Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion.



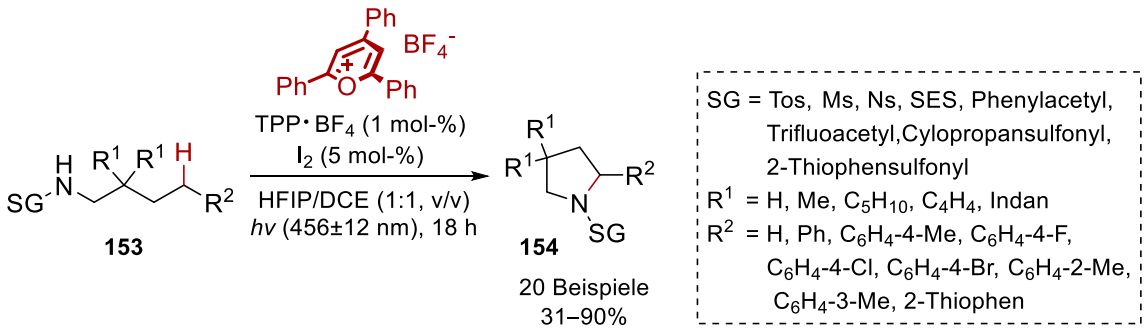
#	R^1	Bedingungen	Umsatz 83a [%][a)]	Ausbeute 152a [%][a)]	Ausbeute 84 / 84' [%][a)]
Methode A					
1	OMe	10 mol-% I_2, MeCN, Luft, 48 h	38	0	36 / 2
2	OMe	10 mol-% I_2, MeCN, Luft, 48 h, ohne Licht	22	12	5 / 0
3	OMe	20 mol-% I_2, MeCN, Luft, 48 h	38	8	21 / 8
4	OMe	20 mol-% I_2, MeCN, O_2, 48 h	62	4	56 / 2
5	OMe	50 mol-% I_2, MeCN, Luft, 48 h,	82	8	56 / 26
6	OMe	50 mol-% I_2, MeCN, O_2, 48 h	100	0	74 / 26 **(70 / 22)**[b)]
7	OMe	50 mol-%. Br_2, MeCN, O_2, 48 h,	38	0	10 / 2
8	OMe	MeCN, O_2, 48 h, ohne I_2	0	0	0 / 0
9	OMe	50 mol-%. I_2, MeCN, 48 h, ohne Sauerstoff	14	6	4 / 4
10	OMe	50 mol-% I_2, MeCN, O_2, 48 h, ohne Licht	42	22	18 / 2
11	Me	50 mol-% I_2, MeCN, O_2, 48 h, ohne Licht	5	0	4 / 0

Ansatzgröße: 0.1 mmol von *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-caboxylat (83a), Bestrahlung mit blauen Leuchtstoffröhren (2×18 W, 450±50 nm). a) Umsatz wurde ermittelt durch Integration von Grundlinien-getrennten Signalen im ^{1}H-NMR-Spektrum bezogen auf den Standard CH_2Br_2; b) Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Neben elementarem Iod wurde elementares Brom in der Halogen-vermittelten Cycloaddition eingesetzt (Eintrag 7). Es konnte zwar ein Umsatz von 38% beobachtet werden,

allerdings betrug die Ausbeute des *N*-Boc-geschützten Indolochinolins **84a** lediglich 10% und die des entschützten Produktes 2%. Ohne die Anwesenheit von Iod fand unter den optimierten Reaktionsbedingungen (Eintrag 6) kein Umsatz von *N*-Boc-Indol **83a** statt (Eintrag 8) und unter Ausschluss von Sauerstoff wurde lediglich ein geringer Umsatz von 14% (Eintrag 9) beobachtet. Ohne Bestrahlung wurde *N*-Boc-Indol **83a** zwar zu 42% umgesetzt, wobei dieser Umsatz allerdings auf die hohe Neigung der Autoxidation des elektronenreichen *para*-Methoxy-substituierten Glycinester **73a** zurückzuführen war. Die Autoxidation konnte durch den Einsatz des weitaus weniger aktivierten *para*-Tolyl-Glycinester **73b** bestätigt werden, da dieser unter Ausschluss von Licht einen geringen Umsatz von lediglich 5% zeigte. Somit konnte eine photoinduzierte Iod-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktion unter aeroben Bedingungen entwickelt werden, in der Indolochinoline **84** und **84'** in sehr guter Gesamtausbeute dargestellt werden konnten.

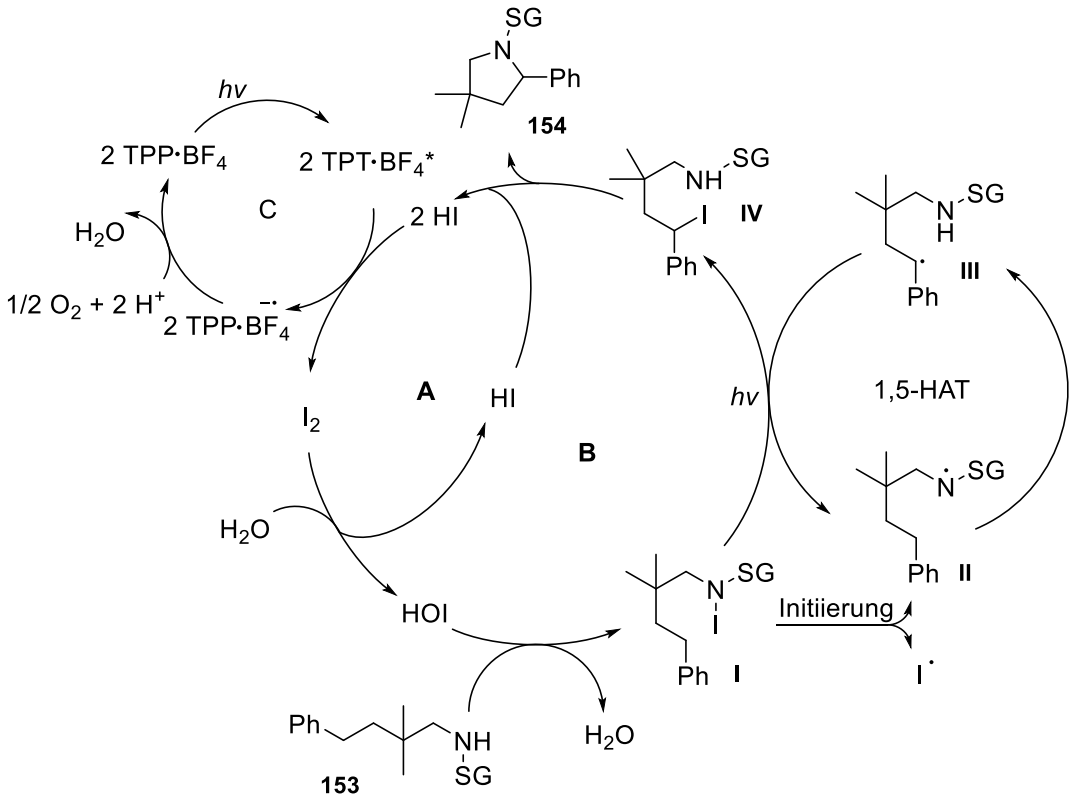
Neben der Iod-vermittelten Photocycloaddition sollte eine photoorganokatalytische Variante der Ringschlussreaktion durch Substitution von Iod durch Iodid ausgearbeitet werden. MUÑIZ *et al.* beschrieben eine Iod- und Photoredox-katalysierte oxidative HOFMANN-LÖFFLER-Reaktion von Sulfonamiden zur Darstellung substituierter Pyrrolidine.[184]



Schema 50: Iod- und Photoredox-katalysierte intramolekulare Aminierung von Sulfonamiden.[184]

Mechanistisch wurde eine Reaktionsfolge bestehend aus zwei aufeinanderfolgenden voneinander unabhängigen Zyklen postuliert (**Schema 51**). Die Disproportionierung von molekularem Iod in protischen bzw. wässrigem Medium induziert die Reaktion unter Ausbildung von Hypoiodid, welches den aktiven Katalysator in dieser Reaktion darstellt. Diese aktive Spezies kann nun Sulfonamid **153** am Stickstoff iodieren. Das *N*-iodierte Intermediat **I** zerfällt durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht zu atomarem Iod und Sulfonamidyl-Radikal **II**, welches über einen 1,5-Wasserstofftatomtransfer gefolgt von einem Kettenfortpflanzungsschritt zu Alkyl-Iodid **IV** weiter reagiert. Die C–N-Bindung

wird unter Erhalt von Pyrrolidin **154** durch einen S_N2-artigen Ringschluss generiert. Abschließend wird der intermediär gebildete Iodwasserstoff durch den Photokatalysator Triphenylpyrylium Tetrafluoroborat (TPP·BF_4) **22** in einem Photoelektronentransfer-Schritt unter aeroben Bedingungen zu molekularem Iod oxidiert, sodass der Katalysator für einen neuen Zyklus zur Verfügung steht.[184]



Schema 51: Mechanismus der lichtinduzierten Iod- und Photoredox-katalysierten intramolekularen Aminierung von Sulfonamiden.[184]

In Anlehnung an die intramolekulare Aminierung von Sulfonamiden nach MUÑIZ *et al.* sollte eine Iodid-vermittelte photokatalytische Variante der dehydrierenden POVAROV-Reaktion entwickelt werden, um Indolochinoline ausgehend von Glycinestern **73** und Boc-geschützen 1*H*-Indolen **83** darzustellen. Neben TPP·BF_4 **22** wurden weitere Organokatalysatoren in der Cycloaddition untersucht, die freundlicherweise von Prof. Dr. HANS-ULRICH REIßIG zur Verfügung gestellt wurden (**Schema 52**).[62,185–190]

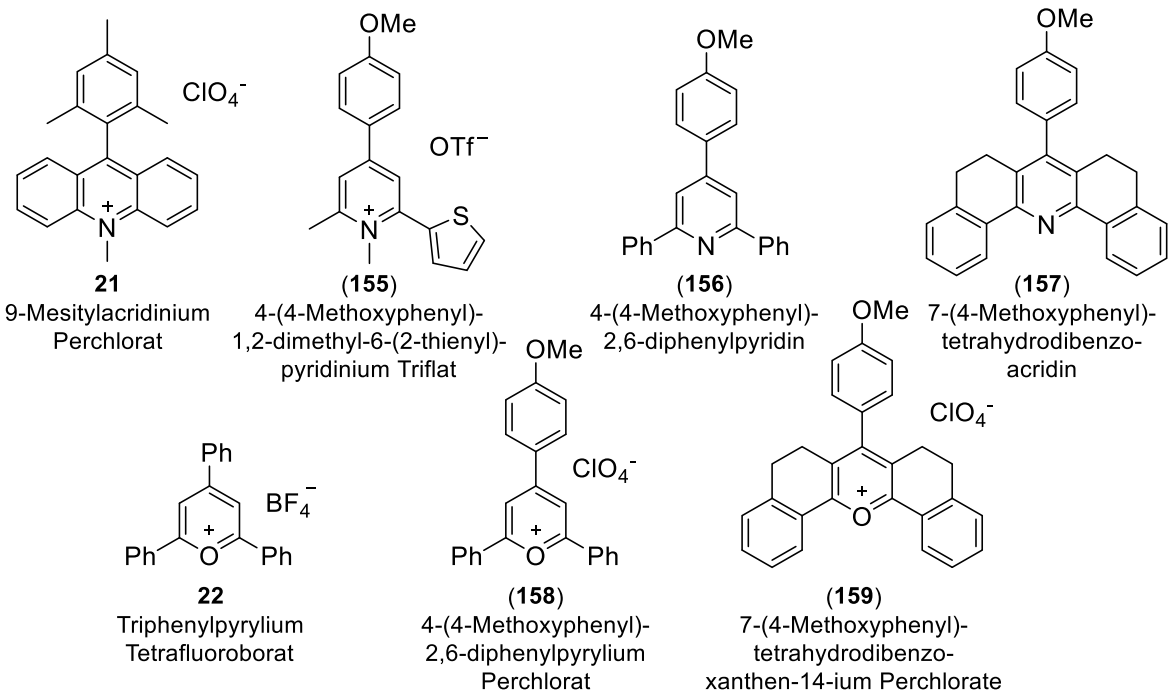
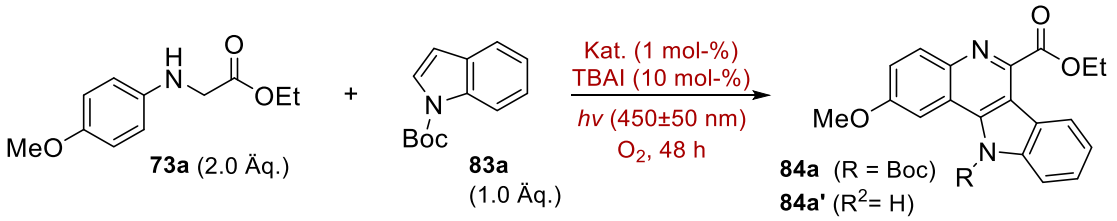


Abbildung 5: Untersuchte Organokatalysatoren in der Iodid-vermittelten POVAROV-Reaktion.

In der photokatalytischen HOFMANN-LÖFFLER-Reaktion fungierte Tetrabutylammonium-iodid (TABI) als Iodid-Quelle, sodass elementares Iod substituiert werden konnte. Für die Entwicklung einer neuen Iodid-vermittelten Cycloaddition zur Darstellung substituierter Indolochinoline wurde das Reaktionsgemisch mit katalytischen Mengen TBAI analog zur Iod-vermittelten Variante (Methode A) für 48 Stunden unter Sauerstoffatmosphäre mit sichtbarem Licht (λ_{max} = 450±50 nm) bestrahlt (**Tabelle 5**). Zunächst wurden unter den optimierten Reaktionsbedingungen der Iod-vermittelten Cycloaddition die Photokatalysatoren 9-Mesitylacridinium Perchlorat **21**[186,188,190] und TPP·BF_4 **22**[187] untersucht (Eintrag 1 und 2). Allerdings konnte mit Acetonitril als Lösungsmittel kein Umsatz beobachtet werden. Unter Verwendung des FUKUZUMI-Katalysators **21** und katalytischen Mengen TBAI wurde in Acetonitril unter Sauerstoffatmosphäre ausschließlich die Bildung des Imins **148a** des entsprechenden Glycinesters **73a** detektiert. Analog verhielt sich die Reaktion mit TPP·BF_4 **22** als Photokatalysator unter identischen Bedingungen, mit dem Unterschied, dass der Umsatz zu Imin **148a** quantitativ verlief. Indem das protische Lösungsmittelgemisch HFIP/DCE anstelle des aprotischen Lösungsmittels Acetonitril verwendet wurde, konnte sowohl mit dem FUKUZUMI-Photokatalysator **21**, als auch mit TPP·BF_4 **22** ein Umsatz von 91% bzw. 48% beobachtet werden (Eintrag 3 und 4). Trotz des hohen Umsatzes an *N*-Boc-Indol **83a** mit 9-Mesitylacidinium **21** wurde das *N*-Boc-

geschütze Indolochinolin **84a** lediglich in einer Ausbeute von 22% und das entschützte Produkt **84a'** in einer Ausbeute von 12% erhalten. Neben den Indolochinolinen **84a** und **84a'** wurden ausschließlich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte detektiert.

Tabelle 5: Untersuchungen zur Iodid-vermittelten photokatalytischen dehydrierenden POVAROV-Reaktion.



#	Katalysator	Lösungs-mittel	Umsatz 83a [%][a)]	Ausbeute 84a / 84a' [%][a)]
Methode B				
1	9-Mesitylacidinium$^+$ (ClO_4^-) **21**	MeCN	0	0 / 0
2	Triphenylpyrylium$^+$ (BF_4^-) **22**	MeCN	0	0 / 0
3	9-Mesitylacidinium$^+$ (ClO_4^-) **21**	HFIP/DCE	91	22 / 12
4	Triphenylpyrylium$^+$ (BF_4^-) **22**	HFIP/DCE	48	0 / 48
5	4-(4-Methoxyphenyl)-1,2-dimethyl-6-(2-thienyl)-pyridinium$^+$ (OTf^-) (**155**)	HFIP/DCE	64	9 / 27
6	4-(4-Methoxyphenyl)-2,6-diphenylpyridin (**156**)	HFIP/DCE	62	7 / 36
7	7-(4-Methoxyphenyl)-tetrahydrodibenzoacridin (**157**)	HFIP/DCE	39	11 / 28
8	4-(4-Methoxyphenyl)-2,6-diphenylpyrylium$^+$ (ClO_4^-) (**158**)	HFIP/DCE	56	0 / 22
9	7-(4-Methoxyphenyl)-tetrahydrodibenzo-xanthen-14-ium$^+$ (ClO_4^-) (**159**)	HFIP/DCE	30	10 / 20

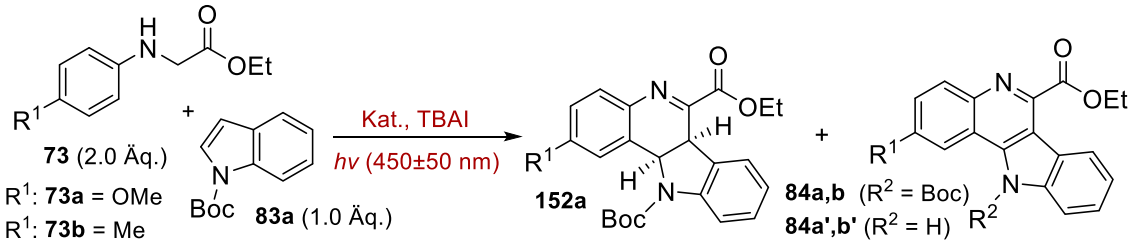
Ansatzgröße: 0.1 mmol von *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-caboxylat (83a), Bestrahlung mit blauen Leuchtstoffröhren (2×18 W, 450±50 nm). a) Umsatz wurde ermittelt durch Integration von Grundlinien-getrennten Signalen im ^{1}H-NMR-Spektrum.

Unter Verwendung des Photokatalysators TPP·BF_4 **22** wurde ohne die Bildung von Nebenprodukten ausschließlich das entschützte Indolochinolin **84a'** erhalten. Ein weiterer organischer Photokatalysator, der in der Iodid-vermittelten POVAROV-Reaktion untersuchte wurde, war 4-(4-Methoxyphenyl)-1,2-dimethyl-6-(2-thienyl)-pyridinium Triflat (**155**)

(Eintrag 5).[189] Mit diesem Katalysator wurde ein Umsatz von 64% beobachtet, wobei das geschützte *N*-Boc-Indolochinolin **84a** in einer Ausbeute von 27% und das entschützte Produkt **84a'** in einer Ausbeute von 9% gebildet wurde. Ähnliche Ergebnisse lieferten 4-(4-Methoxyphenyl)-2,6-diphenylpyridin (**156**) und 7-(4-Methoxyphenyl)-tetrahydrodibenzo-acridin (**157**) (Eintrag 6 und 7). Hierbei wurden Gesamtausbeuten von 43% und 39% detektiert, wobei das entschützte Indolochinolin **84a'** jeweils als Hauptprodukt vorlag. Mit 4-(4-Methoxyphenyl)-2,6-diphenylpyrylium Perchlorat (**158**)[185] und 7-(4-Methoxy-phenyl)-tetrahydrodibenzo-xanthen-14-ium Perchlorat (**159**) wurde das geschützte *N*-Boc-Indolochinolin **84a** bei Umsätzen von 56% und 30% ebenfalls als Hauptprodukt in Ausbeuten von 22% und 20% erhalten. An Hand der Optimierungstabelle ist zu erkennen, dass TPP·BF_4 **22** der einzige untersuchte Organokatalysator ist, mit dem selektiv entschützte Indolo[3,2-*c*]chinoline **84** unter aeroben, photokatalytischen Bedingungen in guten Ausbeuten mit katalytischen Mengen TBAI im protischen Lösungsmittelgemisch HFIP/DCE dargestellt werden konnten.

Im Folgenden sollten die Reaktionsbedingungen mit TPP·BF_4 **22** als Photokatalysator optimiert werden, indem die Reaktionszeit, das Halogenid-Additiv sowie die Menge des Photokatalysators variiert wurden. Durch den Ausschluss einzelner Komponenten sollten weiterhin Rückschlüsse auf den Mechanismus gezogen werden. Die Referenzbedingungen sind in Eintrag 3 (**Tabelle 6**) gegeben. Im Fokus stand zunächst die Variation der Iodid-Konzentration. Hierzu sollte untersucht werden, ob eine erhöhte Konzentration des Halogenids zu einer Umsatzsteigerung beitragen kann. Durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen TBAI wurden analoge Ergebnisse mit einem Umsatz von 47% sowie einer Ausbeute des entschützten *N*-Boc-Indolochinolins **84a'** von 47% detektiert (Eintrag 1). Somit ist mit 10 mol-% TBAI bereits das Maximum des Umsatzes erreicht. Die Verringerung der Iodid-Konzentration auf 5 mol-% lieferte ebenfalls einen vergleichbaren Umsatz von 51%, allerdings war das Hauptprodukt unter diesen Reaktionsbedingungen Dihydrochinolin **152a** mit einer Ausbeute von 24% (Eintrag 2). Dieses Ergebnis lässt wiederum darauf schließen, dass Indolo[3,2-*c*]chinoline **84** in der Iodid-vermittelten Reaktion ebenfalls durch eine stufenweise Oxidation gebildet wird und die Iod-Spezies ebenfalls an der abschließenden Aromatisierung beteiligt sind. Die Indolochinoline **84a** und **84a'** wurden hierbei in Ausbeuten von 10% und 14% erhalten und folglich ist eine Menge von 10 mol-% TBAI das Optimum in dieser Cycloaddition.

Tabelle 6: Optimierung der Iodid-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion.



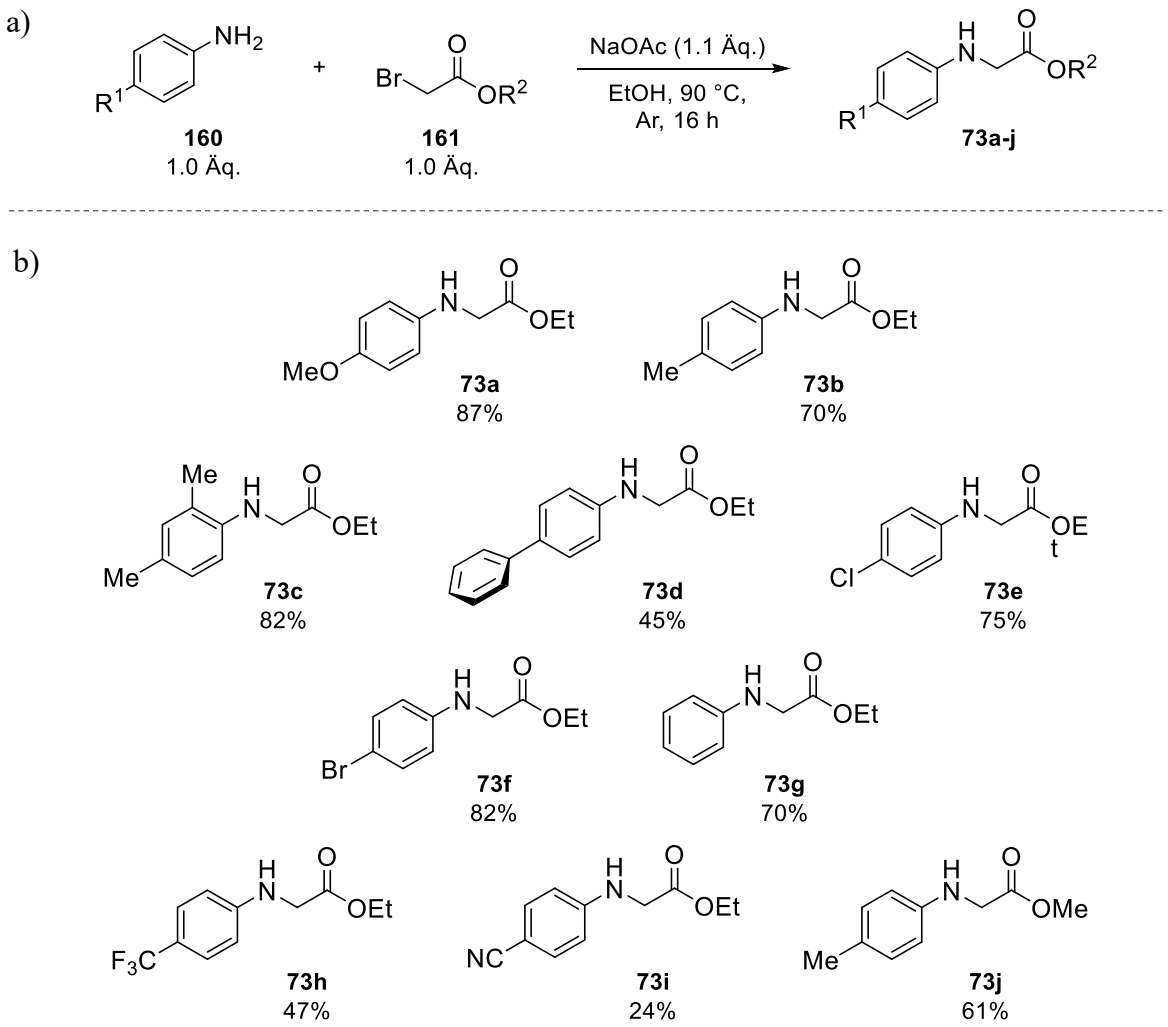
#	R	Bedingungen	Umsatz 83a [%][a)]	Ausbeute 152a [%][a)]	Ausbeute 84 / 84' [%][a)]
Methode B					
1	OMe	1 mol-% TPP·BF_4, 1.0 Äq. TBAI, HFIP/DCE, O_2, 48 h	47	0	0 / 47
2	OMe	1 mol-% TPP·BF_4, 5 mol-% TBAI, HFIP/DCE, O_2, 48 h	51	24	10 / 14
3	OMe	1 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBAI, HFIP/DCE, O_2, 48 h	48	0	0 / 48
4	OMe	2 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBAI, HFIP/DCE, O_2, 48 h	68	12	22 / 30
5	OMe	1 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBABr, HFIP/DCE, O_2, 48 h	63	7	6 / 50
6	OMe	2 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBABr, HFIP/DCE, O_2, 48 h	63	6	9 / 44
7	OMe	1 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBAI, HFIP/DCE, O_2, 72 h	74	12	10 / 52 **(55[b,c)])**
8	OMe	2 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBAI, HFIP/DCE, O_2, 72 h	74	18	9 / 47
9	Me	1 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBAI, HFIP/DCE, O_2, 72 h	80	3	20 / 56 **(75[b,c)])**
10	Me	1 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBAI, HFIP/DCE, 72 h, ohne Sauerstoff	7	0	0 / 7
11	Me	1 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBAI, HFIP/DCE, O_2, 72 h, ohne Licht	30	0	9 / 21
12	Me	1 mol-% TPP·BF_4, HFIP/DCE, O_2, 72 h, ohne TBAI	52	8	4 / 31
13	Me	10 mol-% TBAI, HFIP/DCE, O_2, 72 h, ohne TPP·BF_4	61	20	13 / 28

Ansatzgröße: 0.1 mmol von *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-caboxylat (83a), Bestrahlung mit blauen Leuchtstoffröhren (2×18 W, 450±50 nm). a) Umsatz wurde ermittelt durch Integration von Grundlinien-getrennter Signalen im ^{1}H-NMR-Spektrum bezogen auf den Standard CH_2Br_2; b) Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung; c) Zugabe von TFA.

Ein weiterer zu untersuchender Faktor war die Katalysatormenge. Durch Verwendung von 2 mol-% des Photokatalysators **22** konnte zwar der Umsatz auf 68% gesteigert werden, allerdings wurde ein 2:3 Gemisch an geschütztem Indolochinolin **84a** und ungeschütztem Indolochinolin **84a'** erhalten (Eintrag 4). Weiterhin wurde Tetrabutylammoniumbromid (TBABr) anstelle von TBAI als Halogenidquelle verwendet. Sowohl mit 1 mol-% Triphenylpyrylium Tetrafluoroborat **22** als auch mit 2 mol-% des Photokatalysators wurde ein Umsatz von 63% ermittelt (Eintrag 5 und 6). Die Gesamtausbeute an Indolochinolinen **84a** und **84a'** konnte lediglich um 8% bzw. 5% gesteigert werden. Abschließend wurde die Reaktionszeit variiert, indem diese auf 72 Stunden erhöht wurde (Eintrag 7). Hierbei wurde eine signifikante Umsatzsteigerung von 26% erzielt und es wurde ein Produktgemisch des geschützten und entschützten Indolochinolins **84** von etwa 1:5 mit einer Gesamtausbeute von 62% erhalten. Nach einer Reaktionszeit von 72 Stunden und 2 mol-% des Photokatalysators **22** konnte keine weitere Verbesserung der Reaktionsbedingungen erzielt werden. Da unter den optimalen Reaktionsbedingungen (Eintrag 7) ein 1:5 Produktgemisch mit dem entschützten Indolochinolin **84a'** als Hauptprodukt generiert wurde, wurde dieses abschließend mit einem Überschuss an Trifluoressigsäure (TFA) versetzt, um eine vollständige Entschützung zu einem einheitlichen Produkt zu erzielen. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde Indolochinolin **84a'** in einer Ausbeute von 55% isoliert. Wie in Methode A wurde unter Ausschluss einzelner Komponenten die Reaktion unter den optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Da *para*-Anisidinyl-Glycinester **73a** auf Grund seiner hohen Reaktivität zur Autoxidation tendierte, wurden diese Versuche mit dem weniger reaktiven *para*-Tolyl-Glycinester **73b** durchgeführt. Für einen direkten Vergleich wurde dieser zunächst unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt und zur vollständigen Entschützung mit TFA versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde Indolochinolin **84b'** in einer Ausbeute von 75% erhalten. Unter Ausschluss von Sauerstoff verringerte sich der Umsatz auf lediglich 7% und es wurde ausschließlich das entschützte Indolochinolin **84b'** detektiert (Eintrag 10). Unter Ausschluss von Licht verringerte sich der Umsatz ebenfalls und es wurde ein Produktgemisch mit Ausbeuten des geschützten Produktes **84b** von 9% und des entschützten Cycloadduktes **84b'** von 21% erhalten (Eintrag 11). Der Einfluss von TBAI trug in der photokatalytischen Variante zu rund 30% bei und ohne TBAI wurde lediglich eine Gesamtausbeute der Cycloaddukte **84b** und **84b'** von 35% detektiert. Ohne die Anwesenheit des Photokatalysators **22** wurde ein Großteil des Intermediates **152** nicht aromatisiert, sodass dieses noch in einer Ausbeute von 20% vorlag. Weiterhin förderte der Photokatalysator die Umsatzsteigerung um 20%. Somit

konnte neben der photoinduzierten Iod-vermittelten Cycloaddition eine photokatalytische Variante entwickelt werden, in der TBAI in Kombination mit Triphenylpyrylium Tetrafluoroborat **22** als Photokatalysator zur Darstellung substituierter Indolochinoline genutzt wurde.

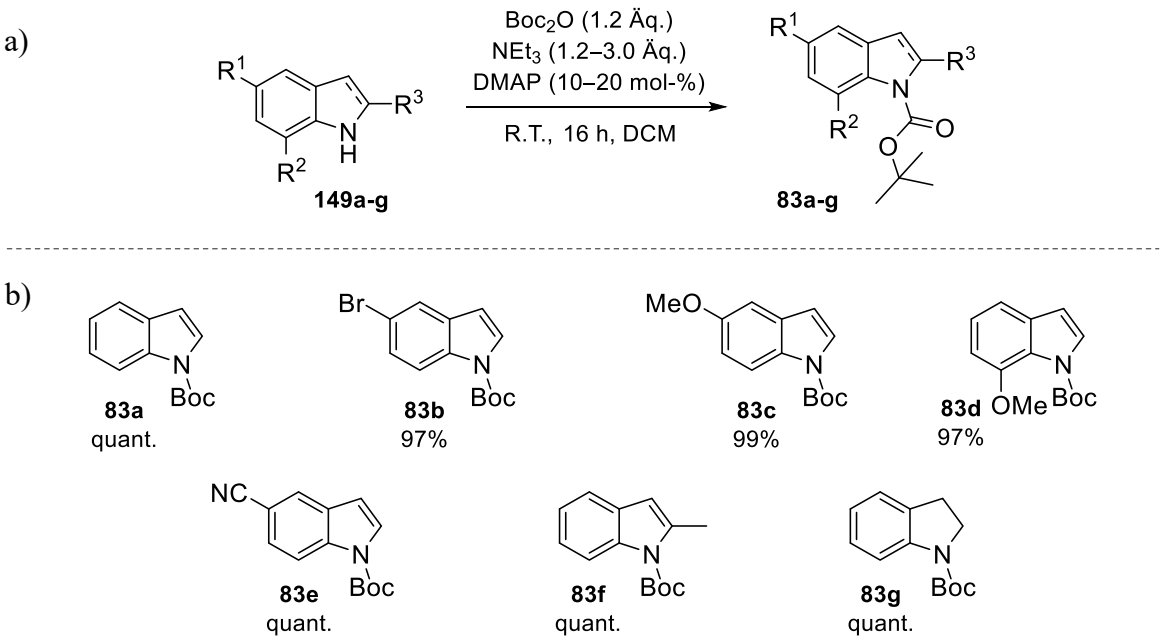
Im Folgenden sollten unter Verwendung beider Protokolle unter den optimierten Reaktionsbedingungen donor- und akzeptorsubstituierte *N*-Aryl-Glycinester **73** und *N*-Boc-geschützte 1*H*-Indole **83** in der POVAROV-Reaktion eingesetzt werden. Die Darstellung substituierter *N*-Aryl-Glycinester **73** erfolgte ausgehend von Anilin-Derivaten **160** und Ethyl- bzw. Methylbromacetat **161** mit Natriumacetat in Ethanol nach einer Vorschrift nach MANCHEÑO *et al.* (**Schema 52**).[191]



Schema 52: Darstellung substituierter *N*-Aryl-Glycinester **73** nach MANCHEÑO *et al.*[191]

Das Reaktionsgemisch wurde mit Natriumacetat als Base in Ethanol für 16 Stunden bei 90 °C unter Argonatmosphäre gerührt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt. Mit dieser Methode konnten acht *para*-substituierte Glycinester sowie ein *ortho*- und *para*-substituierter und unsubstituierter Glycinester **73c** bzw. **73g** in Ausbeuten von 24−87% isoliert werden.

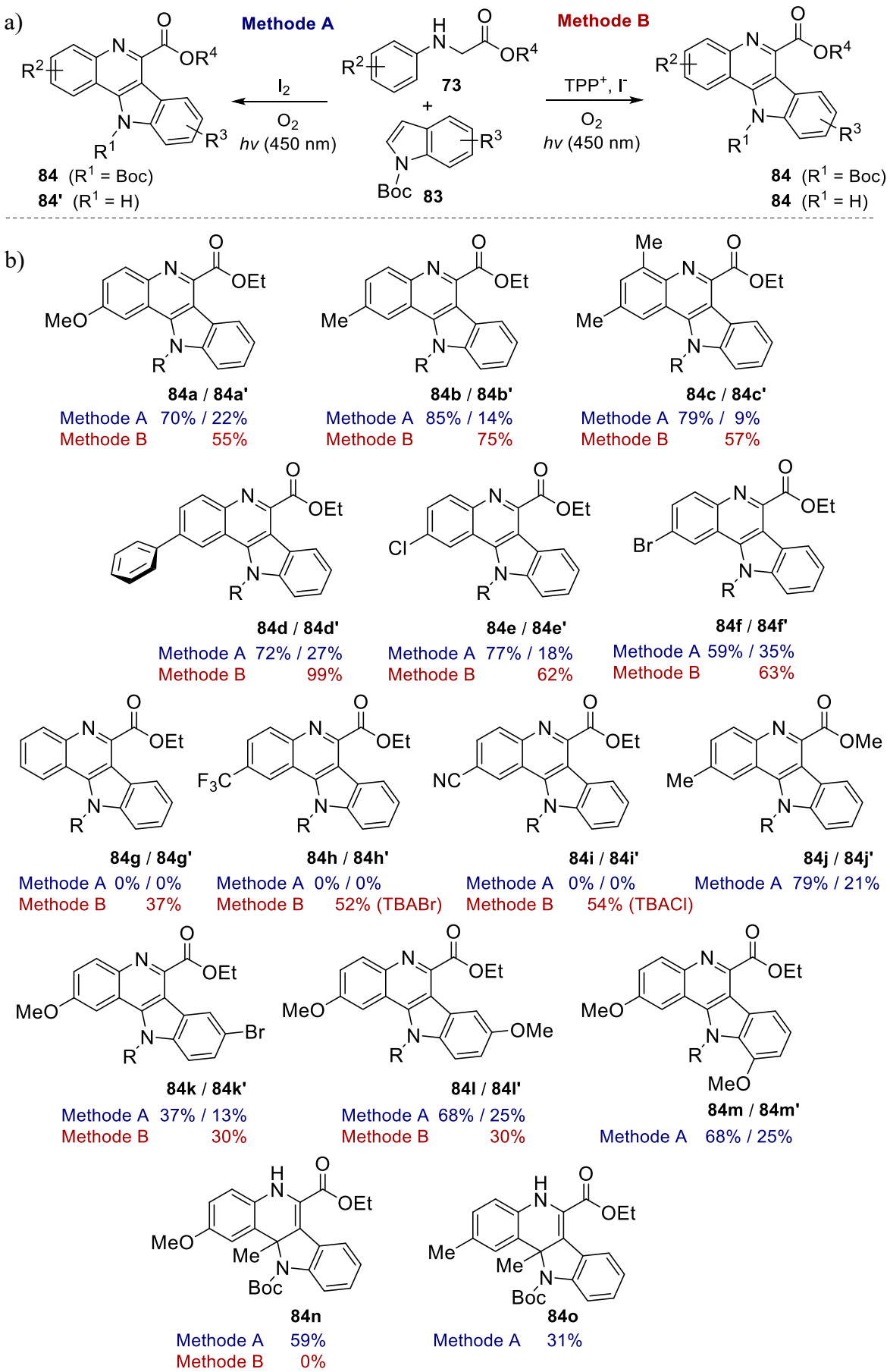
Weiterhin sollte die 2π-Komponente variiert werden, indem Derivate von *tert*-Butyl-1*H*-indol-1-carboxylat (**83**) synthetisiert wurden (**Schema 53**).



Schema 53: Darstellung *N*-Boc-geschützter 1*H*-Indole **83**.[192]

Unter Verwendung von Di-*tert*-butyldicarbonat und Triethylamin sowie katalytischen Mengen an 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) konnten sechs *N*-Boc-geschützte Indole **83a-f** und Indolin **83g** nach säulenchromatographischer Reinigung in fast ausschließlich quantitativen Ausbeuten isoliert werden.[192]

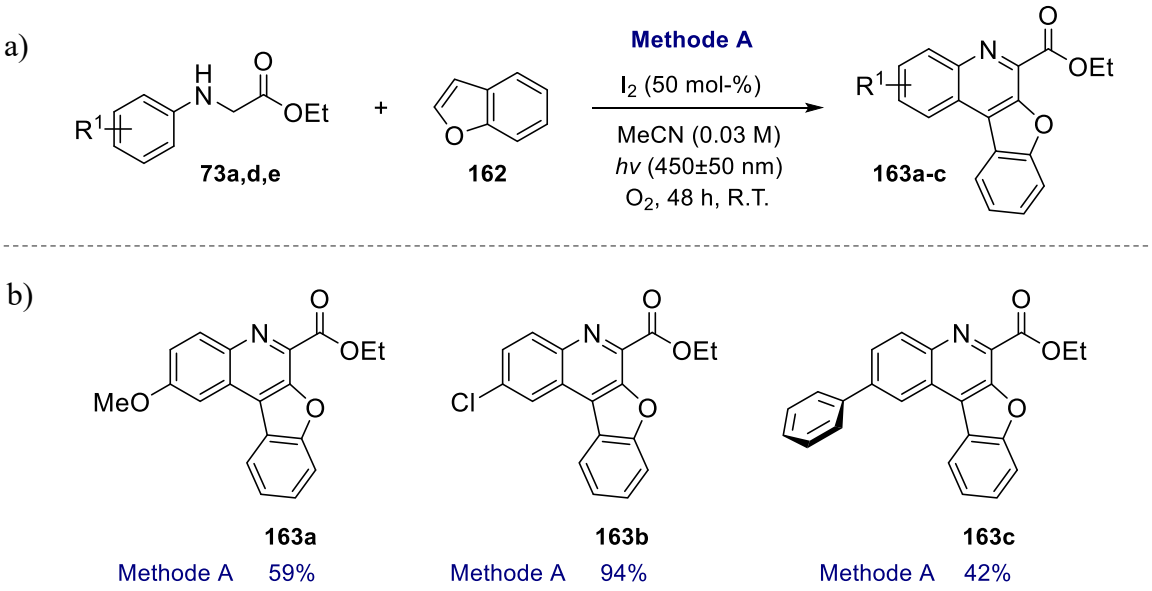
Unter den in **Tabelle 4** und **6** entwickelten optimierten Bedingungen wurden die substituierten Glycinester **73** mit den *N*-Boc-geschützten Indolen **83a-f** und Indolin **83g** in der Iod-vermittelten Cycloaddition sowie der photokatalytischen Iodid-vermittelten Variante umgesetzt (**Schema 54**).



Schema 54: Produktspektrum der Iod- und Iodid-vermittelten POVAROV-Reaktion.[110]

Unter Verwendung donorsubstituierter Glycinester **73a-f** wurde in der Iod-vermittelten Cycloaddition (Methode A) mit *N*-Boc-Indol **83a** generell ein vollständiger Umsatz beobachtet. Die jeweiligen Indolochinoline **84a-f** wurden in Gesamtausbeuten von 88−99% isoliert, wobei der geschützte Tetracyclus jeweils als Hauptprodukt in Ausbeuten von 59−85% vorlag. Die photokatalytischen Bedingungen mit Triphenylpyrylium Tetrafluoroborat **22** und TBAI lieferten die donorsubstituierten Indolochinoline **84a-f** nach der vollständigen Entschützung mit TFA in Ausbeuten von 55−99%. Das unsubstituierte Indolochinolin **84g** konnte lediglich in der photokatalytischen Variante der POVAROV-Reaktion synthetisiert und in einer Ausbeute von 37% isoliert werden. In der Iod-vermittelten Reaktion wurde hingegen die Iodierung am Aromaten beobachtet. Akzeptorsubstituierte *N*-Aryl-Glycinester wie *para*-Trifluormethylphenyl- und *para*-Cyanophenyl-Glycinester **73h** und **73i** zeigten auf Grund ihres höheren Oxidationspotentials keinen Umsatz in der Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion. Unter den photokatalytischen Bedingungen wurde Trifluormethyl-Indolochinolin **84h** in einer Ausbeute von 17% erhalten. Diese konnte durch den Einsatz von TBABr auf 52% gesteigert werden. Im Falle von Cyanophenyl-Glycinesters **73i** betrug die Ausbeute mit TBAI als Halogenidquelle ebenfalls 18%. Eine Steigerung der Ausbeute wurde durch die Verwendung von TBABr auf 46% und mit TBACl sogar auf 54% erzielt. Somit konnte die Limitation der Iod-vermittelten Methode zur Darstellung akzeptorsubstituierter Indolochinoline durch die photokatalytische Variante aufgehoben werden. Weiterhin wurde anstelle des Ethyl-Glycinesters **73a** der Methyl-Glycinester **73j** in Methode A eingesetzt. Es wurde ebenfalls ein vollständiger Umsatz an *N*-Boc-Indol **83a** beobachtet und das geschützte Indolochinolin **84j** wurde in einer Ausbeute von 79% als Hauptprodukt und das entschützte Produkt **84j'** in einer Ausbeute von 21% erhalten. Daraufhin wurden polysubstituierte Indolochinoline **84** durch Variation *N*-Boc-geschützter Indole **83** dargestellt. Mit *para*-Anisidinyl-Glycinester **73a** konnten *N*-Boc-5-Bromindol (**83b**) sowie *N*-Boc-5-Methoxyindol (**83c**) und *N*-Boc-7-Methoxyindol (**83d**) zu den entsprechenden Indolochinolinen **84k-m** unter den Bedingungen der Iod-vermittelten POVAROV-Reaktion umgesetzt werden. In der TPP-katalysierten Reaktion konnten lediglich die *N*-Boc-5-substituierten Indole **83b,c** mit jeweils 30% isoliert werden. 2-Methyl-*N*-Boc-Indol (**83f)** zeigte sich als weitere mögliche 2π-Komponente in der Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion. Unter den Bedingungen von Methode A konnten die *N*-Boc-geschützten Tetracyclen **84n** und **84o** in einer Ausbeute von 59% bzw. 31% isoliert werden. In der photokatalytischen Variante wurde kein Umsatz beobachtet.

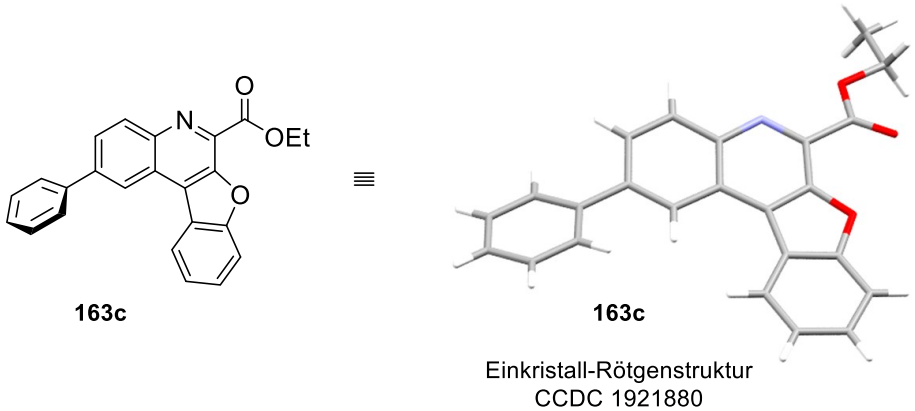
Neben den *N*-Boc-geschützten Indolen konnten mit Benzofuran (**162**) als 2π-Komponente die Benzofurochinoline **163a-c** mittels der POVAROV-Reaktion synthetisiert werden. Mit diesem weiteren geeigneten Dienophil konnten unter Verwendung von Methode A drei Benzofuro[2,3-*c*]chinoline **163** in Ausbeuten von 42−94% isoliert werden (**Schema 55**). In der photokatalytischen Variante konnte hingegen kein Umsatz beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung ist ein konkurrierender Photoelektronentransfer zwischen dem angeregten Zustand des Photokatalysators **22** (E^*_{red} = +2.55 V *vs.* SCE)[193] und dem Grundzustand von Benzofuran (**162**) (E_{Ox} = +1.20 V *vs.* SCE)[194], wodurch ein weiterer Umsatz verhindert wird.



Schema 55: Produkte der Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion mit Benzofuran (**162**) und *N*-Aryl-Glycinestern **73**.

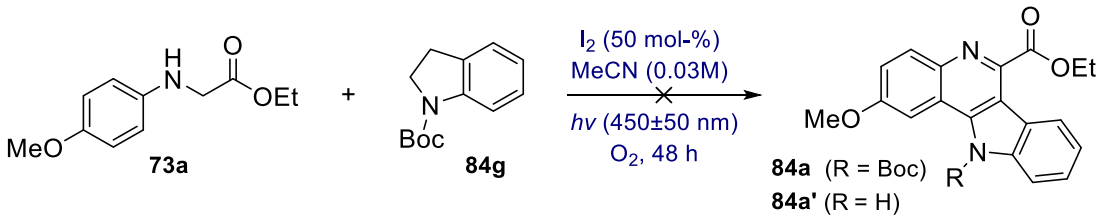
Die isolierten Benzofurochinoline **163** weisen im Vergleich zu den Indolochinolinen **84** eine Umkehr der Orientierungsselektiviät auf. Dieser Effekt konnte anhand einer Einkristall-Röntgenstruktur der Verbindung **163c** bestätigt werden, wobei diese im triklinen Kristallsystem mit der Raumgruppe P-1 kristallisiert und sich 2 Moleküle innerhalb einer Elementarzelle befinden (**Schema 56**).[110] Die Regioselektivität der POVAROV-Reaktion beruht sowohl auf den elektronischen Eigenschaften der 2π-Komponenten, als auch auf sterischen Hinderungen der Reaktanden. Unter Betrachtung der Ladungsverteilung wird deutlich, dass die Polarität des C3-nukleophilen Indols mit dem elektrophilen Imin übereinstimmt, sodass die Bildung des tetracyclischen Indolo[3,2-*c*]chinolins **84** begünstigt ist. Weiterhin ist somit der größtmögliche Abstand zwischen der *tert*-Butoxycarbonyl- und

der Ester-Funktion des Glycinesters **73** gegeben. Diese sterische Hinderung tritt zwischen *N*-Aryl-Glycinester **73** und Benzofuran (**162**) nicht auf. Weiterhin ist die Ladungsdichte im Benzofuran (**162**) an C2-Position deutlich höher, als bei *N*-Boc-Indol **83**, sodass die Bildung des Regioisomers Benzofuro[2,3-*c*]chinolin **163** bevorzugt wird.[195,196]



Schema 56: Einkristall-Röntgenstruktur von Ethyl-2-phenylbenzofuro[2,3-*c*]chinolin-6-carboxylat (**163c**).[110]

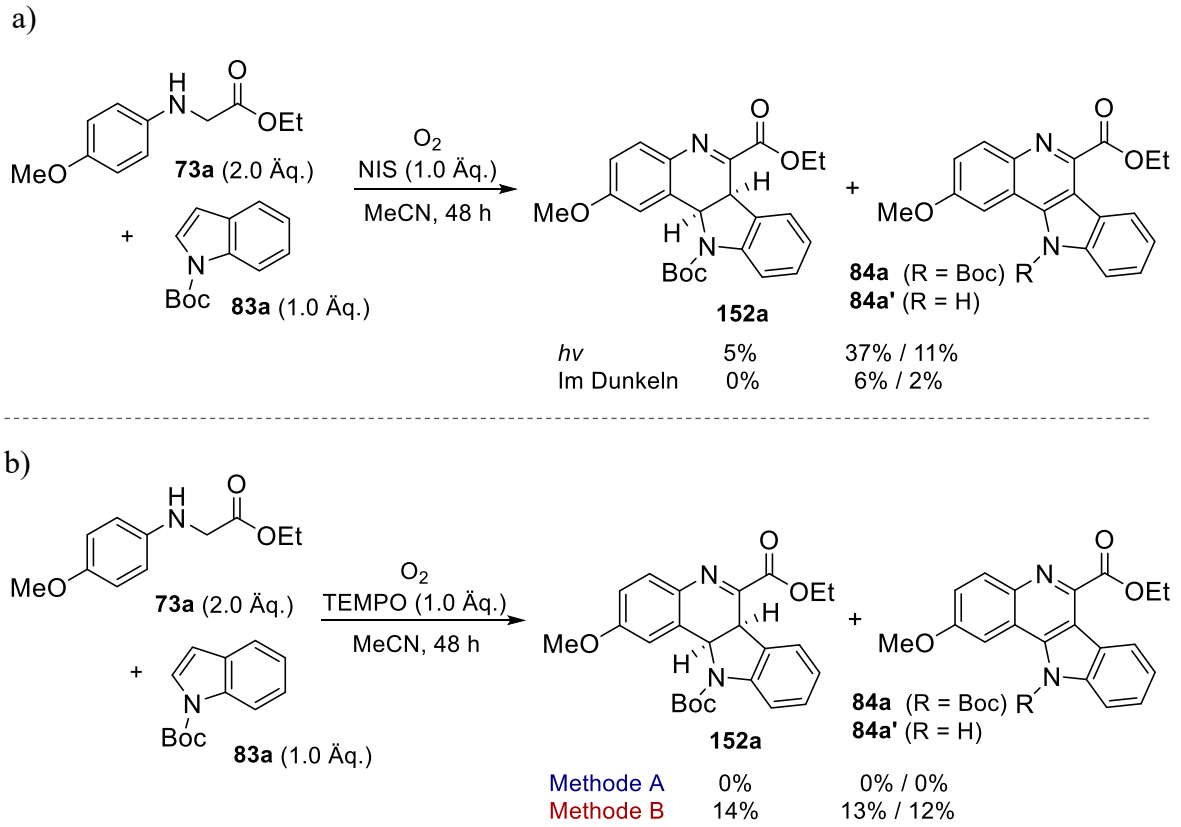
Eine Limitation beider Varianten ist durch die Verwendung starker akzeptorsubstituierter 2π-Komponenten wie 5-Cyano-Indol **83e** gegeben. Es liegt die Vermutung nahe, dass durch den starken negativen mesomeren Effekt die Grenzorbitale so stark abgesenkt werden, dass die Energiedifferenz zwischen dem HOMO des Dienophils und dem LUMO des Diens zu groß ist und somit eine Überlappung der Molekülorbitale nicht erfolgen kann. Auch die Verwendung von *N*-Boc-Pyrrol **164** und Benzothiophen **165** als mögliche Dienophile war nicht erfolgreich. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob unter den optimierten Bedingungen der Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion sowie der katalytischen Variante eine doppelte oxidative dehydrierende Cycloaddition erfolgen kann, indem *N*-Boc-Indolin **84g** an C2-C3-Position oxidiert werden sollte (**Schema 57**). Allerdings wurde kein Umsatz von Indolin **84g** beobachtet.[110]



Schema 57: Iod-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktion von *N*-Boc-Indolin **84g** und *para*-Anisidinyl-Glycinester **73a**.

3.1.2.1 MECHANISTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Um Rückschlüsse auf den Mechanismus der aeroben metallfreien Tandem-Reaktion ziehen zu können, wurden im Folgenden Kontrollexperimente durchgeführt (**Schema 58**). Anstelle von elementarem Iod wurde *N*-Iodsuccinimid (NIS) mit *N*-Aryl-Glycinester **73** und *N*-Boc-Indol **83** unter Sauerstoffatmosphäre für 48 Stunden in Acetonitril umgesetzt (**Schema 58**, a). Unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht (λ_{max} = 450±50 nm) wurden das geschützte und das ungeschützte Indolochinolin **84a** und **84a'** erhalten. Wenn die Reaktion unter Lichtausschluss durchgeführt wurde, konnte kein Umsatz ermittelt werden, sodass die Beteiligung von Radikal-Intermediaten bewiesen werden konnte. Ein weiteres Kontrollexperiment wurde bezüglich der Untersuchung spezifischer Intermediate durchgeführt. Durch die Zugabe äquimolarer Mengen des Radikalquenchers 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) wurden keine Cycloaddukte in der Iod-vermittelten POVAROV-Reaktion detektiert. Ausschließlich die Bildung von Imin **148a** wurde mittels ^{1}H-NMR-Analyse spektroskopisch in einer Ausbeute von 56% nachgewiesen, die Reaktion war demnach insgesamt stark verlangsamt (**Schema 58**, b).



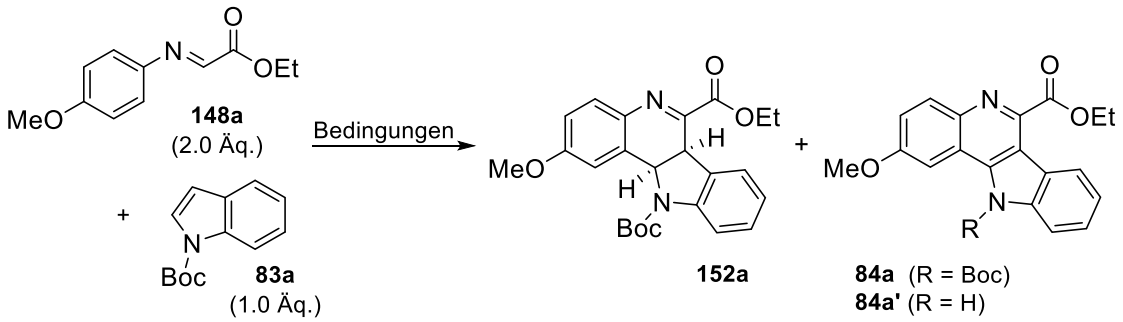
Schema 58: Mechanistische Kontrollexperimente zur Iod- und Iodid-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion.

Entsprechende Ergebnisse lieferte die Reaktion unter den Reaktionsbedingungen der photokatalytischen Variante, wenn auch in einem geringeren Umfang. Neben dem nicht vollständig cyclisierten Intermediat **152a** und den Indolochinolinen **83a** und **83a'** wurde ebenfalls Imin **148a** in einer Ausbeute von 47% detektiert. Die Bildung von Imin **148a** lässt die Schlussfolgerung zu, dass dieses in beiden Methoden der POVAROV-Reaktion als Schlüsselintermediat auftritt.

Mit der Annahme, dass Imin **148a** das elektronenarme Dien in der POVAROV-Reaktion darstellt, wurde dieses im Folgenden direkt in der Cycloaddition unter Verwendung diverser Halogenquellen eingesetzt (**Tabelle 7**). Diese Annahme stützt sich zum einen auf die Ergebnisse der bereits beschriebenen Kontrollexperimente (**Schema 58**, b) und zum anderen wurde Glycinester in der POVAROV-Reaktion unter beiden Reaktionsbedingungen ohne die Anwesenheit von *N*-Boc-Indol **83a** quantitativ zu Imin **148a** dehydriert. Weiterhin konnte Imin **148a** in nahezu allen ^{1}H-NMR-Rohspektren nachgewiesen werden.

Zunächst wurde Imin **148a** unter den optimierten Reaktionsbedingungen der Iod- und Iodid-vermittelten Reaktion eingesetzt (Eintrag 1, Methode A und B). Durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht (λ_{max} = 450±50 nm) wurden in der Iod-vermittelten Variante analoge Ergebnisse wie mit Glycinester **73a** erhalten. In der photokatalytischen Methode ist zwar der Umsatz identisch, allerdings wurden 24% des Intermediats **152a** generiert. Ohne Bestrahlung sowie Sauerstoff konnte mit molekularem Iod ein Rückgang des Umsatzes beobachtet werden, wenn auch in einem geringeren Umfang (Eintrag 2 und 3). Bei Abwesenheit von Iod konnte hingegen kein Umsatz ermittelt werden (Eintrag 4). Weiterhin sollte überprüft werden, welche Spezies das Imin **148a** in der POVAROV-Reaktion aktiviert. Hierfür wurde anstelle von Iod entweder *N*-Iodsuccinimid oder Iodwasserstoffsäure (57% wässrige Lösung) verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl im Dunkeln, als auch unter Bestrahlung Indolochinoline **84a** und **84a'** generiert werden konnten (Einträge 5−8).

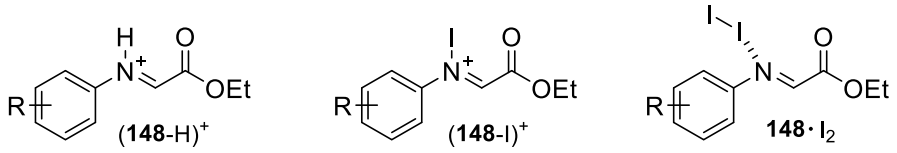
Tabelle 7: Mechanistische Kontrollexperimente der Iod- und Iodid-vermittelten POVAROV-Reaktion.



#	Bedingungen	Umsatz 83a [%][a)]	Ausbeute 152a [%][a)]	Ausbeute 84a / 84a' [%][a)]
Methode A				
1	50 mol-% I_2, MeCN, O_2, 15 h, *hv* (450±50 nm)	100	0	70 / 24
2	50 mol-% I_2, MeCN, O_2, 15 h, ohne Licht	92	13	58 / 4
3	50 mol-% I_2, MeCN, 15 h, *hv* (450±50 nm), ohne O_2	84	0	37 / 16
4	O_2, MeCN, 15 h, O_2, *hv* (450±50 nm), ohne I_2	0	0	0 / 0
5	50 mol-% NIS, MeCN, O_2, 15 h, *hv* (450±50 nm)	79	12	60 / 6
6	50 mol-% NIS, MeCN, O_2, 15 h, ohne Licht	68	12	30 / 2
7	50 mol-% HI (57% aq.), MeCN, O_2, 15 h, *hv* (450±50 nm)	74	0	46 / 2
8	50 mol-% HI (57% aq.), MeCN, O_2, 15 h, ohne Licht	60	0	38 / 0
Methode B				
1	1 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBAI, HFIP/DCE, O_2, 72 h	74	26	10 / 38

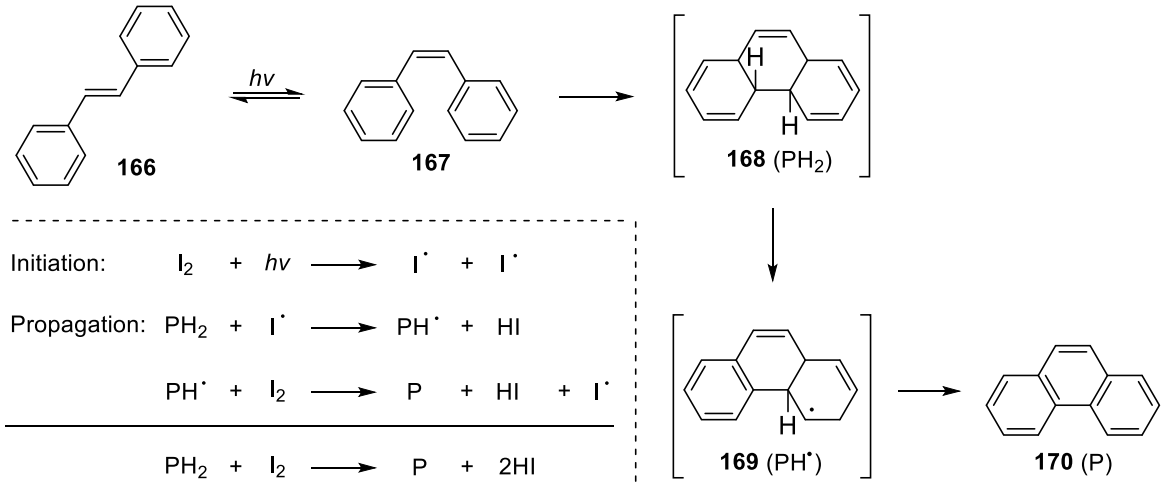
Ansatzgröße: 0.1 mmol von *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-caboxylat (83a), Bestrahlung mit blauen Leuchtstoffröhren (2×18 W, 450±50 nm). a) Umsatz wurde ermittelt durch Integration von Grundlinien-getrennten Signalen im ^{1}H-NMR-Spektrum bezogen auf den Standard CH_2Br_2.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Aktivierung von Imin **148** über verschiedene Wege erfolgen kann. Eine Möglichkeit stellt die Protonierung des Imins zum Iminium-Ion (**148**-H)$^+$ durch Iodwasserstoff dar sowie die Iodierung mittels NIS oder molekularem Iod unter Generierung von *N*-Iod-Iminiumion (**148**-I)$^+$. Eine weitere Form der Aktivierung kann möglicherweise durch eine Halogenbrückenbindung zwischen Imin **148** und nicht dissoziiertem molekularem Iod unter Ausbildung des **148**·I_2-Komplexes erfolgen.[110]



Schema 59: Mögliche Formen der Aktivierung von Imin **148**.

Obwohl bei allen Additiven ein Umsatz unter Lichtausschluss beobachtet wurde, ist dieser signifikant niedriger, sodass nachgewiesen werden konnte, dass die Reaktion über diverse lichtinduziert Pfade verläuft. Letztendlich sollte eine dehydrierende Kreuzkupplungs-Reaktion (*cross-dehydrogenative coupling*, CDC) von *N*-Aryl-Glycinester **73** und Indol **84** gefolgt von einer 6π-Cyclisierung und Aromatisierung ausgeschlossen werden. MALLORY *et al*. beschrieben bereits 1964 die Iod-katalysierte oxidative Photocyclisierung unter aeroben Bedingungen an Hand der photochemischen Isomerisierung von *trans*-Stilben **166** (**Schema 60**).[182]

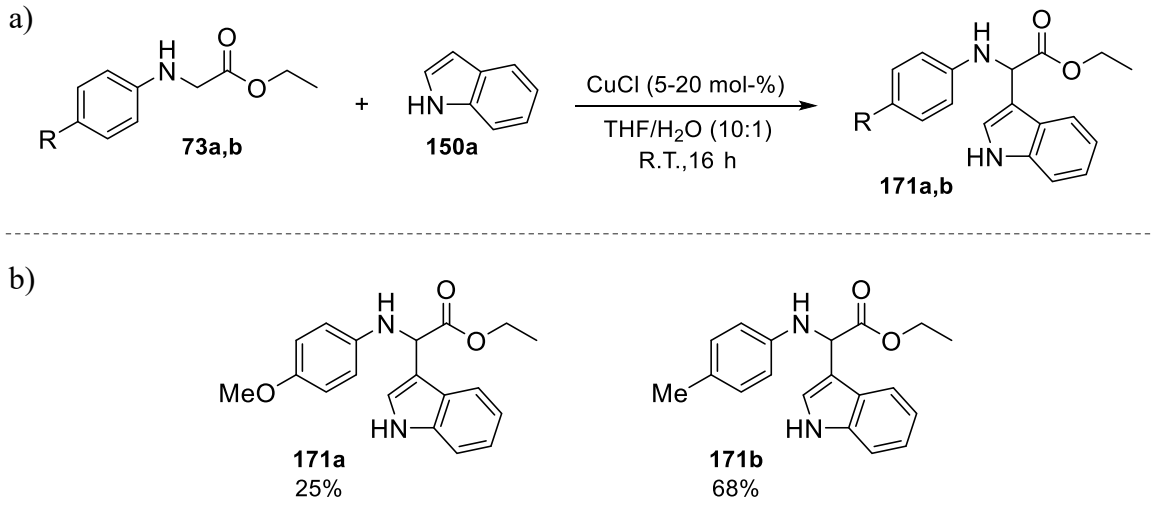


Schema 60: Postulierter Mechanismus der Iod-katalysierten oxidativen Photocyclisierung.[182]

Der postulierte Mechanismus beruht auf einer Radikalkettenreaktion, in der Iod zunächst photochemisch gespalten wird und atomares Iod in einem Kettenfortpflanzungsschritt reagiert. Die Regeneration von Iod erfolgt durch die Oxidation von Iodwasserstoff mittels Sauerstoff.[182]

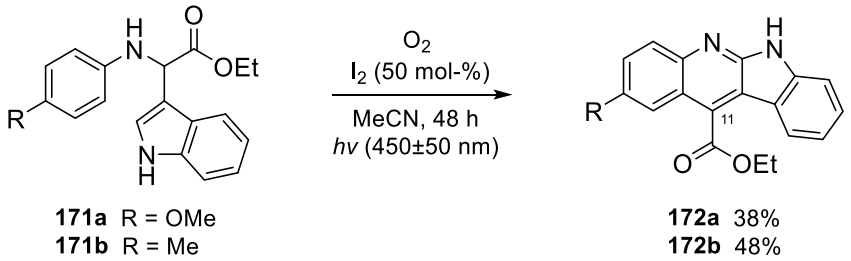
Um eine Iod-katalysierte 6π-Cyclisierung auszuschließen, wurden die entsprechenden CDC-Produkte **171a** und **171b** synthetisiert und unter den Bedingungen beider Methoden der POVAROV-Reaktion eingesetzt. Die Darstellung *para*-Anisidinyl- und *para*-Tolyl-

substituierter CDC-Produkte erfolgte Kupfer(I)-katalysiert in einem THF/H_2O-Gemisch (**Schema 61**).[197]



Schema 61: Dehydrierende Kreuzkupplungs-Reaktion nach YUAN *et al.*[197]

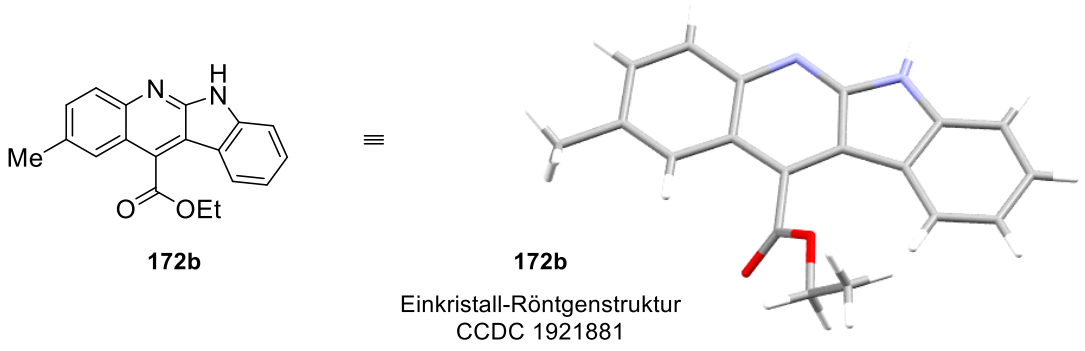
Mittels dieser Methode konnten 2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(*p*-methoxyphenylamino)acetat (**171a**) und 2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(*p*-tolylamino)acetat (**171b**) in Ausbeuten von 25% bzw. 68% isoliert werden.[197] In der photokatalytischen Variante lieferten die arylierten Glycinester **171a** und **171b** keinen Umsatz zu den tetracyclischen Indolochinolinen **84** und **84'**. Es wurden lediglich Zersetzungsprodukte detektiert. Mit elementarem Iod wurde anstelle des 11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-Grundgerüstes **84** das Konstitutionsisomer mit dem tetracyclischen Motiv der *Neocryptolepine* erhalten (**Schema 62**).



Schema 62: Iod-vermittelte Umlagerungsreaktion zu den Produkten **172a** und **172b**.

Unter den Bedingungen von Methode A konnten Ethyl-(6*H*)-Indolo[2,3-*b*]chinolin-11-carboxylat **172a** und **172b** in Ausbeuten von 38% und 48% isoliert werden. Die Konstitution der Verbindungen wurde anhand einer Einkristall-Röntgenstrukturanalyse des *para*-Tolyl-

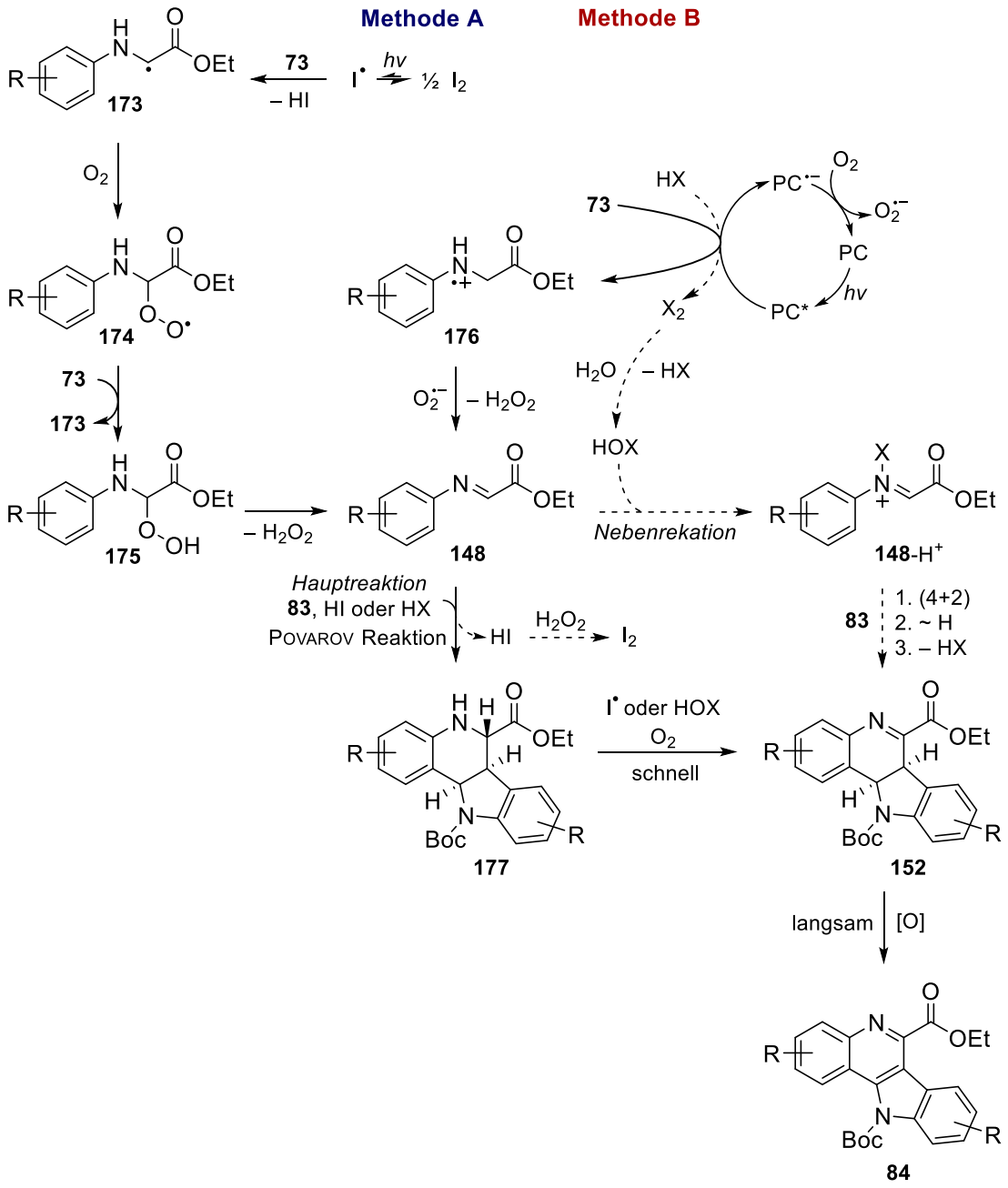
substituierten Indolochinolins **172b** bestätigt (**Schema 63**). Die planare Struktur kristallisiert hierbei im monoklinen Kristallsystem mit der Raumgruppe $P2_1/n$ und es befindet sich 4 Moleküle in einer Elementarzelle.



Schema 63: Einkristall-Röntgenstruktur von Ethyl-2-methyl-6*H*-indolo[2,3-*b*]chinoline-11-carboxylat (**172b**).

An Hand der erhaltenen Ergebnisse können Mechanismen für die Iod-vermittelte POVAROV-Reaktion und die photokatalytische Variante postuliert werden (**Schema 64**).[110] In Methode A dissoziiert molekulares Iod in einer Photolyse zu Iodatomen, welche ein Wasserstoffatom von Glycinester **73** abstrahieren, sodass α-Amino-Radikal **173** unter Abspaltung von Iodwasserstoff generiert wird. Anlagerung von Sauerstoff führt zur Bildung des Peroxylradikals **174**, welches in einem Kettenfortpflanzungsschritt mit Glycinester **73** das Hydroperoxid **175** generiert. Durch Eliminierung von Wasserstoffperoxid wird Imin **148** erhalten, welches im Folgenden mit *N*-Boc-Indol **83** eine BRØNSTED-Säure-vermittelte (4+2)-Cycloaddition mit Iodwasserstoff unter Ausbildung des tetracyclischen Strukturmotivs eingeht. Tetrahydroindolochinolin **177** wird durch Sauerstoff und atomares Iod im Folgenden schnell zu Dihydrochinolin **152** oxidiert. Die Regeneration von Iod kann durch die Oxidation von Iodwasserstoff durch Wasserstoffperoxid erfolgen.

In der Iodid-vermittelten Variante ist der Photokatalysator TPP·BF_4 **22** im angeregten Zustand befähigt, in einem photoinduzierten Elektronentransfer (PET) Radikal-Kation **176** aus Glycinester **73** zu generieren. Durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms durch Superoxid und anschließender Deprotonierung wird unter Eliminierung von Wasserstoffperoxid Imin **148** erhalten. Dieses kann analog zu Methode A in einer (4+2)-Cycloaddition mit *N*-Boc-Indol **83**, gefolgt von einer 1,4-H-Verschiebung und Oxidation durch Halogenatome und Sauerstoff zu Tetrahydrochinolin **152** reagieren.

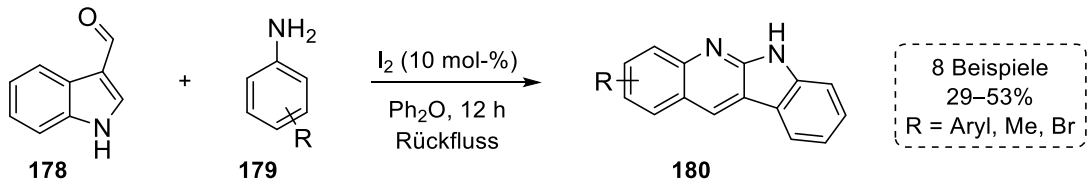


Schema 64: Postulierter Mechanismus der Iod- und Iodid-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion. Durchgezogene Linie: Hauptpfad; gestrichelte Linie: untergeordneter Reaktionspfad.[110]

Da die Kontrollexperimente zeigten, dass die Halogenid-Ionen immerhin zu einer Umsatzsteigerung von 30−35% führen, muss ein zweiter untergeordneter Reaktionspfad vorliegen. Dieser kann durch einen PET zwischen dem angeregten Zustand des Photokatalysators und Halogenwasserstoff unter Bildung von X_2 beschrieben werden. Durch die Anwesenheit von Spuren an Wasser wird Hypohalogenid generiert, welches mit Imin **148** zu *N*-Haloiminium-Ion **148**-H^+ reagiert. In einer (4+2)-Cycloaddition wird Halogenwasserstoff regeneriert und

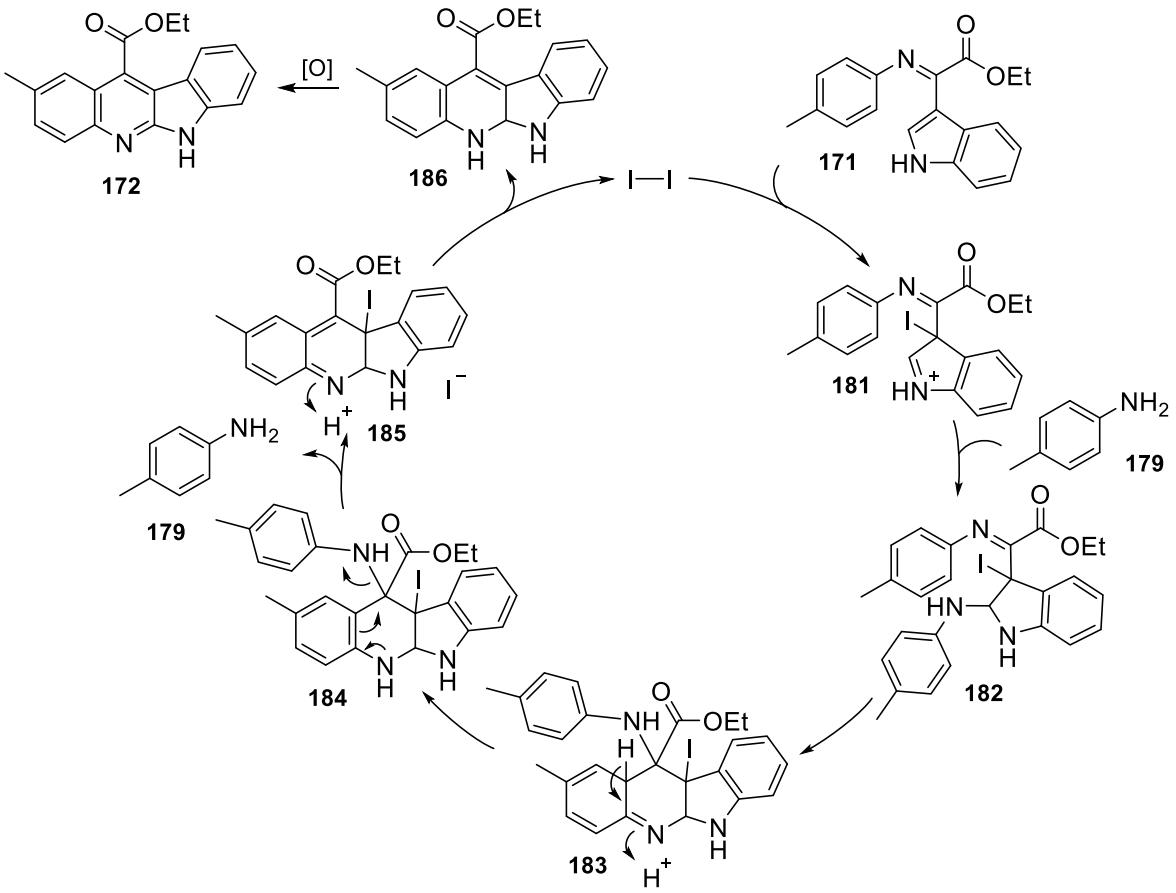
Dihydrochinolin **152** erhalten. In der abschließenden und langsameren aeroben Oxidation wird das aromatische tetracyclische *N*-Boc-geschützte Indolochinolin **84** gebildet. Der Grad der abschließenden Entschützung hängt von der verwendeten Methode ab. In der Iod-vermittelten Variante kann die Abspaltung der Schutzgruppe ausschließlich durch Iodwasserstoff erfolgen. Folglich liegt das geschützte Indolochinolin als Hauptprodukt vor. In der photokatalytischen Variante liegt durch das protische Lösungsmittelgemisch HFIP/DCE das entschützte Produkt **84'** als Hauptprodukt vor.[110]

Die Bildung der umgelagerten Ethyl-(6*H*)-Indolo[2,3-*b*]chinolin-11-carboxylate **172a** und **172b** kann möglicherweise ähnlich wie in der in der Literatur beschriebenen Iod-katalysierten Synthese substituierter *Neocryptolepin*-Derivate der Arbeitsgruppe von TILVE erfolgen (**Schema 65**).[198]



Schema 65: Darstellung substituierter Indolo[2,3-*b*]chinoline nach TILVE *et al.*[198]

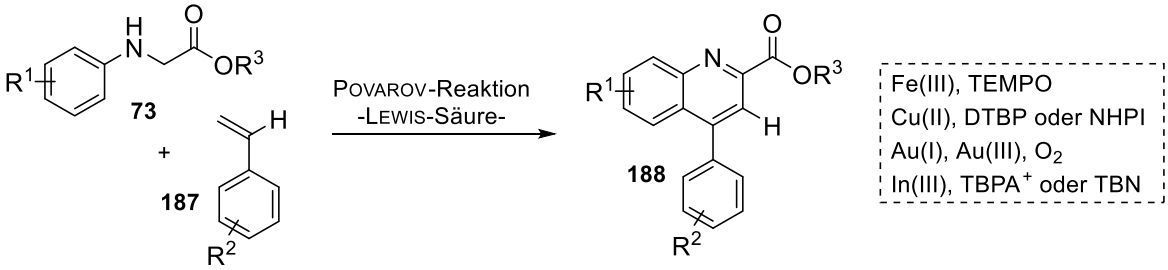
In dieser Methode fungiert Iod als elektrophile Spezies, die unter Ausbildung von Iod-Indolinium Kation **181** das Imin **171** aktiviert. Durch einen nukleophilen Angriff von Anilin **180**, welches hier allerdings im Überschuss vorliegt, gefolgt von einer intramolekularen elektrophilen Substitution wird unter Rearomatisierung Anilin **179** eliminiert und durch abschließende Oxidation Tetracyclus **172** erhalten (**Schema 66**). Da Anilin in der entwickelten Iod-vermittelten Reaktion (Methode A) nicht vorliegt, kann dieses nur durch Zerfall des CDC-Produktes **171** generiert werden.[198] Für eine eindeutige Aufklärung des Mechanismus sind weitere Untersuchungen nötig, die in dieser Arbeit allerdings nicht durchgeführt wurden, da der Fokus auf der Darstellung substituierter Indolo[2,3-*c*]chinoline lag.



Schema 66: Postulierter Mechanismus der Umlagerungsreaktion der CDC-Produkte **171**.

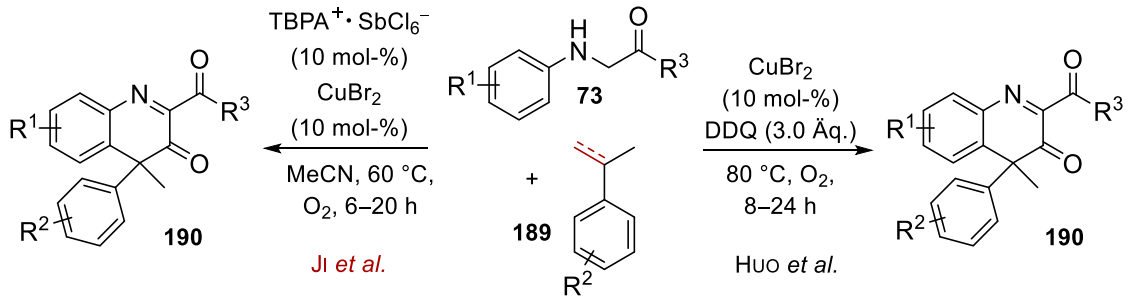
3.1.2.3 DARSTELLUNG SUBSTITUIERTER 3,4-DIHYDROCHINOLIN-3-ONE MITTELS DER IOD-VERMITTELTEN POVAROV-REAKTION

Neben den bicyclischen Heteroaromaten *N*-Boc-Indol **83** und Benzofuran (**162**) wurden alternative 2π-Komponenten für die POVAROV-Reaktion untersucht, um weitere Verbindungsklassen neben den tetracyclischen Indolalkaloiden zugänglich zu machen. In den vergangenen Jahren wurde intensiv die C(sp^3)−H-Funktionalisierung von Glycinestern mit Styrol-Derivaten zur Darstellung polysubstituierter Chinoline in der dehydrierenden POVAROV-Reaktion untersucht.[191,199,200] Die beschriebenen C−C–Kupplungsreaktionen wurden vorwiegend durch die Zugabe von LEWIS-Säuren induziert und die Darstellung des konjugierten Systems durch Oxidation mit stöchiometrischen Oxidantien realisiert (**Schema 67**).



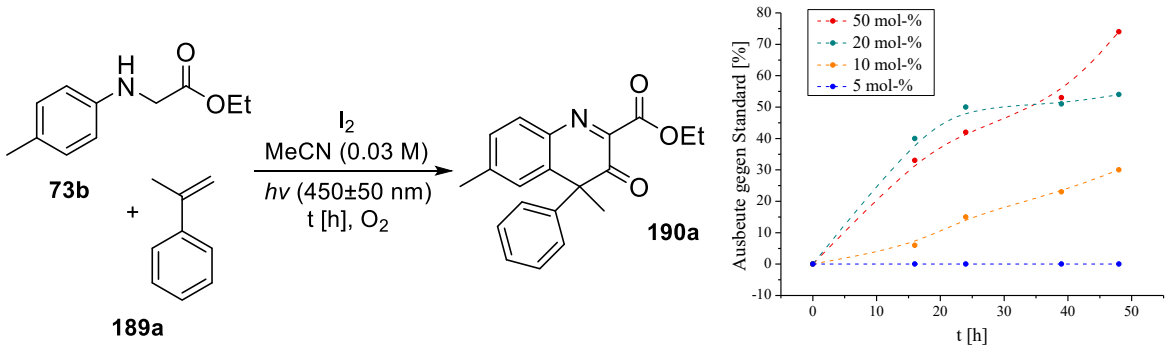
Schema 67: Dehydrierende POVAROV-Reaktion von *N*-Aryl-Glycinestern und Styrol-Derivaten.

2011 beschrieb die Gruppe von MANCHEÑO die erste oxidative Tandem Dehydrierung/POVAROV/Aromatisierungsreaktion von Glycinestern **73** mit Styrol **187** unter Verwendung katalytischer Mengen Eisen(III)-chlorid und stöchiometrischen Mengen TEMPO als Oxidationsmittel.[201] Es konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung weiterer Übergangsmetallkatalysatoren wie Kupfer(II)-Salze[202,203] sowie Gold(I)- und Gold(III)-Komplexe[204] ebenfalls nach Oxidation C4-substituierte Chinoline **188** in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden konnten. Eine übergangsmetallfreie Variante entwickelten JIA *et al*. mit Indium(III)-chlorid und *tert*-Butylnitrit.[205] In Abhängigkeit des Substitutionsmusters der Styrole in α-Position konnte die Regioselektivität beeinflusst werden, sodass ebenfalls 4,4-disubstituierte Chinoline **190** ausgehend von α-Methylstyrol-Derivaten **189** und *N*-Aryl-Glycinestern **73** dargestellt werden konnten (**Schema 68**).[206,207] Die verwendete 2π-Komponente verhinderte hierbei die Aromatisierung zum Chinolin, jedoch erfolgte die Oxidation an der C2–Position, bei aeroben Bedingungen, unter Inkorporation von Sauerstoff. HUO und JI *et al.* untersuchten bereits die thermische Kupfer(II)-katalysierte C(sp^3)−H-Funktionalisierung von Glycinestern **73** und α-Methylstyrolen **189** unter Ausbildung substituierter 3,4-Dihydrochinolin-3-one **190**.



Schema 68: Dehydrierende POVAROV-Reaktion nach JI[207] und HUO *et al.*[206]

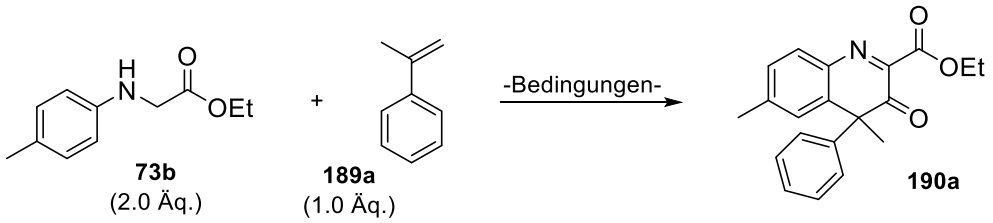
JI *et al.* konnten mit Kupfer(II)-bromid und dem Oxidationsmittel Tris(4-bromphenyl)-ammoniumyl Hexachloroantimonat ($TBPA^{+}\cdot SbCl_6^{-}$) ausgehend von substituierten α-Methylstyrol-Derivaten **189** Chinolin-3-one **190** generieren.[207] Die Gruppe von HUO entwickelte die dehydrierende POVAROV-Reaktion weiter, indem *in situ* α-Methylstyrol **189** durch Dehydrierung von Cumol mit DDQ in einer Ein-Elektronen-Oxidation erzeugt wurde (doppelte oxidative Dehydrierung). Die Darstellung substituierter Chinolin-3-one mittels einer metallfreien dehydrierenden POVAROV-Reaktion wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit durch die Iod-vermittelte Variante (Methode A, Kapitel 3.1.2) realisiert. Zunächst wurde die benötigte Katalysatormenge in Abhängigkeit des Umsatzes pro Zeiteinheit untersucht. Unter den Standardbedingungen von Methode A wurde *para*-Tolyl-Glycinester **73b** als Referenzverbindung mit α-Methylstyrol **189a** mit sichtbarem Licht (λ_{max} = 450±50 nm) unter Sauerstoffatmosphäre bestrahlt (**Schema 69**).



Schema 69: Iod-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktion zur Darstellung oxidierter Chinolin-3-on-Derivate. Konzentrations- und Zeitabhängigkeit in der Produktbildung; Umsatz wurde ermittelt durch Integration von Grundlinien-getrennten Signalen im ^{1}H-NMR-Spektrum bezogen auf den Standard CH_2Br_2.

Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Menge an Iod der Umsatz zu 3,4-Dihydrochinolin-3-on **190a** signifikant stieg, sodass mit einer Reaktionszeit von 48 Stunden und 50 mol-% molekularem Iod der Umsatz von α-Methylstyrol **189a** vollständig war und eine maximale Ausbeute von 74% erreicht wurde. Eine geringere Menge Iod (5−20 mol-%) sowie eine verkürzte Reaktionszeit lieferten keinen vollständigen Umsatz von α-Methylstyrol **189a** und folglich eine geringere Ausbeute. Weiterhin wurden alternative Halogenquellen untersucht (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Optimierung und Kontrollexperimente zur Darstellung des Chinolin-3-ons **190a**.



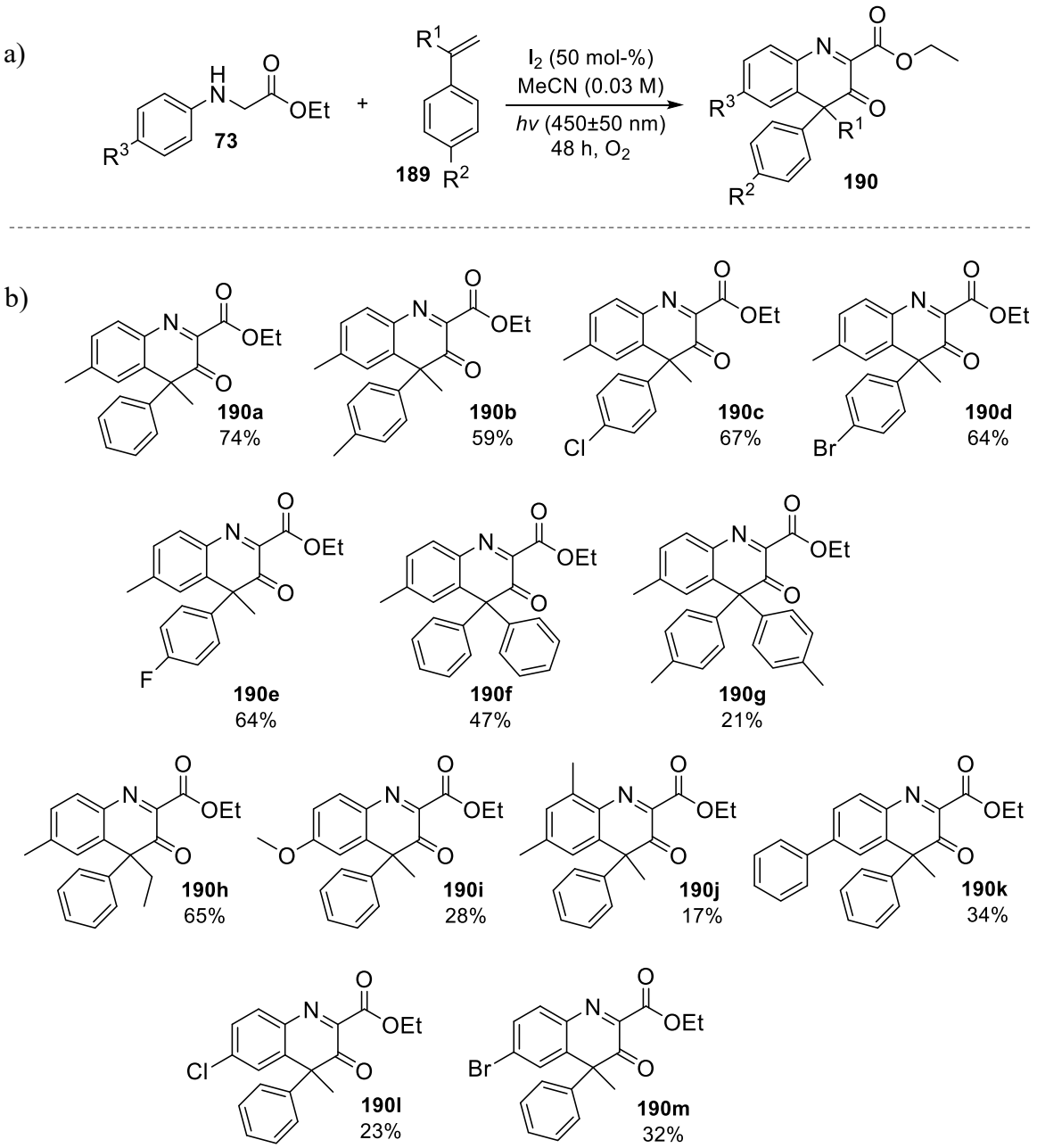
#	Bedingungen	Umsatz 189a [%][a)]	Ausbeute 190a [%][a)]
Methode A			
1	50 mol-% I_2, MeCN, O_2, 48 h, *hv* (450±50 nm)	100	74 **(74 [b)])**
2	50 mol-% NIS, MeCN, O_2, 48 h, *hv* (450±50 nm)	100	50
3	50 mol-% ICl, MeCN, O_2, 48 h, *hv* (450±50 nm)	100	44
4	50 mol-% Br_2, MeCN, O_2, 48 h, *hv* (450±50 nm)	100	0
5	50 mol-% NBS, MeCN, O_2, 48 h, *hv* (450±50 nm)	100	0
6	50 mol-% I_2, MeCN, 48 h, *hv* (450±50 nm), ohne Sauerstoff	100	0
7	MeCN, O_2, 48 h, *hv* (450±50 nm), ohne I_2	100	0
8	50 mol-% I_2, MeCN, O_2, 48 h, ohne Licht	100	9
Methode B			
1	1 mol-% TPP·BF_4, 10 mol-% TBAI, HFIP/DCE, O_2, 72 h	100	0
2	1 mol-% TPP·BF_4, HFIP/DCE, O_2, 72 h, ohne TBAI	100	0

Ansatzgröße: 0.1 mmol von α-Methylstyrol 189a, Bestrahlung mit blauen Leuchtstoffröhren (2×18 W, 450±50 nm). a) Umsatz wurde ermittelt durch Integration von Grundlinien-getrennten Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum bezogen auf den Standard CH_2Br_2; b) Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Anstelle von molekularem Iod wurde *N*-Iodsuccinimid eingesetzt (Eintrag 2), wobei 3,4-Dihydrochinolin-3-on **190a** trotz eines vollständigen Umsatzes von Styrol **189a** lediglich in einer Ausbeute von 50% gebildet wurde. Analoge Ergebnisse lieferte die Interhalogenverbindung Iodmonochlorid (Eintrag 3). Die Verwendung eines stärkeren Oxidationsmittels in Form von Brom bzw. *N*-Bromsuccinimid lieferte zwar einen vollständigen Umsatz, allerdings konnte keine Produktbildung ermittelt werden (Eintrag 4 und 5). Es wurden lediglich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte detektiert. Die Durchführung der Reaktion in Abwesenheit von Sauerstoff, elementarem Iod sowie Bestrahlung ergab keine Produktbildung. Somit konnte nachgewiesen werden, dass es sich um eine aerobe photoinduzierte Iod-vermittelte POVAROV-Reaktion handelt. Unter Verwendung des Photokatalysators TPP·BF_4 **22** mit TBAI als Halogenidquelle konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Trotz des hohen Reduktionspotentials des Photokatalysators **22** im angeregten Zustand ($E_{1/2}$ [M*/M$^-$] = +2.55 V *vs.* SCE in MeCN) und des erhöhten Reduktionspotentials von Brom im Vergleich zu Iod ($E_{0(Brom)}$ = +1.09 V *vs.* $E_{0(Iod)}$ = +0.54 V)[208] wurde 3,4-Dihydrochinolin-3-on **190a** nicht generiert. Der vollständige Umsatz in allen Reaktionsansätzen kann hierbei auf die hohe Reaktivität der Styrol-Komponente zurückgeführt werden, da selbst ohne die Anwesenheit von Glycinester **73** als Reaktionspartner ein vollständiger Umsatz zu beobachten war. Mögliche Nebenprodukte können hierbei durch Polymerisation gebildet werden.

Im Folgenden sollten substituierte α-Methylstyrole **189** sowie Glycinester **73** unter den analogen Reaktionsbedingungen wie in Methode A zu 3,4-Dihydrochinolin-3-onen **190** umgesetzt werden (**Schema 70**). Unter Verwendung donorsubstituierter α-Methylstyrole **189b-e** konnten in der photoinduzierten Iod-vermittelten POVAROV-Reaktion 3,4-Dihydrochinolin-3-one **190b-e** in guten Ausbeuten von 59−67% nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden. Weitere geeignete 2π-Komponenten stellten die Diphenylethylene **189f** und **189g** dar, wobei die Chinolin-3-one **190f** und **190g** in Ausbeuten von 47% bzw. 21% erhalten werden konnten. Mit α-Ethylstyrol konnte das Cyclisierungsprodukt **190h** in Ausbeuten von 65% isoliert werden. Neben der Variation des 2π-Bausteins konnten weiterhin die Substituenten des *in situ* generierten Imins **148** modifiziert werden. Unter Verwendung donorsubstituierter *N*-Aryl-Glycinester **73** konnten 3,4-Dihydrochinolin-3-one **190i-m** dargestellt werden. Allerdings wurden die entsprechenden Cyclisierungsprodukte lediglich in Ausbeuten von 17−33% erhalten. Diese geringen Ausbeuten sind auf den Einfluss der Donorsubstituenten am *N*-Aryl-Glycinester

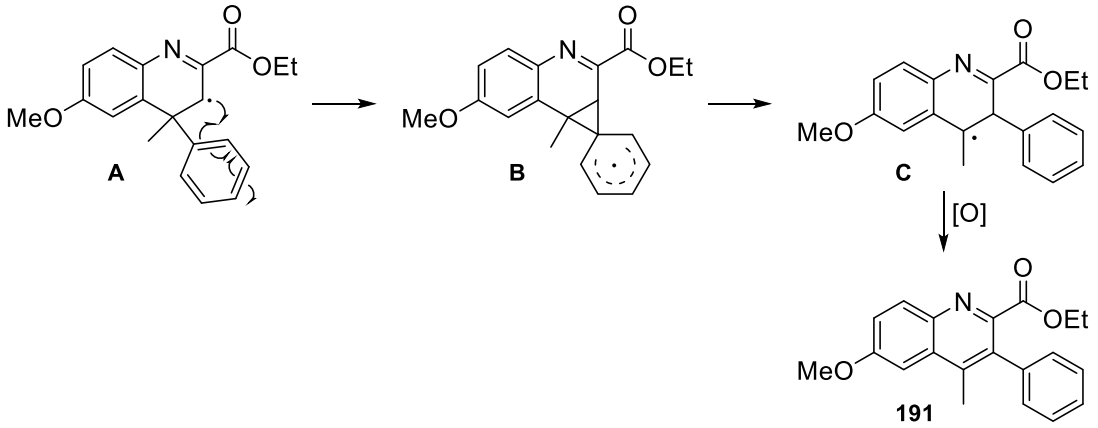
zurückzuführen, da hierbei die Grenzorbitale angehoben werden, sodass die Energiedifferenz zwischen dem HOMO des Dienophils und dem LUMO des Diens vergrößert wird und sich die Reaktionsgeschwindigkeit verlangsamt.



Schema 70: Photoinduzierte Iod-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktion zur Darstellung polysubstituierter Chinolin-3-one **190**.

Weiterhin wurden in nahezu allen Roh-NMR-Spektren Spuren des 2,3-disubstituerten Chinolins beobachtet und mit *para*-Anisidinyl-Glycinester **73a** konnte das aromatische Produkt **191** in einer Ausbeute von 23% isoliert werden. JI *et al.*[207] und LI *et al.*[203]

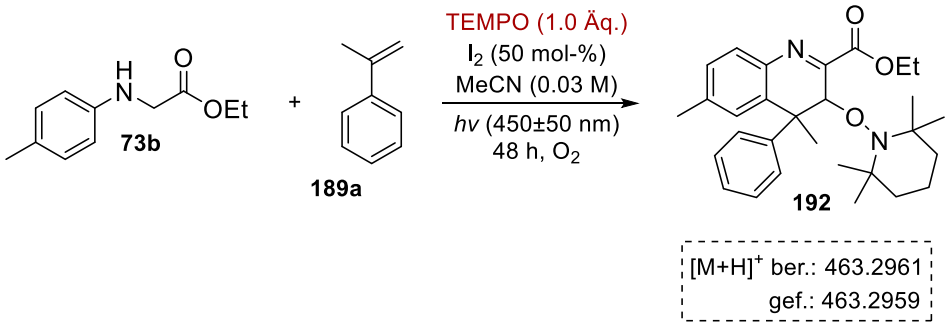
beschrieben in der Kupfer(II)-katalysierten (4+2)-Cycloaddition von *N*-Arylamino-carbonylen mit Styrol-Derivaten eine Konkurrenzreaktion in Form einer 1,2-Phenyl-Umlagerung (**Schema 71**).



Schema 71: 1,2-Umlagerungsreaktion des Methoxy-substituierten Chinolins.

Die Bildung des Umlagerungsproduktes bestätigt indirekt, dass zunächst das Radikal **A** intermediär gebildet wird und in einer intramolekularen 1,2-Phenyl-Verschiebung zum Spiro[2,5]octadienyl-Radikal **B** reagiert. Dessen Ringöffnung und Oxidation liefert das 2,3-disubstituierte Chinolin **191**.

Ein weiteres Indiz für das radikalische Intermediat **A** lieferte das Kontrollexperiment in Gegenwart des Radikalfängers TEMPO und der massenspektrometrischen Analyse des Reaktionsgemisches nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden (**Schema 72**).

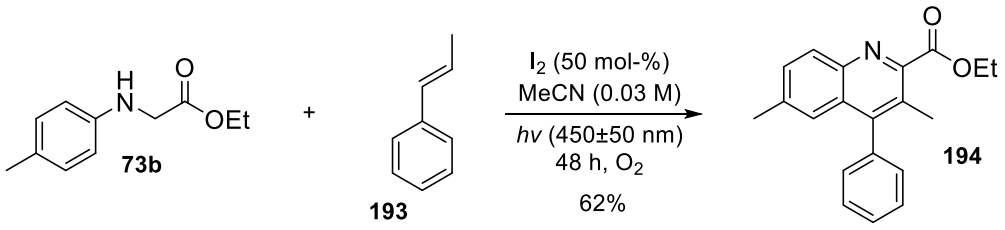


Schema 72: Kontrollexperiment zum Nachweis reaktiver Radikalspezies.

Es wurde im HR-MS Spektrum ein Signal bei *m/z* 463.2959 (berechnet für $[C_{29}H_{38}N_2O_3+H^+]$: 463.2961) detektiert, welches mit der Masse des TEMPO-Adduktes **192**

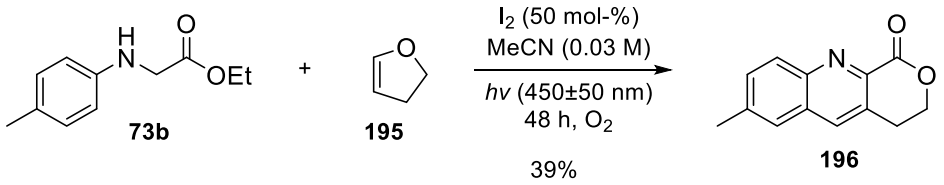
übereinstimmt. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Oxidation an C2-Position über ein freies Radikal-Intermediat verläuft.

Neben α-Methylstyrol wurde weiterhin β-Methylstyrol **193** mit *para*-Tolyl-Glycinester **73b** und 50 mol-% molekularem Iod in Acetonitril für 48 Stunden bestrahlt. Durch die Verwendung dieser 2π-Komponente war die C2–Position im Chinolinring blockiert, sodass der vollständig konjugierte zweikernige Heteroaromat **194** erhalten wurde (**Schema 73**).



Schema 73: Photoinduzierte Iod-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktion von *para*-Anisidinyl-Glycinester **73b** und β-Methylstyrol **193**.

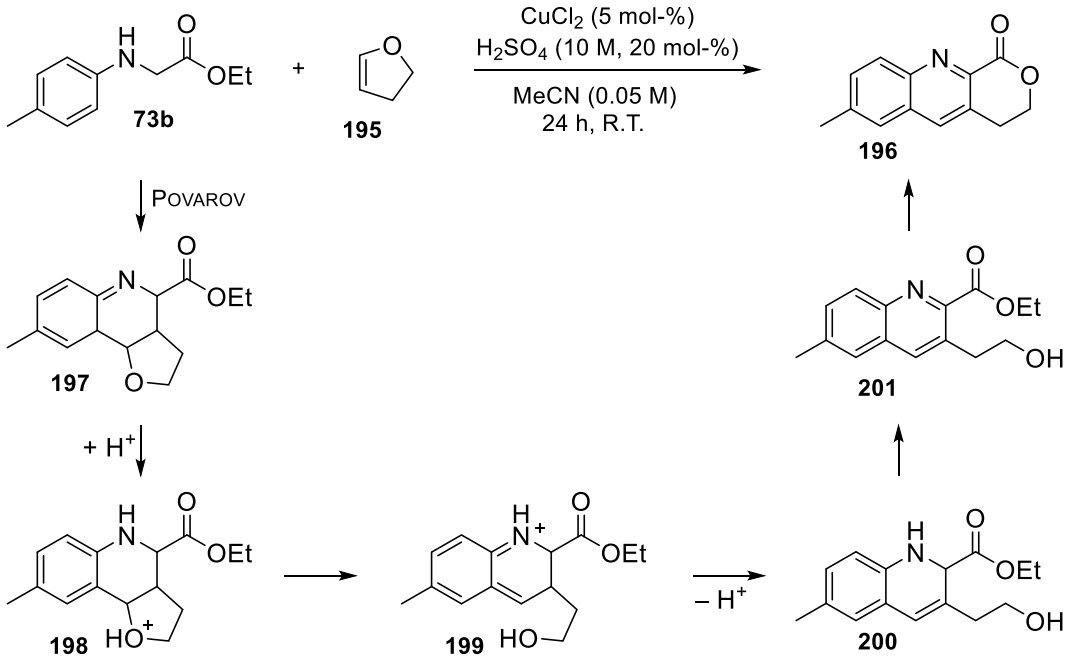
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen der Iod-vermittelten POVAROV-Reaktion wurde das 2,3-disubstituierte Chinolin **193** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 62% isoliert. Ein weiterer geeigneter 2π-Baustein stellte 2,3-Dihydrofuran (**195**) dar. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen fand im Anschluss an die photoinduzierte Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion eine Ringerweiterung und Umesterungsreaktion statt (**Schema 74**).



Schema 74: Photoinduzierte Iod-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktion von *para*-Tolyl-Glycinester **73b** und 2,3-Dihydrofuran (**195**).

Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde 3,4-Dihydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]chinolin-1-on **196** in einer Ausbeute von 39% isoliert. Analoges beschrieben WANG *et al.* in einer Kupfer-katalysierten[209] und in einer Eisen-katalysierten[210] Variante, sodass in dessen Anlehnung der in **Schema 75** beschriebene Mechanismus postuliert werden kann. In der

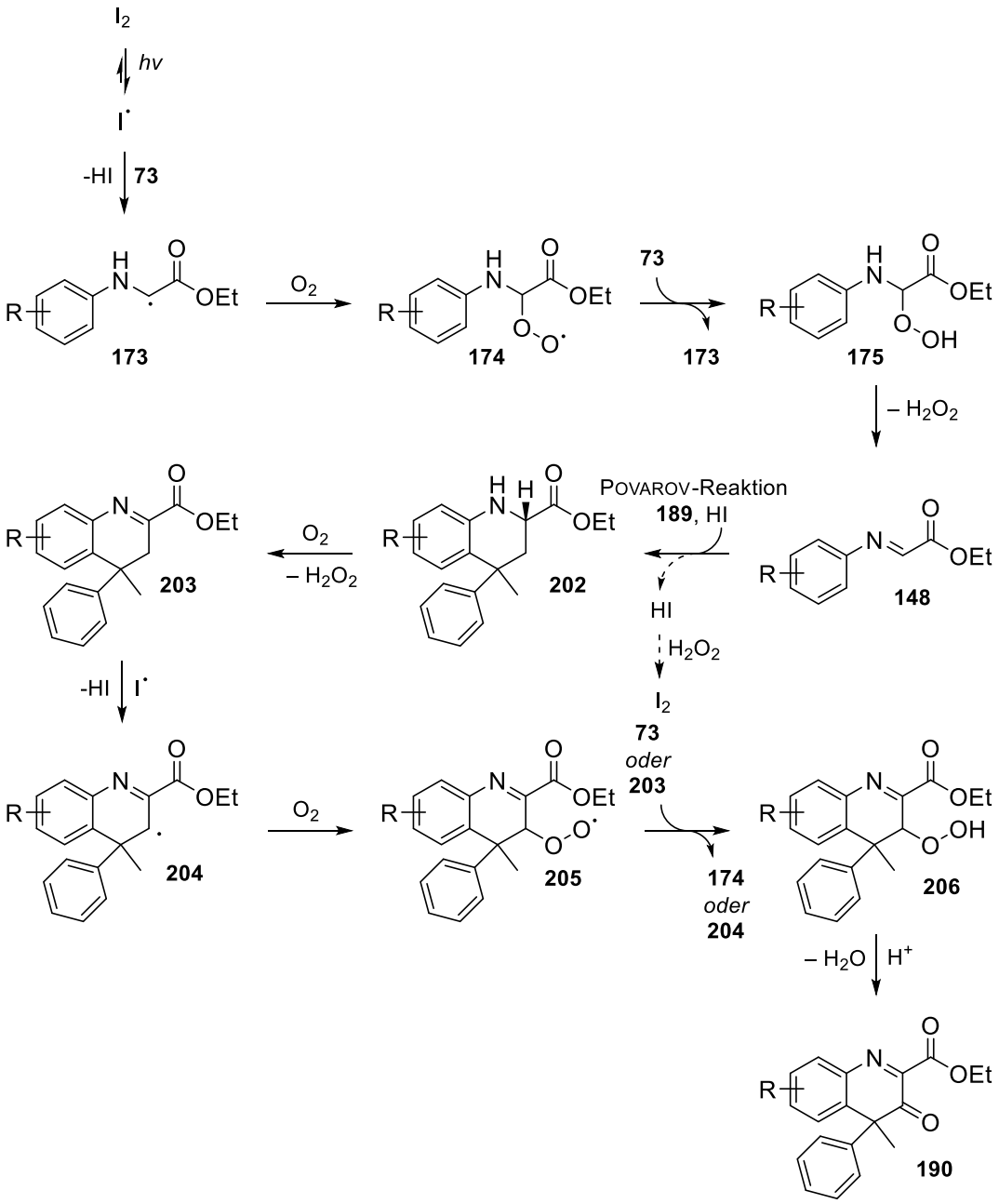
photoinduzierten Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion von *N*-Aryl-Glycinester **73b** und 2,3-Dihydrofuran (**195**) wird Cycloaddukt **197** gebildet. Im sauren Medium wird dessen Ringöffnung induziert und gefolgt von Aromatisierung wird Intermediat **201** erhalten. Intramolekulare Lactonisierung ergibt das ringanellierte Chinolin **196**.[210,211]



Schema 75: Mechanismus der photoinduzierten Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion mit anschließender Ringerweiterung und Umesterungsreaktion.

Die benötigte BRØNSTED-Säure wird durch die Freisetzung von Iodwasserstoff generiert. Dies wird durch die genaue Betrachtung des postulierten Mechanismus basierend auf den resultierenden Ergebnissen deutlich (**Schema 76**). Analog zu Methode A wird zunächst Imin **148** generiert, indem molekulares Iod photolysiert und durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms von *N*-Aryl-Glycinester **73** unter Abspaltung von Iodwasserstoff das α-Amino-Radikal **173** bildet. Wasserstoffabstraktion aus *N*-Aryl-Glycinester **73** liefert Hydroperoxid **175**. Das nach Abspaltung von Wasserstoffperoxid generierte Imin **148** kann in einer BRØNSTED-Säure-vermittelten POVAROV-Reaktion mit Styrol zu Tetrahydrochinolin **202** cyclisieren. Oxidation von Cycloaddukt **202** und Abstraktion eines Wasserstoffatoms liefern Allylradikal **204**, welches durch Anlagerung von Sauerstoff Peroxylradikal **205** generiert. Im Folgenden kann in einem Kettenfortpflanzungsschritt das

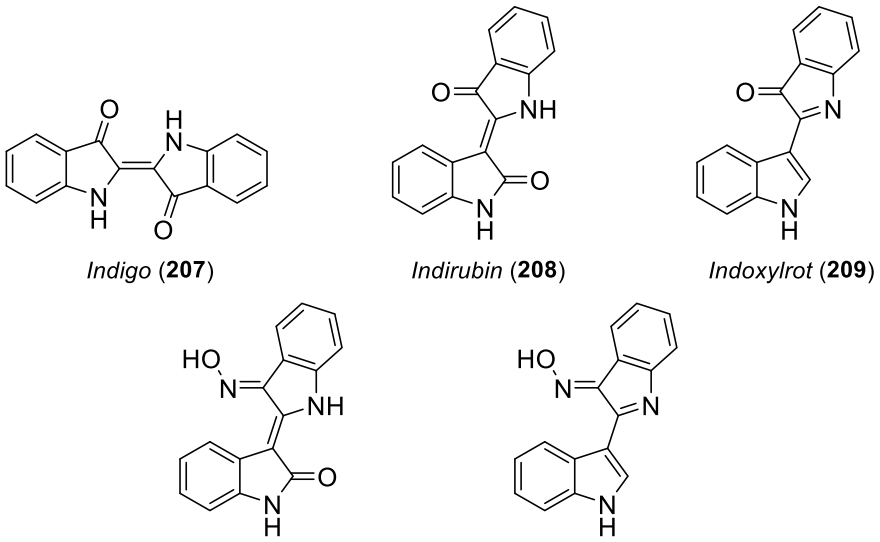
Hydroperoxid **206** durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms aus dem *N*-Aryl-Glycinester **73** oder aus Tetrahydrochinolin **203** gebildet werden. Abschließende Protonierung des Hydroperoxids liefert unter Eliminierung von Wasser 3,4-Dihydrochinolin-3-on **190**.



Schema 76: Postulierter Mechanismus der photoinduzierten Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion von *N*-Aryl-Glycinester **73** mit α-Methylstyrol **189**.

3.2 PHOTOINDUZIERTE UND THERMISCHE RADIKALISCHE DIMERISIERUNG VON 1*H*-INDOL-DERIVATEN MIT *TERT*-BUTYLNITRIT

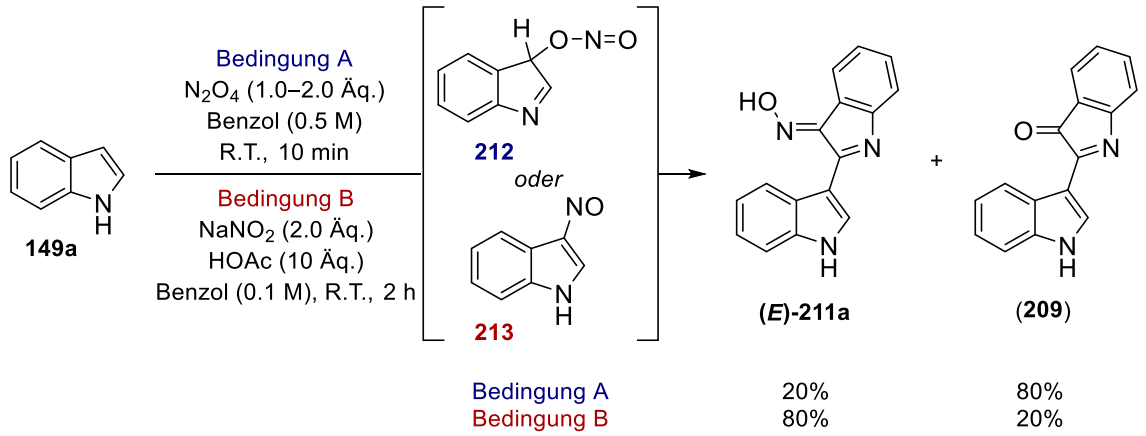
In den vergangenen Jahren trat neben der Synthese polycyclischer Indolalkaloide die Dimerisierung des Indol-Strukturmotivs immer mehr in den Fokus, da das einfache Grundgerüst der Bisindolalkaloide ebenfalls in einer Vielzahl an Natur-, Wirk- und Farbstoffen auftritt (**Schema 77**).[212–214] Der bekannteste Vertreter der oxidierten Bisindole wird durch *Indigo* (**207**) repräsentiert, wobei das C2–C2'-verbrückte Indoxyl-Dimer bereits seit dem Altertum als Färbemittel Anwendung findet.[215] Darüber hinaus konnten in modernen Untersuchungen einigen Bisindolen biologisch relevante Aktivitäten zugeschrieben werden, sodass diese vermehrt Anwendung in klinischen Studien finden. Einen Vertreter der cytotoxischen Wirkstoffe stellt das C2–C3'-verbrückte *Indirubin* (**208**, *Indigorot*) dar, welches in der Krebstherapie für Kinder mit akuter Promyelozytenleukämie zugelassen ist.[213]



Schema 77: Natürlich vorkommende Bisindolalkaloide und synthetische Bisindol-Oxime.[213,215]

Auf Grund der schlechten Wasserlöslichkeit und Bioverfügbarkeit von *Indirubin* (**208**) werden neue Derivate mit potentieller pharmakologischer Aktivität entwickelt, die in der Krebstherapie Einsatz finden. Da Oxim-Derivate eine starke inhibitorische Aktivität gegenüber einigen menschlichen Tumoren aufweisen, wurden Syntheserouten zur Kombination der Oxim-Funktion und der Bisindolalkaloide entwickelt.[213]

Die Gruppe von GRECI beschrieb 2006 eine regioselektive Synthesestrategie, mit Hilfe derer die Bisindole *Indoxylrot* (**209**) und 2-Indolyl-3-oxim-3*H*-indol **(*E*)-211a** aus 1*H*-Indol (**149a**) mit *in situ* generiertem Stickstoffdioxid (Bedingung A) oder Salpetriger Säure aus Natriumnitrit und Essigsäure (Bedingung B) dargestellt werden konnten (**Schema 78**).[216]

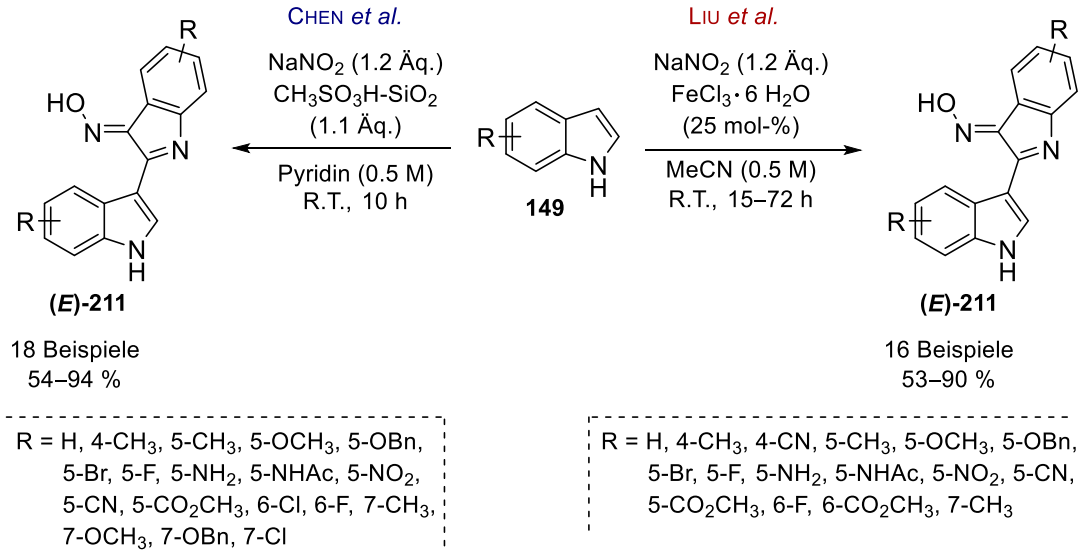


Schema 78: Bisindol-Synthese durch Oxidation und Nitrosierung von 1*H*-Indol (**149a**).[216]

Die Verwendung von Stickstoffdioxid (Bedingung A) lieferte als Hauptprodukt das oxidierte Dimer *Indoxylrot* (**209**) in einer Ausbeute von 80% und Ketoxim **(*E*)-211a** in einer Ausbeute von 20%. Der Schlüsselschritt ist hierbei die Bildung des C3-zentrierten Indolyl-Radikals, welches durch Rekombination mit Stickstoffdioxid 3*H*-Indol-3-yl-nitrit (**212**) ausbildet. Die Produktbildung erfolgt durch die C−C-Kupplungsreaktion einer weiteren 1*H*-Indol-Einheit und abschließender Oxidation. Eine umgekehrte Produktverteilung wurde durch die Verwendung von Salpetriger Säure erzielt, wobei 3-Nitroso-1*H*-indol (**213**) als Intermediat erhalten wurde und durch den nukleophilen Angriff von 1*H*-Indol (**149a**) das nitrosierte Produkt **(*E*)-211** in einer Ausbeute von 80% lieferte. In Konkurrenz wurde *Indoxylrot* (**209**) über den unter Bedingung A verlaufenden Mechanismus in einer Ausbeute von 20% erhalten.[216]

Weitere Methoden zur Darstellung substituierter (*E*)-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxime (**(*E*)-211**) basieren ebenfalls auf der Nitrosierung substituierter 1*H*-Indole **149** mit Natriumnitrit über das intermediär gebildete 3-Nitroso-1*H*-Indol (**213**) (**Schema 79**).[213,217,218] CHEN *et al.* beschrieben eine Drei-Komponenten-Kupplungsreaktion von 1*H*-Indolen **149** und Natriumnitrit unter Verwendung einer SiO_2 immobilisierten Methylsulfonsäure. Mittels dieser metallfreien Methode gelang es der

Arbeitsgruppe eine Reihe an funktionalisierten Bisindolen **(*E*)-211** darzustellen.[217] LIU *et al*. entwickelten eine Eisen(III)-katalysierte Tandem-Kupplungsreaktion zwischen 1*H*-Indolen **149** und Natriumnitrit, in der analoge substituierte Ketoxime **(*E*)-211** generiert werden konnten.[218]



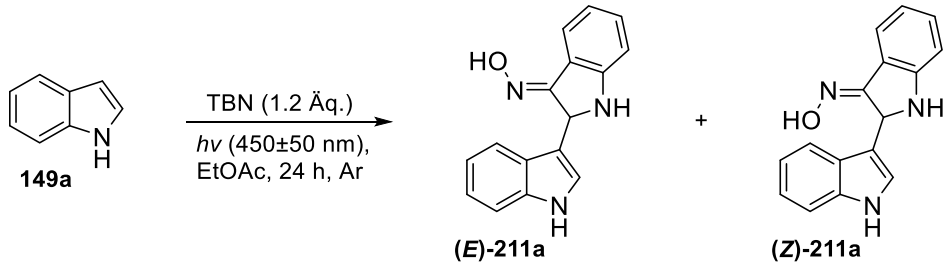
Schema 79: Natriumnitrit-vermittelte Synthese zur Darstellung substituierter Ketoxime **(*E*)-211** nach CHEN und LIU *et al*.[217,218]

Darüber hinaus führte die Gruppe von LIU *in vitro*-Untersuchungen mit den von ihnen synthetisierten (*E*)-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oximen **(*E*)-211** bezüglich ihrer cytotoxischen Aktivität gegenüber diversen Krebszelllinien aus. Als Referenzverbindung diente das unsubstituierte Ketoxim **(*E*)-211a** sowie das Krebsmedikament 5-Fluorouracil (5-FU) als Positivkontrolle. Alle substituierten Ketoxim-Dimere wiesen eine höhere zytotoxische Aktivität als das unsubstituierte Derivat **(*E*)-211a** und zum Teil sogar als 5-FU auf, insbesondere das 5-Methoxy-substituierte Ketoxim mit einem IC_{50}-Wert von 4.31 µM gegenüber der Blasenkarzinomzelllinie T24 (vgl. 5-FU: IC_{50} = 40.6 µM).[213]

3.2.1. PHOTOINDUZIERTE DIMERISIERUNG VON 1*H*-INDOLEN MIT *TERT*-BUTYLNITRIT

Im Folgenden stand die Entwicklung einer metallfreien Synthese zur Darstellung substituierter Ketoxime der Grundstruktur im Fokus. Da sich *tert*-Butylnitrit als umweltschonendes Reagenz etabliert hat und zur radikalischen Knüpfung neuer C−C-Bindungen befähigt ist, stellt es ein adäquates Reagenz für die Darstellung substituierter Dimer-Ketoxime dar. Die Ergebnisse des Kapitels 3.2 wurden in Kooperation mit MAREIKE HÜTTENSCHMIDT erzielt.

Es wurde bei der Umsetzung von 1*H*-Indol (**149a**) mit stöchiometrischen Mengen *tert*-Butylnitrit unter photochemischen Bedingungen eine Dimerisierung zweier 1*H*-Indol-Einheiten mit der Anlagerung von NO-Radikalen unter Ausbildung einer neuen C−N-Bindung beobachtet. Durch die Ausbildung der Ketoxim-Funktion wurden die C2–C3'-verbrückten (*E*)/(*Z*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-indolin-3-on-oxime (**(*E*)-211**) und (**(*E*)-211**) in einem (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch erhalten. Die Konfigurationsisomere wurden unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht (λ_{max} = 450±50 nm) nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden in Ethylacetat unter Argonatmosphäre in einem Verhältnis von 2:1 gebildet (**Schema 80**).

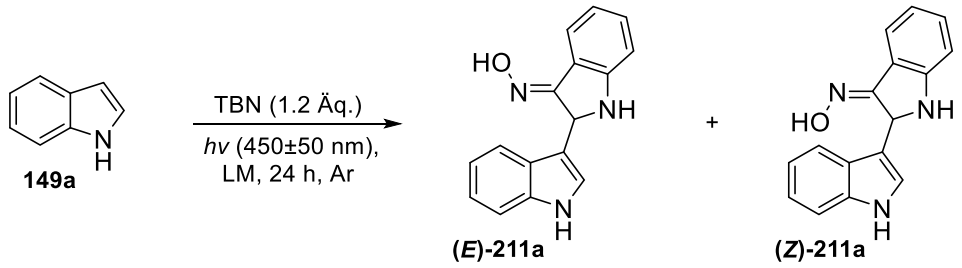


Schema 80: Photoinduzierte radikalische Dimerisierung von 1*H*-Indol (**149a**) mit *tert*-Butylnitrit.

Durch die Variation des Lösungsmittels sollte die Modellreaktion hinsichtlich ihrer Produktverteilung optimiert werden (**Tabelle 9**). Die Verwendung aprotischer, unpolarer Lösungsmittel wie Dichlormethan sowie des polaren Ethylacetats lieferte nahezu vollständige Umsätze mit analogen Verhältnissen der Isomere **(*E*)-211a** und **(*Z*)-211a** (Eintrag 1 und 2). Mit Toluol als Lösungsmittel konnte hingegen auf Grund der schlechten Löslichkeit von 1*H*-Indol (**149a**) kein vollständiger Umsatz beobachtet werden (Eintrag 3). Die Verwendung polarerer Lösungsmittel führte ebenfalls zu geringeren Umsätzen von 1*H*-Indol (**149a**) (Einträge 4−7). Das polare protische Lösungsmittel Methanol lieferte ein 1:1 Gemisch der

Isomere, allerdings betrug der Umsatz lediglich 44% (Eintrag 4). Mit den polaren, aprotischen Lösungsmittel Acetonitril, DMF und DMSO wurden Umsätze von 28−66% ermittelt, wobei jeweils beide Isomere detektiert wurden. Ausschließlich unter der Verwendung von DMSO wurde (*E*)-Ketoxim **(*E*)-211a** selektiv erhalten.

Tabelle 9: Variation der Lösungsmittel zur Dimerisierung von 1*H*-Indol (**149a**) und TBN.



#	Lösungsmittel	Umsatz 149a [%][a)]	Ausbeute (*E*)-211a [%][a)]	Ausbeute (*Z*)-211a [%][a)]
1	Dichlormethan	96	64	32
2	Ethylacetat	96	68	28
3	Toluol	46	28	18
4	Methanol	44	24	20
5	Acetonitril	66	42	24
6	Dimethylformamid	58	32	26
7	Dimethylsulfoxid	28	28	0

Ansatzgröße: 0.3 mmol von 1*H*-Indol (149a), Bestrahlung mit blauen Leuchtstoffröhren (2×18 W, 450±50 nm). a) Umsatz wurde ermittelt durch Integration von Grundlinien-getrennten Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum bezogen auf den Standard CH_2Br_2.

Zusammenfassend zeigten Lösungsmittel verschiedener Polaritäten bei der photoinduzierten Dimerisierung keinen signifikanten Einfluss auf das Verhältnis der Isomere, da (*E*)-Ketoxim **(*E*)-211a** jeweils als Hauptprodukt vorlag. Auf Grund des hohen Umsatzes und der besten Löslichkeit wurde für die folgenden Untersuchungen Ethylacetat als Lösungsmittel verwendet. Weiterhin wurde die Modellreaktion hinsichtlich ihrer optimalen Reaktionszeit untersucht, indem der Umsatz pro Zeiteinheit mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie ermittelt wurde, wobei die Edukt- zu Produktverhältnisse ohne die Berücksichtigung von Nebenprodukten erfolgte. Es konnte gezeigt werden, dass bereits nach 12 Stunden ein

vollständiger Umsatz von 1*H*-Indol (**149a**) vorlag und die Verhältnisse der Isomere von 2:1 mit steigender Reaktionszeit nach 12 Stunden konstant blieben (**Abbildung 6**).

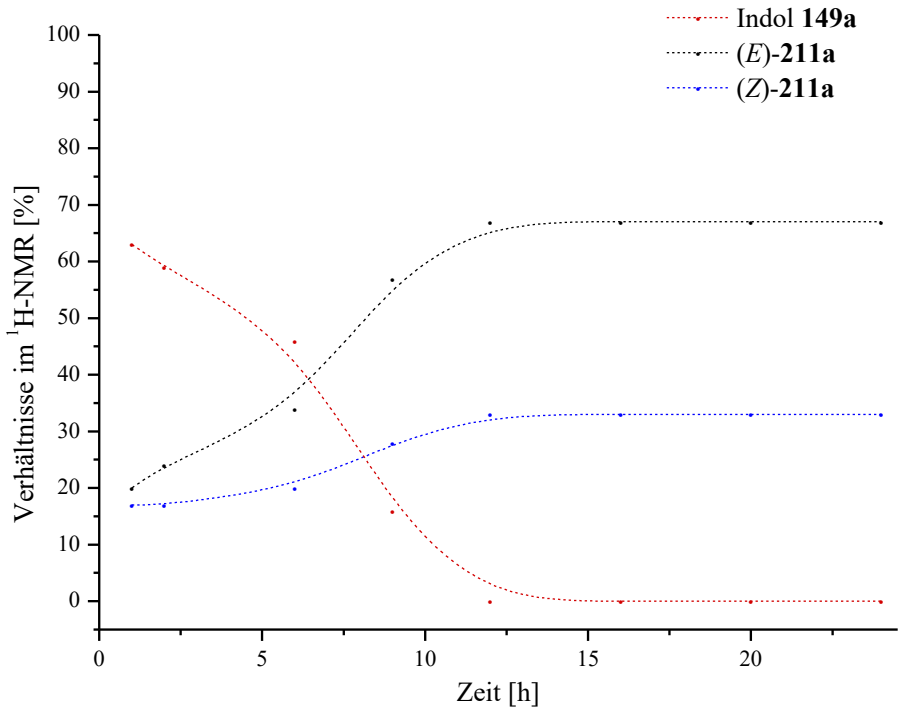
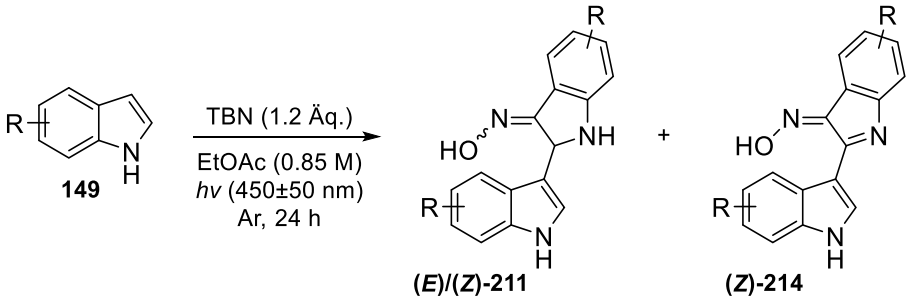


Abbildung 6: Zeitabhängige Untersuchung der Reaktion von 1*H*-Indol (**149a**) mit TBN in Ethylacetat. Verhältnisse wurden durch Integration von Grundlinien-getrennten Signalen im ^{1}H-NMR ohne die Berücksichtigung von Nebenprodukten bestimmt.

Im Folgenden wurden eine Reihe substituierte 1*H*-Indole **149** unter den optimierten Reaktionsbedingungen bestrahlt (λ_{max} = 450±50 nm). Da bereits zu Beginn beobachtet wurde, dass die Reaktionszeit von 12 Stunden bei den substituierten 1*H*-Indol-Derivaten für einen vollständigen Umsatz nicht ausreichte, wurde diese auf 24 Stunden erhöht (**Tabelle 10**). Weiterhin stellte sich die Isolierung der Isomere **(*E*)/(*Z*)-211** als Herausforderung dar, da diese auf Grund ihrer hohen Reaktivität während der Aufarbeitung zu dem vollständig konjugiertem Bicyclus **(*Z*)-214** oxidierten. So konnte das unsubstituierte (*E*)-Isomer **(*E*)-211a** lediglich in einer Ausbeute von 21% isoliert werden, wohingegen die Isolierung der (*Z*)-Komponente nicht möglich war (Eintrag 1).

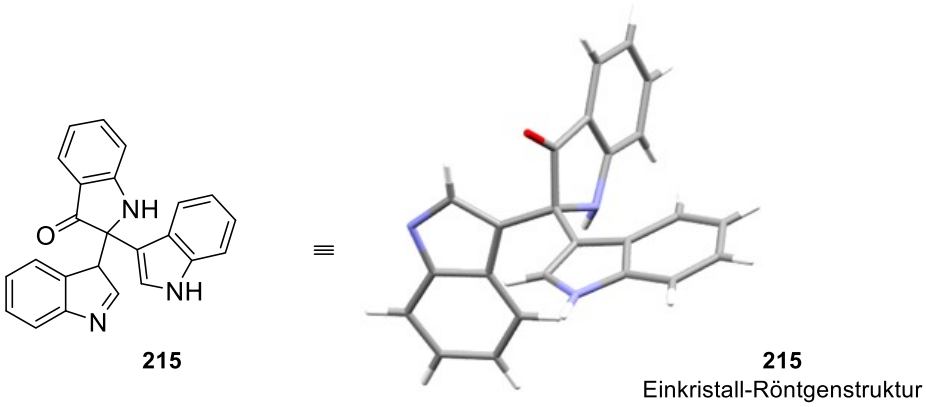
Tabelle 10: Substituierte 1*H*-Indole **149** in der TBN-vermittelten radikalischen Dimerisierung.



#	R	Umsatz 149 [%][a)]	Ausbeute red. (*E*)-211[b)]	Ausbeute red. (*Z*)-211[b)]	Ausbeute ox. (*Z*)-214[b)]
1	H	100	21	0	0
2	5-Br	100	2	5	41
3	7-Br	81	0	0	2
4	5-Me	100	17	0	58
5	4-OMe	100	7	0	0
6	5-OMe	100	41	Spuren	56
7	7-OMe	48	0	0	39
8	5-CN	21	0	0	0
9	5-NO_2	100	0	0	0

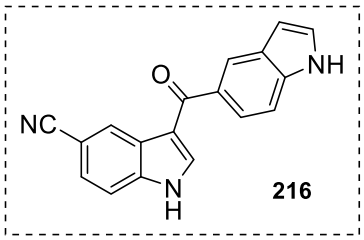
Ansatzgröße: 0.3 mmol von substituierten 1*H*-Indol 149 (1.0 Äq.), Bestrahlung mit blauen Leuchtstoffröhren (2×18 W, 450±50 nm). a) Umsatz wurde ermittelt durch Integration von Grundlinien-getrennten Signalen im ^{1}H-NMR-Spektrum bezogen auf den Standard CH_2Br_2; isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

Als Nebenprodukt konnte weiterhin das 2,2-disubstituierte Indoxyl **215** mittels Röntgenkristallstrukturanalyse identifiziert werden (**Schema 81**). Die Verbindung **215** kristallisiert im monoklinen Kristallsystem mit der Raumgruppe $P2_1/c$ und es befindet sich 4 Moleküle in einer Elementarzelle. Auf Grund der Qualität des Einkristalls war die Ermittlung exakter Strukturparameter nicht möglich, sodass lediglich die Konstitution bestätigt werden konnte.



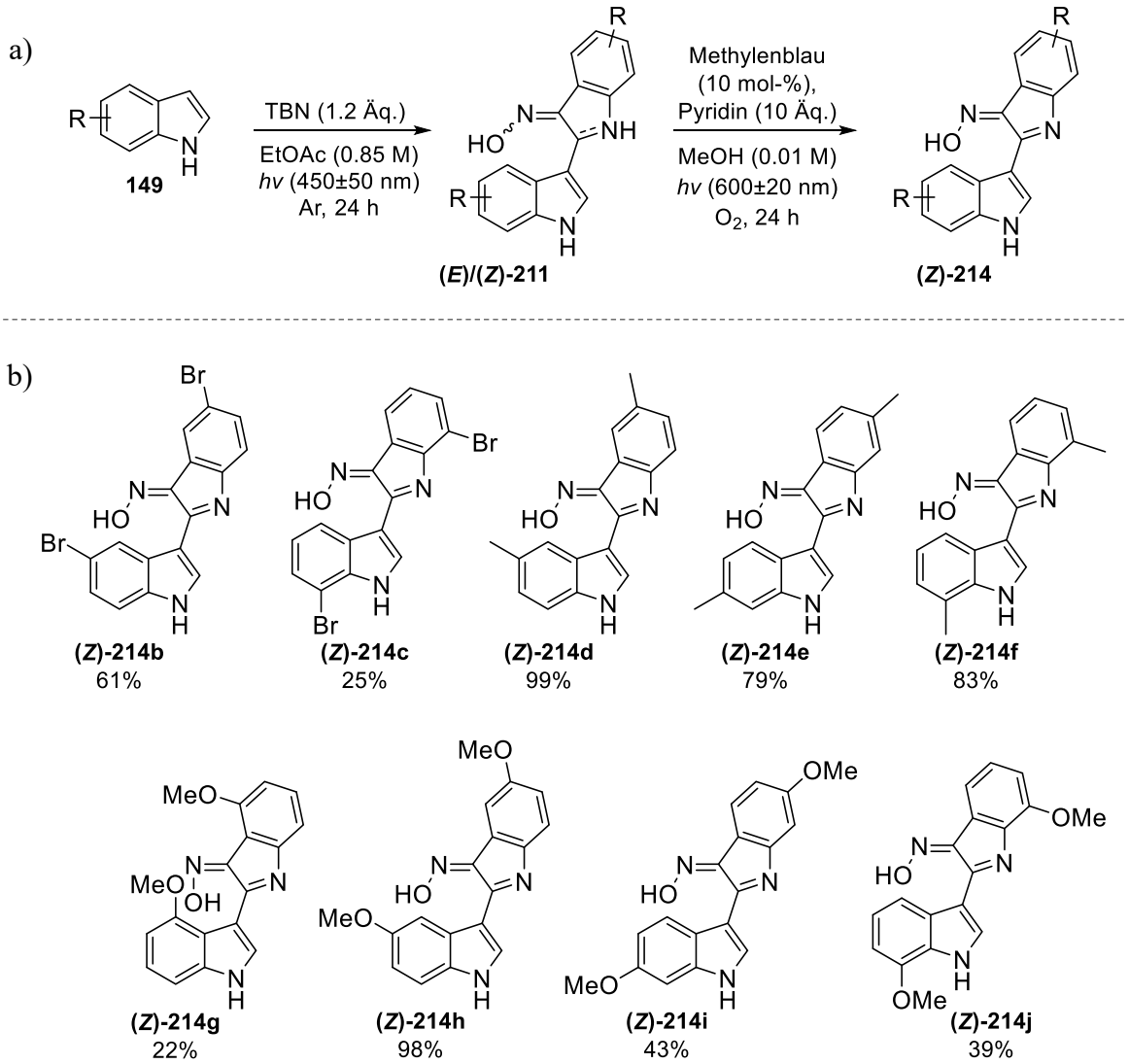
Schema 81: Einkristall-Röntgenstruktur des 2,2-disubstituierten Indoxyls **215**.

Die Verwendung donorsubstituierter Indol-Derivate **149** lieferte neben den (*E*)/(*Z*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-indolin-3-on-oximen (**(*E*)-211a**) und (**(*Z*)-211a**) auch deren oxidiertes (*Z*)-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim (**(*Z*)-214a**), wobei dieses als Hauptprodukt vorlag (Einträge 2−7). Die Bildung des oxidierten Ketoxims **(*Z*)-214** resultierte als Folge der Autoxidation des noch nicht vollständig konjugierten Systems. Die Isolierung des reduzierten als auch des oxidierten Ketoxims **(*E*)/(*Z*)-211** und **(*Z*)-214** konnte ausschließlich mit 5-Brom-1*H*-indol (**149b**) realisiert werden, wobei die Ausbeuten der reduzierten Ketoxime **(*E*)-211b** und **(*Z*)-211b** lediglich 2% bzw. 5% betrugen. Der Bicyclus **(*Z*)-214b** wurde hingegen in einer Ausbeute von 41% isoliert. Auf Grund der geringeren Reaktivität des 7-Brom-substituierten 1*H*-Indols **149f** wurde ausschließlich das oxidierte Ketoxim **(*Z*)-214c** in einer geringen Ausbeute von 2% isoliert (Eintrag 3). Die Verwendung donorsubstituierter 1*H*-Indole an C5-Position lieferte jeweils die höchsten Gesamtausbeuten mit 75% (Eintrag 4) und 97% (Eintrag 6). Mit dem elektronenreichen Methoxysubstituenten konnte weiterhin das oxidierte 7-Methoxy-Ketoxim **(*Z*)-214j** in einer moderaten Ausbeute von 39% isoliert werden (Eintrag 7). Durch den Einsatz von 4-Methoxyindol (**149j**) verringerte sich hingegen die Ausbeute des (*E*)-konfigurierten Ketoxims **(*E*)-211g** auf 7% (Eintrag 5). Akzeptorsubstituierte Indol-Derivate führten zu keiner Bildung der entsprechenden Dimere. Der Umsatz von 5-Cyanoindol (**149k**) betrug in der TBN-vermittelten Reaktion lediglich 21%, wobei ausschließlich das C5−C3'-verbrückte Keton **216** gebildet wurde (Eintrag 8). 5-Nitroindol (**149l**) wurde zwar vollständig umgesetzt, allerdings konnten nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte detektiert werden.



Hinsichtlich ihrer Reaktivität sind elektronenreichere Methyl- und Methoxy-substituierte 1*H*-Indole für die TBN-vermittelte radikalische Dimerisierung geeignet. Trotz geringerer Umsätze finden auch Bromindole in Anhängigkeit ihrer Substitutionsposition Einsatz. Eine Limitation der Methode stellen akzeptorsubstituierte 1*H*-Indol-Derivate dar.

Auf Grund der hohen Neigung zur Autoxidation der Isomere **(*E*)-211** und **(*Z*)-211** wurde eine Methode entwickelt, um selektiv das vollständig konjugierte Ketoxim **(*Z*)-214** darzustellen und somit ein einheitliches Produkt zu generieren. Die Optimierung dieser Reaktion wurde durch eine Methylenblau-sensibilisierte Photooxidation realisiert, indem die entwickelte Photooxygenierung von 2-Arylindolen mit katalytischen Mengen Methylenblau und Pyridin in Methanol nach LING *et al.* angewendet wurde.[219]



Schema 82: Radikalische Dimerisierung von 1*H*-Indol-Derivaten **149** und TBN mit anschließender Methylenblau-sensibilisierter Photooxidation.

Durch die Verwendung von Methylenblau (**20**) als Photosensibilisator wird *in situ* Singulett-Sauerstoff generiert, der das Isomerengemisch vollständig oxidiert. Mittels der Methode nach LING *et al*. konnten neben dem 5-substituierten Bromindol auch das weniger reaktive 7-Bromindol zum entsprechenden vollständig konjugierten Heterocyclus **(*Z*)-214c** in einer Ausbeute von 25% umgesetzt werden. Methylsubstituierte 1*H*-Indole konnten in sehr guten Ausbeuten von 79−99% isoliert werden. Das breiteste Spektrum des Substitutionsmusters konnte mit dem elektronenreichen Methoxysubstituenten erhalten werden. Hierbei war die Substitution aller Positionen am Benzolring in Ausbeuten von 22−98% möglich. Die geringen Ausbeuten der C4- und C7-substituierten 1*H*-Indole konnte hierbei auf die sterische Hinderung der Substituenten zurückgeführt werden.

Durch NOESY-NMR-Spektren konnte die Konfiguration der reduzierten und oxidierten Ketoxime bestätigt werden. Die Korrelationen sind an Hand des 5-Brom substituierten Ketoxims **(*E*)-211b** und **(*Z*)-214b** in **Abbildung 7** schematisch dargestellt.

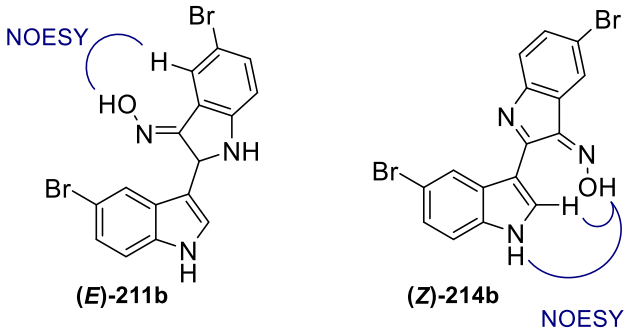


Abbildung 7: Beobachtete NOE-Kontakte im reduzierten (*E*)-Isomer und im konjugierten (*Z*)-Isomer.

Durch den Kern-Overhauser-Effekt (*nuclear overhauser effect*, NOE) konnten in der reduzierten Verbindung Korrelationen zwischen der Hydroxyfunktion und 4'-H detektiert werden. Im Fall der oxidierten Verbindung wird eine Wechselwirkung zwischen der Hydroxyfunktion und 2'-H sowie 1'-NH beobachtet, was darauf schließen lässt, dass das Rotamer mit einer Drehung des oberen Ringsystems von 180° vorliegt. Weiterhin konnte durch die Messung und Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren gezeigt werden, dass alle synthetisierten Derivate **214** nach der vollständigen Oxidation (*Z*)-konfiguriert vorlagen.

Da alle erhaltenen Derivate intensive rote und orangene Färbungen aufweisen, wurden ihre Absorptionseigenschaften mittels UV-Vis-Spektroskopie untersucht. Zunächst wurden die

reduzierten und oxidierten 5-Brom-substituierten Ketoxime betrachtet (**Abbildung 8**). (*E*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-indolin-3-on-oxim (**(*E*)-211b**) ($c = 10^{-5}$ M in MeCN) weist Absorptionsmaxima bei 221 und 258 nm auf. Analoge Absorptionsmaxima liegen bei (*Z*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-indolin-3-on-oxim (**(*Z*)-211b**) ($c = 10^{-5}$ M in MeCN) bei 223 und 271 nm vor. Die Doppelbindungsisomere weisen eine intensive rot-orange Färbung auf, welche als Komplementärfarbe aus der Absorptionsbande um 400 nm resultiert. Bei dem vollständig konjugierten Bicyclus **(*Z*)-214b** ($c = 10^{-5}$ M in MeCN) wird ein Absorptionsmaximum bei 272 nm detektiert und die komplementäre intensive Rotfärbung resultiert aus der Absorption bei 443 nm. Insgesamt liegt im Vergleich zu den reduzierten Isomeren eine bathochrome und eine hypsochrome Verschiebung vor, die durch die Zunahme der Konjugation hervorgerufen wird.[145]

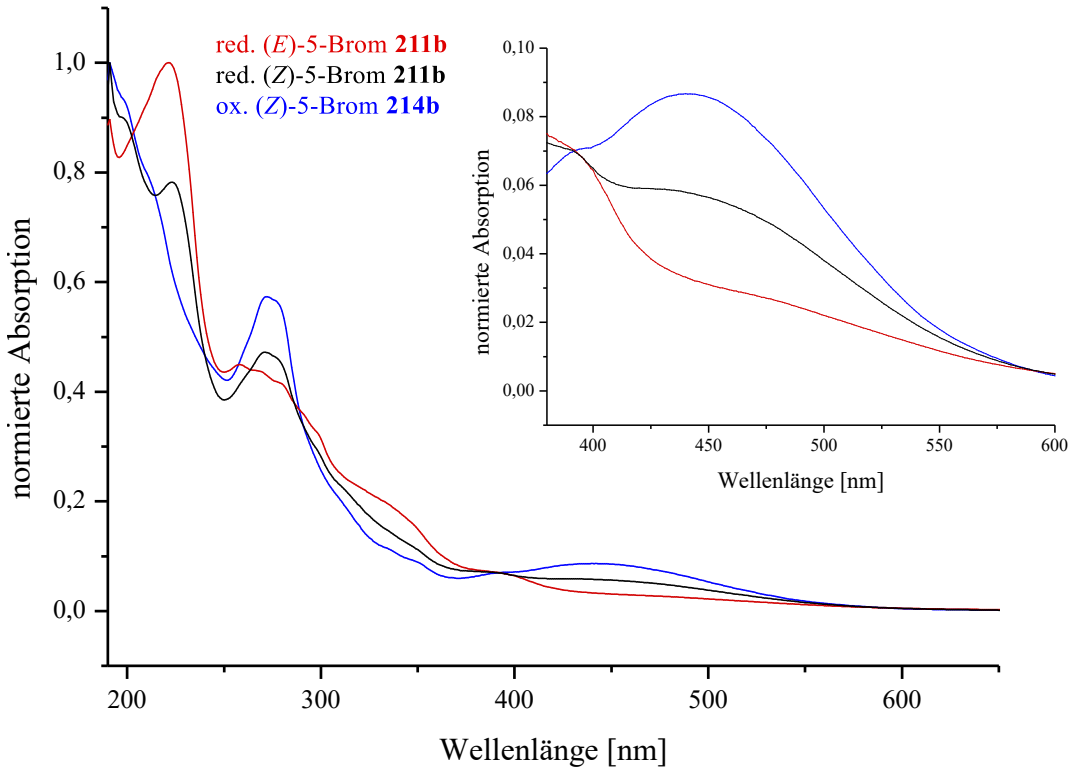


Abbildung 8: UV-Vis-Spektren der 5-Brom-substituierten reduzierten (*E*)- und (*Z*)-Ketoxime **(*E*)-211b** und **(*Z*)-211b** sowie des oxidierten 5-Brom-Ketoxims **(*Z*)-214b** ($c = 10^{-5}$ M in MeCN, d = 1 cm).

Der Vergleich verschiedener Methyl-substituierter oxidierter Ketoxime **(*Z*)-214d-f** sollte Aufschluss über die Absorption in Abhängigkeit des Substitutionsmusters geben

(**Abbildung 9**). Analog zum Brom-substituierten 1*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim **(*Z*)-214b** werden Absorptionsmaxima bei 257−275 nm detektiert ($c = 10^{-5}$ M in MeCN). Die intensive Rotfärbung der Methyl-substituierten 1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxime **(*Z*)-214d-f** entsteht durch die Absorption im Bereich des sichtbaren Lichts bei 450 nm aller dimerer Verbindungen. Hierbei ist nur eine geringfügige bathochrome Verschiebung von der C5- zur C7-Position um 6 bzw. 8 nm zu beobachten.

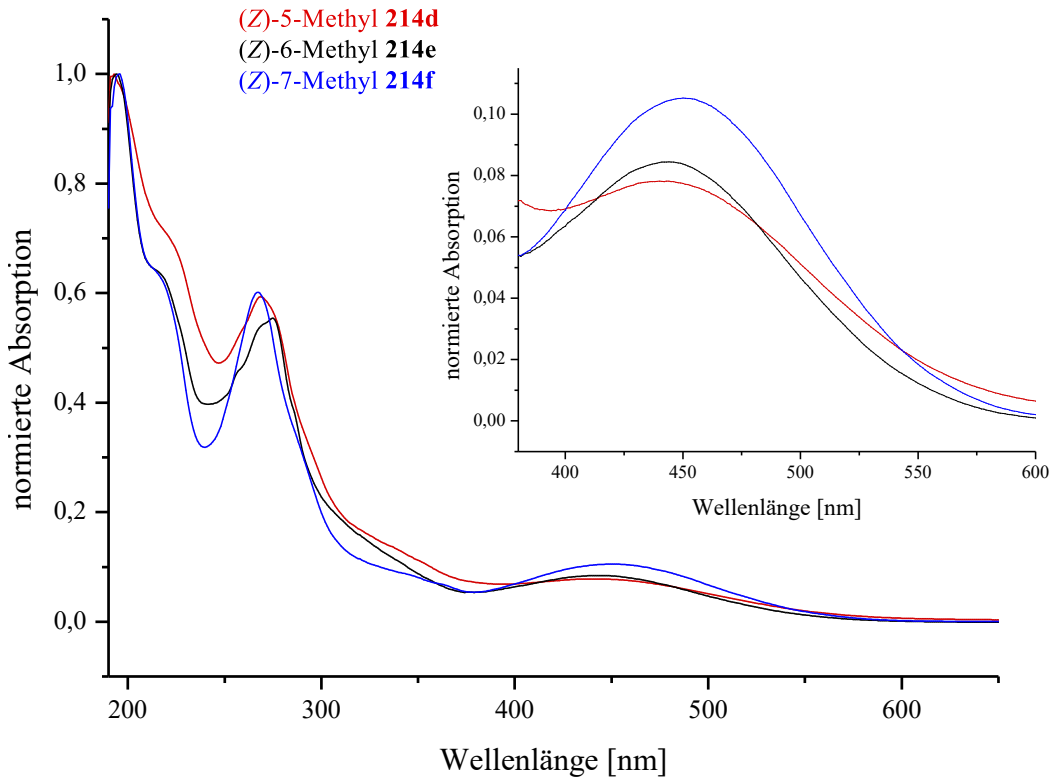


Abbildung 9: UV-Vis-Spektren Methyl-substituierter Ketoxime **(*Z*)-214d-f** im Vergleich ($c = 10^{-5}$ M in MeCN, d = 1 cm).

Weiterhin wurde Position der Methoxyfunktion bezüglich ihres Einflusses auf das Absorptionsverhalten untersucht (**Abbildung 10**). Besonders auffällig ist hierbei das UV-Vis-Spektrum von 4-Methoxy-1*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim (**(*Z*)-214g**), da hierbei vier Absorptionsbanden im Vergleich zu den zwei üblichen Signalen auftreten. Im UV-Bereich werden Maxima bei 216 und 283 nm detektiert. Weiterhin weist 4-Methoxy-Ketoxim **(*Z*)-214g** zwei Absorptionsmaxima im sichtbaren Spektralbereich bei 376 und 559 nm auf. Die komplementäre violette Färbung dieser Verbindung resultiert somit als

Mischfarbe dieser Absorptionsbanden. Bei Ketoximen mit der der Methoxyfunktion an C5- bis C7-Position werden Maxima um 270 und 460 nm detektiert, sodass eine Rotfärbung auftritt. Ein Vergleich der Signale liefert keinen Hinweis auf einen vorhersagbaren Einfluss der Substitutionsposition auf die Verschiebung der Absorptionsmaxima.

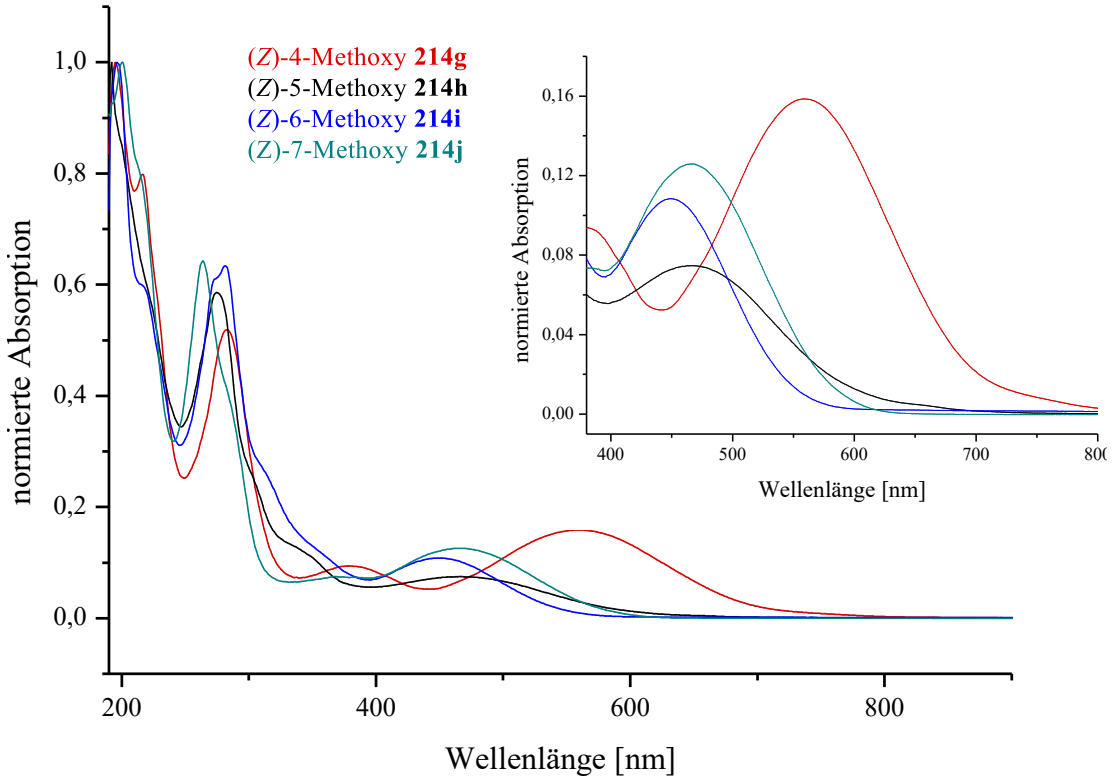


Abbildung 10: UV-Vis-Spektren oxidierter (*Z*)-Methoxy-substituierter Ketoxime **(*Z*)-214g-j** im Vergleich ($c = 10^{-5}$ M in MeCN, d = 1 cm).

Abschließend wurden die Absorptionseigenschaften der Substituenten untereinander verglichen. An Hand der Spektren ist zu erkennen, dass die Absorptionsmaxima in Abhängigkeit der Substituenten in C7-Position mit zunehmendem induktiven Effekt bathochrom verschoben sind (**Abbildung 11**). Somit führt die elektronenreiche Methoxyfunktion durch die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs zu der stärksten Verschiebung in den langwelligen Bereich.[145] Durch die Substitution an C7-Position wird hingegen eine stärkere bathochrome Verschiebung durch den Methylsubstituenten im Vergleich zu dem Bromsubstituenten beobachtet. Analoge Ergebnisse werden mit Methoxy als Substituent im Vergleich zur Verschiebung der C5-Substitution erhalten. Im direkten

Vergleich tritt weiterhin ein hypsochrome Verschiebung durch die Methoxyfunktion auf, die auf die freien Elektronenpaare des Substituenten zurückzuführen ist.[145]

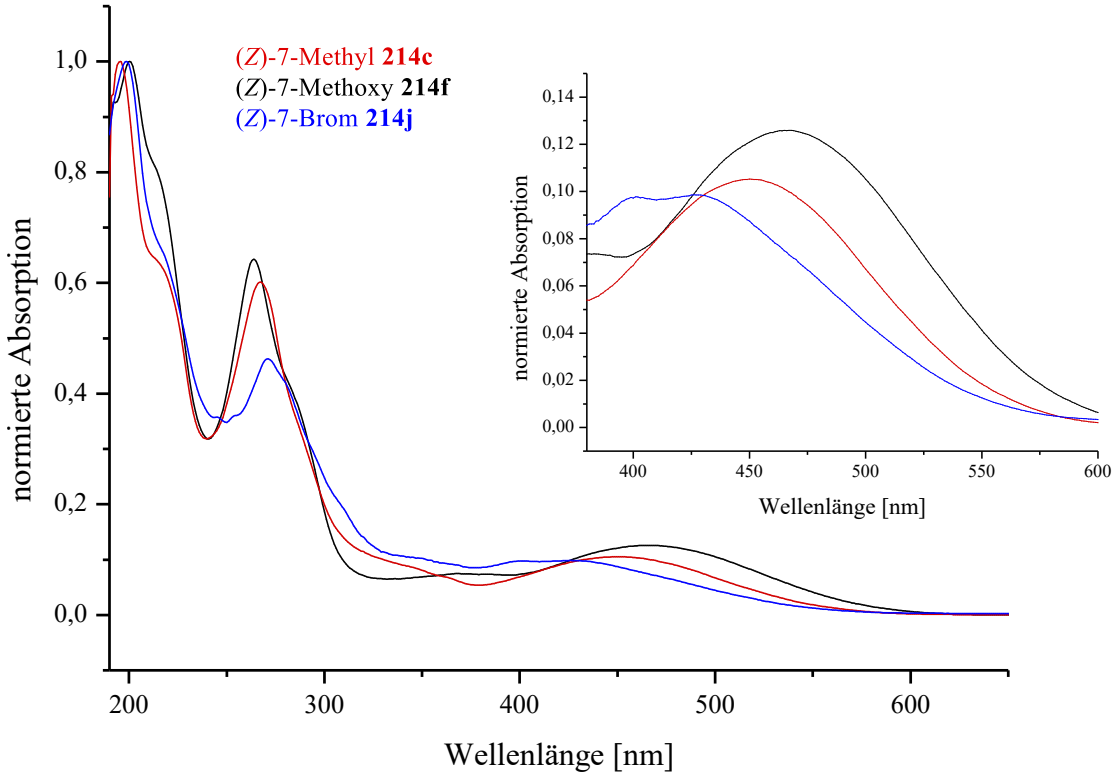
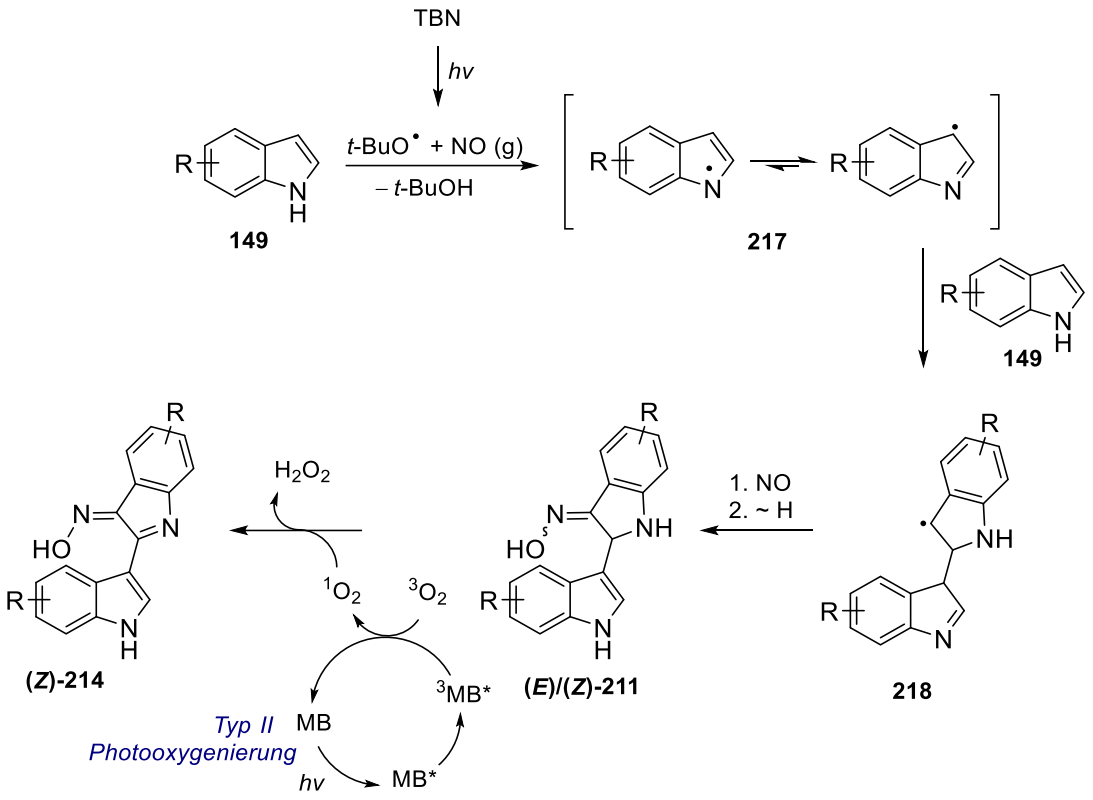


Abbildung 11: UV-Vis-Spektrum oxidierter C7-substituierter Ketoxime **(*Z*)-214c,f** und **j** im Vergleich ($c = 10^{-5}$ M in MeCN, d = 1 cm).

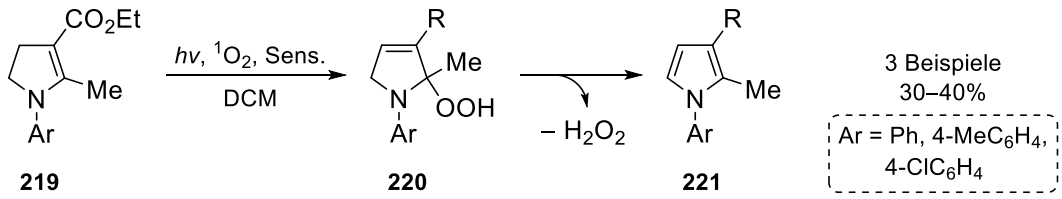
3.2.1.1 REAKTIONSMECHANISMUS

Basierend auf den Ergebnissen und den Kenntnissen über die photolytische Bindungsspaltung von *tert*-Butylnitrit kann ein Mechanismus für die radikalische Dimerisierung von 1*H*-Indolen **149** und der Anlagerung von NO unter Ausbildung einer neuen C−N-Bindung formuliert werden (**Schema 83**). Die Photolyse von *tert*-Butylnitrit liefert Stickstoffmonoxid und das *tert*-Butoxylradikal, welches das Wasserstoffatom am Indol-Stickstoff unter Bildung von *tert*-Butanol abstrahiert. Das C3-zentrierte und mäßige elektrophile Indolylradikal **217** addiert an die elektronenreiche Doppelbindung des Indols. Durch die Anlagerung von Stickstoffmonoxid wird eine neue C−N-Bindung ausgebildet und die (*E*)/(*Z*)-Isomere **211** werden nach einer Wasserstoffatom-Verschiebung generiert.



Schema 83: Postulierter Mechanismus der photoinduzierten radikalischen Dimerisierung von 1*H*-Indol **149** mit TBN mit anschließender Methylenblau-sensibilisierter Photooxidation.

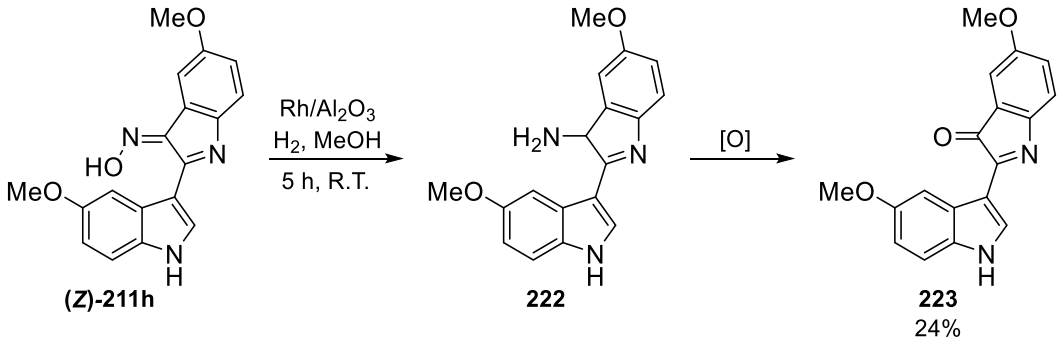
Der zweite Reaktionsschritt erfolgt über eine Typ II Photooxidation mit Methylenblau (**20**) als Photosensibilisator. Dieser gelangt durch Anregung und *Intersystem Crossing* (ISC) in seinen angeregten Triplett-Zustand. Unter Relaxation des Sensibilisators wird durch einen Triplett-Energietransfer die hochreaktive Singulett-Sauerstoff Spezies $^1O_2$ aus Triplett-Sauerstoff $^3O_2$ erzeugt, welcher anschließend die Indol-Ketoxime **(*Z*)-214** unter Abspaltung von Wasserstoffperoxid oxidiert.[220,221] Die Nutzung von Singulett-Sauerstoff zur Dehydrierung fünfgliedriger ungesättigter Heterocyclen wurde bereits 1997 von der Gruppe von LEUNG beschrieben (**Schema 84**).[222,223]



Schema 84: Singulett-Sauerstoff-sensibilisierte Photooxidation von Dihydropyrrol **219**.[222]

Die Dehydrierung von Dihydropyrrol **219** erfolgt durch Anlagerung von Singulett-Sauerstoff an das intermediäre Hydroperoxid **220** und dessen anschließende Zersetzung liefert Pyrrol **221**.[222] Analog zur Darstellung substituierter Pyrrole verläuft die Oxidation des (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisches der Ketoxime **211**.

Die funktionelle Gruppe der Oxime wurde in einer Folgereaktion an Hand des 5-Methoxy-substituierten 1*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxims **(*Z*)-214h** in einer Modellreaktion transformiert. Durch die Verwendung katalytischer Mengen an Rhodium auf Aluminiumoxid wurde die Reduktion der Oximfunktion unter Wasserstoffatmosphäre zu Amin **222** realisiert (**Schema 85**).[224] Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt, sodass nach einer Reaktionszeit von fünf Stunden ein vollständiger Umsatz des Ketoxims **(*Z*)-214h** nachgewiesen werden konnte. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde allerdings nicht das erwartete Amin **222**, sondern Keton **223** in einer Ausbeute von 24% isoliert.



Schema 85: Folgereaktion zum Nachweis der Ketoxim-Funktion.

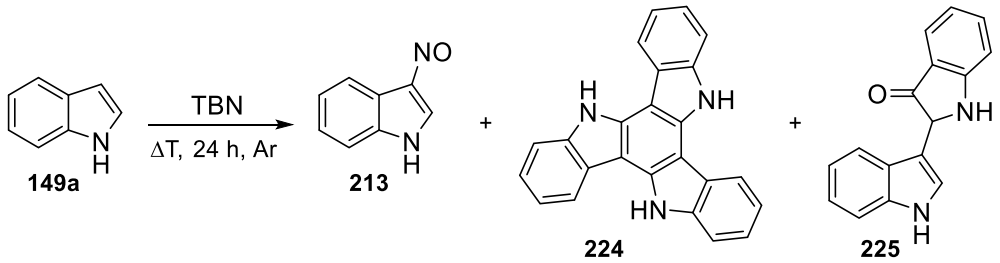
Auf Grund der hohen Neigung zur Autoxidation wurde Amin **222** bei Kontakt mit der Luft über das intermediäre und sofort hydrolysierte Imin zu dem violetten Keton **223** oxidiert. Diese Oxidationsprodukte wurden weiterhin bei der Dimerisierung von 1*H*-Indolen **149** zur Darstellung Aryl-substituierter Ketoxime **(*E*)/(*Z*)-211** in nahezu allen 1H-NMR-Rohspektren nachgewiesen.

3.2.2 THERMISCHE REAKTION VON 1*H*-INDOLEN MIT *TERT*-BUTYLNITRIT

Wie in Kapitel 1.4 beschrieben, kann die Spaltung der N−O-Bindung sowohl photochemisch als auch thermisch erfolgen.[85] Daher wurde neben der photoinduzierten Dimerisierung eine thermische Variante untersucht. Unter den Standardbedingungen der photochemischen Reaktion wurde in Ethylacetat bei 85 °C nach 24 Stunden kein Umsatz von 1*H*-Indol (**149a**)

beobachtet (Eintrag 1). Auf Grund dessen wurden Optimierungsversuche bezüglich der Stöchiometrie sowie des Lösungsmittels durchgeführt (**Tabelle 11**). Analoge Ergebnisse wurden mit Cyclohexan als Lösungsmittel erhalten (Eintrag 2). Die Verwendung von Toluol und Dimethylformamid begünstigte die Bildung von 3-Nitroso-1*H*-indol (**213**) (Eintrag 3 und 4) durch die *in situ* Bildung von NO und dessen Anlagerung an die C3-Position von 1*H*-Indol (**149a**). Weiterhin konnte die Cyclotrimerisierung von 1*H*-Indol (**149a**) unter Ausbildung von Triazatruxen (**224**) in dem aprotischen, unpolaren Lösungsmittel beobachtet werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte die C3-symmetrische Verbindung **224** in einer Ausbeute von 9% isoliert werden. Gemäß der Van-t'-Hoff'schen Regel wird die Reaktionsgeschwindigkeit durch eine Temperaturerhöhung von 10 K verdoppelt oder kann sogar verdreifacht werden. Diese Temperatur-Geschwindigkeits-Abhängigkeit kann als Erklärung der Produktbildung mit Toluol anstelle von Ethylacetat gelten.

Tabelle 11: Optimierung der thermischen Reaktion von 1*H*-Indol **149a** und TBN.



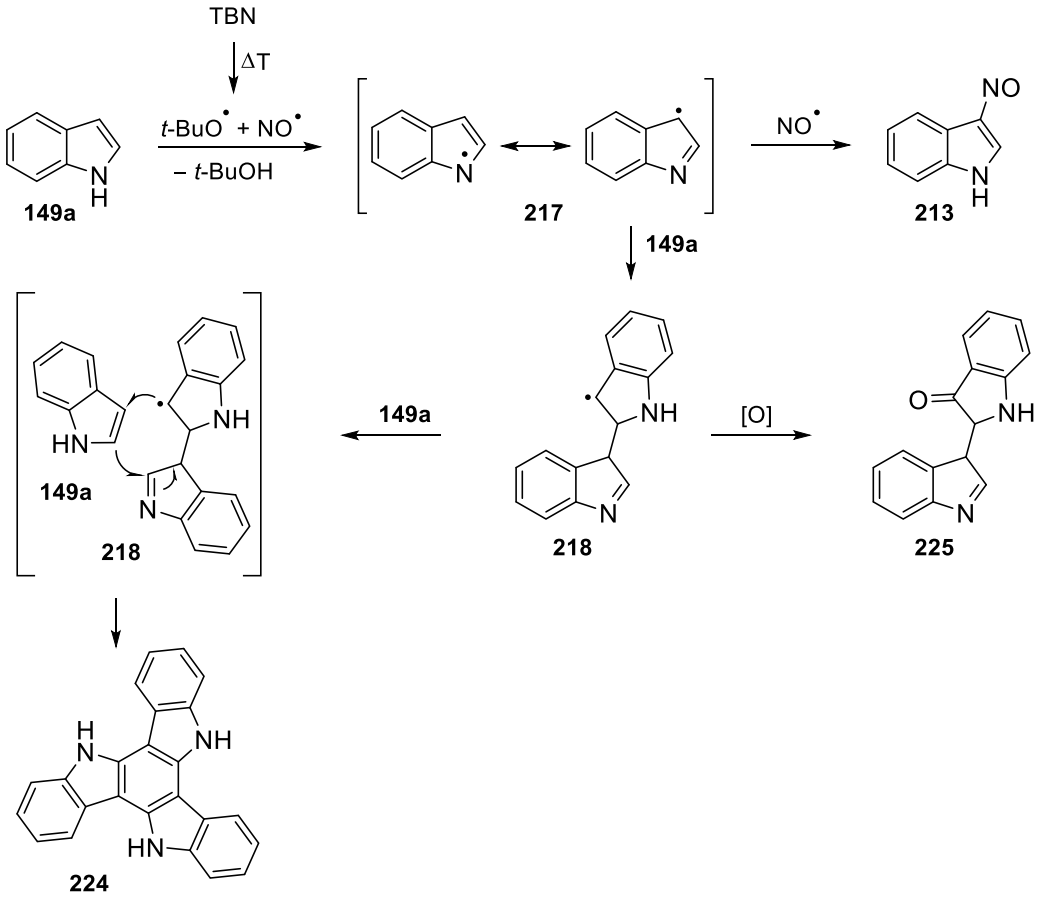
#	Lösungsmittel	Temp. [°C]	TBN [Äq.]	Ausbeute 213 [%][a)]	Ausbeute 224 [%][a)]	Ausbeute 225 [%][a)]
1	Ethylacetat	85	1.2	0	0	0
2	Cyclohexan	85	1.2	0	0	0
3	Toluol	120	1.2	30 (29[b)])	9 (9[b)])	0
4	DMF	155	1.2	13	0	0
5	Toluol	120	1.0	0	0	0
6	Toluol	120	2.4	47	0	7
7	Toluol	120	3.0	39	0	6
8	Toluol	120	3.6	34	0	0

Ansatzgröße: 0.3 mmol von 1*H*-Indol (149a). a) Umsatz wurde ermittelt durch Integration von Grundlinien-getrennten Signalen im ^{1}H-NMR-Spektrum bezogen auf den Standard CH_2Br_2; isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

Variationen der Stoffmengenverhältnisse begünstigten durch den hohen Überschuss an Stickstoffmonoxid im System ausschließlich die Bildung von 3-Nitroso-1*H*-indol (**213**). Weiterhin wurde die reduzierte Verbindung von Indoxylrot **225** als Nebenprodukt in geringen Ausbeuten von 7% bzw. 6% generiert (Eintrag 6 und 7). Allerdings war es bedauerlicherweise nicht möglich, die Ausbeute von Triazatruxen (**224**) auf Grund der Vielzahl an Nebenreaktionen zu steigern. Die Darstellung von Triazatruxen-Derivaten ist auf Grund seiner photochemischen und photophysikalischen Eigenschaften von großem Interesse, da ihre hohe thermodynamische Stabilität und das ausgedehnte delokalisierte π-System ihnen Verwendung als Bausteine in optoelektrischen Bauelementen ermöglichen.[225,226]

3.2.2.1 REAKTIONSMECHANISMUS

Basierend auf den Ergebnissen der Optimierung können Rückschlüsse auf den Mechanismus gezogen werden. Da die Produktbildung unter Verwendung eines unpolaren, protischen Lösungsmittels begünstigt wird, kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der Mechanismus über analoge Intermediate wie die photoinduzierte Variante verläuft (**Schema 86**).



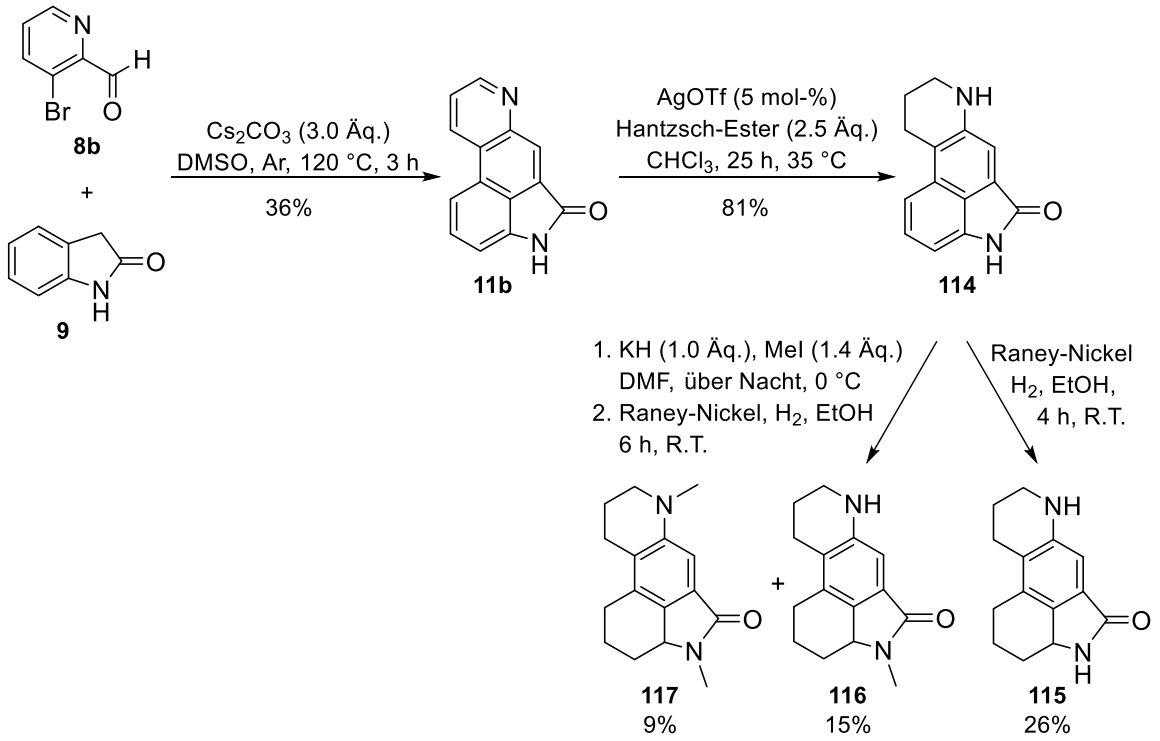
Schema 86: Mechanismus der radikalischen thermischen Reaktion von 1*H*-Indol (**149a**) und TBN.

Der Bindungsbruch der N−O-Bindung wird durch Thermolyse von TBN unter Ausbildung von *tert*-Butoxylradikal und Stickstoffmonoxid induziert. Abstraktion des Wasserstoffatoms am Indol-Stickstoff durch *tert*-Butoxylradikal liefert Butanol und Indolyl-Radikal **217**. Im Folgenden kann die Rekombination des benzylischen Radikals mit Stickstoffmonoxid zu 3-Nitroso-1*H*-indol (**213**) oder einer zweiten 1*H*-Indol-Einheit **149a** unter Ausbildung des C2–C3-verbückten Dimer-Radikals erfolgen. Oxidation liefert die Vorläuferverbindung von Indoxylrot **225** und die Addition einer weiteren 1*H*-Indol-Einheit gefolgt von einer (4+2)-Cyclisierung führt zur Bildung von Triazatruxen (**224**).

4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

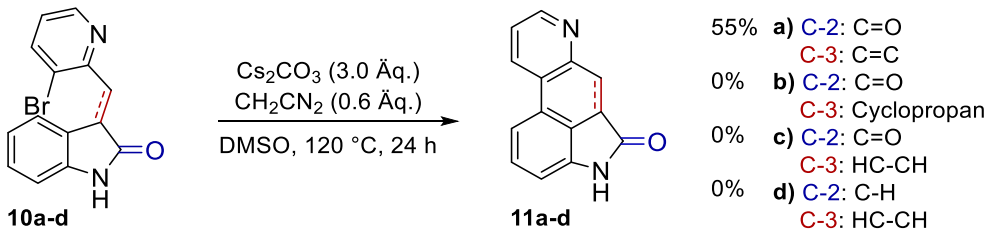
Im Rahmen dieser Promotionsarbeit stand die Entwicklung neuer photoinduzierter und thermischer Methoden zum Aufbau komplexer heterocyclischer Kohlenstoffgerüste mit dem Indol-Strukturfragment im Fokus, indem kohlenstoffzentrierte Radikale zur Knüpfung neuer C−C-Bindungen erzeugt wurden. Von besonderem Interesse waren hierbei die mechanistischen Untersuchungen der C−H-Funktionalisierung sowie die Aufklärung der chemischen und physikalischen Eigenschaften der neuen Verbindungsklassen.

Im ersten Kapitel wurden Methoden zur Darstellung funktionalisierter Indolochinoline beschrieben. In einer thermischen, metallfreien basenvermittelten Aldolreaktion mit anschließender intramolekularer homolytischen aromatischen Substitution konnte die tetracyclische Vorläuferverbindung **11b** des [*cd*]-anellierten Indolalkaloids *Ergolin* (**15**) dargestellt und mittels Übergangsmetall-katalysierten Reduktionsreaktionen eine neue Verbindungsklasse der Octahydroindolochinolinone generiert werden (**Schema 87**).



Schema 87: Basenvermittelte Aldolreaktion mit anschließender HAS, gefolgt von Übergangsmetall-katalysierten Reduktionen zur Darstellung methylierter und unsubstituierter Octahydroindolochinolinone.

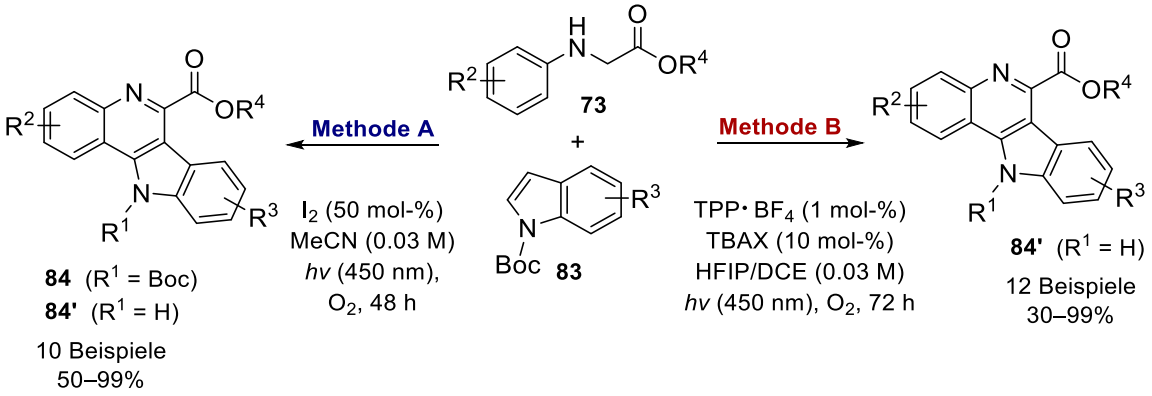
Neben der Darstellung der reduzierten Indolochinolinone wurden mechanistische Untersuchungen bezüglich der intramolekularen homolytischen aromatischen Substitution sowie die Entwicklung einer photokatalytischen Variante ausgehend von (*E*)-3-(2-Brombenzyliden)indolin-2-on (**(*E*)-10a**) und (*E*)-3-((3-Brompyridin-2-yl)methylen)indolin-2-on (**(*E*)-10b**) angestrebt. Hierfür wurden zunächst durch analytische Verfahren Kenntnisse über die photophysikalischen, elektrochemischen und photochemischen Eigenschaften der Aldolkondensationsprodukte **(*E*)-10a** und **(*Z*)-10b** gewonnen. Es konnte gezeigt werden, dass die Cyclisierungsreaktion ausschließlich thermisch induziert werden konnte, während unter photochemischen Bedingungen eine Photoisomerisierung erfolgte. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sowohl die Oxindol-Funktion als auch die Doppelbindung an der C3-Position essenziell für die Bildung des Pyridin-anellierten Tetracyclus **11** sind, indem modifizierte Pyridylbromid **10** mit Malononitril als Elektronendonor umgesetzt wurden (**Schema 88**).



Schema 88: Cyclisierungsreaktion modifizierter Benzylbromide **10a-d**.

Neben den [*cd*]-anellierten Indolochinolinen, konnten ihre [*bc*]-anellierten Isomere in einer photoinduzierten metallfreien aeroben Tandem Dehydrierung/POVAROV/Aromatisierungsreaktion dargestellt werden. Hierfür wurden zwei Protokolle ausgearbeitet, durch die eine Iod-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktion von *N*-Aryl-Glycinestern **73** mit *N*-Boc-geschützten Indolen **83** sowie eine photoorganokatalytische Variante mit Triphenylpyrylium Tetrafluoroborat und Halogeniden ermöglicht wurden. Unter Sauerstoffatmosphäre und Bestrahlung mit sichtbarem Licht konnten mit der Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion zehn donorsubstituierte *N*-Boc-geschützte Indolochinoline als Hauptprodukt sowie entschützte Tetracyclen als Nebenprodukt nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden dargestellt werden. Die Konstitution der Cycloaddukte konnte an Hand des 5-Methoxy-substituierten Indolochinolins **84a** mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Die Verwendung des polaren Lösungsmittelgemisches HFIP/DCE führte in der photokatalytischen Variante nach einer Reaktionszeit von 72 Stunden zu den

entschützten Indolchinolinen als Hauptprodukt. Daher wurde eine vollständige Entschützung mit Trifluoressigsäure während der Aufarbeitung angeschlossen. Mittels der photokatalytischen Variante konnten neben den donorsubstituierten Cyclisierungsprodukten weiterhin auch unsubstituierte sowie akzeptorsubstituierte Indolochinoline durch den Einsatz stärkerer Oxidationsmittel wie Br_2 und Cl_2, *in situ* generiert aus TBABr und TBACl, in guten Ausbeuten synthetisiert werden (**Schema 89**).

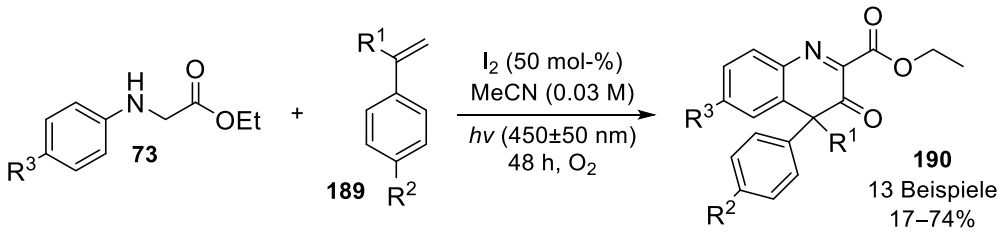


Schema 89: Iod- und Iodid-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktionen.

Weitere geeignete 2π-Komponenten stellten das *N*-Boc-geschütze 2-Methylindol **83f** sowie Benzofuran (**162**) in der Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion dar. Mit diesem weiteren adäquaten Dienophil konnten drei Benzofuro[2,3-*c*]chinoline unter Umkehr der Regioselektivität, bestätigt durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse, in Ausbeuten von 42−94% isoliert werden. Mechanistische Untersuchungen zeigen, dass der Schlüsselschritt sowohl in der Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion, als auch in der photokatalytischen Variante durch die intermediäre Bildung des Imins **148** realisiert wird. Dieses geht im Folgenden mit *N*-Boc-Indol **83** eine BRØNSTED-Säure-vermittelte (4+2)-Cycloaddition unter Ausbildung des tetracyclischen Strukturmotivs **177** ein. In einer schrittweisen Oxidation wird Tetrahydroindolochinolin **152** durch Sauerstoff und atomares Iod zu Indolochinolin **84** oxidiert. Da die Kontrollexperimente zeigen, dass in der photokatalytischen Variante die Halogenid-Ionen zu einer Umsatzsteigerung von 30−35% führen, muss ein zweiter untergeordneter Reaktionspfades vorliegen. Durch einen photoinduzierten Elektronentransfer (PET) zwischen Halogenwasserstoff und dem angeregten Zustand des Photokatalysators wird X_2 gebildet, welches in Anwesenheit von Wasser zu Hypohalogenid umgesetzt wird. Eine anschließende Protonierung von Imin **148** liefert *N*-Haloiminium-Ion **148**-H^+, welches in einer (4+2)-Cycloaddition mit

N-Boc-Indol **83** unter Regeneration von Halogenwasserstoff Dihydrochinolin **152** liefert. Durch die abschließende langsamere Oxidation durch Sauerstoff wird das aromatische tetracyclische *N*-Boc-geschützte Indolochinolin **84** gebildet.

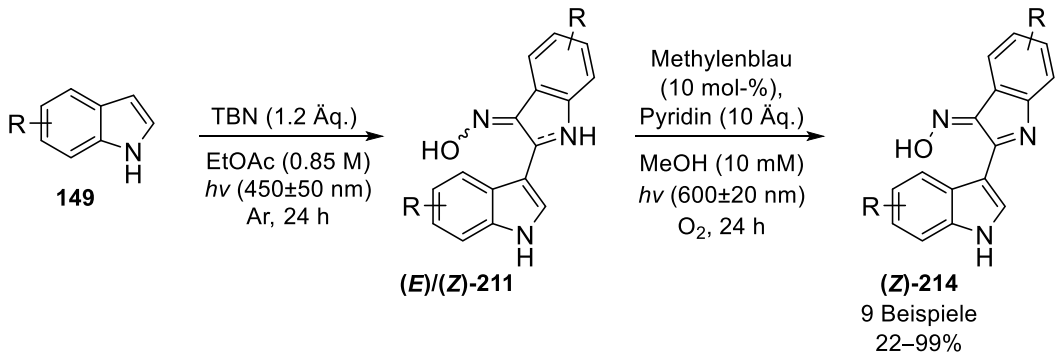
Durch die Verwendung von α-Methylstyrol **189** als weiterer geeigneter 2π-Baustein konnte eine weitere Verbindungsklasse der 3,4-Dihydrochinolin-3-one **190** mittels der Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion mit abschließender aerober C−H-Oxidation dargestellt werden. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden 13 bicyclische Heteroaromaten in Ausbeuten von 17−74% synthetisiert (**Schema 90**).



Schema 90: Iod-vermittelte dehydrierende POVAROV-Reaktion zur Darstellung polysubstituierter Chiolin-3-one **190**.

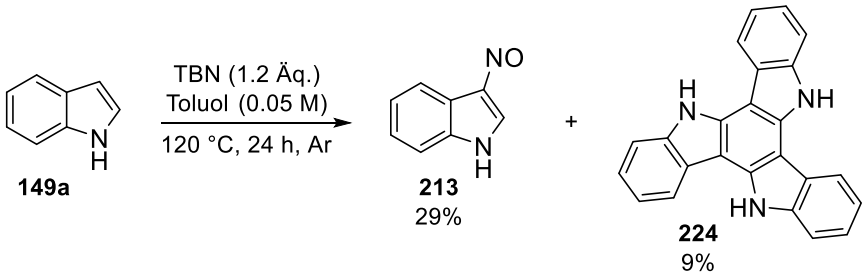
Mechanistische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass nach der (4+2)-Cycloaddition durch die Abstraktion eines Wasserstoffatoms durch Iodwasserstoff ein C3-zentriertes Radikal erhalten wird, an dem Sauerstoff unter Ausbildung von Peroxyradikalen addiert wurde. Gefolgt von einem Kettenfortpflanzungsschritt unter Ausbildung von Hydroperoxid wird nach anschließender Protonierung unter Eliminierung von Wasser 3,4-Dihydrochinolin-3-on **190** erhalten.

Im dritten Kapitel wurde die thermische und photoinduzierte Dimerisierung von 1*H*-Indolen mit *tert*-Butylnitrit untersucht. Es konnte bei der Umsetzung von 1*H*-Indol **149** mit stöchiometrischen Mengen *tert*-Butylnitrit in Ethylacetat unter photochemischen Bedingungen die Dimerisierung zweier 1*H*-Indol-Einheiten mit der Anlagerung von NO-Radikalen unter Ausbildung einer neuen C−N-Bindung beobachtet werden (**Schema 91**). Durch die Ausbildung der Ketoxim-Funktion wurden neben den C2–C3'-verbrückten (*E*)/(*Z*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-indolin-3-on-oximen **(*E*)-211** und **(*Z*)-211** auch deren oxidiertes (*Z*)-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim **(*Z*)-214** erhalten. Die Darstellung eines einheitlichen Produktes erfolgte durch die abschließende Methylenblau-sensibilisierte Photooxidation der Zwischenprodukte **211**.[219]



Schema 91: Photoinduzierte Dimerisierung von 1*H*-Indolen **149** mit abschließender Methylenblau-sensibilisierter Photooxidation.

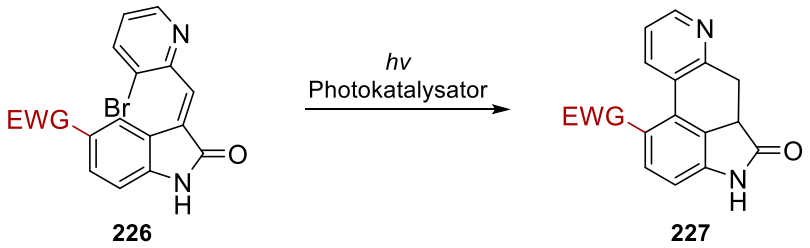
Mittels der photoinduzierten Dimerisierung konnten eine neue Verbindungsklasse der (*Z*)-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxime **(*Z*)-214** in Ausbeuten von 22−99% dargestellt werden, deren Konfiguration durch die Aufnahme von NOESY-Korrelationsspektren bestätigt wurde. Weiterhin wurden die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindungen mittels UV-Vis-Spektroskopie untersucht, da diese Verbindungsklasse strukturelle Ähnlichkeit zu dem Farbstoff *Indoxylrot* (**209**) aufweist. Mechanistische Untersuchungen lassen auf eine radikalische Dimerisierung schließen, in der *in situ* generierte *tert*-Butoxylradikale durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms das stabilisierte benzylische C3-Indolylradikal generieren. Durch Addition einer weiteren 1*H*-Indol-Einheit werden unter Ausbildung einer neuen C−C-Einfachbindung und abschließender Rekombination des C2-Indolylradikal mit dem NO-Radikal die Indol-Ketoxime **(*Z*)-214** nach einer intramolekularen Wasserstoffatom-Verschiebung erhalten. Da die Spaltung der N−O-Bindung in TBN sowohl photochemisch als auch thermisch erfolgen kann, wurde neben der photoinduzierten Dimerisierung eine thermische Variante entwickelt (**Schema 92**).



Schema 92: Thermische Nitrosierung und Trimerisierung von 1*H*-Indol **149a** mit TBN.

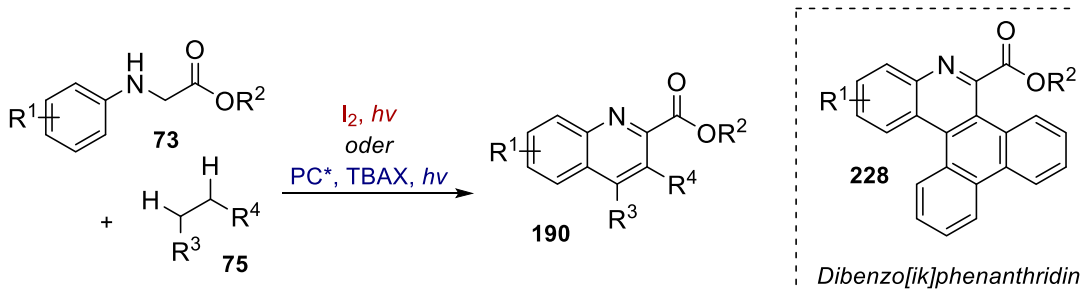
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen von 120 °C in Toluol unter Argonatmosphäre konnte nach 24 Stunden 3-Nitroso-1*H*-indol (**213**) und das hochsymmetrische Triazatruxen (**221**) in Ausbeuten von 29% bzw. 9% isoliert werden. Analog zur photoinduzierten Variante beruht der postulierte Mechanismus auf der Bildung des stabilisierten benzylischen C3-Indolylradikals und der Addition einer 1*H*-Indol-Einheit. Allerdings kommt es statt der Anlagerung von NO zu einer erneuten Addition eines weiteren 1*H*-Indols, sodass in einer intramolekularen (4+2)-Cyclisierung Triazatruxen **221** generiert wird.

Die erhaltenen Ergebnisse geben Anlass für weiterführende Untersuchungen und Projekte. In Bezug auf die thermische C4−H-Funktionalisierung zur Darstellung [*cd*]-anellierter Indolochinolinone soll weiterhin eine photokatalytische reduktive Dehalogenierung zur Erzeugung kohlenstoffzentrierter Radikale und anschließender Cyclisierung entwickelt werden. Eine Möglichkeit stellt die Verwendung substituierter Oxindol-Einheiten dar, sodass ein Ringschluss durch den direkten Einfluss elektronenziehender Substituenten und der damit verbundenen Aktivierung der C4-Position von 1*H*-Indol realisiert werden kann (**Schema 93**).[34]



Schema 93: Radikalische Cyclisierung durch direkten Substituenteneinfluss.

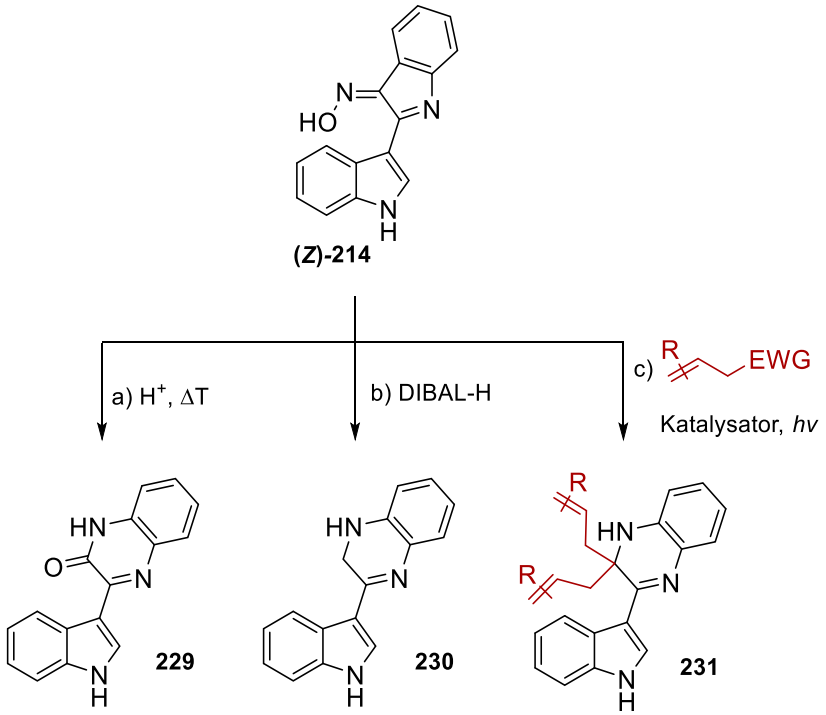
Auf Grundlage der photoinduzierten aeroben Tandem Dehydrierung/POVAROV/Aromatisierungsreaktion zur Darstellung substituierter 11*H*-Indolo[3,2-*c*]chinoline **84** und 3,4-Dihydrochinolin-3-one **190** ist die Entwicklung einer metallfreien C−H-Funktionalisierung in Form der doppelten oxidativen dehydrierenden (DOD) Cyclisierungsreaktion zum Aufbau des Chinolin-Strukturmotivs gegeben. Darüber hinaus können die generierten 3,4-Diphenyl-substituierten Chinolinen **190** in einer Eintopf-Reaktion zu Dibenzo[*ik*]-phenanthridin (**228**) unter photochemischen Bedingungen cyclisiert werden.[206,207]



Schema 94: Doppelte oxidative dehydrierende (DOD) Cyclisierungsreaktion.

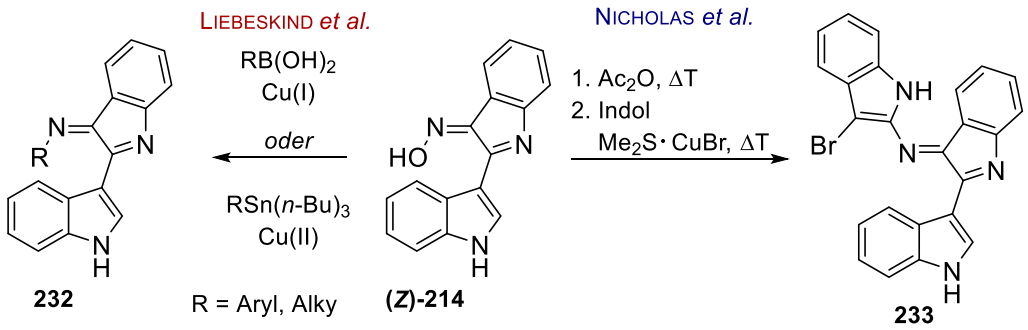
Aus den erhaltenen Ergebnissen der Kontrollexperimente bezüglich der Iod-vermittelten Cyclisierung der dehydrierten Kreuzkupplungs-Produkte **171** stellt sich die Frage nach welchem Mechanismus die Cyclisierung zu den umgelagerten Konstitutionsisomeren der *11*H-indolo[3,2-*c*]chinoline **172** verläuft. Ob es sich um einen radikalischen oder ionischen Mechanismus handelt, kann durch EPR-Spektroskopie ermittelt werden, indem freie Radikale detektiert werden können. Weiterhin können durch die Verwendung von Abfangreagenzien und Isotopenmarkierungsversuche Rückschlüsse auf den Mechanismus gezogen werden. Analoges gilt für dehydrierende POVAROV-Reaktion von *N*-Aryl-Glycinestern **73** und *N*-Boc-Indolen **83** bzw. Styrolen **189**.

Bezüglich der photoinduzierten radikalischen C−C-Knüpfungsreaktion mit *tert*-Butylnitrit können in weiterführenden Arbeiten Folgereaktionen von 2-Indolyl-3-oxim-3*H*-indolen **(*Z*)-214** entwickelt werden. Eine Möglichkeit stellt die Beckmann-Umlagerung dar, durch die eine Ringerweiterung des Pyrrolrings auf Grund der Oxim-Funktion realisiert wird. Die klassische Beckmann-Reaktion wird durch Zugabe von Säure unter Ausbildung der Amid-Funktion **229** induziert (**Schema 95**, a).[227] Weiterhin können durch die Ringerweiterung und simultaner Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid 1,2-Dihydrochinoxaline **230** generiert werden (**Schema 95**, b).[228] Abschließende Photooxygenierung mit geeigneten Photosensibilisatoren liefert das vollständig konjugierte Ringsystem. Eine weitere Modifikation der (*Z*)-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxime **(*Z*)-214** basiert auf der Dominoreaktion mit Allylbromiden nach NAIKO, die eine nukleophile Addition, eliminierende Umlagerung und erneute nukleophile Addition umfasst (**Schema 95**, c).[229] Auf Grundlage dessen kann eine photokatalytische Variante zur Funktionalisierung der Ketoxime generiert werden.



Schema 95: Mögliche Folgereaktionen von 2-Indolyl-3-oxim-3*H*-indol **(*Z*)-214.**

C–N-Kupplungsreaktionen durch N-O-Bindungsspaltungen stellen weitere Methoden zur Modifikation der Bisindole dar (**Schema 96**). LIEBESKIND *et al.* beschrieben 2007 eine Kupfer(II)-katalysierte Reaktion zur Funktionalisierung des Oxim-Stickstoffs.[230] Basierend auf den Ergebnissen können Aryl- und Alkyl-substituierte Imine dargestellt werden. Durch das Einführen weiterer Indol-Einheiten ist die Synthese hochfunktionalisierter Polycyclen gegeben.[231]



Schema 96: Kupfer-katalysierte Funktionalisierung von Bisindolen.

5. ANHANG

5.1 EXPERIMENTELLER TEIL

5.1.1 MATERIALIEN UND METHODEN

5.1.1.1 ALLGEMEINE ARBEITSTECHNIKEN

Die verwendeten Reagenzien wurden den Beständen der Arbeitsgruppe entnommen oder von den Firmen *Sigma Aldrich, TCI, ABCR, Acros, Merck, VMR Chemicals, Grüssing, Fisher Chemical, CHEMSOLUTE* und *Alfa Aersar* erworben. Die käuflichen Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Lösungsmittel, die für die Extraktion und die Säulenchromatographie verwendet wurden, waren von technischer Qualität und wurden vor der Verwendung am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck destilliert. Reaktionen die unter Inertgasatmosphäre stattfanden, wurden mit absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt.

Für die durchgeführten Reaktionen wurden 10 mL Reaktionsröhrchen der Firma CEM und Standard-Glasapparaturen verwendet. Hydrolyse- und/oder sauerstoffempfindliche Reaktionen wurden in evakuierten Gefäßen unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre durchgeführt. Die dabei verwendeten Kanülen und PE-Spritzen wurden zuvor mit Stickstoff oder Argon gespült.

Für die Photoreaktionen wurden die Leuchtstoffröhren Dulux L Blue, Dulux L Lumilux Warm White und Dulux L Blue UVA als Lichtquellen verwendet:

- ***Osram* Dulux L Blue**
  Leuchtstoffröhre mit 2G11-Sockel,
  Lichtfarbe 71, 18W/0.37 A, I_v = 7800 cd, Φ = 356 lm
  λ_{max} = 450±50 nm

- ***Osram Dulux L Lumilux Warm White***
  Leuchtstoffröhre mit 2G11-Sockel,
  Lichtfarbe 830, 18W/0.37 A, I_v = 7800 cd, Φ = 1200 lm
  λ_{max} = 550±10 nm und λ_{max} = 600±25 nm

- ***Osram* Dulux L Blue UVA**
  Leuchtstoffröhre mit 2G11-Sockel,
  Lichtfarbe 78, 18W/0.37 A, I_v = 7800 cd, Φ = 1200 lm
  λ_{max} = 360±20 nm

5.1.1.2 CHROMATOGRAPHISCHE METHODEN

Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (ALUGRAM Xtra SIL G/UV_{254}; Schichtdicke 0.2 mm) der Firma *Merck* verwendet. Alle R_f-Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt. Hierbei betrug die Laufstrecke der Substanz 5−6 cm und die Detektion der UV-aktiven Substanzen erfolgte durch eine UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm oder 366 nm.

Säulenchromatographie (SC)

Die säulenchromatographische Reinigung der Substanzen erfolgte an Kieselgel 60 (230−400 mesh ASTM, Korngröße 0.040−0.063 nm, *Mechery-Nagel*) und an desaktiviertem Aluminiumoxid (100−250 mesh). Alle Elutionsmittel wurden zuvor destillativ gereinigt.

5.1.1.3 INSTRUMENTELLE ANALYTIK UND GERÄTE

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden in der spektroskopischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie sowie des Instituts der Anorganischen Chemie der Universität Hamburg und in der spektroskopischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Universität Rostock aufgenommen.

Es wurden folgende Geräte der Firma *Bruker* verwendet:

- *Avance III 600* (^{1}H-Resonanz: 600 MHz, ^{13}C-Resonanz: 150 MHz)
- *Avance 500* (^{1}H-Resonanz: 500 MHz, ^{13}C-Resonanz: 126 MHz, ^{19}F-Resonanz: 471 MHz)
- *Avance I 400* (^{1}H-Resonanz: 400 MHz, ^{13}C-Resonanz: 101 MHz)
- *Avance 300 III* (^{1}H-Resonanz: 300 MHz, ^{13}C-Resonanz: 75 MHz, ^{19}F-Resonanz: 282 MHz)
- *Avance 250 II* (^{1}H-Resonanz: 250 MHz, ^{13}C-Resonanz: 62 MHz)

Des Weiteren wurden mithilfe der genannten Geräte HH-COSY-, HSQC-, HMBC- und

NOESY-Korrelationsspektren aufgenommen.
Die chemische Verschiebung ist in ppm *(parts per million)* angegeben, nachdem diese gegen das Lösungsmittelsignal kalibriert wurden:

^{1}H-NMR:

- Chloroform-*d* (δ = 7.26 ppm)
- Methanol-d_4 (δ = 3.31 ppm)
- DMSO-d_6 (δ = 2.50 ppm)
- Aceton-d_6 (δ = 2.05 ppm)

^{13}C-NMR:

- Chloroform-*d* (δ = 77.16 ppm)
- Methanol-d_4 (δ = 49.00 ppm)
- DMSO-d_6 (δ = 39.52 ppm)
- Aceton-d_6 (δ = 29.84 ppm)

Die Multiziplitäten wurden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett) und die Kopplungskonstanten *J* wurden in Hertz (Hz) angegeben. Alle Spektren wurden mit dem Programm *MestReNova* Version 9 ausgewertet.

Infrarot-Spektroskopie (IR)

IR-Spektren wurden an einem ALPHA-Platinum TF-IR-Gerät mit Diamant-ATR der Firma *Bruker* und an einem an einem Nicolet 380 FT-IR der Firma *Thermo Fisher Scientific* aufgenommen. Die Wellenzahl $\tilde{\nu}$ ist in cm^{-1} angegeben.

Massenspektrometrie (MS)

Massenspektren wurden an einem *Agliet 6210 Time-of-flight* LC/MS sowie einem *Aglient 6224* über Elektrospray-Ionisation (ESI) und *Thermo Electron Finnigan* MAT 95-XP über Elektronenstoßionisation (EI) aufgenommen. Die detektierten Ionenmassen sind *m/z* (Masse zu Ladung) angegeben und beziehen sich auf die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit.

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte wurden mittels des *Banstead Electrothermal 9100* und EZ-Melt MPA120 der Firma *Standford Research* bestimmt.

Cyclovoltammetrie

Die cyclovoltammographischen Messungen erfolgten mit einem PGSTAT128N der Firma *Metrohm Autolab* und dem VersaSTAT3 der Firma *Ametek*. Dabei wurde als Arbeitselektrode eine Glaskohlenstoff-Elektrode verwendet, als Gegenelektrode eine Platin-Elektrode und als Referenzelektrode eine Silber/Silbernitrat- bzw. Silber/Silberchlorid-Referenzelektrode (0.01 M). Das System wurde gegen Silbernitrat ($AgNO_3/Ag^+$) bzw. Ferrocen (Fc^0/Fc^+) kalibriert. Als Leitsalz wurde Tetrabutylammoniumtetrafluoroborat (TBATFB, 0.10 M) genutzt. Es wurde eine Scanrate von 100 mV/s und Acetonitril als Lösungsmittel verwendet.

UV-Vis-Spektroskopie

Die UV-Vis-Spektren wurden mit einem Specord 50 Plus der Firma Jena Analytica aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril verwendet. Die Messung erfolgte in Quarz-Küvetten.

Einkristalldiffraktometrie

Die Röntgenstrukturmessungen wurden an einem 4-Kreis-Einkristalldiffraktometer *SuperNova* der Firma *Oxford Diffraction* sowie an einem *Apex Kappa-II* CCD-Diffraktometer mit einem 4-Kreis-Goniometer in Kappa Geometrie, das mit einem Apex-II CCD-Flächendetektor ausgestattet ist und einem *D8 QUEST* Einkristall-Diffraktometer mit einem 4-Kreis-Goniometer in Kappa Geometrie, das mit einem Photon 100 CMOS-Detektor (CMOS active pixel sensor) ausgestattet ist, durchgeführt. Die Lösung und Verfeinerung wurden von Dr. FRANK HOFFMANN und Dr. ALEXANDER VILLINGER mit Hilfe der Programme SHELXL-97, SHELXS-97 und WinGX (Version 1.80.05) durchgeführt. Die abgebildeten Strukturen wurden mit dem Programm *Mercure* visualisiert. Die Daten der Kristallstrukturanalyse befinden sich im kristallographischen Anhang.

5.1.1.4 BENENNUNG DER VERBINDUNGEN

Die Benennung von Verbindungen erfolgt nach Empfehlungen der *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC).

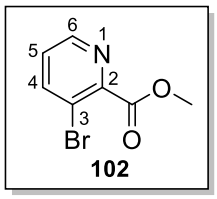
5.1.2 VERSUCHSVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN

5.1.2.1 THERMISCHE C–H-FUNKTIONALISIERUNG ZUR DARSTELLUNG DES ERGOLIN-GRUNDGERÜSTES

5.1.2.1.1 SYNTHESE DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

Methyl-3-brompyridin-2-carboxylat (102)

AL-02



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[144]

Es werden 2.0 g 3-Brompyridin-2-carbonsäure (**101**, 9.9 mmol, 1.0 Äq.) in 40 mL Dichlormethan gelöst und mit 1.5 g Oxalylchlorid (12 mmol, 1.2 Äq.) und 71 µL Dimethylformamid versetzt. Das Gemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und 3.5 mL Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lösung beendet und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, filtriert, über $NaSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Methyl-3-brompyridin-2-carboxylat (**102**) wird als braunes Öl (2.0 g, 9.1 mmol, 98%) erhalten und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

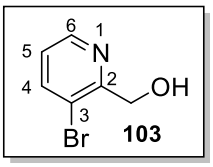
^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ = 3.98 (s, 3 H, OCH_3), 7.27 (dd, 1 H, ^3J = 4.6 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 5-H), 7.98 (dd, ^4J = 1.4 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.58 (dd, ^4J = 1.4 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1 H, 6-H) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ = 53.1 (q, CH_3), 119.2 (s, C-3), 126.6 (d, C-5), 142.0 (d, C-4), 147.8 (d, C-6), 149.1 (s, C-CO_2CH_3), 165.3 (s, C-2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[144]

(3-Brompyridin-2-yl)methanol (103)

ES-365



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[142]

2.7 g Methyl-3-brompyridin-2-carboxylat (**102**, 13 mmol, 1.0 Äq.) werden in 40 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 4.7 g (13 mmol, 10 Äq.) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in dest. Wasser aufgenommen. Das Produkt wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über $NaSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. (3-Brompyridin-2-yl)methanol (**103**) wird als hellgelber Feststoff (2.1 g, 11 mmol, 90%) erhalten und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Smp.: 38 °C.

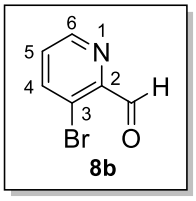
^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ = 4.41 (bs, 1 H, OH), 4.74 (s, 2 H, CH_2), 7.14 (dd, ^3J = 4.8 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.85 (dd, ^4J = 1.4 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 8.51 (dd, ^4J = 1.4 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1 H, 6-H) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ = 63.3 (t, CH_2), 118.9 (s, C-3), 123.7 (d, C-5), 140.2 (d, C-4), 146.6 (d, C-6), 156.7 (s, C-2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. Ein Schmelzpunkt ist in der Literatur nicht angegeben.[142]

3-Brom-2-pyridincarbaldehyd (8b)

ES-280



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[143]

In 25 mL Chloroform werden 0.39 g (3-Brompyridin-2-yl)methanol (**103**, 2.1 mmol, 1.0 Äq.) gelöst und mit 2.7 g Braunstein (31 mmol, 15 Äq.) versetzt. Die Reaktion wird auf 50 °C erwärmt und für 5 h gerührt. Die Abtrennung des Braunsteins erfolgt über eine Filtersäule mit EtOAc. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und 3-Brom-2-pyridincarbaldehyd (**8b**) wird als hellgelber Feststoff (0.27 g, 1.5 mmol, 71%) erhalten und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Smp.: 85 °C (Lit.: 87–89 °C).[232]

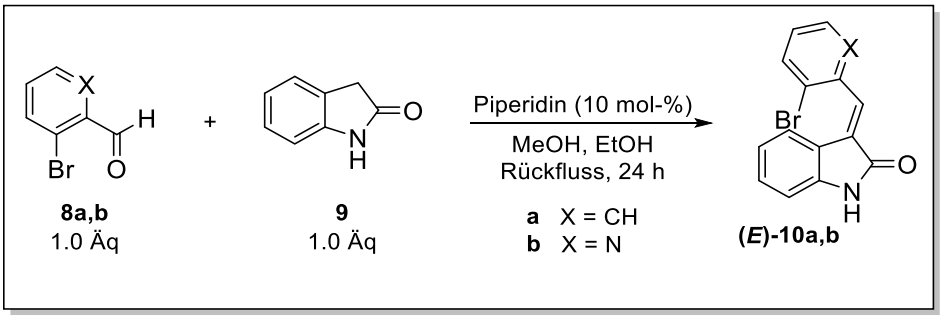
^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.37 (dd, ^{3}J = 4.5 Hz, ^{3}J = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 8.04 (dd, ^{4}J = 1.4 Hz, ^{3}J = 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.76 (dd, ^{4}J = 1.4 Hz, ^{3}J = 4.5 Hz, 1 H, 6-H), 10.24 (s, 1 H, COH) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ = 121.9 (s, C-3), 128.1 (d, C-5), 142.8 (d, C-4), 148.7 (s, C-2), 149.0 (d, C-6), 190.8 (d, COH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[143]

5.1.2.1.2 BASENVERMITTELTE ALDOLKONDENSATION

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die basenvermittelte Aldolreaktion (AAV1)



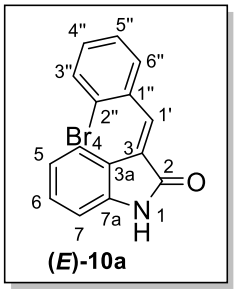
Schema 97: Allgemeines Reaktionsschema der basenvermittelten Aldolkondensation.

AAV1: Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[42]

Oxindol (1.0 mmol, 1.0 Äq.) wird in Methanol (0.80 M) gelöst und mit dem entsprechenden Aldehyd (1.0 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Anschließend wird Piperidin (10 mol-%) und Ethanol (30 mM) zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

(*E*)-3-(2-Brombenzyliden)indolin-2-on ((*E*)-10a)

ES-302



Gemäß ***AAV1***: 0.13 g Oxindol (**9**, 1.0 mmol) in 1.2 mL Methanol. 0.19 g 2-Brombenzaldehyd (**8a**, 1.1 mmol), 11 µL Piperidin (0.11 mmol) und 30 mL Ethanol. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/PE 4:1) wird das Produkt **(*E*)-10a** als gelber Feststoff (0.18 g, 0.61 mmol, 85%) erhalten.

R_f = 0.71 (Et_2O/PE 4:1).

Smp.: 166 °C (Lit.: 182 °C).[233]

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 6.82 (td, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.91 (dt, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.22 (td, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.26–7.35 (m, 2 H, 4-H, 4''-H), 7.40 (td, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, 5''-H), 7.67–7.73 (m, 2 H, 3''-H, 6''-H), 7.81 (s, 1 H, 1'-H), 8.58 (s, 1 H, NH) ppm.

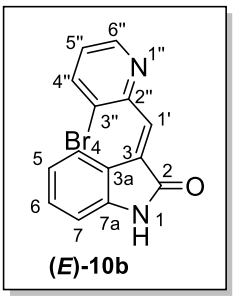
^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 110.5 (d, C-7), 121.5 (s, C-3), 122.1 (d, C-5), 123.4 (d, C-4), 124.3 (s, C-2''), 127.4 (d, C-5''), 128.9 (s, C-3a), 130.4 (d, C-6, C-6''), 131.0 (d, C-4''), 133.3 (d, C-3''), 135.6 (s, C-1''), 136.0 (d, C-1'), 141.9 (s, C-7a), 169.7 (s, C-2) ppm.

UV-Vis (MeCN): $c = 3.3 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL, λ_{max} (E) [nm] = 196 (2.1191), 255 (0.5253), 311 (0.3787), 380 (0.1044).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[42]

(*E*)-3-((3-Bromopyridin-2-yl)methylen)indolin-2-on ((*E*)-10b)

ES-303



Gemäß ***AAV1***: 0.13 g Oxindol (**9**, 1.0 mmol) in 1.2 mL Methanol. 0.19 g 3-Brom-2-pyridincarbaldehyd (**8b**, 1.1 mmol), 11 µL Piperidin (0.11 mmol) und 30 mL Ethanol. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/PE 4:1) wird das Produkt **(*E*)-10b** als orangener Feststoff (0.26 g, 0.85 mmol, 85%) erhalten.

R_f = 0.64 (Et_2O/PE 4:1).

Smp.: 216–218 °C.

^{1}H-NMR (600 MHz, Aceton-d_6) δ = 6.94–6.98 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 7.30 (td, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.42 (dd, ^3J = 4.5 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 5''-H), 8.01 (s, 1 H, 1'-H), 8.20 (dd, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 4''-H), 8.64 (dd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 8.86 (dd, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 4.5 Hz, 1 H, 6''-H), 9.60 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Aceton-d_6) δ = 109.7 (d, C-7), 121.4 (d, C-5), 121.6 (s, C-3a), 123.4 (s, C-3''), 125.4 (d, C-5''), 128.1 (d, C-4), 130.6 (d, C-1'), 131.2 (d, C-6), 131.6 (s, C-3), 141.2 (d, C-4''), 144.2 (s, C-7a), 148.2 (d, C-6''), 152.0 (s, C-2''), 168.9 (s, C-2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3120, 3010, 2890, (=C-H, -C-H), 1700, 1600, (-C=O), 1370, 1140, 970, 675, 440 cm^{-1}.

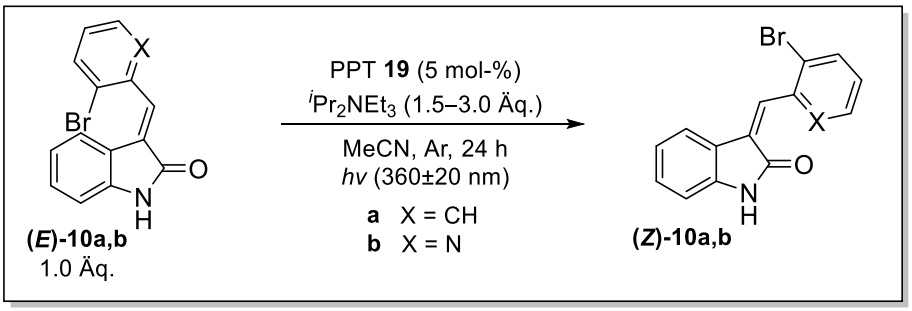
UV-Vis (MeCN): $c = 3.3 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL, λ_{max} (E) [nm] = 198 (0.9714), 260 (0.5348), 340 (0.4415), 404 (0.1047).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{14}H_9BrN_2O$ $[M+H]^+$: 300.9976, gef.: 300.9982.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

5.1.2.1.3 (*E*)/(*Z*)-ISOMERISIERUNG

Allgemeine Arbeitsvorschrift der (E)/(Z)-Isomerisierung (AAV2)



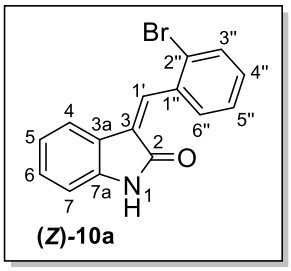
Schema 98: Allgemeines Reaktionsschema der PPT-vermittelten Isomerisierung.

AAV2: Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[88]

In einem 10 mL Mikrowellenröhrchen werden Arylbromid **(*E*)-10** (1.0 Äq.), PPT **19** (5 mol-%) und Diisopropylethylamin (1.5 Äq oder 3.0 Äq.) in 2.0 mL abs. Acetonitril gelöst, das Röhrchen wird verschlossen und mittels der *freeze-pump-thaw*-Methode entgast. Es wird unter Bestrahlung mit zwei Leuchtstoffröhren (λ_{max} = 360±20 nm) für 24 h bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

(*Z*)-3-(2-Brombenzyliden)indolin-2-on ((*Z*)-10a)

ES-169-B



Gemäß ***AAV2:*** 30 mg (*E*)-3-((3-Bromopyridin-2-yl)methylen)indolin-2-on (**(*E*)-10a**, 0.10 mmol), 1.4 mg PPT **19** (5.0 µmol) und 51 µL Diisopropylethylamin (0.30 mmol) in 2.0 mL abs. MeCN. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Et_2O/PE 1:1) und das Produkt **(*Z*)-10a** wird als gelber Feststoff (12 mg, 40 µmol, 40%) erhalten.

R_f = 0.59 (Et_2O/PE 1:1).

Smp.: 164 °C (Lit.: 150–151 °C).[234]

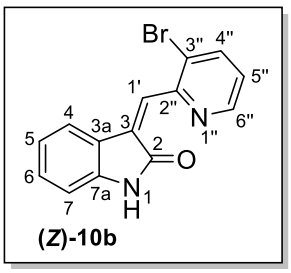
^{1}H-NMR (600 MHz, Aceton-d_6) δ = 6.92 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, 7-H), 7.03 (td, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.27 (td, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.32 (td, ^4J = 1.7 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, 4''-H), 7.39 (td, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, 5''-H), 7.66–7.71 (m, 2 H, 3''-H, 4-H), 7.79 (s, 1 H, 1'-H), 8.29 (dd, ^4J = 1.7 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, 6''-H), 9.51 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Aceton-d_6) δ = 110.5 (d, C-7), 121.0 (d, C-4), 122.4 (d, C-5), 125.2 (s, C-3a), 125.2 (s, C-2''), 127.7 (d, C-5''), 129.4 (s, C-3), 130.7 (d, C-6), 131.9 (d, C-4''), 133.1 (d, C-3''), 133.5 (d, C-6''), 134.5 (d, C-1'), 134.8 (s, C-1''), 142.5 (s, C-7a), 167.4 (s, C-2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

(*Z*)-3-((3-Bromopyridin-2-yl)methylen)indolin-2-on ((*Z*)-10b)

ES-175



Gemäß ***AAV2:*** 18 mg (*E*)-3-((3-Bromopyridin-2-yl)methylen) indolin-2-on (**(*E*)-10b**, 61 µmol), 0.80 mg PPT **19** (3.0 µmol) und 16 µL Diisopropylethylamin (91 µmol) in 2.0 mL abs. MeCN. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc) und das Produkt **(*Z*)-10b** wird als gelber Feststoff (7.1 mg, 24 µmol, 39%) erhalten.

R_f = 0.55 (EtOAc).

Smp.: 211 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 6.90 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.07 (td, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.28–7.32 (m, 1 H, 6-H), 7.58 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.62 (s, 1 H, 1'-H), 7.99–8.07 (m, 2 H, 4''-H, 5''-H), 8.72 (d, ^3J = 4.7 Hz, 1 H, 6''-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 110.1 (d, C-7), 121.1 (d, C-4), 121.6 (s, C-Ar), 122.0 (s, C-Ar), 122.3 (d, C-5), 122.8 (s, C-Ar), 130.7 (d, C-6), 131.1 (d, C-1'), 141.0 (d, C-4'', C-5''), 141.1 (s, C-Ar), 147.8 (d, C-6''), 152.4 (s, C-Ar), 166.6 (s, C-2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3910 (=C-H), 2855, 1725 (-C=O), 1620 (-C=C), 1470, 1320, 1180, 1020 cm^{-1}.

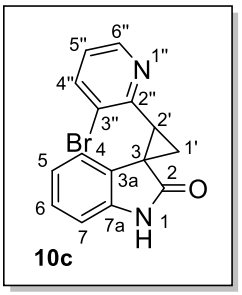
HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{14}H_9BrN_2O$ $[M+H]^+$: 300.9977, gef.: 300.9978.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

5.1.2.1.4 MODIFIKATION DER ARYLBROMIDE

2-(3-Brompyridin-2-yl)spiro[cyclopropan-1,3'-indolin]-2'-on (10c)

AL-06



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[159]

Es wird eine Suspension aus 17 mg NaH (0.73 mmol, 2.2 Äq.) und 0.15 g Trimethylsulfoxoniumiodid (0.66 mmol, 2.0 Äq.) in 5.0 mL abs. DMF für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgt die tropfenweise Zugabe einer Lösung aus 0.10 g (3*E*)-3-[(3-Brompyridin-2-yl)methyliden]-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-on (**(*E*)-10b**, 0.33 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL abs. DMF (ca. 15 min). Die Reaktion wird mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion wird durch die Zugabe von H_2O beendet und dreimal mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der zurückbleibende Feststoff säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc/Toluol 1:4). Das Produkt **10c** wird in als schwarzer Feststoff (89 mg, 8.9 mmol, 55%) erhalten.

R_f = 0.79 (Toluol/Et_2O 4:1).

Smp.: 208 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Dimethylsulfoxid-d_6) δ = 2.31 (dd, ^3J = 4.7 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 1'-H^a), 2.68 (dd, ^3J = 4.7 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 1'-H^b), 3.43 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 2'-H), 6.09 (dd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 7-H), 6.63 (td, ^4J = 0.9 Hz, ^3J = 7.5 Hz,

1 H, 6-H), 6.89 (dt, ^4J = 0.9 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.06 (dd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.10 (dd, ^3J = 4.7 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 5''-H), 7.74 (dd, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 4''-H), 8.60 (dd, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1 H, 6''-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Dimethylsulfoxid-d_6) δ = 21.3 (t, C-1'), 35.2 (s, C-3), 38.5 (d, C-2'), 109.8 (d, C-4), 120.5 (d, C-7) 121.8 (d, C-6), 123.9 (d, C-5''), 125.2 (s, C-3''), 127.2 (d, C-5), 127.3 (s, C-3a) 140.6 (d, C-4''), 141.3 (s, C-7a), 147.3 (d, C-6''), 153.9 (s, C-2''), 177.7 (s, C-2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 1640 (-C=O), 1560 (N-H), 1300 (C-N), 850, 440, 400 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{15}H_{11}BrN_2O$ $[M+H]^+$: 315.0128, gef.: 315.0172.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

3-((3-Brompyridin-2-yl)methyl)indolin-2-on (8d)

und

3-((3-Brompyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indol (8e)

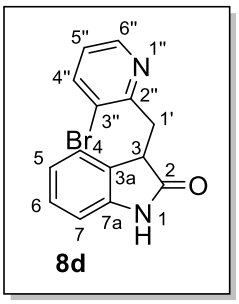
Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[160]

0.20 g (*E*)-3-((3-Bromopyridin-2-yl)methylen)indolin-2-on (**(*E*)-10b**, 0.67 mmol, 1.0 Äq.) werden unter Argonatmosphäre in 15 mL abs. Toluol gelöst und auf −78 °C gekühlt. Die Reaktionslösung wird mit 0.62 mL DIBAL-H (1.2 M, 0.74 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und für 6 h bei −78 °C gerührt. Anschließend wird die Lösung langsam auf Raumtemperatur aufgetaut und für 16 h gerührt. Da der Umsatz nicht vollständig war, wurde die Lösung erneut auf −78 °C gekühlt und mit weiteren 0.62 mL DIBAL-H (1.2 M, 0.74 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nach 5 h Rühren bei −78 °C wird die Kühlung entfernt und die Reaktionslösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird beendet, indem 5.0 mL Methanol, 5.0 mL H_2O und 10 mL 1 M Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung bei −78 °C zu dem Reaktionsansatz gegeben werden und langsam auf Raumtemperatur aufgetaut wird (16 h). Das Produkt wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Et_2O/PE 4:1) gereinigt und 3-((3-Brompyridin-2-yl)methyl)indolin-2-on (**8d**)

wird als farbloses Öl (0.14 g, 0.45 mmol, 67%) und 3-((3-Brompyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indol (**8e**) als braunes Öl (0.63 g, 0.22 mmol, 33%) erhalten.

3-((3-Brompyridin-2-yl)methyl)indolin-2-on (8d)

ES-378-3



R_f = 0.52 (PE/Et_2O = 1:4).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 3.39 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^2J = 16.1 Hz, 1 H, 1'-H^a), 3.75 (dd, ^3J = 8.8 Hz, ^2J = 16.1 Hz, 1 H, 1'-H^b), 4.28 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.83–6.92 (m, 3 H, 4-H, 5-H, 7-H), 7.02–7.08 (m, 1 H, 5''-H), 7.10–7.19 (m, 1 H, 6-H), 7.85 (dd, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 4''-H), 8.47 (dd, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1 H, 6''-H), 8.89 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 37.6 (t, C-1'), 44.3 (d, C-3), 109.9 (d, C-7), 122.2 (d, C-5), 122.2 (s, C-3''), 123.2 (d, C-5''), 124.4 (d, C-4), 128.0 (d, C-6), 129.8 (s, C-3a), 140.4 (s, C-4''), 141.8 (s, C-7a), 147.5 (d, C-6''), 156.6 (s, C-2''), 180.5 (s, C-2) ppm.

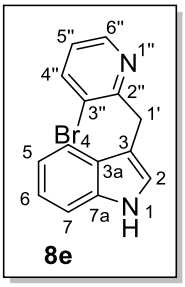
IR: $\tilde{\nu}$ = 3440 (NH), 3010 (=C-H), 1720 (-C=O), 1625 (-N-H), 1470 (-C-H), 1430 (-C=C), 1020 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{14}H_{11}BrN_2O$ $[M+H]^+$: 303.0128, gef.: 303.0197.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

3-((3-Brompyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indol (8e)

ES-378-1



R_f = 0.33 (PE/Et_2O = 1:4).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 4.48 (s, 2 H, 1'-H), 6.99–7.03 (m, 2 H, 2-H, 5''-H), 7.08–7.11 (m, 1 H, 5-H), 7.13–7.18 (m, 1 H, 6-H), 7.29 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 7.74 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.83 (dd, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 4''-H), 8.24 (bs, 1 H, NH), 8.48 (dd, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1 H, 6''-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 34.1 (t, C-1'), 111.2 (d, C-7), 112.6 (s, C-3), 119.4 (d, C-5), 119.6 (d, C-4), 121.6 (s, C-3'), 122.0 (d, C-6), 122.9 (d, C-5'), 123.1 (d, C-2), 127.5 (s, C-7a), 136.3 (s, C-3a), 140.9 (d, C-4'), 147.7 (d, C-6'), 159.2 (s, C-2') ppm.

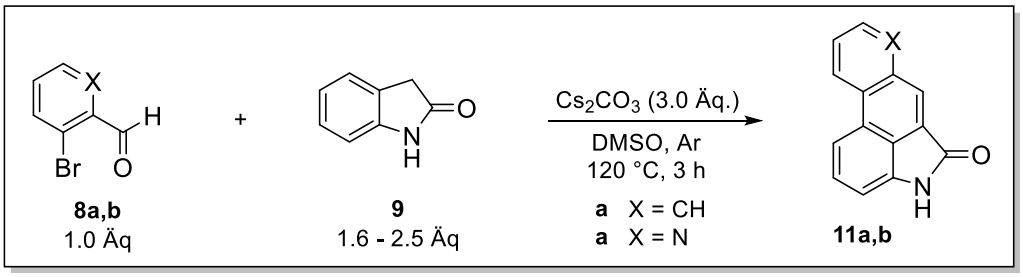
IR: $\tilde{\nu}$ = 3450 (NH), 3010 (=C-H), 1620 (-N-H), 1470 (-C-H), 1420 (-C=C), 1025 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{14}H_{11}BrN_2O$ $[M+H]^+$: 287.0184, gef.: 287.0186.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

5.1.2.1.5 CYCLISIERUNGSREAKTIONEN

Allgemeine Arbeitsvorschrift der homolytischen aromatischen Substitution (AAV3)

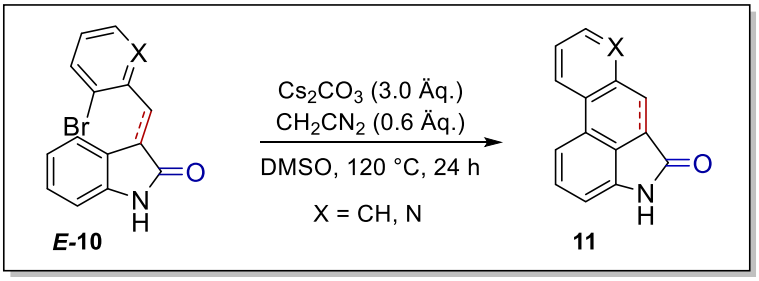


Schema 99: Allgemeines Reaktionsschema der Aldolreaktion nach WU *et al*.

AAV3: Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[42]

Es werden der entsprechende Aldehyd **8** (0.50 mmol, 1.0 Äq.), Oxindol (**9**, 0.80 mmol, 1.6 Äq. oder 1.3 mmol, 2.5 Äq) und Cs_2CO_3 (1.5 mmol, 3.0 Äq.) in einem 10 mL Reaktionsröhrchen in abs. DMSO (0.13 M) gelöst. Das Röhrchen wird verschlossen und das Reaktionsgemisch wird 3 min über eine Kanüle mit Argon gespült (Septum mit Kanüle durchstochen). Die Reaktionslösung wird für 3 h in einem vorgeheizten Ölbad bei 120 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Rückstand wird in H_2O aufgenommen und fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt **11** säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Malononitril-vermittelte Cyclisierungsreaktion (AAV4)



Schema 100: Allgemeines Reaktionsschema zur Cyclisierung modifizierter Benzylbromide **10**.

AAV4: Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[42]

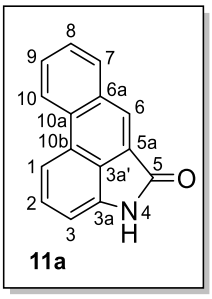
Es werden das entsprechende Benzylbromid **(*E*)-10** (1.0 Äq.), Malononitril (0.6 Äq.) und Cs_2CO_3 (3.0 Äq.) in einem 10 mL Reaktionsröhrchen in abs. DMSO (0.13 M) gelöst. Das Röhrchen wird verschlossen und das Reaktionsgemisch wird 3 min über eine Kanüle mit Argon gespült (Septum mit Kanüle durchstochen). Die Reaktionslösung wird für 24 h in einem vorgeheizten Ölbad bei 120 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Rückstand wird in H_2O aufgenommen und fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **11** wird säulenchromatographisch gereinigt.

Naphtho[3,2,1-*cd*]indol-5(4*H*)-on (11a)

Gemäß ***AAV3***: 93 mg *o*-Brombenzaldehyd **8a** (0.50 mmol), 0.11 g Oxindol (**9**, 0.80 mmol), 0.49 g Cs_2CO_3 (1.5 mmol) in 4.0 mL abs. DMSO. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2OAc/PE 4:1) wird Naphtho[3,2,1-*cd*]indol-5(4*H*)-on (**11a**) als gelber Feststoff (53 mg, 0.24 mmol, 49%) erhalten.

Gemäß ***AAV4***: 90 mg (*E*)-3-(2-Brombenzyliden)indolin-2-on ((***E*)-10a**, 0.30 mmol), 12 mg Malononitril (0.18 mmol), 0.19 g Cs_2CO_3 (0.90 mmol) in 4.0 mL abs. DMSO. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 30:1) wird Naphtho[3,2,1-*cd*]indol-5(4*H*)-on (**11a**) als beige Feststoff (49 mg, 0.22 mmol, 74%) erhalten.

ES-161-2



R_f = 0.12 (Et_2O/PE 4:1).

Smp.: 231 °C (Lit.: 234–235 °C).[42]

^{1}H-NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-d_6) δ = 7.09 (d, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.63 (dd, ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.76 (ddd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.87 (ddd, ^4J = 1.4 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 9-H), 8.24 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 1-H), 8.33 (dd, ^4J = 1.4 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 8.52 (s, 1 H, 6-H), 8.79 (dd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 10.86 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid-d_6) δ = 106.7 (d, C-3), 115.5 (d, C-1), 122.0 (s, C-5a), 123.7 (d, C-10), 125.5 (s, C-10b), 126.4 (d, C-6), 126.5 (s, C-3a'), 127.2 (d, C-8), 129.3 (d, C-9), 129.4 (d, C-2), 131.5 (s, C-10a), 131.9 (d, C-7), 133.1 (s, C-6a), 138.6 (s, C-3a), 168.5 (s, C-5) ppm.

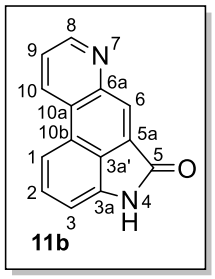
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[42]

Indolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (11b)

Gemäß ***AAV3***: 93 mg 3-Brom-2-pyridincarbaldehyd (**8b**, 0.50 mmol), 0.17 g Oxindol (**9**, 1.3 mmol), 0.49 g Cs_2CO_3 (1.5 mmol) in 4.0 mL abs. DMSO. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc) wird Indolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**11b**) als beiger Feststoff (38 mg, 0.17 mol, 36%) erhalten.

Gemäß ***AAV4***: 90 mg (*E*)-3-((3-Brompyridin-2-yl)methylen)indolin-2-on (**(*E*)-10b**, 0.30 mmol), 12 mg Malononitril (0.18 mmol), 0.19 g Cs_2CO_3 (0.90 mmol) in 4.0 mL abs. DMSO. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 30:1) wird Indolo-[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**11b**) als beiger Feststoff (49 mg, 0.22 mmol, 55%) erhalten.

ES-294 und AL-05



R_f = 0.51 (EtOAc).

R_f = 0.29 (EtOAc/Toluol 30:1).

Smp.: 268 °C (Lit.: 267–269 °C).[141]

^{1}H-NMR (600 MHz, Dimethylsulfoxid-d_6) δ = 7.15 (d, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.71 (t, ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.88 (q, ^3J = 4.3 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 8.32 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 1-H), 8.41 (s, 1 H, 6-H), 9.11 (dd, ^4J = 1.7 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1 H, 10-H), 9.26 (dd, ^4J = 1.7 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 11.00 (s, 1 H, NH) ppm.

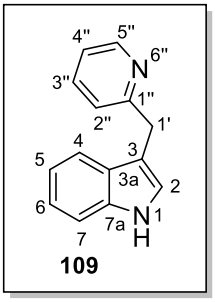
^{13}C-NMR (150 MHz, Dimethylsulfoxid-d_6) δ = 107.4 (d, C-3), 115.9 (d, C-1), 121.5 (s, C-5a), 123.6 (d, C-9), 126.2 (s, C-10b), 126.3 (s, C-6), 127.4 (s, C-3a'), 129.0 (s, C-10a), 130.2 (d, C-2), 132.2 (d, C-8), 138.7 (d, C-3a), 148.8 (s, C-6a), 150.6 (d, C-10), 168.0 (s, C-5) ppm.

UV-Vis (MeCN): $c = 4.5 \cdot 10^{-4}$ mmol/mL, λ_{max} (E) [nm] = 245 (0.6754), 283 (0.6908), 380 (0.1077).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[141]

3-(Pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-indol (109)

ES-382-4



Gemäß ***AAV4***: 53 mg 3-((3-Brompyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indol (**10e**, 0.19 mmol), 7.3 mg Malononitril (0.11 mmol), 0.19 g Cs_2CO_3 (0.56 mmol) in 4.0 mL abs. DMSO. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 30:1) wird Indolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**109**) als beiger Feststoff (7.4 mg, 36 µmol, 19%) erhalten.

R_f = 0.28 (Et_2O/Heptan = 4:1).

Smp.: 102 °C (Lit.: 103–104 °C).[235]

^{1}H-NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ = 4.35 (s, 2 H, 1'-H), 6.96 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.09 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.14 (s, 1 H, 2-H), 7.35–7.38 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 7.39–7.44 (m, 1 H, 3''-H), 7.45 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 5''-H), 7.91 (td, ^4J = 1.7 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 4''-H), 8.50 (d, ^3J = 5.2 Hz, 1 H, 2''-H) ppm.

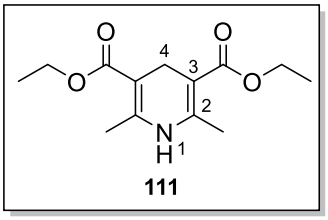
^{13}C-NMR (126 MHz, Methanol-d_4) δ = 33.6 (t, C-1'), 112.0 (s, C-3), 112.4 (d, C-7), 119.2 (d, C-4), 120.0 (d, C-5), 122.7 (d, C-6), 123.7 (d, C-3''), 124.7 (d, C-2), 125.8 (d, C-5''), 128.3 (s, C-3a), 138.3 (s, C-7a), 141.3 (d, C-4''), 147.2 (d, C-6''), 161.6 (s, C-2'') ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[235]

6.2.1.1.6 REDUKTION DES AROMATISCHEN SYSTEMS

Diethyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (111)

ES-357



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[236]

7.5 mL Formaldehyd (0.10 mol, 1.0 Äq.), 51 mL Acetessigsäureethylester (0.40 mol, 4.0 Äq.) und 15 g Ammoniumacetat (0.20 mol, 2.0 Äq.) werden in 0.20 L H_2O gelöst und für 3 h auf 86 °C erhitzt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und wird mit etwas kaltem H_2O und Aceton gewaschen. Diethyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (**111**) wird als gelber Feststoff (21 g, 84 mmol, 84%) erhalten.

Smp.: 183 °C (Lit.: 183–186 °C).[237]

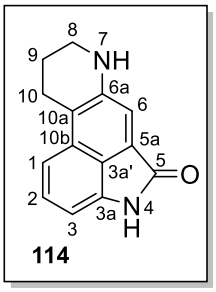
^{1}H-NMR (500 MHz, Mathanol-d_4) δ = 1.27 (t, ^3J = 7.1 Hz, 6 H, Et-CH_3), 2.18 (s, 6 H, 2-CH_3), 3.25–3.26 (m, 2 H, 4-H), 4.15 (q, ^3J = 7.1 Hz, 4 H, Et-CH_2), 5.25 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Mathanol-d_4) δ = 14.6 (q, CH_3-Et), 19.3 (q, CH_3-2), 24.9 (t, C-4), 59.8 (t, CH_2-Et), 99.7 (s, C-3), 144.9 (s, C-2), 168.2 (s, C-CO_2Et) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[236]

7,8,9,10-Tetrahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (114)

ES-350



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[161]

70 mg Indolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**11b**, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) werden in 25 mL abs. Chloroform gelöst und mit 0.20 g Diethyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (**111**, 0.80 mmol, 2.5 Äq.) und 4.1 mg Silbertriflat (1.6 µmol, 5 mol-%) versetzt. Die Reaktion wird unter Argonatmosphäre bei 70 °C für 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wird nach beendeter Reaktion im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Toluol 2:1) gereinigt. 7,8,9,10-Tetrahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**114**) wird als gelber Feststoff (58 mg, 0.26 mmol, 81%) erhalten.

R_f = 0.28 (EtOAc/Toluol 2:1).

R_f = 0.61 (EtOAc/Toluol 30:1).

Smp.: 244 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Dimethylsulfoxid-d_6) δ = 1.88–1.93 (m, 1 H, 9-H), 3.00 (t, ^3J = 6.4 Hz, 1 H, 10-H), 3.26–3.28 (m, 1 H, 8-H), 6.30 (bs, 1 H, 7-NH), 6.59–6.61 (m, 1 H, 2-H), 7.23 (s, 1 H, 6-H), 7.25–7.28 (m, 1 H, Ar-H), 7.30 (s, 1 H, Ar-H), 10.36 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Dimethylsulfoxid-d_6) δ = 10.8 (t, C-9), 12.8 (t, C-10), 30.8 (t, C-8), 92.4 (d, C-2), 104.1 (d, C-6), 105.1 (d, C-Ar), 106.3 (s, C-10a), 106.4 (s, C-5a), 115.6 (s, C-3a'), 119.0 (d, C-10b), 119.5 (s, C-Ar), 128.5 (s, C-3a), 136.2 (s, C-6a), 159.5 (s, C-5) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3375, 3045, 2850, (=C-H, -C-H), 1670, 1525, (-C=O), 1415, 1170, 765, 620, 420 cm^{-1}.

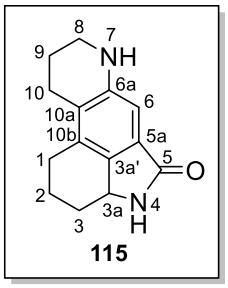
UV-Vis (MeCN): $c = 5.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL, λ_{max} (E) [nm] = 258 (0.4911), 420 (0.0516).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{14}H_{12}N_2O$ $[M+H]^+$: 225.1028, gef.: 225.1049.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

2,3,3a,4,7,8,9,10-Octahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(1*H*)-on (115)

ES-375



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[169]

0.11 g 7,8,9,10-Tetrahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**114**, 0.47 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 17 mL abs. Ethanol, werden mit Argon gespült und mit einem Teelöffel Raney-Nickel versetzt. In die Reaktionslösung wird Wasserstoff eingeleitet und für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird mit einer Pipette entnommen und der Rückstand mehrfach mit Ethanol gewaschen. Die Lösung wird über Watte filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc + 1 Vol.-% MeOH) gereinigt. 2,3,3a,4,7,8,9,10-Octahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(1*H*)-on (**115**) wird als farbloser Feststoff (28 mg, 0.12 mmol, 26%) erhalten.

R_f = 0.28 (EtOAc + 1 Vol.-% MeOH).

Smp.: 274-277 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ = 1.06 (dtd, ^3J = 3.5 Hz, ^2J = 11.5 Hz, ^2J = 13.3 Hz, 1 H, 3-H^a), 1.89–2.03 (m, 3 H, 2-H^a, 9-H), 2.18 (ddd, ^3J = 3.5 Hz, ^3J = 6.7 Hz, ^2J = 13.3 Hz, 1 H, 2-H^b), 2.26 (ddt, ^3J = 3.5 Hz, ^3J = 4.7 Hz, ^2J = 11.5 Hz, 1 H, 3-H^b), 2.52 (ddd, ^3J = 8.6 Hz, ^3J = 10.6 Hz, ^2J = 18.0 Hz, 1 H, 1-H^a), 2.62 (dt, ^3J = 6.5 Hz, ^2J = 17.2 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.70 (dt, ^3J = 6.5 Hz, ^2J = 17.2 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.80 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^2J = 18.0 Hz, 1 H, 1-H^b), 3.24 (qdd, ^3J = 3.8 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^2J = 11.2 Hz, 2 H, 8-H), 4.28 (dd, ^3J = 4.7 Hz, ^2J = 11.5 Hz, 1 H, 3a-H), 6.72 (s, 1 H, 6-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Methanol-d_4) δ = 22.3 (t, C-2), 22.9 (t, C-9), 24.7 (t, C-1 und C-10), 29.1 (t, C-3), 42.4 (t, C-8), 56.3 (d, C-3a), 106.7 (d, C-6), 125.3 (s, C-10a), 129.2 (s, C-5a), 133.7 (s, C-10b), 137.2 (s, C-3a'), 147.8 (s, C-6a), 175.1 (s, C-5) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3440 (NH), 3010 (=C-H), 2950 (-C-H), 5870 (CH_2), 1685 (-C=O), 1500 (-C=C), 1335, 1125 (CN), 860 cm^{-1}.

UV-Vis (MeCN): c = 5.6·10^{-5} mmol/mL, λ_{max} (E) [nm] = 237 (1.2321), 339 (0.1487).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{14}H_{16}N_2O$ $[M+H]^+$: 229.1341, gef.: 229.1343.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

7-Methyl-2,3,3a,4,7,8,9,10-octahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(1*H*)-on (116)

und

4,7-Dimethyl-2,3,3a,4,7,8,9,10-octahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(1*H*)-on (117)

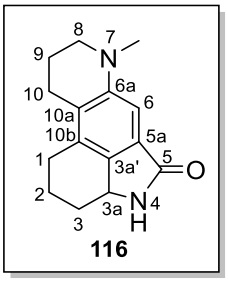
Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[169,170]

Alkylierung: 0.16 g 7,8,9,10-Tetrahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(4*H*)-on (**114**, 0.70 mmol, 1.0 Äq.) werden in 10 mL abs. DMF gelöst und mit Argon gespült. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt, mit 28 mg Kaliumhydrid (0.70 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und für 20 min gerührt. Anschließend werden 0.14 mg Iodmethan (0.98 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von H_2O beendet, mit Ethylacetat extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Hydrierung: Das alkylierte Produkt wird in 20 mL abs. Ethanol gelöst und mit Argon gespült. Die Reaktionslösung wird mit einem Teelöffel Raney-Nickel versetzt und es wird Wasserstoff eingeleitet. Nach einer Reaktionszeit von 6 h wird das Lösungsmittel mit einer Pipette entnommen und der Rückstand mehrfach mit Ethanol gewaschen. Die Lösung wird über Watte filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Toluol 1:1) gereinigt. 4,7-Dimethyl-2,3,3a,4,7,8,9,10-octahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(1*H*)-on (**116**) wird als gelbes Öl (17 mg, 0.12 mmol, 15%) und 7-Methyl-2,3,3a,4,7,8,9,10-octahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(1*H*)-on (**117**) als farbloser Feststoff (26 mg, 0.11 µmol, 9%) erhalten.

7-Methyl-2,3,3a,4,7,8,9,10-octahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(1*H*)-on (116)

ES-380-2



R_f = 0.14 (EtOAc/Toluol 1:1).

Smp.: 229 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ = 0.97 (dtd, ^3J = 3.7 Hz, ^2J = 11.6 Hz, ^2J = 14.8 Hz, 1 H, 3-H^a), 1.86–2.02 (m, 3 H, 2-H^a, 9-H), 2.20 (ddd, ^3J = 3.7 Hz, ^3J = 5.0 Hz, ^2J = 14.8 Hz, 1 H, 2-H^b), 2.34 (dq, ^3J = 3.7 Hz, ^2J = 11.6 Hz, 1 H, 3-H^b), 2.43–2.53 (m, 1 H, 1-H^a), 2.61 (qq, ^3J = 7.3 Hz, ^2J = 21.6 Hz, 2 H, 10-H), 2.77 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^2J = 17.9 Hz, 1 H, 1-H^b), 3.06 (s, 3 H, 7-CH_3), 3.16–3.27 (m, 2 H, 8-H), 4.09 (dd, ^3J = 4.5 Hz, ^2J = 11.6 Hz, 1 H, 3a-H), 6.68 (s, 1 H, 6-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Methanol-d_4) δ = 22.2 (t, C-2), 22.9 (t, C-9), 24.7 (t, C-10), 24.8 (t, C-1), 27.3 (t, C-3), 27.9 (q, CH_3-4), 42.4 (t, C-8), 61.7 (d, C-3a), 106.7 (d, C-6), 124.8 (s, C-10a), 129.3 (s, C-5a), 133.4 (s, C-10b), 134.7 (s, C-3a'), 147.8 (s, C-6a), 172.4 (s, C-5) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3405 (NH), 3005 (=C-H), 2950 (-C-H), 2910 (CH_2), 1770 (-C=O), 1710, 1480 (-C=C), 1415 (-C=C), 1355, 1315, 1210, 1110, 1030, 940, 845, 630, 605 cm^{-1}.

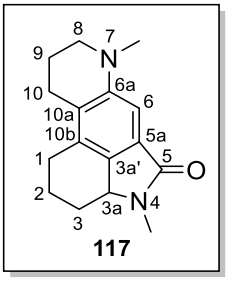
UV-Vis (MeCN): c = 4.1·10^{-5} mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 238 (1.0929), 337 (0.1284).

HR-MS (EI): *m/z* ber.: $C_{15}H_{18}N_2O$ [M]: 242.1414, gef.: 242.1412.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

4,7-Dimethyl-2,3,3a,4,7,8,9,10-octahydroindolo[4,3-*fg*]chinolin-5(1*H*)-on (117)

ES-380-1



R_f = 0.25 (EtOAc/Toluol 1:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ = 0.97 (dtd, ^3J = 3.5 Hz, ^3J = 11.6 Hz, ^2J = 13.3 Hz, 1 H, 3-H^a), 1.87–2.07 (m, 3 H, 2-H^a, 9-H), 2.22 (ddd, ^3J = 3.4 Hz, ^3J = 8.3 Hz, ^2J = 14.6 Hz, 1 H, 2-H^b), 2.36 (dq, ^3J = 3.5 Hz, ^2J = 11.6 Hz, 1 H, 3-H^b), 2.49 (ddd, ^3J = 8.3 Hz, ^2J = 10.8 Hz, ^2J = 17.9 Hz, 1 H, 1-H^a), 2.58 (dt, ^3J = 6.7 Hz, ^2J = 17.1 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.69 (dt, ^3J = 6.7 Hz, ^2J = 17.1 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.80 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^2J = 17.9 Hz, 1 H, 1-H^b), 2.90 (s, 3 H, 4-CH_3), 3.08 (s, 3 H, 7-CH_3), 3.20 (dd, ^3J = 5.0 Hz, ^3J = 6.5 Hz, 2 H, 8-H), 4.12 (dd, ^3J = 3.5 Hz, ^2J = 11.6 Hz, 1 H, 3a-H), 6.78 (s, 1 H, 6-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Methanol-d_4) δ = 22.3 (t, C-2), 23.0 (t, C-9), 25.1 (t, C-10), 25.2 (t, C-1), 27.3 (t, C-3), 27.9 (q, CH_3-4), 40.3 (q, CH_3-7), 51.9 (t, C-8), 61.7 (d, C-3a), 103.4 (d, C-6), 126.5 (s, C-10a), 129.4 (s, C-5a), 132.8 (s, C-10b), 134.8 (s, C-3a'), 149.6 (s, C-6a), 172.6 (s, C-5) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3010 (=C-H), 2970 (CH_3), 2940 (-C-H), 2910 (CH_2), 1770 (-C=O), 1485 (-C=C), 1415, 1280, 1210, 1115, 1080, 940, 845 (=C-H) cm^{-1}.

UV-Vis (MeCN): c = 4.5·10^{-5} mmol/mL, λ_{max} (E) [nm] = 240 (1.1931), 338 (0.0.1545).

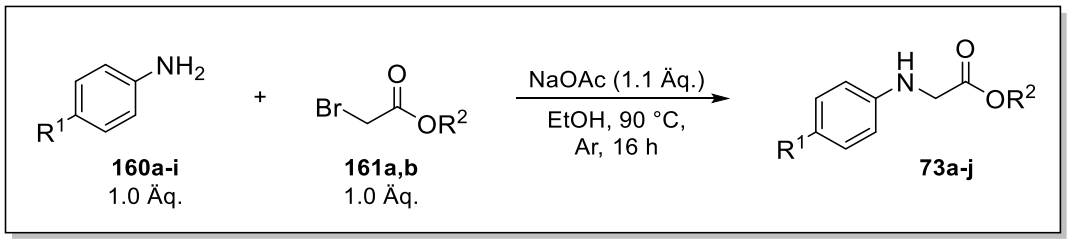
HR-MS (EI): *m/z* ber.: $C_{16}H_{20}N_2O$ [M]: 256.1570, gef.: 256.1567.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

5.1.2.2 PHOTOINDUZIERTE METALLFREIE AEROBE TANDEM DEHYDRIERUNG/ POVAROV/AROMATISIERUNGSREAKTION

5.1.2.2.1 SYNTHESE DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung N-Aryl-Glycinester (AAV5)



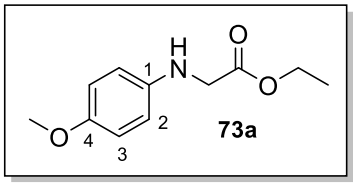
Schema 101: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung der arylierter Glycinester **73 a-j**.

AAV5: Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[201]

Phenylanilin **160** (1.0 Äq.) und Natriumacetat (1.1 Äq.) werden in Ethanol suspendiert und mit Bromacetat **161** (1.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 16 h unter starkem Rühren und Argonatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ethyl-(4-methoxyphenyl)glycinat (73a)

ES-411-1



Gemäß ***AAV5***: 0.62 g *p*-Anisidin **160a** (5.0 mmol), 0.43 g NaOAc (5.3 mmol) und 0.55 mL Ethylbromacetat (**161a**, 5.0 mmol) in 0.80 mL EtOH. Das Produkt **73a** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/ Heptan 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als hellgelber Feststoff (0.91 g, 4.3 mmol, 87%) erhalten.

R_f = 0.57 (Et_2O/Heptan 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

Smp.: 49 °C (Lit.: 43 °C).[238]

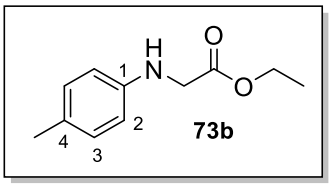
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.30 (t, ^3J = 7.3 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.75 (q, 3 H, OCH_3), 3.87 (s, 2 H, CH_2), 4.11 (bs, 1 H, NH), 4.24 (q, ^3J = 7.3 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.61 (ddd, ^4J = 2.6 Hz, ^4J = 3.4 Hz, ^3J = 9.2 Hz, 2 H, 3-H), 6.80 (ddd, ^4J = 2.6 Hz, ^4J = 3.4 Hz, ^3J = 9.2 Hz, 2 H, 2-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 46.8 (t, CH_2), 55.7 (q, C-OCH_3), 61.2 (t, CH_2-Et), 114.4 (d, C-3), 114.9 (d, C-2), 141.2 (s, C-1), 152.6 (s, C-4), 171.4 (s, C-$EtCO_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[201,238]

Ethyl-*p*-tolylglycinat (73b)

ES-568-1



Gemäß ***AAV5***: 2.0 g *p*-Toluidin **160b** (19 mmol), 1.6 g NaOAc (20 mmol) und 2.1 mL Ethylbromacetat (**161a**, 19 mmol) in 2.0 mL EtOH. Das Produkt **73b** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Heptan 1:5 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als farbloser Feststoff (2.5 g, 13 mmol, 70%) erhalten.

R_f = 0.70 (EtOAc /Heptan 1:5 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

Smp.: 44 °C.

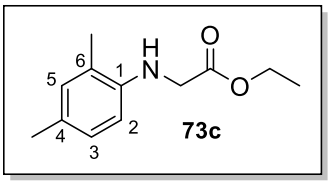
^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.30 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.24 (q, 3 H, CH_3), 3.88 (s, 2 H, CH_2), 4.15 (bs, 1 H, NH), 4.24 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.54 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2 H, 2-H), 7.00 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2 H, 3-H) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.3 (q, CH_3-Et), 20.5 (q, CH_3), 46.4 (t, CH_2), 61.4 (t, CH_2-Et), 113.3 (d, C-2), 127.6 (s, C-4), 130.0 (d, C-3), 145.0 (s, C-1), 171.5 (s, C-$EtCO_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. Ein Schmelzpunkt ist in der Literatur nicht angegeben.[201]

Ethyl-(2,4-dimethylphenyl)glycinat (73c)

ES-425-1



Gemäß ***AAV5***: 0.61 g 2,4-Dimethylanilin (**160c**, 5.0 mmol), 0.43 g NaOAc (5.3 mmol) und 0.55 mL Ethylbromacetat (**161a**, 5.0 mmol) in 0.75 mL EtOH. Das Produkt **73c** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als dunkelrote Flüssigkeit (0.85 g, 4.1 mmol, 82%) erhalten.

R_f = 0.67 (Et_2O/Heptan 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.24 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.13 (s, 3 H, 2-CH_3), 2.16 (s, 3 H, 4-CH_3), 3.93 (d, ^3J = 5.9 Hz, 2 H, CH_2), 4.17 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 4.50 (bs, 1 H, NH), 6.38 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.81–6.86 (m, 2 H, 3-H, 5-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 17.5 (q, CH_3-2), 20.4 (q, CH_3-4), 46.4 (t, CH_2), 61.3 (t, CH_2-Et), 110.7 (d, C-6), 123.0 (s, C-2), 126.5 (s, C-4), 128.0 (d, C-5), 131.6 (d, C-3), 144.5 (s, C-1), 172.1 (s, C-EtCO_2) ppm.

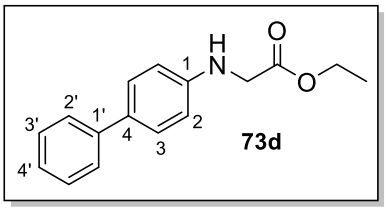
IR: $\tilde{\nu}$ = 3425 (NH), 3010 (=C-H, -C-H), 2865 (CH_3), 1740 (-C=O), 1620 (NH), 1520, 1450 (-C=C), 1375, 1350, 1025 (-C-O-C), 665 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{12}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$: 208.1332, gef.: 208.1342.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-[1,1'-biphenyl]-4-ylglycinat (73d)

ES-629-1



Gemäß ***AAV5***: 0.51 g 4-Phenylanilin (**160d**, 3.0 mmol), 0.26 g NaOAc (3.2 mmol) und 0.47 mL Ethylbromacetat (**161a**, 3.0 mmol) in 0.50 mL EtOH. Das Produkt **73d** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als farbloser Feststoff (0.34 g, 1.3 mmol, 45%) erhalten.

R_f = 0.33 (Et_2O/Heptan 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

Smp.: 100 °C.

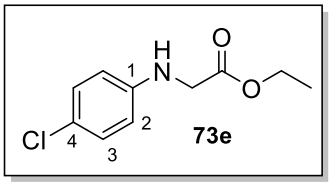
^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.32 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.96 (s, 2 H, CH_2), 4.28 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.70 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2 H, 2-H), 7.25–7.30 (m, 1 H, 4'-H), 7.40 (dd, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.5 Hz, 2 H, 3'-H), 7.45–7.49 (m, 2 H, 3-H), 7.52–7.57 (m, 2 H, 2'-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.4 (q, CH_3-Et), 46.0 (t, CH_2), 61.6 (t, CH_2-Et), 113.4 (d, C-2), 126.4 (d, C-4'), 126.5 (d, C-2'), 128.3 (d, C-3), 128.8 (d, C-3'), 131.3 (s, C-4), 141.2 (s, C-1'), 146.6 (s, C-1), 171.2 (s, C-EtCO_2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. Ein Schmelzpunkt ist in der Literatur nicht angegeben.[201]

Ethyl-(4-chlorphenyl)glycinat (73e)

ES-625



Gemäß ***AAV5***: 1.1 g 4-Chloranilin (**160e**, 8.8 mmol), 0.76 g NaOAc (9.3 mmol) und 0.98 mL Ethylbromacetat (**161a**, 8.8 mmol) in 1.0 mL EtOH. Das Produkt **73e** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Heptan 1:5 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als farbloser Feststoff (1.4 g, 6.6 mmol, 75%) erhalten.

R_f = 0.30 (EtOAc/Heptan 1:5 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

Smp.: 92 °C (Lit.: 88 °C).[239]

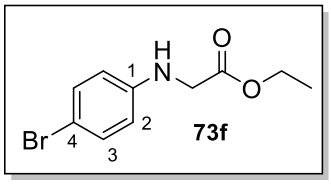
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.30 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.86 (s, 2 H, CH_2), 4.24 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.50–6.55 (m, 2 H, 3-H), 7.10–7.16 (m, 2 H, 2-H) ppm.

^{13}C-NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.3 (q, CH_3-Et), 46.0 (t, CH_2), 61.6 (t, CH_2-Et), 114.2 (d, C-3), 123.0 (s, C-4) 129.3 (d, C-2), 145.7 (s, C-1), 171.0 (s, C-EtCO_2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[201,239]

Ethyl-(4-bromphenyl)glycinat (73f)

ES-420



Gemäß ***AAV5***: 0.97 g 4-Bromanilin (**160f**, 5.7 mmol), 0.49 g NaOAc (5.9 mmol) und 0.63 mL Ethylbromacetat (**161a**, 5.7 mmol) in 0.63 mL EtOH. Das Produkt **73f** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/PE 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als orangener Feststoff (1.2 g, 4.6 mmol, 82%) erhalten.

R_f = 0.49 (Et_2O/PE 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

Smp.: 98 °C (Lit.: 95–96 °C). [240]

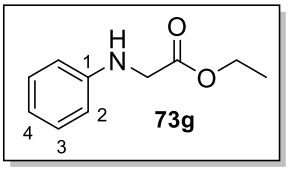
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.30 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.86 (s, 2 H, CH_2), 4.25 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.50 (d, ^3J = 8.9 Hz, 2 H, 3-H), 7.27 (d, ^3J = 8.9 Hz, 2 H, 2-H) ppm.

^{13}C-NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 45.8 (t, CH_2), 61.5 (t, CH_2-Et), 110.4 (s, C-4), 114.7 (d, C-3), 132.1 (d, C-2), 145.9 (s, C-1), 170.7 (s, C-EtCO_2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[201]

Ethyl-phenylglycinat (73g)

LNU-300



Gemäß ***AAV5***: 1.7 g Anilin (**160g**, 18 mmol), 1.6 g NaOAc (20 mmol) und 2.0 mL Ethylbromacetat (**161a**, 18 mmol) in 4.0 mL EtOH. Das Produkt **73f** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/PE 1:5 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als orangener Feststoff (2.3 g, 13 mmol, 70%) erhalten.

R_f = 0.60 (EtOAc/PE 1:5 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

Smp.: 49−51 °C (Lit.: 48–49 °C).[241]

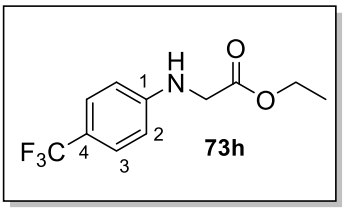
^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.30 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.90 (d, ^3J = 5.5 Hz, 2 H, CH_2), 4.25 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 4.27 (bs, 1 H, NH), 6.58–6.65 (m, 2 H, 2-H), 6.75 (tt, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.16–7.23 (m, 2 H, 3-H) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.4 (q, CH_3-Et), 46.1 (t, CH_2), 61.5 (t, CH_2-Et), 113.0 (d, C-2), 118.2 (d, C-4), 129.3 (d, C-3), 147.0 (s, C-1), 171.3 (s, C-EtCO_2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[242]

Ethyl-(4-(trifluormethyl)phenyl)glycinat (73h)

ES-563



Gemäß ***AAV5***: 0.48 g 4-Trifluormethylanilin (**160h**, 3.0 mmol), 0.26 g NaOAc (3.2 mmol) und 0.33 mL Ethylbromacetat (**161a**, 3.0 mmol) in 0.50 mL EtOH. Das Produkt **73h** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Heptan 1:2 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als farbloser Feststoff (0.35 g, 1.4 mmol, 47%) erhalten.

R_f = 0.35 (EtOAc/Heptan 1:2 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

Smp.: 86 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.31 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.93 (s, 2 H, CH_2), 4.28 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 4.56 (bs, 1 H, NH), 6.56–6.69 (m, 2 H, 2-H), 7.38–7.51 (m, 2 H, 3-H) ppm.

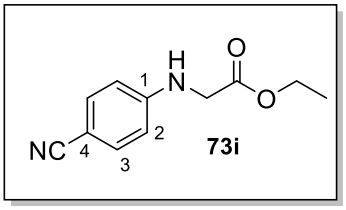
^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.3 (q, CH_3-Et), 45.4 (t, CH_2), 61.5 (t, CH_2-Et), 112.3 (d, C-2), 119.9 (d, ^2J = 32.7 Hz, C-4), 126.1 (q, ^1J = 270.5 Hz, CF_3-4), 126.8 (q, ^3J = 3.9 Hz, C-3), 149.5 (s, C-1), 170.6 (s, C-EtCO_2) ppm.

^{19}F-NMR (471 MHz, Chloroform-*d*) δ = −61.2 (s, 1 F, CF_3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. Ein Schmelzpunkt ist in der Literatur nicht angegeben.[201]

Ethyl-(4-cyanophenyl)glycinate (73i)

ES-423-1



Gemäß ***AAV5***: 0.59 g 4-Aminobenzonitril (**160i**, 5.0 mmol), 0.43 g NaOAc (5.3 mmol) und 0.55 mL Ethylbromacetat (**161a**, 5.0 mmol) in 0.75 mL EtOH. Das Produkt **73i** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Heptan 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als farbloser Feststoff (0.24 g, 1.2 mmol, 24%) erhalten.

R_f = 0.35 (EtOAc/Heptan 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

Smp.: 105 °C.

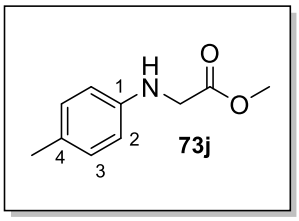
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.31 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.92 (s, 2 H, CH_2), 4.27 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.55–6.59 (m, 2 H, 3-H), 7.42–7.47 (m, 2 H, 2-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.3 (q, CH_3-Et), 45.0 (t, CH_2), 61.9 (t, CH_2-Et), 100.0 (s, C-4), 112.6 (d, C-3), 120.2 (s, CN-4), 133.9 (d, C-2), 150.1 (s, C-1), 170.1 (s, C-EtCO_2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. Ein Schmelzpunkt ist in der Literatur nicht angegeben.[201]

Methyl-*p*-tolylglycinat (73j)

LNU116a



Gemäß ***AAV5***: 0.26 g *p*-Toluidin **160b** (2.4 mmol), 0.19 g NaOAc (2.3 mmol) und 0.22 mL Methylbromacetat (**161b**, 2.3 mmol) in 0.7 mL EtOH. Das Produkt **73j** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/PE 1:5 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als orangener Feststoff (0.26 g, 1.4 mmol, 61%) erhalten.

R_f = 0.70 (EtOAc/PE 1:5 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

Smp.: 82 °C.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 2.25 (s, 3 H, CH_3), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.90 (d, ^3J = 3.8 Hz, 2 H, CH_2), 4.14 (s, 1 H, NH), 6.54 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2 H, 2-H), 7.01 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2 H, 3-H) ppm.

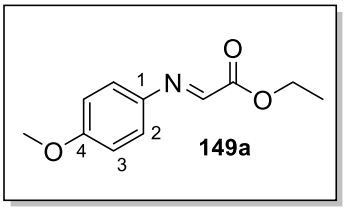
^{13}C-NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ = 20.5 (q, CH_3), 46.2 (t, C-2), 52.3 (t, OCH_3), 113.3 (d, C-2), 127.7 (s, C-4), 130.0 (d, C-3), 144.9 (s, C-1), 171.9 (s, C-MeCO_2) ppm.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht vollständig beschrieben.

5.1.2.2.2 DEHYDROGENIERUNG

Ethyl-(*E*)-2-((4-methoxyphenyl)imino)acetat (149a)

QP-47



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[243]

Zu einer Lösung aus 1.0 g Ethylglyoxylat (10 mmol, 50 Gew.-% in Toluol, 1.0 Äq) in 50 mL Dichlormethan werden 2.0 g $MgSO_4$ (17 mmol, 1.7 Äq) und 1.0 g *p*-Anisidin **160a** (10 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 30 min gerührt und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt **149a** wird als braune Flüssigkeit erhalten, welches ohne weitere Reinigung für die nachfolgenden Synthesen Verwendung findet.

R_f = 0.45 (Et_2O/Heptan 1:1).

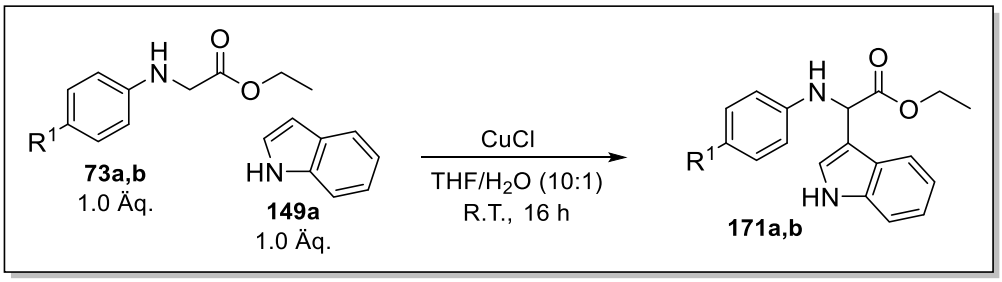
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.42 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 4.43 (q, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_2), 6.95 (ddd, ^4J = 2.2 Hz, ^4J = 3.6 Hz, ^3J = 9.1 Hz, 2 H, 3-H), 7.37 (ddd, ^4J = 2.2 Hz, ^4J = 3.6 Hz, ^3J = 9.1 Hz, 2 H, 2-H), 7.95 (s, 1 H, CH) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 55.5 (q, OCH_3), 61.9 (t, CH_2-Et), 114.5 (d, C-3), 123.6 (d, C-2), 141.4 (s, C-1), 148.0 (d, CN), 160.5 (s, C-4), 163.6 (s, C-$EtCO_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[244]

5.1.2.2.3 KREUZ-DEHYDRIERENDE-KUPPLUNGS-REAKTION (CDC-REAKTION)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter CDC-Produkte (AAV6)

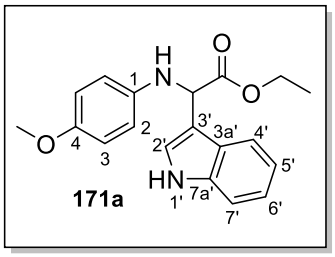


Schema 102: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung substituierter CDC-Produkte.

AAV6: Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[197]
N-Aryl-Glycinester **73** (1.0 Äq.) wird in THF gelöst und das Gemisch wird mit 1*H*-Indol (**149a**, 1.0 Äq.) und Kupfer(I)-chlorid (5−20 mol-%) sowie Wasser versetzt. Die Reaktionslösung wird für 16 h gerührt. Nach beendeter Reaktion erfolgt die Zugabe von Na_2SO_4 und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ethyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-((4-methoxyphenyl)amino)acetat (171a)

ES-445B



Gemäß ***AAV6***: 0.25 g Ethyl-2-(4-methoxyphenyl) glycinat (**73a**, 1.2 mmol), 0.14 g 1*H*-Indol (**149a**, 1.2 mmol) und 24 mg Kupfer(I)-chlorid (20 mol-%) in 10 mL THF und 1.0 mL H_2O. Das Produkt **171a** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als braunes Öl (97 mg, 0.30 mmol, 25%) erhalten.

R_f = 0.45 (Et_2O/Heptan 1:1 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.22 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 4.14 (dq, ^3J = 7.1 Hz, ^2J = 10.8 Hz, 1 H, Et-CH_2^a), 4.25 (dq, ^3J = 7.1 Hz,

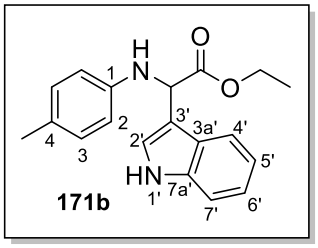
^{2}J = 10.8 Hz, 1 H, Et-CH_2^b), 5.34 (s, 1 H, CH), 6.60–6.67 (m, 2 H, 3-H), 6.72–6.78 (m, 2 H, 2-H), 7.17 (ddd, ^{4}J = 1.1 Hz, ^{3}J = 7.1 Hz, ^{3}J = 8.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.20–7.25 (m, 2 H, 2'-H, 5'-H), 7.32–7.38 (m, 1 H, 4'-H), 7.83 (dd, ^{4}J = 1.1 Hz, ^{3}J = 8.1 Hz, 1 H, 7'-H), 8.22 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.3 (q, CH_3-Et), 55.4 (d, CH), 55.9 (q, OCH_3), 61.6 (t, CH_2-Et), 111.5 (d, C-4'), 112.9 (s, C-3'), 114.98 (d, C-3), 115.03 (d, C-2), 119.7 (d, C-7'), 120.1 (d, C-6'), 122.6 (d, C-5'), 123.2 (d, C-2'), 126.0 (s, C-3a'), 136.6 (s, C-7a'), 140.9 (s, C-1), 152.7 (s, C-4), 172.9 (s, C-$EtCO_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[197]

Ethyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolylamino)acetat (171b)

LNU131a



Gemäß ***AAV6***: 60 mg Ethyl-(*p*-tolyl)glycinat **73b** (0.31 mmol), 36 mg 1*H*-Indol (**149a**, 0.31 mmol) und 1.5 mg Kupfer(I)-chlorid (15 µmol, 5 mol-%) in 2.7 mL THF und 0.30 mL H_2O. Das Produkt **171b** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/PE 1:3 + 0.5 Vol.-% NEt_3) als orangenes Öl (64 mg, 0.21 µmol, 68%) erhalten.

R_f = 0.51 (EtOAc/PE 1:3 + 0.5 Vol.-% NEt_3).

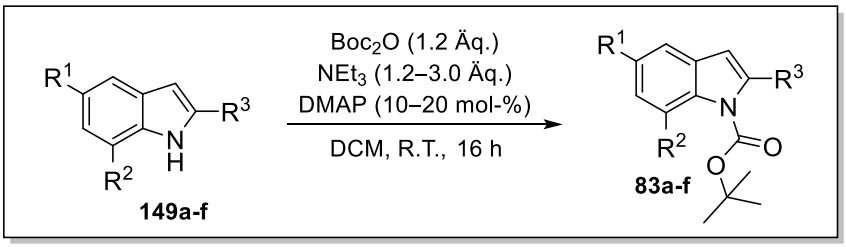
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.33 (t, ^{3}J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.30 (s, 3 H, CH_3), 4.24 (dq, ^{3}J = 7.1 Hz, ^{2}J = 10.8 Hz, 1 H, Et-CH_2^a), 4.38 (dq, ^{3}J = 7.1 Hz, ^{2}J = 10.8 Hz, 1 H, Et-CH_2^b), 4.75 (bs, 1 H, NH), 5.49 (s, 1 H, CH), 6.66–6.74 (m, 2 H, 3-H), 7.04–7.13 (m, 2 H, 2-H), 7.26 (dd, ^{4}J = 0.8 Hz, ^{4}J = 2.5 Hz, 1 H, 2'-H), 7.27–7.37 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 7.43 (dt, ^{4}J = 0.8 Hz, ^{3}J = 8.3 Hz, 1 H, 4'-H), 7.92–8.01 (m, 1 H, 7'-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 20.5 (d, CH), 54.7 (d, CH), 61.6 (t, CH_2-Et), 111.6 (d, C-4'), 112.4 (s, C-3'), 113.7 (d, C-3), 119.5 (d, C-7'), 120.0 (d, C-5', C-6'), 122.5 (d, C-5', C-6'), 123.3 (d, C-2'), 125.8 (s, C-3a'), 127.5 (s, C-4), 129.9 (d, C-2), 136.5 (s, C-7a'), 144.4 (s, C-1), 173.0 (s, C-$EtCO_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[197]

5.1.2.2.4 EINFÜHRUNG VON SCHUTZGRUPPEN

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Boc-Schützung von Indolen (AAV7)



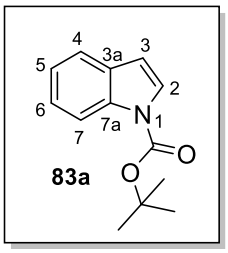
Schema 103: Allgemeines Reaktionsschema zur Boc-Schützung von 1*H*-Indol-Derivaten.

AAV7: Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[192]

Zu einer Lösung aus 1*H*-Indol (**149**, 1.0 Äq.), gelöst in Dichlormethan, werden NEt_3 (1.2−3.0 Äq.) und DMAP (10-20 mol-%) gegeben. Es erfolgt unter Rühren die tropfenweise Zugabe von Di-tert-butyldicarbonat (1.2 Äq.), gelöst in Dichlormethan (2.0 M). Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 16 h gerührt und nach vollständigem Umsatz durch die Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung beendet und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **83** wird säulenchromatographisch gereinigt.

tert-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (83a)

ES-379



Gemäß *AAV7*: 1.0 g 1*H*-Indol (**149a**, 8.5 mmol) in 10 mL Dichlormethan, 3.7 mL NEt_3 (26 mmol), 0.21 g DMAP (1.7 mmol). 2.1 g Di-*tert*-butyldicarbonat (9.4 mmol) in 5.0 mL Dichlormethan. Das Produkt **83a** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/PE 1:10) als farbloses Öl (1.9 g, 8.5 mmol, quant.) erhalten.

R_f = 0.79 (Et_2O/PE 1:10).

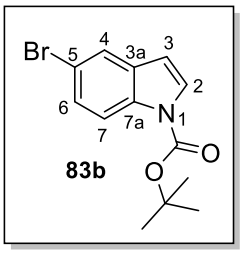
^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.69 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 6.59 (d, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.24 (td, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.33 (ddd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.58 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.16 (d, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 28.2 (q, ^{t}Bu), 83.6 (s, C-^{t}Bu), 107.2 (d, C-3), 115.1 (d, C-4), 120.9 (d, C-7), 122.6 (d, C-5), 124.2 (d, C-6), 125.9 (d, C-2), 130.5 (s, C-3a), 135.1 (s, C-7a), 149.8 (s, C-^{t}BuCO$_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[192]

tert-Butyl-5-brom-1*H*-indol-1-carboxylat (83b)

ES-428



Gemäß ***AAV7***: 0.39 g 5-Brom-1*H*-indol (**149b**, 2.0 mmol) in 2.0 mL Dichlormethan, 0.30 mL NEt_3 (2.4 mmol), 24 mg DMAP (0.20 mmol). 0.53 g Di-*tert*-butyldicarbonat (2.4 mmol) in 0.50 mL Dichlormethan. Das Produkt **83b** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:12) als farbloser Feststoff (0.58 g, 2.0 mmol, 97%) erhalten.

R_f = 0.60 (Et_2O/Heptan 1:12).

Smp.: 55 °C (Lit.: 58–60 °C).[245]

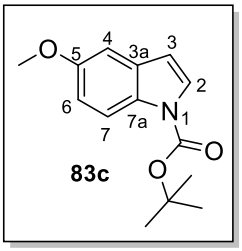
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.67 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 6.50 (d, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.40 (dd, ^4J = 2.0 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.59 (d, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.69 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 8.02 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 28.3 (q, ^{t}Bu), 84.3 (s, C-^{t}Bu), 106.6 (d, C-3), 116.1 (s, C-5), 116.7 (d, C-7), 123.7 (d, C-4), 127.2 (d, C-2, C-6), 132.4 (s, C-7a), 134.1 (s, C-3a), 149.6 (s, C-^{t}BuCO$_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[245]

tert-Butyl-5-methoxy-1_H_-indol-1-carboxylat (83c)

ES-429



Gemäß ***AAV7***: 0.29 g 5-Methoxy-1*H*-indol (**149c**, 2.0 mmol) in 2.0 mL Dichlormethan, 0.33 mL NEt_3 (2.4 mmol), 24 mg DMAP (0.20 mmol). 0.52 g Di-*tert*-butyldicarbonat (2.4 mmol) in 0.50 mL Dichlormethan. Das Produkt **83c** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:12) als farbloser Feststoff (0.49 g, 2.0 mmol, 99%) erhalten.

R_f = 0.42 (Et_2O/Heptan 1:12).

Smp.: 76 °C (87–77 °C).[245]

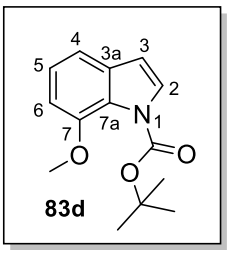
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.67 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 6.50 (dd, ^4J = 0.6 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.93 (dd, ^4J = 2.6 Hz, ^3J = 9.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.03 (dd, ^4J = 0.6 Hz, ^4J = 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.57 (d, ^3J = 3.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.02 (d, ^3J = 9.0 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 28.3 (q, ^{t}Bu), 55.8 (q, C-OCH_3), 83.6 (s, C-^{t}Bu), 103.6 (d, C-4), 107.2 (d, C-3), 113.1 (d, C-6), 116.0 (d, C-7), 126.6 (d, C-2), 130.1 (s, C-3a), 131.5 (s, C-7a), 149.9 (s, C-^{t}BuCO_2), 156.0 (s, C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[245]

tert-Butyl-7-methoxy-1_H_-indol-1-carboxylat (83d)

ES-441



Gemäß ***AAV7***: 0.24 g 7-Methoxy-1*H*-indol (**149d**, 1.6 mmol) in 2.0 mL Dichlormethan, 0.27 mL NEt_3 (1.9 mmol), 20 mg DMAP (0.16 mmol). 0.42 g Di-*tert*-butyldicarbonat (1.9 mmol) in 0.50 mL Dichlormethan. Das Produkt **83d** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Heptan 1:5) als farblose Flüssigkeit (0.38 g, 1.5 mmol, 97%) erhalten.

R_f = 0.54 (EtOAc/Heptan 1:5).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.64 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 3.95 (s, 3 H, OCH_3), 6.53 (d, ^3J = 3.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.80–6.84 (m, 1 H, 5-H), 7.16–7.19 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 7.54 (d, ^3J = 3.6 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 28.0 (q, ^{t}Bu), 55.8 (q, C-OCH_3), 83.1 (s, C-^{t}Bu), 106.7 (d, C-6), 106.8 (d, C-3), 113.6 (d, C-4), 123.6 (d, C-5), 124.5 (s, C-7a), 128.4 (d, C-2), 133.5 (s, C-3a), 148.4 (s, C-7), 149.6 (s, C-^{t}BuCO_2) ppm.

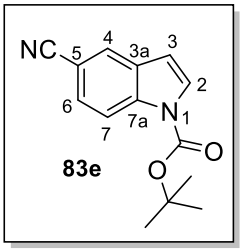
IR: $\tilde{\nu}$ = 3010 (=C-H, -C-H), 2985 (CH_3), 2910 (-C-H), 1755 (-C=O), 1725, 1590, 1425 (-C=C), 1370, 1330, 1280 (-C-O-C), 1100, 790 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{14}H_{17}NaNO_3$ $[M+Na]^+$: 270.1101, gef.: 270.1112.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

tert-Butyl-5-cyano-1*H*-indol-1-carboxylat (83e)

ES-437



Gemäß ***AAV7***: 0.28 g 5-Cyano-1*H*-indol (**149e**, 2.0 mmol) in 2.0 mL Dichlormethan, 0.33 mL NEt_3 (2.4 mmol), 24 mg DMAP (0.20 mmol). 0.53 mg Di-*tert*-butyldicarbonat (2.4 mmol) in 0.50 mL Dichlormethan. Das Produkt **83e** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 5:1) als farbloser Feststoff (0.49 g, 2.0 mmol, quant.) erhalten.

R_f = 0.90 (Et_2O/Heptan 5:1).

Smp.: 124 °C (Lit.: 128–129 °C).[246]

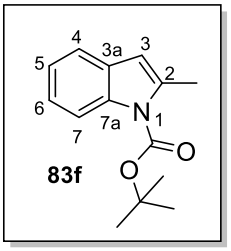
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.68 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 6.62 (dd, ^4J = 0.8 Hz, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.55 (dd, ^4J = 1.7 Hz, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.70 (d, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.89 (dd, ^4J = 0.8 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 8.25 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 28.2 (q, ^{t}Bu), 85.1 (s, C-^{t}Bu), 106.2 (s, C-5), 107.1 (d, C-3), 116.1 (d, C-7), 119.9 (s, CN), 125.9 (d, C-4), 127.4 (d, C-6), 128.2 (d, C-2), 130.6 (s, C-3a), 137.2 (s, C-7a), 149.2 (s, C-^{t}BuCO$_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[246]

tert-Butyl-2-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat (83f)

ES-482



Gemäß ***AAV7***: 0.26 g 2-Methyl-1*H*-indol (**149f**, 2.0 mmol) in 2.0 mL Dichlormethan, 0.33 mL NEt$_3$ (2.4 mmol), 24 mg DMAP (200 µmol). 0.52 g Di-*tert*-butyldicarbonat (2.4 mmol) in 0.50 mL Dichlormethan. Das Produkt **83f** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et$_2$O/Heptan 2:1) als hellgelber Feststoff (0.46 g, 2.0 mmol, quant.) erhalten.

R_f = 0.71 (Et$_2$O/Heptan 2:1).

Smp.: 51 °C (Lit.: 50–52 °C).[247]

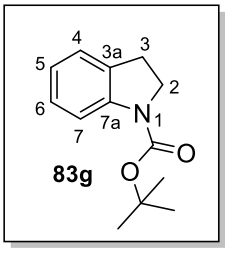
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.69 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 2.60 (d, ^4J = 1.2 Hz, 3 H, CH$_3$), 6.29–6.34 (m, 1 H, 3-H), 7.14–7.25 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.40–7.47 (m, 1 H, 7-H), 8.07–8.15 (m, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 17.3 (q, ^{t}Bu), 28.4 (q, CH$_3$), 83.7 (s, C-^{t}Bu), 108.1 (d, C-3), 115.6 (d, C-4), 119.6 (d, C-7), 122.7 (d, C-5), 123.2 (d, C-6), 129.5 (s, C-3a), 136.7 (s, C-7a), 137.9 (s, C-2), 150.8 (s, C-^{t}BuCO$_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[247]

tert-Butyl-indolin-1-carboxylat (83g)

ES-551



1.0 g Indolin **149g** (8.4 mmol, 1.0 Äq.) und 0.10 g DMAP (0.84 mmol, 10 mol-%) werden in 25 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2.0 g Di-*tert*-butyldicarbonat (9.2 mmol, 1.1 Äq.), gelöst in 5.0 mL Dichlormethan, werden langsam zu der Lösung unter starkem Rühren getropft. Das Reaktionsgemisch wird 10 min bei 0 °C gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur aufgetaut und für 16 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Produkt mit H_2O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 2:1) wird das Produkt **83g** als hellgelber Feststoff (1.8 g, 8.4 mmol, quant.) erhalten.

R_f = 0.63 (Et_2O/Heptan 2:1).

Smp.: 46 °C (Lit.: 44–45 °C).[248]

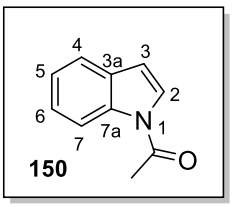
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.57 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 3.09 (t, ^3J = 8.7 Hz, 2 H, 3-H), 3.97 (t, ^3J = 8.7 Hz, 2 H, 2-H), 6.92 (td, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.13–7.18 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 7.35–7.96 (m, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 27.3 (t, C-3), 28.6 (q, ^{t}Bu), 47.7 (t, C-2), 80.6 (s, C-^{t}Bu), 114.8 (d, C-7), 122.2 (d, C-5), 124.8 (d, C-4), 127.5 (d, C-6), 131.1 (s, C-3a), 142.4 (s, C-7a), 152.8 (s, C-^{t}BuCO$_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[248]

1-Acetyl-1*H*-indol (150)

ES-389



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[249]

1.0 g 1*H*-Indol (**149a**, 8.5 mmol, 1.0 Äq.) und 0.20 g DMAP (1.6 mmol, 19 mol-%) werden in 22 mL Dichlorethan gelöst und mit 1.8 mL NEt_3 (13 mmol, 1.5 Äq.) und 3.1 mL Essigsäureanhydrid (33 mmol, 3.9 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 60 °C erhitzt und für 25 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung beendet und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Heptan 1:1) gereinigt. Das Produkt **150** wird als beiger Feststoff (1.4 g, 8.5 mmol, quant.) erhalten.

R_f = 0.74 (EtOAc/Heptan 1:1).

Smp.: 125 °C (Lit.: 189 °C).[250]

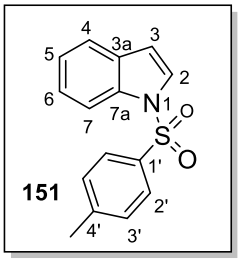
^{1}H-NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ = 2.64 (s, 3 H, CH_3), 6.65 (dd, ^4J = 0.8 Hz, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.24–7.31 (m, 1 H, 5-H), 7.32–7.40 (m, 1 H, 6-H), 7.42 (d, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.57 (ddd, ^4J = 0.8 Hz, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.45 (d, 1 H, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (62 MHz, Chloroform-*d*) δ = 24.1 (q, CH_3), 109.3 (d, C-3), 116.7 (d, C-7), 121.0 (d, C-4), 123.8 (d, C-5), 125.3 (d, C-6), 125.4 (d, C-2), 130.6 (s, C-7a), 135.7 (s, C-3a), 168.8 (s, C=O) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[249]

1-Tosyl-1*H*-indol (151)

LNU-687a



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[251]

0.16 g NaH (95% trocken, 6.3 mmol, 1.5 Äq.) wird in 10 mL Tetrahydrofuran unter Inertgasbedingungen suspendiert. 0.51 g 1*H*-Indol (**149a**, 4.4 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL Tetrahydrofuran wird langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird langsam 0.91 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (4.8 mmol, 1.1 Äq.), gelöst in 5.0 mL Tetrahydrofuran, hinzugefügt und für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von dest. Wasser beendet und dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:10) wird das Produkt **151** als gelber Feststoff (1.0 g, 3.8 mmol, 86%) erhalten.

R_f = 0.79 (Et_2O/PE 1:10).

Smp.: 85 °C (Lit.: 83–85 °C).[252]

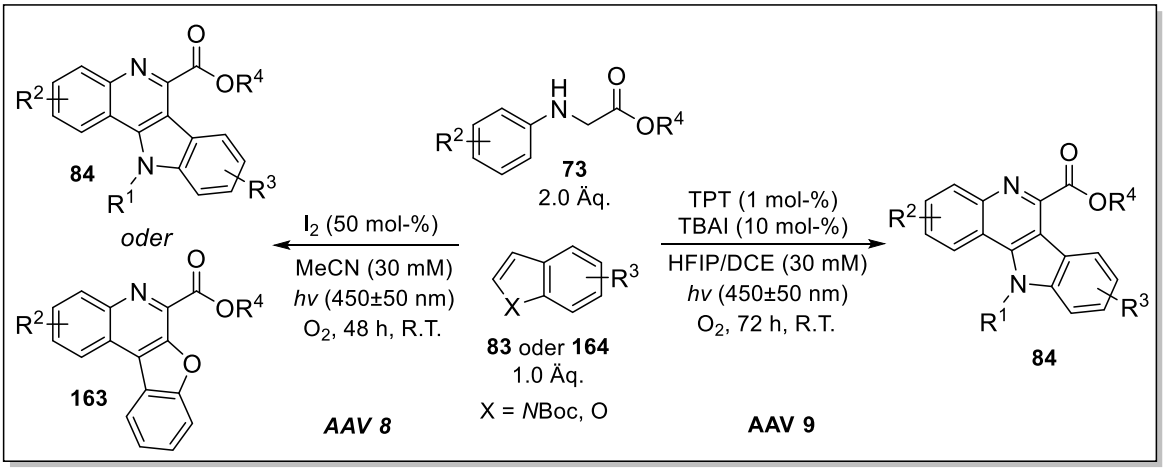
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 2.33 (s, 3 H, CH_3), 6.65 (dd, ^4J = 0.8 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.17–7.25 (m, 3 H, 6-H, 3'-H), 7.31 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.48–7.60 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 7.69–7.82 (m, 2 H, 2'-H), 7.99 (dq, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ = 21.7 (q, CH_3), 109.2 (d, C-3), 113.7 (d, C-7), 121.5 (d, C-4), 123.4 (d, C-6), 124.7 (d, C-5), 126.5 (d, C-2), 127.0 (d, C-2'), 130.0 (d, C-3'), 130.9 (s, C-7a), 135.0 (s, C-3a), 135.5 (s, C-4'), 145.0 (s, C-1') ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[251]

5.1.2.2.5 DARSTELLUNG DES 11*H*-INDOLO[3,2-*C*]CHINOLIN-GRUNDGERÜSTES

Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Cyclisierung des 11H-Indolo[3,2-c]chinolin-Grundgerüstes (AAV8 und AAV9)



Schema 104: Allgemeines Reaktionsschema für die Iod-vermittelte (***AAV8***) und Iodid-vermittelte (***AAV9***) Cyclisierungsreaktion.

AAV8: *N*-Boc-Indol **83** oder Benzofuran (**162**, 0.10 mmol, 1.0 Äq) wird in einem 10 mL Reaktionsröhrchen in abs. MeCN (30 mM) gelöst und mit *N*-Aryl-Glycinester **73** (0.20 mmol, 2.0 Äq) und I_2 (50 µmol, 50 mol-%) versetzt. Das Druckrohr wird mit einem Septum verschlossen und mit einem Sauerstoff-Ballon versehen (Septum mit Kanüle durchstochen). Das Reaktionsgemisch wird unter starkem Rühren für 48 h mit zwei Leuchtstoffröhren (λ_{max} = 450±50 nm) bestrahlt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in ges. $NaHCO_3$-Lösung und ges. $Na_2S_2O_3$-Lösung aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch.

***AAV9*:** Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[184]

N-Boc-Indol **83** (0.10 mmol, 1.0 Äq) wird in einem 10 mL Reaktionsröhrchen in einem 1:1 Gemisch aus abs. DCE und HFIP (30 mM) gelöst und mit *N*-Aryl-Glycinester **73** (0.20 mmol, 2.0 Äq), TPP·BF_4 **22** (1.0 µmol, 1.0 mol-%) und TBAX (X = I, Br, Cl, 10 µmol, 10 mol-%) versetzt. Das Druckrohr wird mit einem Septum verschlossen und mit einem

Sauerstoff-Ballon versehen (Septum mit Kanüle durchstochen). Das Reaktionsgemisch wird unter starkem Rühren für 72 h mit zwei Leuchtstoffröhren (λ_{max} = 450±50 nm) bestrahlt. TFA (ca. 20 Äq.) wird zur Reaktionslösung gegeben und bei 50 °C für 6 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in ges. $NaHCO_3$-Lösung und ges. $Na_2S_2O_3$-Lösung aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84a)

und

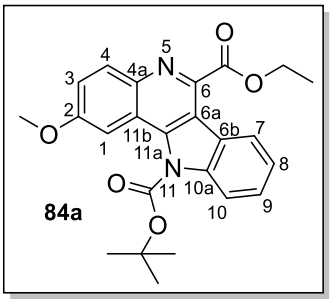
Ethyl-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84a')

Gemäß ***AAV8***: 54 mg Ethyl-(4-methoxyphenyl)glycinat (**73a**, 0.26 mmol), 28 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.13 mmol) und 16 mg I_2 (65 µmol) in abs. MeCN (4.3 mL). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1 → 1:0) werden 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**84a**) als farbloses Öl (38 mg, 91 µmol, 70%) und Ethyl-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84a'**) als farbloser Feststoff (8.9 mg, 28 µmol, 22%) erhalten.

Gemäß ***AAV9***: 45 mg Ethyl-(4-methoxyphenyl)glycinat (**73a**, 0.22 mmol), 24 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.11 mmol), 4.0 mg TBAI (11 µmol) und 0.40 mg TPP·BF_4 **22** (1.1 µmol) in 1.8 mL abs. DCE und 1.8 mL HFIP. Anschließende Zugabe von 0.14 mL TFA (1.9 mmol). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1) wird Ethyl-2-methoxy-11*H*-Indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84a'**) als farbloser Feststoff (19 mg, 59 µmol, 55%) erhalten.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84a)

ES-409-1.1



R_f = 0.59 (Et_2O/Heptan 1:1)

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.56 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.78 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 3.98 (s, 3 H, OCH_3), 4.69 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.41 (dd, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.44 (t, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.53–7.58 (m, 2 H, 1-H, 9-H), 8.14 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 8.25 (d, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.50 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.4 (q, CH_3-Et), 28.1 (q, ^{t}Bu), 55.5 (q, C-OCH_3), 62.4 (t, CH_2-Et), 85.7 (s, C-^{t}Bu), 103.6 (d, C-1), 114.3 (d, C-10), 117.6 (s, C-6b), 120.1 (s, C-6), 121.1 (d, C-3), 123.0 (s, C-6a), 123.7 (d, C-8), 123.8 (d, C-7), 127.6 (d, C-9), 132.4 (s, C-4), 140.0 (s, C-10a), 141.0 (s, C-4a), 141.8 (s, C-11b), 142.2 (s, C-11a), 150.9 (s, C-^{t}BuCO_2), 160.0 (s, C-2), 167.0 (s, C-EtCO_2) ppm.

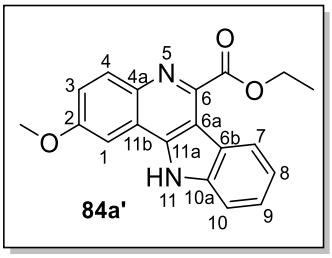
IR: $\tilde{\nu}$ = 2980, 2935 (=C-H, -C-H), 1740 (-C=O), 1625 (C=N), 1475 (CH_2), 1370, 1290 (-C=C), 1225, 1145, 1030, 830, 745 (-C-H) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{24}H_{24}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 421.1758, gef.: 421.1770.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84a')

ES-409-3 und ES-509



R_f = 0.74 (Et_2O).

Smp.: 231 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (600 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.49 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 4.60 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.30 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.34 (dd, ^4J = 2.9 Hz, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.46 (ddd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.75 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 10-H), 8.02 (d, ^4J = 2.9 Hz, 1 H, 1-H), 8.10 (d, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.59 (dt, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.7 (q, CH_3-Et), 55.9 (q, C-OCH_3), 62.1 (t, CH_2-Et), 101.7 (d, C-1), 113.0 (d, C-10), 113.9 (s, C-6a), 120.3 (s, C-11a), 121.1 (d, C-8), 121.3 (d, C-3), 122.7 (s, C-10a), 124.5 (d, C-7), 126.6 (d, C-9), 132.6 (d, C-4), 140.9 (s, C-4a), 142.1 (s, C-6b), 143.6 (s, C-6), 143.9 (s, C-11b), 159.5 (s, C-2), 168.4 (s, C-EtCO_2) ppm.

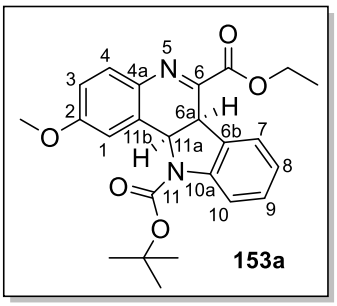
IR: $\tilde{\nu}$ = 2980 (N-H), 2930 (=C-H, -C-H), 1720 (-C=O), 1510 (C=N, C-N, NH), 1465 (CH_2), 1275, 1225, 1175, 1130, 1025, 830, 745 (-C-H) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{19}H_{16}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 321.1254, gef.: 321.1255.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-(6a*S*,11a*R*)-2-methoxy-6a,11a-dihydro-11*H*-indolo[3,2-*c*]-chinolin-6,11-dicarboxylat (153a)

ES-409 und ES-509



Unter beiden Bedingungen wurde 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-(6a*S*,11a*R*)-2-methoxy-6a,11a-dihydro-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**153a**) als Zwischenprodukt als gelbes Öl erhalten, welches an der Luft zu dem vollständig cyclisierten Produkt **84a** oxidiert wird.

R_f = 0.64 (Et_2O/Heptan 1:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.41 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.66 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 4.45 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 4.91 (d, ^3J = 9.8 Hz, 1 H, 6a-H), 5.98 (d, ^3J = 9.8 Hz, 1 H, 11a-H), 6.91 (dd, ^4J = 2.6 Hz, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.94 (td, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.10 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.16 (d, ^4J = 2.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.18 (td, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.38 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.55–7.63 (m, 1 H, 10-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.6 (q, CH_3-Et), 28.6 (q, ^{t}Bu), 40.3 (d, C-6a), 55.9 (q, C-OCH_3), 59.8 (d, C-11a), 62.5 (t, CH_2-Et), 82.3 (s, C-^{t}Bu), 113.8 (d, C-1), 114.5 (d, C-3), 117.2 (d, C-10), 124.2 (d, C-8), 125.0 (d, C-7), 128.9 (d, C-9), 129.7 (s, C-11b), 131.8 (s, C-6b), 131.9 (d, C-4), 136.6 (s, C-4a), 142.3 (s, C-10a), 153.6 (s, C-^{t}BuCO_2), 154.3 (s, C-6), 162.3 (s, C-2), 166.1 (s, C-EtCO_2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2980, 2940 (=C-H, -C-H), 1710 (-C=O), 1570 (-C=C), 1480, 1390 (CH_3), 1245, 1165, 1080, 1040, 850 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{24}H_{26}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 423.1920 , gef.: 423.1923.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84b)

und

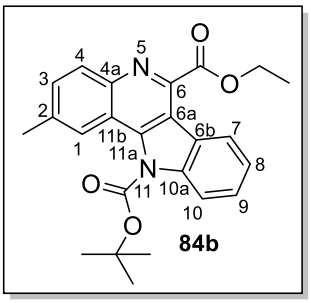
Ethyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolone-6-carboxylat (84b')

Gemäß ***AAV8***: 40 mg Ethyl-(4-methylphenyl)glycinat (**73b**, 0.21 mmol), 23 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.10 mmol) und 13 mg I_2 (52 µmol) in abs. MeCN (3.5 mL). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1 → 3:1) werden 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**84b**) als farbloser Feststoff (36 mg, 89 µmol, 85%) und Ethyl-2-methyl-11*H*-indolo-[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84b'**) als farbloser Feststoff (4.4 mg, 15 µmol, 14%) erhalten.

Gemäß ***AAV9***: 44 mg Ethyl-(4-methylphenyl)glycinat (**73b**, 0.23 mmol), 25 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.11 mmol), 4.2 mg TBAI (11 µmol) und 0.50 mg TPP·BF_4 **22** (1.0 µmol) in 1.9 mL abs. DCE und 1.9 mL HFIP. Anschließende Zugabe von 0.17 µL TFA (2.2 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 3:1) wird Ethyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84b'**) als farbloser Feststoff (26 mg, 85 µmol, 75%) erhalten.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84b)

ES-416-1.1



R_f = 0.57 (Et_2O/Heptan 1:1).

Smp.: 103 °C.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.56 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.72 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 2.62 (s, 3 H, CH_3), 4.70 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.45 (ddd, ^4J = 1.1 Hz,

^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.54–7.60 (m, 2 H, 3-H, 9-H), 8.07 (s, 1 H, 1-H), 8.21 (dd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 10-H), 8.23 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 8.44 (dt, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 22.4 (q, CH_3), 28.1 (q, ^{t}Bu), 62.6 (t, CH_2-Et), 85.8 (s, C-^{t}Bu), 114.4 (d, C-10), 117.1 (s, C-6a), 119.1 (s, C-4a), 123.0 (s, C-6b), 123.4 (d, C-7), 123.8 (d, C-1), 124.0 (d, C-8), 127.7 (d, C-9), 130.8 (d, C-4), 131.2 (d, C-3), 136.9 (s, C-2), 140.3 (s, C-10a), 141.1 (s, C-11a), 144.2 (s, C-6), 144.9 (s, C-11b), 150.9 (s, C-^{t}BuCO$_2$), 167.1 (s, C-EtCO$_2$) ppm.

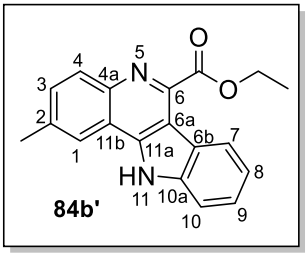
IR: $\tilde{\nu}$ = 2980, 2935 (=C-H, -C-H), 1740, 1250 (-C=C), 1150, 1095, 750 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{24}H_{24}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 405.1809, gef.: 405.1825.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolon-6-carboxylat (84b')

ES-416-5 und ES-512-1



R_f = 0.35 (Et_2O/Heptan 3:1).

Smp.: 276 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (600 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.50 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.62 (s, 3 H, CH_3), 4.62 (d, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.35 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.52 (ddd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.65 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.73 (dt, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 8.12 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.30–8.34 (m, 1 H, 1-H), 8.53 (dd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 11.88 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (150 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.7 (q, CH_3-Et), 21.9 (q, CH_3), 62.2 (t, CH_2-Et), 112.5 (d, C-10), 113.4 (s, C-6a), 118.4 (s, C-4a), 121.5 (d, C-1), 121.7 (d, C-8), 122.3 (s, C-10a), 124.2 (d, C-7), 126.9 (d, C-9), 131.0 (d, C-4), 131.6 (d, C-3), 138.2 (s, C-2), 140.5 (s, C-6b), 142.2 (s, C-11a), 143.8 (s, C-11b), 145.6 (s, C-6), 168.1 (s, C-EtCO_2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2970 (=C-H, -C-H), 1720 (-C=O), 1590 (C=N, C-N, NH), 1300, 1240, 1175, 815, 740 (-C-H) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{19}H_{16}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 305.1290, gef.: 305.1292.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,4-dimethyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84c)

und

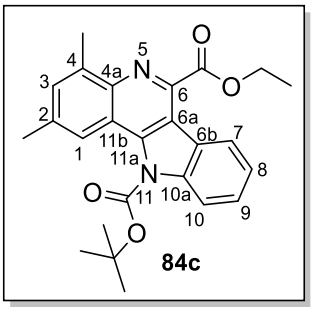
Ethyl-2,4-dimethyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84c')

Gemäß ***AAV8***: 43 mg Ethyl-(2,4-dimethylphenyl)glycinat (**73c**, 0.21 mmol), 22 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.10 mmol) und 13 mg I_2 (52 µmol) in abs. MeCN (3.4 mL). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 5:1 → 2:1) werden 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,4-dimethyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**84c**) als gelber Feststoff (34 mg, 81 µmol, 79%) und Ethyl-2,4-dimethyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84c'**) als gelber Feststoff (2.8 mg, 8.8 µmol, 9%) erhalten.

Gemäß ***AAV9***: 41 mg Ethyl-(2,4-dimethylphenyl)glycinat (**73c**, 0.20 mmol), 22 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 99 µmol), 3.7 mg TBAI (10 µmol) und 0.40 mg TPP·BF_4 **22** (1.0 µmol) in 1.5 mL abs. DCE und 1.5 mL HFIP. Anschließende Zugabe von 0.15 mL TFA (2.0 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 5:1) wird Ethyl-2,4-dimethyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84c'**) als farbloser Feststoff (18 mg, 56 µmol, 57%) erhalten.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,4-dimethyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84c)

ES-435-1.1



R_f = 0.37 (Et_2O/Heptan 5:1).

Smp.: 147 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.55 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.69 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 2.57 (s, 3 H, 4-CH_3), 2.90 (s, 3 H, 2-CH_3), 4.68 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.40–7.48 (m, 2 H, 3-H, 8-H), 7.55 (ddd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.87 (dt, ^4J = 0.9 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, 1-H), 8.20 (dt, ^4J = 0.9 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 10-H), 8.43 (dt, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 18.9 (q, 4-CH_3), 22.3 (q, 2-CH_3), 28.1 (q, ^{t}Bu), 62.3 (t, CH_2-Et), 85.6 (s, C-^{t}Bu), 114.4 (d, C-10), 116.9 (s, C-6a), 119.1 (s, C-11b), 121.6 (d, C-1), 123.1 (s, C-6b), 123.4 (d, C-7), 123.9 (d, C-8), 127.6 (d, C-9), 131.6 (d, C-3), 136.4 (s, C-2), 138.5 (s, C-4), 140.4 (s, C-10a), 141.7 (s, C-6), 142.7 (s, C-11a), 143.7 (s, C-4a), 151.1 (s, C-^{t}BuCO_2), 167.4 (s, C-EtCO_2) ppm.

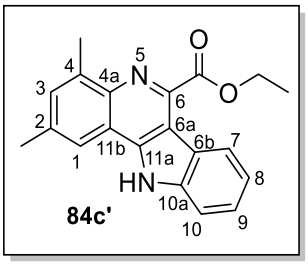
IR: $\tilde{\nu}$ = 2995 (=C-H, -C-H), 2930 (=C-H, -C-H), 1720 (-C=O), 1620, 1510, 1455, 1290, 1225, 1155, 1105, 1020, 805 (-C-H) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{25}H_{26}N_2O4$ $[M+H]^+$: 419.1971, gef.: 419.1964.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2,4-dimethyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84c')

ES-435-5 und QP-37



R_f = 0.51 (Toluol/Et_2O 5:1).

Smp.: 112 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.51 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.56 (s, 3 H, 2-CH_3), 2.84 (s, 3 H, 4-CH_3), 4.62 (d, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.34 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.47–7.53 (m, 2 H, 3-H, 9-H), 7.71 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 10-H), 8.15 (s, 1 H, 1-H), 8.53 (dd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 11.78 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.7 (q, CH_3-Et), 18.5 (q, CH_3-2), 21.9 (q, CH_3-4), 62.1 (t, CH_2-Et), 112.3 (d, C-10), 113.4 (s, C-6a), 118.3 (s, C-11b), 119.2 (d, C-1), 121.6 (d, C-8), 122.3 (s, C-6b), 124.2 (d, C-7), 126.9 (d, C-9), 131.9 (d, C-3), 137.8 (s, C-2), 139.0 (s, C-4), 140.4 (s, C-11a), 140.5 (s, C-10a), 142.7 (s, C-4a), 144.3 (s, C-6), 168.3 (s, C-EtCO_2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3515, 3150, 2920 (N-H, =C-H, -C-H), 1695, 1500, 1460, 1300, 1220, 1150, 1020, 855 (-C-H), 750, 435 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{20}H_{18}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 319.1447, gef.: 319.1450.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-phenyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84d)

und

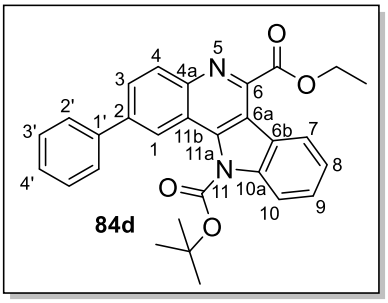
Ethyl-2-phenyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84d')

Gemäß ***AAV8***: 51 mg Ethy-[1,1'-biphenyl]-4-ylglycinat (**73d**, 0.20 mmol), 22 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.10 mmol) und 13 mg I_2 (50 µmol) in abs. MeCN (3.3 mL). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:5 → 1:1) werden 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-phenyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**84d**) als gelber Feststoff (34 mg, 72 µmol, 72%) und Ethyl-2-phenyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84d'**) als farbloser Feststoff (10 mg, 27 µmol, 27%) erhalten.

Gemäß ***AAV9***: 54 mg Ethyl-[1,1'-biphenyl]-4-ylglycinat (**73d**, 0.21 mmol), 23 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.11 mmol), 3.9 mg TBAI (11 µmol) und 0.40 mg TPP·BF_4 **22** (1.1 µmol) in 1.8 mL abs. DCE und 1.8 mL HFIP. Anschließende Zugabe von 0.16 mL TFA (2.1 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1) wird Ethyl-2-phenyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84d'**) als farbloser Feststoff (38 mg, 0.10 mmol, 99%) erhalten.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-phenyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84d)

ES-427-1.1



R_f = 0.37 (Et_2O/Heptan 1:5).

Smp.: 58 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.57 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.68 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 4.72 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.40–7.45 (m, 1 H, 4'-H), 7.47 (ddd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.52 (dd, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 2 H, 3'-H), 7.58 (ddd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.75–7.81 (m, 2 H, 2'-H), 8.03 (dd, ^4J = 2.0 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 8.20 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 10-H), 8.42 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.46 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 8.52 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 28.1 (q, ^{t}Bu), 62.7 (t, CH_2-Et), 86.1 (s, C-^{t}Bu), 114.5 (d, C-10), 117.3 (s, C-6a), 119.2 (s, C-11b), 122.8 (d, C-1), 122.9 (s, C-6b), 123.5 (d, C-7), 124.1 (d, C-8), 127.6 (d, C-2'), 127.9 (d, C-9), 128.1 (d, C-4'), 128.7 (d, C-3), 129.2 (d, C-3'), 131.3 (d, C-4), 139.6 (s, C-2), 140.2 (s, C-10a), 140.6 (s, C-1'), 142.0 (s, C-11a), 144.8 (s, C-6), 145.3 (s, C-4a), 151.0 (s, C-^{t}BuCO_2), 167.0 (s, C-EtCO_2) ppm.

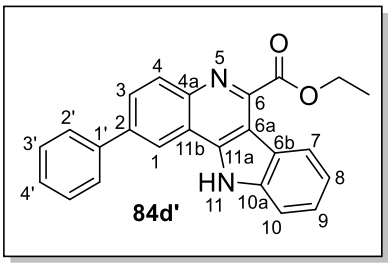
IR: $\tilde{\nu}$ = 2985 (=C-H, -C-H), 1735 (-C=O), 1465 (C=N, C-N, NH), 1370, 1355, 1300, 1250, 1190, 1090, 840 (-C-H), 700 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{29}H_{26}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 467.1971, gef.: 467.1974.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-phenyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84d')

ES-427-3 und ES-514-1



R_f = 0.15 (Et_2O/Heptan 1:1).

Smp.: 253 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.51 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 4.65 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.38 (ddd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.45 (ddt,

^4J = 1.4 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.52–7.59 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H), 7.77 (dt, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 10-H), 7.89–7.95 (m, 2 H, 2'-H), 8.15 (dd, ^4J = 2.1 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 8.31 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.55 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 8.89 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H, 1-H), 12.13 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.7 (q, CH_3-Et), 62.3 (t, CH_2-Et), 112.5 (d, C-10), 113.7 (s, C-6a), 118.7 (s, C-11b), 120.3 (d, C-1'), 121.9 (d, C-8), 122.3 (s, C-6b), 124.3 (d, C-7), 127.1 (d, C-4'), 128.2 (d, C-2'), 128.7 (d, C-3), 128.8 (d, C-9), 130.0 (d, C-3'), 131.7 (d, C-4), 140.4 (s, C-2), 140.5 (s, C-10a), 141.0 (s, C-1'), 142.9 (s, C-11a), 144.7 (s, C-4a), 146.3 (s, C-6), 168.0 (s, C-EtCO_2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2980 (=C-H, -C-H), 1725 (-C=O), 1590 (C=N, C-N, NH), 1225, 1080, 735 (-C-H), 695 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{24}H_{18}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 367.1447, gef.: 367.1440.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-chlor-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84e)

und

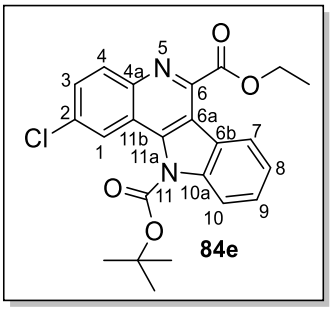
Ethyl-2-chlor-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84e')

Gemäß ***AAV8***: 47 mg Ethyl-(4-chlorphenyl)glycinat (**73e**, 0.22 mmol), 24 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.11 mmol) und 14 mg I_2 (56 µmol) in abs. MeCN (3.7 mL). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1) werden 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-chlor-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**84e**) als hellgelber Feststoff (36 mg, 85 µmol, 77%) und Ethyl-2-chlor-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84e'**) als farbloser Feststoff (6.5 mg, 20 µmol, 18%) erhalten.

Gemäß ***AAV9***: 45 mg Ethyl-(4-chlorphenyl)glycinat (**73e**, 0.21 mmol), 23 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.11 mmol), 3.9 mg TBAI (11 µmol) und 0.40 mg TPP·BF_4 **22** (1.0 µmol) in 1.8 mL abs. DCE und 1.8 mL HFIP. Anschließende Zugabe von 0.16 mL TFA (2.1 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1) wird Ethyl-2-chlor-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84e'**) als farbloser Feststoff (21 mg, 65 µmol, 62%) erhalten.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-chlor-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84e)

ES-417-1.1



R_f = 0.78 (Et_2O/Heptan 1:1).

Smp.: 128 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.56 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.73 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 4.70 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.47 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.59 (ddd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.69 (dd, ^4J = 2.3 Hz, ^3J = 9.0 Hz, 1 H, 3-H), 8.25 (m, 1 H, 10-H), 8.29 (d, ^3J = 9.0 Hz, 1 H, 4-H), 8.35 (d, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, 1-H), 8.40 (dd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 28.1 (q, ^{t}Bu), 62.8 (t, CH_2-Et), 86.6 (s, C-^{t}Bu), 114.7 (d, C-10), 117.6 (s, C-6a), 119.8 (s, C-4a), 122.5 (s, C-10a), 123.4 (d, C-7), 124.1 (d, C-1), 124.3 (d, C-8), 128.3 (d, C-9), 129.8 (d, C-3), 132.4 (d, C-4), 132.9 (s, C-2), 140.4 (s, C-6b), 140.7 (s, C-11a), 144.3 (s, C-11b), 145.3 (s, C-6), 150.5 (s, C-^{t}BuCO$_2$), 166.7 (s, C-EtCO$_2$) ppm.

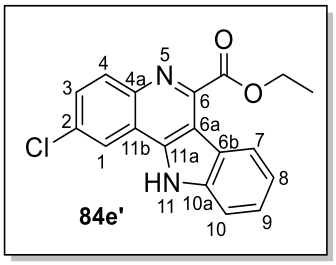
IR: $\tilde{\nu}$ = 2980, 2935 (=C-H, -C-H), 1740, 1245 (-C=C), 1145, 1095, 750 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{23}H_{21}ClN_2O_4$ $[M+H]^+$: 425.1263, gef.: 425.1264.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-chlor-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84e')

ES-417-3-1 und ES-518-2.1



R_f = 0.41 (Et_2O/Heptan 1:1).

Smp.: 245 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.51 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 4.64 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.39 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.56 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.76 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 10-H), 7.79 (dd, ^4J = 2.3 Hz, ^3J = 8.9 Hz, 1 H, 3-H), 8.23 (d, ^3J = 8.9 Hz, 1 H, 4-H), 8.51 (dd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 8.61 (d, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, 1-H), 12.00 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, aceton e-d_6) δ = 14.7 (q, CH_3-Et), 62.5 (t, CH_2-Et), 112.6 (d, C-10), 113.9 (s, C-6a), 119.2 (s, C-4a), 121.8 (d, C-1), 122.0 (s, C-10a), 124.1 (d, C-8), 125.7 (d, C-7), 127.5 (d, C-9), 130.1 (d, C-3), 133.3 (s, C-2), 133.2 (s, C-4), 140.5 (s, C-6b), 141.7 (s, C-11a), 143.7 (s, C-11b), 146.7 (s, C-6), 167.8 (s, C-EtCO_2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2980 (N-H), 2935 (=C-H, -C-H), 1690, 1460, 1240, 1230 (-C=C), 1090, 750 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{13}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$: 325.0738, gef.: 325.0729.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-brom-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84f)

und

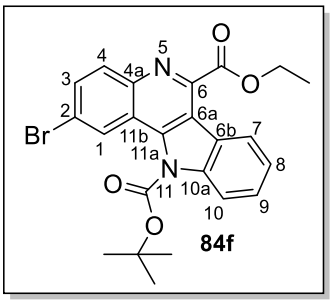
Ethyl-2-brom-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84f')

Gemäß ***AAV8***: 63 mg Ethyl-(4-bromphenyl)glycinat (**73f**, 0.24 mmol), 26 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.12 mmol) und 16 mg I_2 (62 µmol) in abs. MeCN (4.1 mL). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1) werden 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-brom-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**84f**) als gelbes Öl (34 mg, 72 µmol, 59%) und Ethyl-2-brom-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84f'**) als farbloser Feststoff (16 mg, 43 µmol, 35%) erhalten.

Gemäß ***AAV8***: 58 mg Ethyl-(4-bromphenyl)glycinat (**73f**, 0.23 mmol), 24 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.11 mmol), 4.1 mg TBAI (11 µmol) und 0.40 mg TPP·BF_4 **22** (1.0 µmol) in 1.9 mL abs. DCE und 1.9 mL HFIP. Anschließende Zugabe von 0.17 mL TFA (2.2 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1) wird Ethyl-2-brom-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84f'**) als farbloser Feststoff (26 mg, 71 µmol, 63%) erhalten.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-brom-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84f)

ES-422-1.1



R_f = 0.52 (Et_2O/Heptan 1:1).

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.56 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.73 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 4.70 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.47 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.59 (ddd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.82 (dd, ^4J = 2.2 Hz, ^3J = 9.0 Hz, 1 H, 3-H), 8.22 (d, ^3J = 9.0 Hz, 1 H, 4-H), 8.26 (dd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.5 Hz,

1 H, 10-H), 8.40 (dd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 8.52 (d, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 28.0 (q, ^{t}Bu), 62.8 (t, CH_2), 86.7 (s, C-^{t}Bu), 114.7 (d, C-10), 117.6 (s, C-6a), 121.1 (s, C-Ar), 122.5 (s, C-Ar), 123.4 (d, C-7), 124.3 (d, C-8), 127.3 (d, C-1), 128.3 (d, C-9), 132.1 (s, C-Ar), 132.3 (d, C-3), 132.5 (d, C-4), 140.4 (s, C-10a), 140.5 (s, C-11a), 144.4 (s, C-4a), 145.4 (s, C-6), 150.3 (s, C-^{t}BuCO$_2$), 166.8 (s, C-EtCO$_2$) ppm.

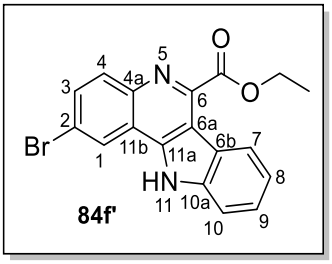
IR: $\tilde{\nu}$ = 2985, 2940 (=C-H, -C-H), 1740, 1460, 1375, 1355, 1300, 1250 (-C=C), 1150, 1095, 1015 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{23}H_{21}BrN_2O_4$ $[M+H]^+$: 469.0763, gef.: 469.0765.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-brom-11*H*-indol[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84f')

ES-422-2



R_f = 0.30 (Et_2O/Heptan 1:1).

Smp.: 289 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (300 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.51 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 4.64 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.39 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.56 (ddd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.76 (dt, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.92 (dd, ^4J = 2.2 Hz, ^3J = 9.0 Hz, 1 H, 3-H), 8.16 (d, ^3J = 9.0 Hz, 1 H, 4-H), 8.51 (dd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 8.79 (d, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, 1-H), 12.00 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.6 (q, CH_3-Et), 62.5 (t, CH_2-Et), 112.7 (d, C-10), 113.9 (s, C-6a), 119.7 (s, C-11b), 121.3 (s, C-2), 122.0 (s, C-6b), 122.1 (d, C-8), 124.3 (d, C-7), 125.1 (d, C-1), 127.5 (d, C-9), 132.7 (d, C-3), 133.2 (s, C-4), 140.6 (s, C-10a), 141.5 (s, C-11a), 143.9 (s, C-4a), 146.8 (s, C-6), 167.8 (s, C-EtCO_2) ppm.

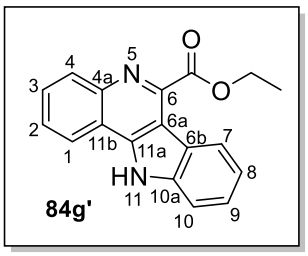
IR: $\tilde{\nu}$ = 2925 (N-H), 2850 (=C-H, -C-H), 1725, 1620, 1555, 1495, 1290, 1235 (-C=C), 1085, 1020, 930 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{13}BrN_2O_2$ $[M+H]^+$: 369.0239, gef.: 369.0236.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-11*H*-indol[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84g')

QP-35-2



Gemäß ***AAV9***: 35 mg Ethyl-phenylglycinat (**73g**, 0.20 mmol), 24 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.11 mmol), 3.8 mg TBAI (10 µmol) und 0.40 mg TPP·BF_4 **22** (1.0 µmol) in 1.5 mL abs. DCE und 1.5 mL HFIP. Anschließende Zugabe von 0.17 mL TFA (2.2 mmol). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Heptan 5:3) wird Ethyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84g'**) als farbloses Öl (12 mg, 40 µmol, 37%) erhalten.

R_f = 0.80 (EtOAc/Heptan 5:3).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.51 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 4.64 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.37 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.53 (ddd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.71–7.79 (m, 2 H, 2-H, 10-H), 7.83 (ddd, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 6.9 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 8.24 (dd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 8.51 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 8.56 (d, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 1-H), 12.00 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.7 (q, CH_3-Et), 62.3 (t, CH_2-Et), 112.5 (d, C-10), 113.3 (s, C-6a), 118.5 (s, C-11b), 121.8 (d, C-8), 122.2 (s, C-Ar), 122.5 (d, C-1), 124.1 (d,

C-7), 127.0 (d, C-9), 128.0 (d, C-2), 129.6 (d, C-3), 131.2 (d, C-4), 140.4 (s, C-Ar), 142.6 (s, C-Ar), 145.4 (s, C-Ar), 146.4 (s, C-6), 168.1 (s, C-$EtCO_2$) ppm.

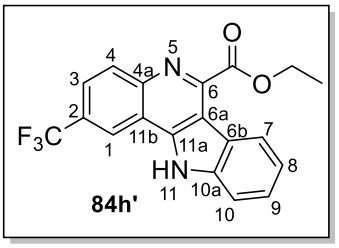
IR: $\tilde{\nu}$ = 2930 (=C-H, -C-H), 1725 (-C=O), 1560 (C=N, C-N, NH), 1240 (-C=C), 1185, 1080, 1015, 745 (-C-H) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{14}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 291.1133, gef.: 291.1134.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-(trifluormethyl)-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84h')

GS-21-1.1



Gemäß ***AAV9***: 46 mg Ethyl-(4-(trifluormethyl) phenyl)glycinat (**73h**, 0.19 mmol), 20 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 92 µmol), 3.0 mg TBABr (9.3 µmol) und 0.40 mg TPP·BF_4 **22** (1.0 µmol) in 1.6 mL abs. DCE und 1.6 mL HFIP. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Toluol 1:10) wird Ethyl-2-(trifluormethyl)-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84h'**) als farbloser Feststoff (18 mg, 49 µmol, 52%) erhalten.

R_f = 0.35 (EtOAc/Toluol 1:10).

Smp.: 272 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.52 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 4.67 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.41 (ddd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.59 (ddd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.79 (d, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 10-H), 8.05 (dd, ^4J = 2.1 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 8.42 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.50 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 9.02 (s, 1 H, 1-H), 12.23 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.6 (q, CH_3-Et), 62.7 (t, CH_2-Et), 112.8 (d, C-10), 114.1 (s, C-6a), 117.7 (s, C-4a), 121.0 (q, ^3J = 4.5 Hz, C-1), 121.9 (s, C-10a), 122.3 (d, C-9), 124.2 (d, C-7), 125.0 (q, ^3J = 3.1 Hz, C-3), 125.4 (q, ^1J = 271.6 Hz, CF_3), 127.7 (d, C-8),

128.7 (q, ^2J = 32.3 Hz, C-2), 132.5 (d, C-4), 140.6 (s, C-6b), 142.9 (s, C-11a), 146.6 (s, C-11b), 148.5 (s, C-6), 167.7 (s, C-EtCO$_2$) ppm.

^{19}F-NMR (471 MHz, Aceton-d_6) δ = −62.54 (s, 3 F, CF$_3$) ppm.

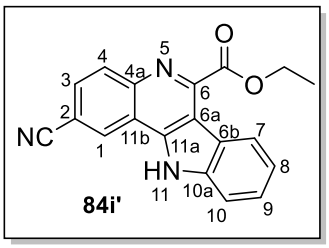
IR: $\tilde{\nu}$ = 3590, 3505 (N-H), 3295, 1565 (-C=O), 1315, 1295, 1165, 1130 (-C-O-C), 1085 (-C-O-C), 1025, 755 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{19}H_{13}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 359.1007, gef.: 359.1002.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-cyano-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84i')

ES-517-1



Gemäß ***AAV9***: 46 mg Ethyl-(4-cyanophenyl)glycinat (**73i**, 0.23 mmol), 24 mg *tert*-Butyl-(1*H*)-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.11 mmol), 3.3 mg TBACl (11 µmol) und 0.5 mg TPP·BF$_4$ **22** (1.1 µmol) in 1.9 mL abs. DCE und 1.9 mL HFIP. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et$_2$O/Toluol 1:10) wird Ethyl-2-cyano-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84i'**) als gelber Feststoff (19 mg, 60 µmol, 54%) erhalten.

R_f = 0.15 (Et$_2$O/Toluol 1:10).

Smp.: 297 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (300 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.52 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH$_3$), 4.67 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH$_2$), 7.42 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.60 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.80 (dt, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 8.05 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 3-H), 8.36 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 4-H), 8.48 (dt, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 9.07 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H 1-H), 12.19 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.6 (q, CH$_3$-Et), 62.7 (t, CH$_2$-Et), 110.9 (d, C-2), 112.9 (d, C-10), 114.2 (s, C-Ar), 118.1 (s, CN), 119.4 (s, C-Ar), 121.8 (s, C-Ar), 122.5 (d, C-8),

122.6 (s, C-Ar), 124.2 (d, C-7), 127.8 (d, C-9), 129.2 (d, C-1), 130.4 (d, C-3), 132.5 (d, C-4), 140.6 (s, C-Ar), 142.2 (s, C-Ar), 146.4 (s, C-Ar), 167.6 (s, C-$EtCO_2$) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2985 (=C-H, -C-H), 2230 (C-N), 1700 (-C=O), 1590 (-C=C), 1360 (CH_3), 1305 (C-N), 1255, 1225, 1010, 830, 755, 565 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{19}H_{13}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 316.1086, gef.: 316.1087.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-methyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84j)

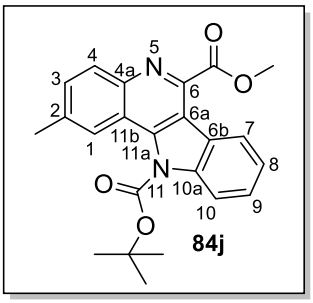
und

Methyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84j')

Gemäß ***AAV8***: 36 mg Methyl-(4-methylphenyl)glycinat (**73b**, 0.20 mmol), 22 mg *tert*-Butyl-1*H*-indol-1-carboxylat (**83a**, 0.10 mmol) und 13 mg I_2 (51 µmol) in abs. MeCN (3.4 mL). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 2:1) werden 11-(*tert*-Butyl)-6-methyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**84j**) als hellgelber Feststoff (31 mg, 79 µmol, 79%) und Methyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84j'**) als farbloser Feststoff (6.3 mg, 22 µmol, 21%) erhalten.

11-(*tert*-Butyl)-6-methyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84j)

ES-454-2



R_f = 0.38 (Et_2O/Heptan 2:1).

Smp.: 135 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.72 (s, 9 H, ^{t}Bu), 2.62 (s, 3 H, 2-CH_3), 4.21 (s, 3 H, OCH_3), 7.45 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.57 (ddd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.60 (dd, ^4J = 1.8 Hz, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 3-H), 8.06 (s, 1 H, 1-H), 8.20 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 10-H), 8.29 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 4-H), 8.52 (dd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 22.4 (q, CH_3-2), 28.1 (q, ^{t}Bu), 53.5 (t, CH_3-CO_2), 86.0 (s, C-^{t}Bu), 114.3 (d, C-10), 117.4 (s, C-6a), 119.1 (s, C-4a), 122.8 (s, C-6b), 123.7 (d, C-1), 123.8 (d, C-7), 124.1 (d, C-8), 127.9 (d, C-9), 130.4 (d, C-4), 131.5 (d, C-3), 137.3 (s, C-2), 140.3 (s, C-10a), 141.6 (s, C-11a), 143.3 (s, C-6), 144.2 (s, C-11b), 150.9 (s, C-^{t}BuCO_2), 167.1 (s, C-MeCO_2) ppm.

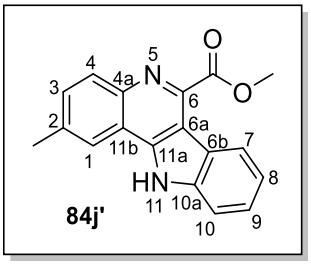
IR: $\tilde{\nu}$ = 2985 (=-C-H), 1740 (-C=O), 1720 (-C=O), 1460 (-C-H), 1245, 1140 (-C-O-C), 1090, 820 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{23}H_{22}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 391.1658, gef.: 391.1658.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Methyl-2-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84j')

ES-454-4



R_f = 0.18 (Et_2O/Heptan 2:1).

Smp.: 252 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton- d_6) δ = 2.63 (s, 3 H, 2-CH_3), 4.13 (s, 3 H, OCH_3), 7.35 (ddd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.52 (ddd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.66 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.73 (dt, ^4J = 1.0 Hz,

^3J = 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 8.13 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 8.32 (s, 1 H, 1-H), 8.56 (dd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 11.86 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform- d_6) δ = 21.9 (q, CH_3-2), 52.8 (q, CH_3-CO_2), 112.4 (d, C-10), 113.6 (s, C-6a), 118.4 (s, C-4a), 121.5 (d, C-1), 121.7 (d, C-8), 122.3 (s, C-6b), 124.4 (d, C-7), 127.0 (d, C-9), 131.1 (d, C-4), 131.7 (d, C-3), 138.3 (s, C-2), 140.5 (s, C-10a), 142.3 (s, C-11a), 143.9 (s, C-11b), 145.0 (s, C-6), 168.5 (s, C-$MeCO_2$) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2920 (=C-H, -C-H), 2850 (=C-H, -C-H), 1730 (-C=O), 1590 (-N-H), 1440 (-C=C), 1240 (-C-O-C), 1170, 1080, 820 (=C-H), 740 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{14}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 291.1133, gef.: 291.1136.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-9-brom-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84k)

und

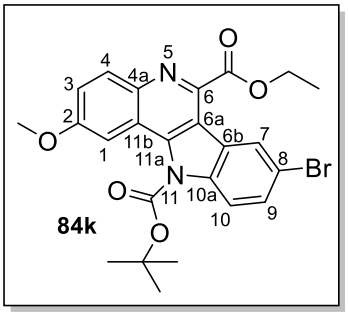
Ethyl-9-brom-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84k')

Gemäß ***AAV8***: 42 mg Ethyl-(4-methoxyphenyl)glycinat (**73a**, 0.20 mmol), 30 mg *tert*-Butyl-5-brom-1*H*-indol-1-carboxylat (**83b**, 0.10 mmol) und 13 mg I_2 (50 µmol) in abs. MeCN (3.3 mL). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 3:1) werden 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-9-brom-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]-chinolin-6,11-dicarboxylat (**84k**) als gelbes Öl (18 mg, 37 µmol, 37%) und Ethyl-9-brom-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84k'**) als farbloser Feststoff (5.0 mg, 13 µmol, 13%) erhalten.

Gemäß ***AAV9***: 42 mg Ethyl-(4-methoxyphenyl)glycinat (**73a**, 0.20 mmol), 30 mg *tert*-Butyl-5-brom-1*H*-indol-1-carboxylat (**83b**, 0.10 mmol), 3.7 mg TBAI (10 µmol) und 0.40 mg TPP·BF_4 **22** (1.0 µmol) in 1.7 mL abs. DCE und 1.7 mL HFIP. Anschließende Zugabe von 0.15 mL TFA (2.0 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 3:1) wird Ethyl-9-brom-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84k'**) als farbloser Feststoff (11 mg, 30 µmol, 30%) erhalten.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-9-brom-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84k)

ES-431-1.1



R_f = 0.51 (Et_2O/Heptan 3:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.58 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.77 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 3.98 (s, 3 H, OCH_3), 4.70 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.44 (dd, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.54 (d, ^4J = 2.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.65 (dd, ^4J = 2.0 Hz, ^3J = 8.9 Hz, 1 H, 9-H), 8.00 (d, ^3J = 8.9 Hz, 1 H, 10-H), 8.33 (d, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.72 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 28.2 (q, ^{t}Bu), 55.7 (q, C-OCH_3), 62.8 (t, CH_2-Et), 86.4 (s, C-^{t}Bu), 103.9 (d, C-1), 114.5 (s, C-Ar), 115.8 (d, C-10), 116.8 (s, C-Ar), 117.4 (s, C-Ar), 120.1 (s, C-Ar), 121.5 (s, C-Ar), 121.8 (d, C-3), 124.9 (s, C-Ar), 127.0 (d, C-7), 130.7 (d, C-9), 132.4 (d, C-4), 138.9 (s, C-Ar), 141.7 (s, C-Ar), 150.6 (s, C-^{t}BuCO_2), 158.4 (s, C-2), 166.5 (s, C-EtCO_2) ppm.

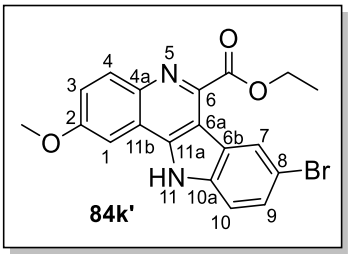
IR: $\tilde{\nu}$ = 2920 (=C-H, -C-H), 1715 (-C=O), 1595 (-C=C), 1465 (-C-H), 1430, 1225, 1170, 825 (-C-Br), 800, 545 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{24}H_{23}BrN_2O_5$ $[M+H]^+$: 499.0869, gef.: 499.0864.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-9-brom-2-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84k')

ES-521-1 und ES-431-4.1



R_f = 0.16 (Et_2O/Heptan 3:1).

Smp.: 291 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.52 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 4.03 (s, 3 H, OCH_3), 4.62 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.47 (dd, ^4J = 2.8 Hz, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.64 (dd, ^4J = 2.0 Hz, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.70 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.94 (d, ^4J = 2.8 Hz, 1 H, 1-H), 8.17 (d, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.91 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, 7-H), 12.00 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 13.8 (q, CH_3-Et), 55.3 (q, C-OCH_3), 61.4 (t, CH_2-Et), 100.3 (d, C-1), 113.2 (d, C-10), 113.3 (s, C-Ar), 118.6 (s, C-11b), 121.2 (d, C-3), 123.3 (s, C-6b), 126.8 (d, C-7), 128.7 (d, C-9), 132.1 (d, C-4), 138.3 (s, C-10a), 140.1 (s, C-4a), 141.9 (s, C-Ar), 142.3 (s, C-Ar), 159.2 (s, C-2), 166.9 (s, C-EtCO_2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2985 (=C-H, -C-H), 1735 (-C=O), 1625, 1510 (-C=C), 1475, 1290 (-C-O-C), 1255, 1175, 835 (-C-Br) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{24}H_{23}BrN_2O_5$ $[M+H]^+$: 399.0344, gef.: 399.0350.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,8-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84l)

und

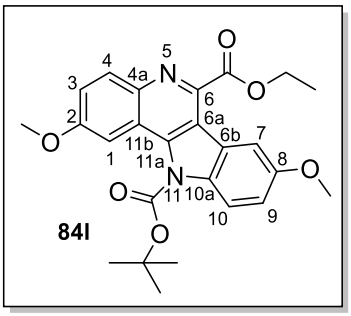
Ethyl-2,8-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84l')

Gemäß ***AAV8***: 42 mg Ethyl-(4-methoxyphenyl)glycinat (**73a**, 0.2 mmol), 25 mg *tert*-Butyl-5-methoxy-1*H*-indol-1-carboxylat (**83c**, 0.10 mmol) und 13 mg I_2 (50 µmol) in abs. MeCN (3.3 mL). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 3:1) werden 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,8-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**84l**) als gelbes Öl (31 mg, 68 µmol, 68%) und Ethyl-2,8-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84l'**) als beiger Feststoff (8.7 mg, 25 µmol, 25%) erhalten.

Gemäß ***AAV9***: 42 mg Ethyl-(4-methoxyphenyl)glycinat (**73a**, 0.20 mmol), 25 mg *tert*-Butyl-5-methoxy-1*H*-indol-1-carboxylat (**83c**, 0.10 mmol), 3.7 mg TBAI (10 µmol) und 0.40 mg TPP·BF_4 **22** (1.0 µmol) in 1.7 mL abs. DCE und 1.7 mL HFIP. Anschließende Zugabe von 0.15 mL TFA (2.0 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 3:1) wird Ethyl-2,8-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84l'**) als beiger Feststoff (20 mg, 56 µmol, 56%) erhalten.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,8-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84l)

ES-432-1.2



R_f = 0.44 (Et_2O/Heptan 3:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.56 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.77 (s, 9 H, ^{t}BuH), 3.95 (s, 3 H, 2-OCH_3), 3.98 (s, 3 H, 8-OCH_3), 4.69 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.16 (dd, ^4J = 2.5 Hz, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.41 (dd, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 9.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.58 (d, ^4J = 2.7 Hz, 1 H, 7-H), 8.03 (d, ^4J = 2.5 Hz, 1 H, 1-H), 8.04 (d, ^4J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.29 (d, ^3J = 9.3 Hz, 1 H, 10-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.6 (q, CH_3-Et), 28.3 (q, ^{t}Bu), 55.6 (q, C-OCH_3-8), 55.9 (q, C-OCH_3-2), 62.6 (t, CH_2-Et), 85.7 (s, C-^{t}Bu), 103.9 (d, C-10), 106.7 (d, C-1), 115.4 (d, C-4), 116.4 (d, C-3), 117.8 (s, C-6a), 120.4 (s, C-11b), 121.5 (d, C-9), 124.0 (s, C-6b), 132.3 (d, C-7), 134.7 (s, 2×C-Ar), 141.9 (s, C-Ar), 151.1 (s, C-^{t}BuCO_2), 156.6 (s, C-2), 158.2 (s, C-8), 166.9 (s, C-EtCO_2) ppm.

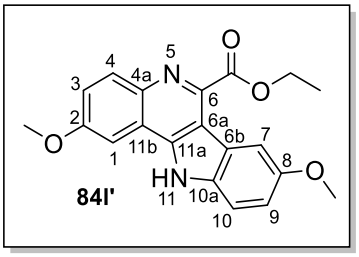
IR: $\tilde{\nu}$ = 3030 (=C-H, -C-H), 2840, 1730 (-C=O), 1625, 1485, 1370, 1235 (-C-O-C), 1145, 855 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{25}H_{26}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 451.1869, gef.: 451.1863.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2,8-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84l')

ES-432-4 und ES-520-1



R_f = 0.17 (Et_2O/Heptan 3:1).

Smp.: 241 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.50 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.92 (s, 3 H, 8-OCH_3), 4.00 (s, 3 H, 4-OCH_3), 4.61 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.16 (dd, ^4J = 2.6 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 9-H), 7.41 (dd, ^4J = 2.8 Hz, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.61 (d, ^3J = 8.8 Hz,

1 H, 10-H), 7.91 (d, ^4J = 2.8 Hz, 1 H, 1-H), 8.12 (d, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.14 (d, ^4J = 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 11.76 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.7 (q, CH_3-Et), 56.0 (q, C-OCH_3-8), 55.9 (q, C-OCH_3-2), 62.2 (t, CH_2-Et), 101.1 (d, C-1), 107.1 (d, C-7), 112.9 (d, C-10), 113.7 (s, C-6a), 116.5 (d, C-9), 119.6 (s, C-11b), 121.4 (d, C-3), 122.9 (s, C-6b), 132.8 (d, C-4), 135.3 (s, C-10a), 140.7 (s, C-11a), 142.6 (s, C-4a), 143.8 (s, C-6), 155.8 (s, C-8), 159.7 (s, C-4), 168.1 (s, C-EtCO_2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2930 (NH), 1715 (-C=O), 1690, 1620, 1590, 1485, 1365, 1290, 1245 (-C-O-C), 1025, 970, 830 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{20}H_{18}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 351.1345, gef.: 351.1347.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,10-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84m)

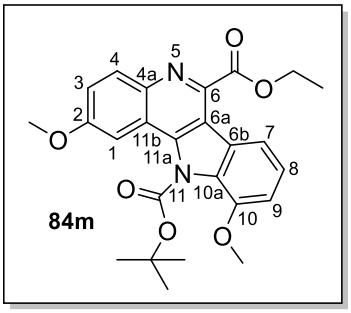
und

Ethyl-2,10-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-c]chinolin-6-carboxylat (84m')

Gemäß ***AAV8***: 49 mg Ethyl-(4-methoxyphenyl)glycinat (**73a**, 0.24 mmol), 29 mg *tert*-Butyl-7-methoxy-1*H*-indol-1-carboxylat (**83d**, 0.12 mmol) und 15 mg I_2 (59 µmol) in abs. MeCN (3.9 mL). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 3:1) werden 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,10-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]-chinolin-6,11-dicarboxylat (**84m**) als gelber Feststoff (36 mg, 80 µmol, 68%) und Ethyl-2,10-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (**84m'**) als hellgelber Feststoff (10 mg, 30 µmol, 25%) erhalten.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,10-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84m)

ES-444-2.1



R_f = 0.49 (Et_2O/Heptan 3:1).

Smp.: 128 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.55 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.67 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 3.98 (s, 3 H, 2-OCH_3), 4.02 (s, 3 H, 10-OCH_3), 4.69 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.04 (dd, ^4J = 0.9 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 9-H), 7.34 (t, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.42 (dd, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 9.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.95 (d, ^4J = 2.7 Hz, 1 H, 1-H), 8.09 (dd, ^4J = 0.9 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 8.32 (d, ^3J = 9.3 Hz, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 27.7 (q, ^{t}Bu), 55.8 (q, C-OCH_3-10), 55.9 (q, C-OCH_3-2), 62.5 (t, CH_2-Et), 86.5 (s, C-^{t}Bu), 101.3 (d, C-1), 108.2 (d, C-9), 114.7 (s, C-6a), 116.1 (d, C-7), 119.3 (s, C-11b), 120.8 (d, C-3), 123.2 (s, C-6b), 123.4 (d, C-8), 129.6 (s, C-10a), 132.6 (d, C-4), 139.8 (s, C-6), 141.0 (s, C-4a), 142.9 (s, C-11a), 146.9 (s, C-10), 153.1 (s, C-^{t}BuCO_2), 159.0 (s, C-2), 167.0 (s, C-EtCO_2) ppm.

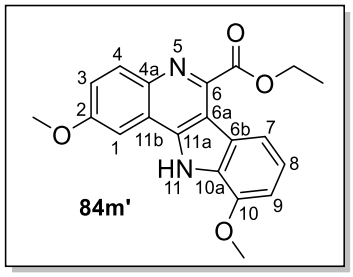
IR: $\tilde{\nu}$ = 2985 (=C-H, -C-H), 1750 (-C=O), 1720 (-C=O), 1625, 1470 (-C=C), 1360 (CH_3), 1295 (-C-O-C), 1200, 1140, 1075, 815, 720 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{25}H_{26}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 451.1869, gef.: 451.1865.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2,10-dimethoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carboxylat (84m')

ES-442-3.3



R_f = 0.18 (Et_2O/Heptan 3:1).

Smp.: 224 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.49 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 4.01 (s, 3 H, 2-OCH_3), 4.06 (s, 3 H, 8-OCH_3), 4.60 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.09 (dd, ^4J = 0.8 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 9-H), 7.26 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.41 (dd, ^4J = 2.8 Hz, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 3-H), 8.10–8.23 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 8.22 (d, ^4J = 2.8 Hz, 1 H, 1-H), 11.72 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.7 (q, CH_3-Et), 56.0 (q, C-OCH_3-10), 56.3 (q, C-OCH_3-2), 62.1 (t, CH_2-Et), 101.6 (d, C-1), 107.2 (d, C-9), 114.0 (s, C-6a), 116.7 (d, C-7), 119.8 (s, C-11b), 121.6 (d, C-3), 122.1 (d, C-8), 123.5 (s, C-6b), 130.7 (s, C-10a), 132.7 (d, C-4), 140.9 (s, C-4a), 141.7 (s, C-6), 144.0 (s, C-11a), 147.1 (s, C-10), 159.8 (s, C-2), 168.1 (s, C-$EtCO_2$) ppm.

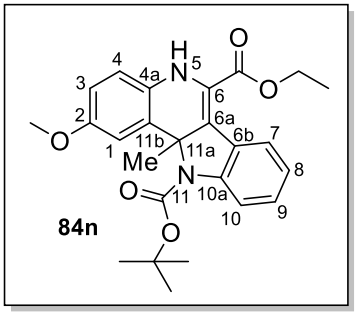
IR: $\tilde{\nu}$ = 2925 (=C-H, -C-H), 1720 (-C=O), 1625, 1570, 1505, 1460 (-C=C), 1435, 1230, 1095, 820, 730, 560 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{20}H_{18}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 351.1345, gef.: 351.1351.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-methoxy-11a-methyl-5,11a-dihydro-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84n)

ES-484-3.1



Gemäß ***AAV8***: 42 mg Ethyl-(4-methoxyphenyl)glycinat (**73a**, 0.20 mmol), 23 mg *tert*-Butyl-2-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat (**83f**, 0.10 mmol) und 13 mg I_2 (50 µmol) in abs. MeCN (3.3 mL). Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 1:1) wird 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2-methoxy-11a-methyl-5,11a-dihydro-11*H*-indolo-[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**84n**) als farbloser Feststoff (26 mg, 59 µmol, 59%) erhalten.

R_f = 0.31 (Et_2O/Heptan 1:1).

Smp.: 142 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.02 (t, ^3J = 7.0 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.41 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 2.40 (s, 3 H, CH_3), 3.99 (s, 3 H, OCH_3), 4.13 (q, ^3J = 7.0 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.07 (s, 1 H, NH), 7.01 (dd, ^4J = 1.6 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.11 (td, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.26 (d, ^4J = 2.9 Hz, 1 H, 1-H), 7.42 (ddd, ^4J = 1.6 Hz, ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.48 (dd, ^4J = 2.9 Hz, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 8.06 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.24 (d, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 13.8 (q, CH_3-Et), 15.9 (q, CH_3), 28.4 (q, ^{t}Bu), 55.8 (q, C-OCH_3), 62.1 (t, CH_2-Et), 77.4 (s, C-11a), 80.8 (s, C-^{t}Bu), 102.3 (d, C-1), 121.1 (d, C-7), 121.5 (s, C-6), 123.3 (d, C-3), 123.5 (d, C-9), 127.9 (s, C-6a), 128.9 (s, C-10a), 129.3 (d, C-8), 129.9 (d, C-10), 132.0 (d, C-4), 136.9 (s, C-6b), 141.9 (s, C-4a), 144.6 (s, C-11b), 153.1 (s, C-^{t}BuCO_2), 159.5 (s, C-2), 166.5 (s, C-EtCO_2) ppm.

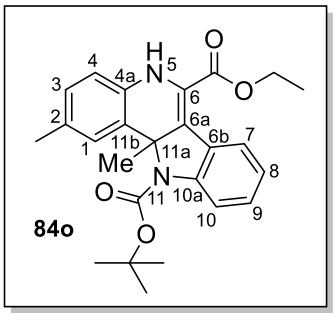
IR: $\tilde{\nu}$ = 3430 (NH), 2980 (CH_3), 2930 (=C-H, -C-H), 1730 (-C=O), 1615, 1585 (-C=C), 1515, 1495, 1445, 1290, 1220 (-C-O-C), 1155, 1015, 830, 760, 550 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{25}H_{28}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 437.2076, gef.: 437.2070.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,11a-dimethyl-5,11a-dihydro-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (84o)

ES-491-3



Gemäß ***AAV8***: 39 mg Ethyl-(4-methylphenyl)glycinat (**73b**, 0.20 mmol), 23 mg *tert*-Butyl-2-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat (**83f**, 0.10 mmol) und 13 mg I_2 (50 µmol) in abs. MeCN (3.3 mL). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/EtOAc 5:1) wird 11-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-2,11a-dimethyl-5,11a-dihydro-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6,11-dicarboxylat (**84o**) als gelbes Öl (13 mg, 31 µmol, 31%) erhalten.

R_f = 0.47 (Toluol/EtOAc 5:1).

^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ = 1.02 (t, ^3J = 7.1 Hz, 1 H, Et-CH_3), 1.41 (s, 9 H, ^{t}Bu-H), 2.43 (s, 3 H, 11a-CH_3), 2.62 (s, 1 H, 2-CH_3), 4.13 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.07 (s, 1 H, NH), 7.02 (dd, ^4J = 1.7 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.11 (td, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.42 (ddd, ^4J = 1.7 Hz, ^3J = 7.6 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.67 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.87 (s, 1 H, 1-H), 8.06 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 8.22 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 13.8 (q, CH_3-Et), 15.7 (q, CH_3-11a), 22.3 (q, CH_3-2), 28.4 (q, ^{t}Bu), 62.1 (t, CH_2-Et), 77.4 (s, C-11a), 80.8 (s, C-^{t}Bu), 121.1 (d, C-7), 123.4 (d, C-1), 123.5 (d, C-9), 127.7 (s, C-Ar), 128.3 (s, C-Ar), 128.4 (s, C-Ar), 129.4 (d, C-8), 130.0 (d, C-10), 130.1 (d, C-4), 132.9 (d, C-3), 136.9 (s, C-Ar), 138.9 (s, C-4a), 144.6 (s, C-11b), 145.4 (s, C-2), 153.1 (s, C-^{t}BuCO$_2$), 166.9 (s, C-EtCO$_2$) ppm.

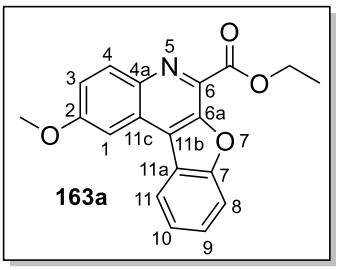
IR: $\tilde{\nu}$ = 3430 (NH), 3025 (=C-H, -C-H), 2985 (CH_3), 2930, 1725 (-C=O), 1520 (-C=C), 1370, 1305, 1250 (-C-O-C), 1160, 1020, 830 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{25}H_{28}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 421.2127, gef.: 421.2127.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-methoxybenzofuro[2,3-*c*]chinolin-6-carboxylat (163a)

ES-447-3.1



Gemäß ***AAV8***: 43 mg Ethyl-(4-methoxyphenyl)glycinat (**73a**, 0.20 mmol), 12 mg Benzofuran (**162**, 0.10 mmol) und 13 mg I_2 (50 µmol) in abs. MeCN (3.3 mL). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/EtOAc 5:1) wird Ethyl-2-methoxybenzofuro[2,3-*c*]chinolin-6-carboxylat (**163a**) als farbloser Feststoff (19 mg, 59 µmol, 59%) erhalten.

R_f = 0.37 (Toluol/EtOAc 5:1).

Smp.: 158 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.58 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 4.10 (s, 3 H, OCH_3), 4.68 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.46 (dd, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 9.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.53–7.58 (m, 1 H, 10-H), 7.68 (ddd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.79 (d, ^4J = 2.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.87 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 8.35 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 11-H), 8.40 (d, ^3J = 9.3 Hz, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.6 (q, CH_3-Et), 55.9 (q, C-OCH_3), 62.5 (t, CH_2-Et), 101.8 (d, C-1), 113.4 (d, C-8), 120.9 (d, C-3), 122.7 (s, C-11a), 122.8 (d, C-11), 124.2 (d, C-10), 126.5 (s, C-11b), 127.3 (s, C-11c), 129.4 (d, C-9), 132.7 (s, C-6), 133.2 (d, C-4), 139.3 (s, C-4a), 149.4 (s, C-6a), 156.8 (s, C-7a), 160.6 (s, C-2), 163.9 (s, C-$EtCO_2$) ppm.

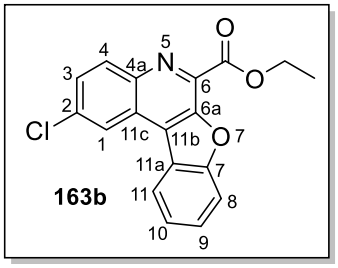
IR: $\tilde{\nu}$ = 2965 (=C-H, -C-H), 1710 (-C=O), 1620, 1480 (-C=C), 1320, 1290, 1210 (-C-O-C), 1165, 1085, 825, 745, 465 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{19}H_{15}NO_4$ $[M+H]^+$: 322.1079, gef.: 322.1088.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-chlorbenzofuro[2,3-*c*]chinolin-6-carboxylat (163b)

ES-458-1



Gemäß ***AAV8***: 57 mg Ethyl-(4-chlorphenyl)glycinat (**73e**, 0.27 mmol), 16 mg Benzofuran (**162**, 0.13 mmol) und 17 mg I_2 (67 µmol) in abs. MeCN (4.5 mL). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/EtOAc 10:1) wird Ethyl-2-chlorbenzofuro[2,3-*c*]chinolin-6-carboxylat (**163b**) als farbloser Feststoff (41 mg, 0.13 mmol, 94%) erhalten.

R_f = 0.31 (Toluol/EtOAc 10:1).

Smp.: 168 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.57 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 4.68 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.52 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, 10-H), 7.63–7.73 (m, 2 H, 3-H, 9-H), 7.81 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 8.29 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, 11-H), 8.34 (d, ^3J = 9.0 Hz, 1 H, 4-H), 8.41 (d, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 62.7 (t, CH_2-Et), 113.3 (d, C-8), 122.1 (s, C-11a), 122.3 (d, C-1), 122.9 (d, C-11), 124.5 (d, C-10), 126.1 (s, C-11c), 126.6 (s, C-11b), 129.3 (d, C-3), 129.8 (d, C-9), 133.1 (d, C-4), 135.7 (s, C-2), 135.8 (s, C-6), 141.9 (s, C-4a), 149.0 (s, C-6a), 156.8 (s, C-7a), 163.5 (s, C-EtCO_2) ppm.

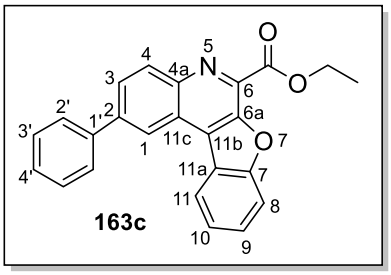
IR: $\tilde{\nu}$ = 2970 (=C-H, -C-H), 1730 (-C=O), 1610, 1455 (-C=C), 1350, 1285, 1210 (-C-O-C), 1080, 820, 745, 430 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{12}ClNO_3$ $[M+H]^+$: 326.0584, gef.: 326.0593.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-phenylbenzofuro[2,3-*c*]chinolin-6-carboxylat (163c)

ES-459-2



Gemäß ***AAV8***: 72 mg Ethyl-[1,1'-biphenyl]-4-ylglycinat (**73d**, 0.28 mmol), 16.7 mg Benzofuran (**162**, 0.11 mmol) und 18 mg I_2 (71 µmol) in abs. MeCN (4.7 mL). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 8:1) wird Ethyl-2-phenylbenzofuro[2,3-*c*]chinolin-6-carboxylat (**163c**) als hellgelber Feststoff (22 mg, 59 µmol, 42%) erhalten.

R_f = 0.29 (Toluol/Et_2O 8:1).

Smp.: 133 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.59 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 4.70 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.45–7.51 (m, 1 H, 4'-H), 7.54–7.57 (m, 3 H, 3'-H, 10-H), 7.68 (ddd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.80–7.84 (m, 2 H, 2'-H), 7.86 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 8.04 (dd, ^4J = 2.0 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 8.46 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 11-H), 8.51 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.71 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.6 (q, CH_3-Et), 62.6 (t, CH_2-Et), 113.3 (d, C-8), 121.0 (s, C-2), 122.7 (d, C-1), 123.2 (s, C-11a), 124.3 (d, C-11), 126.0 (d, C-10), 127.5 (s, C-11c), 127.9 (s, C-11b), 128.1 (d, C-2'), 128.5 (d, C-3), 129.3 (d, C-4'), 129.6 (d, C-3'), 132.2 (d, C-9), 135.5 (d, C-4), 140.3 (s, C-6), 142.3 (s, C-1'), 143.1 (s, C-4a), 149.1 (s, C-6a), 156.9 (s, C-7a), 163.9 (s, C-$EtCO_2$) ppm.

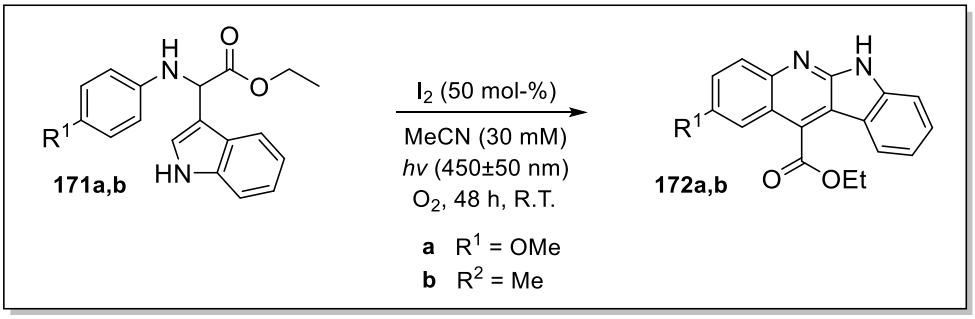
IR: $\tilde{\nu}$ = 2920 (=C-H, -C-H), 2905 (=C-H, -C-H), 1725 (-C=O), 1615, 1460 (-C=C), 1280, 1245, 1210 (-C-O-C), 1080, 825, 740, 690, 425 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{24}H_{17}NO_3$ $[M+H]^+$: 368.1287, gef.: 368.1281.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

5.1.2.2.6 DARSTELLUNG DES *NEOCRYPTOLEPIN*-GRUNDGERÜSTES

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Neocryptolepin-Grundgerüstes (AAV10)

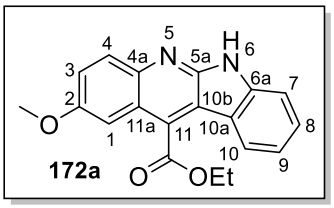


Schema 105: Schematische Darstellung der Iod-vermittelten Cyclisierungsreaktion.

AAV10: Das CDC-Produkt **171** (1.0 Äq) wird in einem 10 mL Reaktionsröhrchen in abs. MeCN (30 mM) gelöst und mit I_2 (50 mol-%) versetzt. Das Druckrohr wird mit einem Septum verschlossen und mit einem Sauerstoff-Ballon versehen (Septum mit Kanüle durchstochen). Das Reaktionsgemisch wird unter starkem Rühren für 48 h mit zwei Leuchtstoffröhren (λ_{max} = 450±50 nm) bestrahlt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in ges. $NaHCO_3$-Lösung und ges. $Na_2S_2O_3$-Lösung aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch.

Ethyl-2-methoxy-(6*H*)-indolo[2,3-*b*]chinolin-11-carboxylat (172a)

ES-451-2



Gemäß ***AAV10***: 48 mg 2-(1*H*-indol-3-yl)-2-[(4-methoxyphenyl)amino]-acetat (**171a**, 0.15 mmol) und 19 mg I_2 (70 µmol) in 4.9 mL abs. MeCN. Ethyl-2-methoxy-(6*H*)-indolo[2,3-*b*]-chinolin-11-carboxylat (**172a**) wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O/Heptan 3:1) als gelber Feststoff (18 mg, 57 µmol, 38%) erhalten.

R_f = 0.29 (Et_2O/Heptan 3:1).

Smp.: 194 °C (Zersetzung).

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.58 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 3.97 (s, 3 H, OCH_3), 4.78 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.24–7.32 (m, 1 H, 9-H), 7.42–7.62 (m, 4 H, 1-H, 3-H, 7-H, 8-H), 8.03–8.18 (m, 2 H, 5-H, 10-H), 10.60 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 55.7 (q, C-OCH_3), 62.4 (t, CH_2-Et), 103.7 (d, C-1), 111.3 (d, C-7), 115.8 (s, C-Ar), 119.4 (s, C-Ar), 120.7 (d, C-9), 121.3 (s, C-Ar), 122.5 (d, C-3), 123.8 (d, C-10), 128.0 (d, C-4), 129.3 (d, C-8), 130.8 (s, C-Ar), 141.4 (s, C-Ar), 141.7 (s, C-Ar), 151.3 (s, C-Ar), 156.4 (s, C-2), 167.6 (s, C-EtCO_2) ppm.

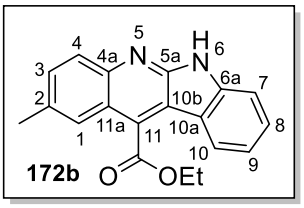
IR: $\tilde{\nu}$ = 3460, 3010 (N-H), 1725 (-C=O), 1630, 1610 (-C=C), 1490 (-C=C), 1470, 1400, 1350, 1235, 1025 (-C-O-C), 830, 670 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{19}H_{16}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 321.1239, gef.: 321.1244.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-2-methyl-(6*H*)-indolo[2,3-*b*]chinolin-11-carboxylat (172b)

ES-485



Gemäß ***AAV10***: 60 mg Ethyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl-amino)acetat (**171b**, 0.19 mmol) und 23 mg I_2 (0.10 mmol) in 6.3 mL abs. MeCN. Ethyl-2-methyl-(6*H*)-indolo[2,3-*b*]chinolin-11-carboxylat (**172b**) wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 3:1) als gelber Feststoff (28 mg, 91 µmol, 48%) erhalten.

R_f = 0.30 (PE/EtOAc 3:1).

Smp.: 130 °C.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.58 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.60 (s, 3 H, CH_3), 4.78 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.28 (ddd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.50–7.53 (m, 1 H, 7-H), 7.55 (ddd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H,

8-H), 7.62–7.65 (m, 1 H, 3-H), 7.88 (s, 1 H, 1 H), 8.03–8.09 (m, 2 H, 4-H, 10-H), 10.00 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.5 (q, CH_3-Et), 21.9 (q, CH_3), 62.5 (t, CH_2-Et), 111.2 (d, C-7), 115.3 (s, C-10b), 119.7 (s, C-6a), 120.5 (s, C-5a), 120.6 (d, C-9), 123.6 (d, C-10), 124.3 (d, C-1), 126.9 (d, C-4), 129.1 (d, C-8), 131.3 (s, C-11), 132.0 (d, C-3), 134.0 (s, C-2), 141.8 (s, C-4a), 144.7 (s, C-10a), 152.7 (s, C-11a), 167.8 (s, C-EtCO_2) ppm.

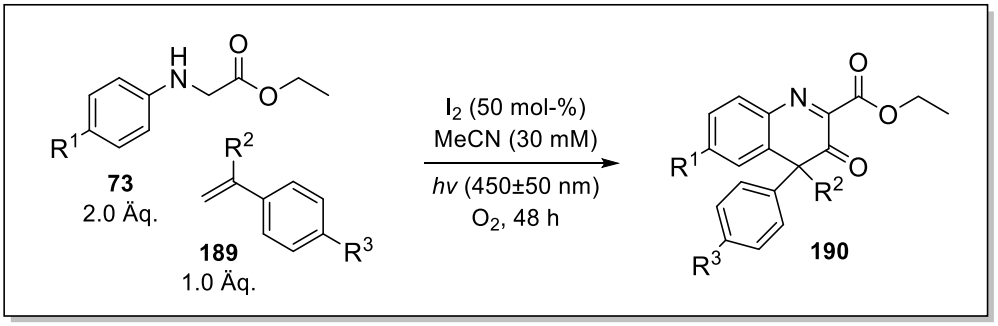
IR: $\tilde{\nu}$ = 3150, 3060 (N-H), 2980, 2915 (=C-H, -C-H), 1725 (-C=O), 1225, 1180, 730 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{19}H_{16}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 305.1285, gef.: 305.1289.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

5.1.2.2.7 DARSTELLUNG SUBSTITUIERTER 3,4-DIHYDROCHINOLIN-3-ONE

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Iod-katalysierte Cyclisierung von Styrol mit Glycinester (AAV11)



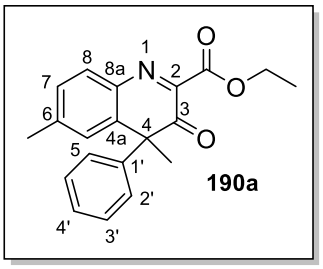
Schema 106: Allgemeines Reaktionsschema zur Iod-vermittelten dehydrierenden POVAROV-Reaktion von *N*-Aryl-Glycinester **73** und Styrol **189**.

AAV11: Styrol **189** (0.10 µmol, 1.0 Äq) wird in einem 10 mL Reaktionsröhrchen in abs. MeCN (30 mM) gelöst und mit *N*-Aryl-Glycinester **73** (0.20 mmol, 2.0 Äq) und I_2 (50 µmol, 50 mol-%) versetzt. Das Druckrohr wird mit einem Septum verschlossen und mit einem Sauerstoff-Ballon versehen (Septum mit Kanüle durchstochen). Das Reaktionsgemisch wird unter starkem Rühren für 48 h mit zwei Leuchtstoffröhren (λ_{max} = 450±50 nm) bestrahlt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in ges. $NaHCO_3$-Lösung und ges. $Na_2S_2O_3$-Lösung aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch.

Ethyl-4,6-dimethyl-3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190a)

ES-571-1



Gemäß ***AAV11***: 13 mg α-Methylstyrol **189a** (0.11 mmol), 43 mg Ethyl-*p*-tolylacetat **73b** (0.22 mmol) und 14 mg I_2 (56 µmol) in 3.7 mL abs. MeCN. Das Produkt **190a** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/ EtOAc 10:1) als gelbes Öl (24 mg, 74 µmol, 74%) erhalten.

R_f = 0.57 (Toluol/EtOAc 10:1).

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.33 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.86 (s, 3 H, 4-CH_3), 2.42 (s, 3 H, 6-CH_3), 4.26–4.45 (m, 2 H, Et-CH_2), 6.95–7.03 (m, 2 H, 2'-H), 7.11–7.15 (m, 1 H, 5-H), 7.22–7.31 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H, 7-H), 7.65 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

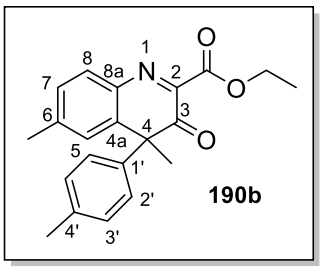
^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 22.0 (q, CH_3-6), 22.5 (q, CH_3-4), 55.4 (s, C-4), 62.3 (t, CH_2-Et), 127.5 (d, C-2'), 128.1 (d, C-4'), 128.9 (d, C-5), 129.0 (d, C-3'), 129.6 (d, C-7), 131.8 (d, C-8), 137.9 (s, C-Ar), 138.0 (s, C-Ar), 139.3 (s, C-Ar), 142.3 (s, C-6), 150.9 (s, C-2), 163.0 (s, C-EtCO_2), 194.0 (s, C-3) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3010 (=C-H), 2940, 1735 (-C=O), 1705 (-C=O), 1565, 1495 (-C=C), 1370, 1330, 1290, 1015 (-C-O-C), 830 (=C-H) cm^{-1}.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[207]

Ethyl-4-(4-methylphenyl)-4,6-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190b)

ES-627-1.1



Gemäß ***AAV11***: 14 mg 4-Methyl-α-methylstyrol **189b** (0.10 mmol), 40 mg Ethyl-*p*-tolylacetat **73b** (0.24 mmol) und 13 mg I_2 (51 µmol) in 3.4 mL abs. MeCN. Das Produkt **190b** wird nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1) als gelbes Öl (20 mg, 66 µmol, 59%) erhalten.

R_f = 0.54 (Toluol/Et_2O 20:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.34 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.84 (s, 3 H, 4-CH_3), 2.28 (s, 3 H, 4'-CH_3), 2.42 (s, 3 H, 6-CH_3), 4.27–4.47 (m, 2 H, Et-CH_2), 6.87 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2 H, 2'-H), 7.06 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2 H, 3'-H), 7.14 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.26 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.64 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 21.1 (q, CH_3-4'), 22.0 (q, CH_3-6), 22.4 (q, CH_3-4), 55.1 (s, C-4), 62.3 (t, CH_2-Et), 127.4 (d, C-2'), 128.8 (d, C-5), 129.5 (d, C-7), 129.7 (d, C-3'), 131.8 (d, C-8), 136.2 (s, C-1'), 137.9 (s, C-4a), 138.0 (s, C-4'), 138.2 (s, C-8a), 142.2 (s, C-6), 151.0 (s, C-2), 163.0 (s, C-EtCO_2), 193.9 (s, C-3) ppm.

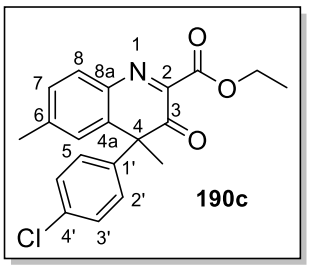
IR: $\tilde{\nu}$ = 3010 (=C-H), 2935 (CH_3), 1735 (-C=O), 1700 (-C=O), 1565 (-C=C), 1510, 1375, 1330, 1290, 1020 (-C-O-C), 955, 830 (=C-H) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{21}H_{21}NO_3$ $[M+H]^+$: 358.1418, gef.: 358.1422.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-4-(4-chlorphenyl)-4,6-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190c)

ES-628-1.1



Gemäß ***AAV11***: 15 mg 4-Chlor-α-methylstyrol **189c** (0.10 mmol), 39 mg Ethyl-*p*-tolylacetat **73b** (0.20 mmol) und 12.7 mg I_2 (50 µmol) in 3.3 mL abs. MeCN. Das Produkt **190c** wird nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1) als gelbes Öl (24 mg, 66 µmol, 67%) erhalten.

R_f = 0.55 (Toluol/Et_2O 20:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.35 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.84 (s, 3 H, 4-CH_3), 2.42 (s, 3 H, 6-CH_3), 4.36 (qq, ^3J = 7.1 Hz, ^2J = 10.8 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.89–6.97 (m, 2 H, 2'-H), 7.08 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.22–7.25 (m, 2 H, 3'-H), 7.28 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.65 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 22.0 (q, CH_3-6), 22.8 (q, CH_3-4), 54.9 (s, C-4), 62.4 (t, CH_2-Et), 128.8 (d, C-5), 129.0 (d, C-2'), 129.2 (d, C-3'), 129.9 (d, C-7), 132.0 (d, C-8), 134.3 (d, C-Ar), 137.6 (s, C-Ar), 137.8 (s, C-Ar), 138.0 (s, C-Ar), 142.5 (s, C-6), 150.7 (s, C-2), 162.9 (s, C-EtCO_2), 193.5 (s, C-3) ppm.

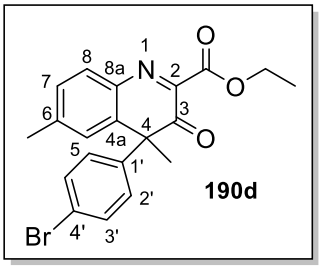
IR: $\tilde{\nu}$ = 3010 (=C-H), 1735 (-C=O), 1705 (-C=O), 1565, 1495 (-C=C), 1330, 1290, 1100 (-C-O-C), 1015, 830 (-C-Cl) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{20}H_{18}BrNO_3$ $[M+H]^+$: 356.1053, gef.: 356.1052.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-4-(4-bromphenyl)-4,6-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190d)

ES-652-1.1



Gemäß ***AAV11***: 22 mg 4-Brom-α-methylstyrol **189d** (0.11 mmol), 43 mg Ethyl-*p*-tolylacetat **73b** (0.22 mmol) und 14 mg I_2 (56 µmol) in 3.7 mL abs. MeCN. Das Produkt **190d** wird nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1) als gelbes Öl (29 mg, 72 µmol, 64%) erhalten.

R_f = 0.49 (Toluol/Et_2O 20:1).

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.35 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.83 (s, 3 H, 4-CH_3), 2.42 (s, 3 H, 6-CH_3), 4.36 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.80–6.92 (m, 2 H, 2'-H), 7.07 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.31 (m, 1 H, 7-H), 7.35–7.43 (m, 2 H, 3'-H) 7.65 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 22.0 (q, CH_3-6), 22.7 (q, CH_3-4), 55.0 (s, C-4), 62.4 (t, CH_2-Et), 122.5 (s, C-4'), 128.8 (d, C-5), 129.3 (d, C-2'), 129.9 (d, C-7), 132.0 (d, C-8), 132.1 (d, C-3'), 137.6 (s, C-Ar), 137.8 (s, C-Ar), 138.6 (s, C-1'), 142.5 (s, C-6), 150.7 (s, C-2), 162.9 (s, C-$EtCO_2$), 193.4 (s, C-3) ppm.

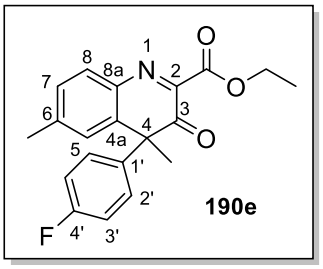
IR: $\tilde{\nu}$ = 3000 (=C-H), 1735 (-C=O), 1700 (-C=O), 1565, 1490 (-C=C), 1395, 1375, 1335, 1280, 1010 (-C-O-C), 825 (-C-Br) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{20}H_{18}BrNO_3$ $[M+H]^+$: 400.0548, gef.: 400.0547.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-4,6-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190e)

ES-643-1



Gemäß ***AAV11***: 14 mg 4-Fluor-α-methylstyrol **189e** (0.10 mmol), 39 mg Ethyl-*p*-tolylacetat **73b** (0.20 mmol) und 13 mg I_2 (51 µmol) in 3.4 mL abs. MeCN. Das Produkt **190e** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1) als gelber Feststoff (22 mg, 64 µmol, 64%) erhalten.

R_f = 0.48 (Toluol/Et_2O 20:1).

Smp.: 114 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.34 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.84 (s, 3 H, 4-CH_3), 2.42 (s, 3 H, 6-CH_3), 4.26–4.45 (m, 2 H, Et-CH_2), 6.89–7.02 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H), 7.10 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.31 (m, 1 H, 7-H), 7.65 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 22.0 (q, CH_3-6), 22.8 (q, CH_3-4), 54.8 (s, C-4), 62.4 (t, CH_2-Et), 115.9 (d, ^2J = 21.6 Hz, C-3'), 128.8 (d, C-5), 129.3 (d, ^3J = 8.3 Hz, C-2'), 129.8 (d, C-7), 131.9 (d, C-8), 135.0 (d, ^4J = 3.2 Hz, C-1'), 137.8 (s, C-4a), 142.5 (s, C-6, C-8a), 150.8 (s, C-2), 162.5 (d, ^1J = 247.9 Hz, C-4'), 163.0 (s, C-$EtCO_2$), 193.4 (s, C-3) ppm.

^{19}F-NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ = −114.0 (s, 1 F, C-F) ppm.

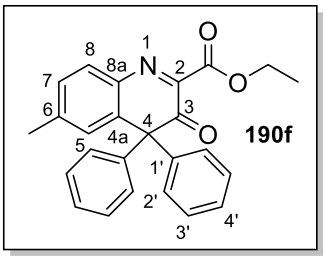
IR: $\tilde{\nu}$ = 2990 (=C-H), 1740 (-C=O), 1705 (-C=O), 1600, 1565, 1510 (-C=C), 1235 (-C-O-C), 1165, 1015, 835 (-C-F) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{20}H_{18}BrNO_3$ $[M+H]^+$: 340.1349, gef.: 340.1335.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-6-methyl-3-oxo-4,4-diphenyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190f)

ES-607-2.1.1



Gemäß ***AAV11***: 19 mg Diphenylethylen **189f** (0.11 mmol), 41 mg Ethyl-*p*-tolylacetat **73b** (0.21 mmol) und 14 mg I_2 (53 µmol) in 3.6 mL abs. MeCN. Das Produkt **190f** wird nach dreifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1) als gelber Feststoff (19 mg, 48 µmol, 47%) erhalten.

R_f = 0.52 (Toluol/Et_2O 20:1).

Smp.: 124 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 1.28 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.31 (s, 3 H, 6-CH_3), 4.28 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.65 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 6.90–6.99 (m, 4 H, 2'-H), 7.34–7.40 (m, 7 H, 3'-H, 4'-H, 7-H), 7.59 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 14.3 (q, CH_3-Et), 21.7 (q, CH_3-6), 62.4 (t, CH_2-Et), 67.9 (s, C-4), 129.1 (d, C-4'), 129.3 (d, C-3'), 130.7 (d, C-7), 131.2 (d, C-2'), 132.1 (d, C-8), 132.6 (d, C-5), 138.4 (s, C-8a), 138.6 (s, C-1'), 139.2 (s, C-4a), 142.5 (s, C-6), 152.3 (s, C-2), 163.5 (s, C-$EtCO_2$), 193.2 (s, C-3) ppm.

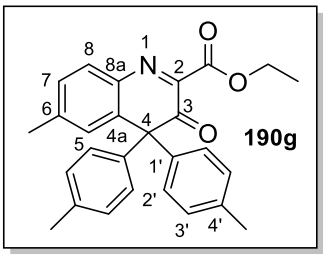
IR: $\tilde{\nu}$ = 3005 (=C-H), 2925 (-C-H), 1730 (-C=O), 1715 (-C=O), 1565, 1500 (-C=C), 1445, 1040 (-C-O-C), 830 (=C-H) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{25}H_{21}NO_3$ $[M+H]^+$: 384.1599, gef.: 384.1599.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-6-methyl-3-oxo-4,4-di-*p*-tolyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190g)

ES-646-1.1



Gemäß ***AAV11***: 22 mg 1,1-Di(*p*-tolyl)ethylene **189g** (0.10 mmol), 40 mg Ethyl-*p*-tolylacetat **73b** (0.21 mmol) und 13 mg I_2 (52 µmol) in 3.4 mL abs. MeCN. Das Produkt **190g** wird nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1) als gelbes Öl (8.6 mg, 21 µmol, 21%) erhalten.

R_f = 0.44 (Toluol/Et_2O 20:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.32 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.31 (s, 3 H, 6-CH_3), 2.34 (s, 6 H, 4'-CH_3), 4.27–4.47 (m, 2 H, Et-CH_2), 6.59 (d, ^3J = 8.3 Hz, 4 H, 2'-H), 6.77 (d, ^3J = 8.3 Hz, 4 H, 3'-H), 7.10 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.24 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.64 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 21.2 (q, CH_3-4'), 21.9 (q, CH_3-6), 62.3 (t, CH_2-Et), 66.8 (s, C-4), 129.3 (d, C-3'), 129.7 (d, C-7), 130.4 (d, C-2'), 131.7 (d, C-5), 131.8 (d, C-8), 134.2 (s, C-1'), 138.2 (s, C-4', C-8a), 138.5 (s, C-4a), 141.7 (s, C-6), 151.3 (s, C-2), 162.8 (s, C-$EtCO_2$), 193.1 (s, C-3) ppm.

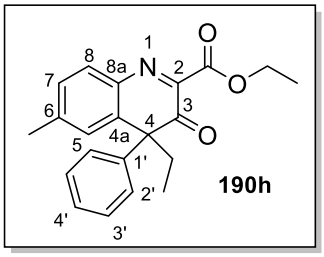
IR: $\tilde{\nu}$ = 3005 (=C-H), 2930 (-C-H), 1735 (-C=O), 1710 (-C=O), 1565, 1510, 1375, 1330, 1290, 1045 (-C-O-C), 1020, 910, 830 (=C-H) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{27}H_{25}NO_3$ $[M+H]^+$: 412.1913, gef.: 412.1913.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-4-ethyl-6-methyl-3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190h)

ES-653-1



Gemäß ***AAV11***: 14 mg (1-Methylenpropyl)benzol **189h** (0.10 mmol), 40 mg Ethyl-*p*-tolylacetat **73b** (0.21 mmol) und 13 mg I_2 (51 µmol) in 3.4 mL abs. MeCN. Das Produkt **190h** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1) als gelbes Öl (22 mg, 67 µmol, 65%) erhalten.

R_f = 0.54 (Toluol/Et_2O 20:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 0.79 (t, ^3J = 7.3 Hz, 3 H, 4-Et-CH_3), 1.35 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.19 (dq, ^3J = 7.3 Hz, ^2J = 14.5 Hz, 1 H, 4-Et-CH_2^a), 2.42 (s, 3 H, 6-CH_3), 2.81 (dq, ^3J = 7.3 Hz, ^2J = 14.5 Hz, 1 H, 4-Et-CH_2^b), 4.21–4.55 (m, 2 H, Et-CH_2), 7.00–7.05 (m, 3 H, 2'-H, Ar-H), 7.20–7.30 (m, 4 H, 3'-H, 7-H, Ar-H), 7.67 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 10.0 (q, CH_3-Et-4), 14.2 (q, CH_3-Et), 22.0 (q, CH_3-6), 31.0 (t, CH_2-Et-4), 60.2 (s, C-4), 62.3 (t, CH_2-Et), 127.8 (d, C-2'), 128.0 (d, C-Ar), 129.0 (d, C-3'), 129.5 (d, C-Ar), 129.6 (d, C-Ar), 132.0 (d, C-8), 136.5 (s, C-Ar), 138.8 (s, C-Ar), 139.8 (s, C-Ar), 142.2 (s, C-6), 150.4 (s, C-2), 163.4 (s, C-$EtCO_2$), 193.2 (s, C-3) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3035 (=C-H), 2990 (-C-H), 2940 (-C-H), 1735 (-C=O), 1690 (-C=O), 1565 (-C=C), 1330 (C-N), 1285 (-C-O-C), 1195, 1020, 830 (=C-H), 700 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{21}H_{21}NO_3$ $[M+H]^+$: 336.1599, gef.: 336.1600.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-6-methoxy-4-methyl-3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190i)

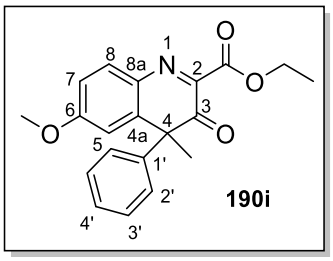
und

Ethyl-6-methoxy-4-methyl-3-phenylchinolin-2-carboxylat (191)

Gemäß ***AAV11***: 14 mg α-Methylstyrol **189a** (0.11 mmol), 48 mg *p*-Anisidinyl-Glycinester **73a** (0.23 mmol) und 15 mg I_2 (57 µmol) in 3.8 mL abs. MeCN. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1 und Kieselgel, Toluol/Et_2O 10:1) werden Ethyl-6-methoxy-4-methyl-3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (**190i**) als gelbes Öl (11 mg, 32 µmol, 28%) und Ethyl-6-methoxy-4-methyl-3-phenylchinolin-2-carboxylat (**191**) als farbloses Öl (8.3 mg, 26 µmol, 23%) erhalten.

Ethyl-6-methoxy-4-methyl-3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190i)

ES-631-1.1



R_f = 0.42 (Toluol/Et_2O 10:1).

R_f = 0.32 (Toluol/Et_2O 20:1).

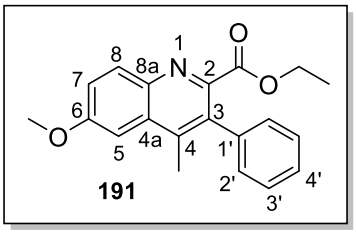
^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.34 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.86 (s, 3 H, 4-CH_3), 3.87 (s, 3 H, 6-OCH_3), 4.26–4.46 (m, 2 H, Et-CH_2), 6.85 (d, ^4J = 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.97 (dd, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 7-H), 7.01 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 2 H, 2'-H), 7.23–7.30 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H), 7.73 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 22.6 (q, CH_3-4), 55.7 (s, C-4), 55.8 (q, OCH_3-6), 62.2 (t, CH_2-Et), 112.9 (d, C-7), 115.0 (d, C-5), 127.5 (d, C-2'), 128.2 (d, C-4'), 129.0 (d, C-3'), 133.9 (d, C-8), 134.1 (s, C-4a), 139.2 (s, C-1'), 140.7 (s, C-8a), 148.8 (s, C-2), 162.6 (s, C-6), 163.1 (s, C-$EtCO_2$), 193.8 (s, C-3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[207]

Ethyl-6-methoxy-4-methyl-3-phenylchinolin-2-carboxylat (191)

ES-631-3.1



R_f = 0.21 (Toluol/Et_2O 10:1).

R_f = 0.42 (Heptan/EtOAc 2:1).

Smp.: 138 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 0.99 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.49 (s, 3 H, 4-CH_3), 3.98 (s, 3 H, 6-OCH_3), 4.10 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.25 (d, ^4J = 2.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.27–7.28 (m, 2 H, 2'-H), 7.38–7.48 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H, 7-H), 8.21 (d, ^3J = 9.3 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 13.8 (q, CH_3-Et), 16.3 (q, CH_3-4), 55.8 (q, OCH_3-6), 61.7 (t, CH_2-Et), 102.3 (d, C-5), 122.6 (d, C-7), 127.9 (d, C-4'), 128.3 (d, C-3'), 129.6 (s, C-Ar), 129.8 (d, C-2'), 131.9 (d, C-8), 133.0 (d, C-4), 137.7 (s, C-Ar), 141.4 (s, C-Ar)*, 142.5 (s, C-Ar)*, 159.3 (s, C-6), 167.0 (s, C-$EtCO_2$) ppm.**

* ^{13}C-Signale wurden über das HMBC-Spektrum zugeordnet.

** Auf Grund der geringen Signalintensität kann das C2-Signal nicht zugeordnet werden.

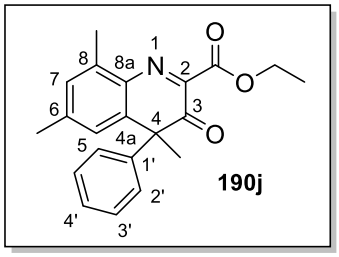
IR: $\tilde{\nu}$ = 3005 (=C-H), 2990 (-C-H), 1725 (-C=O), 1625 (-C=C), 1500 (-C=C), 1300, 1230, 1175, 1115, 1025 (-C-O-C), 835 (=C-H), 700 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{27}H_{25}NO_3$ $[M+H]^+$: 322.1443, gef.: 322.1450.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-4,6,8-trimethyl-3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190j)

ES-633-1



Gemäß ***AAV11***: 13 mg α-Methylstyrol **189a** (0.11 mmol), 47 mg Ethyl-(2,4-dimethylphenyl)glycinat **73c** (0.23 mmol) und 14 mg I_2 (56 µmol) in 3.8 mL abs. MeCN. Das Produkt **190j** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1) als gelbes Öl (6.6 mg, 20 µmol, 17%) erhalten.

R_f = 0.60 (Toluol/Et_2O 20:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.32 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.83 (s, 3 H, 4-CH_3), 2.36 (s, 3 H, 6-CH_3), 2.56 (s, 3 H, 8-CH_3), 4.33 (qq, ^3J = 7.1 Hz, ^2J = 10.8 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.93 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.00 (dd, ^4J = 1.8 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 2 H, 2'-H), 7.11 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.21–7.29 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 17.8 (q, CH_3-8), 21.9 (q, CH_3-6), 22.8 (q, CH_3-4), 55.5 (s, C-4), 62.0 (t, CH_2-Et), 126.7 (d, C-5), 127.6 (d, C-2'), 128.0 (d, C-4'), 128.9 (d, C-3'), 131.4 (d, C-7), 136.4 (s, C-8), 138.5 (s, C-4a), 139.7 (s, C-1'), 140.6 (s, C-8a), 141.9 (s, C-6), 149.3 (s, C-2), 163.4 (s, C-$EtCO_2$), 194.5 (s, C-3) ppm.

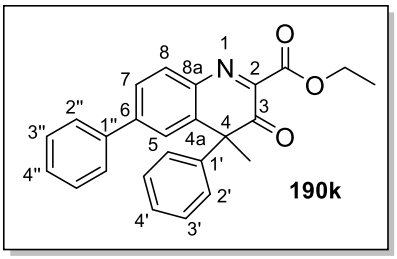
IR: $\tilde{\nu}$ = 3005 (=C-H), 2990 (-C-H), 1735 (-C=O), 1700 (-C=O), 1570 (-C=C), 1450 (-C=C), 1370 (-CH_3), 1020 (-C-O-C), 865 (=C-H) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{21}H_{21}NO_3$ $[M+H]^+$: 336.1599, gef.: 336.1606.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-4-methyl-3-oxo-4,6-diphenyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190k)

ES-634-1.1



Gemäß ***AAV11***: 13 mg α-Methylstyrol **189a** (0.11 mmol), 56 mg Ethyl-[1,1'-biphenyl]-4-ylglycinat (**73d**, 0.22 mmol) und 14 mg I_2 (55 µmol) in 3.7 mL abs. MeCN. Das Produkt **190k** wird nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1 und Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1) als gelbes Öl (14 mg, 37 µmol, 34%) erhalten.

R_f = 0.49 (Toluol/Et_2O 20:1).

R_f = 0.32 (Heptan/EtOAc 5:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.35 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.94 (s, 3 H, 4-CH_3), 4.30–4.50 (m, 2 H, Et-CH_2), 7.00–7.08 (m, 2 H, 2'-H), 7.25–7.30 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H), 7.38–7.43 (m, 1 H, 4''-H), 7.45–7.49 (m, 2 H, 3''-H), 7.56 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.60–7.63 (m, 2 H, 2''-H), 7.71 (dd, ^4J = 2.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 7.84 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 22.6 (q, CH_3-4), 55.6 (s, C-4), 62.5 (t, CH_2-Et), 126.9 (d, C-5), 127.4 (d, C-2''), 127.5 (d, C-7), 127.6 (d, C-2'), 128.3 (d, C-4'), 128.6 (d, C-4''), 129.1 (d, C-3''), 129.2 (d, C-3'), 132.3 (d, C-8), 138.6 (s, C-8a), 139.1 (s, C-1'), 139.3 (s, C-4a), 139.7 (s, C-1''), 144.6 (s, C-6), 151.6 (s, C-2), 162.9 (s, C-$EtCO_2$), 193.8 (s, C-3) ppm.

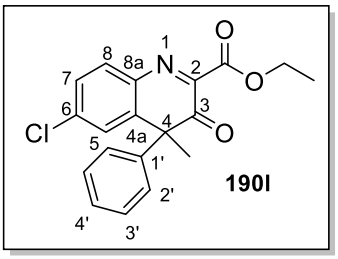
IR: $\tilde{\nu}$ = 3000 (=C-H), 2940 (-C-H), 1740 (-C=O), 1705 (-C=O), 1560 (-C=C), 1445 (-C=C), 1375 (-CH_3), 1020 (-C-O-C), 850 (=C-H) cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{25}H_{21}NO_3$ $[M+H]^+$: 384.1599, gef.: 384.1603.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ethyl-6-chlor-4-methyl-3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190l)

ES-632-1.1



Gemäß ***AAV11***: 13 mg α-Methylstyrol **189a** (0.11 mmol), 47 mg Ethyl-(4-chlorphenyl)glycinat (**73e**, 0.22 mmol) und 14 mg I_2 (57 µmol) in 3.7 mL abs. MeCN. Das Produkt **190l** wird nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1) als gelbes Öl (8.9 mg, 26 µmol, 23%) erhalten.

R_f = 0.52 (Toluol/Et_2O 20:1).

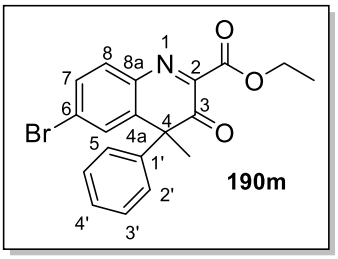
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.34 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.87 (s, 3 H, 4-CH_3), 4.24–4.47 (m, 2 H, Et-CH_2), 6.94–7.03 (m, 2 H, 2'-H), 7.27–7.33 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H, 5-H), 7.45 (dd, ^4J = 2.3 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.70 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 22.5 (q, CH_3-4), 55.3 (s, C-4), 62.6 (t, CH_2-Et), 127.4 (d, C-2'), 128.5 (d, C-4'), 128.5 (d, C-5), 129.2 (d, C-3'), 129.3 (d, C-7), 133.0 (d, C-8), 137.6 (s, C-Ar), 138.4 (s, C-Ar), 138.6 (s, C-Ar), 139.9 (s, C-6), 149.8 (s, C-2), 162.7 (s, C-$EtCO_2$), 192.8 (s, C-3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[207]

Ethyl-6-brom-4-methyl-3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydrochinolin-2-carboxylat (190m)

ES-630-2.2



Gemäß ***AAV11***: 13 mg α-Methylstyrol **189a** (0.11 mmol), 47 mg Ethyl-(4-bromphenyl)glycinat (**73f**, 0.22 mmol) und 14.0 mg I_2 (55 µmol) in 3.7 mL abs. MeCN. Das Produkt **190m** wird nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1) als gelbes Öl (13 mg, 35 µmol, 32%) erhalten.

R_f = 0.57 (Toluol/Et_2O 20:1).

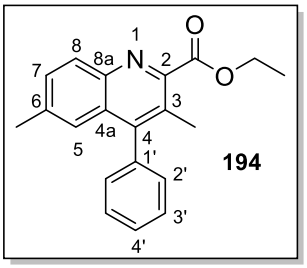
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.34 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 1.87 (s, 3 H, 4-CH_3), 4.36 (dq, ^3J = 7.1 Hz, ^2J = 10.8 Hz, 2 H, Et-CH_2), 6.98 (dd, ^4J = 2.0 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 2 H, 2'-H), 7.27–7.30 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H), 7.47–7.49 (m, 1 H, 5-H), 7.61–7.64 (m, 2 H, 7-H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.2 (q, CH_3-Et), 22.5 (q, CH_3-4), 55.3 (s, C-4), 62.6 (t, CH_2-Et), 126.1 (s, C-4a), 127.4 (d, C-2'), 128.5 (d, C-4'), 129.3 (d, C-3'), 131.4 (d, C-5), 132.4 (d, C-7), 133.1 (d, C-8), 138.4 (s, C-1'), 139.0 (s, C-6), 140.0 (s, C-8a), 152.2 (s, C-2), 162.7 (s, C-EtCO_2), 192.8 (s, C-3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[207]

Ethyl-3,6-dimethyl-4-phenylchinolin-2-carboxylat (194)

ES-642-1.1



Gemäß ***AAV11***: 13 mg β-Methylstyrol **193** (0.10 mmol), 43 mg Ethyl-*p*-tolylacetat **73a** (0.22 mmol) und 14 mg I_2 (55 µmol) in 3.7 mL abs. MeCN. Das Produkt **194** wird nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et_2O 20:1 und Heptan/EtOAc 5:1) als farbloser Feststoff (21 mg, 68 µmol, 62%) erhalten.

R_f = 0.29 (Toluol/Et_2O 20:1).

R_f = 0.29 (Heptan/EtOAc 5:1).

Smp.: 115 °C.

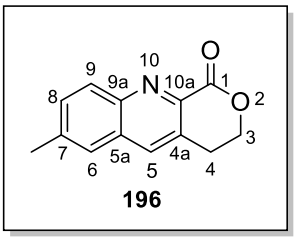
^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 1.47 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, Et-CH_3), 2.29 (s, 3 H, 4-CH_3), 2.39 (s, 3 H, 6-CH_3), 4.54 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, Et-CH_2), 7.08–7.13 (m, 1 H, 5-H), 7.22–7.25 (m, 2 H, 2'-H), 7.47–7.57 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H, 7-H), 8.08 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 14.4 (q, CH_3-Et), 17.0 (q, CH_3-3), 22.1 (q, CH_3-6), 62.1 (t, CH_2-Et), 124.9 (d, C-5), 126.5 (s, C-3), 128.2 (d, C-4'), 128.3 (d, C-4a), 128.8 (d, C-3'), 129.4 (d, C-2'), 129.7 (d, C-8), 131.5 (d, C-7), 137.7 (s, C-1'), 138.0 (s, C-6), 144.4 (s, C-8a), 148.1 (s, C-4), 150.7 (s, C-2), 167.7 (s, C-EtCO_2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. Ein Schmelzpunkt ist in der Literatur nicht angegeben.[124]

7-Methyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]chinolin-1-on (196)

ES-587-6



Gemäß ***AAV11***: 7.1 mg 2,3-Dihydrofuran (**195**, 0.10 mmol), 40 mg Ethyl-*p*-tolylacetat **73a** (0.21 mmol) und 13 mg I_2 (51 µmol) in 3.4 mL abs. MeCN. Das Produkt **196** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O) als farbloser Feststoff (8.0 mg, 39 µmol, 39%) erhalten.

R_f = 0.28 (Et_2O).

Smp.: 189 °C (Lit.: 192–194 °C).[210]

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 2.57 (s, 3 H, 7-CH_3), 3.31 (t, ^3J = 5.7 Hz, 2 H, 4-H), 4.65 (t, ^3J = 5.7 Hz, 2 H, 3-H), 7.51–7.68 (m, 2 H, 6-H, 9-H), 7.99 (s, 1 H, 5-H), 8.24 (d, ^3J = 9.5 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

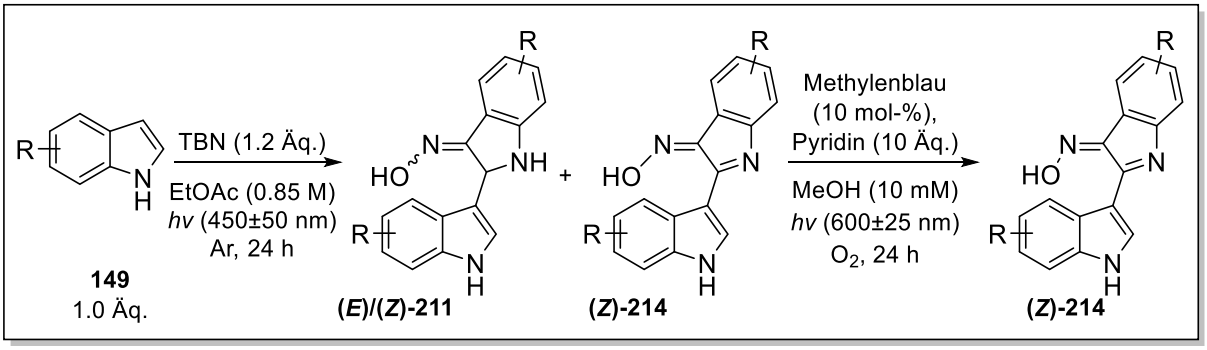
^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ = 22.1 (q, CH_3-7), 28.2 (t, CH_2-4), 67.3 (t, CH_2-3), 125.8 (d, C-9), 129.8 (s, C-9a), 130.8 (d, C-8), 131.3 (s, C-10a), 132.9 (d, C-6), 134.1 (d, C-5), 140.1 (s, C-7), 142.4 (s, C-4a), 147.0 (s, C-5a), 163.2 (s, C-EtCO_2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[210]

5.1.2.3 C-H-FUNKTIONALISIERUNG VON INDOL-DERIVATEN MIT TBN

5.1.2.3.1 PHOTOINDUZIERTE RADIKALISCHE DIMERISIERUNG VON INDOLEN

Allgemeine Arbeitsvorschrift der TBN-vermittelten Dimerisierung von Indol-Derivaten (AAV12)



Schema 107: Reaktionsschema zur Darstellung Aryl-substituierter Ketoxime **(*Z*)-214 a-j.**

AAV12: *Dimerisierung:* In einem 10 mL Mikrowellenröhrchen werden 1*H*-Indol **149** (0.30 mmol, 1.0 Äq) und *tert*-Butylnitrit (0.36 mmol, 1.2 Äq) in 3.5 mL Ethylacetat (0.85 M) gelöst und mit einem Septum verschlossen. Das Reaktionsgemisch wird mittels der *freeze-pump-thaw*-Methode entgast und für 24 h mit zwei Leuchtstoffröhren (λ_{max} = 450±50 nm) bestrahlt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Photooxygenierung: Durchführung in Anlehnung an die Literatur.[219]

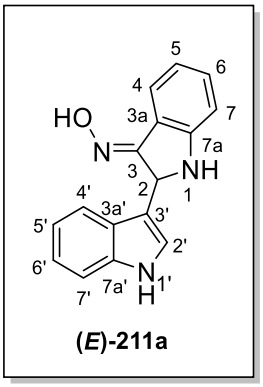
Der Rückstand wird in ein Reaktionsrohr (19×3.0 cm) mit 15 mL abs. Methanol (10 mM) überführt und mit Methylenblau (15 µmol, 10 mol-%) und Pyridin (1.5 mmol, 10 Äq.) versetzt. Nach Sättigung der Lösung mit O_2 (Einleiten von O_2 in die Lösung) wird das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und über eine Kanüle mit einem O_2-Ballon versehen. Es wird unter Bestrahlung mit zwei Leuchtstoffröhren (λ_{max} = 550±10 nm und λ_{max} = 600±25 nm) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit H_2O gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, bis die organische Phase keine Färbung mehr aufweist. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O gewaschen, bis die wässrige Phase keine blaue Färbung mehr aufweist. Anschließend wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch.

2-(1*H*-Indol-3-yl)indolin-3-on-oxim ((*E*)-211a) und **[3,2':2',3''-Terindolin]-3'-on (215)**

Gemäß ***AAV12***: *Dimerisierung:* 35 mg 1*H*-Indol (**149a**, 0.30 mmol) und 43 µL TBN (0.36 mmol) in 3.5 mL EtOAc (0.85 M). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) werden 2-(1*H*-Indol-3-yl)indolin-3-on-oxim (**(*E*)-211a**) als roter Feststoff (18 mg, 63 µmol, 21%) und [3,2':2',3''-Terindolin]-3'-on (**215**) als roter Feststoff (9.4 mg, 26 µmol, 26%) erhalten.

(*E*)-2-(1*H*-Indol-3-yl)indolin-3-on-oxim ((*E*)-211a)

ES-283-1.1



R_f = 0.46 (DMC/EtOAc 10:1).

Smp.: 199 °C.

^{1}H-NMR (250 MHz, Methanol-d_4) δ = 6.74 (s, 1 H, 2-H), 6.85 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, Ar'-H), 6.98–7.08 (m, 1 H, Ar'-H), 7.17 (ddd, ^4J = 0.8 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.26–7.34 (m, 2 H, Ar-H, 2'-H), 7.44 (td, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.60 (ddd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.85–7.90 (m, 1 H, 4-H), 7.93–8.00 (m, 1 H, 7-H) ppm.

^{13}C-NMR (62 MHz, Methanol-d_4) δ = 57.9 (d, C-2), 108.8 (s, C-3'), 112.5 (d, C-7), 113.2 (d, C-Ar), 119.6 (d, C-Ar), 120.1 (d, C'-Ar), 122.4 (d, C'-Ar), 123.0 (d, C-4), 126.4 (s, C-3a'), 126.4 (s, C-Ar), 126.9 (d, C-2'), 128.6 (d, C-5), 133.1 (d, C-6), 137.6 (s, C-7a'), 145.0 (s, C-7a), 153.3 (d, C-Ar) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3245 (N-H), 2925, 2850 (C-H), 1660 (C=N), 1540 (C=C), 1420, 950, 745 cm^{-1}.

UV-Vis: $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 193 (1.1449), 219 (1.1722), 259 (0.5267).

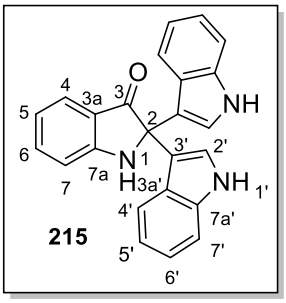
HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{16}H_{12}N_3O$ $[M+H]^+$: 262.0975, gef.: 262.0987.

In den hochaufgelösten Massenspektren konnte nur das oxidierte Derivat **214a** (ungesättigte Bindung in N1-C2-Position) der Verbindung **(*E*)-211a** identifiziert werden.

Diese Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

[3,2':2',3''-Terindolin]-3'-on (215)

ES-283-1.3



R_f = 0.23 (DMC/EtOAc 10:1).

Smp.: 256 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ = 6.79 (ddd, ^4J = 0.9 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 5-H), 6.85 (ddd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 2 H, 5'-H), 6.95−6.98 (m, 1 H, 7-H), 7.05 (ddd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 2 H, 6'-H), 7.09 (s, 2 H, 2'-H), 7.33–7.33 (m, 4 H, 4'-H, 7'-H), 7.52 (ddd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.59 (dt, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Methanol-d_4) δ = 69.9 (s, C-2), 112.4 (d, C-7'), 113.4 (d, C-7), 115.4 (s, C-3'), 118.9 (d, C-5), 119.8 (d, C-5', s, C-3a), 121.7 (d, C-4'), 122.5 (d, C-6'), 125.4 (d, C-2'), 125.9 (d, C-4), 127.2 (s, C-3a'), 138.8 (s, C-7a'), 139.1 (d, C-6), 162.8 (s, C-7a), 205.2 (s, C-3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. Ein Schmelzpunkt ist in der Literatur nicht angegeben.[253]

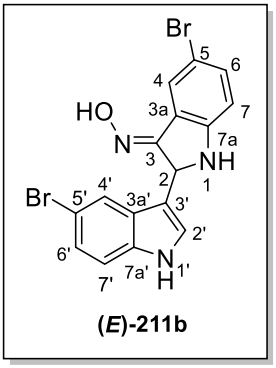
(*E*)-5-Brom-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)indolin-3-on-oxim ((*E*)-211b) und **(*Z*)-5-Brom-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)indolin-3-on-oxim ((*Z*)-211b)**

Gemäß ***AAV12***: Die Reaktion wird parallel in 2 Reaktionsröhrchen durchgeführt. Im Folgenden sind die Gesamtmengen angegeben.

Dimerisierung: 118 mg 5-Brom-1*H*-indol (**149b**, 0.6 mmol) und 86 µL TBN (0.72 mmol) in 7.0 mL EtOAc (0.85 M). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) wird (*E*)-5-Brom-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)indolin-3-on-oxim (**(*E*)-211b**) als rot-orangener Feststoff (7.6 mg, 18 µmol, 6%) und (*Z*)-5-Brom-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)indolin-3-on-oxim (**(*Z*)-211b**) als rot-orangener Feststoff (3.0 mg, 7.0 µmol, 2%) erhalten.

(*E*)-5-Brom-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)indolin-3-on-oxim ((*E*)-211b)

MH011.2.12.23



R_f = 0.47 (DCM/EtOAc 10:1).

Smp.: 215 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ = 6.74 (s, 1 H, 2-H), 7.43–7.45 (m, 2 H, 6'-H, 7'-H), 7.48–7.52 (m, 1 H, 7-H), 7.60 (s, 1 H, 6-H), 7.96 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 8.33 (s, 1 H, 2'-H), 8.52 (s, 1 H, 4'-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Methanol-d_4) δ = 56.9 (d, C-2), 108.9 (s, C-Ar), 116.0 (d, C-6), 120.4 (s, C-Ar), 122.2 (d, C-7), 123.1 (d, C-2'), 125.1 (d, C-4), 125.4 (s, C-Ar), 126.6 (s, C-Ar), 127.4 (d, C-6', C-7'), 128.0 (s, C-Ar), 132.9 (d, C-4'), 135.7 (s, C-Ar), 143.7 (s, C-Ar), 151.6 (s, C-Ar) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3260 (NH), 2920, 2850 (-C-H), 1680 (C=N), 1545 (-C=C), 1440, 1370, 1205, 800, 420 cm^{-1}.

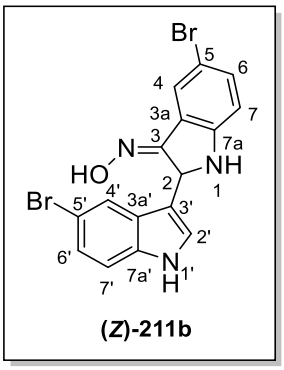
UV-Vis (MeCN): $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 221 (1.8068), 258 (0.8127).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{16}H_{11}Br_2N_3O$ $[M+H]^+$: 419.9342, gef.: 419.9162.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(*Z*)-5-Brom-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)indolin-3-on-oxim ((*Z*)-211b)

MH011.2.12.5



R_f = 0.68 (DCM/EtOAc 10:1).

Smp.: 221 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ = 6.44 (s, 1 H, 2-H), 7.22 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 7'-H), 7.45 (dd, ^4J = 2.1 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 6'-H), 7.72 (dd, ^4J = 2.1 Hz, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 6-H) 7.88 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, 7-H), 8.11 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 8.29 (s, 1 H, 2'-H), 8.56 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, 4'-H) ppm.

Die Zuordnung der ^{1}H-NMR-Verschiebungen erfolgt durch Vergleich mit Verbindung **(*E*)-211b**, da auf Grund der Instabilität der Verbindung kein ^{13}C-NMR-Spektrum gemessen werden konnte.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2925, 2855 (-C-H), 1695 (C=N), 1535, 1430, 800, 425 cm^{-1}.

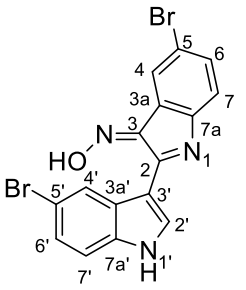
UV-Vis (MeCN): $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 223 (1.4945), 271 (0.9022).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{16}H_{11}Br_2N_3O$ $[M+H]^+$: 419.9342, gef.: 419.9138.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(*Z*)-5,5'-Dibrom-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim ((*Z*)-214b)

ES-335



(*Z*)-214b

Gemäß ***AAV12***: *Dimerisierung:* 59 mg 5-Brom-1*H*-indol (**149b**, 0.30 mmol) und 43 µL TBN (0.36 mmol) in 3.5 mL EtOAc (0.85 M).

Photooxygenierung: (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch (bei vollständigem Umsatz in der Dimerisierung: 0.15 mmol), 4.8 mg Methylenblau (15 µmol) und 0.12 mL Pyridin (1.5 mmol) in 15 mL abs. Methanol (0.01 M). Das Produkt **(*Z*)-214b** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) als roter Feststoff (39 mg, 92 µmol, 61%) erhalten.

R_f = 0.29 (DCM/EtOAc 10:1).

Smp.: 262 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ = 7.21–7.25 (m, 2 H, 6'-H, 7'-H), 7.25–7.27 (m, 1 H, 7-H), 7.43 (dd, ^4J = 1.6 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 8.07–8.11 (m, 1 H, 4-H), 8.27 (d, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, 2'-H), 8.52 (s, 1 H, 4'-H), 10.06 (s, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Methanol-d_4) δ = 114.4 (d, C-7), 115.8 (s, C-Ar), 119.3 (s, C-Ar), 121.8 (d, C-6'), 124.7 (s, C-Ar), 125.9 (d, C-4'), 126.9 (d, C-7'), 129.1 (s, C-Ar), 131.7 (d, C-4), 134.5 (d, C-6, C-2'), 137.0 (s, C-Ar), 141.5 (s, C-Ar), 144.1 (s, C-Ar), 147.7 (s, C-Ar), 155.5 (s, C-Ar) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3235 (NH), 2920, 2840 (-C-H), 1685 (C=N), 1430, 1020, 790 cm^{-1}.

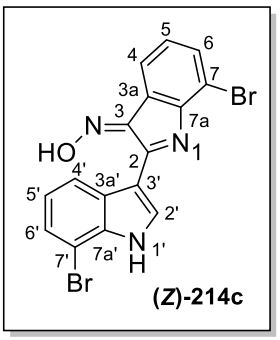
UV-Vis (MeCN): $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 272 (1.0615), 443 (0.1605).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{16}H_9Br_2N_3O$ $[M+H]^+$: 417.9815, gef.: 417.9188.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(*Z*)-7,7'-Dibrom-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim ((*Z*)-214c)

ES-342



Gemäß ***AAV12***: *Dimerisierung:* 59 mg 7-Brom-1*H*-indol (**149f**, 0.30 mmol) und 43 µL TBN (0.36 mmol) in 3.5 mL EtOAc (0.85 M). Reaktionszeit: 48 h.

Photooxygenierung: (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch (bei vollständigem Umsatz in der Dimerisierung: 0.15 mmol), 4.8 mg Methylenblau (15 µmol) und 0.12 mL Pyridin (1.5 mmol) in 15 mL abs. Methanol (0.01 M). Das Produkt **(*Z*)-214c** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) als orangener Feststoff (16 mg, 38 µmol, 25%) erhalten.

R_f = 0.71 (DMC/EtOAc 10:1).

Smp.: 225 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 7.15 (dd, ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.23 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 5'-H), 7.49 (dd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.62 (dd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 8.13 (dd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 8.51 (d, ^3J = 2.9 Hz, 1 H, 2'-H), 8.78 (dd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 4'-H), 11.11 (bs, 1 H, NH), 12.73 (bs, 1 H, OH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 105.4 (s, C-7'), 111.4 (s, C-Ar), 114.8 (s, C-7), 123.6 (d, C-5'), 123.8 (d, C-5'), 124.0 (s, C-Ar), 126.6 (d, C-6'), 127.1 (d, C-4), 128.2 (d, C-5), 129.0 (s, C-Ar), 133.4 (d, C-2'), 135.8 (d, C-6), 136.2 (s, C-Ar), 156.0 (s, C-Ar), 156.4 (s, C-Ar), 163.5 (s, C-3) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3310 (NH), 2920, 2850 (-C-H), 1115, 1005, 780 cm^{-1}.

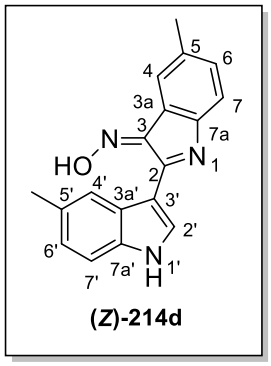
UV-Vis (MeCN): $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 271 (0.4456), 426 (0.0949).

GC-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{16}H_9Br_2N_3O$ $[M+H]^+$: 417.98, gef.: 418.19.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(*Z*)-5,5'-Dimethyl-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim ((*Z*)-214d)

ES-337



Gemäß ***AAV12***: *Dimerisierung:* 39 mg 5-Methyl-1*H*-indol (**149g**, 0.30 mmol) und 43 µL TBN (0.36 mmol) in 3.5 mL EtOAc (0.85 M).

Photooxygenierung: (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch (bei vollständigem Umsatz in der Dimerisierung: 0.15 mmol), 4.8 mg Methylenblau (15 µmol) und 0.12 mL Pyridin (1.5 mmol) in 15 mL abs. Methanol (0.01 M). Das Produkt **(*Z*)-214d** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) als roter Feststoff (43 mg, 0.15 mmol, 99%) erhalten.

R_f = 0.23 (DCM/EtOAc 10:1).

Smp.: 215 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ = 2.39 (s, 3 H, 5'-CH_3), 2.50 (s, 3 H, 5-CH_3), 7.08 (dd, ^4J = 1.7 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.22 (dd, ^4J = 1.8 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.32 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.34 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 2'-H), 7.98 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 7'-H), 8.24 (s, 1 H, 4-H), 8.34 (s, 1 H, 4'-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Methanol-d_4) δ = 21.4 (q, CH_3-5'), 21.8 (q, CH_3-5), 112.4 (d, C-2'), 113.6 (s, C-Ar), 119.3 (d, C-7), 122.5 (s, C-Ar), 122.9 (d, C-4), 123.7 (s, C-Ar), 125.5 (d, C-6), 127.5 (s, C-Ar), 128.8 (d, C-7'), 130.2 (s, C-Ar), 131.9 (s, C-5), 132.9 (d, C-6'), 133.7 (d, C-4'), 136.5 (s, C-5'), 136.6 (s, C-Ar), 156.5 (s, C-Ar) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2930 (-C-H), 2855, 1450, 1090, 1020, 800 cm^{-1}.

UV-Vis (MeCN): c = 4.6·10^{-5} mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 269 (0.9079), 442 (0.1196).

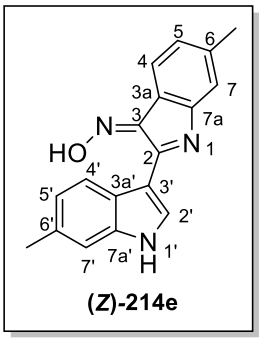
HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{15}N_3O$ $[M+H]^+$: 290.1293, gef.: 290.1298.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(*Z*)-6,6'-Dimethyl-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim ((*Z*)-214e)

ES-339

Gemäß ***AAV12***: *Dimerisierung:* 39 mg 6-Methyl-1*H*-indol (**149h**, 0.30 mmol) und 43.2 µL TBN (0.36 mmol) in 3.5 mL EtOAc (0.85 M).



Photooxygenierung: (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch (bei vollständigem Umsatz in der Dimerisierung: 0.15 mmol), 4.8 mg Methylenblau (15 µmol) und 0.12 mL Pyridin (1.5 mmol) in 15 mL abs. Methanol (0.01 M). Das Produkt **(*Z*)-214e** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) als roter Feststoff (34 mg, 0.12 mmol, 79%) erhalten.

R_f = 0.22 (DCM/EtOAc 10:1).

Smp.: 245 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 2.40 (s, 3 H, 6-CH_3), 2.44 (s, 3 H, 6'-CH_3), 6.98 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.06 (dd, ^4J = 1.6 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 5'-H), 7.26 (s, 1 H, 7-H), 7.29 (s, 1 H, 7'-H), 7.99 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.36 (d, ^4J = 2.6 Hz, 1 H, 2'-H), 8.54 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 4'-H), 10.69 (s, 1 H, NH), 12.11 (s, 1 H, OH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 20.8 (q, CH_3-6'), 21.1 (q, CH_3-6), 109.6 (s, C-3'), 111.5 (d, C-7'), 120.5 (d, C-7), 122.7 (d, C-4', C-5'), 123.8 (s, C-7a'), 125.6 (d, C-5), 126.9 (d, C-4), 130.9 (d, C-2'), 132.4 (s, C-6'), 137.2 (s, C-3a'), 142.3 (s, C-6), 155.8 (s, C-3), 158.1 (s, C-3a), 162.9 (s, C-2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3455 (NH), 2925 (-C-H), 2855, 1740, 1620 (-C=C), 1555, 1445 (-C=C), 1325, 1105, 1010, 815 cm^{-1}.

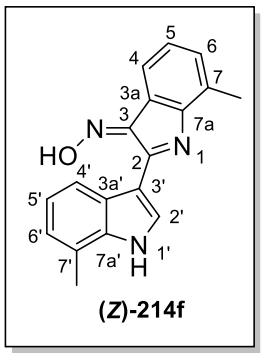
UV-Vis (MeCN): $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL, λ_{max} (E) [nm] = 275 (0.8711), 444 (0.1327).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{15}N_3O$ $[M+H]^+$: 290.1293, gef.: 290.1304.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(*Z*)-7,7'-Dimethyl-1'H,3H-[2,3'-biindol]-3-on-oxim ((*Z*)-214f)

ES-328



Gemäß ***AAV12***: Die Reaktion wird parallel in 2 Reaktionsröhrchen durchgeführt. Im Folgenden sind die Gesamtmengen angegeben.

Dimerisierung: 79 mg 7-Methyl-1*H*-indol (**149i**, 0.60 mmol) und 86 µL TBN (0.70 mmol) in 7.0 mL EtOAc (0.85 M).

Photooxygenierung: (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch (bei vollständigem Umsatz in der Dimerisierung: 0.30 mmol), 9.6 mg Methylenblau (30 µmol) und 0.24 mL Pyridin (3.0 mmol) in 30 mL abs. Methanol (0.01 M). Das Produkt **(*Z*)-214f** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) als roter Feststoff (72 mg, 0.25 mmol, 83%) erhalten.

R_f = 0.27 (DCM/EtOAc 10:1).

Smp.: 265 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 2.54 (s, 3 H, 7'-H), 2.57 (s, 3 H, 7-H), 7.03–7.09 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.14 (dd, ^3J = 7.1 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 5'-H), 7.25 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.97 (dd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.41 (d, ^3J = 3.0 Hz, 1 H, 2'-H), 8.56–8.61 (m, 1 H, 4'-H), 10.82 (bs, 1 H, NH), 12.20 (s, 1 H, OH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 16.2 (q, C-7), 16.9 (q, C-7'), 111.1 (s, C-3'), 121.7 (s, C-7a'), 121.8 (d, C-4'), 122.2 (d, C-5'), 124.4 (d, C-6'), 125.7 (d, C-4), 126.1 (d, C-6), 127.3 (s, C-3a'), 129.8 (s, C-7a), 131.5 (s, C-3a), 131.6 (d, C-2'), 134.0 (d, C-5), 137.1 (s, C-7'), 156.6 (s, C-7), 157.2 (s, C-3), 162.2 (s, C-2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2965 (CH_3), 2925 (-C-H), 2855, 1740, 1605 (-C=C), 1460 (-C=C), 1330 (-CH_3), 1315, 1100, 1015, 810 cm^{-1}.

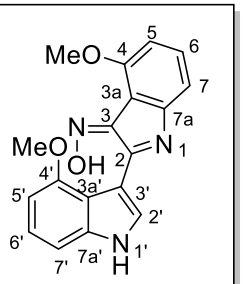
UV-Vis (MeCN): $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL, λ_{max} (E) [nm] = 267 (1.1694), 450 (0.2046).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{15}N_3O$ $[M+H]^+$: 290.1293, gef.: 290.1298.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(*Z*)-4,4'-Dimethoxy-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim ((*Z*)-214g)

ES-326



(*Z*)-214g

Gemäß ***AAV12***: *Dimerisierung:* 44 mg 4-Methoxy-1*H*-indol (**149j**, 0.30 mmol) und 43 µL TBN (0.36 mmol) in 3.5 mL EtOAc (0.85 M).

Photooxygenierung: (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch (bei vollständigem Umsatz in der Dimerisierung: 0.15 mmol), 4.8 mg Methylenblau (15 µmol) und 0.12 mL Pyridin (1.5 mmol) in 15 mL abs. Methanol (0.01 M). Das Produkt **(*Z*)-214g** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) als violetter Feststoff (10 mg, 32 µmol, 22%) erhalten.

R_f = 0.76 (DCM/EtOAc 10:1).

Smp.: 243 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 3.93 (s, 3 H, 4'-OCH_3), 3.99 (s, 3 H, 4-OCH_3), 6.54 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.82 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 5'-H), 6.96 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 7'-H), 7.13 (t, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.16 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.25 (t, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, 6'-H), 8.61 (s, 1 H, 2'-H), 11.29 (s, 1 H, NH), 12.58 (s, 1 H, OH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 56.2 (q, OCH_3-4), 56.6 (q, OCH_3-4'), 103.9 (d, C-7'), 105.1 (d, C-5'), 106.5 (d, C-7), 108.9 (d, C-6), 109.1 (s, C-Ar), 110.5 (s, C-Ar), 110.7 (s, C-Ar), 115.9 (s, C-Ar), 126.1 (d, C-6'), 127.3 (d, C-5), 129.1 (s, C-2), 134.6 (d, C-2'), 138.2 (s, C-Ar), 153.9 (s, C-Ar), 154.3 (s, C-4'), 159.1 (s, C-4) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3425 (NH), 2920 (-C-H), 1695 (C=N), 1570 (-C=C), 1075, 770 cm^{-1}.

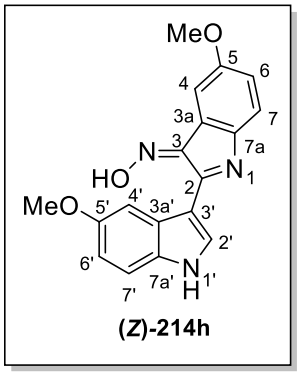
UV-Vis: $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 216 (1.2786), 283 (0.8316), 376 (0.1502), 559 (0.2540).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{15}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 322.1186, gef.: 322.1187.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(*Z*)-5,5'-Dimethoxy-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim ((*Z*)-214h)

ES-347



Gemäß ***AAV12***: *Dimerisierung:* 44 mg 5-Methoxy-1*H*-indol (**149c**, 0.30 mmol) und 43 µL TBN (0.36 mmol) in 3.5 mL EtOAc (0.85 M).

Photooxygenierung: (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch (bei vollständigem Umsatz in der Dimerisierung: 0.15 mmol), 4.8 mg Methylenblau (15 µmol) und 0.12 mL Pyridin (1.5 mmol) in 15 mL abs. Methanol (0.01 M). Das Produkt **(*Z*)-214h** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) als roter Feststoff (47 mg, 0.15 µmol, 98%) erhalten.

R_f = 0.25 (DCM/EtOAc 10:1).

Smp.: 274 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 3.84 (s, 1 H, 5-OCH_3), 3.87 (s, 1 H, 5'-OCH_3), 6.87 (dd, ^4J = 2.6 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 6'-H), 6.97 (dd, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.34 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.38 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, 7'-H), 7.75 (d, ^4J = 2.7 Hz, 1 H, 4-H), 8.24 (d, ^4J = 2.6 Hz, 1 H, 4'-H), 8.34 (s, 1 H, 2'-H), 10.92 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 55.9 (q, OCH_3-5), 56.1 (q, OCH_3-5'), 97.1 (s, C-Ar), 106.0 (d, C-4'), 113.0 (d, C-7'), 113.5 (d, C-6'), 114.9 (d, C-4), 116.8 (d, C-6), 120.8 (d, C-7), 122.7 (s, C-Ar), 123.4 (s, C-Ar), 131.8 (d, C-2'), 140.4 (s, C-Ar), 143.8 (s, C-Ar), 147.4 (s, C-Ar), 152.1 (s, C-Ar), 156.4 (s, C-5'), 159.0 (s, C-5) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3275 (NH), 2930 (-C-H), 1465, 1425, 1205, 1015, 785 cm^{-1}.

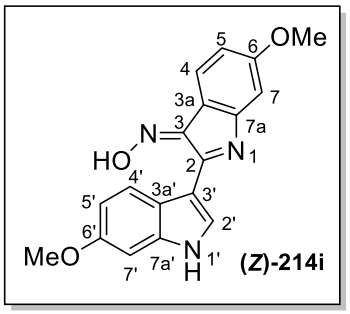
UV-Vis: $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 275 (1.0630), 467 (0.1356).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{15}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 322.1186, gef.: 322.1211.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(*Z*)-6,6'-Dimethoxy-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim ((*Z*)-214i)

ES-340



Gemäß ***AAV12***: *Dimerisierung:* 44 mg 6-Methoxy-1*H*-indol (**149k**, 0.3 mmol) und 43 µL TBN (0.36 µmol) in 3.5 mL EtOAc (0.85 M).

Photooxygenierung: (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch (bei vollständigem Umsatz in der Dimerisierung: 0.15 mmol), 4.8 mg abs. Methylenblau (15 µmol) und 0.12 mL Pyridin (1.5 mmol) in 15 mL abs. Methanol (0.01 M). Das Produkt **(*Z*)-214i** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) als roter Feststoff (21 mg, 64 µmol, 43%) erhalten.

R_f = 0.37 (DCM/EtOAc 10:1).

Smp.: 234 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, Aceton-d_6) δ = 3.83 (s, 3 H, 6'-OCH_3), 3.91 (s, 3 H, 6-OCH_3), 6.69 (dd, ^4J = 2.3 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 6.88 (dd, ^4J = 2.3 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.01 (d, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.03 (d, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, 7'-H), 8.02 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.33 (d, ^4J = 2.9 Hz, 1 H, 2'-H), 8.53 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 4'-H), 10.66 (s, 1 H, NH), 11.94 (s, 1 H, OH) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, Aceton-d_6) δ = 55.7 (q, OCH_3-6'), 56.0 (q, OCH_3-6), 95.8 (d, C-7'), 106.9 (d, C-7), 110.6 (s, C-3'), 110.7 (d, C-5), 111.8 (d, C-5'), 115.8 (s, C-3a), 121.6 (s, C-3a'), 124.5 (d, C-4'), 129.0 (d, C-4), 131.6 (d, C-2'), 138.6 (s, C-7a'), 156.2 (s, C-3), 158.1 (s, C-6'), 160.7 (s, C-7a), 164.2 (s, C-6), 165.5 (s, C-2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2965 (CH_3), 2925 (-C-H), 2850, 1730, 1620 (-C=C), 1555, 1455 (-C=C), 1270, 1155, 1025 cm^{-1}.

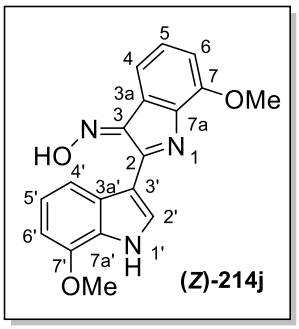
UV-Vis (MeCN): $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL, λ_{max} (E) [nm] = 281 (1.4569), 448 (0.2491).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{15}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 322.1191, gef.: 322.1200.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(*Z*)-7,7'-Dimethoxy-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim ((*Z*)-214j)

ES-336



Gemäß ***AAV12***: *Dimerisierung:* 44 mg 7-Methoxy-1*H*-indol (**149d**, 0.30 mmol) und 43 µL TBN (0.36mmol) in 3.5 mL EtOAc (0.85 M).

Photooxygenierung: (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch (bei vollständigem Umsatz in der Dimerisierung: 0.15 mmol), 4.8 mg Methylenblau (15 µmol) und 0.12 mL Pyridin (1.5 mmol) in 15 mL abs. Methanol (0.01 M). Das Produkt **(*Z*)-214j** wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 5:1) als roter Feststoff (19 mg, 59 µmol, 39%) erhalten.

R_f = 0.42 (DMC/EtOAc 5:1).

Smp.: 225 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 3.96 (s, 3 H, 7'-OCH_3), 4.12 (s, 3 H, 7-OCH_3), 6.79 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.06 (dd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.11–7.16 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 7.80 (d, ^3J = 7.1 Hz, 1 H, 4-H), 8.26 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 4'-H), 8.37 (d, ^3J = 2.1 Hz, 1 H, 2'-H), 10.92 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 55.7 (q, OCH_3-7'), 57.7 (q, OCH_3-7), 104.1 (d, C-6'), 111.0 (s, C-Ar), 116.5 (d, C-4'), 118.6 (d, C-6), 121.0 (s, C-Ar), 122.7 (d, C-5), 124.0 (d, C-4), 127.5 (s, C-Ar), 127.6 (d, C-5'), 127.8 (s, C-Ar), 128.9 (s, C-Ar), 131.4 (d, C-2'), 147.3 (s, C-7'), 151.3 (s, C-Ar), 156.5 (s, C-Ar), 161.1 (s, C-Ar) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3350 (NH), 3225 (O-H), 2940 (-C-H), 1695, 1545 (-C=C), 1260, 750 cm^{-1}.

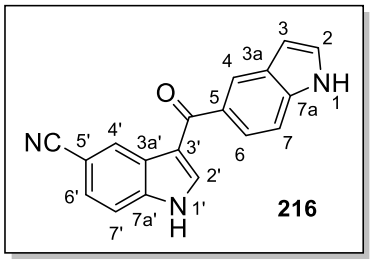
UV-Vis (MeCN): $c = 4.6 \cdot 10^{-5}$ mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 264 (1.1373), 467 (0.2227).

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{15}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 322.1186, gef.: 322.1360.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

3-(1*H*-Indol-5-carbonyl)-1*H*-indol-5-carbonitril (216)

MH005.5



Gemäß ***AAV12***: *Dimerisierung:* 43 mg 5-Cyano-1*H*-indol (**149e**, 0.30 mmol) und 43 µL TBN (0.30 mmol) in 3.5 mL EtOAc (0.85 M). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM/EtOAc 10:1) 3-(1*H*-Indol-5-carbonyl)-1*H*-indol-5-carbonitril (**216**) als hellbrauner Feststoff (18 mg, 63 µmol, 21%) erhalten.

R_f = 0.08 (DMC/EtOAc 10:1).

Smp.: 122 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ = 7.16 (d, ^3J = 7.1 Hz, 1 H, 7'-H), 7.24 (dd, ^4J = 0.8 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.36 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, 2-H), 7.37 (d, ^4J = 0.9 Hz, 1 H, 2'-H), 7.43 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, 7-H), 7.45–7.48 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 7.70–7.74 (m, 2 H, 4-H, 6-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Methanol-d_4) δ = 115.9 (d, C-3'), 117.0 (s, C-Ar), 117.9 (d, C-7'), 119.2 (s, C-Ar), 127.4 (d, C-3), 128.3 (d, C-2, C-2'), 131.8 (s, C-Ar), 132.5 (d, C-7), 139.1 (d, C-4, C-6), 139.3 (d, C-4', C-6'), 143.9 (s, C-Ar), 152.3 (s, C-Ar), 160.3 (s, C-Ar), 175.4 (s, C-Ar), 210.1 (s, C-Ar) ppm.

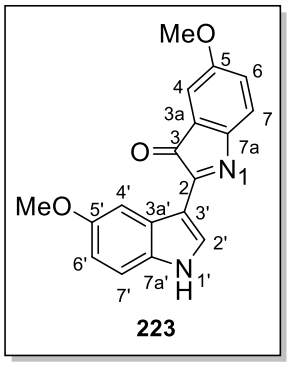
IR: $\tilde{\nu}$ = 3080 (N-H), 2230 (C-H), 1725 (C=N), 1605 (C=C), 1250, 800, 440 cm^{-1}.

LC-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{18}H_{11}N_3O$ $[M+H]^+$: 286.0, gef.: 285.0.

Diese Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

5,5'-Dimethoxy-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on (223)

ES-371-1



Durchführung erfolgt in Anlehnung an die Literatur.[224]

10 mg Rh/Al_2O_3 (5% Rh, 4.1 µmol) werden in 5.0 mL abs. Methanol suspendiert und mit Argon gespült. 90 mg (*Z*)-5,5'-Dimethoxy-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on-oxim (**(*Z*)-214h**, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) werden ebenfalls in 5.0 mL Methanol gelöst, mit Argon gespült und anschließend zu der Rh/Al_2O_3-Methanol Suspension gegeben. Nachdem die Reaktionslösung erneut mit Argon gespült wurde, wird Wasserstoff eingeleitet und für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator durch Filtration über Celite abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc/DCM 1:5 → 1:0) und 5,5'-Dimethoxy-1'*H*,3*H*-[2,3'-biindol]-3-on (**223**) wird als violetter Feststoff (21 mg, 68 µmol, 24%) erhalten.

R_f = 0.82 (DMC/EtOAc 5:1).

Smp.: 197 °C (Lit.: 198–199 °C).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 3.86 (s, 3 H, 5-OCH_3), 3.88 (s, 3 H, 5'-OCH_3), 6.92 (dd, ^4J = 2.6 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.06–7.09 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 7.21–7.27 (m, 1 H, 7-H), 7.45 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 7'-H), 8.08 (d, ^4J = 2.6 Hz, 1 H, 4'-H), 8.48 (d, ^4J = 3.0 Hz, 1 H, 2'-H), 10.99 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 55.9 (q, OCH_3-5'), 56.3 (q, OCH_3-5), 106.0 (d, C-4'), 108.2 (s, C-3'), 111.4 (d, C-4), 113.6 (d, C-7'), 114.0 (d, C-6'), 121.5 (d, C-6), 122.2 (d, C-7), 124.7 (s, C-7a), 128.1 (s, C-7a'), 132.7 (s, C-3a'), 133.0 (d, C-2'), 156.9 (s, C-5'), 157.4 (s, C-3a), 158.5 (s, C-2), 159.7 (s, C-5), 196.5 (s, C-3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[254]

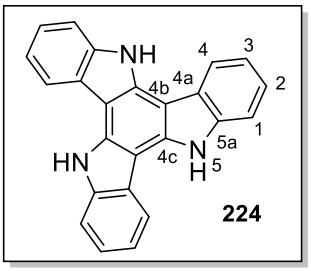
5.1.1.3.2 THERMISCHE RADIKALISCHE REAKTION VON 1*H*-INDOLEN

10,15-Dihydro-5*H*-diindolo[3,2-a;3',2'-*c*]carbazol (224) und **3-Nitroso-1*H*-indol (213)**

In einem 10 mL Mikrowellenröhrchen werden 0.11 g 1*H*-Indol (**149a**, 0.91 mmol) und 0.13 mL TBN (0.48 mmol) in 11 mL abs. Toluol aufgenommen und mit der *freeze-pump-thaw*-Methode entgast. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei 120 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/PE 1:4) gereinigt. Es werden 10,15-Dihydro-5*H*-diindolo[3,2-*a*:3',2'-*c*]-carbazol (**224**) als farbloser Feststoff (9.4 mg, 27 µmol, 9%) und 3-Nitroso-1*H*-indol (**213**) als gelb-brauner Feststoff (24 mg, 0.16 mmol, 55%) erhalten.

10,15-Dihydro-5*H*-diondolo[3,2-*a*:3',2'-*c*]carbazol (224)

MH009.3



R_f = 0.43 (PE/EtOAc 4:1).

Smp.: 364 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 7.31 (t, ^3J = 7.3 Hz, 3 H, 2-H, 2'-H, 2''-H), 7.37 (t, ^3J = 7.3 Hz, 3 H, 3-H, 3'-H, 3''-H), 7.72 (d, ^3J = 7.8 Hz, 3 H, 1-H, 1'-H, 1''-H), 8.54 (d, ^3J = 7.8 Hz, 3 H, 4-H, 4'-H, 4''-H), 11.09 (bs, 3 H, NH) ppm.

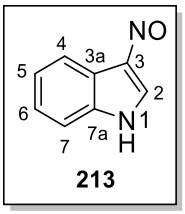
^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 102.2 (s, C-4b, C-4b', C-4b''), 111.9 (d, C-1, C-1', C-1''), 120.4 (d, C-3, C-3', C-3''), 120.5 (s, C-4a, C-4a', C-4a''), 123.5 (d, C-4, C-4', C-4''), 123.8 (d, C-2, C-2', C-2''), 135.3 (s, C-4c, C-4c', C-4c''), 139.9 (s, C-5a, C-5a', C-5a'') ppm.

UV-Vis (MeCN): $c = 2.3 \cdot 10^{-4}$ mmol/mL; λ_{max} (E) [nm] = 237 (3.2616), 300 (3.1252).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[255]

3-Nitroso-1*H*-indol (213)

MH034A.3



R_f = 0.13 (PE/EtOAc 4:1).

Smp.: 196 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 7.35–7.38 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.59–7.64 (m, 1 H, 7-H), 8.17–8.22 (m, 1 H, 4-H), 8.48 (s, 1 H, 2-H), 11.50 (bs, 1 H, NH) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 113.9 (d, C-7), 120.7 (d, C-4), 121.2 (s, C-7a), 124.5 (d, C-5), 125.1 (d, C-6), 129.8 (d, C-2), 130.5 (s, C-3a), 136.2 (s, C-3) ppm.

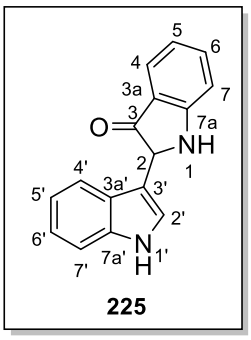
IR: $\tilde{\nu}$ = 3220 (O-H), 2920 (C-H), 1445, 1370, 1200, 740, 420 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_8H_6N_2O$ $[M+H]^+$: 147.0553, gef.: 147.0523.

Diese Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

2-(1*H*-Indol-3-yl)indolin-3-on (225)

MH034A.2



In einem Mikrowellenröhrchen werden 35 mg 1*H*-Indol (**149a**, 0.30 mmol) und 75 µL TBN (0.63 mmol) in 3.5 mL abs. Toluol aufgenommen und mit der *freeze-pump-thaw*-Methode entgast. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei 120 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 2-(1*H*-Indol-3-yl)indolin-3-on (**225**) wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/PE 1:4) als brauner Feststoff (4.1 mg, 17 µmol, 11%) erhalten.

R_f = 0.29 (PE/EtOAc 4:1).

Smp.: 193 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d_6) δ = 7.32 (s, 1 H, 2-H), 7.52 (td, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.73–7.77 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 7.87–7.89 (m, 1 H, 5-H), 7.89–7.91 (m, 1 H, 7-H), 7.94 (s, 1 H, 2'-H), 7.95 (d, ^4J = 0.7 Hz, 1 H, 7'-H), 8.39 (dt, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, 4'-H), 8.61 (dd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C-NMR (126 MHz, Aceton-d_6) δ = 111.3 (d, C-2), 118.3 (d, C-4), 123.3 (s, C-Ar), 124.8 (s, C-Ar), 125.5 (d, C-7), 127.8 (d, C-6), 128.0 (d, C-4'), 130.7 (d, C-5', C-6'), 131.1 (d, C-2'), 135.8 (d, C-7'), 138.6 (d, C-5), 147.5 (s, C-Ar), 147.9 (s, C-Ar), 169.0 (s, C-Ar), 183.3 (s, C-Ar) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2975 (C-H), 1450, 1305, 750, 650, 435 cm^{-1}.

HR-MS (ESI+): *m/z* ber.: $C_{16}H_{10}N_2O$ $[M+H]^+$: 247.0866, gef.: 247.0915.

Diese Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

5.2 KRISTALLOGRAPHISCHER ANHANG

Die Daten der Einkristallstrukturanalyse wurden für folgende Verbindungen **84a'**, **164c** und **173b** in die Datenbank des Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) hinterlegt und stehen dort zum Abruf bereit.

LNU-681d

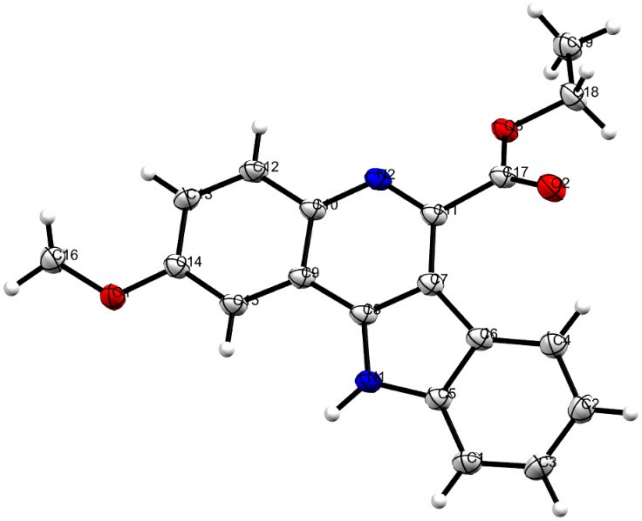


Abbildung 12: Röntgenkristallstruktur von **84a'** CCDC 1921879.

Tabelle 12: Kristallographische Daten.

Identifikationsnummer	LNU-681d
Summenformel	$C_{19}H_{16}N_2O_3$
Formelgewicht	320.12 g/mol
Farbe, Form	farbloser Feststoff
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P-1
a / Å	10.0545 (4)
b / Å	13.2332 (6)
c / Å	13.2543 (5)
α / °	63.357 (4)
β / °	83.417 (4)

γ / °	75.742 (4)
V / Å^3	1527.69 (11)
Z	4
ρ_{calcd} / g·cm^{-3}	1.393
μ / mm^{-3}	0.779
$\lambda_{MoK\alpha}$ / Å	1.54184
T / K	99.9 (3)
Gesammelte Refl.	30300
Einzigartige Refl.	6332
Refl. $I > 2\sigma(I)$	5101
R_{int}	0.0456
Parameter/restraints	445/0
R_1 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0422
wR_2 (all data)	0.1182
GooF	1.082
Restelektronendichte [eÅ^{-3}]	0.275/−0.246
CCDC	1921879

ES-459-2

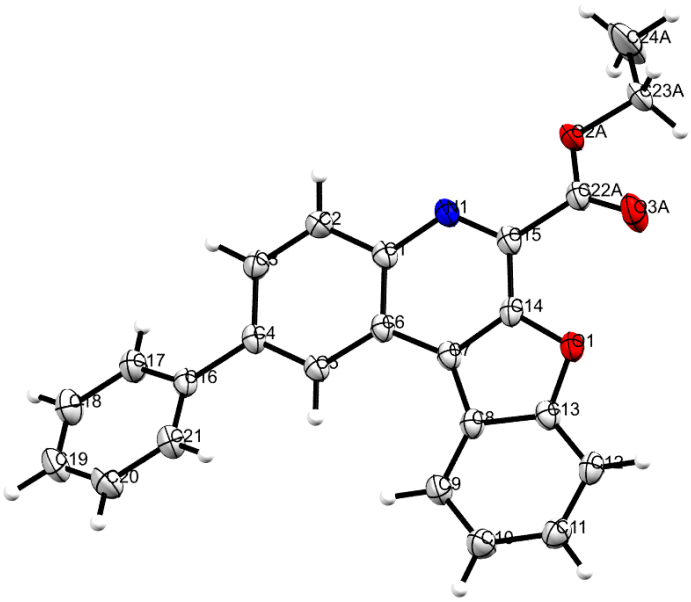


Abbildung 13: Röntgenkristallstruktur von **163c** CCDC 1921880.

Tabelle 13: Kristallographische Daten

Identifikationsnummer	ES-447-3.3
Summenformel	$C_{24}H_{17}NO_3$
Formelgewicht	367.40 g/mol
Farbe, Form	hellgelber Feststoff
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P -1
a / Å	7.9656 (9)
b / Å	10.6913 (11)
c / Å	11.3243 (12)
α / °	90.383 (3)
β / °	92.696 (4)
γ / °	96.256 (3)
V / Å³	957.54 (18)

Z	2
ρ_{calcd} / g·cm^{-3}	1.416
μ / mm^{-3}	0.365
$\lambda_{MoK\alpha}$ / Å	0.71073
T / K	123
Gesammelte Refl.	3748
Einzigartige Refl.	3748
Refl. $I > 2\sigma(I)$	3184
R_{int}	0.0494
Parameter/restraints	248/0
R_1 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0827
wR_2 (all data)	0.2089 (3748)
GooF	1.064
Restelektronendichte [eÅ^{-3}]	0.707/−0.424
CCDC	1921880

LNU-215c

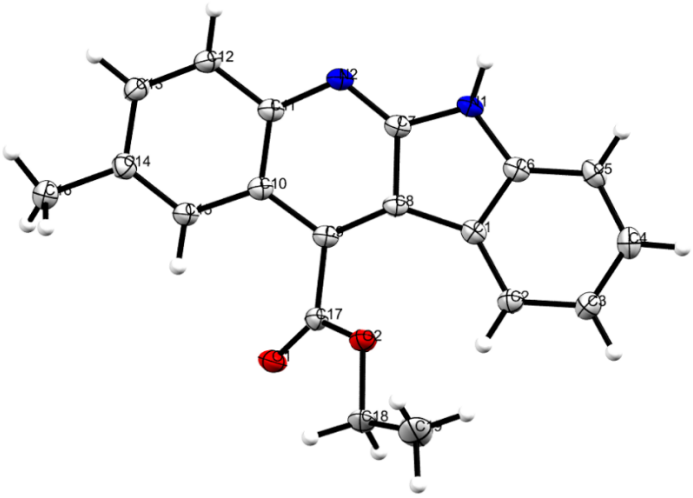


Abbildung 14: Röntgenkristallstruktur von **172b** CCDC 1921881.

Tabelle 14: Kristallographische Daten.

Identifikationsnummer	LNU-215c
Summenformel	$C_{19}H_{16}N_2O_3$
Formelgewicht	304.35 g/mol
Farbe, Form	gelber Feststoff
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/n$ (14)
a / Å	16.8086
b / Å	4.58470 (10)
c / Å	20.0644 (4)
α / °	20.0644 4)(
β / °	105.748 (2)
γ / °	90
V / Å³	1488.17 (6)
Z	4
ρ_{calcd} / g·cm^{-3}	1.358

μ / mm^{-3}	0.718
$\lambda_{MoK\alpha}$ / Å	1.54178
T / K	100 (2)
Gesammelte Refl.	51267
Einzigartige Refl.	3069
Refl. $I > 2\sigma(I)$	2697
R_{int}	0.0752
Parameter/restraints	211/0
R_1 [$I > 2\sigma(I)$]	3.8%
wR_2 (all data)	0.1053
GooF	1.047
Restelektronendichte [eÅ^{-3}]	0.304/−0.251
CCDC	1921881

ES-375-4

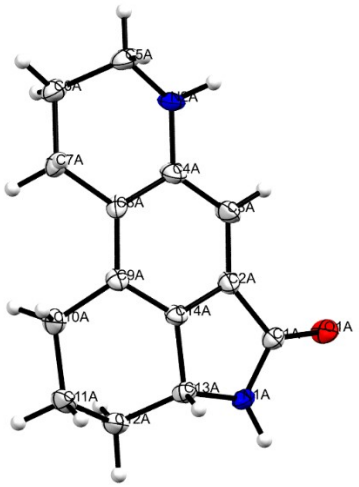


Abbildung 15: Röntgenkristallstruktur von **115**.

Tabelle 15: Kristallographische Daten.

Identifikationsnummer	ES-375-4
Summenformel	$C_{14}H_{16}N_2O$
Formelgewicht	22829 g/mol
Farbe, Form	farbloser Feststoff
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
a / Å	10.533 (2)
b / Å	5.9320 (14)
c / Å	18.149 (4)
α / °	90
β / °	100.246 (5)
γ / °	90
V / Å^3	1115.9 (4)
Z	4
ρ_{calcd} / g·cm^{-3}	1.359
μ / mm^{-3}	0.087

$\lambda_{MoK\alpha}$ / Å	0.71073
T / K	123
Gesammelte Refl.	11785
Einzigartige Refl.	2445
Refl. $I > 2\sigma(I)$	1598
R_{int}	0.0787
Parameter/restraints	231/126
R_1 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0544
wR_2 (all data)	0.1319 (2445)
GooF	1.025
Restelektronendichte [eÅ^{-3}]	0.240/−0.266
CCDC	/

5.3 CURRICULUM VITAE

Eva Schendera geboren am 04.11.1992 in Hamburg

Waldemarstraße 37, 18057 Rostock

eva.schendera@uni-rostock.de

BERUFLICHER WERDEGANG

12/2016–11/2020 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Doktorandin**

Universität Hamburg und Universität Rostock

AUSBILDUNG

12/2016–11/2020 **Promotionsstudium im Fachbereich Chemie**

Universität Hamburg und Universität Rostock

- Dissertation in der Abt. Präparative Organische Chemie
- Thema: „Thermische und photoinduzierte C−H-Funktionalisierung von Indol-Derivaten durch radikalische Cyclisierungs- und Additionsreaktionen“

10/2014–11/2020 **Masterstudium im Fachbereich Chemie**

Universität Hamburg

- Masterarbeit in der Abt. Präparative Organische Chemie
- Thema: „BRØNSTED-Säure-vermittelte 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen zu Indoxylen und 2-Oxindolen“; Note: 1.0
- Gesamtnote M.Sc.: 1.1

10/2011–02/2015 **Bachelorstudium im Fachbereich Chemie**

Universität Hamburg

- Bachelorarbeit in der Abt. Präparative Organische Chemie
- Thema: „Synthese eines *N*-Acetylneuraminsäure-Prodrugs“; Note: 1.3
- Gesamtnote B.Sc.: 2.2

08/05–06/2011 **Abitur**

Gymnasium Neu Wulmstorf (Niedersachsen, NI)

- Abiturnote: 2.0

LEHRTÄTIGKEITEN

12/2017–11/2020 **Universität Rostock**

12/2016–12/2017 **Universität Hamburg**

Betreuerin im Grundpraktikum der organischen Chemie

- Vermitteln von allgemeinen Grundkenntnissen der präparativen organischen Chemie
- Mündliche Prüfungen

PUBLIKATIONEN

[1] E. Schendera, L.-N. Unkel, P. P. H. Quyen, G. Salkewitz, F. Hoffmann, A. Villinger, M. Brasholz, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 269−274.

[2] L.-N. Unkel, S. Malcherek, E. Schendera, F. Hoffmann, J. Rehbein, M. Brasholz, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2870−2876.

[3] E. Schendera, S. Lerch, T. von Drathen, L.-N. Unkel, M. Brasholz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3134−3138.

FACHVORTRÄGE AUF TAGUNGEN

09.–21.09.2020 RoHan SDG Graduate School, VNU Universitity of Science, Hanoi, Vietnam.
„Visible light-mediated metal free aerobic tandem dehydrogenative POVAROV/aromatization reaction: synthesis of isocryptolepine analogs“

6. LITERATURVERZEICHNIS

[1] A. E. Goetz, T. K. Shah, N. K. Garg, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 34–45.

[2] J. Yu, Y. Zhou, D.-F. Chen, L.-Z. Gong, *Pure Appl. Chem.* **2014**, *86*, 1217–1226.

[3] Y. Kashman, A. Rudi, D. Pappo, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 491–505.

[4] W. Yang, J. Qiu, T. Chen, S. Yang, S. Hou, *Chirality* **2012**, *24*, 1031–1036.

[5] T. P. Singh, O. M. Singh, *Mini Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 9–25.

[6] M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin, *Beilstein. J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442–495.

[7] V. M. Norwood, R. W. Huigens, *ChemBioChem* **2019**, *20*, 2273–2297.

[8] R. Zoraghi, N. E. Reiner, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 44716–44725.

[9] F. R. de Sá Alves, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga, *Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 782–793.

[10] R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 742–778.

[11] N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Molecules* **2013**, *18*, 6620–6662.

[12] R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6469–6480.

[13] V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *39*, 491–502.

[14] M. Linhares, S. Rebelo, M. Simões, A. M. S. Silva, M. Neves, J. Cavaleiro, C. Freire, *Appl. Catal. A* **2014**, *470*, 427–433.

[15] D. J. Abrams, P. A. Provencher, E. J. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925–8967.

[16] G. B. Shul'pin, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4217–4228.

[17] M. A. J. Duncton, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1135.

[18] Y. Kommagalla, N. Chatani, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *350*, 117–135.

[19] K.-J. Jiao, C.-Q. Zhao, P. Fang, T.-S. Mei, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 797–802.

[20] G. M. Ziarani, R. Moradi, T. Ahmadi, N. Lashgari, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 12069–12103.

[21] G. X. Ortiz, B. N. Hemric, Q. Wang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1314–1317.

[22] P. K. Prasad, R. G. Kalshetti, R. N. Reddi, S. P. Kamble, A. Sudalai, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3027–3030.

[23] G. Shukla, T. Alam, H. K. Srivastava, R. Kumar, B. K. Patel, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3543–3547.

[24] A. H. Sandtorv, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2403–2435.

[25] J. A. Leitch, Y. Bhonoah, C. G. Frost, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5618–5627.

[26] Y. Yang, P. Gao, Y. Zhao, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3966–3971; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 4024–4029.

[27] T. Nemoto, S. Harada, M. Nakajima, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1730–1742.

[28] A. Chandra, J. N. Johnston, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7641–7644; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7783–7786.

[29] R. J. Huntley, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4775–4778.

[30] J. Kalepu, P. Gandeepan, L. Ackermann, L. T. Pilarski, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4203–4216.

[31] M. Li, J. S. Zhang, Y. M. Ye, J. N. Fang, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 139–141.

[32] R. J. Capon, F. Rooney, L. M. Murray, E. Collins, A. R. Carroll, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 660–662.

[33] V. Bhat, J. A. Mackay, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3214–3217.

[34] X. Tian, A. D. Huters, C. J. Douglas, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2349–2351.

[35] W. R. Bowman, J. M. D. Storey, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1803–1822.

[36] D. R. Augood, G. H. Williams, *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 123–190.

[37] M. Gurry, F. Aldabbagh, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3849–3862.

[38] R. Bolton, G. H. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **1986**, *15*, 261–289.

[39] P. S. Baran, J. M. Richter, D. W. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 609–612; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 615–618.

[40] P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7450–7451.

[41] L. R. Domingo, P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4350–4358.

[42] F.-C. Jia, C. Xu, Z.-W. Zhou, Q. Cai, Y.-D. Wu, A.-X. Wu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5232–5235.

[43] M.-L. Bennasar, T. Roca, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4213–4218.

[44] L. Buzzetti, G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *131*, 3768–3786; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 3768–3786.

[45] W. Liu, J. Li, P. Querard, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6755–6764.

[46] C.-L. Sun, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219–9280.

[47] M. A. El-Sayed, *J. Chem. Phys.* **1963**, *38*, 2834–2838.

[48] E. Yu-Tzu Li, T.-Y. Jiang, Y. Chi, P.-T. Chou, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 26184–26192.

[49] J. Zhao, W. Wu, J. Sun, S. Guo, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5323–5351.

[50] J. Chen, F. Qiu, W. Xu, S. Cao, H. Zhu, *Appl. Catal. A* **2015**, *495*, 131–140.

[51] A. Pross, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 212–219.

[52] T. P. Nicholls, D. Leonori, A. C. Bissember, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1248–1254.

[53] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.

[54] T. Koike, M. Akita, *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562–576.

[55] M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10280–10281; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 10414–10415.

[56] S. Mühmel, D. Alpers, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12308–12312.

[57] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5468–5471.

[58] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.

[59] J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113.

[60] Y. Xi, H. Yi, A. Lei, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2387–2403.

[61] K. L. Skubi, J. B. Kidd, H. Jung, I. A. Guzei, M.-H. Baik, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17186–17192.

[62] E. H. Discekici, N. J. Treat, S. O. Poelma, K. M. Mattson, Z. M. Hudson, Y. Luo, C. J. Hawker, J. Read de Alaniz, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11705–11708.

[63] F. Speck, D. Rombach, H.-A. Wagenknecht, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 52–59.

[64] D. A. Nicewicz, T. M. Nguyen, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355–360.

[65] J. W. Tucker, J. M. R. Narayanam, S. W. Krabbe, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 368–371.

[66] S. Paria, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 557–562.

[67] J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 413–420.

[68] R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñéñory, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71–167.

[69] J. G. Traynham, *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 323–330.

[70] S. M. Barolo, A. E. Lukach, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2807–2811.

[71] B. Staskun, J. F. Wolfe, *S. Afr. J. Chem.* **1992**, *45*, 5–7.

[72] Y. Jahng, *Arch. Pharm. Res.* **2013**, *36*, 517–535.

[73] W. A. Waters, *Nature* **1948**, *162*, 182–183.

[74] R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 577–583.

[75] T. Taniguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6308–6319.

[76] J. Tauber, D. Imbri, T. Opatz, *Molecules* **2014**, *19*, 16190–16222.

[77] D. J. Hart, *Science* **1984**, *223*, 883–887.

[78] J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029–11030.

[79] B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753–764; *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 771–782.

[80] J. M. Tedder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 401–410; *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 433–442.

[81] J. M. Tedder, J. C. Walton, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 701–707.

[82] J. M. Tedder, J. C. Walton, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 183–191.

[83] Y. Kita, A. Sano, T. Yamaguchi, M. Oka, K. Gotanda, M. Matsugi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3549–3552.

[84] A. Dahiya, A. K. Sahoo, T. Alam, B. K. Patel, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 4454–4492.

[85] X. J. P. Li, *Synthesis* **2018**, *50*, 711–722.

[86] T. Shen, B. Zhu, F. Lin, J. Pan, J. Wei, X. Luo, J. Liu, N. Jiao, *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 815–818.

[87] Y. Liu, J.-L. Zhang, R.-J. Song, P.-C. Qian, J.-H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9017–9020; *Angew. Chem*. **2014**, *126*, 9163–9166.

[88] F. Rusch, J.-C. Schober, M. Brasholz, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2881–2884.

[89] G. W. Gribble, J. C. Badenock, *Heterocyclic Scaffolds II. Reactions and Applications of Indoles*, Springer, **2011**, Berlin, S. 283 *ff.* und S. 327 *ff.*

[90] M. Ikeda, K. Ohno, S.-i. Mohri, M. Takahashi, Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 405.

[91] D. B. Grotjahn, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2091–2093.

[92] M.-M. Xu, H.-Q. Wang, Y. Wan, S.-L. Wang, F. Shi, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10226–10233.

[93] M. C. Pirrung, J. Zhang, K. Lackey, D. D. Sternbach, F. Brown, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2112–2124.

[94] M. C. Pirrung, J. Zhang, A. T. McPhail, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6269–6271.

[95] S. M. Bronner, K. B. Bahnck, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1007–1010.

[96] B. Biolatto, M. Kneeteman, P. Mancini, *Molecules* **2000**, *5*, 393–395.

[97] A. Fayol, Y.-Q. Fang, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4203–4206.

[98] K. A. Jørgensen, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *4*, 2093–2102.

[99] T. Oh, M. Rally, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 129–158.

[100] H. Osborn, D. Coisson, *Mini Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 41–54.

[101] J. Streith, A. Defoin, *Synthesis* **1994**, *11*, 1107–1117.

[102] P. F. Vogt, M. J. Miller, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1317–1348.

[103] H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, *1994*, 535–551.

[104] G. Bianchini, P. Ribelles, D. Becerra, M. T. Ramos, J. C. Menéndez, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 412–422.

[105] M. J. Alves, N. G. Azoia, A. G. Fortes, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 727–734.

[106] E. Borrione, M. Prato, G. Scorrano, M. Stivanello, V. Lucchini, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1831–1835.

[107] H. Huang, H. Jiang, K. Chen, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5476–5480.

[108] J. McNulty, R. Vemula, C. Bordón, R. Yolken, L. Jones-Brando, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 255–260.

[109] D. Osborne, P. J. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5469–5470.

[110] E. Schendera, L.-N. Unkel, P. P. Huyen Quyen, G. Salkewitz, F. Hoffmann, A. Villinger, M. Brasholz, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 269–274.

[111] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 223–246.

[112] J. J. Casal, S. E. Asis, *Austin Tuberc. Res. Treat.* **2017**, *2*, 1007–1009.

[113] S. Jain, V. Chandra, P. Kumar Jain, K. Pathak, D. Pathak, A. Vaidya, *Arabian J. Chem.* **2019**, *12*, 4920–4946.

[114] J. L. McCormick, T. C. McKee, J. H. Cardellina, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 469–471.

[115] J. S. Bello Forero, J. Jones Junior, F. M. da Silva, *Curr. Org. Synth.* **2016**, *13*, 157–175.

[116] V. V. Kouznetsov, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721–2750.

[117] V. A. Glushkov, A. G. Tolstikov, *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137–159.

[118] K. Nakajima, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1946–1956.

[119] M.-H. Luo, Y.-Y. Jiang, K. Xu, Y.-G. Liu, B.-G. Sun, C.-C. Zeng, *Beilstein. J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 499–505.

[120] M. Ni, Y. Zhang, T. Gong, B. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 824–831.

[121] Z. Xie, J. Jia, X. Liu, L. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 919–925.

[122] R. K. Kawade, D. B. Huple, R.-J. Lin, R.-S. Liu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6625–6628.

[123] C. Huo, H. Xie, F. Chen, J. Tang, Y. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 724–730.

[124] X. Yang, L. Li, Y. Li, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12433–12442.

[125] Y. He, B. Yan, H. Tao, Y. Zhang, Y. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3816–3823.

[126] L. Wu, Q. Meng, T. Lei, X. Gao, J. Zhong, M. Xiang, B. Chen, Z. Tong, F. Zhuanli Shenqing, CN 103910723 A Jul 09, **2014**.

[127] Y. Yao, C. An, D. Evans, W. Liu, W. Wang, G. Wei, N. Ding, K. N. Houk, S.-S. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17517–17521.

[128] S. Bhunia, S. Chaudhuri, S. De, K. N. Babu, A. Bisai, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2427–2437.

[129] S. Bhunia, S. Ghosh, D. Dey, A. Bisai, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2426–2429.

[130] D. Hu, M. Li, *Chem. Biodivers.* **2017**, *14*, 1–7.

[131] D. Jakubczyk, J. Z. Cheng, S. E. O'Connor, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1328–1338.

[132] R. Zanettini, A. Antonini, G. Gatto, R. Gentile, S. Tesei, G. Pezzoli, *N. Engl. J. Med.* **2007**, *356*, 39–46.

[133] E. Burian, *J. Am. Geriatr. Soc.* **1974**, *22*, 126–128.

[134] M. L. Cohen, K. Schenck, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *131*, 562–568.

[135] K. Y. Ho, M. O. Thorner, *Drugs* **1988**, *36*, 67–82.

[136] P. L. Schiff, *J. Am. Pharm. Educ.* **2006**, *70*, 98.

[137] O. Rigbers, S.-M. Li, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 26859–26868.

[138] K. E. Goetz, C. M. Coyle, J. Z. Cheng, S. E. O'Connor, D. G. Panaccione, *Curr. Genet.* **2011**, *57*, 201–211.

[139] H. Qin, Z. Xu, Y. Cui, Y. Jia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4447–4449; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4539–4541.

[140] X. Liu, G. Li, F. Song, J. You, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–8.

[141] B. Gómez, E. Guitián, L. Castedo, *Synlett* **1992**, 903–904.

[142] S. Brigg, N. Pribut, A. E. Basson, M. Avgenikos, R. Venter, M. A. Blackie, W. A. L. van Otterlo, S. C. Pelly, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1580–1584.

[143] S. A. Kelly, Y. Foricher, J. Mann, J. M. Bentley, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2865–2876.

[144] F. Pierre, P. C. Chua, S. E. O'Brien, A. Siddiqui-Jain, P. Bourbon, M. Haddach, J. Michaux, J. Nagasawa, M. K. Schwaebe, E. Stefan *et al.*, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 635–654.

[145] J. B. Lambert, S. Gronert, H. F. Shurvell, D. A. Lightner, *Spektroskopie – Strukturaufklärung in der Organischen Chemie*, 2. Auflage, Pearson, **2012** München, S. 620 *ff.*

[146] E. I. Stiefel, *Progress in inorganic chemistry*, Vol. 52, Wiley, **2004**, New York, S. 270.

[147] M. Poznik, B. König, *React. Chem. Eng.* **2016**, *1*, 494–500.

[148] E. M. Nichols, J. S. Derrick, S. K. Nistanaki, P. T. Smith, C. J. Chang, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2952–2960.

[149] H. Wang, Y.-F. Du, M.-Y- Lin, K. Zhang, J.-X. Lu, *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1745–1748.

[150] P. N. Pintauro, M. P. Gil, K. Warner, G. List, W. Neff, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 6188–6195.

[151] D.P. Zollinger, M. Bos, A.M.W. van Veen-Blaauw, W. E. van der Linden, *Talanta* **1984**, *31*, 723–725.

[152] J. B. Metternich, D. G. Artiukhin, M. C. Holland, M. von Bremen-Kühne, J. Neugebauer, R. Gilmour, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9955–9977.

[153] D. Jespersen, B. Keen, J. I. Day, A. Singh, J. Briles, D. Mullins, J. D. Weaver, *Org. Process. Res. Dev.* **2019**, *23*, 1087–1095.

[154] K. Singh, S. J. Staig, J. D. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5275–5278.

[155] A. Singh, C. J. Fennell, J. D. Weaver, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6796–6802.

[156] J. N. Bull, M. S. Scholz, E. Carrascosa, E. J. Bieske, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *20*, 509–513.

[157] S. Mishra, P. Awasthi, J. Singh, R. K. Gupta, V. Singh, R. Kant, R. Jeet, D. Goswami, A. Goel, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3669–3678.

[158] G. Marafon, M. Crisma, A. Moretto, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4182–4186.

[159] A. A. Akaev, E. V. Villemson, N. S. Vorobyeva, A. G. Majouga, E. M. Budynina, M. Y. Melnikov, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5689–5701.

[160] L. Ducry, D. M. Roberge, *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 163–167.

[161] D. Pi, H. Zhou, P. Cui, R. He, Y. Sui, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 3976–3979.

[162] J.-F. Sauvage, R. H. Baker, A. S. Hussey, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *82*, 6090–6095.

[163] D. A. Evans, C. H. Mitch, R. C. Thomas, D. M. Zimmerman, R. L. Robey, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5955–5956.

[164] J. D. White, P. Hrnciar, F. Stappenbeck, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7871–7884.

[165] R. Adams, S. Miyano, M. D. Nair, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3323–3327.

[166] R. T. Shuman, R. B. Rothenberger, C. S. Campbell, G. F. Smith, D. S. Gifford-Moore, J. W. Paschal, P. D. Gesellchen, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4446–4453.

[167] S. E. Cantor, D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2902–2909.

[168] Z. Lu, V. Cherepakhin, I. Demianets, P. J. Lauridsen, T. J. Williams, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7711–7724.

[169] R. Mozingo, C. Spencer, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1859–1860.

[170] Q.-B. Zhang, W.-L. Jia, Y.-L. Ban, Y. Zheng, Q. Liu, L.-Z. Wu, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2595–2598.

[171] J. N. Lisgarten, M. Coll, J. Portugal, C. W. Wright, J. Aymami, *Nat. Struct. Biol.* **2002**, *9*, 57–60.

[172] M. Xu, Q. Hou, S. Wang, H. Wang, Z.-J. Yao, *Synthesis* **2011**, *4*, 626–634.

[173] M. V. Méndez, D. A. Heredia, E. L. Larghi, A. B. J. Bracca, T. S. Kaufman, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 28298–28307.

[174] N. Osafo, K. B. Mensah, O. K. Yeboah, *Adv. Pharmacol. Sci.* **2017**, 1–13.

[175] P. Grellier, L. Ramiaramanana, V. Millerioux, E. Deharo, J. Schrével, *Phytother. Res.* **1996**, *19*, 317–321.

[176] P. Aroonkit, C. Thongsornkleeb, J. Tummatorn, S. Krajangsri, M. Mungthin, S. Ruchirawat, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 56–62.

[177] P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran, S. G. Tilve, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1036–1057.

[178] P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran, *Curr. Org. Synth.* **2015**, *13*, 58–72.

[179] B. Bogányi, J. Kámán, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9512–9519.

[180] A. V. Aksenov, D. A. Aksenov, N. A. Orazova, N. A. Aksenov, G. D. Griaznov, A. de Carvalho, R. Kiss, V. Mathieu, A. Kornienko, M. Rubin, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3011–3018.

[181] T. Dhanabal, R. Sangeetha, P. S. Mohan, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6258–6263.

[182] K. B. Jørgensen, *Molecules* **2010**, *15*, 4334–4358.

[183] G. Pavan Kumar, D. Rambabu, M. V. Basaveswara Rao, M. Pal, *J. Chem.* **2013**, *2013*, 1–5.

[184] P. Becker, T. Duhamel, C. J. Stein, M. Reiher, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8004–8008; *Angew. Chem*. **2017**, *129*, 8117–8121.

[185] E. L. Clennan, C. Liao, *Photochem. Photobiol.* **2014**, *90*, 344–357.

[186] S. Fukuzumi, H. Kotani, K. Ohkubo, S. Ogo, N. V. Tkachenko, H. Lemmetyinen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1600–1601.

[187] R. Akaba, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 291–297.

[188] K. Ohkubo, T. Nanjo, S. Fukuzumi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4265–4268.

[189] H.-U. Reissig, M. Domínguez, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5270–5275.

[190] T. Tsudaka, H. Kotani, K. Ohkubo, T. Nakagawa, N. V. Tkachenko, H. Lemmetyinen, S. Fukuzumi, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1306–1317.

[191] H. Richter, O. G. Mancheño, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6066–6069.

[192] J. M. Fraile, K. Le Jeune, J. A. Mayoral, N. Ravasio, F. Zaccheria, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4327–4332.

[193] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.

[194] J. Xu, G. Nie, S. Zhang, X. Han, S. Pu, L. Shen, Q. Xiao, *Eur. Polym. J.* **2005**, *41*, 1654–1661.

[195] G. F. Krainova, Y. O. Chudinova, A. A. Gorbunov, O. A. Mayorova, V. A. Glushkov, *Mendeleev Commun.* **2012**, *22*, 201–202.

[196] H.N.C. Wong, K.-S. Yeung, Z. Yang in *Comprehensive heterocyclic chemistry III*, Vol. 3, Elsevier, **2009**, Amsterdam, S. 407–496.

[197] C. Huo, C. Wang, M. Wu, X. Jia, H. Xie, Y. Yuan, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 411–415.

[198] P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran, S. G. Tilve, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8369–8372.

[199] J. Liu, F. Liu, Y. Zhu, X. Ma, X. Jia, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1409–1412.

[200] X. Jia, F. Peng, C. Qing, C. Huo, X. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4030–4033.

[201] R. Rohlmann, T. Stopka, H. Richter, O. García Mancheño, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6050–6064.

[202] W. Jiang, Y. Wang, P. Niu, Z. Quan, Y. Su, C. Huo, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4649–4653.

[203] W.-T. Wei, F. Teng, Y. Li, R.-J. Song, J.-H. Li, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6285–6288.

[204] R. L. Sahani, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12736–12740; *Angew. Chem*. **2017**, *129*, 12910–12914.

[205] X. Liu, Y. Shao, P. Li, H. Ji, Y. Yuan, X. Jia, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 637–640.

[206] W. Jiang, S. Wan, Y. Su, C. Huo, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8232–8241.

[207] X. Jia, W. Hou, Y. Shao, Y. Yuan, Q. Chen, P. Li, X. Liu, H. Ji, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12980–12984.

[208] Y. Zhao, Y. Ding, Y. Li, L. Peng, H. R. Byon, J. B. Goodenough, G. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7968–7996.

[209] C. Huo, Y. Yuan, F. Chen, Y. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3648–3654.

[210] C. Huo, F. Chen, Y. Yuan, H. Xie, Y. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5028–5031.

[211] C. Huo, Y. Yuan, M. Wu, X. Jia, X. Wang, F. Chen, J. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13544–13547; *Angew*. *Chem*. **2014**, *126*, 13762–13765.

[212] B. Bao, Q. Sun, X. Yao, J. Hong, C.-O. Lee, C. J. Sim, K. S. Im, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711–715.

[213] H.-E. Qu, R.-Z. Huang, G.-Y. Yao, J.-L. Li, M.-Y. Ye, H.-S. Wang, L. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 400–415.

[214] B.-J. Zhang, J.-S. Lu, M.-F. Bao, X.-H. Zhong, L. Ni, J. Wu, X.-H. Cai, *Phytochemistry* **2018**, *152*, 125–133.

[215] R. J. H. Clark, C. J. Cooksey, M. A. M. Daniels, R. Withnall, *Endeavour* **1993**, *17*, 191–199.

[216] P. Astolfi, M. Panagiotaki, C. Rizzoli, L. Greci, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3282–3290.

[217] Q. Chang, H. Qu, W. Qin, L. Liu, Z. Chen, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2926–2935.

[218] H. Qu, W. Qin, Q. Chang, Q. Hu, L. Liu, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 756–762.

[219] K.-Q. Ling, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3831–3835.

[220] K. Gollnick, *Advances in Photochemistry*, Vol. 6, Wiley, **1968**, New York, S. 2–5.

[221] M. Iesce, F. Cermola, F. Temussi, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 109–139.

[222] M. R. Iesce, F. Cermola, M. Rubino, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1053–1075.

[223] Y.-Y. Lin, G.-B. Li, Y.-H. Zhang, H.-K. Leung, *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 82–84.

[224] M. S. Newman, V. Lee, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 381–382.

[225] L. Calió, S. Kazim, M. Grätzel, S. Ahmad, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14522–14545; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 14740–14764.

[226] C. Ruiz, E. M. García-Frutos, D. A. da Silva Filho, J. T. López Navarrete, M. C. Ruiz Delgado, B. Gómez-Lor, *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 5470–5477.

[227] A. H. Blatt, *Chem. Rev.* **1933**, *12*, 215–260.

[228] H. Cho, Y. Iwama, K. Sugimoto, S. Mori, H. Tokuyama, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 627–636.

[229] P. Mukhopadhyay, O. Miyata, T. Naito, *Synlett* **2007**, *9*, 1403–1406.

[230] S. Liu, Y. Yu, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1947–1950.

[231] A. John, K. M. Nicholas, *Organometallics* **2012**, *31*, 7914–7920.

[232] A. B. Mandal, J. K. Augustine, A. Quattropani, A. Bombrun, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6033–6036.

[233] F.-X. Felpin, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, E. Fouquet, O. Ibarguren, J. Laudien, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5191–5204.

[234] S. K. Suthar, S. Bansal, M. M. Alam, V. Jaiswal, A. Tiwari, A. Chaudhary, A. T. Alex, A. Joseph, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5281–5285.

[235] G. R. Clemo, J. C. Seaton, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2582–2584.

[236] C. P. Grugel, B. Breit, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9672–9676.

[237] L. L. W. Cheung, S. A. Styler, A. P. Dicks, *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 628–630.

[238] R. W. Saalfrank, B. Weiß, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2626–2634.

[239] W. Baker, W. D. Ollis, v. d. Poole, *J. Chem. Soc.* **1949**, 307–314.

[240] W. Schoeller, W. Schrauth, P. Goldacker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 1300–1312.

[241] W. K. Anderson, D. Bhattacharjee, D. M. Houston, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 119–127.

[242] I. Aviv, Z. Gross, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3995–4005.

[243] C. Retich, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *1*, 60–77.

[244] B. Morandi, J. Cheang, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3080–3081.

[245] M. Chakrabarty, T. Kundu, Y. Harigaya, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2069–2077.

[246] A. Seggio, G. Priem, F. Chevallier, F. Mongin, *Synthesis* **2009**, *2009*, 3617–3632.

[247] D. Dhanak, C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2181–2186.

[248] V. Diep, J. J. Dannenberg, R. W. Franck, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7907–7910.

[249] I. Medina-Mercado, E. O. Asomoza-Solís, E. Martínez-González, V. M. Ugalde-Saldívar, L. G. Ledesma-Olvera, J. E. Barquera-Lozada, V. Gómez-Vidales, J. Barroso-Flores, B. A. Frontana-Uribe, S. Porcel, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 634–642.

[250] M. S. Grant, H. R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2742–2744.

[251] N. Fu, G. S. Sauer, A. Saha, A. Loo, S. Lin, *Science* **2017**, *357*, 575–579.

[252] J. Wagger, J. Svete, B. Stanovnik, *Synthesis* **2008**, *9*, 1436–1442.

[253] T. Watsuji, S. Yamada, T. Yamabe, Y. Watanabe, T. Kato, T. Saito, K. Ueda, T. Beppu, *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *73*, 6159–6165.

[254] B. Yin, P. Huang, Y. Lu, L. Liu, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 606–610.

[255] N. Toworakajohnkun, M. Sukwattanasinitt, P. Rashatasakhon, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4149–4152.